

文章编号:1001-6880(2016)12-2030-06

高良姜二苯基庚烷类成分药理作用研究综述

赖伟勇,李海龙,谭银丰*

海南医学院药学院 海南省热带药用植物研究与开发重点实验室,海口 571101

摘要:高良姜是一种常用中药,含有丰富的二苯基庚烷类成分,药理学研究表明该类成分具有抗炎、抗氧化、抗菌、抗病毒、抗肿瘤等作用。本文对近年来针对高良姜中二苯基庚烷类成分的药理作用研究进行综述,为高良姜的进一步开发研究提供参考。

关键词:高良姜;二芳基庚烷类;药理作用

中图分类号:R285

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2016.12.031

Review on Pharmacological Activities of Diarylheptanoids from *Alpinia officinarum* Hance

LAI Wei-yong, LI Hai-long, TAN Yin-feng*

School of Pharmacy, Hainan Medical University, Hainan Provincial Key Laboratory of R&D of Tropical Herbs, Haikou 571101, China

Abstract: *Alpiniae officinarum* rhizoma has been used as a common traditional Chinese medicine and contains a variety of diarylheptanoids. These chemical constituents have various pharmacological activities including anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial, antiviral, antitumor, et al. For further exploitation and sustainable utilization of this medicine, the information about the studies on pharmacological activities of diarylheptanoids from *Alpinia officinarum* in recent years were summarized.

Key words: *Alpinia officinarum* Hance; diarylheptanoids; pharmacological activity

中药高良姜是姜科植物高良姜 *Alpinia officinarum* Hance 的干燥根茎,味辛性热,具有散寒止呕、温胃止痛的功效,临幊上广泛用于脘腹冷痛、胃寒呕吐、嗳气吞酸等症^[1]。有关高良姜化学成分的研究表明,高良姜中主要含有二苯基庚烷、黄酮、挥发油、苯丙素等类成分,其中二苯基庚烷类成分种类和含量均较为丰富^[2]。二苯基庚烷类化合物具有良好的生物活性,主要存在于姜科、桦木科植物中。二苯基庚烷类成分的代表性化合物姜黄素生物活性优越,具有很好的开发前景,但是较差的药代动力学属性限制了其在临幊上的应用。近年来国内外学者对高良姜二苯基庚烷类成分进行了深入研究,显示在抗炎、抗氧化、抗菌、抗病毒、抗肿瘤等方面表现出较好的药理活性。本文对近年来有关高良姜二苯基庚烷类成分的药理活性研究报道简要综述,为进一步开发研究高良姜整理思路,提供启发。

通过检索近年来有关高良姜二苯基庚烷类成分的药理作用研究报道,收集到以高良姜中 46 种二苯基庚烷类成分(其中含有 2 个二苯基庚烷二聚体,具体结构及编号见图 1)进行的药理活性研究,加以归类和总结,综述如下:

1 高良姜二苯基庚烷类成分药理活性

1.1 细胞毒活性

安宁等^[3,4]对从高良姜中分离得到的 19 个二苯基庚烷类化合物用 HepG2、SF-268、MCF-7 三种细胞通过 MTT 法进行了细胞毒活性筛选,以姜黄素为对照。结果化合物 2、23 显示出与姜黄素相当的细胞毒活性,其他化合物对三种细胞也有一定的细胞毒作用。初步推测了受试化合物的构效关系,认为庚烷链上的 α, β 不饱和酮可能是抗肿瘤活性的药效基团,不饱和度或共轭体系的加大有助于活性的增强,两端苯环上的取代基增多有助于活性增强。Yi S^[5]等对高良姜中分离得到的 17 个二苯基庚烷类化合物用 IMR-32 人成神经细胞瘤细胞系通过 MTT 法进行了细胞毒活性筛选,以顺铂为对照。结

收稿日期:2016-06-13 接受日期:2016-08-31

基金项目:海南省中药现代化项目(2015ZY06);国家自然科学基金(81560721);海南省重点科技计划(ZDXM 2015078)

* 通讯作者 Tel:86-898-66895337;E-mail:secondmessenger@163.com

果化合物 **2**、**7**、**18**、**26** 对 IMR-32 的 IC_{50} 相当, 在 0.11 ~ 0.93 μM 之间, 顺铂为 0.85 μM 。Zé T^[6] 等通过 MTS 法(内盐法)测试了 9 种高良姜二苯基庚烷类化合物对成神经细胞瘤 SH-SY5Y 细胞的细胞毒作用, 发现化合物 **36** 具有相对最小的 IC_{50} (约 9 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 对化合物 **36** 的细胞毒机制进行进一步研究, 结果显示该化合物可以影响细胞周期相关蛋白、细胞周期蛋白、CDKs、CDKIs 以及两种主要的凋亡相关家族 caspase 和 Bcl 2, 参与 SH-SY5Y 细胞 S 期停滞和凋亡过程, 此外, p53 蛋白随着转录激活因子 3(ATF3)的上调而增加表达。认为化合物 **36** 通过上调 ATF3 和稳定 p53 介导使细胞在 S 期停滞和凋亡。Keiichi T 等^[7] 研究了高良姜中 2 个二苯庚烷类成分(化合物 **2**、**25**)诱导人成神经细胞瘤凋亡的药

理作用及其机理, 研究结果认为该 2 个化合物可以通过作用于细胞凋亡蛋白-3(Caspases 3)和细胞凋亡蛋白-9(Caspases 9)诱导细胞核的萎缩和破碎, 产生明显的细胞毒活性。流式细胞分析结果发现抑制细胞 S 期的同时增加 G1 后期细胞的数量。此外, 化合物 **2** 在很低的浓度下(10^{-8} M)能显著诱导 NB-39 细胞轴突分支。Dan L 等^[8] 通过 MTT 法测试了 4 个高良姜二苯庚烷类成分和 2 个二苯基庚烷二聚体(**45**、**46**)对 HepG2、MCF-7、T98G、B16-F10 细胞系毒性, 结果化合物 **23** 显示相对最好的细胞毒活性, 且 IC_{50} 均低于阳性对照药 5-氟尿嘧啶(5-FU)。Hisashi M 等^[9] 报道从高良姜 80% 丙酮提取物中分离得到的 4 个二芳基庚烷类化合物, 对由茶碱诱导的大鼠 B16 黑素瘤 4A5 细胞黑素原生成的抑制作用, IC_{50}

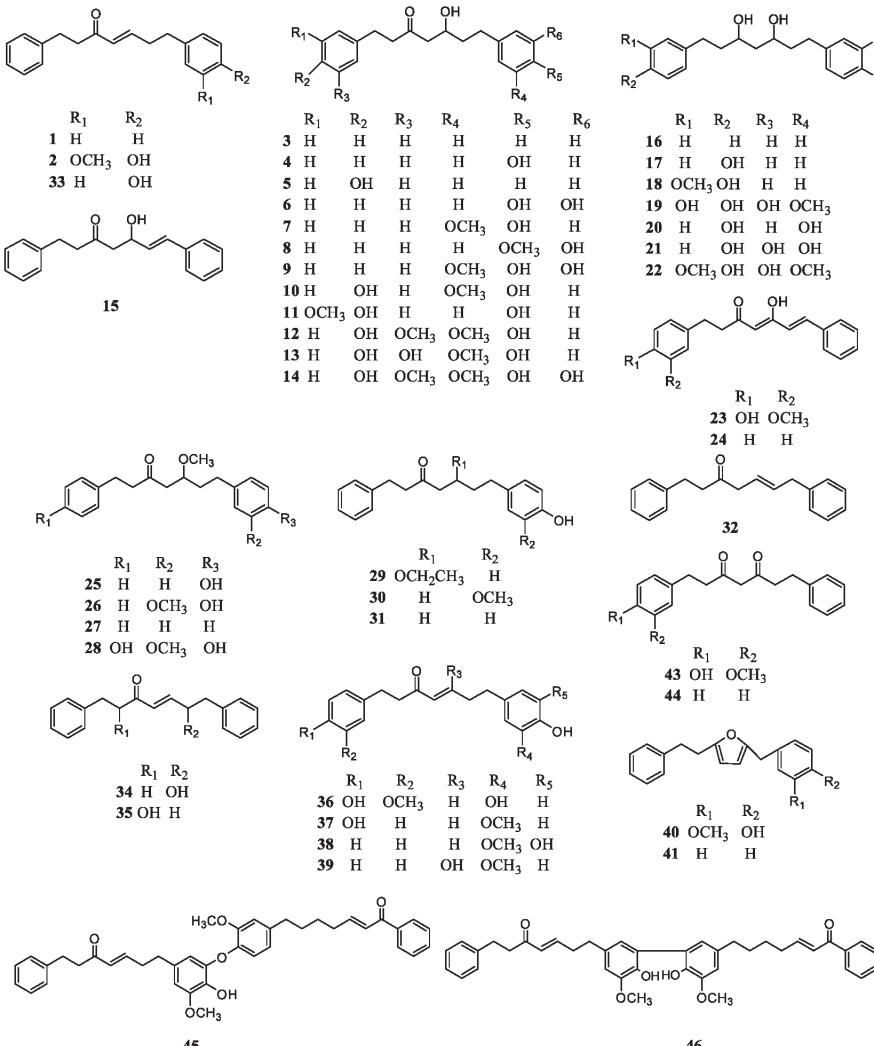


图 1 高良姜二苯基庚烷类化合物结构式

Fig. 1 Diarylheptanoids in *Alpiniae officinarum* rhizoma

为 10~48 μM, 分别为化合物 **3**、**2**、**7**、**16**, 其中化合物 **2** 抑制黑素生成作用最好, $IC_{50} = 10 \mu M$ 。从分子水平研究了化合物 **2** 的作用机制:主要是通过抑制酪氨酸酶 mRNA 的表达, 酪氨酸酶关联蛋白-1、酪氨酸酶关联蛋白-2 和转录因子实现的。同时认为 3-5 位的不饱和健是产生抑制黑素原生成的关键。但是 4 个化合物对 B16 黑素瘤 4A5 细胞的抑制作用不明显, 化合物 **3**、**7** IC_{50} 均 > 100 μM, 化合物 **2** 和 **16** 约为 60 μM。

Tomohito K 等^[10] 通过转录组分析研究 3 种高良姜二苯基庚烷化合物 (**26**、**2**、**7**) 对特定基因表达的作用, 3 种化合物能上调或下调人 B 类淋巴母细胞瘤细胞株 37 和 286 基因。该作用可能是以上三种化合物抗炎抗病毒细胞毒共同的作用机理。

1.2 抗炎活性

Fumiyuki K 等^[11,12] 报道 17 个二苯基庚烷类化合物的抗前列腺素和白介素的生物合成, 抑制 PG 合成酶与 5-脂氧合酶活性, 其中 6 个化合物由高良姜中分离获得, 另有 3 个其他文献报道高良姜中含有。通过构效关系分析认为含有邻苯二酚基团的二苯基庚烷类化合物最具有抑制 5-脂氧合酶活性, 益智酮甲抑制 PG 合成酶活性最强。Hwa JL 等^[13] 报道 6 个高良姜二苯基庚烷类化合物抑制 LPS 诱导巨噬细胞 RAW264.7 的 NO 生成。C-4 位的双键是活性所必须的。其中化合物 **1**、**19** 可以下调 iNOS 蛋白和 mRNA 的表达。Hisashi M 等^[14] 从高良姜中得到的 2 个二苯基庚烷化合物可以抑制 LPS 诱导的小鼠腹腔巨噬细胞 NO 生成, IC_{50} 分别为 33、62 μM, 通过测试从姜黄中分离得到的二苯庚烷化合物(其中 3 种高良姜中也含有)的抑制 NO 生成活性, 推测构效关系, 认为 1-7 位的双键或烯酮对该活性很重要。两个苯环上的甲氧基和羟基对活性并不重要, 但羟基甲基化会使活性降低。文章同时检测了高良姜素、pinobaksin、山柰素 3 种高良姜黄酮, 除高良姜素 IC_{50} 为 50 μM 外, 其它 2 种黄酮 IC_{50} 均大于 100 μM, 姜黄素 IC_{50} 为 11 μM。Premn Y 等^[15] 报道从高良姜分离得到的化合物 **2** 可以通过抑制丝裂原活化蛋白激酶、P44/42、NF-κB 等因子抑制炎症介质。Varsha SH 等^[16] 用从高良姜中分离得到的 3 个二苯基庚烷和 2 个黄酮分别以 10 mg/kg 剂量对角叉菜胶诱导的大鼠足趾肿胀进行干预, 发现化合物 **7** (DPHA) 和高良姜素能显著抑制注射角叉菜胶 3、5 h 后大鼠足趾肿胀度, 同时 DPPH 自由基清除作用显著。用薛

定谔分子建模软件进行分子对接研究, 能与 COX-2 很好的对接。

Ken Y 等^[17] 用 12-O-十四烷酰佛波醇-13-醋酸酯 (TPA) 诱导小鼠耳廓炎症肿胀, 通过高良姜甲醇提取物和从中分离得到的 7 个二苯基庚烷类化合物进行干预, 结果化合物 **33**、**26** 可以显著抑制 TPA 导致的小鼠耳肿胀, 50% 肿胀抑制剂量与阳性药吲哚美辛相当。文章同时通过 7,12 二甲基苯并(a)蒽 (DMBA) 和 TPA 两步促癌诱导小鼠皮肤乳头肿和肿瘤发生, 高良姜甲醇提取物进行干预, 结果表明高良姜甲醇提取物可以推迟小鼠皮肤的乳头肿发生, 在第 20 周时小鼠皮肤乳头肿发生率降低 85%, 减少皮肤肿瘤发生率。

1.3 抗氧化活性

安宁^[3] 等也对从高良姜中分离得到的 19 个二苯基庚烷类化合物进行了抗氧化活性筛选。通过二苯代苦味肼 (DPPH) 清除实验和 Fe^{2+} -半胱氨酸诱导大鼠肝微粒体脂质过氧化终产物 MDA 含量测定 2 种方法对二苯基庚烷类化合物的抗氧化能力进行评价。结果除化合物 **3**、**1**、**24** 未显示任何抗氧化活性外, 其他二苯基庚烷类成分均具有一定的 DPPH 自由基清除和抑制 MDA 生成作用, 且呈剂量依赖关系。沈健等^[18] 用维生素 C 诱发肝微粒体脂质过氧化的方法测定 4 个高良姜二苯基庚烷类化合物 (**1**、**2**、**7**、**26**) 的抗氧化活性, 除化合物 **1** 外, 其他化合物均显示中等强度的抗脂质过氧化作用 (IC_{50} : 2.36~7.60 μM)。

1.4 抗病毒活性

Rie S 报道了^[19] 从高良姜中分离得到的 10 个二苯基庚烷类化合物 (**1**、**2**、**3**、**4**、**7**、**16**、**25**、**26**、**27**、**33**) 抗流感病毒 A/PR/8/34 (H1N1) 作用, 用犬肾上皮细胞系 (MDCK cells) 培养 A/PR/8/34 流感病毒, 分别测定各化合物 50% 抑制病毒浓度 (EC_{50})、50% 细胞毒浓度 (CC_{50})、最大非细胞毒浓度 (MNCC), 结果各化合物的 EC_{50} 明显小于 CC_{50} , 其中化合物 **2**、**4** 显示较好的抗病毒活性, EC_{50} 分别为 $2.9 \pm 0.3 \mu g/mL$ 和 $0.7 \pm 0.3 \mu g/mL$, 优于阳性对照药利巴韦林。Rie S 等^[20] 继续研究化合物 **2**、**4** 的体内和体外抗流感病毒活性。结果化合物 **2** 在剂量 100 mg/kg 时能够显著降低流感病毒感染大鼠的体重下降和延长其存活时间, 同时检测了对 B/Singapore/222/79 等 7 种流感病毒株的体外抑制作用, 均显示具有抗病毒作用, 而且该化合物能够对抗耐奥司他韦耐药病毒

株 A/PR/8/34(H1N1)所致感染,这种抗病毒作用主要是通过抑制病毒信使 RNA 的表达实现的,而化合物 4 则无此作用。该课题组还对^[21]上述 10 个二芳基庚烷类化合物中的 9 个进行了多种病毒的抗病毒作用筛选。采用台盼蓝不相容分析测定方法,针对呼吸道合胞体病毒、脊髓灰质炎病毒、麻疹病毒和单纯性疱疹病毒进行了抗病毒试验。结果,这 9 种二苯基庚烷类化合物都表现出抗脊髓灰质炎病毒和麻疹病毒的药理作用,其中 7 种二苯基庚烷类化合物同时具有对抗呼吸道合胞体病毒的作用。

1.5 抗菌活性

Zhang BB 等^[22]从高良姜的乙醇提取物中分离得到了 3 个新的(32、38、42)和 10 个已知的(1、2、3、4、7、25、26、23、44、15)二芳基庚烷类化合物,用该 13 个化合物对 2 种幽门螺旋杆菌 Hp-Sydney 和 Hp-F44 进行抑菌活性筛选,发现它们都具有对抗幽门螺旋杆菌的药理活性,最低抑菌浓度(MICs)分别为 9~20 μg/mL、25~47 μg/mL,其中化合物 42、32 分别对 Hp-Sydney 和 Hp-F44 的 MICs 最低。Krishnan S 等^[23]考察了高良姜中二苯基庚烷类化合物 5-羟基-7-(4"-羟基-3"-甲氧基苯基)-1-苯基-3-庚酮(5)对从临床分离得到的 21 种致病性大肠杆菌的抑菌活性,以及对抗由细菌脂多糖诱导的炎性反应。结果该化合物表现出很好的抗菌和抗炎活性。其作用机制主要是该化合物能够与细菌 DNA 促旋酶的 A 副族相互作用,从而达到抗菌抗炎的双重治疗效果。吕玮^[24]考察了从高良姜中分离得到的 3 个二苯基庚烷化合物(33、5、18)的抗白色念珠菌活性,结果化合物 33 活力最强,最低抑菌浓度为 0.1~1 mg/mL,抗菌效价约为 5 mg/mL 特比萘芬的 57.1%。与从高良姜中分离得到的 3 个黄酮类化合物相比,3 个二苯基庚烷化合物的抑制白色念珠菌作用略强。Varsha SH 等报道^[25]4 个高良姜二苯基庚烷化合物(1、3、7、30)及其 1 个衍生物的抗结核活力:离体和活体外抑制休眠期结核分支杆菌 H37Ra 的 IC₅₀ 分别为 0.34~47.69 μM 和 0.13~22.91 μM,对休眠期牛结核分支杆菌亦有一定的抑制作用。但这些抑菌作用与阳性药异烟肼和利福平相比作用强度尚有较大差距。邓亦峰等^[26]对具有抑菌作用的高良姜提取物 I 进行进一步分离,分离出辣味成分提取物 III(HPLC 检测主要为化合物 7)和剩下的不含辣味成分的提取物 II,对三种提取物抗菌作用进行评价和比较。结果表明,高良姜提取物 I 和 II 以抑菌圈

直径、最低抑菌浓度(MIC)和最低杀菌浓度(MBC)评价,对金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、白色念珠菌均有较强的抑菌杀菌作用,且作用相当,而提取物 III 的抗菌作用相对较弱。认为以化合物 7 为代表的辣味成分不是高良姜抗菌的主要成分。该文对二苯基庚烷类化合物的抗菌作用并未直接试验,以人的感官划分辣味成分,对提取物 II 含有的化合物类型及辣味成分与二苯基庚烷类化合物的关系尚需进一步研究。

1.6 其他药理活性

1.6.1 促神经分化增生

Tang G 等^[27]报道 9 个二苯基庚烷类化合物(33、2、24、3、4、7、29、6、15)潜在的促进神经分化和增生作用,4~8 μM 诱导不同的成神经纤维瘤 Neuro-2a 细胞分化为类神经元形态,促进体外培养海马神经元的轴突-树突两极分化。Keiichi T 等^[7]在进行细胞毒实验研究中也发现了 2 号化合物在较低的浓度下(10⁻⁸ M)能显著诱导 NB-39 细胞轴突分支。

1.6.2 止呕

Ze T 等^[28]报道 5 个二苯基庚烷类化合物(4、17、18、10、11)对硫酸铜诱导的小鸡呕吐抑制作用,其中化合物 4 作用最强,20 mg/kg 剂量下呕吐抑制率达 71.0%。

1.6.3 血小板活化因子(PAF)拮抗作用

Fan GJ 等报道^[29]从高良姜中分离鉴定得到 3 种二苯基庚烷类化合物(27、33、34),测得其对 PAF 结合拮抗活性 IC₅₀ 分别为 1.6、5.0、1.3 μM。

1.6.4 抗雄性激素

Kim Y 等^[30]报道 4 个高良姜二苯基庚烷类化合物(1、3、7、4)对大鼠前列腺组织匀浆中 5α-还原酶活性抑制作用,4 个化合物均显示一定的抑制作用(IC₅₀:220~390 μM),比姜黄素(IC₅₀>1000 μM)效果更好,与阳性药非那雄胺(IC₅₀=0.1 μM)相比,尚有一定差距。提示高良姜二苯基庚烷化合物具有潜在的抗前列腺增生作用。

2 总结与展望

综上所述,高良姜含有的二苯基庚烷类化合物种类较多,活性广泛。从文献数量和受试化合物数量来看,目前对高良姜二苯基庚烷药理活性研究主要是细胞毒-抗肿瘤活性、抗炎活性、抗菌活性。细胞毒活性研究中发现化合物 2、27 对 HepG2、SF-268、MCF-7 等 3 种肿瘤细胞的 IC₅₀ 接近,提示高良

姜二苯基庚烷化合物可能在抗肿瘤活性开发方面有一定的潜力。高良姜二苯基庚烷类成分显示的良好抗炎、抗菌作用,尤其是文献23中化合物5对从临床分离得到的21种致病性大肠杆菌的抑菌活性,印证了高良姜在临幊上针对胃肠道疾病的传统应用,此外也有文献报道高良姜中高良姜素与抗生素联合应用针对耐 β -内酰胺类抗生素的金黄色酿脓葡萄菌所产生协同抗菌效应^[31],建议对高良姜治疗胃肠道疾病的物质基础和作用机制进行深入的研究。姜黄素因吸收差、生物利用度低等缺点尚未开放成药物,同为二苯基庚烷类化合物,建议对高良姜二苯基庚烷类成分进行相应的药代动力学研究,为进一步的开发利用奠定基础。

参考文献

- 1 Chinese Pharmacopoeia Commission (国家药典委员会). Pharmacopoeia of the People's Republic of China (中华人民共和国药典). Beijing: China Medical Science Press, 2015. Vol I, 287.
- 2 Li HF(李洪福), et al. Advances in studies on chemical constituents in *Alpiniae officinarum Rhizoma* and their pharmacological activities. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2014, 20:236-244.
- 3 An N(安宁). Studies on the chemical constituents of *Alpinia officinarum* Hance. D. Beijing: Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences(中国协和医科大学,中国医学科学院), PhD. 2006.
- 4 An N, et al. Diarylheptanoids from the rhizomes of *Alpinia officinarum* and their anticancer activity. *Fitoterapia*, 2008, 79:27-31.
- 5 Sun Y, et al. New cytotoxic diarylheptanoids from the Rhizomes of *Alpinia officinarum*. *Planta Med*, 2008, 74:427-431.
- 6 Tian Z, et al. Cytotoxic diarylheptanoid induces cell cycle arrest and apoptosis via increasing ATF3 and stabilizing p53 in SH-SY5Y cells. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 63: 1131-1139.
- 7 Tabata K, et al. Diarylheptanoids derived from *Alpinia officinarum* induce apoptosis, S-phase arrest and differentiation in human neuroblastoma cells. *Anticancer Res*, 2009, 29: 4981-4988.
- 8 Liu D, et al. New cytotoxic diarylheptanoids from the rhizomes of *Alpinia officinarum* Hance. *Fitoterapia*, 2014, 96: 76-80.
- 9 Matsuda H, et al. Melanogenesis inhibitors from the rhizomes of *Alpinia officinarum* in B16 melanoma cells. *Bioorgan Med Chem*, 2009, 17:6048-6053.
- 10 Kakegawa T, et al. Diarylheptanoids from *Alpinia officinarum* cause distinct but overlapping effects on the translatome of B lymphoblastoid cells. *Evidence-Based Complement Alter Med*, 2014, 204797.
- 11 Kiuchi F, et al. Inhibitors of prostaglandin biosynthesis from *Alpinia officinarum*. *Chem Pharm Bull*, 1982, 30:2279-2282.
- 12 Kiuchi F, et al. Inhibition of prostaglandin and leukotriene biosynthesis by gingerols and diarylheptanoids. *Chem Pharm Bull*, 1992, 40:387-391.
- 13 Lee HJ, et al. Suppression of inducible nitric oxide synthase expression by diarylheptanoids from *Alpinia officinarum*. *Planta Med*, 2006, 72:68-71.
- 14 Matsuda H, et al. Inhibitors from the rhizomes of *Alpinia officinarum* on production of nitric oxide in lipopolysaccharide-activated macrophages and the structural requirements of diarylheptanoids for the activity. *Bioorgan Med Chem*, 2006, 14: 138-142.
- 15 Yadav PN, et al. A diarylheptanoid from lesser galangal (*Alpinia officinarum*) inhibits proinflammatory mediators via inhibition of mitogen-activated protein kinase, p44/42, and transcription factor nuclear factor- κ B. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 305:925-931.
- 16 Honmore VS, et al. Isolates of *Alpinia officinarum* Hance as COX-2 inhibitors: Evidence from anti-inflammatory, antioxidant and molecular docking studies. *Int Immunopharmacol*, 2016, 33:8-17.
- 17 Yasukawa K, et al. Inhibitory effect of the rhizomes of *Alpinia officinarum* on TPA-induced inflammation and tumor promotion in two-stage carcinogenesis in mouse skin. *J Nat Med*, 2008, 62:374-378.
- 18 Shen J(沈健), et al. The antioxidative constituents of rhizomes of *Alpinia officinarum*. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 1997, 10:33-36.
- 19 Sawamura R, et al. Antiviral activities of diarylheptanoids against influenza virus *in vitro*. *J Nat Med*, 2010, 64:117-120.
- 20 Sawamura R, et al. *In vitro* and *in vivo* anti-influenza virus activity of diarylheptanoids isolated from *Alpinia officinarum*. *Antiviral Chem Chemother*, 2010, 21:33-41.
- 21 Konno K, et al. Antiviral activities of diarylheptanoids isolated from *Alpinia officinarum* against respiratory syncytial virus, poliovirus, measles virus, and herpes simplex virus type 1 *in vitro*. *Nat Prod Commun*, 2011, 6:1881-1884.
- 22 Zhang BB, et al. Three new antibacterial active diarylheptanoids from *Alpinia officinarum*. *Fitoterapia*, 2010, 81: 948-952.