

文章编号:1001-6880(2018)Suppl-0238-05

天然多酚类化合物最新药理学研究进展

崔晓霞,张力*

中国医学科学院北京协和医院,北京,100730

摘要:天然多酚类化合物广泛存在于自然界中,是一类含氧杂环的有机化合物,多富含于人类日常生活密切相关的食物、蔬菜及水果中,具有多种生理活性,如抗氧化、抗动脉粥样硬化、抗感染、抗肿瘤及抗骨质疏松。天然多酚类化合物对于维持机体内稳态以及对某些疾病的预防和治疗作用受到了世人的关注,是天然药物中重要的活性组成部分。但由于多酚类化合物在人体代谢过程中也会有相应的毒副作用,这可能会对临床使用产生限制。故需对多酚类化合物的安全性进行试验和评估,以确定其相应的安全剂量。

关键词:天然多酚类;化合物;药理学;抗肿瘤

中图分类号:R-1

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2018.S.038

Advances on Pharmacological Studies of Natural Polyphenols

CUI Xiao-xia,ZHANG Li*

Department of Respiratory Medicine,Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

Abstract: Natural polyphenols are a kind of organic compounds containing oxygen heterocycles, which are widely distributed in nature word. They are rich in foods, vegetables and fruits closely related to human daily life and have a variety of physiological activities, such as anti-oxidation, anti-atherosclerosis, anti-infection, anti-tumor and anti-osteoporosi. Natural polyphenols have attracted worldwide attention in maintaining homeostasis and preventing and treating certain diseases. They are important active components of natural medicines. However, polyphenols have some toxic and side effects in the process of human metabolism, which may restrict clinical use. Therefore, the safety of polyphenol compounds should be tested and evaluated to determine the corresponding safe dose.

Key words:natural polyphenols;chemical compound;pharmacology;antineoplastic agents

天然多酚类化合物广泛存在于自然界中,是一类含氧杂环有机化合物,多存在于高等植物中,富含有于人类日常生活密切相关的食物、蔬菜及水果中,具有多种生理活性,如抗氧化、抗动脉粥样硬化、抗感染、抗肿瘤及抗骨质疏松作用,有的还具有类雌激素样作用。天然多酚类化合物对于维持机体内稳态以及对某些疾病的预防和治疗作用受到了世人的关注,是天然药物中重要的活性组成部分。

天然多酚类化合物的药理活性主要体现在以下几个方面:①影响机体心血管系统的功能^[1];②抗炎作用及提高机体免疫力^[2];③肝脏解毒作用^[3];④类雌激素样作用^[4];⑤抗菌及抗病毒作用^[5];⑥抗自由基、抗氧化作用^[6]。

但由于多酚类化合物在人体代谢过程中也会有相应的毒副作用,这可能会限制其在临幊上进行治

疗/预防的作用。故需要对多酚类化合物的安全性进行试验和评估,以确定其相应的安全剂量。

1 厚朴

厚朴为木兰科植物厚朴(*Magnolia officinalis* Rehd. et Wils.)或凹叶厚朴(*Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. Var. *biloba* Rehd. et Wils.)的干燥树皮、根皮及枝皮。厚朴苦、辛、温,能燥湿,行气,消积,平喘。可用于湿阻中焦,肠胃积滞,痰饮喘咳。首载于《神农本草经》:“主中风伤寒,头痛”,列为中品。

现代中药中,厚朴配伍其它中药在临幊上应用很广泛,开胸顺气丸、藿香正气丸、木香顺气丸、鳖甲煎胶囊、保济丸、金薏排石颗粒剂、午时茶胶囊、香砂养胃丸、舒肝丸等传统中药中均以厚朴为主药。

我国古代医书也广泛提及厚朴。如厚朴为消除胀满的要药。李杲曰:“厚朴苦能下气,故泄实满;温能益气,故散湿满”。《中药八百种详解》曰:“厚朴苦能下气,辛能无形之气滞。凡食积停留,气滞不

通,胸腹胀痛,大便秘结……均可用之”。《医学衷中参西录》曰其:“治胃气上逆,恶心呕秽,胃气郁结胀满疼痛”。厚朴用于消胀除满极少单用,常配合其他药物以达到有的放矢。厚朴还可下气宽中,消积导滞,配合运用,可消导各种积滞。朱震亨曰:“厚朴,气药也。温而能散,消胃中之实也”。《本草经疏》谓其“气味辛温,性复大热,其功长于泄结散满,温暖脾胃,一切饮食停积,气壅暴胀,与夫冷气、逆气、积年冷气人腹,……腹痛泄泻及脾胃状实之人……诚为要药。然而性专消导,散而不收,略无补益之功”。若热结便秘者,配大黄、芒硝、枳实,以达峻下热结,消积导滞之效,即《伤寒论》大承气汤;与大黄、枳实同用,如《金匮要略》厚朴三物汤,可缓下热结。厚朴能燥湿消痰,下气平喘。王好古曰:厚朴“主肺气胀满,膨而喘咳”。《中药八百种详解》曰其“治痰饮阻肺,肺气不降的咳喘,此也属燥湿化痰、下气降逆之功”。

综上,厚朴是我国传统医学中的一味要药,有着悠久的使用历史,安全性良好。

2 白藜芦醇

2.1 药物背景

白藜芦醇(又称芪三酚)是在多种浆果、坚果、葡萄和其他植物来源(包括传统亚洲药物)中发现的小多酚化合物。阴阳莲的根部含有最高浓度的白藜芦醇,并已用于传统日本和中国药物治疗皮炎、细菌感染和炎症。尽管白藜芦醇主要是以顺式和反式异构体形式存在的多酚,但是反式白藜芦醇是在膳食来源和补充剂中发现的主要形式。至今为止,白藜芦醇被发现具有抗氧化、抗炎、抗衰老、抗癌等多种功效。报告表明,白藜芦醇通过直接和间接的行为激活SIRT1来进行作用^[7]。

越来越多的临床前研究结果表明,白藜芦醇是一种膳食多酚,有益于健康且可防止各种医疗状况和年龄相关的并发症。

2.2 安全性研究

相关文献报道,动物模型和临床研究已经证实白藜芦醇通常具有良好的耐受性,并观察到药效的剂量范围很广(每天从0.5至5 g)^[8]。动物对白藜芦醇的不良反应包括肾毒性,而最常见的毒性是胃肠道反应,特别是腹泻,恶心和腹痛。但是所有这些不良反应均只发生在每天服用超过1 g白藜芦醇的个体中^[9]。然而,白藜芦醇虽然在动物中普遍耐

受,但当给予高剂量时,白藜芦醇可以表现出严重的副作用。

2017年2月1日,Science Translational Medicine杂志编辑推荐了Moussa等人的二期临床实验报告。近年来,白藜芦醇因在某些动物试验中表现出延长寿命和抗神经退行性疾病的效果而深受关注。一般认为其药效可能是通过激活NAD依赖的组蛋白去乙酰酶(Sirtuin 1)影响转录调节而实现的。目前,仍在研究白藜芦醇是否对人类健康或衰老有任何影响。总共有119个轻度或中度AD患者参加了52周口服白藜芦醇的实验,剂量依次从500~1000 mg递增,每天两次,对照组用安慰剂。患者一般耐受良好,个别副作用主要为恶心、腹泻和体重减轻。虽然白藜芦醇目前已在近千名患者中尝试了30项临床研究。迄今为止,大多数临床试验是在小样本量,大剂量水平范围和研究的不同人群和群体下进行的。因此,对特定人群的特定剂量的白藜芦醇建立特定范围的安全性/有效性是困难的^[8]。目前,需要对白藜芦醇进行更多的临床研究,以确定其最小有效剂量、使用频率以及对特定目标人群的剂量的安全性和有效性。

3 姜黄素

3.1 药物背景

姜黄素是从姜科、天南星科中的一些植物的根茎中提取的一种化学成分,其中,姜黄约含3%~6%,是植物界很稀少的具有二酮的色素,为二酮类化合物。中药姜黄具有很多功效,其活性成分是姜黄素,为去甲氧基姜黄素和双去甲氧基姜黄素。

姜黄素已经进入临床III期实验^[10]。目前,正在开发涉及吉西他滨,姜黄素和Celebrex治疗转移性结肠癌或晚期胰腺癌患者的两项III期临床试验,且姜黄素的许多药理活性如抗癌,抗类风湿关节炎和抗阿尔茨海默病均已经在临床试验中进行研究。

许多研究表明,姜黄素含有大量的分子靶点,如生长因子,转录因子和其他与姜黄素的生化和分子级联相关的分子^[11]。

根据以往的研究表明,姜黄素的低毒性和人体良好的耐受性,是治疗或预防癌症,炎症,血液疾病等的潜在药物(单独或与现有治疗相结合)。但由于其生物利用度差成为了目前急需解决的问题,需要进一步的临床试验来评估姜黄素的最佳剂量,合适剂型和给药途径^[12]。

3.2 安全性研究

在 Lao 等人^[13]的试验中,24 名健康志愿者口服 500、12 000 mg 姜黄素标准化粉末提取物,剂量逐渐增加,给药姜黄素后 72 h 后进行安全性评价。其中 7 名志愿者在 1 级时经历了轻微毒性(腹泻,头痛,皮疹和黄色粪便),这些结果表明表现的毒性似乎与剂量相关性不大。只有在 10 000 mg 或 12 000 mg 的剂量下,两名志愿者使用高效液相色谱法检测到低浓度的姜黄素,而其他志愿者未检测到姜黄素。这项研究中,在单次口服剂量高达 12 000 mg 姜黄素时,发现志愿者的耐受性良好。由此,未来的临床研究需要确定一个确定的最大耐受剂量为随后的研究。

Cheng 等^[14]进行了一项前瞻性阶段 I 研究,由此评估的姜黄素毒理学。试验的 25 名患有 5 种高危病症(最近切除的膀胱癌,子宫颈上皮内瘤,砷皮肤博文氏病,口腔粘膜白斑和胃的肠化生)或恶变前病变之一。姜黄素开始的剂量为 500 mg/天,如果没有毒性或毒性低于 2 级,则剂量依次增加 1 000、2 000、4 000、8 000、12 000 mg/天的水平。口服姜黄素 3 个月。最后,在剂量高达 8 000 mg/天时未发现与治疗有关的毒性。此外,在 3 个月的姜黄素治疗后患者中观察到组织学改善。

从这两项研究中,可以得出结论,姜黄素在健康志愿者或高风险患者中安全且耐受性良好。

4 茶多酚

4.1 药物背景

表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG)是绿茶和原花青素中主要和最显着的多酚,已经显示出通过不同途径起作用的许多健康促进作用,如抗氧化剂,抗炎剂和抗动脉粥样硬化剂,显示出基因表达活性,因子介导的途径,丝裂原活化的蛋白激酶依赖性途径,泛素/蛋白酶体降解途径,以及引发淀粉样蛋白重塑活性。

已经证明 EGCG 促进培养的癌细胞中的细胞凋亡,抑制血管内皮生长因子活性,减少血管生成并抑制肿瘤转化^[15]。研究表明,表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)也通过竞争进入其活性位点来抑制受体酪氨酸激酶(PI3K, Akt, PTEN)的激酶活性^[16]。

4.2 安全性研究

在 Isbrucker 等^[17]的致畸性研究中,大鼠在 200、500 mg/kg/天的剂量下表现出对皮下注射

EGCG 的耐受性差。在这些剂量给药后注意到有明显的毒性迹象(不良的全身情况,毛发竖立,蹲伏姿势),并且在第一次给药后发现以 500 mg/kg/天剂量给药的八只动物中的六只死亡,在这些动物的注射区域观察到大面积的坏死组织。在 200 mg/kg/天组的五只动物中,组织学显示严重的肝细胞坏死和肾小管退化。

Isbrucker 等^[18]还对 EGCG 的真皮毒性进行研究。研究结果表明:递送 2 000 mg EGCG 制剂/kg 的口服剂量对大鼠是致死的;而 200 mg EGCG /kg 的剂量不引起毒性。在高达 500 mg /kg/ 天的剂量下,EGCG 制剂对大鼠的饮食给药 13 周是无毒的。同样,当分开剂量给予预先喂食的狗 500 mg EGCG 制剂/kg/天时,未观察到不良作用。从这些研究中,建立了 500 mg EGCG 制剂/kg/天的未观察到的不良作用水平。在 Clinical trial 上可检索到 61 项和 EGCG 相关的临床实验,主要包括女性美容的面部痤疮、治疗肿瘤和化疗增敏等。

5 染木料素

5.1 药物背景

染料木黄酮是一些豆科植物中发现的植物雌激素,尤其是大豆。植物雌激素是非甾族化合物,雌激素化合物在许多植物中天然存在。在植物中,几乎所有的染料木黄酮都与糖分子结合,这种染料木黄酮-糖复合物被称为染料木苷。染料木黄酮和染料木苷在许多食品中发现,尤其是豆制品。最常见的染料木黄酮来源是大豆基食品,如大豆奶酪或大豆饮料(即豆奶和大豆饮料)。已显示成熟大豆中染料木黄酮的含量范围为 5.6 至 276 mg /100 g,平均含量为 81 mg /100 g。

染料木素的结构类似于内源性雌激素的结构^[19],并且它具有与 a 和 b 雌激素受体结合的能力,但是具有比雌二醇低得多的亲和力。染料木黄酮可以与雌二醇竞争结合雌激素 b 受体,一旦与受体结合可以增加雌激素应答基因的表达。

目前,许多体外细胞培养研究已经报道染料木黄酮是可导致染色体断裂,DNA 损伤甚至诱变。与体内研究相比,通常显示出阴性遗传毒性结果^[20]。

5.2 安全性研究

Michael McClain 等^[21]对染木料素的急性毒性研究结果表明,染木料素具有低毒性。在剂量高达 500 mg/kg/天的三次重复剂量安全性研究中,染料

木黄酮耐受性良好。在所有的研究中,观察到 500 mg/kg /天的食物消耗和体重增加减少。主要的血液学结果是在 500 mg/kg /天时红细胞参数降低,网织红细胞代偿性增加。

这些研究中几乎所有与治疗有关的发现与染料木黄酮作为植物雌激素的雌激素特性有关,并且预期会与具有雌激素活性的化合物发生。激素相关的变化被认为是功能性的,因此没有不利影响。

此外,这些研究中的大部分发现仅限于 500 mg/kg /天的高剂量。在 50 mg/kg /天观察到的少数发现相对较小,鉴于效果的功能性质,被认为不是不利影响。最小胆管增殖的发病率增加和 γ 谷氨酰转移酶略有增加表明在 500 mg/kg /天的高剂量时肝脏有轻度的肝脏效应。基于存在 500 mg/kg /天的轻度肝效应,染料木黄酮的未观察到的不良作用水平(NOAEL)被认为是 50 mg/kg /天。

Michael McClain 等^[22]还对染木料素的基因遗传毒性进行研究。在 Moro 小鼠,RAIf 大鼠和 Wistar 大鼠中进行三个独立的体内微核试验。MORO 雄性和雌性小鼠以高达 20 mg/kg /天的剂量口服治疗 14 天。RAIf 和 Wistar 雄性和雌性大鼠以高达 2 000 mg/kg 的剂量口服治疗,而在治疗中的小鼠或大鼠中没有增加微核。由此得出的结论是,染料木黄酮在小鼠和大鼠微核试验中,或在鼠伤寒沙门氏菌试验中没有诱变或体内致突变或致突变的作用。

染料木黄酮对细菌系统中的突变作用一律显示为阴性。然而,在体外实验时,染木料素体外在几种哺乳动物系统中发生致突变。正如以上研究所证实的,即使在高达 2 000 mg/kg 的剂量下,在体内微核试验中也没有证据表明遗传毒性。试验中,在大鼠中没有观察到的突变作用,其染料木黄酮在血浆中的水平大大超过在亚洲人群的血浆中观察到的水平,表明对于预期的人类的约 50 mg /天将存在广泛的安全边缘。另外,拓扑异构酶 II 类药物的作用模式通常被认为是基于阈值的过程。因此,染料木黄酮不太可能在体内造成相关的遗传毒性风险。在 clinical trial 上可检索到 62 项和 genistein 相关的临床实验,主要为肿瘤相关,如前列腺癌、乳腺癌、结直肠癌等。

6 总结

天然多酚类化合物具有多种生理活性,如抗氧化、抗动脉粥样硬化、抗感染、抗肿瘤及抗骨质疏松

作用,有的还具有类雌激素样作用。目前,姜黄素、染木料素、茶多酚、白藜芦醇等天然多酚化合物已经广泛地被研究其抗肿瘤等方面的特性。安全性较好,但还需要进一步的临床实验确证。

参考文献

- Aviram M, et al. Wine flavonoids protect against ldl oxidation and atherosclerosis [J]. *Ann N Y Acad Sci* 2002, 957: 146-161.
- Chung CP, et al. Pharmacological effects of methanolic extract from the root of scutellaria baicalensis and its flavonoids on human gingival fibroblast [J]. *Planta Med*, 1995, 61: 150-153.
- Wang, Y, et al. (-)-Epigallocatechin-3-gallate protects mice from concanavalin a-induced hepatitis through suppressing immune-mediated liver injury[J]. *Clin Exp Immunol*, 2006, 145:485.
- Arjmandi BH, et al. Soy isoflavones' osteoprotective role in postmenopausal women: mechanism of action[J]. *J Nutr Biochem*, 2002, 13:130.
- Baldridge GD, et al. Alfalfa (medicago sativa l.) resistance to the root-lesion nematode, pratylenchus penetrans; defense-response gene mrna and isoflavanoid phytoalexin levels in roots [J]. *Plant Mol Biol*, 1998, 38:999-1010.
- Morel I, et al. Role of flavonoids and iron chelation in antioxidant action[J]. *Method Enzymol*, 1994, 234:437-443.
- Cantó C, et al. Interdependence of ampk and sirt1 for metabolic adaptation to fasting and exercise in skeletal muscle [J]. *Cell Metab*, 2010, 11:213-219.
- Novelle MG, et al. Resveratrol supplementation: where are we now and where should we go? [J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 21:1.
- Patel KR, et al. Clinical trials of resveratrol [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1215:161.
- Estrela JM, et al. Polyphenolic phytochemicals in cancer prevention and therapy: bioavailability versus bioefficacy [J]. *J Med Chem*, 2017, 60:9413-9436.
- Yang C, et al. Advances in clinical study of curcumin [J]. *Curr Pharm Design*, 2013, 19:1966-73.
- Goel A, et al. Curcumin as "curecumin": from kitchen to clinic [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75:787.
- Lao CD, et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation. [J]. *BMC Complem Altern M*, 2006, 6(1):10.
- Cheng AL, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. [J]. *Anticancer Res*, 2001, 21:2895-2900.

(下转第 162 页)