

人发生的致死性肝中毒可能与服用含卡瓦胡椒的草药制品有关,部分国家因此禁售。作者研究了卡瓦胡椒中 3 种内酯,即去甲氧基醉椒素(desmethoxyyangonin)、麻醉椒苦素(methysticin)、醉椒素(yangonin)和该植物根乙醇提取物在药物代谢酶作用下是否存在肝毒性。

试验选用人淋巴母细胞 MCL-5[已用 5 种在代谢毒性上有重要作用的药物代谢酶人 P450(CYP 1A1、1A2、2A6、2E1、3A4)和环氧化物水解酶稳定转染],并以源于 MCL-5 的 cH2 细胞为对照(仅含少量内源性 CYP1A)。上述细胞株与 3 种卡瓦胡椒内酯、乙醇提取物和阳性对照药 4-(甲基亚硝胺)-1-(3-吡啶)-1-丁酮,NNK)培养 72 h 后,用均相荧光

测试系统(随着细胞消耗氧而荧光增强)检测细胞生长和死亡情况。结果显示卡瓦胡椒的 4 种试药对 MCL-5 和 cH2 细胞具有不同程度的毒性作用,IC₅₀($\mu\text{mol/L}$)约为 15~50 $\mu\text{g/mL}$ 。麻醉椒苦素 100 $\mu\text{mol/L}$ 时仅使 2 种细胞减少 40%,提示 MCL-5 和 cH2 细胞对卡瓦胡椒的各种试药有相同的敏感性。在该试验中观察到的细胞毒性可能是由卡瓦胡椒化合物本身引起的,而不是由上述 6 种药物代谢酶催化的代谢产物产生的,即体外试验未发现卡瓦胡椒通过这些酶激活有毒代谢物。但在体内,卡瓦胡椒有可能通过 P450 或通过 MCL-5 细胞中未表达的酶,及其他代谢途径激活有毒代谢物。

(叶小弟摘 郑高利校)

生物技术

029 用东北红豆杉愈伤组织培养物生产具生物活性的紫杉烷 [英]/Bai J...//J Nat Prod.-2004,67(1).-58~63

作者以改良的 Gamborg's B5 固体介质为培养基对东北红豆杉 *Taxus cuspidata* 愈伤组织进行了培养,并对培养物中的紫杉烷类进行了分析。

以该植物嫩枝诱导愈伤组织。诱导和培养条件:改良的 Gamborg's B5 培养基含维生素、蔗糖与 0.5 mg/L NAA(在此生长的培养物为 CR-5)或与 1.0 mg/L NAA 和 0.3 mg/L KTOS(促进细胞生长的寡糖混合物)(培养物为 CR-6)。培养基用 0.1 mol/L 氢氧化钠调 pH 至 5.8 后,加 10 g/L 琼脂,高压灭菌。将愈伤组织移至上述培养基,于暗处、25℃下培养 30~40 天,然后在相同条件下多次传代培养,每次 60 天。达到稳定状态后,将培养了 8 代的部分 CR-5 在补充了 100 $\mu\text{mol/L}$ 茉莉酮酸甲酯的原培养基中继续培养,采集愈伤组织进行分析。结果显示,与在含高浓度

NAA 或其他调节剂(如 2,4-D 和 4-Cl IAA)培养基上生长的愈伤组织相比,在含 0.5 mg/L NAA 的培养基中的 CR-5 生长得更快,从中分得 10 个已知紫杉烷类成分,即紫杉醇、7-表-紫杉醇、紫杉醇 C、浆果赤霉素 VI、taxayuntin C、taxuyunnanine C 2 及其 3 个衍生物(3~5)和云南红豆杉甲素(6),以及一已知松香烷美丽红豆杉素 A。化合物 3~6 为主要产物,收率为 0.486%。紫杉醇收率 0.0104%。加入 100 $\mu\text{mol/L}$ 茉莉酮酸甲酯,还可获得另外 5 个紫杉烷类[三尖杉宁碱、1 β -脱羟基浆果赤霉素 VI、紫杉宁 NN-11(1)、浆果赤霉素 I 和 2 α -紫杉素]和 1 个松香烷(taxamairin C),且化合物 3~6 增加了 3.1 倍,紫杉醇和其衍生物增加 5.2 倍。化合物 1 为新天然产物,mp 228~231℃,分子式 C₃₃H₄₂O₇。结构为 5 α ,13 α -diacetoxy-9 α -cin-namoyloxy-4(20),11-taxadien-10 β -ol。另外,CR-6 的生长速率比 CR-5 还快,颜色淡于 CR-5。虽然 taxuyunnanine C 收率提高,但

紫杉醇及其衍生物含量低于 CR-5。化合物 1~6 使多药耐药的人卵巢癌细胞 2780 AD 中长春新碱的积累增加,化合物 1 的活性是

维拉帕米的 2 倍。

(祝传宝摘 孙铁民校)

临床研究

030 大豆异黄酮的抗癌证据 [英]/Messina M... // *Pharmaceutical Biology*. -2002, 40. -S6~S23

最新调查显示,大豆食品具有潜在的抗癌活性,尤其在预防乳腺癌和前列腺癌方面。流行病学调查表明,日本等国的乳腺癌和前列腺癌死亡率较低,这与他们经常食用大豆制品是分不开的。另外,动物试验也证实大豆或大豆成分可抑制癌症。虽然大多数调查显示大豆有抗癌作用,但也有少数调查却显示大豆无防癌作用或增加癌症的危险。

作者指出,大豆中的酚酸、植物甾醇、肌醇六磷酸酯、皂苷、蛋白酶抑制剂(包括 Bowman Birk 抑制剂,一种具抗癌作用的化合物)、 α -亚麻酸、维生素 E 和异黄酮均已证实有抗癌作用。大豆蛋白因其中蛋氨酸含量较低和具有某些次级组分的特性,也被认为是一种潜在的抗癌剂。一般认为大豆的抗癌作用是由其所含多种具生物活性的成分共同提供的,而非由一种特殊抗癌剂提供的。但在这篇文献中,作者则认为“如果大豆食品的确使日本的乳腺癌和前列腺癌死亡率下降,那么异黄酮的作用即使不是全部的,也是主要的。”在大豆所有具抗癌潜力的成分中,异黄酮的研究是最深入、最细致的。金雀异黄素、大豆黄素和黄豆黄素是大豆中 3 种主要的异黄酮。作者引证的几项调查显示,日本人平均每日摄入异黄酮 30~40 mg,100 g 豆腐可提供异黄酮 30 mg(按糖苷配基计算),它们可被人体高效吸收并分布各组织中,组织中的异黄酮浓度通常高于血中浓度。异黄酮有雌激素样作用,也有抗雌激素作用。金雀异黄素

在体外可抑制多种癌细胞生长,包括激素依赖性和非激素依赖性癌细胞。它的这种作用可能归因于它对信号转导的影响。

作者对与摄入大豆和异黄酮相关的乳腺癌和前列腺癌资料进行了综述。认为“关于异黄酮减少动物乳房癌的资料并未给人留下深刻印象,而且也不一致,但这并不能否定大豆在人体中的作用”。作者解释说,“一个较为流行、而且受到动物试验和流行病学调查支持的理论是大豆异黄酮可减少晚年乳腺癌危险”。对移民的调查结果也支持上述理论,该结果显示,青少年时期的饮食对成年后的乳腺癌危险有很大影响。一项调查显示,青少年时常吃豆腐的妇女在绝经前后患乳腺癌的危险很小。每天吃 100 g 豆腐者比吃 20 g 豆腐者患乳腺癌的危险减少 51%。

对于前列腺癌危险与摄入大豆的关系,流行病学调查的证据不多,但有 2 项调查显示适量摄入大豆食品可明显减少前列腺癌危险。应该指出的是,这些调查中,前列腺癌患者人数都很少。动物研究资料很丰富,一些资料显示金雀异黄素在动物体内的作用强于体外,另一些资料显示富含异黄酮的分离的大豆蛋白对化学诱导的和自发的前列腺癌有中等抑制作用。人体试验很少。一项重要的近期研究显示,41 名未予控制的前列腺癌患者每日摄入含 60 mg 异黄酮的大豆补充剂,连服 6 个月,可使血清中原本呈线性增长的前列腺特异抗原水平显著下降。

有关专家指出:“来自临床试验、动物试验和流行病学调查等方面的证据均表明大豆可以减少癌症危险。对于乳腺癌,青少年时常