维普资讯 http://www.cqvip.com

重庆医科大学学报2000年第25卷第2期（Acta Universitatis Scientiae Medicinae Chongqing）

文章编号：0253-3626（2000）01-0219-03

靛玉红及其衍生物的研究

唐 俐 综述，段积华 审校

（重庆医科大学基础医学院病理生理教研室 400016）

中国图书分类法分类号：R2-031　　文献识别码：A　　收稿日期：1999-01-20

靛玉红是中国医学科学家在七十年代中期发现的具有新型结构的抗肿瘤新药，它是传统中成药当归芒荟丸中青黛的抗肿瘤有效成分[1]。由于该化合物对慢粒白血病具有明显的抑制作用，且具有临床疗效可靠，毒副作用小，对骨髓无明显抑制作用等特点。多年来，人们对该化合物进行了化学合成、药理实验和临床应用等方面的研究。本文综述如下。

1 含量分析研究

中药青黛中除含靛玉红外还有靛蓝、靛棕等，因性质比较接近，给靛玉红含量测定带来了困难，不少研究者做了大量工作来解决这一问题。

顾月翠等[2]发现四氢呋喃对靛玉红和靛蓝的溶解度比其它溶剂好，而对靛棕不溶，在可见光区无吸收现象，因此以四氢呋喃为溶剂研究了靛玉红和靛蓝二元混合物的测定方法，排除了靛蓝和靛玉红测定的干扰，并可同时测定靛蓝含量。测定时不需要靛玉红标准品和绘制标准曲线，有利于推广时使用。测定纯品靛玉红回收率为98.20%，标准差0.87%，纯品靛蓝回收率为98.15%，标准差为1.87%.

赵萍萍[3]用双波长薄层定量法测定靛玉红含量，此法由于被测组分是经薄层分离后的单一样品，在薄层板上直接进行吸光度扫描测定，不受其它组分和其它因素的影响，较常用的比色法及薄层定量的洗提法为优。并采用自制的铺板器和点样器进行铺板及点样，提高了分析的精确度。具有微量、准确、快速的特点，欲测组分在0.4～2 μg范围内即可获得准确结果。测定标准差为 2 %，加样回收率达95%以上。

金文祥等[4]采用褶合曲线分析法，结合计算机信息处理技术，不经分离同时测定中药中靛蓝、靛玉红两种组分的含量。此法操作简便、快速，回收率较好。

于邦林等[5]应用HPLC技术，用外标法，建立了靛玉红、靛蓝分析方法，该法具有快速简便、灵敏度高、重复性好，较其它方法为优。

龚考才等[6]用氧化铝干柱色谱-分光光度法进行定量测定，实验设备要求简单，操作方便，结果重复性好，方法可靠。

2 构效关系研究

靛玉红疗效明确，但本身水溶性及脂溶性均较差，经口服给药限制其吸收。临床应用过程中，显效较慢，部分病人要引起腹痛、腹泻，甚至便血等胃肠道症状[7]。为了提高疗效降低副作用，人们进行了靛玉红结构改造，制备了多种衍生物。

李咸章等[8]合成了N，N'-二甲基靛玉红，N-甲基靛玉红肟甲醚、N-甲基靛玉红肟、N-乙酰靛玉红和靛玉红肟等五个衍生物，对大鼠W_{256}、L_{7212}有抑制作用。从结构和活性的关系看，羰基及亚胺基上被羟胺、甲基、乙酰基取代后，仍有抗癌活性，化疗指数有所提高。随着取代基增大活性减弱或消失。曾庆田等[9]研究认为羰基上被肟取代不能增强抗癌活性，但能增加化合物的溶解度；N原子上的烷基取代不能改变其溶解度，但短链取代却能增强其抗癌活性。

顾月翠等[10]在靛玉红芳环上引进卤素增加溶解度，合成了5'-氯靛玉红、5'-溴靛玉红、5'-碘靛玉红、三溴靛玉红等，其对动物肿瘤L_{7212}的延存率和W_{256}的抑制率有比靛玉红更明显的效果，以5'-溴靛玉红为最好，分别为41～73%和48～83%，而靛玉红为无效和30%。对5'-碘靛玉红的研究发现卤族衍生物具有更高的抗肿瘤活性，且在筛选中发现5'-碘取代比5'-溴活性强，而5'-溴比5'-氯，5'-F'二溴和多溴取代活性强。推测靛玉红分子构型中，苯环5'位

作者介绍：唐 俐（1970-07出生），女，主治医师

维普资讯 http://www.cqvip.com

可能是影响抗癌活性的主要部位[11]。

吴克美等[12,13]设计合成了N_1,N_1'-取代的靛玉红衍生物N_1'-乙基靛玉红、N_1'-甲酸乙酯靛玉红、N_1'-甲酰靛玉红、N_1'-乙酸靛玉红等，以影响氢键的形成，改变晶格，或可增加化合物的溶解度以改变这类化合物的生物活性。如N'-乙酸取代化合物，由于极性增大，在碱性条件下其水溶性有所提高，用1/5靛玉红剂量即可达到相同抑制率，这可能是由于该化合物有适当的油水分配系数，更易吸收之故。靛玉红的N_1、N_1'位上的氢与2、2'位上的羰基形成的分子内氢键的消失，使抗肿瘤作用增强，这可能是因对晶格及溶解度起一定的影响，或影响药物与受体的结合，与酶的作用以及其它药效学和药物动力学等而产生不同的抗肿瘤活性。

3 药代动力学研究

药代动力学的研究对增效减毒、监测临床合理用药有一定的指导意义，同时对于结构改造也有一定的参考价值。

用氚标记靛玉红（^{3}H-靛玉红）正常小鼠灌胃给药10min，血中已测得一定放射性，30min后强度逐渐浓集，维持时间较长。在组织中的分布，以消化系统的有关组织（胆、胃、肠和肝）为高，但在72h各脏器组织均仍能测得一定放射性，表明靛玉红在机体内保持的时间较长。靛玉红的排泄较慢，尿中排泄较少，以粪便排泄为主，24h从尿中排出量为输入量的12.2%，从粪便排出量的44.4%，粪尿总排出量占输入量的56.6%[14]。

4 抗肿瘤机理研究

4.1 对慢粒白血病（CML）骨髓细胞姐妹染色单体交换（SCE）的影响

据研究某些化学致癌物在引起细胞SCE率增加的同时这种细胞的转化率也随着增加，二者间呈阳性相关。即随着SCE率的增加，越来越多的细胞向原始细胞转化。冯宝章等[15]观察到用靛玉红治疗后CML患者骨髓细胞SCE率下降，鉴于从骨髓细稚细胞到外周成熟细胞SCE率显著下降的过程正值骨髓细胞的分化和成熟，提示靛玉红降低慢粒细胞SCE率的作用可能与细胞分化和成熟有关。

4.2 对DNA合成的影响

杜德极等[16]用荷瓦克瘤（W_{256}）大鼠实验，对实验动物的肿瘤、肝、脾组织进行核酸含量的测定中提示靛玉红在抑制肿瘤生长的情况下，并不影响核酸的含量。籍秀娟等[17]以同样瘤株实验，支持此观点。吴冠芸等[18,19]研究靛玉红对人外周血白病细胞DNA、RNA和蛋白质合成的影响时，发现靛玉红发挥疗效的基础可能是通过抑制肿瘤细胞DNA的合成，从而抑制恶性细胞的增殖。在体外对动物肿瘤细胞和正常增殖细胞核酸与蛋白质合成代谢的影响中，用W_{256}艾氏腹水癌、肝癌和L_{1210}四种瘤株，证实除L_{1210}细胞外，其余几类瘤细胞的DNA合成均受到靛玉红的显著抑制，与人白血病细胞结果一致。

4.3 对CML患者外周血白细胞中胆固醇/磷脂（ch/pl）克分子比影响

甘午君等[20]观察到9例CML患者，其外周白细胞中ch/pl比明显低于正常对照组测定值。经靛玉红治疗后，7例缓解患者，其白细胞ch/pl比值升高，降低质膜脂质流动性，从而恢复膜上一些大分子物质（如蛋白及酶）的正常结构、运动状态以及膜结合酶的功能，使5'-核苷酸酶活性升高[21]；相应ch水平增高又可影响CML细胞中DNA合成，因而抑制恶性细胞的生长和增殖。

4.4 对CML细胞表面的作用

人和哺乳动物的细胞膜基本结构是磷脂双分子层，蛋白分子镶嵌其中。在糖蛋白和糖脂的糖链末端一般都有唾液酸(N-乙酰神经氨酸)覆盖在膜的外表面，并使细胞膜表面带有负电荷。其他酸和碱性基因对膜表面总的电荷亦有影响。在CML患者血液中有为数很多的未成熟细胞，其膜的表面负电荷的密度高于正常成熟粒细胞。王学琦等[22]用体外细胞电泳方法，研究靛玉红与CML细胞表面的相互作用，结果表明细胞膜表面负电荷减少，这种作用和膜表面的唾液酸有关。这是由于膜内外表面的电位差发生改变，从而影响膜对氨基酸、糖、核苷、无机离子等的通透性，从而改变CML细胞的物质和能量代谢。

5 临床应用研究

靛玉红临床治疗协作组[23]总结全国50个治疗单位试用靛玉红治疗慢粒314例，缓解59.87%，有效率87.26%，初治患者的疗效优于复治患者。29.51%患者服用靛玉红无副作用，约40%患者有轻度或

维普资讯 http://www.cqvip.com

中度腹痛、腹泻等。从靛玉红治疗慢粒的初步疗效看，其降白细胞作用同马利兰相似，缩脾效果比马利兰好，但其完全缓解率不及马利兰。主要副作用为药物对胃肠道粘膜直接刺激所引起的腹痛、腹泻、便血、恶心、呕吐等症状，这种刺激作用的强弱因人而异，多数病人可耐受。

马明珠[24]观察21例患者，中数生存期60个月，均数生存期56.2个月。观察病例中，未能坚持用药或其它药物治疗复发者，再次服用靛玉红，其生存期都较长。长期服用副作用轻，无明显骨髓抑制，远期疗效佳。

杨绵本等[25]用马利兰合并靛玉红治疗115例慢粒，中位生存期达54个月，与强烈化疗相当，同时免除了强烈化疗造成的痛苦及副毒作用。

参 考 文 献

[1] 吴莲明，杨尧平，朱传先，等. 青黛治疗慢性粒细胞白血病有效成分的研究(I)报[C]. 中草药研究资料，1979,17:1~6

[2] 顾月翠，杨清林，付建平，等. 靛玉红含量测定方法的研究[C]. 中草药研究资料，1979;17:7~12

[3] 赵萍萍，罗亨明，余朝菁，等. 靛玉红的双波长薄层扫描定量法[C]. 中草药研究资料，1979; 17: 13~17

[4] 金文祥，燕恩慈，吴玉田. 青黛中靛蓝及靛玉红含量的褶合曲线分析测定[J]. 中国医药工业杂志，1996;27(6):257~261

[5] 于邦林，王 强. 板兰根、大青叶中靛玉红、靛蓝的高效液相色谱分析[J]. 天津药学，1994;6(3): 30~33

[6] 龚考才，田发安. 靛玉红的提取与氧化铝干柱色谱-分光光度法的定量测定[J]. 泸州医学院学报，1994;17(1):37~40

[7] 籍秀娟，张福荣. 靛玉红类化合物的抗肿瘤作用及构效关系的研究[J]. 药学学报，1985;20(2):137~139

[8] 李咸章，杨模坤，黄真明，等. 靛玉红结构改造的研究(I)报[C]. 中草药研究资料，1982;22:1~10

[9] 曾庆田，杜德极，谢定成，等. 靛玉红衍生物的抗肿瘤活性[J]. 中草药，1982;13(1):24~30

[10] 顾月翠，李国林，杨尧平，等. 若干卤代靛玉红衍生物的合成[J]. 药学学报，1989;24(8):629~632

[11] 曾庆田，杜德极，石小枫，等. 5'-碘靛玉红的抗肿瘤作用[J]. 华西药学学报，1991;6(2):63~68

[12] 吴克美，张曼云，方 正，等. 抗白血病药物靛玉红的N'-取代物的合成[J]. 药学学报，1984;19(7):513~518

[13] 吴克美，张曼云，方 正，等. 抗白血病药物靛玉红以及靛蓝和异靛蓝衍生物的合成[J]. 药学学报，1985; 20(11):821~826

[14] 齐尚斌，郑振源，钟代华，等. ^{3}H-靛玉红在小鼠体内的吸收、分布和排泄[C]. 中草药研究资料，1979;17:49~52

[15] 冯宝章，张云华，钱林生，等. 慢性粒细胞白血病骨髓细胞SCE率及其对靛玉红治疗的反应[J]. 中华肿瘤杂志，1984;6(5):357~359

[16] 杜德极，曾庆田，杨世兰，等. 靛玉红抗癌作用原理的探讨[C]. 中草药研究资料，1979;17:43~48

[17] 籍秀娟，张福荣，刘 煜，等. N-甲基异靛蓝的抗肿瘤作用[J]. 药学学报，1985;20(4):247~251

[18] 吴冠芸，方福德、刘敬忠，等. 靛玉红治疗慢性粒细胞白血病疗效原理的研究I.对人外周白血病细胞DNA、RNA和蛋白质合成的影响[J]. 中华医学杂志，1980;60(8):451~454

[19] 吴冠芸，方福德，靛玉红治疗慢性粒细胞白血病疗效原理的研究II.靛玉红在体外对动物肿瘤细胞和正常增殖细胞核酸与蛋白质合成代谢的影响[J]. 中国医学科学院学报，1980; 2(2): 83~86

[20] 甘午君，杨天楹，温世鼎，等. 靛玉红疗效原理的研究I.慢性粒细胞白血病患者外周血白细胞中胆固醇/磷脂分子比[J]. 中华血液学杂志，1984;5(1):24~26

[21] 甘午君，杨天楹，温世鼎，等. 靛玉红疗效原理的研究II.慢性粒细胞白血病患者外周血白细胞中的5'-核苷酸活性[J]. 中华血液学杂志，1985;6(10):611~613

[22] 王学琦，甘午君、杨天楹、等. 靛玉红对慢性粒细胞白血病表面的作用[J]. 天津医药，1984;12(12):707~710

[23] 靛玉红临床治疗协作组. 靛红治疗314例慢性粒细胞白血病的临床研究[J]. 中华血液学杂志，1980;1(3):132~135

[24] 马明珠. 靛红治疗慢性粒细胞白血病的远期疗效观察[J]. 中华血液学杂志，1986;7(1):31

[25] 杨绵本，李惠民，梁瑞琼，等. 马利兰合并靛玉红治疗慢性粒细胞白血病[J]. 中华内科杂志，1995;34(1):125~126

(上接第218页)

[25] Rowland. IJ, Rivens I, Chen L, et al. MRI study of hepatic tumours following high intensity focused ultrasound surgery[J]. Br J Radiol 1997;70:144~153

[26] 伍 烽，王芷龙，张 哲，等. 高强度聚焦超声治疗剂量与抑制H22肝癌生长效应的关系[J]. 中国超声医学杂志1997;13(6):1~3

[27] ter Harr G R, Sinnett D, Rivens I. High intensity focused ultrasound-a surgical technique for the treatment of discreteliver tumors[J]. Phys. Med Biol 1989;34:1743~1750

[28]Delon-Matin.C, Vogt C, Chignier E, et al. Venous thrombosis generation by means of high-intensity focused ultrasound[J]. Ultrasound Med Biol, 1995;21 (1):113~119

[29]Vallancien G, Chartier-Kastler E, Bataille N, et al. Focused extracorporeal pyrotherapy[J]. Eur Urol.1993;23(s1):48~52

[30] Vallancien G, Harouni M, Guillonneau B, et al. Ablation of superficial bladder tumors with focused extracorporeal pyrotherapy[J]. Urol 1996;47(2): 204~206