

芒果苷药理研究新进展

廖洪利¹, 苏春丽², 胡小兰³, 臧志和¹, 王 静¹ (1. 成都医学院药理学系, 四川 成都 610083; 2 四川省质检院食品中心, 四川 成都 610031; 3 科伦医贸康贝连锁质管部, 四川 成都 610504)

摘要 目的: 为芒果苷的深入研究和开发提供参考。方法: 查阅国内外相关文献, 对芒果苷药理研究方面的新进展进行归纳总结。结果和结论: 芒果苷药理研究日益受到人们重视, 拥有良好的开发前景。

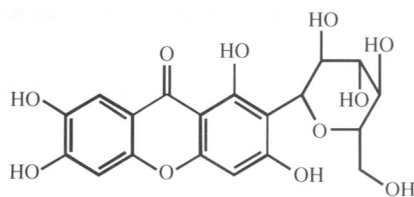
关键词 芒果苷; 药理作用

中图分类号: R965

文献标识码: A

文章编号: 1006 - 0111(2008)03 - 0161 - 03

芒果苷(mangiferin), 又名芒果素, 知母宁, 是从百合科植物知母中提取的天然多酚类化合物, 分子式为: $C_{19}H_{18}O_{11}$ 。分子量: 422。化学结构为:



该成分亦可从漆树科芒果树与扁桃树的叶、果实、树皮中得到; 还可从龙胆科植物东北龙胆、川西獐牙菜, 水龙骨科植物光石韦等中提取获得。芒果苷具有多种重要生理活性, 其研究日益受到人们重视, 国内外新的研究报道不断涌现, 本文对其药理进展综述如下。

1 抗氧化作用

由于芒果苷结构的特殊性, 分子内具有多个酚羟基, 而酚羟基恰好是清除自由基和活性氧的重要基团。其对自由基的作用机制可归结为两个方面: 一方面直接作用于清除自由基, 另一方面作用于铁和铜离子等减少其进一步与自由基反应。古巴的 Pardo-Andreu 等^[1]研究了芒果苷对 Fe^{3+} 联合抗坏血酸诱导 2-去氧核糖损伤的抑制。结果表明, 芒果苷对 2-去氧核糖降解的阻断恰好是基于以上两机制, 一方面清除自由基, 另一方面络合铁离子, 使它们在 Fenton 反应中活性降低或无活性从而抑制新的自由基生成。另外, Prabhu 等^[2]的研究表明, 芒果苷在防止异丙肾上腺素诱导的心肌梗塞方面的作用源自其潜在的抗氧化作用。

Pardo-Andreu 等^[3]研究了芒果苷对线粒体通透性改变的作用, 线粒体通透性改变是一种 Ca^{2+} 依赖型作用, 其与细胞的凋亡密切相关, 芒果苷的作用可使线粒体膜电位消失, 细胞内 Ca^{2+} 释放减少, 抑制膜的脂质过氧化反应, 从而有效保护细胞。现代研究表明, 射线辐射会导致分子“电离”, 使其失去电子而成为破坏力很强的自由基。辐射电离氧化作用是杀死生物、基因突变的重要原因。芒果苷作为一种天然的清除自由基的抗氧化剂, 其分子结构中的 4 个酚羟基具有亲电子能力, 且苯环为良好的能量陷阱, 可使生物分子受辐照引发的自由基转移从而保护生物分子^[4]。Jagetia 等^[5]在辐射之前以不同浓度的芒果苷处理小鼠, 与未经处理的小鼠相比较, 辐射症状明显减少, 疾病的发生明显延迟, 死亡率也有所下降。

2 抗肿瘤作用

白血病的发生与细胞周期调控紊乱有关, 而细胞周期调控又与端粒酶活性表达之间存在着密切的关系。因此, 针对端粒酶和细胞周期调控异常的研究已成为探讨白血病发生及治疗的一个新方向。彭志刚等^[6]研究了芒果苷对白血病 K562 细胞端粒酶活性及其细胞周期的影响。结果表明, 经芒果苷作用后, K562 细胞端粒酶活性下降, 随药物浓度增加和作用时间的延长, 其抑制作用增强; 芒果苷作用 24 h 后, K562 细胞 G2/M 期细胞增多, S 期细胞减少, 出现期阻滞, 并呈剂量依赖性。

3 神经保护作用

具有多酚结构的芒果苷通过减弱 Ca^{2+} 内流和氧化应激程度, 从而减少神经元中谷氨酸引起的细胞死亡以达到保护神经元的作用。西班牙的 Gottlieb 等^[7]研究了多酚对兴奋性中毒和实验性局部缺

血引起的神经损伤的保护作用,发现芒果苷在体内外模型中都具有神经保护的功能。芒果苷在减弱氧化应激导致细胞死亡的同时,减少了自由基的增殖和海马区神经元的丢失,使小鼠前脑的局部缺血迅速消失。此项研究提示,芒果苷可运用于治疗急性的神经损害和残疾。

4 抗炎作用

Rivera等^[8]的研究在体内外模型中证明了芒果苷对肥大细胞介导的炎症反应具有抑制作用。Garrido等^[9]研究了芒果苷对小鼠耳浮肿的作用和在巨噬细胞中对花生四烯酸产物的抑制。通过口服给予芒果苷(50~200 mg/kg)可以减轻由花生四烯酸和PMA引起的耳浮肿。在活体外以J₇₇₄巨噬细胞为研究对象,以刺激LPS-TNF γ 和钙离子载体A₂₃₁₈₇产生炎症反应,然后测定前列腺素PEG(2)和白细胞三烯LTB(4)的释放。芒果苷分别以17.2 μ g/mL和2.1 μ g/mL的浓度抑制PEG(2)和LTB(4)的释放。

5 退热作用

邓家刚等^[10]研究了芒果苷对内毒素引起的发热实验动物模型的解热作用。实验动物选择基础体温无显著性差异的日本大耳白家兔,分空白组,模型组,大,小剂量组和阳性药物组,以注射内毒素引起发热,最后对照各组体温差异来测定芒果苷的退热效果。结果显示,芒果苷对内毒素引起的发热实验动物模型有良好的解热作用,且与剂量呈正相关,对热损伤有较好的保护作用。

6 镇痛作用

Dar等^[11]提出芒果苷对醋酸诱导和热板测试诱导的疼痛具有显著的镇痛效果,通过与盐酸纳洛酮对比,发现芒果苷诱发痛觉缺失并非依赖于阿片受体,其镇痛作用显著,对外周神经影响轻微。

7 抗寄生虫作用

Perrucci等^[12]的研究表明,芒果苷对幼鼠体内微小隐孢子虫具有明显的抑制作用。比较研究芒果苷[50 mg/(kg·d)]与巴龙霉素[100 mg/(kg·d)]对小鼠体内微小隐孢子虫的作用,结果显示芒果苷[100 mg/(kg·d)]有显著的抗微小隐孢子虫的作用,其作用与巴龙霉素[100 mg/(kg·d)]相当。但是它不能完全地抑制肠内微小隐孢子虫,只是使其数量减少。与未用药物处理的对照组相比较,芒果苷可减少80%的微小隐孢子虫。在治疗的

后期阶段50 mg/(kg·d)的芒果苷也具有同样显著的药理活性。

Garcia等^[13]研究了芒果苷对感染线虫,旋毛虫的小鼠的作用。对感染小鼠每天以50 mg/kg的剂量处理,结果显示肌肉中寄生幼虫的生活周期明显缩短,特异性抗毛线虫的IgE水平亦明显降低。

8 结语

据《本草拾遗》记载,芒果“益胃气,止呕晕”,而芒果叶作为中药记载则始于1977年的《中药大辞典》。芒果叶性味酸、甘、凉、平,具有平喘止咳、祛痰、免疫、抗炎、镇痛、保肝利胆、抗脂质过氧化、抗病毒、抗肿瘤、抗菌等作用。芒果叶及其提取物在我国已经具有较长的应用历史,但多局限于止咳祛痰或保健功能。

芒果苷作为芒果叶中的重要活性成分,具有多种明确的药理活性,虽然它的治疗作用尚未得到充分开发,但其应用研究正方兴未艾。

新的研究表明,芒果苷在抗氧化、抗肿瘤、神经保护、抗炎、退热、镇痛和抗寄生虫等方面均具有一定的活性。特别是对它抗氧化、抗肿瘤等重要活性的深入研究,契合了目前新药研究的重要方向,为新药设计和开发提供了新的思路。而关于芒果苷的衍生物以及结构类似物的药理研究^[11~14]也已引起人们的重视,期望从中发现物理、化学性质改变或活性更高的化合物。

综上所述,我国的芒果苷资源十分丰富,随着研究的不断深入,其价值正在逐步体现,必将拥有良好的开发前景。

参考文献:

- [1] Pardo-Andreu GL, Ren éD, Alberto J, et al. Mangiferin extract (Vimang) inhibits 2-deoxyribose damage induced by Fe (III) plus ascorbate[J]. Phytother Res, 2006, 20(2): 120.
- [2] Prabhu S, Jainu M, Sabitha KE, et al. Role of mangiferin on biochemical alterations and antioxidant status in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2006, 107(1): 126.
- [3] Pardo-Andreu GL, Dorta DJ, Delgado R, et al. Vimang (Mangiferin extract) induces permeability transition in isolated mitochondria, closely reproducing the effect of mangiferin, Vimang's main component[J]. Chem Biol Interact, 2006, 159(2): 141.
- [4] 廖洪利,吴秋业,叶光明,等. 芒果苷药理研究进展[J]. 天津药学, 2005, 17(2): 50.
- [5] Jagetia GC, Baliga MS. Radioprotection by mangiferin in DBA/2J mice: a preliminary study[J]. Phytomedicine, 2005, 12(3): 209.

在 48 h 内稳定。将本品 3 批置 100 mL 塑料瓶中, 密闭。室温下保存 10, 20, 30, 60, 90 d 取样考察其性状、pH 值和含量等稳定性指标, 结果外观性状、pH 值、含量均无明显变化, 说明该制剂稳定性良好。

3.4.2.5 样品测定 按处方比例配制 3 批样品, 各精取 1 mL 置 25 mL 容量瓶中, 加乙醇溶解至刻度, 摇匀; 精取稀释液 1 mL, 置 100 mL 容量瓶中, 加乙醇稀释至刻度, 摇匀, 在 315 nm 波长处测定奥硝唑吸收度 A, 将结果带入回归方程 $A = 0.0275 + 0.03915C$ 计算奥硝唑的含量, 结果见表 2。

4 讨论

4.1 本品为复方搽剂, 其处方设计以寻常痤疮的合理药物治疗^[6]为依据, 其主要成分为奥硝唑、硼酸、月桂氮 萘酮。奥硝唑是第三代硝基咪唑类衍生物, 是一个广谱的抗厌氧菌药, 具有良好的抗厌氧菌及抗原虫作用, 疗效高、副作用小^[7]。临床常用制剂浓度为 0.25 ~ 0.5%, 根据治疗厌氧菌感染的用量和给药途径, 故选择 2% 的规格^[8]。硼酸为一弱酸, 能进入微生物细胞内, 释放出氢离子而产生抑菌作用, 从而达到消除表浅炎症反应, 减少渗出效果, 临床给药有 2% 和 3% 两种规格^[9], 本处方为复方搽剂, 故选择 2% 的规格。月桂氮 萘酮为一种优良的透皮吸收促进剂, 可增加对皮肤的穿透力, 使药效增强, 且对皮肤刺激性小, 临床常用浓度为 0.5 ~ 2%, 根据本制剂 pH 值要求, 选择 1% 较为适合。奥硝唑和硼均为 20 g 酸配伍应用, 制成的复方搽剂, 具有抑制或杀灭痤疮丙酸杆菌、螨虫和防腐、消炎的作用, 对寻常痤疮、毛囊炎的治疗具有协同作用, 从而使疗效增强。

4.2 用奥硝唑和硼酸为主药制成复方搽剂, 采用紫外分光光度法和中和法分别直接测定两组分含量。测定奥硝唑的含量时, 硼酸和月桂氮 萘酮在测定波长处无吸收, 对测定无干扰; 测定硼酸时因其为弱酸 ($K_a = 6.4 \times 10^{-10}$), 不能直接用碱液滴定, 故在加入甘露醇后, 产生较强的络合酸 ($K_a = 3 \times 10^{-7}$), 可用氢氧化钠液滴不定^[10]。奥硝唑为含氮的杂环化合物, 具有弱碱性, 不能和甘露醇发生产生络合酸, 故奥硝唑不影响中和法测定硼酸的含量。

本方组方合理, 制备工艺简单, 质量可控。经临床使用疗效确切, 未见不良反应, 值得推广。

参考文献:

- [1] 杨国亮, 王侠生. 现代皮肤病学 [M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1996: 735.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 国家药品标准 WS₁-(X-445) [S]. 47 册, 2003: 43.
- [3] 中国药典 2005 年版. 二部 [S]. 附录, 2005: 22.
- [4] 中国药典 2005 年版. 二部 [S]. 附录, 2005: 895.
- [5] 中国医院制剂规范 (西药制剂), 第 2 版. 北京: 中国医药科技出版社, 1995: 85.
- [6] 余翠琴, 管红芳. 寻常痤疮的合理药物治疗 [J]. 中国药师, 2002, 5 (10): 625.
- [7] 田怀平, 王美纳. 奥硝唑的药理作用及临床作用 [J]. 中国药房, 2003, 14 (1): 50.
- [8] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药物学 [M]. 第 16 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 112.
- [9] 中国人民解放军医疗机构制剂规范 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 115.
- [10] 马建文, 韩永平, 沈克温. 现代药品检验学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 83.

收稿日期: 2007-07-09

(上接第 162 页)

- [6] 彭志刚, 罗军, 赖永榕, 等. 芒果甙对 K562 细胞端粒酶活性和细胞周期的影响 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23 (1): 13.
- [7] Gottlieb M, Leal-Campanario R, Campos-Esparza MR, et al. Neuroprotection by two polyphenols following excitotoxicity and experimental ischemia [J]. Neurobiology of Disease, 2006, 23 (2): 374.
- [8] Rivera DG, Balmaseda H, Leon AA, et al. Anti-allergic properties of *Mangifera indica* L. extract (Vimang) and contribution of its glucosylxanthone *mangiferin* [J]. J Pharm Pharmacol, 2006, 58 (3): 385.
- [9] Garrido G, Gonzalez D, Lemus Y, et al. Protective effects of a standard extract of *Mangifera indica* L. (VMANG) against mouse ear edemas and its inhibition of eicosanoid production in J774 murine macrophages [J]. Phytomedicine, 2006, 13 (6): 412.

- [10] 邓家刚, 郑作文, 杨柯, 等. 芒果苷对内毒素致热家兔体温的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12 (2): 72.
- [11] Dar A, Faizi S, Naqvi S, et al. Analgesic and antioxidant activity of *Mangiferin* and its derivatives: the structure activity relationship [J]. Biol Pharm. Bull, 2005, 28 (4): 596.
- [12] Perrucci S, Fichi G, Buggiani C, et al. Efficacy of *mangiferin* against *cryptosporidium parvum* in a neonatal mouse model [J]. Parasitol Res, 2006, 99 (2): 184.
- [13] Garcia D, Escalante M, Delgado R, et al. Anthelmintic and anti-allergic activities of *Mangifera indica* L. stem bark components Vimang and *mangiferin* [J]. Phytother Res, 2003, 17 (10): 1203.
- [14] Pinto MMM, Sousa ME, Nascimento MSI. Xanthone derivatives: New insights in biological activities [J]. Current Medicinal Chemistry, 2005, 12 (21): 2517.

收稿日期: 2007-06-07