

柯里拉京药理活性研究进展

陈一燕^{1,2}, 陈崇宏^{1*} (1.福建医科大学药学院, 福州 350004; 2.福建医科大学附属厦门第一医院药学部, 福建 厦门 361003)

摘要: 目的 介绍多酚单宁酸类化合物柯里拉京的药理活性研究概况。方法 综合国内外文献报道, 简述柯里拉京的药理活性。结果 柯里拉京具有抗肿瘤、抗氧化、抗动脉粥样硬化、抗纤溶、降血压、抑制病毒、抗菌、抗炎等广泛的药理活性。结论 柯里拉京具有很大的药用价值和应用前景, 值得深入开发研究。

关键词: 柯里拉京; 药理活性

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2010)05-0390-05

Advances in the Pharmacological Activity Research on Corilagin

CHEN Yiyan^{1,2}, CHEN Chonghong^{1*} (1.School of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China; 2.Department of Pharmacy, The First Hospital of Xiamen Affiliated to the Fujian Medical University, Xiamen 361003, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the pharmacological activity research of corilagin, a polyphenolic tannin. **METHODS** Make a summary of both national and overseas data about pharmacological activities of corilagin. **RESULTS** Corilagin has multiformity of pharmacological activity, including antitumor, antioxidative, antiatherogenic, thrombolytic, antihypertensive, hepatoprotective, antiviral, antibacterial and antiinflammatory effects. **CONCLUSION** Due to its pharmaceutical value and profound prospect, corilagin deserves an in-depth and further exploitation.

KEY WORDS: corilagin; pharmacological activities

柯里拉京(corilagin, Cor), 1-酰-3, 6-六羟基联苯二甲酰基葡萄糖, 又称柯子次鞣素, 柯里拉京, 鞣(料)云实精, 属天然植物多酚单宁酸类化合物, 为白色针晶粉末, 易溶于甲醇、乙醇、丙酮、DMSO, 在冷水中溶解度小, 分子式为 $C_{27}H_{22}O_{18}$, 分子量 634.46, 是叶下珠、老鹳草、蜜柑草、白三草等植物中的有效成分, 也存在于余甘子、龙眼、橄榄等具有抗氧化抗衰老功效的植物中。

研究表明, Cor 具有抗肿瘤、抗氧化、抗动脉粥样硬化、抗纤溶、降血压、抑制病毒、抗菌、抗炎等广泛的生物学活性, 具有很大的药用价值, 市场前景广阔, 已成为近年来热点研究的天然活性成分之一。笔者对柯里拉京药理活性的研究进展作一概述。

1 抗肿瘤作用

近年来中草药有效成分的抗肿瘤活性研究一直是医药领域研究的热点, 对于柯里拉京抗肿瘤活性研究的报道也较多, 研究表明柯里拉京对多种肿瘤有明显的抑制作用。

体外试验^[1]显示柯里拉京对人卵巢癌细胞(A2780)、鼻咽癌细胞(KB)、骨肉瘤细胞(OS-732)、人肺腺癌(A549)和人结肠癌细胞(HCT-8)等有明显抑制生长作用, IC_{50} 分别为 0.25, 1.2, 7.42, 8.25, $9.08 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; 对人白血病细胞(HL-60)、T-淋巴细胞白血病细胞(Molt-3)、鼻咽癌上皮细胞(NPC-BM1)、人成纤维肉瘤(HT1080)、人肝癌细胞(HepG2)和急性髓系白血病细胞(K-562)等 IC_{50} 分别为 0.12, 0.35, 0.81, 1.02, 1.42, $1.53 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[2]; Cor 对人胰腺癌细胞(Bxpc-3)也具有显著的抑制作用: $5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 48 h 抑制率可达 50%左右, $20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 作用 72 h 后抑制率达 80%以上, 呈一定的时间-浓度依赖性^[3-4]。体内研究显示柯里拉京对小鼠肝癌 H22 具有较明显的抑制作用, $21.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ip $\times$ 5 抑瘤率为 52.70%, 与化疗药环磷酰胺(CTX)合用可提高到 61.45%; 对小鼠 P388 淋巴细胞白血病有一定抑制作用, $21.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, ip $\times$ 13 小鼠生命延长率为 55.3%; 对小鼠路易斯肿瘤、裸鼠移植人 OS-732、HCT-8 也显示出较好的抑制作用^[1]。

作者简介: 陈一燕, 女, 副主任药师, 博士生 Tel: (0592)8714266
教授, 博导 Tel: 13328697328 E-mail: chench2008@163.com

E-mail: yychen198@yahoo.com.cn *通信作者: 陈崇宏, 男, 教

Okabe 等^[5-6]从槭属植物 *Acer nikoense* 的叶子中提取得到的 Cor 具有 TNF- α 释放抑制活性, IC₅₀ 为 76 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 与表没食子儿茶素没食子酸酯 [(-)epigallocatechin-3-gallate, EGCG]、舒林酸和三苯氧胺联合应用, 用于防癌研究。

柯里拉京抗肿瘤的机制尚未明确, 可能有以下几个方面: ①调控癌细胞增殖周期, 抑制肿瘤细胞增殖, 诱导癌细胞凋亡: 流式细胞检测^[4], 柯里拉京主要阻滞 Bxpc-3 于 S 期, 同时也作用于 G2-M, 并检测到明显的凋亡峰; ②通过线粒体通路和死亡受体通路诱导细胞凋亡^[7-9]: 叶下珠属 *Phyllanthus urinaria* 通过下调肺癌细胞 (LLC)、Dalton 淋巴腹水癌细胞 (DLA) 的抗凋亡蛋白 Bcl-2, 增加 caspase-3 活性诱导凋亡, 还可上调 Fas 受体表达诱导神经酰胺介导的 HL-60 细胞凋亡; ③对酶活性的调节作用: 可抑制人端粒酶逆转录酶基因、人端粒末端转移酶相关蛋白 1 及 c-myc mRNA 的表达, 降低端粒酶活性, 增加人鼻咽癌细胞 (NPC-BM1) 的凋亡^[10]; ④抑制肿瘤细胞拓扑异构酶 I 的活性^[11]。

2 心血管保护作用

柯里拉京在心血管系统的保护作用主要集中在其抗高血压、抗凝降纤作用, 抑制血栓形成、预防缺血再灌注损伤、抑制低密度脂蛋白的氧化等方面。

Cheng 等^[12]从无患子科植物 *Euphoria longana* Lam. 的种子纯化得到逆没食子酸鞣质 Cor, 以自发性高血压大鼠模型实验, 剂量为 5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时与 1 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的胍乙啶作用相当; 在切除肾上腺大鼠中可剂量依赖性减少血浆中的去甲肾上腺素; 此外, 还可减弱甲氧明的升压效应, 显示血管活性。减少去甲肾上腺素的释放和或直接舒张血管起作用可能为其抗高血压作用机制。

沈志强等^[13]研究显示, 对叶下珠含柯里拉京有效部位的水溶性部分 PUW (含柯里拉京 60%) 在体外或静脉注射均明显降低大鼠血浆 PAI-1 活性, 同时提高血浆 tPA 的活性。5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Cor 与 20 000 $\text{u} \cdot \text{kg}^{-1}$ 尿激酶再灌注率相似, 而再闭塞率较低。静脉注射显著提高闭塞颈动脉的再通率, 同时降低再通后颈动脉的再栓率。抑制 PAI-1 活性, 同时提高 t-PA 的活性可能是其具有较好溶栓作用的分子机制。

对凝血系统的研究^[14]表明, 静脉注射 PUW 明显缩短家兔优球蛋白溶解时间 (euglobulin lysis

time, ELT), 在体内外均延长白陶土部分凝血活酶时间 (kaolin partial thromboplastin time, KPTT), 对凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 无明显影响; 虽延长大鼠尾尖出血时间, 但与尿激酶或阿司匹林比较, PUW 组的出血时间显著缩短。PUW 缩短 ELT 和延长 KPTT 是其具有明显的纤溶作用的原因之一; 对 PT 无明显影响, 但明显延长 KPTT, 也提示 PUW 增强了机体的纤溶活性。

PUW 静脉注射可呈浓度依赖性明显抑制花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 激活的血小板与中性粒细胞之间的黏附反应, IC₅₀ 为 39.7 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 但对 ADP、AA 或血小板活化因子 (PAF) 诱导的血小板聚集均无明显抑制作用^[15]。PUW (10, 20, 40 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 灌胃呈剂量依赖性显著减少 AA 致小鼠死亡的数量, 明显延长电刺激大鼠颈动脉血栓形成时间, 减轻大鼠下腔静脉血栓的干、湿重。20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 PUW 对出血时间无明显影响, 40 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 PUW 虽延长出血时间, 但与阿司匹林 20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 比较, 出血时间明显缩短。结果提示^[16], PUW 灌胃具有明显的抗血栓形成作用, 对动静脉血栓均有阻滞作用, 其机制有别于阿司匹林的抑制血小板聚集, 可能与抑制血小板和中性粒细胞之间的黏附作用密切相关。

柯里拉京也是余甘子等民族药的抗动脉粥样硬化的主要成分, Duan 等^[17]证实柯里拉京及其异构体 Dgg16 可降低 ox-LDL 诱导的人脐静脉内皮细胞 (ECV-304) 丙二醛 MDA 含量升高, 抑制单核细胞黏附 ECV-304, 抑制 ox-LDL 刺激的 VSMC 增生, 该结果提示其抗动脉粥样硬化作用可能与抗氧化相关。研究证实柯里拉京可有效抑制活性氧, 其清除超氧阴离子自由基的 IC₅₀ 为 3.79 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[18]; 很强的体外清除 DPPH、NO 活性, 其中清除 NO 活性高于没食子酸和没食子酸甲酯^[19], IC₅₀ 为 5.99 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; 还能对抗氮氧化物的氧化作用^[20]。

此外, 近年的研究认为 PAF 是动脉粥样硬化形成的关键起始因子, 在动脉粥样硬化的发生发展过程中具有重要作用。滕佳等的研究^[21]显示 50~200 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 Cor 可通过降低细胞内钙离子浓度、抑制 PAI-1 产生、调节 t-PA/PAI-1 平衡等对 PAF 引起人脐静脉血管内皮细胞 (HUVEC) 的损伤起保护作用。

3 肝脏保护作用

清除自由基、抗氧化作用是柯里拉京具有多重生物学效应的重要机制之一, 除对动脉粥样硬

化外,对肝炎有着较好的防治作用。

在临床上,以叶下珠为原料的保肝药“叶下珠片”,“叶下珠胶囊”等有显著疗效。柯里拉京是治疗乙肝的傣药叶下珠的有效成分之一,可抑制过氧化物对肝脏的损伤。从使君子科植物榄仁树 *Terminalia catappa* L. 树叶分离到的 Cor 具有很强的清除 DPPH 和超氧阴离子作用。腹腔注射 Cor 预处理可显著降低 Gal N/LPS 诱导的小鼠丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶和谷胱甘肽 S-转移酶升高,也减轻了肝线粒体脂质过氧化作用。通过抑制氧化压力和凋亡对抗 Gal N/LPS 诱导的肝损伤,起保护作用^[22]。叶下珠属林奈抗氧化组分之一的 Cor 可以减轻自由基 ROO· 对蛋白质和脂质的损伤以及·OH 诱导损伤质粒 DNA 以保护大鼠肝线粒体^[23]。Shen 等^[24]发现 *Phyllanthus urinaria* 可剂量依赖性减少蛋氨酸-胆碱缺乏(methionine-and-choline-deficient, MCD)培养的肝细胞(AML-12 以及原代肝细胞)脂肪变性,降低 ALT; 还可减少 MCD 饮食诱导的小鼠肝脂肪蓄积以及脂肪肝。该作用与抑制肝脏脂质过氧化水平、减少细胞色素 P450-2E1, TNF- α , IL-6 的表达、减缓 JNK 和 NF- κ B 的激活、增加脂肪分解的细胞色素 P450 (Cyp4a10) 的表达、抑制 CCAAT 增强子结合蛋白 β (C/EBP β) 的转录活性相关。但 *Phyllanthus urinaria* 对调控肝脂肪酸 β -氧化的肝乙酰化辅酶 A 氧化酶没有影响。结果提示 *Phyllanthus urinaria* 可通过抗氧化、抑制炎症、减缓脂肪蓄积有效减轻脂肪肝。

近年来研究还发现,叶下珠具有抗乙肝病毒作用。方雷等^[25]以鸭乙肝病毒逆转录酶(DHBV RT)为指标筛选确定叶下珠提取的有效部位和有效单体,体内外实验证实其可抑制 HBV DNA 复制,降低鸭血清中 DHBV DNA 和 DNaP。但 Cor 单体对肝炎病毒的确切作用尚未明确。有学者^[26]对 Cor 进行结构修饰,以寻找更有效的丙型肝炎病毒 NS3 蛋白酶抑制剂。

此外, Joshi 报道^[27]Cor 可抑制 β -葡萄糖苷酸酶呈现保肝作用,叶下珠属植物 *Phyllanthus amarus* 50%甲醇提取物中 20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 与标准药物水飞蓟宾相当。

4 抗菌作用

郭佳生^[28]从 *Geranium Sibiricum* L. 的乙醇提取物中分离出有较强抗菌活性的鞣花酸等物质,

其中以柯里拉京活性最强,对金黄色葡萄球菌的抑菌浓度(琼脂双倍稀释法)为 25 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

Shimizu 等^[29]从熊果提取物中分离出有效成分柯里拉京可显著性增强 β -内酰胺类抗生素如苯唑西林、头孢美唑的抗耐甲氧西林金葡菌作用,使其 MICs 降低 100~2 000 倍,二者为协同作用。但对其他类抗生素无效。将 Cor 加入到培养基中可轻微减少青霉素结合蛋白 PBP2a 的产量;在含有 Cor 的培养基生长的 MRSA 细胞的 PBP2a 完全不能与青霉素 G 结合,一定程度上也降低了 PBP2, PBP3 的结合能力。PBPs,尤其是 PBP2a 的失活,是 MRSA 对抗 β -内酰胺类水平下降的主要原因。这一研究表明,Cor 在一定程度上抑制了 β -内酰胺酶活性^[30]。

通过微量稀释液体培养法测定,Cor 对光滑念珠菌 MIC 为 0.8 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[31]。Hwang^[32]发现 Cor 可选择性抑制啤酒酵母菌壳多糖合酶 II 活性,但不抑制壳多糖合酶 III 活性。此外,Cor 还可通过刺激根肿菌属指趾病病原体休眠孢子的萌发,用于指趾病^[33]。

5 抗病毒作用

除了前述抗肝炎病毒保护肝脏外,柯里拉京对 HIV, EB 病毒等也具有一定的抑制作用。

Notka 等^[34-35]的研究表明叶下珠水/醇提取物不同程度上阻滞 HIV-1 吸附,抑制了 HIV-1 整合酶,逆转录酶和蛋白酶活性,老鹳草甙和柯里拉京为抗病毒活性的最主要部分,阻断了 HIV-1p120 和其主要细胞受体 CD4 的相互作用,EC₅₀ 为 0.24 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。志愿者口服给药植物后的血清终浓度 5% 可使 HIV 复制减少 30% 以上。以荧光和 HPLC 分析法测定 Cor 抗 HIV-1 蛋白酶活性 IC₅₀ 为 20.7 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[36]。

从大戟科叶下珠属植物 *P. myrtifolius* 和 *P. urinaria* 分离的 7 种逆没食子酸鞣质在毫摩尔水平即显示出抗 EB 病毒 DNA 聚合酶(EBV-DP)活性^[37],这些化合物和 Cor 的结构部分相同,C-2, C-4 糖核取代基不同;Cor 的母核是药效基团所在,外部羧酸部分起增强药效作用。

叶下珠属植物 *P. urinaria* 的丙酮提取物 *Hippomanin A* 体外可抑制 HSV-2 非 HSV-1 感染。柯里拉京与之结构相似,但抗病毒活性不同,对 HSV-1 和 HSV-2 复制均无抑制作用,值得进一步研究^[38]。

6 抗炎作用

利用 RT-PCR 检测发现柯里拉京等单宁类化合物可诱导利曼原虫感染的巨噬细胞样细胞 RAW264.7 的 NO 合酶和细胞因子样基因表达^[39]。进一步的作用机制研究表明 Cor 可通过阻断 NF- κ B 激活显著性减少 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞 TNF- α , IL-1 β , IL-6, NO 以及 COX-2 等炎症因子的表达^[40]。

7 神经系统保护作用

随着社会进步和人类寿命的延长,神经退行性疾病如阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease, AD)等正随着人口老龄化而逐渐增加。从天然产物中寻找抗老化,保护脑组织功能的有效成分已成为医药领域研究的热点。

越来越多的实验和临床证据表明,氧化应激和脑内炎症都是神经退化性疾病的重要致病因素^[41-43]。前述抗氧化、抗炎作用提示,Cor 可能具备一定神经系统保护作用潜能。

此外,Cheng 等^[12]报道称,柯里拉京具有脯氨酰内肽酶(prolyl endopeptidase, PEP)抑制作用,对胰蛋白酶,糜蛋白酶,胰肽酶 E 等其他丝氨酸蛋白酶无抑制作用,为 PEP 的特异性非竞争性抑制剂,IC₅₀ 为 $1.17 \times 10^{-6} \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, Ki 为 $6.7 \times 10^{-7} \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。Lee 等^[44]认为植物多酚抗 PEP 作用没有显著的构效关系,但至少三邻苯三酚是抗 PEP 最基本的基团。临床发现 AD 患者的脑组织中 PEP 活性显著高于正常人。PEP 是一种神经肽酶,在脑、胃、肺、肾等器官中均有分布,特别是在与记忆相关的海马区中,呈非常强的活性,脑组织中 PEP 活性异常升高,还会造成神经细胞的严重损伤,有学者提出 PEP 抑制剂有望成为新一代治疗 AD 的重要药物^[45]。

但迄今为止具有抗氧化、抗炎和抗 PEP 活性的 Cor 对神经保护作用方面未见报道,值得进行探讨。

8 其他作用

Rangkadilok 等^[46]从龙眼核中分离到 Cor; 发现龙眼核提取物除了清除 DPPH 和超氧化物自由基的作用外,还有抗酪氨酸酶活性,IC₅₀ 为 2.9~3.2 mg·mL⁻¹。酪氨酸酶在黑色素的生物合成过程中起着关键性的作用,是皮肤黑色素合成反应的限速酶,参与决定了哺乳动物皮肤、头发的颜色。部分色素沉着性皮肤病如黄褐斑、雀斑等,就是由于过量水平的黑色素在表皮沉积形成。因此,

Cor 可能通过抑制酪氨酸酶的活性,阻断黑色素的合成反应链,减少其在皮肤内的生成,成为一种天然的皮肤增白剂。

有研究表明^[47]从石榴科植物石榴的果皮中分离出的 Cor 显示出弱的碳酸酐酶抑制活性,可能有抗青光眼、利尿等作用。

综上所述,柯里拉京作为民族药物有效成分之一,具有广泛的药理活性,开发应用前景良好。但迄今为止的研究多数为植物提取有效组分,对于其单体的研究较少;对作用机制的研究也尚未深入进行;国内外的研究多集中在其抗肿瘤、抗菌、抗病毒及抗心血管疾病方面,神经保护作用未见报道。由此可见,具有很大药用价值和广阔应用前景的柯里拉京还值得深入研究。

REFERENCES

- [1] LIU Z Y, WANG D C, CHEN Y W, et al. Experiment studies on the pharmacodynamics experiment by corilagin [J]. Chin J Cancer Prev Treat (肿瘤防治杂志), 2002, 29(5): 356-358.
- [2] HUANG S T, YANG R C, PANG J H. Aqueous extract of *Phyllanthus urinaria* induces apoptosis in human cancer cells [J]. Am J Chin Med, 2004, 32(2): 175-183.
- [3] LIU Z Y, WANG D C, CHEN Y W, et al. Studies on antitumor activity, mutagenicity action by corilagin [J]. Chin J Cancer Prev Treat (肿瘤防治杂志), 2003, 10(5): 469-472.
- [4] LU H, ZHANG Z B, FU X G. The primary study on the inhibition effect of corilagin on human pancreatic cancer cell line Bxpc-3 cells [J]. J Jinzhou Med Coll (锦州医学院学报), 2005, 26(3): 25-27.
- [5] OKABE S, SUGANUMA M, IMAYOSHI Y, et al. New TNF- α releasing inhibitors, geraniin and corilagin, in leaves of *Acer nikoense*, *Megusurino-ki* [J]. Biol Pharm Bull, 2001, 24(10): 1145-1148.
- [6] FUJIKI H, SUGANUMA M, KURUSU M, et al. New TNF- α releasing inhibitors as cancer preventive agents from traditional herbal medicine and combination cancer prevention study with EGCG and sulindac or tamoxifen [J]. Mutat Res, 2003, 9(25): 523-524.
- [7] HUANG S T, YANG R C, YANG L J, et al. *Phyllanthus urinaria* triggers the apoptosis and Bcl-2 down-regulation in Lewis lung carcinoma cells [J]. Life Sci, 2003, 72(15): 1705-1716.
- [8] HARIKUMAR K B, KUTTAN G, KUTTAN R. *Phyllanthus amarus* inhibits cell growth and induces apoptosis in Dalton's lymphoma ascites cells through activation of caspase-3 and downregulation of Bcl-2 [J]. Integr Cancer Ther, 2009, 8(2): 190-194.
- [9] HUANG S T, YANG R C, CHEN M Y, et al. *Phyllanthus urinaria* induces the Fas receptor/ligand expression and ceramide-mediated apoptosis in HL-60 cells [J]. Life Sci, 2004, 75(3): 339-351.
- [10] HUANG S T, WANG C Y, YANG R C, et al. *Phyllanthus urinaria* increases apoptosis and reduces telomerase activity in human nasopharyngeal carcinoma cells [J]. Forsch Komplementmed, 2009, 16(1): 34-40.
- [11] SIDNEY M H, BERRY D E, LAURIE J, et al. A strategy for

- identifying novel, mechanistically unique inhibitors of Topoisomerase I [J]. *J Nat Prod*, 1992, 55(4): 401-413.
- [12] CHENG J T, LIN T C, HSU F L. Antihypertensive effect of corilagin in the rat [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 1995, 73(10): 1425-1429.
 - [13] SHEN Z Q, DONG Z J, PENG H, et al. Modulation of PAI-1 and tPA activity and thrombolytic effects of corilagin [J]. *Planta Med*, 2003, 69(12): 1109-1112.
 - [14] SHEN Z Q, CHEN P, DUAN L, et al. Effects of active fraction from *Phyllanthus urinaria* on coagulation system [J]. *Chin Tradit Herb Drugs (中草药)*, 2004, 35(5): 539-542.
 - [15] SHEN Z Q, CHEN P, DUAN L, et al. Effects of fraction from *Phyllanthus urinaria* on thrombosis and coagulation system in animals [J]. *J Chin Integ Med (中西医结合学报)*, 2004, 2(2): 106-110.
 - [16] SHEN Z Q, DONG Z J, WU L O, et al. Effects of the fraction from *Phyllanthus urinaria* on thrombosis and its mechanism [J]. *Nat Prod Res Deve (天然产物研究与开发)*, 2003, 15(1): 46-50.
 - [17] DUAN W, YU Y, ZHANG L. Antiatherogenic effects of *Phyllanthus emblica* associated with corilagin and its analogue [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2005, 125(7): 587-591.
 - [18] CHUNG S K, NAM J A, JEON S Y, et al. A prolyl endopeptidase-inhibiting antioxidant from *Phyllanthus ussuriensis* [J]. *Arch Pharm Res*, 2003, 26(12): 1024-1028.
 - [19] KUMARAN A, KARUNAKARAN R J. Nitric oxide radical scavenging active components from *Phyllanthus emblica* L [J]. *Plant Foods Hum Nutr*, 2006, 61(1): 1-5.
 - [20] DAVIGNON J, GANZ P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2004, 109(23): 27-32.
 - [21] TEN J, DONG Y W, CUI L, et al. Protective effects of corilagin on human umbilical vein endothelial cell injury induced by PAF [J]. *J Kunming Med Coll (昆明医学院学报)*, 2009, 30(6): 14-18.
 - [22] KINOSHITA S, INOUE Y, NAKAMA S, et al. Antioxidant and hepatoprotective actions of medicinal herb, *Terminalia catappa* L. from Okinawa island and its tannin corilagin [J]. *Phytomedicine*, 2007, 14(11): 755-762.
 - [23] LONDHE J S, DEVASAGAYAM T P, FOO L Y, et al. Antioxidant activity of some polyphenol constituents of the medicinal plant *Phyllanthus amarus* Linn [J]. *Redox Rep*, 2008, 13(5): 199-207.
 - [24] SHEN B, YU J, WANG S, ET AL. *Phyllanthus urinaria* ameliorates the severity of nutritional steatohepatitis both *in vitro* and *in vivo* [J]. *Hepatology*, 2008, 47(2): 473-483.
 - [25] FANG L, REN L J. Progress of study on the phytochemistry and pharmacological effects of phyllanthus [J]. *World Notes Plant Med (国外医药 植物药分册)*, 1992, 7(6): 249-255.
 - [26] WANG Y, YANG X S, LI Z G, et al. Searching for more effective HCV NS3 protease inhibitors via modification of corilagin [J]. *Progress in Natural Science*, 2005, 15(10): 896-901.
 - [27] JOSHI C S, PRIYA E S. Beta-glucuronidase inhibitory effect of phenolic constituents from *Phyllanthus amarus* [J]. *Pharmaceutical Biology*, 2007, 45(5): 363-365.
 - [28] GUO J S, WANG S X, LI X, et al. Studies on antibiotic active constituents of *Geranium Sibiricum* L. [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 1987, 22(1): 28-32.
 - [29] SHIMIZU M, SHIOTA S, MIZUSHIMA T, et al. Marked potentiation of activity of beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by Corilagin [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(11): 3198-3201.
 - [30] SHIOTA S, SHIMIZU M, SUGIYAMA J, et al. Mechanisms of action of corilagin and tellimagrandin I that remarkably potentiate the activity of beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Microbiol Immunol*, 2004, 48(1): 67-73.
 - [31] LATTÉ K P, KOLODZIEJ H. Antifungal effects of hydrolysable tannins and related compounds on dermatophytes, mould fungi and yeasts [J]. *Z Naturforsch C*, 2000, 55(5/6): 467-472.
 - [32] HWANG E I, AHN B T, LEE H B, et al. Inhibitory activity for chitin synthase II from *Saccharomyces cerevisiae* by tannins and related compounds [J]. *Planta Med*, 2001, 67(6): 501-504.
 - [33] OHI M, KITAMURA T, HATA S. Stimulation by caffeic acid, coumalic acid, and corilagin of the germination of resting spores of the clubroot pathogen *Plasmodiophora brassicae* [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2003, 67(1): 170-173.
 - [34] NOTKA F, MEIER G, WAGNER R. Concerted inhibitory activities of *Phyllanthus amarus* on HIV replication *in vitro* and *ex vivo* [J]. *Antiviral Res*, 2004, 64(2): 93-102.
 - [35] NOTKA F, MEIER G R, WAGNER R, et al. Inhibition of wild-type human immunodeficiency virus and reverse transcriptase inhibitor-resistant variants by *Phyllanthus amarus* [J]. *Antiviral Res*, 2003, 58(2): 175-186.
 - [36] XU H X, WAN M, DONG H, et al. Inhibitory activity of flavonoids and tannins against HIV-1 protease [J]. *Biol Pharm Bull*, 2000, 23(9): 1072-1076.
 - [37] LIU K C, LIN M T, LEE S S, et al. Antiviral tannins from two *Phyllanthus* species [J]. *Planta Med*, 1999, 65(1): 43-46.
 - [38] YANG C M, CHENG H Y, LIN T C, et al. Hippomanin A from acetone extract of *Phyllanthus urinaria* inhibited HSV-2 but not HSV-1 infection *in vitro* [J]. *Phytother Res*, 2007, 21(12): 1182-1186.
 - [39] KOLODZIEJ H, BURMEISTER A, TRUN W, et al. Tannins and related compounds induce nitric oxide synthase and cytokines gene expressions in Leishmania major-infected macrophage-like RAW 264.7 cells [J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13(23): 6470-6476.
 - [40] ZHAO L, ZHANG S L, TAO J Y, et al. Preliminary exploration on anti-inflammatory mechanism of corilagin (beta-1-O-galloyl-3,6-(R)-hexahydroxydiphenyl-D-glucose) *in vitro* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8(7): 1059-1064.
 - [41] BEHL C, HOLTSBOER F. Oxidative stress in the pathogenesis of Alzheimer's disease and antioxidant neuroprotection [J]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 1998, 66(3): 113-121.
 - [42] CHAN P H. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2001, 21(1): 2-14.
 - [43] MCGEER P L, MCGEER E G. Mechanisms of cell death in Alzheimer disease-immunopathology [J]. *J Neural Transm*, 1998, 54(Suppl): 159-166.
 - [44] LEE S H, JUN M, CHOI J Y, et al. Plant phenolics as prolyl endopeptidase inhibitors [J]. *Arch Pharm Res*, 2007, 30(7): 827-833.
 - [45] SHI Z Y, SHI J P. Prolyl endopeptidase and Alzheimer's disease [J]. *Chin J Clin Pharm (中国临床药理学杂志)*, 1998, 7(5): 252-254.
 - [46] RANGKADILOK N, SITTHIMONCHAI S, WORASUTTA-YANGKURN L, et al. Evaluation of free radical scavenging and antityrosinase activities of standardized longan fruit extract [J]. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45(2): 328-336.
 - [47] SATOMI H, UMEMURA K, UENO A, et al. Carbonic anhydrase inhibitors from the pericarps of *Punica granatum* L. [J]. *Biol Pharm Bull*, 1993, 16(8): 787-790.

收稿日期: 2009-08-11