

血小板活化因子(PAF)受体拮抗剂的研究进展

李雪晴^{1,2}, 耿婷^{1,2}, 黄文哲^{1,2}, 王振中^{1,2}, 萧伟^{1,2*}

(1. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001;

2. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001)

[摘要] 血小板活化因子(PAF)是一种具有广泛生物活性的内源性磷脂类递质,具有血小板活化作用,在多种生命过程中发挥“信号传递”作用,但其体内浓度异常则会促进或加重心脑血管缺血损伤、多器官衰竭、哮喘和肝肾损伤等疾病的发生,严重影响了机体的正常生命活动。近年来,随着医疗和科技的发展,PAF受体拮抗剂的研究越来越受到重视,动植物成分、微生物发酵成分及化学合成成分均彰显出这类活性。其中,银杏内酯B和海风藤酮是目前最具代表性的中药成分。该文结合近年来PAF受体拮抗剂的研究现状,对PAF的生物学效应、拮抗PAF的药物成分等进行综述,以期发掘高效、安全的PAF受体拮抗剂提供参考。

[关键词] 血小板活化因子(PAF); 生物学效应; 活性成分; 萜类; 木脂素类

DOI:10.19540/j.cnki.cjcmm.20180312.003

Research progress of platelet activating factor (PAF) receptor antagonist

LI Xue-qing^{1,2}, GENG Ting^{1,2}, HUANG Wen-zhe^{1,2}, WANG Zhen-zhong^{1,2}, XIAO Wei^{1,2*}

(1. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China;

2. State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China)

[Abstract] Platelet activating factor (PAF), an endogenous synthesized phospholipid transmitter, has widely biological activities. It has "signal transmission" effect in various life processes, but abnormality of concentration *in vivo* will promote or aggravate the diseases, such as, cerebral ischemia, myocardial injury, multi-organ failure, asthma, injury of liver and kidney, severely affecting the normal life activities of body. In recent years, with the development of medical science and technology, more and more attention has been paid to the research of platelet activating factor receptor antagonist. Components of animals, plants, microbial fermentation, and synthetic composition all can reflect such activity. Ginkgolide B and cytopone are the most representative herbal compositions at present. This paper referred to the research status of platelet activating factor receptor antagonist in recent years, made a summary of the researches on biological effect of platelet activating factor and platelet receptor antagonist of different sources, so as to provide a reference for the exploration of effective and safe platelet activating factor receptor antagonists.

[Key words] platelet activating factor; biological effect; active components; terpenes; lignans

血小板活化因子(platelet activating factor, PAF) 是于1970 年从致敏的嗜碱性粒细胞中释放时检出的一种具有激活血小板作用的内源性脂质因子^[1],其结构(图1)为1-O-烷基-2(R)-乙酰甘油基-3-磷酸胆碱[1-O-alkyl-2(R)-acetyl-glycero-3-phosphoryl-choline, AAGPC]^[2]。

PAF 可作用于多种细胞和组织,促进血小板和中性粒细胞聚集、促使细胞趋化性和化学激动、参与呼吸爆发、蛋白质

磷脂化和糖原分解等,与心脑血管病、胃溃疡、哮喘、肝硬化、急性胰腺炎等疾病的发生、发展密切相关。近年来,随着人口年龄趋于高龄化、生存环境恶化、生活和工作压力增大,多种心脑血管病、呼吸道疾病和胃肠道疾病发病率趋高。PAF 作为这些疾病的重要调控因子,相关研究越来越受到重视。开发或发掘具有拮抗 PAF 作用的药物成分,对于治疗这些疾病、改善生活质量具有重大意义。

[收稿日期] 2018-02-05

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2013ZX09402203)

[通信作者] * 萧伟 研究员,博士,研究方向为中药新药研发与中药制药过程新技术研究, Tel: (0518) 81152367, E-mail: kanionlunwen@163.com

[作者简介] 李雪晴 硕士, Tel: (025) 87181863, E-mail: lxq19920101@126.com

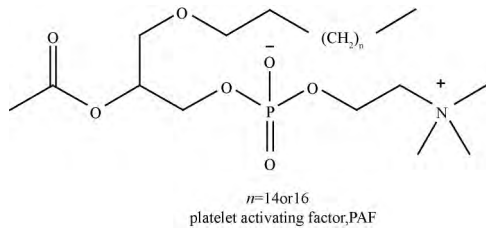


图1 血小板活化因子(PAF) 的结构

Fig.1 The structure of platelet activating factor

1 PAF 的生物学性质研究

1.1 PAF 的发现

血小板活化因子(PAF) 最初是从接受免疫球蛋白 E(Ig-E) 致敏后的家兔嗜碱性细胞中分离得到^[1], 是一类对磷脂酶 A₂(PLA₂) 敏感的、与花生四烯酸(arachidonic acid, AA) 代谢密切相关的内源性磷脂成分, 是过敏反应和炎症反应中起重要作用的炎症因子^[3]。PAF 是一种 1 位以醚链连接长碳链 2 位连接乙酰基 3 位连接磷酸胆碱的甘油酯, 化学名称为 1-O-烷基-2(R)-乙酰甘油基-3-磷酸胆碱, 相对分子质量为 1 100^[4]。

1.2 PAF 的生物合成代谢及受体信号转导机制

1.2.1 PAF 的生物合成 机体内嗜碱性粒细胞、肥大细胞等经免疫球蛋白 E 敏化后, 通过脱粒作用, 产生 PAF(图 2)。PAF 的具体合成有 2 条酶促途径, 均以烷基甘油磷脂为底物 ① 新生途径-生理条件下产生 PAF 的主要途径: 经 PAF 乙酰水解酶(PAF-AHA)、磷酸胆碱转移酶等作用, 最终合成 PAF; ② 再修饰途径-可逆性的病理过程: 经磷脂酶 A₂(PLA₂) 和乙酰水解酶(AHA) 的作用, 最终合成 PAF^[4]。但在其病理合成过程中, 致炎物质脂多糖(LPS)、白介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF) 等激活 PLA₂, 使烷基甘油磷脂发生脱酰基反应, 释放出长链脂肪酸(如花生四烯酸 AA) 形成溶血 PAF(lyso PAF), 再经乙酰转移酶作用产生大量的 PAF, 导致过敏反应, 进而引发心脑血管疾病、炎症、休克、哮喘等病症的发生^[5]。

1.2.2 PAF 受体的转导机制 人体 PAF 受体(PAFR) 包含 342 个氨基酸, 属于 G 蛋白偶联受体家族^[6-7]。研究已经证实 PAF 受体广泛分布在脑、肺、肝、子宫的血小板、中性粒细胞、巨噬细胞、单核细胞、内皮细胞等各种组织和细胞中^[8]。

有关 PAF 受体介导的细胞内信号转导主要通过 5 种途径产生活性。① PAF 在体内与受体结合后可与 G 蛋白产生偶联。② 作用于 4, 5-二磷酸磷脂酰肌醇的磷脂酶 C(PLC) 被激活, 使其分解产生三磷酸肌醇(IP₃) 和甘油二酯(DG), 前者可诱导细胞 Ca²⁺ 浓度的升高, 后者可激活蛋白激酶 C(PKC)^[9]。③ 调控细胞内质网贮存 Ca²⁺ 的释放和胞外钙流入率的增加^[10]。④ 调控蛋白激酶, 包括蛋白激酶 C(PKC)、酪氨酸激酶、丝裂素激活蛋白(MAP) 激酶等。⑤ PAF 可通过受体反应调控肿瘤坏死因子 2 A(TNF2A) 的表达上调^[11]、

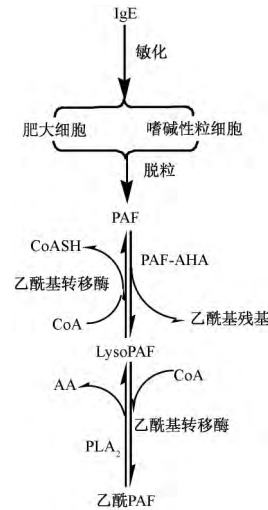


图2 PAF 的生物合成途径

Fig.2 The biosynthesis pathway of PAF

促炎性细胞因子 IL21B 和 IL26 的表达^[12]、抑制脊髓原癌基因 c2fos 的表达^[13]。

PAF 拮抗剂可降低 PAF 的活性或使 PLA₂ 酶失活, PLA₂ 酶包括胞质 PLA₂ 酶和分泌型 PLA₂ 酶, 后者与炎症反应相关^[14-15]。PAF-AHA 的血液浓度非常重要, 如果浓度偏低, 可以导致多种疾病和过敏反应的发生^[16-17]。人体自身存在着可以调节 PAF 平衡的自我调节机制, 可以消除或减少 PAF 或其拮抗剂的异常增多, 使 PAF 的体内浓度基本维持稳定。

1.3 PAF 的生物学效应及对相关疾病的影响

PAF 有左旋和右旋 2 种异构体, 但只有天然形成的左旋异构体具有生物学活性^[18]。PAF 可以引起血小板聚集、脱颗粒, 激活中性粒细胞, 使其聚集、趋化、释放氧自由基和白三烯, 抑制 T 细胞增殖, 刺激 B 细胞合成 IgG 和 IgE, 抑制心肌收缩力, 增加血管通透性, 引起体循环血压下降和肺动脉高压等, 是心脑血管疾病、炎症、内毒素休克、过敏性疾病、哮喘、急性胰腺炎、肠胃溃疡等多种临床疾病的介导因子^[19]。

PAF 作为体内的一种炎症介质, 可以调控花生四烯酸(AA) 的产生、炎症相关信号通路和 NF-κB 的表达, 激发肿瘤细胞的增殖^[20]。糖尿病患者体内 PAF 异常增高, 临床治疗需配合使用 PAF 拮抗剂, 例如银杏内酯 B^[21]。PAF 可以引发嗜酸性粒细胞脱颗粒, 导致气道肿胀, 引发哮喘及其他呼吸道疾病^[22]。PAF 受体及其含量的高低对于老年痴呆症患者具有一定的认知损害^[23], PAF 拮抗剂可以抑制与老年痴呆症相关的朊病毒蛋白和 β-淀粉样蛋白的产生^[24]。

PAF 因最初发现时具有血小板活化作用而得名, 其对心脑血管疾病具有极为重要的作用。PAF 可以调控血管舒张压、血管通透性、冠状动脉血液灌注、心脏的电生理状态和传导系统, 改变血液动力学^[25]。PAF 可对冠状动脉血流量及冠状动脉内皮细胞完整性产生影响, 且与 PAF 使用剂量有

关^[26]。内皮细胞表面有 PAF 的结合位点 ,PAF 与之结合可以刺激内皮细胞 ,调节 Ca^{2+} 浓度、白三烯和血栓素 A_2 的释放 ,改变血管通透性^[27]。

2 拮抗 PAF 作用的药物成分研究

PAF 受体拮抗剂可以拮抗或阻断 PAF 与受体结合 ,阻止 PAF 发挥生物学效应 ,对心脑血管疾病、哮喘、关节炎、急性胰腺炎等的预防和治疗具有显著疗效。自然界中发现的 PAF 受体拮抗剂是多种多样的 ,在临床治疗上亦多有使用。目前 ,PAF 受体拮抗剂可以分为天然和合成两大类 ,其中天然 PAF 受体拮抗剂根据其来源又可以分为植物成分、动物成分、微生物发酵成分等。

2.1 拮抗 PAF 作用的植物成分

药用植物成分是 PAF 受体拮抗剂的主要来源 ,研究发现萜类、脂素和新木脂素类、黄酮类、生物碱类、皂苷类等成分都可以拮抗 PAF 受体。

2.1.1 萜类 PAF 受体拮抗剂 银杏内酯类成分是自然界中发现的一类高效的、具有特异性拮抗 PAF 受体的药物成分^[28] ,主要包括二萜和倍半萜类结构。银杏二萜内酯是具有 20 个碳原子的“笼”分子结构 ,嵌有 1 个叔丁基和 6 个五元环 ,其中包括 1 个螺(4,4)壬烷、1 个四氢呋喃环和 3 个 γ -内酯环。主要成分有银杏内酯 A、B、C、K、J 等。倍半萜类成分主要包括白果内酯^[29]。银杏内酯通过拮抗 PAF 作用 ,改善脑缺血、调节神经保护 ,同时还可预防和治疗诸如神经

性退化、焦虑^[30]、抗炎^[31]、抗肿瘤^[32]、组织器官免疫排斥^[33]、哮喘^[34]、急性胰腺炎^[35]等疾病。

银杏内酯 B(ginkgolide B ,GB) 是从自然界中获得的活性极强的 PAF 受体拮抗剂^[36] ,其 IC_{50} 为 $0.57 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,常被用来治疗 PAF 导致的多种疾病。研究表明 ,GB 可以通过抑制 PAF 作用 ,调节信号通路中 caspase 3、细胞色素 C、 Ca^{2+} 浓度和 p38 水平等 ,治疗阿霉素导致的大鼠心肌毒性^[37]。GB 对 PAF 诱导的在体豚鼠血栓形成有抑制作用 ,可以抑制由抗原和电刺激引起的血栓形成 ,还能干扰纤维蛋白和血小板的相互作用^[38]。对先天性缺血性损伤的大鼠预先给予 $50 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 GB ,可减少其大脑海马体中的神经性坏死^[39]。GB 亦可治疗对乙酰氨基酚所致的肝损伤 ,而 PAF 可能是其作用靶点^[40]。同时 ,GB 可以阻止 PAF 所致的 β -淀粉样蛋白诱导的 PGE_2 产生 ,可用于治疗老年痴呆 ,且用药量较小^[41]。

目前 ,银杏内酯相关的制剂亦已在临床上广泛应用 ,常见的有银杏二萜内酯葡胺注射液、银杏内酯注射液、银杏达莫注射液等。其中 ,银杏二萜内酯葡胺注射液是由银杏二萜内酯原料制成的中药注射液 ,主要用于缺血性中风的治疗。

除银杏萜内酯类成分外 ,目前研究报道的拮抗 PAF 作用的萜类成分还有穿心莲内酯(andrographolide) ^[42-47]、 α -布黎烯(α -bulnesene) ^[48-50]、款冬花素(款冬酮 L-652469) ^[51]、雪松醇(cedrol) ^[52-53]、manolide 和 scalarial^[54-55] 等(表 1、图 3)。

表 1 药用植物中萜类成分的 PAF 拮抗活性研究

Table 1 PAF antagonistic activity of terpenoids in medicinal plants

化合物名称	结构类型	基原植物	$\text{IC}_{50} / \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	生物学效应	临床应用	参考文献
银杏内酯 A(ginkgolide A)	二萜内酯	银杏 <i>Ginkgo biloba</i>	3.74	竞争性结合 PAF 受体、抑制血小板聚集、血栓形成	动脉粥样硬化、脑血栓、急性脑梗死(中	[36-40]
银杏内酯 B(ginkgolide B)			0.57	抑制 PAF 诱导的呼吸道血管通透性的增加 ,	导的呼吸道血管通透性的增加 ,	
银杏内酯 C(ginkgolide C)			12.1	改善多类缺血性损伤疾病的发生	证)	
银杏内酯 K(ginkgolide K)			0.31			
银杏内酯 J(ginkgolide J)			31.5			
穿心莲内酯(andrographolide)	二萜内酯	穿心莲 <i>Andrographis paniculata</i>	5	抑制由 PAF 导致的小血小板聚集、激活 eNOS-NO / GMP 循环通路、调节 NF- κ B、控制 DNA 转录水平	急性肾衰竭、病毒性肺炎、病毒性上呼吸道感染、支气管炎、细菌性痢疾、慢性咽炎	[42-47]
α -布黎烯(α -bulnesene)			5 ~ 5×10^4 剂量依赖	抑制 PAF 和花生四烯酸(AA) 导致的小血小板聚集、抑制血栓素 B_2 和前列腺素 E_2 的产生、竞争性抑制 PAF 与 PAFR 的结合、抑制细胞质中 Ca^{2+} 浓度	-	
款冬花素(款冬酮 L-652469)			-	Ca^{2+} 通道阻滞剂、减少膜囊泡中 PAFR 的结合和 Ca^{2+} 浓度、抑制 NO 和前列腺素 E_2 的产生	-	
雪松醇(cedrol)	倍半萜醇	侧柏 <i>Platycladus orientalis</i>	13×10^3	促进副交感神经的减少和交感神经的增加、减少多巴胺代谢、影响中枢神经系统(CNS)	-	[52-53]
manolide 和 scalarial	倍半萜内酯	海绵属植物 <i>Luffariella variabilis</i> 和 <i>Phyllospongia madagascarensis</i>	15 , 10	磷脂酶抑制剂、抑制 PLA_2 酶发挥 PAF 拮抗作用、抑制软骨代谢	-	[54-55]

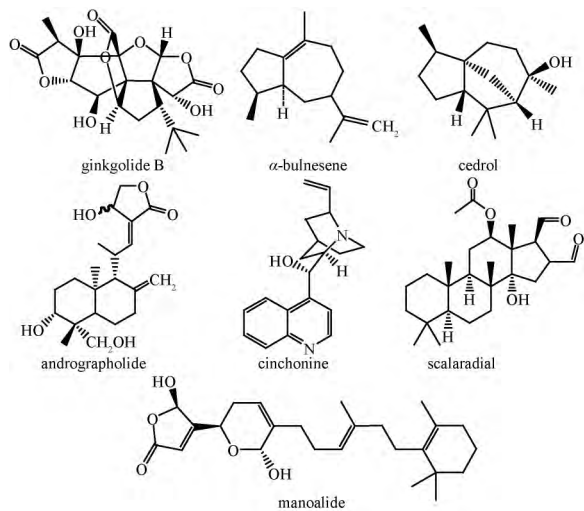


图 3 植物中萜类成分的结构

Fig. 3 The structure of terpenoids in medicinal plants

2.1.2 木脂素和生物碱类 PAF 受体拮抗剂 目前,自然界中高效的木脂素和生物碱类 PAF 受体拮抗剂多来源于胡椒属植物。胡椒属植物约有 2 000 种,主要分布于热带地区,在我国约有 60 种,主产于云南和海南,该属的药用植物主要有胡椒 *Piper nigrum*、山茱萸 *P. hancei*、假茱萸 *P. sarmentosum*、茱萸

P. longum、石南藤 *P. wallichii*、风藤 *P. kadsura*、海风藤 *P. futokadsura*、樟叶胡椒 *P. polysyphorum* 等^[56]。我国大部分胡椒属药用植物多用于治疗风寒湿痹,均与 PAF 拮抗活性有关。Shah B H 等^[57]通过对海风藤、毛茛、假茱萸、樟叶胡椒、石南藤等 17 种胡椒属植物进行抗 PAF 作用研究,发现以海风藤、山茱萸、樟叶胡椒和石南藤的拮抗作用最为明显。胡椒属植物的主要成分为木脂素类和生物碱类,也是发挥 PAF 拮抗活性的有效成分,对这两类成分进行 PAF 拮抗活性检测,结果表明,木脂素类和生物碱类成分均可拮抗 PAF 受体,其中以海风藤酮和海风藤素的拮抗活性较为显著^[58-64]。具有 PAF 拮抗活性的木脂素类成分多为四氢呋喃或丁内酯类衍生物,除胡椒属的木脂素类成分外,厚朴中的厚朴酚和厚朴酮^[65-69]、异形南五味子中的当归酰戈米辛 P(angeloylgomis-in P)、五味子醇甲(gomisin A)和巴豆酰戈米辛(tigloylgomis-in P)^[70]、牛蒡子中的牛蒡子苷元(L-artigenin)、lappaol A 和 lappaol C^[71-72]、辛夷中的木兰脂素(magnolol)、松脂素二甲醚(pinoresinol dimethyl ether)、里立脂素 B 二甲醚(lirioresinol B)和 denudatin B^[73-74]、愈创木中获得的甘密脂素 A(nectandrin A)^[75]均具有拮抗 PAF 活性。阿朴菲(aporphine)类生物碱中的 D-荷包牡丹碱(D-dicentrine),能够抑制由腺苷二磷酸、胶原蛋白、花生四烯酸以及 PAF 诱导的血小板聚集^[76](表 2,图 4 5)。

表 2 药用植物中木脂素和生物碱类成分的 PAF 拮抗活性研究

Table 2 PAF antagonistic activity of lignins and alkaloids in medicinal plants

化合物名称	结构类型	基原植物	IC ₅₀ /μmol·L ⁻¹	生物学效应	临床应用	参考文献
海风藤酮(kadsurenone)	苯骈呋喃类木脂素	风藤 <i>Piper kadsura</i>	3.5	抑制血小板聚集、抑制 PAF 诱导的中性粒细胞的聚集和脱粒作用等	急性胰腺炎、类风湿性关节炎	[58]
海风藤素(kadsurin) A~H	双环(3,2,1)辛烷类木脂素	风藤 <i>P. kadsura</i>	0.1~18	拮抗 PAF 受体、抑制血小板聚集		[58-59]
软毛青霉素(puberulins)	新木脂素	石南藤 <i>P. wallichii</i>	7.3, 10, 5.7	拮抗 PAF 受体、抑制血小板聚集	痹症、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、肩周炎等	[60]
piperlotine A/C/E、假茱萸碱(sarmentine)	酰胺类生物碱	<i>P. lotot</i>	-	抑制 AA 和 PAF 引起的血小板聚集	-	[61]
胡椒碱(piperine)、茱萸碱(piperonaline)、茱萸明碱(piperlongumine)等	酰胺类生物碱	茱萸 <i>P. longum</i>	30~300	抑制胶原蛋白、AA 和 PAF 引起的血小板聚集,其中对胶原蛋白引起的血小板聚集最为明显	抗癫痫(伊来西酮)	[62]
树胡椒的甲醇提取物	木脂素和生物碱	树胡椒 <i>P. aduncum</i>	-	拮抗 PAF 受体、抑制血小板聚集	-	[63]
台湾树脂(taiwanamide)	树脂类	台湾老藤 <i>P. taiwanense</i>	64.5, 53.5	拮抗 PAF 受体、抑制血小板聚集	-	[64]
厚朴酚(magnolol)和厚朴酮(honokiol)	联苯型木脂素类	厚朴 <i>Magnolia officinalis</i>	34, 21	抑制 PAF 诱导的炎症和缺血再灌注损伤	急性肠炎、细菌性痢疾、抑郁症、梅核气、肠梗阻等	[65-69]
当归酰戈米辛 P(angeloylgomisin P)、五味子醇甲(gomisin A)和巴豆酰戈米辛(tigloylgomisin P)	联苯环辛稀型木脂素	异形南五味子 <i>Kadsura heteroclita</i>	0.3, 0.3, 3	拮抗 PAF 受体、抑制血小板聚集	-	[70]
牛蒡子苷元(L-artigenin)、lappaol A 和 lappaol C	木脂内酯	牛蒡 <i>Arctium lappa</i>	-	拮抗 PAF 受体、抑制血小板聚集、Ca ²⁺ 拮抗剂、抗高血压	风热感冒、肺炎、咳嗽、脓肿疮毒等	[71-72]

续表 2

化合物名称	结构类型	基原植物	IC ₅₀ /μmol·L ⁻¹	生物学效应	临床应用	参考文献
木兰脂素 (magnolin)、松脂素二甲醚 (pinoresinol dimethyl ether)、里立脂素 B 二甲醚 (liri-oresinol B) 和 denudatin B	双环氧木脂素、单环氧木脂素	望春花 <i>M. biondii</i>	10, 10, 10, 10	拮抗 PAF 受体、抑制血小板聚集、Ca ²⁺ 拮抗剂、血管平滑肌松弛剂、抗血小板活性		[73-74]
甘密脂素 A (nectandrin A)	四氢呋喃类木脂素	木兰属植物	-	拮抗 PAF 受体、抑制血小板聚集	-	[75]
D-荷包牡丹碱 (D-dicentrine)	生物碱	荷包牡丹 <i>Dicentra spectabilis</i>	-	拮抗 PAF 受体、抑制血小板聚集	-	[76]

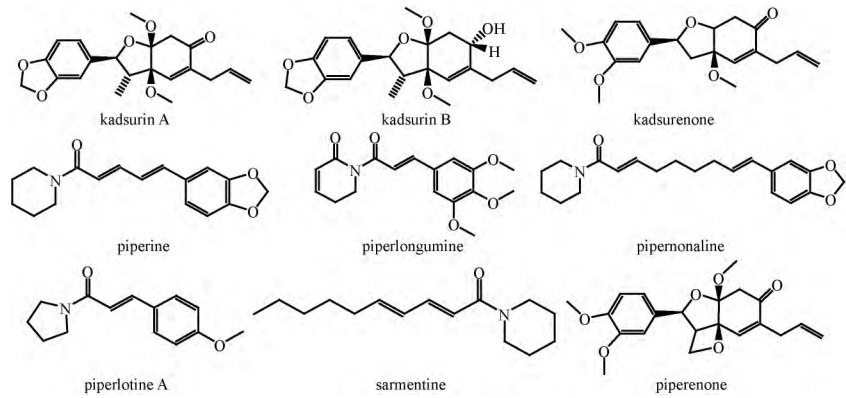


图 4 胡椒属植物中的木脂素、新木脂素及生物碱类成分结构

Fig. 4 The structure of lignins , new lignins and alkaloids in medicinal plants

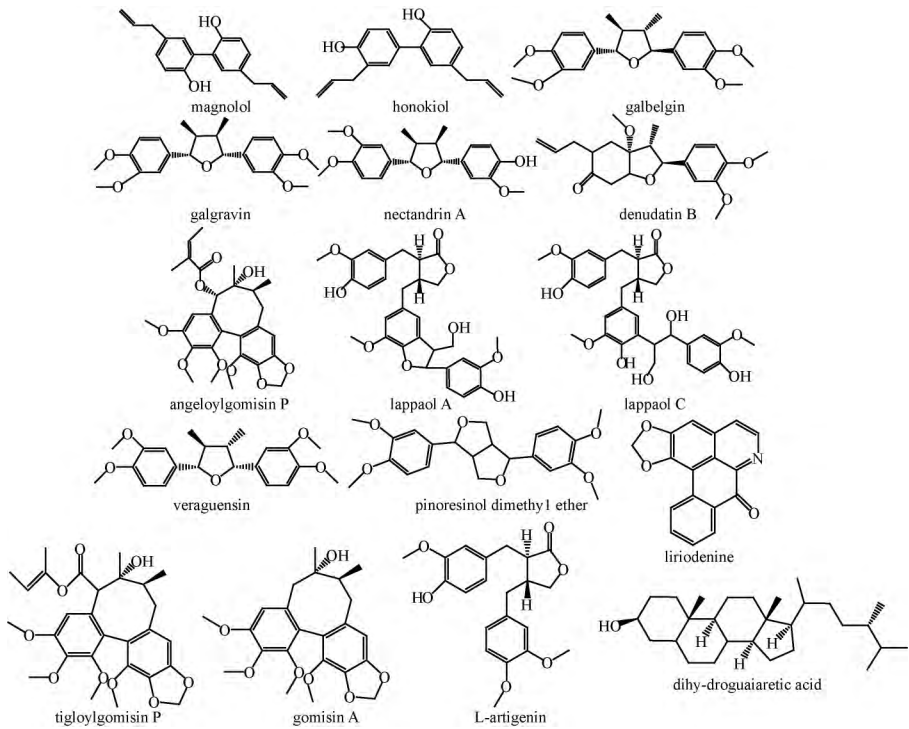


图 5 药用植物中其他木脂素和新木脂素类成分结构

Fig. 5 The structure of other lignin and new lignin in medicinal plants

2.1.3 黄酮类 PAF 受体拮抗剂 黄酮醇是黄酮类化合物的一个重要分支,在自然界中分布广泛,毒副作用小,药理活性广泛,可以防治心血管疾病、抗癌、抗氧化等功效。多数黄酮醇类物质可以抑制血小板聚集,起到保护心血管的作用。槲皮素(quercetin)、山柰酚(kaempferol) 和芦丁(rutin) 等为常见的黄酮醇类成分,均有拮抗 PAF 活性的报道。其中,槲皮素可以抑制 ADP、凝血酶和花生四烯酸诱导的血小板聚集和释放,也可通过抑制 PAF 所致细胞内游离 Ca^{2+} 浓度升高而使血小板、白细胞活化受到抑制,从而起到保护心血管的作用。因

此,推测槲皮素可能作用于细胞膜,竞争性地抑制 PAF 与其受体结合,拮抗 PAF 的生物效应^[77]。山柰酚可明显抑制血小板聚集,并可抑制 PAF 诱发的血小板黏附及 PMNs 内游离 Ca^{2+} 的升高,且均呈明显的量效关系,其抑制血小板黏附的 IC_{50} 为 $65 \mu mol \cdot L^{-1}$ ^[78]。芦丁可抑制 PAF 介导的兔血小板聚集、5-羟色胺(5-HT) 释放及血小板内 Ca^{2+} 浓度升高^[79-80];可浓度依赖地抑制 PAF 与血小板受体的特异性结合,抑制 PAF 介导的血小板黏附;芦丁在 $68.2 \sim 546 \mu mol \cdot L^{-1}$ 可浓度依赖地抑制 PAF 介导的 PMNs 内游离 Ca^{2+} 浓度的升高^[81](表 3 图 6)。

表 3 药用植物中黄酮类及其他类成分的 PAF 拮抗活性研究

Table 3 PAF antagonistic activity of flavonoids and other chemical components in medicinal plants						
化合物名称	结构类型	基原植物	$IC_{50}/\mu mol \cdot L^{-1}$	生物学效应	临床应用	参考文献
槲皮素(quercetin)	黄酮醇(苷)	多种植物的叶、花、	18.5	抑制 ADP、凝血酶和花生四烯酸	降血压、降血脂、降	[77-81]
山柰酚(kaempferol)		果实	65	诱导的血小板聚集和释放,抑制	低毛细血管通透性和	
芦丁(rutin)			1.51	PAF 所致细胞内游离 Ca^{2+} 浓度升高而使血小板、白细胞活化受到抑制;抑制 PAF 诱发的血小板黏附及 PMNs 内游离 Ca^{2+} 的升高;抑制 PAF 与血小板受体的特异性结合,抑制 PAF 介导的血小板黏附	脆性、防血栓	
杨梅素(myricetin)	黄酮醇	红花 <i>Carthamus tinctorius</i>	13.1	剂量依赖性地抑制由 PAF 与 PAFR 的结合,抑制血小板黏附	抗菌消炎、降血糖	[82-83]
白花前胡甲素和乙素(praeruptorin A and B)	香豆素类	白花前胡 <i>Peucedanum praeruptorum</i>	0.09	拮抗 PAF 受体、抑制血小板聚集	慢性咽炎、扁桃体炎、咽喉炎	[84-85]
葶苈子黄酮(tansymustard flavonoids)	总黄酮	独行菜 <i>Lepidium apetalum</i>	-	诱导血小板、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞活化,增加血管通透性、收缩支气管	止咳平喘祛痰	[86]
灯盏乙素(scutellarin)	黄酮苷	短葶飞蓬 <i>Erigeron breviscapus</i>	70.5, 39.8, 97.7	抗血栓形成,抑制血小板聚集	脑供血不足、脑出血后遗症、高脂血症、脑血栓、冠心病、心绞痛	[87]
金雀异黄酮(genistein)	异黄酮	大豆 <i>Glycine max</i> 野葛 <i>Pueraria lobata</i> 等	-	调节诱导 TXA_2 和 PGI_2 的释放,抑制凝血酶诱导的血小板聚集	抗癌、骨质疏松、抗炎、高血压	[88]
表儿茶酸酯(epigallocatechin gallate)	多酚类	多种茶树	56	拮抗 PAF 受体、抑制血小板聚集	-	[89]
知母皂苷 D(timosaponin D)	皂苷类	知母 <i>Anemarrhena asphodeloides</i>	25	拮抗 PAF 受体、抑制血小板聚集	预防老年痴呆、脑缺血、抗凝血、骨质疏松、降血压	[90]
三七总皂苷(panax notoginseng saponins)		三七 <i>Panax notoginseng</i>	458	拮抗 AA、ADP 及 PAF 诱导的血小板聚集、抑制血栓形成	心脑血管疾病	[91]
人参皂苷(ginsenoside)		人参 <i>Panax ginseng</i>	717	拮抗 AA、ADP 及 PAF 诱导的血小板聚集、抑制血栓形成	抗肿瘤、Ⅱ型糖尿病、免疫调节、癌症术后康复等	[92]
褐藻多糖硫酸酯(algal polysaccharide sulfate)	杂聚多糖	海带 <i>Laminaria japonica</i>	-	拮抗 PAF 受体、抑制血小板聚集	治疗肾病综合征、肾功能衰竭、心血管病、早期糖尿病	[94]

除上述黄酮类成分外,杨梅素(myricetin, Myr)^[82-83]、白花前胡甲素(praeruptorin A, Pd-Ia)^[84-85]、葶苈子黄酮^[86]、灯盏乙素^[87]、金雀异黄酮^[88] 等对 PAF 也具有拮抗作用。

2.1.4 其他植物类 PAF 受体拮抗剂 绿茶中的多酚类成分

表儿茶酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG) 可以抑制 PAF 诱导的血小板聚集,其 IC_{50} 为 $0.056 mmol \cdot L^{-1}$ ^[89]。多种皂苷类成分,如知母皂苷 D^[90]、三七总皂苷^[91] 和人参皂苷^[92] 也具有 PAF 拮抗作用。褐藻多糖硫酸酯(algal polysaccharides-

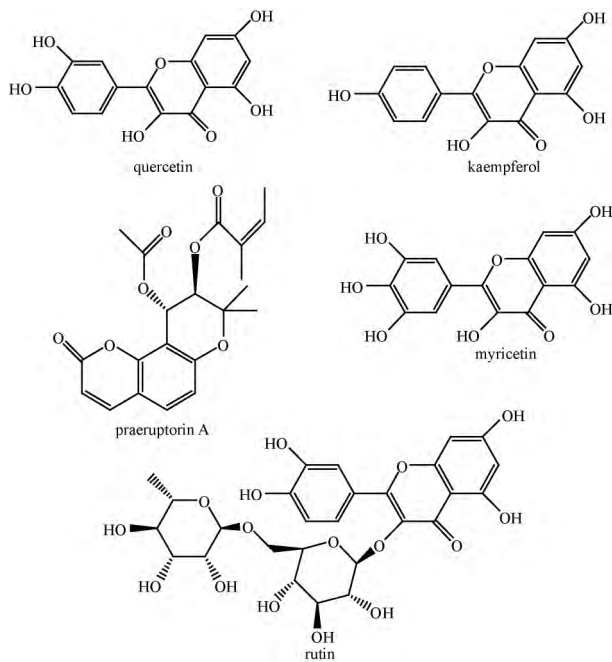


图 6 药用植物中的黄酮类成分结构
Fig. 6 The structure of flavones in medicinal plants

ulfate (APS) 是褐藻中的一种水溶性杂聚多糖,具有抗凝血、

降血脂、防血栓、改善微循环、解毒等作用^[93],其各提取部位均具有拮抗 PAF 受体的作用^[94](图 7)。

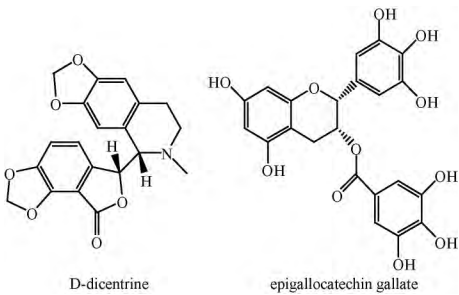


图 7 其他植物类成分结构
Fig. 7 The structure of other compositions in medicinal plants

2.2 动物类 PAF 受体拮抗剂

欧洲狼鲈 *M. labrax* 或 *Dicentrarchus labrax* 是狼鲈的一个主要品种,分布在斯堪的那维亚至地中海区,常见于河口;金头海鲷 *Sparus aurata*,斑马鱼是其中的一个类别,主要分布于大西洋东侧沿岸。欧洲狼鲈和金头鲷中的总脂肪和极性脂肪具有调节 PAF 受体活性的作用,主要表现为:低剂量时为血小板聚集的激动剂,高剂量时为血小板聚集的拮抗剂^[95](表 4)。

表 4 动物类、微生物发酵类及化学合成类成分的 PAF 拮抗活性研究

Table 4 PAF antagonistic activity of animal, microbial fermentation and chemical compounds

化合物名称	结构类型	来源	IC ₅₀ /μmol·L ⁻¹	生物学效应	临床应用	参考文献
总脂肪, 中性脂肪, 极性脂肪	动物脂肪	欧洲狼鲈 <i>Moronida labrax</i> 或 <i>Dicentrarchus labrax</i> 和金头海鲷 <i>Sparus aurata</i>	4.0, 8.0 60, 64 4.0, 1.0	调节 PAF 受体活性, 表现为: 低剂量时为血小板聚集的激动剂, 高剂量时为血小板聚集的拮抗剂	-	[95]
FR-49175	二酮哌嗪类 胶霉素	托尼青霉菌 <i>Penicillium terlikowskii</i>	0.2	抑制 PAF 诱导的血小板聚集、支气管收缩、低血压和血管通透性增加, 抑制免疫球蛋白 E (IgE) 为介质的过敏反应	抗血管生成	[96]
FR-900452		生暗色链霉菌 <i>Streptomyces phaeofaciens</i>	0.8			[97]
apafant	含氮杂环	化学合成	4 230	抑制 PAF 诱导的血小板聚集, 临床用于治疗眼部过敏性结膜炎	抗哮喘、过敏 性结膜炎	[98-100]
israpafant			0.48	抑制 PAF 引起的人血小板聚集, 在 0.1 ~ 1.0 mg·kg ⁻¹ 中具有剂量依赖性, 且疗效持久	抗变态反应、 抗哮喘	[101]
SY0916			0.1	竞争性地抑制 PAF 与其受体相结合, 剂量依赖性地抑制 PAF 诱导的小鼠腹腔巨噬细胞的趋化反应和巨噬细胞中 NF-κB 的活性, 下调促进血管生成因子和 MMP 的表达, 发挥抗血管生成的作用	抑制血管生成	[102-103]
LAU0901			-	PAF 受体拮抗剂, 抑制 PAF 诱导的血小板聚集	对脑缺血的神 经保护	[104-106]
minopafant			0.27	抑制 PAF 受体活性, 抑制神经恶化	-	[107]
BN50730			4 610	特异性地竞争 PAF 受体结合位点、抑制 PAF 活性	类风湿性关节 炎、支气管炎	[108]
BN50739			10	抑制 PAF 介导的肺水肿和 TNF 在肺内的表达, 改善肺功能	心脑血管类、 急性肺损伤	[109]
CV3988			0.6	抑制 PAF 引起的血小板聚集、改善烧伤早期血管通透性	-	[110]

2.3 微生物发酵类 PAF 受体拮抗剂

二酮哌嗪是一类通过微生物发酵培养而得到的 PAF 天然拮抗剂。从托尼青霉菌 *Penicillium terlikowskii* Zal. 液体培养基中获得胶霉毒素(gliotoxin) 即 FR-49175 [Bis(methylthio) gliotoxin]为二酮哌嗪结构的化合物,可以抑制由 PAF 诱导的血小板聚集,而不能抑制由胶原蛋白、花生四烯酸 AA 或腺苷二磷酸 ADP 诱导的聚集^[96]。从生暗色链霉菌 *Streptomyces phaeofaciens* 发酵培养基中分得的 FR-900452 是结构较为复杂的环戊酮哌嗪吡啶酮化合物,可以抑制由 PAF 引起的支气管收缩、低血压和血管通透性增加,抑制由免疫球蛋白 E (IgE) 为介质的过敏反应^[97](表 4 图 8)。

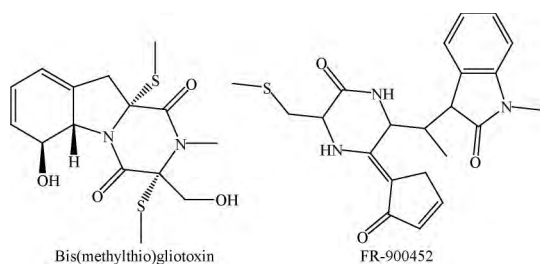


图 8 二酮哌嗪类成分结构

Fig. 8 The structure of diketopiperazines

2.4 化学合成类 PAF 受体拮抗剂

PAF 受体拮抗剂除自然界中获得的成分外,还有一些疗效显著的含氮杂环的化学合成类药物成分,阿帕芬特(apafant) 和 israpafant 是其中的典型代表。阿帕芬特(apafant) 是一种强效的 PAF 受体拮抗剂。从 101 位健康志愿者的临床研究发现, apafant 经口服之后可获得良好的药理学线性关系和药理学参数,没有明显的副作用,用药安全^[98]。apafant 可抑制 PAF 诱导的血小板聚集,在临床中用于治疗眼部过敏性结膜炎具有显著疗效^[99],目前正在进行治疗哮喘的临床研究^[100]。israpafant 是由日本 Wellfide 公司开发的一种新型的、具有口服活性的选择性 PAF 受体拮抗剂,能有效抑制 PAF 引起的人血小板聚集,其 IC_{50} 为 $0.48 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。动物实验表明, israpafant 在 $0.1 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 存在剂量依赖性,且药效持久^[101]。同时, israpafant 还具有抗变态反应及抗哮喘的作用。

除上述化学合成类 PAF 拮抗剂外, SY0916^[102-103], LAU0901^[104-106], Minopafant^[107], BN50730^[108], BN50739^[109], CV3988^[110] 等合成药物,亦均具有一定的 PAF 受体拮抗活性(表 4 图 9)。

3 结论与展望

PAF 作为体内重要的活性介质,具有广泛的生物活性。当 PAF 在体内的平衡状态被打破后,可以引起心脑血管缺血性损伤、神经损伤、急性胰腺炎、哮喘、过敏等疾病,严重影响人的生活质量。PAF 受体拮抗剂可以阻断 PAF 引起的病理

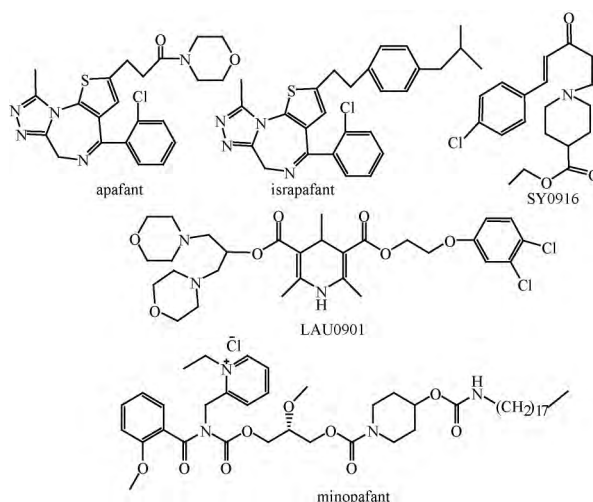


图 9 拮抗 PAF 的化学合成类成分结构

Fig. 9 The structure of chemical compounds

反应,预防或治疗相关疾病。

PAF 受体拮抗剂来源广泛,动植物及微生物发酵中均有存在。常见的植物成分 PAF 拮抗剂主要为萜类、木脂素类和黄酮类等。其中,银杏内酯类成分和胡椒属植物的木脂素类成分是活性突出的代表,尤以银杏内酯 B(GB) 和海风藤酮(kadsurenone) 活性较强。动物成分多为多肽类成分,微生物发酵成分为二酮哌嗪类的胶原毒素。此外,研究者们基于天然活性成分的母核,又开发获得了一系列活性较好的小分子药物,如来昔帕泛、阿帕芬特、SY0916 等。目前, PAF 受体拮抗剂在临床治疗上多有应用,尤其是对心脑血管疾病的治疗更引起了广大学者的关注。但是由于 PAF 受体在人体中的广泛分布,导致拮抗剂药物进入体内时不能自主完成靶向定位,一定程度上削弱了拮抗剂药物的 PAF 拮抗活性。因此,探究 PAF 与疾病间的作用及预防机制,结合靶向药物开发技术,寻找开发可以靶向、高效、低毒、安全的 PAF 受体拮抗剂类药物具有重要的临床意义。

【参考文献】

- [1] Benveniste J, Le C J, Polonsky J, et al. Structural analysis of purified platelet-activating factor by lipases [J]. Nature, 1977, 269(5624): 170.
- [2] Benveniste J, Tence M, Varenne P, et al. Semi-synthese et structure proposee du facteur activant les plaquettes (PAF): PAF-acether, un alkyl-ether analogue de la lyso-phosphatidylcholine, C. R. Acad [J]. Sci Paris, 1979: 289D, 1037.
- [3] 王秋月,董亮,王曼丽,等. PAF 受体拮抗剂的研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2011(3): 245.
- [4] 黄泓,陈红专. 血小板活化因子的生物学效应和受体拮抗剂研究 [J]. 上海第二医科大学学报, 2005, 25(1): 89.
- [5] Vadas P, Gold M, Perelman B, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis [J]. N Engl J Med,

- 2008, 358(1): 28.
- [6] Honda Z, Nakamura M, Miki I, et al. Cloning by functional expression of platelet-activating factor receptor from guinea-pig lung [J]. *Nature*, 1991, 349: 342.
- [7] Montrucchio G, Alloati G, Camussi G. Role of platelet-activating factor in cardiovascular pathophysiology [J]. *Physiol Rev*, 2000, 80: 1669.
- [8] Marrache A M, Jr G F, Bernier S G, et al. Proinflammatory gene induction by platelet-activating factor mediated via its cognate nuclear receptor [J]. *J Immunol*, 2002, 169(11): 6474.
- [9] Chang Y L, Chang D M, Huang P, et al. Study on activation of neutrophil inhibited by ginkgolides B [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2010, 26(9): 677.
- [10] Huang Q Y, Li M J. Effect of platelet-activating factor on sperm function [J]. *Int J Androl*, 2007, 13(6): 538.
- [11] Boetkjaer A, Boedker M, Cui J G, et al. Synergism in the repression of COX-2 and TNF α -induction in platelet activating factor stressed human neural cells [J]. *Neurosci Lett*, 2007, 426(1): 59.
- [12] Hostettler M E, Carlson S L. PAF antagonist treatment reduces proinflammatory cytokine mRNA after spinal cord injury [J]. *Neuroreport*, 2002, 13(1): 21.
- [13] 马国平, 杨京利, 田玉科, 等. 鞘内注射 PAF 受体拮抗剂对 SNL 大鼠痛敏和脊髓 c-fos 表达的影响 [J]. *华中科技大学学报: 医学版*, 2009, 38(4): 457.
- [14] Ogata K, Bong J M, Taniguchi M, et al. Attenuation of ischemia and reperfusion injury of canine livers by inhibition of type II phospholipase A2 with Ly3297221 [J]. *Transplantation*, 2001, 71(8): 1040.
- [15] Sijursen W, Brekke O L, Johansen B. Original contributions—original articles—secretory and cytosolic phospholipase A2 regulate the long-term cytokine-induced eicosanoid production in human keratinocytes [J]. *Cytokine*, 2000, 12(8): 1189.
- [16] Honda Z, Ishii S, Shimizu T. Platelet-activating factor receptor [J]. *J Biochem*, 2002, 131(6): 773.
- [17] Ishii S, Nagase T, Shimizu T. Platelet-activating factor receptor [J]. *Prostag Oth Lipid M*, 2002, 68: 599.
- [18] Morigi M, MacConi D, Riccardi E, et al. Platelet-activating factor receptor blocking reduces proteinuria and improves survival in lupus auto-immune mice [J]. *J Pharm Exp Ther*, 1991, 258: 601.
- [19] 刘中华. 血小板活化因子 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 1995(3): 146.
- [20] Wu J T, Kral J G. The NF- κ B/I κ B signaling system: a molecular target in breast cancer therapy [J]. *J Surg Res*, 2005, 123: 158.
- [21] Ersoy B, Huseyinov A, Darcan S. The role of platelet-activating factor in pathogenesis of type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(4): 980.
- [22] Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Platelet-activating factor (PAF): a review of its role in asthma and clinical efficacy of PAF antagonists in the disease therapy [J]. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2008, 2(1): 72.
- [23] Hershkowitz M, Adunsky A. Binding of platelet-activating factor to platelets of Alzheimer's disease and multiinfarct dementia patients [J]. *Neurobiol Aging*, 1996, 17(6): 865.
- [24] Bate C, Salmons M, Williams A. ginkgolide B inhibits the neurotoxicity of prions or amyloid- β_{1-42} [J]. *J Neuroinflammation*, 2004, 1(1): 4.
- [25] Szabo C, Wu C C, Mitchell J A, et al. Platelet-activating factor contributes to the induction of nitric oxide synthase by bacterial lipopolysaccharide [J]. *Circ Res*, 1993, 73: 991.
- [26] Kim Y D, Danchak R M, Heim K F, et al. Constriction of canine coronary arteries by platelet activating factor after brief ischemia [J]. *Prostaglandins*, 1993, 46: 269.
- [27] Knezevic I I, Predescu S A, Neamu R F, et al. Tiaml and Rac1 are required for platelet-activating factor-induced endothelial junctional disassembly and increase in vascular permeability [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284: 5381.
- [28] Braquet P. BN 52021 and related compounds: a new series of highly specific paf-acether receptor antagonists [J]. *Prostaglandins*, 1985, 30(4): 687.
- [29] Van B T. ginkgolides and bilobalide: their physical, chromatographic and spectroscopic properties [J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13(17): 5001.
- [30] Thompson A J, Jarvis G E, Duke R K, et al. Ginkgolide B and bilobalide block the pore of the 5-HT₃ receptor at a location that overlaps the picrotoxin binding site [J]. *Neuropharmacology*, 2011, 60(2/3): 488.
- [31] Kimura H, Wu N Z, Dodge R, et al. Inhibition of radiation-induced up-regulation of leukocyte adhesion to endothelial cells with the platelet-activating factor inhibitor, BN52021 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 33(3): 627.
- [32] Papadopoulos V, Kapsis A, Li H, et al. Drug-induced inhibition of the peripheral-type benzodiazepine receptor expression and cell proliferation in human breast cancer cells [J]. *Anticancer Res*, 2000, 20(5A): 2835.
- [33] Zhu W, Chen G, Hu L, et al. QSAR analyses on ginkgolides and their analogues using CoMFA, CoMSIA, and HQSAR [J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13(2): 313.
- [34] Mahmoud F F, Haines D D, Abul H T, et al. *In vitro* effects of astaxanthin combined with ginkgolide B on T lymphocyte activation in peripheral blood mononuclear cells from asthmatic subjects [J]. *J Pharmacol Sci*, 2004, 94(2): 129.
- [35] Sandoval D, Gukovskaya A, Reavey P, et al. The role of neutrophils and platelet-activating factor in mediating experimental pancreatitis [J]. *Gastroenterology*, 1996, 111(4): 1081.
- [36] 徐君, 王奎龙, 曹泽戎, 等. 银杏二萜内酯类化合物拮抗 PAF 诱导的血小板聚集及对神经细胞的保护作用 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(24): 4716.

- [37] Yan W , Xuan C , Xuan L , et al. BN52021 protects rat cardiomyocyte from doxorubicin induced cardiotoxicity [J]. Int J Clin Exp Pat , 2015 , 8(2) : 1719.
- [38] Bourgain R H , Mael L , Braquet P , et al. The effect of 1-*O*-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phos-phocholine on the arterial wall [J]. Prostaglandins , 1985 , 30: 185.
- [39] Oberpichler H , Sauer D , RoBberg C , et al. PAF antagonist ginkgolide B reduces postischemic neuronal damage in rat brain hippocampus [J]. J Cereb Blood Flow Metabolism , 1990 , 10 (1) : 133.
- [40] Grypioti A D , Kostopanagiotou G , Demopoulos C A , et al. Platelet activating factor (PAF) antagonism with ginkgolide B protects the liver against acute injury. Importance of controlling the receptor of PAF [J]. Dig Dis Sci , 2008 , 53(4) : 1054.
- [41] Shi C , Zhao L , Zhu B , et al. Protective effects of *Ginkgo biloba* extract (EGb761) and its constituents quercetin and ginkgolide B against β -amyloid peptide-induced toxicity in SH-SY5Y cells [J]. Chem Biol Interact , 2009 , 181(1) : 115.
- [42] Ojha S K , Nandave M , Kumari S , et al. Antioxidant activity of *Andrographis paniculata* in ischemic myocardium of rats [J]. Glob J Pharmacol , 2009 , 3(3) : 154.
- [43] Jarukamjorn K , Nemoto N. Pharmacological aspects of *Andrographis paniculata* on health and its major diterpenoid constituent andrographolide [J]. J Health Sci , 2008 , 54(4) : 370.
- [44] Zhang Z , Jiang J , Yu P , et al. Hypoglycemic and beta cell protective effects of andrographolide analogue for diabetes treatment [J]. J Transl Med , 2009 , 7(1) : 62.
- [45] Chao W W , Kuo Y H , Lin B F. Anti-inflammatory activity of new compounds from *Andrographis paniculata* by NF- κ B transactivation inhibition [J]. J Agric Food Chem , 2010 , 58 (4) : 2505.
- [46] Patel M B , Kadakia V M , Mishra S H. Simultaneous estimation of andrographolide and wedelolactone in herbal formulations [J]. Indian J Pharm Sci , 2008 , 70(5) : 689.
- [47] Subramanian R , Asmawi M Z , Sadikun A. *In vitro* alpha-glucosidase and alpha-amylase enzyme inhibitory effects of *Andrographis paniculata* extract and andrographolide [J]. Acta Biochim Pol , 2008 , 55(2) : 391.
- [48] Tsai Y C , Hsu H C , Yang W C , et al. α -Bulnesene , a PAF inhibitor isolated from the essential oil of *Pogostemon cablin* [J]. Fitoterapia , 2007 , 78(1) : 7.
- [49] Hsu H C , Yang W C , Tsai W J , et al. α -Bulnesene , a novel PAF receptor antagonist isolated from *Pogostemon cablin* [J]. Biochem Biophys Res Commun , 2006 , 345(3) : 1033.
- [50] Moharam B A , Jantan I , Jalil J , et al. Inhibitory effects of phylligenin and quebrachitol isolated from *mitre-phora vulpina* on platelet activating factor receptor binding and platelet aggregation [J]. Molecules , 2010 , 15(11) : 7840.
- [51] Cupp M J. Toxicology and clinical pharmacology of herbal products [M]. Clifton: Humana Pr Inc , 2000.
- [52] Jantan I , Rafi I A A , Jalil J. Platelet-activating factor (PAF) receptor-binding antagonist activity of Malaysian medicinal plants [J]. Phytomedicine , 2005 , 12(1/2) : 88.
- [53] Jin M H , Park S G , Hwang Y L , et al. Cedrol enhances extracellular matrix production in dermal fibroblasts in a MAPK-dependent manner [J]. Ann Dermatol , 2012 , 24(1) : 16.
- [54] Ettinger-Epstein P , Tapiolas D M , Motti C A , et al. Production of manoolide and its analogues by the sponge *Luffariella variabilis* is hardwired [J]. Mar Biotechnol , 2008 , 10(1) : 64.
- [55] Xie Y , Liu L , Huang X , et al. Scalaradial inhibition of epidermal growth factor receptor-mediated Akt phosphorylation is independent of secretory phospholipase A₂ [J]. J Pharmacol Exp Ther , 2005 , 314(3) : 1210.
- [56] 中国科学院中国植物志委员会. 中国植物志. 第 20 卷. 第 1 分册 [M]. 北京: 科学出版社 , 1982.
- [57] 韩桂秋 , 马迎. 胡椒属植物中木脂素类血小板活化因子拮抗活性成分 [J]. 北京医科大学学报 , 1992(4) : 347.
- [58] Shen T Y , Hussaini I M. Kadsurenone and other related lignans as antagonists of platelet activating factor receptor [J]. Method Enzymol , 1990 , 187(1) : 446.
- [59] Chang M N , Han G Q , Arison B H , et al. Neolignans from *Piper futokadsura* [J]. Phytochemistry , 1985 , 24(9) : 2079.
- [60] Zhang S X , Chen K , Liu X J , et al. The isolation and structural elucidation of three new neolignans , puberulins A , B , and C , as platelet activating factor receptor antagonists for *Piper puberulum* [J]. J Nat Prod , 1995 , 58(4) : 540.
- [61] Li C Y , Tsai W J , Damu A G , et al. Isolation and identification of antiplatelet aggregatory principles from the leaves of *Piper lolot* [J]. J Agric Food Chem , 2007 , 55(23) : 9436.
- [62] Park B S , Son D J , Park Y H , et al. Antiplatelet effects of acidamides isolated from the fruits of *Piper longum* L [J]. Phytomedicine , 2007 , 14(12) : 853.
- [63] Jantan I , Rafi I A A , Jalil J. Platelet-activating factor (PAF) receptor-binding antagonist activity of Malaysian medicinal plants [J]. Phytomedicine , 2005 , 12(1/2) : 88.
- [64] Chen I S , Chen Y C , Liao C H. Amides with anti-platelet aggregation activity from *Piper taiwanense* [J]. Fitoterapia , 2007 , 78 (6) : 414.
- [65] Wu A , Zeng B , Huang M , et al. The absorption and transport of magnolol in Caco-2 cell model [J]. Chin J Integr Med , 2012: 1.
- [66] Kuo D H , Lai Y S , Lo C Y , et al. Inhibitory effect of magnolol on TPA-induced skin inflammation and tumor promotion in mice [J]. J Agric Food Chem , 2010 , 58(9) : 5777.
- [67] Ou H C , Chou F P , Sheu W H , et al. Protective effects of magnolol against oxidized LDL-induced apoptosis in endothelial cells [J]. Arch Toxicol , 2007 , 81(6) : 421.
- [68] Muroyama A , Fujita A , Lv C , et al. Magnolol protects against MPTP/MPP⁺-induced toxicity via inhibition of oxidative stress in *in vivo* and *in vitro* models of Parkinson's disease [J]. Park Dis , 2012(4) : 985157.

- [69] Chen H Y, Hung Y C, et al. The protective efficacy of magnolol in hind limb ischemia-reperfusion injury [J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(10): 976.
- [70] 韩桂秋, 薛荣. 异型南五味子(*Kadsura heteroclita*)中的具有血小板活化因子(PAF)拮抗活性的联苯环辛烯类木脂素[J]. *J Pharm Sci US*, 1992(1): 20.
- [71] Ichikawa K, Kinoshita T, Nishibe S, et al. The Ca^{2+} antagonist activity of lignans[J]. *Chem Pharm Bull*, 1986, 34: 3514.
- [72] 韩桂秋, 白光清. 牛蒡子中血小板活化因子(PAF)受体拮抗剂的分离和结构鉴定[J]. *中草药*, 1992(11): 563.
- [73] 张永忠, 李小莉, 郭群. 辛夷木脂素类成分抗血小板活化因子(PAF)作用的研究[J]. *湖北中医杂志*, 2001, 23(10): 7.
- [74] Teng C M, Hsu S Y, Lin C H, et al. Antiplatelet action of dehydrokawain derivatives isolated from *Alpinia speciosa* Rhizoma [J]. *Chinese J Physiol*, 1990, 33(1): 41.
- [75] 史玉俊. 植物中的抗血小板活化因子成分[J]. *现代药物与临床*, 1990(4): 146.
- [76] Chen C C, Huang Y L, Ou J C, et al. Bioactive principles from the roots of *Lindera megaphylla* [J]. *Planta Med*, 1991, 57(5): 406.
- [77] 陈文梅, 金鸣. 槲皮素抑制血小板活化因子介导的血小板、白细胞内钙升高[J]. *中国药理学杂志*, 2002, 37(6): 455.
- [78] 臧宝霞, 金鸣, 吴伟, 等. 山柰酚拮抗血小板活化因子与其受体结合的作用[J]. *中国中药杂志*, 2004, 29(8): 789.
- [79] Jin M. Study on the platelet activating factor receptor inhibition of safflower yellow [J]. *Chin Pharm J*, 2001, 36(3): 167.
- [80] Chen W M. Study on the inhibition effect of rutin against platelet activation induced by platelet activating factor [J]. *Chin J Integrated Tradit Chin West Med*, 2002, 22(4): 283.
- [81] 金鸣, 臧宝霞, 吴伟, 等. 芦丁拮抗血小板活化因子与受体结合的作用[J]. *中草药*, 2005, 36(3): 390.
- [82] Zang B X. The antagonistic effect of hydroxysafflower yellow A against platelet activating factor [J]. *Acta Pharm Sin*, 2002, 37(9): 696.
- [83] 陈文梅, 金鸣, 吴伟, 等. 红花黄酮成分抑制血小板激活因子介导的血小板活化作用[J]. *药学报*, 2001, 36(12): 881.
- [84] 王丽娟, 李金鸣. 白花前胡甲素对豚鼠心室肌单细胞迟发性外向钾电流[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 1995(3): 192.
- [85] 刘晓阳. 白花前胡提取成分对心血管作用的研究进展[J]. *沈阳药科大学学报*, 2002, 19(6): 462.
- [86] 吴伟, 金鸣, 李金荣, 等. 葶苈子黄酮对血小板激活因子的拮抗作用[J]. *中草药*, 2006, 37(10): 1539.
- [87] 陈鹏, 王殿华, 雷伟亚, 等. 灯盏乙素对血栓形成及血小板聚集的影响[J]. *昆明医科大学学报*, 2006, 27(4): 1.
- [88] 范文蕾, 罗丹. 金雀异黄酮的抗血小板聚集作用及机制[J]. *中国生化药物杂志*, 2012, 33(3): 267.
- [89] Sagesakamitane Y, Miwa M, Okada S. Platelet aggregation inhibitors in hot water extract of green tea [J]. *Chem Pharm Bull*, 1990, 38(3): 790.
- [90] 董俊兴, 韩公羽. 中药知母有效成分研究[J]. *药学报*, 1992(1): 26.
- [91] 武源, 郭宏宝, 王铁军, 等. 几种中药组份对家兔体外血小板聚集作用的比较[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2007, 12(9): 1047.
- [92] 闫海峰, 代向东, 樊克涛, 等. 人参皂苷 Re 对 ADP、PAF、AA 诱导家兔血小板聚集功能的影响[J]. *天津中医药大学学报*, 2016, 35(5): 310.
- [93] Itoh H, Noda H, Amano H, et al. Antitumor activity and immunological properties of marine algal polysaccharides, especially fucoidan, prepared from *Sargassum thunbergii* of *Phaeophyceae* [J]. *Anticancer Res*, 1993, 13(6A): 2045.
- [94] 潘家祜, 陈阳, 常建杰, 等. 褐藻多糖硫酸酯抗 PAF 作用研究[J]. *中国海洋药物*, 2003, 22(3): 7.
- [95] Nasopoulou C, Karantonis H C, Andriotis M, et al. Antibacterial and anti-PAF activity of lipid extracts from sea bass (*Dicentrarchus labrax*) and gilthead sea bream (*Sparus aurata*) [J]. *Food Chem*, 2008, 111(2): 433.
- [96] Okamoto M, Yoshida K, Uchida I, et al. Studies of platelet activating factor (PAF) antagonists from microbial products. I. Bis-dethiobis (methylthio) gliotoxin and its derivatives [J]. *Chem Pharm Bull*, 1986, 34: 340.
- [97] Takase S, Shigematsu N, Shima I, et al. Cheminform abstract: structure of FR900452, a novel platelet-activating factor inhibitor from a streptomyces [J]. *Cheminform*, 1988, 19(2): 3485.
- [98] Brecht H M, Adamus W S, Heuer H O, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety profile of the new platelet activating factor antagonist apafant in man [J]. *Arzneimittelforsch*, 1991, 41(1): 51.
- [99] Kato M, Kurose T, Oda T, et al. The role of platelet activating factor and the efficacy of apafant ophthalmic solution in experimental allergic conjunctivitis [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2003, 19(4): 315.
- [100] Spence D P, Johnston S L, Calverley P M, et al. The effect of the orally active platelet-activating factor antagonist WEB 2086 in the treatment of asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149(5): 1142.
- [101] 胡振. PAF 拮抗剂 Israpafant [J]. *药学进展*, 2002, 26(3): 185.
- [102] Zhu L Y, Wang W J, Huang H H, et al. Araminone compounds, their preparations, pharmaceutical compositions and their use: China, TWI368614 [P]. 2012-07-21.
- [103] 吴练秋, 欧阳雪宇, 刘洋, 等. 血小板激活因子受体拮抗剂 SY0916 抑制巨噬细胞血管生成作用的研究[J]. *中国药理学杂志*, 2011, 46(12): 926.
- [104] He J, Bazan H E. Synergistic effect of platelet-activating factor and tumor necrosis factor- α on corneal myofibroblast apoptosis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47: 883.
- [105] Boetkjaer A, Boedker M, Cui J G, et al. Synergism in the repression of COX-2 and TNF α induction in platelet activating factor-stressed human neural cells [J]. *Neurosci Lett*, 2007,

426: 59.

[106] Belayev L , Khoutorova L , Atkins K , et al. LAU-0901 , a novel platelet-activating factor antagonist , is highly neuroprotective in cerebral ischemia[J]. Exp Neurol ,2008 ,214(2) : 253.

[107] Hirashima Y , Endo S , Kato R , et al. Prevention of cerebrovaso-spasm following subarachnoid hemorrhage in rabbits by the plate-let-activating factor antagonist , E5880 [J]. J Neurosurg , 1996 , 84: 826.

[108] 马国平 , 田玉科 , 杨京利 , 等. 鞘内注射 BN50730 对神经病理性大鼠痛阈及脊髓 TNF- α 表达的影响[J]. 骨科 , 2009 , 33 (1) : 13.

[109] 黄宏 , 周萍 , 刘友生 , 等. PAF 拮抗剂 BN50739 对大鼠急性肺损伤的作用研究 [J]. 第三军医大学学报 , 2002 , 24 (8) : 919.

[110] 殷明. 血小板激活因子拮抗剂 CV3988 对烫伤大鼠血管通透性的作用 [J]. 第二军医大学学报 , 1990 (1) : 132.

[责任编辑 孔晶晶]