

文章编号: 1001-6880(2010)02-0356-05

# 靛红生物活性研究进展

陈刚<sup>1,2</sup>, 郝小江<sup>2\*</sup><sup>1</sup> 西安石油大学化学化工学院, 西安 710065<sup>2</sup> 中国科学院昆明植物研究所植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室, 昆明 650204

**摘要:** 靛红是一种重要的天然产物, 广泛分布于动植物和人体内, 具有多种生物活性, 在生物体内起着重要的作用。本文对靛红在动物和人体内作用于神经系统、单胺氧化酶、利钠肽以及其抗肿瘤、抗衰老等方面的研究进展进行了综述。

**关键词:** 天然产物; 靛红; 生物活性

中图分类号: Q74; R285

文献标识码: A

## Recent Studies on the Bioactivities of Isatin

CHEN Gang<sup>1,2</sup>, HAO Xiao-jiang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> College of Chemistry and Chemical Engineering Xian Shi You University, Xian 710065, China <sup>2</sup> State Key Laboratory of Phytochemistry and Plant Resources in West China, Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences Kunming 650204, China

**Abstract** Isatin is an important versatile nature product which is found in many propagations and human body, and it shows a variety of biological activities. Studies on the bioactivities of isatin on nervous system, monoamine oxidase, natriuretic peptide and so on of human or rat were briefly reviewed.

**Keywords** natural product; isatin; bioactivity

靛红(isatin), 又名吲哚醌, 是一种重要的天然产物, 广泛分布于动植物和人体内。在爵床科植物马蓝(*Baphia canthus cusia* (Nees) Bremek)、十字花科植物菘蓝(*Isatis indigotica* Fort)等植物以及微生物的代谢产物中都发现有靛红存在<sup>[1-3]</sup>; 长臂虾(*Palaeomonidae macractylus*)的共生海洋细菌(*Alteromonas* sp.)也能产生靛红, 对病原真菌(*Lagaridium callinectes*)具有很强的抑制作用<sup>[4]</sup>; 在人体器官、体液, 尤其在脑内海马等部位有较高分布<sup>[5-6]</sup>。

靛红及其衍生物具有多种生物活性, 其在抗肿瘤、抗病毒、神经保护等方面活性非常有意义<sup>[7-9]</sup>。靛红目前可以作为工业品大量合成, 是相对较便宜的原料。其1,2,3位及苯环上可以发生多种类型的化学反应, 为其衍生物的合成提供了广阔的空间, 因此目前以靛红为底物的有机合成或靛红及其衍生物的合成和活性的研究非常活跃<sup>[10-12]</sup>。本文拟总结近年来靛红在动物和人体内作用于单胺氧化酶、利

钠肽、神经系统等方面的研究进展。

## 1 靛红与神经系统的相互作用

研究表明靛红具有神经保护作用<sup>[13]</sup>。脑内神经在铁离子的参与下是形成氧化自由基的主要场所, 靛红与组成脑内神经黑色素的基本单位结构相近, 可能通过抑制黑色素的形成和干扰铁离子的结合, 从而起到对神经元的保护作用。目前靛红已经被开发为防治老年神经退行性疾病的药物<sup>[14]</sup>。靛红对神经系统的影响还包括: 镇静、抗焦虑、增加脑内5-HT、多巴水平等<sup>[15-17]</sup>。

研究还发现靛红是内源性的紧张和焦虑的标记物。动物实验表明靛红使动物产生类似焦虑的行为, 并且在焦虑和紧张的状态下靛红的水平会升高<sup>[18]</sup>。啮齿动物由吗啡、酒精、烟碱、劳拉西泮等成瘾性药物引起的焦虑能够使大脑的靛红含量升高<sup>[19]</sup>。

Yum ko等<sup>[20]</sup>研究显示邻氯苯基哌嗪(*m*-CPP)能够引起尿液中靛红含量明显提高。*m*-CPP的含量变化是与CRF分泌和交感神经元激活相关的。考虑到最近关于交感神经系统(SNS)在靛红合成过程

收稿日期: 2009-03-02 接受日期: 2009-12-09

基金项目: 中国科学院自由申请课题(7024412P1); 陕西省自然科学基础研究计划项目(SJ08B20)

\* 通讯作者 Tel 86-871-5223263; Email: haox@mail.kib.ac.cn

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

中作用的报道<sup>[21]</sup>, 可以认为交感神经元中的多巴(DOPA)在应激条件下被激活, 从而促进了L色氨酸的代谢, 导致了靛红合成的增加。

对大鼠急性应激(AS)条件下, 不同性别、不同部位靛红含量的研究发现: 在正常情况下大脑中靛红含量雌性高于雄性; 急性应激条件导致雄性心、脑、心脏、血浆中靛红含量升高, 而雌性脑部靛红含量不升高; 雄性不同部位靛红含量升高的幅度均高于雌性; AS过后心脏和血浆中靛红含量变化有相关性, 而和脑部的靛红含量没有相关性<sup>[22]</sup>。

Manjari<sup>[23]</sup>调查了279位怀孕的和未怀孕的妇女, 用新血浆考的松来衡量应激的强度, 并用HPLC法测量血浆中的靛红含量。非妊娠妇女血浆中靛红的含量明显低于正常妊娠的妇女( $P < 0.001$ )。那些有心理应激和焦虑的病人和由生产并发症导致生产应激的病人与正常妊娠的妇女相比, 其血浆中靛红和血浆考的松的含量明显偏高。

## 2 靛红对单胺氧化酶的作用

单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)是机体内参与胺类物质代谢的主要酶类, 其代谢底物主要为单胺类物质, 由于单胺类物质在机体内多具有重要的生理功能, 常作为多种疾病医治药物的筛选模型<sup>[24]</sup>。MAO活动异常可引起功能障碍, 导致如原发性高血压<sup>[25]</sup>、帕金森症<sup>[25]</sup>、早老性痴呆<sup>[26]</sup>等各种疾病, MAO活性的变化也与机体的衰老有关<sup>[27]</sup>。

MAO-B是一个外部的线粒体膜结合酶, 它能够催化神经递质芳基-烷基胺的氧化脱胺反应, 已经成为临幊上许多药物抑制剂的作用靶点。靛红是第一个被发现的内源性的MAO高效的抑制剂<sup>[5, 28]</sup>, 在浓度为3~20 μM时可以选择性的抑制MAO-B; 在较高的浓度(60~70 μM)时可以抑制MAO-A<sup>[29, 30]</sup>。MAO-B活性中心是高度的非极化的, 非常适合结合非极性或低极性的底物, 然而亲水区位于Tyr-398和Tyr-435之间, 用一个笼状芳基的集团来识别胺基<sup>[31, 32]</sup>。靛红能够很好地与MAO-B结合, 其 $K_i$ 为3 μM, 并且结合之后能够较容易得到晶体, 因而其结构可以通过晶体衍射得到(如下图所示, 该图引自文献<sup>[33]</sup>), 这是解释当抑制剂与酶可逆或者不可逆地结合时酶结构的基础。靛红的电子密度显示其位于底层的空穴中, 垂直于黄素环; 两个羰基氧朝向黄素环, N上的氢和2位的氧通过氢键与空穴内的水分子结合, 而3位的氧并没有参与任何氢键; 靛红

分子与MAO-B在疏水空腔内的结合还涉及了靛红与氨基酸残基的范德华作用等(图1)。

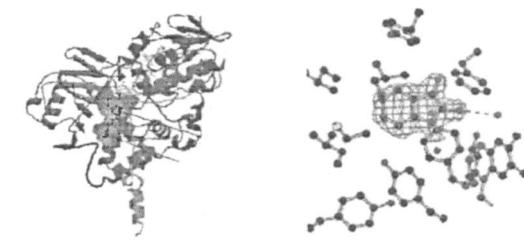


图1 MAO-B的三维结构和靛红与MAO-B结合点的立体图

Fig. 1 Three-dimensional of MAO-B and stereogram of combination point between isatin and MAO-B

靛红作为MAO-B抑制剂有较强的中枢药理活性, 可降低自发性听源惊厥大鼠的发作强度<sup>[34-36]</sup>。李丰桥<sup>[37]</sup>通过大鼠的杏仁核点燃模型和小鼠的戊四唑惊厥和氨基脲惊厥模型实验的研究发现: 靛红50~200 mg/kg均可升高杏仁核点燃大鼠的局灶性后放电阈值, 降低发作强度和全身性发作百分率; 可剂量依赖性地对抗小鼠最大电休克发作, 并能取消戊四唑惊厥和氨基脲惊厥的强直相, 降低戊四唑惊厥和氨基脲惊厥的强直相, 降低戊四唑惊厥的死亡率。说明靛红有抗癫痫作用, 这种作用可能与其抑制MAO-B活性, 升高脑内单胺递质水平有关。

Selegiline((-)-deprenil)是一种MAO-B的抑制剂, 曾被广泛用来治疗帕金森氏症。Hamamel<sup>[38]</sup>通过研究小鼠的运动活动和体内的生物胺水平考察了靛红和Selegiline对日本脑炎病毒(JEV)引起的脑炎后帕金森综合症的作用。对患有日本脑炎病毒引起的脑炎后帕金森综合症的小鼠给靛红100 mg/kg·d一周或者Selegiline 0.2 mg/kg·d其运动活动明显比未给药的有所改善。靛红和Selegiline都可以防止小鼠纹状体多巴水平的降低。JEV导致的多巴流通量水平的升高也明显地被靛红抑制了, 而Selegiline却不能。实验证实外施的靛红和Selegiline能够通过提高纹状体的多巴水平来改善JEV导致的帕金森氏症状<sup>[38, 39]</sup>。

## 3 靛红对利钠肽的作用

利钠肽是一类结构相关的家族, 包含有一个通过一个双硫键来稳定的17个氨基酸的链, 包括心房利钠肽(ANP)、脑利钠肽(BNP)、C型利钠肽(CNP)等<sup>[40-44]</sup>。除了CNP外都具有不同延伸的氨基末端和

羧基末端, 而 CNP不具有羧基末端的延伸。心房利钠肽(ANP)是一种具有强大利钠、利尿、扩血管和抑制交感、肾素、醛固酮活性的肽类激素, 并参与水、电解质平衡和血压调节<sup>[42]</sup>。BNP的作用主要表现为外周以及中枢效应<sup>[43]</sup>。CNP由内皮细胞产生, 是一种重要的内皮衍生舒血管肽, 主要以旁分泌的方式抑制血管平滑肌细胞增生及调节血管张力<sup>[45]</sup>。

ANP分泌异常, 例如在某些情况下引起 ANP过度分泌, 会导致临幊上“脑耗盐综合征 (Cerebral salt wasting syndrome, CSWS)”<sup>[46]</sup>。靛红(0.1 mM)能够有效抑制受损细胞中 ANP激发的鸟苷酸(GC)活性<sup>[47]</sup>, 但是对未受损细胞中 ANP依赖的 cGMP累积的衰减几乎没有作用。ATP类似物 AMP-PNP提供 ANP很少量的能量来影响破損细胞中的 GC的活性, 明显降低了 GC对靛红的敏感度。在 10% 的牛血清蛋白(ECS)中培养的细胞与 0.5% 的相比, 靛红能够引起在 10% 的牛血清蛋白中培养的细胞 ANP依赖的 cGMP累积更为显著的减少<sup>[6, 48]</sup>。数据显示在未受损的细胞中, 靛红对 ANP介导的信号传导的影响可能是通过细胞内的因子与激酶区域的作用<sup>[49]</sup>。A lexei<sup>[50]</sup>研究证实靛红不但可以抑制 ANP的受体 NPR-A, 还能够阻止 ANP 和 CNP, 抑制腺苷酸环化酶(NPR-C)的信号传导, 这表明靛红在脑内可能是与 NPR-A 和 NPR-C 结合在一起的。靛红和利钠肽与受体的竞争结合可以来解释焦虑症状的产生与消除<sup>[50, 51]</sup>。

Telegdy<sup>[52]</sup>研究证实了靛红可以在活体内抑制 ANP、BNP和 CNP的作用。实验采用小鼠的被动回避行为实验模型。以前的研究表明这三种肽都可以强化小鼠这种学习记忆, 延长进入黑盒子的等待时间。在给肽或者盐水之前向腹膜内给靛红 5、10、50 mg/kg, BNP和 CNP都明显的增加了等待时间, 靛红在 50 mg/kg 给药时对 BNP起作用; 在 10 mg/kg 和 50 mg/kg 给药时对 CNP起作用; 靛红单独给药不起作用, 却在与 BNP 和 CNP配合给药时降低了两者的作用。这些实验证明靛红能够抑制 ANP、BNP和 CNP对行为的影响。

## 4 靛红的其它作用

靛红能够导致人肿瘤细胞 SH-SY5Y 的凋亡<sup>[53]</sup>。人肿瘤细胞 SH-SY5Y 用不同浓度的靛红处理 48 小时, 结果显示靛红能够诱导 SH-SY5Y 细胞凋亡且呈剂量依赖性。Bcl-2、VEGF mRNA 和 Bcl-

2、VEGF蛋白的表达下调 Bax mRNA 和 Bax蛋白的表达变化不明显; 磷酸化 ERK 的表达降低, 但是处理后 caspase-3 的活性却增强了。靛红能抑制肿瘤坏死因子(TNF-α)的产生和 NOS 和 COX-2蛋白表达, 使 NO 和 PGE2 水平降低。研究表明靛红可能是 NOS 和 COX-2酶的抑制剂, 有可能被用作抗炎、抗肿瘤药物<sup>[54]</sup>。

靛红对正常大鼠有降胆固醇作用, 用药 10 d 后大鼠血清总胆固醇降低 20%<sup>[55]</sup>。靛红还有升高小鼠的血压、抑制大鼠饮食、提高小鼠强制游泳的稳定性等作用<sup>[56, 57]</sup>。靛红还具有抗衰老的功效。为了进一步研究靛红抗衰老的机制, 王蕾等<sup>[58]</sup>研究了靛红对衰老模型小鼠的脾、胸腺和脑指数的影响及衰老模型小鼠脑组织中 ROS、LF 含量和 SOD 活性的变化, 结果发现卵磷脂组和各剂量组靛红可提高衰老模型小鼠的脾、胸腺和脑指数, 降低衰老模型小鼠脑组织中 ROS 和 LF 含量, 提高 SOD 活性。

## 参考文献

- Peng SP(彭少平), Gu ZL(顾振纶). Recent progress in the studies of chemical constituents and pharmacological effects on roots of *Isatis indigotica*. *Chin Wild Plant Res(中国野生植物资源)*, 2005, 24(5): 4-7.
- Giftumes M S, Hay ME, Fenical W. Symbiotic marine bacteria chemically defend crustacean embryos from a pathogenic fungus. *Sci*, 1989, 246: 116.
- Tomoo H, Koohei N, Nobuo K, et al. Isolation of a new potent cytotoxic pigment along with indigoferin from the pathogenic basidiomycetous fungus *Schizophyllum commune*. *Mycopathologia*, 1999, 146: 9-12.
- Giftumes M S, Hay ME, Fenical W. Symbiotic marine bacteria chemically defend crustacean embryos from a pathogenic fungus. *Sci*, 1989, 246: 116-118.
- Glover V, Hakert M, Watkins PJ, et al. Isatin: Identity with the purified monoamine oxidase inhibitor tribulin. *J Neurochem*, 1988, 51: 656-659.
- Medvedev AE, Clow A, Sandler M, et al. Isatin: a link between natriuretic peptide and monoamines? *Biol Psychiatry*, 1996, 52: 385-391.
- Laird AD, Vaukoczy P, Shawver LK, et al. SU6668 is a potent antiangiogenic and antitumor agent that induces regression of established tumors. *Cancer Res*, 2000, 60: 4152-4160.
- Dhamarajan S, Tanushree R B, Penmaly Y. Design, synthesis and biological evaluation of novel nonnucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors with broad-spectrum chemotherapeutic activity. *Chemotherapy*, 2002, 48(2): 111-117.

- apeutic properties *Bioorgan Med Chem*, 2004, 12: 5865-5873.
- 9 Ding K, Lu YP, Zaneta NC, et al. Structure-based design of potent non-peptide MDM 2 inhibitors. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 10130-10131.
- 10 Sebahar PR, Williams RM. The asymmetric total synthesis of (+)- and (-)-spirotryptostatin B. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 5666-5667.
- 11 Joaquim FM, Simon JC, Angeb CP. The chemistry of isatins: a review from 1975 to 1999. *Organic*, 2001, 0010004.
- 12 Vivette G, Bhattacharya SK, Chakrabarti A, et al. The psychopharmacology of isatin: A brief review. *Stress Med*, 1998, 14: 225-229.
- 13 Bhattacharya SK, Chakrabarti A, Vivette G. Stress and water balance: the roles of ANP, AVP and isatin. *Indian J Exp Biol*, 1998, 36: 1195-1200.
- 14 Yue W (岳旺), Wang L (王蕾), Zang DL (臧东莲), et al. 靛红防治老年神经疾病的药物的制备. CN 1306819, 2001-08-08.
- 15 Bhattacharya SK, Chakrabarti A, Sandler M, et al. Anxiolytic activity of intravenously administered atrial natriuretic peptide in the rat. *Europ Psychopharmacology*, 1996, 15: 199-206.
- 16 McIntyre M, Norman TR. Serotonergic effects of isatin: An endogenous MAO inhibitor related to tribulin. *J Neural Transm (Gen Sect)*, 1990, 79: 35-40.
- 17 Hanauer N, Minami M, Kanamori Y, et al. Identification of isatin as an endogenous MAO inhibitor in the brain of stroke-prone SHR rats. *Biochem Amines*, 1994, 10: 99-110.
- 18 Bhattacharya SK, Mitra SK, Acharya SB. Anxiogenic activity of isatin, a putative biological factor in rodents. *J Psychopharmacol*, 1991, 5: 202-206.
- 19 Palit G, Kumar R, Patnaik GK, et al. Behavioural effects of isatin, a putative biological factor in rhesus monkeys. *Biochem Amines*, 1997, 13: 131-142.
- 20 Tozawa Y, Ueki A, Manabe S, et al. 5-HT2a/2c receptor agonist induced increase in urinary isatin excretion in rats: Reversal by both diazepam and dexamethasone. *Biochem Pharmacol*, 1999, 58: 1329-1334.
- 21 Tozawa Y, Ueki A, Manabe S, et al. Stress-induced increase in urinary isatin excretion in rats: Reversal by both dexamethasone and α-methyl-tyrosine. *Biochem Pharmacol*, 1998, 56: 1041-1046.
- 22 Natalia I, Simon M, Vivette G. Effect of acute stress and gender on isatin in rat tissues and serum. *Physiol Behav*, 2004, 80: 665-668.
- 23 Manjari S, Pandey A, Chakrabarti L, et al. Plasma isatin is increased in maternal anxiety and obstetrical stress. *Stress Health*, 2002, 18: 133-139.
- 24 Atkins KE, Reiss R, Koehler V, et al. The structure of monoamine oxidase from *Aspergillus niger* provides a molecular context for improvements in activity obtained by directed evolution. *J Mol Biol*, 2008, 384: 1218-1231.
- 25 Homas T, McEndou C, Thomas G. L-deprenyl nitric production and dilation of cerebral blood vessels. *NeuroReport*, 1998, 9: 2595-2600.
- 26 Sparks DL, Woeltz VM, Markesberry WR. Alterations in brain monoamine oxidase activity in aging Alzheimer's disease and Pick's disease. *Arch Neurol*, 1991, 48: 718-724.
- 27 Vizioli M L, Herrera A J, Santiago M, et al. Effect of enucleation on postnatal development of catecholamines and serotonin metabolism in the superior colliculus of the rat. *Brain Res*, 1990, 523: 281-285.
- 28 Sandler M, Clow A, Watkins PJ, et al. Tribulin: an endocoid marker of anxiety in man. *Stress Med*, 1988, 4: 215-218.
- 29 Knoll J. (-)Dapiphenyl (selegiline), a catecholamine activity enhancer (CAE) substance acting in the brain. *Pharmacol Toxicol*, 1998, 82(2): 57-66.
- 30 Frantisek H, Chudá B, Ashraf K, et al. Demonstration of Isoleucine 199 as a structural determinant for the selective inhibition of human monoamine oxidase B by specific reversible inhibitors. *J Biol Chem*, 2005, 280: 15761-15766.
- 31 Bindra C, Newton-Vinson P, Hubálek F, et al. Structure of human monoamine oxidase B, a drug target for the treatment of neurological disorders. *Nat Struct Biol*, 2002, 9: 22-26.
- 32 Bindra C, Mattevi A, Edmondson DE. Structure-function relationships in flavoenzyme-dependent amine oxidations: A comparison of polyamine oxidase and monoamine oxidase. *J Biol Chem*, 2002, 277: 23973-23976.
- 33 Claudia B, Li M, Frantisek H, et al. Insights into the mode of inhibition of human mitochondrial monoamine oxidase B from high resolution crystal structures. *PNAS*, 2003, 100: 9750-9755.
- 34 Chocholova L, Kolinova M. Effect of isatin (2,3-dioxindole) on audiogenic seizures in rats and its relationship to electrophysiological and behavioural phenomena. *Physiol Bohem*, 1979, 28: 495-502.
- 35 Bhattacharya SK, Chakrabarti A. Dose-related proconvulsant and anticonvulsant activity of isatin, a putative biological factor in rats. *Indian J Exper Biol*, 1998, 36: 118-121.
- 36 Bhattacharya SK, Mitra SK, Acharya SB. Anxiogenic activity of isatin, a putative biological factor in rodents. *J Psychopharmacol*, 1991, 5: 202-206.
- 37 Li FQ (李丰桥), Yue W (岳旺), Nan S (南胜), et al. The effect of isatin on the central nervous system. *Acta Pharmacologica Sinica*, 1994, 15: 21-24.

- inhibitory effect of isatin on seizure activity in amygdala kindled rats *Acta Pharmacol Sin* (药学学报), 1999, 34: 1-4.
- 38 Hanue N, Minami M, Terado M, et al Comparative study of the effects of isatin, an endogenous MAO-inhibitor, and selegiline on bradykinin and dopamine levels in a rat model of parkinson's disease induced by the Japanese encephalitis virus *Neurotoxicology*, 2004, 25: 205-213.
- 39 Zhou Y, Zhao ZQ, Xie JX. Effects of isatin on rotational behavior and DA levels in caudate putamen in Parkinsonian rats *Brain Res*, 2001, 917: 127-132.
- 40 Anand Srivastava M B, Trachte G J. Atrial natriuretic factor receptors and signal transduction mechanisms *Pharm Rev*, 1993, 45: 455-97.
- 41 Leitman D, Wakhnani SA, Muadd F. Regulation of particulate guanylate cyclase by natriuretic peptide and *Escherichia coli* heat stable enterotoxin *Adv Pharm*, 1994, 26: 67-86.
- 42 Levin ER, Gardner DG, Sanson WK. Natriuretic peptides *Engl J Med*, 1998, 339: 321-328.
- 43 Savoie P, de Champlain J, Anand Srivastava M B. C-type natriuretic peptide and brain natriuretic peptide inhibit adenylyl cyclase activity *FEBS Lett*, 1995, 370: 6-10.
- 44 Potter LR, Hunter T. Phosphorylation of kinase homology domain is essential for activation of the A-type natriuretic peptide receptor *Mol Cell Biochem*, 1998, 18: 216-2172.
- 45 Janaina SAM, Evangelista Aline MC, Martins Niberto RF, et al. Renal and vascular effects of the natriuretic peptide isolated from *Crotalus durissus cascavella* venom. *Toxicon*, 2008, 52: 737-744.
- 46 Liu WB(刘微波), Chen HH(陈怀红), Xu W(许唯). Study on the relationship between atrial natriuretic peptide and hyponatremia after subarachnoid hemorrhage *Chin J Emerg Med*(中华急诊医学杂志), 2004, 13: 107-109.
- 47 Medvedev AE, Abakumova OY, Podobed OV, et al Effects of isatin on atrial natriuretic peptide mediated accumulation of cGMP and guanylyl cyclase activity of PC12 cells *Life Sci*, 2001, 69: 1783-1790.
- 48 Medvedev AE, Sandler M, V ivette G. Interaction of isatin with type A of natriuretic peptide receptor possible mechanism. *Life Sci*, 1998, 62: 239-2398.
- 49 Fabre V, Medvedev A, Sandler M. Isatin is a potent endogenous antagonist of guanylate cyclase coupled atrial natriuretic peptide receptors *Life Sci*, 1995, 57: 2073-2079.
- 50 Alexe IM, Micheal CA, Anna C, et al Natriuretic peptide interaction with [<sup>3</sup>H] isatin binding sites in rat brain *Brain Res*, 2005, 1042: 119-124.
- 51 Monckowski A, Jahn H, Strohle A, et al C-type natriuretic peptide exerts effects opposing those of atrial natriuretic peptide on anxiety-related behaviour in rats *Brain Res*, 1998, 792: 358-360.
- 52 Telegdy G, Adamik A, and V ivette G. The action of isatin(2,3-dihydroindole) an endogenous indole on brain natriuretic and C-type natriuretic peptide induced facilitation of memory consolidation in passive avoidance learning in rats *Brain Res Bull*, 2000, 53: 367-370.
- 53 Hou L, Ju CX, Zhang JY, Song JL, et al. Antitumor effects of isatin on human neuroblastoma cell line (SH-SY5Y) and the related mechanism. *Eur J Pharmacol*, 2008, 589(1-3): 27-31.
- 54 Maria EM, Flávio de AV, Simon JC, et al Isatin inhibits cyclooxygenase 2 and inducible nitric oxide synthase in a mouse macrophage cell line *Eur J Pharmacol*, 2007, 556: 200-206.
- 55 Dong Y(董岩), Yang ZH(杨志宏), Zhang Z(章政), et al Basic research on the effect of isatin on the level of serum cholesterol *Chin J Cardiovasc Rehabil Med*(心血管康复医学杂志), 2003, 12: 224-225.
- 56 Hanue N, Minami M, Hiaiji M. Significance of isatin, an endogenous MAO inhibitor, on blood pressure control and monoamine levels in rats *Biochem Amines*, 1996, 12: 395-405.
- 57 Morley JE, Farr SA, Flood JE. Isatin inhibits food intake in mice *J Pharmacol*, 1996, 305: 23-24.
- 58 Wang L(王蕾), Geng B(耿波), Shen HX(申红霞), et al A study on antiaging effects and mechanism of 2,3-indolinedione *Chin J Behav Med Sci*(中国行为医学科学), 2007, 16: 481-483.