

咕吨酮类化合物的药理活性研究进展

傅 芑, 张 川, 张卫东, 柳润辉, 徐希科(第二军医大学药学院天然药物化学教研室, 上海 200433)

摘要 目的:综述近年来咕吨酮类化合物的药理活性研究进展。**方法:**收集国内外有关文献汇总。**结果:**咕吨酮类化合物具有多方面的药理活性:抗疟作用;保肝及治疗急慢性肝炎的作用;抗氧化作用;抗结核作用;抗抑郁活性;治疗热症、肝胆病及血液病;抗心肌缺血作用等。**结论:**咕吨酮类化合物具有多种药理活性,是一类很有发展空间的活性天然产物,药理学研究还存在很多不足,需要进一步研究。

关键词 咕吨酮;药理活性;来源

中图分类号:R285 **文献标识码:**A **文章编号:**1006-0111(2005)-0006-07

Advances in research on pharmacological activity of xanthenes

FU Peng, ZHANG Chuan, ZHANG Wei-dong, LIU Run-hui, XU Xi-ke (Department of Medicinal Chemistry of Nature Products, school of pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT Objective: To summarize the advances in research on pharmacological activity of xanthenes in recent years. **Methods:** The related literature at home and abroad was collected and summarized. **Results:** Xanthenes poses versatile pharmacological activities: antimalaria action; liver protection; therapy of urgent and chronic hepatitis; antioxidation; antitubercle; antidepressive; therapeutic heal illness; disease of liver and gall; hematic illness; protect the myocardium against the damages induced by ischemia-reperfusion. **Conclusion:** Xanthenes have versatile pharmacological activities, so they are the leading compounds from nature product which can developed in a wide space. However, there are still some deficiencies during the research on pharmacological activities of xanthenes.

KEY WORDS xanthone; pharmacological activity; source

咕吨酮类化合物为近代天然产物中的一类重要活性成分,药理学实验证明此类化合物具有多方面的药理活性:如抗疟,保肝,抗氧化,抗结核,抗抑郁,抗心肌缺血等等。

近些年来,天然药物化学家从许多科属的植物中提取分离得到 250 多个咕吨酮类化合物,并与药理学紧密结合,筛选出具有活性的先导化合物。

1 藤黄科的云南山竹子 (*Garcinia cowa* Roxb)

1.1 活性先导化合物的来源 据报道^[1],从山竹子树皮的乙醇提取物中,分得 5 个咕吨酮(见图 1),其中 1 个新的咕吨酮 7-O-甲基-garcinone E (I) 和 4 个已知咕吨酮:cowanin (II)、cowanol (III)、cowaxanthone (IV) 和 β -糠子素 (β -mangostin (V))。

1.2 药理作用 藤黄科山竹子的树皮,为泰国的一种传统退热药。史玉俊等^[1]在从天然产物中寻找抗疟药的工作中,曾发现其树皮的乙醇提取物在试管试验中能抑制恶性疟原虫 *Plasmodium falciparum*

的生长。化合物 I ~ V 都有一定的抗疟活性,其 IC_{50} 约在 1.50 ~ 3.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间,和乙胺嘧啶的 IC_{50} (2.80 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 很接近,但较氯喹的 IC_{50} (0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 则弱得多。

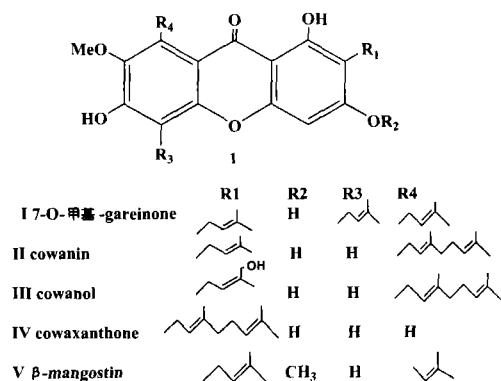


图 1 山竹子树皮中的五种咕吨酮

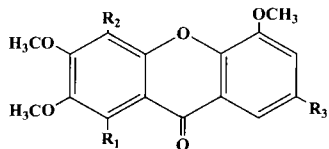
2 龙胆科花锚属植物椭圆花锚

2.1 活性先导化合物的来源 孙洪发等^[2]报道,从抗肝炎植物药花锚 (*Halenia elliptica* D. Don) 中分得 8 种咕吨酮(见图 2):花锚苷(2,3,5,7-四甲基咕吨酮),去甲基花锚苷(2,3,5-三甲基咕吨酮)咕吨酮

基金项目:国家 863 项目(2003AA2Z3507);上海市科技发展基金(02DZ19147,01DJ19010)资助项目。

作者简介:傅芑,女(1981-),硕士研究生。

苷,1-O-[β-D-吡喃木糖-(1-6)-β-D-吡喃葡萄糖]-2,3,5,7-四甲氧基咕吨酮,1-O-[β-D-吡喃木糖-(1-6)-β-D-吡喃葡萄糖]-2,3,5-三甲氧基咕吨酮。



- I R₁ = -O-[β-D-xy, -(1→6)]-β-D-gluc., R₂ = H, R₃ = -OCH₃
- II R₁ = -O-[β-D-xy, -(1→6)]-β-D-gluc., R₂ = H, R₃ = H
- III R₁ = -O-[β-D-xy, -(1→6)]-β-D-gluc., R₂ = -OCH₃, R₃ = H
- IV R₁ = -OH, R₂ = H, R₃ = -OCH₃
- V R₁ = -OH, R₂ = H, R₃ = H
- VI R₁ = -OH, R₂ = -OCH₃, R₃ = H
- VII R₁ = -O-[β-D-acetoxy, -(1→6)]-β-D-gluc., R₂ = H, R₃ = -OCH₃
- VIII R₁ = -O-[β-D-acetoxy, -(1→6)]-β-D-gluc., R₂ = H, R₃ = H

图2 药花锚中八种咕吨酮

2.2 药理作用 药理实验表明, I 和 II 有明显的保肝作用,可增加核糖核酸,增加肝糖元,促进蛋白质的合成,促进肝细胞的再生,加速坏死组织的修复。可谓该植物抗肝炎的两种主要成分。分别将其命名为:花锚苷 (haleniaside) 和去甲基花锚苷 (demethoxyhaleniaside)。苷 III 在分离过程中严重水解,得量甚微,未进行药理活性实验。

3 远志科的远志

3.1 活性先导化合物的来源 杨学东等^[3]报道,自 20 世纪 60 年代初开始,人们对远志属植物进行了深入研究,迄今为止,已发现本属的 11 种植物中含有 60 余种不同的咕吨酮类化合物。其中,研究最多的植物是远志 (*Polygala tenidfolia*),含有 30 多种不同的咕吨酮类化合物,占本属植物中所含咕吨酮总数的一半。若将咕吨酮按简单咕吨酮 (simple xanthenes)、双咕吨酮 (dimeric xanthenes)、咕吨酮氧苷 (xanthone O-glycosides) 和咕吨酮碳苷 (xanthone C-glycosides) 分类,则简单咕吨酮分布最广,种类最多,均占总数的 82% (54 种)。

3.2 药理活性

3.2.1 止痛活性^[3] 从 *P. cyprisias* 分离出的 1,7-二羟基-2,3-二甲氧基咕吨酮 (0.3 ~ 30mg/kg, ip), 具有抑制由乙酸诱发的腹部痉挛作用,且与剂量相关。LD₅₀ 平均值为 1.5mg/kg。实验结果表明,当通过腹腔注射或口服给药途径进行抗炎和抗神经性疼痛评价时,得到了明确的止痛效果,并且,能够防止缓激肽和糙皮病预防物质引起的痛觉过敏。

3.2.2 抗真菌活性^[3] 从 *P. nyikensis* 中分离得到的 1,7-二羟基-4-甲氧基咕吨酮和 1,7-二羟基-3,5,6-三甲氧基咕吨酮具有抑制植物病原真菌 *cladospo-*

rium cucumerinum 的作用。其抗真菌的活性大小与 A 和 C 环上的羧基有关。如果羟基被烷基化,则活性下降,并且烷基链越长,活性越大。

3.2.3 MAO 抑制作用^[4] 一般来说,1,3,5,8-和 1,3,7,8-取代类型的咕吨酮,具有 MAO 抑制作用。在使用 5-羟色胺和 β-苯乙胺作为 MAOA 和 B 的相对特异性底物时, isogentisin 和其 3-O-葡糖苷均为 A 型和 B 型 MAO 的非选择性抑制剂,两者的抑制作用与两种底物是完全竞争性抑制的,并且,前者具有更好的抑制作用。

3.2.4 其它活性^[3] 从远志属植物中分出的 euxanthone 和 1,5-二羟基-8-甲氧基咕吨酮具有相当强的抗 2AN 和 EMS 引起的突变作用。早期研究发现 mangiferin 具有中枢神经系统兴奋作用,利尿,强心作用以及对单胺氧化酶的抑制作用,后来又发现其具有解肝毒及抗炎活性,抗疱疹病毒活性,引发负荷肿瘤小鼠体外淋巴细胞的活性以及产生类似于 Jack 豆球蛋白的免疫促进作用。Teng C. M. 等通过家兔血小板胶原引起的积聚作用来比较咕吨酮类破坏血小板的活性。研究表明, tripteroside 和 lancerin 破坏血小板的效果很弱, 200μg/mL 亦无明显作用,但其全乙酰化物却显示出较强的活性。 tripteroside 全乙酰化物的作用最强,最小有效浓度仅为 10μg/mL, lancerin 全乙酰化物的作用稍弱,最小有效浓度为 50μg/mL。报告中还讨论了化合物的构效关系,指出咕吨酮苷元具破坏血小板活性,苷化后作用减弱,而它们的全乙酰化物都显示出了很强的活性。

4 贯叶连翘

4.1 活性先导化合物的来源 梁巧丽等^[4]报道,金丝桃素 (hypericin) (见图 3) 是贯叶连翘 (*Hypericum perforatum* L.) 中最具生物活性的物质,除贯叶连翘外,金丝桃素广泛分布于金丝桃属 *Eu-hypericum* 组其它植物和 *Campyloporus* 组植物中 (Keller 分类法)。

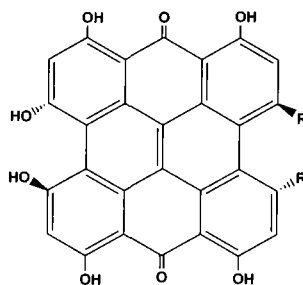


图3 金丝桃素

4.2 药理作用

4.2.1 抗抑郁作用^[4] 普遍的观点是:贯叶连翘

抗抑郁的有效成分是金丝桃素,它通过 MAOI 机制起作用。但研究者们对金丝桃素就是抗抑郁作用的有效成分及对 MAOI 机制本身表示怀疑,提出了新的可能有效成分:黄酮类(与 MAO 有相似的化学结构),如阿曼托黄素(3',8''-双4',5,7-三羟基黄酮);咕吨酮类(抑制 MAO-A,MAO-B)及其它未知成分,并认为可能是几种物质协同作用。

4.2.2 抗病毒^[4] 离体和活体实验表明,金丝桃素可抑制人体免疫缺陷病毒(HIV)及其它一些逆转录病毒。金丝桃素体外实验对单纯疱疹病毒1型、2型(HSV-1、HSV-2),副流感病毒,牛痘病毒,疱疹口炎病毒有抑制作用,抑制浓度分别为0.2, <0.1, 0.1, 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。对人巨噬细胞病毒体外实验也有抑制作用,ED₅₀为0.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

金丝桃素对小鼠体内感染 Friend 白血病毒有治疗作用,每只10~50 μg iv,可延长感染小鼠的寿命,50 μg iv,可抑制感染小鼠脾重的增加,并有抑制病毒复制的作用。美国国家癌症研究院每年随机选择4500种植物进行 HIV 离体实验,这项研究筛选出了若干效果显著的化合物,包括并萘二萜酮三聚物(金丝桃素和假金丝桃素)。

金丝桃素不影响病毒的转录和翻译而是干扰病毒的装配与释放。另外 HIV-I cDNA 整合作用离体实验表明,金丝桃素可抑制从 HIV 感染细胞中分离的整合酶。因而金丝桃素可能也影响病毒的整合作用。

贯叶连翘抗病毒活性物质是金丝桃素。假金丝桃素因在金丝桃素2,3位的甲基上分别引入一个羟基,抗病毒活性下降。已有报道,人工合成的乙基金丝桃素(金丝桃素2,3位上的甲基都被乙基取代)具有比金丝桃素更高的抗病毒活性。

4.2.3 抗癌^[4] 癌症的光化学治疗(PCT)通常也称光动治疗(PDT)。在寻找替代光敏物质的过程中,金丝桃素以显著的抗病毒活性和光动机制引起了人们的注意。离体条件下,光活化的金丝桃素可抑制线粒体琥珀酸氧化酶,该离体模型常用于光化学治疗药物的筛选。金丝桃素离体细胞毒性实验和活体抗肿瘤研究均有报道。

金丝桃素可直接引起癌细胞程序性死亡,并伴随有细胞色素 C 由线粒体向细胞质释放。另有报道,1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 光活化的金丝桃素可导致细胞总 ATP 水平和线粒体呼吸功能显著而不可逆的下降,提出线粒体可能是金丝桃素细胞光损伤的主要攻击目标。一种吸引人的假设是:金丝桃素结合到线粒体的苯并二氯杂受体上,受光激发后开启线粒体膜通道,膜可渗透性增强,释放出可引发细胞程序性死亡

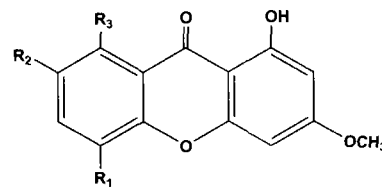
的细胞色素 C 及其它线粒体因子。

4.2.4 免疫功能^[4] 贯叶连翘的一种多酚化合物可激活单核吞噬细胞等白细胞。一种油溶性组分有温和的免疫抑制功能,可抑制白介素-6的释放。活体实验表明,贯叶连翘冷冻干燥制品抑制炎症和白细胞浸润。

金丝桃素抑制花生四烯酸和白三烯酸 B 的释放。而这两种物质是人体内包括前列腺素和细胞分裂素(可活化淋巴和 T-细胞)在内的几种重要化合物的前体。这一结论可以解释贯叶连翘传统上作为抗炎药使用的机制。

5 穿心草

5.1 活性先导化合物的来源 何泉华等^[5]对穿心草(*Cuscuta lucidissima*)中的3个 xanthones(见图4)进行了药理研究:即1,8-dihydroxy,3,5-dimethoxyxanthone(Xan-I);1-hydroxy-3,5-dimethoxyxanthone[Xan-II];1-hydroxy-3,5,8-trithoxyxanthone(Xan-III),均为黄色针状晶体。



Xan-I: R₁ = OCH₃, R₂ = H, R₃ = OH
Xan-II: R₁ = OCH₃, R₂ = H, R₃ = H
Xan-III: R₁ = H, R₂ = OCH₃, R₃ = OCH₃

图4 穿心莲中的3种咕吨酮

5.2 药理作用

5.2.1 咕吨酮抗氧化作用^[5] 以MDA为指标,观察咕吨酮对组织匀浆体外脂质过氧化及RBC自氧化溶血体系脂质过氧化产物丙二醛(MDA)生成量的影响,并观察Xan对邻苯三酚自氧化产生的O₂及Cu²⁺-Vit C自由基产生系统产生的·OH的清除作用。实验结果表明:0.05 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 的3种咕吨酮均可抑制正常大鼠脑、肝、心匀浆体外过氧化脂质生成,并能对抗半胱氨酸和硫酸亚铁所致过氧化脂质生成增加;3种咕吨酮均能抑制RBC自氧化,显著减少RBC自氧化过程中MDA的含量;3种咕吨酮均能清除超氧阴离子自由基[O₂⁻]和羟自由基(·OH),清除·OH的作用更强;3种咕吨酮清除氧自由基的活性强弱顺序为Xan-I > Xan-II > Xan-III。

5.2.2 咕吨酮对心肌缺血再灌注心率失常的影响 何泉华等^[6]报道,采用整体大鼠心肌缺血再灌注模型,于结扎前3min静注3种Xan 1mg/kg。结果:

3 种 Xan 可不同程度地降低缺血再灌注损伤引起的室性心律失常发生率,缩短持续时间;提高超氧化物歧化酶(SOD)的活性,减少脂质过氧化反应代谢产物丙二醛的含量,减少心肌谷草转氨酶及乳酸脱氢酶的释放量,作用强度的顺序为: Xan- I > Xan- II > Xan- III。结论:3 种 Xan 具有抗心肌缺血再灌注损伤的保护作用,作用机制可能是与其降低心肌脂质过氧化及增强 SOD 的活性有关;Xan 的活性与其苯环上羟自由基及甲氧基的多少及其位置有关。

5.2.3 咕吨酮对激活细胞膜 Na^+/H^+ 交换加重心脏缺血再灌注损伤的保护作用^[7] 在离体大鼠等容收缩模型上,采用 NH_4Cl 负荷方法以激活细胞膜 Na^+/H^+ 交换。观察在缺血前给予咕吨酮对缺血再灌注损伤的影响。实验结果表明: Na^+/H^+ 交换组增加冠脉流出液中乳酸脱氢酶(LDH)的含量,促进心肌组织脂质过氧化产物丙二醛(MDA)的生成,加重心肌组织中 Na^+ 、 Ca^{2+} 超负荷和 K^+ 的丢失。浓度为 $0.2\mu\text{mol/L}$ 的 Xan 可明显减轻上述作用,作用强度依次为 Xan- I > Xan- II > Xan- III。

5.2.4 咕吨酮对心肌细胞缺氧一再给氧损伤的保护作用^[8] 以 laanse's 方法建立心肌细胞缺氧一再给氧模型,缺糖缺氧 60min,再给氧 30min,结果发现心肌释放 LDH 含量显著增加,细胞膜流动性下降,再给氧组上述各指标改变加剧。咕吨酮能明显提高心肌细胞的成活率,减少乳酸脱氢酶的释放,增加细胞膜流动性,减少心肌细胞膜的损伤。证明有明显抗心肌细胞缺氧一再给氧损伤作用^[10]。

5.2.5 xanthone- I (XT) 对实验性脑缺血再灌注损伤的作用^[9] 分别以 50mg/kg 和 10mg/kg 的 (XT) 给大鼠静脉给药 3d,实验结果显示,XT 明显减轻缺血再灌注引起的大鼠脑水肿,减少大脑皮层 MDA 含量,提高 CAT 和 SOD 活性,提高 GSH 含量,并使皮层的 ATP 含量增多,乳酸含量降低。

5.2.6 Xan-I、Xan-II 和 Xan-III 对心肌线粒体氧化损伤的保护作用^[10] 采用抗坏血酸和硫酸亚铁为线粒体损伤诱导剂,探讨 Xan 对线粒体的膨胀、脂质过氧化及膜流动性的影响。3 种 Xanthenes 不同程度地减少受伤线粒体的膨胀作用及阻止脂质过氧化物的形成,增加膜脂质流动性、维护线粒体结构和功能的完整,作用强度依次为 Xan- I > Xan- II > Xan- III。3 种 Xan 对心肌线粒体氧化损伤均有不同程度的保护作用,作用机制可能与其清除自由基、抗脂质过氧化作用有关,而活性强弱可能与其苯环上酚羟基和甲氧基的数量及位置相关。

5.2.7 xan- I 对小鼠反复脑缺血再灌注后行为学的影响 何泉华等^[11] 做了进一步研究:1,8-xan- I

对小鼠双侧颈总动脉反复缺血再灌注加降压法造成智力下降的血管性痴呆动物模型进行干预。脑缺血反复再灌注加降压造成的小鼠行为学改变的智能障碍模型,以跳台试验和水迷宫试验为定量测定动物行为学的改变,是动物行为学研究的经典方法。本实验采用 XT 治疗小鼠脑缺血反复再灌注导致的学习记忆障碍,实验结果显示:跳台实验中,模型组反应期延长、错误次数增多、潜伏期明显缩短;水迷宫试验中,模型组游全程的时间延长、错误次数增多,而分别给予 XT 二个剂量治疗后,可明显改善上述指标。以前的工作表明,XT 对缺血再灌注损伤有明显的保护作用,有效地消除缺血再灌注过程中产生的氧自由基,故猜测其改善小鼠反复脑缺血再灌注后行为学的作用与其消除氧自由基有关。

5.2.8 XT 对反复脑缺血再灌注后脑内氨基酸及乙酰胆碱酯酶活力的影响^[12] 手术前给小鼠 iv XT 50 和 10 mg/kg,对反复脑缺血再灌注后 45min,用氨基酸自动分析仪测定小鼠脑内谷氨酸(Glu),天冬氨酸(Asp)和 γ -氨基丁酸(GABA)的含量;并测定造模后 45min 以及第 5 天脑内乙酰胆碱酯酶(AChE)活力。结果表明,反复脑缺血再灌注后 45min, Glu 和 Asp 均升高, GABA 也随之升高。2 个剂量均可抑制 Glu、Asp 的升高,50mg/kg XT 还使升高的 GABA 恢复至接近正常值。造模后 45min 以及第 5 天,模型组小鼠 AChE 活力降低,XT 可升高 AChE 活力。即 XT 可抑制反复脑缺血再灌注后脑内 Glu、Asp 和 GABA 含量的升高,提高 AChE 活力。

5.2.9 XT 对大鼠不全脑缺血再灌注损伤的保护作用^[13] 分别给大鼠静注 Xanthone 50mg/kg 和 10mg/kg 10d,麻醉后常规分离双侧颈总动脉,用鼠动脉夹夹闭 30 min 后再灌 45min,迅速断头取脑,测脑含水量,LDH 活性和 Ca^{2+} 、MDA 含量,结果:Xan 高剂量降低大鼠脑含水量 6.35%,MDA 含量 22.12% 及钙离子浓度 20.10%。提高 LDH 活性达 12.44%。

6 獐牙菜属植物

6.1 活性先导化合物的来源 川东獐牙菜为龙胆科(Gentianaceae)獐牙菜属植物(*Swertia davidi* Franch.)的干燥全草。虞瑞生等对其进行化学成分研究,先后分离鉴定出,苦龙胆酯苷(amarogentin I),雏菊叶龙胆苷(wertianolin II),去甲基雏菊叶龙胆酮(demethylbellidifolin III),雏菊叶龙胆酮(belliaifolain IV)^[14]; 1,8-二羟基-3,7-二甲氧基咕吨酮(genticaulein V),1,7-二羟基-3,8-二甲氧基咕吨酮/甲基当药咕吨酮(methylswertianin VI),1,8-二羟基-3,4,7-三甲氧基咕吨酮即川东獐牙菜素 A(daviditin A

VII)^[15];2,5-二甲氧基-1,4-二羧基苯(VIII),1,5,8-三羟基-3,4-二甲氧基咕吨酮(IX),1,8-二羟基-3-(3'-羟基-丁氧基)咕吨酮X即川东獐牙菜素B(daviditin B)^[16]等川獐牙菜化学成分。

6.2 药理活性 咕吨酮类成分具有抗结核作用,还能促进肝功能好转,改善肝脏酶系统。研究证明^[17],川东獐牙菜中的部分 xanthenes 和有效部位,具有强效抗氧化作用,能抑制脂质过氧化反应。实验中,设立了 Vit E 对照组,某些单体的抗 OFR 的活性是 Vit E 的 7 倍以上,同时,实验显示,该系列化合物能显著抑制 LDL 所致大鼠内皮功能损伤,降低血中内源性 ADMA 浓度,具有抗动脉粥样硬化作用。

7 植物田基黄

7.1 活性先导化合物的来源 植物田基黄(*Hypericum japonicum*)中含有大量的咕吨酮类化合物,Ishiguro 等^[18]发现其中双咕吨酮(见图5)具有一定的药理活性。

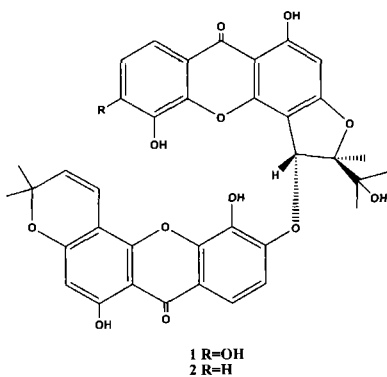


图5 田基黄中的双咕吨酮

7.2 药理活性 据 Ishiguro 等^[18]报道,从植物田基黄的 CHCl₃ 溶解部分中分离得到的双咕吨酮类化合物,对 PAF 引起的低血压症有抑制作用。

8 其他药理活性

8.1 抗肿瘤^[19] 从 *Caudrania cochinchinensis* 根中得到的 2 个化合物 geronthxanthone H 和 isoal-vaxanthone 有抗癌活性,结构中的 2 个疏水基团分别位于两条链上,这是抗肿瘤特异活性所必需的。从藤黄科植物中得到的 1,3,7-三羟基-2-(3-甲基-2-丁烯基)-咕吨酮、dulxanthone B 和 latisxanthone C,它们能显著抑制由 TPA 诱导的 EB 病毒早期抗原的激活,有可能成为抗肿瘤增效剂。芳香酶(如 P450)是治疗乳腺癌的一个靶标,在合成的咕吨酮衍生物中,IC₅₀最小的为 40nmol/L,作用强度超过了已知药物

法倔唑(fadro-zole)。这些化合物对 P450-17 有较好的选择性。研究者认为,咕吨酮母核作为一个分子骨架,在与芳香酶活性位点的结合中有重要作用。该活性位点为一咪唑环或 1,3,4-三氮二烯五环。研究发现 2,6-二(2,3-环氧丙氧基)-咕吨酮(EPX)比丝裂霉素 C 有更强的细胞毒活性,比 PLC-PRF-S 更有效地抑制肿瘤细胞株 T₂₄ 和 212 细胞的生长。选择性下调 Ha-ras 癌基因 RNA 水平后,EPX 对二者的抑制能力减弱。其作用机制可能是通过抑制 DNA 的合成而抑制肿瘤细胞的增殖。因此,EPX 将有可能广泛用于抗多种癌症或用于抗 Ha-ras 癌基因启动的恶性肿瘤。

从红百合花(*Centaurium erythraea*)中得到 2 个甲氧基化的咕吨酮 eustomin 和 demethylieustomin,对由 2-硝基-2-氨基蒽、etmethanesulfonate 和萘啶酮酸所诱导的鼠伤寒沙门氏菌株 TA98、TA100 和 TA102 的突变有很强的抗诱变作用。研究者认为,这可能与咕吨酮干预 DNA 复制后的修复过程有关。从拟茎点霉属 *Phomopsis* 孢子植物中得到的双咕吨酮化合物 Phomoxanthone A、B 对癌细胞株 KB 的 IC₅₀ 分别为 0.99 和 4.1 μg/mL,对癌细胞株 BC-1 的 IC₅₀ 分别为 0.51 和 0.70 μg/mL。

8.2 抗菌^[19] 从 *Kielmeyera coriacea* 中得到的 4 个咕吨酮具有抗植物病原性真菌的作用。从 *Garcinia mangostana* 中得到几个咕吨酮化合物,对 3 种真菌镰孢属 *Fusarium oxysporum vasinfectum*、链格孢 *Alternaria tenuis* 和 *Dreschlera oryzae* 均有抗菌活性,其中 γ-楝子素(γ-mangostin)作用最强,浓度为 10⁻⁴ 时对 3 种真菌的抑制率分别为 50%、33% 和 81%,在 10⁻³ 时分别为 64%、58% 和 85%。构效关系研究表明,咕吨酮 A 环和 C 环的羟基对化合物的抗真菌活性非常重要,若将楝子素的 C₃ 位和 C₆ 位的羟基烷基化则抗菌活性降低,且随烷基链的增长活性降低越多;但 C₃ 位和 C₆ 位的羟基与乙基、丙基和丁基成醚后,对 *Dreschlera oryzae* 的活性有所增强。对 γ-楝子素 C₃ 位的异戊烯基和 C₇ 位的羟基进行修饰后,抗菌活性降低,如果 C₇、C₈ 位成环则几乎没有活性,C₉ 位碳基氧用硫取代后,不能增加化合物活性。1-羟基-6-甲基-8-羟甲基咕吨酮有抗真菌的作用。从嗜粪菌属真菌(*Ascodesmis sphaerospora*)中得到的咕吨酮类似物 arugosin F 有抗枯草杆菌和金葡萄菌的作用。Calozeloxanthone 对甲氧西林耐药金葡萄菌有很高的抗菌活性,有效剂量为 8.3 μg/mL,有继续研究的必要。从雷斯青霉的菌丝中得到 1,3,5,6-四羟基-8-甲基咕吨酮,有较弱的抗菌活性。1-甲基-2,4,7-三氨基咕吨酮对结核分枝杆菌有很高的抗菌活性,IC₅₀ 为

3g/mL,与现在的抗结核药相当。

从热带植物 *Calophyllum brasiliensis* 中得到 3 个异戊烯取代咕吨酮 jacreubin (I)、1,3,5-三羟基-2-(3,3-二甲基烯丙基)-咕吨酮 (II) 和 1,3,5,6-四羟基-2-(3,3-二甲基烯丙基)-咕吨酮 (III),它们都能抑制 *Postiaplacenta* 菌丝体的生长,浓度在 0.25mg/mL 时,III 的抑制率为 55.5%,I 和 II 混合物的抑制率为 68.8%,将羟基乙酰化对活性无显著影响。从拟茎点霉属 *Phomopsis* 孢子植物中得到的双咕吨酮化合物 (Phomoxanthone A、B) 对结核分枝杆菌的 IC_{50} 分别为 0.11 和 0.33 μ g/mL。对一系列 1,2,3,4 位有 naftifine 或 butenafine 取代的咕吨酮衍生物进行体外研究发现,只有 butenafine 取代的咕吨酮类似物对新型隐球菌 (*Cryptococcus neoformans*) 有明显的抗菌活性,其中化合物 regioisomer 4d 的有效剂量为 1.5 μ g/mL。

8.3 抗疟^[19] 2,3,4,5,6-五羟基咕吨酮对处于滋养子阶段的疟原虫有强烈的抑制作用,具有迫使羟基的咕吨酮类化合物活性降低,这可能与分子内氢与碳基缔和导致其与血红素亲和力降低有关。而咕吨酮类化合物下半部邻羟基的存在则能显著提高抗疟活性。该化合物在体外能抑制对氯喹敏感的和多药耐药的镰状疟原 *Plasmodium falciparum*, 与其抑制亚铁血红素聚合的活性一致,是通过阻止疟原虫色素的形成而发挥抗疟作用的。拟茎点霉属 *Phomopsis* 孢子植物中得到的双咕吨酮化合物 Phomoxanthone A、B 具有抗疟作用,二者对镰状疟原虫的 IC_{50} 分别为 0.50 和 0.625 μ g/mL。从 *Garcinia dulcis* 中得到 5 个异戊烯衍生物取代咕吨酮 1,7-二羟基咕吨酮、12b-hydroxy-des-D-garcigerrin、7-O-methylsymphoxanthone、symphoxanthone 和 garciniaxanthone,均能抑制镰状疟原虫的生长, IC_{50} 在 0.96~3.88 μ g/mL 之间。

8.4 抑制血小板凝集^[19] 2-(3-甲基-2-丁烯基)-1,3,5-三羟基咕吨酮、macluraxanthone、1,3,5-三羟基-6,6-二甲基吡喃(2',3',6,7)-4-(1,1-二甲基-2-丙烯基)-咕吨酮 2-(3-甲基-2-丁烯基)-1,3,5,6-四羟基咕吨酮表现出强烈的抑制血小板活化因子与其受体结合的作用, IC_{50} 分别为 4.8、11.0、21.0 和 44.0 μ mol/L。 C_2 位的异戊烯基、 C_4 位的二甲基烯丙基和 C_5 位的羟基都有利于化合物与血小板活化因子受体的结合。有人制备了一系列咕吨酮的氨烷基的衍生物,发现 R-(+)-2-N-(7-氯-2-甲基咕吨酮)-2-N-甲基氨基-1-丁醇具有非常强的活性,浓度为 40 μ g/mL 时几乎完全抑制血小板的凝集。

8.5 抗癫痫^[19] Rajtar 研究了一系列咕吨酮的氨

烷基化衍生物,发现 7-氯-2-甲基咕吨酮的(R)-2-N-甲基氨基-1-丁醇衍生物对电休克和五甲烯四氮唑诱导的癫痫有抑制作用。该化合物具有相对低的毒性,没有神经毒副作用,但对运动能力的影响仍然存在,也不降低脑中 GABA 的量。另有实验发明(\pm)-3-(2-丙基氨基)-1-咕吨酮有较强的抗癫痫作用。

8.6 抗白血病^[19] 徐绥绪等从翼核果 (*Ventilago leiocarpa*) 中得到 2 个微量的咕吨酮苷,即 1,6-二羟基-3-甲基咕吨酮-8-羧基-1-O-D-吡喃葡萄糖苷和 1,6-二羟基-3-甲基咕吨酮-8-羧基-1-O-D-吡喃葡萄糖苷-(1 \rightarrow 6)-D-吡喃葡萄糖苷。它们对人慢性髓样白血病细胞株 K562 细胞均有不同程度的抑制活性,前者的作用强于后者。

近年来,对含咕吨酮类化合物的植物研究较多,从中发现许多活性先导化合物,药理作用研究表明,咕吨酮类化合物具有多样化活性,如其具有保肝,抗菌,抗抑郁,抗肿瘤,抗血小板凝集等作用,特别是由于咕吨酮类化合物具有抗氧化作用,而引起的心血管系统保护与预防作用。但天然咕吨酮类化合物资源有限,通过药理学实验结果表明,具有异戊烯及其衍生物的咕吨酮类化合物药理活性较好,因此,我们认为以咕吨酮为母核进行一系列结构修饰合成,是一种很有发展潜力的研究方向。

参考文献:

- [1] 史玉俊. 云南山竹子中的抗疟咕吨酮[J]. 中草药,1999,30(6):附5.
- [2] 孙洪发,胡伯林,丁经业,等. 花锚的三种新咕吨酮苷[J]. 植物学报,1987,29(4):422.
- [3] 杨学东,徐丽珍,杨世临. 远志属植物中咕吨酮类成分及其药理研究进展[J]. 天然产物研究与开发,2000,12(5):88.
- [4] 梁巧丽,高宏成. 金丝桃素的研究进展[J]. 中草药,1999,30(9):705.
- [5] 何泉华,许实波. 穿心草咕吨酮抗氧化作用初探[J]. 中国药理学通报,1998,14(2):130.
- [6] 何泉华,许实波,彭波. 穿心草咕吨酮抗心肌缺血再灌注心律失常的保护作用及其机制[J]. 中国中药杂志,1998,23(9):556.
- [7] 何泉华,许实波,邓芹英. 穿心草对激活细胞膜 Na^+/H^+ 交换加重心脏缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报,2000,16(6):642.
- [8] 何泉华,何岚,许实波,等. 穿心草咕吨酮对心肌细胞缺氧一再给氧损伤的保护作用[J]. 中药材,2000,23(7):399.
- [9] 何泉华. Xanthone 对实验性脑缺血再灌注损伤的作用机制[J]. Strait Pharmaceutical Journal,2000,12(4):13.
- [10] 何泉华,许实波. 咕吨酮对大鼠心肌线粒体氧化损伤的保护作用[J]. 中国药理学杂志,2000,35(6):381.
- [11] 何泉华,邓芹英. Xanthone 对小鼠反复脑缺血再灌注后行为学的影响[J]. 广东药学,2001,11(1):3.
- [12] 何泉华,邓芹英. 1,8-二羟基-3,5-二甲氧基酮对缺血再灌脑

- 内氨基酸、乙酰胆碱酯酶活性的影响[J]. 中草药, 2001, 32(2):147.
- [13] 何泉华, 邓芹英. Xanthone 对大鼠不全脑缺血再灌损伤的保护作用[J]. 广州医学院, 2001, 29(1):11.
- [14] 谭桂山, 徐平声, 田华咏, 等. 川东獐牙菜化学成分的研究[J]. 中国药学杂志, 2000, 35(7):441.
- [15] 谭桂山, 徐康平, 徐平声, 等. 川东獐牙菜化学成分研究[J]. 药学学报, 2002, 37(8):630.
- [16] 谭桂山, 徐康平, 李福双, 等. 川东獐牙菜一个新咕吨酮的研究[J]. 药学报, 2003, 38(12):931.
- [17] 丁经业, 樊淑芬, 胡伯林, 等. 抱茎獐牙菜的咕吨酮甙和黄酮甙[J]. 植物学报, 1988, 30(4):414.
- [18] Ishiguro K, Nagata S, Oku H, et al. Bisxanthones from *Hypericum japonicum*; Inhibitors of PAF-Induced Hypotension * [J]. *Planta Med*, 2002, 68:258.
- [19] 黄朝辉, 曾光尧, 徐康平, 等. 129 咕吨酮类化合物及其药理活性[J]. 国外医药-植物药分册, 2003, 18(3):93.

收稿日期:2004-03-16

知母化学成分研究进展

廖洪利¹, 王伟新², 赵福胜¹, 叶光明¹, 吴秋业¹ (1. 第二军医大学药学院, 上海 200433; 2. 中国人民解放军第 101 医院药剂科, 江苏 无锡 214044)

摘要 目的:介绍知母化学成分的研究进展。方法:以化学结构进行分类,对知母化学成分的研究现状进行归纳。结果和结论:为知母的进一步开发研究提供依据。

关键词 知母;化学成分

中图分类号:R932

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2005)-0012-03

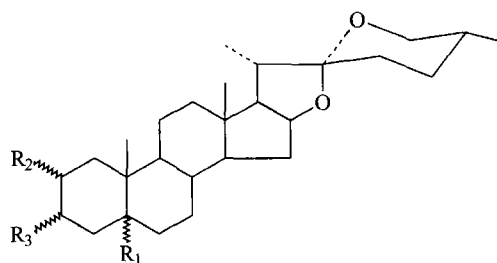
知母为百合科植物知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bge. 的干燥根茎。中医理论认为,知母性寒,味苦、甘;入肺、肾、胃经;能清热泻火、生津润燥。临床用于外感热病、高热烦渴、肺热燥咳、骨蒸潮热、内热消渴、肠燥便秘^[1]。

现代研究表明,知母具有抗病原微生物、抗血小板聚集、降血糖、解热、抗炎、降低转氨酶等多种药理活性^[2]。数十年来,为了寻找知母中的有效成分,国内外学者对知母的化学成分进行了广泛深入的研究,发现知母中富含皂苷、黄酮、双苯吡酮、木脂素等多种化学成分。

1 皂苷类

知母主含皂苷类成分,其根茎含皂苷约 6%,且

种类较多。现以苷元结构的不同分述如下:知母中较早发现的皂苷成分有菝葜皂苷元(sarsasapogenin)(1),马尔可皂苷元(markosapogenin)(2),新吉托皂苷元(negitogenin)(3),薯蓣皂苷元(diosgenin)(4),以及其它 5 种苷元结构相似的化合物(5)~(9),均为螺留皂苷^[3]。



化合物	分子式	R1	R2	R3	C25 构型
(1)	C ₂₇ H ₄₄ O ₃	β-H	H	β-OH	S
(2)	C ₂₇ H ₄₄ O ₄	β-H	β-OH	β-OH	S
(3)	C ₂₇ H ₄₄ O ₃	β-H	H	β-OH	R
(4)	C ₂₇ H ₄₂ O ₃	Δ ⁵⁽⁶⁾	H	β-OH	R
(5)	C ₃₃ H ₅₃ O ₈	β-H	H	β-O-β-gal ¹	R
(6)	C ₃₉ H ₆₄ O ₁₃	β-H	H	β-O-β-gal ² -glc	R
(7)	C ₄₅ H ₇₄ O ₁₈	β-H	H	β-O-gal ² -glc ² -glc	R
(8)	C ₃₉ H ₆₄ O ₁₄	β-H	β-OH	β-O-gal ² -mano	S
(9)	C ₃₉ H ₆₄ O ₁₅	α-H	H	β-O-glc ² -mano	R

作者简介:廖洪利(1974-),男,汉族,硕士研究生,讲师。

E-mail:liaohl213@126.com

此外还从知母总皂苷中分离得到 8 个呋甾皂苷类化合物(10)~(17)^[4]。其中化合物 14 中 Δ²⁰⁽²²⁾