

臭椿吲哚生物碱成分及其生物活性研究进展

胡苗芬, 宋新波*, 张丽娟

天津中医药大学, 天津 300193

摘要: 臭椿是一种来源丰富、成本低廉且有很好药用价值的中药植物。吲哚类生物碱是臭椿中的主要活性成分之一, 具有较强的抗肿瘤、抗病毒、抗菌、抗寄生虫等生物活性。对臭椿吲哚生物碱成分以及生物活性等研究进展进行综述, 为今后该植物的研究与应用提供参考。

关键词: 臭椿; 吲哚生物碱; 生物活性

中图分类号: R282.71

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2012)06-0469-04

Research progress in indole alkaloids from *Ailanthus altissima* and their bioactivities

HU Miao-fen, SONG Xin-bo, ZHANG Li-juan

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: *Ailanthus altissima* is a Chinese medicinal herb with abundant sources, low cost, and good medicinal value. Indole alkaloids are one of the main active ingredient in *A. altissima*, which have the strong antitumor, antiviral, antibacterial, antiparasitic, and other bioactivities. This article summarized the progress of indole alkaloids in *A. altissima* and their bioactivities, and provided a reference for the further research and application of the plant.

Key words: *Ailanthus altissima* (Mill.) Swingle.; indole alkaloids; bioactivity

臭椿 *Ailanthus altissima* (Mill.) Swingle. 系苦木科 (Simaroubaceae) 臭椿属植物, 全国各地均有分布, 其根皮为我国传统的中草药, 又称椿根皮、檇白皮。具有清热燥湿、收涩止带、止泻、止血的功效, 用于治疗赤白带下、湿热泻痢、久泻久痢、便血及崩漏^[1]。自 20 世纪 60 年代至 80 年代国外尤其是日本对臭椿的化学成分进行了大量的研究。实验研究表明, 臭椿中含有生物碱类、苦木素类、萜类、甾醇类、糖苷类、黄酮类、蒽醌类、香豆素类等化学成分, 其主要活性成分为吲哚生物碱类和苦木素类成分。本文就臭椿吲哚生物碱类成分的提取分离、结构鉴定以及相关物质生物活性的研究进展进行综述。

1 臭椿吲哚生物碱类成分

生物碱是生物体内的一类含氮的有机化合物, 大多具有碱性, 碱性有强有弱, 但是一般都能与无机酸或有机酸作用成盐溶于水, 是天然有机化合物中最大的一类化合物, 广泛存在于天然植物中。生物碱无论是在数量上还是在生物活性方面, 都具有

独特的地位。迄今已报道并确定化学结构的生物碱已达到 4 000 多种, 且每年还在以上百种的速度增加。生物碱作为臭椿中的主要活性成分之一, 具有较强的生物活性, 近年来逐渐成为臭椿研究的重点。臭椿中含有的生物碱类成分主要是吲哚类生物碱, 这些生物碱多为铁屎米酮 (canthin-6-one) 型生物碱或卡波琳 (β -carboline) 型生物碱, 骨架见图 1。

1976 年, Ohmoto 等^[2]从臭椿的木材中, 通过乙醇回流提取、酸溶碱沉精制、硅胶柱色谱分离得到 canthin-6-one、canthin-6-one-3-oxide、1-methoxy-canthin-6-one 这 3 个具有铁屎米酮结构的生物碱类

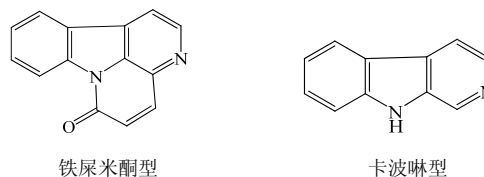


图 1 臭椿铁屎米酮和卡波琳型生物碱的主要骨架结构

Fig. 1 Skeleton structures of canthin-6-one and β -carboline alkaloids in *A. altissima*

收稿日期: 2012-09-03

作者简介: 胡苗芬, 女, 广西桂林人, 在读硕士, 研究方向为天然药物化学分离与提取。Tel: 13821757137 E-mail: hmf-go@163.com

*通讯作者 宋新波, 男, 教授、研究员, 研究方向为天然药物化学。E-mail: songxinbo@tjutc.edu.cn

化合物。其中 canthin-6-one-3-oxide 为首次从该植物中分离得到, 1-methoxycanthin-6-one 为新化合物。随后, Ohmoto 等^[3]为比较臭椿中不同部位的化学成分, 通过甲醇回流提取、酸溶碱沉精制、硅胶柱色谱分离, 从臭椿根皮中分离得到了 3 个新生物碱类化合物 1-(2-hydroxyethyl)-4-methoxy- β -carboline、1-(1', 2'-dihydroxyethyl)-4-methoxy- β -carboline、1-methoxycanthin-6-one-3*N*-oxide 和 4 个已知化合物, 分别鉴定为 1-acetyl-4-methoxy- β -carboline、canthin-6-one-3*N*-oxide、canthin-6-one、1-methoxycanthin-6-one。同年, Varga 等^[4]从臭椿根皮中首次分离得到铁屎米酮类生物碱 1-hydroxycanthin-6-one。1984 年, Ohmoto 等^[5]继续深入研究臭椿中的生物碱成分, 从臭椿的根皮中又分离得到 2 个新的生物碱 1-(1-hydroxy-2-methoxy) ethyl-4-methoxy- β -carboline) 和 5-hydroxymethylcanthin-6-one。同时得到了 3 个已知结构的生物碱 β -carboline-1-propionic acid、1-carbamoyl- β -carboline、1-carbomethoxy- β -carboline。Souleles 等^[6]1984 年从臭椿干燥叶片中分离得到 2 个铁屎米酮类生物碱 canthin-6-one、1-methoxycanthin-6-one 和一个乙烯基卡波琳型生物碱 1-methoxy-1-vinyl- β -carboline。1989 年, Souleles 等^[7]又从臭椿叶片中, 用甲醇提取分离得到一种新的具有 β -carboline 结构的吲哚生物碱 1-methoxycarbonyl-4, 8-dimethoxy- β -carboline 以及一种已知的生物碱 1-methoxycarbonyl- β -carboline。

Zhang 等^[8]从臭椿的根皮中通过甲醇提取, 依次用氯仿、醋酸乙酯、正丁醇萃取, 从正丁醇部分分离到 2 个含有铁屎米酮骨架的生物碱的苷类化合物 ailantcanthinosides A 和 B, 分别鉴定为 canthin-6-one-5-*O*- β -D-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-glucopyranoside 和 canthin-6-one-1-*O*- β -D-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-glucopyranoside。

另外, 齐鑫等^[9]首次从臭椿根皮的乙醇粗提物中, 用制备液相快速制备分离得到一种高质量分数的新的具有卡波琳结构的铁屎米酮糖脂类化合物, 1-{6-[(4, 6-dihydroxy-4-methylheptadien-2-yloxy)methyl]-thetrahydro-3, 4, 5-trihydroxy-2H-pyran-2-yloxy}-6H-indolo [3, 2, 1-ij] [1, 5] naphthyridin-6-one。

2 臭椿生物碱类成分的生物活性

2.1 抗肿瘤活性和细胞毒性

1985 年, 日本学者 Kokai 等^[10]从臭椿中分离得到 5-hydroxymethylcanthin-6-one, 研究发现该化

合物对于肿瘤具有较好的抑制作用, 同时具有扩张血管、抑制磷酸二酯酶和抑制血小板凝集作用。De Feo 等^[11]研究显示, 臭椿根的氯仿提取物对人宫颈癌 HeLa 细胞的细胞毒性具有较强的时间依赖性; 给药 10 μ g/mL 的臭椿根氯仿提取物, 在分别经过 24 h 和 48 h 后, 细胞活性分别减少到 56% 和 29%, 在经过 72 h 后, 细胞活性低于 10%; 并指出其抗肿瘤的活性成分之一是生物碱类化合物 1-methoxycanthin-6-one^[11-12]。此外, Anderson 等^[13]实验研究表明, 从臭椿中分离得到的不同的铁屎米酮型生物碱 canthin-6-one、1-methoxycanthin-6-one、5-methoxycanthin-6-one、canthin-6-one-3-*N*-oxide 都具有较高的细胞毒性活性; 并指出这 4 个生物碱化合物对豚鼠耳角质细胞半数抑制量 (IC_{50}) 为 1.11~5.76 mg/mL, 细胞毒性活性没有显著差异。

2.2 抗病毒活性

臭椿中分离得到的生物碱类成分在体外具有较强的抗疱疹病毒作用。Ohmoto 等^[14]从苦木科植物苦树和臭椿中分离得到的吲哚类生物碱对 I 型单纯性疱疹病毒 (HSV-1) 有抗病毒活性, 研究表明, 卡波琳型生物碱 1-(1', 2'-dihydroxyethyl)-4-methoxy- β -carboline 对单纯性疱疹病毒 (HSV) 有较好的抑制作用, 最小有效剂量为 25 μ g/mL, 细胞毒性最小剂量值为 100 μ g/mL, 治疗指数为 4。

2.3 抗菌活性

Ohmoto 等^[15]比较不同化合物的抗真菌活性, 结果表明从臭椿中分离得到的 canthin-6-one 生物碱化合物是最有潜力的抗真菌成分, 并且在较低的质量浓度 (5~80 μ g/mL) 对 15 株供试真菌表现出抑制活性。在相同质量浓度下对不同菌株产生不同的抑制作用, 而对于同一种菌株抑制活性主要取决于药物浓度。施瑶等^[16]对 canthin-6-one 进行抗菌活性研究, 发现该生物碱对变形链球菌、放线菌和嗜血放线伴生杆菌 3 种口腔致病菌均有很强的抗菌能力, 最低抑菌浓度 (MIC) 为 15.6~62.5 μ g/mL。何颖等^[17]研究发现脂溶性苦木生物碱对大肠杆菌标准强毒株的体外抑菌效果优于硫酸黄连素, 与痢菌净和氧氟沙星相当, 比氟苯尼考略差; 对在广西分离到的强毒株 WM 和 YL 株的体外抑菌效果也明显优于硫酸黄连素、痢菌净和氧氟沙星, 与氟苯尼考相当。

2.4 抗寄生虫活性

2004 年, 法国学者 Ferreira 等^[18]发现 canthin-6-

one 具有较好的杀克氏锥虫作用。此外, Tadaaki 等^[19]对卡波琳生物碱及其结构修饰的各种产物进行体内、体外杀犬弓蛔虫活性研究, 均取得较理想的结果。

2.5 抗溃疡活性

日本学者 Ohmoto 等^[20]把从臭椿中提取分离得到的具有 canthin-6-one 结构的总生物碱制成片剂、乳剂和颗粒剂等剂型, 在动物体内进行抗溃疡试验研究, 发现这类化合物对胃酸和胃蛋白酶分泌有较好的抑制作用

3 总结与展望

综上所述, 自 20 世纪 60—80 年代国外尤其是日本对臭椿进行了深入的研究, 研究的重点主要集中在生物碱和其特征成分苦木素。迄今为止, 从臭椿中分离得到 16 种吲哚类生物碱, 2 个具有铁屎米酮骨架的生物碱的糖苷类化合物, 一个具有铁屎米酮结构的糖脂类化合物。研究表明, 臭椿中所含有的生物碱类活性成分具有较强的抗肿瘤、抗病毒、抗菌、抗寄生虫等生物活性。近年来, 对臭椿粗提物及其生物活性的研究发现其具有抗病毒、抗炎、拒食、抗植物真菌、抗植物病毒等多种生物活性, 如 Chang 等^[21]2003 年发现臭椿甲醇提取物对人类免疫缺陷病毒 (HIV) 的融合有抑制作用。沈建国等^[22]研究臭椿的抗植物病毒作用, 表明臭椿提取物不仅能有效抑制 TMV 侵染, 而且对 TMV 的增殖也有明显抑制作用, 并对烟草花叶病具有较好的防治效果。体外实验研究表明, 以由卵清蛋白诱导的肺炎小鼠为模型, 臭椿乙醇提取物可降低嗜酸性粒细胞对气管的浸润和嗜酸性粒细胞的趋化因子及白介素 (IL) -4 和 IL-13 mRNA 等炎症介质的表达从而发挥抗炎作用^[23]。吕建华等^[24]还对臭椿树皮的乙醚提取液对烟草甲虫的生物活性做了研究, 结果发现臭椿树皮乙醚提取物对烟草甲成虫表现出较强的驱避作用; 潘漫等^[25]比较 8 种中药的粗提物对植物病原真菌的抑制活性, 臭椿的粗提物对至少两种植物病原菌的菌丝生长速率抑制率在 50% 以上。而且, 臭椿叶对两种病原菌气生菌丝的生长状况具有明显的抑制作用等^[26]。但是, 这些粗提物中真正发挥生物活性的化学成分并未阐明。

生物碱是存在于植物中的一类具有广泛生物活性的天然有机化合物, 但是在植物中的含量高低不一。臭椿中的生物碱类化合物的含量相对较低, 利用常规的化学手段分离得到多个单体化合物的难度

相对较大。近来, 高速逆流色谱 (high-speed counter-current chromatography, HSCCC) 作为一种新型的分离手段, 具有显著的优点^[27-29]: 不用固体载体, 无样品的不可逆吸收、降解和失活; 操作简便, 回收率和产品质量分数高; 可采用不同物化特性的溶剂系统和多样性的操作条件, 具有较强适应性; 分离效率高, 样品分离量大; 适宜放大, 便于工业化生产等, 已广泛应用于生物碱类成分的分离, 尤其适合对微量化合物的分离纯化。因此, 利用高速逆流色谱分离纯化臭椿中的生物碱, 以便得到更多具有较高生物活性的生物碱化合物。然而单体化合物的高生物活性往往伴随着高细胞毒性, 因此, 下一步应该重视对活性物质进行必要的结构修饰, 降低其毒性, 以便寻求天然产物的综合开发利用。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [2] Ohmoto T, Tanaka R, Nikaido T. Studies on the constituents of *Ailanthus altissima* Swingle. on the alkaloidal constituents [J]. *Chem Pharm Bull*, 1976, 24(7): 1532-1536.
- [3] Ohmoto T, Koike K, Sakamoto Y. Studies on the constituents of *Ailanthus altissima* Swingle. II. Alkaloidal constituents [J]. *Chem Pharm Bull*, 1981, 29(2): 390-395.
- [4] Varga E, Szendrei K, Reisch J, et al. Indole alkaloids of *Ailanthus altissima*. II [J]. *Fitoterapia*, 1981, 52(4): 183-186.
- [5] Ohmoto T, Koike K. Studies on the constituents of *Ailanthus altissima* Swingle. III. The alkaloidal constituents [J]. *Chem Pharm Bull*, 1984, 32(1): 170-173.
- [6] Souleles C, Waigh R. Indole alkaloids of *Ailanthus altissima* [J]. *J Nat Prod*, 1984, 47(4): 741.
- [7] Souleles C, Kokkalou E. A new β -carboline alkaloid from *Ailanthus altissima* [J]. *Plant Med*, 1989, 55(3): 286-287.
- [8] Zhang L P, Wang J Y, Wang W. Two new alkaloidal glycosides from the root bark of *Ailanthus altissima* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2007, 9(3): 253-2591.
- [9] 齐鑫, 陈智华, 高璐, 等. 椿根皮中生物碱及苦木素类化合物的分离与鉴定 [J]. *中草药*, 2011, 42(6): 1057-1060.
- [10] Kokai J, Koho T. The physiologically active hydroxyl-methylcanthinone from *Ailanthus altissima* [P]. Japan: JP 83-220600 1983II25, 1985.
- [11] De Feo V, De Martino L, Santoro A, et al. Anti-proliferative effects of tree-of-heaven (*Ailanthus altissima* Swingle) [J]. *Phytother Res*, 2005, 19(3): 226-230.
- [12] Ammirante M, Di Giacomo R, De Martino L, et al. 1-Methoxy-canthin-6-one induces c-jun NH₂-terminal

- kinase-dependent apoptosis and synergizes with tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand activity in human neoplastic cells of hematopoietic or endodermal origin [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(8): 4385-4393.
- [13] Anderson L A, Harris A, Phillipson D. Production of cytotoxic canthin-6-one alkaloids by *Ailanthus altissima* plant cell cultures [J]. *J Nat Prod*, 1983, 46(3): 374-378.
- [14] Ohmoto T, Koike K. Antiherpes activity of Simaroubaceae alkaloids *in vitro* [J]. *Shoyakugaku Zasshi*, 1988, 42(2): 160-162.
- [15] Ohmoto T, Sung Y I. Antimycotic substances in the crudedrugs II [J]. *Shoyakugaku Zasshi*, 1982, 36: 307-314.
- [16] 施 瑶, 李定祥, 阎知大. 花椒属植物对口腔致病菌的抗菌活性 [J]. *中国天然药物*, 2005, 3(4): 248-251.
- [17] 何 颖, 刘 伟, 陈忠伟, 等. 苦木生物碱体外抑制大肠杆菌效果的研究 [J]. *安徽农业科学*, 2008, 36(7): 2777-2778.
- [18] Ferreira M E, Fournet A, Rojas A. *et al.* Use of canthin-6-one and plant extracts containing it and its derivatives for the treatment of the Chagas' disease [P]. Patent French: 2002-14729, 2002-11-25.
- [19] Tadaaki S, Akiko H, Nobuaki A, *et al.* Search for a potential drug amongst-arboline alkaloids *in vitro* and mouse studies [J]. *Experim Parasitol*, 2005, 110(2): 134-139.
- [20] Ohmoto T, Shinho Y, Kajiro N I. Antiulcer alkaloids from *Picrasma ailanthoids* [P]. Japan: JP 88-155940, 1988-06-23.
- [21] Chang Y S, Moon Y H, Woo E R. Virus-cell fusion inhibitory compounds from *Ailanthus altissima* Swingle [J]. *Saengyak Hakhoechi*, 2003, 34(1): 28-32.
- [22] 沈建国, 张正坤, 吴祖建, 等. 臭椿和鸦胆子抗烟草花叶病毒作用研究 [J]. *中国中药杂志*, 2007, 32(1): 27-29.
- [23] Jin M H, Yook J, Lee E, *et al.* Anti-inflammatory activity of *Ailanthus altissima* in ovalbumin-induced lung inflammation [J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(5): 884-888.
- [24] 吕建华, 李 磊, 程 龙, 等. 臭椿树皮提取物对烟草甲成虫的生物活性 [J]. *烟草科技*, 2007, 239(6): 59-61.
- [25] 潘 漫, 盛园园, 程傲星, 等. 8 种中药提取物对植物病原真菌的抑制活性 [J]. *资源开发与市场*, 2011, 27(5): 394-396.
- [26] 潘 漫, 孙 丽, 盛圆园, 等. 中草药提取物对致病弧菌抑菌活性的筛选 [J]. *资源开发与市场*, 2011, 27(8): 680-682.
- [27] Wan J Z, Chen X X, Qiu C M, *et al.* Isolation and purification of isoaloesin D and aloevera by high-speed counter-current chromatography [J]. *Chin Herb Med*, 2010, 2(2): 148-152.
- [28] 韩利文, 陈锡强, 袁彦强, 等. 高速逆流色谱在中药现代化研究中的应用 [J]. *现代药物与临床*, 2010, 25(4): 241-246.
- [29] 张荣劲, 杨义芳. 高速逆流色谱分离天然产物的溶剂体系选择 [J]. *中草药*, 2008, 39(2): 298-303.