

• 综 述 •

款冬花中倍半萜类成分的研究进展

李 静^{1,2}, 秦雪梅¹, 李震宇^{1*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 山西大学化学化工学院, 山西 太原 030006

摘 要: 款冬花为菊科植物款冬 *Tussilago farfara* 的干燥花蕾, 是中医临床和中药工业常用中药之一, 主要含有倍半萜、三萜、黄酮、酚酸、生物碱等化学成分。其中, 倍半萜是款冬花的特征成分, 《中国药典》2015 年版收载的质量评价指标即为倍半萜类成分款冬酮。款冬花中的倍半萜以 bisabolane 和 oplopane 骨架为主, 已报道的倍半萜具有广泛的药理活性, 包括抗炎、抗过敏、抗癌、神经保护、抑制血小板活化因子等。对款冬花中的倍半萜类成分的结构和生物活性进行综述, 为款冬花的深入研究及开发利用提供参考。

关键词: 款冬花; 倍半萜; bisabolane 骨架; oplopane 骨架; 抗炎; 抗过敏; 抗癌; 神经保护

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)14-2964-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.14.027

Research progress on sesquiterpenoids from *Tussilago farfara*LI Jing^{1,2}, QIN Xue-mei¹, LI Zhen-yu¹

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. Modern Research Center for College of Chemistry and Chemical Engineering, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

Abstract: *Farfarae Flos* (FF) is derived from the flower buds of *Tussilago farfara*, and belongs to the Compositae family. It is one of the commonly used herbal drugs in the clinic and industry of Chinese materia medica. FF contained a series of chemical components, such as sesquiterpenes, triterpenes, flavonoids, phenolic acid, and pyrrolizidine alkaloids. Sesquiterpenes are present as the characteristic components in FF, and the quality evaluation indicator is tussilagone in *Chinese Pharmacopoeia*. Bisabolane and oplopane are the main skeletons for sesquiterpenes in FF, and the reported sesquiterpenes possessed a series of pharmacological properties, such as anti-inflammatory, anti-allergic, anticancer, neuroprotection, and platelet activating factor inhibition. This paper summarizes the chemical structures and biological activities of sesquiterpenes in FF, and provides the scientific basis for the further development and utilization.

Key words: *Farfarae Flos*; sesquiterpenes; bisabolane skeleton; oplopane skeleton; anti-inflammation; anti-anaphylaxis; anticancer; neuroprotection

款冬花 *Farfarae Flos* 为菊科植物款冬 *Tussilago farfara* L. 的干燥花蕾。款冬花性温, 味辛、微苦, 归肺经, 具有润肺下气、止咳化痰等功能, 临床用于治疗新久咳嗽、喘咳痰多、劳嗽咳血^[1]。款冬花中已报道的化学成分包括倍半萜类、三萜类、黄酮类、酚酸类、挥发油类、生物碱类等^[2]。其中倍半萜类是款冬花的特征成分, 也是化学和药理研究最为深入的一类成分。款冬酮是款冬花中报道的第一个倍半萜成分^[3], 迄今为止, 款冬花中报道的倍半萜有 42 个 (表 1)。近年来研究人员对款冬花的研究进展进行了大量综述^[2,4-8], 但未对倍半萜进行系

统的结构和生物活性分析, 此外, 近年来又报道了大量的倍半萜类化合物, 因此, 本文拟对款冬花中的倍半萜成分的结构和药理活性进行综述。

1 化学结构

根据母核结构, 42 个倍半萜可分为 5 种结构类型, 其中 oplopane 和 bisabolane 骨架分别有 24 和 15 种, 可见款冬花中所含的倍半萜以 oplopane 和 bisabolane 骨架为主。

1.1 Oplopane 骨架

款冬花中已报道的此类倍半萜有 24 个 (图 1), 占款冬花中已报道倍半萜的一半以上。此类倍半萜

收稿日期: 2017-01-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (31270008); 山西省科技创新重点团队 (2013131015); 山西省高等学校创新人才支持计划: 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室 (201605D111004)

*通信作者 李震宇 Tel/Fax: (0351)7011202 E-mail: lizhenyu@sxu.edu.cn

表 1 款冬花中的倍半萜
Table 1 Sesquiterpenoids isolated from *Farfarae Flos*

编号	化合物名称	化学式	参考文献
1	款冬花酮 (tussilagonone)	C ₂₁ H ₃₀ O ₃	9
2	7β-(4-methylseneciolyoxy) oplopa-3(14) <i>E</i> ,8(10)-dien-2-one	C ₂₁ H ₃₀ O ₃	10
3	7β-seneciolyoxyoplopa-3(14) <i>Z</i> ,8(10)-dien-2-one	C ₂₀ H ₂₈ O ₃	10
4	7β-angeloyloxyoplopa-3(14) <i>Z</i> ,8(10)-dien-2-one	C ₂₀ H ₂₈ O ₃	10
5	7β-(3'-ethyl- <i>cis</i> -crotonoyloxy)-1α-(2'-methylbutyryloxy)-3(14)-dehydro- <i>Z</i> -notonipetranone	C ₂₆ H ₃₈ O ₅	11
6	7β-(3'-ethyl- <i>cis</i> -crotonoyloxy)-1α-(2'-methylbutyryloxy)-3(14)-dehydro- <i>E</i> -notonipetranone	C ₂₆ H ₃₈ O ₅	11
7	1α-angeloyloxy-7β-(4-methylseneciolyoxy)-oplopa-3(14) <i>Z</i> ,8(10)-dien-2-one	C ₂₆ H ₃₆ O ₅	10
8	1α,7β-di(4-methylseneciolyoxy) oplopa-3(14) <i>Z</i> ,8(10)-dien-2-one	C ₂₇ H ₃₈ O ₅	10
9	1α-hydroxy-7β-(4-methylseneciolyoxy)-oplopa-3(14) <i>Z</i> ,8(10)-dien-2-one	C ₂₁ H ₃₀ O ₄	12
10	14-acetoxy-7β-angeloyloxy-notonipetranone	C ₂₂ H ₃₂ O ₅	13
11	14-acetoxy-7β-seneciolyoxy-notonipetranone	C ₂₂ H ₃₂ O ₅	13
12	14(<i>R</i>)-acetoxy-7β-isovaleroyloxyoplop-8(10)-en-2-one	C ₂₂ H ₃₄ O ₅	14
13	款冬酮 (tussilagone)	C ₂₃ H ₃₄ O ₅	9
14	14-acetoxy-7β-(3'-ethyl <i>cis</i> -crotonoyloxy)-1α-(2'-methyl butyryloxy)-notonipetranone	C ₂₈ H ₄₂ O ₇	15
15	tussfarfarin B	C ₂₈ H ₄₄ O ₆	16
16	tussilagofarin	C ₂₇ H ₄₂ O ₆	17
17	7,14-bisdesacylnotonipetrone	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	11
18	7β-angeloyloxy-14-hydroxy-notonipetranone	C ₂₀ H ₃₀ O ₄	12
19	14(<i>R</i>)-hydroxy-7β-isovaleroyloxyoplop-8(10)-en-2-one	C ₂₀ H ₃₂ O ₄	14
20	7β-(3-ethylcis-crotonoyloxy)-14-hydroxy-notonipetranone	C ₂₁ H ₃₂ O ₄	14
21	7β-(3-ethylcis-crotonoyloxy)-14-hydroxy-1α-(2-methylbutyryloxy)-notonipetranone	C ₂₆ H ₄₀ O ₆	13
22	β-oploplenone	C ₁₅ H ₂₄ O	18
23	tussilagolactone	C ₂₈ H ₄₂ O ₈	13
24	7β-(3'-ethylcis-crotonoyloxy)-5,6-dehydro-3,14-dehydro- <i>Z</i> -notonipetralactone	C ₂₁ H ₂₈ O ₄	19
25	(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-3,4-epoxy-bisabola-7(14),10-dien-2-one	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	14
26	8-angeloyloxy-3,4-epoxy-bisabola-7(14),10-dien-2-one	C ₂₀ H ₂₈ O ₄	9
27	1α-(3'-ethyl- <i>cis</i> -crotonoyloxy)-8-angeloyloxy-3β,4β-epoxy-bisabola-7(14),10-diene	C ₂₆ H ₃₆ O ₆	12
28	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-1-acetoxy-8-angeloyloxy-3,4-epoxy-5-hydroxybisabola-7(14),10-dien-2-one	C ₂₂ H ₃₀ O ₇	14
29	(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-1,5-diacetoxy-8-angeloyloxy-3,4-epoxybisabola-7(14),10-dien-2-one	C ₂₄ H ₃₂ O ₈	14
30	1β,9-diacetoxy-8-angeloyloxy-3α,4α-epoxybisabola-7(14),10-dien-2-one	C ₂₄ H ₃₂ O ₈	18
31	1β,8-bisangeloyloxy-10-hydroxy-3α,4α-epoxybisabola-7(14),11(13)-dien-2-one	C ₂₅ H ₃₄ O ₇	18
32	1β,8-bisangeloyloxy-11-hydroxy-3α,4α-epoxybisabola-9(10),7(14)-diene-2-one	C ₂₅ H ₃₄ O ₇	18
33	1β,8-bisangeloyloxy-3β,4β-epoxybisabola-7(14),10-diene	C ₂₅ H ₃₄ O ₆	20
34	1β,8-bisangeloyloxy-3α-chlorine-4α-hydroxybisabola-7(14),10-diene-2-one	C ₂₅ H ₃₅ O ₆ Cl	18
35	(4 <i>R</i> ,6 <i>E</i>)-2-(3'-ethyl- <i>cis</i> -crotonoyloxy)-8-angeloyloxy-4-hydroxybisabola-2,6,10-trien-1-one	C ₂₆ H ₃₆ O ₆	18
36	(4 <i>R</i> ,6 <i>E</i>)-2,8-bisangeloyloxy-4-hydroxybisabola-2,6,10-trien-1-one	C ₂₅ H ₃₄ O ₆	18
37	(1 <i>E</i> ,5 <i>R</i>)-3-acetoxy-9-(angeloyloxy)-5-hydroxybisabola-3,1(10),7(11)-trien-2-one	C ₂₂ H ₃₀ O ₆	21
38	(-)-cryptomerion	C ₁₅ H ₂₂ O	14
39	(9 <i>S</i>)-altaicalarin B	C ₂₀ H ₂₆ O ₄	16
40	tussfarfarin A	C ₁₄ H ₂₀ O ₃	16
41	ligucyperonol	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	22
42	(-)-spathulenol	C ₁₅ H ₂₄ O	14

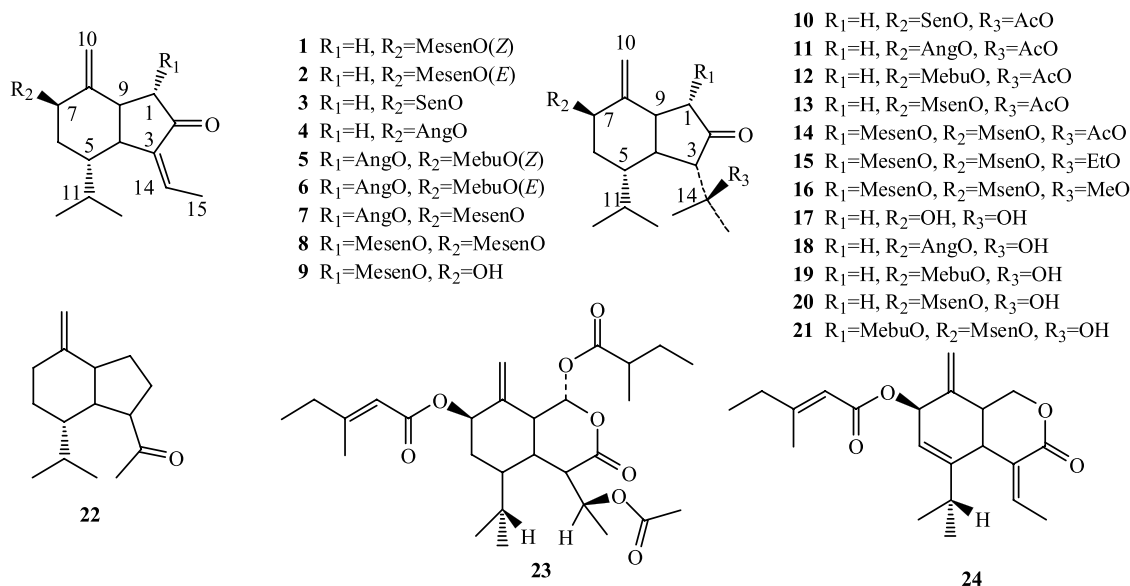


图 1 款冬花中 oplopane 骨架类倍半萜

Fig. 1 Sesquiterpenes with oplopane skeleton isolated from *Farfarae Flos*

的结构变化主要发生在 1、7 和 14 位。1 位无取代的倍半萜有 14 个，1 位羟基取代的倍半萜有 1 个，羟基取代后 1 位的化学位移为 δ_H 4.18；1 位羟基酰化成酯的倍半萜有 9 个，取代基包括 MesenO、MebuO、AngO 共 3 种，成酯后 1 位氢和碳的化学位移向低场移动，氢的化学位移在 δ_H 5.29~5.58，碳的化学位移在 δ_C 71.8~72.9。Oplopane 骨架除 β -oploplenone (22) 外，其余 23 个倍半萜在 7 位均有氧取代，且其中的 22 个倍半萜羟基均被酯化，取代基包括 MesenO、MebuO、SenO、AngO、i-valO 共 5 种，其中 7 位 MesenO 取代的倍半萜最多，有 15 个。羟基取代后 7 位的化学位移为 δ_H 4.51， δ_C 72.3，酰化成酯后 7 位氢和碳的化学位移向低场移动，氢的化学位移在 δ_H 5.45~5.67，碳的化学位移在 δ_C 72.3~73.9。14 位的结构变化包括 2 类，一类为具有 14、15 位双键（化合物 1~9），一类为 14 位发生氧取代。化合物 1~9 的 14 位为双键，除化合物 2 和 6 外，其余 7 个化合物均为 *Z* 型。在双键为 *Z* 型的倍半萜中，14 位氢的化学位移在 δ_H 6.22~6.42，碳的化学位移在 δ_C 132.4~137.0；双键为 *E* 型的倍半萜只有 2 个，14 位氢的化学位移在 δ_H 6.53~6.70，化合物 2 中 14 位碳的化学位移为 δ_C 128.5（化合物 6 无碳谱数据报道）。双键构型的变化对 15 位甲基的化学位移无明显影响。由上述数据特征可见，14 位氢和碳的化学位移可用于 14 位双键构型的推测。14 位为羟基取代的倍半萜有 5 个，14 位氢的化学位移在 δ_H 4.05~4.10，碳的化学位移

在 δ_C 68.4~68.5；15 位甲基的化学位移在 δ_H 1.18~1.20， δ_C 在 18.8~18.9。14 位为醚取代倍半萜有 2 个，14 位氢的化学位移在 δ_H 3.61~3.80，碳的化学位移在 δ_C 74.9~76.6；15 位甲基氢的化学位移在 δ_H 1.34 左右，碳的化学位移在 δ_C 16.7~17.3。14 位为羟基酰化的倍半萜有 5 个，取代基均为乙酰基，14 位氢的化学位移在 δ_H 5.10~5.16，碳的化学位移在 δ_C 68.4~69.6；15 位甲基的化学位移在 δ_H 1.19~1.23，碳的化学位移在 δ_C 15.0~15.8。上述核磁数据说明，通过 14 和 15 位氢和碳的化学位移可推测 14 位的取代特征。14 位羟基还会进一步氧化成羰基，此类型的倍半萜只有一个化合物 β -oploplenone (22)，但文献中无该化合物的核磁数据报道。此外，该类倍半萜还包括 2 个 1,2 位开裂形成内酯结构的倍半萜 (23、24)，这 2 个倍半萜结构分别与化合物 14 和 1 类似，可看成是化合物 14 和 1 的五元环在 1 位和 3 位之间嵌入一个氧原子所形成的。

1.2 Bisabolane 骨架

款冬花中报道的该类倍半萜有 15 个（图 2），其中 9 个倍半萜 (25~33) 的结构相似，即 2 位具有羰基，3、4 位具有环氧结构。该类倍半萜在 1、5 位和 8 位容易氧化，1 位和 8 位大多酰化成酯，5 位多为羟基或乙酰基取代。化合物 34 也具有类似的结构，但环氧发生开环。1 位无取代的倍半萜有 3 个，羟基取代的有 1 个，酰化成酯的有 8 个 (27~34)，取代基包括 MesenO、OAc、AngO 3 种，成酯后 1 位氢和碳的化学位移向低场移动，氢的化学位

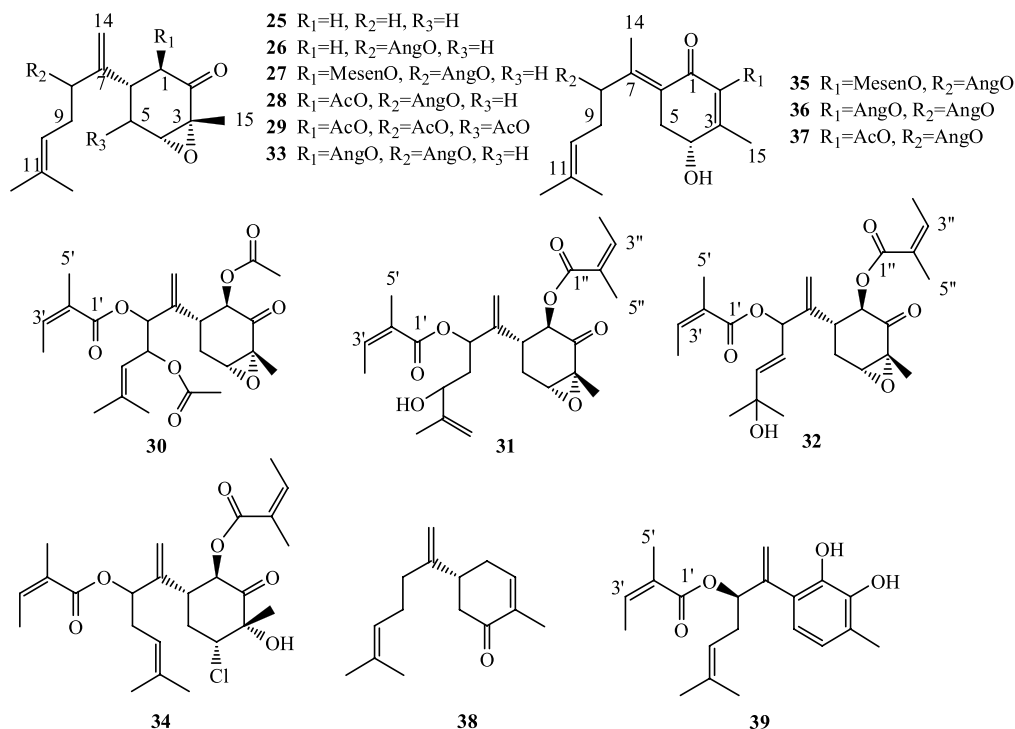


图 2 款冬花中 bisabolane 骨架类倍半萜

Fig. 2 Sesterpenes with bisabolane skeleton isolated from *Farfarae Flos*

移在 δ_H 5.64~6.08, 碳的化学位移在 δ_C 71.4~76.2。多数该类倍半萜 5 位未被氧化, 仅有化合物 28 的 5 位被羟基取代, 化合物 29 的 5 位进一步酰化成酯, 5 位氧化后 15 位甲基氢的化学位移明显向低场移动。8 位多为 AngO 取代, 取代后氢的化学位移在 δ_H 4.72~5.77, 碳的化学位移在 δ_C 72.0~78.4。Bisabolane 类型倍半萜的六元环很容易发生氧化, 款冬花中还发

现其他 4 个氧化程度较高的倍半萜化合物, 如化合物 35~37 具有 1 位羰基, 而化合物 38 具有 4 位羰基, 化合物 39 则是六元环进一步氧化发生芳香化。

1.3 其他骨架

除上述的 oplopane 和 bisabolane 骨架外, 款冬花中报道的倍半萜还包括 eudesmane 骨架(40、41), 以及 guaiane 骨架(42)(图 3)。

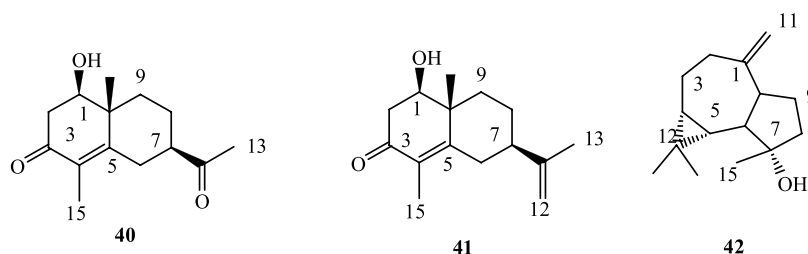


图 3 款冬花中其他骨架类倍半萜

Fig. 3 Sesquiterpenes with other skeletons isolated from *Farfarae Flos*

1.4 取代基特征

款冬花中倍半萜极性大多较低, 原因在于羟基大多被酰化成酯。酰基类型有 MesenO、MebuO、SenO、AngO、i-valO、OAc 共 6 种(图 4)。含有 MesenO 取代基的倍半萜类化合物有 17 个, 出现的频率最高。MesenO 取代基的 2 位氢的化学位移在 δ_H 5.61~5.80, 5 位甲基的化学位移在 δ_H 1.01~1.09,

6 位甲基的化学位移在 δ_H 2.08~2.18, 2 位碳的化学位移在 δ_C 112.7~115.3, 5 位碳的化学位移在 δ_C 11.6~12.1, 6 位碳的化学位移在 δ_C 18.6~21.5。含有 AngO 取代基的倍半萜类化合物有 16 个。AngO 取代基的 3 位氢的化学位移在 δ_H 6.05~6.30, 4 位甲基的化学位移在 δ_H 1.87~2.06, 5 位甲基的化学位移在 δ_H 1.79~1.96, 3 位碳的化学位移在 δ_C

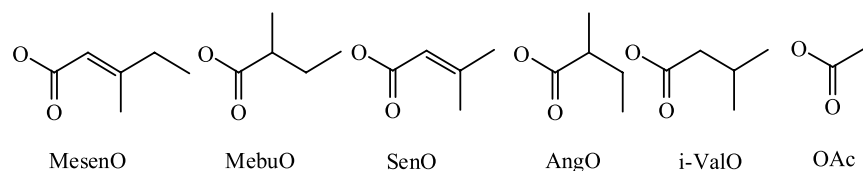


图 4 款冬花中倍半萜类化合物取代基

Fig. 4 Substituents of sesquiterpenes isolated from *Farfarae Flos*

137.3~141.5, 4 位碳的化学位移在 δ_C 14.8~16.2, 5 位碳的化学位移在 δ_C 20.3~20.9。含有 OAc 取代基的倍半萜类化合物有 10 个。OAc 取代基 2 位氢化学位移在 δ_H 1.95~2.15, 碳的化学位移在 δ_C 19.0~21.4。含有 MebuO 取代基的倍半萜类化合物有 7 个。MebuO 取代基的 4 位甲基的化学位移在 δ_H 0.87~0.93, 5 位甲基的化学位移在 δ_H 1.13~1.19, 4 位碳的化学位移在 δ_C 11.3~11.9, 5 位碳的化学位移在 δ_C 16.2~17.0。含有 SenO 取代基的倍半萜类化合物有 2 个。SenO 取代基的 2 位氢的化学位移在 δ_H 5.66~5.67, 4 位甲基的化学位移为 δ_H 1.89, 5 位甲基的化学位移在 δ_H 2.15~2.16, 2 位碳的化学位移为 δ_C 116.3, 4 位碳的化学位移为 δ_C 27.4, 5 位碳的化学位移为 δ_C 20.3。含有 i-valO 取代基的倍半萜类化合物有 2 个。i-valO 取代基的 4 位和 5 位甲基的化学位移位 δ_H 0.95 左右, δ_C 22.3~22.4。

2 生物活性

2.1 对心血管系统的作用

李一平等^[23-24]研究了款冬酮(13)对心血管系统和呼吸系统的作用,证实款冬酮对麻醉犬、猫和大鼠具有很强的、与剂量呈正相关的即刻升压作用,并具有很强的呼吸兴奋作用,呼吸兴奋作用部位在中枢,而升压作用部位在外周。对失血性休克犬不仅升压作用强,维持时间长,并使心肌力量-速度向量环的形态恢复接近于正常。对款冬花中 5 个倍半萜类化合物(1、5、13、14、24)抗血小板活化因子(PAF)活性的研究发现,化合物 1、24 具有一定的抗血小板活性, IC_{50} 分别为 1.94×10^{-5} 、 2.67×10^{-5} mol/L。5、13、14 对 PAF 具有弱的抑制活性。此外,化合物 13 对钙通道阻滞剂受体结合实验有阻断作用, IC_{50} 为 1 μ g/mL^[25-26]。

2.2 抗炎作用

款冬花中倍半萜类化合物的抗炎作用(表 2)研究最早报道于 1999 年,采用的是脂多糖(LPS)诱导的巨噬细胞抗炎模型,化合物 29 的抗炎活性测试结果显示该化合物抑制 NO 合成的 IC_{50} 为 8.9 μ mol/L^[27],进一步研究表明其对 NO 的抑制作用与

表 2 款冬花中具有抗炎活性的倍半萜

Table 2 Anti-inflammatory sesquiterpenes isolated from *Farfarae Flos*

化合物	$IC_{50}/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	化合物	$IC_{50}/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$
1	$25.70 \pm 0.18^{[17]}$ 、 $11.86 \pm 0.19^{[20]}$	21	$15.64 \pm 1.65^{[20]}$
2	$10.80 \pm 0.74^{[20]}$	22	$>25^{[18]}$
5	$4.60 \pm 0.09^{[17]}$ 、 $17.80 \pm 1.47^{[20]}$	27	$20.86 \pm 0.45^{[20]}$
6	$24.00 \pm 0.82^{[20]}$	28	$15.30 \pm 0.17^{[17]}$ 、 $>25^{[18]}$
7	$13.87 \pm 0.89^{[20]}$	29	$16.10 \pm 0.21^{[17]}$ 、 $8.9^{[20]}$
9	$32.77 \pm 1.78^{[20]}$	30	$24.4 \pm 0.4^{[18]}$
11	$5.60 \pm 0.12^{[17]}$	31	$>25^{[18]}$
13	$7.20 \pm 0.13^{[17]}$ 、 $71.57 \pm 2.47^{[20]}$	32	$23.7 \pm 0.4^{[18]}$
14	$3.50 \pm 0.11^{[17]}$ 、 >25 时有毒性 ^[18]	33	$40.05 \pm 0.53^{[20]}$
16	$28.50 \pm 0.32^{[17]}$	34	>25 时有毒性 ^[18]
18	$60.29 \pm 1.32^{[20]}$	35	>25 时有毒性 ^[18]
20	$32.87 \pm 1.63^{[20]}$	36	$13.6 \pm 0.1^{[18]}$
		37	$17.7 \pm 0.6^{[18]}$
		40	$>50^{[17]}$
		41	$>50^{[17]}$

抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达有关。Li 等^[20]研究了款冬花中的 10 个 oplopane 骨架化合物(1、2、5~7、9、13、18、20、21)和 2 个 bisabolane 骨架化合物(27、33)的抗炎作用,结果显示 12 个化合物均表现出不同强度的抗炎活性,其中化合物 1 和 2 显示出最好的活性, IC_{50} 为 11.86、10.8 μ mol/L。

构效关系分析发现,3 位和 14 位双键对于抗炎活性至关重要,如化合物 1、2、5~7 活性较高,1 位氧取代后活性有所降低。Qin 等^[18]对从款冬花中分离到的 8 个 bisabolane 型倍半萜(28、30~32、34~37)及 2 个 oplopane 骨架倍半萜(14、22)进行抗炎活性测试,发现 bisabolane 型化合物 30、32、36、37 的 IC_{50} 在 13.6~24.4 μ mol/L,其中化合物 36 的活性最好, IC_{50} 为 13.6 μ mol/L。Jang 等^[17]对从款冬花中分离得到 6 个 oplopane 型倍半萜(1、5、11、13、14、16),2 个 bisabolane

倍半萜(28、29),以及2个 eudesmane 骨架的倍半萜(40、41)进行了抗炎活性测试,结果显示6个 oplopane 骨架的倍半萜均表现出一定抗炎活性,化合物5、11、13、14活性最强,其 IC_{50} 值在 $3.5\sim 7.2\ \mu\text{mol/L}$,而 bisabolane 骨架的化合物28和29活性相对较弱,eudesmane 骨架的倍半萜未表现出抗炎活性。上述抗炎活性测试结果表明,同一化合物在不同研究中的 IC_{50} 值差异较大,如款冬酮(13)的 IC_{50} 值活性相差达到10倍^[17,20],化合物14在Jang等^[17]的报道中活性最佳,但在Qin等^[18]的报道中无活性。说明该类倍半萜的抗炎活性仍需进行系统评价。

2009年Hwangbo等^[28]研究了款冬酮(13)的抗炎机制,结果显示款冬酮的抗炎活性是被巨噬细胞中的血红素氧合酶调控的。Lee等^[29]研究了款冬花酮(1)的抗炎机制,结果表明其对由巨噬细胞和12-*O*-十四烷酰醇-13-乙酸酯导致的炎症作用与血红素氧合酶有关, IC_{50} 为 $2.34\ \mu\text{mol/L}$ 。

2.3 对氧化应激损伤的保护作用

纤维化细胞及细胞外基质蛋白的减少能够导致皮肤老化,氧化应激能够导致纤维化细胞和角质细胞的损伤,因此可以通过抑制氧化应激和维持纤维细胞用于老年性皮肤损伤的预防。Kang等^[30]从款冬花中分离得到了新的倍半萜类化合物 ligucyperonol (41),以鼠纤维原细胞 NIH3T3 和人角质化细胞 HaCaT 为模型,发现其能够通过抑制乳酸脱氢酶泄露到细胞外,对葡萄糖氧化酶诱导的细胞损伤有一定保护作用。

2.4 神经保护作用

Lim等^[31]采用小胶质细胞(BV-2),以NO和前列腺素 E_2 (PGE_2)释放量为指标,发现款冬花的醋酸乙酯部位的抗炎作用最强。随后,从醋酸乙酯部位分离到具有 oplopane 骨架的款冬酮(13),抑制NO、 PGE_2 生成的 IC_{50} 值分别为8.67和 $14.1\ \mu\text{mol/L}$ 。随后Lim等^[32]对从款冬花中分离得到的3个 oplopane 骨架倍半萜类化合物(5、13、14)和1个 bisabolane 骨架倍半萜(33)继续进行生物活性研究,结果显示4个化合物均能通过对核转录因子- κB (NF- κB)通路的抑制而抑制NO、 PGE_2 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的释放,并且通过清除活性氧(ROS)而抑制LPS诱导的神经细胞凋亡。在测试的4个化合物中,具有 oplopane 骨架的化合物5的活性最好。提示该类化合物有望作为神经退行性

疾病药物研究中的先导化合物。

2.5 抗过敏作用

李艳芳等^[33]采用透明质酸酶抑制实验、肥大细胞脱颗粒实验、豚鼠离体回肠实验、小鼠被动皮肤过敏反应实验及小鼠迟发型超敏反应实验,观察款冬酮(13)抗过敏的药理作用。结果显示款冬酮能显著抑制透明质酸酶的活性,其 2.30×10^{-3} 、 0.77×10^{-3} 、 $0.26\times 10^{-3}\ \text{mol/L}$ 剂量组的抑制率分别为68.6%、45.3%、29.6%;款冬酮能显著抑制肥大细胞脱颗粒作用,其 7.68×10^{-5} 、 3.84×10^{-5} 、 $1.92\times 10^{-5}\ \text{mol/L}$ 剂量组的抑制率分别为100.0%、51.0%、0;款冬酮能显著抑制组胺致豚鼠离体回肠收缩作用,其 3.07×10^{-3} 、 $1.54\times 10^{-3}\ \text{mol/L}$ 剂量组抑制率分别为64.9%、44.1%;款冬酮0.0215、0.0107 mol/L剂量对组胺致小鼠皮肤速发过敏反应的抑制率分别为52.3%、41.6%;款冬酮高、低剂量对2,4-二硝基氯苯致小鼠耳肿胀抑制率分别为25.6%、6.2%。

2.6 减肥及治疗糖尿病作用

Hye等^[9]采用活性导向的分离手段,通过大鼠肝微粒体和HepG2细胞肝微粒体的体外甘油酰基转移酶(DGAT)实验筛选模型,从款冬花醇提物中分离得到4个倍半萜,包括 oplopane 骨架的化合物1、5和13以及 bisabolane 骨架的化合物26,结果表明款冬酮(13)能有效抑制DGAT的产生,同时能显著抑制三酰甘油的合成,预示款冬酮可能成为治疗肥胖或2型糖尿病的先导化合物。

2.7 抗癌作用

研究发现,Wnt/ β -catenin 信号通路的异常激活促进结肠癌的发生和发展。在结肠癌的发展进程中常伴随着 β -catenin的突变,导致胞浆中 β -catenin的过度蓄积,并转移到胞核中活化靶基因 cyclin D1、c-myc、基质金属蛋白酶7和PPAR- δ ,导致结肠癌的发生。Li等^[34]发现款冬酮(13)有一定的抗结肠癌作用,其不仅能够下调HEK293细胞中 β -catenin的活性及其在胞浆和胞核中的水平,同时能降低SW480和HCT116结肠癌细胞中 β -catenin活性,并减少Wnt/ β -catenin 信号通路目标基因 cyclinD1 和c-myc的表达,从而抑制结肠癌细胞的增殖。

3 结语及展望

迄今为止,款冬花中报道的倍半萜共有42个,骨架类型以 oplopane 和 bisabolane 为主,其他骨架类型的倍半萜则相对较少。从结构特征来看,这些

倍半萜大多极性很低,原因在于羟基大多发生酰化,出现频率较高的取代基包括 MesenO、MebuO、AngO、OAc 等。款冬花中报道的倍半萜具有广泛的生物活性,包括抗炎、抗过敏、抗癌、神经保护、血小板活化因子抑制等。其中,款冬酮的生物活性研究报道最多,而其他倍半萜大多只进行了抗炎活性测试,还有 13 个倍半萜无任何活性报道。这些化合物的生物活性都值得进一步研究。此外,现有文献报道的款冬花中抗炎活性的结果与构-效关系分析均有一定差异,因此,款冬花中倍半萜的抗炎活性还需进行系统的研究。

款冬花在中医临床用于止咳祛痰,已有研究显示其中绿原酸、异绿原酸等成分具有止咳化痰的作用^[35],但目前尚无倍半萜类止咳祛痰作用的相关报道。虽然款冬花中倍半萜具有明显的抗炎作用,但款冬花在中医临床主要为水煎入药,而水提物中倍半萜的量极低,因此这些低极性的倍半萜与款冬花的传统功效之间的关系也值得进一步研究。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 吴琪珍, 张朝凤, 许翔鸿, 等. 款冬花化学成分和药理活性研究进展 [J]. 中国野生植物资源, 2015, 34(2): 33-36.
- [3] 应百平, 杨培明, 朱仁宏, 等. 款冬花化学成分的研究 I. 款冬酮的结构 [J]. 化学学报, 1987, 45(5): 450-455.
- [4] 王筠默. 款冬花成分、药理及效用的文献学研究 [J]. 中成药研究, 1978(2): 31-35.
- [5] 刘玉峰, 杨秀伟, 武 滨, 等. 款冬花化学成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(22): 2378-2381.
- [6] 王金凤, 杨苏蓓. 款冬花研究进展 [J]. 中国实用医药, 2009, 4(32): 221-224.
- [7] 陈雪园, 张如松, 杨苏蓓. 款冬花化学成分及药理毒理研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2012, 8(1): 173-174.
- [8] 张 燕. 款冬花毒性、活性部位及药理作用的研究进展 [J]. 中国实用医药, 2015, 10(25): 287-288.
- [9] Hye R P, Mi Y Y, Jee, H S, *et al.* Sesquiterpenoids isolated from the flower buds of *tussilago farfara* L. inhibit diacylglycerol acyltransferase [J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(22): 10493-10497.
- [10] Yasunori Y, Hirokazu K, Masao K. Structures of oplopane-type sesquiterpenoids from the flower buds of *Tussilago farfara* L. [J]. *Chem Pharm Bull*, 1999, 47(5): 705-707.
- [11] Liu Y F, Yang X W, Wu B. Chemical constituents of the flower buds of *tussilago farfara* [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2007, 16(4): 288-293.
- [12] Li W, Huang X, Yang X W. New sesquiterpenoids from the dried flower buds of *Tussilago farfara* and their inhibition on NO production in LPS-induced RAW264. 7 cells [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(2): 318-322.
- [13] Masao K, Noriko S. Studies on the constituents of *tussilago farfara* L. II. structures of new sesquiterpenoids isolated from the flower buds [J]. *Chem Pharm Bull*, 1992, 40(10): 2753-2755.
- [14] Yasunori Y, Noriko S, Masao K. Structures of new sesquiterpenoids from *Farfarae Flos* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2001, 49(5): 645-648.
- [15] Wang D J, Lei F, W X. Preparative separation and purification of sesquiterpenoids from *tussilago farfara* L. by high-speed counter-current chromatography [J]. *Quimica Nova*, 2011, 34(5): 804-807.
- [16] Liu L L, Yang J L, Shi Y P. Sesquiterpenoids and other constituents from the flower buds of *Tussilago farfara* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2011, 13(10): 920-929.
- [17] Jang H, Jin W L, Lee C, *et al.* Sesquiterpenoids from *tussilago farfara* inhibit LPS-induced nitric oxide production in macrophage RAW 264. 7 cells [J]. *Archiv Pharm Res*, 2016, 39: 127-132.
- [18] Qin Z B, Zhang J, Wu X D, *et al.* Sesquiterpenoids from *Tussilago farfara* and their inhibitory effects on nitric oxide production [J]. *Planta Med*, 2014, 80: 703-709.
- [19] Shi W, Han G Q, Gao J J. Two new sesquiterpenoids from *tussilago farfara* L. [J]. *Chin Chem Lett*, 1995, 6(7): 585-586.
- [20] Li W, Huang X, Gupta, J J, *et al.* New sesquiterpenoids from the dried flower buds of *Tussilago farfara* and their inhibition on NO production in LPS-induced RAW264.7 cells [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(2): 318-322.
- [21] Hitomi B, Yasunori Y, Masao K. Sesquiterpenoids from *ligularia dentata* [J]. *Helv Chim Acta*, 2007, 90(7): 1302-1312.
- [22] Keizo N, Tohru O, Masaaki F, *et al.* Sesquiterpenoids from rhizomes of *ligularia dentata* hara [J]. *Bull Chem Soc Japan*, 1990, 63(8): 2239-2245.
- [23] 李一平, 王筠默. 款冬酮的升压机理 [J]. 中国药理学报, 1986, 7(4): 333-336.
- [24] 李一平, 王筠默. 款冬酮对清醒狗和失血性休克狗血流动力学的影响 [J]. 药理学报, 1987, 22(7): 486-490.
- [25] 韩桂秋, 杨燕军, 李长龄. 款冬花抗血小板活化因子活性成分的研究 [J]. 北京医科大学学报, 1987, 19(1): 33-35.
- [26] Shi W, Han G Q. Chemical constituents of *Tussilago*

- farfara* L. [J]. *J Chin Pharm Sci*, 1996, 5(2): 63-67.
- [27] Ryu J H, Jeong Y S, Sohn D H. A new bisabolene epoxide from *Tussilago farfara*, and inhibition of nitric oxide synthesis in LPS-activated macrophages [J]. *J Nat Prod*, 1999, 62(2): 1437-1438.
- [28] Hwangbo C, Lee H S, Park J, et al. The anti-inflammatory effect of tussilagone, from *Tussilago farfara*, is mediated by the induction of heme oxygenase-1 in murine macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2009, 9(13): 1578-1584.
- [29] Lee J, Kang U, Seo E K, et al. Heme oxygenase-1-mediated anti-inflammatory effects of tussilagonene on macrophages and 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate skin inflammation in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 34: 155-164.
- [30] Kang U, Pak J, Han A E, et al. Identification of cytoprotective constituents of the flower buds of *tussilago farfara* against glucose oxidase-induced oxidative stress in mouse fibroblast NIH3T3 cells and human keratinocyte HaCaT cells [J]. *Archiv Pharm Res*, 2016, 39(4): 474-480.
- [31] Lim H J, Lee H S, Ryu J H. Suppression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by tussilagone from *Farfarae Flos* in BV-2 microglial cells [J]. *Archiv Pharmacol Res*, 2008, 31(5): 645-652.
- [32] Lim H J, Dong G, Lee H J, et al. In vitro neuroprotective activity of sesquiterpenoids from the flower buds of *Tussilago farfara* [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2014, 30(5): 1-5.
- [33] 李艳芳, 陈雪园, 熊卫艳, 等. 款冬酮抗过敏作用研究 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(13): 1517-1522.
- [34] Li H, Lee H J, Ahn Y H, et al. Tussilagone suppresses colon cancer cell proliferation by promoting the degradation of β -catenin [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443(1): 132-137.
- [35] Wu Q Z, Zhao D X, Xiang J, et al. Antitussive, expectorant, and anti-inflammatory activities of four caffeoylquinic acids isolated from *Tussilago farfara* [J]. *Pharm Biol*, 2015, 54(7): 1117-1124.