

• 综述 •

三尖杉属植物化学成分与药理活性研究进展

梅文莉, 吴 娇, 戴好富*

(中国热带农业科学院热带生物技术研究所 热带作物生物技术国家重点实验室, 海南 海口 571101)

摘 要:三尖杉属植物主要含有生物碱和黄酮两大类化学成分。因其三尖杉酯类生物碱具有抗癌活性, 所以生物碱类成分得到了广泛的研究和重视。我国已将三尖杉酯碱 HT 和高三尖杉酯碱 HHT 开发成药物, 对急性非淋巴细胞性白血病和慢性粒细胞性白血病有较好疗效。综述了三尖杉属植物的化学成分与药理活性研究进展, 包括各类化合物的结构、药理活性、活性成分及衍生物的构效关系、HT 和 HHT 的药理机制研究等。

关键词:三尖杉科; 生物碱; 黄酮; 三尖杉酯碱; 高三尖杉酯碱

中图分类号:R282.71

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2006)03-0452-07

Advances in studies on chemical constituents in plants of *Cephalotaxus* Sieb. et Zucc. and their pharmacological activities

MEI Wen-li, WU Jiao, DAI Hao-fu

(State Key Laboratory of Tropical Crops Biotechnology, Institute of Tropical Bioscience and Biotechnology, Chinese Academy of Tropical Agriculture Sciences, Haikou 571101, China)

Key words: Cephalotaxaceae; alkaloid; flavonoid; harringtonine; homoharringtonine

三尖杉属(*Cephalotaxus* Sieb. et Zucc.)隶属于裸子植物三尖杉科。该科仅三尖杉 1 属 9 种, 产于亚洲东部至南亚次大陆, 在我国分布最为集中, 我国产 7 种 3 变种^[1]。20 世纪 70 年代初, 美国科学家 Powell 等发现三尖杉属植物中的三尖杉酯碱类化合物具有抑制小鼠白血病细胞生长作用, 从而引起人们对其生物碱类成分的广泛研究和重视。我国已将三尖杉酯碱(harringtonine, HT)和高三尖杉酯碱(homoharringtonine, HHT)开发成抗癌药物, 对急性非淋巴细胞性白血病和慢性粒细胞性白血病有较好疗效。本文将对迄今为止从三尖杉属植物中分离得到的各类化学成分进行整理分类, 同时对其活性成分及其衍生物的药理活性及构效关系研究进行综述, 并对 HT 和 HHT 的药理机制研究择其要点予以介绍。

1 三尖杉属植物化学成分研究

三尖杉属植物的化学成分主要有两类, 即生物碱类和黄酮类。其中生物碱又可以分为三尖杉碱类(cephalotaxine-type)和高刺桐类(homoerythrina-type)。其黄酮类成分中有许多为双黄酮(biflavonoid)。双黄酮类成分主要分布于裸子植物中, 并具有重要的分类学意义。此外该属植物中还含有萜类、内酯类、鞣质等成分。

目前, 已对该属 6 个种进行了化学成分研究, 涉及到包括变种在内的植物共有 9 个, 分别为三尖杉 *C. fortunei* Hook. f.^[2~7]、海南粗榧 *C. hainanensis* Li^[8]、(中国)粗榧 *C.*

sinensis (Rehd. et Wils.) Li^[9]、篦子三尖杉 *C. oliveri* Mast.^[10]、台湾三尖杉 *C. wilsoniana* Hayata^[11~13]、高山三尖杉 *C. fortunei* Hook. f. var. *alpina* Li^[14,15]、*C. harringtonia*-Hook. f. var. *harringtonia*^[16]、*C. harringtonia* (Forbes) K. Koch. var. *drupacea* Koidz. (或 *C. drupacea* Sieb. et Zucc.)^[17~23]和 *C. harringtonia* var. *nana* (Nakai) Rehder^[24~27]。其中前 6 种主要分布于中国, 且多为中国特有植物, 后 3 种主要分布于日本。

1963 年 Paudler 等首次从三尖杉和日本粗榧 *C. harringtonia* (Forbes) K. Koch. 植物中分离得到三尖杉酯碱及三尖杉碱, 直到 1969 年 Powell 等才确定了它们的结构。我国也于 20 世纪 70 年代初在全国范围内组织三尖杉研究协作组, 对分布在我国境内的 8 种三尖杉植物进行生物碱资源普查, 内容包括各种三尖杉酯碱的提取分离、结构鉴定和抑癌作用的研究。至 20 世纪 70 年代末, 已经分离鉴定了 20 多种生物碱, 其中的 4 种酯碱, 即 HT (I)、HHT (II)、异三尖杉酯碱(isoharringtonine, IHT, III)和脱氧三尖杉酯碱(deoxyharringtonine, DHT, IV)活性显著。之后国内外对其生物碱类成分的药理活性、化学合成、生物合成、衍生物的合成及其构效关系、细胞组织培养等进行了广泛的研究, 对国内已经开发成药的 HT 和 HHT 的药理机制、药物代谢、耐药性以及临床应用等也展开了广泛深入的研究。由此可见, 从三尖杉属植物中发现的抗癌活性成分带动了其后许多相关领

收稿日期: 2005-07-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30560018); 中国热带农业科学院科技基金(RKY0619)

作者简介: 梅文莉(1974—), 女, 湖北省黄石市人, 博士, 副研究员, 硕士生导师, 从事天然产物化学研究工作。 Tel: (0898)66988061

Fax: (0898)66960599 E-mail: meiwenli@yahoo.com.cn

* 通讯作者 戴好富

域的研究。与此同时,对三尖属植物化学成分的研究仍不断发现结构新颖以及具有药理活性的化合物。

1.1 生物碱

1.1.1 三尖杉碱类及其他活性生物碱(表 1、图 1): I ~ XXIII 为三尖杉酯类生物碱,三尖杉属植物中主要的活性成分均包括在内。XXIV ~ XXX 为具有桥氧骨架的三尖杉生物碱。XXXI ~ LI 为 C-3 位(见图 1)没有侧链连接或与糖基相连(XLII)的三尖杉生物碱,其中 XLII ~ LI 的 N 原子被氧化,它们的活性相对三尖杉酯类生物碱要弱。LI ~ LVI 为三尖杉生物碱二聚体,它们的活性也明显小于组成其结构的三尖杉酯类生物碱单体。

XXXI ~ XXXIII 虽然不具备三尖杉碱类的基本骨架,但却是具有类似活性的生物碱。其中 XXXI 和 XXXII 分别为海南粗榧新碱^[2]和 cephalocyclidin A^[26], XXXIII 为人工合成的海南粗榧新碱的衍生物 HH07A^[28]。

1.1.2 高刺酮类生物碱(表 2、图 2):已从三尖杉属植物中

分离出 19 个高刺酮类生物碱,其结构中均没有酰基侧链(LVII~LXXVI)。对其活性报道甚少,仅见 2004 年报道从台湾三尖杉中分离出的新化合物 C-3-*epi*-wilsonione(LXXVI)对 HepG2、MCF-7、Hep 3B 和 HT-29 的 IC₅₀ 值分别为 52.0、42.0、52.0 和 24.4 μg/mL^[13]。

1.2 黄酮类及其他化学成分(表 3、图 3):LXXXI ~ LXXX 为黄酮和黄酮苷。LXXXI ~ XC 为双黄酮,XCI 为从台湾三尖杉中分离到的一个新的四黄酮 taiwanhomoflavone C^[13]。XCI ~ XCV 为具有相同骨架的 4 个内酯成分,其中海南粗榧内酯具有抗肿瘤和抗病毒作用^[15]。XCV ~ CI 为二萜成分,其中异海松酸 isopimaric acid(XCVI)和柳杉酚 sugiol(C)是从台湾三尖杉中分离到的已知的 2 个二萜^[11]。2003 年报道从 *C. harringtonia* var. *drupacea* 中分离到 6 个二萜^[23],这是首次从该植物中发现二萜成分,其中 5,6-didehydroferruginol(XCVI)和 8β-hydroxy-9(11),13-abietadien-12-one(CI)为新化合物。

表 1 三尖杉碱类及其他活性生物碱

Table 1 Cephalotaxine-type and other active alkaloids

编号	化合物名称	植物来源	文献
I	三尖杉酯碱 harringtonine	f,ha,s,o,hh,hn	5,24
II	5'-des-O-methylharringtonine	hd	17
III	脱氧三尖杉酯碱 deoxyharringtonine	f,ha,hh,hn	7,24
IV	脱氧三尖杉酯碱 deoxyharringtonic acid	ha	8
V	11-β-hydroxydeoxyharringtonine	hd	20
VI	异三尖杉酯碱 isoharringtonine	f,ha,s,hh,hn	7,9,24
VII	异三尖杉酯碱 isoharringtonic acid	ha,hd	8,17
VIII、IX	cephalezomine C,D	hn	24
X	3'-S-hydroxy-5'-des-O-methylharringtonine	hd	17
XI	高三尖杉酯碱 homoharringtonine	f,ha,s,o,hh	5,9
XII	5'-des-O-methylhomoharringtonine	hd	17
XIII	homodeoxyharringtonine	hd,hn	19,24
XIV、XV	11-α-hydroxyhomodeoxyharringtonine,β-form	hd	20
XVI、XVII	cephalezomine E,F	hn	24
XVIII	新三尖杉酯碱 neoharringtonine	f,hd	5,22
XX	3'-S-hydroxyneoharringtonine	hd	22
XXI	homoneoharringtonine	hd	22
XXII	脱水三尖杉酯碱 anhydroharringtonine	f	5
XXIII	nordeoxyharringtonine	hd	19
XXIV	bishomodeoxyharringtonine	hd	19
XXV、XXVI	cephalezomine K,L	hn	25
XXVII	drupangtonine	hd	18
XXVIII、XXIX	cephalezomine A,B	hn	24
XXX	桥氧三尖杉碱 drupacine	f,ha,s,w,hd,hn	7,9,24
XXXI	去甲基桥氧三尖杉新碱 demethylnedrupacine	ha	8
XXXII	海南粗榧新碱 hainanensine	f,ha	2
XXXIII	HH07A	海南粗榧新碱的衍生物	28
XXXIV	cephalocyclidin A	f,hn	7,26
XXXV	三尖杉碱 cephalotaxine	f,ha,s,o,w,hh,hd	7,9,24
XXXVI	表三尖杉碱 epicephalotaxine	f,ha	2
XXXVII	乙酰三尖杉碱(-)-acetylcephalotaxine	f,w,fa	2,15
XXXVIII	表乙酰三尖杉碱(+)-acetylcephalotaxine	f,ha	5,8
XXXIX	11-羟基三尖杉碱 11-hydroxycephalotaxine	f,s,hd,hn	7,9,24
XL	4-羟基三尖杉碱 4-hydroxycephalotaxine	f	2
XL.I	脱甲基三尖杉碱 demethylcephalotaxine	f	2
XL.II	异三尖杉碱 isoccephalotaxinone	f	5
XL.III	脱甲基三尖杉碱 demethylcephalotaxinone	f,ha,s,hh,hn,w	7,13,24
XLIV	cephalezomine J	hn	25
XL.V	三尖杉酮碱 cephalotaxinone	f,ha,hh	7,8
XL.VI、XL.VII	三尖杉酰胺 cephalotaxinamide	ha	8
XL.VIII	cephalezomine G,H	hn	25
XL.IX	isoccephalotaxine	f	7
L	cephalotaxine-α-N-oxide	f	7
L.I	cephalotaxine-β-N-oxide	f	7
L.II ~ L.VI	11-β-hydroxycephalotaxine-β-N-oxide	f	7
L.VII ~ L.VI	bis-cephalezomines A~E	hn	27
L.VII	cephalotaxidine	hd,hn	21,27

f-C. fortunei ha-C. hainanensis s-C. sinensis o-C. oliveri w-C. wilsoniana fa-C. fortunei var. alpina hh-C. harringtonia var. harringtonia hd-C. harringtonia var. drupacea hn-C. harringtonia var. nana, followig tables are same

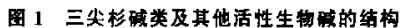


Fig. 1 Structures of cephalotaxine-type and other active alkaloids

2 药理活性及构效关系研究

理活性更好的衍生物。构效关系的研究结果表明 C-3 酰基侧链中 2' 位的乙酸甲酯基是活性必需基团, R 基团起调节分子极性作用, 且 R 基团的大小也可影响分子活性, 2' 位手性碳代之以烯键碳仍有活性(图 4)^[1]。20 世纪 90 年代以后, 体外培养肿瘤细胞广泛应用于药理活性筛选, 而自此之后的文献在报道化合物结构鉴定的同时通常都要介绍其体外药理活性筛选结果, 因此发现了更多的活性成分。1992 年王定志报道了从安徽产三尖杉中分离得到的新化合物新三尖杉酯碱和脱水三尖杉酯碱, 在体外试验质量浓度为 $1 \mu\text{g/mL}$ 时, 对

表 2 高刺萸类生物碱
Table 2 Homoerythrina-type alkaloids

编 号	化合物名称	植物来源	文 献
LX	福建三尖杉碱 cephalofortuneine	f	4
LIX	表福建三尖杉碱 2-epicephalofortuneine	f	2
LX	7-去氧福建三尖杉碱 7-deoxycephalofortuneine	f	4
LXI	2-O-乙基福建三尖杉碱 2-O-ethylcephalofortuneine	f	3
LXII	2-O-乙基表福建三尖杉碱 2-epi-2-O-ethylcephalofortuneine	f	3
LXIII	taxodine	f, hh	3, 16
LXIV	3-表甲基西哈灭里辛碱 B O-methyl-3-epischelhammericine B	f, hh	3, 16
LXV	schelhammericine B	hh	16
LXVI	epischelhammericine B	hn	24
LXVII	O-methylschelhammericine B	hh	16
LXVIII	cephalezomine M	hn	25
LXIX	3-表里哈灭里辛碱 3-epischelhammericine	f, ha, hh, hn	3, 16, 24
LXX	福杉碱 fortuneine	f	2
LXXI	表福杉碱 3-epifortuneine	f	4
LXXII	台湾三尖杉碱 wilsonine	f, s, w, fa, hh	7, 9, 13, 15
LXXIII	表台湾三尖杉碱 3-epi wilsonine	f, s, w	4, 11
LXXIV	cycloxyisoschelhammericine	ha, s	9
LXXV	丽江三尖杉碱 fortunine	f	6
LXXVI	C-3-epi-wilsonine	w	13

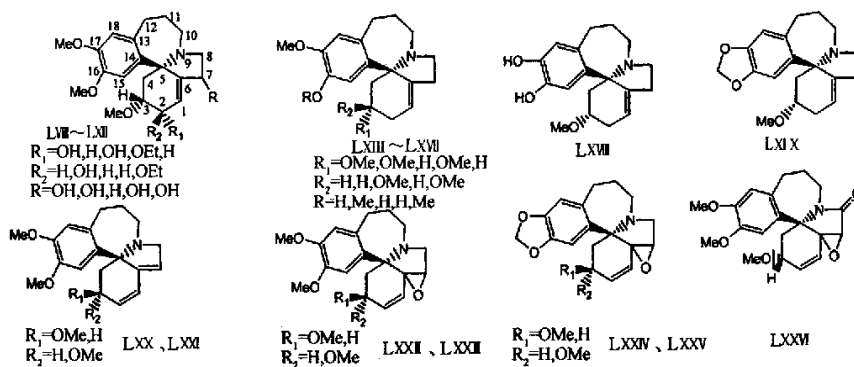


图 2 高刺萸类生物碱的结构
Fig. 2 Structures of homoerythrina-type alkaloids

表 3 黄酮类及其他化学成分

Table 3 Flavonoids and other chemical constituents

编 号	化合物名称	植物来源	文 献
LXXXVII	柯伊利素 chrysoeriol	f	1
LXXXVIII	6-C-methylnaringenin	w	12
LXXXIX	apigenin	f, w	1, 13
LXXXX	apigenin 7-O-β-glucoside	w	12
LXXXXI	kayaflavone	w	11
LXXXXII	sequoiافلavone	hd	14
LXXXXIII	银杏双黄酮 ginkgetin	w, hd	13, 14
LXXXXIV	金松双黄酮 sciadopitysin	o, hd	10, 14
LXXXXV	7, 4', 7"-tri-O-methylamentoflavone	w	12
LXXXXVI	棉花杉双黄酮 amentoflavone-4', 4", 7, 7"-tetramethylether	o	10
LXXXXVII	篦子三尖杉双黄酮 oliveriflavone	o	10
LXXXXVIII	6-C-methyl-7-O-methylamentoflavone	hh	14
LXXXXIX	taiwanhomoflavone A	w	11
XC	taiwanhomoflavone B	w	12
XCI	taiwanhomoflavone C	w	13
XCI	海南粗榧内酯 hainanolide (harringtonolide)	f, ha, s, w	2, 9, 11
XCII	海南粗榧内酯 hainanolidol	f, ha, fa	2, 15
XCIV	fortunolide A	fa	15
XCV	fortunolide B	fa	15
XCVI	异海松酸 isopimaric acid	w	11
XCVII	铁锈醇 ferruginol	hd	23
XCVIII	abiet-8, 11, 13-trien-7β-ol	hd	23
XCIX	5, 6-didehydroferruginol	hd	23
C	柳杉酚 sugiol	w, hd	11, 23
CI	6, 12-dihydroxyabiet-5, 8, 11, 13-tetraen-7-one	hd	23
CII	8β-hydroxy-9(11), 13-abietadien-12-one	hd	23



Fig. 3 Structures of flavonoids and other chemical constituents

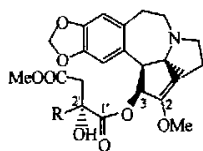


图 4 三尖杉类酯酮及其衍生物林效关系示意图

小鼠白血病 P388 细胞抑制率与 HT 相同^[5]。日本的 Takano 等^[17-22]于 1996 至 1997 年报道了从 *C. harringtonia* var. *dnpacea* 中分离得到 15 个生物碱(其中 13 个为新的)及其对 P388 白血病细胞的生长抑制活性,并与已知的几种活性三尖杉酯碱进行比较,结果发现新生物碱 drupangtonine 的 IC_{50} 为 $0.007 \pm 0.006 \mu\text{g/mL}$ ^[18],达到 DHT 同等水平;此外, DHT 的同类化合物 nordeoxyharringtonine、homodeoxyharringtonine 和 bishomodeoxyharringtonine 的 IC_{50} 值分别为 0.027 、 0.056 和 $0.024 \mu\text{g/mL}$ ^[19],达

巴瘤 L1210 和人表皮癌 KB 细胞的生长抑制活性,结果表明大多数生物碱都具有一定的细胞毒活性,但均低于 DHT(对 L1210 和 KBIC₅₀ 值分别为 0.008 2 和 0.007 9 $\mu\text{g/mL}$);同时通过构效关系比较发现,C-3 位(见图 4)没有侧链连接或与糖基相连的生物碱,其活性相对较弱。此外,其他一些结构较为新颖的生物碱,也大多显示微弱的细胞毒活性,明显低于已知的几种活性酯碱。1996 年 Takano 首次报道从 *C. harringtonia* var. *drupacea* 中分离得到一个生物碱二聚体 cephalotaxidine,对 P388 白血病细胞的 IC₅₀ 值为 1.8 $\mu\text{g/mL}$ ^[21];2004 年 Yoshinaga 等又报道从 *C. harringtonia* var. *nana* 中分离得到 5 个新的生物碱二聚体 bis-cephalezomines A~E,对小鼠淋巴瘤 L1210 的 IC₅₀ 值分别为 1.9、1.9、2.6、3.1 和 3.7 $\mu\text{g/mL}$ ^[27];而 2003 年 Bocar 等首次报道从三尖杉植物中分离得到氮原子被氧化的生物碱 cephalotaxine- α -N-oxide、cephalotaxine- β -N-oxide 和 11- β -hydroxycephalotaxine- β -N-oxide,对人鼻咽癌 KB 细胞的 IC₅₀ 值分别为 30、14 和 31 $\mu\text{g/mL}$ ^[7]。

除上述两大类生物碱外,还分别从海南粗榧和 *C. harringtonia* var. *nana* 中得到两个新骨架的生物碱,即海南粗榧新碱^[2]和 cephalocyclidin A^[26]。海南粗榧新碱也具有抗肿瘤活性,并且其结构新颖,合成路线较为简单。由于海南粗榧新碱的脂溶性和水溶性均较差,抗肿瘤活性也较弱,因此以其为先导化

合物合成了一系列衍生物,从中筛选出溶解度较好、抗肿瘤活性较强的化合物HH07A^[28]。HH07A在体外明显抑制多种肿瘤细胞的生长,在体内对某些实验性、移植性肿瘤也有较好的疗效,且HH07A对肿瘤细胞DNA、RNA和蛋白质的生物合成均有显著的抑制作用,其中又以抑制DNA合成的作用最强。但进一步研究表明其独特的理化性质影响了其药用价值,因此转而对其实代谢转化进行研究,考察HH07A的代谢物的结构及其药理活性的变化,已鉴定了体外大鼠肝微粒体的1个代谢物和尿液中的4个代谢物^[29]。Cephalocyclidin A是2002年报道的一个五环生物碱新化合物,对小鼠淋巴瘤L1210和人表皮癌KB细胞的IC₅₀值分别为0.85和0.80 μg/mL^[26],目前未见对其进行衍生物研究。

2.2 黄酮及其他成分的药理活性:黄酮是三尖杉属植物中除生物碱以外的另一类主要成分,但对其药理活性研究得较少。仅2000—2004年,中国台湾学者从台湾三尖杉中分离出一系列黄酮化合物并筛选了其细胞毒性,结果表明新双黄酮 taiwanhomoflavone-A对鼻咽表皮癌KB、克隆癌 COLO-205、肝癌 Hepa-3B和宫颈癌 HeLa 细胞的ED₅₀值分别为3.4、1.0、2.0和2.5 μg/mL^[11],新双黄酮 taiwanhomoflavone-B对KB、Hepa-3B的ED₅₀值分别为3.8和3.5 μg/mL^[12]。

在其他成分中,活性比较明显的还有海南粗榧内酯(hainanolide)。最初是从海南粗榧中分离得到的,据报道对动物肿瘤L615、S180、W256、Lewis肺癌、P388和L1210细胞均有活性^[15]。以后又从多种三尖杉属植物中分离出该化合物,2002年报道其对KB、Hepa-3B和Hela细胞的ED₅₀值分别为0.11、0.05和0.37 μg/mL^[12]。还有文献报道海南粗榧内酯具有抗病毒作用。此外,2003年报道从*C. harringtonia* var. *drupacea*中分离到的二萜化合物铁锈醇 ferruginol和6,12-dihydroxyabieta-5,8,11,13-tetraen-7-one具有抗微生物作用^[23]。

2.3 HT和HHT的药理机制:我国在20世纪70年代已对HT和HHT开展临床研究并开发成药,美国也于其后不久对HT和HHT开展I期、II期临床研究。30多年的临床研究结果表明,HT类对急性非淋巴细胞性白血病和慢性粒细胞性白血病有较好疗效,但对淋巴细胞性白血病和实体瘤的效果有限。国内外对这两种化合物的药理机制、药物代谢、耐药性以及临床应用等也进行了广泛深入的研究,并已有综述报道,故在此仅对其药理机制择其要点进行介绍。

早期的研究认为HT和HHT治疗肿瘤的主要机制是抑制肿瘤DNA及蛋白质合成,其影响蛋白质合成的主要位点是抑制蛋白质合成中肽链的延伸。近10年来,HHT、HT以及IHT对肿瘤细胞的程序性死亡(apoptosis)诱导作用不断得到证实,但其确切机制尚在研究之中。有文献报道HHT能有效抑制K562和HL-60细胞端粒酶活性,从而诱导肿瘤细胞凋亡。近年来的研究已深入到基因及其转录产物mRNA、信号分子及其他相关蛋白质分子水平。如对HHT诱导的MOLT-3 T淋巴细胞凋亡的研究中发现,Bax从细胞质向线粒体转移,而线粒体释放细胞色素c到细胞质中并激活caspase蛋白水

解酶家族,从而引起细胞凋亡^[29]。对HHT诱导HL-60细胞凋亡启动时凋亡信号分子Bcl-2、Bax、Fas/FasL、caspase-3、ERK-2和p38的表达状况的研究表明,Bcl-2、Bax、蛋白激酶MAPK途径和caspase-3参与了其信号转导^[30]。最近在运用比较蛋白质组技术解码HHT启动白血病细胞凋亡相关蛋白的研究中发现,MHC I类抗原分子、钙结合蛋白D-28K、氯通道蛋白6、癌蛋白OP18、锌指蛋白HELIOS和凋亡抑制物样蛋白2与HHT启动白血病HL-60细胞凋亡相关^[31]。此外还有文献报道了线粒体、Bcl-2和caspase-3在HT诱导的HL-60细胞凋亡中的作用,HT对HL-60细胞凋亡及原癌基因表达的影响,以及HT对HeLa细胞增殖的影响及其与CenpB基因的关系等。总之,HHT等对肿瘤细胞的作用机制是多因子的复杂过程,除了增殖相关基因和凋亡调节基因之外,耐药基因、DNA损伤与修复基因、细胞因子及其相关基因等都可能参与其中^[32]。

3 结语与展望

对三尖杉生物碱的研究始于20世纪60年代,但时至今日,有关的研究仍然表现出极大的活力。从该属植物中仍不断分离到新的活性成分,药理机制的研究也在不断深入,衍生物的合成和活性研究仍在继续,新的全合成以及半合成方法也不断有所报道。由于合成的三尖杉类酯碱衍生物活性没有天然酯碱的高,且临床使用的HT和HHT半合成路线长、操作较繁琐、总收率偏低,而在体外培养的植物细胞中量也明显低于自然生长的植物细胞,所以目前HT和HHT的实际生产仍然主要从植物中提取。而在可供药用的植物中,笔子三尖杉和海南粗榧已被列为国家二级保护植物。以中国人民解放军第一八七医院为主要研发单位研制成功的海南粗榧生物碱抗癌剂,由于生产原料的奇缺和限制而被迫停产多年。也许正是巨大的临床需求与天然资源的限制之间的矛盾激发人们不断寻找新的有效资源。继抗癌药用植物细胞组织培养之后,利用抗癌药用植物内生真菌(endophytic fungi)来生产抗癌药物又成为一个新的热点。目前已有研究者从三尖杉中分离得到内生真菌,并筛选出具有抗肿瘤活性的菌株。内生真菌等微生物具有生长繁殖快、易于培养的优点,可以通过育种手段和控制培养条件等措施来大幅度提高其有效成分的量,并可通过发酵工程来实现大规模工业化生产,从而降低成本,从根本上解决原料短缺的问题。因此对三尖杉属植物内生真菌的活性成分的研究将成为一个新的,充满希望的研究领域。

References

- [1] Wu C W, Guo J X. Advances in study on *Cephalotaxus fortunei* and the alkaloids in it [J]. *Foreign Med Sci: Pharm* (国外医学·药学分册) 1993, 20(6): 321-325.
- [2] Lin W, Chen R T, Xue Z. Studies on the minor alkaloids of *Cephalotaxus fortunei* Hook. f. [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1985, 20(4): 283-287.
- [3] Ma G E, Chen J Q, Wang D Z, et al. Isolation of 7-deoxycephalofortuneine, a new homoerythrina alkaloid from *Cephalotaxus fortunei* Hook. f. [J]. *Acta Bot Sin* (植物学报), 1989, 31(2): 137-140.
- [4] Ma G E, Wang D Z, Chen J Q, et al. Studies on alkaloids of *Cephalotaxus* W. Two new homoerythrina alkaloids from *Cephalotaxus fortunei* Hook. f. [J]. *Acta Chem Sin* (化学学报), 1989, 47(2): 1128-1130.

- [5] Wang D Z, Ma G E, Xu R S. Studies on alkaloids of *Cephalotaxus* V. Studies and semi-synthesis of two anticancer cephalotaxine esters [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1992, 27(3): 173-177.
- [6] Qiu M H, Lu B P, Ma X, et al. Alkaloids from *Cephalotaxus fortunei* collected in Lijiang [J]. *Acta Bot Yunnan* (云南植物研究), 1997, 19(1): 97-99.
- [7] Mamadou B, Akino J, Bernard B. New alkaloids from *Cephalotaxus fortunei* [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66: 152-154.
- [8] Xue Z, Xu L Z, Chen D H, et al. Studies on the minor alkaloids of *Cephalotaxus hainanensis* Li [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1981, 16(10): 752-756.
- [9] Ren L J, Xue Z. Studies on the antitumor constituents of *Cephalotaxus sinensis* (Rehd. et Wils.) Li [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1981, 12(6): 1-4.
- [10] Ma Z W, He G F, Yin W F. Oliveriflavone, a new biflavonoid from *Cephalotaxus oliveri* Mast [J]. *Acta Bot Sin* (植物学报), 1986, 28(6): 641-645.
- [11] Kuo Y H, Lin C H, Hwang S Y, et al. A novel cytotoxic C-methylated biflavone from the stem of *Cephalotaxus wilsoniana* [J]. *Chem Pharm Bull* (Tokyo), 2000, 48(3): 440-441.
- [12] Kuo Y H, Hwang S Y, Yang Kuo L M, et al. A novel cytotoxic C-methylated biflavone, taiwanhomoflavone-B from the twigs of *Cephalotaxus wilsoniana* [J]. *Chem Pharm Bull* (Tokyo), 2002, 50(12): 1607-1608.
- [13] Wang L W, Su H J, Yang S Z, et al. New alkaloids and a tetraflavonoid from *Cephalotaxus wilsoniana* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(7): 1182-1185.
- [14] Ma Z W, He G F, Yin W F. Studies on bisflavonoids of the leaves of *Cephalotaxus fortunei* Hook. f. var. *alpina*. native to China [J]. *Acta Bot Sin* (植物学报), 1984, 26(4): 416-418.
- [15] Du J, Qiu M H, Nie R L. Two new lactones from *Cephalotaxus fortunei* var. *alpina* [J]. *J Nat Prod*, 1999, 62: 1664-1665.
- [16] Powell R G. Structures of homoerythrina alkaloids from *Cephalotaxus harringtonia* [J]. *Phytochemistry*, 1972, 11(4): 1467-1472.
- [17] Takano I, Yasuda I, Nishijima M, et al. Alkaloids from *Cephalotaxus harringtonia* [J]. *Phytochemistry*, 1996, 43(1): 299-303.
- [18] Takano I, Yasuda I, Nishijima M, et al. Drupangtonine, a novel antileukemic alkaloid from *Cephalotaxus harringtonia* var. *drupacea* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1996, 6(14): 1689-1690.
- [19] Takano I, Yasuda I, Nishijima M, et al. New *Cephalotaxus* alkaloids from *Cephalotaxus harringtonia* var. *drupacea* [J]. *J Nat Prod*, 1996, 59: 965-967.
- [20] Takano I, Yasuda I, Nishijima M, et al. New oxygenated *Cephalotaxus* alkaloids from *Cephalotaxus harringtonia* var. *drupacea* [J]. *J Nat Prod*, 1996, 59: 1192-1195.
- [21] Takano I, Yasuda I, Nishijima M, et al. Cephalotaxidine, a novel dimeric alkaloid from *Cephalotaxus harringtonia* var. *drupacea* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1996, 37(39): 7053-7054.
- [22] Takano I, Yasuda I, Nishijima M, et al. Ester-type *Cephalotaxus* alkaloids from *Cephalotaxus harringtonia* var. *drupacea* [J]. *Phytochemistry*, 1997, 44(4): 735-738.
- [23] Politi M, Braca A, De Tommasi N, et al. Antimicrobial diterpenes from the seeds of *Cephalotaxus harringtonia* var. *drupacea* [J]. *Planta Med*, 2003, 69(5): 468-470.
- [24] Morita H, Arisaka M, Yoshida N, et al. Cephalozomines A-F, potent cytotoxic alkaloids from *Cephalotaxus harringtonia* var. *nana* [J]. *Tetrahedron*, 2000, 56: 2929-2934.
- [25] Morita H, Yoshinaga M, Kobayashi J. Cephalozomines G, H, J, K, L, and M, new alkaloids from *Cephalotaxus harringtonia* var. *nana* [J]. *Tetrahedron*, 2002, 58: 5489-5495.
- [26] Kobayashi J, Yoshinaga M, Yoshida N, et al. Cephalocyclidin A, a novel pentacyclic alkaloid from *Cephalotaxus harringtonia* var. *nana* [J]. *J Org Chem*, 2002, 67: 2283-2286.
- [27] Yoshinaga M, Morita H, Dota T, et al. Bis-cephalozomines A-E from *Cephalotaxus harringtonia* var. *nana* [J]. *Tetrahedron*, 2004, 60: 7861-7868.
- [28] Zhang W J, Zhou T H. Studies on urinary metabolites of HH07A, a derivative of hainanensine, in rats [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1998, 33(3): 212-216.
- [29] Luo C Y, Tang J Y, Wang Y P. Homoharringtonine, a new treatment option for myeloid leukemia [J]. *Hematology*, 2004, 9(4): 259-270.
- [30] Chen C Y, Jia J H, Pan X L, et al. The mechanism of apoptosis induced by homoharringtonine in HL-60 cells [J]. *Chin Pathophysiol* (中国病理生理杂志), 2004, 20(7): 1183-1186.
- [31] Chen C Y, Jia J H, Pan X L, et al. Comparative proteomics research of apoptosis initiation induced by homoharringtonine in HL-60 cells [J]. *Chin J Hematol* (中华血液学杂志), 2003, 24(12): 624-628.
- [32] Efferth T, Sauerbrey A, Halatsch M E, et al. Molecular modes of action of cephalotaxine and homoharringtonine from the coniferous tree *Cephalotaxus hainanensis* in human tumor cell lines [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2003, 367(1): 56-67.

积雪草酸及其衍生物的生物活性研究概况

陈 军, 华维一, 孙宏斌*

(中国药科大学 新药研究中心, 江苏 南京 210009)

摘 要: 积雪草酸(asiatic acid)是传统药用植物积雪草中量较高的乌苏烷型五环三萜酸。生物活性研究表明积雪草酸及其衍生物具有治疗皮肤创伤、抗抑郁、抗阿尔茨海默病以及保肝、保护心脑血管和诱导肿瘤细胞凋亡等多种作用。综述近年来积雪草酸及其衍生物生物活性的研究概况并就开发积雪草酸及相关衍生物提出建议。

关键词: 积雪草酸; 五环三萜; 生物活性

中图分类号: R282.71

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2006)03-0458-03

收稿日期: 2005-07-08

基金项目: 江苏省“六大人才高峰”项目基金; 江苏省自然科学基金(BK2005101)

作者简介: 陈 军(1971—), 男, 博士研究生; 专业: 药物化学

* 通讯作者 孙宏斌 Tel: (025)85327950 E-mail: hbsun2000@yahoo.com