

- Metab, 2003, 23(3): 355-363.
- [66] Faden A I, Movsesyan V A, Knoblach S M, et al. Neuroprotective effects of novel small peptides *in vitro* and after brain injury [J]. Neuropharmacology, 2005, 49(3): 410-424.
- [67] Hlinak Z, Vinsova J, kasafirek E. Effect of alaptide, its analogues and oxiracetam on memory for an elevated plus-maze in mice [J]. Eur J Pharmacol, 1996, 314(1/2): 1-7.
- [68] Gudasheva T A, Boyko S S, Akparov V K H, et al. Identification of a novel endogenous memory facilitating cyclic dipeptide cyclo-prolylglycine in rat brain [J]. FEBS Letters, 1996, 391(1/2): 149-152.
- [69] Prasad C. Role of endogenous cyclo(His-Pro) in voluntary alcohol consumption by alcohol-preferring C57BL mice [J]. Peptides, 2001, 22(12): 2113-2117.
- [70] Göktalay G, Cavun S, Levendusky M C, et al. Glycyl-glutamine inhibits nicotine conditioned place preference and withdrawal [J]. Eur J Pharmacol, 2006, 530(1/2): 95-102.
- [71] Kow L M, Pfaff D W. The effects of the TRH metabolite cyclo(His-Pro) and its analogs on feeding [J]. Pharmacol Biochem Behav, 1991, 38(2): 359-364.
- [72] Song M K, Hwang I K, Rosenthal M K, et al. Anti-hyperglycemic activity of zinc plus cyclo(his-pro) in genetically diabetic goto-kakizaki and aged rats [J]. Exp Bio Med, 2003, 228(11): 1338-1345.

(收稿日期 2008-07-25)

植物抗肿瘤药物研究概况 VII

顾关云^{1,2} 蒋 昱¹

(1. 复旦大学上海医学院, 上海 200032; 2. 如新(中国)日用保健品公司, 上海 201203)

摘要: 现已研究的、来源于天然植物的抗肿瘤剂分布于 70 余种 300 余种植物中, 具有不同的化学类别与结构特征, 常见的有生物碱、黄酮、萜类等, 为研发抗肿瘤新药提供大量先导化合物。对茄科、梧桐科、野茉莉科、山矾科、茄科、紫杉科、杉科、瑞香科、榆科的抗肿瘤植物研究进展进行概述。

关键词: 细胞毒; 抗肿瘤植物; 抗肿瘤剂; 生物活性成分; 抗促癌剂

中图分类号: R282.710.5 R979.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-5515(2009)02-0081-10

(上接《国外医药·植物药分册》2008年第6期)

57 茄科 Solanaceae

57.1 洋金花^[1-2]

洋金花(又名白花曼陀罗) *Datura metel* L. 系灌木状一年生草本植物, 原产印度, 现广布世界温带地区, 中国各地野生或栽培。从该植物地上部分的甲醇提取物中分离和鉴定 3 个新的醉茄内酯苷, 拟名 daturametelin H~J (1~3), 还分得已知的 daturataturin A (4) 和 7, 27-二羟基-1-氧醉茄-2, 5, 24-三烯内酯 (5)。化合物 1~5 对人结肠直肠癌 HCT-116 细胞系的抗增殖实验显示, 醉茄内酯的非苷化合物 5 具最强的活性, IC_{50} 为 $3.2 \mu\text{mol/L}$ [1]。

从该植物花的甲醇提取物中分离和鉴定了 10 个新的醉茄内酯 withametelin I~P (1~8)、1, 10-*seco*-withametelin B (9)、12 β -hydroxy-1, 10-*seco*-withametelin B (10), 以及 7 个已知的醉茄内酯。化合物 1, 3, 4 和 6 对肺癌 A549、胃癌 BGC-823 和白血病 K562 等癌细胞系显示细胞毒活性, IC_{50} 为 $0.05 \sim 3.5 \mu\text{mol/L}$ [2]。

57.2 酸浆属

酸浆属 *Physalis* L. 植物约 100 余种, 广布于全球, 大部分产于美洲温带和热带地区, 中国有酸浆 *P. alkekengi* L. 等 5 种植物。

57.2.1 苦蕒^[3-7]

Magalhaes 等 [3] 自苦蕒(又名灯笼泡) *P. angulata* L. (简称 Pa) 地上部分分得酸浆苦素 (physalin) B 和 D。这 2 个化合物体外对几种癌细胞系具相当的细胞毒活性, IC_{50} 分别为 $0.58 \sim 15.18$ 、 $0.28 \sim 2.43 \mu\text{g/mL}$ 。体内实验证实酸浆苦素 B 和 D 对荷 S_{180} 细胞的小鼠具抗肿瘤活性。Kuo 等 [4] 从 Pa 分得一具新骨架的醉茄内酯 physanolide A 和 2 个新的化合物酸浆苦素 U 和 V。继之又分得 7 个新醉茄内酯 withangulatin B~H 和酸浆苦素 W, 以及 14 个已知化合物 physaprun A、withaphysanolide、dihydrowithanolide E、withaphysalin A 和酸浆苦素 B、D、F、G、I、J、T 等 [5]。这些化合物具广谱细胞毒活性, withangulatin B、酸浆苦素 B、D 和

F 对 KB、A431、HCT-8、PC-3 和 ZR751 等肿瘤细胞系具强的细胞毒活性, EC_{50} 为 $0.2 \sim 11.6 \mu\text{g/mL}$ 。He 等^[6]从 Pa 地上部分分离和鉴定了 4 个新醉茄内酯 physagulin L~O (1~4), 并 7 个已知的醉茄内酯类化合物 (5~11)。化合物 5 对 HCT-116、化合物 9 对人非小细胞肺癌 (NCI-H460) 细胞系具最强的抗增殖活性, IC_{50} 分别为 1.64 、 $0.43 \mu\text{mol/L}$ 。Lee 等^[7]自该植物全草分得一个新的醉茄内酯 withangulatin I, 用化学和光谱 (2D-NMR、CD) 等方法确定其结构为 (20S, 22R)-15 α -乙酰氧基-5 β , 6 β -环氧-14 α -羟基-1, 4-二氧-醉茄-2, 16, 24-三烯内酯。Withangulatin A 和 I 对结肠直肠癌 COLO205 和胃癌 AGS 等细胞系显示抑制活性, IC_{50} 分别为 16.6 、 1.8 和 53.6 、 $65.4 \mu\text{mol/L}$ 。

57.2.2 小酸浆^[8-9]

小酸浆 *P. minima* L. 分布于东南亚, 中国产粤、桂、川、滇等省区。采自马来西亚的该植物茎和叶甲醇提取物, 对 CORL23 和 MCF-7 细胞系具细胞毒活性, IC_{50} 分别为 7.9 、 $5.4 \mu\text{g/mL}$; 该提取物的二氯甲烷溶部位的 IC_{50} 分别为 4.6 、 $2.7 \mu\text{g/mL}$ 。进一步分离出的 2 个主要成分酸浆苦素 F 和 B, 系细胞毒活性最强的化合物, 对肺癌 CORL23、乳腺癌 MCF-7 和非癌 MCF-5 细胞系 (暴露于所试化合物 48 h, 且无恢复期) 的 IC_{50} 分别为 0.4 、 0.95 、 $1.3 \mu\text{mol/L}$ 和 1.3 、 1.92 、 $2.3 \mu\text{mol/L}$, 阳性对照品长春花碱分别为 1.0 、 0.7 、 1.1 nmol/L ; 暴露于所试化合物 48 h, 且有 72 h 恢复期的 IC_{50} 分别为 0.3 、 0.5 、 $0.6 \mu\text{mol/L}$ 和 1.1 、 1.0 、 $1.2 \mu\text{mol/L}$, 长春花碱分别为 0.4 、 0.4 、 0.6 nmol/L ^[8]。在体外实验中, 酸浆苦素 B 和 F 具明显的抗炎活性, 这主要是由于糖皮质激素受体的激活作用。这些天然裂环甾体衍生物有望开发为新一代的治疗炎症的新药^[9]。

57.3 茄属

茄属 *Solanum* L. 植物约有 1 500~2 000 余种, 分布于热带和温带地区, 中国有 39 种。

57.3.1 白英^[10-11]

白英 *S. lyratum* Thunb. 分布于中国、日本、朝鲜和中南半岛。在生物活性追踪下, 从该植物全草乙醇提取物中分得一个新的孕烷苷, 即 16-脱氢孕烯醇酮 3-O- α -L-吡喃鼠李糖基 (1 $\rightarrow$ 2)- β -D-吡喃葡萄糖醛酸苷 (2)。同时分得 6 个已知化合物: 16-脱氢孕烯醇酮 (1)、别孕烯醇酮、原儿茶酸等。化合物 1 对 A375-S2、HeLa、SGC-7901 和 Bel-7402 细胞系显示

细胞毒活性, IC_{50} 分别为 13.1 、 21.5 、 40.2 、 $49.8 \mu\text{g/mL}$ ^[10]。从全草具细胞毒活性的部分, 还分离到一新的甾体皂苷: 薯蓣皂苷元 3-O- β -D-吡喃葡萄糖醛酸苷甲酯 (2), 以及 4 个已知物薯蓣皂苷元 (1) 及其衍生物。化合物 1 系首次从该植物分得, 而 diosgenin-3-O- β -D-glucopyranosiduronic acid (3) 为一新的天然产物。首次评价了部分化合物的细胞毒活性^[11]。

57.3.2 龙葵^[12-15]

龙葵 *S. nigrum* L. 系一年生草本植物, 民间传统治癌草药。Zhou 等^[12]从其全草分得 6 个新的甾体皂苷 solanigroside C~H (2~7) 及已知皂苷 degalactotigonin (1)。7 个化合物对人肿瘤 HepG₂、NCI-H460、MCF-7、SF-268 细胞系的细胞毒活性试验表明, 仅化合物 1 具细胞毒活性, IC_{50} 为 $0.25 \sim 4.49 \mu\text{mol/L}$ 。Lin 等^[13]报道龙葵提取物对 HepG₂ 细胞具强的细胞毒活性。作用机制研究表明该提取物具有自体吞噬和细胞凋亡的诱导作用, 增强 p-JNK 和 Bax 表达, 线粒体释放细胞色素 C 和胱天蛋白酶激活作用。用提取物 $50 \sim 1\,000 \mu\text{g/mL}$ 处理 HepG₂ 细胞后, 在电镜中观察到细胞自噬性死亡的形态学和超微结构改变, 这些细胞显示特异性自噬标记: 自噬液泡和 LC3-I、LC3-II 蛋白水平增加。此发现可能为治疗肝癌提供证据。

Lunasin 为一种最初在大豆、大麦和小麦中发现的防癌肽 (cancer-preventive peptide), Jeong 等^[14]从龙葵全草中分离到该物质。Lunasin 能抑制核心组蛋白 H3 和 H4 的乙酰化作用、组蛋白活性和视网膜细胞瘤蛋白的磷酸化作用。在粗蛋白中和高压灭菌粗蛋白中的 lunasin 对胃蛋白酶和胰酶体外消化是很稳定的, 而合成的纯 lunasin 在反应后 2 min 被消化。从龙葵分离的 lunasin 是一种生物活性与生物有效性成分, 可能在癌症预防中起重要的作用。Ji 等^[15]从龙葵分离的甾体生物碱茄碱 (solanine) 对 HepG₂ 细胞显示细胞毒活性, 观察到细胞凋亡的典型特征, 细胞周期 G₂/M 期消失, S 期细胞明显增加, 蛋白质印迹法显示 Bcl-2 表达减少。茄碱诱导 HepG₂ 细胞凋亡似由 Bcl-2 蛋白表达抑制介导的。

57.3.3 马铃薯^[16-17]

果蔬类多酚在体内外显示抗癌活性。马铃薯 *S. tuberosum* L. 是食用多酚的优良资源植物, 含有酚酸类和花青苷类。研究了其 4 个栽培种的多酚提取物及有机酸、酚酸和花青苷部位 (AF) 对前列腺癌

细胞 LNCaP (雄激素依赖性) 和 PC-3 (雄激素非依赖性) 的作用^[16]。结果 CO112F2-2 栽培种提取物及其 AF 相当于绿原酸 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,对两种癌细胞增殖显示更强的抑制活性,使细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p^{27} 水平升高,并诱导细胞凋亡。这 2 个提取物诱导的 2 个细胞系死亡途径是与丝裂原激活的蛋白激酶、c-jun N-末端激酶活性,及这些激酶经由内切核酸酶 G 和细胞凋亡诱导因子的核转运激活的胱天蛋白酶非依赖性细胞凋亡有关。对胱天蛋白酶依赖性细胞凋亡的诱导作用也是激酶依赖的,但仅在 LNCaP 细胞中观察到。激酶抑制剂可逆转内切核酸酶 G 和细胞凋亡因子的核转运。这是首次报道马铃薯提取物或其 AF 对癌细胞的细胞毒活性。此外,马铃薯天冬氨酸蛋白酶对牛和人精子具细胞毒活性,诱导精子凝集作用,观察到低渗透压肿胀负性精子呈剂量相关地增加^[17]。

57.3.4 冬珊瑚^[18]

冬珊瑚 *S. pseudo-capsicum* L. 原产南美洲,中国皖、赣、苏、浙、粤、桂、滇等省区有栽培或野生。其叶、成熟果实、根、种子和茎甲醇提取物的总生物碱部位均显示强的细胞毒活性,以叶的总生物碱部位活性最强,以 HT-29 细胞系对各总生物碱部位最为敏感。5 个植物部位的总生物碱部位对 HT-29、RD-228、A-549、HEp-2、B16F10 和 Vero 细胞系的半数细胞毒浓度 (CTC_{50}) 分别为 0.89~0.91、0.68~2.8、0.92~3.56、4.05~8.2、3.28~5.65、0.95~5.55 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。在短期毒性研究中,各总生物碱部位分别为 93~128、141~189 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,使 DLA 细胞和人淋巴细胞有 50% 存活率;在长期毒性研究中,低于 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时, RD-228、HEp-2 和 Vero 细胞保持再生能力。

57.4 龙珠^[19-20]

龙珠 *Tubocapsicum anomalum* (Franch. et Sav.) Makino 系多年生草本植物,分布于中国、朝鲜和日本。以生物分析为指导,从该植物根、茎和叶中分离和鉴定了 15 个新醉茄内酯 (1~8, 11~17)、2 个已知的醉茄内酯 withanolide D (9) 和 17 α -羟基醉茄内酯 D (10)。化合物 1、4~6、8~10 和 13 对 HepG₂、Hep3B、A-549、MDA-MB-231、MCF-7 和 MRC-5 细胞系均具明显的细胞毒活性^[19]。从龙珠分离的新醉茄内酯 tubocapsanolide A (TA),诱导细胞静止生长在 G₁ 期,进而抑制 A549、H358 和 H226 人肺癌细胞的增殖。癌细胞经 TA 处理,导致

细胞周期蛋白 E、 p^{21} 和 p^{27} 上调,而 F-box 蛋白 Skp-2 明显下调。染色质免疫沉淀法 (chromatin immunoprecipitation assay) 检测结果提示,TA 通过抑制 Rel A 与 Skp² 基因启动子的 NF- κ B 结合,而抑制 Skp² 的表达。该项研究确定了 Skp² 系 TA 的分子靶标,因而提示此醉茄内酯可能用于 Skp² 过表达癌症的预防和治疗^[20]。

57.5 醉茄^[21-23]

Winters^[21] 综述了醉茄 *Withania somnifera* (L.) Dunal 全草提取物及其分离成分的抗肿瘤作用:降低癌细胞的增殖,延长动物的生存期,对放疗和化疗 (环磷酰胺、紫杉醇) 增敏和减少副作用,因而认为醉茄是癌症新的补充治疗剂。Davis^[22] 用细胞毒 T 淋巴细胞 (CTL) 敏感的 EL4 胸腺瘤细胞作靶细胞,研究醉茄对 Balb/c 小鼠 CTL 的刺激作用。结果表明,醉茄能刺激 CTL 的增殖,减少肿瘤的生长。MTT 法检测显示^[23],醉茄有机溶剂提取物对小鼠纤维肉瘤 L929sA 细胞和人乳癌 MCF-7 细胞的 IC_{50} 分别为 150、60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

57.6 *Witheringia stramonifolia* Kunth^[24]

以对 KB 细胞具细胞毒活性为导向,从该植物根提取物的醋酸乙酯部位分得 3 个 13, 14-裂环-16, 24-环甾型化合物:酸浆苦素 B、F 和 H。这 3 个化合物对人和小鼠肿瘤细胞系具有广谱的细胞毒活性。

58 梧桐科 Sterculiaceae

58.1 山芝麻属

山芝麻属 *Helicteres* L. 植物全球约有 60 种,分布于热带地区,中国有 9 种,产华南、西南至东部。

58.1.1 山芝麻^[25-26]

山芝麻 *H. angustifolia* L. 系小灌木,中国产赣、闽、粤、桂、滇等省区。从其根和地上部分分离、鉴定了 4 个新化合物:2 α , 7 β , 20 α -三羟基-3 β , 21-二甲氧基-5-孕烯(1)、6, 7, 9 α -三羟基-3, 8, 11 α -三甲基环己-[d,e]-香豆素(2)、3 β -羟基-27-苯甲酰氧羽扇-20(29)-烯-28-酸及其甲酯(3,4),另外还分得 24 个已知化合物。2 个葫芦素衍生物葫芦素 D 和 J 对肝细胞癌 BEL-7402 和恶性黑素瘤 SK-MEL-28 细胞系具明显的生长抑制活性, IC_{50} 分别为 1.41、1.37 和 1.22、1.28 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。

Pan 等^[26] 从山芝麻根皮分得 3 个新三萜:3 β -乙酰氧基-27-(E)-肉桂酰氧羽扇-20(29)-烯-28-酸甲酯(1)、3 β -乙酰氧基-27-(4-羟基苯甲酰氧)羽扇-20

(29)-烯-28-酸(2)和 3 β -乙酰氧基-27(4-羟基苯甲酰氧)齐墩果-12-烯-28-酸甲酯(3),还分得 9 个已知三萜(4~12)。结构主要由 2D-NMR 阐明。化合物 2、3、3 β -O-[(E)-香豆酰基]桦木酸(6)和 pyracrenic acid(7)对人结肠直肠癌 COLO205、胃癌 AGS 细胞系具明显的细胞毒活性。

58.1.2 雁婆麻^[27]

雁婆麻 *H. hirsuta* Lour. 系灌木或小乔木,分布于东南亚,中国产粤、琼、桂省区。以细胞毒活性为指导,从采自印尼的该植物茎中分离和鉴定了 6 个木脂素:(±)-松脂醇(pinoresinol)、(±)-丁香树脂醇(syringaresinol)、(-)-boehmenan H 等。对 Lu1、LNCaP、MCF-7 癌细胞和人脐静脉内皮细胞等的细胞毒活性测定表明,(±)-松脂醇显示强的活性,ED₅₀分别为 0.8、0.5、1.7、1.1 $\mu\text{g/mL}$;(-)-boehmenan H 分别为 5.3、7.7、10.2、6.2 $\mu\text{g/mL}$ 。

58.2 可乐果^[28]

可乐果(又名红可拉) *Kola acuminata* Schott & Endl 系常绿乔木,原产非洲热带,为土著居民的咀嚼嗜好品,有兴奋和恢复疲劳等作用。该植物含咖啡碱、可可豆碱、可乐碱等成分,是制备饮料的重要原料。其丙酮提取物于 1.0×10^{-4} 时对 MCF-7 细胞系具强的细胞毒活性,GI₅₀为 6.7×10^{-5} ;乙醚提取物对 LNCaP 细胞系显示浓度相关的细胞毒活性,GI₅₀为 1.3×10^{-5} 。于细胞毒水平,2 个提取物均能诱导癌细胞凋亡应答。

58.3 可可树^[29]

可可树 *Theobroma cacao* L. 系小乔木,原产美洲,现普遍栽培于全球热带地区,中国琼、滇有引种。用其种子可萃取可可豆脂,作基质和皮肤柔润剂。自该植物分离的五聚原花青素(PMPC)能选择性地抑制人乳腺癌 MDA MB-231、MDA MB-436、MDA MB-468、SKBR-3 和 MCF-7 等细胞系及苯并芘-无限增殖化 184A1N4 和 184B5 细胞的增殖,而原代培养的正常人乳房表皮细胞和自发性无限增殖化 MCF-10A 细胞则对 PMPC 表现出明显耐药性。对 MDA MB-231 细胞而非更正常的 MCF-10A 细胞,PMPC 可产生明显的线粒体去极化作用。用蛋白质组学进一步研究 PMPC 处理的 MDA MB-231 细胞,PMPC 显示特异性去极化作用,几种 G₁-调节蛋白 Cdc2、forkhead 转录因子和 p⁵³蛋白表达未发生变化。在 MDA MB-468 细胞,由 PMPC 致 p⁵³的去磷酸化作用被证实。以 PMPC 处理后,成视网膜细

胞蛋白的表达和磷酸化作用降低。结果表明 PMPC 对乳腺癌细胞的细胞毒作用具敏感的选择性,提示 PMPC 对细胞增殖抑制作用是与位点特异性去磷酸化或下调几种细胞周期蛋白有关。

59 野茉莉科 Styracaceae

59.1 安息香属

安息香属 *Styrax* L. 植物全球约 80 种,分布于热带、亚热带地区,中国约 30 种。

59.1.1 田园安息香

对田园安息香 *S. camporum* Pohl (简称 Sc) 茎乙醇提取物溶剂萃取部位进行快速色谱分离,分得 2 个苯并呋喃木脂素 egonol、homoegonol 及呋喃木脂素(±)-丁香树脂醇。用 MTT 法检测 2 个化合物对喉表皮样癌(Hep-2)、HeLa 和大鼠神经胶质瘤(C6)细胞系的细胞毒活性,结果 egonol 对 C6 和 Hep-2 的 IC₅₀分别为 3.2、3.6 $\mu\text{g/mL}$, homoegonol 对 C6 和 HeLa 的 IC₅₀分别为 4.9、5.3 $\mu\text{g/mL}$ 。

59.1.2 瓦山安息香^[31]

瓦山安息香 *S. perkinsiae* Rehd. 中国产滇、川地区。从该植物种子分离和鉴定了 4 个新苯并呋喃衍生物(1~4),同时分得 egonol 及其苷等 9 个已知物。化合物 1 对乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞系显示细胞毒活性,GI₅₀分别为 5.45、15.08 $\mu\text{g/mL}$;化合物 4 的 GI₅₀分别为 3.81、13.71 $\mu\text{g/mL}$ 。

60 山矾科 Symplocaceae

华山矾 *Symplocos chinensis* (Lour.) Druce^[32-34]系落叶灌木,产中国长江以南地区。从其根正丁醇提取物分离和鉴定了 6 个新三萜皂苷甲酯或丁酯,拟名为 symplocoside A(1)、B(2)、C(3)、D(4)、E(5)和 F(6),结构主要由 1D-和 2D-NMR、HR-MS 光谱阐明^[32]。化合物 1、3 和 6 具细胞毒活性;化合物 1 对 KB 细胞和 A549 细胞的 IC₅₀为 1.72、0.67 $\mu\text{g/mL}$;化合物 3 对 HCT-8 细胞的 IC₅₀为 2.86 $\mu\text{g/mL}$ 。化合物 1 的衍生物(1d)对 KB 细胞的 IC₅₀为 0.3 $\mu\text{g/mL}$,而对人正常胚肺成纤维细胞仅有弱的毒性,IC₅₀>10 $\mu\text{g/mL}$,表明在这两种细胞之间,化合物 1d 更具选择性。继之从该植物根分得 5 个新的三萜皂苷,拟名 symplocoside G~K,它们对 KB、HCT-8、Bel-7402、BGC-823 和 A549 细胞系有明显的细胞毒活性,IC₅₀为 0.82~5.09 $\mu\text{mol/L}$ ^[33]。其根乙醇提取物的具细胞毒活性

的正丁醇可溶部位经生物分析纯化得8个新的三萜皂苷 *symplocoside L~S*^[34]。用 HCT-8 等5种肿瘤细胞测定了 *symplocoside L~S* 及其水解产物与前期分离的同系物的细胞毒活性。

61 蒟蒻薯科 Taccaceae

蒟蒻薯 *Tacca chantrieri* Andre 系草本植物,中国产粤、桂、滇,中南半岛和印度也有分布。从其根茎分得4个新的螺甾烷醇皂苷(1~4)及一个已知皂苷(5)。用 HL-60 细胞对分得的化合物进行细胞毒活性测定,结果化合物1和5具相当的活性,IC₅₀分别为1.8、2.1 μmol/L,阳性对照品依托泊苷的 IC₅₀为0.37 μmol/L。化合物2和4分别是化合物1和5的C-24羟基衍生物,化合物3与1的相关结构是C-2位缺乏鼠李糖基残基,均无细胞生长抑制活性^[35]。还从该植物根茎分离多种新化合物:3个呋甾双皂苷^[36]、4个伪呋甾双皂苷、2个孕甾苷、2个麦角甾烷醇苷^[37]以及1个酚苷、9个二芳基庚烷及其苷^[38]。测定了其中一些化合物对 HL-60、HSC-2 和 HGF 细胞系的细胞毒活性。

62 紫杉科 Taxaceae

紫杉科植物有11种,分布于北半球温带和热带地区,中国有4种和1变种。最初从短叶红豆杉 *Taxus brevifolia* Nutt. 分离的紫杉醇作为一种新发现的强的抗癌剂,引起各国学者的重视,许多研究人员相继对该属植物进行了广泛研究,已分离的紫杉烷型二萜超过350个,用于癌症治疗或作为抗癌药物半合成的起始化合物。

62.1 红豆杉属

62.1.1 红豆杉^[39-49]

红豆杉 *Taxus chinensis* (Pilger) Rehd. 系常绿乔木,产中国甘、陕、鄂、川等省。从其地上部分乙醇提取物分离了7个紫杉烷二萜(1~7)。检测了这7个化合物对包括紫杉醇耐药的β-微管蛋白突变体在内的9个人细胞系的细胞毒活性。结果化合物2,一种非生物碱型紫杉烷二萜,对大多数细胞系显示明显的细胞毒性;值得注意的是对亲代和β-微管蛋白突变肿瘤细胞系具均等潜力^[39]。从该植物针叶和茎中分离、鉴定了2个 taxoids 化合物:2, 20-O-diacetyl-taxumairol N (1) 和 14β-hydroxy-10-deacetyl-2-O-debenzoylbaccatin III (2)。化合物1对 T-24 和 QGY-7701 细胞株具弱的细胞毒活性,IC₅₀分别为34、22 μg/mL^[40]。

62.1.2 东北红豆杉^[41-42]

东北红豆杉 *T. cuspidata* Sieb. et Zucc. 系常绿乔木,分布于中国、朝鲜、俄罗斯和日本,中国产黑、吉、辽等省。其愈伤组织于改良的 GB5 培养基(添加0.5 mg/L 的 NAA)上培养,产生10个已知的 taxoids 化合物,有紫杉醇、7-表紫杉醇、紫杉醇 C、浆果赤霉素 VI (baccatin VI) 等;用 100 μmol/L 茉莉酸甲酯刺激后,能产生另外5个 taxoids 化合物,cephalomannine、紫松素 (taxinine) NN-11(1)、β-去羟浆果赤霉素 VI、浆果赤霉素 I 等。化合物1对 2780 AD 肿瘤细胞具明显的 MDR 逆转活性^[41]。对 39 株人癌细胞系的初筛结果提示,化合物1属于具有新的抗癌机制的物质。继之从愈伤组织培养物中又分得新的 taxoids 化合物:5α,13α-二乙酰氧基-10β-肉桂酰氧基-4(20),11-紫杉二烯-9α-醇(1)及其9,10-异构体紫松素 NN-11(2)。化合物1和2体外对 HepG₂、WI-38 和 VA-13 细胞系显示弱的细胞毒活性,而对 2780 AD 肿瘤细胞具有强的 MDR 逆转活性,提示这2个化合物可能是良好的肿瘤 MDR 逆转剂的先导化合物^[42]。

62.1.3 南洋红豆杉^[43-45]

研究采自台湾的南洋红豆杉(又名台湾红豆杉) *T. sumatrana* (Miq.) de Laub. 叶和枝的丙酮提取物中紫杉烷二萜,从中分得5个新的 taxoids 化合物^[43-44] tasumatrol A、B、E、F 和 G (1~5),同时分离了13个已知的紫杉烷(6~18)。化合物3、4、12 和 16 于 30 μg/mL 对人 A-498、NCI-H226、A549 和 PC-3 肿瘤细胞具明显的细胞毒活性,化合物3对这4个肿瘤细胞系的抑制率分别为100%、84.8%、91.3%、94.7%;化合物4的分别为83%、78.5%、72.6%、95%;化合物12分别为79.8%、84.7%、45.4%、88.2%;化合物16分别为79.1%、97.3%、54.7%、100%。继之从该植物叶和枝分离了6个新的紫杉烷二萜酯,拟名 tasumatrol U~Z。Tasumatrol V 和 tasumatrol Z 在 C-8、C-9、C-10 和 C-19 含罕见的五元环内酯^[45]。

62.1.4 西藏红豆杉^[46-47]

Prasain 等^[46]自西藏红豆杉 *T. wallichiana* Zucc. 分离了一个新的紫杉碱类 (taxine): 5α-O-(3'-dimethylamino-3'-phenylpropionyl) taxinine M (1),2个已知物 7-O-乙酰紫杉碱 A (2) 和 2α-acetoxy-2'β-deacetylaustrospicatin (3)。体外实验显示,化合物1和3对肺癌 A549 细胞系具中等细

胞毒活性。Chattopadhyay 等^[47]自该植物针叶分离和鉴定了一个 taxoids 化合物:1-羟基-2-脱乙酰氧基-5-脱肉桂酰基-紫松素 j(1),具明显的细胞毒和免疫调节活性。化合物 1 对人 MCF-7、WRL-68、KB、PA-1 和 Colo-320 DM 肿瘤细胞系的 IC_{50} 分别为 0.18、1.65、0.04、0.01、0.23 $\mu\text{g/mL}$,且呈剂量相关,与对照药长春新碱和长春花碱的细胞毒活性相似。使用人淋巴细胞评价化合物 1 的免疫调节活性,结果在促细胞分裂原(Con A)缺乏时,显示可忽略的增殖应答,而存在适量的 Con A (5 $\mu\text{g/mL}$) 时,化合物 1 于 10 $\mu\text{g/mL}$ 产生最大的增殖活性。环磷酰胺对淋巴细胞增殖显示抑制作用,但其与 1 $\mu\text{g/mL}$ 的 ConA 或与化合物 1 共同给药时,淋巴细胞明显地增加许多倍。化合物 1 具有 ConA 相似的免疫调节特性。

62.1.5 云南红豆杉^[48]

云南红豆杉 *T. yunnanensis* Cheng et L. K. Fu 系常绿乔木,主要分布于中国云南省,是适合作紫杉烷型二萜的资源植物。若干紫杉醇衍生物从该植物叶、根、种子、树皮和茎中分离。Banskota 等从云南红豆杉木部的水、甲醇-水和甲醇提取物中分得 3 个新的 C-14 氧化的紫杉烷型二萜,拟名为 hongdoushan (红豆杉) A~C (1~3),还分得 4 个已知二萜和 2 个木脂素。对全部分离的化合物进行抗小鼠结肠癌 Colo26-L5 和人纤维肉瘤 HT-1080 细胞系增殖试验,结果除裂环异落叶松树脂醇对 HT-1080 和 hongdoushan C 对 Colo26-L5 具较强活性、 EC_{50} 分别为 5.9、3.8 $\mu\text{g/mL}$ 外,其余化合物均显示弱的抗增殖活性。

63 杉科 Taxodiaceae

63.1 日本柳杉

日本柳杉 *Cryptomeria japonica* (Linn. f) D. Don 系常绿乔木,原产日本,中国华东地区有栽培。Kofujita 等^[49]从其茎皮分离出一个二萜: cryptoquinone (7, 11, 14-trioxabieta-8, 12-diene)。该化合物对稻梨孢 *Pyricularia orizae* 和链格孢 *Alternaria alternata* (Fr.) Keissl. 具中等抗真菌活性;对 P388 细胞具强的细胞毒活性, IC_{50} 为 0.26 $\mu\text{g/mL}$ 。Yoshikawa 等^[50]从该植物茎皮分得 3 个新松香烷型二萜 sugikurojin D~F (1~3),2 个分子中含有杜松烷型倍半萜的新松香烷二萜 sugikurojin G (4) 和 H (5),结构主要由泛 NMR 光谱阐明。另分得多个已知二萜 (6~14)。化合物 4、

8 和 11 对 HL-60 细胞显示中等细胞毒活性, IC_{50} 分别为 35.4、28.0、52.4 $\mu\text{mol/L}$ 。此外还从茎皮分离 sugikurojin I 和 J^[51]。

63.2 台杉^[52-53]

台湾特产植物台杉 *Taiwania cryptomerioides* Hayata 是当地重要的抗腐蚀经济乔木。曾从其心材、树皮和叶分得倍半萜、二萜、木脂素和双黄酮类化合物。 α -杜松醇 (α -cadinol) 及其衍生物对人结肠癌细胞具抗增殖作用,纯化的几种木脂素和倍半萜对 A-549、MCF-7 和 HT-29 细胞系显示强的细胞毒活性^[52]。Chang 等^[53]从该植物茎皮丙酮提取物分得 4 个新松香烷型二萜,即台杉醌 (taiwania-quinone) G、H 和台杉醌醇 (taiwania-quinol) E 和 F,以及 8 个已知二萜台杉醌 A、D、E、F (5~8) 和台杉醌醇 A~D (9~12)。细胞毒测定表明:具有醛基团的化合物 5、6、8、9、11 和 12 对 KB 细胞系具强的细胞毒活性, IC_{50} 分别为 6.9、7.2、4.4、8.3、81、3.5 $\mu\text{mol/L}$ 。

64 瑞香科 Thymelaeaceae

64.1 瑞香属

瑞香属 *Daphne* L. 植物全球约有 50 种,落叶、半常绿和常绿灌木,主要分布于亚洲、欧洲和非洲。

64.1.1 芫花^[54-58]

芫花 *D. genkwa* Sieb. et Zucc. 系落叶灌木,TCM 植物。自其花蕾分离了 12 个高度氧代的瑞香烷型二萜,拟名 genkwanine A~L (1~12),还分得 4 个已知二萜 (13~16)^[34]。这些化合物对内皮细胞 HMEC 增殖的抑制和对 2 个肿瘤细胞的细胞毒活性明显与结构相关。其中许多成分对肿瘤细胞具很强的细胞毒活性, IC_{50} 为 0.15~8.4 $\mu\text{mol/L}$;最令人感兴趣的是化合物 4、8、10、13 和 14 对 HMEC 显示强烈的抑制活性, IC_{50} 为 2.90~15.0 $\mu\text{mol/L}$ 。

Zheng 等^[55]自该植物根分离的总黄酮 (DgTF) 对肿瘤的生长和转移具抑制作用。HPLC 分析显示,占 DgTF 42.79% 的主成分是 daphnodorin B。用 DgTF 治疗 LLC-荷瘤小鼠,能防止肿瘤诱发的外周淋巴细胞减少,促进淋巴细胞的增殖和增加 NK 细胞的溶细胞活性,在 LLC 移植前 7 d、后 7 d 或同时给药可抑制肿瘤生长和转移。DgTF 对癌细胞较对正常人肾 K293 细胞有更高的细胞毒性,于 25~75 mg/kg 增加外周 TNF- α 的释放。进一步研究自根分离的 6 个 daphnodorin 类化合物,包括 daphnodorin B、G、H、daphnodorin H-3'-甲醚、

daphnodorin H-3-甲醚和 daphnodorin G-3"-甲醚, 它们均显示抗癌活性^[56]。

Park^[57]等从芫花花蕾分得2个瑞香烷型二萜酯 genkwadaphnin (1) 和 yuanhuacine (2)。这两个化合物能激活 HL-60 细胞凋亡程序, 包括 DNA 断裂、染色质凝聚和亚-G1 低二倍体(出现)。免疫印迹分析显示, 经化合物 1 和 2 处理后, 胱天蛋白酶-3 裂解、聚 ADP-核糖聚合酶 (PARP) 激活; 原凋亡蛋白 Bax 表达增加, Bcl-2 和 Bcl-xL 2 个抗凋亡蛋白减少并呈剂量相关。化合物 1 和 2 以 0.1、0.5 mg/kg ip 给以接种 Lewis 肺癌的小鼠, 明显抑制肿瘤生长, 化合物 1 使瘤体分别减小 47.9%、63.1%, 化合物 2 减少 24.2%、45.8%。化合物 1 和 2 是强的细胞凋亡成分, 很可能作为新的抗癌剂。另外分得的木脂素(-)-丁香树脂醇经由 G₁ 期静止和诱导凋亡, 强烈抑制 HL-60 细胞增殖, 该化合物也可能是癌症潜在的化疗剂^[58]。

64.1.2 金边瑞香^[59]

金边瑞香 *D. odora* Thunb. var. *marginata* Mak. 系常绿灌木, 原产中国长江流域, 为观叶花卉。从其茎皮分离和鉴定了两个新的酚性成分 daphnenone (1) 和 daphneone (2)。以 MTT 法检测化合物对 K562、A549、MCF-7、LOVO 和 HepG₂ 5 个人癌细胞系的细胞毒活性, 结果化合物 1 对全部癌细胞系具明显活性。该植物还对小鼠的细胞免疫、非特异性免疫和红细胞免疫功能均有促进作用。

64.2 *Dendrostellera lessertii* L.^[60-65]

D. lessertii L. (简称 DL) 系伊朗民间药。其醇粗提物和一纯化成分对人白血病 K562、CCRF-CEM、HL-60 和前列腺癌 LNCaP-PGC-10 细胞系具细胞毒活性, 醇粗提物的抑瘤率分别为 35%、30%、22%、22%, 纯化化合物有相似的作用; 二者还使癌细胞内碱性磷酸酶活性增加 1.6~3.5 倍^[60]。

从 DL 叶分得新的瑞香烷型二萜酯 3-hydrogenkwadaphnin (3-HK), 其在体内外实验显示强的抗肿瘤活性^[61]。³H-胸腺嘧啶核苷结合试验显示, 用 3-HK 处理白血病细胞 24 h 后, 细胞增殖受到抑制, 细胞周期静止于 G₁/S 期。以 7.5 nmol/L 的 3-HK 处理 Jurkat 细胞 24、48、72 h 后, 细胞生存率分别降低约 10%、31%、40%。3-HK 处理过的细胞用吖啶黄/溴化乙锭染色, 显示染色质凝聚和 DNA 断裂。将从该细胞提取的 DNA 做琼脂凝胶电泳分析, 绘制的 DNA 标记图像进一步证实了上述

结果。K562 细胞用 7.5、15、30 nmol/L 的 3-HK 处理, 分别引起 25%、45%、65% 的细胞凋亡。25~50 μmol/L 外源性鸟嘧啶核苷或脱氧鸟嘧啶核苷加至 3-HK 处理的培养细胞中, 能恢复 DNA 的生物合成, 使释放性细胞阻滞于 G₁/S 期检验点, 以及减少由药物引起的凋亡细胞死亡。3-HK 和另一新成分能诱导 HL-60、NB4、K562 细胞的分化和凋亡^[62-63], 3-HK 经由细胞周期静止于 G₁ 期诱导甲状腺癌 Thr. C1. P133 细胞系凋亡^[64]。3-HK 还诱导 K562 巨核细胞分化^[65]。

64.3 披针叶茛菪花^[66]

披针叶茛菪花 *Wikstroemia lanceolata* Merr. 系灌木, 产中国台湾。从其茎和根分得2个新的木脂素 (-)-aptosimon (1) 和 (-)-diassamin-di-γ-lactone (2), 并 22 个已知化合物。其中 (+)-扁柏脂素 (hinokinin, 6)、2, 6-二甲氧基-对苯醌 (17) 和 1α, 7α, 10α H 愈创木-4, 11-二烯-3-酮 (24) 对 P-388 和 HT-29 肿瘤细胞系具有明显的细胞毒活性, EC₅₀ < 4.0 μg/mL。

65 榆科 Ulmaceae

65.1 假玉桂^[67]

假玉桂 *Celtis philippinensis* Bl. 又名菲律宾朴树, 系乔木或灌木, 分布于热带非洲、亚洲和澳大利亚。以细胞毒成分检测为导向, 从其树枝的氯仿提取物分离 2 个三萜酯 3β-trans-sinapoyloxy-lup-20 (29)-en-28-ol 和 3β-trans-feruloyloxy-16β-hydroxy-lup-20(29)-ene, 同时分得 5 个已知三萜 3β-O-(E)-阿魏酰桦木醇、3β-O-(E)-香豆酰桦木醇、桦木醇、20-epibryonolic acid 和熊果酸。评价了全部分离物对几种人癌细胞系的细胞毒活性。

65.2 榆属

榆属 *Ulmus* L. 植物约 40 种, 分布于欧洲、亚洲和美洲, 中国约 23 种。

65.2.1 黑榆^[68-72]

黑榆 *U. davidiana* Planch. 系乔木, 中国产辽、冀、晋、豫、陕等省, 朝鲜、日本也有分布。从该植物分离和经 SDS-PAGE 鉴定的糖蛋白 (UdG) 具强的氧自由基清除活性。黑榆糖蛋白 100 μg/mL 对蛋白激酶 Cα 易位、NF-κB DNA 结合活性、NO 产生和 TPA (61.68 ng/mL) 刺激 NIH/3T3 细胞凋亡具抑制作用^[68]。胸腺嘧啶核苷摄入分析显示, 自其乙醇提取物分离的黑榆糖蛋白 G-120 (UdG-120) 具抗肿瘤活性, 明显抑制 MCF-7 细胞的增殖^[69]。

MTT 法、台盼蓝排除试验表明,UdG-120 介导的抑制 DNA 合成的作用是通过抑制细胞生长,而非是细胞毒作用而产生的。碘化丙锭染色法和 DNA 分析提示,UdG-120 诱导 MCF-7 细胞凋亡,于 100 $\mu\text{g/mL}$ 完全抑制 NF- κB 与 DNA 的结合,并增加 I- κB α 的胞质水平;增加 c-Jun、Fra-1 和 Fra-2 的表达而不影响 c-Fos 表达。自黑榆茎分离的相对分子质量为 1.16×10^5 的糖蛋白于 0.01%、0.02%,对用 20 mg/kg DMH 诱发的 ICR 小鼠结肠异常隐窝灶形成的频率有抑制作用^[70];明显减少 A/J 小鼠结肠炎介导的结肠直肠癌的发病率和复发率,具有化学预防作用^[71]。

日本黑榆 *U. davidiana* var. *japonica* 甲醇提取物及其提取部位,对鸡尿囊膜血管发生显示强烈的抑制活性,且与剂量相关^[72]。

65.2.2 白榆^[73-74]

白榆 *U. pumila* L. 系乔木,中国东北、华北、西北和西南地区广布。从其根皮首次分得 2 个倍半萜 mansonone E、F (1,2)。对人肿瘤细胞的体外抗增殖实验显示^[73]:化合物 1 对 HeLa、恶性黑色素瘤(A375-S2)、MCF-7 和组织细胞淋巴瘤(U937)较化合物 2 显示更强的细胞毒活性。化合物 1 能诱导 HeLa 细胞 DNA 寡核小体断裂,激活胱天蛋白酶-3,伴胱天蛋白酶激活的脱氧核糖核酸酶抑制剂降解,抗凋亡线粒体蛋白 Bcl-2 和 Bcl-xL 表达下调,原凋亡蛋白 Bax 上调。还从根皮分离和鉴定了 3 个新三萜:ulmudiol、dehydroulmudiol 和 ulmestone,并 6 个已知三萜^[74]。

参考文献

- [1] Ma L, Xia C M, Li J, et al. Daturametelins H, I and J: three new withanolide glycosides from *Datura metel* L. [J]. Chem Biodivers, 2006, 3(2): 180-186.
- [2] Pan Y, Wang X, Hu X. Cytotoxic withanolides from the flowers of *Datura metel* [J]. J Nat Prod, 2007, 70(7): 1127-1132.
- [3] Magalhaes H I, Veras M L, Torres M R, et al. In-vitro and in-vivo antitumour activity of physalins B and D from *Physalis angulata* [J]. J Pharm Pharmacol, 2006, 58(2): 235-241.
- [4] Kuo P C, Kuo T H, Damu A G, et al. Physanolide A, a novel skeleton steroid, and other cytotoxic principles from *Physalis angulata* [J]. Org Lett, 2006, 8(14): 2953-2956.
- [5] Damu A G, Kuo P C, Su C R, et al. Isolation, structures, and structure-cytotoxic activity relationships of withanolides and physalins from *Physalis angulata* L. [J]. J Nat Prod, 2007, 70(7): 1146-1152.
- [6] He Q P, Ma L, Luo J Y, et al. Cytotoxic withanolides from *Physalis angulata* [J]. Chem Biodivers, 2007, 4(3): 443-449.
- [7] Lee S W, Pan M H, Chen C M, et al. Withangulatin I, a new cytotoxic withanolide from *Physalis angulata* [J]. Chem Pharm Bull, 2008, 56(2): 234-236.
- [8] Lee C C, Houghton P. Cytotoxicity of plants from Malaysia and Thailand used traditionally to treat cancer [J]. J Ethnopharmacol, 2005, 100(3): 237-243.
- [9] Vieira A T, Pinho V, Lepsch L B, et al. Mechanisms of the anti-inflammatory effects of the natural secosteroids physalins in a model of intestinal ischaemia and reperfusion injury [J]. Br J Pharmacol, 2005, 146(2): 244-251.
- [10] Sun L X, Fu W W, Ren J, et al. Cytotoxic constituents from *Solanum lyratum* [J]. Arch Pharm Res, 2006, 29(2): 135-139.
- [11] Sun L X, Fu W W, Li W, et al. Diosgenin glucuronides from *Solanum lyratum* and their cytotoxicity against tumor cell lines [J]. Z Naturforsch C, 2006, 61(3/4): 171-176.
- [12] Zhou X, He X, Wang G, et al. Steroidal saponins from *Solanum nigrum* [J]. J Nat Prod, 2006, 69(8): 1158-1163.
- [13] Lin H M, Tseng H C, Wang C J, et al. Induction of autophagy and apoptosis by the extract of *Solanum nigrum* L. in HepG2 cells [J]. J Agric Food Chem, 2007, 55(9): 3620-3628.
- [14] Jeong J B, Jeong H J, Park J H, et al. Cancer-preventive peptide lunasin from *Solanum nigrum* L. inhibits acetylation of core histones H3 and H4 and phosphorylation of retinoblastoma protein (Rb.) [J]. J Agric Food Chem, 2007, 55(26): 10707-10713.
- [15] Ji Y B, Gao S Y, Ji C F, et al. Induction of apoptosis in HepG2 cells by solanine and Bcl-2 protein [J]. J Ethnopharmacol, 2008, 115(2): 194-202.
- [16] Reddivari L, Vanamala J, Chintharlapalli S, et al. Anthocyanin fraction from potato extracts is cytotoxic to prostate cancer cells through activation of caspase-dependent and caspase-independent pathways [J]. Carcinogenesis, 2007, 28(10): 2227-2235.
- [17] Cesari A, Falcinelli A L, Mendieta J R, et al. Potato aspartic proteases (StAPs) exert cytotoxic activity on bovine and human spermatozoa [J]. Fertil Steril, 2007, 88(4 Suppl): 1248-1255.
- [18] Vijayan P, Vijayaraj P, Setty P H, et al. The cytotoxic activity of the total alkaloids isolated from different parts of *Solanum pseudocapsicum* [J]. Biol Pharm Bull, 2004, 27(4): 528-530.
- [19] Hsieh P W, Huang Z Y, Chen H I, et al. Cytotoxic withanolides from *Tubocapsicum anomalum* [J]. J Nat Prod, 2007, 70(5): 747-753.
- [20] Chang H C, Chang F R, Wang Y C, et al. A bioactive withanolide tubocapsanolide A inhibits proliferation of human

- lung cancer cells via repressing Skp2 expression [J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(5): 1572-1578.
- [21] Winters M. Ancient medicine, modern use: *Withania somnifera* and its potential role in integrative oncology [J]. *Altern Med Rev*, 2006, 11(4): 269-277.
- [22] Davis L, Kuttan G. Effect of *Withania somnifera* on cytotoxic T lymphocyte activity [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2002, 21(1): 115-118.
- [23] Kaileh M, Berghe W V, Boone E, et al. Screening of indigenous Palestinian medicinal plants for potential anti-inflammatory and cytotoxic activity [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 113(3): 510-516.
- [24] Fang L, Chai H B, Castillo J J, et al. Cytotoxic constituents of *Brachistus stramonifolius* [J]. *Phytother Res*, 2003, 17(5): 520-523.
- [25] Chen W, Tang W, Lou L, et al. Pregnane, coumarin and lupane derivatives and cytotoxic constituents from *Helicteres angustifolia* [J]. *Phytochemistry*, 2006, 67(10): 1041-1047.
- [26] Pan M H, Chen C M, Lee S W, et al. Cytotoxic triterpenoids from the root bark of *Helicteres angustifolia* [J]. *Chem Biodivers*, 2008, 5(4): 565-574.
- [27] Chin Y W, Jones W P, Rachman I, et al. Cytotoxic lignans from the stems of *Helicteres hirsuta* collected in Indonesia [J]. *Phytother Res*, 2006, 20(1): 62-65.
- [28] Fontenot K, Naragoni S, Claville M, et al. Characterization of Bizzy Nut extracts in estrogen-responsive MCF-7 breast cancer cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2007, 220(1): 25-32.
- [29] Ramljak D, Romanczyk L J, Metheny-Barlow L J, et al. Pentameric procyanidin from *Theobrom cacao* selectively inhibits growth of human breast cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(4): 537-546.
- [30] Teles H L, Hemery J P, Pauletit P M, et al. Cytotoxic lignans from the stems of *Styrax camporum* Styracaceae [J]. *Nat Prod Res*, 2005, 19(4): 319-323.
- [31] Li Q L, Li B G, Qi H Y, et al. Four new benzofurans from seeds of *Styrax perkinsiae* [J]. *Planta Med*, 2005, 71(9): 847-851.
- [32] Tang M, Shen D, Hu Y, et al. Cytotoxic triterpenoid saponins from *Symplocos chinensis* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(12): 1969-1974.
- [33] Fu G M, Wang Y H, Gao S, et al. Five new cytotoxic triterpenoid saponins from the roots of *Symplocos chinensis* [J]. *Planta Med*, 2005, 71(7): 666-672.
- [34] Fu G, Liu Y, Yu S, et al. Cytotoxic oxygenated triterpenoid saponins from *Symplocos chinensis* [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(12): 1680-1686.
- [35] Yokosuka A, Mimaki Y, Sashida Y. Spirostanol saponins from the rhizomes of *Tacca chantrieri* and their cytotoxic activity [J]. *Phytochemistry*, 2002, 61(1): 73-78.
- [36] Yokosuka A, Mimaki Y, Sashida Y. Steroidal and pregnane glycosides from the rhizomes of *Tacca chantrieri* [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(9): 1293-1298.
- [37] Yokosuka A, Mimaki Y. New glycosides from the rhizomes of *Tacca chantrieri* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2007, 55(2): 273-279.
- [38] Yokosuka A, Mimaki Y, Sakagami H, et al. New diarylheptanoids and diarylheptanoid glucosides from the rhizomes of *Tacca chantrieri* and their cytotoxic activity [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(3): 283-289.
- [39] Fukushima M, Fukamiya N, Okano M, et al. Cytotoxicity of non-alkaloidal taxane diterpenes from *Taxus chinensis* against a paclitaxel-resistant cell line [J]. *Cancer Lett*, 2000, 158(2): 151-154.
- [40] Xia Z H, Peng L Y, Zhao Y, et al. Two new taxoids from *Taxus chinensis* [J]. *Chem Biodivers*, 2005, 2(10): 1316-1319.
- [41] Bai J, Kitabatake M, Toyozumi K, et al. Production of biologically active taxoids by a callus culture of *Taxus cuspidata* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(1): 58-63.
- [42] Dai J, Bai J, Hasegawa T, et al. A new taxoid from a callus culture of *Taxus cuspidata* as an MDR reversal agent [J]. *Chem Pharm Bull*, 2006, 54(3): 306-309.
- [43] Shen Y C, Pan Y L, Lo K L, et al. New taxane diterpenoids from Taiwanese *Taxus sumatrana* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2003, 51(7): 867-869.
- [44] Shen Y C, Cheng K C, Lin Y C, et al. Three new taxane diterpenoids from *Taxus sumatrana* [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(1): 90-93.
- [45] Shen Y C, Wang S S, Chien C T, et al. Tasumatrols U-Z, taxane diterpene esters from *Taxus sumatrana* [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(4): 576-580.
- [46] Prasain J K, Stefanowicz P, Kiyota T, et al. Taxines from the needles of *Taxus wallichiana* [J]. *Phytochemistry*, 2001, 58(8): 1167-1170.
- [47] Chattopadhyay S K, Pal A, Maulik P R, et al. Taxoid from the needles of the Himalayan yew *Taxus wallichiana* with cytotoxic and immunomodulatory activities [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(9): 2446-2449.
- [48] Banskota A H, Usia T, Tezuka Y, et al. Three new C-14 oxygenated taxanes from the wood of *Taxus yunnanensis* [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(11): 1700-1702.
- [49] Kofujita H, Ota M, Takahashi K, et al. A diterpene quinone from the bark of *Cryptomeria japonica* [J]. *Phytochemistry*, 2002, 61(8): 895-898.
- [50] Yoshikawa K, Tanaka T, Umeyama A, et al. Three abietane diterpenes and two diterpenes incorporated sesquiterpenes from the bark of *Cryptomeria japonica* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2006, 54(3): 315-319.
- [51] Yoshikawa K, Suzuki K, Umeyama A, et al. Abietane diterpenoids from the bark of *Cryptomeria japonica* [J].

- Chem Pharm Bull, 2006, 54(4): 574-578.
- [52] Chang S T, Wang S Y, Wu C L, et al. Cytotoxicity of extractives from *Taiwania cryptomerioides* heartwood [J]. Phytochemistry, 2000, 55(2): 227-232.
- [53] Chang C I, Chang J Y, Kuo C C, et al. Four new 6-nor-5 (6 → 7) abeo-abietane type diterpenes and antitumoral cytotoxic diterpene constituents from the bark of *Taiwania cryptomerioides* [J]. Planta Med, 2005, 71(1): 72-76.
- [54] Zhan Z J, Fan C Q, Ding J, et al. Novel diterpenoids with potent inhibitory activity against endothelium cell HMEC and cytotoxic activities from a well-known TCM plant *Daphne genkwa* [J]. Bioorg Med Chem, 2005, 13(3): 645-655.
- [55] Zheng W, Gao X, Chen C, et al. Total flavonoids of *Daphne genkwa* root significantly inhibit the growth and metastasis of Lewis lung carcinoma in C57BL6 mice [J]. Int Immunopharmacol, 2007, 7(2): 117-127.
- [56] Zheng W, Gao X, Gu Q, et al. Antitumor activity of daphnodorins from *Daphne genkwa* roots [J]. Int Immunopharmacol, 2007, 7(2): 128-134.
- [57] Park B Y, Min B S, Ahn K S, et al. Daphnane diterpene esters isolated from flower buds of *Daphne genkwa* induce apoptosis in human myelocytic HL-60 cells and suppress tumor growth in Lewis lung carcinoma (LLC)-inoculated mouse mode [J]. J Ethnopharmacol, 2007, 111(3): 496-503.
- [58] Park B Y, Oh S R, Aha K S, et al. (-)-Syringaresinol inhibits proliferation of human promyelocytic HL-60 leukemia cells via G1 arrest and apoptosis [J]. Int Immunopharmacol, 2008, 8(7): 967-973.
- [59] Zhang W, Zhang W D, Liu R H, et al. Two new chemical constituents from *Daphne ordora* Thunb. var. *marginata* [J]. Nat Prod Res, 2006, 20(14): 1290-1294.
- [60] Sadeghi H, Yazdanparast R. Effect of *Dendrostellera lessertii* on the intracellular alkaline phosphatase activity of four human cancer cell line [J]. J Ethnopharmacol, 2003, 86(1): 11-14.
- [61] Moosavi M A, Yazdanparast R, Sanati M H. The cytotoxic and anti-proliferation effects of 3-hydrogenkwadaphnin in K562 and jurkat cells is reduced by guanosine [J]. Biochem Mol Biol, 2005, 38(4): 391-398.
- [62] Yazdanparast R, Moosavi M A, Mahdavi M, et al. 3-Hydrogenkwadaphnin from *Dendrostellera lessertii* induces differentiation and apoptosis in HL-60 cells [J]. Planta Med, 2005, 71(12): 1112-1117.
- [63] Yazdanparast R, Mahdavi M, Moosavi M A. Induction of differentiation and apoptosis in three human leukemia cell lines by a new compound from *Dendrostellera lessertii* [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2006, 38(8): 477-483.
- [64] Nowrouzi A, Yazdanparast R. G1 phase arrest and apoptosis induction in human thyroid cancer cell line Thr. C1. PI33 by 3-hydrogenkwadaphnin isolated from *Dendrostellera lessertii* [J]. Iran Biomed J, 2007, 11(4): 215-221.
- [65] Meshkini A, Yazdanparast R. Induction of megakaryocytic differentiation in chronic myelogenous leukemia cell K562 by 3-hydrogenkwadaphnin [J]. J Biochem Mol Biol, 2007, 40(6): 944-951.
- [66] Lin R W, Tsai I L, Duh C Y, et al. New lignans and cytotoxic constituents from *Wikstroemia lanceolata* [J]. Planta Med, 2004, 70(3): 234-238.
- [67] Hwang B Y, Chai H B, Kardono L B, et al. Cytotoxic triterpenes from the twigs of *Celtis philippinensis* [J]. Phytochemistry, 2003, 62(2): 197-201.
- [68] Lee S J, Heo K S, Oh P S, et al. Glycoprotein isolated from *Ulmus davidiana* Nakai inhibits TPA-induced apoptosis through nuclear factor-kappa B in NIH/3T3 cells [J]. Toxicol Lett, 2004, 146(2): 159-174.
- [69] Lee J C, Lee K Y, Son Y O, et al. Plant-originated glycoprotein, G-120, inhibits the growth of MCF-7 cells and induces their apoptosis [J]. Food Chem Toxicol, 2005, 43(6): 961-968.
- [70] Lee S J, Lim K T. Inhibitory effect of phytylglycoprotein on tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 at initiation stage of colon cancer in 1, 2-dimethylhydrazine-treated ICR mice [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2007, 225(2): 198-205.
- [71] Lee S J, Lim K T. Chemopreventive effect of plant originated glycoprotein on colitis-mediated colorectal cancer in A/J mice [J]. J Biomed Sci, 2008, 15(1): 111-121.
- [72] Jung H J, Jeon H J, Lim E J, et al. Anti-angiogenic activity of the methanol extract and its fractions of *Ulmus davidiana* var. *japonica* [J]. J Ethnopharmacol, 2007, 112(2): 406-409.
- [73] Wang D, Xia M, Cui Z, et al. Cytotoxic effects of mansonone E and F isolated from *Ulmus pumila* [J]. Biol Pharm Bull, 2004, 27(7): 1025-1030.
- [74] Wang D, Xia M, Cui Z. New triterpenoids isolated from the root bark of *Ulmus pumila* [J]. Chem Pharm Bull, 2006, 54(6): 775-778.

(收稿日期 2008-08-16)

本刊启事

本刊入编“中国核心期刊(遴选)数据库”和“CNKI 中国期刊全文数据库”,作者著作权使用费与本刊稿酬一次性给付,不再另行发放。作者如不同意将文章入编上述数据库,投稿时敬请说明,我们将另行处理。

《现代药物与临床》编辑部