

## 番荔枝科植物细胞毒成分的研究概况VIII

顾关云<sup>1,2</sup>, 蒋 昱<sup>1</sup>

(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:** 番荔枝科植物因其特异性成分乙酰精宁 (acetogenins) 具有低毒、高效、广谱的生物活性和药理作用而备受关注, 且该科植物资源十分丰富。续报近年来番荔枝科植物细胞毒成分的研究概况, 介绍番荔枝属、依兰属、哥纳香属、野独活属、暗罗属、紫玉盘属、木瓣属等 30 余种植物的具细胞毒活性的乙酰精宁、苯乙烯内酯等化学成分及其药理活性研究进展。

**关键词:** 番荔枝科; 乙酰精宁; 苯乙烯内酯; 细胞毒; 抗肿瘤

**中图分类号:** R282.71; R979.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-5515(2010)04-0252-10

### Advances in research of cytotoxic chemical constituents of Annonaceae plants

GU Guan-yun<sup>1,2</sup>, JIANG Yu<sup>1</sup>

(1. Shanghai Medical College, Fu Dan University, Shanghai 200032, China;

2. Nuskin (China) Daily-Use & Health Products Co., Ltd., Shanghai 201203, China)

**Abstract:** Annonaceae plant is attracting more and more attention. Acetogenins is a specific component in Annonaceae plant. It is safe and efficient, with wide range of biological activities and pharmacological effects. In addition, the plant source is very rich in nature. This paper continues to give brief introduction to research of cytotoxic chemical constituents of Annonaceae plants. In this paper, chemical constituents such as acetogenins and styrene lactone and their pharmacological effects in more than 30 genera were studied, including *Annona*, *Cananga*, *Goniothalamus*, *Miliusa*, *Polyalthia*, *Uvaria*, and *Xylopia*.

**Key words:** Annonaceae; acetogenins; styrene lactone; cytotoxicity; anti-tumor

番荔枝科 (Annonaceae) 有 120 余属、2 100 余种植物, 分布于热带、亚热带地区, 资源十分丰富。该科植物因其特异性成分乙酰精宁 (acetogenins) 具有低毒、高效、广谱的生物活性和药理作用而备受关注。番荔枝科植物除含有乙酰精宁外, 还含有环肽类、苯乙烯内酯类、庚烯类、C-苄双氢查耳酮类、苄异喹啉生物碱类化合物<sup>[1-2]</sup>。对该科番荔枝属、依兰属、哥纳香属、野独活属、暗罗属、紫玉盘属、木瓣属等 30 余种植物的具细胞毒活性的乙酰精宁、苯乙烯内酯等化学成分及其药理活性研究进展进行综述。

### 1 番荔枝属

#### 1.1 毛叶番荔枝

Wele<sup>[3]</sup>等从毛叶番荔枝 *Annona cherimolia* Mill. 种子甲醇提取物分得新的环庚肽 cherimolacyclopep-

tide C。该化合物对 KB 细胞显示强的细胞毒活性, IC<sub>50</sub> 为 0.072 μmol/L。在生物分析指导下还分得具有细胞毒活性的新的环肽 cherimola-cyclopeptide E 和 F<sup>[4]</sup>。Martinez-Vazquez 等<sup>[5]</sup>从该植物根中分得已知的具细胞毒活性的四氢原小檗碱型生物碱 corytenchine 和 isocoreximine。Garcia-Aguirre 等<sup>[6]</sup>检测从毛叶番荔枝种子中提取的 3 个乙酰精宁异构体对小鼠潜在的基因毒和细胞毒活性。结果显示, 与对照组比较, 这 3 个化合物能诱导嗜多染红细胞微核率明显增加, 但作用显著小于柔红霉素。测定嗜多染红细胞与正染红细胞比例, 发现上述 3 个乙酰精宁异构体诱导的抑制作用与柔红霉素的十分相似。此外, 通过 3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide 试验, 检测这 3 个化合物对正常小鼠成纤维细胞系和人结肠癌细胞系的细胞毒活性, 结果成纤维细胞存活率非常显著地降低,

与恶性细胞的减少相当。这是首次报道乙酰精宁异构体具体内基因毒性，并证实对培养细胞具有潜在的细胞毒性。

### 1.2 厚花番荔枝

巴西产厚花番荔枝 *A. crassiflora* Mart. 在民间广泛用于治疗腹泻、风湿、梅毒等疾病。采用小鼠微核试验检测该植物叶乙醇提取物的致突变、抗突变和细胞毒作用。在致突变测定中，与溶剂对照组比较，经乙醇提取物 10、20、50、100、160 mg/kg 分别处理后，小鼠嗜多染红细胞微核率未明显增加，表明该提取物无致突变性。在抗突变测定中，与阳性对照组比较，除乙醇提取物 10 mg/kg 与丝裂霉素 C 4 mg/kg 合并给药组外，嗜多染红细胞暴露给乙醇提取物 50、100、160 mg/kg 24、48 h 后，均明显地降低该细胞的微核率，表明乙醇提取物具抗突变活性。该提取物 100 mg/kg 与丝裂霉素 C 4 mg/kg 合用，显著增加提取物的细胞毒活性 ( $P < 0.01$ ) [7]。

### 1.3 多形叶番荔枝

研究从多形叶番荔枝(拟) *A. diversifolia* Saff. 种子中分离的 2 个乙酰精宁类化合物 laherradurin 和 cherimolin-2 体外对 HeLa、SW-480 细胞系的细胞毒活性与体内对无胸腺 HeLa、SW-480 荷瘤小鼠的抗增殖作用之间的关系，以  $IC_{50}$  值进行比较。体外实验结果显示，2 个化合物对 2 个癌细胞系均显示抑制活性，laherradurin 活性更强。体内实验结果显示，laherradurin 能减小 HeLa 肿瘤的体积，影响 SW-480 肿瘤的发育，cherimolin-2 对 HeLa 肿瘤有作用。这些结果与对照药阿霉素相似 [8]。

### 1.4 圆滑番荔枝

生长于美洲和亚洲热带地区的圆滑番荔枝 *A. glabra* L.，传统用于治疗肿瘤等疾患。研究该植物叶、果浆和种子乙醇提取物对白血病细胞系的作用。结果提取物对正常人淋巴细胞无细胞毒性；而对药物敏感的 (CEM) 和多药耐药的 (CEM/VLB) 白血病细胞系具有高度的细胞毒活性，种子提取物的细胞毒活性强于叶和果浆提取物，但低于阿霉素。种子提取物剂量相关地增加亚  $G_0/G_1$  和  $G_0/G_1$  期 CEM 细胞系和 CEM/VLB 细胞系数。种子提取物诱导 CEM 和 CEM/VLB 细胞凋亡和坏死，且呈质量浓度相关；增加细胞中柔红霉素累积，表明其具有竞争性结合 P-糖蛋白的能力和逆转耐药的作用；也可上调 CEM 和 CEM/VLB 细胞中细胞周期蛋白激酶抑制剂 (WAF1/p21)，这有助于细胞停滞

在  $G_0/G_1$  期。结果支持圆滑番荔枝的传统应用 [9]。

### 1.5 下白番荔枝

以对人乳腺癌 MCF-7 细胞系的致死率为指标，对亚马逊和大西洋热带雨林中 74 科 351 种植物 1 220 个提取物的细胞毒活性进行体外筛选，所试提取物的质量浓度均为 100 ng/mL。结果仅番荔枝科等 7 种植物 11 个水或有机溶剂提取物具有癌细胞致死活性，其中下白番荔枝(拟) *A. hypoglauca* Mart. 提取物对 MCF-7 细胞显示最高的致死活性 [10]。

### 1.6 山番荔枝

山番荔枝 *A. montana* Macf. 又名山刺番荔枝，原产美洲热带和西印度群岛。先后从该植物种子中分离和鉴定了 15 个新的单四氢呋喃乙酰精宁类化合物 montalicens A~E, cisannoreticuin, montalicens F、I、J, montacin, cis-montacin, montalicens G、H, monlicins A、B。同时分得 15 个已知的乙酰精宁。新的乙酰精宁对人卵巢癌 1A9、肝癌 HepG<sub>2</sub> 细胞系显示中等或强的选择性细胞毒活性；在  $Ca^{2+}$  存在下，montacin 和 cis-montacin 对 1A9 细胞系、PTX 亚系的细胞毒增加至 3~10 倍 [11-13]。

### 1.7 番荔枝

Pardhasaradhi 等 [14] 用人肿瘤细胞系，对番荔枝 *A. squamosa* L. 脱脂种子有机溶剂和水提取物进行抗肿瘤试验。结果表明，提取物能诱导 MCF-7、K-562 癌细胞凋亡，使它们出现细胞核固缩、DNA 断裂；诱导活性氧的产生及胞内谷胱甘肽水平降低；膜联蛋白-V 染色显示 Bcl-2 下调、PS 外化，提示提取物诱导 MCF-7、K-562 细胞凋亡经由氧化应激途径。而经处理的 COLO-205 细胞仅显示 PS 外化，活性氧和谷胱甘肽水平未发生改变，故番荔枝提取物不能诱导 COLO-205 细胞凋亡，表明提取物选择性诱导癌细胞凋亡。Mukhlesur 等 [15] 从番荔枝种子提取物分得的 annotemoyin-1、annotemoyin-2、squamocin 和胆固醇吡喃葡萄糖苷，具有明显的抗菌和细胞毒活性。Liaw 等 [16] 自该植物种子提取物中分离和鉴定了 8 个新的单四氢呋喃乙酰精宁 squafosacins B、C、D、F, squadiolins A、B、C, cis-annotemoyin-1；还分得 8 个已知的乙酰精宁。Squadiolins A、B 对人肝癌 HepG<sub>2</sub> 细胞显示细胞毒活性，对人 MDA-MB-231 乳癌细胞显示强的细胞毒活性。Squafosacin B 对人 HepG<sub>2</sub>、3B 肝癌、MCF-7 乳癌细胞也具明显的细胞毒活性。Yang 等 [17] 从该植物种子 95%乙醇提取物中分离和鉴定的 2 个新的

乙酰精宁 squamostanin A、squamostanin B, 在 MTT 法检测中显示细胞毒活性。

## 2 泡泡属

### 2.1 泡泡

泡泡 *Asimina triloba* (L.) Dunal 系小乔木, 原产美洲东北部, 果可食, 被称为“印第安香蕉”。美国 Purdue 大学研究室从 3 500 种高等植物提取物中筛选抗肿瘤生物活性化合物时, 发现泡泡的活性最强<sup>[18]</sup>。采用海虾致死生物分析方法, 从泡泡中分离的乙酰精宁超过 50 个。Kim 等<sup>[19]</sup>以生物活性为指导, 从泡泡种子分得新的乙酰精宁 asimitrin (1) 和 4-hydroxytrilobin (2)。化合物 1 系邻环-羟基化双-四氢呋喃乙酰精宁, 化合物 2 具 2 个侧羟基和 4-羟基  $\alpha$ ,  $\beta$ -不饱和  $\gamma$ -内酯的邻双-四氢呋喃乙酰精宁。化合物 1 和 2 显示选择性细胞毒活性, 对前列腺腺癌 PC-3、结肠腺癌 HT-29 细胞系的活性比阿霉素强 100~10 000 倍。Pomper 等<sup>[20]</sup>的研究表明, 泡泡成熟果实的生物量大, asimicin 等活性成分的量较高, 宜作提取乙酰精宁的资源。

## 3 依兰属

### 3.1 依兰

依兰 *Cananga odorata* (Lamk) Hook.f.et Thoms. 原产于缅甸、印尼、马来西亚、菲律宾等国, 现广布于世界热带地区, 中国粤、桂、闽、川、滇、台等省区有栽培。从其鲜花中提取的挥发油称依兰油, 是世界上最名贵的天然香料和定香料。Rahman 等<sup>[21]</sup>从依兰茎皮中分得细胞毒活性成分 *O*-methylmoschatolne、3,4-dihydroxybenzoic acid、liriodenine, 这些化合物也具抗菌、抗真菌活性。Kluza 等<sup>[22]</sup>从该植物茎皮提取物中分得 2,7-萘啶型生物碱 sampangine, 该生物碱具诱导白血病 HL-60 细胞凋亡<sup>[23]</sup>、抗真菌和抗分枝杆菌活性。在体外实验中, sampangine 对恶性疟原虫显示抗疟活性, 对人恶性黑色素瘤细胞显示细胞毒活性。该化合物是一种前细胞凋亡剂 (pro-apoptotic agent), 但其导致细胞凋亡的途径还未阐明。Sampangine 分子中含有亚氨基醌部分 (iminoquinon moiety) 具有潜在的氧化剂功能, 用其处理 HL-60 细胞 48 h 能产生大量的氧化爆发; 实时流式细胞术测定显示, 活性氧物质 (ROS) 在 sampangine 加入后几分钟内迅速产生, 但活性氧可被抗氧化剂 *N*-乙酰半胱氨酸、维生素 C 和维生素

E 消除, 且 sampangine 的前细胞凋亡活性被抑制。Sampangine 诱导活性氧的产生与细胞周期紊乱和线粒体更迭有关。

从依兰果实中分得的新 quaiipyrene 倍半萜生物碱 cananodine 和 2 个新的桉叶烷型倍半萜 cryptomeridiol-11- $\alpha$ -*L*-rhamnoside、 $\gamma$ -eudesmol-11- $\alpha$ -*L*-rhamnoside, 对 2 个人肝癌细胞系具细胞毒活性<sup>[24]</sup>。该植物根皮 50%乙醇提取物对雄性 SD 大鼠显示精子毒作用, 其活性成分系相对分子质量为 52 000 的蛋白质<sup>[25]</sup>。

## 4 杜盖木属

### 4.1 糠秕杜盖木

对糠秕杜盖木 *Duguetia furfuracea* (A.st.-Hil.) Benth & Hook.f.地下茎皮提取物生物碱部位及从中分离的 5 个生物碱, 进行了抗肿瘤、杀锥虫、杀利什曼原虫研究。结果 dicentrinone 显示弱的细胞毒活性, 但具最强的杀利什曼原虫活性,  $IC_{50}$  为 0.01  $\mu$ mol/L。对所试验的各个细胞系, duguetine 和 duguetine  $\beta$ -*N*-oxide 具有相当强的抗肿瘤活性。Duguetine 对锥虫鞭毛体的活性较其他生物碱更强,  $IC_{50}$  为 9.32  $\mu$ mol/L<sup>[26]</sup>。

### 4.2 *D. glabriuscula*

从杜盖木属植物 *D.glabriuscula* R.E.Fries 中分得 7 个对人喉癌 Hep2 细胞系具细胞毒活性的化合物。其中  $\beta$ -谷甾醇的细胞毒活性与顺铂相当; 别香树烷-10,14-二醇明显抑制 Hep2 细胞的生长,  $IC_{50}$  < 25  $\mu$ g/mL; 化合物 polycarpol 显示边缘细胞毒活性<sup>[27]</sup>。

### 4.3 厚花杜盖木

以生物分析为导向, 从厚花杜盖木 *D.hadrantha* (Diels) R.E.Fries 中分得 2 个新的 4,5-dioxo-1-azaa-*porphino*ids 型生物碱 hadranthine A (1) 和 hadranthine B (2), 及 3 个已知生物碱 imbiline-1 (3)、sampangine (4)、3-methoxysampangine (5)。化合物 1、4、5 具体外抗恶性疟原虫活性; 化合物 2 对人肿瘤 SK-MEL、KB、BT-549、SK-OV-3 细胞系显示选择性细胞毒活性,  $IC_{50}$  为 3~6  $\mu$ g/mL; 化合物 4 对人恶性黑色素瘤也具细胞毒活性,  $IC_{50}$  为 0.37  $\mu$ g/mL, 还具有抑制细胞凝集作用,  $MIC$  < 0.15  $\mu$ g/mL<sup>[28]</sup>。

### 4.4 香杜盖木

美国国立癌症研究所对植物提取物进行筛选发现, 香杜盖木 *D.odorata* (Diels) J.F.Mecbr.对  $G_2$

DNA 损伤检测点 (checkpoint) 具强的抑制能力。以生物活性为指导,分得的 oliveroline 系该植物对  $G_2$  检测点产生抑制活性的应答成分。还分离和鉴定了新的生物碱 *N*-methylguatterine<sup>[29]</sup>。

## 5 *Ellipeiopsis* 属

从该属植物 *E. cherrevensis* R.E.Fries 地上部分分得一新的天然 *C*-苄基化查耳酮: 2',4'-二羟基-3'-(2-羟苄基)-6'-甲氧基查耳酮 (1)<sup>[30]</sup>; 2 个黄酮类化合物银椴苷 (tiliroside)、山柰酚-3-*O*-芸香苷; 1 个氧阿朴菲生物碱 lanuginosine; 2 个已知的多氧代的环己烯衍生物 ferrudiol、zeylenol 及新同系物 ellipeiopsol A~D<sup>[31]</sup>。化合物 1 对人小细胞肺癌 NCI-H187、表皮样癌 KB、乳腺癌 BC 细胞系显示细胞毒活性,  $IC_{50}$  分别为 1.40、5.31、13.92  $\mu\text{g/mL}$ ; 也具抗恶性疟原虫活性,  $IC_{50}$  为 7.1  $\mu\text{g/mL}$ , 对结核杆菌的 MIC 为 25  $\text{mg/mL}$ 。

## 6 哥纳香属

哥纳香属 *Goniothalamus* (Bl.) Hook.f. et Thoms 植物普遍含有具细胞毒活性的乙酰精宁和苯乙烯内酯化合物。Goniothalamine 是哥纳香属植物合成的苯乙烯内酯衍生物, 具抗癌、抗原虫、抗菌、杀幼虫等多种生物学活性。De Fatima 等<sup>[32]</sup>研究 goniothalamine 对映异构体 R-GTM (1) 和 S-GTM (2) 对肾癌细胞的生存力、一氧化氮合酶表达、细胞凋亡和自体吞噬选择性蛋白表达的作用。结果显示, 2 个化合物对肾癌细胞均具细胞毒活性, 能降低线粒体的功能。然而这 2 个异构体对某些信号途径递质的表达或活性的影响有所不同, 化合物 1 下调细胞的 NF- $\kappa$ B 表达, 化合物 2 增加自体吞噬典型标记 LC3 表达, 表明这 2 个对映异构体对肾癌细胞的抗增殖活性涉及不同的信号途径、细胞凋亡和自体吞噬应答。Marquissolo 等<sup>[33]</sup>研究 goniothalamine 环氧化合物对 8 个癌细胞系的抗增殖活性结果显示: *ent*-isogoniothalaminoxide 活性最强, 提示 6*S*、7*R*、8*R* 绝对构型有助于增加环氧化合物的活性。Goniothalamine 还能诱导 Jurkat T 白血病细胞等多种癌细胞凋亡。Inayat-Hussain 等<sup>[34]</sup>的研究表明, goniothalamine 诱导的氧化应激、DNA 损伤和细胞凋亡经由胱天蛋白酶-2 非依赖性和 Bcl-2 非依赖性途径。

### 6.1 老挝哥纳香

老挝哥纳香 *Goniothalamus. laoticus* Finet et

Gagnep. 是泰国东北地区民间传统的强壮剂和解热剂。从该植物花的提取物中分得 10 个化合物: 桂皮酸 (1)、二氢白杨素 (2)、 $\beta$ -谷甾醇 (3)、(+)-3-acetylalcoholactone (4)、哥纳香三醇 (5)、(+)-altholactone (6)、(+)-goniofufurone (7)、9-deoxygoniopypyrone (8)、howiin A (9) 及阿朴菲生物碱(-)-降荷包牡丹碱 (10)。化合物 4~9 为苯乙烯内酯类化合物。除化合物 2、6、7 外, 其他化合物均首次从该植物中分离, 化合物 10 系首次从该属植物中分得。化合物 4~10 对 KB、BCI、NCI-H187、MCF-7 等肿瘤细胞系显示细胞毒活性,  $IC_{50}$  为 0.4~22.7  $\mu\text{g/mL}$ 。化合物 4~6、10 具抗恶性疟原虫活性,  $IC_{50}$  分别为 2.6、7.9、2.6、0.3  $\mu\text{g/mL}$ 。化合物 5、6、9、10 具抗结核杆菌活性, MIC 分别为 100、6.25、6.25、12.5  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[35]</sup>。

### 6.2 大花哥纳香

从大花哥纳香 *G. griffithii* Hook.F.Thoms 提取和分离了 3 个天然苯乙烯内酯化合物, 哥纳香素 (goniothalamine, 1)、哥纳香二醇 (goniodiol, 2)、altholactone (3)。研究化合物 1~3 对肝细胞癌细胞系 HepG<sub>2</sub>、耐药 HepG<sub>2</sub> (HepG<sub>2</sub>-R)、原代培养的正常小鼠肝细胞的细胞毒活性。结果 3 个化合物对 HepG<sub>2</sub>、HepG<sub>2</sub>-R 细胞系均具明显的细胞毒活性; 化合物 1 和 2 对正常小鼠肝细胞显示较低的毒性。形态学观察可见: 用化合物 1 和 3 处理细胞后, 出现了大量的凋亡细胞, 而在化合物 2 处理的细胞中容易发现染色体聚集在中纬线的细胞。细胞周期分析显示: 细胞周期  $G_2/M$  期的停止有助于诱导细胞凋亡和死亡。提示苯乙烯内酯化合物经结构修饰后可望作为抗癌剂的候选药物, 尤其对耐药的肿瘤<sup>[36]</sup>。

### 6.3 马来哥纳香

从马来哥纳香 *G. malayanus* Hook.f. 分离的新苯乙烯内酯衍生物 altholactone, 能诱导人 HL-60 白血病细胞凋亡<sup>[37]</sup>。使用膜联蛋白 V 或 PI 法对 altholactone 处理的 HL-60 细胞 Q 磷脂酰丝氨酸表达进行流式细胞术分析, 结果显示该化合物在 2.5~40  $\mu\text{g/mL}$  质量浓度相关地增加细胞凋亡。用抗氧化剂 *N*-乙酰半胱氨酸 1 mmol/L 预处理, 可完全消除由 altholactone 诱导的细胞凋亡, 提示 altholactone 的作用机制包括氧化应激, 该结论经荧光探针测试得到进一步证实。Jantan 等<sup>[38]</sup>研究马来哥纳香甲醇提取物对血小板活化因子与兔血小板结合的抑制作用, 结果该提取物显示拮抗活性。

## 6.4 怀特哥纳香

自怀特哥纳香 *G. wightii* Hook.f.et Thom 叶分得苯乙烯吡喃酮 5,6-二氢-6-苯乙炔基-2 吡喃酮 (即 goniothalamine) [39]。与对照组比较, 该化合物对甜菜黏虫 *Spodoptera exigua* 的食物利用、蜕皮、消化道组织有强烈的影响, 使食物消耗量和消化转换至机体物质随该化合物浓度增加而减少; 观察到甜菜黏虫幼虫出现拒食, 体质量明显降低直至蛹化。用 goniothalamine 处理的第三龄幼虫死亡率与化合物浓度相关, 浓度为  $5 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-5}$ 、 $1.5 \times 10^{-5}$ 、 $3.0 \times 10^{-5}$  时, 死亡率分别为 23%、45%、63%、100%。用 goniothalamine  $1 \times 10^{-5}$ 、 $1.5 \times 10^{-5}$  处理第七龄昆虫后, 昆虫蜕皮变态迟缓, 进入成虫数大量减少。观察该化合物对第三龄幼虫中肠超微结构的影响, 光镜下可见中肠上皮细胞严重损害。以上结果表明该化合物具有良好杀黏虫活性[40]。

## 7 野独活属

### 7.1 野独活

从野独活 *Milium balansae* Finet et Gagnep 分离和鉴定了 1 新的黄酮 miliufavol, 结构为: 8-(2-hydroxybenzyl)-5-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3,7-dimethoxy-4H-chromen-4-one, 还分得 4 个已知黄酮 ombuine、chrysosplenol B、pachypodol 和 chrysosplenol C。这些黄酮对人肿瘤 KB、HepG<sub>2</sub>、RD 细胞系显示强的细胞毒活性,  $IC_{50} < 5 \mu\text{g/mL}$  [41]。还从野独活中分得苯乙烯衍生物 3,4-二甲氧基-6-苯乙炔基-2-酮[42], 尿黑素衍生物 miliusol、miliusolide 和 miliusate 等[43]。

### 7.2 中华野独活

中华野独活 *M. sinensis* Fient et Gagnep 分布于越南, 中国产黔、桂、滇、粤等省区。在生物活性指导下, 自中华野独活叶、枝、花中分得具潜在抗癌活性的新类型成分, 即由 C<sub>18</sub> 骨架组成的系列化合物 miliusanes, 其中已知化合物 2 个 (1、2), 新的成分 20 个 (3~22)。这 22 个化合物属于 2 个亚型: 具  $\gamma$ -内酯螺环系统 (1~19) 和具四氢呋喃环系统 (21、22)。化合物 1~3、5、8、9、18、20、21 对肿瘤 KB、Col-2、LNCaP、Lu-1、MCF-7、HUVEC 细胞系具明显的细胞毒活性[44]。

### 7.3 绒毛野独活

自具明显抗菌和细胞毒活性的绒毛野独活 *M. velutina* Hook.f.et Thoms 茎皮石油醚提取物中分得

goniothalamine、acetogenin-A 与 acetogenin-B 的混合物[45]。

## 8 单果树属

单果树属植物边生单果树 (拟) *Monocarpia marginalis* (Scheff) J.Sinclair 系热带雨林植物, 主产马来西亚和印尼。从其茎皮提取物中分离和鉴定了新的分子中稠合 1 个四氢呋喃环的环阿屯烷化合物 monocarpinine (1)、四环内酰胺化合物 monomarginine (2)。化合物 2 对人 KB 细胞敏感株和耐药株及 Jurkat 细胞系显示相当强的细胞毒活性[46]。

## 9 暗罗属

### 9.1 细基丸

细基丸 *Polyalthia cerasoides* (Roxb.) Benth.et Hook.f.ex Bedd. 分布于泰、印、柬、緬、越等国, 中国产粤、滇、藏。Kanokmedhakul 等[47]从该植物根分得新的二聚阿朴菲生物碱 bidebiline E (1) 和新的 octadeca-9,11,13-triynoic acid (2); 以及已知倍半萜  $\alpha$ -humulene (3)、caryophyllene oxide (4)、(-)- $\alpha$ -cadinol (5), 已知异喹啉生物碱 laudanosine (6)、codamine (7)、laudanine (8)、reticuline。化合物 1、2、4、7、8 显示抗恶性疟原虫活性, 化合物 1~3 具抗结核杆菌活性。Ravikumar 等[48]从细基丸种子石油醚提取物分得植物甾醇 ( $\alpha$ -菠菜甾醇和菠菜甾醇) 和一桉桐烷型二萜。用核染色、DNA 断片分析结果显示, 3 个化合物对 CACO-2 细胞系均显示抗增殖、细胞凋亡诱导活性。对甲基甲烷磺酸 (MMS) 诱导的突变具抗突变活性; 植物甾醇对 MMS 诱导的染色体畸变显示保护作用。

### 9.2 糙厚暗罗

从糙厚暗罗 (拟) *P. crassa* R.N.Parker 叶和枝提取物具细胞毒活性的醋酸乙酯部位, 分得 4 个新的苯乙烯内酯 (1~4), 及 7 个已知化合物 (+)-acetylalcoholactone、(+)-alcoholactone、(+)-goniofurone、(+)-gonioppyrone、(+)-howiinol A、aristolactam A II (10)、(+)-tricinamate (11)。化合物 1、4 对所有受试肿瘤细胞株显示广谱的细胞毒活性, 而化合物 2、10、11 仅对 P-388 细胞株显示中等的细胞毒活性[49]。

### 9.3 弱小暗罗

弱小暗罗 (拟) *P. debilis* (Pierre) Finet et Gagnep. 提取物经色谱法分离, 得到氮苄酮型生物碱 onych-

ine (1) 和 7-methoxyonychine (2), 还分得  $\beta$ -谷甾醇和豆甾醇的混合物。含有三萜类混合物的部位对多种细菌显示出强的抗菌活性, MIC 为 64  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。提取物各部位均具抗疟和细胞毒活性<sup>[50]</sup>。

#### 9.4 高大暗罗

检测泰国民间习用的 14 种植物 50%乙醇提取物对人肝癌 HepG<sub>2</sub> 细胞系和正常非洲绿猴肾 Vero 细胞系的细胞毒活性。结果高大暗罗(拟) *P. evecta* (Pierre) Finet et Gagnep. 提取物显示有效的抗肿瘤活性, 对 HepG<sub>2</sub> 细胞的 IC<sub>50</sub> 为 70  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 与 Vero 细胞相比, 该植物对 HepG<sub>2</sub> 细胞更有选择性活性(选择性指数 > 14.3)<sup>[51]</sup>。

#### 9.5 长叶暗罗

长叶暗罗 *P. longifolia* (Sonn.) Thwaites (或 *P. longifolia* var. *pendula*) 系原产印度和斯里兰卡的大型乔木, 台湾南部广为栽培。Chang 等<sup>[52]</sup>自其茎皮分得新萜桐烷型二萜 16-hydroxycleroda-13-ene-15, 16-olide-3-one (1) 和 23 个已知物 (2~24)。化合物 2~4 对肝癌 HepG<sub>2</sub>、Hep3B 细胞系具明显的细胞毒活性; 化合物 5 对由甲酸基-甲二磺酰-亮氨酸-苯基丙氨酸或细胞松弛素 B 诱导的嗜中性粒细胞超氧化物产生显示强的抗炎活性, IC<sub>50</sub> 为 0.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Lee 等<sup>[53]</sup>从该植物茎甲醇提取物中分得 3 个新萜桐烷型二萜、4 个新原小檗碱型生物碱和 11 个已知物。这些化合物中仅 16-oxo-cleroda-3,13-dien-15-oic acid 显示细胞毒活性。Sashidhara 等<sup>[54]</sup>从长叶暗罗乙醇提取物的己烷溶部位分得新萜桐烷型二萜, (-)-3 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -dihydroxycleroda-4(18),13(14)Z-dien-15,16-olide (1), 3 个已知同型二萜 (2~4)。体外实验显示, 化合物 1 和 2 对 4 个癌细胞系显示生长抑制活性。Verma 等<sup>[55]</sup>的研究显示该植物叶提取物 (A) 及其氯仿溶部位 (F) 对多种人癌细胞系具抗增殖活性, 对结肠癌 SW-620 细胞系显示最强的抑制活性, IC<sub>50</sub> 为 6.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。部位 F 能诱导 HL-60 细胞凋亡: 凋亡体、DNA 梯形, 增强膜联蛋白-V-FITC 与细胞的结合, 增加亚 G<sub>0</sub> DNA 部分, 线粒体膜电位丧失, 细胞色素 C 释放, 胱天蛋白酶-9、-3 激活和多 ADP 核糖聚合酶 (PARP) 裂解。上述参数提示部位 F 诱导细胞凋亡经由线粒体依赖途径。从该植物叶、幼果、根分得的多种萜桐烷型二萜具抗菌、抗真菌活性<sup>[56-57]</sup>; 叶的甲醇提取物对 Wistar 大鼠具明显的抗炎和保肝活性<sup>[58]</sup>; 叶的乙醇提取物对小鼠、大鼠实验性胃溃疡模型具明显

的抗溃疡活性<sup>[59]</sup>。

#### 9.6 斜脉暗罗

在生物分析指导下, 从斜脉暗罗 *P. plagieneurum* Diels [亦为 *Disepalum plagieneurum* (Diels) D.M. Johnson] 叶的提取物中分离和精制了已知化合物 plagionicin A, 8 个新的单四氢呋喃乙酰精宁 plagionicin B~D、plagieneurins A~E。8 个新的乙酰精宁对 KB 癌细胞系显示强的细胞毒活性<sup>[60]</sup>。

### 10 卷团属

#### 10.1 薄瓣卷团

David 等<sup>[61]</sup>对巴西 32 种植物的提取物进行 DPPH 自由基清除、 $\beta$ -胡萝卜素漂白法和海虾致死试验 (BST), 结果薄瓣卷团 *Rollinia leptopetala* R.E. Fries 显示最强的抗氧化和细胞毒活性。该植物对埃及伊蚊 *Aedes aegypti* 第三龄幼虫具杀虫活性, 根甲醇提取物的 LC<sub>50</sub> 为  $6.46 \times 10^{-5}$ , 从根分离的鹅掌楸碱也有较强的活性, LC<sub>50</sub> 为  $3.6 \times 10^{-5}$ , 叶和茎的精油也显示杀虫活性, LC<sub>50</sub> 分别为  $1.047 \times 10^{-4}$ 、 $3.47 \times 10^{-5}$ 。提示细瓣卷团是天然杀虫剂的植物资源<sup>[62]</sup>。

### 11 紫玉盘属

#### 11.1 矮紫玉盘

Fall 等<sup>[63]</sup>从矮紫玉盘 *Uvaria chamae* P.Beauv. 根分得新的具细胞毒活性的乙酰精宁 chamuvarinin (1)、分子中含有四氢吡喃环新骨架的邻双-四氢呋喃环乙酰精宁, 及 squamocin (2)、desacetylvaricin (3)、neoannonin (4)。化合物 1 对 KB3-1 细胞系具明显的细胞毒活性, IC<sub>50</sub> 为  $8 \times 10^{-2}$   $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。从该植物种子提取物中分离、鉴定了新化合物 joolanin, 并 8 个已知的乙酰精宁<sup>[64]</sup>。Joolanin 是于 C-5 具酮基邻双-四氢呋喃环的乙酰精宁, 对 KB3-1 显示强的细胞毒活性, IC<sub>50</sub> 为 0.4 nmol/L。Okokon 等<sup>[65]</sup>给感染伯氏疟原虫的小鼠 ig 矮紫玉盘根乙醇提取物 300~900 mg/(kg·d), 显示明显的抗疟活性。

#### 11.2 瘤果紫玉盘

从瘤果紫玉盘 *U. kweichowensis* P.T.Li 叶中分离和鉴定了 4 个新的多氧代环己烯类化合物 kweichowenols A~D, MTT 分析显示它们均具有抗肿瘤活性<sup>[66-67]</sup>。

#### 11.3 谢飞紫玉盘

从谢飞紫玉盘 *U. scheffleri* Diels 根的石油醚

和氯仿提取物分得2个新化合物, 拟名 hydroxyes-pintanol (1) 和 schefflerichalcone (2), 还分得8个已知化合物(3~10)。检测化合物对 HL-60 细胞系的细胞毒活性, 结果 2'-羟基-3',4',6'-三甲氧基查耳酮(5) 显示细胞毒活性,  $IC_{50}$  为 12  $\mu\text{mol/L}$ ; 主要成分化合物 3 对某些细胞也显示细胞毒活性,  $IC_{50}$  为 44  $\mu\text{mol/L}$  [68]。

## 12 木瓣属

### 12.1 埃塞俄比亚木瓣

埃塞俄比亚木瓣 *Xylopi aethiopica* (Duanl) A. Rich 系常绿芳香乔木, 原产非洲热带低地雨林和湿地边缘林。该植物果实药用和作为香料(非洲黑胡椒), 果实精油具抗菌活性, 对喉癌 Hep2 细胞系显示细胞毒活性 [69]。

### 12.2 兰斯多菲木瓣

从兰斯多菲木瓣 *X. langsdorffiana* St.-Hil. et Tul. 茎中分离、鉴定了2个新的 *ent*-trachylobane 型二萜, 即 *ent*-7 $\alpha$ -acetoxytrachyloban-18-oic acid (1) 和 *ent*-7 $\alpha$ -hydroxytrachyloban-18-oic acid (2) [70]。化合物 1 对成纤维 V79 细胞系和大鼠肝细胞显示细胞毒活性。从该植物茎和叶中分得新的二萜 *ent*-atisane-7 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -diol(亦名为 xylodiol, 3), 及已知的 8(17),12E,14-labdatrien-18-oic acid (4) [71]。化合物 3 抑制癌细胞增殖的活性最强, 对 HL-60、U937、K562 人白血病细胞系的  $IC_{50}$  分别为 90、80、50  $\mu\text{mol/L}$ 。氮蓝四唑(NBT)还原分析发现, 所有二萜均能诱导 HL-60、K560 细胞的终末分化, 以化合物 3 为最强。HL-60 细胞暴露给低于  $IC_{50}$  (50  $\mu\text{mol/L}$ ) 的 xylodiol 12 h 后, NBT 还原作用增加约 120%, 提示化合物 3 体外抑制人白血病细胞的生长可部分归因于诱导细胞分化。

## 13 小结

自 1982 年 Jolad 等分离出第一个乙酰精宁至今, 从番荔枝科植物分离的乙酰精宁已超过 400 个。这些长链脂肪酸衍生物是线粒体复合物 I、三磷酸腺苷及其相关核苷酸的强烈抑制剂。乙酰精宁的细胞毒活性使其在体内抗肿瘤、杀虫、抗疟、驱虫、抗病毒和抗微生物等领域具广泛应用价值, 这类化合物以天然活性成分的混合物用于商业开发, 可添加至杀虫、局部应用的、食品补充剂等各类产品中。包囊提取物作为食物补充剂已用于某些肿瘤病人的

治疗。对这些从番荔枝科植物分离的、具有细胞毒活性的化合物进行深入的化学、药理学研究, 搞清楚其作用机制以及对人体的毒副作用, 有望开发出新的抗肿瘤制剂。

### 参考文献

- [1] 顾关云, 蒋 昱. 番荔枝科植物细胞毒成分的研究概况 VI[J]. 国外医药: 植物药分册, 2006, 21(4): 144-151.
- [2] 顾关云, 蒋 昱. 番荔枝科植物细胞毒成分的研究概况 VII[J]. 国外医药: 植物药分册, 2006, 21(5): 190-194.
- [3] Wele A, Zhang Y, Ndoye I, et al. A cytotoxic cyclic hepatopeptide from the seeds of *Annona cherimola* [J]. J Nat Prod, 2004, 67(9): 1577-1579.
- [4] Wele A, Zhang Y, Brouard J P, et al. Two cyclopeptides from the seeds of *Annona cherimola* [J]. Phytochemistry, 2005, 66(19): 2376-2380.
- [5] Martinez-Vazquez M, De la Cueva L D G, Estrada-Reyes R, et al. Bio-guided isolation of the cytotoxic corytenchine and isocoreximine from roots of *Annona cherimolia* [J]. Fitoterapia, 2005, 76(7/8): 733-736.
- [6] Garcia-Aguirre K K, Zepeda-Vallejo L G, Ramon-Gallegos E, et al. Genotoxic and cytotoxic effects produced by acetogenins obtained from *Annona cherimolia* Mill. [J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31(12): 2346-2349.
- [7] Vilar J B, Ferreira F L, Ferri P H, et al. Assessment of the mutagenic, antimutagenic and cytotoxic activities of ethanolic extract of araticum (*Annona crassiflora* Mart. 1841) by micronucleus test in mice [J]. Braz J Biol, 2008, 68(1): 141-147.
- [8] Schlie-Guzman M A, Garcia-Carranca A, Gonzalez-Esquinca A R. *In vitro* and *in vivo* antiproliferative activity of laherradurin and cherimolin-2 of *Annona diversifolia* Saff. [J]. Phytother Res, 2009, 23(8): 1128-1133.
- [9] Cochrane C B, Nair P K, Melnick S J, et al. Anticancer effects of *Annona glabra* plant extracts in human leukemia cell lines [J]. Anticancer Res, 2008, 28(2A): 965-971.
- [10] Suffredini I B, Paciencia M L, Frana S A, et al. *In vitro* breast cancer cell lethality of Brazilian plant extracts [J]. Pharmazie, 2007, 62(10): 798-800.
- [11] Liaw C C, Chang F R, Wu C C, et al. Nine new cytotoxic monotetrahydrofuranic Annonaceous acetogenins from *Annona montana* [J]. Planta Med, 2004, 70(10): 948-959.
- [12] Liaw C C, Chang F R, Chen S L, et al. Novel cytotoxic monotetrahydrofuranic Annonaceous acetogenins from *Annona montana* [J]. Bioorg Med Chem, 2005, 13(15): 4767-4776.

- [13] Liaw C C, Chang F R, Wu Y C, *et al.* Montacin and *cis*-montacin, two new cytotoxic monotetrahydrofuran annonaceous acetogenins from *Annona montane* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(11): 1804-1808.
- [14] Pardhasaradhi B V, Reddy M, Ali A M, *et al.* Differential cytotoxic effects of *Annona squamosa* seed extracts on human tumour cell lines: role of reactive oxygen species and glutathione [J]. *J Biosci*, 2005, 30(2): 237-244.
- [15] Mukhlesur R M, Parvin S, Ekramul H M, *et al.* Antimicrobial and cytotoxic constituents from the seeds of *Annona squamosa* [J]. *Fitoterapia*, 2005, 76(5): 484-489.
- [16] Liaw C C, Yang Y L, Chen M, *et al.* Monotetrahydrofuran annonaceous acetogenins from *Annona squamosa* as cytotoxic agents and calcium ion chelators [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(5): 764-771.
- [17] Yang H J, Li X, Zhang N, *et al.* Two new cytotoxic acetogenins from *Annona squamosa* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2009, 11(3): 250-256.
- [18] McLaughlin J L. Pawpaw and cancer:annonaceous acetogenins from discovery to commercial products [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(7): 1311-1321.
- [19] Kim E J, Suh K M, Kim D H, *et al.* Asimitrin and 4-hydroxytrilobin, new bioactive annonaceous acetogenins from the seeds of *Asimina triloba* possessing a bis-tetrahydrofuran ring [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(2): 194-197.
- [20] Pomper K W, Lowe J D, Crabtree S B, *et al.* Identification of annonaceous acetogenins in the ripe fruit of the North American pawpaw (*Asimina triloba*) [J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(18): 8339-8343.
- [21] Rahman M M, Lopa S S, Sadik G, *et al.* Antibacterial and cytotoxic compounds from the bark of *Cananga odorata* [J]. *Fitoterapia*, 2005, 76(7/8): 758-761.
- [22] Kluza J, Majinghien R, Degardin K, *et al.* Induction of apoptosis by the plant alkaloid sampangine in human HL-60 leukemia cell is mediated by reactive oxygen species [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 525(1/3): 32-40.
- [23] Kluza J, Clark A M, Bailly C. Apoptosis induced by the alkaloid sampangine in HL-60 leukemia cells: correlation between the effects on the cell cycle progression and changes of mitochondrial potential [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, 1010: 331-334.
- [24] Hsieh T J, Chang F R, Chia Y C, *et al.* Cytotoxic constituents of the fruits of *Cananga odorata* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(5): 616-619.
- [25] Pankajakshy A, Madambath I. Spermatotoxic effects of *Cananga odorata* (Lam): a comparison with gossypol [J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(5 Suppl): 2243-2246.
- [26] Da Silva D B, Tulli E C, Militao G C, *et al.* The antitumoral, trypanocidal and antileishmanial activities of extract and alkaloids isolated from *Duguetia furfuracea* [J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(11): 1059-1063.
- [27] Matos M F, Leite L I, Brustolim D, *et al.* Antineoplastic activity of selected constituents of *Duguetia glabriuscula* [J]. *Fitoterapia*, 2006, 77(3): 227-229.
- [28] Muhammad I, Dunbar D C, Takamatsu S, *et al.* Antimalarial, cytotoxic, and antifungal alkaloids from *Duguetia hadrantha* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(5): 559-562.
- [29] Brastianos H C, Sturgeon C M, Roberge M, *et al.* Inhibition of the G2 DNA damage checkpoint by oliveroline isolated from *Duguetia odorata* [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(2): 287-288.
- [30] Wirasathien L, Pengsuparp T, Moriyasu M, *et al.* Cytotoxic C-benzylated chalcone and other constituents of *Ellipeiopsis cherrevensis* [J]. *Arch Pharm Res*, 2006, 29(6): 497-502.
- [31] Kijjoa A, Bessa J, Pinto M M, *et al.* Polyoxygenated cyclohexene derivatives from *Ellipeiopsis cherrevensis* [J]. *Phytochemistry*, 2002, 59(5): 543-549.
- [32] De Fatima A, Zambuzz W F, Modolo L V, *et al.* Cytotoxicity of goniothalamine enantiomers in renal cancer cells: involvement of nitric oxide, apoptosis and autophagy [J]. *Chem Biol Interact*, 2008, 176(2/3): 143-150.
- [33] Marquissolo C, De Fatima A, Kohn L K, *et al.* Asymmetric total synthesis and antiproliferative activity of goniothalamine oxide isomers [J]. *Bioorg Chem*, 2009, 37(2): 52-56.
- [34] Inayat-Hussin S H, Chan K M, Rajab N F, *et al.* Goniothalamine-induced oxidative stress, DNA damage and apoptosis via caspase-2 independent and Bcl-2 independent pathways in Jurkat T-cells [J]. *Toxicol Lett*, 2010, 193(1): 108-114.
- [35] Lekphrom R, Kanokmedhakul S, Kanokmedhakul K. Bioactive styryllactones and alkaloid from flowers of *Goniothalamus laoticus* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 125(1): 47-50.
- [36] Tian Z, Chen S, Zhang Y, *et al.* The cytotoxicity of naturally occurring styryl lactones [J]. *Phytomedicine*, 2006, 13(3): 181-186.
- [37] Inayat-Hussain S H, Osman A B, Din L B, *et al.* Altholactone, a novel styryl-lactone induces apoptosis via oxidative stress in human HL-60 leukemia cells [J]. *Toxicol Lett*, 2002, 131(3):

- 153-159.
- [38] Jantan I, Rafi I A, Jalil J. Pletelet-activating factor (PAF) receptor-binding antagonist activity of Malaysian medicinal plants [J]. *Phytomedicine*, 2005, 12(1/2): 88-92.
- [39] Harikumar B, Varghese H T, Panicker C Y, *et al.* Vibrational spectroscopic studies and ab initio calculations of Goniiothalamine, a natural product [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2008, 71(2): 731-738.
- [40] Senthil-Nathan S, Choi M Y, Paik C H, *et al.* The toxicity and physiological effect of goniiothalamine, a styryl-pyrone, on the generalist herbivore, *Spodoptera exigua* Hubner [J]. *Chemosphere*, 2008, 72(9): 1393-1400.
- [41] Houng D T, Luong D V, Thao T T, *et al.* A new flavone and cytotoxic activity of flavonoid constituents isolated from *Miliusa balansae* (Annonaceae) [J]. *Pharmazie*, 2005, 60(8): 627-629.
- [42] Kamperdick C, Hong V N, Van S T. Constituents from *Miliusa balansae* (Annonaceae) [J]. *Phytochemistry*, 2002, 61(8): 991-994.
- [43] Huong D T, Kamperdick C, Sung T V. Homogentisic acid derivatives from *Miliusa balansae* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(3): 445-447.
- [44] Zhang H J, Ma C, Nguyen V H, *et al.* Miliusanones, a class of cytotoxic agents from *Miliusa sinensis* [J]. *J Med Chem*, 2006, 49(2): 693-708.
- [45] Jumana S, Hasan C M, Rashid M A. Antibacterial activity and cytotoxicity of *Miliusa velutina* [J]. *Fitoterapia*, 2000, 71(5): 559-561.
- [46] Lim S H, Mahmood K, Komiyama K, *et al.* A cycloartane incorporating a fused tetrahydrofuran ring and a cytotoxic lactam from *Monocarpia marginalis* [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(6): 1104-1106.
- [47] Kanokmedhakul S, Kamokmedkul K, Lekphrom R. Bioactive constituents of the roots of *Polyalthia cerasoides* [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(9): 1536-1538.
- [48] Ravikumar Y S, Mahadevan K M, Manjunatha H, *et al.* Antiproliferative, apoptotic and antimutagenic activity of isolated compounds from *Polyalthia cerasoides* seeds [J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(7): 513-518.
- [49] Tuchinda P, Munyoo B, Pohmakotr M, *et al.* Cytotoxic styryl-lactones from the leaves and twigs of *Polyalthia crassa* [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(12): 1728-1733.
- [50] Prachayasittikul S, Manam P, Chinworrungsee M, *et al.* Bioactive azafluorenone alkaloids from *Polyalthia debilis* (Pierre) Finet et Gagnep [J]. *Molecules*, 2009, 14(11): 4414-4424.
- [51] Prayong P, Barusrux S, Weerapreeyakul N. Cytotoxic activity screening of some indigenous Thai plants [J]. *Fitoterapia*, 2008, 79(7/8): 598-601.
- [52] Chang F R, Hwang T L, Yang Y L, *et al.* Anti-inflammatory and cytotoxic diterpenes from formosan *Polyalthia longifolia* var. *pendula* [J]. *Planta Med*, 2006, 72(14): 1344-1347.
- [53] Lee T H, Wang M J, Chen P Y, *et al.* Constituents of *Polyalthia longifolia* var. *pendula* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(11): 1960-1963.
- [54] Sashidhara K V, Singh S P, Sarkar J, *et al.* Cytotoxic clerodane diterpenoids from the *Polyalthia longifolia* [J]. *Nat Prod Res*, 2009, 16: 1-8.
- [55] Verma M, Singh S K, Bhushan S, *et al.* In vitro cytotoxic potential of *Polyalthia longifolia* on human cancer cell lines and induction of apoptosis through mitochondrial dependent pathway in HL-60 cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2008, 171(1): 45-56.
- [56] Fajji S, Khan R A, Mughal N R, *et al.* Antimicrobial activity of various parts of *Polyalthia longifolia* var. *pendula*: isolation of active principles from the leaves and the berries [J]. *Phytother Res*, 2008, 22(7): 907-912.
- [57] Sashidhara K V, Singh S P, Shukla P K. Antimicrobial evaluation of clerodane diterpenes from *Polyalthia longifolia* var. *pendula* [J]. *Nat Prod Commun*, 2009, 4(3): 327-330.
- [58] Tanna A, Nair R, Chanda S. Assessment of anti-inflammatory and hepatoprotective potency of *Polyalthia longifolia* var. *pendula* leaf in Wistar albino rats [J]. *J Nat Med*, 2009, 63(1): 80-85.
- [59] Malairajan P, Gopalakrishnan G, Narasimhan S, *et al.* Evaluation of anti-ulcer activity of *Polyalthia longifolia* (Sonn.) Thwaites in experimental animals [J]. *Indian J Pharmacol*, 2008, 40(3): 126-128.
- [60] Eparvier V, Ngugen V H, Thoison O, *et al.* Cytotoxic monotetrahydrofuran acetogenins from *Disepalum plagioneurum* [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(9): 1289-1294.
- [61] David J P, Meira M, David J M, *et al.* Radical scavenging, antioxidant and cytotoxic activity of Brazilian Caatinga plants [J]. *Fitoterapia*, 2007, 78(3): 215-218.
- [62] Feitosa E M A, Arriaga A M C, Santiago G M P, *et al.* Chemical composition and larvicidal activity of *Rollinia leptopetala* (Annonaceae) [J]. *J Braz Chem Soc*, 2009, 20(2): 375-378.
- [63] Fall D, Duval R A, Gleye C, *et al.* Chamuvarinin, an acetogenin bearing a tetrahydropyran ring from the roots of *Uvaria chamae* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(6): 1041-1043.

- [64] Fall D, Pimentel L, Champy P, *et al.* A new adjacent bis-tetrahydrofuran annonaceous acetogenin from the seeds of *Uvaria chamae* [J]. *Planta Med*, 2006, 72(10): 938-940.
- [65] Okokon J E, Ita B N, Udokpoh A E. The *in vivo* antimalarial activities of *Uvaria chamae* and *Hippocratea Africana* [J]. *Ann Trop Med Parasitol*, 2006, 100(7): 585-590.
- [66] Xu Q M, Liu Y L, Zou Z M, *et al.* Two new polyoxygenated cyclohexenes from *Uvaria kweichowensis* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2009, 11(1): 24-28.
- [67] Xu Q M, Zou Z M, Xu L Z, *et al.* New polyoxygenated cyclohexenes from *Uvaria kweichowensis* [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2005, 53(7): 826-828.
- [68] Ichimaru M, Nakatani N, Moriyasu M, *et al.* Hydroxyespinanol and schefflerichalcone: two new compounds from *Uvaria scheffleri* [J]. *J Nat Med*, 2010, 64(1): 75-79.
- [69] Asekun O T, Adeniyi B A. Antimicrobial and cytotoxic activities of the fruit essential oil of *Xylopiya aethiopicum* from Nigeria [J]. *Fitoterapia*, 2004, 75(3/4): 368-370.
- [70] Tavares J F, Oueiroga K F, Silva M V, *et al.* *ent*-Trachylobane diterpenoids from *Xylopiya langsdorffiana* [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(6): 960-962.
- [71] Castello B M V, Anazetti M C, Silva M S, *et al.* Diterpenes from *Xylopiya langsdorffiana* inhibit cell growth and induce differentiation in human leukemia cells [J]. *Z Naturforsch C*, 2009, 64(9/10): 650-656.

(收稿日期 2010-06-22)

## 《药物评价研究》征稿与征订启事

《药物评价研究》(原《中文科技资料目录·中草药》)杂志是由中国药学会和天津药物研究院共同主办的国家级药科学技术学术性期刊,双月刊,国内外公开发行人。桑国卫院士为名誉主编,刘昌孝院士任编委会主任委员,汤立达研究员为主编。

**办刊宗旨:**报道药物评价工作实践,推动药物评价方法研究,开展药物评价标准或技术探讨,促进药物评价与研究水平的提高,为广大药物研究人员提供交流平台。

**内容与栏目:**针对药物及其制剂的评价规范以及药学评价、安全性评价、药效学评价、药物代谢动力学评价、临床评价、上市药物评价等评价研究的内容,设置论坛、综述、方法学研究、试验研究(论著)、审评规范、国外信息、专题等栏目。

**读者对象:**药品管理、新药研发、药物临床应用、药学教育等相关的高等院校、科研院所、CRO组织、生产企业、药品管理与审评机构的研究人员、管理人员、临床医生和研究生等。

本刊的创办填补了药物评价领域期刊的空白,将为我国广大药物研究人员提供一个交流的平台,通过交流药物评价工作的实践经验,发展和完善评价的方法学,探讨评价相关的国际标准或指南,提高我国的总体评价研究水平。

欢迎广大作者积极投稿,广大读者踊跃订阅!本刊自办发行,订阅请直接与编辑部联系!本刊热忱与中外制药企业合作,宣传推广、刊登广告(包括处方药品广告)。

本刊已正式开通网上在线投稿、审稿、查询系统,欢迎广大读者、作者、编委使用!

### 《药物评价研究》编辑部

地址:天津市南开区鞍山西道308号(300193)

电话/传真:022-23006822

E-mail: der@tiprpress.com

帐号:441140100100081504

网址:www.中草药杂志社.中国

www.tiprpress.com

开户银行:兴业银行天津南开支行

户名:天津中草药杂志社