

## 长春花化学成分和药理作用研究进展

高 贤<sup>1</sup>, 单 洪<sup>2</sup>, 辛 宁<sup>1</sup>, 侯文彬<sup>2\*</sup>

1. 广西中医学院, 广西 南宁 530001

2. 天津药物研究院, 天津 300193

**摘 要:** 长春花属植物是原产于非洲东海岸的野生花卉, 现已广泛分布于世界各地。长春花含有萜类生物碱、二聚吲哚生物碱、单吲哚生物碱等多种生物碱类活性成分和黄酮类成分。近年来长春花中单体成分或结构修饰物作为药物被广泛用于治疗多种癌症、糖尿病、高血压及何杰金氏病。综述了近年来对长春花生物碱类和药理活性的研究进展, 为更好地开发、利用长春花提供参考。

**关键词:** 长春花; 生物碱; 黄酮类; 抗肿瘤

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章标号: 1674-5515(2011)04-0274-04

## Advances in studies on chemical constituents in *Catharanthus roseus* and their pharmacological activities

GAO Xian<sup>1</sup>, SHAN Qi<sup>2</sup>, XIN Ning<sup>1</sup>, HOU Wen-bin<sup>2</sup>

1. Guangxi Tradition Chinese Medicinal University, Nanning 530001, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

**Abstract:** Plants of *Catharanthus* G. Don genus are wild flowers which originate from east coast of Africa, and widely distribute all over the world now. There are many kinds of active alkaloids and flavanoid in *catharanthus roseus*, including terpenoid alkaloid, indole alkaloid dimmers, and indole alkaloid, etc. In recent years, monomer composition or structural modification drugs of *Catharanthus* plants have been widely used to treat many kinds of cancers, diabetes, and Hodgkin's disease. Since each constituent has much bioactive, the paper summarize research advance in recent years on alkloid composition and pharmacological activity.

**Key words:** *Catharanthus roseus*; alkaloids; flavanoid; anti-tumor

长春花为夹竹桃科 (Apocynaceae) 长春花属植物长春花 *Catharanthus roseus* (Linn.) G. Don 的全草, 又称雁来红、日日新、四时春、三万花等, 在我国主要产于海南、云南、广东、广西等地。长春花味微苦, 性凉, 归肝经, 具有解毒抗癌、清热平肝等功效。长春花中富含萜类生物碱、二聚吲哚生物碱、单吲哚生物碱等生物碱类和黄酮类化合物, 对多种肿瘤、高血压、痈肿疮毒、烫伤、疟疾、腹泻及何杰金氏病有治疗作用, 还可用于降血糖、利尿等。笔者对近年来长春花生物碱类、黄酮类等化学成分及其抗肿瘤、降压、降血糖、调血脂等药理活性的研究进行归纳总结, 为其深入开发和利用提供参考。

### 1 化学成分

自上世纪 50 年代发现从长春花中提取的长春碱和长春新碱对 P1534 小鼠白血病具有显著疗效后, 长春花生物碱的分离、提取及其抗肿瘤作用引起广泛的注意和深入研究。

#### 1.1 生物碱类

到目前为止, 从长春花中分离出的生物碱达 130 个以上<sup>[1-2]</sup>, 多具有抗肿瘤活性, 其中以长春碱、长春新碱最有价值, 其硫酸盐已用于临床。长春质碱 (vindoline)、文多灵 (catharanthine) 是合成长春碱的前体化合物<sup>[3]</sup>。长春花中总生物碱的量: 叶为 0.37%~1.16%, 茎为 0.46%, 根为 0.7%~2.4%, 花为 0.4%~0.84%, 果皮为 1.14%, 种子为 0.18%。

收稿日期: 2010-12-24

作者简介: 高 贤 (1984—), 女, 石家庄人, 硕士研究生, 研究方向为中药及天然产物的研究。Tel: 13820091984 E-mail: gxhnxy@126.com

\*通讯作者 侯文彬 (1969—), 男, 研究员, 硕士生导师, 研究方向为中药及天然产物的研究与开发。Tel: 13802027519 E-mail: houwb@tjipr.com

按化学结构可将长春花生物碱分为单吲哚生物碱、二聚吲哚生物碱和其他类生物碱。

**1.1.1 单吲哚生物碱** 主要有文多灵、长春质碱、利血平 (reserpine)、文考灵碱 (vincoline) 等。钟祥章等<sup>[4]</sup>从长春花地上部分分离出新化合物 vindolinine B, 并确定其结构为单吲哚类生物碱。

**1.1.2 二聚吲哚生物碱** 主要有长春碱 (vincaleukoblastine)、环氧长春碱 (leurosine)、长春新碱 (leurocristine)、异长春碱 (leurosidine) 等。

**1.1.3 其他** 从长春花分得的生物碱还有文可宾碱 (vincubine)、文可林宁 (vincovalinine)、凯瑟罗新碱 (cathorosine)、色胺、阿玛碱等。

## 1.2 生物碱衍生物

长春花生物碱衍生物是从两方面对长春碱类进行结构修饰的产物, 一是依据长春花生物碱类药物的构效关系, 对其活性中心进行修饰, 合成一系列长春碱类衍生物, 以寻找具有药理活性更强、毒性更低和抗肿瘤谱更广的长春花生物碱类药物; 二是在保证药理活性的前提下, 在一些非活性位点引入靶向基团 (特异性寡肽、单克隆抗体及叶酸等), 合成一系列长春花生物碱类衍生物靶向体药, 以期降低长春碱类药物的不良反应, 提高其治疗指数<sup>[5]</sup>。

长春氟宁是以长春瑞宾为起始原料, 在超酸环境下通过活化长春质碱 C-20'位, 合成二氟取代的长春花生物碱类衍生物<sup>[6]</sup>。研究表明, 长春氟宁对微管蛋白结合位点的亲和力远小于其他长春花生物碱类药物, 诱导产生的螺旋较小、螺旋松懈时间较短, 因而可在更短的时间将其清除出细胞<sup>[7]</sup>, 这使长春氟宁的神经毒性减弱。而且长春氟宁对体内肿瘤生长的抑制率比长春瑞宾高<sup>[8]</sup>。Shao 等<sup>[9]</sup>对去甲长春碱的 C-22 位进行研究, 并合成了脱氢长春碱的烷基甲酸酯衍生物及芳香基甲酸酯衍生物。

## 1.3 黄酮类<sup>[10-13]</sup>

近年来从长春花中分离出一些黄酮类化合物。槲皮素类有槲皮素、3',4'-二-O-甲基槲皮素-7-O-[(4''→13''')-2''',6''',10''',14'''-四甲基十六烷-13'''-醇-14'''-烯]-β-D-吡喃葡萄糖、槲皮素-3-O-(2,6-二-O-α-L-鼠李糖基-β-D-半乳糖苷)等; 山柰酚类有山柰酚-3-O-(2,6-二-O-α-L-鼠李糖基-β-D-半乳糖苷)、山柰酚等; 还有 4'-O-甲基山柰酚-3-O-[(4''→13''')-2''',6''',10''',14'''-四甲基十六烷基-13'''-甲基]-β-D-吡喃葡萄糖苷、3',4'-联-O-甲基芸香苷-7-O-[(6''→1''')-3''',11'''-二甲基-7'''-亚甲基十二烷-3''',10'''-

烯]-β-D-吡喃葡萄糖苷、4'-O-甲基芸香苷-7-O-[(6''→1''')-3''',11'''-二甲基-7'''-羟基-亚甲基十二烷]-β-D-吡喃葡萄糖苷、丁香黄素-3-O-刺槐糖苷、牵牛花色素、锦葵色素、报春色素、松香素 3-O-[6-O-(α-鼠李糖基)-β-半乳糖苷]、7-O-甲基花青素 3-O-[6-O-(α-鼠李糖基)-β-半乳糖苷]以及小麦黄酮等。

## 1.4 其他<sup>[10,14-16]</sup>

从长春花中还发现 β-谷甾醇 (β-sitosterol)、3-表白桦脂酸 (3-*epi*-betulinic acid)、*n*-pentadecanyl octa-dec-19-en-oate、3,7,11,19,23,27-六甲基-15-羟基亚甲基-二十八烷-5,8,20-三烯-10β,18α-二醇-10β-D-吡喃葡萄糖苷、catharanthusopimaranside A、catharanthusopimaranside B、二十七烷-13α-醇-13β-D-吡喃葡萄糖苷、*n*-hentetracont-36-en-5β-ol 等。

## 2 药理作用

### 2.1 抗肿瘤

从长春花中分离出的生物碱多具有抗肿瘤作用, 其中长春碱、长春新碱已应用于临床。长春碱、长春新碱的化学结构极相似, 但抗肿瘤谱不尽相同, 两药间无交叉抗药性。长春碱主要用于治疗何杰金氏病和绒毛上皮癌<sup>[17]</sup>; 长春新碱主要用于治疗急性淋巴细胞白血病, 也可用于治疗食管癌、睾丸内胚窦瘤、血小板减少性紫癜等<sup>[18]</sup>。长春新碱对肝癌细胞和正常肝细胞的黏弹性有一定的影响, 可使肝癌细胞的黏弹性系数下降, 而使正常肝细胞的黏弹性系数上升<sup>[19]</sup>。长春花萃取物还具有杀死癌细胞、特别是乳腺癌细胞的作用<sup>[20]</sup>。

孙燕等<sup>[21]</sup>在Ⅲ期临床试验中进一步观察了去甲长春花碱对非小细胞肺癌、乳腺癌和其他恶性肿瘤的疗效和不良反应。结果显示, 去甲长春花碱除对乳腺癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤和卵巢癌具有较好的疗效外, 还对鼻咽癌和食道癌有一定的治疗作用。其中去甲长春花碱单用对晚期非小细胞肺癌的有效率为 33.3% (4 例/12 例), 乳腺癌为 38.5% (5 例/13 例); 与顺铂等联合化疗对肺癌的有效率为 42.0% (161 例/383 例), 对卵巢癌为 70.0% (7 例/10 例), 对头颈部癌为 50.0% (6 例/12 例), 对食管癌为 66.7% (2 例/3 例); 去甲长春花碱与和阿霉素等联合治疗乳腺癌的有效率为 60.4% (55 例/91 例), 对淋巴瘤为 81.8% (9 例/11 例), 对其他肿瘤的有效率为 62.5% (10 例/16 例)。

曾艳波等<sup>[22]</sup>用溶剂萃取法对长春花地上部分的 95%乙醇提取物进行分段处理, 以肝癌细胞系

SMMC-7721 为筛选模型, 丝裂霉素 C 为阳性对照, 利用 MTT 法测定各提取物的细胞毒活性, 结果发现乙醇总提取物和正丁醇提取物质量浓度为 0.8~100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时, 对肝癌细胞表现出较强的抑制活性, 且呈质量浓度相关性,  $\text{IC}_{50}$  分别为 75.0、18.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Siddiqui 等<sup>[23]</sup>用 MTT 法测定长春花提取物对人结肠癌细胞株 HCT 116 的细胞毒活性。研究表明, 长春花甲醇提取物对 HCT 116 结肠癌细胞的细胞毒活性无剂量相关性; 正己烷、氯仿及甲醇部位的细胞毒活性也无剂量相关性, 氯仿部位的活性最高; 水提取部位的细胞毒活性较小; 文多灵质量浓度为 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时, 也显示一定细胞毒活性; 长春花碱的细胞毒活性呈质量浓度相关性,  $\text{IC}_{50}$  为 60  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 活性最强。

M 期细胞阻滞剂长春花碱作为常用的临床抗癌药物, 其抗癌作用机制之一可能是诱导癌细胞阻滞。钟以胜等<sup>[24]</sup>观察了在长春花碱 0.05  $\mu\text{g}/\text{mL}$  存在的情况下, MOLT-4 细胞培养 0~12 h 后的变化, 以培养液代替药物做对照, 每隔 1 h 收获 1 次细胞, 进行流式细胞术检测, 观察 DNA 直方图细胞周期变化情况。结果显示, 长春花碱 0.05  $\mu\text{g}/\text{mL}$  诱导急性淋巴细胞性白血病细胞株 0~8 h, 细胞周期阻滞程度逐渐增加, 但细胞凋亡率并无显著改变, 表明在一定的药物质量浓度下, 细胞组织的诱导可单独实现, 而不伴随凋亡细胞的显著增加。

长春花生物碱类衍生物的结构相似, 由碳-碳桥连的吲哚-二氢吲哚多环系统构成, 其中吲哚部分为长春质碱环 (catharanthine), 二氢吲哚部分为文多灵环。研究表明这类药物的细胞毒性是通过与微管蛋白的结合来实现, 它们在微管蛋白二聚体上有共同的结合位点。由于药物与微管蛋白二聚体的结合抑制微管聚合, 阻碍纺锤体微管的形成, 使分裂的细胞不能形成纺锤体而使分裂停止于中期, 从而阻止癌细胞分裂繁殖<sup>[25]</sup>。

长春新碱还可以干扰蛋白质代谢及抑制 RNA 多聚酶的活力, 引起肿瘤细胞膜脂质成分改变。梁谋等<sup>[26]</sup>发现长春新碱在明显抑制人慢性骨髓性白血病 K562 细胞增殖的同时, 显著减弱细胞膜磷脂酰肌醇激酶的活性, 提示降低该酶的活性是其影响细胞核酸或蛋白质代谢, 进而抑制细胞增殖早期生化过程的机制之一。

## 2.2 降血压

给麻醉的猫、犬、兔 iv 长春花生物碱 1.5~4

mg/kg, 可产生显著的降压作用, 作用持续约 1 h; 剂量大于 4 mg/kg 时, 血压剧烈下降并可导致死亡。长春花总碱还有扩张冠状血管的作用<sup>[27]</sup>。

## 2.3 降血糖和降血脂

Islam 等<sup>[28]</sup>选用正常大鼠和链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠, 研究了长春花叶的石油醚、醋酸乙酯、氯仿提取物的降血糖和降血脂作用。给正常大鼠和糖尿病大鼠 ip 单剂量长春花各提取物 150 mg/kg, 于给药第 0、1、2、3、6、10、16、24 h 时检测空腹血糖水平, 并在给药 24 h 后检测三酰甘油 (TG) 和总胆固醇 (TC) 水平。结果对正常大鼠和糖尿病大鼠, 石油醚和醋酸乙酯提取物明显降低血糖水平有长春花提取物均能降低 TC 和 TG, 其中以醋酸乙酯提取物的效果最明显。与二甲双胍盐酸盐 150 mg/kg 比较, 3 个提取物中醋酸乙酯提取物的降血糖和降血脂活性最强。长春花的醋酸乙酯提取物中含有黄酮类和生物碱类化合物, 其抗糖尿病活性机制很可能是与其增强糖原生成、降低糖原异生作用或减少了葡萄糖在肠内的吸收作用有关。

## 3 结语

长春花的主要化学成分包括多种生物碱类、黄酮类等, 生物碱类的药理作用主要有抗肿瘤、降压、降血糖、降血脂。但由于生物碱类成分对神经系统有毒性和局部刺激性较大, 因而限制了其使用。针对这一问题, 研究者已加快对长春花生物碱的深层次研究、开发和利用, 并试图通过结构改造获得其衍生物, 以及开发新剂型等多种方法来降低其不良反应。虽然对长春花生物碱类化合物和药理作用的研究报道较多, 但针对黄酮类和其他类化合物的研究还相对较少。为了更好地挖掘、利用长春花资源, 今后的研究重点应着眼于长春碱类药物低毒性的结构修饰以及抗肿瘤作用机制的研究, 并且对长春花其他类化合物的分离和提取, 以及各类化合物的药理作用做更深一步的研究。

## 参考文献

- [1] Uniyal G C, Bala S, Mathur A K, et al. Symmetry  $\text{C}_{18}$  column: a better choice for the analysis of indole alkaloids of *Catharus roseus* [J]. *Phytochem Anal*, 2001, 12(3): 206-210.
- [2] Vander H R, Jacobs D I, Snoeijer W, et al. The *Catharus* alkaloids: pharmacognosy and biotechnology [J]. *Curr Med Chem*, 2004, 11(5): 607-628.
- [3] Pennanen S, Huhtikangas A. Photochemical one pot

- synthesis of vinblastine and vincristine [J]. *Photochem Photobiol*, 1990, 51(5): 515-518.
- [4] 钟祥章, 王国才, 王英, 等. 长春花地上部分单吲哚类生物碱成分研究 [J]. *药学学报*, 2010, 45(4): 471-474.
- [5] 张爱, 仲伯华. 长春花生物碱类衍生物及靶向前药研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2009, 18(18): 1739-1744.
- [6] Fahy J, Duflos A, Ribet J P, et al. Vinca alkaloids in superacidic media: a method for creating a new family of antitumor derivatives [J]. *J Am Chem Soc*, 1997, 119(36): 8576-8577.
- [7] Ngan V K, Bellman K, Hill B T, et al. Mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by the semisynthetic Vinca alkaloids vinorelbine and its newer derivative vinflunine [J]. *Mol Pharmacol*, 2001, 60(1): 225-232.
- [8] 肖亮, 全海天, 徐永平, 等. 长春氟宁抗肿瘤作用的研究 [J]. *中国药理学通报*, 2007, 23(4): 507-511.
- [9] Shao Y, Ding H, Tang W D, et al. Synthesis and structure-activity relationships study of novel antitumor carbamate angydrovinblastine analogues [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 15(15): 5061-5076.
- [10] Chung I M, Ahmad A, Ali M, et al. Flavonoid glucosides from the hairy roots of *Catharanthus roseus* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(4): 613-620.
- [11] Brun G, Dijoux M G, David B, et al. A new flavonol glycoside from *Catharanthus roseus* [J]. *Phytochemistry*, 1999, 50(1): 167-169.
- [12] Toki K, Saito N, Irie Y. 7-O-Methylated anthocyanidin glycosides from *Catharanthus roseus* [J]. *Phytochemistry*, 2008, 69(4): 1215-1219.
- [13] Vimala Y, Jain R. A new flavone in mature *Catharanthus roseus* petals [J]. *Indian J Plant Physiol*, 2001, 6(2): 187-189.
- [14] Chung I M, Park H Y, Ali M, et al. A new chemical constituent from the hairy root cultures of *Catharanthus roseus* [J]. *Bull Korean Chem Soc*, 2007, 28(2): 229-234.
- [15] Chung I M, Ali M, Chun S C, et al. New catharanthusopimaranside A and B from hairy root cultures of *Catharanthus roseus* [J]. *Chem Nat Compd*, 2008, 44(4): 458-462.
- [16] 阴建, 郭力弓. 中药现代研究与临床应用 [M]. 北京: 学苑出版社, 1994: 127-133.
- [17] Chung I M, Kim J J, Chun S C, et al. A new aliphatic glycoside constituent from the hairy root cultures of *Catharanthus roseus* [J]. *Asian J Chem*, 2008, 20(1): 642-648.
- [18] Neuss N, Neuss M N. *The Therapeutic Use of Bisindole Alkaloids from Catharanthus roseus 'in the Alkaloids* [M]. New York: Academic Press, 1990: 229-239.
- [19] 吴泽志, 张钢, 龙勉, 等. 秋水仙素和长春花碱对肝癌细胞粘弹性的影响 [J]. *生物物理学报*, 1998, 14(1): 167-171.
- [20] 长春花萃取物能抗乳腺癌 [J/OL]. 中医药国际参考, <http://www.cuttech.edu.cn/cn/kjjj/gwkj/2007/01/1180236652313524.htm>
- [21] 孙燕, 张湘茹, 张和平, 等. 去甲长春花碱III期临床使用结果 [J]. *中国新药杂志*, 1998, 4(7): 262-265.
- [22] 曾艳波, 梅文莉, 庄令, 等. 长春花肝癌细胞毒活性的研究 [J]. *热带药学*, 2007(1): 5-7.
- [23] Siddiqui M J, Ismail Z, Aisha A F A, et al. Cytotoxic activity of *Catharanthus roseus* (Apocynaceae) crude extracts and pure compounds against human colorectal carcinoma cell line [J]. *Intern J Pharmacol*, 2010, 6(1): 43-47.
- [24] 钟以胜, 潘长穿, 金昌男, 等. 长春花碱诱导 MOLT-4 细胞株产生 M 期细胞阻滞的初步研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2009, 17(2): 358-362.
- [25] Zhou X J, Ramani R. Preclinical and clinical pharmacology of vinca alkaloids [J]. *Drugs*, 1992, 44(4): 1-16.
- [26] 梁谋, 吴波, 梁念慈. 抗癌药物与肿瘤细胞膜 PI 激酶活性关系研究 [J]. *中国药理学通报*, 1994, 10(1): 60.
- [27] 丁亚芳. 长春花总碱的开发及脱水长春碱合成新工艺 [D]. 大连: 大连理工大学, 2005.
- [28] Islam M A, Afia A M, Khan M R I, et al. Antidiabetic and hypolipidemic effects of different fractions of *Catharanthus roseus* (Linn.) on normal and streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *J Sci Res*, 2009, 1(2): 334-344.