

咕吨酮类化合物的药理作用研究进展

蒋春丽¹, 白 玫², 杨春辉³, 韩 锋^{2,4}, 马 莉^{2*}

1. 云南生物谷药业股份有限公司, 云南 昆明 650224

2. 天津药物研究院, 天津 300193

3. 天津和杰医疗器械有限公司, 天津 300384

4. 中药现代制剂与质量控制技术国家地方联合工程实验室(天津), 天津 300193

摘 要: 咕吨酮类化合物在自然界中广泛存在, 它及其衍生物具有广泛的生理学和药理学活性, 具有抗肿瘤、保护心血管、降低血糖、抗氧化、抗菌等药理作用, 但很多药理作用机制尚处于研究探索阶段, 从而使其药理活性及其与构型关系的研究倍受关注。收集国内外近年来的有关文献, 综述咕吨酮类化合物的药理研究进展。

关键词: 咕吨酮; 抗肿瘤; 保护心血管; 降低血糖; 抗氧化; 抗菌

中图分类号: R282.7 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2013)03-0452-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.03.048

Research on pharmacological activity of xanthone compounds

JIANG Chun-li¹, BAI Mei², YANG Chun-hui³, HAN Feng^{2,4}, MA Li²

1. Yunnan Biovalley Pharmaceutical Stock Co., Ltd., Kunming 650224, China

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

3. H&J Medical Devices Ltd., Tianjin 300384, China

4. State and Local Joint Engineering Laboratory of Preparation and Quality Control Techniques for TCM (Tianjin), Tianjin 300193, China

Abstract: Xanthone compounds exist extensively in nature with many physiological and pharmacological activities, such as antitumor, cardioprotection, decreasing blood glucose, anti-oxidation, antimicrobial, and so on. But the mechanism of some pharmacological functions was still under study and exploration, which attracts a lot of attention. The related literatures both at home and abroad was collected and summarized in order to investigate the pharmacological activities.

Key words: xanthenes; antitumor; cardioprotection; decreasing blood glucose; anti-oxidation; antimicrobial

咕吨酮(xanthone), 又名吡喃酮、占吨酮、二苯并-γ-吡喃酮、氧杂蒽酮、苯丙色原酮, 分子式为 C₁₃H₈O₂, 结构式见图 1^[1-2]。其母体并不存在于植物中, 近年来, 从龙胆科、桑科、藤黄科、远志科、豆科等多种植物及真菌和地衣中得到咕吨酮的衍生物。咕吨酮衍生物大多具有丰富的生物活性和药用价值。

1 抗肿瘤

近期研究表明一些被羟基、环氧基和不饱和烯键等活性基团取代的咕吨酮衍生物常表现出很好的抗肿瘤活性^[3-4]。

韩懿岚等^[5]研究 3 种咕吨酮类化合物对人脑肿瘤细胞(T-98、U251SP 和 KT)增殖的抑制作用, 并进一步探讨其可能的作用机制。结果显示 austocystin H 对 KT 的增殖显示极强的抑制活性且

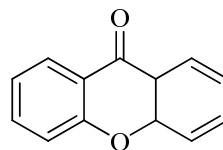


图 1 咕吨酮结构式

Fig. 1 Structure of xanthone

收稿日期: 2012-12-13

作者简介: 蒋春丽, 女, 云南昆明人, 主要从事质量标准研究。

*通信作者 马 莉, 女, 天津药物研究院副研究员, 主要从事中药研究。Tel: (022)23006851 E-mail: zhihua504@163.com

呈剂量相关性, IC_{50} 仅为 $0.69 \mu\text{mol/L}$ 。其作用机制可能与其诱导肿瘤细胞凋亡有关。覃江克等^[6]以邻碘苯甲酸和 8-羟基喹啉为原料, 通过 Ullmann 反应合成了咕吨酮并吡啶, 再将其进行季铵化反应合成了它的甲基及乙基季铵盐化合物 3a、3b。研究显示化合物 3a、3b 对体外培养的人卵巢癌、宫颈癌、肺癌和口腔上皮癌细胞的抑制作用均优于 5-氟尿嘧啶; 同时对乙酰胆碱酯酶 (AChE) 和丁酰胆碱酯酶 (BuChE) 均具有良好的选择性抑制作用, 其活性与氢溴酸加兰他敏相似, 其中对 AChE 的抑制作用为非竞争性抑制。Watanapokasin 等^[7]用离体和在体(小鼠)两种方法研究了山竹果中咕吨酮衍生物的抗细胞增殖和细胞毒性作用。人结肠直肠癌细胞系 COL205 体外分析表明, 山竹果氧杂蒽酮在低剂量时就能抑制靶细胞的增殖; 高剂量时, 肿瘤的大小逐渐减小, 在一些实验老鼠中肿瘤甚至能够消失。

刘波等^[8]对藏药湿生扁蕾 *Gentianopsis paludosa* (Hook. F.) Ma 中分离得到的 1,8-二羟基-3,7-二甲氧基咕吨酮、1-羟基-3,7,8-三甲氧基咕吨酮、1,7-二羟基-3,8-二甲氧基咕吨酮、1- O - β -D-葡萄糖苷-7-羟基-3,8-二甲氧基咕吨酮 4 种咕吨酮类化合物的抗癌活性进行了筛选, 发现其对 Hep G2 和 HL-60 细胞具有较强的毒性, 其 IC_{50} 均小于 $30 \mu\text{g/mL}$, 符合美国 NCI 公布的潜在抗癌活性的标准。

吴剑峰^[9]从翼核果 *Ventilago leiocarpa* Benth. 中得到 1,6-二羟基-3-甲基咕吨酮-8-羧基-1- O -D-吡喃葡萄糖苷和 1,6-二羟基-3-甲基咕吨酮-8-羧基-1- O -D-吡喃葡萄糖基-(1 $\rightarrow$ 6)-D-吡喃葡萄糖苷, 并且观察了这 2 个微量的咕吨酮苷对人慢性髓系白血病细胞株 K562 的体外增殖抑制作用及凋亡的影响。结果发现, 这两种咕吨酮苷对 K562 细胞株均有体外抑制作用。许学健^[10]从山竹子科植物普梭木 *Psorospermum febrifugum* Spach 中分出了一个抗白血病咕吨酮化合物普梭草素, 其在 $0.1 \sim 8 \text{ mg/kg}$ 对小鼠淋巴白血病 P-388 细胞具有显著抑制活性, 对 KB 细胞有细胞毒性, ED_{50} 为 $0.1 \mu\text{g/mL}$, 同时发现 $0.01 \mu\text{mol/L}$ 普梭草素能抑制海胆卵的有丝分裂。

2 保护心血管

2.1 减轻心肌缺血再灌注损伤

在离体条件下, 预先给予 30、100、300 $\mu\text{mol/L}$ 3,4,5,6-四羟基咕吨酮均可显著改善缺血-再灌注所致的心功能损伤, 减少肌酸激酶的释放和心肌组

织肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的产生。而在体实验表明, 大鼠 iv 3,4,5,6-四羟基咕吨酮 0.5、1.0 mg/kg , 也可以显著减少心肌梗死面积、肌酸激酶释放以及 TNF- α 的产生^[11]。

2.2 抗血小板凝集

Chen 等^[12]研究显示, 3-[2-(环丙基氨基)乙氧基]咕吨酮可以抑制由花生四烯酸 (100 mmol/L) 和胶原蛋白 ($10 \mu\text{g/mL}$) 引起的小血小板聚集, 其 IC_{50} 为 $(10.9 \pm 2.1) \text{ mmol/L}$ 。Jantan 等^[13]研究显示, 2-(3-甲基-2-丁烯基)-1,3,5-三羟基咕吨酮、桑橙酮、2-(3-甲基-2-丁烯基)-1,3,5,6-四羟基咕吨酮均表现出强烈的抑制血小板活化因子与其受体结合的作用。研究认为 C2 位异戊烯基、C4 位二甲基烯丙基和 C5 位羟基都有利于化合物与血小板活化因子受体的结合。

2.3 抗动脉粥样硬化

有研究表明, 在氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 处理的内皮细胞中, 1,3,5,6-四羟基咕吨酮 (1 、 3 、 $10 \mu\text{mol/L}$)^[14]和去甲基雏菊叶龙胆酮 (3 、 $10 \mu\text{mol/L}$)^[15]都能减少培养基中非对称二甲基精氨酸 (ADMA) 和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的水平, 抑制 ox-LDL 诱导的动脉粥样硬化的始动因素-粘附内皮细胞的单核细胞数目的增加, 保护血管内皮细胞。在培养的内皮细胞, 去甲基雏菊叶龙胆酮 (3 、 $10 \mu\text{mol/L}$) 能显著减少溶血磷脂酰胆碱或低密度脂蛋白诱导的乳酸脱氢酶释放和丙二醛的生成, 并能改善内皮细胞二甲基精氨酸二甲基氨基水解酶的活性, 降低培养基中 ADMA 水平^[16]。

肖红波等^[17]研究显示, 10、20 mg/kg 的 3,4,5,6-四羟基咕吨酮对载脂蛋白 E (ApoE) 基因敲除的小鼠灌胃后, 小鼠的总胆固醇和低密度脂蛋白水平显著降低, 同时主动脉粥样斑块形成也受到抑制^[16]。胆固醇酰基转移酶 (ACAT) 是细胞内唯一合成胆固醇酯的酶, 它的缺失可以使胆固醇不再在血管壁上富集, 从而减少动脉粥样硬化。研究显示, 一系列的咕吨酮磺胺类衍生物对 ACAT 均有抑制作用, 可以做 ACAT 的抑制剂^[18]。

2.4 舒张动脉血管

Jiang 等^[15]从川东獐牙菜 *Swertia davidii* Franch. 的根中提取得到的去甲基雏菊叶龙胆酮 3 、 $10 \mu\text{mol/L}$ 能舒张小鼠离体大动脉。从植物田基黄 *Grangea maderaspatana* (L.) Poir. 的 CHCl_3 溶解部分中分离得到的双咕吨酮类化合物, 对血小板活化因子引起的低血压症有改善作用^[19]。

研究表明, 1,5-二羟基-2,3-二甲氧基咕吨酮是 1-羟基-2,3,5-三甲氧基咕吨酮在大鼠体内的主要代谢产物, 这两种化合物都具有舒张大鼠冠状动脉的活性^[20-21]。

2.5 抑制血管炎症反应

咕吨酮类化合物 1-羟基咕吨酮 60 $\mu\text{mol/L}$ 、3-羟基咕吨酮 66 $\mu\text{g/mL}$ 、1,4-二羟基咕吨酮 65 $\mu\text{g/mL}$ 、2,6-二羟基咕吨酮 18 $\mu\text{g/mL}$ 、1,2-二羟基咕吨酮 75 $\mu\text{g/mL}$ 、2,6-二乙酰氧基咕吨酮 100 $\mu\text{g/mL}$ 能显著抑制 TNF 诱导的内皮细胞 ICAM 1 的表达^[22]。

刘思好等^[23]研究去甲基雏菊叶龙胆酮对 ox-LDL 诱导的内皮细胞组织因子表达的影响及机制。研究显示, 孵育 ox-LDL (0.2 mg/mL) 24 h 能显著增加内皮细胞组织因子活性, 也可上调其 mRNA 的表达, 同时还可增加细胞内 ROS 生成和激活 NF- κ B。若在加入 ox-LDL 前 1 h 分别加入 1、3、10 $\mu\text{mol/L}$ 去甲基雏菊叶龙胆酮, 结果能呈剂量相关性地抑制 ox-LDL 诱导的组织因子活性和其 mRNA 水平的增加; 同时, 去甲基雏菊叶龙胆酮能显著降低 ox-LDL 诱导的细胞内 ROS 的生成和 NF- κ B 的激活。这些结果提示, 去甲基雏菊叶龙胆酮能抑制 ox-LDL 诱导的内皮细胞组织因子的表达, 其机制可能与抑制细胞内 ROS 生成和 NF- κ B 激活有关。

3 降糖作用

研究发现富含咕吨酮类化合物的莽吉柿 *Garcinia mangostana* Linn. 醇提物具有很强的抗 α -葡萄糖苷酶活性, 并且分离得到的一系列咕吨酮类化合物均显示了对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用和降低餐后血糖水平的能力^[24], 其中作用最强的是 γ -倒捻子素, 其对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用的 IC_{50} 为 1.5 $\mu\text{mol/L}$ 。

4 对微生物的作用

4.1 抗疟作用

Likhitwitayawuid 等^[25]从云树 *Garcinia cowa* Roxb. 中分离得到咕吨酮类化合物, 采用放射性标记的次黄嘌呤结合法, 检验了它们 (1.5~3.0 $\mu\text{g/mL}$) 对恶性疟原虫的抗疟作用, 其抗疟活性与乙胺嘧啶相当, 但弱于氯喹。

4.2 抗菌作用

有研究显示咕吨酮抗菌活性大小与两个芳环上的取代基数目有关, A 环和 C 环的羟基对化合物的抗真菌活性非常重要。C3 和 C6 位羟基烷基化后抗

菌活性下降, 烷基链越长, 其抗菌活性降低越多^[26]。通过抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的活性实验得知, 从藤黄属植物 *Garcinia staudtii* Engl. 中提取得到的一系列烯化咕吨酮具有较强的抗菌能力和免疫调节能力^[27]。

4.3 抗病毒作用

张秀桥等^[28]从贵州獐牙菜 *Swertia kouitchensis* Franch. 中得到的两个咕吨酮类提取物, 将其作用于 HBV DNA 转染人肝癌细胞系 2215 细胞中, 结果显示 1,7-二羟基-3,8-二甲氧基咕吨酮对 HB-sAg、HB-eAg 的 IC_{50} 分别为 18.4、22.8 $\mu\text{g/mL}$; 治疗指数 (TI 值) 分别大于 6.8、5.5; 1,8-二羟基-3,7-二甲氧基咕吨酮多数浓度对 HB-sAg、HB-eAg 的表达均有其显著的抑制作用, 对 HB-sAg、HB-eAg 的 IC_{50} 分别为 16.1、32.7 $\mu\text{g/mL}$, TI 值分别大于 15.5、7.6, 提示这两种化合物均具有体外抗 HBV 的活性。

Dao 等^[29]从远志属植物密花远志 *Polygala karensium* Kurz 的提取物中分离到 10 种咕吨酮衍生物, 研究发现这些化合物中带羟基的化合物 1-羟基咕吨酮、1,7-二羟基咕吨酮、1,7-二羟基-4-甲基咕吨酮、1,3,7-三羟基咕吨酮、1,2,3,5-四羟基咕吨酮对 H1N1、H9N2 流感病毒具有很强的抑制活性, 因此这些化合物可用于由流感病毒引起的疾病。

Shirey 等^[30]研究发现用作抗癌成分的咕吨酮衍生物 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸 (DMXAA) 在体外能保护 RAW264.7 巨噬细胞样细胞免受水泡性口炎病毒引起的细胞毒性, 而且在 MDCK 细胞中能抑制耐达菲 H1N1 流感 A/Br 病毒的复制。在体内, DMXAA 能保护野生 C57BL/6Jb 小鼠免受 H1N1 PR8 流感病毒株引起的杀伤, 因此, DMXAA 在体内外均有较强的抗 H1N1 病毒作用。

5 抗氧化

杨东梅等^[31]以正常大鼠组织匀浆、线粒体为材料研究从穿心草 *Canscora lucidissima* (Levl. et Vant.) Hand.-Mazz. 提取的 1,6-二羟基-3,5-二甲氧基咕吨酮的抗脂质过氧化作用。观察其对组织匀浆、线粒体体外脂质过氧化产物丙二醛生成量的影响及对邻苯三酚自氧化产生的 $\text{O}^{\cdot-}$ 及 Cu^{2+} -Vit C 自由基产生系统产生的 $\cdot\text{OH}$ 的清除作用。实验结果表明, 1,6-二羟基-3,5-二甲氧基咕吨酮能抑制正常大鼠脑、肝、心、肾匀浆的体外过氧化脂质生成, 在 1~100 $\mu\text{mol/L}$ 随剂量增加其抑制作用也随之增强; 同时, 1,6-二羟基-3,5-二甲氧基咕吨酮还能抑制 Vit C 和

FeSO₄激发的线粒体膨胀,清除O⁻、•OH。

倒捻子素能抑制Cu²⁺或自由基诱导的LDL的氧化,减少脂质过氧化物的生成,并且具有浓度相关性。

6 对神经的作用

Chiyono等^[32]研究了*Garcinia speciosa* Wall.中咕吨酮化合物 α -倒捻子素、cownanin和cowanol对酸性神经磷脂酶的影响,结果发现这3种化合物对牛脑源性的酸性神经磷脂酶有明显的抑制作用,其IC₅₀值分别为14.1、19.2、10.9 mmol/L。刘波^[8]研究发现,裂稈茅*Schizachne purpurascens* subsp. *callosa*中得到的咕吨酮有兴奋大鼠和兔子中枢神经系统的作用,而其相应的氧苷则有镇静作用。

7 结语

咕吨酮类化合物药理作用广泛,每种咕吨酮化合物都具有多种药理活性,它们不仅具有独特的治疗功能,而且不同活性之间还有一定的协同作用。由于氧化程度的不同和取代基位置的变化,咕吨酮类化合物产生了许多不同的结构,这就导致了咕吨酮类化合物活性的差异。因此根据需要的活性研究咕吨酮的合成衍生物,将是一条极具潜力的开发之路。

参考文献

- [1] El-Seedi H R, El-Ghorab D M, El-Barbary M A, *et al.* Naturally occurring xanthenes; latest investigations: isolation, structure elucidation and chemosystematic significance [J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16(20): 2581-2626.
- [2] Yang C H, Ma L, Wei Z P, *et al.* Advances in isolation and synthesis of xanthone derivatives [J]. *Chinese Herbal Medicines (CHM)*, 2012, 4(2): 87-102.
- [3] Castanheiro R A, Silva A M, Campos N A, *et al.* Antitumor activity of some prenylated xanthenes [J]. *Pharmaceuticals*, 2009, 2(2): 33-43.
- [4] McKeagea M J, Reck M, Jameson M B, *et al.* Phase II study of ASA404 (vadimezan, 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid/DMXAA) 1800 mg/m² combined with carboplatin and paclitaxel in previously untreated advanced non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2009, 65(2): 192-197.
- [5] 韩懿岚, 李晓峰, 董 玫, 等. 呋喃类化合物抑制人脑胶质瘤细胞增殖活性及作用机制探讨 [J]. *中国药理学通报*, 2011, 27(9): 1227-1230.
- [6] 覃江克, 兰文丽, 韩留玉, 等. 咕吨酮并吡啶季铵盐的合成及其生物活性 [J]. *应用化学*, 2010, 27(5): 528-532.
- [7] Watanapokasin R, Jarinthanan F, Jerusalmi, A, *et al.* Potential of xanthenes from tropical fruit mangosteen as anti-cancer agents: Caspase-dependent apoptosis induction *in vitro* and in mice [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2010, 162(4): 1080-1094.
- [8] 刘 波. 藏药湿生扁蕾中呋喃类化合物抗癌活性及其机理研究 [D]. 兰州: 西北师范大学, 2009.
- [9] 吴剑峰. 远志属两种药用植物化学成分及生物活性研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2007.
- [10] 许学健. *Psorospermum febrifugum* 中的一个新抗白血病呋喃: Psorospermin [J]. *国外医药: 植物药分册*, 1981, (3).
- [11] Dai Z, Jiang D J, Hu G Y, *et al.* 3,4,5,6-tetrahydroxyxanthone protects against myocardial ischemia reperfusion injury in rats [J]. *Cardiovasc Drug Ther*, 2004, 18(4): 279-288.
- [12] Chen W Y, KO F N, Lin C N, *et al.* The effect of 3-[2-(cyclopropylamino) ethoxy] xanthone on platelet thromboxane formation [J]. *Thromb Res*, 1994, 75(1): 81-90.
- [13] Jantan I, Juriyati J, Warif N A. Inhibitory effects of xanthenes on platelet activating factor receptor binding *in vitro* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2001, 75(2/3): 287-290.
- [14] Jiang D J, Hu G Y, Jiang J L, *et al.* Relationship between protective effect of xanthone on endothelial cells and endogenous nitric oxide synthase inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2003, 11(23): 5171-5177.
- [15] Jiang D J, Jiang J L, Tan G S, *et al.* Demethylbellidifolin inhibits adhesion of monocytes to endothelial cells via reduction of tumor necrosis factor alpha and endogenous nitric oxide synthase inhibitor level [J]. *Planta Med*, 2003, 69(12): 1150-1152.
- [16] Jiang D J, Jiang J L, Zhu H Q, *et al.* Demethylbellidifolin preserves endothelial function by reduction of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor level [J]. *J Ethnopharmacol*, 2004, 93(2/3): 295-306.
- [17] 肖红波, 李年生, 贾素洁, 等. 3,4,5,6-四羟基呋喃抑制ApoE 基因缺陷小鼠动脉粥样硬化形成及机制 [J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2006, 26(3): 185-189.
- [18] Hu H, Liao H, Zhang J, *et al.* First identification of xanthone sulfonamides as potent acyl-CoA: Cholesterol acyltransferase (ACAT) inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(10): 3094-3097.
- [19] Iahiguro K, Nagata S, Oku H, *et al.* Bixanthenes from *Hypericum japonicum*: Inhibitors of PAF-induced hypotension [J]. *Planta Med*, 2002, 68(3): 258-261.
- [20] Wang Y, Shi J G, Wang M Z, *et al.* Mechanisms of the vasorelaxant effect of 1-hydroxy-2,3,5-trimethoxy xanthone (HM-1) isolated from a Tibetan herb, *Halenia*

- elliptica* on rat coronary artery [J]. *Life Sci*, 2007, 81(12): 1016-1023.
- [21] Wang Y, Shi J G, Wang M Z, *et al.* Mechanisms of the vasorelaxant effects of 1,5-dihydroxy-2,3-dimethoxy-xanthone, an active metabolite of 1-hydroxy-2,3,5-trimethoxy-xanthone isolated from a Tibetan herb, *Halenia elliptica* on rat coronary artery [J]. *Life Sci*, 2008, 82(1/2): 91-98.
- [22] Mdan B, Singh I, Kumar A, *et al.* Xanthones as inhibitors of microsomal lipid peroxidation and TNF alpha induced ICAM 1 expression on human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) [J]. *Bioorg Med Chem*, 2002, 10(11): 3431-3436.
- [23] 刘思好, 信红亚, 肖 坚, 等. 吡酮抑制 ox-LDL 诱导的内皮细胞组织因子表达及机制研究 [J]. 医学临床研究, 2008, 25(3): 385-388.
- [24] Ryu H W, Cho J K, Curtis-Long M J, *et al.* Alpha-Glucosidase inhibition and antihyperglycemic activity of prenylated xanthones from *Garcinia mangostana* [J]. *Phytochemistry*, 2011, 72(17): 2148-2154.
- [25] Likhitwitayawuid K, Phadungcharoen T, Krungkrai J. Antimalarial xanthones from *Garcinia cowa* [J]. *Planta Med*, 1998, 64(1): 70-72.
- [26] Ce'cile M, Denis Se'raphin, Jean M O, *et al.* New Xanthones from *Calophyllum caledonicum* [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(11): 1471-1474.
- [27] Ngoupayo J, Tabopda T K, Ali M S, *et al.* Antimicrobial and immuno-modulatory properties of prenylated xanthones from twigs of *Garcinia staudtii* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(15): 5688-5695.
- [28] 张秀桥, 黄凤娇, 陈家春, 等. 獐牙菜中吡酮类提取物抗 HBV 体外实验研究 [J]. 中药材, 2006, 7: 697-699.
- [29] Dao T T, Dang T T, Nguyen P H, *et al.* Xanthones from *Polygala karensium* inhibit neuraminidases from influenza A viruses [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(11): 3688-3692.
- [30] Shirey K A, Nhu Q M, Yim K C, *et al.* The anti-tumor agent, 5,6-dimethylxanthone-4-acetic acid (DMXAA), induces IFN- beta-mediated antiviral activity *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Leukocyte Biol*, 2011, 89(3): 351-357.
- [31] 杨东梅, 唐孝礼, 张奕强, 等. 穿心草吡酮抗氧化作用初探 [J]. 中草药, 2000, 5(31): 358-360.
- [32] Chiyono O, Yoko I, Shinichi K, *et al.* Inhibition of acidic sphingomyelinase by xanthone compounds isolated from *Garcinia speciosa* [J]. *Med Chem*, 2000, 15(2): 129-138.