

南岭茺花化学成分和抗肿瘤药理作用研究概况

李明潺¹, 鲁婧怡², 段晓川², 齐欣³, 董林毅^{2*}, 刘昌孝^{2,4}

1. 天津医科大学总医院, 天津 300052

2. 天津医科大学药学院, 天津 300070

3. 天津中新药业集团股份有限公司第六中药厂, 天津 300401

4. 天津药物研究院, 天津 300193

摘要: 南岭茺花 *Wikstroemia indica* 为瑞香科茺花属植物, 其根及根皮为常用中草药了哥王。近年来化学研究显示其根及根皮中含有大量的黄酮类成分以及木脂素、香豆素、甾醇等化合物; 药理研究发现了哥王有显著的抗肿瘤作用, 因此成为新药研发的热点。对文献中有关南岭茺花的化学成分和抗肿瘤药理活性研究进展进行综述, 为进一步深入研究提供参考。

关键词: 南岭茺花; 抗肿瘤; 黄酮; 木脂素; 香豆素

中图分类号: R961

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2015)06-0682-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.06.021

Research situation on chemical constituents and antitumor activities of *Wikstroemia indica*

LI Ming-chan¹, LU Jing-yi², DUAN Xiao-chuan², QI Xin³, DONG Lin-yi^{2*}, LIU Chang-xiao^{2,4}

1. General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

2. College of pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

3. Zhongxin Pharma-Tianjin No.6 TCM Factory, Tianjin 300401, China

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

Abstract: *Wikstroemia indica*, belonging to family Thymelaeaceae and genus *Wikstroemia* Endl., was widely distributed in southern China, and its root and root bark were common traditional Chinese herbal medicine. So far large quantity of flavonoids had been isolated from the plant, together with other types of active principles, such as lignans, coumarins, sterols, and others. In recent years, the plant had the significant antitumor effect. Therefore, it becomes the hotspot of research and development. This paper reviews on the chemical constituents and antitumor activities of *Wikstroemia indica* in the literature, and provides a reference for the further research.

Key words: *Wikstroemia indica* C. A. Mey; antitumor; flavonoids; lignans; coumarins

南岭茺花 *Wikstroemia indica* C. A. Mey 为瑞香科茺花属植物, 中草药了哥王即为其干燥的根及根皮, 其果实和茎叶也有药用价值。了哥王曾作为中药材被 1977 年版《中国药典》收入, 其性寒, 味苦、辛, 微温, 入肺、肝经, 能够清热解毒、散瘀逐水, 用于支气管炎、扁桃体炎、肺炎等呼吸系统疾病, 近年临床上也有辅助治疗胸科和妇科肿瘤等的报道^[1-4]。南岭茺花为半常绿小灌木, 多在山脚及山坡潮湿灌丛中生长, 在我国长江以南的湖南、江

西、浙江、福建、台湾、广东、广西及四川等省区皆有分布。该植物资源丰富, 四季都可采收, 通常夏季采叶, 秋季挖根。根挖出后或洗净, 或剥取根皮, 或趁新鲜时切片, 或蒸熟切片后再晒干备用。该植物以单味入药较多, 市场上有了哥王片作为抗炎药物销售。近年来对该植物的化学成分研究较多, 特别是其抗肿瘤活性组分研究引起关注, 现对该植物的化学成分和抗肿瘤药理作用进行综述, 为利用该药用植物开发抗肿瘤新药提供参考。

收稿日期: 2015-07-23

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (81303267, 81302744); 中国博士后基金资助项目 (2014M550149, 2015T80226)

作者简介: 李明潺 (1981—), 女, 博士, 主管药师, 研究方向为药理学。E-mail: Li_mingchan@126.com

*通信作者 董林毅, 男, 博士后在站, 讲师, 研究方向为复方中药分析。Tel/Fax: (022)83336675 E-mail: donglinyit@tmu.edu.cn

1 化学成分

1.1 黄酮类化合物

黄酮类化合物为南岭茺花的主要成分之一,已经分离得到的黄酮类化合物近40个,涉及的结构类型主要包括黄酮类、黄酮苷类及双黄酮类。国内对南岭茺花化学成分的研究始自曾广方等^[5]从南岭茺花中分离得到的南茺素(wikstroemin)。此后,谢培山等^[6]从该植物中获得了茺花素(genkwanin),Lee等^[7]获得了山柰酚-3-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷和苜蓿素(tricin),王振登等^[8]报道了该植物中存在3'-羟基茺花素和5-羟基-7,4'-二甲氧基黄酮。近年来,随着对南岭茺花化学成分的研究更加深入,已获得的黄酮类化合物包括5,7,4'-三羟基-3',5'-二甲氧基黄酮^[9]、黄花夹竹桃黄酮^[10]、杨梅素(myricetin)、山柰酚(kaempferol)、槲皮素(quercetin)^[11]、芹菜素(apigenin)^[12]、柚皮素(naringin)、3,5,7-三羟基-4'-甲氧基二氢黄酮醇^[13]、genkwanol A、wikstrol A、wikstrol B、daphnodorin B^[14];黄酮苷类主要有槲皮苷(quercitrin)、山柰酚-3-芸香糖苷(nicotiflorin)、茺花苷(*D*-primeverosyl genkwanine)^[15]、槲皮素-7-*O*- α -*L*-鼠李糖苷、芦丁^[16]、杨梅苷^[17]、异鼠李素-3-*O*-刺槐双糖苷^[18]。

双黄酮类化合物作为该植物的一类典型成分亦被大量发现,目前报道的主要有雁皮素(sikokianin)B和C^[19-20]、异雁皮素A和雁皮素A^[21]、(+)-狼毒素[(+)-chamaejasmine]、(-)-狼毒素和狼毒素C^[22]、狼毒宁(chamaejasmenin)A^[23]、daphnodorin D1、daphnodorin D2、新狼毒素(neochamaejasmin)A、daphnodorin M、4'-methoxydaphnodorin D1、4'-methoxydaphnodorin D2^[23]、4'-methoxy-daphnodorin E^[24]、wikstaiwanone A和B^[18]。

1.2 木脂素类化合物

从南岭茺花中发现了多个木脂素类化合物,如(+)-牛蒡酚^[25]、(+)-杜仲树脂酚^[11],另外还有罗汉松脂酚、松脂醇、南茺酚[wikstromol, (+)-nortrachelogenin]^[26-27]、丁香脂素、异落叶松脂素、刺五加酮^[18]、(+)-络石苷元、(+)-扁柏脂素、(+)-樟树宁^[28]、(+)-落叶松脂醇^[29]、burshehnerin^[30]、salicifolol^[31]。此外,该植物中存在罗汉松脂酚和南茺酚聚合形成的双木脂素类化合物。Wang等^[32]从该植物中分离得到2个新的双木脂素类化合物bis-5,5-nortrachelogenin和bis-5,5'-nortrachelogenin及已知化合物去甲络石糖苷(nortracheloside)、lirioresinol

B,也有报道从南岭茺花根中鉴定了4个新的双木脂素bis-5',5'-nortrachelogenin、5-(5''-matairesinol)nortrachelogenin、5-(5''-matairesinol)nortrachelogenin和5-*O*-(4''-nortrachelogenin)nortrachelogenin^[33]。

1.3 香豆素类化合物

南岭茺花中的香豆素类化合物主要包括一些简单香豆素类和双香豆素类及其衍生物。简单香豆素类主要是伞形花内酯^[9]、7-甲氧基香豆素^[31]、tribumellin^[18]、methyl-3-(2-hydroxy-4-(7-hydroxy-6-methoxy-2-oxo-2*H*-chromen-3-yl)oxy)phenylpropionate^[34]、5,7-二羟基香豆素^[20]、wikstrocoumarin^[12]。双香豆素类主要有西瑞香素(daphnoretin)^[35]、西瑞香素-7-*O*- β -*D*-葡萄糖苷^[15]、6'-羟基-7-*O*-7'-双香豆素^[9]、edgeworin、daphnogitin^[10]、异西瑞香素B^[21]。此外,在南岭茺花中还发现一个三香豆素wikstrosin^[36]。

1.4 甾醇类化合物

南岭茺花中含有多种甾醇类化合物,目前报道的主要有 β -谷甾醇、7-酮- β -谷甾醇^[8]、豆甾烷-3,7-二醇、5-豆甾烯-3 β ,7 α -二醇^[37]、豆甾烷-3,6-二醇、 β -谷甾醇醋酸酯、 β -谷甾醇油酸酯^[38]、胡萝卜苷^[10]和豆甾醇^[11]。

1.5 其他类型化合物

除上述类型的化合物外,南岭茺花中还含有许多其他类化学成分。文献中报道的化合物尚有倍半萜类indicanone^[19]、4,10,11-guaiatrien-3-one-14-oic acid、oleodaphnal、1 α ,7 α ,10 α -guaia-4,11-dien-3-one^[31];生物碱类灰绿曲霉酰胺^[8]、伞形香青酰胺^[15]和东莨菪素^[16]、蒽醌类大黄素甲醚^[15]、芦荟大黄素^[39]、大黄酚^[17]、芦荟大黄素-8-*O*- β -*D*-葡萄糖苷^[18];长链烷烃衍生物29-廿九内酯、正十八烷醇^[39]、二十烷酸^[12]、咖啡酸二十二碳脂肪醇酯和二十六烷酸- α -甘油酯^[40];芳香类衍生物邻苯二甲酸二丁酯、对羟基苯甲酸甲酯、2,4,6-三羟基苯甲酸甲酯^[41]、赤杨二醇^[18]、4-(1,2,3-三羟基丙基)-2,6-二甲氧基苯基-1-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷^[40]、绿原酸^[18]、对羟基苯甲酸和苯甲酸^[16]。此外,该植物中还含有蔗糖^[39]及一些皂苷、挥发油、多糖等成分^[42]。

2 抗肿瘤药理作用

已经发现该植物中提取到的香豆素类、木脂素类、黄酮类成分具有抗肿瘤药理作用。

2.1 香豆素类

南岭茺花中含有大量的香豆素类成分,其中双

香豆素成分西瑞香素一直是其抗肿瘤药理作用研究的热点。Lu 等^[17]对南岭茺花的水提物和双香豆素类成分西瑞香素进行了体外抗肿瘤活性研究,对人鼻咽癌 CNE 细胞和人宫颈癌 HeLa 细胞株,浓度在 15.6~125 $\mu\text{g/mL}$ 有显著的抑制作用,且呈剂量相关。Yang 等^[43]研究结果表明其双香豆素成分西瑞香素可激活 HeLa 细胞的 caspase-3 和 caspase-9 蛋白因子,促进癌组织线粒体细胞凋亡。Gu 等^[44]研究结果表明西瑞香素可以阻滞人肉瘤 HOS 细胞的增殖,72 h 治疗的半数抑制浓度 (IC_{50}) 为 3.89 mol/L,抑制线粒体外膜中 bcl-2 的表达而诱导肿瘤细胞的凋亡。Jiang 等^[45]通过肺癌 A549 细胞体外实验表明来自南岭茺花醇提取物的西瑞香素可调控诱导 Bcl-2 基因家族蛋白因子,剂量相关地诱导肺癌细胞凋亡。杨振宇等^[46]还报道西瑞香素对人肺癌 AGZY-83-a 细胞、人喉癌 Hep2 细胞和人肝癌 HepG₂ 细胞有明显的抑制作用。

2.2 木脂素类化合物

南岭茺花中的木脂素成分南茺酚、牛蒡酚、罗汉松脂酚等在抗小鼠 P338 体外淋巴瘤细胞实验中具有明显抗癌活性^[47-48]。Awale 等^[49]从南岭茺花醇提取物中分离了 6 种木脂素成分,通过 MTT 法进行药理实验,证明其中 2R,3R-牛蒡子苷元、络石苷元、去甲络石苷元对人胰腺癌 PANC-1 细胞有明显的细胞毒性, IC_{50} 值分别为 0.54、6.82、5.85 $\mu\text{mol/L}$,并表明 2R,3R-牛蒡子苷元可通过细胞毒活性调控肿瘤细胞代谢,剥夺人胰腺癌 PANC-1 细胞对于营养摄取,最终抑制癌细胞的增殖。

2.3 黄酮类

南岭茺花中的黄酮类及双黄酮类成分等在抗肿瘤药理研究中有报道。Seki 等^[50]研究表明黄酮类成分苜蓿素可抑制血小板生长因子 PDGF 受体的磷酸化,减少人肝癌 HSC 细胞的增殖,具有潜在抑制肝纤维化和肝硬化的作用。Shao 等^[51]研究表明其从南岭茺花根中分离的一种新型查耳酮-黄酮结合的双黄酮成分 3'-hydroxydaphnodorin A 对人肝癌 HepG₂、人鼻咽癌 CNE2 细胞具有有明显的细胞毒活性,其 IC_{50} 值为 65.5 $\mu\text{mol/L}$ 。

3 结语

南岭茺花中含有丰富的化学成分,2010 年以前报道了大量化学成分分离鉴定的工作结果。从该植物中鉴定的化合物超过 100 个,特别是其中双黄酮、双香豆素、双木脂素等二聚体非常有代表性,但在

成分的化学形成机制和分子药理学研究方面存在一些欠缺和不足,今后可通过分子生药学研究加强该植物的次生代谢产物生物合成与代谢调控机制的研究^[52]。并且南岭茺花中很多香豆素类、木质素类等成分都具有明显的抗肿瘤活性,亟待系统地开发利用这种丰富的天然化合物资源,应一方面加快中药肿瘤药理学研究以阐明更深层次的分子作用机制,另一方面需加强植物资源的开发保护,减少野生药用资源的破坏与浪费,确保持续发展。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 1977: 16.
- [2] 谢宗万. 全国中草药汇编 (上册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 212.
- [3] 南京中医药大学. 中药大辞典 (上册) [M]. 上海: 上海科技出版社, 2005: 68-71.
- [4] Li Y M, Zhu L, Jiang J G, et al. Bioactive components and pharmacological action of *Wikstroemia indica* (L.) C. A. Mey and its clinical application [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2009, 10(8): 743-752.
- [5] 曾广方, 赵志远. 中药黄酮类的研究 IX. 南岭茺花成分的研究——新黄酮甙南茺素的分离及其化学结构 [J]. *药学报*, 1963, 10(5): 286-290.
- [6] 谢培山, 吴崇明. 了哥王化学成分的研究(续报)——茺花素的分离、鉴定 [J]. *中草药*, 1979 (8): 6.
- [7] Lee K H, Tagahara K, Suzuki H, et al. Antitumor agents 49: tricin, kaempfer-3-O- β -D-glucopyranoside and (+)-nortrachelogenin, antileukemic principles from *Wikstroemia indica* [J]. *J Nat Prod*, 1981, 44(5): 530-535.
- [8] 王振登, 阎平, 于德泉. 南岭茺花化学成分研究 [J]. *福建中医药*, 1985, 16 (5): 33, 44-45.
- [9] 耿立冬, 张村, 肖永庆. 了哥王中的一个新双香豆素 [J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(1): 43-45.
- [10] 么焕开, 仲英, 尹俊亭. 了哥王的化学成分研究(I) [J]. *中草药*, 2007, 38(5): 669-670.
- [11] 陈定双, 黄运东, 王定勇. 了哥王茎皮化学成分研究 [J]. *亚热带植物科学*, 2008, 37(4): 26-28.
- [12] Sun L X, Chen Y, Liu L X, et al. Cytotoxic constituents from *Wikstroemia indica* [J]. *Chem Nat Comd*, 2012, 48(3): 493-497.
- [13] 尹永芹, 张鑫, 黄峰, 等. 了哥王的化学成分研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2012, 29(80): 697-699.
- [14] Hu K, Kobayashi H, Dong A, et al. Antifungal, antimitotic and anti-HIV-1 agents from the roots of *Wikstroemia indica* [J]. *Planta Med*, 2000, 66(6): 564-567.
- [15] 耿立冬, 张村, 肖永庆. 了哥王化学成分研究 [J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(10): 817-819.
- [16] 赵洁. 了哥王化学成分研究 [J]. *中药材*, 2009, 32(8): 1234-1235.

- [17] Lu C L, Zhu L, Piao J H, *et al.* Chemical compositions extracted from *Wikstroemia indica* and their multiple activities [J]. *Pharm Biol*, 2012, 50(2): 225-231.
- [18] 邵 萌, 黄晓君, 孙学刚, 等. 了哥王根茎中的酚性成分及其抗肿瘤活性研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2014, 26: 851-855.
- [19] Wang L Y, Unehara T, Kitanaka S. Anti-inflammatory activity of new type sesquiterpene from *Wikstroemia indica* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2005, 53(1): 137-139.
- [20] Nunome S, Ishiyama A, Kobayashi M, *et al.* *In vitro* antimalarial activity of biflavonoids from *Wikstroemia indica* [J]. *Planta Med*, 2004, 70(1): 76-78.
- [21] 邵曼莉. 了哥王化学成分的提取与分离 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨医科大学, 2007.
- [22] 覃婕媛. 了哥王化学成分及抗炎药理研究 [D]. 成都: 西南交通大学, 2009.
- [23] Zhang X, Wang G C, Huang W H, *et al.* Biflavonoids from the roots of *Wikstroemia indica* [J]. *Nat Prod Commun*, 2011, 6 (8): 1111-1114.
- [24] Huang W H, Zhou G X, Wang G C, *et al.* A new biflavonoid with antiviral activity from the roots of *Wikstroemia indica* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2012, 14(4): 401-406.
- [25] Suzuki H, Lee K H, Haruna M, *et al.* (+)-Arctigenin, a lignan from *Wikstroemia indica* [J]. *Phytochemistry*, 1982, 21(7): 1824-1825.
- [26] Kato A, Hashimoto Y, Kidokoro M, *et al.* (+)-Nortrachelogenin, a new pharmacologically active lignan from *Wikstroemia indica* [J]. *J Nat Prod*, 1979, 42(2): 159-162.
- [27] Tandon S, Rastogi R P. A new lignan from *Wikstroemia Viridiflora* [J]. *Phytochemistry*, 1976, 15(11): 1789-1791.
- [28] Awale S, Kato M, Dibwe D F, *et al.* Antiausterity activity of arctigenin enantiomers: importance of (2R,3R)-absolute configuration [J]. *Nat Prod Commun*, 2014, 9(1): 79-82.
- [29] Tran V T, Duong A T, Nguyen N T, *et al.* Study on chemical constituents of *Wikstroemia indica* C. A. Mey [J]. *Tap Chi Hoa Hoc*, 2007, 45(3): 310-314.
- [30] 国光梅, 李 玮, 汪 冶, 等. 了哥王中木脂素成分及生物活性研究 [J]. 山地农业生物学报, 2012, 31(5): 457-459.
- [31] Kato M, He Y M, Dibwe D F, *et al.* New guaian-type sesquiterpene from *Wikstroemia indica* [J]. *Nat Prod Commun*, 2014, 9(1): 1-2.
- [32] Wang L Y, Unehara N, Kitanaka S. Lignans from the roots of *Wikstroemia indica* and their DPPH radical scavenging and nitric oxide inhibitory activities [J]. *Chem Pharm Bull*, 2005, 53(10): 1348-1351.
- [33] Wang G C, Zhang X L, Wang F, *et al.* Four new dilignans from the roots of *Wikstroemia indica* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2012, 60(7): 920-923.
- [34] Chen Y, Fu W W, Sun L X, *et al.* A new coumarin from *Wikstroemia indica* (L.) C. A. Mey [J]. *Chin Chem Lett*, 2009, 20: 592-594.
- [35] 谢培山, 杨景鹏. 了哥王化学成分的研究: 西瑞香素 (daphnoretin) 的分离、鉴定 [J]. 中草药, 1978, 3: 1-5.
- [36] Tandon S, Rastogi R P. A tricoumarin from *Wikstroemia viridiflora* [J]. *Phytochemistry*, 1977, 16(12): 1991-1993.
- [37] 王振登. 南岭茛花化学成分研究 [J]. 福建中医药, 1989, 19(2): 45-46.
- [38] 国光梅, 李 玮, 汪 冶. 了哥王甾醇化合物的研究 [J]. 山地农业生物学报, 2012, 31(1): 77-79.
- [39] 么焕开, 张文婷, 高艺桑, 等. 了哥王化学成分研究 [J]. 中药材, 2010, 33(7): 1093-1095.
- [40] 耿立冬. 了哥王化学成分及天麻炮制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2006.
- [41] 黄伟欢, 薛珺一, 李药兰, 等. 了哥王芳香类化学成分研究 [J]. 中药材, 2008, 31 (8): 1174-1176.
- [42] 耿俊贤, 王丽霞, 徐永春, 等. 了哥王多糖的分离和鉴定 [J]. 中草药, 1988, 19(3): 6-8.
- [43] Yang Z Y, Kan J T, Cheng Z Y, *et al.* Daphnoretin-induced apoptosis in HeLa cells: a possible mitochondria-dependent pathway [J]. *Cytotechnology*, 2014, 66(1): 51-61.
- [44] Gu S, He J. Daphnoretin induces cell cycle arrest and apoptosis in human osteosarcoma (HOS) cells [J]. *Molecules*, 2012, 17(1): 598-612.
- [45] Jiang H F, Wu Z, Bai X, *et al.* Effect of daphnoretin on the proliferation and apoptosis of A549 lung cancer cells *in vitro* [J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(3): 1139-1142.
- [46] 杨振宇, 郭 薇, 吴东媛, 等. 了哥王中西瑞香素的提取分离及抗肿瘤作用研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2008, 20: 522-526.
- [47] 顾关云. 瑞香科的抗癌木脂素 [J]. 国外医学: 药学分册, 1980, 7(5): 284.
- [48] Toshihiko H, Manabu G, Kitaro O. Natural flavonoids and lignans are potent cytostatic against human leukemic HL-60 cells [J]. *Life Sci*, 1994, 55(13): 1061.
- [49] Awale S, Kato M, Dibwe D F, *et al.* Antiausterity activity of arctigenin enantiomers: importance of (2R,3R)-absolute configuration [J]. *Nat Prod Commun*, 2014, 9(1): 79-82.
- [50] Seki N, Toh U, Kawaguchi K, *et al.* Tricin inhibits proliferation of human hepatic stellate cells *in vitro* by blocking tyrosine phosphorylation of PDGF receptor and its signaling pathways [J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(7): 2346-2355.
- [51] Shao M, Huang X J, Liu J S, *et al.* A new cytotoxic biflavonoid from the rhizome of *Wikstroemia indica* [J]. *Nat Prod Res*, 2015, 7(4): 1-6.
- [52] 黄璐琦, 刘昌孝. 分子生药学 [M]. 北京: 科学出版社, 2015: 312.