

石斛属菲类成分及其药理作用研究进展

李 潇¹, 柳 航², 周 琳², 杨 奕³, 葛卫红^{1, 2*}

1. 徐州医科大学 鼓楼临床学院, 江苏 南京 210008

2. 南京大学医学院附属鼓楼医院 药学部, 江苏 南京 210008

3. 中国药科大学 南京鼓楼医院, 江苏 南京 210008

摘要: 菲类化合物是石斛属植物的特征成分之一, 可分为简单菲、二氢菲、双菲及菲醌(酮)等菲衍生物4种类型。综述了金钗石斛、铁皮石斛、束花石斛、细茎石斛、流苏石斛、密花石斛、鼓槌石斛、曲轴石斛、石斛兰和绒毛石斛10种石斛属植物中毛兰菲、鼓槌菲、杓兰素等20个菲类活性成分, 并介绍其抗肝纤维化、抗肿瘤、抗炎、抗氧化、降血糖等药理活性, 希望为该属植物的新药研发和临床应用提供参考。

关键词: 石斛属; 菲类成分; 抗肝纤维化; 抗肿瘤; 抗炎; 抗氧化

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)10-2270-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.10.026

Research progress on phenanthrene components of *Dendrobium* and their pharmacological effects

LI Xiao¹, LIU Hang², ZHOU Lin², YANG Yi³, GE Weihong^{1, 2}

1. Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College, Xuzhou Medical University, Nanjing 210008, China

2. Department of Pharmacy, Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University, Nanjing 210008, China

3. Nanjing Drum Tower Hospital, China Pharmaceutical University, Nanjing 210008, China

Abstract: Phenanthrene compounds are one of the characteristic components of *Dendrobium*, which can be divided into four types of phenanthrene derivatives such as simple phenanthrene, dihydrophenanthrene, diphenanthrene and phenanthrenequinone (ketone). In this paper, we reviewed 20 phenanthrene components (such as confusarin, chrysotoxene, cypripedin, and so on) in 10 species of *Dendrobium*, including *D. nobile*, *D. officinale*, *D. chrysanthum*, *D. moniliforme*, *D. fimbriatum*, *D. densiflorum*, *D. chrysotoxum*, *D. gibsonii*, *D. formosum* and *D. senile*, and introduced their pharmacological activities in anti-liver fibrosis, anti-tumor, anti-inflammation, anti-oxidation and hypoglycemic, hoping to provide reference for the subsequent research and development and clinical application of this genus.

Key words: *Dendrobium*; phenanthrene components; anti-liver fibrosis; anti-tumor; anti-inflammation; anti-oxidation

石斛是传统名贵中药材,《中国药典》2020年版收录的石斛来源植物为金钗石斛 *Dendrobium nobile* Lindl.、霍山石斛 *D. huoshanense* C. Z. Tang et S. J. Cheng、鼓槌石斛 *D. chrysotoxum* Lindl. 或流苏石斛 *D. fimbriatum* Hook. 的栽培品及同属植物近似种的新鲜或干燥茎^[1]。石斛属植物广泛分布于亚洲和太平洋岛屿的热带及亚热带地区,我国已发现的石斛有74种及2个变种,主要分布于海南、广西、广

东及西南地区^[2-4]。石斛属植物观赏价值高,且具有很好的药用价值,最早记载于《神农本草经》^[5]。国内外众多专家学者已从石斛中分离鉴定出多种具有药理活性的成分,主要包括菲类、联苄类、多糖、生物碱、黄酮、酚类以及萜类等^[6-7]。目前报道的菲类化合物主要存在于石斛属、毛兰属和石豆兰属等兰科植物中,石斛属植物是天然菲类的重要来源^[8]。因此,本文综述了金钗石斛、铁皮石斛 *D. officinale*

收稿日期: 2023-03-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82104316);2022年度南京市中医药科技专项(ZYYB202203)

第一作者: 李 潇(1997—),女,硕士研究生,研究方向为临床药理学及药动学。E-mail: xiaolipjz1223@163.com

*通信作者: 葛卫红(1962—),女,主任药师,研究方向为医院药学。Email: 6221230@sina.com

Kimura et Migo、束花石斛 *D. chrysanthum* Lindl.、细茎石斛 *D. moniliforme* (L.) Sw.、流苏石斛、密花石斛 *D. densiflorum* Lindl.、鼓槌石斛、曲轴石斛 *D. gibsonii* Lindl.、石斛兰 *D. formosum* Roxb. ex Lindl. 和绒毛石斛 *D. senile* Parish ex Rchb. F. 10种石斛属植物中20个菲类单体成分,并对其抗肝纤维化、抗肿瘤、抗炎、抗氧化、降血糖等药理活性进行了阐述,希望为该属植物菲类成分的新药研发和临床应用提供参考。

1 菲类成分的化学结构

依据石斛属菲类成分结构的差异,主要整理了简单菲、二氢菲、双菲及菲醌(酮)等菲类衍生物4种类型、20个单体化合物。

1.1 简单菲类

简单菲类有毛兰菲(confusarin, **1**)^[9]、2,3,5-三羟基-4,9-二甲氧基菲(**2**)^[10]、2,3,5-三羟基-4-甲氧基菲(fimbriol B, **3**)^[10]、2,5-二羟基-4-甲氧基菲(moscatin, **4**)^[11]、2,7-二羟基-3,4-二甲氧基菲(nudol, **5**)^[12]、鼓槌菲(chrysotoxene, **6**)^[13]和2,5-二羟基-4,9-二甲氧基菲(**7**)^[14]。化合物**1**从金钗石斛和鼓槌石斛中分离获得^[9,15],化合物**2~5**主要从金钗石斛中分离获得,化合物**6**主要从鼓槌石斛中分离获得。化合物**7**是从绒毛石斛中分离获得,此种石斛产自老挝、缅甸、泰国东部和北部地区,在泰国被称为“Ueang Chancee”。简单菲类取代位主要有2,3,4,5,7,8,9位,取代基主要是羟基(-OH)和甲氧基(-OMe),还有少部分羧基(-COOH)取代。甲氧基以4位取代居多,2,3位及5位相对次之;羟基主要在2,5,7位取代,3,4位也有少量分布。其他取代位的活性基团分布较少。

1.2 二氢菲类

二氢菲类有4,5-二羟基-2-甲氧基-9,10-二氢菲(orchinol, **8**)、2,7-二羟基-3,4-二甲氧基-9,10-二氢菲(erianthridin, **9**)、4,7-二羟基-2-甲氧基-9,10-二氢菲(lusianthridin, **10**)和4,7-二羟基-2,3-二甲氧基-9,10-二氢菲(ephemeranthol A, **11**)。化合物**8**分离自铁皮石斛^[16],化合物**9**是从石斛兰中提取分离获得

的^[17-18],化合物**10**和**11**从金钗石斛中分离提取获得^[19-20]。二氢菲类以9,10-二氢菲为最多见,羟基取代主要集中在2,4,5,7位,甲氧基则以2,3,4位取代为主。

1.3 双菲类

Zhou等^[21]首次从金钗石斛中分离鉴定得到denthysrinol A (**12**)、denthysrinol B (**13**)和denthysrinol C(**14**)3个双菲类成分,结构见图1。

1.4 菲醌(酮)等菲类衍生物

菲类衍生物有流苏菲(fimbriatone, **15**)^[22]、7-羟基-2-甲氧基菲-1,4-二酮(densiflorol B, **16**)^[11]、金钗石斛菲醌(denbinobin, **17**)、dendrochrysanene(**18**)^[23]、dendrogibsol(**19**)^[24]和杓兰素(cypripedin, **20**)。化合物**15**首次从流苏石斛中成功分离并鉴定;化合物**16**是从金钗石斛中分离获得的;化合物**17**来源广泛,已从金钗石斛^[10,25-26]、细茎石斛^[27]和铁皮石斛^[28]等石斛属植物中成功分离;化合物**18**从束花石斛中分离获得;化合物**19**从曲轴石斛中分离获得;化合物**20**目前也已在密花石斛^[29-30]、金钗石斛^[11]和细茎石斛^[31]等石斛属植物中提取获得。本文总结的菲类衍生物中有菲醌(主要是1,4-菲醌)、菲酮,还涉及内酯结构,化学结构见图2。

2 菲类成分的药理作用

石斛属菲类成分的药理活性比较广泛,主要对金钗石斛、铁皮石斛、束花石斛、细茎石斛、流苏石斛、密花石斛、鼓槌石斛、曲轴石斛、石斛兰和绒毛石斛中20个菲类成分进行梳理,阐述其在抗肝纤维化、抗肿瘤、抗炎、抗氧化、降糖和抗胰脂肪酶方面的药理活性及其作用机制。

2.1 抗肝纤维化

肝纤维化会引起肝星状细胞(HSC)的增殖。Yang等^[10]以大鼠的HSC细胞系HSC-T6为研究对象进行体外抗纤维化活性测试。将化合物2,3,5-三羟基-4,9-二甲氧基菲、2,3,5-三羟基-4-甲氧基菲和金钗石斛菲醌溶于二甲基亚砜(DMSO)中,配制成浓度为10、20、30、40、50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的溶液,将HSC-T6细胞暴露于以上待测液中48 h,结果显示,

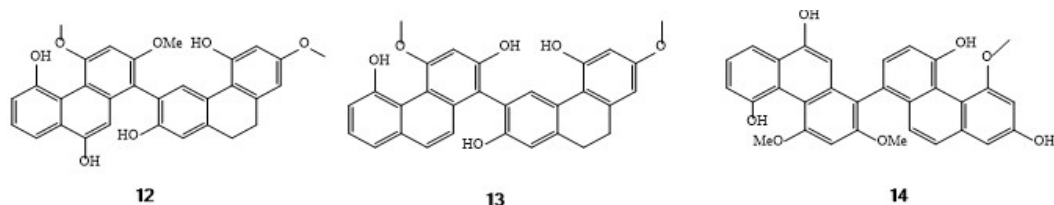


图1 双菲类的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of diphenanthrenes

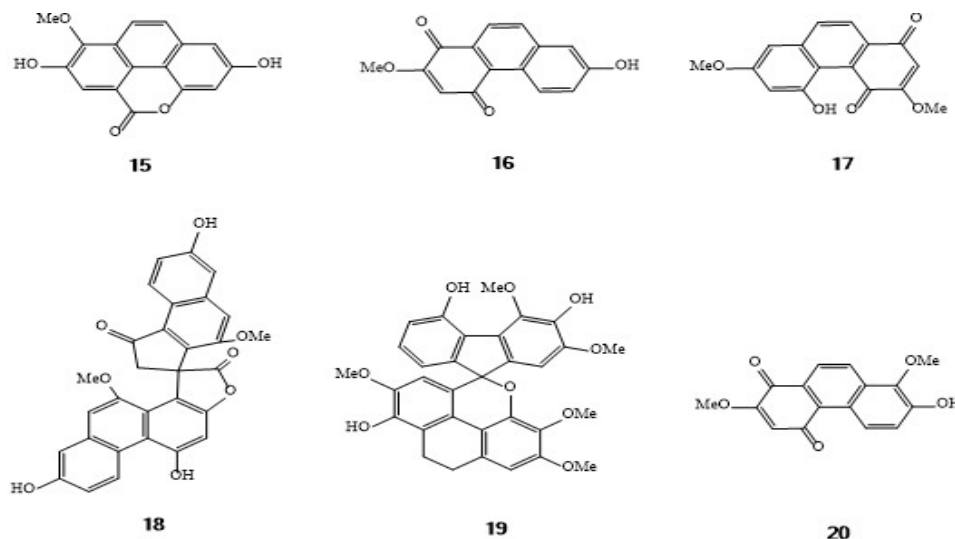


图2 菲醌(酮)等菲类衍生物化学结构

Fig. 2 Phenanthrene derivative chemical structures of phenanthrenequinone (ketone)

10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的3种菲类成分在该时间点下显著减少HSC细胞的数量;将细胞置于30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 3种菲中处理12、18、24、48 h,结果显示,细胞数量在12 h时开始减少,在24 h时,减少非常显著。以上结果说明,化合物2,3,5-三羟基-4,9-二甲氧基菲、2,3,5-三羟基-4-甲氧基菲和金钗石斛菲醌以时间及剂量相关方式抑制HSC-T6细胞的生长,与阳性对照药表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)的抑制效果相当。

2.2 抗肿瘤

2.2.1 抗白血病 白血病是血液系统的一种恶性肿瘤,王天山等^[15]体外培养肿瘤细胞株慢性髓性白血病细胞K562的实验结果表明菲类化合物毛兰菲和鼓槌菲具有体外抗肿瘤作用。精密称取毛兰菲和鼓槌菲各10 mg,用四蒸水加DMSO配制成浓度分别为0.02、0.2、2.0、20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的溶液,与肿瘤细胞株K562共同培养72 h,以等剂量5-氟尿嘧啶[5-FU,半数抑制浓度(IC_{50})为0.006 5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$]为阳性对照。结果表明,2个化合物在低浓度时可抑制细胞株增殖,随着给药浓度增加,抑制作用逐渐增强,20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时,鼓槌菲对该细胞增殖抑制率可达97.8%($\text{IC}_{50}=0.32 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。

Sánchez-Duffhues等^[27]发现核转录因子(NF- κB)和活性氧物质(ROS)在白血病的发生中起关键作用。用KBF-Luc质粒瞬时转染人白血病细胞株Jurkat细胞24 h,将转染后的Jurkat细胞与1.0、2.5、5.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 金钗石斛菲醌和50 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 佛波醇酯(PMA)处理6 h,测定裂解细胞的荧光素酶活性。结果表明,与单独PMA处理(荧光素酶活性为

100%)相比,金钗石斛菲醌+PMA处理组有效抑制含有NF- κB 结合位点的启动子活性,且呈剂量相关。Jurkat细胞用荧光染料二氢乙锭(DHE)处理后产生红色荧光,再以5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 金钗石斛菲醌处理6 h后测定荧光细胞百分比。结果显示,与未处理细胞相比,金钗石斛菲醌处理组细胞内ROS的累积量明显增加。

Zhao等^[16]从铁皮石斛中分离出多种菲类化合物,经体外细胞活性初筛,发现4,5-二羟基-2-甲氧基-9,10-二氢菲对人白血病细胞系HI-60和THP-1的抑制活性最为显著,对2个细胞系的 IC_{50} 可达11.96、8.92 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,阳性对照5-FU的 IC_{50} 分别为6.38、5.82 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

2.2.2 抗胃癌 毕志明等^[22]首次从流苏石斛干燥茎的乙醇提取物中分离得到单体流苏菲,药理实验表明其对人胃癌细胞BGC株有一定程度的抑制作用。Song等^[25]利用Transwell体外侵袭实验表明,SNU-484人胃癌细胞侵袭表型与不同浓度(0、1、2.5、5.0、10.0、20.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)金钗石斛菲醌共同处理17 h后,SNU-484细胞的侵袭能力呈现下降趋势,2.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时可抑制细胞50%的侵袭力。进一步探究金钗石斛菲醌的作用机制,将SNU-484细胞与金钗石斛菲醌10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 共同培养24 h后,结果显示抗凋亡蛋白Bcl-2(B细胞淋巴瘤/白血病-2蛋白)显著降低,而促凋亡蛋白Bax显著增加,表明金钗石斛菲醌可通过下调Bcl-2以及上调Bax来诱导胃癌细胞凋亡。

2.2.3 抗肺癌 非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌中最常见的恶性肿瘤类型,癌细胞的转移和侵袭是

NSCLC致死率居高不下的重要因素。四甲基偶氮唑蓝(MTT)法体外测定2,7-二羟基-3,4-二甲氧基-9,10-二氢菲的细胞毒性,将其溶解于DMSO中并用培养基稀释成实验所需浓度。用过氧化氢(H_2O_2 , $100\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)作阳性对照, $50\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 2,7-二羟基-3,4-二甲氧基-9,10-二氢菲处理人肺癌H460和A549细胞48 h。结果显示,两种癌细胞的活力分别降至74%和65%,2,7-二羟基-3,4-二甲氧基-9,10-二氢菲对两种癌细胞的 IC_{50} 分别为(150.9 ± 3.5)、(161.9 ± 5.6) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ [17]。Pothongsrisit等[18]证实2,7-二羟基-3,4-二甲氧基-9,10-二氢菲可降低体内肺癌细胞的转移。用 $50\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 2,7-二羟基-3,4-二甲氧基-9,10-二氢菲预处理人A549-荧光素酶细胞24 h,给小鼠尾iv,3 d后收集肺组织,用活体光学IVIS成像系统检测转移的癌细胞,结果显示,2,7-二羟基-3,4-二甲氧基-9,10-二氢菲处理组相较于未处理对照组,癌细胞转移灶显著减少。

以人源NSCLC H460细胞为体外模型,将杓兰素溶解于DMSO中,加培养基稀释成5、10、20、50、 $100\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的溶液后分别与H460细胞处理48 h。MTT实验检测结果显示,与未处理的对照组比较,当杓兰素浓度大于 $50\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,能够诱导25% H460细胞死亡。同时对凋亡标记物多聚ADP核糖聚合酶(PARP)和半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-3(caspase-3)进行了研究,蛋白质印迹(Western blotting)分析结果显示, 50 、 $100\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 杓兰素可显著诱导PARP和caspase-3裂解(与未处理对照组相比)。以上结果表明,杓兰素可通过诱导癌细胞凋亡及诱导凋亡标志物裂解,以遏制癌症进展[29-30]。

2.2.4 抗乳腺癌 周威等[11]从金钗石斛的醋酸乙酯提取部位获得了菲类活性成分2,5-二羟基-4-甲氧基菲、7-羟基-2-甲氧基菲-1,4-二酮、杓兰素,其中2,5-二羟基-4-甲氧基菲可溶于甲醇,其余二者可溶于DMSO。针对3个菲类成分设立不同浓度待测化合物组(1.5 、 12.5 、 50.0 、 $100.0\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),分别与人乳腺癌细胞MCF-7作用24 h,进行MTT法检测。结果显示3个化合物能够显著抑制乳腺癌细胞的增殖, IC_{50} 分别为72.68、2.99、5.01 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

2.2.5 抗骨肉瘤 Zhang等[12]首次证实了2,7-二羟基-3,4-二甲氧基菲在体外对人骨肉瘤U2OS细胞的作用效果及分子机制。将2,7-二羟基-3,4-二甲氧基菲溶于DMSO中制备成 $20\ \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 储备液,再以培养基稀释成所需浓度。以 $20\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸阿霉

素(DOX)为阳性对照药,MTT实验结果显示,2,7-二羟基-3,4-二甲氧基菲 $20\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 处理U2OS细胞24 h,可显著抑制U2OS细胞活力。流式细胞术分析结果显示,不同浓度(5 、 10 、 $20\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)2,7-二羟基-3,4-二甲氧基菲作用于U2OS细胞48 h,与空白对照组比较 G_2/M 期细胞数明显增加。以上结果证明2,7-二羟基-3,4-二甲氧基菲可通过将U2OS细胞周期阻滞于 G_2/M 期达到抑制癌细胞增殖的作用。

2.2.6 抗其他肿瘤 马国祥等[13]从鼓槌石斛中首次分离出鼓槌菲,将艾氏腹水癌荷瘤小鼠体内瘤块取出,制得肿瘤细胞混悬液,sc至小鼠体内建立病理模型,24 h后模型组ig给予剂量为 $10\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 鼓槌菲(鼓槌菲单体与聚山梨酯-80研磨后加蒸馏水稀释而成),连续8 d后处死小鼠并取出瘤块进行分析。结果显示,鼓槌菲对艾氏腹水癌的抑制率可达到62.25%,阳性对照5-FU($10\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)的抑癌率为65.20%。体外细胞培养实验表明[19],4,7-二羟基-2-甲氧基-9,10-二氢菲对人肺癌细胞A549、人卵巢腺癌细胞SK-OV-3以及人早幼粒细胞白血病细胞HL-60细胞系均具有细胞毒性,对3个癌细胞系的半数有效剂量(ED_{50})分别为7.7、9.4、 $9.8\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,阳性对照为5-FU(ED_{50} 分别为1.4、3.9、 $0.21\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。

郑秋平等[28]对铁皮石斛中的抗肿瘤活性成分进行了特异性分离,得到了具有较强抗肿瘤活性的金钗石斛菲醌。通过体外抑制癌细胞增殖活性评价,发现金钗石斛菲醌对肝癌细胞HepG-2、胃癌细胞SGC-7901和乳腺癌细胞MCF-7均显示很好的抗肿瘤活性, IC_{50} 分别为0.45、0.36、 $0.34\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,而且效果比5-FU(IC_{50} 分别为6.19、16.00、 $3.50\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)显著。Lu等[26]利用体外细胞培养实验表明金钗石斛菲醌具有抗前列腺癌的作用,其机制与抑制Ras相关的C3肉毒素底物1(Rac1)蛋白活性有关,将前列腺癌PC3细胞分别与浓度为1、5、 $10\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 金钗石斛菲醌置于20%胎牛血清(FBS)中共同孵育16 h,再加 $100\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 趋化因子CXCL12处理15 min后测定Rac1抗体印迹。结果显示,金钗石斛菲醌呈剂量相关方式抑制Rac1活性。

2.3 抗炎

化合物dendrochrysanene是带有螺内酯环的菲衍生物,Yang等[23]首次从束花石斛中分离鉴定得到该化合物,并以小鼠腹膜巨噬细胞RAW 264.7为体外细胞模型,分别用浓度0.11、1.1、 $11.2\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 化合物dendrochrysanene和 $0.2\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 脂多糖(LPS)共

同处理 1 h, 实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-PCR)检测结果显示, $11.2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 化合物 dendrochrysane 可显著抑制细胞中血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-10(IL-10)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的 mRNA 水平。以质量浓度为 0、6.25、12.5、25、50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 4, 7-二羟基-2, 3-二甲氧基-9, 10-二氢菲体外处理 RAW264.7 细胞 1 h, 再加 1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ LPS 反应 24 h, 诱导炎症介质(NO)产生。结果显示, $6.25 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 4, 7-二羟基-2, 3-二甲氧基-9, 10-二氢菲对 NO 生成显示抑制活性, $12.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, NO 生成量降低至未处理细胞水平^[20]。

2.4 抗氧化

张雪等^[9]首次从金钗石斛中分离出菲类化合物毛兰菲, 并利用 1, 1-二苯基-2-苦基苯肼(DPPH)自由基清除法证明其具有抗氧化活性, IC_{50} 为 $(12.90 \pm 0.35) \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 活性明显高于阳性对照药维生素 C, 后者的 IC_{50} 为 $(17.95 \pm 0.25) \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

2.5 其他药理活性

Kim 等^[31]发现杓兰素对蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(PTP1B)具有很强的抑制活性($\text{IC}_{50}=12.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 阳性对照为熊果酸($\text{IC}_{50}=3.4 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 而抑制 PTP1B 位点已被建议作为 2 型糖尿病新的治疗靶标。从曲轴石斛中分离得到菲类化合物 4, 7-二羟基-2-甲氧基-9, 10-二氢菲和 dendrogibsol, 其中 dendrogibsol 为新化合物, 将 2 个化合物单体溶于 50% DMSO 中, 稀释至 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 进行体外 α -葡萄糖苷酶抑制活性测定。结果显示, 与阳性对照药阿卡波糖 [IC_{50} 为 $(514.4 \pm 9.2) \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$] 比较, 2 个化合物均表现出较强的降血糖活性, IC_{50} 分别为 (185.4 ± 6.9) 、 $(19.8 \pm 0.9) \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[24]。

有研究发现^[14], 绒毛石斛的醋酸乙酯提取物 2, 5-二羟基-4-甲氧基菲和 2, 5-二羟基-4, 9-二甲氧基菲具有显著的胰脂肪酶抑制活性, IC_{50} 分别为 (57.6 ± 3.3) 、 $(58.6 \pm 3.4) \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 阳性对照药奥利司他的 IC_{50} 为 $(0.031 \pm 0.004) \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

3 结语与展望

石斛在我国药用历史悠久。现已从石斛中分离出菲类、多糖、生物碱、酚类、联苄类、黄酮以及萜类等众多活性成分, 现代药理证明其具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、降糖、调脂、神经保护、免疫调节等作用。其中, 菲类成分是石斛属植物中抗肿瘤和抗炎作用非常显著的特征单体成分之一, 本文从化学结构及药理活性两个方面阐述石斛属菲类成分的应

用和研究现状。

本文依据成分的结构差异主要概括了简单菲、二氢菲、双菲及菲醌(酮)衍生物 4 类菲类成分。其中, 简单菲类活性成分在石斛菲中占有较高的比重。不同结构石斛菲类的药理活性可能与其活性基团的取代位置不同有关, 例如, 简单菲类的羟基主要在 2、5、7 位取代, 二氢菲类则以 4 位取代居多。但也看出其活性基团较少, 主要以羟基、甲氧基以及羧基等少数取代基为主, 构效关系的探究也有待进一步深入。总结中还发现, 金钗石斛是石斛属植物中菲类活性成分非常重要的品种来源, 在 4 种菲类成分中均有单体成分被分离得到。石斛自然生长缓慢, 随着临床应用和实验研究的需求量增大, 野生品被过度开采, 严重影响了石斛资源的天然储备。

石斛菲类化合物的抗肿瘤作用非常显著, 相关文献报道也较多。例如, 4, 7-二羟基-2-甲氧基-9, 10-二氢菲在肺癌、卵巢癌、白血病方面有抑制作用, 金钗石斛菲醌对白血病、胃癌、肝癌、乳腺癌、前列腺癌有抑制活性, 药理机制涉及 NF- κ B、Bcl-2、Bax、Rac1、PARP、caspase-3 等因子及酶, 可见 4, 7-二羟基-2-甲氧基-9, 10-二氢菲和金钗石斛菲醌有望成为抗肿瘤药物研发的潜力活性单体。抗炎活性方面, 菲类化合物 4, 7-二羟基-2, 3-二甲氧基-9, 10-二氢菲及 dendrochrysane 均被报道在体外有抗炎作用, 二者分别可通过抑制炎症介质 NO 的产生及 IL-8 等炎症因子的水平降低炎症的发生发展。但在总结中发现, 石斛属菲类成分的抗肿瘤和抗炎活性的研究及药理机制的探索大多局限于体外细胞模型。此外, 石斛菲类化合物在抗肝纤维化、抗氧化、降糖及抑制脂肪酶方面也具有活性作用, 但关于石斛菲降糖、抑制胰脂肪酶活性的机制尚不成熟, 体内药效的验证也有待进一步推动。

综上, 基于目前的研究现状, 未来关于石斛属植物的研究工作可以围绕以下几个方面开展: (1) 石斛人工培育技术的提升, 减少野生品的过度采伐; (2) 更多活性单体合成工艺的提升及工业化制备的实施; (3) 更多石斛属植物中菲类活性成分的提取分离、结构鉴定以及构效关系的阐述; (4) 石斛属菲类活性成分数据库的建立, 以供活性筛选; (5) 菲类成分药理学机制的深入研究, 尤其是在降糖及抑制胰脂肪酶等方面的作用及其机制阐述。以上问题的解决将会为石斛资源的进一步开发及

其临床应用奠定良好的基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
Pharmacopeia of People's Republic of China [S]. Volume I. 2020.
- [2] 赵菊润, 王艺涵, 金艳, 等. 石斛属植物化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(9): 2358-2372.
Zhao J R, Wang Y H, Jin Y, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of *Dendrobium* [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(9): 2358-2372.
- [3] Yuan L, Fei W, Yang L, et al. Anti-inflammatory phenanthrene derivatives from stems of *Dendrobium denneanum* [J]. Phytochemistry, 2013, 95: 242-251.
- [4] 熊文艳, 普冉, 刘云礼, 等. 基于流式细胞术对27种石斛的倍性鉴定和基因组大小分析 [J]. 热带作物学报, 2022, 43(11): 2249-2257.
Xiong W Y, Pu R, Liu Y L, et al. Identification of ploidy and genome size analysis of 27 *Dendrobium* species by flow cytometry [J]. Chin J Tropical Crops, 2022, 43(11): 2249-2257.
- [5] 张友源. 海南石斛化学成分及生物活性研究 [D]. 海口: 海南大学, 2015.
Zhang Y Y. Study on chemical constituents and biological activities of *Dendrobium hainanum* [D]. Haikou: Hainan University, 2015.
- [6] Li C, Sun X, Song Z, et al. Chemical constituents from the stems of *Dendrobium gratiosissimum* and their biological activities [J]. Phytochemistry, 2022, 201: 113260.
- [7] Fu X, Chen S, Xian S, et al. *Dendrobium* and its active ingredients: Emerging role in liver protection [J]. Biomed Pharmacother. 2023, 157: 114043.
- [8] 万正辉. 石斛中高含量有效成分的品种筛选及其栽培与繁殖技术研究 [D]. 上海: 上海应用技术大学, 2021.
Wan Z H. Research on the screening of varieties with high content of active ingredients in *Dendrobium* and its cultivation and propagation technology [D]. Shanghai: Shanghai Institute of Technology, 2021.
- [9] Zhang X, Xu J K, Wang N L, et al. Antioxidant phenanthrenes and lignans from *Dendrobium nobile* [J]. J Chin Pharm Sci, 2008, 17(4): 314-318.
- [10] Yang H, Lee P J, Jeong E J, et al. Selective apoptosis in hepatic stellate cells mediates the antifibrotic effect of phenanthrenes from *Dendrobium nobile* [J]. Phytother Res, 2012, 26(7): 974-980.
- [11] 周威, 曾庆芳, 夏杰, 等. 金钗石斛的非类抗肿瘤活性成分研究 [J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(20): 1722-1725.
Zhou W, Zeng Q F, Xia J, et al. Study on anti-tumor components of *Dendrobium nobile* [J]. Chin Pharm J, 2018, 53(20): 1722-1725.
- [12] Zhang Y, Zhang Q, Xin W, et al. Nudol, a phenanthrene derivative from *Dendrobium nobile*, induces cell cycle arrest and apoptosis and inhibits migration in osteosarcoma cells [J]. Drug Des Dev Ther, 2019, 13: 2591-2601.
- [13] 马国祥, 徐国钧, 徐珞珊, 等. 鼓槌石斛及其化学成分的抗肿瘤活性作用 [J]. 中国药科大学学报, 1994, 25(3): 188-189.
Ma G X, Xu G J, Xu L S, et al. Anti-tumor activity of *Dendrobium chrysotoxum* and its chemical constituents [J]. J China Pharm Univ, 1994, 25(3): 188-189.
- [14] Pann P M, Kongkatitham V, Mekboonsonglarp W, et al. Phenanthrenes from *Dendrobium senile* and their pancreatic lipase inhibitory activity [J]. J Asian Nat Prod Res, 2021, 24(7): 697-702.
- [15] 王天山, 陆跃鸣, 马国祥, 等. 鼓槌石斛中化学成分对K562肿瘤细胞株生长抑制作用体外试验 [J]. 天然产物研究与开发, 1997, 9(2): 1-3.
Wang T S, Lu Y M, Ma G X, et al. Effects of Chemical Constituents in *Dendrobium chrysotoxum* on growth inhibition of K562 tumor cell line [J]. Nat Prod Res Dev, 1997, 9(2): 1-3.
- [16] Zhao G Y, Deng B W, Zhang C Y, et al. New phenanthrene and 9, 10-dihydrophenanthrene derivatives from the stems of *Dendrobium officinale* with their cytotoxic activities [J]. J Nat Med, 2018, 72(1): 246-251.
- [17] Boonjing S, Pothongsrisit S, Wattanathamsan O, et al. Erianthridin induces non-small cell lung cancer cell apoptosis through the suppression of extracellular signal-regulated kinase activity [J]. Planta Med, 2020, 87(4): 283-293.
- [18] Pothongsrisit S, Arunrungvichian K, Hayakawa Y, et al. Erianthridin suppresses non-small-cell lung cancer cell metastasis through inhibition of Akt/mTOR/p70^{S6K} signaling pathway [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 6618.
- [19] Lee Y H, Park J D, Baek N I, et al. *In vitro* and *in vivo* antitumoral phenanthrenes from the aerial parts of *Dendrobium nobile* [J]. Planta Med, 1995, 61(2): 178-80.
- [20] Kim J H, Oh S Y, Han S B, et al. Anti-inflammatory effects of *Dendrobium nobile* derived phenanthrenes in LPS-stimulated murine macrophages [J]. Arch Pharmacol Res, 2015, 38(6): 1117-1126.
- [21] Zhou X M, Zheng C J, Gan L S, et al. Bioactive phenanthrene and bibenzyl derivatives from the stems of

- Dendrobium nobile* [J]. J Nat Prod, 2016, 79(7): 1791-1797.
- [22] 毕志明, 王峥涛, 徐珞珊, 等. 流苏石斛化学成分研究 [J]. 药学学报, 2003, 38(7): 526-529.
- Bi Z M, Wang Z T, Xu L S, et al. Study on the chemical constituents of *Dendrobium fimbriatum* [J]. Acta Pharm Sin, 2003, 38(7): 526-529.
- [23] Yang L, Qin L H, Bligh S W, et al. A new phenanthrene with a spiro lactone from *Dendrobium chrysanthum* and its anti-inflammatory activities [J]. Bioorg Med Chem, 2006, 14(10): 3496-3501.
- [24] Thant M T, Chatsumpun N, Mekboonsonglarp W, et al. New fluorene derivatives from *Dendrobium gibsonii* and their α -glucosidase inhibitory activity [J]. Molecules, 2020, 25(21): 4931.
- [25] Song J I, Kang Y J, Yong H Y, et al. Denbinobin, a phenanthrene from *Dendrobium nobile*, inhibits invasion and induces apoptosis in SNU-484 human gastric cancer cells [J]. Oncol Rep, 2012, 27(3): 813-818.
- [26] Lu T L, Han C K, Chang Y S, et al. Denbinobin, a phenanthrene from *Dendrobium nobile*, impairs prostate cancer migration by inhibiting Rac1 activity [J]. Am J Chin Med, 2014, 42(6): 1539-1554.
- [27] Sánchez-Duffhues G, Calzado M A, de Vinuesa A G, et al. Denbinobin inhibits nuclear factor-kappa B and induces apoptosis via reactive oxygen species generation in human leukemic cells [J]. Biochem Pharmacol, 2009, 77(8): 1401-1409.
- [28] 郑秋平, 邱道寿, 刘晓津, 等. 铁皮石斛抗肿瘤活性成分的探究 [J]. 现代食品科技, 2014, 30(5): 12-17.
- Zheng Q P, Qiu D S, Liu X J, et al. Study on anti-tumor active components of *Dendrobium officinale* [J]. Mod Food Sci Technol, 2014, 30(5): 12-17.
- [29] Wattanathamsan O, Treesuwan S, Sritularak B, et al. Cypripedin, a phenanthrenequinone from *Dendrobium densiflorum*, sensitizes non-small cell lung cancer H460 cells to cisplatin-mediated apoptosis [J]. J Nat Med, 2018, 72(2): 503-513.
- [30] Treesuwan S, Sritularak B, Chanvorachote P, et al. Cypripedin diminishes an epithelial-to-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer cells through suppression of Akt/GSK-3 β signalling [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 8009.
- [31] Kim E, Lee W, Cho S S, et al. Inhibitory effect of phenanthrenes and dihydrostilbenes from *Dendrobium moniliforme* on protein tyrosine phosphatase 1B [J]. Bull Korean Chem Soc, 2018, 39(12): 1467-1470.

[责任编辑 李红珠]