

摘 要 概述了有关秋水仙碱及其衍生物的植物来源、提取、构效关系和在医药上的应用。

关键词 秋水仙碱 植物资源 抗癌 构效关系

秋水仙碱(colchicine, 1)从欧洲的百合科植物秋水仙 *Colchicum autumnale* L. 的球茎中分离出,是一种萜酚酮类生物碱^[1]。也可从多种植物中提取,广泛用于治疗痛风。临床用于治疗某些癌症,由于其特殊的结构和强抗癌活性,一直受到人们的关注^[2]。

1 植物资源

据报道,许多百合科秋水仙属植物中都含有秋水仙碱。此外,还发现百合科其它属植物,如安圭拉氏兰属 *Auguillaria* (= *Wurmbea*)、嘉兰属 *Gloriosa* 和益辟坚属 *Iphigenia* 等也含有秋水仙碱类生物碱。表 1 为秋水仙碱的植物资源及其含量。

表 1 秋水仙碱的植物资源及其含量

植 物 名	部 位	含 量 (%)	参 考 文 献
秋水仙属 <i>Colchicum autumnale</i>	球茎		1
	花	0.805~0.816	3
<i>C. cilicicum</i>	球茎	0.053	4
	地上	0.014	4
	地下	0.1	4
	叶子	0.012	4
	花	0.196	4
	种子	0.327	4
<i>C. doerfleri</i>	种子	0.19	5
<i>C. kesselringii</i>	种子	0.18	6
<i>C. luteum</i>	地上		7
<i>C. lusitanum</i>	种子		8
<i>C. macedonicum</i>	种子	0.4	9
<i>C. speciosum</i>	全株	0.12	10
<i>C. turcicum</i>	球茎	0.003	11
<i>C. turcicum</i>	花	0.05	11
<i>C. visiani</i>	茎、花	~0.2	12
嘉兰属 <i>Gloriosa rothschildiana</i>	块茎		13
<i>G. superba</i>	种子		14
益辟坚属 <i>Iphigenia stellata</i>	种子	0.06	15
<i>I. india</i> Kunth et Benth	鳞茎		16
天南星属 <i>Arisaema curvatum</i> Kunth.	果实	0.21	17
安圭拉氏兰属 <i>Wurmbea. deserticola</i>	全株	0.17	18
<i>W. dioica</i>	全株	0.04	18
<i>W. inframediana</i>	全株	0.12	18
<i>W. tenella</i>	全株	0.03	18

2 提取方法

根据秋水仙碱及其类似物的性质,一般用乙醇^[16]、甲醇^[10]和苯^[5]作为溶剂提取。也有少数文献用水、氯仿、乙酸乙酯等作溶剂。

现以用乙醇为溶剂为例来说明其工艺流程:云南丽江山慈菇球茎粉末经 80%~90% 乙醇回流提取^[16],浓缩,浸膏用适量水提取,过滤。水液用 2% H₂SO₄ 调 pH 约为 2,氯仿萃取,5% NaOH 溶液洗涤,Na₂SO₄ 干燥,浓缩,得胶状物。经 EtOAc、CHCl₃ 结晶得秋水仙碱,mp 148℃~152℃。

从秋水仙种子中提取秋水仙碱的最好方法是用苯提取。分别在索氏提取器中用苯、EtOAc、EtOH、CH₃OH 提取秋水仙碱,收率分别为 0.33%、0.12%、0.20%、0.13%^[19]。

3 构效关系和应用研究

秋水仙碱对细胞有丝分裂有明显的抑制作用,能抑制癌细胞的增长。临床用以治疗癌症,特别对乳腺癌有一定疗效,对皮肤癌、白血病和何杰金氏病等亦有一定作用。对原发性痛风有特异作用,12 h~24 h 内减轻炎症并迅速止痛,临床报道的结果为:显效 18 例,有效 2 例,无效 1 例^[20]。秋水仙碱在用于治疗地中海家族热(Familial Mediterranean Fever)、肝硬化、儿茶酚胺异常性周期热、难治性特发性血小板减少性紫癜、白塞综合征及缓解脊椎盘病变患者的慢性疼痛等方面亦有一定作用^[21]。

秋水仙碱油膏和争光 81(复方秋水仙碱)已应用于临床,经证实对乳腺癌和皮肤癌

* Address: He Hongping, Department of Chemistry, Yunnan University, Kunming

[△] 云南省应用基础研究基金项目(96B06M)

** 通讯联系人

有一定抑制作用。对乳癌术前给药,综合手术有效率达 75.4%。有报道 13 例乳癌中 11 例有效。另外,报道了采用 CPU 方案辅助手术治疗的临床三期乳腺癌 71 例(用药组 35 例,对照组 36 例),所有病人均行根治术及术后给予放疗。其 5 年无瘤生存率两组分别为 74.2% 及 44.4% ($P<0.01$),表明围手术化疗可以改善Ⅲ期乳腺癌的预后效果^[22]。

然而,秋水仙碱毒性过大($LD_{50}=1.6$ mg/kg^[23]),往往产生一定的副作用,能引起恶心、食欲减退、腹胀,严重者出现肠麻痹和便秘以及胃出血。另外过量的注射也会引起动物死亡,这在一定程度上限制了它的应用。因此,对其进行

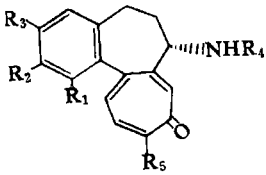


图 1 秋水仙碱及衍生物的基本结构

结构修饰、研究其构效关系,寻求高效低毒的抗癌新药是众多科学工作者研究的目标,现已积累了许多经验,其中以下几点是值得关注的:(1)一般说来, $R_1\sim R_3$ 为甲氧基,当其被羟基取代后(如化合物 8),毒性虽然降低,但活性或对微管蛋白的束缚也明显降低;(2)取代基 R_4 、 R_5 对其活性、毒性影响较大,当 R_5 为 $-NH_2$ 或 $-NCH_3$ (如化合物 24),或 R_4 为甲基或低级烷基时(如化合物 2),其毒性均显著降低,而抗癌活性基本保留;(3) R_5 为 $-SCH_3$, R_4 为酯基时,毒性降低、活性仍高(如化合物 20 和 21);(4) R_4 为 $-COCF_3$ 时,活性较高,但毒性较大(如化合物 12);(5) R_4 为一被保护的多羟基取代的酰基或烷基时其毒性显著降低、活性提高(如化合物 23 和 22)。秋水仙碱类化合物的基本结构见图 1。表 2 为秋水仙碱及其衍生物的结构、活性、毒性等有关数据。

表 2 秋水仙碱及其衍生物的构效关系

秋水仙碱化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀ (ng/mL)	LD ₅₀ (mg/kg)	Tubulin binding in vitro (%)	参考文献
1	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	COCH ₃	OCH ₃	40	1.6	90	23,24
2	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃		88.8	93	24,25
3	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃		10.4	51	25
4	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	COCH ₃	SCH ₃	8	1.0	96	23,24
5	OCH ₃	OCH ₃	OH	COCH ₃	SCH ₃	30	11.3	84	23,24
6	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	SCH ₃	40			24
7	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CO ₂ Et	OCH ₃	30	49.0	86	24,26
8	OH	OCH ₃	OCH ₃	COCH ₃	OCH ₃		>240	26	25
9	OCH ₃	OH	OCH ₃	COCH ₃	OCH ₃		16.6	50	25
10	OCH ₃	OCH ₃	OH	COCH ₃	OCH ₃		12.2	68	25
11	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	COC ₃ H ₇	OCH ₃		2.5	98	26
12	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	COCF ₃	OCH ₃		0.5	100	25
13	OCH ₃	OH	OCH ₃	COCF ₃	OCH ₃		14.3	96	26
14	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	COCH ₂ -O-Ph	OCH ₃		30.0	81	26
15	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	COPh	OCH ₃		27.8	83	26
16	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CO ₂ Ph	OCH ₃		>50	84	23
17	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	COPh	SCH ₃		40	94	23
18	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	COC ₃ H ₇	SCH ₃			86	23
19	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	COCF ₃	SCH ₃			98	23
20	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CO ₂ Et	SCH ₃		77.1	96	23
21	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CO ₂ iBu	SCH ₃	20	81	94	23,24
22	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃		NCH ₃	12.8~14.9	269		27
23	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃		NCH ₃	3.2~4.6	41		28
24	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	COCH ₃	NH ₂		32~64		29

4 重要的秋水仙碱衍生物

4.1 秋水仙酰胺(24):用秋水仙碱合成了秋水仙酰胺。其对小鼠 S_{180} , S_{37} , 大鼠瓦克氏癌瘤-256 均有一定抑制作用,毒性为秋水仙碱的 $1/10 \sim 1/20^{[29]}$ 。用秋水仙酰胺治疗腺癌Ⅱ、Ⅲ期 80 例,显效 17.85%,有效 77.5%,无效 5%^[30]。

4.2 秋水仙胺(2):又名脱羧秋水仙碱,它能选择性地抑制粒细胞,多用于治疗慢性骨髓性白血病。对恶性皮肤癌可用油膏外敷;对基底细胞癌、鲍文氏病(鳞状细胞原位癌)有效。秋水仙胺对小鼠的毒性仅为秋水仙碱的 $1/30 \sim 1/40$,其 LD_{50} 为 $88.8 \text{ mg/kg}^{[25]}$ 。

4.3 化合物(22)和(23):是目前所知的秋水仙碱衍生物中活性较高、毒性较低的化合物。对鼠白细胞 P388/S 的 IC_{50} 分别为 $12.8 \text{ ng/mL} \sim 14.9 \text{ ng/mL}$ 、 $3.2 \text{ ng/mL} \sim 4.6 \text{ ng/mL}$,对 P_{388}/ADR 的 IC_{50} 分别为 $16.4 \text{ ng/mL} \sim 19.2 \text{ ng/mL}$, $9.2 \text{ ng/mL} \sim 11.1 \text{ ng/mL}$ 。 LD_{50} 分别为 $269, 41.0 \text{ mg/kg}^{[27,28]}$ 。这两个化合物的合成很引人注目。

总之,秋水仙碱及其衍生物在医药上有着较大的潜在应用价值,还需进一步研究它们的构效关系、作用机理以及毒、副作用等。

参考文献

- 1 CA, 1991;5:566⁵
- 2 Medrano F J, *et al.* Biochemistry, 1989;28(13):5589
- 3 Niemann E. Pharm Acta Helv, 1933;8:92

- 4 Sutlupinar N, *et al.* Planta Med, 1988;54(3):243
- 5 Podolesov B, *et al.* Arh Farm, 1970;20(2-3):183
- 6 Yusuqov M K, *et al.* Dokl Akad Nauk Uzb, SSR, 1967;24(3):25
- 7 USSR 1964;166459
- 8 Nascimento M C, *et al.* Rev Port Farm, 1984;34(3-4):9
- 9 CA, 1966;64:8640e
- 10 Ramage R. Tetrahedron, 1971;27(7):1499
- 11 Baytop T, *et al.* Planta Med, 1980;38(3):273
- 12 CA, 1979;91:207418s
- 13 CA, 1992;116:180990t
- 14 Chaudhuri P K, *et al.* J Nat Prod, 1993;56(7):1174
- 15 Potesilova H, *et al.* Planta Med, 1985;(1):72
- 16 孙文基,等.天然药物成分提取分离与制备.北京:中国医药科技出版社,1994:88
- 17 Prakash S, *et al.* Nat Appl Sci Bull, 1974;26(2):25
- 18 Potesilova H, *et al.* Phytochemistry, 1987;26(4):1031
- 19 Kowski B B, *et al.* Biul Inst Roslin Leczniznych, 1958;4:177
- 20 林康.安徽中医学院学报,1993;12(3):24
- 21 倪根珊.华西医药杂志,1992;7(2):119
- 22 石松魁,等.肿瘤防治研究,1993;20(2):86
- 23 Kerekes P, *et al.* J Med Chem, 1985;28(9):1204
- 24 Muzaffar A, *et al.* J Med Chem, 1990;33:567
- 25 Rosner M, *et al.* J Med Chem, 1981;24(3):257
- 26 Brossi A, *et al.* J Med Chem, 1983;26(10):1365
- 27 EP 1994;605078 A1
- 28 EP 1994;607647 A1
- 29 南京药学院主编.药物化学.北京:人民卫生出版社,1978;513
- 30 雷衍凡,等.实用癌症杂志,1992;7(1):24

(1997-10-27 收稿)

《中草药》杂志 1998 年第 29 卷增刊(总第 310 期)征订启事

为了扩大学术交流,提高新药研究水平,经国家科学技术部(国科发信字[1998]217 号文)批准,我们编辑出版了《中草药》杂志 1998 年第 29 卷增刊(总第 310 期)。本增刊共刊载论文 80 篇,并以当今国际研究的热点“银杏叶的开发和研究”为专论重点,包括银杏叶的化学成分、提取工艺、质量控制、药理作用及临床应用等方面的科研论文 26 篇,并特邀国内从事银杏叶研究的知名专家和中青年学科带头人撰写综述文章,充分反映了国内、外在“银杏叶的开发和研究”方面的新成果、新进展和新动态。另外刊载反映我国中药植化、药理、分析、制剂、药材和临床等方面的新理论、新方法、新成就的科研论文和有关综述文章 54 篇。本增刊选题广泛,内容丰富,学术水平较高,科学性较强,集中反映了我国中草药研究领域近 1~2 年的新进展。

增刊为 16 开本,采用激光照排,胶版印刷,彩色封面,160 页(约 30 万字左右),天津市报刊增刊特准印证(98)第 122 号,本部发行,定价 50 元;另加包装费、邮费 5 元,订阅请向我部索取订单。

电话:(022)27474913 邮政编码:300193 天津市南开区鞍山西道 308 号《中草药》杂志编辑部