

云木香中抑制小鼠巨噬细胞状细胞生长的倍半萜内酯类化合物

在中国及朝鲜,云木香 *Saussurea lappa* 的根常用于治疗厌食、腹部疼痛、肿胀、恶心、头晕、过敏及炎症。已有报道,根中的倍半萜内酯多具有抗肿瘤、抗溃疡及强心等生理活性。作者发现云木香根的甲醇提取物具有抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 生长的活性。已知 TNF- α 与某些炎症及过敏反应有关,如哮喘、类风湿性关节炎、过敏性皮炎等。本文报道在活性跟踪条件下分离得到的 3 个活性化合物。

干燥云木香根用 70% 甲醇提取 3 次,合并提取液,回收溶剂。将所得浸膏溶于水,分别用正己烷、 CH_2Cl_2 、 EtOAc 和正丁醇萃取。发现正己烷部分对 TNF- α 生长的抑制活性最强。将这一部分再经过 C_{18} 反相快速柱层析, $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ 梯度洗脱,从活性最强的 F-I-IV 流分最终分离得到化合物 I (cynaropicrin), II (reynosin) 和 III (santamarine)。

细胞毒实验所用的方法是乳酸脱氢酶 (LDH) 释放和 3-(4,5-二甲基-2-噻唑基)-2,5-二苯基四唑溴磺 (MTT) 检测。

实验发现,3 个化合物在 50 和 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度时可以显著增加 LDH 从 RAW264 细胞中的释放。表明这些化合物在高浓度时会产生细胞毒作用。而 I 在 10.0~0.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的抑制范围内不会产生细胞毒作用,甚至还会轻微增加细胞增殖。MTT 检测发现, I 在高于 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度时也会以剂量依赖方式抑制细胞生存。

在 TNF- α 生长抑制活性实验中,这 3 个化合物均以剂量依赖方式抑制 TNF- α 的生长,其 IC_{50} 值分别为 2.8、21.8 和 26.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。特别是 I 在 6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度时的抑制率达到 90%,其抑制活性与其它一些已知的天然产物的活性相当,甚至更强。

文献报道,某些具有 α -次甲基- γ -丁内酯基团的倍半萜内酯,如小白菊内酯 (parthenolide) 能和蛋白激酶中的巯基相结合而使之失活。I 的结构中也有这个基团,故进行了巯基化合物,如半胱氨酸等对其活性影响试验,结果都不同程度地消除了其对 TNF- α 生成的抑制作用。作者认为, I 是云木香治疗 TNF- α 引起疾病的主要成分,它的抑制作用可能是通过与目标蛋白的 SH 基团结合而产生的,但要

明确指出其专属性的靶蛋白,尚需作进一步的研究。

(常海涛摘译 史玉俊校)

[Jae Y C, et al. *Planta Med*, 1998, 64(7):594]

苦香木中具有细胞毒活性的类苦木素

作者等在筛选高等植物中的抗肿瘤药物时,发现巴西产的苦木科植物苦香木 *Simaba cedron* Planchon 的粗提取物对 P388 白血病细胞有抑制作用。进一步在细胞毒活性跟踪下进行分离,得到了 4 个新的类苦木素化合物: cedronolactone A~D (I~IV), 见图 1 以及 9 个已知的类苦木素。

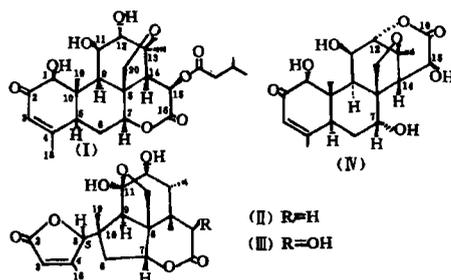


图 1 新类苦木素的结构

I: cedronolactone A, $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_9$; 无色针状物; mp 185~188 $^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 14^{\circ}$ (c, 0.11, 吡啶); 抑制 P388 的 $\text{IC}_{50} = 0.0074 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。

II: cedronolactone B, $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_7$; 无色针状物; mp 194 $^{\circ}\text{C}$ ~196 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 38^{\circ}$ (c, 0.19, 吡啶); 抑制 P388 的 $\text{IC}_{50} = 6.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。

III: cedronolactone C, $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_8$; 无色针状物; mp 99 $^{\circ}\text{C}$ ~105 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 75^{\circ}$ (c, 0.44, 吡啶); 抑制 P388 的 $\text{IC}_{50} = 49 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。

IV: cedronolactone D, $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_8$; 不定形固体; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 55^{\circ}$ (c, 0.1, 吡啶); 抑制 P388 的 $\text{IC}_{50} = 38 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。

其余 9 个已知的类苦木素为: V: simalikalactone D, $\text{IC}_{50} = 0.0055 \mu\text{g}/\text{mL}$; VI: chaparrinone, $\text{IC}_{50} = 0.92 \mu\text{g}/\text{mL}$; VII: chaparrin, $\text{IC}_{50} > 100 \mu\text{g}/\text{mL}$; VIII: glaucarubolone, $\text{IC}_{50} = 1.4 \mu\text{g}/\text{mL}$; IX: glaucarubol, $\text{IC}_{50} > 100 \mu\text{g}/\text{mL}$; X: samaderine Z, $\text{IC}_{50} = 2.4 \mu\text{g}/\text{mL}$; XI: guanepolide, $\text{IC}_{50} = 70 \mu\text{g}/\text{mL}$; XII: ailanquassin A, $\text{IC}_{50} = 39 \mu\text{g}/\text{mL}$; XIII: polyandrol, $\text{IC}_{50} = 17 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。

(史玉俊摘译)

[Ozeki A, et al. *J Nat Prod*, 1998, 61(6):776]