

- [3] Chen C X, Zhou J. Two new steroid sapogenins of *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* [J]. *Acta Bot Yunnan* (云南植物研究), 1992, 14(1): 111-113.
- [4] Editorial Board of China Herbal, State Administration of Traditional Chinese Medicine. China. China Herbal (中华本草) [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1999.
- [5] Indresh K, Seshadri R, Seshadri T R. Constitution of pariphyllin-A and pariphyllin-B, the saponins isolated from the tubers of *Paris polyphylla* [J]. *Indian J Chem*, 1975, 13(8): 781.
- [6] Singh S B, Raghunath S. Furostanol saponins from *Paris polyphylla* structures of polyphyllin G and H [J]. *Phytochemistry*, 1982, 21(8): 2079.
- [7] Singh S B, Raghunath S. Spirostanol saponins from *Paris polyphylla* structures of polyphylla C, D, E, and F [J]. *Phytochemistry*, 1982, 21(12): 2925.
- [8] Xu X M, Zhong Z C. Studies on chemical constituents of *Paris polyphylla* var. *chinensis* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1988, 19(6): 242-249.
- [9] Ravikumar P R, Hammesfahr P, Charles J. Cytotoxic saponins from the Chinese herbal drug *Yunnan Baiyao* [J]. *J Pharm Sci*, 1979, 68(7): 900.
- [10] Luo G, Wu T K, Zhou Y L, et al. Preliminary studies on hemostasia of *Rhizoma Paridis* saponin C [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 1988, 4(2): 37-39.
- [11] Wang Q, Yu X S. Determination of ecdysterone in 19 species of the resource plants [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 1990, 21(3): 229-231.
- [12] Chen C X, Zhang Y T, Zhou J. The glycosides of aerial parts of *Paris polyphylla* var. *yunnanensis* [J]. *Acta Bot Yunnan* (云南植物研究), 1995, 17(4): 473-478.
- [13] Takuo K, Masami Y, Kiyoshi S, et al. Studies on antitumor activities and antitumor principles of Chinese herbs I [J]. *Antitumor Activities Chin Herbs*, 1985, 105(8): 791-795.
- [14] Ji S, Zhou T S, Zhang J Z. Determination of antitumor cytotoxic active substance gracillin in *Rhizoma Paridis* and *Yunnan White* [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1992, 15(2): 33-36.
- [15] Ouyang L M, Huang X M. Studies on the Chinese traditional herbal drugs anti-white candida in vitro [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med* (中国中医药信息杂志), 2000, 7(3): 26.
- [16] Wang Q, Xu G J, Jiang Y. Studies on analgesia and sedation effects of *Paris polyphylla* [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1990, 15(2): 109-111.
- [17] Xu H W, Li H D, Wang J, et al. *Rhizoma Paridis* saponin reverses the decline of ACTH in hypothalamus of morphine tolerant arthritic rats [J]. *Chin J Neurosci* (中国神经科学杂志), 2001, 17(3): 259-264.
- [18] Zhang X L. Studies and application of *Paris polyphylla* [J]. *Chin J Technol Tradit Med* (中国中医药科技), 2000, 7(5): 346-347.
- [19] Cheng X H. 30 Cases of scrofulous abscess treated with Zaoxiu [J]. *Chin J Intergrated Tradit Chin Wet Med* (中国中西医结合杂志), 1998, 18(9): 559.
- [20] Ye Y P, Hu L. 200 Cases of women's chlamydia infection treated with Zaoxiu powder [J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med* (陕西中医), 2000, 21(8): 352.

## 姜黄素抗肿瘤作用机制研究进展

王晓庆, 梁中琴, 顾振纶<sup>X</sup>

(苏州大学医学院 药理学教研室、苏州中药研究所, 江苏 苏州 215007)

**摘要:** 近年来, 随着癌症发病率的不断升高, 中药抗肿瘤作用日益成为研究热点, 姜黄素作为一种酚性色素, 具有显著的抗肿瘤作用。国内外学者对姜黄素抗肿瘤作用进行了大量研究, 认为其抗肿瘤机制可能有以下几个方面: 诱导肿瘤细胞凋亡; 抑制肿瘤细胞的生长和增殖; 抗氧化; 阻遏细胞周期, 诱导细胞分化; 抑制肿瘤组织的侵袭和转移。

**关键词:** 姜黄素; 抗肿瘤; 作用机制

**中图分类号:** R 282. 710. 05      **文献标识码:** A      **文章编号:** 0253-2670(2004)03-0347-04

### Advances in studies on antitumor activity of curcumin

WANG Xiao-qing, LIANG Zhong-qin, GU Zhen-lun

(Department of Pharmacology, Medical College of Suzhou University, Suzhou Institute of Chinese Materia Medica, Suzhou 215007, China)

**Key words:** curcumin; antitumor activity; mechanism

姜黄素(curcumin, CUR)是从姜黄 *Curcuma longa* L. 中提取的活性成分。姜黄具有破血行气、通经止痛等功效, 一直作为药食两用的药材; 此外, 还用于治疗胸肋刺痛、闭经、风湿肩臂疼痛及咽喉肿痛等。CUR 作为一种酚性色素, 具有广泛的药理作用, 如抗炎、抗氧化、抗凝血、降血脂、抗 HIV

及抗肿瘤等。抗肿瘤作用是 CUR 的主要药理作用之一, 众多细胞实验和动物实验确证了 CUR 的抑瘤活性, 其抗癌谱较广, 不良反应小, 是一种有开发前景的天然抗癌新药。

研究发现, CUR 对人胃癌细胞 MGC803、人肝癌细胞 Bel7402、小鼠黑色素瘤 B16、人白血病细胞 K562、耐霉素株

X 收稿日期: 2003-07-22

作者简介: 王晓庆(1978—), 女, 江苏南通人, 硕士研究生, 研究方向为中药药理—肿瘤与免疫药理。Tel: (0512)65190599  
E-mail: zhenlun@163.com

K562/ADM 均有明显体外杀伤作用,并可诱导 MGC803 细胞凋亡;CUR 对 HL-60, K562 及 Bel7402 的  $IC_{50}$  为 0.56~4.15  $Lg/mL$ ;以 150  $mg/kg$  *ig* 给药,对小鼠  $S_{180}$  肉瘤、艾氏实体瘤的抑瘤率分别为 26.1%~35.7%, 23.3%~30.1%;以 300  $mg/kg$  *ig* 给药,对小鼠  $S_{180}$  肉瘤、艾氏实体瘤的抑瘤率分别为 43.6%~49.1%, 36.6%~41.0%。资料显示:CUR 能抑制人、实验动物皮肤癌、胃肠癌、乳腺癌、肝癌及肺癌等的发生,显著减少肿瘤数目,缩小瘤体,诱导肿瘤细胞凋亡以及抑制肿瘤细胞的转移、扩散等。其抗癌作用研究已成为热点,现将近年来其抗癌作用机制的研究进展综述如下。

## 1 诱导肿瘤细胞凋亡

1.1 线粒体途径:线粒体在凋亡过程中的作用越来越引起重视,各国研究者研究分析了 CUR 对线粒体的影响。Morin 等研究表明:在低  $Ca^{2+}$  浓度下, CUR 能氧化 Wistar 大鼠肝细胞线粒体膜的硫醇,导致膜转运小孔(PTP)开放、膜通透性提高。PTP 的开放导致膜电位缺失,线粒体肿胀,呼吸受损及 ATP 合成受阻,促进了细胞凋亡。CUR 的抗氧化保护性与其对 PTP 的诱导开放作用(氧化性一诱导凋亡的直接原因)相匹配,从而决定了细胞的存亡<sup>[1]</sup>。CUR 还通过线粒体途径诱导 HL-60 细胞凋亡,其中包括 caspase-8, caspase-3 的活化, BID 的裂解,细胞色素 C 的释放。

Piwocka 等<sup>[2]</sup>实验表明, CUR 在诱导人 T 淋巴干细胞 Jurkat 细胞凋亡的过程中,既区别于线粒体的去极化途径和 caspase-3 通路的经典途径,又区别于细胞坏死。主要表现在:细胞形态上出现染色质浓缩,无凋亡小体,出现 DNA 大分子碎片(CUR 可能影响核酸内切酶的活性);细胞线粒体保持正常的膜电位状态,线粒体 PTP 的通透性明显低于阳性对照组——紫外线辐射组;内质网中的  $Ca^{2+}$  浓度保持正常水平; Bcl-2 表达增加较多。Piwocka 等<sup>[3]</sup>进一步研究表明,在 Jurkat 细胞中谷胱甘肽的排空(经 DEM/BSO 处理)能使线粒体释放细胞色素 C 及恢复 caspase-3 活性,但还不足以引起细胞凋亡。CUR 的加入提高了谷胱甘肽的水平,增强了 Jurkat 细胞对凋亡的敏感性,从而显示出一个非典型的凋亡途径。

1.2 氧化途径和 caspase 途径:目前研究发现,活性氧族 ROS 是大鼠组织细胞瘤 AK-5 细胞中导致膜电位丢失、磷脂酰丝氨酸(PS)残基外显、细胞色素 C 释放的重要信号分子。ROS 包括  $\cdot OH$ 、 $O_2^{\cdot -}$  及  $H_2O_2$  类物质,它们能有效地破坏生物分子、DNA、蛋白质和脂质膜等。Bhaumik<sup>[4]</sup>等发现 CUR 能促使 BC-8(AK-5 的单细胞克隆)细胞的细胞膜发生功能和结构变化,导致 PS 残基外显,促进自由基的释放,且有助于细胞外的 ROS 进入细胞发挥活性;肿瘤细胞线粒体膜电位的缺失又同 caspase 活化途径引起的凋亡相关联,实验表明 CUR 给药后 1 h 出现凋亡现象,给药后 4 h 能使 84.5% 的 BC-8 细胞死亡,同时观察到 DNA 碎片,超氧阴离子的释放,线粒体膜电位的缺失及细胞色素 C 的释放,进一步证实了这一凋亡途径。

Khar 等<sup>[5]</sup>报道:CUR 诱导 AK-5 细胞凋亡过程中, cas-

pase-3 活性明显增高,且通过 caspase-3 抑制剂 DEVD 的抗凋亡作用及 Western blot 得到证实。表明 caspase-3 参与 CUR 的诱导凋亡过程。

1.3 p53 途径:Choudhuri 等<sup>[6]</sup>研究了 CUR 诱导乳腺癌细胞 MCF-7 凋亡的机制,发现 CUR 主要通过 p53 依赖性途径,提高 p53 的表达,增强 p53 DNA 的结合活性,继而增强 p53 下游效应器 Bax 的表达,从而诱导 MCF-7 细胞凋亡。

但也有研究发现:CUR 诱导黑色素瘤细胞凋亡时不依赖 p53 和 Bcl-2 家族,而是通过活化受体 Fas 启动的 FADD/caspase-8 依赖性的凋亡途径,且该研究证实了 CUR 能抑制 NF- $\kappa$ B 及凋亡抑制剂 XIAP 的活性。原因可能是在黑色素瘤细胞中很少含有突变的 p53,因此很难发生依赖于野生型 p53 的凋亡。同时也有研究发现 CUR 通过抑制泛素蛋白酶,可诱导 p53 非依赖性的细胞死亡。

综上所述, CUR 诱导肿瘤细胞凋亡的具体途径,可能与细胞的类型、状态、信号途径中的各个效应器的活性及功能等有关。

## 2 抑制肿瘤细胞的生长和增殖

2.1 抑制原癌基因的转录:Kakar 等<sup>[7]</sup>用 Slot blot(狭线印迹法)等发现,局部应用 CUR 可抑制 12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯(TPA)引起的 CD-1 小鼠背部表皮细胞内 c-fos, c-Jun 和 c-myc 等原癌基因 mRNA 的表达,研究发现 10 nmol CUR 对 c-fos, c-Jun 和 c-myc mRNA 的抑制分别达到 90%, 90% 和 60%。这些原癌基因参与细胞的生长和增殖,由此推测:CUR 可能通过对 c-fos, c-Jun 和 c-myc 等原癌基因表达的调控来抑制 TPA 所致的肿瘤。

CUR 可通过抑制 PKC 活性,抑制核内 c-fos 基因表达和 c-Jun/ mRNA 水平,从而抑制 TPA 诱发的肿瘤的发生和发展;CUR 也可通过下调  $erg-1$ ,继而下调 c-myc, Bcl-x<sub>2</sub> 的表达及 NF- $\kappa$ B 的活性,诱导 B 淋巴瘤细胞(包括 BK-5 细胞, WEIH-231 等)的凋亡;CUR 给药后 1 h,  $erg-1$ , c-myc 及 Bcl-x<sub>2</sub> 活性就分别下降 64%, 79.6% 及 56%。

2.2 抑制 AP-1, NF-Kappa B 的活性:人类许多疾病包括肿瘤的发病机制中都有 AP-1, NF-Kappa B 的参与。Chen 等<sup>[8]</sup>证实 CUR 能通过抑制 MEKK1-JNK 途径,有效地、有选择性地抑制 JNK 活性,又由于 AP-1 复合物包括了 c-Jun 二聚体,且 MEKK1 参与活化 I $\kappa$ B 激酶,故 CUR 又能抑制 AP-1, NF-Kappa B 的活性,从而发挥细胞生长抑制和细胞毒等抗肿瘤效应。Plummer<sup>[9]</sup>等研究表明 CUR 抑制 NF-Kappa B 途径的有关酶(包括 NF-Kappa B 诱导激酶, I $\kappa$ B 激酶, IKK- $\alpha$  B 等),并通过抑制 IKKs 的活性抑制 I $\kappa$ B 的磷酸化,从而抑制 NF-Kappa B 的释放。至于 CUR 抑制 AP-1, NF-Kappa B 的具体机制,还有待于进一步深入研究。

2.3 抑制相关酶的活性:蛋白激酶在抗癌药物的研究中被看作是非常重要的靶点。Reddy 等<sup>[10]</sup>研究发现, CUR 可不同程度地抑制与肿瘤细胞生长、增殖相关的多种蛋白激酶的活性,分别为磷酸化激酶(Phk, 98%)、蛋白酪氨酸激酶(PP60c-src tyrosine kinase, 40%)、 $Ca^{2+}$  磷脂依赖的蛋白激

酶C(PKC, 15%)、cAMP依赖的蛋白激酶(PKA, 10%)、肌酸磷酸激酶(CPK, 0.5%)。

花生四烯酸的某些代谢产物参与肿瘤的形成,花生四烯酸经脂氧化酶(LOX)和环氧化酶(COX)途径可分别代谢形成二十烷类和前列腺素类,这些代谢产物参与肿瘤的生长和增殖。CUR可通过对LOX, COX的抑制,实现对其代谢产物的抑制,进一步抑制肿瘤形成;通过NIK/IKK信号复合物途径抑制了由乙酸肉豆蔻佛波醇(PMA),肿瘤坏死因子(INF- $\alpha$ )或致癌剂FEC(fecapentaene-12)诱导的肠上皮细胞中的COX活性。

2.4 抑制血管生成:血管生成是肿瘤迅速增殖和扩散的重要条件之一。新生血管为肿瘤组织提供充足的养分,同时也为肿瘤细胞进入循环,转移扩散提供便利。人静脉内皮细胞(HUVEC)的转移、增殖和分化导致血管的形成,容易诱导和促进肿瘤的发生。Thaloor等<sup>[11]</sup>研究发现, CUR不仅对HUVEC的血管生成产生明显的抑制作用,还可引起预先形成的血管破裂;同时发现用CUR处理的HUVEC上清液,表现出53-KDa和72-KDa金属蛋白酶的明胶分解活性的下降, Western blot和Northern blot分析表明, CUR能剂量依赖性的抑制72-KDa金属蛋白酶的转录和蛋白表达。这些发现都说明,在内皮细胞生长过程中, CUR可通过调节金属蛋白酶活性,从而抑制血管生成。

2.5 其他: CUR能抑制微粒体介导的DBP-DNA加合物(26%~46%)的产生。

CUR可通过调节和提高机体免疫功能,发挥抑瘤活性。在胰瘤细胞SUIT-2中, CUR通过抑制NF- $\kappa$ B转录活性,抑制IL-8的产生(有报道称IL-8的表达与人肿瘤的发生和转移相关),提高IL-8受体CXCR<sub>1</sub>和CXCR<sub>2</sub>的膜表面表达,抑制IL-8诱导的受体内在化,从而抑制了肿瘤细胞的生长。CUR还可通过调节淋巴细胞介导的免疫功能而抑制肠癌。

### 3 抗氧化

3.1 双重抗氧化作用: CUR经口摄取后,在肠管的上皮细胞上被吸收并转换成四氢姜黄素。Sugiyama等<sup>[12]</sup>经分子水平研究确证,该四氢姜黄素捕捉自由基后,自身会降解成2'-甲氧基邻羟基苯丙酸类的化合物,此化合物和四氢姜黄素都具有比CUR更强的抗氧化性,由此推测四氢姜黄素具有双重抗氧化防御机制。

3.2 诱导HO-1: HO-1是一种诱导性的弹力蛋白,它能够将血红素降解成血管活性分子CO和抗氧化剂胆红素。Mottetlini等<sup>[13]</sup>报道, CUR(5~15 mmol/L)能诱导牛动脉内皮细胞中HO-1 mRNA的蛋白表达和HO-1活性的升高,并呈剂量和时间依赖性。提示:对HO-1的潜在诱导作用是CUR介导的抗氧化作用中的重要机制。

3.3  $^1\text{O}_2$ 的清除: Das等<sup>[14]</sup>通过EPR(电子顺磁共振)发现, CUR不是有效的超氧自由基清除剂,也不是有效的 $\cdot\text{OH}$ 清除剂,但确是有效的 $^1\text{O}_2$ 淬灭剂,可用于治疗 $^1\text{O}_2$ 引起的疾病。CUR作为一种多酚性色素,应能吸附人体内产生的自由基,从而显示抗癌活性。

### 4 阻遏细胞周期,诱导细胞分化

4.1 阻遏细胞周期: Singh等<sup>[15]</sup>研究了CUR对HUVEC的增殖和细胞周期的影响,影响表明CUR通过抑制胸腺嘧啶脱氧核苷激酶(TK)的活性,继而抑制DNA合成活性,从而使超过46%的HUVEC细胞阻滞在S期早期。CUR给药24 h可阻滞肿瘤细胞于S期, G<sub>2</sub>期及M期。在研究CUR抑制胃癌细胞(KATO-3)和肠癌细胞(HCT-116)时发现, CUR可阻滞细胞于G<sub>2</sub>/M期,表现为周期素D/E水平的下降, cdc2(一种周期素依赖性激酶)活性的增强(CUR 20 Lmol/L时较明显)。

4.2 诱导细胞分化: 李燕等<sup>[16]</sup>用SLDJ(划痕标记染料示踪技术),就CUR对正常细胞和肿瘤细胞间通讯传导的影响进行了研究。结果显示: CUR能够增强细胞间通讯传递,使细胞协调生长,诱使其分化,由此发挥抗癌效应。CUR尚能诱导胚胎瘤细胞PCC4的分化, CUR给药4 h后, PCC4细胞停止增殖,被阻滞于G<sub>0</sub>期。

### 5 抑制肿瘤组织的侵袭和转移

Lin等<sup>[17]</sup>发现,在高侵袭性的人肝癌细胞系统SK-Hep-1中, CUR 10 mmol/L可抑制17.4%和70.6%的细胞转移和侵袭。SK-Hep-1细胞系同Huh-7相比,表现出更高水平基质金属蛋白酶(MMP-9)的分泌,而CUR对MMP-9分泌的抑制呈剂量依赖性。因此,作者推测CUR的抗侵袭能力同其对MMP-9的抑制有关。同时通过下调MMP-2和上调金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP-1),发现CUR能抑制雌激素非依赖性的人乳腺癌细胞(MDA-MB-231)的侵袭和转移。CUR尚可抑制MMP,抑制C57BL/6雌性小鼠体内B<sub>16</sub>F<sub>10</sub>黑色素瘤的肺转移,延长生存期。

此外, CUR还具有抗诱变、细胞毒性及治疗肿瘤细胞多药耐药性等抗癌作用。

### 6 结语

CUR作为姜黄的主要活性成分,也是咖喱、芥末的主要黄色色素,来源广泛,价格低廉且不良反应小,如能对其抗癌机制和构效关系进行全面而深入的研究,有望成为一类新型的天然抗癌新药。

### References:

- [1] Mørin D, Barthelemy S, Zimi R, et al. Curcumin induces the mitochondrial permeability transition pore mediated by membrane protein thiol oxidation [J]. FEBS Lett, 2001, 495(1-2): 131-136.
- [2] Piwocka K, Zablocki K, Mariusz R, et al. A novel apoptosis-like pathway, independent of mitochondria and caspases, induced by curcumin in human lymphoblastoid T (Jurkat) cells [J]. Exp Cell Res, 1999, 249(2): 299-307.
- [3] Piwocka K, Jaruga E, Skierski J, et al. Effect of glutathione depletion on caspase-3 independent apoptosis pathway induced by curcumin in Jurkat cells [J]. Free Radic Biol Med, 2001, 31(5): 670-678.
- [4] Bhaumik S, Anjum R, Rangaraj N, et al. Curcumin mediated apoptosis in AK-5 tumor cells involves the production of reactive oxygen intermediates [J]. FEBS Lett, 1999, 456(2): 311-314.
- [5] Khar A, Ali A M, Pardhasaradhi B V, et al. Antitumor activity of curcumin is mediated through the induction of apoptosis in AK-5 tumor cells [J]. FEBS Lett, 1999, 445(1):

- 165-168.
- [6] Choudhuri T P, Agwarwal M L. Curumin induces apoptosis in human breast cancer cells through p53-dependent bax induction [J]. *FEBS Lett*, 2002, 512(1-3): 334-340.
  - [7] Kakar S S, Roy D. Curcumin inhibits TPA induced expression of c-fos, c-jun and c-myc proto-oncogenes messenger RNAs in mouse skin [J]. *Cancer Lett*, 1994, 87(1): 85-89.
  - [8] Chen Y R, Tan T H. Inhibition of the c-Jun N-terminal kinase (JNK) signaling pathway by curcumin [J]. *Oncogene*, 1998, 17(2): 173-178.
  - [9] Plummer S M, Holloway K A, Manson M M, et al. Inhibition of cyclo-oxygenase expression in colon cells by the chemopreventive agent curcumin involves inhibition of NF- $\kappa$ B activation via the NIK/ILK signaling complex [J]. *Oncogene*, 1999, 18(44): 6013-6020.
  - [10] Reddy S, Aggarwal B B. Curcumin is a non-competitive and selective inhibitor of phosphorylase kinase [J]. *FEBS Lett*, 1994, 341(1): 19-22.
  - [11] Thaloor D, Singh A K, Sidhu G S, et al. Inhibition of angiogenic differentiation of human umbilical vein endothelial cells by curcumin [J]. *Cell Growth Differ*, 1998, 9(4): 305-312.
  - [12] Sugiyama Y, Kawakishi S, Osawa T, et al. Involvement of the beta-diketone moiety in the antioxidative mechanism of tetrahydrocurcumin [J]. *Biochem Pharmacol*, 1996, 52: 519-525.
  - [13] Motterlini R, Foresti R, Bassi R, et al. Curcumin, an antioxidant and anti-inflammatory agent, induces heme oxygenase-1 and protects endothelial cells against oxidative stress [J]. *Free Radic Biol Med*, 2000, 89(2): 169-175.
  - [14] Das K S, Das C K. Curcumin (diferuloylmethane), a singlet oxygen ( $^1\text{O}_2$ ) quencher [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 295(1): 62-66.
  - [15] Singh A K, Sidhu G S, Deepa T. Curcumin inhibits the proliferation and cell cycle progression of human umbilical vein endothelial cell [J]. *Cancer Lett*, 1996, 107(1): 109-115.
  - [16] Li Y, Fu Z D, Chen X G, et al. Effect of curcumin derivatives on the GJIC of normal and tumor cells [J]. *Acta Acad Med Sin (中国医学科学院学报)*, 1996, 18(20): 111-115.
  - [17] Lin L I, Ke Y F, Ko Y C. Curcumin inhibits SK-Hep-1 hepatocellular carcinoma cell invasion in vitro and suppresses matrix metalloproteinase-9 secretion [J]. *Oncology*, 1998, 55(4): 349-353.

## 乌头碱型 C<sub>19</sub> 去甲二萜生物碱的结构多样性

王 勇<sup>1,2</sup>, 刘 宁<sup>1</sup>, 宋凤瑞<sup>1</sup>, 刘志强<sup>1</sup>, 刘淑莹<sup>1X</sup>

(1. 中国科学院长春应用化学研究所 新药研究实验室, 吉林 长春 130022;

2. 东北师范大学化学学院, 吉林 长春 130024)

二萜生物碱主要存在于毛茛科(Ranunculaceae)乌头属(Aconitum L.)和翠雀属(Delphinium L.)植物中,具有止痛、消炎、抗肿瘤等多种药理活性。它们按骨架类型可分为 C<sub>20</sub>、C<sub>19</sub>和 C<sub>18</sub> 3种,其中 C<sub>19</sub>二萜生物碱是目前发现最多的一类生物碱。本文从 C<sub>19</sub>二萜骨架上取代基的变化简述 C<sub>19</sub>二萜生物碱的结构多样性。

### 1 乌头碱的前体生物碱

1969年 Waller 给出了 C<sub>19</sub>二萜骨架生物碱的生物合成途径<sup>[1]</sup>,Ushankhodzhayev 在 1995年进一步提出二萜生物碱的生源假说,即乌头碱等结构复杂的生物碱是结构简单的生物碱经一系列连续的羟基化、甲基化、醚化和脂化后的生物合成产物<sup>[2]</sup>。在乌头属植物中经常发现一些共同的结构较简单的前体生物碱。

在 1973年分离得到卡拉可林(karakoline, I),它结构简单,被认为是乌头碱型生物碱的生源前体<sup>[3]</sup>。Pelletier 等随后从 A. miyabei Nakai 中分得了 karakoline C<sub>1</sub>位羟基的甲基化产物沙柯乌头碱(sachaconitine,  $\hat{\text{E}}$ ),此碱被认为是从 aconosine ( $\hat{\text{E}}$ )到 talatisamine ( $\hat{\text{I}}$ )生物合成的中间体<sup>[4]</sup>。如果 talatisamine C<sub>1</sub>位的甲氧基变为羟基则生成异塔拉定(isotalatizidine,  $\hat{\text{I}}$ )。以上几种生物碱在多种乌头属植物中被发现。在乌头 A. carmichaeli Debx.<sup>[5]</sup>、草乌 A. kusnezoffi

Reichb.<sup>[6]</sup>、拟玉龙乌头 A. pseudostaphianum W. T. Wang<sup>[7]</sup>、拟缺刻乌头 A. sinonapelloides W. T. Wang<sup>[8]</sup>、黄草乌 A. vilmorinianum Kom.<sup>[9]</sup>、彭州岩乌头 A. racemulosum Franch. var. pengzhouense W. J. Zhang et Q. H. Chen<sup>[10]</sup>、膝瓣乌头 A. geniculatum Fletcher et Lauener<sup>[11]</sup>、康定乌头 A. tatsienense Finet et Gagnep.<sup>[12]</sup>、松潘乌头 A. sungpanense Hand.-Mazz.<sup>[13]</sup>、拳距瓜叶乌头 A. hemslayanum var. circinatum W. T. Wang<sup>[14]</sup>和 A. napellus ssp. Vulgare<sup>[15]</sup>中,都发现了 karakoline, aconosine, sachaconitine, isotalatizidine 或 talatisamine 等,但这些植物中的其他生物碱却差别很大。有趣的是,王锋鹏等在膝瓣乌头中发现的膝乌宁碱甲-丙结构与 aconosine 类似,但未见其存在于其他植物中的报道<sup>[16]</sup>。彭崇胜等在高乌头 A. sinomontanum Nakai 中分离出高乌碱丁和高乌碱戊,它们以 aconosine 为骨架,1,3,7,8,9位都为羟基,14位为甲氧基,是高乌头中的特有生物碱<sup>[17]</sup>。

在 A. napellus ssp. Vulgare<sup>[15]</sup>和准噶尔乌头 A. soongaricum Stapf 中发现的尼奥灵(neoline,  $\hat{\text{I}}$ )是 isotalatizidine C<sub>6</sub>位的甲氧基化产物;在膝瓣乌头、康定乌头和松潘乌头中发现的查斯曼宁(chasmaine,  $\hat{\text{I}}$ )<sup>[11-13]</sup>是 talatisamine C<sub>6</sub>位的甲氧基化产物。在尼奥灵骨架有时还发生 10