

- taxol biosynthesis [J]. *Chin J Biotechnol* (生物工程学报), 2000, 16 (4): 509-513.
- [24] Ning W, Cao R Q. Regulation of fungal elicitor in plant secondary metabolism [J]. *Plant Physiol Comm* (植物生理学通讯), 1993, 29 (5): 321-329.
- [25] Yu L J, Qin W M, Lan W Z, et al. Defense response induced by fungal elicitor and its correlation with taxol biosynthesis in *Taxus* cells [J]. *Chin J Appl Environ Biol* (应用与环境生物学报), 2002, 8(3): 255-258.
- [26] Chen Y Q, Zhu W H, Wu Y Q, et al. Effects of fungus elicitors on taxol production in suspension cells of *Taxus yunnanensis* [J]. *Chin J Biotechnol* (生物工程学报), 1999, 15(4): 522-524.
- [27] Dai J G, Zhu W H, Wu Y Q, et al. Effects of precursors and fungal elicitors on GKB production in suspension culture cells of *Ginkgo biloba* L. [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2000, 35(2): 151-155.
- [28] Zhang C P, Li C, Yang Y J, et al. Effects of fungal elicitor on cell status and taxol production in cells suspension cultures of *Taxus chinensis* var. *mairei* [J]. *Chin J Biotechnol* (生物工程学报), 2001, 17 (4): 436-440.
- [29] Sun B X, Wei Y Q, Liu D, et al. Influence of metabolic intermediate products on culture cell growth and taxol content of *Taxus chinensis* var. *mairei* [J]. *Shanghai J Tradit Chin Med* (上海中医药杂志), 2000, 14(3): 54-56.
- [30] Mei X G, Zhang Z M, Su X E, et al. Effect of salicylic acid on the cell suspension of *Taxus chinensis* [J]. *Biotechnology* (生物技术), 2000, 10(6): 18-20.
- [31] Shi Z D, Wei Z J, Yuan Y J. Concentration optimization of elicitors on taxol production in plant cell culture of *Taxus chinensis* var. *mairei* [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物开发与研究), 2000, 12(4): 36-40.
- [32] Song J Y, Qi J J, Lei H T, et al. Effect of *Armillaria mella* elicitor on accumulation of tanshinones in crow gall cultures of *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Acta Bot Sin* (植物学报), 2000, 42(3): 316-320.
- [33] Su X E, Mei X G, Gong W, et al. Effects of the combination of methyl jasmonate with salicylic acid or fungal elicitor on the cell suspension of *Taxus chinensis* [J]. *Biotechnology* (生物技术), 2001, 11 (1): 10-13.
- [34] Linden J C, Phisalpong M. Oligosaccharides potentiate methyl jasmonate induced production of paclitaxel in *Taxus canadensis* [J]. *Plant Sci*, 2000, 158: 41-51.
- [35] Miao Z Q, Wei Z J, Yuan Y J. Studies on the acting point of methyl jasmonate in taxol biological synthesis pathway and its compatibility [J]. *Acta Biophy Sin* (生物物理学报), 2000, 16(2): 204-211.

吴茱萸属植物化学成分和生理活性的研究近况

王奇志, 梁敬钰*

(中国药科大学 天然药物化学教研室, 江苏 南京 210009)

摘要: 对吴茱萸属植物化学成分和生理活性研究概况予以综述, 发现成分类别主要为吲哚类生物碱、喹诺酮类生物碱、苦味素、苯并色原酮和挥发油等。其中吲哚类生物碱 17 个, 喹诺酮类生物碱 17 个, 苦味素类化合物 12 个, 苯并色原酮类化合物 10 个。生理活性显示吴茱萸属植物具有扩张血管、降压、强心、止泻、收缩子宫、杀虫、抗菌、抗病毒、抗溃疡、抗胆碱酯酶、抗遗忘症和诱导人子宫颈癌 HeLa 细胞凋亡的作用。

关键词: 芸香科; 吴茱萸属; 吲哚类生物碱; 喹诺酮类生物碱; 苯并色原酮

中图分类号: R282.71 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2004)08-附 7-04

Survey on chemical constituents and physiological activities of *Evodia* Forst. plants

WANG Qi-zhi, LIANG Jing-yu

(Department of Phytochemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Key words: Rutaceae; *Evodia* Forst.; indole alkaloids; quinolone alkaloids; benzchromones

芸香科(Rutaceae)吴茱萸属(*Evodia* Forst.)植物全世界有 150 种, 我国有 20 余种。分布于广东、广西、贵州、陕西、浙江等地。《中华人民共和国药典》2000 年版收载品种主要有: 吴茱萸 *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth.、石虎 *E. rutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *officinalis* (Dode) Huang 和疏毛吴茱萸 *E. rutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *bodinieri* (Dode) Huang 3 种。药用部位为 8~10 月采收的果实, 始载于《神农本草经》, 列为中品。具有散寒、止痛、降逆、助阳、止泻的功效, 近代药理研究发现尚具有扩张血管、降压、强心、止泻、收缩子宫、杀虫、抗菌、抗病毒、抗溃疡、抗胆碱酯酶、治疗遗忘症和诱导人子宫颈癌 HeLa 细胞凋亡的作用。本文主要综述该属已报道的化学成分和生理活性, 为深入研究来自吴茱萸属植物提供参考。

1 吴茱萸属植物的化学成分

1.1 生物碱^[1~7]

1.1.1 吴茱萸属植物中生物碱类的骨架: 吴茱萸属中生物碱主要有吲哚和喹诺酮两类, 前者结构中具有吲哚母核, 根据化合物 A~E5 环中具有 C、D 环或只有 C 环或只有 D 环或 C、D 都裂环及无 D、E 环, 其骨架可分为 6 类型(图 1-I~VI)。后者依据酮基与 N₁ 的相对位置及羰基的还原分 A、B、C 三类, 结构骨架如图 1-A~C。

1.1.2 已发现的吲哚类和喹诺酮类生物碱: 各为 17 个, 见表 1。

* 收稿日期: 2003-12-24

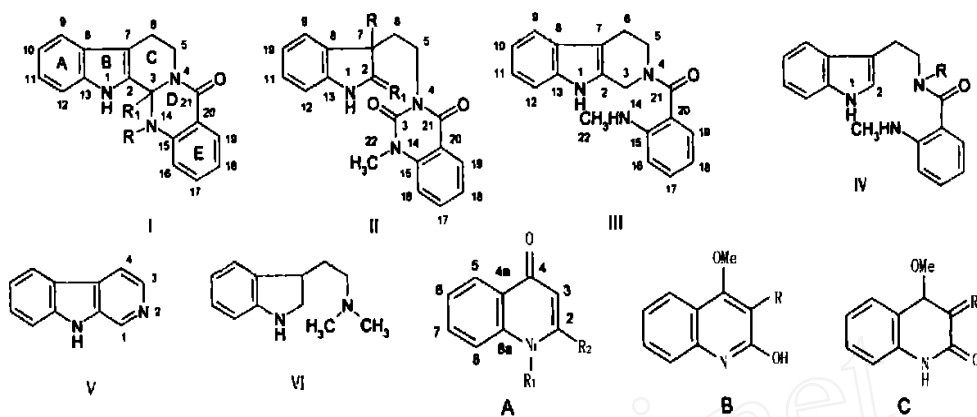


图 1 吴茱萸属植物中生物碱的骨架类型

Fig. 1 Skeletal type of alkaloids in *Evodia* Forst. plants

表 1 吴茱萸属植物中的两类生物碱

Table 1 Two kinds of alkaloids in *Evodia* Forst. plants

化合物	分子式	类型	结 构
吴茱萸碱	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O	I	R = CH ₃ , R ₁ = H
吴茱萸次碱	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O	I	$\Delta^{3(14)}$
羟基吴茱萸碱	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂	I	R = CH ₃ , R ₁ = OH
吴茱萸果酰胺 I	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O	III	R = CH ₃
甲酰基二氢吴茱萸次碱	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂	I	R = CHO, R ₁ = H
吴茱萸果酰胺 II	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂	II	R = R ₁ = H, R ₂ = CH ₃
去氢吴茱萸碱	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O	I	1-dehydro, 3-dehydro[$\Delta^{3(14)}$], R = CH ₃
7-羧基吴茱萸碱	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃	I	R = H, 5-COOH
吴茱萸酰胺 I	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₄	II	R = OH, R ₁ = O, R ₂ = CH ₃
吴茱萸酰胺 II	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₃	II	R = H, R ₁ = O, R ₂ = CH ₃
吴茱萸酰胺	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O	IV	R = R ₁ = CH ₃
N-甲基苯基色胺	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O	IV	R ₁ = CH ₃ , R = H
14-二氢吴茱萸次碱	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O	I	R ₁ = R = H
β -卡波林	C ₁₁ H ₈ N ₂	V	
1,2,3,4-四氢-1-氧代 β -卡波林	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O	V	
6-甲氧基-N-甲基-1,2,3,4-四氢 β -卡波林	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O	V	
N,N-二甲基-5-甲氧基色胺	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O	VI	
1-甲基-2-壬基-4(1H)-喹诺酮	C ₁₉ H ₂₇ NO	A	R ₁ = CH ₃ , R ₂ = C ₉ H ₁₉
1-甲基-2-十一烷基-4(1H)-喹诺酮	C ₂₁ H ₃₁ NO	A	R ₁ = CH ₃ , R ₂ = C ₁₁ H ₂₃
1-甲基-2-[(Z)-5-十一碳烯]-4(1H)-喹诺酮	C ₂₁ H ₂₉ NO	A	R ₁ = CH ₃ , R ₂ = C ₁₁ H ₂₁
1-甲基-2-[(Z)-6-十一碳烯]-4(1H)-喹诺酮	C ₂₁ H ₂₉ NO	A	R ₁ = CH ₃ , R ₂ = C ₁₁ H ₂₁
1-甲基-2-十二烷基-4(1H)-喹诺酮	C ₂₂ H ₃₃ NO	A	R ₁ = H, R ₂ = C ₁₃ H ₂₇
1-氢-2-十三烷基-4(1H)-喹诺酮	C ₂₂ H ₃₃ NO	A	R ₁ = CH ₃ , R ₂ = C ₁₂ H ₂₅
1-甲基-2-[(Z)-7-十三碳烯]-4(1H)-喹诺酮	C ₂₃ H ₃₃ NO	A	R ₁ = CH ₃ , R ₂ = C ₁₃ H ₂₅
1-甲基-2-[(4Z,7Z)-4,7-十三碳二烯]-4(1H)-喹诺酮	C ₂₃ H ₃₁ NO	A	R ₁ = CH ₃ , R ₂ = C ₁₃ H ₂₃
1-甲基-2-十五烷基-4(1H)-喹诺酮	C ₂₅ H ₃₉ NO	A	R = CH ₃ , R ₂ = C ₁₅ H ₃₁
1-甲基-2-[(Z)-9-十五碳烯]-4(1H)-喹诺酮	C ₂₅ H ₃₇ NO	A	R ₁ = CH ₃ , R ₂ = C ₁₅ H ₂₉
1-甲基-2-[(Z)-10-十五碳烯]-4(1H)-喹诺酮	C ₂₅ H ₃₇ NO	A	R ₁ = CH ₃ , R ₂ = C ₁₅ H ₂₉
1-甲基-2-[(Z)-6-十五碳烯]-4(1H)-喹诺酮	C ₂₅ H ₃₇ NO	A	R ₁ = CH ₃ , R ₂ = C ₁₅ H ₂₉
1-甲基-2-[(6Z,9Z)-6,9-十五碳二烯]-4(1H)-喹诺酮	C ₂₅ H ₃₅ NO	A	R ₁ = CH ₃ , R ₂ = C ₁₅ H ₂₇
吴茱萸卡品碱	C ₂₃ H ₃₃ NO	A	R ₁ = CH ₃ , R ₂ = C ₁₃ H ₂₅
二氢吴茱萸卡品碱	C ₂₃ H ₃₅ NO	A	R ₁ = CH ₃ , R ₂ = C ₁₃ H ₂₇
2-羟基-4-甲氧基-3-(3-甲基-2-丁烯基)-喹诺酮	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂	B	R = C ₅ H ₉
3-二甲代烯丙基-4-甲氧基-2-喹诺酮	C ₁₈ H ₂₃ NO ₂	C	R = $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH}_2\text{C}=\text{CH}_2 \end{array}$

1.1.3 其他生物碱: dl-去甲乌药碱(higenamine)、N-甲基邻氨基苯甲酰胺(N-methylantranthramide)和辛弗林

(synephrine)等。

1.2 柠檬苦素类(limonoids)^[8]:柠檬苦素是吴茱萸属中存在

的另一类成分,已报道的化合物有 10 余种。柠檬苦素(limonin, I)、吴茱萸苦素(rutaevine, II)、吴茱萸苦素乙酸酯(rutaevineacetate, III)、格罗苦素甲(graucin A, IV)、吴茱萸内酯醇(evodol, V)和黄柏酮(obacunone, VI)为早期发现的化合物,另外的 12 α -羟基柠檬苦素(12 α -hydroxylimonin, VII)、12 α -羟基吴茱萸内酯醇(12 α -hydroxyevodol, IX)、6 α -乙酰氧-5-表柠檬苦素(6 α -acetoxy-5-epilimonin, X)和 6 β -乙酰氧-5-表柠檬苦素(6 β -acetoxy-5-epilimonin, XI)为近期发现的化合物。尚

有一个糖苷柠檬苦素-1 β -O-葡萄糖苷(limonin-1 β -O-glucoside(XII),见图 2。

1.3 苯并色原酮类(benzchromones)^[9]:从吴茱萸属植物三叉苦 *E. lepta* (Spreng.) Merr. 中已分离得 7 个苯并色原酮类化合物,另外最近发现 2 个新双苯并色原酮类化合物。它们是 leptol A、evodione、allovevodi-one、leptonol、acetyl-leptonol、methyleptol A、ethyleptol A、dichromene A 和 dichromene B (图 3)。

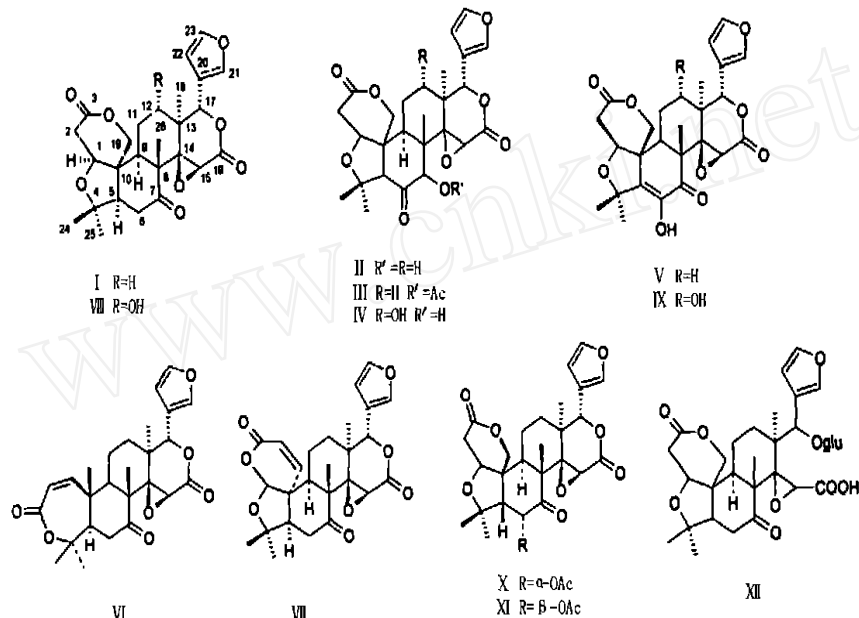


图 2 吴茱萸属植物中的苦味素

Fig. 2 Limonoids in *Evodia* Forst. plants

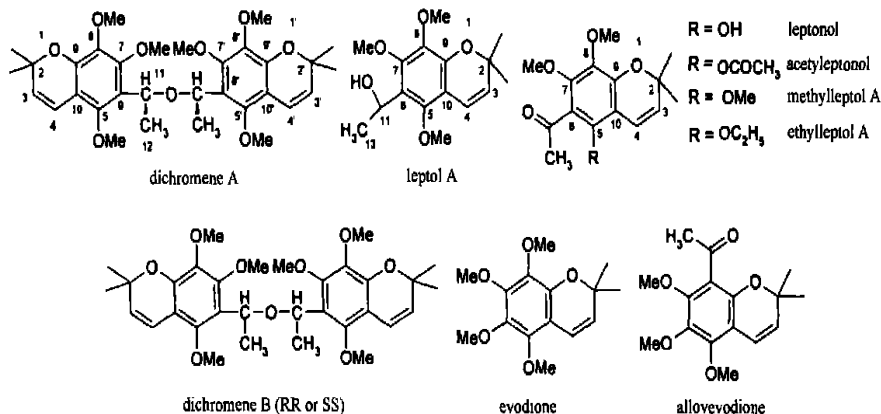


图 3 吴茱萸属植物中苯并色原酮

Fig. 3 Benzchromones in *Evodia* Forst. plants

1.4 其他成分:从该属植物中还分得 2-(1^L-geran loxy)-4,6-dihydroxyacetophenons、黄酮 3,7-dimethylkaempferol、7,4-dihydroxy-3,5,3'-trimethoxy flavone、倍半萜丁香烷二醇(clovandiol)、*dl*-脱氧肾上腺素(*dl*-synephrine)和多量的环鸟苷酸(c-GMP)及挥发油等。

2 吴茱萸属植物的生理活性

吴茱萸属植物如吴茱萸为常用中药。主要用于脘腹冷

痛、呕吐、腹泻、头痛、高血压及痛经等症。具有解除平滑肌痉挛、扩张血管、抗溃疡和抗菌等作用。随着对其化学成分研究的进一步深入,吡啶类和喹诺酮类生物碱、苦味素等成分先后被提取分离到,所以目前对吴茱萸的药效学研究已转移至单体成分作用的水平上。

2.1 扩张血管作用及机制的研究^[10]:以大鼠胸主动脉条为标本,观察喹诺酮类化合物对抗去甲肾上腺素(NE, 0.1

$\mu\text{mol/L}$) 和高钾 ($80 \mu\text{mol/L}$) 去极化引起的血管收缩作用。并借助放射受体结合实验和膜片钳全细胞记录法,研究了喹诺酮生物碱引起血管扩张的机制。结果多数化合物浓度在 $1\sim 100 \mu\text{mol/L}$ 均可不同程度地抑制 NE 和高钾引起的血管收缩,部分化合物在 $10 \mu\text{mol/L}$ 时可达 $50\%\sim 100\%$, $\text{IC}_{50} < 10 \mu\text{mol/L}$ 。但有些化合物没有作用。从构效关系上分析,侧链不饱和化合物在抑制去甲肾上腺素和高钾去极化引起的血管收缩作用上,都比相应饱和侧链化合物稍强。且侧链的碳数为 10 时抑制作用最强。研究证明,喹诺酮类生物碱及类似物可通过血管 α_1 受体及钙离子通道这两个途径的作用达到血管扩张和舒张平滑肌的作用。

2.2 抗溃疡作用^[11]:采用小鼠消炎痛模型,对胃部出血点计数,以对照组 100% 观察药物对溃疡形成的抑制率。小鼠无水乙醇模型,测量胃黏膜损伤长度。小鼠胃肠蠕动实验,测量活性炭在小肠的位置,以活性炭到达位置与贲门的距离与全胃肠之比作为指标。共筛选了 3 个喹诺酮和 10 个喹诺酮生物碱。结果,喹诺酮生物碱对无水乙醇引起的溃疡均有不同程度的抑制。喹诺酮生物碱对溃疡无抑制作用。

2.3 抗菌作用^[12]:喹诺酮和喹诺酮类生物碱成分体外抗菌试验,结果表明,二者中的某些化合物对金黄色葡萄球菌呈现明显的抑制作用, MIC 在 $1\sim 2 \text{ mg/mL}$ 。考察这两类生物碱,以喹诺酮类有较好的抗菌作用。1-methyl-2-[(2)-8-trideceny]-4-(1H)-quinolone 和 1-methyl-2-[(2)-7-trideceny]-4-(1H)-quinolone 为新发现的 2 个化合物,将其对抗幽门螺旋菌,无论是临床株和标准株 MIC 为 $0.05 \mu\text{g/mL}$,与临床应用的 amoxilin 和 clarithromycin 效果类似。另外喹诺酮类生物碱: evocarpine, 1-methyl-2-[(4Z, 7Z)-4, 7-tridecadienyl]-4-(1H)-quinolone, 1-methyl-2-[(6Z, 9Z)-6, 9-pentadecadienyl]-4-(1H)-quinolone, dihydroevocarpine 和 1-methyl-2-pentadecyl-4-(1H)-quinolone 也具有明显抗幽门螺旋菌的活性。MIC 为 $10\sim 20 \mu\text{g/mL}$ 。但在浓度为 $300 \mu\text{g/mL}$ 时对幽门螺杆菌尿激酶无活性。

2.4 强心作用^[13]:吴茱萸碱和吴茱萸次碱的强心作用研究表明,其增强心肌收缩力和对变时性的影响,与空白、阳性组对照均具有显著性。

2.5 止泻作用^[14]:研究从吴茱萸果实中获得的提取物具有抗运送 (antitransit effect) 和抗腹泻的作用, ID_{50} 分别为 (54 ± 7) 和 (76 ± 17) mg/kg 。

2.6 抗炎活性:采用福尔马林、毛细管透析和化学诱导实验表明柠檬苦素有防伤害感染性和抗炎活性^[15]。

2.7 抗肿瘤活性:费晓方等^[16]对吴茱萸碱诱导人子宫颈癌 HeLa 细胞凋亡的机制进行了研究,认为吴茱萸碱可使细胞凋亡,并与 Caspase 信号传导路径密切联系。喹诺酮类生物碱吴茱萸卡宾碱 (evocarpine) 对人白血病 HL-60 细胞也具有诱导细胞凋亡的作用^[17]。

3 结语

吴茱萸属中如常用中药吴茱萸等,临床应用广泛,含有多种活性成分,具有多种药理作用,因此进一步深入研究,有目的的开发单体活性成分的天然药物,具有良好的前景。

References:

- [1] Tang Y Q, Feng X Z, Huang L. Studies on the chemical constituents of *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1996, 31(2): 151-155.
- [2] Guo Y Z, Xiao S Y, Xiao J H. Two new indole alkaloids from *Evodia rutaecarpa* [J]. *Chin Chem Lett*, 2000, 11(2): 127-128.
- [3] Tang Y Q, Feng X Z, Huang L. Studies on the chemical constituents of *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. [J]. *J Chin Pharm Sci*, 1997, 6(2): 65-69.
- [4] Yu L L, Ho L K, Liao J F. 6-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline from *Evodiae Fructus* [J]. *Planta Med*, 1997, 63: 471-472.
- [5] Zhang H, Yang X W, Cui Y X. Complete assignment of ^1H and ^{13}C -NMR chemical shifts of evodiamine, rutaecarpine and dehydroevodiamine [J]. *Chin J Magn Resonance* (波谱学杂志), 1999, 16(6): 563-568.
- [6] Kim Y C, Kim Y N, Jeong S J, et al. Biologically active quinolone alkaloids from *Evodia rutaecarpa* on *Artemia Salina* [J]. *Planta Med*, 1998, 64(5): 490.
- [7] Shin H K, Do J C, Son J K, et al. Quinolone alkaloids from the fruit of *Evodia officinalis* [J]. *Planta Med*, 1998, 64: 764-765.
- [8] Sugimoto T, Ueno A, Kadota S, et al. New 5 β -H limonoids from *Evodia rutaecarpa* Benth. [J]. *Chem Pharm Bull*, 1988, 36(3): 1237-1240.
- [9] Li G L, Zhu D Y. Two new dichrom from *Evodia lepta* [J]. *J Nat Prod*, 1998, 61: 390-391.
- [10] Chou W F, Liao J F, Chen C F. Comparative study on the vasodilatory effects of three quinazoline alkaloids isolated from *Evodia rutaecarpa* [J]. *J Nat Prod*, 1996, 59: 374-378.
- [11] Hamasaki N, Ishii E, Tominaga K, et al. Selective antibacterial activity of novel quinolone alkaloids from a Chinese herbal medicine, Gosyuyu (Nu-Chu-Yu) against *Helicobacter pylori* in vitro [J]. *Microbiol Immunol*, 2000, 44(1): 9-15.
- [12] Rho T C, Bae E A, Kim D H, et al. Anti-*Helicobacter pylori* activity of quinolone alkaloids from *Evodiae Fructus* [J]. *Biol Pharm Bull*, 1999, 22(10): 1141-1143.
- [13] Kobayashi Y, Hoshikume K, Nakano Y, et al. The positive inotropic and chronotropic effects of evodiamine and rutaecarpine, indolquinazoline alkaloids isolated from the fruits of *Evodia rutaecarpa*, on the quinea pig isolated right atria: possible involvement of vanilloid receptors [J]. *Planta Med*, 2001, 67(3): 244-248.
- [14] Yu L L, Liao J F, Chen C F. Antidiarrheal effect of water extract of *Evodiae Fructus* in mice [J]. *J Ethnopharmacology*, 2000, 73: 39-45.
- [15] Matsuda H, Yoshikawa M, Linuma M, et al. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of limonin isolated from the fruits of *Evodia rutaecarpa* var. *bodinieri* [J]. *Planta Med*, 1998, 64: 339-342.
- [16] Fei X F, Wang B X, Takashi I. Studies on evodiamine induced Hela cell apoptosis [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2002, 37(9): 673-676.
- [17] Kim N Y, Pae H, Kang T H O, et al. Cyclic adenosine monophosphate inhibits quinolone alkaloid evocarpine-induced apoptosis via activation of protein kinase A in human leukaemic HL-60 cells [J]. *Pharmacol Toxicol*, 2000, 87: 1-5.