

- camptotheca acuminata from different provenances [J]. *Chin Bull Bot* (植物学通报), 2005, 22(5): 584-589.
- [22] Li L Q, Pan X C, Tan F. Advances in studies on biosynthetic pathway and biotechnology of camptothecin [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2006, 37(4): 623-626.
- [23] Renu M, Namrata R, Irishi N, et al. Synthesis and evaluation of α -hydroxymethylated conjugated nitroalkenes for their anticancer activity: Inhibition of cell proliferation by targeting microtubules [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(23): 8073-8085.
- [24] Wang C Y, Pan X D, Wei X Y. Advances in structure and activity relationship of antineoplasm drug-vinblastine's derivatives [J]. *Bull Med Res* (医学研究通讯), 2004, 33(4): 38-40.
- [25] Ding Y F, Bao Y M, An L J. Progress research of antitumor agents vinblastine analogues [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2005, 26(7): 424-428.
- [26] Kruczynski A, Hill B T. Vinflunine, the latest Vinca alkaloid in clinical development: A review of its preclinical anticancer properties [J]. *Critical Rev Oncol/Hematol*, 2001, 40: 159-173.
- [27] Dong J G, Bornmann W. Structural studies of vinblastine alkaloids by exciton coupled circular dichroism [J]. *Phytochemistry*, 1995, 40(6): 1821-1824.
- [28] Wang H, Sun M, Wu C L, et al. Advances in key steps in alkaloids biosynthetic pathway and regulation of metabolism in catharanthus roseus [J]. *Chin J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2001, 26(10): 656-659.
- [29] Zhao J, Zhu W H, Wang W K. Progress of studies on regulation of enzymes and genes involved in biosynthetic pathway and production of indole alkaloids in catharanthus roseus [J]. *Plant Physiol Commun* (植物生理学通讯), 1999, 35(1): 60-68.
- [30] Cacace S, Schroder G. A flavonol O-methyltransferase from *Catharanthus roseus* performing two sequential methylations [J]. *Phytochemistry*, 2003, 62: 127-137.
- [31] Hong S B, Christie A M, Shanks J V, et al. Peebles expression of the arabidopsis feedback-insensitive anthranilate synthase holoenzyme and tryptophan decarboxylase genes in *Catharanthus roseus* hairy roots [J]. *J Biotech*, 2006, 122: 28-38.
- [32] Zheng Z G, Wu M. Cadmium treatment enhances the production of alkaloid secondary metabolites in *Catharanthus roseus* [J]. *Plant Sci*, 2004, 166: 507-514.
- [33] Whitmer S, van der Heijden R, Verpoorte R. Effect of precursor feeding on alkaloid accumulation by a tryptophan decarboxylase over-expressing transgenic cell line T22 to *Catharanthus roseus* [J]. *J Biotech*, 2002, 96: 193-203.
- [34] Xu M J, Dong J F. Nitric oxide stimulates indole alkaloid production in *Catharanthus roseus* cell suspension cultures through a protein kinase-dependent signal pathway [J]. *Enzyme Microb Technol*, 2005, 37: 49-53.
- [35] Wang G X, Pu P Y. Advances in antineoplasm drug-resveratrol [J]. *Foreign Med; Sci Oncol Sect* (国外医学:肿瘤学分期), 2005, 32(12): 892-896.
- [36] Cheng J C, Fang J G. Structure-activity relationship studies of resveratrol and its analogues by the reaction kinetics of low density lipoprotein peroxidation [J]. *Bioorg Chem*, 2006, 34: 142-157.
- [37] Gao R, Tian X, Zhang X, et al. A brief review on podophyllotoxin analogues [J]. *Chin J Pest Sci* (农药学报), 2000, 2(1): 1-6.
- [38] Zhu C G, Yang J, Li D Z, et al. Advances in natural antineoplasm drug-podophyllotoxin and its derivatives [J]. *Drug Evaluat* (药品评价), 2004, 1(4): 306-309.
- [39] Liu H J, Xu Y, Su G Q, et al. Research progress in *Sinopodophyllum emodi* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2004, 35(1): 98-100.
- [40] Chen Q C, Liu Q. Analysis of anticancer drugs used in our hospitals during the period 2002-2004 [J]. *Evaluat Anal Drug Use Hosp China* (中国医院用药评价与分析), 2005, 5(6): 362-364.

白花丹化学成分和药理活性研究进展

谭明雄^{1,2}, 王恒山¹, 陈振锋¹, 刘延成¹, 梁宏^{1,2*}

(1. 广西师范大学化学化工学院 药用资源化学与药物分子工程省部共建教育部重点实验室, 广西 桂林 541004;
2. 中南大学化学化工学院, 湖南 长沙 410083)

摘要: 白花丹是我国以及许多东南亚国家的传统药材, 研究表明白花丹含萘醌类、香豆素类、有机酸类、甾醇类等多种化学成分并具有广泛的药理活性, 包括抗炎抑菌作用、抗氧化作用、抗肿瘤作用、抑制葡萄糖醇解作用、肝损伤保护作用以及对中枢神经系统的兴奋作用等。对国内外有关白花丹的化学成分、生物合成和药理作用等方面进行了系统的综述, 为开发利用有药用价值的天然产物提供科学依据。

关键词: 白花丹; 抗肿瘤; 生物合成

中图分类号: R282.71

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2007)02-0289-05

Advances in studies on chemical constituents and pharmacological activities of *Plumbago zeylanica*

TAN Ming-xiong^{1,2}, WANG Heng-shan¹, CHEN Zhen-feng¹, LIU Yan-cheng¹, LIANG Hong^{1,2}

(1. Province and Ministry Co-established Key Laboratory of Medicinal Resource Chemistry and Drug

收稿日期: 2006-08-08

基金项目: 国家自然科学基金地区基金联合资助项目(30460153); 国家自然科学基金资助项目(20361002); 教育部新世纪优秀人才支持计划资助项目(NECT-04-0836); 广西科学基金项目(0575046, 0575049); 广西高校科研项目资助

作者简介: 谭明雄(1968-), 女, 广西玉林市人, 副教授, 硕士学位, 在读博士, 研究方向是天然产物抗肿瘤有效成分的改性及其金属配合物研究。 E-mail: tanmxoo@163.com

* 通讯作者 梁宏 E-mail: chenxfxnu@yahoo.com

Molecular Engineering, Ministry of Education, College of Chemistry and Chemical Engineering, Guangxi Normal University, Guilin 541004, China; 2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Central South University, Changsha 410053, China)

Key words: *Plumbago zeylanica* L.; antitumor; biosynthesis

白花丹 *Plumbago zeylanica* L. 是蓝雪科蓝雪属植物, 又名白雪花、一见消, 为亚灌木草本, 味辛苦、性微温, 根叶均有毒, 主要分布在东南亚地区和我国华南、西南地区^[1]。全草为我国以及许多东南亚国家的传统药材, 根主要祛风湿, 治疗风湿骨痛、腰腿痛、心胃气痛、肝脾肿大; 叶多外用, 散瘀消肿, 治跌打扭伤、恶疮、蛇伤, 退眼膜等^[2]。白花丹的多种功用引起了国内外学者的广泛兴趣, 本文就国内外对白花丹的化学成分、生物合成及其药理活性研究进展进行综述, 为开发利用有药用价值的天然产物提供科学依据。

1 生药学研究

白花丹为攀援状灌木, 适宜温暖湿润气候, 不耐寒, 常生于气候炎热的地区, 多见于阴湿的小沟边或村边路旁旷地, 对土壤要求不严格, 以土壤深厚、肥沃、疏松、黏性大的土壤比较好, 易于栽培^[3]。白花丹在我国分布较广, 主要分布在广西、广东、台湾、福建、云南、四川等地, 秋季采集, 根、茎、叶、花具有如下特点^[4]。

1.1 根: 呈圆柱形, 长 18~40 cm, 直径 2~8 mm, 分枝极多, 表面浅棕色或褐棕色, 具横向突起的皮孔; 质坚实, 不易折断, 断面灰黄色或浅黄色。有的根上长有大小不等的瘤, 直径 4~8 mm, 质脆, 易折断, 断面灰棕色, 具大小不等的针孔状洞眼。

1.2 茎: 茎多分枝, 黄褐色, 有细棱, 直径 2~7 cm, 节膨大, 质脆, 易折断。断面皮部黄褐色, 木部淡黄色, 髓部大, 白色, 疏松, 呈海绵状。

1.3 叶: 干燥叶皱缩, 淡黄绿色, 易碎。巨型呈卵形或长圆状, 叶互生, 呈卵形或长圆状卵形, 长 5~7 cm, 宽 3~4.5 cm, 叶柄基部扩大而抱茎。

1.4 花: 夏季开花, 穗状花序顶生, 长 5~25 cm, 花萼管状, 长约 1 cm, 密被长腺毛, 有黏性, 花冠高脚碟状, 白色或白而略带蓝色, 花冠管纤弱。

2 白花丹的化学成分研究

白花丹化学成分和药理活性的研究在印度等东南亚国家比较活跃, 在国内研究相对较少, 至今从白花丹植物中分离得到的化学成分包括萘醌类、香豆素类、有机酸类、甾族类等成分。

2.1 萘醌类化合物: 白花丹萘醌类化合物是分离得到最多的化学成分, 也是白花丹具有药理作用的重要活性成分, 具体名称和结构见表 1 和图 1 (化合物 I~XVI)。从白花丹中分离得到的萘醌类成分从结构上看, 主要包括单体、二聚体、三聚体。此类成分的主要骨架类型为 1,4-萘醌。白花丹素是白花丹具有抗肿瘤作用的重要活性成分之一, 具有抗菌、抗炎、抗癌等作用。最近, Lin 等^[11]研究发现白花丹素对 4 种肿瘤细胞系 Raji、Calu-1、HeLa 和 Wish 都表现出了较强的细

胞毒活性, 能显著抑制这些肿瘤细胞的生长, IC₅₀ 分别为 8.1、25.0、21.5 和 21.2 μmol/L。表明白花丹素在该植物的细胞毒活性方面起着重要作用。白花丹素在白花丹中量丰富, 特别是在根部分布较多, 有很大的开发应用前景。

2.2 香豆素类化合物: 在白花丹中香豆素的量也较多, 且大多是吡喃型香豆素, 已分离得到的香豆素类成分的名称和结构见表 1 和图 1 (化合物 XVII~XXI)。

表 1 白花丹的化学成分

Table 1 Chemical constituents from *P. zeylanica*

化学成分	结构	文献
白花丹素 (plumbagin)	I	5
3,6'-双白花丹素 (chitranone)	II	5
马替柿醌 (maritinone)	III	5
椭圆叶柿醌 (elliptinone)	IV	5
3,3'-双白花丹素 (3,3'-biplumbagin)	V	5
3-氯白花丹素 (3-chloroplumbagin)	VI	5
白花丹酮 (zeylanone)	VII	6
异白花丹酮 (isozeylanone)	VIII	6
亚甲基-3,3'-双白花丹素 (methylene-3,3'-diplumbagin)	IX	7
2-甲基-5,8-二羟基萘醌 (2-methyl-naphthazarin)	X	7
1,2(3)-四氢-3,3'-双白花丹素 [1,2(3)-tetrahydro-3,3'-biplumbagin]	XI	8
茅膏醌 (droserone)	XII	5
异信浓柿醇醌 (isoshinanolone)	XIII	8
白花丹醌 (plumbazeylanone)	XIV	9
3,8-dihydroxy-6-methoxy-2-isopropyl-1,4-naphthoquinone	XV	10
5,7-dihydroxy-8-methoxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone	XVI	10
花椒内酯 (xanthyletin)	XVII	11
美花椒内酯 (xanthoxyletin)	XVIII	11
栓花椒素 (suberosin)	XX	11
邪蒿素 (seselin)	XXI	11
5-甲氧基邪蒿素 (5-methoxyseselin)	XXII	11
白花丹酸 (plumbagic acid)	XXIII	12
3'-O-β-glucopyranosyl-plumbagic acid methyl-ester	XXIV	11
3'-O-β-glucopyranosyl-plumbagic acid	XXV	11
β-sitosteroyl-3β-glucopyranoside-6'-O-palmitate	XXVI	13
羽扇烯酮 (lupenone)	XXVII	13
乙酸羽扇醇酯 (lupeol acetate)	XXVIII	13

2.3 有机酸类化合物: 从白花丹中还分离得到了一些酸类成分, 20 世纪 80 年代, 我国学者钱秀丽从白花丹中首次获得化合物白花丹酸 (图 1-XXII) 以及香草酸 (vanillic acid) 等酸性成分^[12]; 2003 年, Lin 等^[11]再次从白花丹中获得白花丹酸及其葡萄糖酯 (图 1-XXIII、XIV), 并对 Raji、Calu-1、HeLa、Wish、jurkat、K562 等多种肿瘤细胞株做了抗肿瘤活性实验, 但活性不高, IC₅₀ 均高于 100 μmol/L。

此外, Dinda 等从白花丹中分离得到包括天门冬酸、组

氨酸、酪氨酸、苏氨酸、丙氨酸、色氨酸、蛋氨酸、羟脯氨酸等 8 种氨基酸。

2.4 甾族类化合物: 白花丹中含有一些甾族类化合物, 主要有 β -sitosterol、 β -sitosterol-3 β -glucopyranoside 和 β -sitosterol-3 β -glucopyranoside-6'-O-palmitate (图 1-XXV)。比利时学者 Nguyen 等^[13]对这些化合物进行了 MCF-7 和 Bows 的体外抗

肿瘤活性实验, 测得 IC₅₀ (μ mol/L) 分别为 357.51、36.54; 335.68、32.71 和 109.32、144.14, 说明该植物除了萘醌类化合物起抗肿瘤作用外, 甾族类成分的作用也不容忽视。

2.5 其他化合物: 白花丹中还有羽扇烯酮 (lupenone)、羽扇豆醇酯 (lupeol acetate) 等五环三萜类化合物 (图 1-XXVI、XXVII) 以及甘油三亚油酯 (trilinolein) 等化学成分^[13]。

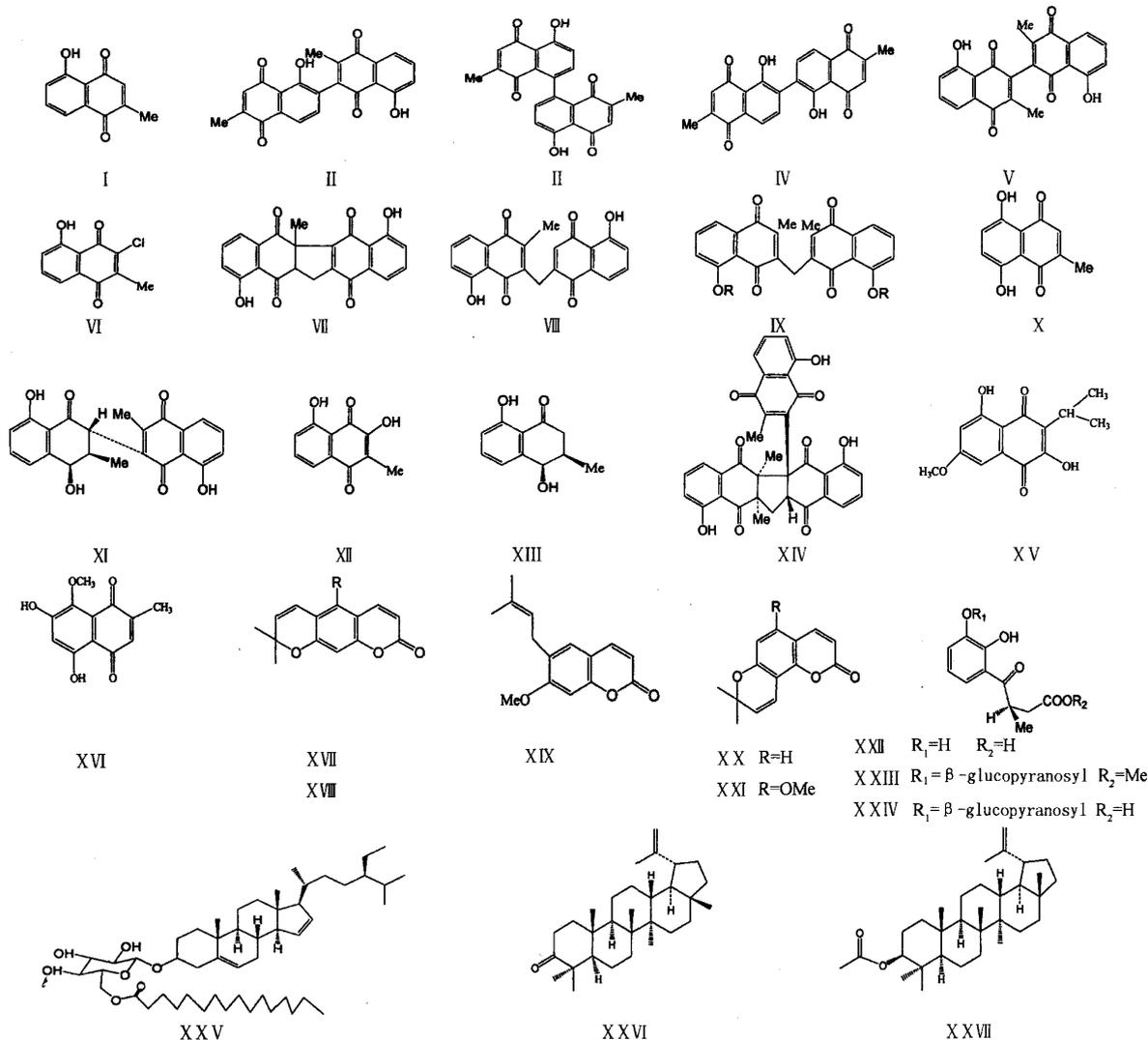


图 1 白花丹的化学成分结构

Fig. 1 Structures of chemical constituents from *P. zeylanica*

3 生物合成研究

3.1 白花丹酸的合成: 1986 年, 王德心等曾以邻苯二酚及邻苯二甲醚为原料, 试图用 Friedel-Crafts 反应合成白花丹酸未获成功。最后, 改用邻香草醛 (*O*-vanilin) 为起始原料, 经 Grignard 试剂与丙二酸酯缩合等 7 步反应, 以 21% 的总收率得到了目标化合物。但该路线较长, 反应后处理烦琐, 收率也较低^[14]。1993 年, 王学超等以邻苯二酚为起始原料, 在不同的保护基条件下, 分别以 18.7% 和 53.5% 的总收率得到了目标化合物 (图 2)。反应利用杂原子诱导的芳基锂化反应实现了区域专一性芳酰化, 用 KH 为碱顺利实现了羰基 α 位的羧甲基

化, 用环己酮保护酚羟基后, 后处理方便, 收率提高^[14]。

3.2 白花丹二聚萘醌的生物合成: Iwao 等^[15]报道了以 1-联萘酚为原料, 在 SnCl₄ 存在下发生芳基-芳基偶联反应合成了 3,3'-双白花丹素, 该合成路线对茅鱼藤酮、马替柿醌等白花丹二聚萘醌的生物合成非常有意义。合成路线见图 3。

3.3 白花丹素衍生物的生物合成: 白花丹素是白花丹具有抗菌、抗炎、抗癌等多种生物活性的重要物质基础, 但由于其毒性大限制了使用, 对白花丹素的结构改造以求获得高活性、低毒的新化合物已引起了广泛关注。Hazra 等报道了一系列白花丹素衍生物的生物合成方法 (图 4, I ~ IV); 并用 EAC 腹水

癌细胞进行抗肿瘤活性研究发现,白花丹素及其衍生物能抑制该肿瘤细胞的生长,但不能完全控制腹水和癌细胞的生长,改性后的化合物没有明显的增加活性^[16]。Vasanth 等^[17]报道了白花丹素经过氯化、溴化、酰化、还原酰化合成了系列衍生物(图 4, V ~ VIII),并且对这些化合物进行抑菌活性研究,发现这些衍生物能显著改变白花丹素的抑菌活性。

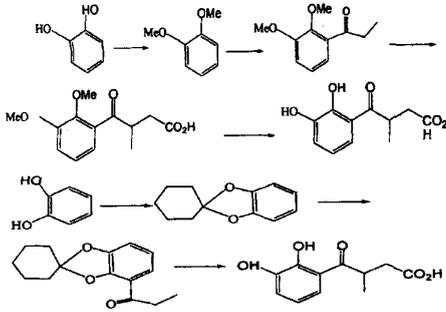


图 2 白花丹酸生物合成途径

Fig. 2 Biosynthesis path way of plumbagic acid

4 白花丹的药理活性研究

4.1 抑菌作用:在民间,白花丹的根、花、茎或叶的水浸剂或乙醇提取液外用治疗烧伤有较佳的疗效。有药理实验表明,从白花丹中提取的白花丹素能抑制流感杆菌、肠炎杆菌、脑膜炎双球菌、葡萄球菌等的生长,显示很强的抗菌活性,对溶血性链球菌也有较强的抑菌作用^[18~26]。Jaber 等^[21]检测了白花丹素对 4 种抗结核分枝杆菌的抗菌作用,显示了较强效果,并且与抗结核药物异烟肼有协同作用。

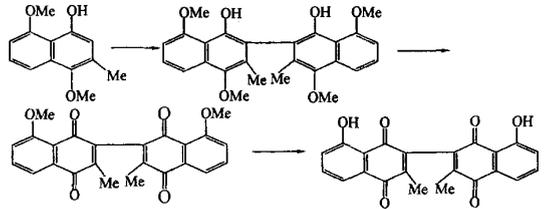


图 3 3,3'-双白花丹素生物合成途径

Fig. 3 Biosynthesis path way of 3,3'-biplumbagin

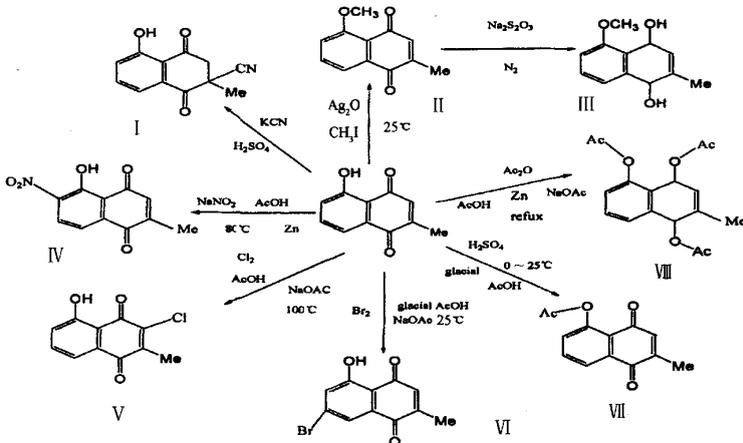


图 4 白花丹素衍生物的生物合成

Fig. 4 Biosynthesis of plumbagin derivatives

4.2 抗氧化作用:印度学者 Tilak 等^[22]研究了白花丹素对小鼠肝、脑、心脏的线粒体的抗氧化作用,并用脂肪氧合酶评价白花丹素的还原能力及抑制脂肪氧合酶的能力。结果表明,白花丹素在一定浓度范围内对羟自由基有较强的清除作用,能抑制由 Fe²⁺-维生素 C 引起的小鼠线粒体肿胀。

4.3 抗肿瘤作用:早在 1984 年,Wurm 等^[18]指出白花丹具有抗肿瘤作用,这种作用的主要物质基础是白花丹素。Lin^[11]对白花丹素的体外活性实验研究表明,白花丹素对 4 种肿瘤细胞系 Raji、Calu-1、HeLa 和 Wish 都表现出了较强的细胞毒活性。Krishnaswamy 等^[19]进行的体内抑瘤实验表明,白花丹素可抑制 P388 淋巴白血病细胞瘤的生长,实验测得静脉注射和口服给药抑瘤率分别为 70% 和 60%,且呈剂量依赖性,半数有效量为 0.75 mg/kg。

在探讨白花丹素抗肿瘤作用的机制研究方面,Srinivas 等^[23]研究了白花丹素诱导子宫颈癌细胞 ME-180 凋亡的作用及其可能机制。结果显示白花丹素可明显抑制 ME-180 细胞

增殖,其可能机制是通过刺激 ME-180 细胞内活性氧产生、损伤线粒体,使其膜电位下降,引起 ME-180 细胞凋亡,而且 ME-180 细胞凋亡率与白花丹素浓度呈正相关性。

4.4 抑制葡萄糖酵解作用:Olagunju 等^[24]研究了白花丹乙醇提取液对糖酵解关键酶活性的调节作用,研究结果显示白花丹乙醇提取液对血液中己糖激酶和磷酸果糖激酶、丙酮酸激酶活性、乳酸脱氢酶活性有抑制作用,这一结果提示了白花丹可以作为糖酵解酶类抑制剂。通过抑制这些酶的活性,阻断糖酵解的进行,从而使得肿瘤细胞因能量供应缺乏而死亡。

4.5 肝损伤保护作用:赵铁建等^[25]应用 CCl₄ 建立化学性肝损害动物模型,以血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)活性和肝指数(HI)为指标,观察不同剂量白花丹水煎液对肝脏损害的保护作用。检测结果表明,不同剂量白花丹水煎液(0.25、0.5、1.0 g/kg)均显著降低化学性肝损害小鼠血中 ALT 的活性和小鼠肝指数。说明白花丹水煎剂在治疗 CCl₄ 导致的小鼠急、慢性化学性肝损害方面确

有一定疗效,其作用机制可能与白花丹阻碍 CCl_4 与肝细胞膜脂质和大分子共价结合,减轻肝细胞膜结构和功能完整性的破坏,缓解炎症细胞浸润和肝细胞变性坏死有关。

4.6 对中枢神经系统的兴奋作用: Bopaia 等^[26]以大鼠自发活动能力、纹状体内多巴胺(DA)及其代谢产物高香草酸(HVA)的水平为参数,评价白花丹根 50%乙醇提取物对中枢神经系统的兴奋作用。3个实验组雄性SD大鼠分别 *po* 该植物根乙醇提取物 100、200和300 mg/kg, 90 min后,并与对照组相比,实验组大鼠纹状体内的DA和HVA水平显著升高,100 mg/kg 剂量组的DA和HVA水平明显高于其他组,200和300 mg/kg 剂量组动物的DA和HVA水平虽有下降,但仍高于对照组,运动能力与纹状体内DA水平有逆向相关性,这可能是提取物中化合物在高浓度时调节了它们对纹状体DA系统的作用所致。

4.7 其他作用: 白花丹的药理作用还有抗生育^[27]、杀螨、杀卵作用^[28]以及对昆虫的拒食作用^[29]等。

5 结语

白花丹在我国资源丰富,分布广泛,而且具有多方面的药理活性,尤其在抗肿瘤方面具有较好的发展前景。因此,有必要对白花丹化学、药理、临床应用进行更深一步研究,从分子水平探讨其活性成分的作用机制,并对活性成分的有效结构进行必要的结构修饰,如活性官能团、有利取代位置等。特别是近年来,随着生命科学、配位化学、生物无机化学与天然药物化学之间的交叉应用,对天然药物有效成分的金属配合物研究也越来越引起研究者的兴趣。白花丹的萘醌类活性成分由于结构具有较高超离域度的大 π 键共轭体系,较强的配位氧原子与合适的空间构型,故其可作为金属离子良好的螯合配体,可望合成出低毒、高效的金属配合物,这将是极有意义的工作。

References:

[1] Editorial Office of National Chinese Herbal Medicine Collection. *Collection of National Chinese Herbal Medicine* (全国中草药汇编) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1982.

[2] Do T L. *Medicinal Plants and Drugs from Vietnam* [M]. Hanoi: Y Hoc Press, 1999.

[3] Peng C Z, Duang L S, Gao H O. The planting technology of *Plumbago zeylanica* [J]. *Lishizhen Med Mater Res* (时珍国医国药), 2004, 15(11): 806-807.

[4] Wei S J, Liu S Y. Study on the ecological characteristic of the poisonous medicinal plants [J]. *Guangxi J Tradit Chin Med* (广西中医药), 2002, 25(5): 54.

[5] Sankaram A V B, Srinivasarao A, Sidhu G S, et al. A new binaphthaquinone from *Plumbago zeylanica* [J]. *Phytochemistry*, 1976, 15: 237-238.

[6] Sankaram A V B, Rao A S, Shoolery J N S. Zeylanone and isozeylanone two novel quinones from *Plumbago zeylanica* [J]. *Chem Nat Prod*, 1978, 2(11): 196-199.

[7] Gunaherath G M, Kamal B, Gunatilaka A A L. Structure of a new naphthalenone from *Plumbago zeylanica* [J]. *J Chem Soc Perkin Trans*, 1988, 1: 407-410.

[8] Gunaherath G M, Kamal B, Gunatilaka A A L, et al. A naphthalenone and other constituents from *Plumbago zeylanica* [J]. *Phytochemistry*, 1983, 22: 1245-1247.

[9] Kamal G M, Gunaherath B, Gunatilaka A A. A novel trimer of plumbagin from *Plumbago zeylanica* [J]. *Tetrah Lett*, 1984, 25(42): 4801-4804.

[10] Gupta A, Gupta A, Singh J. New naphthoquinones from *Plumbago zeylanica* [J]. *Pharm Biol*, 1999, 37(4): 321-323.

[11] Lin L C, Yang L L, Chou C J. Cytotoxic naphthoquinones and plumbagic acid glucosides from *Plumbago zeylanica* [J]. *Phytochemistry*, 2003, 62: 619-622.

[12] Qian, X L, Zhou, P Z, Cong P Z. Study on the chemical constituents of *Plumbago zeylanica* Linn [J]. *Acta Chem Sin* (化学学报), 1980, 38(4): 405-408.

[13] Nguyen A T, Malonne H, Duez P, et al. Cytotoxic constituents from *Plumbago zeylanica* [J]. *Fitoterapia*, 2004, 75: 500-504.

[14] Wang X C, Pan X F, Ge X M, et al. Facile synthesis of plumbagic acid [J]. *Org Chem*, 1993, 2: 150-151.

[15] Iwao O, Hirohisa D, Eiichi K. The aryl-aryl coupling reaction of 1-naphthol with SnCl_4 for 2, 2'-binaphthol synthesis and its application to the biomimetic synthesis of binaphthoquinone isolated from *Plumbago zeylanica* [J]. *Tetrah Lett*, 2001, 42: 2987-2989.

[16] Hazra B, Sarkar R, Bhattacharyya S. Synthesis of plumbagin derivatives and their inhibitor activities against ehrlich ascites carcinoma *in vivo* and leishmania donovani promastigotes *in vitro* [J]. *Phytother Res*, 2002, 16: 133-137.

[17] Vasanth S, Balakrishna K, George N. Synthesis of some plumbagin derivatives and their antibacterial activity [J]. *J Indian Chem Soc*, 2004, 81(6): 509-510.

[18] Wurm G, Grimm H, Geres U. Plumbagin: reactivity, toxicity, and antimicrobial activity of a *Drosera* and *Plumbago* natural substances [J]. *Dtsch Apoth Ztg*, 1984, 124(43): 2128-2132.

[19] Krishnaswamy M, Purushothaman K K. Plumbagin; a study of its anticancer, antibacterial and antifungal properties [J]. *Indian J Exp Biol*, 1980, 18(8): 876-877.

[20] Oyedapo O O, Amos S. Further investigations into the bioactivity of root extract of *Plumbago zeylanica* [J]. *Phytother Res*, 1997, 11: 62-63.

[21] Jaber S M, Farouk S E, Muhammad I. Antimycobacterial constituents from *Juniperus procera*, *Ferula communis* and *Plumbago zeylanica* and their *in vitro* synergistic activity with isonicotinic acid hydrazide [J]. *Phytother Res*, 2004, 18: 934-937.

[22] Tilak J C, Devasagayam T P A, Banerjee M. Differential antioxidant effects of plumbagin in rat tissues [J]. *BARC Newslett*, 2002, 225: 117-129.

[23] Srinivas P, Gopinath G, Banerji A. Plumbagin induces reactive oxygen species which mediate apoptosis in human cervical cancer cells [J]. *Mol Carcinog*, 2004, 40: 201-211.

[24] Olagunju J A, Jobil A A, Oyedapo O O. An investigation into the biochemical basis of the observed hyperglycaemia in rats treated with ethanolroot extract of *Plumbago zeylanica* [J]. *Phytother Res*, 1999, 13: 346-348.

[25] Zhao T J, Zhong Z G, Fang Z, et al. Experimental study on extract of *Plumbago zeylanica* on mice hepatic injury induced by CCl_4 [J]. *J Guangxi Coll Tradit Chin Med* (广西中医学院学报), 2004, 7(4): 43-45.

[26] Bopaiah C P, Pradhan N. Central nervous system stimulatory action from the root extracts of *Plumbago zeylanica* in rats [J]. *Phytother Res*, 2001, 15: 153-156.

[27] Chowdhury A K A, Sushanta K C, Khan, A K. Antifertility activity of *Plumbago zeylanica* Linn root [J]. *Indian J Med*, 1982, 76 (Suppl): 99-101.

[28] Han J Y, Zeng X N, Du L X. Acaricidal activity of root extracts of *Plumbago zeylanica* L. [J]. *Acta Phytopy Sin* (植物保护学报), 2004, 31(3): 85-90.

[29] Kubo I, Taniguchi M, Chapya A. An insect antifeedant and antimicrobial agent from *Plumbago capensis* [J]. *Planta Med*, 1980 (Suppl): 185-187.