

- [8] Ueda S, Nakamura H, Masutani H, *et al.* Baicalin induces apoptosis via mitochondrial pathway as prooxidant [J]. *Mol Immunol*, 2002, 38(10): 781-791.
- [9] Ueda S, Nakamura H, Masutani H, *et al.* Redox regulation of caspase-3 (-like) protease activity: regulatory roles of thioedox and cytochrome C [J]. *J Immunol*, 1998, 161(12): 6689-6695.
- [10] Tang X Q, Feng J Q, Chen J, *et al.* Protection of oxidative preconditioning against apoptosis induced by H₂O₂ in PC12 cells: mechanisms via MMP, ROS, and Bcl-2 [J]. *Brain Res*, 2005, 1057(1-2): 57-64.
- [11] Marchetti P, Castedo M, Susin S A, *et al.* Mitochondrial permeability transition is a central coordinating event of apoptosis [J]. *J Exp Med*, 1996, 184(3): 1155-1160.
- [12] 林忠宁, 林育纯. 菊花活性成分 Parthenolide 对人鼻咽癌 CNE2 细胞线粒体功能和半胱天冬酶活性的影响 [J]. 中国临床康复, 2004, 8(5): 979-981.
- [13] Won Y K, Ong C N, Shen H M. Parthenolide sensitizes ultraviolet (UV)-B-induced apoptosis via protein kinase C-dependent pathways [J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26(12): 2149-2156.
- [14] 蔡良真. 木犀草素对人白血病 HL-60 细胞内蛋白激酶 C 的抑制作用 [J]. 右江医学, 2005, 33(2): 106-108.
- [15] Voss O H, Kim S, Wewers M D, *et al.* Regulation of monocyte apoptosis by the protein kinase C delta-dependent phosphorylation of caspase-3 [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(17): 17371-17379.
- [16] Vargo M A, Voss O H, Poustka F, *et al.* Apigenin-induced apoptosis mediated by the activation of PKC delta and caspases in leukemia cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(6): 681-692.
- [17] Gupta S, Afag F, Mukhtar H. Involvement of nuclear factor-kappa B, Bax and Bcl-2 in induction of cell cycle arrest and apoptosis by apigenin in human prostate carcinoma cells [J]. *Oncogene*, 2002, 21(23): 3727-3738.
- [18] 张雯, 宋晓凯. 小白菊内酯对人肝癌 BEL-7402 细胞 p53 蛋白和增殖细胞核抗原表达的影响 [J]. 中草药, 2005, 36(12): 1850-1852.
- [19] Hehner S P, Hofmann T G, Droge W, *et al.* The antiinflammatory sesquiterpene lactone parthenolide inhibits NF-kappa B by targeting the I-kappa B kinase complex [J]. *J Immunol*, 1999, 163(10): 5617-5623.
- [20] Lin A, Karin M. NF-kappa B in cancer: a marked target [J]. *Semin Cancer Biol*, 2003, 13(2): 107-114.
- [21] 陈智超, 李秋柏, 邵菁, 等. 小白菊内酯对多发性骨髓瘤细胞的生长抑制及其凋亡诱导作用 [J]. 中华医学杂志, 2006, 86(28): 1993-1996.
- [22] 肖大凯, 覃燕梅, 莫丽儿, 等. 木犀草素对卵巢癌细胞株转移能力的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2006, 22(6): 1199-1202.
- [23] Trochon V, Blot E, Cymbalista F, *et al.* Apigenin inhibits endothelial cell proliferation in G (2)M phase whereas it stimulates smooth muscle cells by inhibiting p21 and p27 expression [J]. *Int J Cancer*, 2000, 85(5): 691-696.
- [24] 孙斌, 瞿伟菁, 张晓玲. 芹菜素的药理作用研究进展 [J]. 中药材, 2004, 27(7): 531-534.
- [25] 宋晓凯, 潘福娟. 小白菊内酯的生物活性与 NF-kappa B 通道抑制 [J]. 中国老年学杂志, 2003, 23(12): 892-893.
- [26] Shammugam R, Jayaprakasan V, Gokmen-Polar Y, *et al.* Restoring chemotherapy and hormone therapy sensitivity by parthenolide in a xenograft hormone refractory prostate cancer mode [J]. *Prostate*, 2006, 66(14): 1498-1511.
- [27] Leung H W, Wu C H, Lin C H, *et al.* Luteolin induced DNA damage leading to human lung squamous carcinoma CH27 cell apoptosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 508(1-3): 77-83.
- [28] Nijveldt R J, van Nood E, van Hooft D E, *et al.* Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications [J]. *Am J Clin Nutr*, 2001, 74(4): 418-425.

见血封喉化学成分与药理活性研究进展

梅文莉, 干玉娟, 戴好富*

(中国热带农业科学院 热带生物技术研究所, 海南 海口 571101)

摘要: 见血封喉为桑科见血封喉属植物, 别名有加布、剪刀树、箭毒木。见血封喉属植物全世界有4个种3个变种, 分布于东南亚。我国仅产1种, 即见血封喉, 分布于海南、云南、广东和广西等地。国外研究报道见血封喉中主要含有强心苷和黄酮等化学成分, 国内尚未见有关见血封喉化学成分的研究报道。对见血封喉的化学成分及其结构特征, 以及强心苷的强心作用和毒性等研究进展进行了综述, 并探讨了今后研究的主要方向。

关键词: 见血封喉; 强心苷; 黄酮

中图分类号: R 282.71

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)01-0151-04

Advances in studies on chemical constituents of *Antiaris toxicaria* and their pharmacological activities

MEI Wen-li, GAN Yu-juan, DA I Hao-fu

(Institute of Tropical Bioscience and Biotechnology, Chinese Academy of Tropical Agricultural Sciences, Haikou 571101, China)

Key words: *Antiaris toxicaria* (Pers.) Lesch.; cardiac glycosides; flavonoids

收稿日期: 2007-06-05

基金项目: 海南省自然科学基金资助项目(30608); 海南省自然科学基金指导性项目(80671)

作者简介: 梅文莉(1974—), 女, 湖北省黄石市人, 博士, 副研, 硕士生导师, 从事天然产物化学研究工作。 Tel: (0898) 66988061

Fax: (0898) 66960599 E-mail: meiwenli@yahoo.com.cn

* 通讯作者 戴好富 Tel: (0898) 66988061 E-mail: hfdai2001@yahoo.com.cn

见血封喉 *Antiaris toxicaria* (Pers.) Lesch. 为桑科见血封喉属 (*Antiaris*) 植物^[1], 别名有加布、剪刀树、箭毒木, 据说是世界上木本植物中最毒的一种树种, 见血封喉属植物有4个种3个变种, 分布于东南亚。我国仅产1种, 即见血封喉, 分布于海南、云南、广东、广西等地。在我国已被列为三级濒危珍稀植物^[2]。其鲜树汁乳白色, 有剧毒, 入药用于泄泻、催吐、强心, 还可用作麻醉剂; 种子也有毒, 入药解热止泻, 用于痢疾^[3,4]。在印度尼西亚、马来西亚、缅甸以及我国的海南和云南等地, 当地人用见血封喉的乳汁作箭毒, 射杀野兽^[4,5]。现代化学成分与药理活性的研究表明, 其主要活性成分为 α 或 β 见血封喉苷(α , β -antiarin)等强心苷类化合物。本文就其化学成分及其药理活性进行了综述。

1 化学成分研究

见血封喉化学成分的研究始于20世纪40年代, 已分离鉴定出37个化合物, 其中26个强心苷及其苷元, 10个黄酮类化合物和1个其他类型化合物。国内尚未见有关见血封喉化学成分的研究报道。

1.1 强心苷及其苷元: 见血封喉的乳汁和种子中均富含强心苷类化合物^[6-12]。见血封喉强心苷的苷元结构类型有7种(图1), 而苷元的3位羟基所连的糖基有9种, 通过苷元与糖基的不同组合产生了种类繁多的强心苷。目前报道的见血封喉强心苷的苷元均为五元内酯环型, 并且以见血封喉苷元(antiarigenin)和毒毛旋花子苷元(strophanthidin)为主。而

糖基部分, 除了铃兰毒原苷(convallatoxin)连接的是双糖外, 其余均为单糖。见血封喉乳汁和种子中的强心苷的糖基, 除了 α L-鼠李糖为二者共有, 其余的均不相同。早期从乳汁中鉴定的强心苷的糖基主要是 α L-鼠李糖和6-去氧- β D-古洛糖^[6], 而从种子中鉴定的强心苷的糖基有 α L-鼠李糖、6-去氧- β D-阿洛糖、 β D-加拿大麻糖以及首次发现的2位羟基被甲基化的6-去氧-2-O-甲基- β D-阿洛糖(javose)^[9]。通常糖上的羟基被甲基化在自然界中较为少见, 虽然在一些强心苷化合物中出现过, 也大多在3位或者4位被甲基化^[12], 如见血封喉种子中的强心苷糖基 β D-加拿大麻糖, 即是3位羟基被甲基化。此后, Carter于1997年报道从乳汁中得到的毒见血封喉苷A~C, 其糖基均为天然产物中较为少见的2位羟基被甲基化的糖, 即2-O-甲基- β D-海藻糖^[11]、6-去氧-2-O-甲基- β D-葡萄糖^[12]和6-去氧-2-O-甲基- β D-古洛糖^[12]。其中最后两个强心苷的糖基不同于以往鉴定的任何强心苷类化合物的糖基, 是首次报道出现于强心苷类化合物中^[12]。

此外, 强心苷化合物的组成在见血封喉的乳汁和种子中也存在较大差异。如 α , β 见血封喉苷在乳汁中作为主要成分大量存在, 在种子中则只有极少量的 β 见血封喉苷, 而 α 见血封喉苷未在种子中发现^[9]。目前发现同时存在于乳汁和种子中的强心苷只有 β 见血封喉苷、弩箭子苷(antioside)和铃兰毒苷(convallatoxin), 见血封喉的强心苷及其苷元见表1。

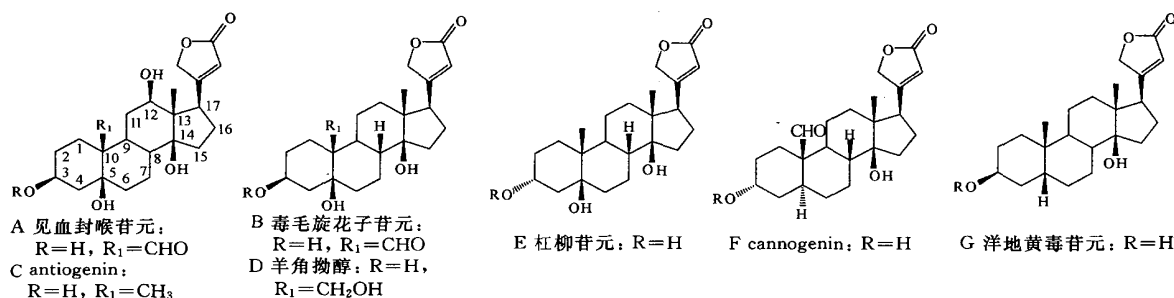


图1 见血封喉强心苷苷元结构

Fig 1 Structures of aglycones of cardiac glycosides in *A. toxicaria*

1.2 黄酮类: 1990年, 日本科学家Hano等^[13,14]从印度尼西亚产的见血封喉根皮中分离得到系列具有异戊二烯基取代的新的黄酮类化合物antiarone A~I和一个已知的黄酮化合物(±)-sigmoidin A(图2)。其中antiarone A~B为噻吩酮, antiarone C~E为查耳酮, antiarone F~I和sigmoidin A为二氢黄酮。sigmoidin A据报道有抗疟活性^[15]。

1.3 其他: 在日本专利中还报道了从见血封喉根皮中分离得到2-[2, 3-dihydro-4-hydroxy-2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-methoxy-6-(3-methyl-2-butenyl)-1H-inden-1-yl]-1-(2, 4, 6-trihydroxyphenyl)ethanone, 为抗肿瘤药物^[16]。

2 药理活性的研究

由于见血封喉的乳汁和种子中富含强心苷类化合物, 因此在药理活性方面, 主要针对其强心苷的强心作用和毒性开展研究。

国内学者于1949年报道见血封喉乳汁的乙醇提取物有

强心、升压及增加心输出量等作用^[4]。其所含苷类中, 很多具有洋地黄样强心作用; 还能使猫心电图依次产生与黄夹苷作用后相似的变化, 心搏减慢, P-R间期延长, 异位节律, 心动过速, 最后心室纤维性颤动而致死。

国外的早期研究主要是通过向猫体内注射不同的强心苷化合物, 观察其最低致死剂量(表2)^[6,9]。结果发现, 在苷元相同的情况下, 与 α L-鼠李糖相连的强心苷活性强于与6-去氧- β D-古洛糖相连的强心苷^[6](如表2中1~6号强心苷)。而在苷元不同, 糖基均为 α L-鼠李糖的情况下, 苷元为毒毛旋花子苷元或羊角拗醇(strophanthidin)的强心苷活性最强, 苷元为洋地黄毒苷元(digitoxigenin)的强心苷活性最弱, 其余的居于二者之间, 差别不大(如表2中2, 4, 6~9号强心苷)。此外, 糖基均为6-去氧- β D-阿洛糖而苷元不同的4个强心苷(表2中10~13号强心苷), 彼此之间的活性差别很小^[9]。

表1 见血封喉的强心苷及其苷元

Table 1 Cardiac glycosides and their aglycones in *A. toxicaria*

化合物	结构		来源部位		文献
	苷元	R	乳汁	种子	
见血封喉苷元(antiarigenin)	A	H	-	+	4
α见血封喉苷	A	6-去氧-βD-古洛糖	+	-	6
β见血封喉苷	A	αL-鼠李糖	+	+	6, 9
见血封喉阿洛糖苷(antiiallo side)	A	6-去氧-βD-阿洛糖	-	+	9
见血封喉爪哇糖苷(antiarjavo side)	A	6-去氧-2-O-甲基-βD-阿洛糖(javose)	-	+	9
毒见血封喉苷A(toxicarisode A)	A	2-O-甲基-βD-海藻糖	+	-	11
毒见血封喉苷B(toxicarisode B)	A	6-去氧-2-O-甲基-βD-葡萄糖	+	-	12
毒见血封喉苷C(toxicarisode C)	A	6-去氧-2-O-甲基-βD-古洛糖	+	-	12
毒毛旋花子苷元(strophanthidin)	B	H	-	+	9
铃兰毒苷	B	αL-鼠李糖	+	+	6, 9
去葡萄糖桂竹香毒苷(desglucocheirotoxin)	B	6-去氧-βD-古洛糖	+	-	6
毒毛旋花子阿洛糖苷(strophallo side)	B	6-去氧-βD-阿洛糖	-	+	9
毒毛旋花子爪哇糖苷(strophyanthojavo side)	B	javose	-	+	9
加拿大麻苷(cymarín)	B	βD-加拿大麻糖	-	+	9
铃兰毒原苷(convallaside)	B	αL-鼠李糖-(1→4)-βD-葡萄糖	+	-	10
antiogenin	C	H	-	+	9
弩箭子苷	C	αL-鼠李糖	+	+	6, 9
α弩箭子苷(αantioside)	C	6-去氧-βD-古洛糖	+	-	6, 7
见血封喉去氧阿洛糖苷(antiogside)	C	6-去氧-βD-阿洛糖	-	+	9
铃兰毒醇苷(convallatoxol)	D	αL-鼠李糖	+	-	6
加拿大麻醇苷(cymarol)	D	βD-加拿大麻糖	-	+	9
杠柳苷元(periplogenin)	E	H	-	+	9
杠柳苷元-αL-鼠李糖苷(periplo rhanoside)	E	αL-鼠李糖	-	+	9
杠柳阿洛糖苷(peripallo side)	E	6-去氧-βD-阿洛糖	-	+	9
马来毒箭木苷(malayoside)	F	αL-鼠李糖	+	-	6, 7
伊夫单苷(evomonoside)	G	αL-鼠李糖	+	-	6

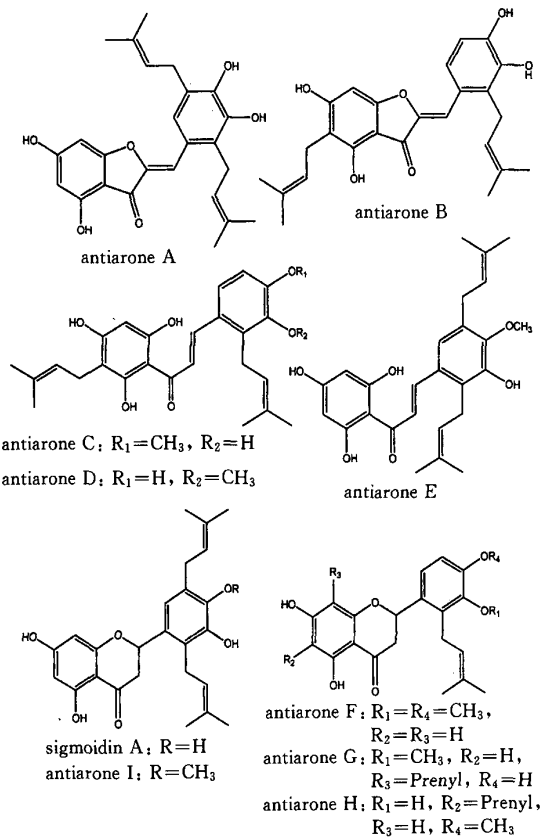


图2 见血封喉中黄酮类成分的结构

Fig 2 Structures of flavonoids in *A. toxicaria*

此外, Carter 报道了毒见血封喉苷A 具有抑制 Na^+, K^+ -ATP 酶的活性, 其水平与哇巴因(ouabain)相当。在浓度为1 $\mu\text{mol/L}$ 时, 毒见血封喉苷A 的 K_m 值为0.7 mmol/L, 哇巴因的 K_m 值为0.9 mmol/L; 毒见血封喉苷A 的 V_{max} 值为11.9 mmol/L, 哇巴因的 V_{max} 值为16.8 mmol/L^[11]。

国内学者还分别采用伤口滴注法和体内注射法对见血封喉乳汁的毒性进行过初步的动物试验, 结果经伤口滴注的动物未见中毒反应和死亡, 而经体内注射的动物, 30~40 min 后中毒死亡^[2]。伤口滴乳汁法未能将动物毒死, 估计与乳汁未能成功进入体内血液系统有关。

由于见血封喉的乳汁可用于猎杀动物, 而猎杀致死的动物却可以安全的食用, 表明见血封喉的毒性是通过血液系统产生作用, 而不能通过消化道产生作用^[11]。这可能是由于见血封喉乳汁中的强心苷难以口服吸收造成的。但目前对见血封喉中的强心苷的口服作用效果未见报道。

3 结语与展望

强心苷用于临床已经有200多年的历史, 至今仍为治疗充血性心衰不可缺少的重要药物。从各种植物中发现的强心苷已有300多种, 经临床应用过的有20余种, 而最常用的只有几种, 主要为洋地黄制剂。现在医疗上应用的强心苷, 治疗安全范围狭窄, 容易中毒, 加上强心作用不够强, 对有些严重心衰病人难以见效; 有的品种口服吸收不良和不规则, 由肾消除, 其活性受肾功能减退的影响。因此寻找更有效的、毒性小的强心苷药物受到重视。已有较多的学者认为强心苷的治疗作用(加强心肌收缩力)和毒性作用(导致心律失常)具有

表2 对猫的强心甘体内注射试验

Table 2 Test of cardiac glycosides injected in cats in vivo

序号	化合物名称	苷元	糖基	猫的数目/只	最低致死剂量平均值/(mg·kg ⁻¹)
1	α-见血封喉苷	见血封喉苷元	6-去氧-βD-古洛糖	20	0 116 4±0 004 3
2	β-见血封喉苷	见血封喉苷元	αL-鼠李糖	10	0 100 0±0 004 0
3	α-弩箭子苷	antiogenin	6-去氧-βD-古洛糖	10	0 142 4±0 004 7
4	弩箭子苷	antiogenin	αL-鼠李糖	10	0 125 3±0 006 8
5	去葡萄糖桂竹香毒苷	毒毛旋花子苷元	α-去氧-βD-古洛糖	10	0 096 4±0 006 3
6	铃兰毒苷	毒毛旋花子苷元	αL-鼠李糖	23	0 078 9±0 002 3
7	铃兰毒醇苷	羊角拗醇	αL-鼠李糖	10	0 086 9±0 006 1
8	马来毒箭木苷	cannogenin	αL-鼠李糖	10	0 107 0±0 006 5
9	伊夫单苷	洋地黄毒苷元	αL-鼠李糖	—	0 278 4±0 014 8
10	杠柳阿洛糖苷	杠柳苷元	6-去氧-βD-阿洛糖	10	0 138 3±0 007 8
11	见血封喉去氧阿洛糖苷	antiogenin	6-去氧-βD-阿洛糖	10	0 134 8±0 008 7
12	见血封喉阿洛糖苷	见血封喉苷元	6-去氧-βD-阿洛糖	10	0 122 0±0 005 4
13	毒毛旋花子阿洛糖苷	毒毛旋花子苷元	6-去氧-βD-阿洛糖	10	0 118 0±0 007 0

不同的原理^[17]。前者在于增加心肌细胞内钙离子的浓度,而毒性作用则主要在于抑制Na⁺, K⁺-ATP 酶而减少心肌细胞内的钾离子。当心肌细胞内的钾离子减少到一定程度时,表现出快速型的心律失常,最后可导致心室颤动和停跳。最近国内学者也报道了高浓度毒毛旋花子苷元的正性肌力作用是通过抑制Na⁺, K⁺-ATP 酶活性实现的,而低浓度毒毛旋花子苷元的强心作用似与Na⁺, K⁺-ATP 酶抑制作用无关^[18]。强心甘的强心作用和毒性可以分离的实验结果为强心甘类药物的发展带来了新的希望。

见血封喉中的强心甘种类繁多,其中大多数与目前临床上应用的强心甘药物在苷元或糖基的结构上存在差异。这些结构上的差异是否会导致药理作用方面的差异,是否可能通过结构修饰和构效关系研究获得作用更强、安全范围更宽的先导化合物,还有待于对其药理作用和构效关系以及药动力学等方面进行更为深入的研究。

参考文献

- [1] 陈焕镛. 海南植物志 [M]. 北京: 科学出版社, 1965.
- [2] 易观路, 许方宏, 罗建华, 等. 优良濒危珍稀植物—见血封喉 [J]. 热带林业, 2004, 32(1): 20.
- [3] 戴好富, 梅文莉. 海南药用植物现代研究 [M]. 北京: 科学技术出版社, 2007.
- [4] 国家中医药管理局. 中华本草 [M]. 第2册. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- [5] Kopp B, Bauer W P, Bernkop-Schnurch A. A analysis of some Malaysian dart poisons [J]. *J Ethnopharmacol*, 1992, 36: 57.
- [6] Wehrli W, Schindler O, Reichstein T. Die glykoside des milchsafte von *Antiaris toxicaria* Lesch aus Malaya sowie von *Antiaris africana* Engl. aus Kenya. Isolierungen [J]. *Helv Chim Acta*, 1962, 45(4): 1183.
- [7] Wehrli W. Die glykoside des milchsafte von *Antiaris toxicaria* Lesch. Konstitutionsemitteilung von malayosid und α-an-

- tioid [J]. *Helv Chim Acta*, 1962, 45(4): 1206.
- [8] Juslen C, Wehrli W, Reichstein T. Konstitution des antiarigenins und des antioids vorläufige mitteilung [J]. *Helv Chim Acta*, 1962, 45(7): 2286.
- [9] Muhrladt P, Weiss E K, Reichstein T. Die cardenolide der samen von *Antiaris toxicaria* Lesch. Mitteilung: isolierungen und identifizierungen [J]. *Helv Chim Acta*, 1964, 47(8): 2164.
- [10] Brandt R, Kaufmann H, Reichstein T. Die cardenolide von *Antiaris toxicaria* Lesch. Identifizierung von «Bogorosid» mit convalliosid sowie isolierung und partialsynthese von glucoperiplohamnosid [J]. *Helv Chim Acta*, 1966, 49(8): 2469.
- [11] Christine A Carter, Robert W Forney, Elizabeth A Cray, et al. Toxicarioside A. A new cardenolide isolated from *Antiaris toxicaria* latex-derived dart poison. Assignment of the ¹H- and ¹³C-NMR shifts for an antiarigenin aglycone [J]. *Tetrahedron*, 1997, 53(40): 13557.
- [12] Carter C A, Cray E A, Schneider T L, et al. Toxicarioside B and toxicarioside C. New cardenolides isolated from *Antiaris toxicaria* latex-derived dart poison [J]. *Tetrahedron*, 1997, 53(50): 16959.
- [13] Hano Y, Mitsui P, Nomura T. Two new prenylaurones, antiariones A and B, from the root bark of *Antiaris toxicaria* Lesch [J]. *Heterocycles*, 1990, 30(2): 1023.
- [14] Hano Y, Mitsui P, Nomura T. Seven prenylphenols, antiariones C, D, E, F, G, H, and I from the root bark of *Antiaris toxicaria* Lesch [J]. *Heterocycles*, 1990, 31(7): 1315.
- [15] Njamen D, Mbafor J T, Fomum Z T, et al. Anti-inflammatory activities of two flavanones, sigmoidin A and sigmoidin B, from *Erythrina sigmoidea* [J]. *Planta Med*, 2004, 70(2): 104.
- [16] Uno Y, Mitsui P, Nomura T. Dihydrochalcone derivative [P]. JP: 04169548A, 1992.
- [17] 吕富华. 强心甘研究的重要目的和途径 [J]. *药学报*, 1979, 14(10): 632.
- [18] Su S W, Wang Y L, Li X, et al. Relationship between cardiotonic effects and inhibition on cardiac sarcolemmal Na⁺, K⁺-ATPase of strophanthidin at low concentration [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2003, 24(11): 1103.