

我国天然抗菌药物研究进展^①张前军^{1,2}, 杨小生^{2*}, 郝小江²

(1. 贵州大学理学院, 贵州 贵阳 550025; 2. 贵州省、中国科学院天然产物化学重点实验室, 贵州 贵阳 550002)

摘要: 综述了我国 2001 年以来从天然产物中发现的具有抗菌、杀菌活性的新化合物, 主要有萜类、黄酮类、生物碱类、甾体、酚类、皂苷等化学成分, 并归纳了其生物活性研究结果, 为新药的研究与开发提供参考。

关键词: 天然药物; 抗菌活性; 萜; 生物碱

中图分类号: R 286. 81

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)02-0304-05

Advances in studies on new natural antibacterial compounds in China

ZHANG Qian-jun^{1,2}, YANG Xiao-sheng², HAO Xiao-jiang²

(1. Science College of Guizhou University, Guiyang 550025, China; 2. Key Laboratory of Chemistry for Natural Products of Guizhou Province and Chinese Academy of Sciences, Guiyang 550002, China)

Key words: natural products; antibacterial activity; terpene; alkaloid

天然抗菌物质普遍存在于动植物中, 许多活性成分是新药研究与开发的先导化合物。随着我国天然药物研究不断深入, 越来越多抗菌、杀菌活性成分被发现, 包括抗菌肽、萜类、黄酮类、生物碱类、木脂素、酚类、皂苷和新型结构的活性成分, 天然抗菌、杀菌活性成分的来源也越来越广泛。检索国内外期刊, 按照结构类型对 2001 年来我国学者从中国天然产物中新发现具有抗菌、杀菌活性成分进行综述, 为新药的研究与开发提供参考。

1 萜类

1.1 单萜类: 从紫葳科角蒿属植物裂叶波罗花 *Incarvillea dissectifoliola* Q. S. Zhao 中分得 1 个新萜苷 *dissectol A* (I), 在琼脂扩散实验中, 以利福平为阳性对照, 对肺结核杆菌显示中等强度的抑制活性^[1]。

1.2 倍半萜类: 大花金挖耳 *Carpesium macrocephalum* Franch. et Sav. 是菊科中杀菌活性较强的一种植物, 从中分得的倍半萜内酯糖苷化合物 $2\alpha\text{-O}-\beta\text{D}$ -吡喃葡萄糖-5a, 11aH 桉烷-4(15)-烯-12, 8b-内酯(II)和已知的该类化合物依瓦菊林(ivalin, III)、telekin(IV)及天名精酮、天名精醇对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、枯草杆菌均具抗菌活性^[2]。从西北风毛菊 *Saussurea petrovii* Lipsch. 中首次分离得到 2 个新的桉烷型倍半萜酯西北风毛菊素(petrovii)A(V)和西北风毛菊素B, 具有抗菌及抗肿瘤作用^[3]。从假橐吾 *Ligulariopsis shichuana* Y. L. Chen 全草中分离得到的倍半萜化合物 1b, 10b-环氧-3a-当归酰氧基-9b-乙酰氧基-8a, 11b-二羟基蜂斗菜内酯(VI)、1b, 10b-环氧-8, 12-二羟基-3b-乙酰氧基-9b-当归酰氧基艾里莫芬烷-7(11)-烯-8, 12-二半缩酮(VII)、3-乙酰氧基-9-当归酰氧基-1, 10-环氧-8-羟基艾里莫芬烷-7(11)-

烯-8(12)-内酯(VIII)和 3-千里光酰氧基-1, 10-环氧-8-羟基艾里莫芬烷-7(11)-烯-8(12)-内酯(IX)对枯草芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌显示中等强度抗菌活性^[4,5]。从蟹甲草属植物兔儿风蟹甲草 *Cacalia ainsliaeflora* (Franch.) Hand. Mazz. 分离得到 4 个新的艾里莫芬烷型倍半萜类化合物 3b-angeloyloxy-8a-hydroxy-6b-methoxyeremophil-7(11), 9(10)-dien-8, 12-olide(X), 3b-angeloyloxy-6b, 8a-dihydroxyeremophil-7(11), 9(10)-dien-8, 12-olide(XI), 3b-angeloyloxy-8-oxo-eremophila-6, 9-dien-12-oic acid 和一个已知倍半萜类化合物 3, 8-oxo-eremophila-6, 9-dien-12-oic acid 均对枯草芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌显示弱抗菌活性^[6]。自天名精属烟管头草 *Carpesium cernuum* L. 的根中分离得到 1 个新桉烷倍半萜内酯 13-hydroxy-4aH-eudesman-5, 7(11)-dien-12, 8b-olide(XII), 对枯草芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌显示中等强度抗菌活性^[7]。从网纹斑褶菌 *Panaeolus retirugis* Fr. Gill 的菌丝中分离得到两个新的隐环伞烷型(illudane)倍半萜化合物 paneolic acid 和 paneolilludinic acid, 对金黄色葡萄球菌有抑制活性^[8]。从高原植物椭圆叶花锚 *Halenia elliptica* D. Don 中发现两个新的倍半萜化合物 halenin A(XIII) and halenin B, 显示出强的抗菌和抗肿瘤活性^[9]。化合物 I~XIII 的结构式见图 1。

1.3 三萜类: 采用活性跟踪的方法对无柄新乌檀 *Neonau-clea sessilifolia* (Roxb.) Merr. 枝干的乙醇提取物进行结核杆菌活性检测, 结果表明, 葱醌大萘醌对结核杆菌具有一定的抑制效果, 用量在 2 μg 时出现抑菌圈, 新化合物 3 β , 6 α , 21 β , 23-tetrahydroxy-12-oleanen-28-oic acid 与 3, 4-二羟基苯甲酸具有微弱的抑制活性^[10]。

① 收稿日期: 2007-06-07

基金项目: 国家自然科学基金项目(30460150)

作者简介: 张前军(1965—), 女, 黑龙江省同江市人, 博士, 副教授, 从事天然产物化学研究方面工作。E-mail: qianjunzhang@126.com

* 通讯作者 杨小生 Tel: (0851) 3805459 Fax: (0851) 3805459 E-mail: yang_xiaosheng@yahoo.com

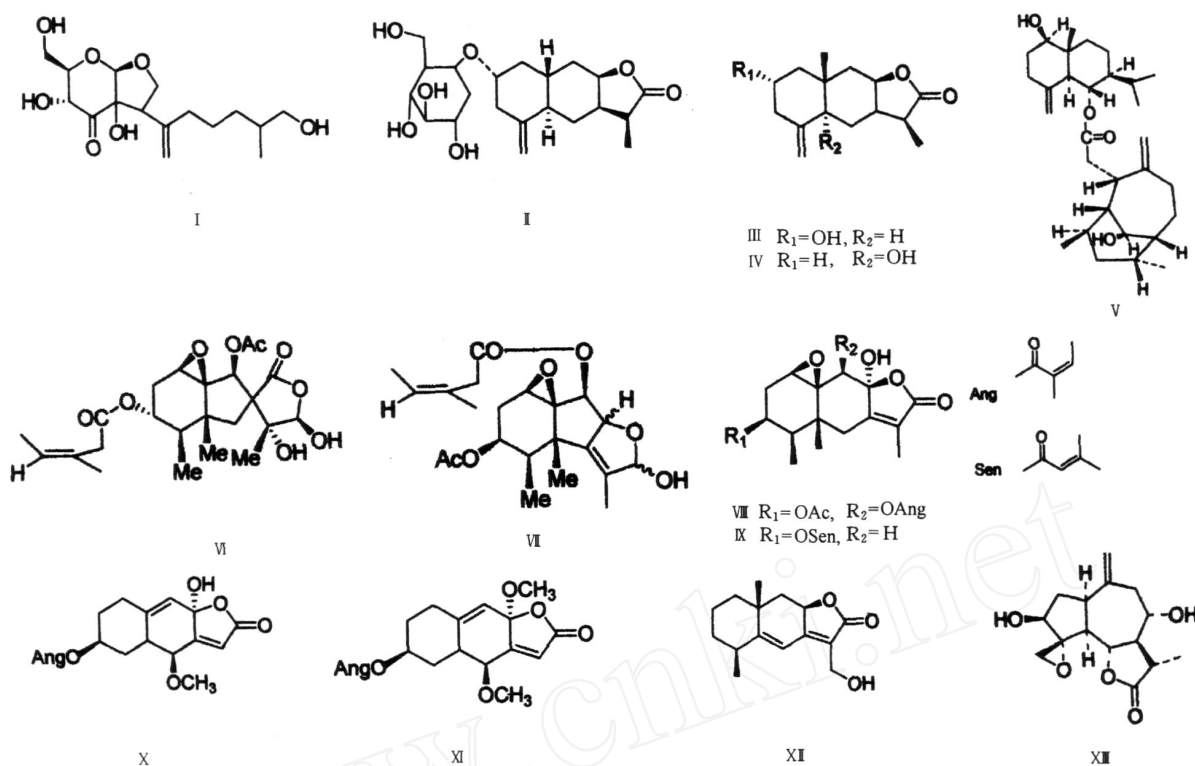


图1 化合物 I~ XII 的结构

Fig 1 Structures of compounds I — XII

从毛裂蜂斗菜 *Petasites tricholobus* Franch. 中分离得到两个乌苏烷型三萜 petatrachel A (XV) 和 petatrachel B (XV), 对枯草杆菌具强的抗菌活性^[11]。从中华青葵叶 *Helwingia chinensis* Batal. 地上部分的醋酸乙酯部位分离得到3个新三萜化合物 chinensols A (XVI)、B (XVII) 和 C (XVIII), 均具抑菌活性^[12]。从西北风毛菊 *Saussurea petrovii* L. 分得到两个蒲公英烷型三萜 taraxast-20-ene-3b, 30-diol (XX) 和 20a, 21a-epoxy-taraxastane-3b, 22a-diol (XX) 具有强的抗菌及抗肿瘤作用^[13]。从土槿皮 *Pseudolarix kaempferi* Gord. 得到具有两个新颖结构的三萜 isopseudo-laricifuroic acids A (XXI) 和 B (XXII) 对革兰氏阴性和阳性菌均有强抑制活性^[14]。

从毛茛科植物甘青铁线莲 *Clematis tangutica* (Maxim.) Korsh. 中得到2个有抗菌活性的三萜皂苷, 常春藤皂苷元 3-O- α -L-阿拉伯吡喃糖基-28-O- α -L-吡喃鼠李糖酯 (XXIII) 和常春藤皂苷元 3-O- β -D-吡喃葡萄糖基-(1 $\rightarrow$ 4)- α -L-阿拉伯吡喃糖基-28-O- α -L-吡喃鼠李糖酯 (XXIV), 对酿酒酵母有显著的抗菌活性 (MIC = 2.5 μ g/disc), 对 *Penicillium avellaneum*、UC-4376、光滑念珠菌、白色毛孢子菌和 *Pyricularia aryzae* 有中等强度的抗菌活性 (MIC = 10 μ g/disc)^[15]。

常英等^[16]对从条纹拟海牛提取的新化合物 philinopside E (XXV) 进行抗真菌活性研究, 结果显示对白色念珠菌、新生隐球菌、热带念珠菌、近平滑念珠菌、申克氏孢子丝菌、烟曲霉菌、红色毛癣菌均表现出了抗菌活性, MIC 值为 16~28 μ g/mL, 尤其对临床常见深部感染菌白色念珠菌显示了较强的抗菌活性, MIC 值为 16 μ g/mL, 并且 philinopside E 与现

在使用的抗真菌药有不同的化学结构。化合物 XXV~XXV 的结构见图2。

1.4 环烯醚萜: 从岩败酱 *Patrinia rupestris* (Pall.) Juss. 的根中分离得到两个新的环烯醚萜类化合物 Iridoids I (XXVI) 和 Iridoids II (XXVII), 具有强抑菌活性^[17]。结构式见图3。

2 生物碱

从百合科植物滇黄精 *Polygonatum kingianum* Coll. et Hemsl. 中分得1个新吡啶里西酮滇黄精酮 (kinganone, XXVIII) 和 3-乙氧基 5, 6, 7, 8-四羟基吡啶里西酮 (XXX), 在琼脂扩散试验中, 以利福平和两性霉素B为对照, 发现它们有较弱的抗细菌和抗真菌活性^[18]。张韶瑜等^[19]从东北鹤虱 *Lappula echinata* Gilib. 正丁醇提取物中分离出一个新喹啉类生物碱, 鉴定为 8-甲氧基-4-喹啉-2-羧酸 (XXX), 对铜绿假单胞菌、肠致病性大肠埃希菌、肺炎克雷伯氏菌及表皮葡萄球菌具有抗菌活性。金莲花 *Trollius chinensis* Bunge 的乙醇提取物中分离得到一个生物碱 trolline (XXXI) 对呼吸道细菌如金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌和克雷伯氏肺炎菌有较强抑制活性, 同时具有一定的抗病毒活性^[20]。化合物 XXVIII~XXXI 的结构见图4。

3 黄酮

赵鑫等^[21]从短肋羽扇 *Thuidium kanedae* Sak. 中分离得到一个具有抗菌活性的黄酮类化合物 thuidinin I。体外活性测试表明, 从瑞香狼毒 *Stellera chamaejasme* L. 的根中分离的 4, 4'', 5, 5'', 7, 7''-hexahydroxy-3, 3''-biflavanone 和 pinoresinol 有抗菌活性^[22]。

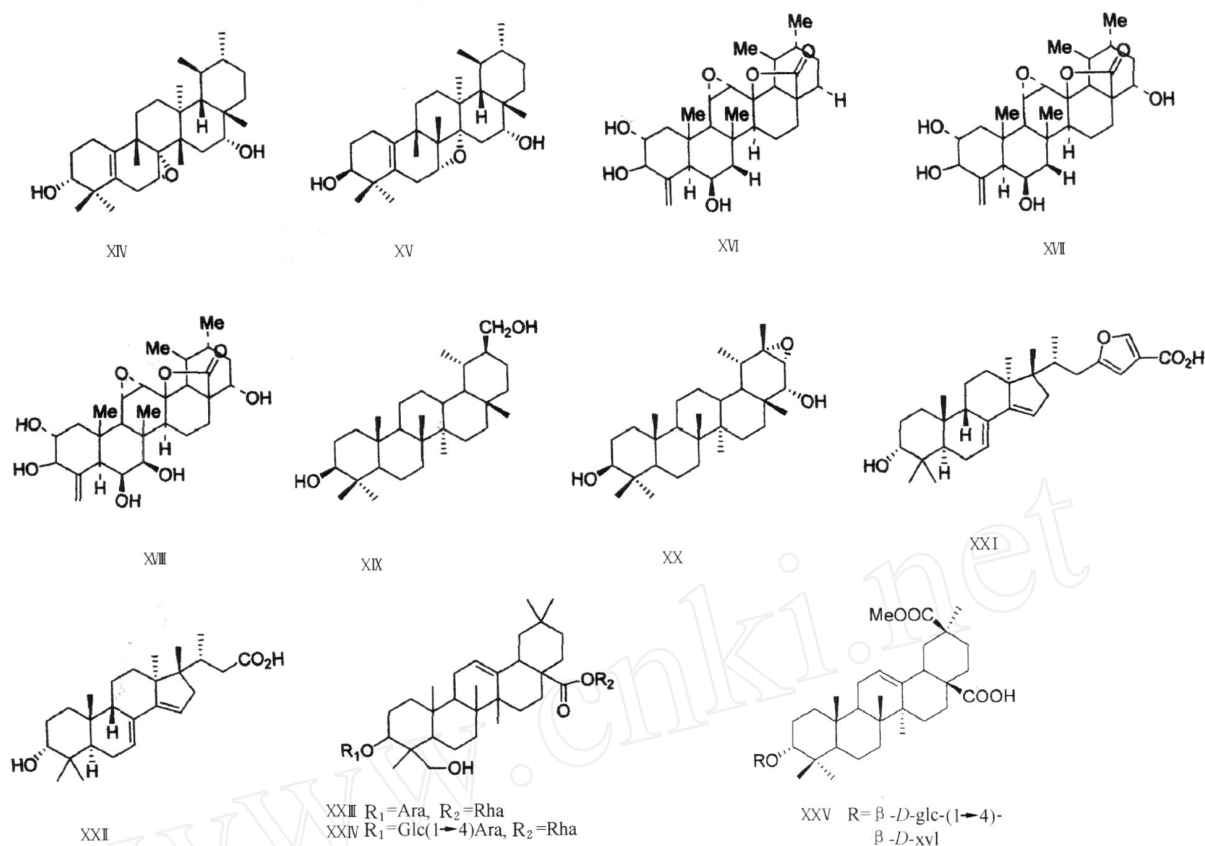


图2 化合物XIV~XXV的结构

Fig 2 Structures of compounds XIV—XXV

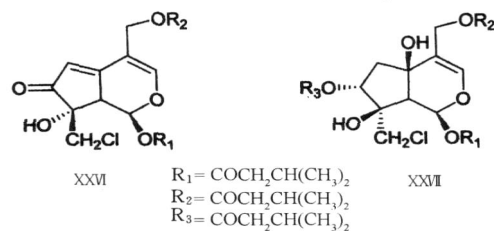


图3 化合物XXVI、XXVII的结构

Fig 3 Structures of compounds XXVI and XXVII

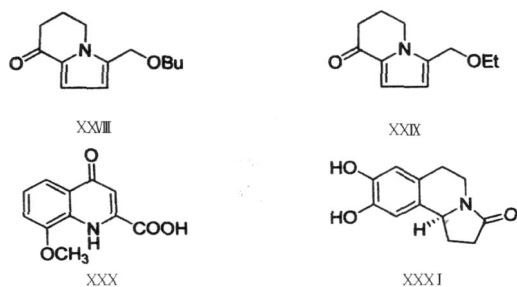


图4 化合物XXVIII~XXXI的结构

Fig 4 Structures of compounds XXVIII—XXXI

曹爱梅等^[23]从苦参 *Sophora flavescens* Ait. 的根中分离得到两个新黄酮醇(2*R*, 3*R*)-8-lavandulyl-2'-methoxy-5, 7, 4'-trihydroxyflavanonol (XXXII) 和 8-lavandulyl-5, 7, 4'-tri-

hydroxyflavanonol (XXXIII) 对金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌的抑制作用与氯霉素相当。

从大戟科植物山麻杆 *A. lchornea davidii* Franch. 叶和枝分得1个具有抗菌活性的新黄酮醇苷 isorhamnetin-3-*O*-β-D-xyloside (XXXIV), 抗菌试验显示对金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌和荧光假单胞菌等细菌和白色念珠菌、黑曲霉菌和红色毛癣菌等真菌的MIC均为50 mg/mL^[24]。

从缙苞麻花头 *Serratula strangulata* Iljin 的地上部分分离得到两个新黄酮苷 3, 5, 6-三羟基-4'-甲氧基黄酮-7-β-D-葡萄糖苷 (XXXV) 和 3, 5, 6-三羟基-4'-甲氧基黄酮-7-β-D-半乳糖苷对金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌和大肠杆菌均有较强的抑菌活性^[25]。化合物XXXII~XXXV的结构见图5。

4 甾体

从真菌412的代谢产物中分离出具有抗耐药绿脓杆菌活性的麦角甾醇类新化合物X412 (XXXVI), 质量浓度为5 mg/mL时, 纸片法测抗绿脓活性, 抑菌圈为16 mm^[26]。

从薯蓣科福州薯蓣 *Dioscorea futschauensis* Uline ex R. Knuth 的根茎中分离到2个新甾体衍生物类化合物 16α-甲氧基-3β-[(*O*-α-L-吡喃鼠李糖基-(1→2)-*O*-[α-L-吡喃鼠李糖基-(1→4)]-β-D-吡喃葡萄糖基) 氧代] 甾-5-烯-20-酮 (XXXVII) 和 21-甲氧基-3β-[(*O*-α-L-吡喃鼠李糖基-(1→2)-*O*-[α-L-吡喃鼠李糖基-(1→4)]-β-D-吡喃葡萄糖基) 氧代] 甾-5, 16-二烯-20-酮 (XXXVIII), 发现它们在体外对植物致病性

真菌 *Pyricularia oryzae* 有抑制活性, 同时还分离到 2 个新呋喃甾醇苷 *discoreside E* (XXXI) 和 *prtogracillin* (XL) 对植物病原菌有抗菌活性, 对 K562 癌细胞株也有细胞毒性^[27, 28]。

南川鹭鸶草 *D. iuranthera inarticulata* Wang et K. Y.

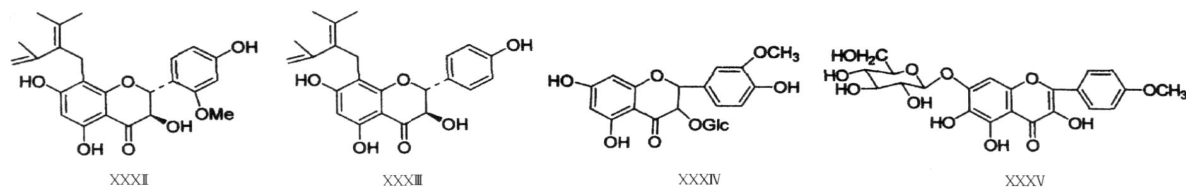


图 5 化合物 XXXII~ XXXV 的结构

Fig 5 Structures of compounds XXXII — XXXV

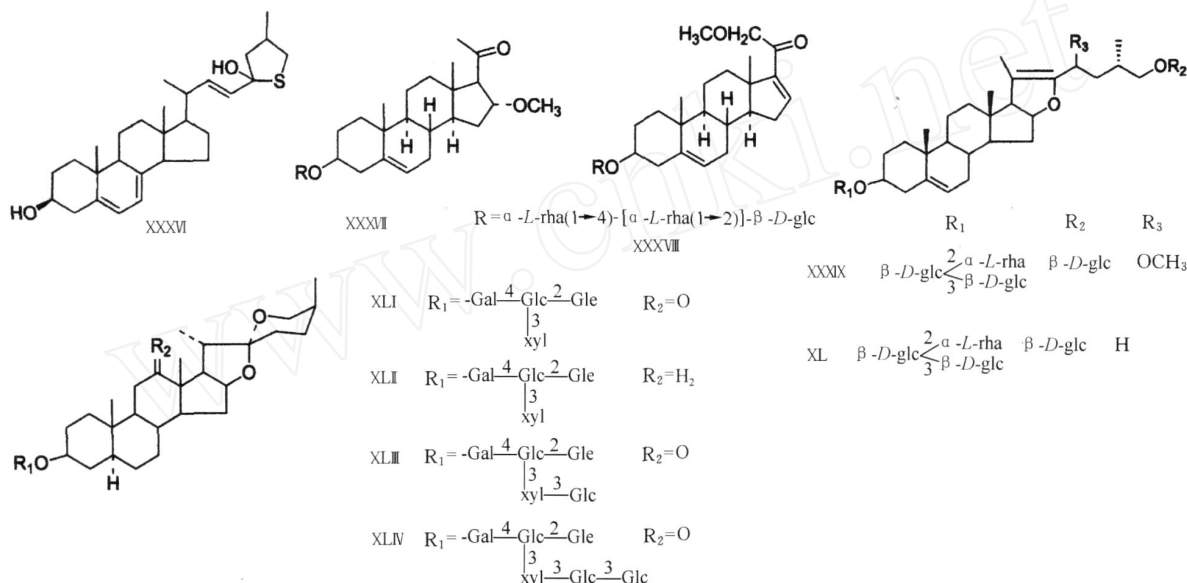


图 6 化合物 XXXVI~ XLV 的结构

Fig 6 Structures of compounds XXXVI — XLV

从天南星科植物半夏 *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit. 中分得 1 个新的抗菌甾醇苷半夏苷 *pinelloside* (XLV), 抗菌实验表明该化合物对枯草杆菌、金黄色葡萄球菌、黑曲霉和白色念珠菌都有抑制作用, MIC 分别为 20、50、30、10 mg/mL^[30]。

从海洋细丝状真菌 *Kessleriella* sp. YS4108 中分得 1 个新的具有抗菌活性的代谢物 *keisslone* (XLVI), 对白色念珠菌、红色毛癣菌和黑曲霉的 MIC 分别为 50、70、40 μg/mL^[31]。从福建红树林生态区生长的秋茄树 *Kandelia candel* (L.) Druce 的腐败叶子内生真菌 *Diaporthe* sp. 中分离得到一个新化合物 *diaporthelactone* (XLVII) 和两个已知化合物 7-methoxy-4, 6-dimethyl-3H-isobenzofuran-1-one 和 *mycoepoxydiene*, 具有抗菌活性和强抗肿瘤活性^[32]。狗牙根 *Cynodon dactylon* (L.) Pers. 叶的内生真菌丝的培养液中得到新的二苯甲酮类化合物 *rhizoctonic acid* (XLVIII) 和 *monomethylsulochrin* (XLIX) 以及 *ergosterol* 和 3b, 5a, 6b-trihydroxyergosta-7, 22-diene, 对幽门螺旋杆菌有抑制活性^[33]。

Liang 根部的甲醇提取物中分离得到大叶吊兰苷 A (XL I), 鹭鸶草苷 A、B、F (XL II~ XL IV) 对白色假丝酵母的生长有抑制作用, 化合物 XL I~ XL III 对丝状真菌黑曲霉的生长有抑制作用^[29]。化合物 XXXVI~ XL IV 的结构见图 6。

5 其他

从海洋红藻松节藻 *Rhodanella confervoides* (Huds.) Silva 的甲醇提取物中分离得到的溴苯酚类化合物 3-bromo-4-[2, 3-dibromo-4, 5-dihydroxyphenyl] methyl-5-(ethoxymethyl) 1, 2-benzenediol (L), 3-bromo-4-[2, 3-dibromo-4, 5-dihydroxyphenyl] methyl-5-(methoxymethyl) 1, 2-benzenediol (L I), 4, 4'-methylenebis(5, 6-dibromo-1, 2-benzenediol) (L II) 和 bis(2, 3-dibromo-4, 5-dihydroxybenzyl) ether (L III), 其中 L 为新化合物, L III 抗菌活性最强 (对 5 种革兰氏阳性菌和阴性菌) MIC 小于 70 mg/mL, L~L II 有中等抗菌活性^[34]。化合物 XL V~L III 的结构见图 7。

6 结语

由于细菌耐药性的出现, 需要不断开发新结构的抗生素。我国具有物种丰富的天然资源, 充分利用天然杀菌、抗菌活性物质资源, 从中获得有效成分并进行结构鉴定, 或以其为先导物进行结构修饰, 开发活性更强的抗菌药物, 对新药研究与开发具有重要意义。

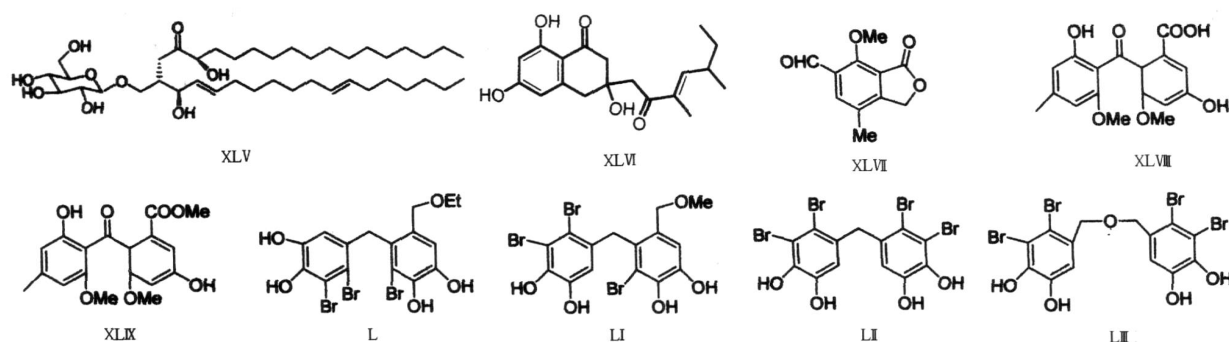


图7 化合物XLV~LIII的结构

Fig 7 Structures of compounds XLV~LIII

参考文献

- [1] Chen W, Shen Y M, Xu J C H. Disectol A. An unusual monoterpene glycoside from *Incarvillea dissectifoliola* [J]. *Planta Med*, 2003, 69(6): 579-582.
- [2] Yang C, Shi Y P, Jia Z J. Sesquiterpene lactone glycosides eudesmanolides, and other constituents from *Carpesium macrocephalum* [J]. *Planta Med*, 2002, 68: 626-630.
- [3] Dai J Q, Zhao Ch Y, et al. Two new sesquiterpenes from the Chinese herb *Saussurea petrovii* and their antibacterial and antitumor activity [J]. *J Chem Res Synopses*, 2001(2): 74-75.
- [4] Wang W S, Gao K, Jia Z J. New sesquiterpenes from *Ligulariopsis shichuana* [J]. *J Chin Chem Soc*, 2004, 451(2): 471-422.
- [5] Wang W S, Gao K, Jia Z J. New eremophilanoids from *Ligulariopsis shichuana* [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(5): 714-717.
- [6] Mao M J, Jia Z J. Eremophilane sesquiterpenes from *Cacalia ainsliaeflora* [J]. *Planta Med*, 2002, 68(1): 55-59.
- [7] Yang C, Zhu Q X, Zhang Q, et al. Eudesmanolides, aromatic derivatives, and other constituents from *Carpesium cernuum* [J]. *Pharmazie*, 2001, 56(10): 825-827.
- [8] Ma W Z, Huang Y C, Lin L D, et al. Two new biologically active illudane sesquiterpenes from the mycelial cultures of *Panaeolus retirugis* [J]. *J Antibiot*, 2004, 57(11): 721-725.
- [9] Dai J Q, Shi Y P, Zhao C Y, et al. Two new sesquiterpenes from the Chinese herb *Halenia elliptica* and their antibacterial and antitumor activity [J]. *J Chem Res Synopses*, 2002(8): 368-369.
- [10] Kang W Y, Li G, Hao X J. Two new triterpenes from *Neonauclea sessilifolia* [J]. *Acta Bot Sin*, 2003, 45(8): 1003-1007.
- [11] Xie W D, Zhang Q, Li P L, et al. Two triterpenoids and other constituents from *Petasites tricholobus* [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(19): 2340-2345.
- [12] La G F, Wang Y F, Lu C H, et al. Three novel triterpenoids from the aerial part of *Hemelia chinensis* [J]. *Helv Chim Acta*, 2003, 86(6): 2136-2141.
- [13] Dai J Q, Zhao Ch Y, Zhang Q, et al. Taraxastane-type triterpenoids from *Saussurea petrovii* [J]. *Phytochemistry*, 2001, 58(7): 1107-1111.
- [14] Yang S P, Yue J M. Two novel cytotoxic and antimicrobial triterpenoids from *Pseudolarix kaempferi* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2001, 11(24): 3119-3122.
- [15] Du Z Z, Zhu N, Shen Y M. Two new antifungal saponins from the Tibetan herbal medicine *Clematis tanquetica* [J]. *Planta Med*, 2003, 69(6): 547-551.
- [16] 常英, 张军东, 阎桃霞, 等. 一种新海洋生物活性成分的抗真菌活性研究 [J]. *中华临床医学杂志*, 2004, 5(12): 1-3.
- [17] Yang X P, Yuan C S, Jia Z J. Two new antibacterial iridoids from *Patrinia rupestris* [J]. *Chin Chem Lett*, 2006, 17(3): 337-340.
- [18] Wang Y F, Lu C H, Lai G F, et al. A new indolizinone from *Polygonatum kingianum* [J]. *Planta Med*, 2003, 69(11): 1066-1068.
- [19] 张韶瑜, 孟林, 高文远, 等. 东北鹤虱中一个具有抗菌活性的新喹啉类生物碱 [J]. *中草药*, 2005, 36(4): 490-492.
- [20] Wang R, Yang X L, Ma C M, et al. A bioactive alkaloid from the flowers of *Trollius chinensis* [J]. *Heterocycles*, 2004, 63(6): 1443-1448.
- [21] Zhao X, Jiang H X. Ring-B linked bidihydroflavonoids from *Thuidium kanedae* Sak. [J]. *Chin Chem Lett*, 2006, 24(3): 393-395.
- [22] Xu Z H, Qin G W, Li X Y, et al. New biflavanones and bioactive compounds from *Stellera chamaejasme* [J]. *药学报*, 2001, 36(9): 668-671.
- [23] Cao M A, Sun X B, Zhao P H, et al. Two new antibacterial flavanones from *Sophora flavescens* [J]. *Chin Chem Lett*, 2006, 17(8): 1048-1050.
- [24] Cui G Y, Liu J Y. A new antimicrobial flavonol glycoside from *Aichorea davidii* [J]. *Chin Chem Lett*, 2003, 14(2): 179-180.
- [25] Dai J Q, Zhu Q X, Yang L, et al. Two new flavone glucosides from *Serratula strangulata* [J]. *高等学校化学研究(英文版)*, 2001, 17(4): 469-472.
- [26] 李紫晶, 王蓉, 周欣, 等. 微生物来源抗铜绿假单胞菌化合物X412的分离与鉴定 [J]. *中国新药杂志*, 2003, 12(6): 435-438.
- [27] Liu H W, Xiong Z L, Li F M. Two new pregnane glycosides from *Dioscorea futschauensis* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2003, 51(9): 1089-1091.
- [28] Liu H W, Wang S L, Cai B, et al. New furostanol glycosides from the rhizomes of *Dioscorea futschauensis* R. Kunth. [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2003, 5(4): 241-247.
- [29] 杨维力, 田军, 彭树林, 等. 南川鹭鸶草的化学成分 [J]. *药学报*, 2001, 36(8): 590-594.
- [30] Chen J H, Cui G Y, Liu J Y, et al. Pinelloside, an antimicrobial cerebroside from *Pinellia ternata* [J]. *Phytochemistry*, 2003, 64(4): 903-906.
- [31] Liu C H, Liu J Y, Huang L L, et al. Absolute configuration of keisslone, a new antimicrobial metabolite from *Keissleriella* sp. YS4108, a marine filamentous fungus [J]. *Planta Med*, 2003, 69(5): 481-483.
- [32] Lin X, Huang Y J, Fang M J, et al. Cytotoxic and antimicrobial metabolites from marine lignicolous fungus, *Diaporthe* sp. [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2005, 251(1): 53-58.
- [33] Ma Y M, Li Y, Liu J Y, et al. Anti-helicobacter pylori metabolites from *Rhizoctonia* sp. Cy064, an endophytic fungus in *Cynodon dactylon* [J]. *Fitoterapia*, 2004, 75(5): 451-456.
- [34] Xu N J, Fan X, Yan X J, et al. Antibacterial bromophenols from the marine red alga *Rhodospira confervoides* [J]. *Phytochemistry*, 2003, 62(8): 1221-1224.