

曼宋酮类化合物的研究进展

黄世亮,简华培,王星元,黄志纾,古练权

(中山大学药学院,广东 广州 510080)

摘要:曼宋酮类化合物(mansonones)主要是从梧桐科植物的心材及榆科无毛榆的心材提取分离得到的一类具有醌类结构(大部分邻醌或其前体)的化合物,该类化合物结构较为新颖,具有抗菌、抗微生物、抗氧化、抗肿瘤及抗病毒等多种生理活性,以及一定的致敏作用。综述了近年来曼宋酮类化合物的种类及其生物活性的研究概况。

关键词:曼宋酮;醌类;梧桐科;榆科

中图分类号:R282.71 文献标识码:A 文章编号:0253-2670(2008)06-0944-03

Advances in studies on mansonones

HUANG Shi-liang, JIAN Hua-pei, WANG Xing-yuan, HUANG Zhi-shu, GU Lian-quan

(School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Key words: mansonones; quinones; Sterculiaceae; Ulmaceae

曼宋酮类化合物(mansonones)是一类具有醌类结构或其前体的天然产物,主要是从梧桐科植物曼宋梧桐 *Mansonia altissima* A. Chev 及榆科无毛榆 *Ulmus glabra* Huds. 的心材中提取分离得到,其作为植物抗毒素(phytoalexin),是植物本身用于对抗外来细菌或真菌感染而自体产生并逐渐积累的一类物质。可用于荷兰榆树病(the Dutch elm disease fungus)的治疗,该植物病曾使欧洲和北美的大片榆树枯萎死亡。该类化合物结构新颖,某些化合物具有天然产物中较为罕见的氧杂苯并吡喃(oxaphenalene)的结构。据研究,该类化合物具有抗菌、抗微生物、抗氧化、抗肿瘤及抗病毒等多种生理活性,但具有一定的致敏作用。本文就曼宋酮类化合物的种类及其生物活性进行综述。

1 曼宋酮类化合物的种类

曼宋酮类化合物自1965年至今,已发现近20种(图1),它们多数具有邻醌结构或为醌类前体,是植物中的色素成分。曼宋酮类化合物最早由 Bettolo 等^[1]研究西非梧桐科植物 *Mansonia altissima* 树木心材中的刺激性成分时分离得到,被命名为曼宋酮A、B、C、D、E 和F。随后,在1966年,Tanaka 等^[2]又从 *Mansonia altissima* 心材中分离得到曼宋酮G 和H,并证实了 Bettolo 提出的曼宋酮 A~F 的结构。同样在 *Mansonia altissima* 心材中,1967年Shimada 等^[3]分离得到曼宋酮 I,并于1969年分离得到曼宋酮L。紧接着,曼宋酮类化合物先后在无毛榆^[4]、榉树 *Zelkova serrata* (Thunb.) Makino^[5]、榔榆 *Ulmus parvifolia* Jacq.^[6]、桐棉 *Thespesia populnea* (L.) Soland. ex Corr.^[7]、春榆 *Ulmus davidiana* Planch. var. *japonica* (Rehd.) Nakai^[8] 等的心材,以及黄槿 *Hibiscus*

tiliaceus L.^[9]、韩国黑榆 *Ulmus davidiana* Planch.^[10]、日本的琉球马兜铃 *Aristolochia liukiuensis* Hatusima^[11]的根部或茎部被提取分离得到。2002年,Tiew 等^[12,13]在 *Mansonia gagei* Drumm 的心材中发现了新的曼宋酮类化合物曼宋酮N、O、P、Q,2003年分离得到曼宋酮R 和S。已报道的天然曼宋酮类化合物结构见图1。

2 曼宋酮类化合物的活性研究

2.1 植物抗毒素:榆枯萎病菌榆树长喙壳 *Ceratocystis ulmi* 和 *Ophiostoma ulmi* 均可引起荷兰榆树病,这种病曾使欧洲和北美的大片榆树死亡。Overeem 等^[14]用薄层色谱对比被榆枯萎病菌感染的荷兰或比利时榆树与健康榆树提取液时,发现染病榆树有3个新点,将其分离测试,其中两个点具有抗真菌活性,经结构鉴定,证明为曼宋酮E 和F;从390种接种了 *C. ulmi* 的荷兰榆树中同样检测到了曼宋酮E 和F。但这些并不能证明曼宋酮E 和F 是抵抗荷兰榆树病的原因。Elgersma 等^[15]用黄萎病病菌感染荷兰榆树,同样发现了曼宋酮E 和F 的富集。Dumas 小组^[16]在被 *C. ulmi* 感染的美洲榆中分离出曼宋酮A、C、D、E、F 和G,而这些化合物在健康美洲榆中量极少,在其后续研究中发现,曼宋酮A 对致病、非致病的 *C. ulmi* 病菌线性生长均有抑制作用,而6种曼宋酮的混合物对致病性菌种的抑制力较弱,对非致病菌种有很好的抑制活性。为了研究曼宋酮E、F 与抗荷兰榆树病的关系,Duchesne 等^[17,18]用致病性与非致病性 *Ophiostoma ulmi* 病菌接种到美洲榆幼苗中,每周检测曼宋酮类化合物的量,发现曼宋酮E、F 是主要的富集成分,分别占曼宋酮类化合物总量的32.4%和40%,但是被致病与非致病病菌感染的伤口均在

收稿日期:2007-11-06

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30701050);广东省自然科学基金资助项目(7301303);广东省医学科学技术研究基金资助项目(B2007033);中山大学青年教师科研启动基金资助项目(1131098)

作者简介:黄世亮(1973—),男,中山大学药学院讲师,博士,主要从事药物化学、天然药物化学及生物有机方面的研究工作。

Tel/Fax:(020)39332679 E-mail:lsshsl@mail.sysu.edu.cn

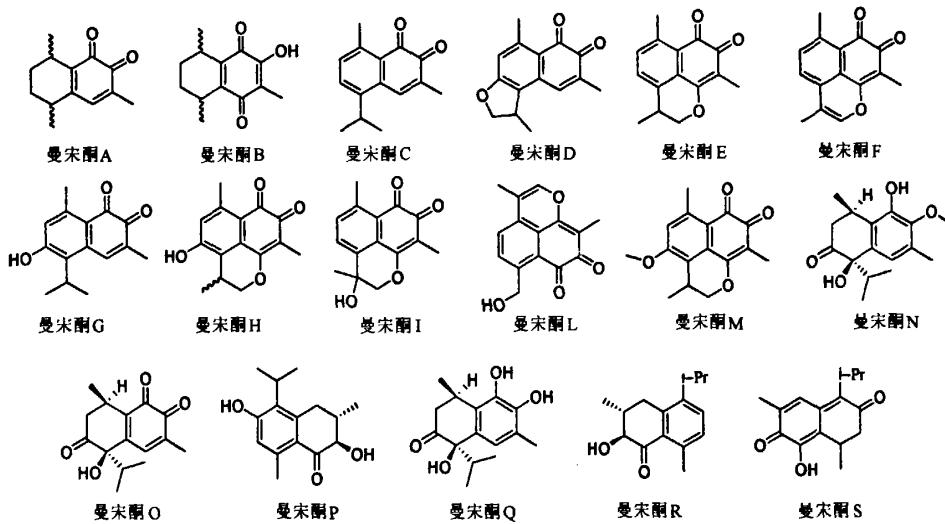


图1 已报道的天然曼宋酮类化合物

Fig. 1 Mansonones reported from natural plants

差不多的时间内愈合,证明曼宋酮类化合物的富集对于荷兰榆树病的免疫并没有直接的关系。Yang 小组^[19]从细胞水平上对这个问题进行了解释,*Ophiostoma ulmi* 病菌的真菌培养滤液中,细胞质、细胞壁均含有刺激物可促使曼宋酮作为植物抗毒素在感染榆树伤口中富集,但源于非致病细胞 Q311 的刺激物比源于致病细胞 MH75 的刺激物能更快地引起富集效应。进一步研究发现,糖蛋白与这种刺激作用有关,一种相对分子质量为 2.1×10^4 的糖蛋白被证明是榆树愈合组织中诱导曼宋酮产生的刺激物。

2.2 抗微生物活性:曼宋酮类化合物具有很强的抗菌活性,尤其是针对革兰氏阳性菌有突出的作用。Shin 等^[20]研究从春榆中分离得到的曼宋酮 F 对 8 种革兰氏阳性菌及 29 种革兰氏阴性菌的抗菌活性,结果表明其对 8 种革兰氏阳性菌有很好的抑制活性,MIC 在 0.2~1.56 μg/mL,但对试验的革兰氏阴性菌几乎无活性。值得注意的是,曼宋酮 F 对 19 种耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)有很好的抗菌活性,其 MIC 为 0.39~3.13 μg/mL,可与万古霉素(MIC 为 0.39~1.56 μg/mL)相媲美。

Tiew 等^[21]报道了从 *Mansonia gagei* 心材中分离得到的 11 种化合物包括曼宋酮 C、E、G、H、N、O、P 对真菌及埃及伊蚊幼虫的杀灭能力,其中曼宋酮 C、E 对真菌黄瓜黑星病菌、白色念珠菌均有良好的抑制作用,MIC 在 0.15~2.5 μg/mL;同时,曼宋酮 C 对埃及伊蚊幼虫也具有良好的杀灭活性,最小致死量为 6.25 μg。

2.3 抗肿瘤活性:据报道,曼宋酮类化合物中抗肿瘤活性比较突出的是曼宋酮 D、E 和 F。Lee^[22]从传统抗肿瘤药物春榆中提取得到曼宋酮 E,通过体内抗肿瘤试验,证实了曼宋酮 E 的抗肿瘤活性。Wang 等^[23]研究了从白榆中提取得到曼宋酮 E、F 对人宫颈癌细胞(HeLa)、人恶性黑色素瘤细胞(A375-S2)、人乳腺癌细胞(MCF-7)、人淋巴瘤组织细胞(U937)的细胞毒活性,曼宋酮 E、F 均表现出良好的细胞毒活性且以曼

宋酮 E 的作用效果最强(IC_{50} 0.9~2.2 μmol/L)。曼宋酮 E(8 μmol/L)对人体正常细胞(如人外周血单核细胞)几乎无细胞毒作用,但对 4 种肿瘤细胞株及人胚胎肺成纤维细胞有超过 40% 的抗增殖活性,这说明曼宋酮 E 的细胞毒作用是有选择性的。

Johnson 等^[24]研究了桐棉中的 4 种天然醌类曼宋酮 D、H,thespone(TP),thespesone(TPE)对有氧孵育的人乳腺癌细胞 MCF-7 的细胞毒作用,其活性顺序为曼宋酮 D(IC_{50} 0.14 μmol/L)>TP(IC_{50} 0.24 μmol/L)>曼宋酮 H、TPE(IC_{50} >10 μmol/L)。这些醌类在与细胞色素还原酶 NADH 共同有氧孵育的过程中,氧化还原循环产生了 O_2^- 和 H_2O_2 ,醌类被还原为半醌。应用循环伏安法研究发现曼宋酮 D、TP 的氧化还原循环是可逆的,而曼宋酮 H、TPE 是不可逆的氧化还原过程,且它们比曼宋酮 D、TP 更难还原。这些实验综合说明了这 4 种醌类对人乳腺癌细胞 MCF-7 的细胞毒作用差异的原因。但在比较曼宋酮 D 与 TP 时发现,TP 在氧化还原循环中的氧消耗量大于曼宋酮 D,也就是说 TP 氧化还原循环的速率快,会产生更多的 O_2^- ,应比曼宋酮 D 有更强的细胞毒作用,这与实验得到的结果不相符,也就预示了除了氧化还原循环,还有其他的作用机制参与到药物对细胞的杀灭作用。虽然这两种化合物只有一个双键的差异,曼宋酮 E、F 之间也有相似的构效关系,但曼宋酮 E 比曼宋酮 F 有更显著的细胞毒作用。

2.4 抗氧化活性:Kim 小组^[25]使用硫代巴比妥酸模型对从黑榆中分离得到的 7 个曼宋酮化合物 A、B、C、E、F、H 和 I 进行抗脂质过氧化实验,发现多种曼宋酮具有抗氧化活性,其中以曼宋酮 A、E、F 的抗氧化性能最强, IC_{50} 值分别为 0.12、0.03、0.04 μg/mL。Tiew 等^[21]在研究从 *Mansonia gagei* 中分离出的几种醌类化合物的抗微生物和抗氧化活性时发现,只有曼宋酮 N 具有较强的自由基清除能力。

2.5 抗 HIV 活性:Wu 等^[26]研究了台湾木槿 *Hibiscus taiwanensis* S. Y. Hu 中主要组分的生物活性,发现曼宋酮 H

可以抑制H9淋巴细胞中HIV病毒的复制。

2.6 致敏作用:在早期的研究中,许多苯醌及萘醌类化合物作为过敏原在能引起皮肤过敏的植物中被分离发现。*Mansonia altissima* 常作为胡桃木的替代品来制作家具,这种木材也会引起接触性皮炎等过敏反应,Schulz等^[27]以豚鼠作为试验对象,证明了曼宋酮A是这种木材中的主要过敏原,其产生过敏反应的最低浓度1~2 mmol/L,且曼宋酮A与B~F均能引起交叉过敏反应。

3 结语

曼宋酮类化合物具有广泛的生理活性,尤其是在抗菌、抗肿瘤方面有良好的活性。这类化合物本身是自然界植物用来对抗外界感染而产生并积累的植物抗毒素,其中的一些化合物经过结构改造后,抗MRSA的活性可与万古霉素相媲美。但曼宋酮类化合物在自然界中量很低,难以大量得到,且抗菌、抗肿瘤活性还不够理想,因此探究其作用机制和构效关系,并对其进行结构改造,研究其他可能的药理作用,对从天然产物中发现新药,尤其是抗肿瘤和抗耐药菌抗生素药物有重要的意义。

参考文献:

- [1] Bettolo G B M, Casinovi C G, Galeffi C. New class of quinones. Sesquiterpenoid quinones of *Mansonia altissima* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1965, 52: 4857-4864.
- [2] Tanaka N, Yasue M, Imamura H. Quinonoid pigments of *Mansonia altissima* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1966, 24: 2767-2773.
- [3] Shimada K, Yasue M, Imamura H. Structure of mansonone I, a new pigment from *Mansonia altissima* wood [J]. *Nippon Mokuzai Gakkaishi*, 1967, 13(3): 126.
- [4] Krishnamoorthy V, Thomson R H. Mansonone C in elm wood [J]. *Phytochemistry*, 1971, 10(7): 1669-1670.
- [5] Hayashi Y, Yasue M, Takahashi T. Two new naphthalene derivatives from the heartwood of *Zelkova serrata* [J]. *Mokuzai Gakkaishi*, 1972, 18(1): 41-42.
- [6] Chen F C, Lin Y M, Chen A H. Sesquiterpenes from the heartwood of Chinese elm [J]. *Phytochemistry*, 1972, 11(3): 1190-1191.
- [7] Hausen B M, Knight T E, Milbrodt M. Thespisia populnea dermatitis [J]. *Am J Contact Dermat*, 1997, 8(4): 225-228.
- [8] Yamashina H. Analysis of discolored Harunire heartwood extractives [J]. *Rinsan Shikenjo Geppo (Hokkaido)*, 1984, 384: 8-11.
- [9] Ali S, Singh P, Thomson R H. Naturally occurring quinones. Part 28. Sesquiterpenoid quinones and related compounds from *Hibiscus tiliaceus* [J]. *J Chem Soc, Perkin Trans 1*, 1980(1): 257-259.
- [10] Kim J P, Kim W G, Koshino H, et al. Korea research sesquiterpeno o-naphthoquinones from the root bark of *Ulmus davidiana* [J]. *Korea Phytochem*, 1996, 43(2): 425-430.
- [11] Kazuhito O, Zhao J, Higa M, et al. Studies on the constituents of *Aristolochia liukiuensis* I [J]. *Bull Coll Sci, Univ Ryukyus*, 1992, 54: 17-28.
- [12] Tiew P, Takayama H, Kitajima M, et al. A novel neolignan, mansonetane, and two new sequiterpenes, mansonones R and S, from *Mansonia gagei* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44 (35): 6759-6761.
- [13] Puckhaber L S, Stipanovic R D. Thespisenone and dehydrooxoperezinone-6-methyl ether, new sesquiterpene quinones from *Thespisia populnea* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(9): 1571-1573.
- [14] Overeem J C, Elgersma D M. Accumulation of mansonones E and F in *Ulmus hollandica* infected with *Ceratocystis ulmi* [J]. *Phytochemistry*, 1970, 9(9): 1949-1952.
- [15] Elgersma D M, Overeem J C. Relation of mansonones to resistance against Dutch elm disease and their accumulation, as induced by several agents [J]. *Netherlands J Plant Pathol*, 1971, 77(5): 168-174.
- [16] Dumas M T, Strunz G M, Hubbes M, et al. Isolation and identification of six mansonones from *Ulmus americana* infected with *Ceratocystis ulmi* [J]. *Experientia*, 1983, 39 (10): 1089-1090.
- [17] Duchesne L C, Hubbes M, Jeng R S. Mansonone E and F accumulation in *Ulmus pumila* resistant to Dutch elm disease [J]. *Canadian J Forest Res*, 1986, 16(2): 410-412.
- [18] Duchesne L C, Jeng R S, Hubbes M, et al. Accumulation of mansonones E and F in elm callus cultures inoculated with *Ophiostoma ulmi* [J]. *Canadian J Plant Pathol*, 1994, 16 (2): 118-121.
- [19] Yang D, Jeng R S, Hubbes M. Mansonone accumulation in elm callus induced by elicitors of *Ophiostoma ulmi*, and general properties of elicitors [J]. *Canad J Bot*, 1989, 67 (12): 3490-3497.
- [20] Shin D Y, Kim H S, Min K H, et al. Isolation of a potent anti-MRSA sesquiterpenoid quinone from *Ulmus davidiana* var. *japonica* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2000, 48(11): 1805-1806.
- [21] Tiew P, Ioset J R, Kokpol U, et al. Antifungal, antioxidant and larvicidal activities of compounds isolated from the heartwood of *Mansonia gagei* [J]. *Phytother Res*, 2003, 17 (2): 190-193.
- [22] Lee K H, Cho C H, Yoon W H. In vivo antitumor of mansonone E isolated from *Ulmus davidiana* var. *japonica* NAKAI [J]. *Saengyak Hakhoechi*, 2004, 35(3): 199-202.
- [23] Wang D, Xia M Y, Cui Z, et al. Cytotoxic effects of mansonone E and F isolated from *Ulmus pumila* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2004, 27(7): 1025-1030.
- [24] Johnson I J, Gandhidasan R, Murugesan R. Cytotoxicity and superoxide anion generation by some naturally occurring quinones [J]. *Free Radical Biol Med*, 1999, 26 (9-10): 1072-1078.
- [25] Kim J P, Kim W G, Koshino H, et al. Sesquiterpene O-naphthoquinones from the root bark of *Ulmus davidiana* [J]. *Phytochemistry*, 1996, 43(2): 425-430.
- [26] Wu P L, Wu T S, He C X, et al. Constituents from the stems of hibiscus *Taiwanensis* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2005, 53(1): 56-59.
- [27] Schulz K H, Garbe I, Hausen B M, et al. The sensitizing capacity of naturally occurring quinones experimental studies in guinea pigs I. Benzoquinones [J]. *Archs Dermatoll Res*, 1979, 264(3): 275-286.

曼宋酮类化合物的研究进展

作者: 黄世亮, 简华培, 王星元, 黄志纾, 古练权, HUANG Shi-liang, JIAN Hua-pei, WANG Xing-yuan, HUANG Zhi-shu, GU Lian-quan
作者单位: 中山大学药学院, 广东, 广州, 510080
刊名: 中草药 [ISTIC PKU]
英文刊名: CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS
年, 卷(期): 2008, 39(6)

参考文献(27条)

1. Bettolo G B M. Casinovi C G. Galeffi C New class of quinones. Sesquiterpenoid quinones of *Mansonia altissima* [外文期刊] 1965
2. Tanaka N. Yasue M. Imamura H Quinonoid pigments of *Mansonia altissima* [外文期刊] 1966
3. Shimada K. Yasue M. Imamura H Structure of mansonone I, a new pigment from *Mansonia altissima* wood 1967(03)
4. Krishnamoorthy V. Thomson R H Mansonone C in elm wood [外文期刊] 1971(07)
5. Hayashi Y. Yasue M. Takahashi T Two new naphthalene derivatives from the heartwood of *Zelkova serrata* 1972(01)
6. Chen F C. Lin Y M. Chen A H Sesquiterpenes from the heartwood of Chinese elm [外文期刊] 1972(03)
7. Hausen B M. Knight T E. Milbrodt M Thespesia populnea dermatitis [外文期刊] 1997(04)
8. Yamashina H Analysis of discolored Harunire heartwood extractives 1984
9. Ali S. Singh P. Thomson R H Naturally occurring quinones. Part 28. Sesquiterpenoid quinones and related compounds from *Hibiscus tiliaceus* 1980(01)
10. Kim J P. Kim W G. Koshino H Korea research sesquiterpene o-naphthoquinones from the root bark of *Ulmus davidiana* 1996(02)
11. Kazuhito O. Zhao J. Higa M Studies on the constituents of *Aristolochia liukiuensis* II 1992
12. Tiew P. Takayama H. Kitajima M A novel neolignan, mansoxetane, and two new sesquiterpenes, mansonones R and S, from *Mansonia gagei* [外文期刊] 2003(35)
13. Puckhaber L S. Stipanovic R D Thespesenone and dehydrooxoperezinone-6-methyl ether, new sesquiterpene quinones from *Thespesia populnea* [外文期刊] 2004(09)
14. Overeem J C. Elgersma D M Accumulation of mansonones E and F in *Ulmus hollandica* infected with *Ceratocystis ulmi* [外文期刊] 1970(09)
15. Elgersma D M. Overeem J C Relation of mansonones to resistance against Dutch elm disease and their accumulation, as induced by several agents [外文期刊] 1971(05)
16. Dumas M T. Strunz G M. Hubbes M Isolation and identification of six mansonones from *Ulmus americana* infected with *Ceratocystis ulmi* 1983(10)
17. Duchesne L C. Hubbes M. Jeng R S Mansonone E and F accumulation in *Ulmus pumila* resistant to Dutch elm disease [外文期刊] 1986(02)
18. Duchesne L C. Jeng R S. Hubbes M Accumulation of mansonones E and F in elm callus cultures inoculated with *Ophiostoma ulmi* 1994(02)
19. Yang D. Jeng R S. Hubbes M Mansonone accumulation in elm callus induced by elicitors of *Ophiostoma*

ulmi, and general properties of elicitors[外文期刊] 1989(12)

20. Shin D Y. Kim H S. Min K H Isolation of a potent anti-MRSA sesquiterpenoid quinone from *Ulmus davidiana* var. *japonica*[外文期刊] 2000(11)
21. Tiew P. Ioset J R. Kokpol U Antifungal, antioxidant and larvicidal activities of compounds isolated from the heartwood of *Mansonia gagei*[外文期刊] 2003(02)
22. Lee K H. Cho C H. Yoon W H In vivo antitumor of mansonone E isolated from *Ulmus davidiana* var. *japonica* NAKAI 2004(03)
23. Wang D. Xia M Y. Cui Z Cytotoxic effects of mansonone E and F isolated from *Ulmus pumila*[外文期刊] 2004(07)
24. Johnson I J. Gandhidasan R. Murugesan R Cytotoxicity and superoxide anion generation by some naturally occurring quinones[外文期刊] 1999(9-10)
25. Kim J P. Kim W G. Koshino H Sesquiterpene Onaphthoquinones from the root bark of *Ulmus davidiana*[外文期刊] 1996(02)
26. Wu P L. Wu T S. He C X Constituents from the stems of *hibiscus Taiwanensis*[外文期刊] 2005(01)
27. Schulz K H. Garbe I. Hausen B M The sensitizing capacity of naturally occurring quinones experimental studies in guinea pigs II. Benzoquinones 1979(03)

本文读者也读过(2条)

1. 许涛 大青叶中4 (3H) 喹唑酮体外抗甲1型流感病毒和PRRS病毒的研究[学位论文]2008
2. 王丽莉. 吴乾渝 生酮饮食抗肿瘤治疗研究[期刊论文]-中国医药指南2009, 7(10)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200806047.aspx