

- sion and phenotypic variation in plant polyploids [J]. *Annual Rev Plant Biol*, 2007, 58: 377-406.
- [36] Buggs R J A, Doust A N, Tate J A, *et al*. Gene loss and silencing in *Tragopogon miscellus* (Asteraceae): comparison of natural and synthetic allotetraploids [J]. *Heredity*, 2009, 103(1): 73-81.
- [37] Luca C. The advantages and disadvantages of being polyploid [J]. *Nat Rev Genet*, 2005, 6: 835-846.
- [38] 吴云江, 陈庆富. 二倍体和四倍体栽培苦荞的细胞学比较研究 [J]. *广西植物*, 2001, 21(4): 344-346.
- [39] Abbott R J, Lowe A J. Origins, establishment and evolution of new polyploid species: *Senecio cambrensis* and *S. eboracensis* in the British Isles [J]. *Bot J Linnean Society*, 2004, 82: 467.
- [40] Auger D L, Gray A D, Ream T S, *et al*. Nonadditive gene expression in diploid and triploid hybrids of maize [J]. *Genetics*, 2005, 169: 389-397.
- [41] Yadegari R, Drews G N. Female gametophyte development [J]. *Plant Cell*, 2004, 16: 133-141.
- [42] Mc Cormick S. Control of male gametophyte development [J]. *Plant Cell*, 2004, 16: 142-153.
- [43] Singh R J. *Plant Cytoogenetics* [M]. Boca Raton: CRC Press, 2003.
- [44] Bhatt P N, Bhatt D P, Sussex I M. Organ regeneration from leaf disks of *Solanum nigrum*, *S. dulcamara* and *S. khasianum* [J]. *Plant Genet Breed*, 1979, 95(4): 355-362.
- [45] 段英姿, 容绍英, 曹 静, 等. 秋水仙碱诱导南丹参多倍体的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(6): 445-448.
- [46] Zhang G H, Peng H, Li P C, *et al*. The microarray analysis for gene expression in haploids and diploids derived from twin-seedling rice [J]. *Sci China Series C: Life Sci*, 2008, 51(6): 503-512.
- [47] Blanc G, Wolfe K H. Widespread paleopolyploidy in model plant species inferred from age distributions of duplicate genes [J]. *Plant Cell*, 2004, 16: 1667-1678.
- [48] Cui L, Wall P K, Leebens-Mack J H, *et al*. Widespread genome duplications throughout the history of flowering plants [J]. *Genome Res*, 2006, 16: 738-749.
- [49] Ramsey J, Schemske D W. Neopolyploidy in flowering plants [J]. *Ann Rev Ecol Syst*, 2002, 33: 589-639.
- [50] 杨 继. 植物多倍体基因组的形成与进化 [J]. *植物分类学报*, 2001, 39(4): 357-371.
- [51] Comai L. Genetic and epigenetic interactions in allopolyploid plants [J]. *Plant Mol Biol*, 2000, 43: 387-399.
- [52] Wendel J F. Genome evolution in polyploids [J]. *Plant Mol Biol*, 2000, 42: 225-249.
- [53] Song K, Lu P, Tang K, *et al*. Rapid genome change in synthetic polyploids of *Brassica* and its implications for polyploid evolution [J]. *Proceed Nat Acad Sci USA*, 1995, 92: 7719-7723.
- [54] Ferrie A M R. Current status of doubled haploids in medicinal plants [A]. *Advances in Haploid Production Higher Plants* [M]. Dordrecht: Springer, 2008.
- [55] Ferrie A M R, Bethune T, Kernan Z. An overview of preliminary studies on the development of doubled haploid protocols for nutraceutical species [J]. *Acta Physiol Plant*, 2005, 27: 735-741.
- [56] Iqbal M C M, Wijesekara K B. A brief temperature pulse enhances the competency of microspores for androgenesis in *Datura metel* [J]. *Plant Cell Tiss Org Cult*, 2007, 89: 141-149.
- [57] Chand S, Sahrawat A K. Embryogenesis and plant regeneration from unpollinated ovary culture of *Psoralea corylifolia* [J]. *Biol Plant*, 2007, 51: 223-228.
- [58] Zhao F C, Nilanthi D, Yang Y H, *et al*. Another culture and haploid plant regeneration in purple coneflower (*Echinacea purpurea* L.) [J]. *Plant Cell Tiss Org Cult*, 2006, 86: 55-62.
- [59] Nilanthi D, Chen X L, Zhao F C, *et al*. Influence of gene dose on *in vitro* culture responses of purple coneflower (*Echinacea purpurea* L.) [A]. *Proceedings of The 3rd International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering* [C]. Beijing: The Institute of Electrical and Electronics Engineers, 2009.
- [60] Kashkush K, Feldman M, Levy A A. Transcriptional activation of retrotransposons alters the expression of adjacent genes in wheat [J]. *Nat Genet*, 2003, 33(1): 102-106.
- [61] Fransz P, De Jong J H, Lysak M, *et al*. Interphase chromosomes in *Arabidopsis* are organized as well defined chromocenters from which euchromatin loops emanate [J]. *Proceed Nat Acad Sci USA*, 2002, 99: 14584-14589.
- [62] Hegarty M J, Hiscock S J. Genomic clues to the evolutionary success of review polyploid plants [J]. *Curr Biol*, 2008, 18: 435-444.

生物碱类化合物抗菌活性研究进展

李 杨^{1,2}, 左国营¹

(1. 昆明总医院 天然药物研究中心, 云南 昆明 650032; 2. 昆明医学院, 云南 昆明 650031)

摘 要:生物碱作为一类重要的天然产物,其数量众多,结构类型复杂。大多数生物碱具有各种显著的生理活性,其中一些生物碱的抗菌活性也逐渐被发现。在抗生素被广泛使用,耐药菌日趋增加的今天,生物碱在抗菌方面的作用受到了广泛关注。国内外学者不但对天然生物碱产物进行了抗菌研究,而且在此基础上对天然生物碱进行了构效关系研究以及结构修饰,旨在增强生物碱类化合物的抗菌活性。以生物碱类化合物的化学结构为基础,对近10年来国内外报道的生物碱类化合物抗菌活性进行简要综述,以期从多样性的生物资源中分离和筛选具有抗菌活性的生物碱先导化合物,并根据抗菌机制和构效关系的研究,对其进行结构修饰和优化以及为抗菌新药尤其是抗耐药菌新药的研发提供参考。

关键词:生物碱;抗菌活性;构效关系

中图分类号:R284.11

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2010)06-1006-09

收稿日期:2009-12-02

基金项目:国家自然科学基金资助项目(NSFC30472147);云南省后备人才基金资助项目(2008PY001)

作者简介:李 杨(1983—),女(纳西族),云南省昆明市人,在读硕士,主要从事天然产物抗菌活性研究工作。

E-mail:liyong1227@126.com

*通讯作者 左国营 Tel:(0871)4774941 Fax:(0871)5414186 E-mail:zuoguoqing@263.net

Advances in studies on antimicrobial activities of alkaloids

LI Yang^{1,2}, ZUO Guo-ying¹

(1. Research Center for Natural Medicines, Kunming General Hospital, Kunming 650032, China;

2. Kunming Medical College, Kunming 650031, China)

Key words: alkaloid; antimicrobial activity; quantitative structure-activity relationship

生物碱广泛存在于植物、动物、微生物等生物有机体内,其数量多、结构类型复杂多样,是最重要的天然产物之一。根据生物碱不同的化学结构类型,可分为异喹啉类、喹啉类、吲哚类、哌啶类、茛菪类、甾体类、肽类生物碱等。大多数生物碱具有不同的、显著的生理活性(包括药理活性、生态学效应等)。值得注意的是,随着对生物碱化学和生物学研究的深入,越来越多的具有抑菌、杀菌活性的生物碱类化合物被发现。在抗生素被广泛使用,耐药细菌增多的今天,开发研制新的抗菌药物已成为全世界关注的问题^[1],而生物碱在抗菌方面的作用,也引起了各国学者的重视。本文就近 10 年来生物碱类化合物的抗菌活性进行概述。

1 异喹啉类生物碱

中药毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch. 中的抗菌消炎的物质基础主要是其中所含的小檗碱(1)、药根碱(2)、黄连碱(3)和巴马汀(4),这 4 个异喹啉类生物碱都具有广谱的抗菌活性,特别是对金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* 和耐药金黄色葡萄球菌(MRSA)具有较好的抑制作用,其 MIC 值在 125 ~ 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[2]。

从防己科天仙藤属植物天仙藤 *Fibraurea recisa* Pierre 的藤茎中分离得到的 20 多种异喹啉类生物碱均具有广谱的抗深部真菌活性,对从临床分离得到的白色念珠菌 *Candida albicans*、光滑念珠菌 *Candida glabrata*、克鲁斯念珠菌 *Candida krusei*、近平滑念珠菌 *Candida parapsilosis* 和新型隐球菌 *Cryptococcus neoformans* 5 种真菌菌株有着不同程度的抑制作用,其中包括耐药菌株。从中得到的新阿朴菲类生物碱 fibrecisine(5)具有较强的抗菌活性,其 MIC 值为 80 ~ 320 $\mu\text{g}/\text{mL}$;小檗碱(1)对白色念珠菌有较强抑菌作用, MIC 值为 40 ~ 160 $\mu\text{g}/\text{mL}$,对光滑念珠菌、克鲁斯念珠菌的抑菌作用比白色念珠菌稍强, MIC 值为 20 ~ 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[3]。

从伊朗草药罂粟科海罂粟属植物尖裂海罂粟 *Glaucium oxylobum* Boiss et Buhse 中得到 4 个生物碱:荷包牡丹碱(6)、海罂粟碱(7)、前鸦片碱(8)和 α -别隐品碱(9)。该 4 个生物碱对石膏样小孢子菌 *Microsporum gypseum*、大小孢子菌 *Microsporum canis*、须毛癣菌 *Trichophyton mentagrophytes* 以及絮状麦皮癣菌 *Epidermophyton floccosum* 有不同程度的抑菌效果^[4]。

从常用来治疗胃肠道疾病的罂粟科血根草属植物美洲血根草 *Sanguinaria canadensis* L. 和毛茛科金印草属植物白毛茛 *Hydrastis canadensis* L. 中提取分离得到的异喹啉类生物碱白根碱(10)、白屈菜赤碱(11)、前鸦片碱(8)、小檗碱(1)和 β -黄连碱(12),在体外对幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori* 表现出抑制作用,所测得的 MIC 值为 12.5 ~ 100.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[5]。

从睡莲科莲属水生植物莲 *Nelumbo nucifera* Gaertn. 中得到的阿朴芬型生物碱(R)-阿朴雷因(13)具有抗白色念珠菌的活性,其 IC_{50} 和 MIC 值分别为 4.5 和 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[6]。

从芸香科花椒属植物 *Zanthoxylum tetraspermum* Wight & Arn. 中分离得到的 2 个新苯并菲类生物碱 8-acetonyldihydronitidine(14)和 8-acetonyldihydroavicine(15)对金黄色葡萄球菌表现出明显的抑制作用,其 MIC 值分别为 1.56 和 3.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$,最小杀菌浓度(MBC)值分别为 25 和 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。同时生物碱 14 还对真菌支孢样支孢霉 *Cladosporium cladosporioides* 表现出很强的抗菌活性^[7]。

从罂粟科白屈菜属植物白屈菜 *Chelidonium majus* Linn. 中分离得到的苯并菲啶类生物碱 8-hydroxyldihydro-sanguinarine(16)和 8-hydroxyldihydrochelerythrine(17)表现出较强的抗菌活性。在体外抑菌试验中,生物碱 16 和 17 对临床分离得到的 20 株耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)菌株的 MIC 值分别为 0.49 ~ 7.81 和 0.98 ~ 15.63 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MBC 值分别为 1.95 ~ 31.25 和 7.81 ~ 62.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[8]。另外,生物碱 16 和 17 对白色念珠菌 ATCC 90028 的 MIC 值分别为 0.5 和 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$,最小杀真菌浓度(MFC)为 1 和 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$,而氟康唑的 MIC 值为 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MFC 值为 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。同时,对于从临床分离得到的耐氟康唑的白色念珠菌菌株,生物碱 16 和 17 的 MIC 值分别为 19.2 和 22.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MFC 值为 25.6 和 28.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$,显示了优于氟康唑(MIC 和 MFC 值都大于 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$)的抗菌效果。此外,16 对近平滑念珠菌、热带念珠菌 *Candida tropicalis*、克鲁斯念珠菌、光滑念珠菌以及念珠菌属的 *Candida neoformans* 也表现出中等抗菌活性^[9]。

在非洲的刚果,人们常用的防己科崖藤属植物柔毛崖藤 *Albortisia villosa* (Exell) Forman 的根皮来治疗很多传染性疾病,从该植物中得到的双苄基异喹啉类生物碱轮环藤碱(18)具有广谱的抗菌活性。体外抑菌试验结果显示,其对枯草芽孢杆菌 *Bacillus subtilis*、白喉杆菌 *Corynebacterium diphtheriae*、肺炎克雷伯菌 *Klebsiella pneumoniae*、铜绿假单胞菌 *Pseudomonas aeruginosa*、伤寒沙门菌 *Salmonella typhi* 以及化脓链球菌 *Streptococcus pyogenes* 6 种细菌有不同程度的抑制效果。同时对癣菌属的 *Trichophyton longiformis*、白色念珠菌、*Aspergillus flavus*、*Microsporum canis*、镰孢霉属的 *Fusarium solani* var. *lycopersici* tomato 等真菌也具有抗菌活性^[10]。

从防己科植物 *Epinetrum villosum* (Exell) Troupin 根部中分离得到的双苄基异喹啉类生物碱 cocsoline(19)表现出显著的广谱抗菌活性。其对 4 种志贺菌——宋氏志贺菌

Shigella sonnei、痢疾志贺菌 *Shigella dysenteriae*、弗氏志贺菌 *Shigella flexneri* 以及鲍氏志贺菌 *Shigella boydii* 的 MIC 值为 31.25 ~ 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MBC 值为 62.50 ~ 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 对空肠弯曲杆菌 *Campylobacter jejuni*、结肠弯曲杆菌 *Campylobacter coli*、副溶血性弧菌 *Vibrio parahaemolyticus*、鼠伤寒沙门菌 *Salmonella typhimurium*、大肠埃希菌 *Escherichia coli* 的 MIC 值分别为 15.62、31.25、125、15.62、31.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。另外, coccoline 还对真菌白色念珠菌具有抑制作用, MIC 值为 61.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [11]。

不少学者通过对异喹啉类生物碱进行结构修饰, 得到了具有较强抗菌活性的新结构化合物。Park 等 [12] 通过对小檗碱和 9-去甲小檗碱的化学修饰, 在 C-13 位上引入不同的芳香基团, 得到一系列新的衍生物, 具有更好的亲脂性, 增加了对细胞膜的渗透性, 从而显著提高了抗真菌活性。13-(4-tertbutyl benzyl) berberine (20) 和 13-(4-isopropyl benzyl) berberine (21) 对白色念珠菌的 MIC 值为 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 而小檗碱的 MIC 为 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Tiwari 等 [13] 合成了一系列新的芳

香取代基四氢异喹啉衍生物, 对革兰氏阳性菌和阴性菌都表现出明显的抗菌活性, 1-aryl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 系列衍生物 (22 ~ 24) 对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌 *Staphylococcus epidermidis*、大肠埃希菌和铜绿假单胞菌有较强的抗菌活性, 其 MIC 值为 3.5 ~ 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。以结构简单的异喹啉生物碱和苄基异喹啉生物碱为基础, 设计合成出的多种衍生物表现出不同的抗菌活性 [14]。其中的 O, N-tribenzyl-1-propyl-3,4-dihydroisoquinoline (25) 对包括金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、肠炎杆菌 *Salmonella enteritidis*、大肠埃希菌以及白色念珠菌在内的 5 种菌的 MIC 值为 3.9 ~ 15.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 小于与之对照的硫酸卡那霉素 MIC 值 3.9 ~ 62.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 显示了较强的抗菌活性。

研究显示, 异喹啉生物碱的抗真菌活性与其氮原子的存在状态有关。对于简单型、苄基异喹啉生物碱氮原子的烷基化, C-6、C-7 位烷氧基是增加活性的重要因素; C-1 位连接的烷基链的延长也可起到增效作用 [15]。具抗菌活性的异喹啉类生物碱见图 1。

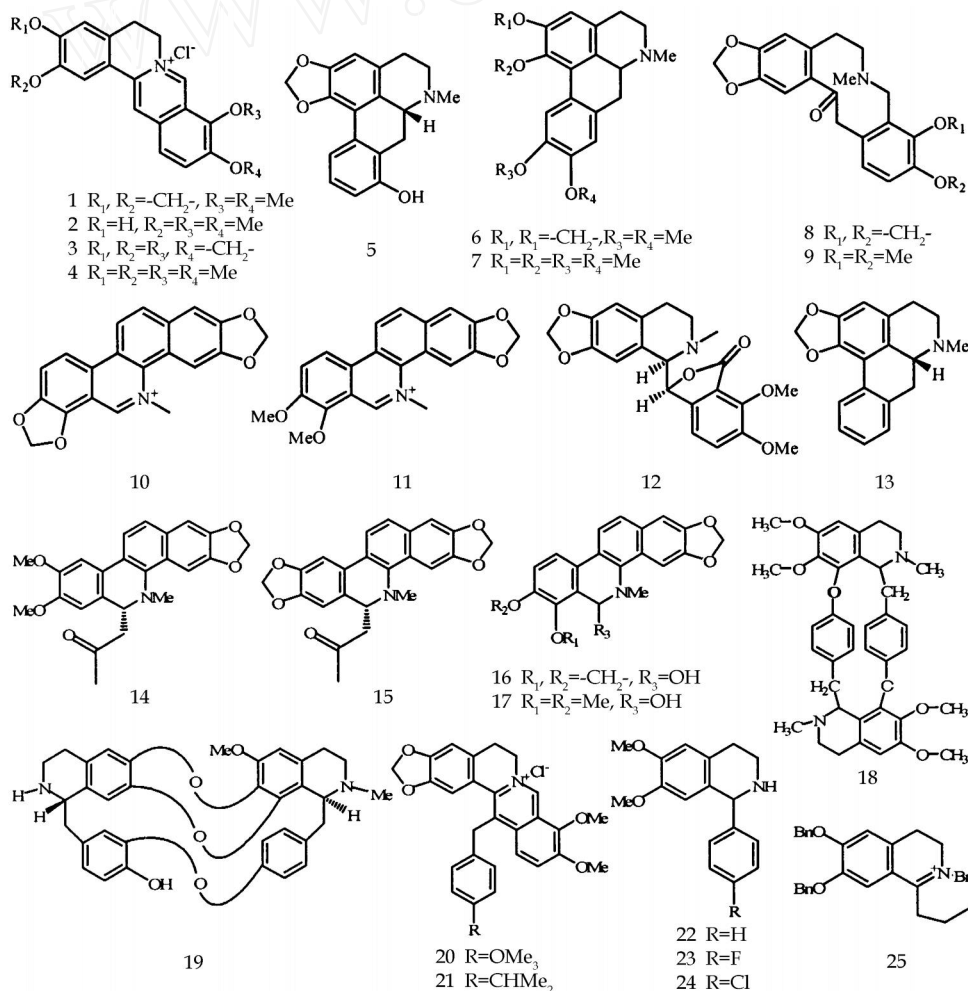


图 1 异喹啉类生物碱

Fig. 1 Isoquinoline alkaloids

2 喹啉类生物碱

从梧桐科蛇婆子属植物 *Waltheria douradinha* St Hil.

中得到一个独特的喹啉酮生物碱 walterione A, 经过初步抗菌活性筛选, 其甲基化衍生物 (26) 对革兰阳性菌金黄色葡萄

球菌、表皮葡萄球菌、藤黄微球菌 *Micrococcus luteus* 以及革兰阴性菌肺炎克氏杆菌 *Klebsiella pneumoniae*、锡图巴尔沙门菌 *Salmonella setubal*、大肠埃希菌表现出中等的抗菌活性^[16]。结构式见图2。

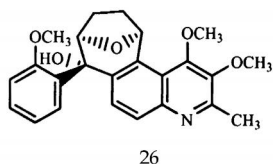


图2 Waltherione A的甲基化衍生物

Fig. 2 Methylated derivation of waltherione A

3 吡啶类生物碱

吡啶喹啉类生物碱色胺酮(27)具有明显的体内外抗幽门螺杆菌作用,在体外抑菌试验中,10 μg/mL 的剂量可以完全抑制菌落的生长。此外,给感染螺杆菌的蒙古沙鼠每天2次ig色胺酮,连续10 d,当剂量为5.0 mg/只时,可以明显抑制沙鼠胃内的菌数^[17]。

从摩洛哥海洋被囊生物 *Cynthia savignyi* 乙醚粗提物中分离得到新的生物碱 *cynthichlorine* (28)对两种番茄致病性真菌灰葡萄孢霉 *Botrytis cinerea* 和黑白轮枝孢菌 *Verticillium albo atrum* 以及3种细胞放射形土壤杆菌 *Agrobacterium radiobacter*、大肠埃希菌和铜绿假单胞菌表现出抗菌活性^[18]。

在合成的一系列抗微生物剂中,1-(4-methoxy-1-methyl-

1H-indol-5-yl)-3-phenylpropenone(29)具有广谱抗菌活性,对细菌和真菌都有较强的抑制作用^[19]。其中对粪链球菌 *Streptococcus faecalis*、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌的 MIC 值为25~50 μg/mL;对白色念珠菌、新型隐球菌、申克孢子丝菌 *Sporothrix schenckii*、须毛癣菌和近平滑念珠菌的 MIC 值为6.25~25 μg/mL。7-Methyl-2-phenyl-7H-pyrano[2,3-e]indol-4-one(30)对白色念珠菌、新型隐球菌、申克孢子丝菌、须毛癣菌和近平滑念珠菌的 MIC 值为12.5~25 μg/mL,与水黄皮素的抗菌活性相当。

从海洋生物海绵 *Spongosorites* sp. 中分离得到双吡啶类生物碱(R)-6⁺-debromohamamcanthin B(31)和 spongotine B(32)对多种从临床分离到的耐药菌株具有抑制作用^[20]。菌株包括酿脓链球菌、金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、奥克西托克雷白杆菌 *Klebsiella oxytoca* 等,31和32对以上菌株的 MIC 值分别为6.3~25.0和25.0 μg/mL。

从担子菌类 *Asporium caryae* (Schw.) Teix. & Rog 中分离得到的吡啶类生物碱 N-(1,1-二甲基-2-丙烯基)-吡啶-3-羧酸甲酯(33)和 N-(2,3-二羟基-1,1-二甲基丙基)-吡啶-3-羧酸甲酯(34)对植物致病真菌分支孢子菌属的 *Cladosporium cucumerinum* 具有抗菌活性^[21]。

从桑科榕属植物水筒木 *Ficus fistulosa* Reinw. ex Blume 中分离得到的菲并吡啶类生物碱(-)-13a α -antofine(35)对烟曲霉 *Aspergillus fumigatus* 和白色念珠菌有抗菌活性^[22]。具抗菌活性的吡啶类生物碱见图3。

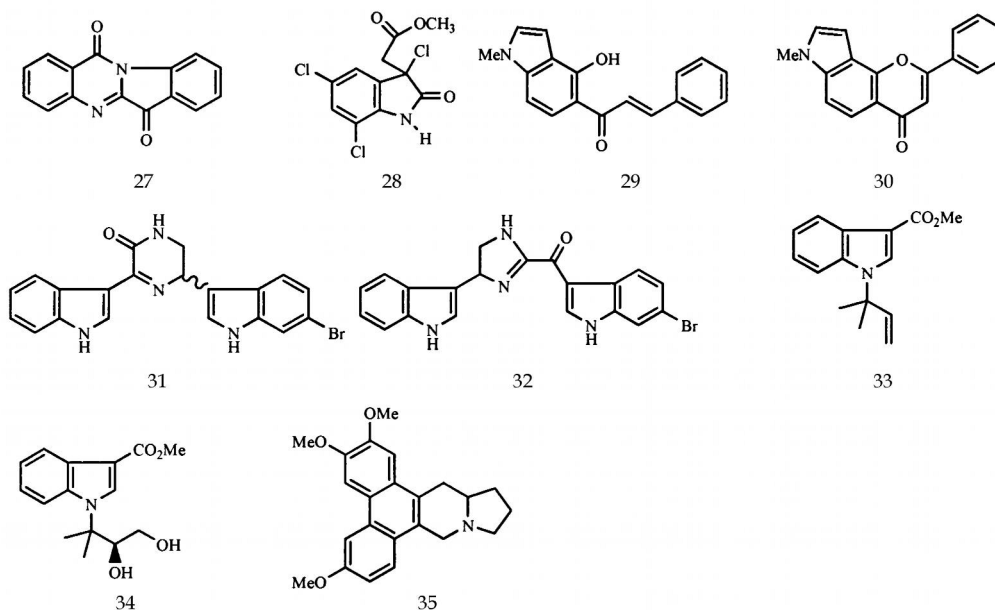


图3 吡啶类生物碱

Fig. 3 Indole alkaloids

4 哌啶类生物碱

从海洋生物海绵 *Arenosclera brasiliensis* 中分离得到的4个新的四环烷基哌啶类生物碱 *haliclonyclamine* E(36)、*arenosclerins* A(37)、*arenosclerins* B(38)和 *arenosclerins* C(39)在体外抗菌活性试验中对金黄色葡萄球菌 ATCC 6538 (MIC 值为25~112 μg/mL)、MRSA (MIC 值为5~100 μg/

mL)以及铜绿假单胞菌表现出显著的抗菌活性。生物碱38和39对铜绿假单胞菌的 MIC 值分别为5和50 μg/mL,其抗菌活性强于36和37的200和400 μg/mL^[23]。具抗菌活性的哌啶类生物碱见图4。

5 茛菪类生物碱

从毛茛科翠雀属植物裸露翠雀花 *Delphinium denudatum*

Wall. 的根部得到的新二萜类生物碱 8-acetylheterophyllisine (40)、vilmorrianone (41) 和 panicutine (42) 具有抗致病真菌作用。3 个生物碱对波氏阿利什霉 *Allescheria boydii*、絮状麦皮

癣菌、黑曲霉 *Aspergillus niger* 和糙皮侧耳 *Pleurotus ostreatus* 4 种真菌的 MIC 值范围分别为 100 ~ 250、100 ~ 225、75 ~ 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [24]。具抗菌活性的萜类生物碱见图 5。

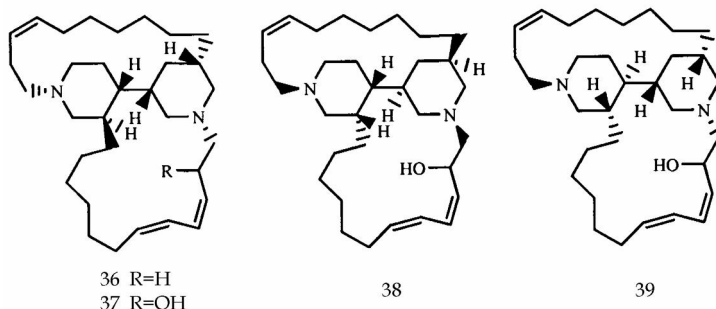


图 4 哌啶类生物碱

Fig. 4 Piperidine alkaloids

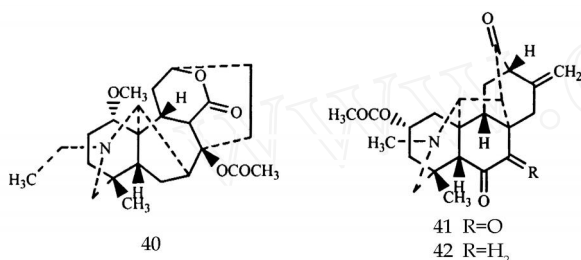


图 5 萜类生物碱

Fig. 5 Terpenoid alkaloids

6 甾体类生物碱

从百合科藜芦属植物大理藜芦 *Veratrum taliense* Loes. f. 中分离得到的新甾体生物碱 neoverataline A、B (43、44) 对疫霉 *Phytophthora capsici* 和禾谷丝核菌有中等抑制作用。狭叶藜芦碱 B (45)、stenophylline B-3- O - β -*D*-glucopyranoside (46)、veramiline-3- O - β -*D*-glucopyranoside (47)、veramitaline (48)、蒜藜芦碱 (49)、jervine-3- O - β -*D*-glucopyranoside (50) 对疫霉显示出较强的抑菌性, MIC 值在 80 ~ 160 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。生物碱 45 ~ 47 对丝核菌属的 *Rhizoctonia cerealis* 的 MIC 值分别为 160、120、120 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [25]。

从土耳其的黄杨科黄杨属植物 *Buxus longifolia* Boiss. 的叶子中分离得到 4 个新的甾体生物碱 cyclovirobuxeine F (51)、*N*-benzoyl-*O*-acetylbuxalongifoline (52)、buxasamarine (53) 和 cyclobuxamidine (54)。生物碱 51 ~ 53 对伤寒沙门菌、弗氏志贺菌和铜绿假单胞菌有抗菌活性, 54 对伤寒沙门菌和大肠埃希菌有抗菌活性 [26]。另外一个发现于锦熟黄杨 *Buxus sempervirens* L. 中的 16 α -hydroxy-*N*-benzoylbuxadine (55) 在质量浓度为 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时对奇异变形杆菌 *Proteus mirabilis*、伤寒沙门菌、弗氏志贺菌、普通变形菌 *Proteus vulgaris*、大肠埃希菌等细菌以及黑葡萄穗霉 *Stachybotrys atra*、大小孢子菌、絮状麦皮癣菌等真菌都有抑制作用 [27]。具抗菌活性的甾体类生物碱见图 6。

7 肽类生物碱

从深水海绵 *Microscleroderma* sp. 中得到的新环肽类生物碱 microsclerodermins F ~ I (56 ~ 59) 对白色念珠菌有抑制作用 [28]。

Watanabe 等 [29] 发现从牛肝菌科香菇 *Tylopilus* sp. 分离得到的天然二肽产物 *N*- γ -glutamyl boletine (60) 对海洋细菌 *Rhodospirillum salexigens* SCRC 113 具有中等强度的抗菌活性。

从鼠李科植物 *Condalia buxifolia* Reissek 的树皮中分离得到的环肽类生物碱 condaline A (61) 和 scutianine B (62) 对金黄色葡萄球菌、葡萄球菌 *Staphylococcus efidermidis*、藤黄微球菌、肺炎克雷伯菌、锡图巴尔沙门菌、大肠埃希菌表现出抗菌活性 [30]。具有抗菌活性的肽类生物碱见图 7。

8 喹酮类生物碱

从紫草科植物东北鹤虱 *Lappula echinata* Gilib. 中分离出一个新喹酮类生物碱, 经鉴定为 8-甲氧基-4-喹酮-2-羧酸 (63, 图 8), 并以纸片琼脂扩散法进行了抗菌活性测定, 结果表明其对铜绿假单胞菌、肠致病性大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌以及表皮葡萄球菌具有抗菌活性 [31]。

9 咪唑类生物碱

从埃及红海海绵 *Leucetta cf. chagosensis* 中分离得到的咪唑类生物碱 naamidines A、B、G (64 ~ 66) 和 naamine D (67), 对新型隐球菌具有较强的抑制作用, 其 MIC 值在 6.25 ~ 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [32]。具有抗菌活性的咪唑类生物碱见图 9。

10 氮丙啶类生物碱

氮丙啶类生物碱 azicemicins A、B (68、69, 图 10) 是从 *Amycolatopsis sulphurea* Lechevalier et al. 以及 *Amycolatopsis* sp. (MJ126-NF4) 中分离出来, 在体外抗菌测试中, 对革兰氏阳性菌和分枝杆菌具有不同程度的抑制作用, 其中对藤黄微球菌 PCI 1001 的 MIC 值分别为 12.5 和 1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 对大肠埃希菌 NIHJ 的 MIC 值分别为 50 和 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 对牛棒状杆菌 *Corynebacterium bovis* 1810 的 MIC 值分别为 25 和 6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 对牦牛分枝杆菌 *Mycobacteria vaccae* ATCC 15483 的 MIC 值分别为 50 和 6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。另外, 69 对 MRSA 也有抑制作用, 其 MIC 值为 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [33]。

11 唑啉类生物碱

从百合科葱属植物南欧葱 *Allium neapolitanum* 中得到的 canthin-6-one (70) 和 8-hydroxy-canthin-6-one (71) 对分枝

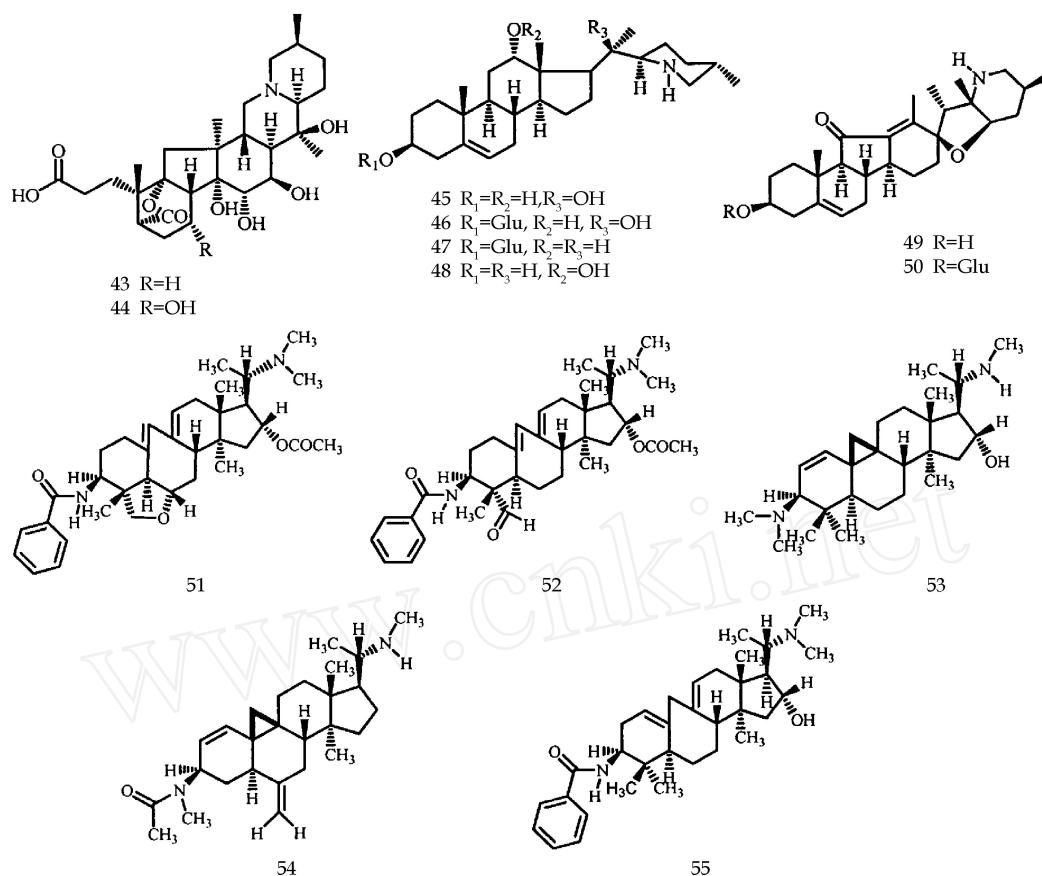


图 6 甾体类生物碱

Fig. 6 Tetrahydroisoquinoline alkaloid

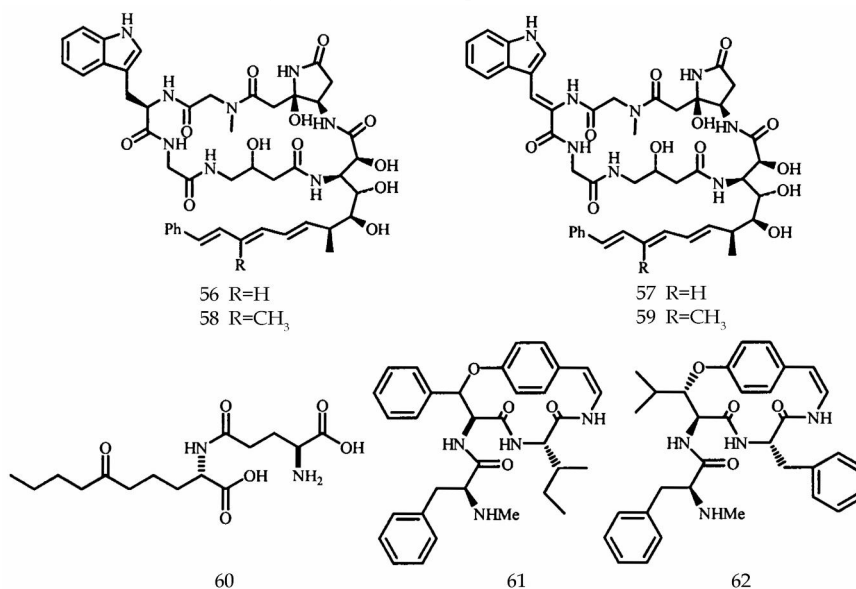


图 7 肽类生物碱

Fig. 7 Cyclopeptide alkaloids

杆菌的 MIC 值为 8 ~ 32 $\mu\text{g/mL}$, 对金黄色葡萄球菌的多重耐药菌和 MRSA 的 MIC 值为 8 ~ 64 $\mu\text{g/mL}$ ^[34]。另外, canthir-6-one (70) 还具有广谱的抗真菌活性^[35]。结构式见图 11。

12 其他生物碱

从海洋海绵 *Monanchora unguifera* 中得到的胍类生物

碱 mirabilin B (72) 对新型隐球菌具有抑制作用, 其 IC_{50} 值为 7.0 $\mu\text{g/mL}$ ^[36]。

Lindsay 等^[37]在对 ascididemin (73) 及其一系列衍生物的化学结构和生理活性研究中, 发现 ascididemin 对大肠埃希菌、枯草杆菌和白色念珠菌有不同程度的抑菌作用, 其衍

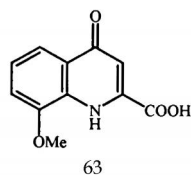


图 8 8-甲氧基-4-喹酮-2-羧酸

Fig. 8 8-Methoxy-4-quinolone-2-carboxylic acid

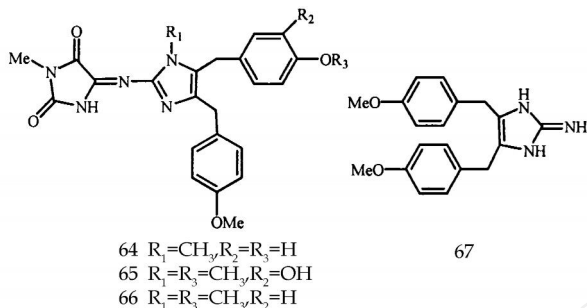


图 9 咪唑类生物碱

Fig. 9 Imidazole alkaloids

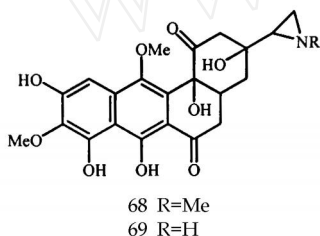


图 10 Azicemicins A、B 结构式

Fig. 10 Structures of azicemicins A and B

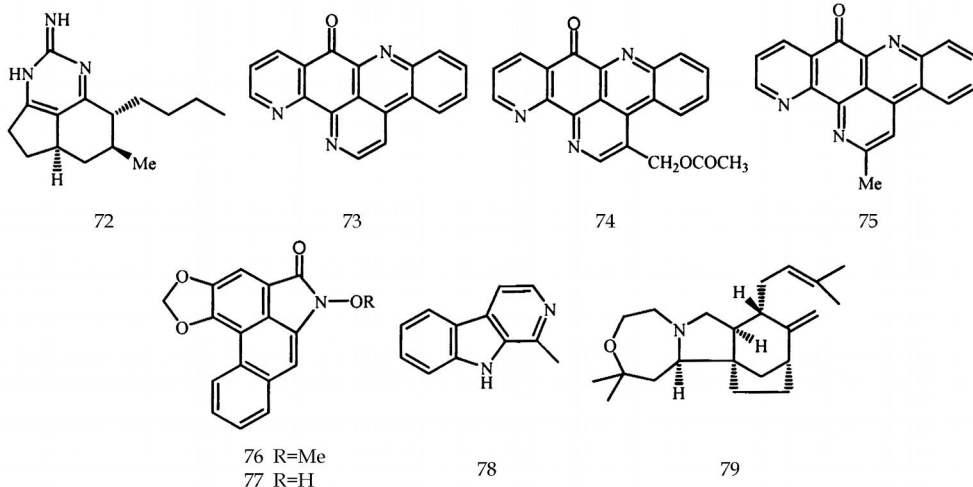


图 12 其他类生物碱

Fig. 12 Other alkaloids



图 11 咔啉类生物碱

Fig. 11 Carboline alkaloids

生物 5-acetoxymethylascididemin (74) 和 6-methylascididemin (75) 也对白色念珠菌表现出一定的抑制作用。

从喀麦隆传统草药胡椒科胡椒属植物伞花胡椒 *Piper umbellatum* L. 中分离得到的 piperumbellactams D (76) 和 *N*-hydroxyaristolam (77) 在体外抗真菌筛选中, 对长梭形毛癣菌 *Tricophyton longifusus*、白色念珠菌、黄曲霉菌 *Aspergillus flavus*、大小孢子菌、茄病镰刀菌 *Fusarium solani* 和光滑念珠菌都有很好的抑菌活性, 而且这两个生物碱对于长梭形毛癣菌和黄曲霉菌的抗菌活性强于两性霉素 B^[38]。

从蒺藜科骆驼蓬属植物骆驼蓬 *Peganum harmala* Linn. 中提取到的去氢骆驼蓬碱 (78) 对金黄色葡萄球菌、乙型溶血性链球菌 *Beta hemolytic streptococci*、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、弗氏志贺菌、伤寒沙门菌这 6 种细菌的 MBC 值为 125 ~ 250 g/mL, 对白色念珠菌的 MBC 值为 800 μg/mL。时间杀菌试验表明, 其可以分别在 6 h 和 24 h 内完全杀死 1×10^6 CFU/mL 的铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌^[39]。

从提子菌纲 *Clitocybe concava* 中分离得到的 concavine (79) 对蜡状芽孢杆菌 *Bacillus cereus* 和枯草杆菌表现出抗菌活性^[40]。结构式见图 12。

13 结语

综述了文献报道的 79 个具有抗菌活性的生物碱, 尤其是兼具抗临床耐药菌活性的生物碱类化合物。其中最受关注、报道最多的是异喹啉生物碱, 尤其是以传统中药或民间、民族药用植物中的异喹啉生物碱居多, 说明从具有应用历史和背景的药用植物中发现新的具有抗菌活性的生物碱仍然

是选择研究对象的重要依据。

尽管具有抗菌作用的生物碱结构类型多种多样, 但不同结构类型的生物碱的抗菌作用是否与含氮单元(官能团)相关? 鉴于含氮单元或官能团是非常重要的药效团, 因此, 含氮与否在抗菌活性构效关系研究中非常重要。但迄今尚未对此科学问题作出明确结论, 有待进一步研究。

既然具有抗菌活性生物碱的结构类型多种多样,那么不同结构类型生物碱的作用机制研究非常重要,假设这些活性生物碱本身可作为化学防御物质拮抗植物病原菌(多为真菌),那么这些化合物针对植物病原菌和临床病原菌的抗菌活性作用机制之间有何联系?这无疑是重要的科学问题。探讨植物中抗植物病原菌活性生物碱的作用机制(可以理解为植物进化过程中自然选择的一种结果),对新的抗菌尤其是抗耐药菌药物的设计是非常重要和有效的途径。遗憾的是,也许由于多数生物碱在生物体内含量较低,难以获得,该领域的研究仍处于初期阶段。

生物碱是一类重要的天然产物,应用生物碱的历史几乎与人类文明史一样久远。来源于自然界的生物碱类化合物资源丰富、抗菌谱广,对包括耐药菌在内的菌株抗菌效果好。基于生物碱的直接抗菌作用或协同抗菌作用,从多样性的生物资源中分离和筛选具有抗菌活性的生物碱先导化合物,对其进行抗菌机制研究以及结构修饰和优化,对研发抗菌新药尤其是抗耐药菌新药具有深远的意义。

参考文献:

- [1] 宋秀杰,刘又宁,王睿. 抗菌药物防细菌耐药突变浓度理论及研究进展[J]. 药物评价研究, 2010, 33(1): 13-18.
- [2] 杨勇,叶小利,李学刚,等. 4种黄连生物碱的抑菌作用[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(12): 3013-3014.
- [3] Rao G X, Zhang S, Wang H M, et al. Antifungal alkaloids from the fresh rattan stem of *Fibraurea recisa* Pierre. [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 123: 1-5.
- [4] Semnani K M, Amin G, Shidfar M R, et al. Antifungal activity of the methanolic extract and alkaloids of *Glaucium oxylobum* [J]. *Fitoterapia*, 2003, 74: 493-496.
- [5] Mahady G B, Pendland S L, Stoia A, et al. *In vitro* susceptibility of *Helicobacter pylori* to isoquinoline alkaloids from *Sanguinaria canadensis* and *Hydrastis canadensis* [J]. *Phytother Res*, 2003, 17: 217-221.
- [6] Agnihotri V K, Elsohly H N, Khan S I, et al. Constituents of *Nelumbo mucifera* leaves and their antimalarial and antifungal activity [J]. *Phytochem Lett*, 2008, 1: 89-93.
- [7] Nissanka A P K, Karunaratne V, Bandara B M R, et al. Antimicrobial alkaloids from *Zanthoxylum tetraspermum* and *caudatum* [J]. *Phytochemistry*, 2001, 56: 857-861.
- [8] Zuo G Y, Meng F Y, Hao X Y, et al. Antibacterial alkaloids from *Chelidonium majus* Linn (Papaveraceae) against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2008, 11(4): 90-94.
- [9] Meng F, Zuo G, Hao X, et al. Antifungal activity of the benzo[c]phenanthridine alkaloids from *Chelidonium majus* Linn against resistant clinical yeast isolates [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 125: 494-496.
- [10] Ekkomba M L L, Okusa P N, Penge O, et al. Antibacterial, antifungal, antiparasitoid, and cytotoxic activities of *Albertia villosa* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2004, 93: 331-335.
- [11] Otshudi A L, Apers S, Pieters L, et al. Biologically active bisbenzylisoquinoline alkaloids from the root bark of *Epineurum villosum* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 102: 89-94.
- [12] Park K D, Lee J H, Kim S H, et al. Synthesis of 13-(substituted benzyl) berberine and berberrubine derivatives as antifungal agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16: 3913-3916.
- [13] Tiwari R K, Singh D, Singh J, et al. Synthesis, antibacterial activity and QSAR studies of 1,2-disubstituted-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines [J]. *Eur J Med Chem*, 2006, 41: 40-49.
- [14] Iwasa K, Moriyasu M, Tachibana Y, et al. Simple isoquinoline and benzylisoquinoline alkaloids as potential antimicrobial, antimalarial, cytotoxic, and anti-HIV agents [J]. *Bioorg Med Chem*, 2001, 9: 2871-2884.
- [15] 程轩轩,王冬梅,杨得坡. 异喹啉类生物碱的生物活性和构效关系研究进展[J]. 中草药, 2006, 37(12): 1900-1904.
- [16] Hoelzel S C S M, Vieira E R, Giacomelli S R, et al. An unusual quinolinone alkaloid from *Waltheria douradinha* [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66: 1163-1167.
- [17] Kataoka M, Hirata K, Kunikata T, et al. Antibacterial action of tryptanthrin and kaempferol, isolated from the indigo plant (*Polygonum tinctorium* Lour.), against *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils [J]. *J Gastroenterol*, 2001, 36: 5-9.
- [18] Abourriche A, Abboud Y, Maoufoud S, et al. Cynthichlorine: a bioactive alkaloid from the tunicate *Cynthia savignyi* [J]. *Il Farmaco*, 2003, 58: 1351-1354.
- [19] Yadav P P, Gupta P, Chaturvedi A K, et al. Synthesis of 4-hydroxy-1-methylindole and benzo[b]thiophen-4-ol based unnatural flavonoids as new class of antimicrobial agents [J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13: 1497-1505.
- [20] Bao B, Sun Q, Yao X, et al. Bisindole alkaloids of the Topsentin and Hamacanthin classes from a marine Sponge *Spongosorties* sp. [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70: 2-8.
- [21] Levy L M, Cabrera G M, Wright J E, et al. Indole alkaloids from a culture of the fungus *Aporpium caryae* [J]. *Phytochemistry*, 2000, 54: 941-943.
- [22] Subramaniam G, Ang K K H, Ng S, et al. A benzopyrrol-isoquinoline alkaloid from *Ficus fistulosa* [J]. *Phytochem Lett*, 2009, 2: 88-90.
- [23] Torres Y R, Berlinck R G S, Nascimento G G F, et al. Antibacterial activity against resistant bacteria and cytotoxicity of four alkaloid toxins isolated from the marine sponge *Arenosclera brasiliensis* [J]. *Toxicon*, 2002, 40: 885-891.
- [24] Atta-ur-Rahman, Nasreen A, Akhtar F, et al. Antifungal diterpenoid alkaloids from *Delphinium denudatum* [J]. *J Nat Prod*, 1997, 60: 472-474.
- [25] Zhou C X, Liu J Y, Ye W C, et al. Neoverataline A and B, two antifungal alkaloids with a novel carbon skeleton from *Veratrum taliense* [J]. *Tetrahedron*, 2003, 59: 5743-5747.
- [26] Atta-ur-Rahman, Noor-e-Ain F, Choudhary M I, et al. New steroidal alkaloids from *Buxus longifolia* [J]. *J Nat Prod*, 1997, 60: 976-981.
- [27] Atta-ur-Rahman, Choudhary M I, Maz S, et al. New steroidal alkaloids from the roots of *Buxus sempervirens* [J]. *J Nat Prod*, 1997, 60: 770-774.
- [28] Qureshi A, Colin P L, Faulkner D J. Microsclerodermins F-I, antitumor and antifungal cyclic peptides from the Lithistid Sponge *Microscleroderma* sp. [J]. *Tetrahedron*, 2000, 56: 3679-3685.
- [29] Watanabe R, Kita M, Uemura D. A novel dipeptide, N-γ-glutamyl boletine, and a cyclic iminium toxin from the mushroom *Tylopiulus* sp. (Boletaceae) [J]. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43: 6501-6504.
- [30] Morel A F, Araujo C A, Silva U F, et al. Antibacterial cyclopeptide alkaloids from the bark of *Condalia buxifolia* [J]. *Phytochemistry*, 2002, 61: 561-566.
- [31] 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.
- [32] Dunbar D C, Rimoldi J M, Clark A M, et al. Anti-cryptococcal and nitric oxide synthase inhibitory imidazole alkaloids from the Calcareous Sponge *Leucetta cf chagosensis* [J]. *Tetrahedron*, 2000, 56: 8795-8798.
- [33] Tsuchida T, Iinuma H, Kinoshita N, et al. Azicemicins A and B, a new antimicrobial agent produced by *Amycolatopsis* I. Taxonomy, fermentation, isolation, characterization and biological activities [J]. *J Antibiotics*, 1995, 48(3): 217-221.
- [34] O'Donnell G, Gibbons S. Antibacterial activity of two canthin-6-one alkaloids from *Allium neapolitanum* [J]. *Phytother Res*, 2007, 21: 653-657.
- [35] Ferreira M E, Nakayama H, Arias A R, et al. Effects of canthin-6-one alkaloids from *Zanthoxylum chiloperone* on *Trypanosoma cruzi*-infected mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 109: 258-263.

- [36] Hua H, Peng J, Fronczek F R, *et al.* Crystallographic and NMR studies of antiinfective tricyclic guanidine alkaloids from the sponge *Monanchora unguifera* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12: 6461-6464.
- [37] Lindsay B S, Christiansen H C, Copp B R. Structural studies of cytotoxic marine alkaloids: synthesis of novel ring-E analogues of ascididemin and their *in vitro* and *in vivo* biological evaluation [J]. *Tetrahedron*, 2000, 56: 497-505.
- [38] Tabopda T K, Ngoupayo J, Liu J, *et al.* Bioactive aristolactams from *Piper umbellatum* [J]. *Phytochemistry*, 2008, 69: 1726-1731.
- [39] 许 晏, 王 松, 朱 明, 等. 去氢骆驼蓬碱体外杀菌作用的研究 [J]. *新疆医科大学学报*, 2003, 26(3): 252-253.
- [40] Arnone A, Bava A, Fronza G, *et al.* Convavine, and unusual diterpenic alkaloid produced by the fungus *Clitocybe concave* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, 46: 8037-8039.

天然抗肿瘤药物研究进展

张 靖^{1,2}, 杨 柳², 高文远²

(1. 中国医学科学院 北京协和医学院 药物研究所, 北京 100050; 2. 天津大学 药物科学与技术学院, 天津 300072)

摘 要:天然药物在抗肿瘤药物的研究中占有相当大的比例。天然药物除通过抑制增殖或诱导凋亡等直接作用于肿瘤细胞外, 还通过免疫调节、抑制转移等间接调节诱导肿瘤细胞死亡。对近几年来广泛研究的天然抗肿瘤药物按照作用方式进行分类, 具有直接杀伤作用的天然药物主要介绍 DNA 拓扑异构酶抑制剂、蛋白激酶 C 抑制剂、细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂、端粒酶抑制剂、微管抑制剂、DNA 干扰剂等; 间接调节作用的天然药物则主要对免疫调节剂、抑制转移剂进行总结。

关键词:天然药物; 抗肿瘤; 拓扑异构酶; 免疫调节剂

中图分类号:R284 **文献标识码:**A **文章编号:**0253-2670(2010)06-附1014-07

Advances in studies on natural antitumor drugs

ZHANG Jing^{1,2}, YANG Liu², GAO Wen-yuan²

(1. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China; 2. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Key words: natural drugs; antitumor; topoisomerase; immunomodulator

随着生命科学研究的飞速发展, 人们对肿瘤机制的研究不断深入, 肿瘤细胞内信号转导、细胞周期调控、细胞凋亡、血管生成以及细胞转移、浸润等各种基本过程正在被逐步阐明, 许多抗肿瘤药物随之研发, 其中对天然药物的研究占有相当大的比例。这些天然药物除通过抑制增殖或诱导凋亡等直接杀伤外, 还通过免疫调节、抑制转移等间接调节作用于肿瘤细胞。本文按照药物的作用方式对近几年来广泛研究的天然抗肿瘤药物进行总结。

1 直接杀伤作用的天然药物

1.1 DNA 拓扑异构酶抑制剂: DNA 拓扑异构酶作为一种重要核酶, 在 DNA 复制、转录及染色体解离等方面起着非常重要的作用。根据其对于 DNA 作用方式的不同, 分为 DNA 拓扑异构酶 I 和 DNA 拓扑异构酶 II, 前者作用于 DNA 单链, 后者则是 DNA 双链。研究发现, 肿瘤细胞的拓扑异构酶活性往往高于正常体细胞。目前, DNA 拓扑异构酶抑制研究较多的是喜树碱 (camptothecin) 和鬼臼毒素 (podo-

phyllotoxin), 结构见图 1。

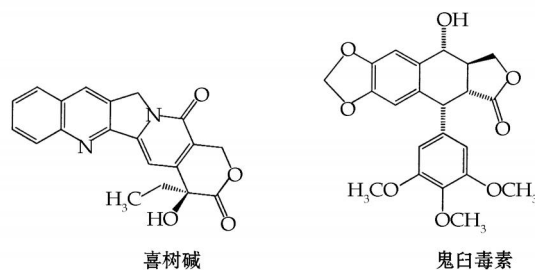


图 1 DNA 拓扑异构酶抑制剂

Fig. 1 DNA Topoisomerase inhibitors

喜树碱来源于珙桐科植物喜树 *Camptotheca acuminata* Decne., 是一种喹啉生物碱, 作用于 DNA 拓扑异构酶 II, 特异性地抑制 DNA 拓扑异构酶 II 的活性, 从而干扰 DNA 的结构和功能, 使 DNA 链断裂, 产生积聚, 以致癌细胞停止分裂而死亡。喜树碱属细胞周期非特异性药物, 抗癌谱广。20

收稿日期: 2010-01-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30873378)

作者简介: 张 靖 (1972—), 女, 吉林省长春人, 助理研究员, 在读博士, 主要从事新药科研工作及项目管理。

Tel: (010) 88225160 E-mail: jingzhang.2009@yahoo.com.cn

* 通讯作者 高文远 E-mail: pharmgao@tju.edu.cn