

• 综 述 •

鬼臼类植物化学成分和生物活性研究进展

孙彦君^{1,2}, 李占林², 陈虹³, 周巍², 华会明^{2*}

1. 河南中医学院药学院, 河南 郑州 450008

2. 沈阳药科大学 基于靶点的药物设计与研究教育部重点实验室, 辽宁 沈阳 110016

3. 武警医学院 生药教研室, 天津 300162

摘 要: 鬼臼类植物隶属于小檗科桃儿七属、山荷叶属、八角莲属及足叶草属4个属, 在我国已有悠久的药用历史。鬼臼类植物主要活性成分为木脂素类和黄酮类, 具有抗肿瘤、抗病毒、抗辐射、抗氧化等生物活性。就鬼臼类植物的化学成分及其生物活性的研究概况进行综述, 为鬼臼类植物的研究和开发提供参考。

关键词: 鬼臼类植物; 木脂素类; 黄酮类; 抗肿瘤; 抗病毒; 抗辐射

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2012)08-1626-09

Advances in studies on chemical constituents of podophyllum taxa and their bioactivities

SUN Yan-jun^{1,2}, LI Zhan-lin², CHEN Hong³, ZHOU Wei², HUA Hui-ming²

1. School of Pharmacy, Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China

2. Key Laboratory of Structure-Based Drug Design and Discovery, Ministry of Education, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

3. Pharmacognosy Division, Medical College of Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China

Key words: podophyllum taxa; lignans; flavonoids; antitumor; antiviral; radioprotection

鬼臼类植物隶属于小檗科, 包括八角莲属 *Dysosma* Woodson、足叶草(鬼臼)属 *Podophyllum* L.、桃儿七属 *Sinopodophyllum* Ying 和山荷叶属 *Diphylleia* Michx., 其中八角莲属和桃儿七属分别是 Woodson (1928) 和应俊生 (1979) 从足叶草属中分立出来的^[1-2]。桃儿七属植物有鬼臼 *Sinopodophyllum emodi* (Wall.) Ying (a); 鬼臼属植物有足叶草 *Podophyllum peltatum* L. (b); 八角莲属植物包括小八角莲 *Dysosma difformis* (Hemsl. et Wils.) T. H. Wang (c)、六角莲 *D. pleiantha* (Hance) Woods (d)、云南八角莲 *D. aurantiocaulis* (Hand.-Mazz.) Hu (e)、贵州八角莲 *D. majorensis* (Gagnep.) Ying (f)、八角莲 *D. versipellis* (Hance) M. Cheng (g)、八角莲变种 *D. versipellis* (Hance) M. Cheng var. *tomentosa* (h)、广西八角莲 *D.*

guangxiensis Y. S. Wang (i)、牯鳞八角莲 *D. furfuracea* Bao (j)、西藏八角莲 *D. tsayuensis* Ying (k)、川八角莲 *D. veitchii* (Hemsl. et Wils.) Fu (l); 山荷叶属植物包括南方山荷叶 *Diphylleia sinensis* Li (m)、东北山荷叶 *D. grayi* Fr. Schmidt (n)、美洲山荷叶 *D. cymosa* Michx. (o)。鬼臼类植物分布于东亚和北美, 我国为该种群植物的分布中心, 主要分布在甘肃、青海、西藏、陕西、四川等地。

鬼臼类植物是一类具有显著生物活性, 又具有悠久应用历史的药用植物。我国汉代的《神农本草经》^[3]中就有鬼臼的记载, 在以后的历代本草典籍中亦多记载。在我国, 鬼臼类植物主要用于治疗蛇咬伤、痈疽肿毒、跌打、风湿筋骨痛及气管炎等症^[4]。鬼臼类植物含有木脂素类、黄酮类、皂苷类、醌类、香豆素类等化合物, 其中1-苯基四氢萘丁内酯类木

收稿日期: 2012-04-30

基金项目: 河南中医学院博士科研启动基金 (BSJJ2011-13)

作者简介: 孙彦君 (1978—), 女, 讲师。Tel: (024)23986488 E-mail: sunyanjunily@126.com

*通讯作者 华会明 Tel: (024)23986465 E-mail: huimhua@163.com

脂素在该类植物中广泛存在。生物活性研究显示该类化合物具有抗肿瘤、抗病毒、杀虫等作用,已引起国内外学者的广泛重视。

1 化学成分

1.1 木脂素类化合物

木脂素类化合物是鬼臼类植物中见于文献报道最多的一类化合物。鬼臼毒素是鬼臼类植物中木脂素类化合物的代表,最早发现于美洲鬼臼(足叶草)中。自1942年,证实了鬼臼毒素对尖锐湿疣的治疗效果之后,其一直是治疗尖锐湿疣最有效的药物之一^[5]。由于鬼臼毒素导致严重的不良反应,如损伤正常细胞、引起胃肠不适等,其作为抗肿瘤药物,在使用上受到了很大的限制。从20世纪50年代开始,国外很多研究机构开始对鬼臼毒素进行了大量的结构改造研究,以期得到不良反应小,且能保留鬼臼毒素强抗肿瘤活性的化合物,其中以成功合成的依托泊苷(etoposide, VP-16, 图1)和替尼泊苷(teniposide, VM-26, 图1)为代表,广泛应用于临床,对乳腺癌、睾丸癌、小细胞肺癌、淋巴瘤、儿童白血病等多种癌症均有良好的治疗效果^[6]。虽然依托泊苷和替尼泊苷对多种癌症的治疗均有效,但仍有其局限性,如治疗效果不理想、水溶性差、易代谢失活、出现多药耐药性等^[5]。为了获得更优良的抗肿瘤药物,对鬼臼毒素的结构研究仍在不断的进行中。近几年某些活性比依托泊苷更强的鬼臼毒素衍生物相继被发现,如NK611、NPF、GL331、TOP53、TOP53、Azatoxin、Tafluposide等,作为抗肿瘤新药已进入临床研究^[5]。

截止目前从鬼臼类植物中共分离得到54个木脂素类化合物,其中以1-苯基四氢萘为主。鬼臼类

植物中木脂素类化合物的基本母核主要有7种结构类型(结构式见图2)^[1]: I类,1-苯基四氢萘丁内酯类(1~36); II类,1-苯基萘丁内酯类(37~40); III类,1-苯基二氢萘丁内酯类(41); IV类,1-苯基四氢萘丁酯类(42、43); V类,1-苯基萘丁酸醇醚类(44、45); VI类,二苄基取代的丁内酯类(46~48); VII类,四氢呋喃类(49~54)。木脂素类化合物分布见表1。

1.1.1 I类结构特征 6、7位有亚甲二氧基或羟基取代,3'、4'、5'位均有含氧取代,1-苯基多为 α -取向。根据2、3位及1-苯基立体结构构型不同,可将这类化合物进一步分为Ia、Ib、Ic、Id、Ie 5组。Ia: 1 α , 2 α , 3 β ; Ib: 1 α , 2 α , 3 α ; Ic: 1 α , 2 β , 3 β ; Id: 1 α , 2 β , 3 α ; Ie: 1 β , 2 β , 3 β 。截至目前,从鬼臼类植物中分离得到的化合物只有一种1-苯基为 β 取代(36)。

1.1.2 II类结构特征 ①6、7位或3'、4'位为亚甲二氧基或甲氧基取代;②由于萘环的平面结构,母核部分不存在异构体。

1.1.3 III类结构特征 ①6、7位为亚甲二氧基;②3'、4'、5'位为甲氧基取代;③2、3位为双键;④1-苯基为 α 取向。

1.1.4 IV类结构特征 ①D环内酯环开环;②6、7位为亚甲二氧基取代;③3'、4'、5'位为甲氧基取代。

1.1.5 V类结构特征 ①D环内酯环开环;②C环芳化;③A环开环,6、7位为甲氧基取代;④3'、4'位为亚甲二氧基取代。

1.1.6 VI类结构特征 C环开环形成 α , β 位有苄基取代的苄基丁内酯结构。

1.1.7 VII类结构特征 由苯丙素双分子缩合而形成四氢呋喃型木脂素和双四氢呋喃型木脂素,截止目前从鬼臼类植物中共分离得到5个四氢呋喃型木脂素(因氧原子连接位置的不同主要有2种:7-O-7'型和7-O-9'型)、1个双四氢呋喃型木脂素。

1.2 酚类化合物

目前从鬼臼类植物中共分离得到13个酚类成分^[20,32],这些化合物均来自桃儿七属植物鬼臼的根及根茎,分别为对羟基苯乙醇、苯乙醇-4-O- β -D-木糖基-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-葡萄糖苷、3,4-二羟基苯乙醇、junipetriolide A、junipetriolide B、对羟基苯甲醛、原儿茶酸、4-羟基-3-甲氧基苯乙酮、香草酸、香草酸-4-O- β -D-葡萄糖苷、ilexpubside A、2-(4'-羟基)-硝基乙烷、2-(4'-羟基)-硝基乙烷-4'-O- β -D-木糖基-

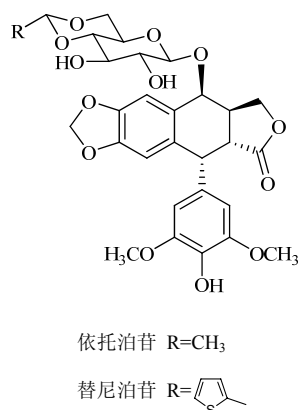


图1 依托泊苷和替尼泊苷的结构

Fig. 1 Structures of etoposide and teniposide

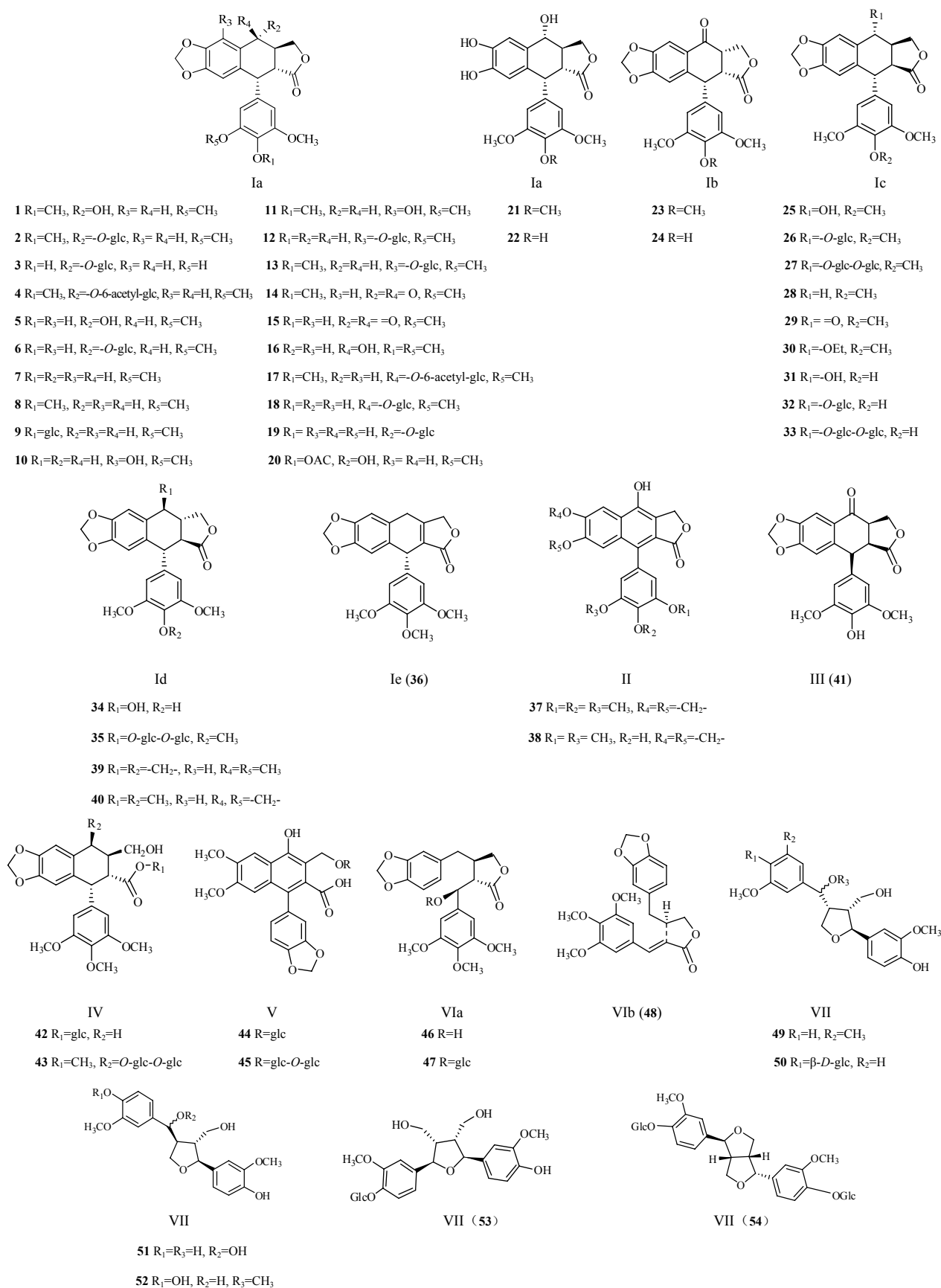


图2 鬼臼类植物中木脂素类化合物的结构

Fig. 2 Structures of lignans from podophyllum taxa

表1 鬼臼类植物中木脂素类化合物的分布
Table 1 Distribution of lignans in podophyllum taxa

编号	化合物名称	植物来源	文献
1	鬼臼毒素	a~o	7-13
2	鬼臼毒素-4- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	a、d、g、j、n	9,11,14
3	4',5'-去甲鬼臼毒素-4- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	a	15
4	桃儿七素 A	a	15
5	4'-去甲鬼臼毒素	a~g、k、n、o	8-10,12-14,16
6	4'-去甲鬼臼毒素-4- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	a、d、g、m、n	9-10,14
7	4'-去甲-去氧鬼臼毒素	a、b、d、e、g、n、o	8-9,12,14
8	去氧鬼臼毒素	a、b、d、g、k~m、j	7-11,13,16-17
9	4'-去甲-去氧鬼臼毒素-4'- <i>O</i> -葡萄糖苷	o	9
10	α -足叶草素	b、g、n、o	8-9
11	β -足叶草素	b、g、k、l、n、o	8-10,13
12	α -足叶草素-5- <i>O</i> -葡萄糖苷	b、g、n、o	9
13	β -足叶草素-5- <i>O</i> -葡萄糖苷	b、g、n、o	9
14	鬼臼毒酮	a、b、d~h、k、m、n	8-10,12-13
15	4'-去甲鬼臼毒酮	a、b、d、f、g、n	8-9,13
16	表鬼臼毒素	a	18
17	表鬼臼毒素-4- <i>O</i> - <i>D</i> -6"-乙酰基-葡萄糖苷	a	19
18	4'-去甲-表鬼臼毒素-4- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	a	20
19	3',4'-二去甲表鬼臼毒素-4- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	a	21
20	4-乙酰基-4-去甲鬼臼毒素	a	22
21	6,7-去亚甲二氧基鬼臼毒素	a	22
22	6,7-去亚甲二氧基-4-去甲鬼臼毒素	a	22
23	异苦鬼臼毒酮	a、b、d、e、k、m、h、f	8-10,12-13
24	4'-去甲异苦鬼臼毒酮	a、b、d	8-9
25	苦鬼臼毒素	a、d~f、h、k、m	10,12-14
26	苦鬼臼毒素-4- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	a、m、j	7,10-11
27	苦鬼臼毒素-4- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖基-(1 $\rightarrow$ 6)- β - <i>D</i> -葡萄糖苷	a	7
28	去氧苦鬼臼毒素	b	23
29	苦鬼臼毒酮	a、d~f	12-13,24
30	4-乙氧基苦鬼臼毒醚	a、m	17,25
31	4'-去甲苦鬼臼毒素	a	14
32	4'-去甲苦鬼臼毒素-4- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	a	14
33	桃儿七素 B	a	21
34	4'-去甲-异鬼臼毒素	h	26
35	异鬼臼毒素-4- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖基-(1 $\rightarrow$ 6)- β - <i>D</i> -葡萄糖苷	a	14
36	1 β , 2 β , 3 β , 4'-去甲苦鬼臼毒酮	a	1
37	去氢鬼臼毒素	a、d~f、h、k、m	7,10,12-13,27

续表 1

编号	化合物名称	植物来源	文 献
38	4'-去甲-去氢鬼臼毒素	a、d	24,27
39	山荷叶素	a、d~f、k、m、n、o	9-10,12-13,20
40	isodiphyllin	o	9
41	β -脱水鬼臼苦素	m	28
42	deoxypicropodophyllin acid-1- β -D-glucopyranosyl ester	b	1
43	methyl epipodophyllate-4-O- β -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-glucopyranoside	a	20
44	山荷叶葡萄糖苷	n、o	9
45	山荷叶二葡萄糖苷	n	9
46	普多脂素	a	29
47	普多脂素苷	a	7
48	anhydropodorhizol	a	29
49	(-)-tanegool-7'-methyl ether	a	30
50	lanicepside A	a	30
51	dysosmarol	d、g	31
52	(+)-7'-甲氧基落叶松树脂醇	a	30
53	桃儿七素 C	a	30
54	表松脂素-4, 4'-二-O- β -D-葡萄糖苷	a	30

(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-葡萄糖苷。

1.3 黄酮类化合物

目前从鬼臼类植物中分离得到 13 个黄酮类化合物,其常见取代基有羟基、异戊烯基、吡喃环等,包括金丝桃苷(hyperoside)、紫云英苷(astragaloside)^[13]、异槲皮苷(isoquercitrin)^[16]、柠檬酚(citrusinol)^[33]、槲皮苷(quercitroside)^[33]、8-异戊烯基山柰酚(8-prenylkaempferol)^[34]、8, 2'-二异戊烯基-槲皮素-3-甲醚(8, 2'-diprenylquercetin-3-methyl ether)^[35]、芦丁(rutin)、山柰酚(kaempferol)、槲皮素(quercetin)、山柰酚-3-O-芸香苷(kaempferol-3-O-rutinoside)、杨梅素-3', 4'-二甲醚(myricetin-3', 4'-dimethyl ether)、3-O-甲基-槲皮素(3-O-methyl-quercetin)^[36]。

1.4 醌类化合物

从鬼臼类植物中共分离得到 4 个蒽醌类成分,这些蒽醌类化合物均来自八角莲属植物,分别是大黄素甲醚(physcion)、八角莲蒽醌(dysoanthraquinone)、2-去甲基八角莲蒽醌(2-demethyl-dysoanthraquinone)、八角莲酮醇(dysosmajol)。其中八角莲蒽醌和 2-去甲基八角莲蒽醌是 1989 年我国学者从贵州八角莲中首次得到的,大黄素甲醚

和八角莲蒽醌在贵州八角莲、云南八角莲、六角莲中均有分布^[12-13]。

1.5 多糖

李志孝等^[37]对从鬼臼根得到的具有抗肿瘤活性的多糖 S-180 的分离纯化及其化学结构进行了研究。其是由单一葡萄糖残基构成的葡聚糖,相对分子质量约为 1.6×10^4 。经酸全水解、甲基化反应、高碘酸氧化、Smith 降解、KI-I₂ 反应、IR、¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 分析,证明其化学结构为 1, 4-葡萄糖残基为主链,并在 6-O 位有侧链的葡聚糖。帅学宏等^[38]用热水抽提及醇沉法纯化鬼臼多糖(PEP),采用纸色谱法和红外光谱对 PEP 的组成进行研究,证明其含有葡萄糖、果糖、甘露糖和阿拉伯糖,红外光谱扫描表现出一般多糖类物质的特征吸收峰。栗克喜等^[39]将鬼臼经乙醚脱脂后用热水抽提,将蛋白酶法和 Seavage 法相结合除去蛋白质,乙醇分级沉淀,经柱色谱纯化得到 2 种多糖组分 EPS-A 和 EPS-B。经分析该 2 种多糖均为单一组分,用分子筛色谱法测定 EPS-A 和 EPS-B 的相对分子质量分别为 1.5×10^4 和 1.75×10^5 。纸色谱和气相色谱分析得知, EPS-B 含有木糖、阿拉伯糖、鼠李糖、葡

葡萄糖、甘露糖和半乳糖,其摩尔比为 0.37:2.20:0.57:9.83:10:3.42,而 EPS-A 中仅含葡萄糖。

1.6 其他类

鬼臼类植物中还含有皂苷内酯、鞣质、香豆素、有机酸、挥发油、 β -谷甾醇、胡萝卜苷、正十六烷酸^[27]、软脂酸^[40]、葡萄糖、蔗糖^[41]、 β -葡萄糖苷酶^[42]、氨基酸、微量元素等^[13]。

2 生物活性

2.1 抗肿瘤作用

自 20 世纪 40 年代末起,国外学者^[5]开始对鬼臼毒素等木脂素类化合物的抗肿瘤作用展开研究工作,发现鬼臼毒素对动物移植性肿瘤如对小鼠肉瘤-37 和小鼠乳腺癌,有很强的抑制作用,但由于毒性太大,在使用上受到了很大的限制。从 20 世纪 50 年代开始,通过对鬼臼毒素进行结构改造,寻找高效低毒的抗肿瘤新药一直是天然产物化学家研究的热点领域^[6]。鬼臼类植物抗肿瘤活性的物质基础是以芳基四氢萘内酯类木脂素为主。鬼臼毒素、去氧鬼臼毒素、小叶莲提取物、桃儿七提取物(乙醇)、砒鳞八角莲提取物对小鼠移植性肝癌(HepA)、艾氏腹水癌(EAC)有一定的抑制作用,且乙醇提取物对小鼠移植性肝癌的抑制作用明显好于单体化合物^[43-44]。桃儿七提取物通过增加 p21^{WAF1/CIP1} 蛋白表达及降低 PCNA 蛋白表达而抑制人乳腺癌细胞 MCF-7 的增殖,并下调 Bcl-2 蛋白表达和上调 c-Myc 蛋白表达来促进 MCF-7 细胞凋亡^[44]。4'-demethylpicropodophyllotoxin-4-O- β -D-glucopyranoside 对几种肿瘤细胞黑人妇女宫颈癌细胞 HeLa、人鼻咽癌细胞 CNE、人神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y、人肺癌细胞 A-549、鼠肉瘤细胞 S-180、人红白血病细胞 K562 均显示出很强的抑制活性^[21,45],并能够使 p53 蛋白表达保持持续增长,及提高相关基因 bax 和 bcl-2 表达率^[46]。鬼臼毒酮、4'-去甲基鬼臼毒酮、苦鬼臼毒素和 4'-去甲鬼臼毒素都有强烈的抑制 P388 淋巴白血病细胞的作用^[12,47]。鬼臼根及根茎的乙醇提取物对体外培养的人红白血病 K562 细胞、小鼠白血病 L1210 及 L7712 细胞均有一定的杀伤作用^[48]。

孙彦君等^[22,30]从桃儿七中分离得到了 17 个芳基萘类木脂素类化合物和 5 个四氢呋喃型木脂素,并测试了这些化合物对 HeLa 和 KB 细胞系的细胞毒活性。结果表明:对于四氢呋喃型木脂素类化合物,(-)-tanegool-7'-methyl ether 是第一个报道的具有细胞毒活性的 8.8'-trans、7.O.9'型四氢呋喃木脂

素,并且活性强于阳性药 VP-16。首次发现四氢呋喃环的立体构型是四氢呋喃型木脂素具有细胞毒活性的决定因素。对于芳基萘内酯类木脂素,活性测试结果与以往文献报道不同,与 4 位没有取代基的芳基萘内酯类木脂素相比,在此位置有羟基和葡萄糖基取代的类似物对 HeLa 和 KB 细胞系的细胞毒活性明显增强。

近年来从小叶莲中分离得到的异戊烯基取代的黄酮类化合物具有明显的细胞毒活性,如 8,2'-二异戊烯基-槲皮素-3-甲醚对 MDA-231、T47D 乳腺癌细胞系具有较强的细胞毒活性^[35]。鬼臼多糖对小鼠腹水肝癌细胞生长有一定的抑制作用^[39]。

2.2 抗菌消炎作用

Rahman 等^[24]研究表明 4'-去甲-去氢鬼臼毒素和苦鬼臼毒酮对絮状表皮癣菌、新月湾孢菌、稻球黑孢、犬小孢子菌、波伊德氏霉杆真菌、白腐菌有较强的抑制作用,其中苦鬼臼毒酮对喙状德雷克斯莱霉菌也有一定的抑制作用。有研究报道^[49]山柰酚对金黄色葡萄球菌及伤寒、绿脓、痢疾等杆菌均有抑制作用;金丝桃苷有明显的抗炎作用,大鼠植入羊毛球后,每天 ip 20 mg/kg 金丝桃苷,连续 7 d,可显著抑制炎症过程。美洲鬼臼提取物在低剂量时对中性粒细胞代谢的激活有促进作用,在高剂量时有抑制作用^[19]。鬼臼类植物中含有 20 种常见氨基酸和 α -氨基丁酸,可分解肝脏毒素或充当伪神经递质(天冬氨酸、谷氨酸),对肝硬化和重症肝炎诱发的神经症状疗效好^[50]。从该类植物中分离得到的黄酮类成分还用于治疗气管炎。

2.3 抗病毒作用

体外抗病毒实验表明八角莲水溶液中含有的单体化合物如山柰酚、苦鬼臼毒素对 CBV、I 型单纯疱疹病毒(HSV-1)均有抑制作用,异槲皮苷对 HSV-1 病毒有抑制作用,其中苦鬼臼毒素抗 HSV-1 的 CPEI₅₀ 为 0.5 mg/L,是有效的抗 DNA 病毒单体^[16]。研究表明八角莲治疗乙型脑炎有降低病死率和减轻脑组织病理损害的效果,其机制可能是抗病毒和免疫调节作用,对此还有待进一步研究^[51]。张敏等^[52]初步观察了 5 种鬼臼类植物(八角莲、砒鳞八角莲、川八角莲、桃儿七和南方山荷叶)的根茎的甲醇及二氯甲烷提取物抗单纯疱疹病毒的作用,结果显示水溶性提取物中除川八角莲外,其余 4 种对单纯疱疹病毒皆有较好的抑制作用,而脂溶性提取物除八角莲外,均因药物本身毒性太大而未显示抑制作用。

鬼臼毒素对麻疹病毒和HSV-1的复制具有较强的抑制作用, β -足叶草素和去氧鬼臼毒素在测试浓度下无活性^[53]。鬼臼树脂能够有效地治疗与HIV相关的口腔白斑病^[54]。

2.4 抗辐射作用

鬼臼类植物的抗辐射作用是近几年研究发现的, 活性部位是水溶性组分。但具体是哪一类或哪几种成分在起作用尚待进一步揭示。桃儿七水提物可增加空肠内活的隐窝细胞数量, 有效地减少凋亡小体产生的几率, 阻止其细胞分裂, 从而有助于抵抗克隆原细胞辐射的危害, 进一步研究桃儿七水提物对细胞周期调节因子如 bcl-2、TGF- β 、Cyclin-E 等的影响将是非常有意义的^[55]。以小鼠腹膜巨噬细胞和质粒 DNA 为模型, 鬼臼根茎萃取物在金属离子存在时, 可作为助氧化剂, 这与细胞毒作用有关; 在自由基存在时, 作为抗氧化剂, 这与抗辐射作用相关^[56]。因此, 鬼臼根茎萃取物具有抗辐射作用还是细胞毒作用取决于介质中存在自由基还是金属离子。桃儿七水提物能够提高肝脏内谷胱甘肽 S-转移酶和超氧化物歧化酶水平, 这种抗氧化防御作用在某种程度上解释了抗辐射作用^[28]。辐射会引起产后小鼠张耳的延迟, 桃儿七水提物会减缓这种生理变化^[57]。桃儿七水提物还能明显改善辐射引起的精子损伤, 增加雄性大鼠睾丸的质量, 增加充质小管、休眠初级精母细胞及正常精子的数量, 减少不正常精子的数量, 提高干细胞存活指数^[57]。桃儿七提取物通过调节与凋亡相关的蛋白表达而起到抗辐射作用^[58], 能够增加内源性脾集落生成单位, 减少碱性光环分析(AHA)晕轮直径, 抑制辐射引起的脂肪降解^[59]。

2.5 抗氧化作用

鬼臼多糖能显著降低免疫抑制小鼠脾脏中黄嘌呤氧化酶(XOD)、髓过氧化物酶(MPO)的活性; 对脾脏一氧化氮合成酶(NOS)活性无显著影响, 但400 mg/kg 鬼臼多糖可降低小鼠脾脏诱导型 NOS 活性, 提示鬼臼多糖可通过降低免疫抑制小鼠体内自由基的产生而起到抗氧化作用^[60]。应用体外化学模拟系统, 探讨了鬼臼多糖体外抗氧化作用, 鬼臼多糖能清除 Fenton 反应产生的 $\cdot\text{OH}$, 抑制联苯三酚自氧化, 并能清除经酵母多糖诱导脾细胞产生的 H_2O_2 , 提示鬼臼多糖在体外具有一定的抗氧化作用^[61]。

2.6 杀虫作用

目前对鬼臼类木脂素的杀虫活性报道还不多,

其杀虫作用主要表现在以下3方面: 1) 去氧鬼臼毒素对德国小蠊、淡色库蚊表现较强的延迟杀虫活性; 2) 去氧鬼臼毒素的杀虫活性强于传统杀虫剂, 如硼酸饵料; 3) 鬼臼毒素和去氧鬼臼毒素抑制幼虫的蛹化和成虫的产生^[62]。 α -Apopiporopodophyllotoxin、去氧鬼臼毒素、鬼臼毒素对菜青虫、小菜虫均有很强的拒食和毒杀活性^[63]。去氧鬼臼毒素、apopicro-podophyllotoxin、鬼臼毒素、4'-去甲鬼臼毒素对分月扇舟蛾均有一定的拒食、毒杀和生长抑制活性^[64]。

2.7 抑制植物生长的作用

Arimoto 等^[65]考察了去氧鬼臼毒素、去氧苦鬼臼毒素、普多脂素、4'-去甲-去氧鬼臼毒素、鬼臼毒素等单体化合物对植物根生长的影响, 结果表明除了去氧苦鬼臼毒素外均对植物生长有一定的抑制作用, 其抑制强弱与亚甲二氧基的存在与否和内酯环的构型密切相关。

2.8 毒性

美洲鬼臼具有神经毒性^[66]、血液毒性^[67], 能够改变肝脏内脂肪的组成, 使小肠上皮内层和输精管萎缩, 去除胰腺细胞颗粒, 这些组织病变与临床症状相一致, 如肝功能异常、厌食、恶心、呕吐、腹痛腹泻, 这与抑制蛋白质合成和有丝分裂过程有关^[68]。

3 结语

鬼臼类植物作为传统药物, 在东亚及北美地区应用广泛, 因此对该类植物的化学成分及生物活性的研究已引起人们的广泛关注。其特征成分以鬼臼毒素为代表的芳基萘类木脂素, 其中1位苯基上的含氧取代基为3', 4', 5'-三甲氧基或3', 5'-二甲氧基-4'-羟基2种形式。Zhao 等^[15]于2011年首次发现了天然来源的具有4', 5'-二羟基-3'-甲氧基-苯基四氢萘内酯类木脂素。Sun 等^[22]于2011年首次发现了天然来源的A环开环型芳基萘内酯类木脂素, 为芳基萘类木脂素的研究增添了新的内容; 并且首次发现桃儿七属中四氢呋喃型木脂素的存在^[30]。近年来又发现鬼臼类植物具有新的生物活性, 如抗辐射, 开拓了鬼臼类植物的临床应用。而在抗肿瘤方面, 发现鬼臼类植物木脂素类、异戊烯基取代的黄酮类及鬼臼多糖均有一定的抗肿瘤活性, 探讨这些化合物的构效关系及作用机制, 为新型抗肿瘤药物的开发提供理论依据。

鬼臼类植物含有多种活性成分, 生物活性广泛, 可用于药品、植物农药的开发, 具有广阔的应用前景。然而从目前的研究现状看, 还存在以下主要问

题: (1) 除了桃儿七属植物鬼臼外, 鬼臼类植物的化学成分的研究还不够系统和深入; (2) 由于严重的滥采乱挖, 鬼臼类植物资源十分紧张, 为了保证药用资源的可持续利用, 应发展人工栽培或组织培养。通过化学成分和生物活性的进一步研究, 为鬼臼类植物的深层次开发奠定基础。

参考文献

- [1] 廖矛川. 鬼臼类植物化学系统学和资源利用研究 [D]. 北京: 中国医学科学院协和医科大学, 1995.
- [2] 陈毓亨. 我国鬼臼类植物资源的研究 [J]. 药学报, 1979, 14(2): 101-106.
- [3] 清·顾重光. 神农本草经 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1955.
- [4] 江苏新医学院. 中药大辞典 [M]. 上海: 上海人民出版社, 1975.
- [5] Liu Y Q, Yang L, Tian X. Podophyllotoxin: current perspectives [J]. *Curr Bioact Compd*, 2007, 3(1): 37-66.
- [6] Wang L, Yang F Y, Yang X C, *et al.* Synthesis and biological evaluation of new 4 β -anilino-4'-O-demethyl-4-desoxypodophyllotoxin derivatives as potential antitumor agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2011, 46(1): 285-286.
- [7] Zhao C Q, Nagatsu A, Hatano K, *et al.* New lignan glycosides from Chinese medicinal plant, *Sinopodophyllum emodi* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2003, 51(3): 255-261.
- [8] Jackson D E, Dewick P M. Aryltetralin lignans from *Podophyllum hexandrum* and *Podophyllum peltatum* [J]. *Phytochemistry*, 1984, 23(5): 1147-1152.
- [9] Broomhead A J, Dewick P M. Tumour-inhibitory aryltetralin ligans in *Podophyllum versipelle*, *Diphylleia cymosa*, and *Diphylleia grayi* [J]. *Phytochemistry*, 1990, 29(12): 3831-3837.
- [10] 廖矛川, 王有为, 屠治本, 等. 西藏八角莲的化学成分研究 [J]. 武汉植物学研究, 2002, 20(1): 71-74.
- [11] 尚明英, 蔡少青, 李 萍, 等. 砒鳞八角莲的化学成分研究 [J]. 中草药, 2000, 31(6): 412-414.
- [12] 殷梦龙, 陈仲良. 云南八角莲和广西八角莲的化学成分 [J]. 中国中药杂志, 1989, 14(7): 420-421.
- [13] 吕 敏, 苏艳芳, 郭增军, 等. 八角莲属化学成分及生物活性研究概况 [J]. 西北药学杂志, 2007, 22(3): 152-153.
- [14] Zhao C Q, Huang J, Nagatsu A, *et al.* Two new podophyllotoxin glycosides from *Sinopodophyllum emodi* (Wall.) Ying [J]. *Chem Pharm Bull*, 2001, 49(6): 773-775.
- [15] Zhao C Q, Zhu Y Y, Chen S Y, *et al.* Lignan glucoside from *Sinopodophyllum emodi* and its cytotoxic activity [J]. *Chin Chem Lett*, 2011, 22(2): 181-184.
- [16] 姚莉韵, 王丽平. 八角莲水溶性有效成分的分离与抗病毒活性的测定 [J]. 上海第二医科大学学报, 1999, 19(3): 234-237.
- [17] Dewick P M, Jackson D E. Cytotoxic lignans from *Podophyllum*, and the nomenclature of aryltetralin lignans [J]. *Phytochemistry*, 1981, 20(9): 2277-2280.
- [18] 谢小敏, 罗厚蔚, 丹羽正武. 4'-去甲苦鬼臼毒酮的化学结构研究 [J]. 中国药科大学学报, 2000, 31(3): 174-176.
- [19] Chirumbolo S, Conforti A, Lussignoli S, *et al.* Effects of *Podophyllum peltatum* compounds in various preparations and dilutions on human neutrophil functions *in vitro* [J]. *Br Homeopath J*, 1997, 86(1): 16-26.
- [20] Zhao C Q, Cao W, Nagatsu A, *et al.* Three new glycosides from *Sinopodophyllum emodi* (Wall.) Ying [J]. *Chem Pharm Bull*, 2001, 49(11): 1474-1476.
- [21] 张培楠. 秦岭产两种民间药用植物的化学成分 [D]. 西安: 西北大学, 2004.
- [22] Sun Y J, Li Z L, Chen H, *et al.* Three new cytotoxic aryltetralin lignans from *Sinopodophyllum emodi* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(12): 3794-3797.
- [23] 姚莉韵, 王丽平. 八角莲水溶性有效成分的分离与抗病毒活性的测定 [J]. 上海第二医科大学学报, 1999, 19(3): 234-237.
- [24] Rahman A U, Ashraf M, Choudhary M I, *et al.* Antifungal aryltetralin lignans from leaves of *Podophyllum hexandrum* [J]. *Phytochemistry*, 1995, 40(2): 427-431.
- [25] 马 辰, 杨峻山, 罗淑荣. 山荷叶中木脂素成分的研究 [J]. 药学报, 1993, 29(9): 690-694.
- [26] Yu P Z, Wang L P, Chen Z N. A new podophyllotoxin-type lignan from *Dysosma versipellis* var. *tomentosa* [J]. *J Nat Prod*, 1991, 54(5): 1422-1424.
- [27] 时岩鹏, 韦兴光, 姚庆强. 六角莲化学成分的研究 [J]. 中草药, 2005, 36(4): 484-486.
- [28] Mittal A, Pathania V, Agrawala P K, *et al.* Influence of *Podophyllum hexandrum* on endogenous antioxidant defence system in mice: possible role in radioprotection [J]. *J Ethnopharmacol*, 2001, 76(4): 253-262.
- [29] Kamil W M, Dewick P M. Biosynthesis of *Podophyllum* lignans. Part 4. Biosynthetic relationship of aryltetralin lactone lignans to dibenzylbutyrolactone lignans [J]. *Phytochemistry*, 1986, 25(9): 2093-2102.
- [30] Sun Y J, Li Z L, Chen H, *et al.* Four new cytotoxic tetrahydrofuranoid lignans from *Sinopodophyllum emodi* [J]. *Planta Med*, 2012, 78(5): 480-484.
- [31] Zhou Y, Jiang S Y, Ding L S, *et al.* Chemical fingerprinting of medicinal plants "Guijiu" by LC-ESI multiple-stage MS [J]. *Chromatographia*, 2008, 68(11): 781-789.
- [32] 孙彦君, 周 巍, 陈 虹, 等. 桃儿七中酚类成分研究 [J]. 中草药, 2012, 43(2): 226-229.
- [33] Zhao C Q, Huang J, Chao W, *et al.* Flavonoids from *Sinopodophyllum emodi* (Wall.) Ying [J]. *Nat Med*, 2001, 55(3): 152.
- [34] 尚明英, 李 军, 蔡少青, 等. 藏药小叶联的化学成分研究 [J]. 中草药, 2000, 31(8): 569-571.
- [35] Kong Y, Xiao J J, Meng S C, *et al.* A new cytotoxic

- flavonoid from the fruit of *Sinopodophyllum hexandrum* [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(5): 367-370.
- [36] 孙彦君, 周巍, 陈虹, 等. 桃儿七中黄酮类成分的分离与鉴定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2012, 29(3): 185-189.
- [37] 李志孝, 刘方明, 孟延发, 等. 鬼臼葡聚糖的化学结构 [J]. 化学学报, 1996, 54(10): 1037-1040.
- [38] 帅学宏, 胡庭俊, 孟聚诚, 等. 鬼臼多糖的分离纯化及药理学活性 [J]. 中兽医医药杂志, 2006, 25(2): 19-21.
- [39] 栗克喜, 李志孝, 孟延发, 等. 鬼臼多糖的分离纯化及其抗肿瘤活性 [J]. 天然产物研究与开发, 2006, 13(3): 23-25.
- [40] 王丽平, 姚莉韵, 张芳华. 八角莲及其注射液中氨基酸成份的研究 [J]. 天津药学, 1994, 6(2): 8-11.
- [41] 蒋子华, 陈泗英. 川八角莲的化学成分 [J]. 云南植物研究, 1989, 11(4): 479-481.
- [42] Dayan F E, Kuhajek J M, Canel C, et al. *Podophyllum peltatum* possesses a β -glucosidase with high substrate specificity for the aryltetralin lignan podophyllotoxin [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1646(12): 157-163.
- [43] 尚明英, 徐珞珊, 李萍. 鬼臼类中药及其木脂素类成分的药效学研究 [J]. 中草药, 2002, 33(8): 722-724.
- [44] 李国元. 桃儿七根醇提物对人乳腺癌细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 中国新药杂志, 2006, 15(13): 1064-1067.
- [45] Qi Y L, Liao F, Zhao C Q, et al. Cytotoxicity, apoptosis induction, and mitotic arrest by a novel podophyllotoxin glucoside, 4DPG, in tumor cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 26(8): 1000-1008.
- [46] Zhang Q Y, Jiang M, Zhao C Q, et al. Apoptosis induced by one new podophyllotoxin glucoside in human carcinoma cells [J]. *Toxicology*, 2005, 212(5): 46-53.
- [47] 殷梦龙, 陈仲良, 顾泽圣. 贵州八角莲有效成分分离鉴定 [J]. 植物学报, 1990, 32(1): 45-48.
- [48] 王达伟, 郭夫心, 马学敏. 桃儿七的抗肿瘤作用 [J]. 中药材, 1997, 20(11): 571-573.
- [49] 叶耀辉, 黄慧莲, 刘红. 珍稀濒危药用植物八角莲属的研究进展 [J]. 江西中医学院学报, 2005, 17(5): 55-57.
- [50] 肖昌钱. 桃儿七化学成分和鬼臼毒素类成分的资源初步研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2007.
- [51] 陆志檬, 徐斌, 丁长因. 八角莲治疗乙型肝炎的动物实验 [J]. 上海第二医科大学学报, 1992, 12(4): 308-311.
- [52] 张敏, 施大文. 八角莲类中药抗单纯疱疹病毒作用的初步研究 [J]. 中药材, 1995, 18(6): 306-307.
- [53] Bedows E, Hatfield G M. An investigation of the antiviral activity of *Podophyllum peltatum* [J]. *J Nat Prod*, 1982, 45(6): 725-729.
- [54] Gowdey G, Lee R K, Carpenter W M. Treatment of HIV-related hairy leukoplakia with podophyllum resin 25% solution [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1995, 79(1): 64-67.
- [55] Salin C A, Samanta N, Goel H C. Protection of mouse jejunum against lethal irradiation by *Podophyllum hexandrum* [J]. *Phytomedicine*, 2001, 8(6): 413-422.
- [56] Shukla S K, Chaudhary P, Kumar I P, et al. Cytotoxic and radioprotective effects of *Podophyllum hexandrum* [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2006, 22(1): 113-120.
- [57] Goel H C, Sajikumar S, Shaarma A. Effects of *Podophyllum hexandrum* on radiation induced delay of postnatal appearance of reflexes and physiological markers in rats irradiated in utero [J]. *Phytomedicine*, 2002, 9(5): 447-454.
- [58] Kumar R, Singh P K, Arora R, et al. Radioprotection by *Podophyllum hexandrum* in the liver of mice: A mechanistic approach [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2005, 20(3): 326-334.
- [59] Lata M, Prasad J, Singh S, et al. Whole body protection against lethal ionizing radiation in mice by REC-2001: A semi-purified fraction of *Podophyllum hexandrum* [J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(5): 47-55.
- [60] 陈昊然, 胡庭俊, 程富胜, 等. 鬼臼多糖对免疫功能低下小鼠自由基产生酶活性的影响 [J]. 动物医学进展, 2005, 26(8): 41-44.
- [61] 程富胜, 胡庭俊, 陈昊然, 等. 体外化学模拟系统中鬼臼多糖抗氧化作用的研究 [J]. 动物医学进展, 2005, 26(5): 89-91.
- [62] Inamori Y, Kubo M, Tsujibo H, et al. The biological activities of podophyllotoxin compounds [J]. *Chem Pharm Bull*, 1986, 32(9): 3928-3932.
- [63] 高蓉, 田喧, 张兴. 3种鬼臼毒类物质杀虫活性测试 [J]. 西北农林科技大学学报: 自然科学版, 2001, 29(1): 71-74.
- [64] 高蓉, 狄旭东, 杨振德, 等. 4种鬼臼毒素类似物对分月扇舟蛾的生物活性研究 [J]. 农药, 2004, 43(9): 424-426.
- [65] Arimoto M, Matsuura S, Muro C, et al. Inhibitory activity of podophyllotoxin and matairesinol-derivative lignans on the root growth of *Brassia campestris* [J]. *Biosci Biotech Biochem*, 1994, 58(1): 189-190.
- [66] Chang L W, Yang C M, Chen C F, et al. Experimental podophyllotoxin (Bajiaolian) poisoning: I Effects on the nervous system [J]. *Biomed Environ Sci*, 1992, 5(4): 283-292.
- [67] Gamelin L, Harry P, Gamelin E, et al. Podophyllotoxin kinetics in plasma by liquid chromatography [J]. *Toxicol Lett*, 1998, 95(Suppl 1): 73-74.
- [68] Chang L W, Yang C M, Chen C F, et al. Experimental podophyllotoxin (Bajiaolian) poisoning II. Effects on the liver, intestine, kidney, pancreas and testis [J]. *Biomed Environ Sci*, 1992, 5(4): 293-302.