

萍蓬草属植物中生物碱成分和药理作用研究进展

周小力, 张吉发, 黄 帅, 周先礼*

西南交通大学生命科学与工程学院, 四川 成都 610031

摘 要: 萍蓬草属 *Nuphar* Smith. 植物广泛分布于亚洲、欧洲及美洲大陆, 其主要药效成分为倍半萜类生物碱, 具有抑制肿瘤转移、免疫抑制、抗炎、抗菌等多种药理作用。综述萍蓬草属植物生物碱成分和药理作用的研究进展, 为深入研究萍蓬草属植物药用价值, 发掘其药用潜力提供参考。

关键词: 萍蓬草属; 生物碱; 抗肿瘤; 转移; 免疫抑制; 抗炎

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2013)07 - 0910 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.07.026

Research progress in alkaloids in plants of *Nuphar* Smith and their pharmacological effects

ZHOU Xiao-li, ZHANG Ji-fa, HUANG Shuai, ZHOU Xian-li

School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China

Key words: *Nuphar* Smith; alkaloids; antitumor; metastasis; immunosuppression; anti-inflammation

莲科萍蓬草属 *Nuphar* Smith 为多年生水生草本植物, 全球有 25 种, 广泛分布于亚洲、欧洲及美洲大陆, 我国产 5 种, 分别为萍蓬草 *Nuphar pumilum* (Hoffm.) DC. Syst. 贵州萍蓬草 *N. bornetii* Lévl. et Vant.、中华萍蓬草 *N. sinensis* Hand. -Mazz.、欧亚萍蓬草 *N. luteum* (L.) J. E. Smith 和台湾萍蓬草 *N. shimadai* Hayata, 分布于浙江、贵州、江西、新疆、台湾等省^[1]。萍蓬草根及萍蓬草子甘、平, 无毒, 均可入药, 可用于治疗病后体弱、月经不调、刀伤等症^[2]。在日本, 该植物称为“Senkotsu (川骨)”, 民间用作退热剂、止痛剂、抗炎剂^[3]。近年来, 从萍蓬草属植物中发现多种单体成分, 其中含硫的二聚体倍半萜类生物碱具有显著的免疫抑制作用^[4]和肿瘤细胞转移抑制作用^[5]。本文综述了萍蓬草属植物生物碱成分和药理作用的研究进展, 为进一步开发利用萍蓬草属植物资源提供依据。

1 萍蓬草属植物中生物碱类化学成分

萍蓬草属植物的主要药效成分为生物碱, 归属于喹诺里西丁类或吡啶类^[6-8]。根据骨架碳原子的数目又可将萍蓬草生物碱分为 C₁₅、C₃₀ 两大类, 两类

结构特点都是在倍半萜骨架中含有 1 个或 2 个吡啶环。2009 年, Kogure 等^[9]分离得到了唯一没有吡啶环的萍蓬草生物碱 nupharic acid。迄今为止, 共分离鉴定萍蓬草类生物碱 57 个。

1.1 萍蓬草属植物中 C₁₅ 型生物碱

自 1879 年, Dragendorff 从欧亚萍蓬草中发现萍蓬草生物碱以来^[10], 萍蓬草属植物中已分离得到 C₁₅ 型倍半萜生物碱共 26 个 (表 1), 此类型生物碱最常见的是吡啶型倍半萜生物碱 (1~7) 和喹诺里西丁型倍半萜生物碱 (8~22)。此外, Valenta 等^[11]和 Maurer 等^[12]先后从欧亚河狸 *Castor fiber* L. 的气味腺中分离得到了化合物 8~13、25、26 等 8 个萍蓬草类生物碱, 这是因为河狸的食物来源为水生植物根茎。其中化合物 26 也是唯一含有吡啶基团的萍蓬草生物碱。除化合物 23、24 结构未见报道外, 其他化合物结构见图 1。

1.2 萍蓬草属植物中 C₃₀ 型生物碱

C₃₀ 型萍蓬草生物碱常指两个 C₁₅ 型萍蓬草生物碱通过硫聚合形成的二聚体倍半萜类生物碱。目前, 已从萍蓬草中分离得到了 C₃₀ 型萍蓬草生物碱 31 个

收稿日期: 2012-11-05

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (21142004, 31171695); 中央高校基本科研业务费专项资助 (SWJTU2010ZT09)

作者简介: 周小力 (1986—), 女, 在读硕士研究生, 主要从事天然产物中有效成分提取、分离及活性研究。E-mail: xiaopcc@163.com

*通信作者 周先礼 E-mail: xxbiochem@163.com

表1 萍蓬草属植物中 C₁₅ 型生物碱类化合物
Table 1 C₁₅ Alkaloids in plants of *Nuphar* Smith

序号	化合物名称	母核	文献	序号	化合物名称	母核	文献
1	nuphamine	A	13-14	14	萍蓬草碱 (nupharidine)	B	9, 22-23
2	3-epinuphamine	A	15-16	15	nupharolidine	B	24
3	anhydronupharamine	A	16-18	16	(-)-nupharolutine	B	25
4	(-)-nuphenine	A	16, 18	17	7-epinupharolutine	B	26
5	3-epinupharamine	C	16	18	7-表萍蓬草碱 [(+)-7-epinupharidine]	B	21
6	nupharamine	C	19	19	(+)-nupharopumiline	B	21
7	secodihydrocastoramine	C	20	20	nuphacristine	B	27
8	(-)-castoramine	B	11	21	nupharic acid	B	9
9	去氧萍蓬草碱 [(-)-deoxynupharidine]	B	12, 14	22	dehydrodeoxynupharidine	B	28
10	1-表去氧萍蓬草碱 [(-)-1-epideoxynupharidine]	B	12	23	nupharine	未知	10
11	(-)-isocastoramine	B	12	24	nympheine	未知	10
12	(-)-1- <i>epi</i> -7-epideoxynupharidine	B	12	25	(-)-7-demethydeoxynupharidine	B	12
13	7-表去氧萍蓬草碱 [(-)-7-epideoxynupharidine]	B	12, 21	26	5-(3-furyl)-8-methyloctahydroindolizine		12

(表 2), 其典型结构类型有 3 种, 分别为硫双萍蓬草碱型 (27~45)、硫双萍蓬亭碱 B 型 (46~51) 和新硫双萍蓬草碱型 (52~56)。除此之外, 1972 年, Lalondet 等^[29]发现唯一一个通过氧桥连接的二聚萍蓬草生物碱 (57)。C₃₀ 型的萍蓬草生物碱结构见图 2。

2 萍蓬草属植物中生物碱的药理作用

2.1 抗肿瘤作用

2003 年, Mastuda 等^[5]发现仅 6 位有 -OH 取代的含硫二聚倍半萜生物碱具有显著抑制 B16 黑色素瘤肿瘤细胞跨胶原纤维转移的作用, 体外实验中, 6-羟基硫双萍蓬草碱、6, 6'-二羟基硫双萍蓬草碱和 6-羟基硫萍蓬亭 B 对 B16 黑色素瘤 IC₅₀ 分别为 0.029、0.087 和 0.36 μmol/L; 体内实验中, 小鼠移植 B16 黑色素瘤细胞 10 d 后 ip 5 mg/kg 6-羟基硫双萍蓬草碱, 肿瘤细胞转移抑制率超过 90%。该课题组进一步研究发现^[45], 从萍蓬草根茎的甲醇提取物中得到的生物碱对人类白血病细胞 U937、鼠黑色素瘤细胞 B16F10、人体纤维原细胞 HT1080 显示出了细胞毒作用; 其中 6 位具有 -OH 的二聚倍半萜生物碱 6-羟基硫双萍蓬草碱、6, 6'-二羟基硫双萍蓬草碱和 6-羟基硫萍蓬亭 B 在浓度为 10 μmol/L 时, 对上述细胞具有明显的细胞毒活性, 但 6 位没有 -OH 的二聚倍半萜生物碱硫双萍蓬草碱、thionuphlutine B (46 的还原产物), 6'-羟基硫萍蓬亭 B、新硫双萍蓬草碱、thionuphlutine B β-sulfoxide、neothiobinu-

pharidine β-sulfoxide 与单体倍半萜生物碱萍蓬草碱、7-表去氧萍蓬草碱、nupharolutine 细胞毒活性较低。6-羟基硫双萍蓬草碱在浓度为 2.5~10 μmol/L 时, 作用于 U937 细胞 1 h 后, 可以观察到细胞凋亡, 说明其对肿瘤细胞具有显著的细胞毒活性。2009 年, Ozer 等^[46]研究发现含硫二聚体倍半萜萍蓬草碱混合物 (NUP) 能抑制核因子-κB (NF-κB) 调控的免疫反应和炎症反应, 有望成为治疗癌症和炎症等疾病的常规化疗敏化剂。

2.2 免疫抑制作用

1995 年, 章灵华等^[47]在研究去氧萍蓬碱 (DON) 体外对免疫功能影响的实验中发现, DON 能抑制刀豆蛋白 (ConA) 或脂多糖 (LPS) 致小鼠脾细胞的增殖反应, 也可抑制植物凝集素 (PHA) 或冻干葡萄球菌 A 蛋白菌体 (SAC) 致人体扁桃体淋巴细胞的增殖反应, 表明 DON 对机体的细胞免疫和体液免疫功能具有一定的抑制作用, 有望开发为器官移植、自身免疫和过敏性疾病方面的免疫抑制剂。1996 年, Yamahara 等^[48]首次发现含硫二聚倍半萜生物碱 6-羟基硫双萍蓬草碱、6, 6'-二羟基硫双萍蓬草碱和 6-羟基硫萍蓬亭 B 和 6'-羟基硫萍蓬亭 B 在浓度为 1 μmol/L 时能有效抑制小鼠脾细胞中羊红细胞抗体的形成, 且 6-羟基硫双萍蓬草碱、6-羟基硫萍蓬亭 B、6'-羟基硫萍蓬亭 B 无细胞毒作用, 6, 6'-二羟基硫双萍蓬草碱仅有轻微的细胞毒作用, 而硫双萍蓬草碱、thionuphlutine B、新硫双萍蓬草碱以及单倍半萜生

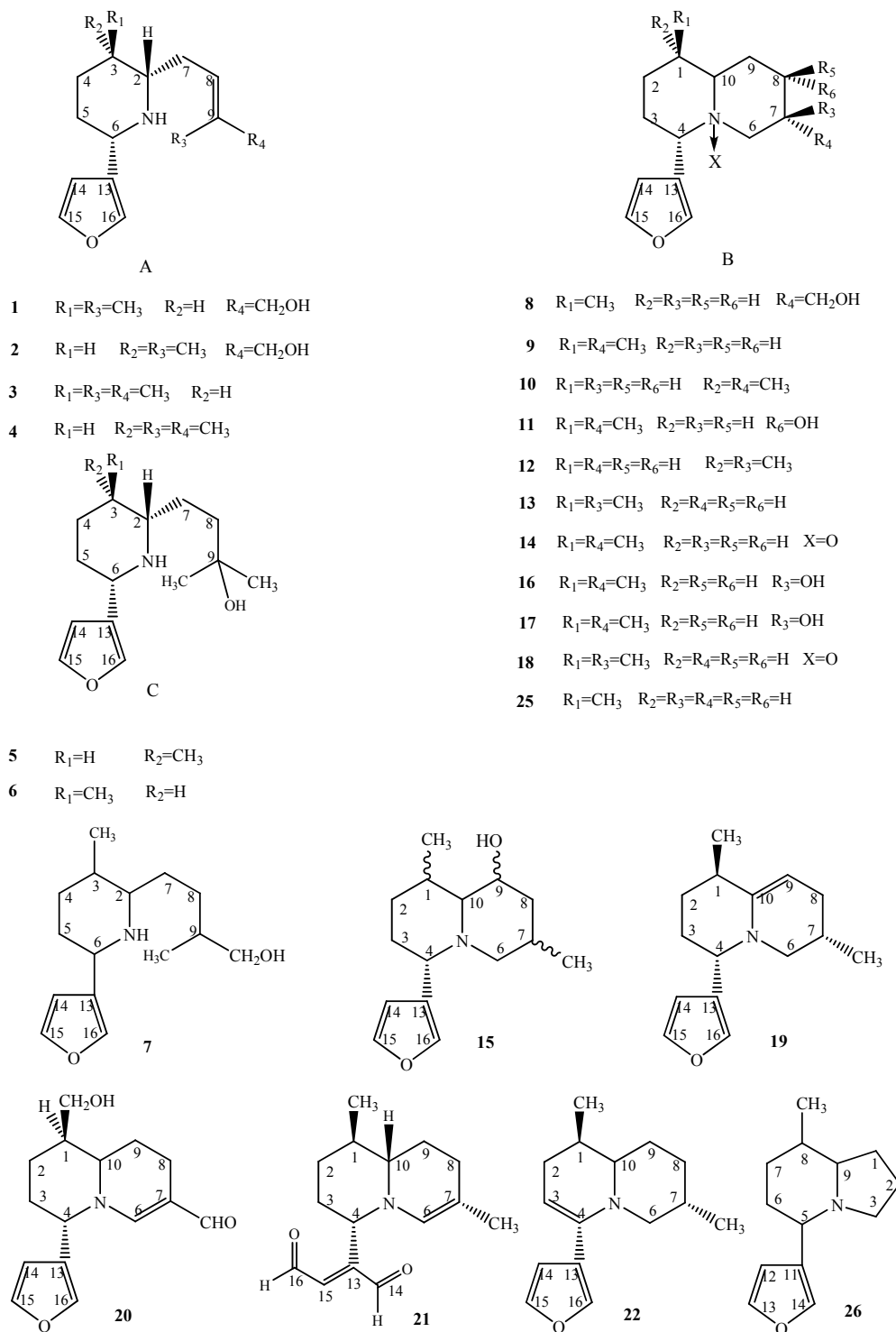


图1 萍蓬草属植物中C₁₅型生物碱的结构
Fig. 1 Structures of C₁₅ alkaloids in plants of *Nuphar Smith*

物碱类如萍蓬草碱、去氧萍蓬草碱、7-表去氧萍蓬草碱、nupharolutine 无此活性。并且指出6位取代羟基是其免疫抑制活性的必需基团，细胞毒活性又与羟基数目有关，细胞毒性随羟基数目的增多而加强。

2.3 抗炎作用

1988年，张凤鸾等^[49]发现小鼠 ip DON 10~20 mg/kg 时，能显著减弱醋酸所致炎性渗出作用，并减轻蛋清所致的踝关节肿胀程度，作用强度与地塞米松相似，用药 30 min 时作用最强，并可维持 5 h

表2 萍蓬草属植物中 C₃₀型生物碱类化合物
Table 2 C₃₀ Alkaloids in plants of *Nuphar Smith*

序号	化合物名称	母核	文献	序号	化合物名称	母核	文献
27	硫双萍蓬草碱 (thiobinupharidine)	D	30-32	42	anti-thiobinupharidine sulphoxide	D	3,40
28	6, 6'-二羟基硫双萍蓬草碱 (6, 6'-dihydroxythiobinupharidine)	D	33	43	nupharpumilamines A	D	41
29	6-羟基硫双萍蓬草碱 (6-hydroxythiobinupharidine)	D	32	44	nupharpumilamines C	D	41
30	thionupharodioline	D	34-35	45	nupharpumilamines D	D	41
31	ethoxythiobinupharidine	D	34-35	46	6-羟基硫萍蓬亭 B (6-hydroxythionupharidine B)	E	36
32	diethoxythiobinupharidine	D	34-35	47	6'-羟基硫萍蓬亭 B (6'-hydroxythionupharidine B)	E	3
33	6'-羟基硫双萍蓬草碱 (6'-hydroxythiobinupharidine)	D	36	48	thionupharidine B β-sulfoxide	E	3
34	6'- <i>epi</i> -hydroxythionupharidine	D	37	49	6, 6'-二羟基硫萍蓬亭 B (6, 6'-dihydroxythionupharidine B)	E	42
35	1-表-1'-表-硫双萍蓬草碱 (1- <i>epi</i> -1'- <i>epi</i> -thiobinupharidine)	D	38	50	syn-thionupharidine B sulfoxide	E	39
36	1-表硫双萍蓬草碱 (1- <i>epi</i> -thiobinupharidine)	D	38	51	nupharpumilamines B	E	41
37	1'-表硫双萍蓬草碱 (1'- <i>epi</i> -thiobinupharidine)	D	38	52	新硫双萍蓬草碱 (neothiobinupharidine)	F	31
38	syn-thiobinupharidine sulfoxide	D	3,39	53	neothiobinupharidine β-sulfoxide	F	43
39	syn-6-hydroxythiobinupharidine sulphoxide	D	40	54	6-hydroxyneothiobinupharidine	F	44
40	syn-6'-hydroxythiobinupharidine sulphoxide	D	40	55	6'-hydroxyneothiobinupharidine	F	44
41	syn-6, 6'-dihydroxythiobinupharidine sulphoxide	D	40	56	6, 6'-dihydroxyneothiobinupharidine	F	37
				57	6, 7β-oxidodeoxynupharidine		29

以上, 说明 DON 对实验性炎症有拮抗作用。随后, 章灵华等^[47]报道了 DON 对小鼠腹腔巨噬细胞 (MΦ) 有显著影响, 可浓度依赖性地抑制受 LPS 刺激后 MΦ 中白细胞介素-1 (IL-1)、肿瘤坏死因子 (TNF) 的合成和释放, 表明 DON 具有一定的抗炎作用。

2.4 镇痛作用

1988 年, 张凤鸾等^[49]首次发现从萍蓬草根茎提取的 DON 在 20 mg/kg 时, 能显著提高小鼠热板法及电刺激足趾法的痛阈, 还能降低醋酸引起的扭体反应发生率, 表明 DON 有一定的镇痛作用, 其强度较吗啡弱。

2.5 中枢抑制作用

Suzuki 等^[50]研究发现盐酸去氧萍蓬草碱 (DN) 对中枢神经表现出明显的抑制作用, iv DN 1~3 mg/kg 可使猫下丘脑外侧、海马体、中脑网状结构和大脑皮质的脑电图上出现类似睡眠的波形, 表现出镇静效应。这些自发性脑电活动可被盐酸麻黄碱抑制, 被盐酸妥拉苏林和盐酸氯乙双苄胺增强。以上结果表明, DN 对中枢神经系统有抑制作用, 且

此抑制作用与肾上腺素能神经原的参与有关。

2.6 抗菌作用

Cullen 等^[51]对 6, 6'-二羟基硫双萍蓬草碱进行体外实验表明, 当质量浓度为 100 μg/mL 时可抑制荚膜组织胞浆菌 *Histoplasma capsulatum* Darl 和皮炎芽生菌 *Blastomyces dermatitidis* Gilchrist 菌丝体的生长, 相同浓度下, 还可抑制石膏样小孢子菌 *Microsporum gypseum* Bodin、犬小孢子菌 *M. canis* Bodin、须发癣菌 *Trichophyton mentagrophytes* (Robin) Blanchard. 和断发癣菌 *T. tonsurans* Malmsten. 的增殖。

2.7 杀虫作用

Miyazawa 等^[52-53]研究发现 (-)-castoramine 对杀灭抗醋霉菌果蝇幼虫的活性较高, LC₅₀ 约为 1.00 μmol/mL, 与 (-)-nuphamine、(-)-7-epideoxynupharidine、(-)-nupharolutine 比较发现, 证实 C-7 位置上的甲基羟基是发挥杀虫作用的关键基团。但对于抗醋霉菌果蝇成虫, (-)-7-epideoxynupharidine 杀虫活性高于 (-)-castoramine 和 (-)-nupharolutine, LD₅₀ 约为 0.86 μg/只; (-)-nuphamine 杀虫活性较低,

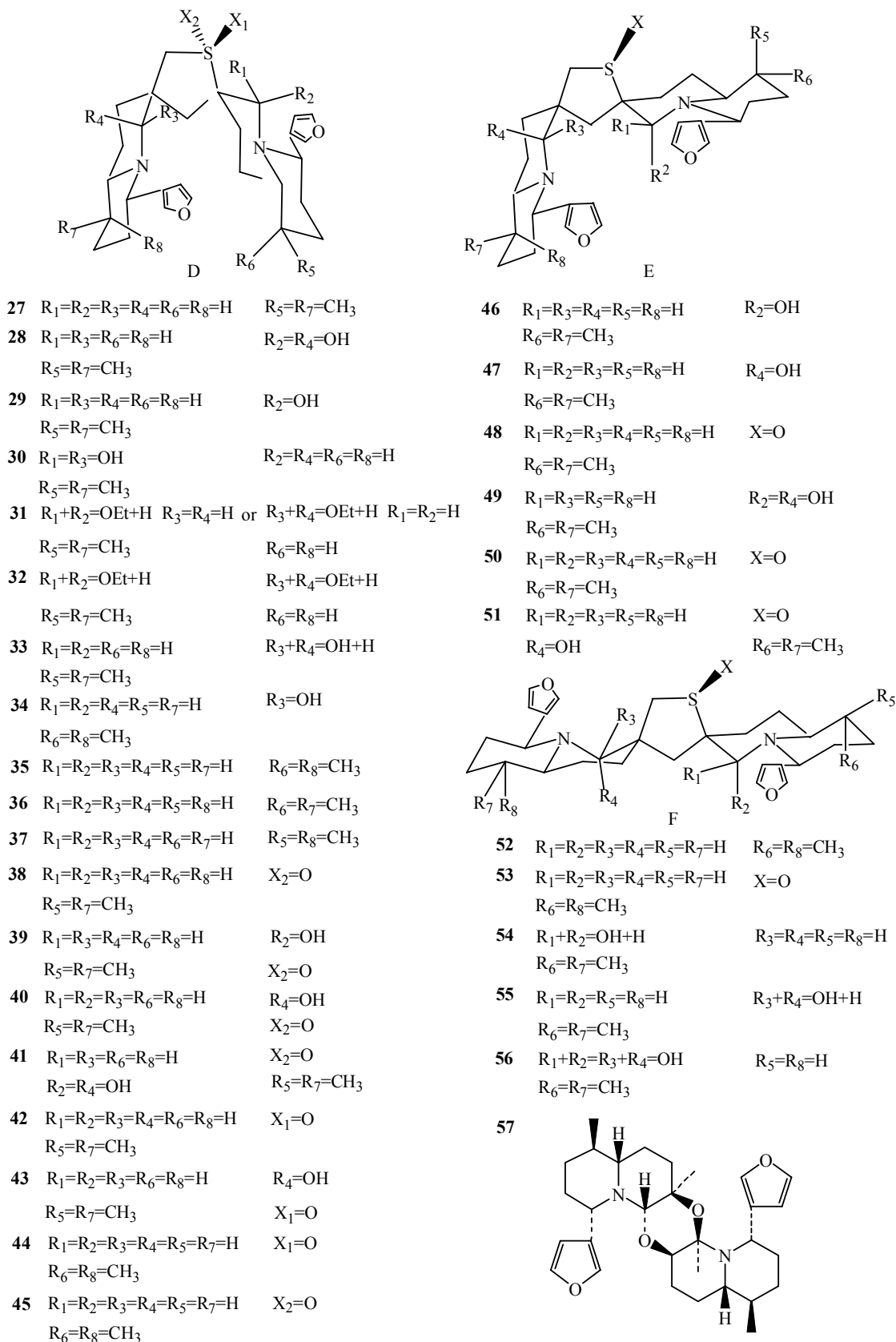


图 2 C₃₀型萍蓬草生物碱的结构

Fig. 2 Structures of C₃₀ alkaloids in plants of *Nuphar Smith*

故推断胡椒碱结构具有杀虫活性。El-On 等^[54]发现以6-羟基硫蒽萜亭B为主要活性成分的萍蓬草碱混合物能够显著抑制利什曼原虫前鞭毛体和无鞭毛体的生长,其IC₅₀约为2 μg/mL, ID₅₀约为0.65 μg/mL, LD₅₀约为2.1 μg/mL, 选择性治疗指数(STI)为3.23, 注射用药3 d内能完全杀灭细胞内寄生虫,并且能和巴龙霉素产生抗利什曼原虫活性的协同作用。Ozer 等^[55]研究发现以thionupharidine为主的含硫二聚萍蓬草碱(NUP)通过激活NF-κB因子,增加一氧化氮合酶(iNOS)水平,从而影响其抗利什曼原虫活性。

3 结语

萍蓬属植物在我国分布广泛,有极强的再生能力,具有丰富的药材资源。萍蓬草生物碱具有显著的抗肿瘤、免疫抑制、抗炎、抗菌、杀虫活性,特别是6位上含有羟基的含硫二聚倍半萜萍蓬草碱具有显著的免疫抑制和抗肿瘤细胞转移活性。在国外,对此类生物碱的研究从20世纪60年代开始,是一个活跃的研究领域,并且不断有新成分、新生物活性被发掘。在我国,目前仅有对去氧萍蓬草碱的免疫抑制和抗炎活性的报道,对萍蓬草属植物活性成分的研究还不够深入。因此,有必要对萍蓬草属植物化学成分及其活性进行深入研究,得到更多的单体化合物,确定构效关系,筛选得到活性更强的新药前体,为新药开发提供依据。

参考文献

[1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 (第二十七卷) [M]. 北京: 科学出版社, 1979.

[2] 彭海鹏. 萍蓬草的开发与利用 [J]. 中国野生植物资源, 1997, 16(3): 49.

[3] Yoshikawa M, Murakami T, Wakao S, et al. Crude drugs from aquatic plants. VI¹ On the alkaloid constituents of Chinese *Nupharis* rhizoma, The dried rhizoma of *Nuphar pumilum* (Timm.) Dc. (nymphaceae): Structures and rearrangement reaction of thiohemiaminal type Nuphar alkaloids [J]. *Heterocycles*, 1997, 45(9): 1815-1824.

[4] Matsuda H, Shimoda H, Yoshikawa M. Dimeric sesquiterpene thioalkaloids with potent immunosuppressive activity from the rhizome of *Nuphar pumilum*: Structural requirements of Nuphar alkaloids for immunosuppressive activity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2001, 9: 1031-1035.

[5] Matsuda H, Morikawa T, Yoshikawa M, et al. Potent anti-metastatic activity of dimeric sesquiterpene thio-

alkaloids from the rhizome of *Nuphar pumilum* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13: 4445-4449.

[6] Arata Y, Yasuda S, Yamanouchi K. Constituents of rhizoma *Nupharis*. XXV.¹⁾ Formation of dehydrodeoxynupharidine from nupharidine²⁾ [J]. *Chem Pharm Bull*, 1968, 16(10): 2074-2077.

[7] La Londe R T, Wong C F, Woolever J T, et al. Electron-impact mass spectrometry of Nuphar alkaloids [J]. *Org Mass Spectrom*, 1974, 9: 714-725.

[8] Itatani Y, Yasuda S, Hanaoka M, et al. Constituents of rhizoma *Nupharis*. XXVI. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectra of nupharamine, anhydronupharamine, nupharamine, and related compounds [J]. *Chem Pharm Bull*, 1976, 24(10): 2521-2524.

[9] Kogure N, Nozoe A, Kitajima M, et al. Nupharic acid, A new sesquiterpene alkaloid from *Nuphar japonicum* [J]. *Heterocycles*, 2009, 79: 1101-1105.

[10] Wróbel J T. *The Alkaloids* [M]. New York: Academic Press, 1967.

[11] Valenta Z, Khaleque A. The structure of castoramine [J]. *Tetrahedron Lett*, 1959, 12: 1-5.

[12] Maurer B, Ohloff G. Zur kenntnis der stickstoffhaltigen inhaltsstoffe von castoreum von *B. maurer* und *G. ohloff* [J]. *Helv Chim Acta*, 1976, 59: 1169.

[13] Arata Y, Ohashi T. Nupharamine: a new alkaloid of *Nuphar japonicum* DC. [J]. *Chem Pharm Bull*, 1965, 13: 392-393.

[14] Arata Y, Ohashi T. Constituents of rhizoma *Nupharis*. XXII*¹. Structure of nupharamine [J]. *Chem Pharm Bull*, 1965, 13(10): 1247-1251.

[15] Wong C F, LaLonde R T. The structure of 3-epinupharamine, a new alkaloid from *Nuphar luteum* Subsp *Variiegatum* [J]. *Phytochemistry*, 1970, 9: 1851-1854.

[16] Forrest T P, Ray S. Nuphar alkaloids: 3-epinpharamine [J]. *Can J Chem*, 1971, 49: 1774-1775.

[17] Arata Y, Ohashi T, Yonemitsu M, et al. Constituents of *Rhizoma Nupharis* XXIV*² Structure of a new alkaloid, anhydronupharamine [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1967, 87: 1094-1095.

[18] Barchet R, Forrest T P. Alkaloids of *Nuphar variegatum* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1965, 47: 4229-4232.

[19] Arata Y, Ohashi T. Studies on the constituents of rhizoma *Nupharis* XII. On its third alkaloid (nupharamine) [J]. *Chem Pharm Bull*, 1957, 77(7): 792-793.

[20] Khaleque A. Alkaloids of *Nuphar japonicum* (Waterlily). I. Isolation of new alkaloids from the roots [J]. *Bangladesh J Sci Ind Res*, 1974, 9: 82-84.

[21] Peura P, Lounasmaa M. Nupharopumiline, a new quinolizine alkaloid from *Nuphar pumila* [J].

- Phytochemistry*, 1977, 16: 1122-1123.
- [22] 有馬純三, 高橋武勇. カハホネ (*Nuphar japonicum*, DC.) のアルカロイド(第一報) [J]. 日本化学會誌, 1931, 52: 816-817.
- [23] Arata Y, Ohashi T. Constituents of rhizoma *Nupharis* X. Constitution of desoxynupharidine [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1957, 77(3): 236-237.
- [24] Wróbel J T, Iwanow A. Nupharolidine, a new alkaloid from *Nuphar luteum* [J]. *Rocz Chem*, 1969, 43, 997-1000.
- [25] Wróbel J T, Iwanow A. The structure of nupharolutine, an alkaloid of *Nuphar luteum* [J]. *Can J Chem*, 1972, 50: 1831-1837.
- [26] Lalonde R T, Donvitoa T N, Tsai A I M. ¹³C Chemical shifts of quinolizidines 2. ¹³C spectra of some *Nuphar* alkaloids [J]. *Can J Chem*, 1975, 53: 1714-1725.
- [27] Cybulski J, Babel K, Wojtasiewicz K, et al. Nuphacristine—an alkaloid from *Nuphar luteum* [J]. *Phytochemistry*, 1988, 27(10): 3339-3341.
- [28] Arata Y. Dehydrodeoxynupharidine: A new alkaloid of *Nuphar japonicum* DC. [J]. *Chem Pharm Bull*, 1964, 12(11): 1394-1395.
- [29] La Londe R T, Wong C F, Das K C. A dimer alkaloid of 6, 7β-oxidodeoxynupharidine [J]. *J Am Chem Soc*, 1972, 94(24): 8522-8527.
- [30] Achmatowicz O, Bellen Z. Alkaloids of *Nuphar luteum* (L.) Sm. II. isolation of alkaloids containing sulfur [J]. *Rocz Chem*, 1962, 36: 1815-1825.
- [31] Achmatowicz O, Wróbel J T. Alkaloids from *Nuphar luteum*. Part III. A new alkaloid neothiobinupharidine. Spectroscopic studies on the structure of thiobinupharidine and neothiobinupharidine [J]. *Tetrahedron Lett*, 1964, 2: 129-136.
- [32] La Londe R T, Wong C F, Das K C. Thiospiran, C₃₀, *Nuphar* alkaloids. Structure and evidence for intramolecular sulfur-immonium ion interactions¹ [J]. *J Am Chem Soc*, 1973, 95(19): 6342-6349.
- [33] Cullen W P, LaLonde R T, Wang C J, et al. Isolation and *in vitro* anti-fungal activity of 6, 6'-dihydroxythiobinupharidine [J]. *J Pharm Sci*, 1973, 62(5): 826-827.
- [34] Wróbel J T. *The Alkaloids* [M]. New York: Academic Press, 1977.
- [35] Wróbel J T, Iwanow A, Starzec W. et al. Alkaloids of *Nuphar luteum* structure of thiocarbinolamines [J]. *Bull Acad Pol Sci Ser Sci Chim*, 1973, 21: 551-554.
- [36] LaLonde R T, Wong C F, Das K C. New monohemiaminal derivatives of thiobinupharidine and thionupharlutine B. Role of circular dichroism and mass spectrometry in ascertaining the position of the hemiaminal function [J]. *J Org Chem*, 1974, 39(19): 2892-2897.
- [37] Wróbel J T, Iwanow A, Wojtasiewicz K. New hemiaminals from *Nuphar luteum*. 6, 6'-dihydroxyneothiobinupharidine and monohydroxyhemiaminals [J]. *Bull Acad Pol Sci Ser Sci Chim*. 1975, 23: 735-737.
- [38] La Londe R T, Wong C F. Thiobinupharidines epimeric at C-1 and C-1' [J]. *Can J Chem*, 1975, 53: 3545-3550.
- [39] Wróbel J T, Iwanow A, Wojtasiewicz K. New sulfoxides from *Nuphar luteum*. thiobinupharidine and thionupharlutine sulfoxides [J]. *Bull Acad Pol Sci Ser Sci Chim*, 1976, 24: 99-100.
- [40] Iwanow A, Wojtasiewicz K, Wróbel J T. Sulphoxides of thiobinupharidine thiohemiaminals from *nuphar lutea* [J]. *Phytochemistry*, 1986, 25(9): 2227-2231.
- [41] Yoshikawa M, Murakami T, Ishikado A, et al. Crude drugs from aquatic plants VII. ¹Four new thiaspirane sulfoxide type *Nuphar* alkaloids, nupharpumilamines A, B, C, and D, from chinese *Nupharis* rhizoma, The rhizoma of *Nuphar pumilum* (TIMM.) DC. (Nymphaeaceae) [J]. *Heterocycles*, 1997, 46: 301-308.
- [42] La Londe R T, Wong C F, Cullen W P. Two new alkaloids 6, 6'-dihydroxythionupharlutine-A and -B [J]. *Tetrahedron Lett*, 1970, 51: 4477-4480.
- [43] Wróbel J T, Iwanow A, Szychowski J, et al. Neothiobinupharidine sulfoxide, a new alkaloid of *Nuphar luteum* [J]. *Can J Chem*, 1972, 50: 1968-1971.
- [44] Wong C F, Lalonde R T. 6-and 6'-Hydroxyneothiobinupharidine monohe-miaminals from *Nuphar luteum* and their possible role in thiaspirane *Nuphar* alkaloid biogenesis [J]. *Experientia*, 1975, 31: 15-16.
- [45] Matsuda H, Yoshida K, Yoshikawa M, et al. *Nuphar* alkaloids with immediately apoptosis-inducing activity from *Nuphar pumilum* and their structural requirements for the activity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16: 1567-1573.
- [46] Ozer J, Eisner N, Ostrozhenkova E, et al. *Nuphar lutea* thioalkaloids inhibit the nuclear factor NF-κB pathway, potentiate apoptosis and are synergistic with cisplatin and etoposide [J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(19): 1860-1868.
- [47] 章灵华, 黄 艺, 钱玉昆, 等. 去氧萍蓬草碱在体外对免疫功能的影响 [J]. 中国医学科学院学报, 1995, 17(5): 343-348.
- [48] Yamahara J, Shimoda H, Yoshikawa M, et al. Potent immunosuppressive principles, dimeric sesquiterpene thioalkaloids, isolated from *Nupharis* rhizoma, The rhizoma of *Nuphar pumilum* (Nymphaeaceae): Structure requirement of *Nuphar*-alkaloid for immunosuppressive activity [J]. *Biol Pharm Bull*, 1996, 19(9):

- 1241-1243.
- [49] 张凤鸾, 苏志, 刘昭前, 等. 去氧萍蓬草碱的镇痛抗炎作用 [J]. 中国药理学通报, 1988, 4(1): 43-46.
- [50] Suzuki Y, Hagiwara Y, Taguchi K, *et al.* Actions of desoxynupharidine hydrochloride in the central nervous system of experimental animals (1) [J]. *Jpn J Pharmacol*, 1981, 31: 391-400.
- [51] Cullen W P, Lalonde R T, Wang C J, *et al.* Isolation and *in vitro* antifungal activity of 6, 6'-dihydroxythiobinupharidine [J]. *J Pharm Sci*, 1973, 62(5): 826-827.
- [52] Miyazawa M, Yoshio K, Ishikawa Y, *et al.* Insecticidal alkaloids against *Drosophila melanogaster* from *Nuphar japonicum* DC [J]. *J Agric Food Chem*, 1998, 46: 1059-1063.
- [53] 吴霞, 陈志萍. 由日本萍蓬草提取的抗醋霉菌果蝇的杀虫生物碱 [J]. 农药译丛, 1998, 26(6): 25-30.
- [54] El-On J, Ozer L, Gopas J, *et al.* *Nuphar lutea*: *In vitro* anti-leishmanial activity against *Leishmania major* promastigotes and amastigotes [J]. *Phytomedicine*, 2009, 16: 788-792.
- [55] Ozer L, El-On J, Gopas J, *et al.* *Leishmania major*: Anti-leishmanial activity of *Nuphar lutea* extract mediated by the activation of transcription factor NF- κ B [J]. *Exp Parasitol*, 2010, 126: 510-516.