

山竹的化学成分及其咕吨酮类化合物的药理作用研究进展

赵晓宇¹, 徐增¹, 蓝文健^{2,3}, 李厚金^{1*}

1. 中山大学化学与化学工程学院, 广东 广州 510275

2. 中山大学药学院, 广东 广州 510006

3. 广东省现代中药工程技术研究开发中心, 广东 广州 510006

摘要: 山竹是一种味美、营养和药用价值极高的水果。近年来, 对山竹的主要化学成分进行了系统研究, 发现其富含结构多样的多酚类化合物, 其中咕吨酮类化合物具有抗肿瘤、抗细菌、抗真菌、抗疟疾、抗病毒、酶抑制、清除自由基等多种药理活性。对山竹化学成分及其药理作用的研究进展进行了系统地综述。

关键词: 山竹; 多酚类化合物; 咕吨酮类化合物; 抗肿瘤; 抗菌

中图分类号: R282.71; O629.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)08-1052-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.08.026

Advances in studies on chemical constituents of *Garcinia mangostana* and bioactivities of xanthenones

ZHAO Xiao-yu¹, XU Zeng¹, LAN Wen-jian^{2,3}, LI Hou-jin¹

1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China

2. School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China

3. Guangdong Technology Research Center for Advanced Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China

Key words: *Garcinia mangostana* L.; polyphenols; xanthenones; antitumor; antibacteria

山竹 *Garcinia mangostana* L. 又名山竹子、莽吉柿、凤果, 为藤黄科藤黄属的一种种间杂交的异源多倍体果实, 是典型的热带水果^[1]。其原产于马来群岛, 现主要分布于泰国、越南、马来西亚、印尼、菲律宾等东南亚国家, 我国广东、福建、云南、台湾等省也有引种^[2]。山竹果壳黑红色, 较厚; 果肉雪白色。山竹果肉含有丰富的蛋白质、脂肪、维生素及矿物质元素, 素有“果后”之称。研究发现, 山竹中含有结构丰富的化合物, 且大部分具有良好的药理活性。本文对山竹主要化学成分及其药理作用研究进展进行综述。

1 化学成分

目前已从山竹中发现鉴定的化合物 83 个, 主要是多酚类化合物, 包括咕吨酮类、花色苷、酚酸类、聚合鞣质酸类等^[3-4]。从山竹中发现的咕吨酮类化合物有 61 个^[5-6], 咕吨酮的母核结构见图 1; 酚酸类主

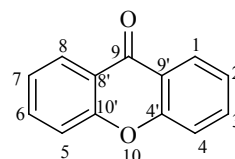


图 1 咕吨酮类化合物母核结构式

Fig. 1 Stem nucleus of xanthone

要是 对-羟基苯甲酸、间-羟基苯甲酸及其衍生物^[7]; 花色苷类化合物主要有花青素-3-槐糖苷、花青素-3-葡萄糖苷等^[8]; 聚合鞣质酸类化合物主要是阿福豆素、儿茶素以及培儿茶素等化合物的低聚物^[4]。山竹中的咕吨酮类结构新颖, 具有以下规律: (1) 咕吨酮类化合物母核上的取代基主要有: 3-甲基-2-丁烯基、羟基、甲氧基。C-1 位有羟基取代基的有 58 个化合物; 只在 C-2 位有 3-甲基-2-丁烯基取代基的有 50 个化合物, 只在 C-8 位有 3-甲基-2-丁烯基取代基

收稿日期: 2012-09-11

基金项目: 广东省中医药强省科研基金 (20111164); 广东省大学生创新实验项目基金 (1055812020)

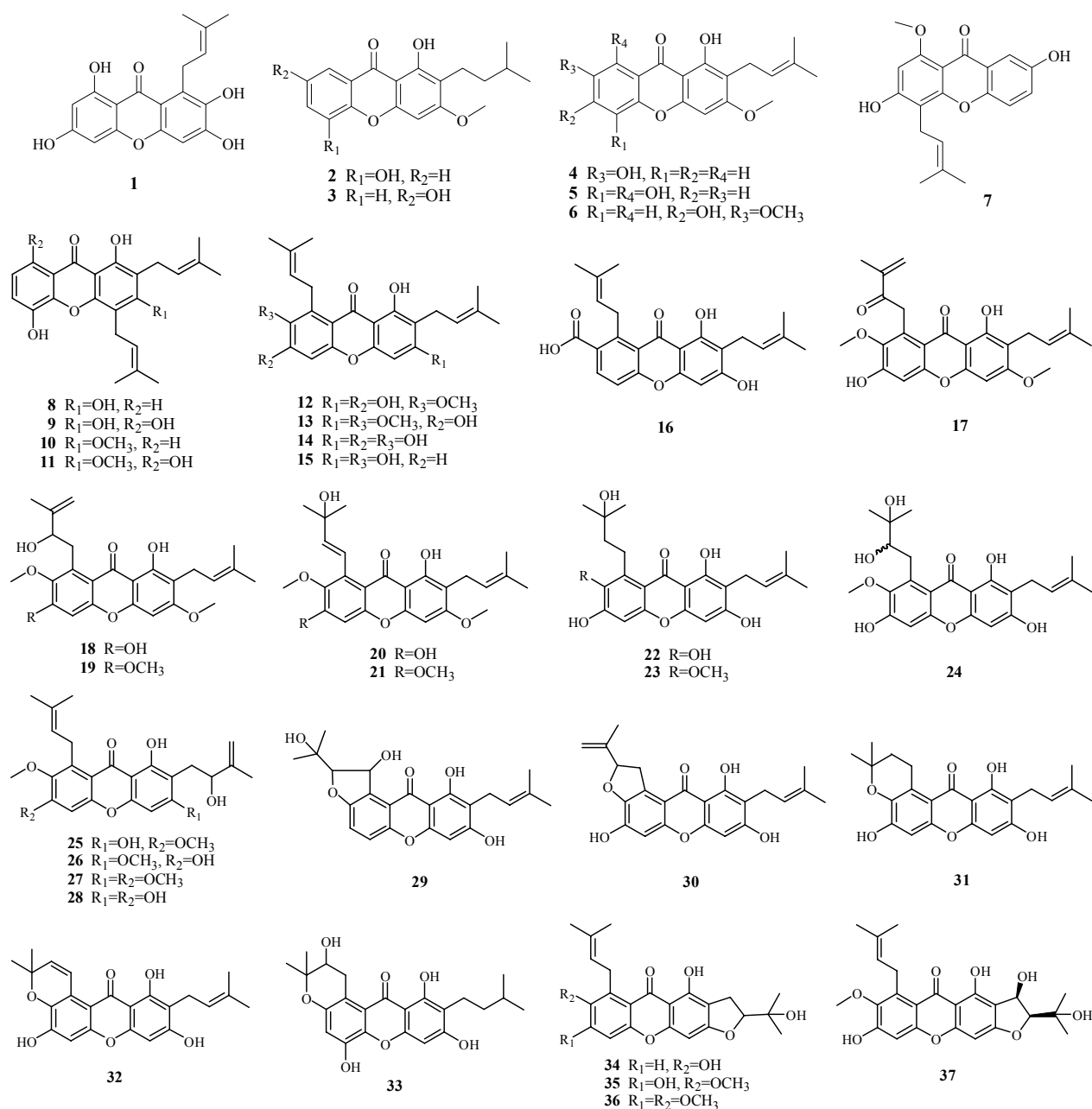
作者简介: 赵晓宇 (1991—), 主要研究领域为天然药物化学。E-mail: zhaoxiaoyu1991@163.com

*通信作者 李厚金 Tel: (020)84113698 E-mail: ceslhj@mail.sysu.edu.cn

的有 39 个化合物, 在 C-2 位和 C-8 位同时有 3-甲基-2-丁烯基取代基的有 6 个化合物; 只在 C-3 位有羟基取代基的有 32 个化合物, 只在 C-6 位有羟基取代基的有 25 个化合物, 在 C-3, 6 位同时有羟基取代基的有 11 个化合物。化合物中 3-甲基-2-丁烯基取代基最多有 3 个, 羟基取代基最多有 4 个。当分子中存在 2 个 3-甲基-2-丁烯基取代基时, 倾向于在 C-2, 8 位上; 若有 3 个 3-甲基-2-丁烯基取代基时, 则总是在 C-2, 5, 8 位上。(2) 除了化合物 **54**, 山竹其他咕吨酮类 C-4 位上没有取代基。(3) 若 3-甲基-2-丁烯基取代基的邻位存在羟基, 易于生成五元或六元环。从山竹中分离

得到的化合物结构及名称见图 2 和表 1。

咕吨酮是重要的活性物质, 其化学合成研究一直是热门^[51-53]。1941 年, Holleman A F 首先利用水杨酸苯酯合成了咕吨酮的母核^[54], 至今咕吨酮合成方法报道比较多, 然而, 由于母核上的取代位置不易于控制, 合成产率较低, 因此, 仍难以实现经济高效的工业化制备。咕吨酮的生物合成也有研究, 现在普遍认为, 聚乙酸类化合物, 如 2, 4, 6-三羟基苯甲酸和 3-羟基苯甲酸是其生源合成的前体^[55-56]。山竹中发现含有多个羟基苯甲酸类化合物, 这也进一步证实了咕吨酮生源合成途径。



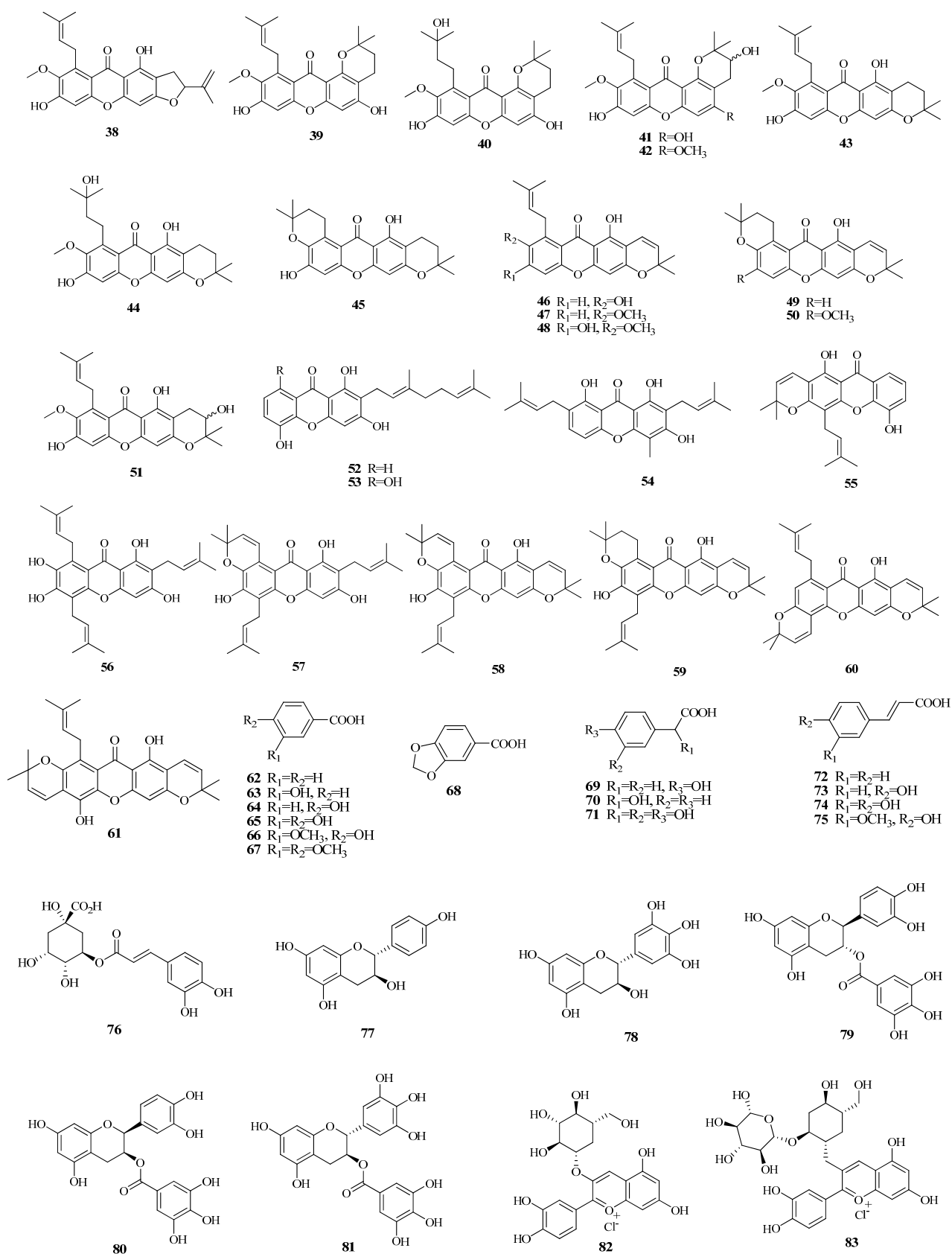


图2 山竹中分离得到的化合物结构式

Fig. 2 Structures of compounds isolated from *G. mangostana*

表1 山竹中分离得到的化合物
Table 1 Compounds isolated from *G. mangostana*

编号	化合物名称	分子式	来源	生物活性
1	2, 3, 6, 8-tetrahydroxy-1-isoprenylxanthone ^[9]	C ₁₈ H ₁₆ O ₆	全果	—
2	1, 5-dihydroxy-2-(3-methylbut-2-enyl)-3-methoxy-xanthone ^[10]	C ₁₉ H ₁₈ O ₅	果壳	—
3	1, 6-dihydroxy-3-methoxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-xanthone ^[11]	C ₁₉ H ₁₈ O ₅	叶子	—
4	1, 7-dihydroxy-2-(3-methylbut-2-enyl)-3-methoxy-xanthone ^[10]	C ₁₉ H ₁₈ O ₅	果壳	抗肿瘤 ^[12] 、抗细菌 ^[13]
5	1, 5, 8-trihydroxy-3-methoxy-2-(3-methylbut-2-enyl)-xanthone ^[11]	C ₁₉ H ₁₈ O ₆	叶子	—
6	1, 6-dihydroxy-3, 7-dimethoxy-2-(3-methylbut-2-enyl)-xanthone ^[14]	C ₂₀ H ₂₀ O ₆	心材、枝干	—
7	mangosharin ^[15]	C ₁₉ H ₁₈ O ₅	枝干	—
8	8-deoxygartanin ^[16]	C ₂₃ H ₂₄ O ₅	全果	α-葡萄糖苷酶抑制剂 ^[17] 、唾液酸苷酶抑制剂 ^[18] 、抗肿瘤 ^[19] 、抗疟疾 ^[20] 、抗细菌 ^[21] 、抗纤维化 ^[22]
9	gartanin ^[16]	C ₂₃ H ₂₄ O ₆	全果	抗细菌 ^[23] 、抗肿瘤 ^[24] 、α-葡萄糖苷酶抑制剂 ^[17] 、抗纤维化 ^[22] 、芳香酶抑制剂 ^[25] 、唾液酸苷酶抑制剂 ^[18] 、抗补体 ^[26]
10	cudraxanthone G ^[27]	C ₂₄ H ₂₆ O ₅	果壳	抗病毒 ^[28]
11	8-hydroxycudraxanthone ^[27]	C ₂₄ H ₂₆ O ₆	果壳	—
12	α-mangostin ^[29]	C ₂₄ H ₂₆ O ₆	果壳、全果、枝干或种子	抗真菌 ^[30] 、抗细菌 ^[31] 、抗肿瘤 ^[32] 、抗疟疾 ^[33] 、α-葡萄糖苷酶抑制剂 ^[17] 、唾液酸苷酶抑制剂 ^[18] 、芳香酶抑制剂 ^[25]
13	β-mangostin ^[29]	C ₂₅ H ₂₈ O ₆	果壳、全果或枝干	抗真菌 ^[34] 、抗肿瘤 ^[32] 、α-葡萄糖苷酶抑制剂 ^[17]
14	γ-mangostin ^[29]	C ₂₃ H ₂₄ O ₆	果壳、全果	抗真菌 ^[34] 、抗肿瘤 ^[32] 、α-葡萄糖苷酶抑制剂 ^[17] 、唾液酸苷酶抑制剂 ^[18] 、芳香酶抑制剂 ^[25]
15	1, 3, 7-trihydroxy-2, 8-di-(3-methylbut-2-enyl)-xanthone ^[35]	C ₂₃ H ₂₄ O ₅	全果	抗肿瘤 ^[36]
16	7-carboxy-1, 3-dihydroxy-2, 8-diisoprenylxanthone ^[36]	C ₂₄ H ₂₄ O ₆	果壳	—
17	1, 6-dihydroxy-3, 7-dimethoxy-2-(3-methylbut-2-enyl)-8-(2-oxo-3-methylbut-3-enyl)-xanthone ^[14]	C ₂₅ H ₂₆ O ₇	心材	—
18	1, 6-dihydroxy-8-(2-hydroxy-3-methylbut-3-enyl)-3, 7-dimethoxy-2-(3-methylbut-2-enyl)-xanthone ^[14]	C ₂₅ H ₂₈ O ₇	心材	—
19	1-hydroxy-8-(2-hydroxy-3-methylbut-3-enyl)-3, 6, 7-trimethoxy-2-(3-methylbut-2-enyl)-xanthone ^[14]	C ₂₆ H ₃₀ O ₇	心材	—
20	(16E)-1, 6-dihydroxy-8-(3-hydroxy-3-methylbut-1-enyl)-3, 7-dimethoxy-2-(3-methylbut-2-enyl)-anthone ^[14]	C ₂₅ H ₂₈ O ₇	心材	—

续表 1

编号	化合物名称	分子式	来源	生物活性
21	(16 <i>E</i>)-1-hydroxy-8-(3-hydroxy-3-methylbut-1-enyl)-3, 6, 7-trimethoxy-2-(3-methylbut-2-enyl)-xanthone ^[14]	C ₂₆ H ₃₀ O ₇	心材	—
22	garcinone C ^[37]	C ₂₃ H ₂₆ O ₇	全果	抗肿瘤 ^[24]
23	garcinone D ^[38]	C ₂₄ H ₂₈ O ₇	全果	唾液酸苷酶抑制剂 ^[18] 、 α -葡萄糖苷酶抑制剂 ^[17] 、抗菌 ^[39] 、抗肿瘤 ^[24] 、抗真菌 ^[34]
24	mangostenone E ^[24]	C ₂₄ H ₂₈ O ₈	全果	抗肿瘤 ^[24]
25	1, 3-dihydroxy-2-(2-hydroxy-3-methylbut-3-enyl)-6, 7-dimethoxy-8-(3-methylbut-2-enyl)-xanthone ^[14]	C ₂₅ H ₂₈ O ₇	心材	—
26	1, 6-dihydroxy-2-(2-hydroxy-3-methylbut-3-enyl)-3, 7-dimethoxy-8-(3-methylbut-2-enyl)-xanthone ^[14]	C ₂₅ H ₂₈ O ₇	心材	—
27	1-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-methylbut-3-enyl)-3, 6, 7-trimethoxy-8-(3-methylbut-2-enyl)-xanthone ^[14]	C ₂₆ H ₃₀ O ₇	心材	—
28	mangostenol ^[40]	C ₂₄ H ₂₆ O ₇	果壳	抗菌 ^[41]
29	1, 2-dihydro-1, 8, 10-trihydroxy-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-9-(3-methylbut-2-enyl)furo[3, 2-a]xanthen-11-one ^[35]	C ₂₃ H ₂₄ O ₇	全果	—
30	mangostenone G ^[18]	C ₂₃ H ₂₂ O ₆	果皮	唾液酸苷酶抑制剂 ^[18] 、 α -葡萄糖苷酶抑制剂 ^[17]
31	mangostenone D ^[24]	C ₂₃ H ₂₄ O ₆	全果	抗肿瘤 ^[24]
32	garcinone B ^[24]	C ₂₃ H ₂₂ O ₆	果壳	抗菌 ^[41] 、抗肿瘤 ^[24]
33	garcimangosone C ^[42]	C ₂₃ H ₂₆ O ₇	果壳	—
34	6-deoxy-7-demethylmangostanin ^[35]	C ₂₃ H ₂₄ O ₆	全果	—
35	mangostanin ^[14]	C ₂₄ H ₂₆ O ₇	果壳	抗肿瘤 ^[6,24] 、抗菌 ^[23]
36	6- <i>O</i> -methylmangostanin ^[9]	C ₂₅ H ₂₈ O ₇	全果	—
37	mangostenone C ^[24]	C ₂₄ H ₂₆ O ₈	全果	抗肿瘤 ^[24]
38	mangostenone F ^[18]	C ₂₄ H ₂₄ O ₆	果皮	唾液酸苷酶抑制剂 ^[18] 、 α -葡萄糖苷酶抑制剂 ^[17]
39	1-isomangostin ^[29]	C ₂₄ H ₂₆ O ₆	果壳	抗菌 ^[23] 、抗纤维化 ^[22] 、抗补体 ^[26]
40	1-isomangostin hydrate ^[29]	C ₂₄ H ₂₈ O ₇	果壳	—
41	11-hydroxy-1-isomangostin ^[24]	C ₂₄ H ₂₆ O ₇	全果	—
42	11-hydroxy-3- <i>O</i> -methyl-1-isomangostin ^[6]	C ₂₅ H ₂₈ O ₇	枝干	抗肿瘤 ^[6]
43	3-isomangostin ^[29]	C ₂₄ H ₂₆ O ₆	果壳	抗肿瘤 ^[6] 、抗菌 ^[23]
44	3-isomangostin hydrate ^[29]	C ₂₄ H ₂₈ O ₇	果壳	—
45	BR-xanthone ^[34]	C ₂₃ H ₂₄ O ₆	果壳	抗真菌 ^[34]
46	demethylcalabaxanthone ^[29]	C ₂₃ H ₂₂ O ₅	全果、果肉、种子	抗菌 ^[41] 、抗肿瘤 ^[38] 、抗疟疾 ^[20]
47	calabaxanthone ^[29]	C ₂₄ H ₂₄ O ₅	果肉	—
48	garciniafuran ^[14]	C ₂₄ H ₂₄ O ₆	心材	抗肿瘤 ^[12]
49	thwaitesixanthone ^[24]	C ₂₃ H ₂₂ O ₅	全果	抗肿瘤 ^[24] 、抗菌 ^[43] 、抗病毒 ^[44]
50	garcimangosone B ^[42]	C ₂₄ H ₂₄ O ₆	果壳	—

续表 1

编号	化合物名称	分子式	来源	生物活性
51	mangostanol ^[38]	C ₂₄ H ₂₆ O ₇	全果、枝干	α -葡萄糖苷酶抑制剂 ^[17] 、抗肿瘤 ^[24] 、 抗细菌 ^[23] 、唾液酸苷酶抑制剂 ^[18]
52	mangostinone ^[10]	C ₂₃ H ₂₄ O ₅	果壳、全果	抗肿瘤 ^[24] 、抗细菌 ^[41] 、芳香酶抑制剂 ^[25]
53	smeathxanthone A ^[27]	C ₂₃ H ₂₄ O ₆	果壳	α -葡萄糖苷酶抑制剂 ^[17] 、抗细菌 ^[45] 、 唾液酸苷酶抑制剂 ^[18] 、抗疟疾 ^[46] 、 芳香酶抑制剂 ^[25]
54	1, 3, 8-trihydroxy-4-methyl-2, 7-diisoprenylxanthone ^[9]	C ₂₄ H ₂₆ O ₅	果壳	—
55	trapezifolixanthone ^[40]	C ₂₃ H ₂₂ O ₅	果壳	抗细菌 ^[41] 、抗肿瘤 ^[47] 、抗病毒 ^[28]
56	garcinone E ^[29]	C ₂₈ H ₃₂ O ₆	果壳、全果	抗纤维化 ^[22] 、抗肿瘤 ^[13,24] 、芳香酶抑 制剂 ^[25] 、抗补体 ^[26] 、抗细菌 ^[48] 、 抗疟疾 ^[49]
57	tovophyllin A ^[27]	C ₂₈ H ₃₀ O ₆	果壳	抗疟疾 ^[33] 、抗肿瘤 ^[50] 、芳香酶抑制剂 ^[25]
58	tovophyllin B ^[40]	C ₂₈ H ₂₈ O ₆	果壳	抗细菌 ^[40]
59	mangostenone B ^[40]	C ₂₈ H ₃₀ O ₆	果壳	—
60	mangostenone A ^[40]	C ₂₈ H ₂₈ O ₅	果壳	抗细菌 ^[41]
61	garcimangosone A ^[42]	C ₂₈ H ₂₈ O ₆	果皮	—
62	benzoic acid ^[7]	C ₇ H ₆ O ₂	果皮、果肉	—
63	<i>m</i> -hydroxybenzoic acid ^[7]	C ₇ H ₆ O ₃	果皮	—
64	<i>p</i> -hydroxybenzoic acid ^[7]	C ₇ H ₆ O ₃	果皮、果壳 或果肉	—
65	protocatechuic acid ^[7]	C ₇ H ₆ O ₄	果皮、果壳 或果肉	—
66	vanillic acid ^[7]	C ₈ H ₈ O ₄	果皮、果壳 或果肉	—
67	veratric acid ^[7]	C ₉ H ₁₀ O ₄	果皮	—
68	piperonylic acid ^[7]	C ₈ H ₆ O ₄	果皮	—
69	<i>p</i> -hydroxyphenylacetic acid ^[7]	C ₈ H ₈ O ₃	果皮、果壳	—
70	mandelic acid ^[7]	C ₈ H ₈ O ₃	果皮	—
71	3, 4-dihydroxymandelic acid ^[7]	C ₈ H ₈ O ₅	果壳	—
72	cinnamic acid ^[7]	C ₉ H ₈ O ₂	果皮、果肉	—
73	<i>p</i> -coumaric acid ^[7]	C ₉ H ₈ O ₃	果壳、果肉	—
74	caffeic acid ^[7]	C ₉ H ₈ O ₄	果皮	—
75	ferulic acid ^[7]	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	果皮、果肉	—
76	chlorogenic acid ^[4]	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	果壳	—
77	afzelechin ^[4]	C ₁₅ H ₁₄ O ₅	果壳	—
78	galocatechin ^[4]	C ₁₅ H ₁₄ O ₇	果壳	—
79	catechingallate ^[4]	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₀	果壳	—
80	epicatechingallate ^[4]	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₀	果壳	—
81	gallocatechingallate ^[4]	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₁	果壳	—
82	cyanidin-3- <i>O</i> -glucoside ^[8]	C ₂₁ H ₂₁ ClO ₁₁	果壳	—
83	cyanidin-3- <i>O</i> -sophoroside ^[8]	C ₂₇ H ₃₁ ClO ₁₆	果壳	—

2 山竹咕吨酮类化合物的药理作用

山竹中的主要活性成分是咕吨酮类化合物, 研究发现该类化合物具有广泛的药理作用。

2.1 抗肿瘤活性

Matsumoto 等^[32]报道了 α , β , γ -mangostins 对结肠肿瘤细胞 DLD-1 具有抑制作用, α , β -mangostins 抑制细胞增殖的最低浓度为 20 $\mu\text{mol/L}$, γ -mangostin 为 10 $\mu\text{mol/L}$ 。 α , β -mangostins 主要是通过作用于细胞周期 G_1 期, γ -mangostin 作用于细胞周期 S 期, 以及调节细胞周期蛋白、控制 p27 的表达而发挥抑制细胞增殖的作用。Akao 等^[57]研究发现 α -mangostin 与抗癌药物 5-FU 同时使用时, 当浓度大于 15 $\mu\text{mol/L}$ 时, 对结肠癌细胞 DLD-1 治疗效果较好。

Suksamrarn 等^[24]检测了 mangostenones C~E, thwaitesixanthone、demethylcalabaxanthone、garcinones B~E、 α , β , γ -mangostins、8-desoxygartanin、gartanin、mangostinone、mangostanol、mangostanin、11-hydroxy-1-isomangostin 等 19 个咕吨酮类化合物对肿瘤细胞 NCI-H187 的抑制活性, 发现其构效关系遵循如下规律: 当咕吨酮有 4 个羟基取代基, 并具有 2 个 3-甲基-2-丁烯基取代基时, 抗肿瘤活性强; 当 3-甲基-2-丁烯基取代基上含有羟基取代基时, 抗肿瘤活性会降低; C-1 位上有羟基取代时, 抗肿瘤活性会增强; 当 3-甲基-2-丁烯基取代基成环后, 抗肿瘤活性会降低, 但若是带有羟基的吡喃环或者呋喃环时, 抗肿瘤活性则明显增强。

2.2 细胞和生物毒性

Akao 等^[57]研究了 α -mangostin 对急性粒细胞白血病细胞 HL-60 的体外细胞毒性, 发现 α -mangostin (7.5 $\mu\text{mol/L}$) 作用 1~2 h 后, HL-60 细胞出现了膜电势降低, 细胞内 ATP 产量降低, 活性氧 (ROS) 加速生成等现象。

Kosem 等^[58]研究发现将含 25.19% α -mangostin 的山竹果壳甲醇粗提取物饲喂老鼠时, LD_{50} 为 1 000 mg/kg, 对于短期的毒性研究来说, 剂量低于 200 mg/kg 是安全的。Kaomongkolgit 等^[30]研究发现 α -mangostin (4 000 $\mu\text{g/mL}$) 体外对牙龈成纤维细胞无毒性。

2.3 抗细菌活性

Sakagami 等^[31]发现 α -mangostin 对肠球菌 *Enterococci gallinarum* KIH-241、金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* IFO 13276 有强抑制活性,

MIC 均为 6.25 $\mu\text{g/mL}$; α -mangostin 与庆大霉素协同能更有效地抑制肠球菌, 与万古霉素协同作用能更好地抑制金黄色葡萄球菌。此外, α -mangostin 与氨苄青霉素、米诺环素、磷霉素等抗生素联用对抑制肠球菌和金黄色葡萄糖球菌有协同增效作用。

Ngoupayo 等^[41]测定了 α -mangostin、demethylcalabaxanthone、garcinone B、gartanin 等 8 个咕吨酮类化合物对金黄色葡萄球菌 (甲氧西林耐药株) 的抑制活性, 发现当 C-4 位上有 3-甲基-2-丁烯基取代基, 或者 C-5, 7 位上均有羟基取代时咕吨酮表现出更好的抑细菌活性。

2.4 抗真菌活性

α , β , γ -mangostins、garcinone、mangostanol、gartanin 等均是抗真菌活性物质。Kaomongkolgit 等^[30]发现 α -mangostin 有抗假丝酵母 *Candida albicans* ATCC 90028 的活性, 最低抑菌浓度 (MIC) 和最低杀菌浓度 (MFC) 分别为 1 000 和 2 000 $\mu\text{g/mL}$, 虽然活性不如抗真菌药克霉唑 (MIC 和 MFC 分别为 10 和 20 $\mu\text{g/mL}$), 但是 α -mangostin 的药效作用快, 4 000 $\mu\text{g/mL}$ 时在 20 min 内可以杀死 99.9% 的真菌。

Gopalakrishnan 等^[34]测试了 α , β , γ -mangostins、BR-xanthone、gartanin、garcinone D、3-isomangostin 等 18 种咕吨酮类化合物对 *Fusarium oxysporum* vasinfectum、*Alternaria tenuis* 和 *Dreschlera oryzae* 等的抑制活性, 发现其抗真菌活性与自由羟基的数目有关, 当羟基被 3-甲基-2-丁烯基取代时活性会降低, 若 3-甲基-2-丁烯基和邻位的羟基环合活性将消失。

2.5 抗疟疾活性

Azebaze 等^[33]报道 α -mangostin、tovophyllin A、1, 7-dihydroxy-3-methoxy-2-(3-methylbut-2-enyl) xanthone 对疟原虫 *Plasmodium falciparum* FcM29 有拮抗作用, 其 IC_{50} 分别为 6.4、5.0、5.8 $\mu\text{mol/L}$ 。

Hay 等^[20]检测了 demethylcalabaxanthone 等 22 个咕吨酮类化合物对氯喹耐药株疟原虫的抑制活性, 发现当咕吨酮的 C-1, 3, 7 位上被氧化取代时, 会有较好的抑制活性; 当咕吨酮上出现 1, 1-二甲烯丙基取代基, 或者存在 1 个吡喃环时, 会有很好的抑制疟原虫的活性。

2.6 抗病毒活性

Ito 等^[28]研究发现 cudraxanthone G 对 EB 病毒具有抑制活性, 并测定了 20 个咕吨酮类化合物对 Epstein Barr 病毒的抑制活性, 发现咕吨酮 C-5, 6, 7,

8位上的取代基对活性影响不大;当咕吨酮 C-1, 3位上有羟基取代时才有抗病毒活性;若咕吨酮的 C-2 位或 C-2, 4 位碳同时有 3-甲基-2-乙烯基取代基, 活性会增强。

2.7 酶抑制活性

Ryu 等^[17]检测了 α , β , γ -mangostins、mangostanol、mangostenone F、garcinone D、cudraxanthone G、1, 5, 8-trihydroxy-3-methoxy-2-(3-methylbut-2-enyl) xanthone、8-deoxygartanin、gartanin、smeathxanthone A 等 16 种咕吨酮类化合物对 α -葡萄糖苷酶的抑制活性, 发现化合物中羟基的个数越多, 酶抑制活性越高, 其中 α , γ -mangostins 的 IC_{50} 分别为 5.0 和 1.5 $\mu\text{mol/L}$ 。Ryu 等^[17]还测定了 12 个咕吨酮类化合物抑制唾液酸苷酶的活性, 其中 smeathxanthone A (IC_{50} 0.27 $\mu\text{mol/L}$)、 γ -mangostin (IC_{50} 2.2 $\mu\text{mol/L}$)、gartanin (IC_{50} 2.9 $\mu\text{mol/L}$) 的抑制活性比参照药物槲皮素 (IC_{50} 9.8 $\mu\text{mol/L}$) 的活性还要高。通过构效关系分析发现, 咕吨酮类化合物抑制唾液酸苷酶的活性与其 5~8 位碳上自由羟基的数量有关, 自由羟基的数量越多其抑制活性越高;当羟基取代基变为甲氧基取代基时, 咕吨酮的抑制活性会降低;当 3-甲基-2-丁烯基取代基变为 3-羟基-3-甲基-2-丁基取代基时, 抑制活性会升高^[18]。

Balunas 等^[25]研究了 cudraxanthone G、8-dexoygartanin、garcinones D~E、gartanin、8-hydroxycudraxanthone、 α , γ -mangostins、mangostinone、smeathxanthone A、1-isomangostin 等 12 个咕吨酮抑制芳香酶的活性, 发现 garcinones D~E、 α , γ -mangostins 对芳香酶的抑制作用具有剂量依赖性;另外, C-7 位上羟基取代, 抑制活性较甲氧基取代高, 其中 α , γ -mangostins 的 IC_{50} 分别为 20.7 和 5.9 $\mu\text{mol/L}$ 。

2.8 抗氧化活性

山竹的咕吨酮类化合物具有良好的抗氧化活性。Jung 等^[27]研究了咕吨酮类化合物 8-hydroxycudraxanthone、gartanin、 α , γ -mangostins、smeathxanthone A 对 ONOO⁻系统的清除活性, 发现它们均具有强抗氧化活性, IC_{50} 依次为 4.6、9.1、12.2、8.0、2.2 $\mu\text{mol/L}$ 。Chin 等^[39]报道 γ -mangostin 清除羟自由基的 IC_{50} 值为 0.05 $\mu\text{mol/L}$ 。

3 结语

山竹中有结构丰富多样的化合物, 包括咕吨酮类、酚酸类、花色苷、聚合鞣质酸类等, 其中咕吨

酮类化合物具有多种生理活性, 包括抗肿瘤、抗菌、抗真菌、抗疟疾、抗病毒、抗氧化活性, 以及抗 HIV^[59]、 α -糖苷酶抑制作用^[60]等, 并且咕吨酮类化合物对生物体的毒性很小。一些关于山竹果壳提取物的保健品已上市, 然而, 由于咕吨酮类化合物具有广泛的药理活性, 药物靶点的选择性较差, 进入人体内后具有不可预知性, 因此山竹的开发仍需开展大量的基础性研究, 但其药用开发前景广阔。

参考文献

- [1] Roberts J C. Naturally occurring xanthones [J]. *Chem Rev*, 1961, 61(6): 591-605.
- [2] 刘全儒, 于明. 几种热带果实的食用部位 [J]. *生物学通报*, 2003, 38(1): 10.
- [3] Zhou H, Lin Y, Wei S, et al. Structural diversity and antioxidant activity of condensed tannins fractionated from mangosteen pericarps [J]. *Food Chem*, 2011, 129(4): 1710-1720.
- [4] Fu C, Loo A E K, Chia F P P, et al. Oligomeric proanthocyanidins from mangosteen pericarps [J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 55(19): 7689-7694.
- [5] Obolskiy D, Pischel I, Siriwatanametanon N, et al. *Garcinia mangostana* L.: A phytochemical and pharmacological review [J]. *Phytother Res*, 2009, 23(8): 1047-1065.
- [6] Han A, Kim J, Lantvit D D, et al. Cytotoxic xanthone constituents of the stem bark of *Garcinia mangostana* (Mangosteen) [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(11): 2028-2031.
- [7] Zadernowski R, Czaplicki S, Naczek M. Phenolic acid profiles of mangosteen fruits (*Garcinia mangostana*) [J]. *Food Chem*, 2009, 112(3): 685-689.
- [8] Chisté R C, Lopes A S, de Faria L J G. Thermal and light degradation kinetics of anthocyanin extracts from mangosteen peel (*Garcinia mangostana* L.) [J]. *Int J Food Sci Technol*, 2010, 45(9): 1902-1908.
- [9] Vieira L, Kijjoa A. Naturally-occurring xanthones: Recent developments [J]. *Curr Med Chem*, 2005, 12(21): 2413-2446.
- [10] Asai F, Tosa H, Tanaka T, et al. A xanthone from pericarps of *Garcinia mangostana* [J]. *Phytochemistry*, 1995, 39(4): 943-944.
- [11] Parveen M, Khan N U. Two xanthones from *Garcinia mangostana* [J]. *Phytochemistry*, 1988, 27(11): 3694-3696.
- [12] Matsumoto K, Akao Y, Kobayashi E, et al. Induction of apoptosis by xanthones from mangosteen in human leukemia cell lines [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(8): 1124-1127.
- [13] Ho C, Huang Y, Chen C. Garcinone E, a xanthone

- derivative, has potent cytotoxic effect against hepatocellular carcinoma cell lines [J]. *Planta Med*, 2002, 68(11): 975-979.
- [14] Nilar, Harrison L J. Xanthones from the heartwood of *Garcinia mangostana* [J]. *Phytochemistry*, 2002, 60(5): 541-548.
- [15] Ge E, Daud S, Taufiq-Yap Y H, *et al.* Xanthones from *Garcinia mangostana* (Guttiferae) [J]. *Nat Prod Res*, 2006, 20(11): 1067-1073.
- [16] Govindachari T R, Kalyanaraman P S, Muthukumaraswamy N, *et al.* Xanthones of *Garcinia mangostana* Linn. [J]. *Tetrahedron*, 1971, 27(16): 3919-3926.
- [17] Ryu H W, Cho J K, Curtis-Long M J, *et al.* α -Glucosidase inhibition and antihyperglycemic activity of prenylated xanthones from *Garcinia mangostana* [J]. *Phytochemistry*, 2011, 72(17): 2148-2154.
- [18] Ryu H W, Curtis-Long M J, Jung S, *et al.* Xanthones with neuraminidase inhibitory activity from the seedcases of *Garcinia mangostana* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(17): 6258-6264.
- [19] Wang J J, Sanderson B J S, Zhang W. Cytotoxic effect of xanthones from pericarp of the tropical fruit mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn.) on human melanoma cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49(9): 2385-2391.
- [20] Hay A, Hélesbeux J, Duval O, *et al.* Antimalarial xanthones from *Calophyllum caledonicum* and *Garcinia vieillardii* [J]. *Life Sci*, 2004, 75(25): 3077-3085.
- [21] Rukachaisirikul V, Kamkaew M, Sukavisit D, *et al.* Antibacterial xanthones from the leaves of *Garcinia nigrolineata* [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(12): 1531-1535.
- [22] Chin Y, Shin H B Y, Lee M K. Antifibrotic constituents from *Garcinia mangostana* [J]. *Nat Prod Commun*, 2011, 6(9): 1267-1268.
- [23] Mahabusarakam W, Wiriyachitra P, Taylor W C. Antimicrobial activities of chemical constituents from *Garcinia mangostana* Linn. [J]. *J Sci Soc Thailand*, 1986, 12(4): 239-243.
- [24] Suksamrarn S, Komutiban O, Ratananukul P, *et al.* Cytotoxic prenylated xanthones from the young fruit of *Garcinia mangostana* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2006, 54(3): 301-305.
- [25] Balunas M J, Su B, Brueggemeier R W, *et al.* Xanthones from the botanical dietary supplement mangosteen (*Garcinia mangostana*) with aromatase inhibitory activity [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(7): 1161-1166.
- [26] Quan G, Oh S, Kim J, *et al.* Xanthone constituents of the fruits of *Garcinia mangostana* with anticomplement activity [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(10): 1575-1577.
- [27] Jung H, Su B, Keller W J, *et al.* Antioxidant xanthones from the pericarp of *Garcinia mangostana* (Mangosteen) [J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(6): 2077-2082.
- [28] Ito C, Itoigawa M, Furukawa H, *et al.* Xanthones as inhibitors of Epstein-Barr virus activation [J]. *Cancer Lett*, 1998, 132(1/2): 113-117.
- [29] Mahabusarakam W, Wiriyachitra P, Taylor W C. Chemical constituents of *Garcinia mangostana* [J]. *J Nat Prod*, 1987, 50(3): 474-478.
- [30] Kaomongkolgit R, Chaisomboon K J N. Antifungal activity of alpha-mangostin against *Candida albicans* [J]. *J Oral Sci*, 2009, 51(3): 401-406.
- [31] Sakagami Y, Iinuma M, Piyasena K G N P, *et al.* Antibacterial activity of α -mangostin against vancomycin resistant Enterococci (VRE) and synergism with antibiotics [J]. *Phytomedicine*, 2005, 12(3): 203-208.
- [32] Matsumoto K, Akao Y, Ohguchi K, *et al.* Xanthones induce cell-cycle arrest and apoptosis in human colon cancer DLD-1 cells [J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13(21): 6064-6069.
- [33] Azebaze A G B, Dongmo A B, Meyer M, *et al.* Antimalarial and vasorelaxant constituents of the leaves of *Allanblackia monticola* (Guttiferae) [J]. *Ann Trop Med Parasitol*, 2007, 101(1): 23-30.
- [34] Gopalakrishnan G, Banumathi B, Suresh G. Evaluation of the antifungal activity of natural xanthones from *Garcinia mangostana* and their synthetic derivatives [J]. *J Nat Prod*, 1997, 60(5): 519-524.
- [35] Chin Y, Jung H, Chai H, *et al.* Xanthones with quinone reductase-inducing activity from the fruits of *Garcinia mangostana* (Mangosteen) [J]. *Phytochemistry*, 2008, 69(3): 754-758.
- [36] Gopalakrishnan G, Balaganesan B. Two novel xanthones from *Garcinia mangostana* [J]. *Fitoterapia*, 2000, 71(5): 607-609.
- [37] Sen A K, Sarkar K K, Mazumder P C, *et al.* The structures of garcinones A, B and C: three new xanthones from *Garcinia mangostana* [J]. *Phytochemistry*, 1982, 21(7): 1747-1750.
- [38] Peres V, Nagem T J, de Oliveira F F. Tetraoxygenated naturally occurring xanthones [J]. *Phytochemistry*, 2000, 55(7): 683-710.
- [39] Suksamrarn S, Suwannapoch N, Phakhodee W, *et al.* Antimycobacterial activity of prenylated xanthones from the fruits of *Garcinia mangostana* [J]. *Chem Pharm Bull* 2003, 51(7): 857-859.
- [40] Suksamrarn S, Suwannapoch N, Ratananukul P, *et al.* Xanthones from the green fruit hulls of *Garcinia*

- mangostana* [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(5): 761-763.
- [41] Ngoupayo J, Tabopda T K, Ali M S. Antimicrobial and immunomodulatory properties of prenylated xanthenes from twigs of *Garcinia staudtii* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(15): 5688-5695.
- [42] Huang Y, Chen C, Chen Y, *et al.* Three xanthenes and a benzophenone from *Garcinia mangostana* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(7): 903-906.
- [43] Dharmaratne H R W, Wijesinghe W M N M, Thevanasem V. Antimicrobial activity of xanthenes from *Calophyllum* species, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. *J Ethnopharmacol*, 1999, 66(3): 339-342.
- [44] Dharmaratne H R W, Tan G T, Marasinghe G P K, *et al.* Inhibition of HIV-1 reverse transcriptase and HIV-1 replication by calophyllum coumarins and xanthenes [J]. *Planta Med*, 2002, 68(1): 86-87.
- [45] Kuete V, Komguem J, Beng V P, *et al.* Antimicrobial components of the methanolic extract from the stem bark of *Garcinia smeathmannii* Oliver (Clusiaceae) [J]. *South Afr J Bot*, 2007, 73(3): 347-354.
- [46] Lannang A M, Louh G N, Lontsi D, *et al.* Antimalarial compounds from the root bark of *Garcinia polyantha* Oliv. [J]. *J Antib*, 2008, 61(8): 518-523.
- [47] Ito C, Itoigawa M, Mishina Y, *et al.* Chemical constituents of *Calophyllum brasiliensis*: structure elucidation of seven new xanthenes and their cancer chemopreventive activity [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(3): 267-272.
- [48] Inuma M, Tosa H, Tanaka T, *et al.* Antibacterial activity of xanthenes from guttiiferaeous plants against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1996, 48(8): 861-865.
- [49] Lenta B N, Kamdem L M, Ngouela S, *et al.* Antiplasmodial constituents from the fruit pericarp of *Pentadesma butyracea* [J]. *Planta Med*, 2011, 77(4): 377-379.
- [50] Zeleffack F, Guilet D, Fabre N, *et al.* Cytotoxic and antiplasmodial xanthenes from *Pentadesma butyracea* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(5): 954-957.
- [51] Burling E D, Jefferson A, Scheinmann F. Studies in the xanthone series-VI: Claisen rearrangements, selective demethylations and synthesis of dihydroisojacareubin and alvaxanthone trimethyl ether [J]. *Tetrahedron*, 1965, 21(9): 2653-2669.
- [52] Casillas L K, Townsend C A. Total synthesis of *O*-methylsterigmatocystin using *N*-alkylnitrilium salts and carbonyl-alkene interconversion in a new xanthone synthesis [J]. *J Org Chem*, 1999, 64(11): 4050-4059.
- [53] Verbanac D, Jain S C, Jain N, *et al.* An efficient and convenient microwave-assisted chemical synthesis of(thio)xanthenes with additional *in vitro* and *in silico* characterization [J]. *Bioorg Med Chem*, 2012, 20(10): 3180-3185.
- [54] Holleman A F. Xanthone [J]. *Org Synth*, 1941(1): 552-554.
- [55] Masters K, Bräse S. Xanthenes from fungi, lichens, and bacteria: the natural products and their synthesis [J]. *Chem Rev*, 2012, 112(7): 3717-3776.
- [56] Schmidt W, Beerhues L. Alternative pathways of xanthone biosynthesis in cell cultures of *Hypericum androsaemum* L. [J]. *FEBS Lett*, 1997, 420(2/3): 143-146.
- [57] Akao Y, Nakagawa Y, Nozawa Y. Anti-cancer effects of xanthenes from pericarps of Mangosteen [J]. *Int J Mol Sci*, 2008, 9(3): 355-370.
- [58] Kosem N, Ichikawa K, Utsumi H, *et al.* In vivo toxicity and antitumor activity of mangosteen extract [J]. *J Nat Med*, 2012, doi: 10.1007/s11418-012-0673-8.
- [59] Kaur R, Kharb R. Anti-HIV potential of medicinally important plants [J]. *Int J Pharm Biol Sci*, 2011, 2(3): 387-398.
- [60] Fouotsa H, Lannang A M, Mbazoa C D, *et al.* Xanthenes inhibitors of α -glucosidase and glycation from *Garcinia nobilis* [J]. *Phytochem Lett*, 2012, 5(2): 236-239.