

地黄连属植物的化学成分及生物活性研究进展

黄美华¹, 张亚梅², 李菁¹, 邵峰¹, 杨明¹, 张普照^{1*}

1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

2. 江西中医药大学 江西民族传统药现代科技与产业发展协同创新中心, 江西 南昌 330004

摘要: 地黄连属植物在我国民间用药较多, 因富含柠檬苦素类成分而受到广泛关注。柠檬苦素类衍生物具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗烟草花叶病毒、昆虫拒食等药理活性。对地黄连属植物化学成分和生物活性的研究进展进行综述, 以期为该属植物的进一步研究和开发利用提供参考。

关键词: 地黄连属; 矮陀陀; 云南地黄连; 单叶地黄连; 柠檬苦素类; 抗肿瘤活性; 抗炎活性; 烟草花叶病毒; 昆虫拒食活性
中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)06-1240-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.06.031

Research progress on chemical constituents of plants from *Munronia* Wight and their biological activities

HUANG Mei-hua¹, ZHANG Ya-mei², LI Jing¹, SHAO Feng¹, YANG Ming¹, ZHANG Pu-zhao¹

1. Key Laboratory Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China

2. Jiangxi Collaborative Innovation Center of Modern Technology and Industrial Development of Ethnic Traditional Medicine, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China

Abstract: *Munronia* Wight has been widely used in folk of China. Due to the rich content of limonoid, this genus has always been a hot research topic. So, many researches on phytochemistry and pharmacology of this genus have been carried out over the past 20 years. In this paper, the systematic classification, chemical constituents, and pharmacological effects of plants from *Munronia* Wight have been summarized. It may provide the reference for the further studies of this genus.

Key words: *Munronia* Wight; *Munronia henryi* Harms; *Munronia delavayi* Franch.; *Munronia unifoliolata* Oliv.; limonoids; antitumor activity; anti-inflammation activity; tobacco mosaic virus; antifeedants activity

地黄连属 *Munronia* Wight 植物隶属楝科 (Meliaceae), 为矮小灌木或半灌木, 茎通常不分枝。全世界 15 种, 主要分布于斯里兰卡、印度、印度尼西亚、菲律宾等地。我国产 8 种 2 变种, 包括湖南地黄连 *M. hunanensis* H. S. Lo、崖州地黄连 *M. simplicifolia* Merr.、单叶地黄连 *M. unifoliolata* Oliv.、地黄连 *M. sinica* Diels、小芙蓉 *M. heterotricha* H. S. Lo、云南地黄连 *M. delavayi* Franch.、海南地黄连 *M. hainanensis* How et T. Chen、矮陀陀 *M. henryi* Harms, 以及单叶地黄连变种贵州地黄连 *M. unifoliolata* Oliv. var. *trifoliolata* C. Y. Wu ex How et T. Chen 和海南地黄连变种封开地黄连 *M.*

hainanensis How et T. Chen var. *microphylla* X. M. Chen。以上种主要分布于我国中部、西南部和南部地区^[1]。另外, 2009 年 Zhang 等^[2]发现 1 个新种为鹦哥岭地黄连 *M. yinggelingsensis* sp. nov。

地黄连属植物作为民间用药历史悠久, 具有清热解毒、活血止痛、祛风通络、截疟等功效, 对跌打损伤、风湿关节痛、痈肿疮疖、咽喉痛、感冒发热、胃痛、疟疾、黄疸型肝炎有一定的疗效^[3]。同时, 民间流传地黄连属植物^[4]“爬不得坡, 离不开矮陀陀”“千药万药, 不如矮陀陀”“半死不活, 快服矮陀陀”, 可见其药用价值高。地黄连属植物成为近几十年的研究热点, 对部分植物的全株进行了化

收稿日期: 2016-10-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (21562027); 江西民族传统药现代科技与产业发展协同创新中心 (JXXT201402017)

作者简介: 黄美华, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药剂学。

*通信作者 张普照 Tel: (0791)87118658 E-mail: zhpuzh@163.com

学成分研究,其主要化学成分为柠檬苦素类衍生物,具有抗肿瘤、镇痛消炎、抗菌、抗烟草花叶病毒(tobacco mosaic virus, TMV)、昆虫拒食等药理活性。本文对十几年来地黄连属植物化学成分和生物活性的研究进展进行综述,以期为该属植物的进一步研究和开发利用提供参考。

1 化学成分

1.1 柠檬苦素类衍生物

柠檬苦素类衍生物是四降三萜类植物的次生代谢产物,主要存在于楝科(Meliaceae)和芸香科

(Rutaceae)植物中。基本骨架以 Δ^7 大戟烷和 Δ^7 甘遂烷为基础, C-17 位侧链环合形成 β -呋喃环, C-7 位的双键氧化、断裂, C-14 位 CH_3 位移至 C-8 位,进而在 C-7 位形成 OH、 CH_3 和 $\Delta^{14,15}$ 等官能团。依据基本骨架中 A、B、C、D 各环的开环程度, Tan 等^[5]把楝科柠檬苦素类衍生物分为未开环型、开环型、重排型 3 类, 28 小类。迄今从地黄连属中分离得到 52 个柠檬苦素类衍生物, 结构类型主要包括 vilasinin 型、havanensin 型、azadirone 型、evodulone 型、nimbolinin 型、prieurianin 型, 相关化合物见表 1。

表 1 地黄连属植物中的柠檬苦素类衍生物
Table 1 Limonoids in plants from *Munronia* Wight

序号	化合物名称	取代基	植物来源	产地
1	munronin N ^[6]	$\text{R}_1 = \text{OH}, \text{R}_2 = \text{OAc}$	矮陀陀	云南文山县
2	6 α -hydroxy-14,15-deoxyhavanensin triacetate ^[6]	$\text{R}_1 = \text{OAc}, \text{R}_2 = \text{OH}$	矮陀陀	云南文山县
3	munronoid I ^[7-8]		单叶地黄连 地黄连	贵州修文县 四川金佛山
4	munronolide ^[9]	$\text{R}_1 = \text{OAc}, \text{R}_2 = \text{OH}$	矮陀陀	云南西双版纳
5	munronolide 21- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside ^[9]	$\text{R}_1 = \text{OAc}, \text{R}_2 = \text{O}-\beta\text{-D-Glc}$	矮陀陀	云南西双版纳
6	munronin G ^[10]		云南地黄连	云南巧家县
7	munronoid N ^[11]	$\text{R}_1 = \text{Tig}, \text{R}_3 = \alpha\text{-OH}, \text{R}_2 = \alpha\text{-OCH}_3$	单叶地黄连	贵州修文县
8	diacetylvilasinin ^[11]	$\text{R}_1 = \text{Ac}, \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}, \text{H}$	单叶地黄连	贵州修文县
9	munronoid J ^[7]	$\text{R}_1 = \text{Ac}, \text{R}_2 = \alpha\text{-OAc}, \text{R}_3 = \text{H}$	单叶地黄连	贵州修文县
10	munronoid G ^[7]		单叶地黄连	贵州修文县
11	mulavanin E ^[12]	$\text{R}_1 = \text{OAc}, \text{R}_3 = \text{Tig}$	云南地黄连	云南勐腊县
12	munronin H ^[6]	$\text{R}_1 = \Delta^{1,2}, \text{R}_3 = \text{Ac}$	矮陀陀	云南文山县
13	munronin I ^[6]	$\text{R}_1 = \text{OAc}, \text{R}_3 = \text{Ac}$	矮陀陀	云南文山县
14	munronoid C ^[7]		单叶地黄连	贵州修文县
15	munronoid D ^[7]	$\text{R} = \text{H}, \text{H}$	单叶地黄连	贵州修文县
16	munronoid E ^[7]	$\text{R} = \text{O}$	单叶地黄连	贵州修文县
17	munronoid F ^[7]	$\text{R} = \beta\text{-OOH}$	单叶地黄连	贵州修文县
18	munronoid H ^[7]	$\text{R}_1 = \text{Ac}, \text{R}_2 = \text{OH}$	单叶地黄连	贵州修文县
19	munronin J ^[6]	$\text{R}_1 = \text{Ac}, \text{R}_2 = \text{H}$	矮陀陀	云南文山县
20	munronoid K ^[11]	$\text{R}_1 = 2\text{-hydroxy-3-methylpentanoate}, \text{R}_2 = \text{OAc}$	单叶地黄连	贵州修文县
21	munronoid L ^[6-11]	$\text{R}_1 = \text{Ac}, \text{R}_2 = \text{OAc}$	单叶地黄连 矮陀陀	贵州修文县 云南文山县
22	munronoid M ^[11]	$\text{R}_1 = \text{Ac}, \text{R}_2 = 3\text{-methylbut-2-enoate}$	单叶地黄连	贵州修文县
23	munronin K ^[6]	$\text{R}_1 = \text{Tig}, \text{R}_2 = \beta\text{-OCH}_3$	矮陀陀	云南文山县
24	munronin M ^[6]	$\text{R}_1 = \text{Tig}, \text{R}_2 = \Delta^{11,12}$	矮陀陀	云南文山县
25	<i>C-seco</i> -nimbolinin ^[6]	$\text{R}_1 = \text{Bz}, \text{R}_2 = \alpha\text{-OCH}_3$	矮陀陀	云南文山县
26	munronin L ^[6]		矮陀陀	云南文山县
27	12- <i>O</i> -methylvolkensin ^[6]		矮陀陀	云南文山县

续表 1

序号	名称	取代基	植物来源	产地
28	chisonimbolin F ^[6]		矮陀陀	云南文山县
29	aphanamixoid F ^[6]		矮陀陀	云南文山县
30	mulavanin A ^[12]	R ₁ = Tig, R ₂ = H, R ₃ = O	云南地黄连	云南勐腊县
31	munronin C ^[6]	R ₁ = Ac, R ₂ = H, R ₃ = O	矮陀陀	云南文山县
32	munronin D ^[6]	R ₁ = Ac, R ₂ = Me, R ₃ = O	矮陀陀	云南文山县
33	munronin E ^[6]	R ₁ = Ac, R ₂ = Me, R ₃ = H	矮陀陀	云南文山县
34	mulavanin B ^[12]	R ₁ = Tig, R ₂ = OH	云南地黄连	云南勐腊县
35	munronoid O ^[11,13]	R ₁ = Ac, R ₂ = H	单叶地黄连	贵州修文县
			矮陀陀	云南文山县
36	munronin F ^[6]	R ₁ = Ac, R ₂ = OH	矮陀陀	云南文山县
37	mulavanin C ^[12]	R ₁ = Tig, R ₂ = COOH	云南地黄连	云南勐腊县
38	munronin G ^[6]	R ₁ = OAc, R ₂ = COOH	矮陀陀	云南文山县
39	munronin O ^[13]	R ₁ = OAc, R ₂ = alkynyl	矮陀陀	云南文山县
40	mombasol ^[6,11-12]	R ₁ = OCH, R ₂ = 2-hydroxy-3-methylpentanoyl, R ₃ = OAc	云南地黄连 单叶地黄连	云南勐腊县 贵州修文县
			矮陀陀	云南文山县
41	nymania 3 ^[11-12,13]	R ₁ = R ₂ = Ac, R ₃ = H	矮陀陀	云南勐腊县、 文山县
			单叶地黄连	贵州修文县
42	munronin P ^[13]	R ₁ = Ac, R ₂ = Tig, R ₃ = H	矮陀陀	云南文山县
43	amotsangin A ^[13]	R ₁ = Ac, R ₂ = 2-methylbutanoyl, R ₃ = H	矮陀陀	云南文山县
44	14,15 β -epoxypricurianin ^[12]	R ₁ = H, R ₂ = β -OAc, R ₃ = OCH, R ₅ = OAc, R ₄ = 2-hydroxy-3-methylpentanoyl	矮陀陀	云南勐腊县
45	mulavanin D ^[12]	R ₁ = OAc, R ₂ = H, R ₃ = OCH, R ₅ = OAc R ₄ = 2-hydroxy-3-methylpentanoyl	矮陀陀	云南勐腊县
46	nymania 4 ^[13]	R ₁ = R ₅ = H, R ₂ = R ₃ = R ₄ = OAc	矮陀陀	云南文山县
47	munronoid B ^[7]	R ₁ = $\Delta^{1,2}$, R ₂ = H	单叶地黄连	贵州修文县
48	munronin Q ^[13]	R ₁ = $\Delta^{1,2}$, R ₂ = β -OAc	矮陀陀	云南文山县
49	munronoid A ^[7]	R ₁ = α -OAc, R ₂ = H	单叶地黄连	贵州修文县
50	munronin B ^[6]	R ₁ = α -OAc, R ₂ = β -OAc	矮陀陀	云南文山县
51	prieurianin ^[6]		矮陀陀	云南文山县
52	munronin A ^[6]		矮陀陀	云南文山县

1.1.1 未开环型 未开环型即是四降三萜的 A、B、C、D 环均没有开环、取代、重排等发生, 只是对侧链进行不同程度的修饰。地黄连属各植物中分离得到此类型的化合物较少。

(1) havanensin 型: 从矮陀陀中分离到 2 个 havanensin 型柠檬苦素类衍生物 (1 和 2)^[6], 该类型化合物结构的特点是 C-1、3、7 位有含氧的取代基。具体结构见图 1。

(2) azadirone 型: 2012 年, Ge 等^[7]从单叶地黄连中分离到 munronoid I (3); 同年, Li 等^[8]从地

黄连中分离到 6,7-bis (acetyloxy)-4,4,8-trimethyl-3-O-(5 α ,6 α ,7 α ,13 α ,17 α ,20 ζ)-carda-1,14-dienolide (3), 与 munronoid I 结构相同。这是目前从地黄连属植物中分离得到的唯一的 azadirone 型化合物。具体结构见图 1。

(3) vilasinin 型: 从地黄连属矮陀陀、云南地黄连、单叶地黄连 3 种植物中分离到的 vilasinin 型柠檬苦素类衍生物共 6 个 (4~9)^[7,9-11], 结构特点为 6 α ,28-醚桥, 其中化合物 5 是首次从地黄连属中分离到的 vilasinin 型 C-21 位葡萄糖苷。

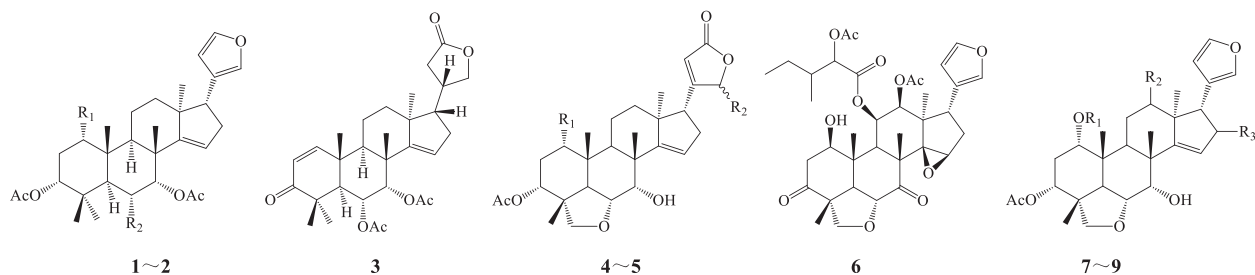


图 1 未开环型柠檬苦素类衍生物的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of ring intact-type limonoids

1.1.2 开环型 根据 Tan 等^[5]报道的楝科柠檬苦素类生物开环型化合物的结构特点,地黄连属分离到的化合物主要集中在 3 种类型: A 环开环的 evodulone 型、C 环开环的 nimbolin 型、A/B 环开环的 prieurianin 型。

(1) evodulone 型: 从地黄连属云南地黄连、单叶地黄连、矮陀陀中分离到的 evodulone 型化合物共 13 个(10~22)。Ge 等^[7]从单叶地黄连中分离到 evodulone 型柠檬苦素类衍生物 9 个, 其中 munronoid C~F (14~17) 是首次分离到的 γ -内酯

环取代 β -呋喃环的 evodulone 型的化合物。具体结构见图 2。

(2) nimbolin 型: 从地黄连属植物中分离到的 nimbolin 型柠檬苦素类衍生物多是在 C-1、7、12 位取代基团发生变化。Yan 等^[6]从矮陀陀中分离到 6 个 nimbolin 型的化合物, 其中 mounronin K~M (23、24、26) 为新的化合物。具体结构见图 3。

(3) aphanamixoid 型: aphanamixoid 型柠檬苦素类衍生物是 A/B 环开环的化合物, 以 C-9-C-10 位键断裂形成 C-2-C-30 键为骨架的化合物^[14], 这种

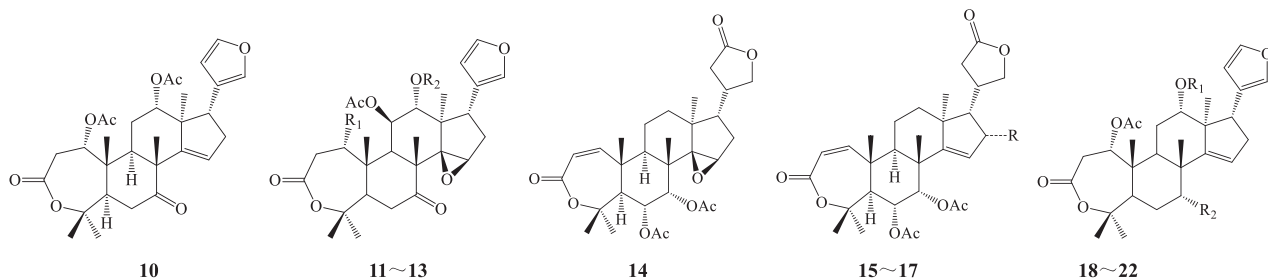


图 2 Evodulone 型柠檬苦素类衍生物的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of evodulone-type limonoids

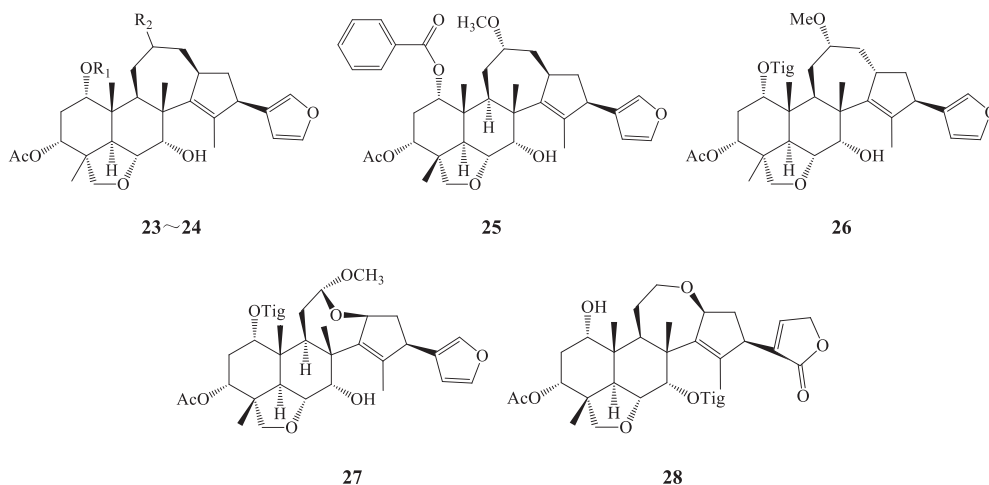
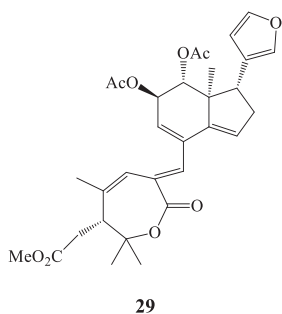


图 3 Nimbolin 型柠檬苦素类衍生物的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of nimbolin-type limonoids

类型的化合物在黄连属中较少见。至今从矮陀陀中分离到 1 种该类型的化合物, aphanamixoid F (29)。具体结构见图 4。



29

图 4 Aphanamixoid 型柠檬苦素类衍生物的化学结构

Fig. 4 Chemical structures of aphanamixoid-type limonoids

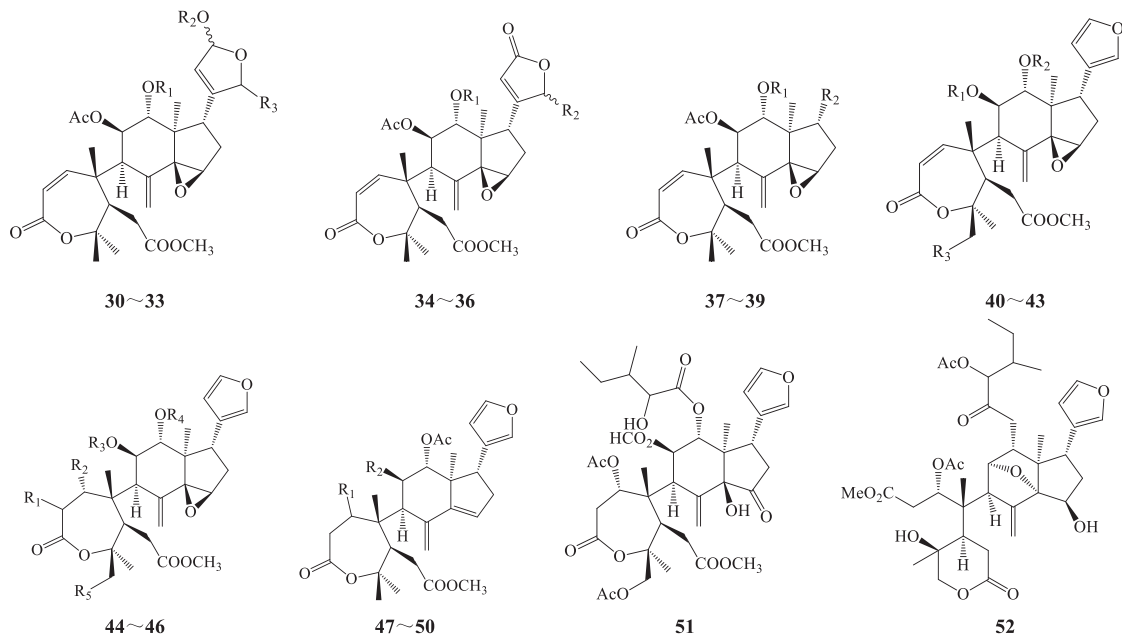


图 5 Prieurianin 型柠檬苦素类衍生物的化学结构

Fig. 5 Chemical structures of prieurianin-type limonoids

1.2 三萜类

2003 年, Qi 等从矮陀陀中分离出 munroniamide (53) [15]、munronin A~F (54~59) [16]。Cai 等 [17] 从云南黄连中分离到 7 个大戟烷型三萜类化合物 (60~66), 其中包括 4 个新三萜皂苷类化合物 munronoside I~IV (61~64), 配糖体单元为 1 个鼠李糖基和 2 个葡萄糖基。相关化合物及其结构见表 2 和图 6。

1.3 甾醇类

从黄连属植物中分离到的甾醇类化合物比较少。Cai 等 [19] 从云南黄连中分离到 5 个 4 位无甲基取代的甾醇类化合物 (69、70、72~74) 和 1 个

(4) prieurianin 型: 目前从黄连属植物中分离得到的 prieurianin 型柠檬苦素类衍生物在各类型化合物中占据很大比重, 总共分离到 23 个化合物, 其中 17 个是新的化合物, 主要来自于矮陀陀、云南黄连、单叶黄连 3 种植物。Ge 等 [7] 从单叶黄连中首次分离到 $\Delta^{8,30}$ 和 $\Delta^{14,15}$ 的 prieurianin 型化合物 munronoid A、B (49、47), 同时也是自然界中首次发现这种类型的柠檬苦素类衍生物; 并且首次发现 γ -内酯环取代 β -呋喃环的 prieurianin 型的 munronoid O (35)。Yan 等 [6] 从矮陀陀中分离到 1 种新颖的柠檬苦素类衍生物 munronin A (52), C-11 和 C-14 通过氧原子形成 7-氧杂双环 [2,2,1]-庚烷的结构。具体结构见图 5。

孕烷型类固醇 (75)。从矮陀陀分离到侧链为八癸烯酰基的甾醇 (68) [20-21]。相关化合物及其结构见表 3 和图 7。

1.4 其他类

黄连属植物中除了以上 3 种类型的成分外, 还有一些其他类型的化合物。在矮陀陀中分离到 3 个神经酰胺的类似物 1-O- β -D-glucopyranosyl-(2S,3S,4R,8Z)-2-N-(2'-hydroxytetracosanoyl)-heptadecaphinga-8-ene (77)、(2S,3S,4R,8E)-2-N-(2'-hydroxytetracosanoyl) heptadecaphinga-8-ene (78)、(2S,3R,4E)-2-N-(2'-hydroxytetracosanoyl) heptadecaphinga-4-ene (79), 1 个倍半萜 4 α ,7 α -

表 2 地黄连属植物中的三萜类化合物

Table 2 Triterpenoids in plants from *Munronia* Wight

序号	化合物名称	取代基	植物来源	产地
53	munroniamide ^[15]	R = CO(CH ₂)NHNH ₂	矮陀陀	云南西双版纳
54	munronin D ^[16]	R = H	矮陀陀	云南西双版纳
55	munronin E ^[16]	R = alkynyl	矮陀陀	云南西双版纳
56	munronin F ^[16]	R = COOH	矮陀陀	云南西双版纳
57	munronin C ^[16]	R = H	矮陀陀	云南西双版纳
58	munronin A ^[16]	R = OH	矮陀陀	云南西双版纳
59	munronin B ^[16]		矮陀陀	云南西双版纳
60	sapelin B ^[17]	R ₁ = α-OH, R ₂ = R ₃ = H, R ₄ = OH	云南地黄连	云南巧家县
61	munronoside II ^[17]	R ₁ = β-OH, R ₂ = E, R ₃ = O, R ₄ = OH	云南地黄连	云南巧家县
62	munronoside IV ^[17]	R ₁ = β-OH, R ₂ = E, R ₃ = O, R ₄ = OAc	云南地黄连	云南巧家县
63	munronoside I ^[17]	R ₁ = E, R ₂ = OH	云南地黄连	云南巧家县
64	munronoside III ^[17]	R ₁ = E, R ₂ = OAc	云南地黄连	云南巧家县
65	melianodiol ^[17]	R = A	云南地黄连	云南巧家县
66	(3β)-22,23-epoxytirucalla-7-ene-3,24,25-triol ^[17]	R = B	云南地黄连	云南巧家县
67	α-香树脂醇 ^[18]		矮陀陀	广西靖西

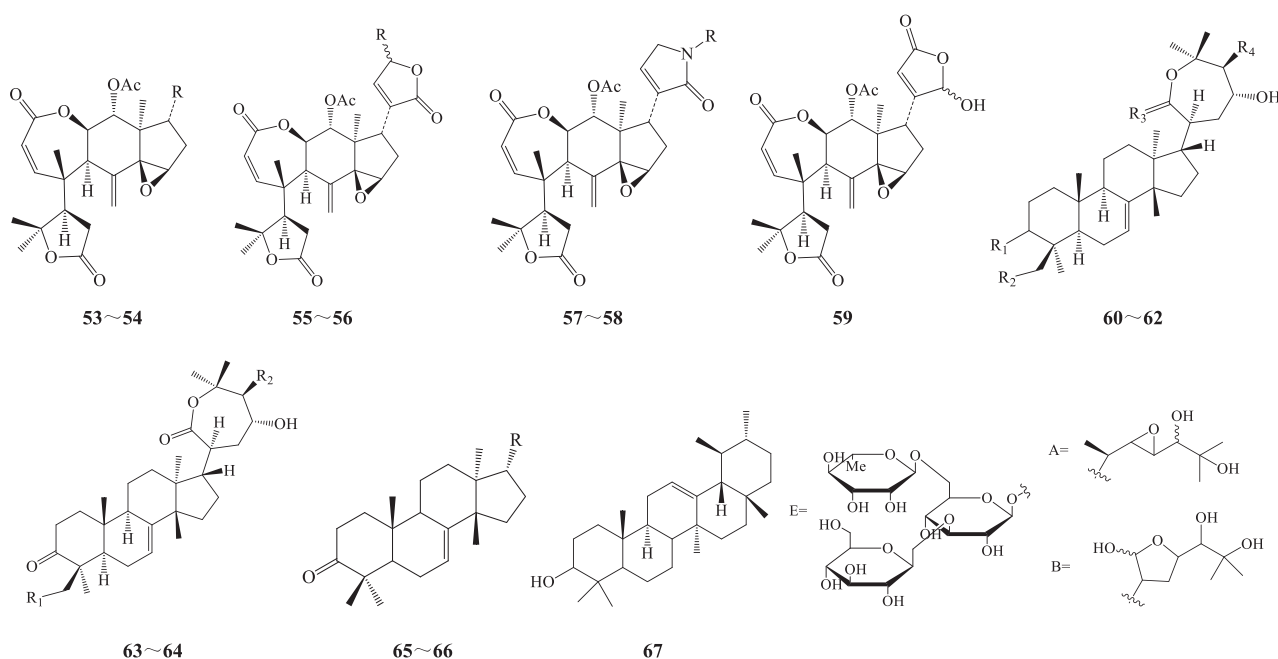


图 6 地黄连属植物中三萜类的化学结构

Fig. 6 Chemical structures of triterpenoids in plants from *Munronia* Wight

aromodendr-enediol (80) 以及 α-D-glucopyranosyl-6'-O-hexadecanoate (81)、2β,3β,4β-trihydroxypregnan-16-one (82)、4-O-α-D-psicofuranos-α-D-glucopyranose (83)、glyceryl-1-tetracosanoate (84)、2,6-dihydroxyl-methylbenzoate (85)、2S-二十七烷酸-1-甘油酯 (2S-heptacosanoic acid-2,3,-dihydroxypropanenyl

ester, 86) [15,20-21]。Cai 等^[19]从云南地黄连中得到 3 个黄酮类化合物 kaempferol (87)、quercetin (88)、rutin (89), 1 个二萜类化合物 geranylgeraniol (90)。Li 等^[8]从地黄连分离到 musinisin A、B (91、92), glucoacetosyringone (93), cannabicide D (94), corchoionoside C (95), (+)-3-oxo-α-ionyl glucoside

表 3 地黄连属植物中的甾醇类化合物

Table 3 Steroids compounds from plants of gennus *Munronia* Wight

序号	名称	取代基	植物来源	产地
68	sitosterol-3- <i>O</i> -12',13'-epoxy-9'-oxo-(10' <i>E</i>)-octadecenoate ^[20-21]	R = C	矮陀陀	云南西双版纳
69	β -daucosterol ^[19-20,22]	R = Glc	矮陀陀	云南西双版纳
70	β -谷甾醇 ^[18-20,22]	R = H	矮陀陀	云南巧家县、西双版纳，广西靖西
71	3-乙酰基-谷甾醇 ^[22]	R = Ac	矮陀陀	云南西双版纳
72	sitoindoside I ^[19,22]	R = Glc-CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ COO	云南地黄连	云南巧家县
73	sitoindoside II ^[19]	R = Xyl	矮陀陀	云南西双版纳
74	6-hydroxystigmast-4-en-3-one ^[19]		云南地黄连	云南巧家县
75	2 α ,3 α ,15 β -trihydroxy-20(<i>S</i>)-tigloyl-pregnane ^[12,19]		云南地黄连	云南巧家县、勐腊县
76	munronin S ^[13]		矮陀陀	云南文山县

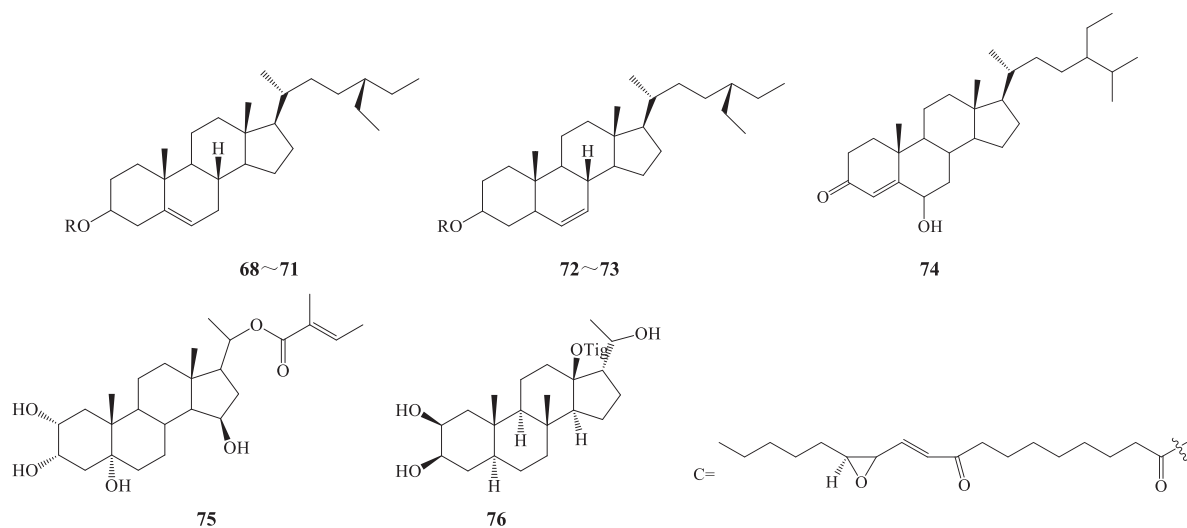


图 7 地黄连属植物中甾醇类的化学结构

Fig. 7 Chemical structures of steroids compounds in plants from *Munronia* Wight

(96)。Yan 等^[13]从矮陀陀中分离到二萜类化合物 munronin R (97)。此外，郭志永等^[18]从矮陀陀中分离到 1,3,5-三甲氧基苯 (1,3,5-trimethoxybenzene, 98)、3-甲氧基-4-羟基苯甲醛 (4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde, 99)、3,5-二甲氧基-4-羟基苯甲酸 (4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzoic acid, 100)、东莨菪内酯 (7-hydroxy-6-methoxy-2*H*-1-benzopyran-2-on, scopoletin, 101)。章华平等^[22]从矮陀陀中分离到 2*S*-二十四烷酸-1-甘油酯 (2*S*-tetracosanoic acid-2,3-dihydroxypropanenyl ester, 84)、长链脂肪酸 (α -*D*-glucopyranosyl-6'-*O*-hexadecanoate, 81)。相关结构见图 8。

2 药理作用

2.1 抗肿瘤作用

Yan 等^[6]将从矮陀陀中分离到的柠檬苦素类衍生物作用于 HL-60、SMMC-7721、A-549、MCF-7、SW480 5 种癌细胞株，发现不同浓度的 prieurianin (51) 和 munronin A (52) 均能抑制 5 种癌细胞的增殖，表明其具有一定的细胞毒性，IC₅₀ 为 0.44~4.8 μ mol/L。Li 等^[8]将从地黄连中分离得到的成分进行斑马鱼模型抗血管生成活性和肺癌细胞 A549 的抗增殖活性研究，实验结果表明在抗血管生成活性实验中，化合物 3 质量浓度为 40 μ g/mL 时，抑制

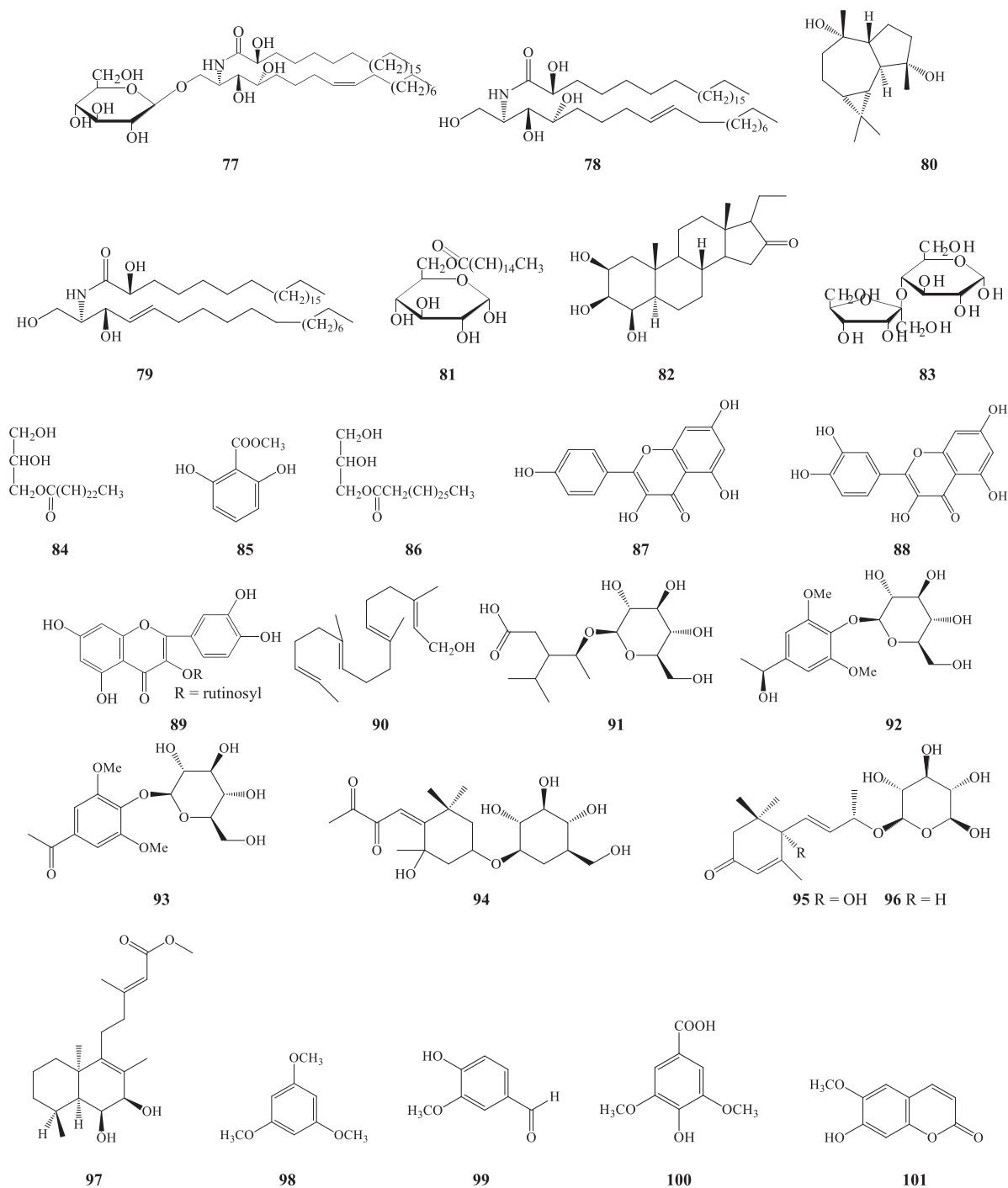


图 8 其他类化合物的化学结构

Fig. 8 Chemical structures of others compounds

率为 58.7% ($P < 0.01$); 在抗肿瘤细胞增殖实验中, 化合物 3 质量浓度为 50 $\mu\text{g/mL}$ 时, 抑制率为 32.8% ($P < 0.01$), 显示出明显的诱导癌细胞凋亡的活性。

2.2 镇痛、抗炎作用

韦健全等^[23]通过实验发现矮陀陀乙醇提取物具有镇痛、抗炎活性, 能明显减少醋酸致小鼠的扭体次数和提高小鼠热刺激体表的痛阈, 并能显著抑

制二甲苯所致的小鼠耳廓肿胀、角叉菜胶所致的大鼠足趾肿胀以及醋酸引起的小鼠腹腔毛细血管的通透性。利用 Bliss 法计算出提取物对小鼠的急性毒性 LD_{50} 为 478.9 mg/kg 。

2.3 抗 TMV 作用

Yan 等^[6]从矮陀陀中分离到 14 个新的和 8 个已知的柠檬苦素类衍生物, 并进行抗 TMV 活性研究。

离体实验发现所有化合物均具有抗 TMV 活性,在体实验发现化合物 5、12、13、19、23、24、26 显示出明显抗 TMV 活性,其中 munronin H (12) 的 IC_{50} 为 19.6 $\mu\text{g/mL}$,是阳性对照宁南霉素 (44.6 $\mu\text{g/mL}$) 的 2 倍多。在对柠檬苦素类衍生物构效关系分析时发现, A 环 α , β -不饱和内酯和 C-7 位的羰基对提高活性非常重要;对比 munronin H (12) 与其他化合物推测, $\Delta^{1,2}$ 对增强抗 TMV 活性有很大的贡献;在 nimbolinin 型化合物中, C-1 位的当归酰基和 C-12 位甲氧基同时存在才具有抗 TMV 活性。另外发现化合物 munronin Q (39) 抗 TMV 的 IC_{50} 为 14.8 $\mu\text{g/mL}$,是宁南霉素 (44.6 $\mu\text{g/mL}$) 的 2 倍多,并不具有活性,提示 β -呋喃环的存在对抗 TMV 的活性至关重要^[13]。Ge 等^[11]和 Yan 等^[13]利用 Western blotting 评价各化合物对 TMV 衣壳蛋白 (TMV-CP) 积累的抑制作用,实验结果发现分离出的柠檬苦素类衍生物均能抑制 TMV 的复制。

2.4 抗真菌、细菌作用

Lin 等^[12]对从云南地黄连中分离得到的成分进行体外抗真菌、抗细菌评价,发现 mulavanin D (45) 和 2 α ,3 α ,15 β -trihydroxy-20(*S*)-tigloyl-pregnane (74) 对真菌石膏样小孢子菌 *Microsporum gypseum* 的 MIC 分别为 25、50 $\mu\text{g/mL}$,对红色毛癣菌 *Trichophyton rubrum* 的 MIC 分别为 25、50 $\mu\text{g/mL}$,均有中等程度的抑制活性。

2.5 驱虫作用

植物性杀虫剂是利用植物次生代谢产物作为防治虫害的制剂,具有绿色、安全、选择性强的优点。小菜蛾是世界性蔬菜害虫之一,黎柳锋等^[24]研究 10 种植物乙醇提取物对小菜蛾产卵的忌避作用,结果表明地黄连提取物处理 48 h 后,对成虫的产卵忌避率高达 86.21%。韦德卫等^[25]测定了 21 种植物提取物对荔枝蒂蛀虫产卵的影响,其中地黄连乙醇提取物的忌避率为 71.7%。

3 结语

柠檬苦素类衍生物因其结构的多样性和复杂性,具有多种生物活性,对多种肿瘤具有抑制作用,如口腔癌、皮肤癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌、药物诱导前胃癌等,此外,还具有催眠、抗焦虑、抗疟、镇痛、抗炎、调节血糖、抗氧化、降低胆固醇等药理活性。从 2003 年至今,国内外学者陆续对地黄连属植物的化学成分和药理活性进行报道,柠檬苦素类衍生物是该属植物的主要成分,药理活性方面对

抗 TMV、昆虫拒食活性的研究较多,而其他药理活性方面的研究较少。从地黄连属中分离得到的柠檬苦素类衍生物是否也具有从楝科其他属植物中分离的柠檬苦素类成分的药理活性尚待研究。目前,对地黄连属植物的研究主要集中在矮陀陀、云南地黄连、单叶地黄连,这 3 种植物都含有柠檬苦素类衍生物,而地黄连中报道最多的为糖苷类化合物,其是否也含有柠檬苦素类衍生物尚不明确,有待深入研究。

地黄连属植物大多属于民族药,在民间用药广泛且功效明确,然而现代药理学研究偏向抗 TMV、昆虫拒食等活性方面,没有阐明民间用药的功效,因此有必要开展地黄连属植物所含化学成分的网络药理学研究,寻找与民间用药可能相关的作用靶点,为民间用药提供理论依据。

《中国植物志》英文版将云南地黄连、海南地黄连、封开地黄连、矮陀陀、小芙蓉、地黄连归并为羽状地黄连 *Munronia pinnata* (Wallich) W. Theobald。这些植物在广西、云南等地用药较广泛,没有具体指定物种,文献引用也比较混乱,因此有必要理清民间用药规律,进行植物形态-化学成分-药理活性、生境-化学成分等相关性研究,建立和提升地黄连属植物民族药标准。

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 43 卷) [M]. 北京: 科学出版社, 1997.
- [2] Zhang R J, Chen H F, Xing F W, et al. *Munronia yinggelingsensis* sp. nov. (Meliaceae) from Hainan, China [J]. *Nord J Bot*, 2009, 27(5): 376-378.
- [3] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 (第 13 卷) [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- [4] 马雯芳, 唐玉荣, 颜萍花, 等. 壮药矮陀陀中总生物碱含量测定条件优选及不同产地药材含量比较 [J]. 中国药房, 2016, 27(4): 476-478.
- [5] Tan Q G, Luo X D. Meliaceae limonoids: chemistry and biological activities [J]. *Chem Rev*, 2011, 111(11): 7437-7522.
- [6] Yan Y, Zhang J, Huang T, et al. Bioactive limonoid constituents of *Munronia henryi* [J]. *J Nat Prod*, 2015, 78(4): 811-821.
- [7] Ge Y H, Zhang J X, Mu S Z, et al. Munronoids A-J, ten new limonoids from *Munronia unifoliolata* Oliv. [J]. *Tetrahedron*, 2012, 68(2): 566-572.
- [8] Li X L, He Q X, Zhang F L, et al. Chemical constituents from *Munronia sinica* and their bioactivities [J]. *Nat Prod*

- Bioprospect*, 2012, 2(2): 76-80.
- [9] Zhang H P, Bao G H, Wang H B, *et al.* Two new limonoids from *Munronia henryi* [J]. *Nat Prod Res*, 2004, 18(5): 415-418.
- [10] Cai X H, Luo X D. A new tetranortriterpenoid from *Munronia delavayi* [J]. *Chin J Chem*, 2007, 25(7): 986-988.
- [11] Ge Y H, Liu K X, Zhang J X, *et al.* The limonoids and their antitobacco mosaic virus (TMV) activities from *Munronia unifoliolata* Oliv. [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(17): 4289-4295.
- [12] Lin B D, Chen H D, Liu J, *et al.* Mulavanins A-E: limonoids from *Munronia delavayi* [J]. *Phytochemistry*, 2010, 71(13): 1596-1601.
- [13] Yan Y, Yuan C M, Di Y T, *et al.* Limonoids from *Munronia henryi* and their anti-tobacco mosaic virus activity [J]. *Fitoterapia*, 2015, 107: 29-35.
- [14] 蔡洁云. 山楝的化学成分及其化学防御活性研究 [D]. 北京: 中国科学院大学, 2013.
- [15] Qi S H, Wu D G, Chen L, *et al.* Insect antifeedants from *Munronia henryi*: structure of munroniamide [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51(24): 6949-6952.
- [16] Qi S H, Chen L, Wu D G, *et al.* Novel tetranortriterpenoid derivatives from *Munronia henryi* [J]. *Tetrahedron*, 2003, 59(23): 4193-4199.
- [17] Cai X H, Du Z Z, Luo X D. Tirucallane triterpenoid saponins from *Munronia delavayi* Franch [J]. *Helv Chim Acta*, 2007, 90(10): 1980-1986.
- [18] 郭志永, 黎平, 陈萍, 等. 民族药用植物矮陀陀的化学成分研究 [J]. 中央民族大学学报: 自然科学版, 2014, 23(4): 57-59.
- [19] Cai X H, Luo X D, Zhou J, *et al.* A new pregnane from *Munronia delavayi* Franch (Meliaceae) [J]. *J Integr Plant Biol*, 2006, 48(9): 1126-1128.
- [20] 漆淑华. 七种药用植物的化学成分研究 [D]. 昆明: 中国科学院昆明植物研究所, 2003.
- [21] Qi S H, Wu D G, Ma Y B, *et al.* The chemical constituents of *Munronia henryi* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2003, 5(3): 215-221.
- [22] 章华平. 一、两种杜鹃花科植物——云南金叶子和大白花杜鹃化学成分研究 二、楝科植物云南地黄连化学成分研究 [D]. 上海: 中国科学院上海药物研究所, 2004.
- [23] 韦健全, 罗莹, 黄健, 等. 地黄连提取物镇痛抗炎作用及急性毒性 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(16): 160-163.
- [24] 黎柳锋, 曾涛, 韦德卫, 等. 10种植物提取物对小菜蛾产卵忌避作用研究初报 [J]. 南方农业学报, 2011, 42(2): 155-157.
- [25] 韦德卫, 黎柳锋, 曾宪儒, 等. 21种植物提取物对荔枝蒂蛀虫产卵的影响 [J]. 西南农业学报, 2012, 25(1): 153-156.