

阿朴菲类生物碱研究进展

辛爱一^{1,2}, 柳军玺^{1*}, 邸多隆¹

1. 中国科学院兰州化学物理研究所, 中国科学院西北特色植物资源化学重点实验室, 甘肃省天然药物重点实验室, 甘肃兰州 730000

2. 中国科学院大学, 北京 100049

摘 要: 阿朴菲类生物碱是异喹啉类生物碱中的一类, 具有广泛的生理学活性, 目前这类天然产物及其衍生物是发现治疗多种疾病药物的先导化合物和研究热点。通过对国内外文献调研, 从自然界植物资源分布、生源合成途径、天然有机合成方法、药理活性等方面的研究进展进行综述, 为阿朴菲类生物碱的进一步研究和深层次开发提供参考依据。

关键词: 阿朴菲类生物碱; 植物资源分布; 生源合成; 天然有机合成; 异喹啉生物碱

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)03-0712-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.03.030

Research progress on aporphine alkaloids

XIN Ai-yi^{1,2}, LIU Jun-xi¹, DI Duo-long¹

1. CAS Key Laboratory of Chemistry of Northwestern Plant Resources and Key Laboratory for Natural Medicine of Gansu Province, Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China

2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract: Aporphine alkaloids belong to isoquinoline alkaloids and have a wide range of physiological activities. These natural products and their derivatives are the lead compound of the novel drug for the treatment of various diseases. Based on many literatures, the plant distribution, biosynthetic pathways, natural organic synthesis methods and pharmacological activities of those aporphine alkaloids have been summarized in this paper, which would supported the deeply development about the pharmaceutical research based on the aporphine alkaloids.

Key words: aporphine alkaloids; plant resource distribution; biosynthetic pathways; natural organic synthesis; isoquinoline alkaloids

在现代医药科技高速发展的今天, 传统医学由于其独特的治病机制和悠久的历史积累, 仍然是一种不可或缺的医疗手段。鉴于其安全、有效、质量可控, 中药及其有效成分仍然将对人类生命健康提供巨大的保障。生物碱是一大类植物次生代谢产物, 具有广泛的植物分布和丰富的化学结构类型, 其独特的药理活性是人们关注和研究的主要原因之一。

阿朴菲类生物碱属于异喹啉类生物碱, 是天然生物碱的一个重要类型, 在自然界中广泛分布并具有重要生物学活性, 在自然界中已经分离得到的阿朴菲类生物碱已经有 500 多种, 阿朴菲类生物碱的药理活性和化学结构特征方面的研究已经取得了相当大的进展^[1-2]。考虑到阿朴菲类生物碱的结构特点

(图 1), 其具有联苯型的四环特殊结构, 如果有不同的氧化态和取代基, 该类化合物必然具有广泛的生理学活性, 如非选择性的 2 种多巴胺激动药, 即阿朴吗啡(1)用于治疗帕金森综合征, 鹅掌楸碱(2)表现出了抗痉挛和调节低血压的功效^[3-4]。研究表明阿朴菲类生物碱具有抗肿瘤、抗疟疾、抗血小板聚集和血管舒张等活性^[5-8]。阿朴菲类生物碱既能够从天然产物中分离纯化得到, 又易于通过天然有机合成和化学结构修饰得到, 其结构多变但又具有相同的和相对简单的母体结构, 化学结构的多样性特点必然导致其生物活性的广泛性, 使得阿朴菲类生物碱具有很好的开发利用价值和较为广阔的药学应用前景。因此, 有必要对阿朴菲类生物碱的植物分布、

收稿日期: 2017-07-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (21672225)

作者简介: 辛爱一 (1991—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向为天然产物化学。Tel: 17361553431 E-mail: xinaiyi@licp.cas.cn

*通信作者 柳军玺 (1972—), 男, 硕士生导师, 研究员, 研究方向为天然产物化学。Tel: (0931)4968212 E-mail: liujx@licp.cas.cn

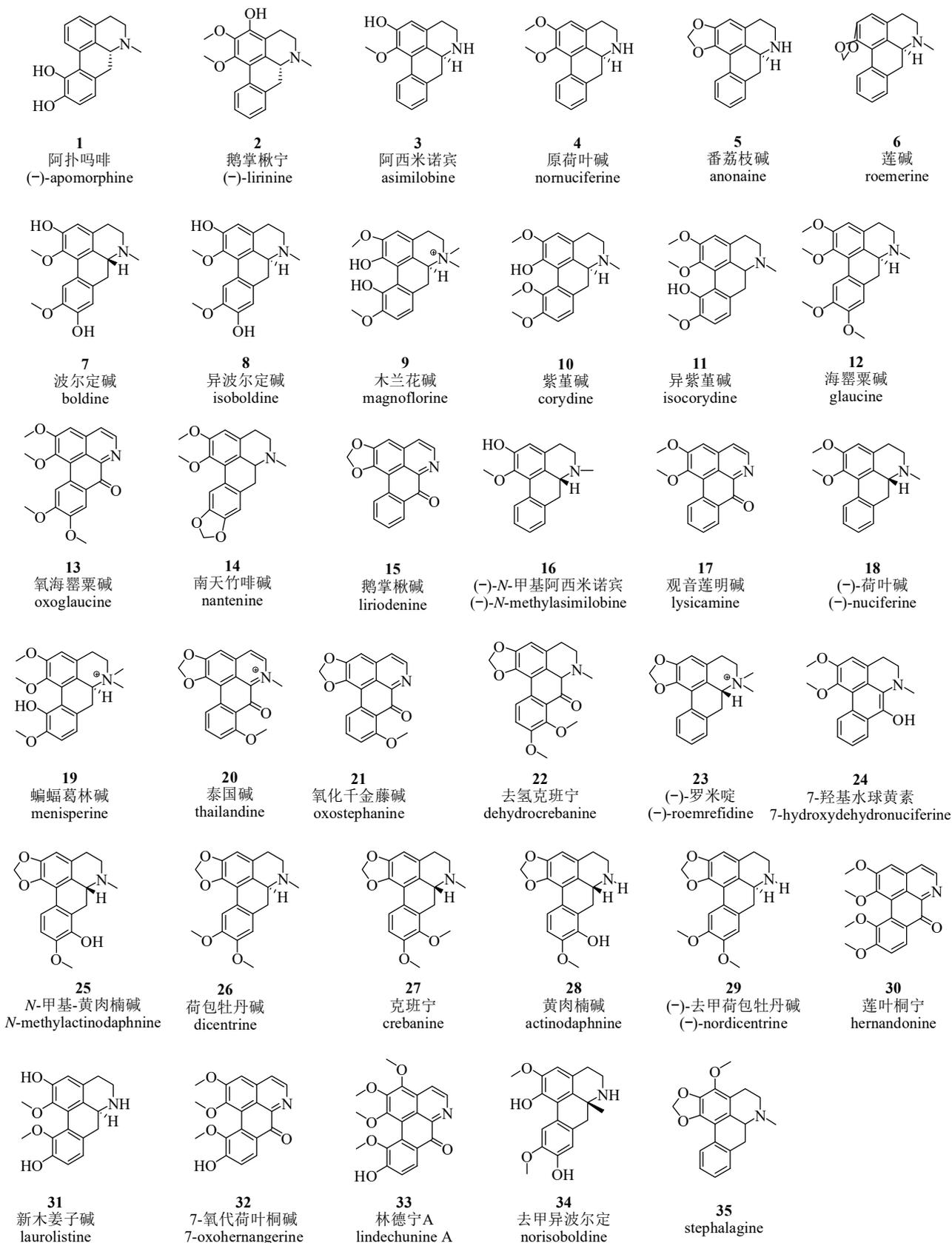


图 1 典型阿朴菲类生物碱代表化合物结构

Fig. 1 Structures of typical and representative aporphine alkaloids

生源合成途径、天然有机合成和药理活性研究进展进行系统综述,为该类化合物在药理活性研究和临床应用方面提供科学依据,使其在预防和控制严重影响人类健康重大疾病的新药创制中发挥应有的作用。

1 阿朴菲类生物碱的植物分布

阿朴菲类生物碱在自然界中广泛存在,其具有明显的药理活性,且含量丰富。生物碱主要分布于植物界,迄今为止在动物中发现的生物碱极少。目前已经在 20 个科 100 多属植物中分离得到数百种阿朴菲类生物碱^[1,9-11]。本文查阅大量国内外文献并结合 NAPRALERT (Natural Products Alert) 数据库,将阿朴菲类生物碱在自然界主要各科植物及其不同属植物中的分布以及数十种常见的阿朴菲类生物碱的植物来源进行总结。

1.1 番荔枝科 (Annonaceae)

番荔枝科植物广泛分布于热带和亚热带地区。阿朴菲类生物碱广泛分布于番荔枝科植物中,其被认为是阿朴菲类生物碱及异喹啉类生物碱的化学资源库。在番荔枝科藤春属 *Alphonsea* Hook. f. et Thoms、番荔枝属 *Annona* Linn.、依兰属 *Cananga* (DC.) Hook. f. et Thoms.、暗罗属 *Polyalthia* Bl.、木瓣树属 *Xylopia* Linn.、瓜馥木属 *Fissistigma* Griff. 等 28 个属的植物中已分离得到阿朴菲类生物碱。

1.2 防己科 (Menispermaceae)

防己科植物广泛分布于热带和亚热带地区。在防己科木防己属 *Cocculus* DC.、清风藤属 *Sabia* Colebr.、千金藤属 *Stephania* Lour. 等 20 个属的植物中已分离得到阿朴菲类生物碱。

1.3 罂粟科 (Papaveraceae)

罂粟科植物广泛分布于温带和亚热带地区,大部分为草本植物。在罂粟科紫堇属 *Corydalis* DC.、荷包牡丹属 *Dicentra* Bernh.、罂粟属 *Papaver* L.、海罂粟属 *Glaucium* Mill.、秃疮花属 *Dicranostigma* Hook. f. et Thoms. 等 13 个属的植物中已分离得到阿朴菲类生物碱。

1.4 毛茛科 (Ranunculaceae)

毛茛科植物广泛分布于北温带和寒带地区。在毛茛科乌头属 *Aconitum* L.、黄连属 *Coptis* Salisb.、唐松草属 *Thalictrum* L.、金莲花属 *Trollius* L.、耧斗菜属 *Aquilegia* L. 等 9 个属的植物中已分离得到阿朴菲类生物碱。

1.5 樟科 (Lauraceae)

樟科植物主要分布在热带和亚热带地区,在中

国主要分布在秦岭淮河以南。在樟科黄肉楠属 *Actinodaphne* Nees、琼楠属 *Beilschmiedia* Nees、樟属 *Cinnamomum* Trew.、莲桂属 *Dehaasia* Bl.、月桂属 *Laurus* Linn.、山胡椒属 *Lindera* Thunb.、木姜子属 *Litsea* Lam.、楠属 *Phoebe* Nees 等 18 个属的植物中已分离得到阿朴菲类生物碱。

1.6 木兰科 (Magnoliaceae)

木兰科植物主要分布于亚洲的热带和亚热带地区,尤其是中国的南部和中南半岛。在木兰科含笑属 *Michelia* Linn.、鹅掌楸属 *Liriodendron* Linn.、木兰属 *Magnolia* Linn.、盖裂木属 *Talauma* Juss.、观光木属 *Tsoongiodendron* Chun 等 6 个属的植物中已分离得到阿朴菲类生物碱。

1.7 小檗科 (Berberidaceae)

在小檗科小檗属 *Berberis* Linn.、南天竹属 *Nandina* Thunb. 等 4 个属的植物中已分离得到阿朴菲类生物碱。

1.8 其他科

另外,在马兜铃科 (Aristolochiaceae) 的马兜铃属 *Aristolochia* L., 大戟科 (Euphorbiaceae) 的巴豆属 *Croton* L., 鼠李科 (Rhamnaceae) 的蛇藤属 *Colubrina* Rich. ex Brongn.、枣属 *Ziziphus* Mill. 等 4 个属的植物中已分离得到阿朴菲类生物碱; 豆科 (Leguminosae) 的刺桐属 *Erythrina* Linn. 和山豆根属 *Euchresta* J. Benn., 睡莲科 (Nymphaeaceae) 的莲属 *Nelumbo* Adans., 胡椒科 (Piperaceae) 的胡椒属 *Piper* Linn., 山矾科 (Symplocaceae) 的山矾属 *Symplocos* Jacq., 清风藤科 (Sabiaceae) 的清风藤属 *Sabia* Colebr. 等植物中均含有阿朴菲类生物碱。

1.9 总结与分析

常见的阿朴菲类生物碱的植物来源见表 1。从表 1 可以看出,阿朴菲类生物碱确实在植物界中分布广泛,尤其在番荔枝科、防己科、罂粟科、毛茛科、樟科、木兰科和小檗科植物中广泛分布。同一个化合物在不同科及不同属的植物中均有分布,如异紫堇碱 (isocorydine), 又名异紫堇定碱,音译名异可利定,为国家药品监督管理局批准的解痉镇痛药 (批准号: 国药准字 H53021713), 在番荔枝科的瓜馥木, 樟科的腰果楠、山鸡椒, 防己科的金线吊乌龟、大叶地不容、临沧地不容、大花地不容、药用地不容、毛萼地不容, 毛茛科的偏翅唐松草, 罂粟科的黑环罂粟、虞美人、扭果紫金龙、秃疮花、延胡索中均有分布。其中异紫堇碱在罂粟科植物中的

表 1 常见的阿朴菲类生物碱的植物来源

Table 1 Plant resources of several commonly aporphine alkaloids

阿朴菲类生物碱	植物来源
阿西米诺宾 (又名巴婆碱, asimilobine, 3)	番荔枝科的牛心番荔枝 <i>Annona reticulata</i> Linn.、暗罗 <i>Polyalthia suberosa</i> (Roxb.) Thw.、瓜馥木 <i>Fissistigma oldhamii</i> (Hemsl.) Merr.; 樟科的台楠 <i>Phoebe formosana</i> (Matsum. et Hay.) Hay.; 木兰科的盖裂木 <i>Talauma hodgsoni</i> Hook. f. et Thoms.; 菊科的灯盏花 <i>Erigeron breviscapus</i> (Vant.) Hand.; 睡莲科的莲 <i>Nelumbo nucifera</i> Gaertn. Fruct. et Semin.
原荷叶碱 (nornuciferine, 4)	樟科的五掌楠 <i>Neolitsea konishii</i> (Hay.) Kanehira et Sasaki.; 木兰科的北美鹅掌楸 <i>Liriodendron tulipifera</i> Linn.; 鼠李科的无刺枣 <i>Ziziphus jujuba</i> Mill. var. <i>inermis</i> (Bunge) Rehd.、酸枣 <i>Ziziphus jujuba</i> Mill. var. <i>spinosa</i> (Bunge) Hu ex H. F. Chow.; 睡莲科的莲
番荔枝碱 (anonaine, 5)	番荔枝科的毛叶番荔枝 <i>Annona cherimolia</i> Mill.、牛心番荔枝、番荔枝 <i>Annona squamosa</i> Linn.、依兰 <i>Cananga odorata</i> (Lamk.) Hook. f. et Thoms.、木羌叶暗罗 <i>Polyalthia litseifolia</i> C. Y. Wu ex P. T. Li.; 木兰科的凹叶厚朴 <i>Magnolia officinalis</i> Rehd. et Wils. subsp. <i>biloba</i> (Rehd. et Wils.) Law.
莲碱 (roemerine, 6)	番荔枝科的毛叶番荔枝; 木兰科的北美鹅掌楸; 防己科的荷包地不容 <i>Stephania dicentrifera</i> Lo. et M. Yang.、江南地不容 <i>Stephania excentrica</i> Lo.、临沧地不容 <i>Stephania lincangensis</i> Lo. et M. Yang.、云南地不容 <i>Stephania yunnanensis</i> Lo.; 罂粟科的虞美人 <i>Papaver rhoeas</i> L.; 睡莲科的莲 (荷叶)
波尔定碱 (boldine, 7)	椴木科的博路都树 <i>Peumus boldus</i> Molina.; 樟科的潺槁树 <i>Litsea glutinosa</i> C. B. Rob.、天台乌药 <i>Lindera aggregata</i> (Sims) Kosterm.、山胡椒 <i>Lindera glauca</i> (Sieb. et Zucc.) Bl.、红叶木姜子 <i>Litsea rubescens</i> Lec.、山鸡椒 <i>Litsea cubeba</i> (Lour.) Pers.
异波尔定碱 (isoboldine, 8)	番荔枝科的毛叶番荔枝、木瓣树 <i>Xylopiya vielana</i> Pierre.; 马兜铃科的多型叶马兜铃 <i>Aristolochia polymorpha</i> S. M. Hwang.; 小檗科的宁远小檗 <i>Berberis valida</i> (Schneid.) Schneid.; 罂粟科的地丁草 <i>Corydalis bungeana</i> Turcz.、阿山黄堇 <i>Corydalis nobilis</i> (L.) Pers.; 樟科的山鸡椒、五掌楠、红叶木姜子; 防己科的江南地不容、药用地不容 <i>Stephania officinarum</i> Lo. et M. Yang.、白线薯 <i>Stephania brachyandra</i> Diels.; 罂粟科的虞美人、金罂粟 <i>Stylophorum lasiocarpum</i> (Oliv.) Fedde.、地丁紫堇 <i>Corydalis bungeana</i> Turcz.; 毛茛科的欧洲唐松草 <i>Thalictrum aquilegifolium</i> Linn.; 三白草科的蕺菜 (鱼腥草) <i>Houttuynia cordata</i> Thunb.
木兰花碱 (magnoflorine, 9)	番荔枝科的木瓣树; 马兜铃科的宝兴马兜铃 <i>Aristolochia moupinensis</i> Franch.; 小檗科的南天竹 <i>Nandina domestica</i> Thunb.; 防己科的锡生藤 <i>Cissampelos pareira</i> L.、木防己 <i>Cocculus orbiculatus</i> (L.) DC.; 罂粟科的鬼罂粟 <i>Papaver orientale</i> L.、黑环罂粟 <i>Papaver pavoninum</i> Fisch. et Mey.、虞美人; 毛茛科的星果草 <i>Asteropyrum peltatum</i> (Franch.) Drumm. et Hutch.、偏翅唐松草 <i>Thalictrum delavayi</i> Franch.、腺毛唐松草 <i>Thalictrum foetidum</i> L.、金丝马尾连 <i>Thalictrum glandulosissimum</i> (Finet et Gagn.) W. T. Wang et S. H. Wang.、亚欧唐松草 <i>Thalictrum minus</i> L.
紫堇碱 (corydaline, 10)	番荔枝科的毛叶番荔枝; 罂粟科的紫金龙 <i>Dactylicapnos scandens</i> (D. Don) Hutch.; 防己科的大花地不容 <i>Stephania macrantha</i> Lo. et M. Yang.、临沧地不容、青风藤 <i>Clematis chinensis</i> Osbeck.; 罂粟科的黑环罂粟、秃疮花 <i>Dicranostigma leptopodium</i> (Maxim.) Fedde.、延胡索 <i>Corydalis yanhusuo</i> W. T. Wang ex Z. Y. Su et C. Y. Wu.; 大戟科的红背叶 <i>Alchornea trewioides</i> (Benth.) Muell.; 樟科的山胡椒
异紫堇碱 (isocorydine, 11)	番荔枝科的瓜馥木; 樟科的腰果楠 <i>Dehaasia incrassata</i> (Jack) Kosterm.、山鸡椒; 防己科的金线吊乌龟 <i>Stephania cepharantha</i> Hayata.、大叶地不容 <i>Stephania dolichopoda</i> Diels.、临沧地不容、大花地不容 <i>Stephania macrantha</i> Lo. et M. Yang.、药用地不容、毛茛地不容 <i>Stephania yunnanensis</i> Lo. var. <i>trichocalyx</i> Lo. et M. Yang.; 毛茛科的偏翅唐松草; 罂粟科的黑环罂粟、虞美人、扭果紫金龙 <i>Dactylicapnos torulosa</i> (Hook. f. et thoms.) Hutch.、秃疮花、延胡索
海罂粟碱 (glaucine, 12)	罂粟科的紫金龙; 木兰科的北美鹅掌楸; 罂粟科的东阳元胡 (延胡索)、斑花黄堇 <i>Corydalis conspersa</i> Maxim.; 毛茛科的高原唐松草 <i>Thalictrum cultratum</i> Wall.、黄唐松草 <i>Thalictrum flavum</i> L.、盾叶唐松草 <i>Thalictrum ichangense</i> Lecoy. ex Oliv.、小果唐松草 <i>Thalictrum microgynum</i> Lecoy. ex Oliv.、亚欧唐松草
氧海罂粟碱 (oxoglaucine, 13)	罂粟科的延胡索; 豆科的藤春 <i>Alphonsea monogyna</i> Merr. et Chun.; 小檗科的淫羊藿 <i>Epimedium brevicornu</i> Maxim.
南天竹啡碱 (nantenine, 14)	小檗科的南天竹; 防己科的粉防己 <i>Stephania tetrandra</i> S.; 罂粟科的延胡索
鹅掌楸碱 (liriodenine, 15)	木兰科的北美鹅掌楸、日本厚朴 <i>Magnolia hypoleuca</i> Sieb. et Zucc.、凹叶厚朴、玉兰 <i>Magnolia denudata</i> Desr.、洋玉兰 <i>Magnolia grandiflora</i> L.、二乔玉兰 <i>Magnolia soulangeana</i> Soul.Bod.、星花木兰 <i>Magnolia tomentosa</i> Thunb.、三瓣木兰 <i>Magnolia tripetala</i> L.、黄玉兰 <i>Michelia champaca</i> Linn.、白兰花 <i>Michelia alba</i> DC.、多花含笑 <i>Michelia floribunda</i> Finet et Gagn.、乌心石 <i>Michelia compressa</i> (Maxim.) Sarg.; 番荔枝科的番荔枝、瓜馥木、瓣立楼林果 <i>Rollinia mucosa</i> (Jacq.) Baill.; 南天星科的观音莲 <i>Aglaonema tenuipes</i> Engl.; 毛茛科的黄根树 <i>Xanthorhiza simplicissima</i> Marsh.; 防己科的血散薯 <i>Stephania dielsiana</i> Y. C. Wu.

分布就跨 4 个属的植物，黑环罂粟和虞美人属罂粟属，扭果紫金龙为紫金龙属 *Dactylicapnos* Wall.，秃疮花为秃疮花属，延胡索为紫堇属 *Corydalis* DC.。单就紫堇属植物，全世界有 428 个种，中国分布 298 种，几乎世界各地均有紫堇属植物的分布，可见异紫堇碱在自然界中的植物分布非常广泛，也足以证明异紫堇碱是一种关键和重要的植物次生代谢产物，也从侧面说明该化合物在生源合成中的基础性和普适性^[12]。

不同的科属植物具有不同的遗传背景和物种起源，但一大类生物碱在自然界中不同的科属植物中广泛分布，必然有其共同的植物生理特征，共同的生源合成途径是植物界次级代谢产物的必然特征和共同选择，因此有必要明确阿朴菲类生物碱的生源合成途径，为该类药物自然界广泛分布的植物学特征和物质基础研究，以及其在药学研究中的关键作用和重要意义提供依据。

2 阿朴菲类生物碱的生源关系及合成

2.1 阿朴菲类生物碱的生源关系

20 世纪 30 年代研究人员就根据阿朴菲类生物碱的结构提出植物体中天然产物形成的生源理论。此后，随着有机化学和生物化学的不断发展，许多一次和二次代谢产物的生物合成原理被阐明，明确化合物生源合成关键途径，有利于借助现代生物有机合成学技术，定向控制合成目标天然产物，达到化合物高效利用的目的。另外，尽管已知的天然产物数量繁多、结构复杂，但是从生物合成的观点来看，所有含碳和氮原子的天然有机化合物都是由有限的前体物（关键中间体）生物合成而来。其类型的复杂和数量的繁多，主要归因于生物合成过程中多次环合与各种酶促反应引起的 C-C、C-N 和 C-O 键的形成与裂解，以及环系的种种次级修饰或消除^[13]。

植物体内所含各种类型的初级或次级代谢产物

如黄酮、香豆素、萜类、生物碱以及甾体类化合物，主要通过 5 种生物合成途径生物合成得到，即乙酸-丙二酸途径、莽草酸途径、异戊烯途径、氨基酸途径和复合途径。以 Battersby 为代表的学者应用同位素标记技术证实氨基酸是生物碱的生源前体物，生物碱主要通过氨基酸途径生物合成得到并取得了突破性的成果^[14-15]。现有的研究表明^[16-17]，阿朴菲类生物碱主要通过以下 3 种生源合成途径得到：首先，阿朴菲类生物碱主要通过苄基四氢异喹啉类生物碱经酚氧化偶联产物二烯酮或二烯醇发生各种重排而形成（图 2），苄基四氢异喹啉类生物碱 (*S*- 或 *R*-)reticuline 是最重要的生源前体物。其中关键中间体“苄基四氢异喹啉”主要由酪氨酸按图 3 所示途径，经生物合成产生。其次，苄基四氢异喹啉类生物碱经次级环合、C-C 键和 C-N 键裂解等反应，直接形成其他类型的生物碱（图 4），原绿刺酮碱类是一个生源分支点，由其再形成阿朴菲类和绿刺酮碱类。此外，原阿朴菲类生物碱通过 C-C 键迁移、重排也可以形成阿朴菲类生物碱。

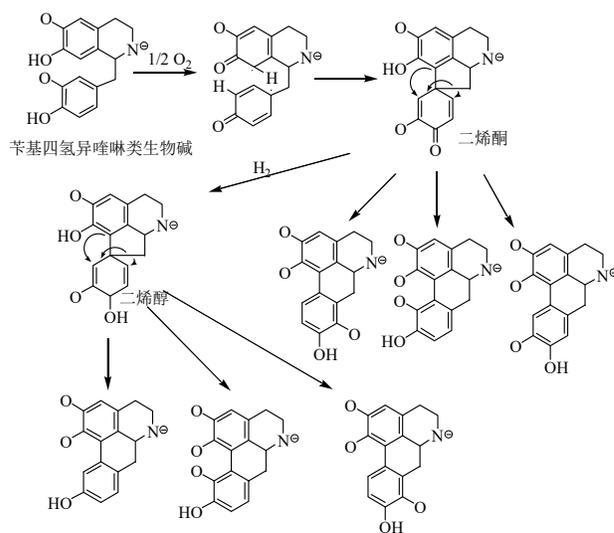


图 2 阿朴菲类生物碱的生源关系

Fig. 2 Biogenetic relationship of aporphine alkaloids

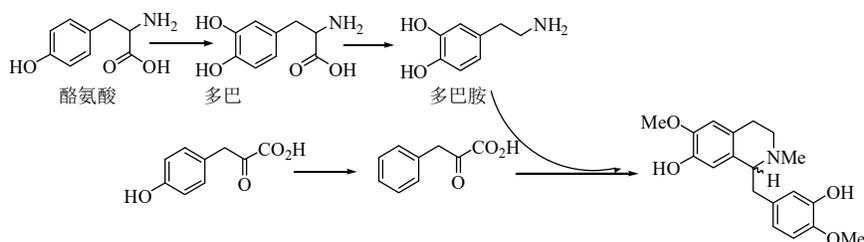


图 3 由酪氨酸生物合成苄基四氢异喹啉

Fig. 3 Biosynthesis of benzyltetrahydroisoquinoline from tyrosine

2.2 阿朴菲类生物碱的有机合成方法

阿朴菲类生物碱显著的药理作用使得其在有机合成中引起了广泛的关注,但其具有特殊的苯环结

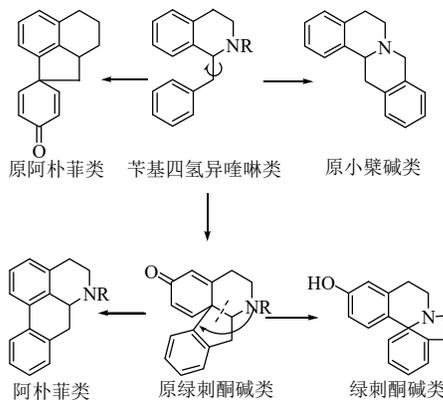


图 4 苄基四氢异喹啉类生物碱与其他生物碱的生源关系
Fig. 4 Biogenetic relationship of benzyltetrahydroisoquinolines and other alkaloids

构,直接合成该类化合物具有挑战性。以 1-苄基取代的四氢异喹啉为基本骨架可以仿生合成阿朴菲类生物碱,因此,建立这一母核结构是阿朴菲类生物碱合成的核心。Bischler-Napieralski 环合和 Pictet-Spengler 环合是 2 种构建这一母核结构的基本反应(图 5、6)。

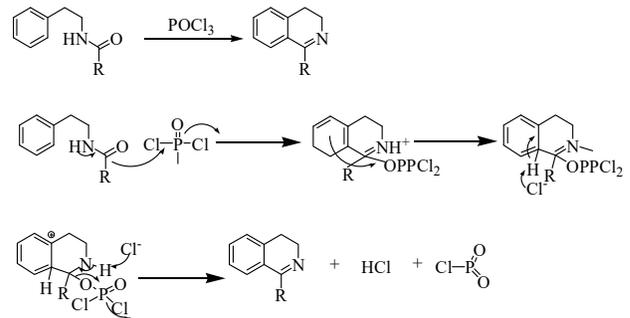


图 5 Bischler-Napieralski 环合
Fig. 5 Bischler-Napieralski cyclization

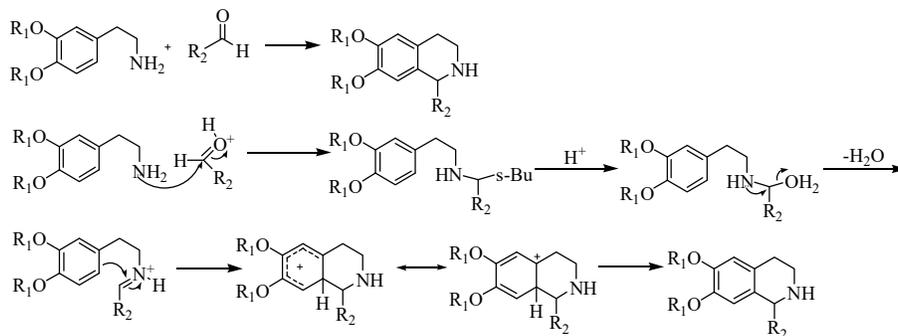


图 6 Pictet-Spengler 环合
Fig. 6 Pictet-Spengler cyclization

之后通过 Heck 偶联反应能够实现 C-C 键的构建,但其需要活性芳烃(如芳基卤代物或者三氟甲磺酸酯)作为底物也限制了其适用性^[18]。如何实现直接芳烃的偶联也是现在研究的热点,科研人员在此基础上,发展合成了大量的生物活性分子,也包括阿朴菲类生物碱^[19]。

大部分合成阿朴菲类生物碱是利用 Ph_2SeO 、 $\text{PhI}(\text{Oac})_2$ 、 FeCl_3 等催化剂,氧化偶联得到产物,但这些反应大都有对底物要求过高、底物适用性低,并且会产生大量杂质、原子利用率低等缺点^[20-21]。随后, Pd 催化合成阿朴菲类生物碱的方法发展了起来。如图 7 所示,利用苄基四氢异喹啉直接芳基化偶联得到南天竹碱,但是为了移去 Boc 保护基团,该反应需要特殊的酸性条件(TFA/DCM)^[22]。在此基础上,利用微波反应可直接芳基化偶联合成制备

阿朴菲类生物碱(图 8)^[23]。利用 Pd 催化的分子内邻芳基的苯酚也可合成阿朴菲类生物碱,反应可以在低催化当量、短反应时间和底物实用性范围广泛的条件下发生,在此基础上高收率合成了鹅掌楸宁^[24]。利用 Pd 催化芳基化反应,可直接合成 2 位取代的多样化阿朴菲类生物碱(图 9)^[22,25]。在衍生化合成反应中,该方法不仅能够汇聚合成,还可以选择性地控制逆向分散合成,这一突破不仅突出了直接芳

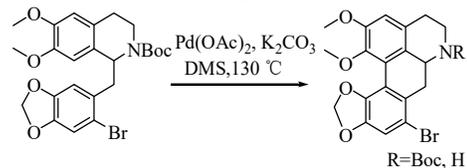


图 7 苄基四氢异喹啉芳基化合成南天竹碱
Fig. 7 Synthesis of nandinine from benzyltetrahydroisoquinoline using arylation reaction

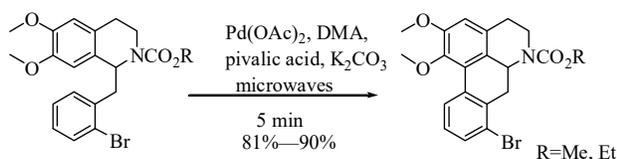


图 8 微波反应合成阿朴菲类生物碱

Fig. 8 Synthesis of aporphine alkaloids by microwave-assisted reaction

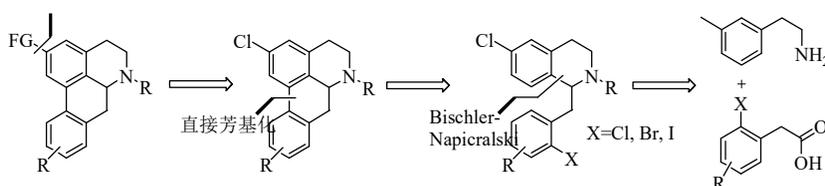


图 9 2-位取代的多样化阿朴菲类生物碱的合成

Fig. 9 Synthesis of 2-substituted aporphine alkaloids

接进行下一步制备手性四氢异喹啉 (图 10)。相对于亚胺的高效不对称氢化和转移氢化, 该方法不对称还原胺绕过了亚胺的制备, 因此更简洁、更有效、更有前景。该研究中添加的 Bronsted 酸也对提高反应的立体选择性起到了至关重要的作用。通过该方法, 研究人员已经实现了包括 Solifenacin 和 AMPA 受体拮抗剂等多个药物的高效立体选择性合成, 为进一步合成阿朴菲类生物碱提供了新思路。

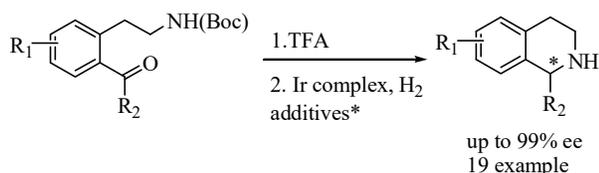


图 10 “一锅法”还原胺化制备四氢异喹啉类化合物

Fig. 10 One-pot reductive amination for preparation of tetrahydroisoquinolines

2.3 阿朴菲类生物碱的生物转化

虽然阿朴菲类生物碱的化学合成已经应用于生产, 但生物合成仍然是一种环保、高效的制备生物碱的合成方法。从阿朴菲类生物碱的生源关系可以知道, 苜基四氢异喹啉类如 (S)- 或 (R)-reticuline 是最重要的生源前体, 其不但是一个分支中间体, 而且在治疗疟疾和抗癌药物方面作为非麻醉生物碱使用。植物代谢工程已经研究如何增加生物碱合成的途径和最终产品, 可以选择植物细胞生产足够的工业代谢物^[27]。但鲜见有成功的报道, 尤其对苜基异喹啉生物碱的合成。迄今为止, 具有 RNAi 的转基因罂粟植物中的可待因酮和花菱草细胞中的小檗碱桥联酶 (berberine bridge enzyme), 能够用于制备

基化法在以目标为导向的合成反应中的实用性, 而且可以合成不同取代基的各种化合物。研究人员采用相同的方法对映选择性合成了原荷叶碱和莲叶碱。

但上述方法在还原胺化反应中大部分都要制备亚胺, 步骤繁琐。最近, Chang 等^[26]成功利用“一锅法”在酸性条件下消除氮上的保护基, 通过分子内不对称还原胺化得到中间产物, 无需分离, 可直

reticuline^[28-29]。但 reticuline 的产量会随着植物培养细胞数量的变化而变化, 该转基因方法也产生了一些甲基化 reticuline 的衍生物。虽然转基因方法是非常强大的代谢工程工具, 但该方法用于生产还需要进一步改进。在植物中, reticuline 通过自由基形式进行分子间的氧化偶联得到二烯酮, 二烯酮-苯酚重排得到原阿朴菲型生物碱, 原阿朴菲类生物碱通过 C-C 键迁移、重排形成阿朴菲类生物碱^[30]。

Tetsuji 等^[31]报道了 reticuline 在小鼠肝脏中, 利用酶的催化作用转化为异波尔定碱 (图 11)。该研究发现氧气能够促进该反应的进行, 并且通过对辅因子烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD)、烟酰胺腺嘌呤二核苷磷酸 (NADP) 和还原型辅酶 II (NADPH) 的条件优化, 发现 NADPH 相比其他辅因子是最关键和有效的影响因素。Minami 等^[32]利用微生物和植物酶, 以多巴胺为原料, 合成的瑞古灵产量达到 55 mg/L, 在培养皿中更进一步的生物转化可以得到紫堇块茎碱和木兰花碱 (图 12), 产率分别为 7.2 和 8.3 mg/L。该方法在微生物系统上重建了苜基异喹啉生物碱合成路径, 它的成功在于可以让微生物细胞直接生产植物型生物碱, 该微生物系统通过培养基结合其他的胺类和醛类的培养原料, 可以提

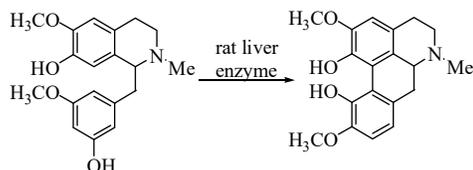


图 11 在小鼠肝脏中合成 reticuline

Fig. 11 Synthesis of reticuline in rat liver

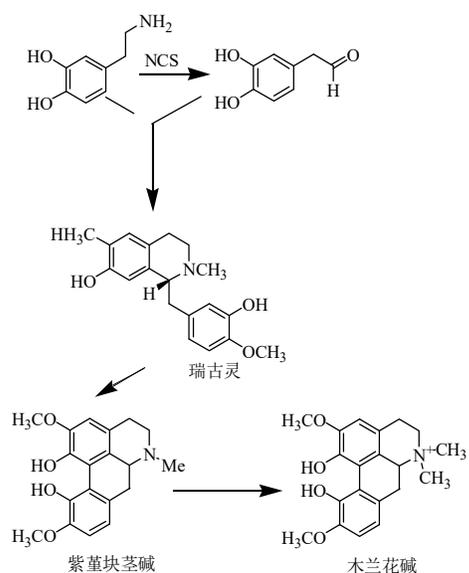


图 12 紫堇块茎碱和木兰花碱的生物合成过程

Fig. 12 Biosynthesis of corytuberine and magnoflorine

供包含全去甲劳丹碱在内的大量异喹啉生物碱。该培养系统可以产生大量结构新颖的生物碱或其他天然有机化合物类型，为抗癌、抗糖尿病和抗疟等药物的筛选和开发提供了庞大的化合物库，该培养系统的深度开发有利于医药行业的进一步发展。

利用微生物、植物和其他生物资源的生物工程来制造大量的植物次级代谢产物尤其是异喹啉类生物碱已成为一种全新且基本的手段。微生物系统不仅可以提高次级代谢物的数量，也保障了次级代谢物的质量。虽然微生物系统在生物转化上有其独特的优点，但它们也存在一些不可忽视的缺点，如底物有限可用性，特别是植物代谢物。如何利用这一方法大量生产人们需要的植物源类生物碱，仍是一个亟待解决的难题。

3 阿朴菲类生物碱的药理活性

3.1 抗氧化作用

自由基、活性氧 (ROS) 等不利因素会使人体细胞 DNA、蛋白质以及细胞膜遭受损伤，进而导致细胞衰老、癌变或发展为其他疾病，研究表明阿朴菲类生物碱可以作为抗氧化剂清除上述不利因素^[33]。荷花 *Nelumbo nucifera* Gaertn. Fruct. et Semin. Pl. 是多年生水生植物，广泛分布在许多国家。在中国荷花(莲)的叶子、果实、种子、雄蕊和根等均可以食物，为药食两用药材，可以治疗吐血、尿血、高血脂和肥胖等疾病^[34]。Liu 等^[35]从莲花中提取了 15 种阿朴菲类生物碱，通过清除自由基、金属络合以及铁还原等抗氧化活性实验，发现这些阿朴菲类生物碱都有

很好的抗氧化活性。其中 (-)-*N*-甲基阿西米诺宾 (16) 在 ABTS 实验中表现出最高的自由基清除活性，抑制率达到 23.5%；在 DPPH 实验中观音莲明碱 (17) 表现出最高的自由基清除活性，抑制率达到 24.7%；金属络合实验中 (-)-荷叶碱 (18) 的还原活性最高，能达到 11.3%。

研究人员开展了对波尔定碱 (7) 的抗氧化活性研究，波尔定碱可以抑制体外低密度脂蛋白 (LDL) 的氧化和体内动脉粥样硬化，预防人类肝脏微粒体的脂肪过氧化和细胞色素 P4502E1 的失活，阻止因为线粒体的氧化而造成的一些疾病^[36-37]。波尔定碱通过清除 ROS，阻止黑色素的形成以及硫醇的氧化，可以减弱儿茶酚胺氧化诱导的大脑线粒体功能障碍，并且能够减少多巴胺诱导的 PC12 细胞的死亡^[38]。另外，研究显示如异波尔定碱 (8)、阿朴吗啡 (1)、海罂粟碱 (12)、木兰花碱 (9)、番荔枝碱 (5) 等许多阿朴菲类生物碱均可以通过清除 ROS 和自由基，阻止次黄嘌呤-黄嘌呤氧化酶体系而发挥抗氧化活性。

3.2 抗癌活性

关于阿朴菲类生物碱的抗癌活性，本课题组有过比较详细的综述和科学研究^[39-42]，因此本文仅限于最新的抗癌活性研究进展。

Min 等^[43]在清风藤 *Sabia japonica* Maxim. 的根茎中分离了 9 种阿朴菲类生物碱，并对这些生物碱进行多药耐药性的检测，发现蝙蝠葛林碱 (19) 可以有效地抑制 P 糖蛋白 (P-gp) 导致的多药耐药性，对 MES-SA/DX5 和 HCT15 两种细胞的半数有效量 (ED₅₀) 分别为 0.03 和 0.000 1 μg/mL。

Makarasen 等^[44]从植物 *Stephania venosa* (Blume) Spreng 的块茎和叶子中提取出几种阿朴菲类生物碱，其中泰国碱 (20) 对肺癌 A549 细胞表现出很强的活性，IC₅₀ 值为 0.30 μg/mL，而且它对胚胎肝细胞的细胞毒性非常小；氧化千金藤碱 (21) 对乳腺癌细胞和急性淋巴细胞白血病细胞表现出很强的活性，IC₅₀ 值分别为 0.24 和 0.71 μg/mL；去氢克班宁 (22) 对早幼粒白血病细胞有很强的活性，IC₅₀ 值为 2.14 μg/mL。但是上述生物碱均对正常的人胚肺成纤维细胞 (MRC-5 cells) 也有细胞毒性，值得关注。

研究人员对阿朴菲类生物碱抗癌活性的研究也不仅限于从植物中发现新的具有抗癌活性的基团或化合物，而更倾向于对已有化合物抗癌机制和药动学的研究。Lu 等^[45]发现异紫堇碱 (11) 可显著减少

肝癌细胞系中侧群细胞 (side population, SP) 的比例。异紫堇碱可以增强传统肝细胞对肝癌化疗药物阿霉素 (DXR) 的灵敏度, 异紫堇碱通过优先杀死侧群细胞来降低肝癌细胞中侧群细胞的百分比。在治疗的早期, 异紫堇碱通过阻滞侧群细胞于 G_2/M 细胞周期来抑制其生长, 进而诱导细胞凋亡。通过免疫缺陷鼠移植瘤模型进一步确认异紫堇碱可以在体内选择性地降低侧群细胞诱导的肿瘤块的大小和质量。进一步研究表明, 异紫堇碱可以显著提高肿瘤抑制基因-程序性细胞死亡基因 4 (PDCD4) 在侧群细胞中的表达。异紫堇碱是一种选择性靶向肝癌细胞系中侧群细胞的有效药物。Sun 等^[46]用罂粟科植物秃疮花中分离纯化得到的异紫堇碱治疗肝癌, 其通过诱导 G_2/M 相细胞周期停滞和细胞凋亡从而抑制肿瘤细胞生长。研究发现异紫堇碱通过抑制细胞分裂周期蛋白 (Cdc25C) 的表达及其活性, 从而增加细胞周期素 (cyclin) B1 和 p-细胞周期蛋白依赖性激酶 1 (p-CDK1) 的表达, 进而诱导 G_2/M 期细胞周期阻滞。异紫堇碱作用后, 细胞周期检测点激酶 1 (Chk1) 和 Chk2 的磷酸化水平增加; 异紫堇碱也可以选择性降低 CD133⁺ 和 PLC/PRF/5 为标志的肝癌干细胞的比例; 异紫堇碱还可以显著减少 SMMC-7721 和 Huh7 细胞的细胞克隆形成等。以上研究显示异紫堇碱是一种很有潜力的肝癌治疗药物。

波尔定碱 (7) 是一种在一些地区被广泛应用的抗癌药物, 它的抗癌活性已有报道但其作用机制未被阐明。Tomsik 等^[47]比较了 ig 给药和肠道外给药方式对小鼠 Ehrlich 实体瘤抗癌活性的影响, 并研究了其对乳腺癌细胞 MCF-7 的体外活性。连续 ip 30、60、90 mg/kg 波尔定碱或与多柔比星联用, MCF-7 细胞在小鼠体内的生长变慢, 中、高剂量可延长小鼠的治疗后存活时间。给小鼠 ig 90 mg/kg 波尔定后, 模型小鼠存活时间明显延长, 但对肿瘤大小无影响。但一个有趣的现象是, 连续 ig 给药并没有使波尔定碱在血浆或组织样品中达到检测限, 除了在 ip 给药后有一个高但短的血药浓度, 这说明波尔定碱和多柔比星之间既没有拮抗作用也没有协同作用。波尔定对 MCF-7 细胞显示出细胞毒性, 降低其体外存活力及增殖。波尔定能降低溴脱氧尿苷的掺入和组蛋白 H3 磷酸化, 但不能诱导细胞凋亡。波尔定以剂量依赖的方式导致丝裂原活化蛋白激酶途径中的 p38、细胞外信号调节激酶 (ERK) 和 c-jnk 氨基末端激酶 (JNK) 的活化。由于小鼠的生物利

用度与大鼠中的生物利用度有所不同, 因此需要在人体内进行药动力学研究来评估波尔定的作用。

荷叶碱 (18) 是从荷叶中提取的一种阿朴菲类生物碱, 主要用于减肥。Qi 等^[48]采用中药网络药理学平台, 通过靶向分布预测、聚类分析和功能富集分析, 确定了荷叶碱的药理活性和机制。荷叶碱的靶标谱包括多种信号通路和生物学功能, 如脂肪酶活性调节、尼古丁响应和细胞增殖调节。靶向分布聚类结果表明荷叶碱能发挥抗肿瘤作用。在验证实验中, 荷叶碱 (0.8 mg/mL) 在体外显著抑制了人神经母细胞瘤 SY5Y 细胞和小鼠结肠直肠癌 CT26 细胞的存活力, 并且荷叶碱 (0.05 mg/mL) 在体外显著抑制了 6 种癌细胞系的侵袭。荷叶碱 ip 给药 (9.5 mg/mL, 每周 3 次, 持续 3 周) 可显著降低裸鼠中 SY5Y 和 CT26 肿瘤移植物的质量。SY5Y 和 CT26 细胞的网络靶向分析和验证实验表明, 通过抑制 SY5Y 和 CT26 细胞中的 PI3K-AKT 信号通路和白细胞介素-1 (IL-1) 水平介导了荷叶碱的抗肿瘤作用。研究发现莲花中的 7-羟基水球黄素 (24) 具有很好的抗肿瘤活性, 对 AGS 和 DU-145 细胞的 IC_{50} 分别为 $(62.9 \pm 0.1) \mu\text{mol/L}$ 和 $(80.8 \pm 0.2) \mu\text{mol/L}$ ^[35]。

3.3 抗疟活性

疟疾的毒性、易传播性以及强耐药性给世界上许多贫困国家造成了巨大的影响。目前, 治疗疟疾的药物仍然供不应求, 所以找到能够快速、安全、有效的药物治疗疟疾依旧是提高贫困国家人民生活质量的迫切需要。Muñoz 等^[49]从 *Sparattanthelium amazonum* Martius 的茎皮中提取出的 (-)-罗米啉 (23) 对耐药和敏感的恶性疟原虫有活性。其对氯喹 (疟疾特效药的一种) 耐药的 20/87 系和 INDO 系恶性疟原虫的 IC_{50} 值分别为 0.71 和 0.58 $\mu\text{mol/L}$ 。实验表明其作用于寄生虫的成熟期, 对红细胞的二次侵入没有影响, 因此该生物碱对寄生虫的代谢路径没有累积的影响。实验还表明该生物碱的细胞毒性很小, 可以作为一种有潜力的抗疟新药。Malebo 等^[50]从 *Annickia kummeriae* (Engl. & Diels) Setten & Mass 的叶子中分离了观音莲明碱 (17), 该生物碱对多药耐药性的 K1 系恶性疟原虫有很强的活性, IC_{50} 值为 $(0.12 \pm 0.01) \mu\text{g/mL}$; 对伊氏锥虫 STIB 900 有中等强度的活性, IC_{50} 值为 $(2.50 \pm 0.19) \mu\text{g/mL}$; 对杜氏利士曼原虫 MHOM- ET-67/82 也有很强的活性, IC_{50} 值为 $(9.25 \pm 0.54) \mu\text{g/mL}$ 。泰国碱 (20) 对恶性疟原虫 K1 系表现出极强的抑制活性, IC_{50}

值为 20 ng/mL^[51]。

3.4 对肾上腺素能受体 (adrenoreceptor) 的作用

肾上腺素能受体是一种 G 蛋白偶联受体, 其有 2 种分型, 分别为 α 受体和 β 受体, 这 2 种受体又被细分为若干种受体亚型。肾上腺素能受体在人体的各种细胞、组织和器官中广泛分布, 参与体内很多重要的生理反应, 与很多疾病的发生有极为密切的关系。 α 受体是交感神经系统的重要介质, 主要与心血管体内平衡、高血压和前列腺等疾病有很大的关系。 β_1 受体与心血管系统有关, 可导致心率增快和心肌收缩力增强等; β_2 受体与呼吸系统相关, 能松弛支气管平滑肌, 它还与糖原分解有关并可以调控胰高血糖素和胰岛素的分泌; β_3 受体与脂肪酸代谢密切相关^[52]。还有研究认为, 肾上腺素能受体在某些外在因素 (包括药物) 的影响下会被肿瘤激活, 通过一定的信号转导通路 (如细胞增殖、凋亡、转移等), 引发一系列的效应, 从而调节肿瘤的发生与进程^[53]。

阻断肾上腺素能受体的药理学活性是阿朴菲类生物碱最广泛和最重要的生物活性之一。大部分该类生物碱可以阻断 α_1 -肾上腺受体, 一部分阿朴菲类生物碱如南天竹啡碱 (14) 可以同时拮抗 α_1 -肾上腺受体和 α_2 -肾上腺受体^[54]。不同的阿朴菲类生物碱对不同亚型的受体有不同的选择性。*N*-甲基-黄肉楠碱 (25) 对 α_1 - β -肾上腺受体有更强的亲和力。不同浓度的南天竹啡碱 (14) 会明显地影响其对受体的选择性, 当南天竹啡碱的浓度低于 1 $\mu\text{mol/L}$ 时, 其显示对 α_1 -肾上腺受体和 5-羟色胺 2A 受体的阻断特性; 当在较高浓度 (大于 1 $\mu\text{mol/L}$) 时, 其可作为钙离子通道阻滞剂, 从而抑制蛋白激酶 C (PKC) 的活性或拮抗 α_2 -肾上腺受体。

3.5 抗乙酰胆碱酯酶活性

乙酰胆碱酯酶参与细胞的发育和成熟, 能促进神经元发育和神经再生。*Stephania venosa* (Blume) 是泰国的一种药用植物, 用来治疗癌症和糖尿病, 在民间用作补血和壮阳药物, Kongkiatpaiboon 等^[55]发现该植物中主要的生物碱有抗乙酰胆碱酯酶的活性。用 Ellman 乙酰胆碱酯酶抑制实验评价 3 种生物碱荷包牡丹碱 (26)、克班宁 (27) 和延胡索乙素的活性, 其 IC_{50} 值分别为 93.5、86.6 和 168.6 $\mu\text{g/mL}$, 原小檗碱类生物碱 (延胡索乙素) 的抑制活性低于阿朴菲类生物碱 (荷包牡丹碱和克班宁)。

Dong 等^[56]从植物 *Illigera aromatica* S. Z. Huang

et S. L. Mo 提取出 5 种阿朴菲类生物碱, 其中黄肉楠碱 (28) 和去甲荷包牡丹碱 (29) 表现中等的乙酰胆碱酯酶抑制活性, 其 IC_{50} 值分别为 (47.74 \pm 1.66) 和 (40.28 \pm 2.73) $\mu\text{mol/L}$ 。

3.6 抗菌和抗病毒活性

许多生物碱都有抑菌活性, 以原小檗型生物碱为代表, 研究人员发现阿朴菲类生物碱也有抑菌活性。Makarasen 等^[51]从植物 *Stephania venosa* (Blume) Spreng 的块茎和叶子中提取出几种阿朴菲类生物碱, 其中泰国碱 (20) 对结核杆菌 H37Ra 有很强的抑制作用, 最低抑菌浓度 (MIC) 为 6.25 $\mu\text{g/mL}$; 其对革兰阳性菌 (如肺炎双球菌和金黄色葡萄球菌) 也有抑制作用, 对肺炎双球菌、金黄色酿脓葡萄球菌 ATCC25923、凝固酶阴性葡萄球菌和乳酸球菌的 MIC 分别为 0.03、0.03、0.06、0.06 mg/mL , 但其对变异链球菌的抑制活性比较弱。泰国碱对真菌也有抑制作用, 其对热带假丝酵母菌的 MIC 值为 0.96 mg/mL , 但一些真菌 (如烟曲霉菌) 很容易对其产生耐药性。

阿朴菲类生物碱的抗病毒活性与其结构相关。四氢异喹啉类 C-2 位的甲氧基对抗病毒活性有至关重要的影响。Zhang 等^[57]从白胶木的根里面分离得到 20 种生物碱, 其中莲叶桐宁 (30)、新木姜子碱 (31)、7-氧代荷叶桐碱 (32) 和林德宁 A (33) 对人免疫缺陷病毒 1 (HIV1) 整合酶有显著的抑制活性, 其 IC_{50} 值分别为 16.3、7.7、18.2 和 21.1 $\mu\text{mol/L}$ 。

3.7 抗风湿和抗炎活性

Cao 等^[58]从山胡椒属植物中分离出一种阿朴菲类生物碱去甲异波尔定碱 (34), 发现其有抗风湿的活性。研究人员给 CIA 大鼠 (用来评价抗风湿药效的动物模型) 分别给药 10、20 和 40 mg/kg , 连续 20 d, 发现 CIA 大鼠的状况得到了很大的改善 (临床评分降低、体质量增加)。实验还表明去甲异波尔定碱可以减少炎症细胞的浸润和滑膜增生, 剂量依赖性改善了对关节的损伤。

3.8 其他作用

南天竹啡碱 (14) 通过阻断中枢神经系统 5-羟色胺 2A 受体来抑制 5-羟色胺酸诱导的甩头实验^[59]。南天竹啡碱还能抑制 5-羟色胺 2A 受体来降低血压和心率。荷包牡丹碱 (26) 可以通过抑制血栓素的形成和环磷酸腺苷绝对水平达到抗血小板聚集和 ATP 释放的功能^[60]。莲花中的其他阿朴菲类生物碱具有广泛的药理活性, 如抗糖尿病、调血脂、减肥、

抗 HIV 等^[61-64]。Mariana 等^[65]首次从番荔枝科植物中分离得到一种阿朴菲类生物碱 stephalagine (35), 实验证明其对胰脂肪酶 (PL) 有很强的抑制活性且细胞毒性很低 (IC₅₀ 值为 8.35 μg/mL), 可以作为一种有潜力的抗肥胖和抗糖尿病的药物。

4 结语

基于天然产物进行创新药物开发是全世界药物研发的有效和经典途径, 我国拥有丰富的药用植物资源, 长期的天然产物研究积累为创新药物研发提供了扎实的基础和丰富的化合物库。通过阿朴菲类生物碱研究文献综述发现该类化合物在植物界中分布广泛, 尤其在番荔枝科、防己科、罂粟科、毛茛科、樟科、木兰科和小檗科植物。这就为基于阿朴菲类生物碱的创新药物研究提供了丰富的植物资源和化合物资源库。同时从侧面反映出阿朴菲类生物碱在植物次生代谢产物的合成和植物自身防御体系中所发挥的关键和重要作用, 凸显阿朴菲类生物碱在天然产物中的重要地位。

中药及其复方现代化和国际化面临的挑战仍然是复杂体系中生物活性成分的低含量和复杂性, 所以按照现代创新药物研究模式, 利用化学合成和生物转化制备有活性的阿朴菲类生物碱并通过结构修饰得到稳定性好、毒性低且生物活性更高的衍生物依然是基于天然产物进行新药创制的有效途径。通过阿朴菲类生物碱的生源合成途径、生物合成途径关键节点和天然有机合成、仿生合成途径的深入研究, 可以为基于阿朴菲类生物碱的创新药物研究提供理论依据和技术支撑。阿朴菲类生物碱具有的广泛的生物活性, 也将为人类战胜和控制重大疾病和疑难杂症发挥重要的作用。

参考文献

[1] Guinaudea H, Leboeuf M, Cave A. Aporphine alkaloids. 5 [J]. *J Nat Prod*, 1994, 57(8): 1033-1135.

[2] Guinaudea H, Leboeuf M, Cave A. Aporphine alkaloids. 3 [J]. *J Nat Prod*, 1983, 46(6): 761-835.

[3] Corsini G, Delzompo M, Gessa G, et al. Therapeutic efficacy of apomorphine combined with an extra-cerebral inhibitor of dopamine receptors in parkinsons-disease [J]. *Lancet*, 1979, 1(8123): 954-956.

[4] Cotzias G, Papavasiliou P, Fehling C, et al. Similarities between neurologic effects of L-dopa and of apomorphine [J]. *New Eng J Med*, 1970, 282(1): 31-33.

[5] Likhitwitaywuid K, Angerhofer C K, Chai H Y, et al. Traditional medicinal-plants of thailand. 23. Cytotoxic

and antimalarial alkaloids from the tubers of *Stephania pierrei* [J]. *J Nat Prod*, 1993, 56(9): 1468-1478.

[6] Munoz V, Sauvain M, Mollinedo P, et al. Antimalarial activity and cytotoxicity of (-)-roemrefidine isolated from the stem bark of *Sparattanthelium amazonum* [J]. *Planta Med*, 1999, 65(5): 448-449.

[7] Chia Y C, Chen K S, Chang Y L, et al. Antiplatelet actions of aporphinoids from formosan plants [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1999, 9(23): 3295-3300.

[8] Wu Y C, Chang F R, Chao Y C, et al. Antiplatelet and vasorelaxing actions of aporphinoids from *Cassytha filiformis* [J]. *Phytother Res*, 2015, 12(S1): S39-S41.

[9] 周荣汉. 药用植物化学分类学 [M]. 北京: 高等教育出版社, 1988.

[10] Chen J X, Gao K, Liu T G, et al. Aporphine alkaloids: a kind of alkaloids' extract source, chemical constitution and pharmacological actions in different botany [J]. *Chem Asian J*, 2013, 25(18): 10015-10027.

[11] 刘延成, 陈振锋, 彭 艳, 等. 鹅掌楸碱的研究进展 [J]. 林产化学与工业, 2011, 31(4): 109-116.

[12] 吴征镒. 中国植物志 [M]. 北京: 科学出版社, 1999.

[13] Dewick P M. The biosynthesis of shikimate metabolites [J]. *Nat Prod Rep*, 1998, 15(1): 17-58.

[14] Battersby A R. Biosynthesis of alkaloids [J]. *Proc Chem Soc*, 1963, 7: 189.

[15] Hartmann T. Biochemistry and physiology of alkaloid biosynthesis [J]. *Ber Dtsch Bot Ges*, 1983, 96(2): 276-279.

[16] Dewan S, Sudha J, Sandeep G, et al. The biosynthesis of the alkaloids of *Corydalis meifolia* wall [J]. *Tetrahedron*, 1986, 42(2): 675-680.

[17] 王锋鹏. 现代天然产物化学 [M]. 北京: 科学出版社, 2009.

[18] Campeau L C, Parisien M, Leblanc M, et al. Biaryl synthesis via direct arylation: establishment of an efficient catalyst for intramolecular processes [J]. *J Am Chem Soc*, 2004, 126(30): 9186-9187.

[19] Lafrance M, Blaquiere N, Fagnou K. Direct intramolecular arylation of unactivated arenes: Application to the synthesis of aporphine alkaloids [J]. *Chem Commun*, 2004, 36(24): 2874-2875.

[20] Marino J P, Scharzt A. Selective catechol oxidations with diphenyl selenoxide-applications to phenolic coupling [J]. *Tetrahedron Lett*, 1979, 20(35): 3253-3256.

[21] Scharzt M A, Pham P T. Oxidative coupling of *cis*-3, *N*-bis (methoxycarbonyl)-*N*-norreticuline-an approach to the asymmetric-synthesis of morphine alkaloids [J]. *J Org*

- Chem*, 1988, 53(10): 2318-2322.
- [22] Lafrance M, Blaquiere N, Fagnou K. Aporphine alkaloid synthesis and diversification via direct arylation [J]. *Eur J Org Chem*, 2007, 2007(5): 811-825.
- [23] Chaudhary S, Pecic S, LeGendre O, et al. Microwave-assisted direct biaryl coupling: first application to the synthesis of aporphines [J]. *Tetrahedron Lett*, 2009, 50(20): 2437-2439.
- [24] Malik H, Shambhavi S, Gregory D C. Monoligated Pd (0)-catalyzed intramolecular ortho-and para-arylation of phenols for the synthesis of aporphine alkaloids. synthesis of (-)-lirinine original [J]. *Tetrahedron Lett*, 2012, 68(6): 1674-1681.
- [25] Marc L, Serge I G, Keith F. High-yielding palladium-catalyzed intramolecular alkane arylation: reaction development and mechanistic studies [J]. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(47): 14570-14571.
- [26] Chang M X, Zhou H, Liu Y, et al. One-pot *N*-deprotection and catalytic intramolecular asymmetric reductive amination for the synthesis of tetrahydroisoquinolines [J]. *Angew Chem*. 2017, 56(10): 2725-2729.
- [27] Sato F, Inui T, Takemura T. Metabolic engineering in isoquinoline alkaloid biosynthesis [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2007, 8(4): 211-218.
- [28] Allen R S, Millgate A G, Chitty J A, et al. RNAi-mediated replacement of morphine with the nonnarcotic alkaloid reticuline in *Opium poppy* [J]. *Nat Biotechnol*, 2004, 22(12): 1559-1566.
- [29] Fujii N, Inui T, Iwasa K, et al. Knockdown of berberine bridge enzyme by RNAi accumulates (*S*)-reticuline and activates a silent pathway in cultured California poppy cells [J]. *Transgenic Res*, 2007, 16(3): 363-375.
- [30] Shamma M, Guinaudeau H. Biogenetic pathways for the aporphinoid alkaloids [J]. *Tetrahedron*, 1984, 40(23): 4795-4822.
- [31] Tetsuji K, Yohko O, Makoto T, et al. Biotransformation of reticuline into coreximine, scoulerine, pallidine, and isoboldine with rat liver enzyme [J]. *Bioorg Chem*, 1997, 6(3): 249-256.
- [32] Minami H, Kim J S, Ikezawa N, et al. Microbial production of plant benzylisoquinoline alkaloids [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(21): 7393-7398.
- [33] Nabavi S M, Uriarte E, Fontenla J A, et al. Aporphine alkaloids and their antioxidant medical application: from antineoplastic agents to motor dysfunction diseases [J]. *Curr Org Chem*, 2017, 21(4): 342-347.
- [34] Wu S H, Sun C R, Cao X J, et al. Preparative counter-current chromatography isolation of liensinine and its analogues from embryo of the seed of *Nelumbo nucifera* GAERTN. using upright coil planet centrifuge with four multilayer coils connected in series [J]. *J Chromatogr A*, 2004, 1041(1/2): 153-162.
- [35] Liu C M, Kao C L, Wu H M, et al. Antioxidant and anticancer aporphine alkaloids from the leaves of *Nelumbo nucifera* Gaertn. cv. Rosa-plena [J]. *Molecules*, 2014, 19(11): 17829-17838.
- [36] Nguyen K H, Pham T H, Nguyen Q T, et al. Nuciferine stimulates insulin secretion from beta cells-an *in vitro* comparison with glibenclamide [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 142(2): 488-495.
- [37] Santanam N, Penumetcha M, Speisky H, et al. A novel alkaloid antioxidant, boldine and synthetic antioxidant, reduced form of RU486, inhibit the oxidation of LDL *in-vitro* and atherosclerosis *in vivo* in LDLR-/- mice [J]. *Atherosclerosis*, 2004, 173(2): 203-210.
- [38] Jang Y Y, Song J H, Shin Y K, et al. Protective effect of boldine on oxidative mitochondrial damage in streptozotocin- induced diabetic rats [J]. *Pharm Res*, 2000, 42(4): 361-371.
- [39] 刘言娟, 柳军玺, 邸多隆. 阿朴菲类生物碱抗癌活性研究进展 [J]. 中草药, 2012, 43(4): 806-814.
- [40] Li M, Zhang L X, Liu J X, et al. An isocorydine derivative (d-ICD) inhibits drug resistance by downregulating IGF2BP3 expression in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 25149-25160.
- [41] Chen L J, Tian H, Liu J X, et al. Derivate isocorydine inhibits cell proliferation in hepatocellular carcinoma cell lines by inducing G₂/M cell cycle arrest and apoptosis [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(5): 5951-5961.
- [42] Liu X Q, Tian H, Li J J, et al. Derivate isocorydine (d-ICD) suppresses migration and invasion of hepatocellular carcinoma cell by downregulating ITGA1 expression [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 513-524.
- [43] Min Y D, Choi S U, Lee K R. Aporphine alkaloids and their reversal activity of multidrug resistance (mdr) from the stems and rhizomes of *Sinomenium acutum* [J]. *Arch Pharm Res*, 2006, 29(8): 627-632.
- [44] Makarasen A, Sirithana W, Mogkhuntod S, et al. Cytotoxic and antimicrobial activities of aporphine alkaloids isolated from *Stephania venosa* (Blume) Spreng [J]. *Planta Med*, 2011, 77(13): 1519-1524.
- [45] Lu P, Sun H F, Zhang L X, et al. Isocorydine targets the drug-resistant cellular side population through pcdcd4-related apoptosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol*

- Med*, 2012, 18(1): 1136-1146.
- [46] Sun H F, Hou H L, Lu P, *et al.* Isocorydine inhibits cell proliferation in hepatocellular carcinoma cell lines by inducing G2/M cell cycle arrest and apoptosis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): 1-11.
- [47] Tomsik P, Micuda S, Muthna D, *et al.* Boldine inhibits mouse mammary carcinoma *in vivo* and human mcf-7 breast cancer cells *in vitro* [J]. *Planta Med*, 2016, 82(16): 1416-1424.
- [48] Qi Q, Li R, Li H Y, *et al.* Identification of the anti-tumor activity and mechanisms of nuciferine through a network pharmacology approach [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(7): 963-972.
- [49] Muñoz V, Sauvain M, Mollinedo P, *et al.* Antimalarial activity and cytotoxicity of (-)-roemrefidine isolated from the stem bark of *Sparattanthelium amazonum* [J]. *Planta Med*, 2009, 65(5): 448-449.
- [50] Malebo H M, Wenzler T, Cal M, *et al.* Anti-protozoal activity of aporphine and protoberberine alkaloids from *Annickia kummeriae* (Engl. & Diels) Setten & Maas (Annonaceae) [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2013, 13: 48.
- [51] Makarasin A, Sirithana W, Mogkhuntod S, *et al.* Cytotoxic and antimicrobial activities of aporphine alkaloids isolated from *Stephania venosa* (Blume) Spreng [J]. *Planta Med*, 2011, 77(13): 1519-1524.
- [52] Skeberdis V A. Structure and function of beta3-adrenergic receptors [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2004, 40(5): 407-413.
- [53] Cole S W, Sood A K. Molecular pathways: beta-adrenergic signaling in cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(5): 1201-1206.
- [54] Orallo F. Pharmacological effects of (+)-nantenine, an alkaloid isolated from *Platycapnos spicata*, in several rat isolated tissues [J]. *Planta Med*, 2003, 69(2): 135-142.
- [55] Kongkiatpaiboon S, Duangdee N, Prateeptongkum S, *et al.* Acetylcholinesterase inhibitory activity of alkaloids isolated from *Stephania venosa* [J]. *Nat Prod Commun*, 2016, 11(12): 1805-1806.
- [56] Dong J W, Cai L, Li X J, *et al.* Monoterpene esters and aporphine alkaloids from *Illigera aromatica* with inhibitory effects against cholinesterase and NO production in LPS-stimulated RAW264. 7 macrophages [J]. *Arch Pharm Res*, 2016, doi: 10.1007/s12272-016-0860-3.
- [57] Zhang C F, Nakamura N, Tewtrakul S, *et al.* Sesquiterpenes and alkaloids from *Lindera chunii* and their inhibitory activities against HIV-1 integrase [J]. *Chem Pharm Bull*, 2002, 50(9): 1195-1200.
- [58] Cao Y, Xuan B F, Peng B, *et al.* The genus *Lindera*: A source of structurally diverse molecules having pharmacological significance [J]. *Phytochem Rev*, 2016, 15(5): 869-906.
- [59] Indra B, Matsunaga K, Hoshino O, *et al.* Structure-activity relationship studies with (+/-)-nantenine derivatives for alpha (1)-adrenoceptor antagonist activity [J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 437(3): 173-178.
- [60] Sobarzo-Sanchez E M, Arbaoui J, Protais P, *et al.* Halogenated boldine derivatives with enhanced monoamine receptor selectivity [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(4): 480-484.
- [61] Kashiwada Y, Aoshima A, Ikeshiro Y, *et al.* Anti-HIV benzyloquinoline alkaloids and flavonoids from the leaves of *Nelumbo nucifera* and structure-activity correlations with related alkaloids [J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13(2): 443-448.
- [62] Agnihotri V J K, Elsohly H N, Khan S I, *et al.* Constituents of *Nelumbo nucifera* leaves and their antimalarial and antifungal activity [J]. *Phytochem Lett*, 2008, 1(2): 89-93.
- [63] Ohkoshi E, Miyazaki H, Shindo K, *et al.* Constituents from the leaves of *Nelumbo nucifera* stimulate lipolysis in the white adipose tissue of mice [J]. *Planta Med*, 2007, 73(12): 1255-1259.
- [64] Ono Y, Hattori E, Fukaya Y, *et al.* Anti-obesity effect of *Nelumbo nucifera* leaves extract in mice and rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 106(2): 238-244.
- [65] Mariana N P, Allisson B J, Mário M M, *et al.* Stephalagine, an alkaloid with pancreatic lipase inhibitory activity isolated from the fruit peel of *Annona crassiflora* Mart [J]. *Ind Crops Prod*, 2017, 97: 324-329.