

## • 综 述 •

## 算盘七化学成分及药理作用研究进展

孙丽娜, 张 蕾, 郭增军, 张新新, 詹冠群, 张 卉\*

西安交通大学 医学部药学院, 陕西 西安 710061

**摘 要:** 算盘七(杜鹃兰 *Cremastra appendiculata* 的假鳞茎)是具有地区特色的陕西七药之一, 作为临床抗肿瘤药材, 近年来关注度一直较高。算盘七主要含菲类、二氢菲类、联苳类、黄酮类、萜类、生物碱等化学成分, 具有抗肿瘤、抗菌、抗血管生成、降压等药理活性。系统综述了算盘七化学成分和药理作用的研究进展, 以期为其药效物质基础提供科学的依据, 从而进一步促进地区特色植物资源的开发利用。

**关键词:** 算盘七; 陕西七药; 菲类; 二氢菲类; 抗肿瘤

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)23-5672-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.23.029

## Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of pseudo phosphorous stem of *Cremastra appendiculata*

SUN Li-na, ZHANG Lei, GUO Zeng-jun, ZHANG Xin-xin, ZHAN Guan-qun, ZHANG Hui

School of Pharmacy, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

**Abstract:** Pseudo phosphorous stem of *Cremastra appendiculata* (Suanpanqi) is one of Shaanxi Qiyao with regional characteristics. As a clinical antitumor drug, it has been highly concerned in recent years. Suanpanqi mainly contains phenanthrene, dihydrophenanthrene, bibenzyl, flavonoids, terpenes, alkaloids, and other chemical components with antitumor, antibacterial, anti-angiogenic, antihypertensive, and other pharmacological activities. This paper systematically reviews the research progress on the chemical composition and pharmacological effects of Suanpanqi at home and abroad in order to provide a scientific basis of its efficitive material basis, so as to further promote the value of development and utilization of plant resources in China.

**Key words:** pseudo phosphorous stem of *Cremastra appendiculata* (D. Don) Makina; Shaanxi Qiyao; phenanthrene; dihydrophenanthrene; antitumor

算盘七为兰科植物杜鹃兰 *Cremastra appendiculata* (D. Don) Makina 的干燥假鳞茎, 属于陕西七药<sup>[1]</sup>中的一种, 也是中药山慈菇的正品基原之一。山慈菇为常用抗肿瘤中药, 始载于唐代的《本草拾遗》<sup>[2]</sup>。其味甘、微辛, 性凉, 归肝、脾经, 具有清热解毒、化痰散结的功效, 主要用于痈肿疗毒、瘰癧痰核、蛇虫咬伤、癥瘕痞块<sup>[3]</sup>。临床多用以治疗肝癌、乳腺癌、肺癌、黑色素瘤等多种肿瘤疾病<sup>[4-7]</sup>。近年来, 对其化学成分和药理作用方面的研究报道逐渐增多, 但还不是很系统。本文旨在对算盘七化学成分和药理作用方面的研究报道进行综述和展望, 以期对地区特色植物资源的深入研究和开发利用提供参考。

### 1 化学成分

目前从算盘七中分离得到的化学成分包括: 菲类、二氢菲类、联苳类、黄酮类、生物碱类和萜类化合物等, 还含有少量蒽醌、甾体及其他类化学成分。

#### 1.1 菲类

菲类为算盘七中研究较多的一类化学成分, 目前从中分离得到的菲类成分共有 7 种结构类型, 分别为单菲、苳基取代菲、菲类聚合物、菲与二氢菲聚合物、菲与二氢菲及苳丙素类聚合物、菲醌类衍生物及菲苷类。菲类化合物具有抗肿瘤、抗菌、抗痉挛、抗炎、抗过敏及抗血小板聚集等生物活性<sup>[8-10]</sup>。算盘七中菲类物质主要侧重于抗肿瘤活性的研究, 化合物名称及结构见表 1 及图 1。

收稿日期: 2018-05-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81603267); 陕西省自然科学基金资助项目(2016JM8075); 中国博士后科学基金面上资助(2017M623200)

作者简介: 孙丽娜(1992—), 女, 陕西渭南人, 在读硕士研究生, 主要从事天然药物研究工作。E-mail: 13572136538@163.com

\*通信作者 张 卉(1979—), 女, 陕西西安人, 讲师, 天然药物化学博士学位, 主要从事中药及天然药物资源及活性成分研究工作。

表 1 算盘七中菲类化学成分

Table 1 Phenanthrenes from pseudo phosphorous stem of *C. appendiculata*

| 分类                | 编号 | 化合物名称                                                                                       | 文献 |
|-------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 单菲                | 1  | 2-羟基-4,7-二甲氧基菲                                                                              | 11 |
|                   | 2  | flavanthrinin                                                                               | 11 |
|                   | 3  | 7-羟基-2,4-二甲氧基菲                                                                              | 12 |
|                   | 4  | 3,5-二羟基-2,4-二甲氧基菲                                                                           | 13 |
| 苺基取代菲             | 5  | 1-(4'-羟基苺基)-2,7-二羟基-4-甲氧基菲                                                                  | 12 |
|                   | 6  | 1-(3'-甲氧基-4'-羟基苺基)-4-甲氧基-2,7-二羟基菲                                                           | 14 |
|                   | 7  | 1-(3'-甲氧基-4'-羟基苺基)-4-甲氧基-2,6,7-三羟基菲                                                         | 14 |
|                   | 8  | cremaphenanthrene L                                                                         | 15 |
| 菲类聚合物             | 9  | 2,7,2',7',2''-五羟基-4,4',4'',7''-四甲氧基-1,8,1',1''-三菲                                           | 11 |
|                   | 10 | 2,7,2'-三羟基-4,4',7'-三甲氧基-1,1'-二聚菲                                                            | 11 |
|                   | 11 | 2,2'-二羟基-4,7,4',7'-四甲氧基-1,1'-二菲                                                             | 11 |
|                   | 12 | cirrhopetalanthin                                                                           | 16 |
|                   | 13 | blestriarene C                                                                              | 17 |
|                   | 14 | 4,7,4',7'-四羟基-2,2'-二甲氧基-1,1'-双菲                                                             | 13 |
|                   | 15 | cremaphenanthrene A                                                                         | 18 |
|                   | 16 | cremaphenanthrene B                                                                         | 18 |
| 菲与二氢菲类<br>聚合物     | 17 | blestriarene B                                                                              | 17 |
|                   | 18 | 4,4'-二甲氧基-9,10-二氢-[6,1'-二菲]-2,2',7,7-四醇                                                     | 17 |
|                   | 19 | cremaphenanthrene C                                                                         | 18 |
|                   | 20 | cremaphenanthrene D                                                                         | 18 |
|                   | 21 | cremaphenanthrene E                                                                         | 18 |
| 菲与二氢菲及苯<br>丙素类聚合物 | 22 | (2,3-反)-3-[(2,7-二羟基-4-甲氧基-菲-1-基)甲基]-2-(4-羟基-3-甲氧基苺基)-10-甲氧基-2,3,4,5-四氢菲螺[2,1-b]呋喃-7-醇       | 17 |
| 菲醌类               | 23 | 1-羟基-4,7-二甲氧基-1-(2-酮丙基)-1 <i>H</i> -菲-2-酮                                                   | 11 |
|                   | 24 | 1,7-二羟基-4-甲氧基-1-(2-酮丙基)-1 <i>H</i> -菲-2-酮                                                   | 11 |
|                   | 25 | 7-羟基-2-甲氧基-1,4-菲醌                                                                           | 19 |
| 菲苷类               | 26 | 2- <i>O</i> -β- <i>D</i> -葡萄糖-4-甲氧基-7-羟基菲                                                   | 16 |
|                   | 27 | 7-hydroxy-4-methoxyphenanthrene-2,8-di- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucoside                    | 20 |
|                   | 28 | 8-hydroxy-4-methoxyphenanthrene-2,7-di- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucoside                    | 20 |
|                   | 29 | cremaphenanthrene M                                                                         | 15 |
|                   | 30 | cremaphenanthrene N                                                                         | 15 |
|                   | 31 | cremaphenanthrene O                                                                         | 15 |
|                   | 32 | cremaphenanthrene P                                                                         | 15 |
|                   | 33 | 2',7'-dihydroxy-4,4'-dimethoxy-1,1'-biphenanthrene-2,7-di- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucoside | 21 |

## 1.2 二氢菲类

算盘七中已鉴定出的二氢菲类化合物可为 6 类：简单二氢菲、苺基取代二氢菲、二氢菲类聚合物、二氢菲与苯丙素类聚合物、二氢菲与联苺及苯丙素类聚合物及二氢菲苷类。其中，1-(3'-甲氧基-4'-羟基苺基)-7-甲氧基-2,4 二羟基-9,10-二氢

菲（**37**）在体外对多种肿瘤细胞，尤其是肝癌 HepG2 细胞具有较强的增殖抑制作用。Blestriarene A（**39**）及化合物 **42** 在体外对肺癌 A549 细胞具有一定的增殖抑制作用。化合物具体名称及结构见表 2 及图 2。

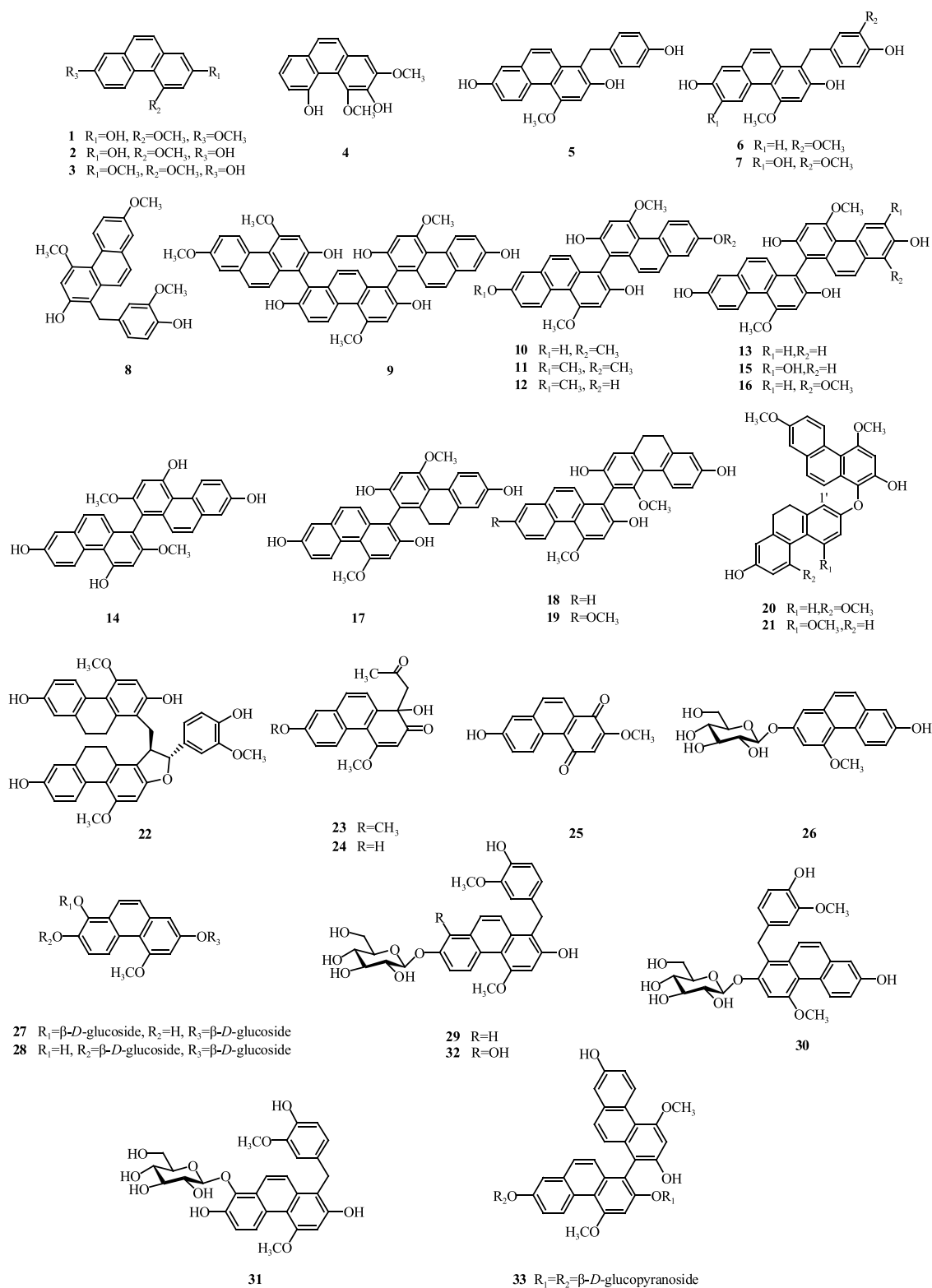


图1 算盘七中菲类化学结构

Fig. 1 Structures of phenanthrenes from pseudo phosphorous stem of *C. appendiculata*

## 1.3 联苕类

从算盘七中分离鉴定得到的联苕类化合物共有3类：简单联苕类、苕基取代联苕类及联苕苷类。

其中，对山药素（49）的现代药理学研究表明其具有一定的抗肿瘤作用。联苕类化合物名称及结构见表3及图3。

表 2 算盘七中二氢菲类化学成分

Table 2 Dihydrophenanthrenes from pseudo phosphorous stem of *C. appendiculata*

| 分类                 | 编号 | 化合物名称                                                                                   | 文献 |
|--------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 简单二氢菲              | 34 | 异赫尔西酚                                                                                   | 22 |
|                    | 35 | 贝母兰宁 (2,7-二羟基-4-甲氧基-9,10-二氢菲)                                                           | 19 |
|                    | 36 | 2,4-二甲氧基-7-羟基-9,10-二氢菲                                                                  | 17 |
| 苄基取代二氢菲            | 37 | 1-(3'-甲氧基-4'-羟基苄基)-7-甲氧基-2,4-二羟基-9,10-二氢菲                                               | 14 |
|                    | 38 | 2,7-二羟基-1-(对羟基苄基)-4-甲氧基-9,10-二氢菲                                                        | 23 |
| 二氢菲类聚合物            | 39 | blestriarene A                                                                          | 17 |
|                    | 40 | gymconopin C                                                                            | 17 |
|                    | 41 | blestrianol A                                                                           | 17 |
| 二氢菲与苯丙素类<br>聚合物    | 42 | (2,3-反)-2-(4-羟基-3-甲氧基苄基)-3-羟甲基-10-甲氧基-2,3,4,5-四羟基菲螺[2,1-b]呋喃-7-醇                        | 17 |
|                    | 43 | pleionesin C                                                                            | 17 |
|                    | 44 | shanciol H                                                                              | 17 |
| 二氢菲与联苄及苯<br>丙素类聚合物 | 45 | (2,3-反)-3-[2-二羟基-6-(3-羟基苄基)-4-甲氧基苄基]-2-(4-羟基-3-甲氧基苄基)-10-甲氧基-2,3,4,5-四羟基菲螺[2,1-b]呋喃-7-醇 | 17 |
|                    | 46 | 2-O-β-D-葡萄糖-5-甲氧基-7-羟基-9,10-二氢菲                                                         | 17 |
| 二氢菲苷类              | 47 | 2,7-二-O-β-D-葡萄糖-4-甲氧基-9,10-二氢菲                                                          | 17 |

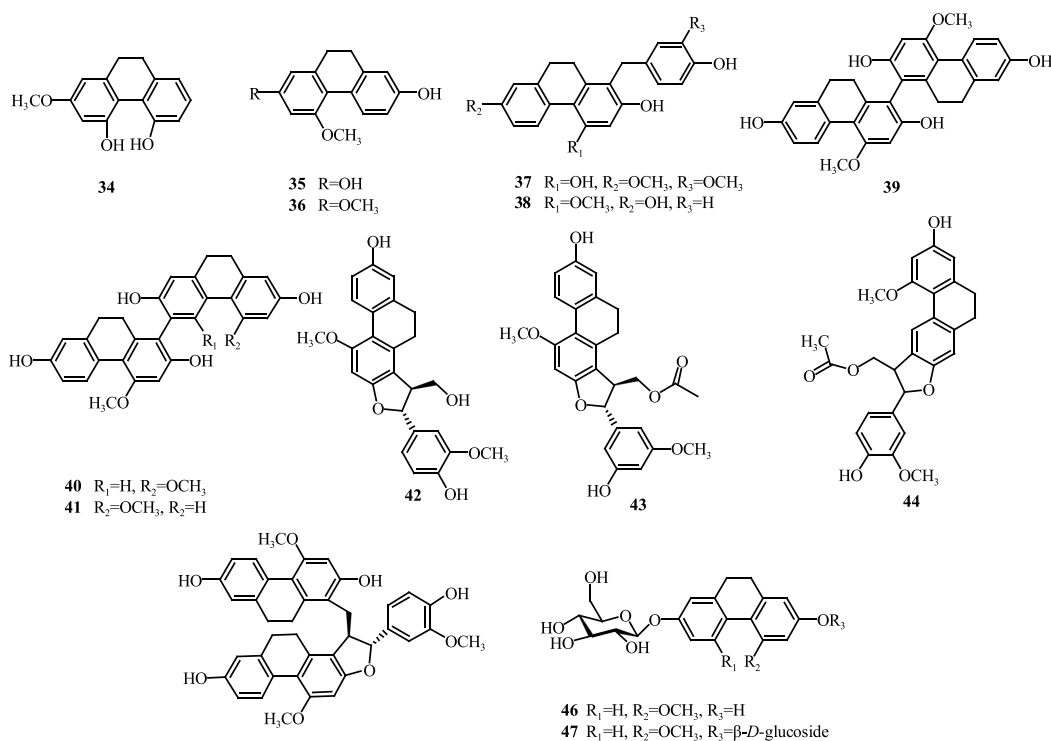


图 2 算盘七中二氢菲类成分结构

Fig. 2 Structures of dihydrophenanthrenes from pseudo phosphorous stem of *C. appendiculata*

#### 1.4 黄酮类

算盘七中获得的黄酮类化合物共 8 个。其中, 5,7-dihydroxy-3-(3-hydroxyl-4-methoxybenzyl)-6-methoxychroman-4-one (**59**) 在体内外表现出一定的抗

血管生成活性, 此外也有抗炎、抑制视网膜病变的活性。黄酮类化学成分名称及结构见表 4 及图 4。

#### 1.5 萜类

目前从算盘七中共分离出 4 个萜类化合物, 包

表 3 算盘七中联苺类化学成分

Table 3 Bibenzyls from pseudo phosphorous stem of *C. appendiculata*

| 分类      | 编号 | 化合物名称                       | 文献 |
|---------|----|-----------------------------|----|
| 简单联苺类   | 48 | 3',5',3"-三羟基联苺              | 24 |
|         | 49 | 山药素 III                     | 19 |
| 苺基取代联苺类 | 50 | 3,3'-二羟基-2-(对-羟基苺基)-5-甲氧基联苺 | 24 |
|         | 51 | 3,5-二羟基-2-(对-羟基苺基)-3-甲氧基联苺  | 24 |
|         | 52 | 3,3'-二羟基-4-(4-羟基苺基)-5-甲氧基联苺 | 17 |
|         | 53 | bulbocodin C                | 25 |
|         | 54 | bulbocodin D                | 26 |
|         | 55 | shancigusin B               | 25 |
|         | 56 | 5-甲氧基联苺-3,3'-二-O-β-D-吡喃葡萄糖苷 | 27 |

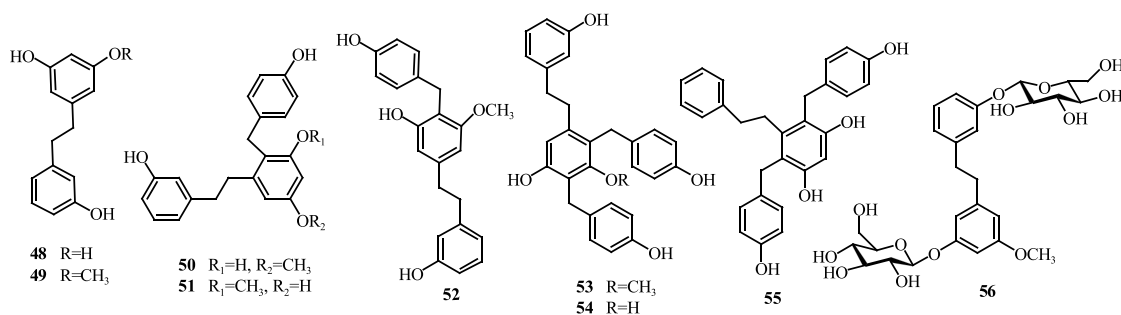


图 3 算盘七中联苺类成分结构

Fig. 3 Structures of bibenzyls from pseudo phosphorous stem of *C. appendiculata*

表 4 算盘七中黄酮类化学成分

Table 4 Flavonoids from pseudo phosphorous stem of *C. appendiculata*

| 编号 | 化合物名称                                                                | 文献 |
|----|----------------------------------------------------------------------|----|
| 57 | 茺花素                                                                  | 13 |
| 58 | 槲皮素                                                                  | 13 |
| 59 | 5,7-dihydroxy-3-(3-hydroxyl-4-methoxy-benzyl)-6-methoxychroman-4-one | 28 |
| 60 | 槲皮素 3'-O-β-D-吡喃葡萄糖苷                                                  | 13 |
| 61 | 橙皮苷                                                                  | 29 |
| 62 | 补骨脂宁                                                                 | 29 |
| 63 | 新补骨脂异黄酮                                                              | 29 |
| 64 | 异补骨脂查耳酮                                                              | 29 |

括 1 个倍半萜、1 个二萜苷、2 个三萜及其衍生物，化学成分名称及结构见表 5 及图 5。

### 1.6 生物碱及其他有机含氮类

杜鹃兰素 I (69) 和杜鹃兰素 II (70) 是从算盘七首次分离出的生物碱类化合物，具有降压作用，但未对其具体化学结构进行报道。Cremastrin (71) 是一类吡咯里西啶类生物碱，具有 M<sub>3</sub> 受体

阻断作用。此外，算盘七中也含有一定量的其他有机含氮类化合物，具体的化学成分名称及结构见图 6 及表 6。

### 1.7 丁二酸苺酯苷类

丁二酸苺酯苷类是近些年来算盘七中报道较多的一类化合物。迄今为止从算盘七中共分离得到 7 个丁二酸苺酯苷类化学成分。具体的化学成分名称及结构见表 7 及图 7。

### 1.8 蒽醌类

从算盘七中分离鉴定得到的蒽醌类成分共 3 个，分别为大黄素甲醚 (86)、大黄酚 (87) 及大黄素 (88)。

### 1.9 甾体类

算盘七中共分离鉴定出 3 个甾体类成分，包括 2 个植物甾醇，即豆甾醇 (89) 及 β-谷甾醇 (90)、1 个甾醇苷类 (胡萝卜苷, 91)。

### 1.10 其他类

除上述几类化学成分外，算盘七中还含有简单芳香类、脂肪族类、氨基酸及其衍生物、糖及糖苷类等，共 36 个。具体化学成分名称及结构见表 8。

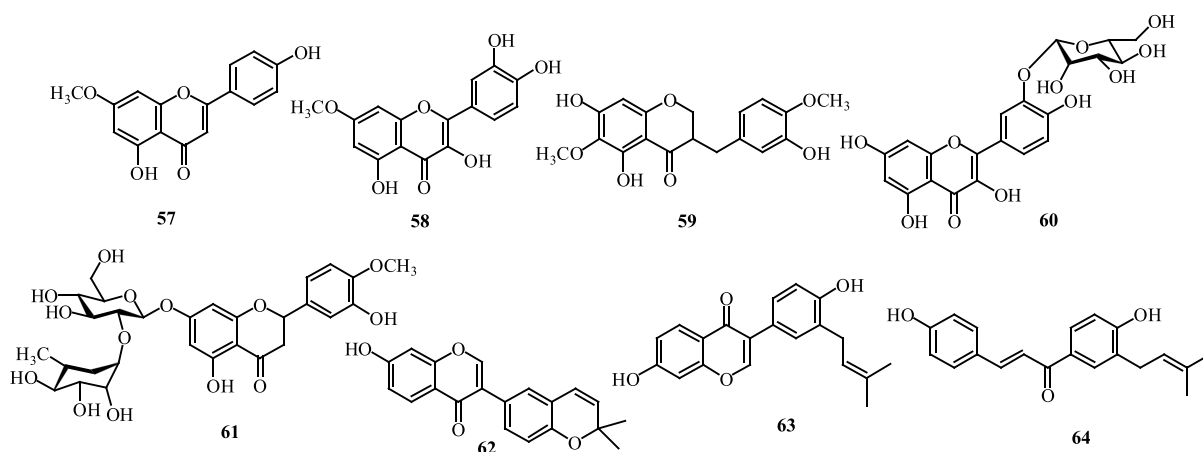


图 4 算盘七中黄酮类成分结构

Fig. 4 Structures of flavonoids from pseudo phosphorous stem of *C. appendiculata*

表 5 算盘七中萜类化学成分

Table 5 Terpenoids from pseudo phosphorous stem of *C. appendiculata*

| 分类      | 编号 | 化合物名称                                                                                          | 文献 |
|---------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 倍半萜类    | 65 | (-)-cadin-4,10 (15)-dien-11-oic acid                                                           | 30 |
| 二萜苷类    | 66 | (-)-ent-12b-hydroxyl-kaur-16-en-19-oic acid-19-O-β-D-xylopyranosyl-(1-6)-O-β-D-glucopyranoside | 30 |
| 三萜及其衍生物 | 67 | 24-甲基环菠萝蜜醇                                                                                     | 12 |
|         | 68 | (+)-24,24-dimethyl-25,32-cyclo-5α-lanosta-9 (11)-en-3β-ol                                      | 30 |

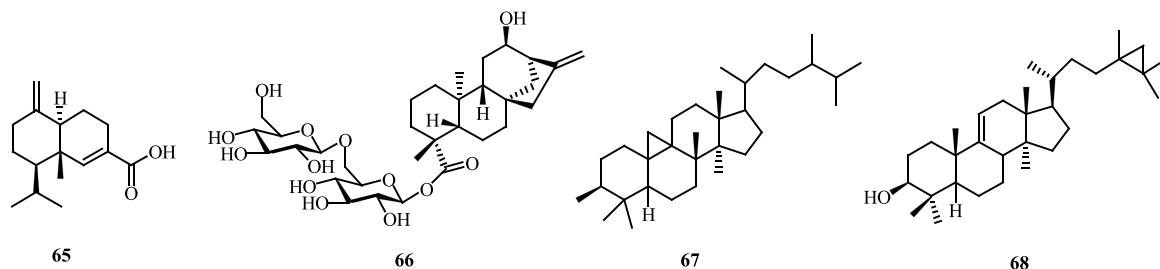


图 5 算盘七中萜类成分结构

Fig. 5 Structures of terpenoids from pseudo phosphorous stem of *C. appendiculata*

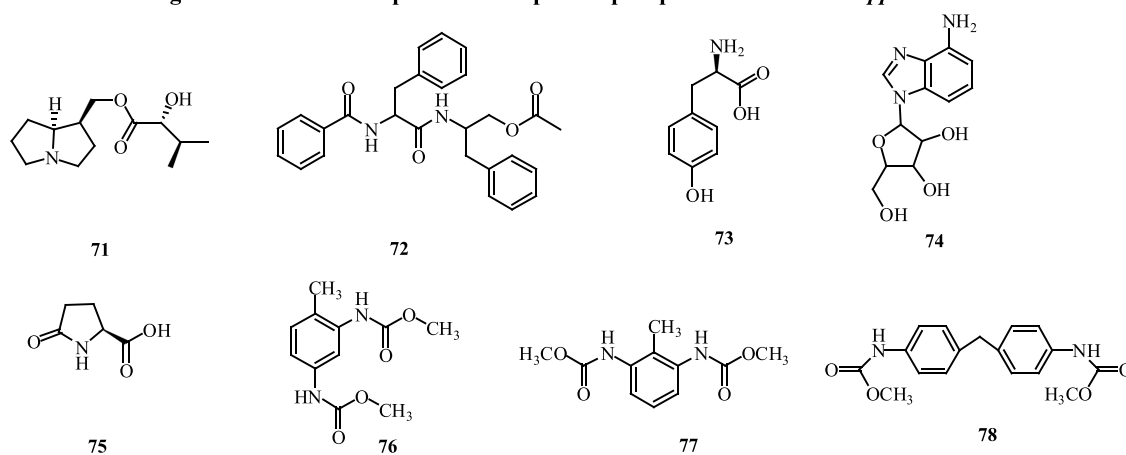


图 6 算盘七中生物碱及其他有机含氮类成分结构

Fig. 6 Structures of alkaloids and other organic nitrogen compounds from pseudo phosphorous stem of *C. appendiculata*

表 6 算盘七中生物碱及其他有机含氮类化学成分

Table 6 Alkaloids and other organic nitrogen compounds from pseudo phosphorous stem of *C. appendiculata*

| 分类      | 编号 | 化合物名称                                                                       | 文献 |
|---------|----|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| 生物碱     | 69 | 杜鹃兰素 I                                                                      | 31 |
|         | 70 | 杜鹃兰素 II                                                                     | 31 |
|         | 71 | cremastrin                                                                  | 32 |
| 其他有机含氮类 | 72 | <i>N</i> -( <i>N</i> -苯甲酰基- <i>L</i> -苯丙氨酰基)- <i>O</i> -乙酰基- <i>L</i> -苯丙氨醇 | 12 |
|         | 73 | 酪氨酸                                                                         | 32 |
|         | 74 | 腺苷                                                                          | 16 |
|         | 75 | <i>L</i> -焦谷氨酸                                                              | 33 |
|         | 76 | 1,3-二甲氧基酰胺基-4-甲基苯                                                           | 29 |
|         | 77 | (3-甲氧基酰胺基-2-甲基苯)-氨基甲酸甲酯                                                     | 29 |
|         | 78 | 4,4'-二甲氧基酰胺基二苯甲烷                                                            | 29 |

表 7 算盘七中丁二酸苄酯苷类化学成分

Table 7 Benzyl succinate from pseudo phosphorous stem of *C. appendiculata*

| 编号 | 化合物名称                                                                   | 文献 |
|----|-------------------------------------------------------------------------|----|
| 79 | loroglossin                                                             | 27 |
| 80 | 1,4-二(4-β- <i>D</i> -吡喃葡萄糖苄基)-(2 <i>R</i> )-2-苄基葡萄糖酸酯                   | 17 |
| 81 | militarine                                                              | 30 |
| 82 | 1-(4-β- <i>D</i> -吡喃葡萄糖苄基)-4-甲基-(2 <i>R</i> )-2-异丁基苹果酸酯                 | 22 |
| 83 | 1-(4-β- <i>D</i> -吡喃葡萄糖苄基)-4-乙基-(2 <i>R</i> )-2-异丁基苹果酸酯                 | 17 |
| 84 | 1-(4-β- <i>D</i> -吡喃葡萄糖苄基)-4-甲基-(2 <i>R</i> )-2-苄基苹果酸酯                  | 17 |
| 85 | (-)-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-1-(4-β- <i>D</i> -吡喃葡萄糖苄基)-4-甲基-2-异丁基酒石酸酯 | 17 |

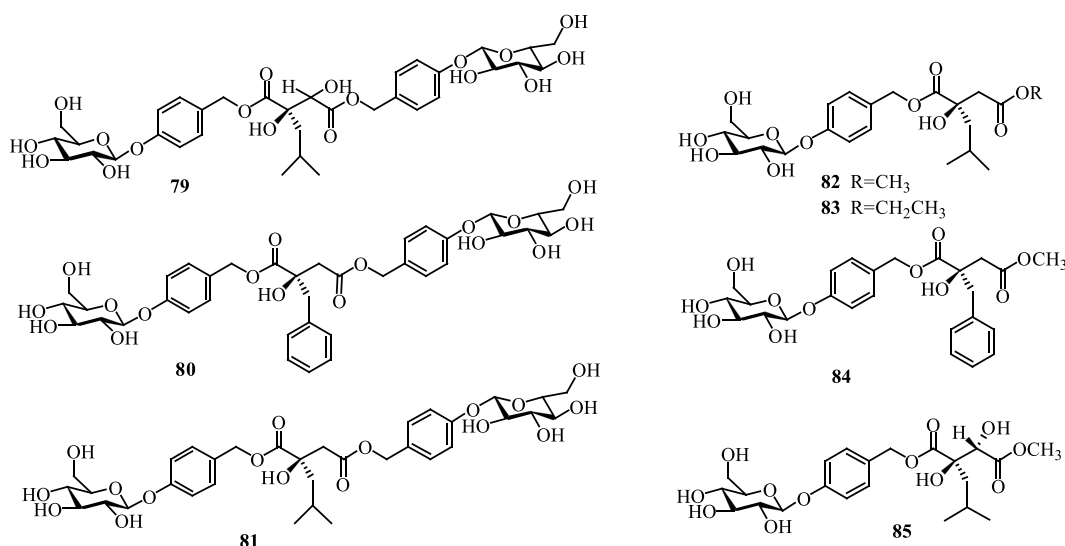


图 7 算盘七中丁二酸苄酯苷类成分结构

Fig. 7 Structures of benzyl succinate from pseudo phosphorous stem of *C. appendiculata*

## 2 药理作用

目前,除了山慈菇复方及其粗提物的药理作用报道外,对算盘七药理作用方面的研究主要集中于单体化合物的抗肿瘤活性。本文对近 10 年有关算盘七的药理作用进行总结,主要包括抗肿瘤、抗菌、抗血管生成、M 胆碱受体阻断作用、抗炎等作用。

### 2.1 抗肿瘤作用

夏文斌等<sup>[16]</sup>从算盘七乙醇提取物的醋酸乙酯部位中分离得到的 cirrhoptalanthrins (12) 对结肠癌 HCT-8、肝癌 Be17402、胃癌 BGC-823、肺癌 A549、乳腺癌 MCF-7、人卵巢癌 A2780 细胞表现出非选择

性中等强度的细胞毒活性,其  $IC_{50}$  分别为 11.24、8.37、10.51、17.79、12.45、13.22  $\mu\text{mol/L}$ ,首次为算盘七抗肿瘤的临床应用提供依据。Xue 等<sup>[11]</sup>对算盘七中分离的单萜、双萜、多聚萜进行细胞毒性实验,结果表明化合物 11、9、13 对 A549、A2780、Bel7402、BGC-823、HCT-8、MCF-7 细胞都表现出非选择性中等强度的细胞毒活性, $IC_{50}$  值均在 20  $\mu\text{mol/L}$  以下。阮小丽等<sup>[37]</sup>首次对算盘七的甲醇粗提取液进行了在体研究,结果证明算盘七提取物对小鼠 Lewis 肺癌、小鼠 S<sub>180</sub> 肉瘤及小鼠肝癌均有显著抑制作用,且抑瘤作用与剂量呈正相关,并进行了

表 8 算盘七中其他类化学成分

Table 8 Other compounds from pseudo phosphorous stem of *C. appendiculata*

| 编号  | 化合物名称                                           | 文献 | 编号  | 化合物名称      | 文献 |
|-----|-------------------------------------------------|----|-----|------------|----|
| 92  | 蔗糖                                              | 16 | 110 | 肉桂酸        | 26 |
| 93  | 天麻苷                                             | 27 | 111 | 间羟基苯甲酸     | 25 |
| 94  | 4-(2-羟乙基)-2-甲氧基苯-1- <i>O</i> - $\beta$ -D-吡喃葡萄糖 | 16 | 112 | 3-羟基苯丙酸    | 26 |
| 95  | 对羟基苯乙醇-8- <i>O</i> - $\beta$ -D-吡喃葡萄糖           | 16 | 113 | 3,4-二羟基苯乙醇 | 22 |
| 96  | 4-羟基-2-甲氧基苯-1- <i>O</i> - $\beta$ -D-吡喃葡萄糖      | 23 | 114 | 2-呋喃羧酸     | 33 |
| 97  | shancigusin I                                   | 26 | 115 | 香草酸        | 33 |
| 98  | 原儿茶酸                                            | 19 | 116 | 对香豆酸       | 33 |
| 99  | 丁香脂素                                            | 34 | 117 | 丁二酸        | 27 |
| 100 | 邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯                                  | 35 | 118 | 三十烷-15-醇   | 36 |
| 101 | 对羟基苯乙醇                                          | 22 | 119 | 二十九烷       | 36 |
| 102 | 对羟基苯甲醛                                          | 16 | 120 | 三十烷醇       | 36 |
| 103 | 5-羟甲基糖醛                                         | 24 | 121 | 三十一烷-12-醇  | 36 |
| 104 | 对羟基苯甲酸                                          | 19 | 122 | 三十二烷醇      | 36 |
| 105 | 3,5-二甲氧基-4-羟基苯乙酮                                | 34 | 123 | 三十二烷       | 35 |
| 106 | 3,5-二甲氧基-4-羟基苯甲醛                                | 19 | 124 | 十六烷酸       | 35 |
| 107 | 3-甲氧基-4-羟基苯乙醇                                   | 13 | 125 | 正三十四烷      | 35 |
| 108 | 丁香酸                                             | 13 | 126 | 三十六烷       | 35 |
| 109 | 香草醛                                             | 13 | 127 | 富马酸        | 33 |

体外抗人肝癌 SMMC-7721 细胞株的实验, 结果显示算盘七对人肝癌 SMMC-7721 细胞株有显著的抑制作用, 其  $IC_{50}$  值为 0.438 mg/mL。Liu 等<sup>[14]</sup>从算盘七的醋酸乙酯部位分离得到 3 个新的菲类化合物 (6、37、7), 并对其进行细胞毒活性研究, 结果表明 3 个化合物对 A549、MCF-7 和乳腺癌 MDA-MB-231 细胞活性最强, 其  $IC_{50}$  值分别为 53.51、43.46、10.42  $\mu$ mol/L, 化合物 37 对 HepG2 细胞作用最强, 其  $IC_{50}$  值为 54.05  $\mu$ mol/L, 化合物 7 对 HCT-116 细胞活性较强, 其  $IC_{50}$  值为 14.22  $\mu$ mol/L。Wang 等<sup>[17]</sup>对从算盘七中分离的 33 个化合物进行细胞毒活性实验, 结果表明化合物 43、45、44、17、18 对 A549 细胞表现出弱的细胞毒活性,  $IC_{50}$  值分别为 33.6、38.0、42.8、47.5、48.2  $\mu$ mol/L, 而化合物 22 有中等程度的抑制作用,  $IC_{50}$  值为 16.0  $\mu$ mol/L。Liu 等<sup>[15]</sup>对从算盘七醋酸乙酯层分离的 5 个苣基取代菲进行细胞毒活性实验, 结果表明化合物 cremaphenanthrene L (8) 对 HCT-116、MCF-7、MDA-MB-231 细胞表现出中等程度的细胞毒性,  $IC_{50}$  值在 15.84~24.18  $\mu$ mol/L, 对 HeLa 细胞表现出弱的细胞毒性,  $IC_{50}$  值为 68.81  $\mu$ mol/L。Liu 等<sup>[21]</sup>对从算盘七中分离的 1 个新的双菲苣类化合物进行

细胞毒活性实验, 结果表明化合物 33 对乳腺癌 BT474、SKBR3 细胞有中等程度的抑制作用,  $IC_{50}$  值分别为 16.7、12.6  $\mu$ mol/L。此外, 近年来对算盘七醇提液抗肿瘤活性方面的机制研究也陆续展开。曾迪等<sup>[38]</sup>采用正常血清和含药血清分别处理 SMMC-7721 细胞的方法, 证实了山慈菇含药血清能明显抑制 SMMC-7721 细胞的黏附和侵袭能力, 从而发挥抗肿瘤效果。林如辉等<sup>[39]</sup>研究表明山慈菇醇提液是通过诱导 SGC-7901 细胞凋亡而引起抗肿瘤作用。吴俊林等<sup>[40]</sup>研究显示山慈菇对甲状腺癌 SW579 细胞增殖有抑制作用, 可能与下调凋亡相关基因 Bcl-2 和 C-myc 表达水平有关。吴俊林<sup>[41]</sup>研究发现山慈菇可使在甲状腺癌细胞株 SW579 细胞中低表达的 NIS 基因表达上调, 这一实验结果为甲状腺癌的治疗提供了新的思路, 为临床使用算盘七治疗甲状腺癌提供了科学依据。刘琦等<sup>[42]</sup>证实了“山慈菇-蜂房药”具有抑制人乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 的侵袭能力, 其机制可能与下调细胞基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) mRNA 表达, 上调基质金属蛋白酶组织抑制剂-1 (TIMP-1) mRNA 的表达, 降低 MMP-9 mRNA/TIMP-1 mRNA 值有关。徐小娟等<sup>[43]</sup>通过建立小鼠 H<sub>22</sub> 实体瘤肝癌模型, 发

现山慈菇多糖可以诱导小鼠机体分泌白细胞介素-2 (IL-2) 及肿瘤坏死因子 (TNF) 等细胞因子, 且多糖组 Bcl-2 表达随药物浓度增高有所减少, 表明山慈菇多糖的抗肿瘤作用可能是通过提高机体的免疫能力或诱导肿瘤细胞凋亡来抑制肿瘤细胞的增殖。刘银花等<sup>[44]</sup>研究发现山慈菇提取液对小鼠乳腺癌 4T1 细胞有明显的增殖抑制和诱导细胞凋亡的作用, 并均呈剂量依赖关系。于林楠等<sup>[45]</sup>研究发现山慈菇提取物对人结肠癌 HT29 细胞有明显的促凋亡作用, 其机制可能与上调 Cyt-C、Bax、Caspase-3, 下调 Bcl-2 蛋白的表达有关。

## 2.2 抗菌作用

有研究表明, 以山慈菇为主药的复方制剂紫金锭对致病大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、白色念珠菌均有不同程度的抑制和杀灭作用。阮小丽等<sup>[37]</sup>针对算盘七的散热清血疗效, 进行了抑菌作用探讨, 结果证明算盘七对绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌及表皮葡萄球菌均有一定的抑制作用, MIC 分别为 0.125、0.063、0.063 g/mL。黄小容<sup>[46]</sup>在山慈菇水层部位抗菌活性筛选和分离纯化的研究中发现, 算盘七水层部位中 25% 和 75% 乙醇洗脱物对金黄色葡萄球菌、白色念珠菌具有良好的抑菌活性, 对大肠杆菌抑制效果稍弱。其水洗脱物与 50% 乙醇洗脱物对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、白色念珠菌均无明显效果, MIC 均大于 50 mg/mL, 表明山慈菇水层部位呈现抑菌活性, 可能由 2 个不同极性的组分以协同的方式发挥作用, 这将有待于以后进一步深入研究。

## 2.3 抗血管生成作用

Shim 等<sup>[28]</sup>从算盘七的醋酸乙酯层中通过活性追踪分离得到具有抗血管生成活性的 1 个黄酮类化合物 (59), 并证明其在体内外都具有一定的抗血管生成活性, 化合物 59 既可以抑制体外碱性成纤维生长因子 (bFGF) 诱导的体外人类脐带血管内皮细胞 (HUVECs) 血管侵袭, 也可抑制小鸡胚胎绒毛膜尿囊膜 (CAM) 的体内血管生成, 且未表现出任何毒性。Kim 等<sup>[47]</sup>对化合物 59 的抗血管生成机制进一步研究, 结果表明其减少视网膜血管生成是通过降低 cdc2 和 p21 的表达, 从而影响细胞周期使其阻滞于 G<sub>2</sub>/M 期, 最终抑制人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 的生成。此外, 还发现在高氧诱导的早产儿视网膜病变 (ROP) 的小鼠模型中, 化合物 59 可显著降低视网膜新生血管形成。Kim 等<sup>[48]</sup>在激光

光凝术诱导的脉络膜新生血管 (CNV) 小鼠模型中, 发现化合物 59 可显著减少脉络膜血管生成和渗透, 且浓度在 1~10  $\mu\text{mol/L}$  对 HUVEC 细胞活力没有影响和视网膜毒性。以上研究表明, 化合物 59 可以作为一种新的抗血管生成抑制剂应用于血管增生性视网膜病变, 如糖尿病性视网膜病和视网膜母细胞瘤等。李余先等<sup>[49]</sup>在山慈菇提取物抑制血管形成的药效学研究发现, 其能够抑制 HUVEC 细胞的增殖, 也能对鸡胚尿囊膜 CAM 血管新生有明显的抑制作用, 且与给药剂量呈正相关性, 其抗肿瘤作用机制可能与此相关, 为算盘七作为新生血管抑制剂方面奠定了一定的理论基础。

## 2.4 M 胆碱受体阻断作用

Ikeda 等<sup>[32]</sup>采用活性跟踪法从算盘七 70% 乙醇提取物的生物碱部分分离出 cremastrine (71), 可以选择性地阻断毒蕈碱 M<sub>3</sub> 受体。实验中其阻断氘标记的东莨菪碱 ( $[^3\text{H}]\text{-NMS}$ ) 同 M<sub>3</sub> 受体结合的结合亲和力 ( $K_i$ ) 为 126 nmol/L。这一作用使 cremastrine 有可能开发成用于治疗呼吸系统、胃肠道系统及泌尿系统紊乱方面疾病的新药。Hahn 等<sup>[50]</sup>对 cremastrine 首次进行了全合成, 并对其 M 胆碱受体的阻断作用再次进行生物活性评价, 结果表明 cremastrine 是一个通用型的 M 胆碱受体拮抗剂, 中等程度地抑制 M<sub>1</sub>~M<sub>5</sub> 受体 ( $\text{IC}_{50}$  值依次为 2.8、>10、10、>10、4.0  $\mu\text{mol/L}$ ), 其中对 M<sub>1</sub> 和 M<sub>5</sub> 受体作用最强。对于 cremastrine 的 M 胆碱受体阻断作用还需进一步研究验证, 算盘七中是否还存在具有类似作用的物质仍需进一步探索。

## 2.5 抗炎作用

Hur 等<sup>[51]</sup>对 cremastrine 抗炎效果展开研究, 结果表明其可抑制紫外线 B (UVB) 照射人永生表皮 HaCaT 细胞时活性氧的产生, 进一步分析显示 cremastrine 可减少 MAPK 激活水平, 下调环氧化酶-2 (COX-2) 的表达, 并削弱核转录因子- $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) 的核内化, 从而对炎症因子 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  起到抑制作用; 在体内实验中, cremastrine 表现出了与地塞米松类似的药效, 其可抑制由 UVB 或化学因素诱导的小鼠耳部水肿的炎症反应, 这些研究结果都表明 cremastrine 将有可能成为治疗皮肤炎症疾病的新型药物。

## 2.6 其他药理作用

Tu 等<sup>[52]</sup>发现算盘七 95% 乙醇提取物对丁酰胆碱酯酶 (BchE) 和  $\beta$ -淀粉酶聚集都有一定的抑制作

用, 进一步在活性跟踪下进行分离, 对单体成分进行活性验证, 结果表明化合物 **49**、**50**、**42** 对 BchE 有一定的抑制作用,  $IC_{50}$  分别为 19.66、32.80、37.79  $\mu\text{mol/L}$ 。其中化合物 **49**、**50** 在浓度为 20  $\mu\text{mol/L}$  下对  $\beta$ -淀粉酶聚集抑制率分别为 64.49%和 29.50%, 此外, 对算盘七抗氧化活性也进行了研究, 发现其对自由基 DPPH、ABTs 的消除率均在 11  $\mu\text{mol/L}$  以下。此研究结果进一步提升了算盘七的药用价值和经济价值, 对于治疗及预防阿尔茨海默病 (AD) 提供了一定的理论基础。此外, 算盘七还具有抗辐射、降糖、降压、镇痉等作用, 对酪氨酸酶具有激活作用<sup>[53]</sup>, 并能够改善造血系统功能、抑制细胞分裂。

### 3 展望

算盘七具有清热解毒、消肿散结之功效, 在临床上作为抗肿瘤中药被广泛使用, 且疗效显著。本文综述了近 10 年来国内外相关文献报道, 目前从算盘七中获得的化学成分共 127 种, 主要为萜类 (菲类、二氢菲类、联苕类) 及其衍生物。算盘七具有多种药理作用, 如抗肿瘤、抗菌、抗血管生成、抗炎等, 但相关研究尚存在许多问题: (1) 抗肿瘤活性多以提取物及水煎液为主, 其活性成分的研究仍相对较少; (2) 缺乏深入的单体化合物的抗肿瘤作用机制研究; (3) 萜类作为算盘七中的主要化学成分, 其活性研究并不充分。因此, 对算盘七化学成分进行系统研究, 配合药理活性筛选和活性追踪, 确定其发挥功效的物质基础; 深入研究算盘七中活性成分的作用机制, 为发现新的抗肿瘤活性成分、扩充新的抗肿瘤药物资源, 具有重大的研究意义。

### 参考文献

- [1] 郭增军. 陕西七药 [M]. 西安: 陕西科学技术出版社, 2003.
- [2] 陈藏器. 尚志钩修订和评注. 本草拾遗 [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2002.
- [3] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [4] 吴眉, 吴昆仑, 张涛. “吴氏消瘤散”治疗肝癌验案举隅 [J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(3): 21-22.
- [5] 万姜维. “山慈菇-露蜂房”抗乳腺癌转移作用及机制研究 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2013.
- [6] 顾优娜, 鄢燕萍. 山慈菇方治疗中晚期肺癌阴虚热毒证 45 例临床观察 [J]. 新中医, 2016, 48(5): 205-207.
- [7] 高颖, 吴眉, 唐蕊蕊, 等. 吴氏消瘤散对荷瘤小鼠的抗肿瘤作用 [J]. 中成药, 2014, 36(3): 446-450.
- [8] Morita H, Koyama K, Sugimoto Y, et al. Antimitotic activity and reversal of breast cancer resistance

- protein-mediated drug resistance by stilbenoids from *Bletilla striata* [J]. *Cheminform*, 2005, 15(4): 1051-1054.
- [9] Ren J, Fan C, Guo Y G, et al. New biphenantherene and nervogenic acid derivatives from *Liparis regnieri*, Finet and their inhibitory activities against NF- $\kappa$ B activation [J]. *Tetrahedron*, 2017, 73(12): 1611-1617.
- [10] Kovács A, Vasas A, Hohmann J, et al. Hohmann. Natural phenanthrenes and their biological activity [J]. *Phytochemistry*, 2008, 69(5): 108-110.
- [11] Xue Z, Li S, Wang S, et al. Mono-, Bi-, and triphenanthenes from the tubers of *Cremastra appendiculata* [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(6): 907-913.
- [12] 秦新英, 申勇. 杜鹃兰 *Cremastra appendiculata* 化学成分的分 离 [J]. 河北大学学报: 自然科学版, 2011, 31(4): 393-396.
- [13] 刘量, 叶静, 李萍, 等. 杜鹃兰假鳞茎化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(2): 250-253.
- [14] Liu L, Li J, Zeng K W, et al. The three phenanthrenes from *Cremastra appendiculata* (D. Don) Makino [J]. *Chin Chem Lett*, 2013, 24(8): 737-739.
- [15] Liu L, Li J, Zeng K W, et al. Five new benzylphenanthrenes from *Cremastra appendiculata* [J]. *Fitoterapia*, 2015, 103(8): 27-32.
- [16] 夏文斌, 薛震, 李帅, 等. 杜鹃兰化学成分及肿瘤细胞毒活性研究 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(23): 1827-1830.
- [17] Wang Y, Guan S H, Meng Y H, et al. Phenanthrenes, 9,10-dihydrophenanthrenes, bibenzyls with their derivatives, and malate or tartrate benzyl ester glucosides from tubers of *Cremastra appendiculata* [J]. *Phytochemistry*, 2013, 94: 268-276.
- [18] Liu L, Li J, Zeng K W, et al. Five new biphenanthenes from *Cremastra appendiculata* molecules [J]. *Molecules*, 2016, 21(8): 1089-1098.
- [19] 张金超, 申勇, 朱国元, 等. 杜鹃兰的化学成分研究 [J]. 中草药, 2007, 38(8): 1161-1162.
- [20] Liu X Q, Li X P, Yuan Q Y. Two new phenanthrene glucosides from *Cremastra appendiculata* [J]. *Chem Nat Comp*, 2016, 52(1): 23-25.
- [21] Liu X Q, Yuan W K, Yuan Q Y, et al. A new biphenanthrene glucoside with cytotoxic activity from *Cremastra appendiculata* [J]. *Chem Nat Comps*, 2017, 53(2): 211-214.
- [22] 薛震, 李帅, 王素娟, 等. 山慈菇 *Cremastra appendiculata* 化学成分 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(3): 511-513.
- [23] 刘新桥, 李小平, 原文珂, 等. 杜鹃兰的化学成分研究 [J]. 中南民族大学学报: 自然科学版, 2015, 47(3):

- 388-391.
- [24] 张金超, 申 勇, 朱国元, 等. 杜鹃兰 *Cremastra appendiculata* 化学成分研究 [J]. 河北大学学报: 自然科学版, 2007, 27(3): 262-264.
- [25] 原文珂, 覃彬华, 李小平, 等. 山慈菇的化学成分研究 [J]. 中国现代中药, 2017, 19(5): 639-641.
- [26] 袁桥玉, 刘新桥. 杜鹃兰假鳞茎化学成分研究 [J]. 中药材, 2015, 38(2): 298-301.
- [27] 刘 净, 于志斌, 叶蕴华, 等. 山慈菇的化学成分 [J]. 药学报, 2008, 43(2): 181-184.
- [28] Shim J S, Kim J H, Lee J, *et al.* Anti-angiogenic activity of a homoisoflavanone from *Cremastra appendiculata* [J]. *Planta Med.* 2004, 70(2): 171-173.
- [29] 林 松, 高 欢, 张 帅, 等. 杜鹃兰化学成分及神经保护活性研究 [J]. 中草药, 2016, 47(21): 3779-3786.
- [30] Li S, Xue Z, Wang S, *et al.* Terpenoids from the tuber of *Cremastra appendiculata* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2008, 10(7): 677-683.
- [31] Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. Antihypertensive cremastisine I and II isolation, Jpn: 57035518 [P]. 1982-02-26.
- [32] Ikeda Y, Nonaka H T, Igarashi Y. Cremastrine, a pyrrolizidine alkaloid from *Cremastra appendiculata* [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(4): 572-573.
- [33] 张 尧, 黄 波, 赵 敏, 等. 山慈菇乙酸乙酯部位化学成分研究 [J]. 中药材, 2011, 34(12): 1882-1883.
- [34] 申 勇. 杜鹃兰 *Cremastra appendiculata* 化学成分及抗肿瘤活性研究 [D]. 石家庄: 河北大学, 2007.
- [35] 林 冰, 周 英. 山慈菇化学成分研究 (II) [J]. 中国中医药咨讯, 2011, 3(14): 402.
- [36] 林 冰, 周 英. 山慈菇化学成分研究 (I) [J]. 中国中医药咨讯, 2011, 3(5): 183.
- [37] 阮小丽, 施大文. 山慈菇的抗肿瘤及抑菌作用 [J]. 中药材, 2009, 32(12): 1886-1888.
- [38] 曾 迪, 李晓祥, 边永钎, 等. 山慈菇含药血清对 SMMC-7721 细胞侵袭、黏附能力的影响 [J]. 医学争鸣, 2009, 30(4): 385.
- [39] 林如辉, 李钻芳, 曾建伟, 等. 山慈菇醇提取液对 SGC-7901 细胞的抗肿瘤机制 [J]. 康复学报, 2012, 22(5): 22-24.
- [40] 吴俊林, 卢德成, 罗佐杰, 等. 山慈菇对甲状腺癌 SW579 细胞 BCL-2 和 C-myc 表达的影响 [J]. 广东医学, 2014, 35(3): 360-363.
- [41] 吴俊林. 中药山慈菇对甲状腺癌细胞的增殖及 NIS 基因的影响 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2014.
- [42] 刘 琦, 程旭峰, 张新峰, 等. 山慈菇-蜂房药对抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞体外侵袭转移的机理研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(4): 389-392.
- [43] 徐小娟, 蔡懿鑫, 毛 宇, 等. 山慈菇多糖对荷 H22 肝癌小鼠的抗肿瘤机制研究 [J]. 食品研究与开发, 2015, 36(7): 23-25.
- [44] 刘银花, 钟世军, 曾 涛, 等. 山慈菇提取液对小鼠 4T1 乳腺癌细胞抑制作用机制的研究 [J]. 湖北农业科学, 2016, 55(1): 134-137.
- [45] 于林楠, 翟宏颖. 山慈菇提取物对结肠癌 HT29 细胞凋亡的影响 [J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(16): 17-19.
- [46] 黄小容. 山慈菇水层部位抗菌活性筛选和分离纯化研究 [D]. 贵阳: 贵州大学, 2009.
- [47] Kim J H, Kim K H, Kim J H, *et al.* Homoisoflavanone inhibits retinal neovascularization through cell cycle arrest with decrease of cdc2 expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 362(4): 848-852.
- [48] Kim J H, Jin H K, Yu Y S, *et al.* Inhibition of choroidal neovascularization by homoisoflavanone, a new angiogenesis inhibitor [J]. *Mol Vis* 2008, 14(68): 556-561.
- [49] 李余先, 杜 刚, 官丽丽, 等. 山慈菇提取物抑制血管形成的药效学研究 [J]. 吉林农业, 2015(21): 76-77.
- [50] Hahn K N, Fadeyi O O, Cho H P, *et al.* Synthesis and biological evaluation of cremastrine and an unnatural analogue [J]. *Tetrahed Lett*, 2012, 53(28): 3577-3580.
- [51] Hur S, Lee Y H, Yang J H, *et al.* Homoisoflavanone inhibits UVB-induced skin inflammation through reduced cyclooxygenase-2 expression and NF-kappaB nuclear localization [J]. *J Dermatol Sci*, 2010, 59(3): 163-169.
- [52] Tu Y, Huang J, Li Y. Anticholinesterase, antioxidant, and beta-amyloid aggregation inhibitory constituents from *Cremastra appendiculata* [J]. *Med Chem Res*, 2018, 27(3): 857-863.
- [53] 闫 军, 李昌生, 陈声利, 等. 21 味中药对酪氨酸酶活性影响的研究 [J]. 中药材, 2002, 25(10): 724-729.