

青龙衣萘醌类化学成分及其抗癌活性研究进展

张宇驰¹, 葛鹏玲¹, 陈家红³, 周媛媛^{2*}, 刘雨新^{3*}

1. 黑龙江中医药大学基础医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学药学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

3. 哈尔滨市中医医院 药学部, 黑龙江 哈尔滨 150599

摘要: 青龙衣为胡桃楸 *Juglans mandshurica* 未成熟果实的外果皮, 作为中国传统中药应用已经有千余年的历史, 主要用于清热解毒、抗菌消炎、止痛止痢、抗疟疾等。近年来, 其抗癌活性引起了国内外学者的广泛关注。现代药理研究表明, 萘醌类化合物是青龙衣的主要抗癌活性成分。对青龙衣中提取分离到的萘醌类化学成分进行梳理, 并对其部分化合物的抗癌活性进行综述, 为阐明青龙衣抗癌作用的药效物质基础提供重要的科学依据。

关键词: 青龙衣; 胡桃楸; 萘醌类化合物; 抗癌活性; 肝癌; 胃癌; 宫颈癌

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)09-2251-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.09.035

Advances in studies on naphthoquinones from green walnut husks of *Juglans mandshurica* and their anticancer activities

ZHANG Yu-chi¹, GE Peng-ling¹, CHEN Jia-hong³, ZHOU Yuan-yuan², LIU Yu-xin³

1. School of Basic Medical Sciences, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. College of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

3. Department of Pharmacy, Harbin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150599, China

Abstract: Green walnut husks of *Juglans mandshurica* is the exocarp of the immature fruit of *Juglans mandshurica*. It has been used for thousands of years as a traditional Chinese herbal medicine. It is mainly used for antipyretic and detoxification, antibacterial and anti-inflammatory, analgesic and anti-malarial, and so on. In recent years, its anticancer activity has attracted widespread attention from domestic and foreign scientists. Modern pharmacological studies have shown that naphthoquinones are the main anticancer active ingredients of green walnut husks of *J. mandshurica*. In this review, we combed the naphthoquinone chemical components extracted from green walnut husks of *J. mandshurica* and described the chemical constituents of naphthoquinones with strong anticancer activity. It provides an important scientific basis for clarifying the pharmacodynamic basis of the anti-cancer effect of Chinese medicine green walnut husks of *J. mandshurica*.

Key words: green walnut husks of *Juglans mandshurica* Maxim.; *Juglans mandshurica* Maxim.; naphthoquinones; anticancer activity; liver cancer; gastric cancer; cervical cancer

癌症是严重威胁人类生命和健康的疾病之一, 其传统的治疗方法包括手术、放射、化学药物治疗 3 大模式, 现今研发了以生物疗法及癌症热疗为主的新治疗模式。虽然这些治疗手段对于癌症有较好

疗效, 但是常引起较大副作用或易引起耐药性。所以, 中医药治疗癌症已成为目前抗癌药物研究的重点之一。

青龙衣是胡桃科胡桃属植物胡桃楸 *Juglans*

收稿日期: 2019-02-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81202890); 中国博士后特别资助项目(2014T70374); 中国博士后面上资助项目(一等, 2013M530164); 黑龙江省博士后科研启动金资助项目(LBH-Q16207); 哈尔滨市青年科技创新人才项目(2013RFQXJ052); 黑龙江中医药大学博士创新基金项目(B201103); 黑龙江中医药大学优秀创新人才支持项目(051248); 黑龙江中医药大学研究生创新基金项目(2018jyscx002)

作者简介: 张宇驰(1990—), 女, 博士在读, 研究方向为中医药防治卵巢早衰作用机制研究。Tel: 18182740502 E-mail: zyc19901014@126.com

***通信作者** 周媛媛(1980—), 女, 教授, 从事中药及复方药效物质基础研究。Tel: 18724628165 E-mail: zhouyuanyuan1998@163.com

刘雨新(1992—), 男, 硕士研究生, 从事中药及复方药效物质基础研究。Tel: 15146615845 E-mail: 15146615845@163.com

mandshurica Maxim. 的未成熟果实的外果皮, 具有特殊清香气, 味微苦涩, 主要分布在中国东北、河北、内蒙古等地区。青龙衣药理作用广泛, 具有消炎镇痛、清热解毒、抗菌疗癣等作用, 并且还具有显著的抗癌活性。其作为一种抗癌中药, 已广泛应用于肝癌、胃癌、肺癌、结肠癌、宫颈癌等多种癌症的治疗, 为患者生存质量的改善及生存时间的延长发挥了重要作用。

青龙衣中化学成分复杂, 主要含有萘醌及其苷类、黄酮及其苷类、二芳基庚烷类化合物, 同时还含有三萜类、脂肪醇类、酚酸类和多糖类^[1]等化合物。萘醌类化合物是从青龙衣中分离得到的主要活性成分, 化学结构主要以胡桃醌和氢化胡桃醌及其苷类为主。萘醌类化合物具有广泛的药理活性, 如抗炎、抑菌及抗癌等, 较为显著的是抗癌活性, 对癌细胞增殖有较好的抑制作用。因此, 近年来青龙衣中萘醌类化合物生物活性的研究已成为热点, 萘醌类化合物被认为是青龙衣的主要抗癌活性成分。

本文对青龙衣中有较强抗癌活性的萘醌类化合物进行综述, 并揭示其抗癌作用的机制, 为阐明青龙衣抗癌作用的药效物质基础提供重要的科学依据, 同时为相关新药的研发提供参考。

1 萘醌类化合物

目前, 已从青龙衣中分离鉴定出 59 个萘醌类化合物, 其中单聚体的萘醌类化合物根据其碳和取代基链接位置的不同, 可分为萘醌、萘酮及萘酮(酚)苷类 3 种类型, 见表 1~3。

2 萘醌类化合物的抗癌活性

体外抗癌实验中发现, 在这 59 个萘醌类化合物中有 18 个化合物对肝癌 HepG2、SMMC7721 细胞、人急性早幼粒白血病 HL-60 细胞、人乳腺癌 MCF-7 细胞、宫颈癌 Hela 细胞、胃腺癌 SGC7901 细胞具有抗肿瘤活性(表 4), 其中萘醌类 11 个、萘酮类 4 个、萘酮(酚)苷类 3 个。萘醌型化合物抗肿瘤活性依然占主体地位, 说明母核 1,4-萘醌可能是抗肿瘤的主要活性结构, 还需要进一步的实验验证。

表 1 青龙衣中萘醌型化合物

Table 1 Naphthoquinone compounds from green walnut husks of *J. mandshurica*

编号	化合物名称	分子式	相对分子质量	文献
1	1,4-萘醌 (1,4-naphthoquinone)	C ₁₀ H ₆ O ₂	158	2
2	胡桃醌 (juglone)	C ₁₀ H ₆ O ₃	174	3
3	2-甲基-1,4-萘醌 (2-methyl-1,4-naphthoquinone)	C ₁₁ H ₈ O ₂	172	4
4	2,3-二甲基-5-羟基-1,4-萘醌 (2,3-dimethyl-5-hydroxy-1,4-naphthoquinone)	C ₁₂ H ₁₀ O ₃	202	4
5	2,3-二氢-5-羟基-2-甲基-1,4-萘醌 (2,3-dihydro-5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone)	C ₁₁ H ₁₀ O ₃	190	4
6	2,3-二氢-5-羟基-1,4-萘醌 (2,3-dihydro-5-hydroxy-1,4-naphthoquinone)	C ₁₀ H ₈ O ₃	176	5
7	5-羟基-2-乙氧基-1,4-萘醌 (5-hydroxy-2-ethoxy-1,4-naphthoquinone)	C ₁₂ H ₁₀ O ₄	218	5
8	8-羟基-2-乙氧基-1,4-萘醌 (8-hydroxy-2-ethoxy-1,4-naphthoquinone)	C ₁₂ H ₁₀ O ₄	218	5
9	3,4-二氢-6,7-二羟基-1-萘醌 (3,4-dihydro-6,7-dihydroxy-1-naphthoquinone)	C ₁₀ H ₈ O ₃	176	5
10	5-甲氧基-1,4-萘醌 (5-methoxy-1,4-naphthoquinone)	C ₁₁ H ₈ O ₃	188	6
11	2-羟基-1,4-萘醌 (2-hydroxy-1,4-naphthoquinone)	C ₁₀ H ₆ O ₃	174	6
12	2,5-二羟基-1,4-萘醌 (2,5-dihydroxy-1,4-naphthoquinone)	C ₁₀ H ₆ O ₄	190	6
13	3,5-二羟基-1,4-萘醌 (3,5-dihydroxy-1,4-naphthoquinone)	C ₁₀ H ₆ O ₄	190	6
14	5,7-二羟基-1,4-萘醌 (5,7-dihydroxy-1,4-naphthoquinone)	C ₁₀ H ₆ O ₄	190	6
15	5,8-二羟基-1,4-萘醌 (5,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinone)	C ₁₀ H ₆ O ₄	190	7
16	5-羟基-3-甲基-1,4-萘醌 (5-hydroxy-3-methyl-1,4-naphthoquinone)	C ₁₁ H ₈ O ₃	188	8
17	1,3-二氢-5-羟基-2-甲基-1,4-萘醌 (1,3-dihydro-5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone)	C ₁₁ H ₁₀ O ₃	190	8
18	5-羟基-2-甲基-1,4-萘醌 (5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone)	C ₁₁ H ₈ O ₃	188	9
19	8-羟基-2-甲氧基-1,4-萘醌 (8-hydroxy-2-methoxy-1,4-naphthoquinone)	C ₁₁ H ₈ O ₄	204	7
20	2-甲氧基胡桃醌 (2-methoxyjuglone)	C ₁₁ H ₈ O ₄	204	10
21	3-甲氧基胡桃醌 (3-methoxyjuglone)	C ₁₁ H ₈ O ₄	204	10
22	3-乙氧基胡桃醌 (3-ethoxyjuglone)	C ₁₂ H ₁₀ O ₄	218	10
23	5-羟基-3-甲氧基-7-甲基-1,4-萘醌 (5-hydroxy-3-methoxy-7-methyl-1,4-naphthoquinone)	C ₁₂ H ₁₀ O ₄	218	11
24	β-氢化胡桃醌 (β-hydrojuglone)	C ₁₀ H ₈ O ₃	176	12
25	α-氢化胡桃醌 (α-hydrojuglone)	C ₁₀ H ₁₀ O ₃	178	12
26	左旋胡桃种萘醌 [(S)-regiolone]	C ₁₀ H ₁₀ O ₃	178	13

表 2 青龙衣中萘酮型化合物

Table 2 Naphthone compounds from green walnut husks of *J. mandshurica*

编号	化合物	分子式	相对分子质量	文献
27	(4S)-4-羟基- α -四氢萘酮 [(4S)-4-hydroxy- α -tetralone]	C ₁₀ H ₁₀ O ₂	162	14
28	7-甲氧基- α -四氢萘酮 (7-methoxy- α -tetralone)	C ₁₁ H ₁₂ O ₂	176	5
29	4,8-二羟基- α -四氢萘酮 (4,8-dihydroxy- α -tetralone)	C ₁₀ H ₁₀ O ₃	178	5
30	4,5,8-三羟基- α -四氢萘酮 (4,5,8-trihydroxy- α -tetralone)	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	194	4
31	4,5-二羟基- α -四氢萘酮 (4,5-dihydroxy- α -tetralone)	C ₁₀ H ₁₀ O ₃	178	8
32	(4R)-4,5-二羟基- α -四氢萘酮 [(4R)-4,5-dihydroxy- α -tetralone]	C ₁₀ H ₁₀ O ₃	178	15
33	4,8-二羟基-5-甲氧基- α -四氢萘酮 (4,8-dihydroxy-5-methoxy- α -tetralone)	C ₁₁ H ₁₂ O ₄	218	8
34	8-羟基-4-乙氧基- α -四氢萘酮 (8-hydroxy-4-ethoxy- α -tetralone)	C ₁₂ H ₁₄ O ₃	206	16
35	4,5-O-异丙叉基- α -四氢萘酮 (4,5-O-isopropylidene- α -tetralone)	C ₁₃ H ₁₄ O ₃	218	16
36	5,8-二羟基-4-甲氧基- α -四氢萘酮 (5,8-dihydroxy-4-methoxy- α -tetralone)	C ₁₁ H ₁₂ O ₄	218	17
37	6-羟基- α -四氢萘酮 (6-hydroxy- α -tetralone)	C ₁₀ H ₁₀ O ₃	178	18
38	5-羟基-4-甲氧基- α -四氢萘酮 (5-hydroxy-4-methoxy- α -tetralone)	C ₁₁ H ₁₂ O ₃	202	10
39	(4R)-4-乙氧基-5-羟基- β -四氢萘酮 [(4R)-4-ethoxy-5-hydroxy- β -tetralone]	C ₁₂ H ₁₄ O ₄	232	19
40	(4S)-4-甲氧基-5,8-二羟基-二氢-萘酮 [(4S)-4-methoxy-5,8-dihydroxy- β -tetalone]	C ₁₁ H ₁₄ O ₂	178	20
41	4-乙氧基-5,8-二羟基-3,4-二氢萘酮 (4-ethoxy-5,8-dihydroxy-3,4-dihydronaphthalene-1-one)	C ₁₂ H ₁₄ O ₂	190	20
42	4-丁氧基-5,8-二羟基-3,4-二氢萘酮 (4-butoxy-5,8-dihydroxy-3,4-dihydronaphthalene-1-one)	C ₁₄ H ₁₈ O ₂	218	20
43	4,6-二羟基-3,4-二氢-1-萘酮 (4,6-dihydroxy-3,4-dihydro-1-naphthalenone)	C ₁₀ H ₈ O ₃	176	18
44	(4R)-3,4-二氢-4-丁氧基-5-羟基-1-萘酮 [(4R)-3,4-dihydro-4-butoxy-5-hydroxy-naphthalene-1-one]	C ₁₄ H ₁₈ O ₃	434	21

表 3 青龙衣中萘酮 (酚) 苷型化合物

Table 3 Naphthone (phenol) compounds from green walnut husks of *J. mandshurica*

编号	化合物	分子式	相对分子质量	文献
45	(4S)-4-羟基- α -四氢萘酮-4-O- β -D-吡喃葡萄糖苷 [(4S)-4-hydroxy- α -tetralone-4-O- β -D-glucopyranoside]	C ₁₈ H ₂₅ O ₆	337	2
46	(4S)-4,5-二羟基- α -四氢萘酮-4-O- β -D-吡喃葡萄糖苷 [(4S)-4,5-dihydroxy- α -tetralone-4-O- β -D-glucopyranoside]	C ₁₇ H ₂₂ O ₇	338	2
47	1,4,8-三羟基萘-1-O- β -D-吡喃葡萄糖苷 (1,4,8-trihydroxynaphthalene-1-O- β -D-glucopyranoside)	C ₁₆ H ₁₈ O ₈	338	20
48	1,4,5-三羟基萘-1,4-二-O- β -D-吡喃葡萄糖苷 (1,4,5-trihydroxynaphthalene-1,4-di-O- β -D-glucopyranoside)	C ₂₂ H ₂₈ O ₁₃	500	20
49	1,4,5-三羟基萘-1,5-二-O- β -D-吡喃葡萄糖苷 (1,4,5-trihydroxynaphthalene-1,5-di-O- β -D-glucopyranoside)	C ₂₂ H ₂₈ O ₁₃	500	20
50	1,4,8-三羟基萘-1-O- β -D-[6'-O-(3",4",5"-三羟基苯甲酰)]吡喃葡萄糖苷 (1,4,8-trihydroxynaphthalene-1-O- β -D-[6'-O-(3",4",5"-trihydroxybenzoyl)] glucopyranoside)	C ₂₅ H ₂₈ O ₁₂	520	20
51	(4S)-4,5,8-三羟基- α -四氢萘酮-4-O- β -D-吡喃葡萄糖苷 [(4S)-4,5,8-trihydroxy- α -tetralone-4-O- β -D-glucopyranoside]	C ₁₆ H ₂₀ O ₉	356	18
52	(4S)-4,5,8-三羟基- α -四氢萘酮-5-O- β -D-吡喃葡萄糖苷 [(4S)-4,5,8-trihydroxy- α -tetralone-5-O- β -D-glucopyranoside]	C ₁₆ H ₂₀ O ₉	356	18
53	4,5,8-三羟基- α -萘酮-5-O- β -D-吡喃葡萄糖苷 (4,5,8-trihydroxy- α -naphthylketone-5-O- β -D-glucopyranoside)	C ₁₇ H ₂₃ O ₉	371	18
54	α -四氢萘酮-5-O-吡喃葡萄糖苷 (α -tetralone-5-O-glucopyranoside)	C ₁₆ H ₂₀ O ₆	308	18
55	6-羟基- α -四氢萘酮-4-O-吡喃葡萄糖苷 (6-hydroxy- α -tetralone-4-O-glucopyranoside)	C ₁₆ H ₂₀ O ₇	324	18
56	(4S)-4,6-二羟基- α -四氢萘酮-4-O- β -D-吡喃葡萄糖苷 [(4S)-4,6-dihydroxy- α -tetralone-4-O- β -D-glucopyranoside]	C ₁₆ H ₂₀ O ₈	340	22
57	4,8-二羟基萘酚-1-O- β -D-吡喃葡萄糖苷 (4,8-dihydroxynaphthyl-1-O- β -D-glucopyranoside)	C ₁₇ H ₂₂ O ₇	338	23
58	4-羟基萘-1-O- β -D-吡喃葡萄糖苷 (4-hydroxynaphthalene-1-O- β -D-glucopyranoside)	C ₁₆ H ₁₈ O ₇	322	24
59	4,5,8-三羟基- α -四氢萘酮-5-O- β -D-[6'-O-(3",4",5"-三羟基苯甲酰)]-吡喃葡萄糖苷 (4,5,8-trihydroxy- α -tetralone-5-O- β -D-[6'-O-(3",4",5"-trihydroxybenzoyl)]-glucopyranoside)	C ₂₃ H ₂₂ O ₁₂	390	24

表 4 青龙衣萘醌类化合物抗癌活性

Table 4 Antitumor activities of naphthoquinones from green walnut husks of *J. mandshurica*

类型	编号	化合物	IC ₅₀ /($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)						文献
			HepG2	HL-60	SMMC7721	MCF-7	HeLa	SGC7901	
萘醌类	2	胡桃醌	34.70±0.91	9.3±1.2	—	25.47±0.67	2.23	21.20±0.56	25
	7	5-羟基-2-乙氧基-1,4-萘醌	32.51	—	—	—	—	—	26
	8	8-羟基-2-乙氧基-1,4-萘醌	—	—	>100	—	9.42±0.39	—	5
	10	5-甲氧基-1,4-萘醌	68.72	85.4±7.6	—	—	—	—	6
	11	2-羟基-1,4-萘醌	25.1±2.4	11.0±2.6	—	—	—	—	6
	12	2,5-二羟基-1,4-萘醌	5.0±0.6	63.2±4.1	—	—	—	—	6
	13	3,5-二羟基-1,4-萘醌	7.0±0.5	>100	—	—	—	—	6
	15	5,8-二羟基-1,4-萘醌	22.1±4.1	2.3±0.2	—	—	—	—	27
	20	2-甲氧基胡桃醌	22.38	—	—	—	—	—	28
	21	3-甲氧基胡桃醌	43.54	—	—	—	—	—	28
	22	3-乙氧基胡桃醌	30.42	—	—	—	—	—	26
萘酮类	27	(4S)-4-羟基- α -四氢萘酮	67.95	—	—	—	—	—	28
	29	4,8-二羟基- α -四氢萘酮	—	—	13.8±0.6	—	>100	—	29
	38	5-羟基-4-甲氧基- α -四氢萘酮	88.23	—	—	—	—	—	28
	43	4,6-二羟基-3,4-二氢-1-萘酮	23.89±0.43	—	—	22.42±0.77	—	28.14±0.81	30
	47	1,4,8-三羟基萘-1-O- β -D-吡喃葡萄糖苷	83.32	—	88.0±5.1	>100	—	—	24
萘酮(酚)苷	50	1,4,8-三羟基萘-1-O- β -D-[6'-O-(3",4",5"-三羟基苯甲酰)]吡喃葡萄糖苷	78.61	—	62.0±2.0	52.50±16.30	—	—	24
	58	4-羟基萘-1-O- β -D-吡喃葡萄糖苷	—	—	86.5±19.1	>100	—	—	24

“—”表示无活性

“—” indicates inactivity

从表 4 中可知,胡桃醌(2)作为青龙衣中抗肿瘤主要的活性成分,对 HepG2、HL-60、MCF-7、HeLa 和 SGC7901 细胞增殖均有抑制作用,其中对 HeLa 和 HL-60 细胞体外增殖抑制作用最强。对 SMMC7721 细胞暂无活性数据显示,有待进一步体外活性筛选实验验证。

通过对比胡桃醌(2)、5-甲氧基-1,4-萘醌(10)、2-羟基-1,4-萘醌(11)、2,5-二羟基-1,4-萘醌(12)、3,5-二羟基-1,4-萘醌(13)和 5,8-二羟基-1,4-萘醌(15)抑制 HL-60 细胞体外增殖的作用可知,胡桃醌 5 位羟基取代的化合物对 HL-60 细胞有很强的抑制作用,而化合物 10 的 5 位由甲氧基取代,抗肿瘤活性明显降低。化合物 11 的 2 位被羟基取代,抗

肿瘤活性较胡桃醌略降低,但活性依然很强。而化合物 13 的 2 位与 5 位同时取代,抗肿瘤活性明显降低,不过仍强于 5 位甲氧基取代的化合物 10。化合物 15 的 5 位和 8 位同时取代,显现出最强的细胞毒活性。实验数据表明母核 1,4-萘醌同一位置羟基取代的化合物抗肿瘤活性强于甲氧基取代,5 位和 8 位羟基同时取代的化合物抗肿瘤活性最强。

通过对比 15 个化合物对 HepG2 细胞的抑制作用可知,2,5-二羟基-1,4-萘醌(12)和 3,5-二羟基-1,4-萘醌(13)抗肿瘤活性最强。5-羟基-2-乙氧基-1,4-萘醌(7)、2-羟基-1,4-萘醌(11)、5,8-二羟基-1,4-萘醌(15)、2-甲氧基胡桃醌(20)、2-乙氧基胡桃醌(22)和 4,6-二羟基-3,4-二氢-1-萘酮(43)对 HepG2

癌细胞的抑制作用次之,但均高于胡桃醌的抗细胞增殖活性。通过对比化合物的化学结构可知,化合物 **12** 和 **13** 的 2 位或 3 位与 5 位羟基同时取代,可产生较强的抑制肿瘤活性,且 2 位与 5 位同时取代抑制效果最好。与胡桃醌 5 位羟基取代相比,化合物 **11** 的 2 位或化合物 **15** 的 8 位羟基取代抑制肿瘤活性均增强。与化合物 **12** 和 **13** 相比,化合物 **20** 和 **22** 的 2 位甲氧基、乙氧基取代使肿瘤抑制效果减弱。

通过对比化合物对 HepG2 和 HL-60 细胞的抑制作用效果可以得知,胡桃醌的 8 位若被羟基取代可显著增强其抗肿瘤活性,更多可靠数据需大量实验进行验证。通过对比萘醌、萘酮及萘酮(酚)苷类 3 种类型化合物的抗肿瘤活性,可以看出萘醌类型的化合物抗肿瘤活性普遍强于萘酮及萘酮(酚)苷类型的化合物,且萘酮(酚)苷型化合物抗肿瘤增殖活性最弱。

胡桃醌对 MCF-7、HeLa 和 SGC7901 细胞增殖均有抑制作用。8-羟基-2-乙氧基-1,4-萘醌(**8**)对 SMMC7721 细胞无抑制活性,但对 HeLa 细胞增殖有抑制作用,效果仅次于胡桃醌。4,8-二羟基- α -四氢萘酮(**29**)虽然对 HeLa 细胞无抑制活性,但对 SMMC7721 细胞的抑制作用均强于 1,4,8-三羟基萘-1-*O*- β -D-吡喃葡萄糖苷(**47**)、1,4,8-三羟基萘-1-*O*- β -D-[6'-*O*-(3",4",5"-三羟基苯甲酰)]吡喃葡萄糖苷(**50**)和 4-羟基萘-1-*O*- β -D-吡喃葡萄糖苷(**58**)。4,6-二羟基-3,4-二氢-1-萘酮(**43**)和胡桃醌对 MCF-7 细胞的抑制作用基本相近,且抑制效果良好,化合物 **50** 对 MCF-7 细胞的抑制作用较弱。通过对比化合物 **47**、**50** 和 **58** 对 SMMC7721 细胞抑制效果,发现萘酚单糖苷中化合物 **50** 显示了较强的抑制作用,比较化合物结构和抗癌活性发现,化合物 **50** 比 **47** 和 **58** 多了 1 个没食子酰基,使得活性有所增强,这说明没食子酰基结构可能在活性中起重要作用,还需要进一步的实验验证^[24]。

3 结语与展望

胡桃醌作为青龙衣萘醌类化合物主要的抗肿瘤活性成分,自被分离提纯以来,广受研究学者关注,进行了多种抗肿瘤活性的体外、体内筛选。胡桃醌的抗肿瘤活性很强,但其也是青龙衣主要的毒性成分,在达到抑制癌细胞的同时,也产生很强的毒性。近些年来,研究学者都在寻找高效低毒的青龙衣抗肿瘤活性成分。胡桃醌对多种癌细胞均有较高的抑

制活性,虽然已有多个化合物针对某种癌细胞的细胞毒活性高于胡桃醌,但是目前没有发现可以像胡桃醌一样抑制多种癌细胞且达到较好的效果的萘醌类化合物。所以寻找高效低毒的青龙衣抗肿瘤活性成分任重而道远。

青龙衣作为传统中药,其显著的抗肿瘤活性成为了研究热点。青龙衣中的萘醌类化合物虽是主要抗肿瘤活性成分,但近年来分离提纯出来的单体化合物数量并不多,并且也很难分离得到大量的单体化合物,导致即使分离到新的萘醌类化合物,也难以进行体外和体内的抗肿瘤活性研究,阻碍了此类抗肿瘤新药的发展。本文归纳总结了青龙衣中 3 种类型萘醌类化合物的抗癌活性规律,以期阐明中药青龙衣抗癌作用的药效物质基础提供重要的科学依据,同时为研制安全有效的抗癌新药及其临床应用提供参考。

参考文献

- [1] 李红娟,樊金拴,郑涛,等. 响应面法优化核桃青皮黄酮的超声提取工艺研究 [J]. 北方园艺, 2013(14): 132-136.
- [2] 王艳秋. 北青龙衣抗氧化活性谱效关系的研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江大学, 2013.
- [3] 许绍惠,唐婉屏,韩忠环. 胡桃楸毒性成分研究 [J]. 沈阳农业大学学报, 1986, 17(2): 34-39.
- [4] 李海洋. 胡桃青皮有效化学成分及抑菌性研究 [D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2012.
- [5] 黄柳舒. 山胡桃果皮活性成分的研究 [D]. 杭州: 浙江工商大学, 2011.
- [6] 董梅,袁日,齐凤琴,等. 青龙衣中细胞毒活性成分的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2011, 23(5): 805-808.
- [7] 曲中原. 青龙衣抗肿瘤活性成分及其作用机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2010.
- [8] Machida K, Matsuoka E, Kasabara T, et al. Studies on the constituents of *Juglans species* I. Structural determination of (4S)- and (4R)-4-hydroxy- α -tetralone derivatives from the fruit of *Juglans mandshurica* Maxim. var. *sieboldiana* Makino [J]. *Chem Pharm Bull*, 2005, 53(8): 934-937.
- [9] 王红萍,尹江燕. 胡桃青皮的有效成分及综合利用 [J]. 安徽农业科学, 2013, 41(24): 10129-10131.
- [10] Zhou Y Y, Yang B Y, Liu Z X, et al. Cytotoxicity of triterpenes from green walnut husks of *Juglans mandshurica* Maxim in HepG-2 cancer cells [J]. *Molecules*, 2015, 20(10): 19252-19262.
- [11] Hirakawa K, Ogiue E, Motoyoshiya J, et al. Naphthoquinones from *Juglandaceae* [J]. *Phytochemistry*,

- 1986, 25(6): 1494-1495.
- [12] 王海香, 申照静, 杜艳丽, 等. 胡桃属植物青皮的化学成分及作用机理研究进展 [J]. 生物化学工程, 2008, 24(1): 47-52.
- [13] 周媛媛, 刘兆熙, 孟 颖. 青龙衣有效部位化学成分研究 [J]. 中草药, 2014, 45(16): 2303-2306.
- [14] 王宏歌. 胡桃楸外果皮活性成分的研究 [D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2013.
- [15] 周媛媛, 刘雨新, 蒋艳秋. 青龙衣抗肿瘤有效部位的化学成分研究 [J]. 中草药, 2016, 47(17): 2879-2983.
- [16] 张建斌. 甘肃青龙衣核桃青皮化学成分的研究 [D]. 兰州: 西北师范大学, 2009.
- [17] Binder R G, Benson M E, Flash R A, *et al.* Eight 1,4-naphthoquinones from *Juglans* [J]. *Phytochemistry*, 1989, 28(10): 2799-2801.
- [18] Liu L J, Li W, Koike K, *et al.* New α -tetralonyl glucosides from the fruit of *Juglans mandshurica* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2004, 52(5): 566-569.
- [19] 高小宁, 孙晓飞, 黄国兴. 核桃楸青皮中的一个新四氢萘醌化合物 [J]. 中成药, 2013, 35(7): 1487-1489.
- [20] 王艳梅. 胡桃楸青果皮生物活性及活性成分研究 [D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2008.
- [21] Chen G, Pi X M, Yu C Y. A new naphthalenone isolated from the green walnut husks of *Juglans mandshurica* Maxim. [J]. *Nat Prod Res*, 2015, 29(2): 174-179.
- [22] 戚雅君, 翁 琳, 王 增. 山胡桃的化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(19): 18-20.
- [23] 张建斌, 柳军玺, 查 飞, 等. 青龙衣的化学成分研究 [J]. 中草药, 2009, 40(6): 847-849.
- [24] 刘丽娟, 齐凤琴, 龚显峰. 北青龙衣中萘醌类衍生物细胞毒活性研究 [J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(7): 574-577.
- [25] 张野平, 杨志博, 景永奎. 胡桃醌对肿瘤细胞的增殖抑制作用和抗菌作用 [J]. 沈阳药学院学报, 1993, 10(4): 271-274.
- [26] Yang Q, Yao Q S, Kuang Y, *et al.* Antimicrobial and cytotoxic juglones from the immature exocarps of *Juglans mandshurica* [J]. *Nat Prod Res*, 2018, doi: 10.1080/14786419.2018.1468326.
- [27] 孙墨珑, 宋湛谦, 方桂珍. 核桃楸叶乙醇提取物的抑菌活性及活性成分分析 [J]. 林产化学与工业, 2007, 27(增刊): 81-84.
- [28] Zhou Y Y, Yang B Y, Jiang Y Q, *et al.* Studies on cytotoxic activity against HepG-2 cells of naphthoquinones from green walnut husks of *Juglans mandshurica* Maxim. [J]. *Molecules*, 2015, doi: 10.3390/molecules200915572.
- [29] 吴德玲, 陈仕云, 刘劲松. 山核桃外蒲壳化学成分及抗肿瘤活性研究 [J]. 中药材, 2011, 34(7): 1055-1057.
- [30] 黄成刚, 阎新佳, 邹晓祺. 青龙衣的化学成分及抗肿瘤活性研究 [J]. 哈尔滨商业大学学报, 2014, 34(5): 517-541.
- (上接第 2250 页)
- [52] 陈伟盛, 关倩明, 朱荣峰, 等. 药品微生物限度检查中微生物污染的鉴定和溯源分析 [J]. 药物分析杂志, 2014, 3(1): 58-63.
- [53] 杨丽君, 王 静, 李兆杰, 等. 傅里叶变换红外光谱技术用于细菌检测的影响因素 [J]. 食品科学, 2013, 34(8): 190-194.
- [54] Angeletti S. Matrix assisted laser desorption time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) in clinical microbiology [J]. *J Microbiol Methods*, 2016, doi: 10.1016/j.mimet.2016.09.003.
- [55] Quéro L, Girard V, Pawtowski A, *et al.* Development and application of MALDI-TOF MS for identification of food spoilage fungi [J]. *Food Microbiol*, 2018, doi: 10.1016/j.fm.2018.05.001.
- [56] Veloo A C, Welling G W, Degener J E. The identification of anaerobic bacteria using MALDI-TOF MS [J]. *Anaerobe*, 2011, doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.026.
- [57] Popović N T, Kazazić S P, Strunjak-Perović I, *et al.* Differentiation of environmental aquatic bacterial isolates by MALDI-TOF MS [J]. *Environ Res*, 2017, doi: 10.1016/j.envres.2016.09.020.
- [58] Schumann P, Pukall R. The discriminatory power of ribotyping as automatable technique for differentiation of bacteria [J]. *Syst Appl Microbiol*, 2013, 36(6): 369-375.
- [59] Fang X, Wang X, Yang S, *et al.* Evaluation of the microbial diversity in amyotrophic lateral sclerosis using high-throughput sequencing [J]. *Front Microbiol*, 2016, doi: 10.3389/fmicb.2016.01479.