

大叶山楝萜类化学成分及其生物活性研究进展

陈彦伍¹, 董发武¹, 秦天丽¹, 孙恒¹, 宋俏¹, 何红平^{1,2*}

1. 云南中医药大学中药学院, 云南 昆明 650500

2. 云南中医药大学民族医药学院, 云南 昆明 650500

摘要: 大叶山楝 *Aphanamixis grandifolia* 为楝科山楝属植物, 具有舒筋活络、通痹及祛风除湿等功效。大叶山楝中含有柠檬苦素类衍生物、甘遂烷型三萜、达玛烷型三萜、环阿尔廷烷型三萜、二萜及倍半萜等萜类化合物, 具有杀虫、抗肿瘤、抗炎、抗疟疾和抑菌等生物活性。对大叶山楝萜类化学成分及其生物活性研究进展进行综述, 以期为该植物的研究和开发利用提供参考。

关键词: 大叶山楝; 萜类; 柠檬苦素类; 杀虫活性; 抗肿瘤活性; 抑菌活性

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)22-5621-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.22.033

Research progress on chemical constituents and biological activities of *Aphanamixis grandifolia*

CHEN Yan-wu¹, DONG Fa-wu¹, QIN Tian-li¹, SUN Heng¹, SONG Qiao¹, HE Hong-ping^{1,2}

1. College of Traditional Chinese Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China

2. College of Chinese National Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China

Abstract: *Aphanamixis grandifolia*, a perennial herb of genus *Aphanamixis* (Meliaceae), has the effect of relaxing sinew and activating collaterals, dredging arthralgia, expelling wind-evil and removing wetness, etc. Previous phytochemical investigations on this plant resulted in the isolation of various terpenoid derivatives, including limonoids, tirucallane-type, dammarane-type, and cycloartane-type triterpenoids, as well as diterpenoids and sesquiterpenoids. Moreover, bioactivities of those compounds were evaluated, which displayed extensive biological properties, such as antibacterial, insecticidal, antineoplastic, anti-inflammatory, antimalarial, and antibacterial activities, etc. In this paper, the systematic classification, chemical constituents, and biological activities of *A. grandifolia* were summarized. It may provide the reference for the further studies of this plant.

Key words: *Aphanamixis grandifolia* Bl.; terpenoids; limonoids; insecticidal activities; antineoplastic activities; antibacterial activities

大叶山楝 *Aphanamixis grandifolia* Bl. 别名山楝 (海南)、红萝木 (广西)、罗浪果、苦柚木 (广东)、胡桐 (云南), 为楝科 (Meliaceae) 山楝属 *Aphanamixis* Bl. 植物。国外主要分布在中南半岛, 印度尼西亚 (爪哇、加里曼丹) 至帝汶岛, 马来半岛和伊里安岛; 国内主要分布在云南省的西双版纳自治州、普洱市和文山州, 广西、广东、海南等省也有分布^[1]。根据《新华本草纲要》记载, 大叶山楝的根及叶具有舒筋活络、通痹及祛风除湿等功效, 民间用于治疗四肢麻木、屈伸不利、拘挛和风寒痹

痛等疾病。

1978 年, Polonsky 等^[2-3]从大叶山楝中分离得到柠檬苦素类化合物 aphanastatin 和 amoorastatin, 前者具有一定的抑制小鼠白血病 P388 细胞生长活性, 半数有效量 (ED₅₀) 为 0.065 g/mL。1984 年, Nishizawa 等^[4]从印尼的大叶山楝中分离得到 2 个胡萝卜烷型倍半萜。2010 年以来对大叶山楝的化学成分研究报道逐渐增多, 从中分离得到柠檬苦素类衍生物、甘遂烷型三萜、达玛烷型三萜、环阿尔廷烷型三萜、二萜、倍半萜等萜类化合物 190 余个^[2-34],

收稿日期: 2019-03-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (31760100); 云南省科技计划中医联合面上项目 [2015FB 205(-022)]

作者简介: 陈彦伍 (1994—), 男, 硕士研究生, 研究方向为天然药物提取分离及应用。E-mail: 2743730483@qq.com

*通信作者 何红平 (1972—), 男, 博士, 研究员, 从事药物化学研究。Tel: (0871)65939285 E-mail: 95431111@qq.com, hehongping@yahoo.com

活性研究表明,这些化合物具有杀虫、抗肿瘤、抑菌、抗炎、抗疟疾等活性。本文对近 40 年以来该植物萜类化学成分及生物活性的研究进行综述,以期为该植物的研究和开发利用提供参考。

1 化学成分

1.1 三萜 (triterpenoids)

目前,从大叶山楝中分离得到的三萜类化合物主要包括柠檬苦素类化合物 (limonoids)、甘遂烷型 (tirucallane type)、达玛烷型 (dammarane type) 和环阿尔廷烷型 (cycloartane type) 衍生物。

1.1.1 柠檬苦素类化合物: 柠檬苦素类化合物是一类高度氧化的三萜类物质,因通过一系列的氧化和分子重排,在 apotirucallane 或 apoephane 骨架的侧链处失去 4 个碳原子后环化形成,故也称为四降三萜。作为植物的次生代谢物质,其骨架变化多样且活性显著。根据 Tan 等^[35]对楝科植物中柠檬苦素类衍生物的分类方法,以其骨架特征作为分类标准,根据 A、B、C、D 各环的开环程度,归纳其共性与特殊性,迄今从大叶山楝中分离得到 61 个柠檬苦素类衍生物 (1~61),见图 1。

(1) Trichilin 型柠檬苦素 (trichilin-type limonoids): 1978—1979 年,Polonsky 等^[2-3,5]从大叶山楝的种子中分离得到 4 个 trichilin 型柠檬苦素 (1~4),该类型化合物具有完整的 A~E 环,通常有 C-19/29 内半缩酮和 14,15 三元氧环结构。其中,化合物 aphanastatin (2) 具有较好的细胞毒活性而受到人们的关注,开启了对大叶山楝植物中柠檬苦素类化合物的研究。

(2) A 环开环型柠檬苦素 (ring A-seco limonoids): A 环开环型柠檬苦素是一类 C-3 与 C-4 键断裂后形成的具有以 C-3 为酯羰基的七元内酯环的四降三萜类化合物,迄今为止,分离得到该类型化合物 9 个 (5~13)。Zhang 等^[6]从大叶山楝的果实中分离得到 5 个新的 evodulone 型柠檬苦素 aphanalide I~M (5~9) 和 1 个已知化合物 aphanalide C (10)。Tong 等^[7]从大叶山楝的果实中分离出 1 个新的柠檬苦素 aphanagranin A (11),其具有稀有的四元氧杂环结构。张海元^[8]从大叶山楝的果实中分离得 2 个该类型的新化合物 aphanalide N (12) 和 aphanalide O (13)。

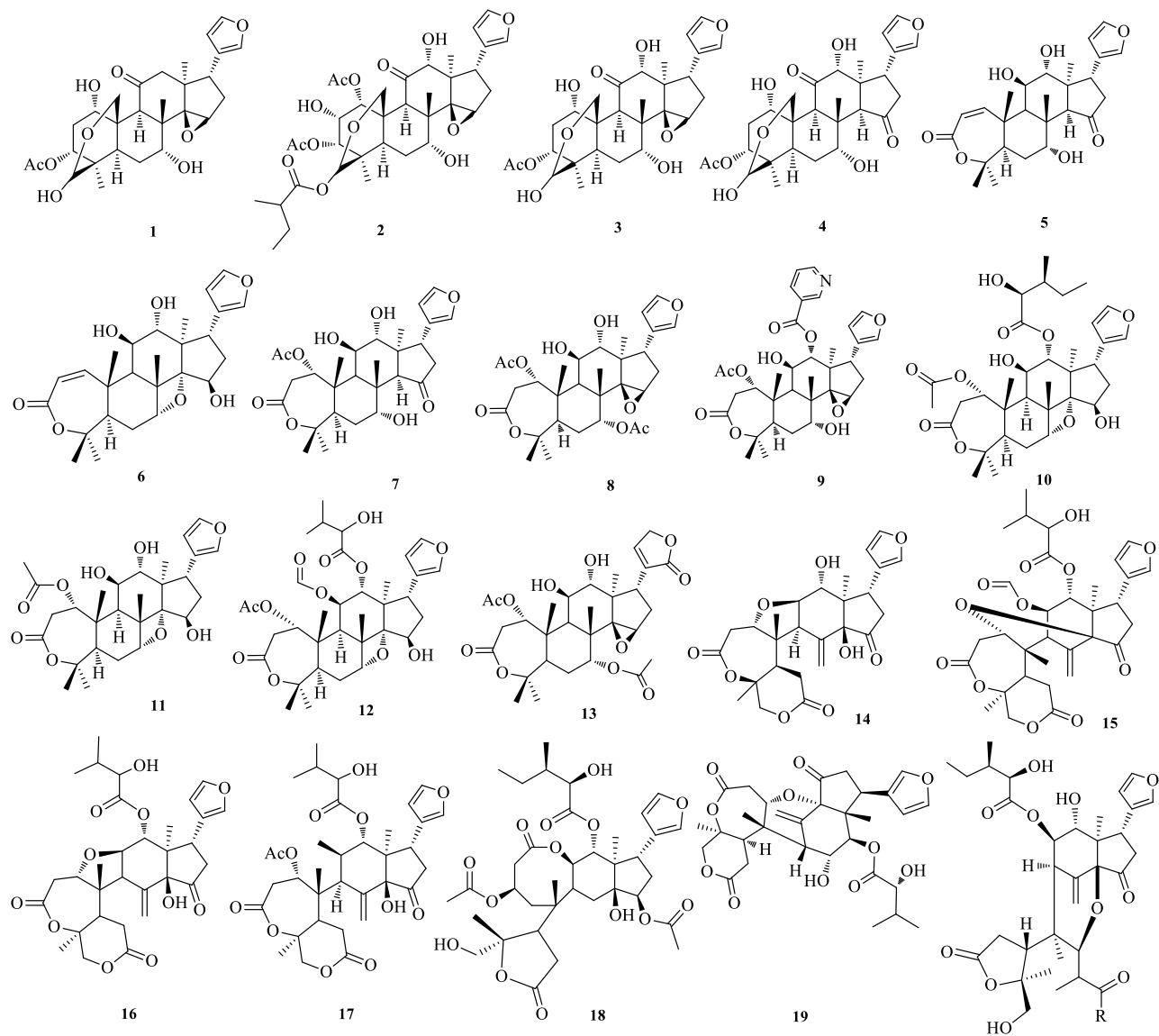
(3) A/B 环开环型柠檬苦素 (ring A/B-seco limonoids): A/B 环开环型柠檬苦素结构复杂多变,是大叶山楝中数量较多的一类,目前为止,从大叶

山楝中分离得到 39 个该类型化合物 (14~52)。Tong 等^[7]从大叶山楝的果实中分离出 aphanagranin B (14) 和 aphanagranin C (15)。黄淼等^[9]从大叶山楝根中分离得到 dregeana-1 (16) 和 aphanamolide E (17)。Zhang 等^[10-11]从大叶山楝的果实中分离得到 25 个高度氧化的 prierianin 型柠檬苦素分别为 zaphaprinin A~Y (18~42) 和 1 个已知化合物 mombasol (43), prierianin 型柠檬苦素是存在于楝科植物中的高度氧化的具有环 A-内酯和环 B-裂解的柠檬苦素,张海元^[8]从大叶山楝的果实中分离得到 9 个新的四降三萜分别为 aphapolynin (44)、rohituka-16 (45)、rohituka-17 (46)、aphanamixoid Q~S (47~49)、aphapolynin I~K (50~52),其中 47~49 为首次从该植物中分出的 aphanamixoid 型四降三萜。

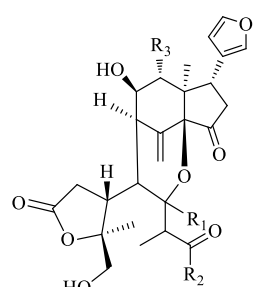
(4) B 环开环型柠檬苦素 (ring B-seco limonoids) 该类型是从大叶山楝中发现的具有 C-3~6 骨架类型的柠檬苦素类化合物,部分化合物在 C-3 位呈现罕见的半缩酮结构,骨架较为新颖。目前,从该种植物中分离得到 9 个该类型化合物 (53~61)。Zhang 等^[12]从大叶山楝的果实中分离出 2 个新的具有避孕作用柠檬苦素类化合物 aphanamolide C (53) 和 aphanamolide D (54) 以及 2 个已知的柠檬苦素 aphanamolide A (55) 和 aphapolynin A (56)。Wang 等^[13]从大叶山楝的果实中分离出 1 对具有新的柠檬苦素类碳骨架的异构体 aphanagranol A (57) 和 aphanagranol B (58)。黄淼^[9]从大叶山楝根中分离得到化合物 aphanagranin B (59)。张海元^[8]从大叶山楝的果实中分离得 2 个该类型化合物 aphanamolide E (60) 和 aphanamolide B (61)。

1.1.2 甘遂烷型三萜 甘遂烷型三萜 A/B、B/C、C/D 环均为反式联合, C-13 为 α -CH₃, C-14 位为 β -CH₃, C-17 连有 α -侧链。目前为止,从大叶山楝中分离得到该类型化合物 65 个 (62~126),见图 2。

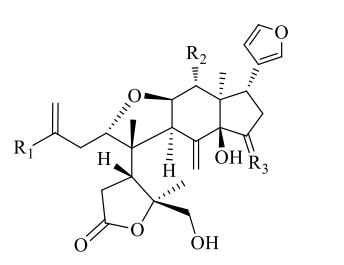
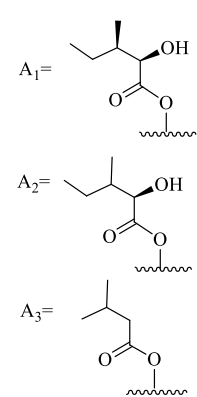
(1) 直侧链型 (straight-side-chain tirucallane): Wang 等^[14]从大叶山楝茎皮的乙醇提取物中分离出 2 个化合物 piscidinol A (62) 和 hispidol A (63) 以及 7 个新的 protolimonoid 型三萜 aphanagranin A~G (64~70)。张海元^[8]从大叶山楝的果实中分离得 3 个甘遂烷型三萜 dihydroniloticin B (71)、turppubesol A (72)、hispidol B 25-me ether (73)。Wang 等^[15]从大叶山楝中分离出 2 个三萜类生物碱 laxiracemosin A (74) 和 laxiracemosin H (75)。Zeng 等^[16-17]从大叶



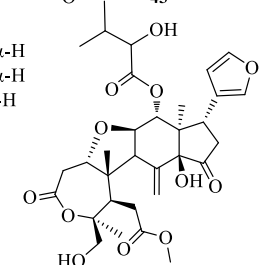
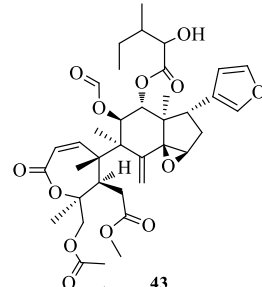
20 R=OMe
21 R=OEt



	R ₁	R ₂	R ₃
22	β-H	OH	A ₁
23	β-H	OEt	A ₁
24	α-H	OH	A ₁
25	α-H	OMe	A ₁
26	α-H	OEt	A ₁
27	β-H	OH	A ₂
28	β-H	OEt	A ₂
29	α-H	OH	A ₂
30	α-H	OMe	A ₂
31	α-H	OEt	A ₂
32	α-H	OH	A ₃



	R ₁	R ₂	R ₃
33	OH	A ₁	O
34	OMe	A ₁	O
35	OMe	A ₁	β-OAc, α-H
36	OEt	A ₁	β-OAc, α-H
37	OEt	A ₁	β-OH, α-H
38	OH	A ₂	O
39	OMe	A ₂	O
40	OEt	A ₂	O
41	OH	A ₃	O
42	OMe	A ₃	O



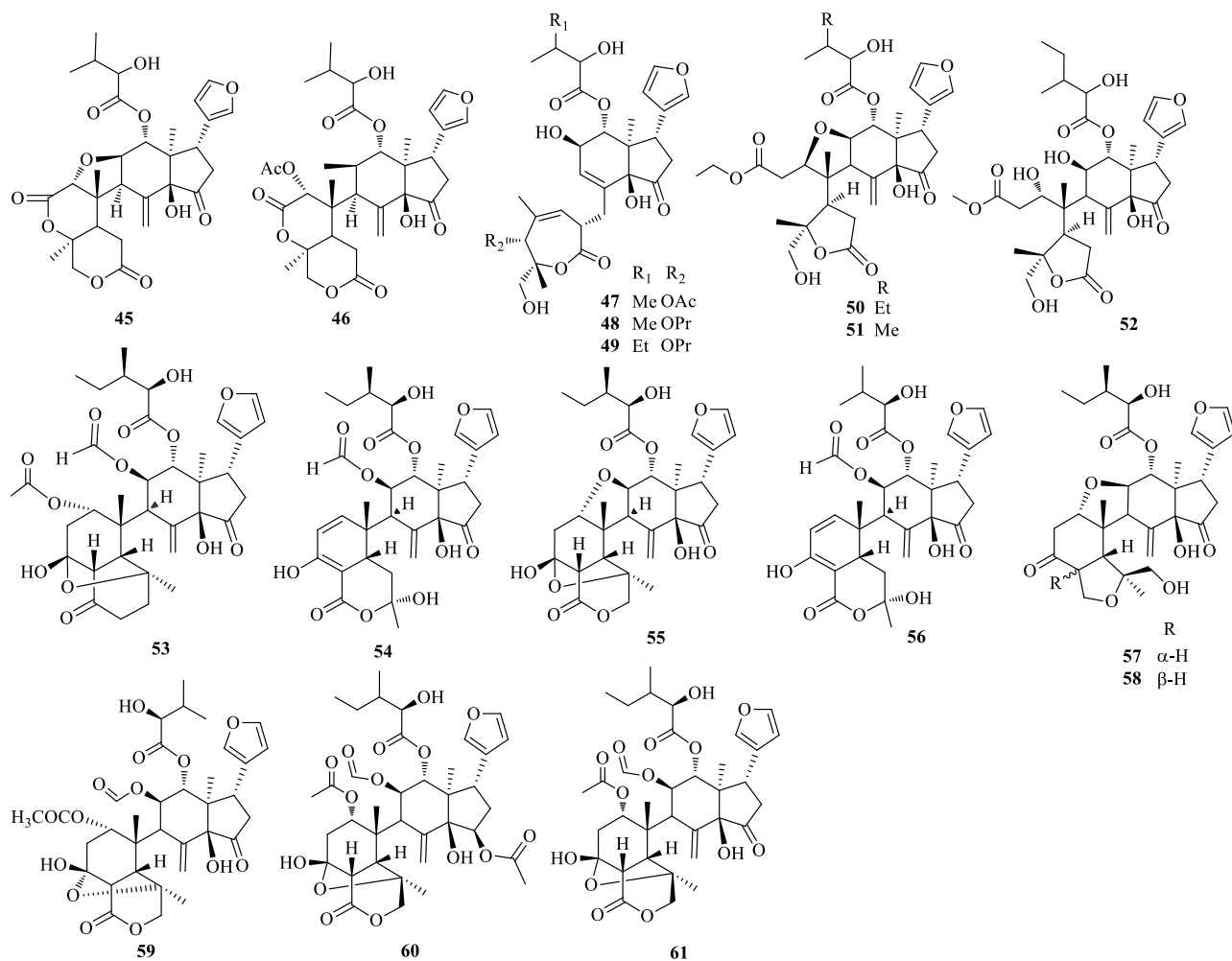


图 1 大叶山楝中柠檬苦素类生物化学结构

Fig. 1 Chemical structures of limonoids from *A. grandifolia*

山楝中得到 2 个 2,3-*seco*-tirucallane 型三萜类化合物 aphanamgrandin E (76)、aphanamgrandin F (77), 又从其茎中分离了 4 个该类型三萜类化合物 aphanamgrandin K (78)、leucophyllone (79)、3 β ,25-dihydroxy-tirucalla-7,23-diene (80) 和 (23*Z*)-25-hydroxytirucalla-7,23-diene-3-one (81) 以及 1 个具有双环 [3,2,1] 辛烷环骨架并且是通过 2,3-环开口和 2,6-环闭合产生的新型三萜类化合物 aphanamgrandiol A (82)。He 等^[18]从大叶山楝的枝叶中分离得到 1 个新的该类型三萜类化合物 (23*E*)-2 α -hydroxytirucalla-7,23,25-triene-3-one (83)。Wang 等^[14]从大叶山楝中分得到 2 个化合物 24,25-epoxytirucallane-7-ene-3,23-dione(84)、22 α -hydroxytirucallane-7,24-diene-3,23-dione (85)。Zhang 等^[6,19]从大叶山楝中分离得到 2 个该类型化合物 3 α ,24 β ,25-trihydroxy-21,21-dimethoxy-23-oxo-tirucall-7-ene

(86)、23,26-dihydroxytirucall-7,24-dien-3-one (87)。

(2) 侧链成环型 (21,23-epoxide tirucallane): Zhang 等^[11,19-20]从大叶山楝的茎皮中分离得到 5 个 tirucallane 型 C₂₆ 三萜类化合物 (88~92) 和 2 个已知化合物 (93、94), 以及 5 个新的甘遂烷型三萜 (95~99)。Wang 等^[21]从大叶山楝茎皮中得到 5 个新型甘遂烷型三萜 (100~104) 和 2 个新型的甘遂烷 C₂₇ 差向异构体 aphagranin A (105) 和 aphagranin B (106)^[22], 其特征是在 C-17 的侧链中存在罕见的烯醇化环戊烯酮。Zhang 等^[6]从大叶山楝的茎皮中分离得到 8 个该类型化合物分别为 polystanin A (108)、meliasenin S (109)、meliasenin T (110)、agladupol D (111)、agladupol E (112)、polystanin C (113)、polystanin D (114) 和 21 α -methoxy-21,23-epoxy-24 α -hydroxytirucall-7-en-3-one (115)。

(3) A 环开环型 (ring A-*seco* tirucallane): Zhang

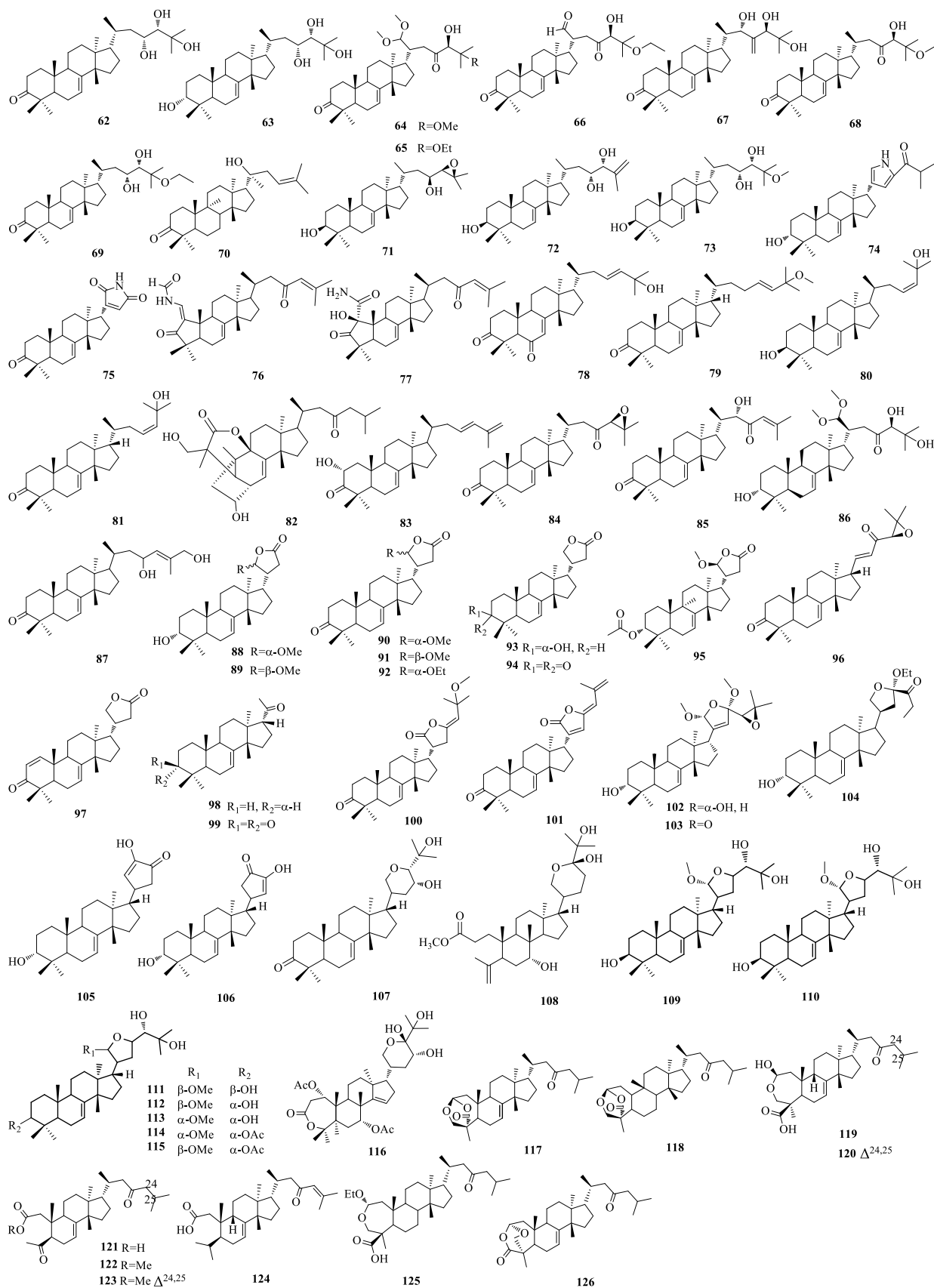


图 2 大叶山柃中甘遂烷型三萜类化合物化学结构

Fig. 2 Chemical structures of tirucallane triterpenoids from *A. grandifolia*

等^[6]从大叶山楝的果实中分离得到 1 个新的 apotirucallane 型三萜 polystanin E (116)。Zeng 等^[16]从大叶山楝中得到 4 个该骨架类型的 2,3-secotirucallane 三萜类化合物 aphanamgrandin A~D (117~120) 和 3 个 3,4-seco-29-nor-tiru 29-callane 的三萜类衍生物 aphanamgrandin G~I (121~123), 以及 1 个 3,4-seco-tirucallane 型化合物 aphanamgrandin J (124)。Wang 等^[18]从大叶山楝中分离得到 2 个该类型化合物 2 α -ethoxy-2,3-secotirucalla-2,29-epoxy-

7-ene-23-oxo-3-oic acid (125) 和 2,3-secotirucalla-2,3,2,29-diepoxy-7-ene-3,23-dione (126)。

1.1.3 达玛烷型 该类型三萜结构特点是 8、10 位有 β -CH₃, 此外, 13 位连有 β -H, 17 位有 β -侧链, C-20 构型为 *R* 或 *S*。张海元^[8]从大叶山楝的果实中分离得到 4 个达玛烷型三萜分别为 7 α ,21*S*,25-trihydroxy-3 β -acetoxy-21*S*,23*R*-epoxy-9(11)-endammarane (127)、agladoral A (128)、aphanamixin (129) 和 enantiomer (130), 见图 3。

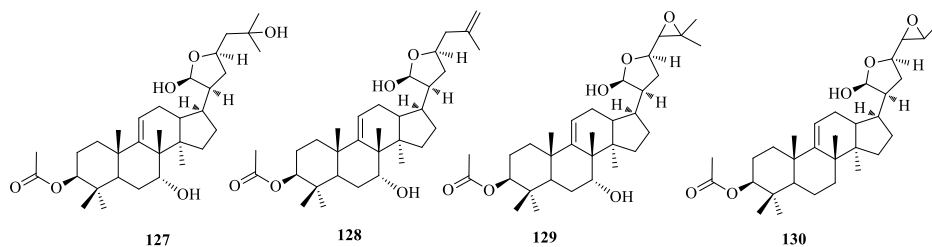


图 3 大叶山楝中达玛烷型三萜类化合物化学结构

Fig. 3 Chemical structures of dammarane triterpenoids from *A. grandifolia*

1.1.4 环阿尔廷烷型 环阿尔廷烷型三萜基本骨架与羊毛脂烷型基本相似, 差别在于环阿屯烷型 C-10 位甲基 C-19 与 9 位脱氢形成三元环, 迄今从该种植物中分离得到 11 个此类型化合物(131~141)。Zeng 等^[16]从大叶山楝中得到 1 个已知的该类型三萜类化合物 (23*S*)-21,23-epoxy-5 α -cycloart-24-en-3 β -ol (131)。Liu 等^[23]从海南省大叶山楝中的地上部分分离出 5 个该类型三萜类化合物 (23*E*)-25-methylcycloart-23-en-3 β -ol (132)、(17*E*)-cycloart-17,26-dien-3 β -ol (133)、(23*E*)-cycloart-23-en-3 β ,25-diol (134)、(23*E*)-25-methoxycycloart-23-en-3 β -ol (135) 和 cycloart-3 β ,25-

diol (136)。Wang 等^[24]从大叶山楝中的叶枝中分离出已知化合物(20*R*)-3 β -hydroxy-24,25,26,27-tetranor-5 α -cycloartan-23,21-olide (137) 和 3 个新环阿尔廷烷型三萜类化合物 aphagrandinoid A~C (138~140) 以及 1 个新的天然产物 aphagrandinoid D (141), 见图 4。

1.2 二萜 (diterpenoids)

目前为止, 从大叶山楝中分离得到 40 个二萜类化合物 (142~181)。Zhang 等^[6]从大叶山楝的果实中分离得到 3 个新的链状二萜类化合物 nemoralisin A~C (142~144)。Zhang 等^[25]从大叶山楝的根皮

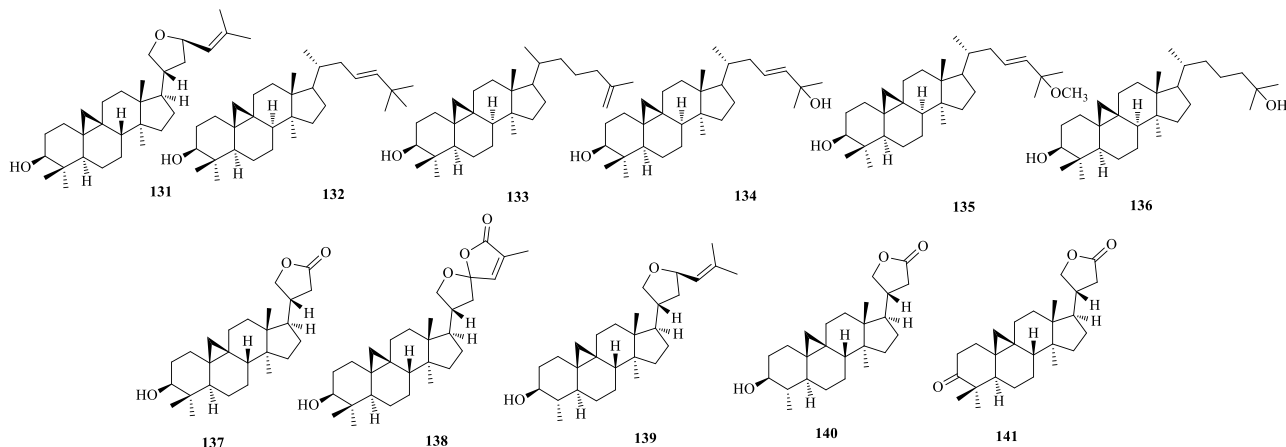


图 4 大叶山楝中环阿尔廷烷型三萜类化合物化学结构

Fig. 4 Chemical structures of cycloartane triterpenoids from *A. grandifolia*

中分离出 2 个非环状二萜二聚体 phanamene A (145) 和 phanamene B (146)。Zhang 等^[26]从大叶山楝的果实中分离出 3 个新的链状二萜 nemoralisin H~J (147~149)。Zhang 等^[27]从大叶山楝的叶和茎中分离出 3 个新的二萜类化合物 nemoralisin E~G (150~152)。张海元^[8]和黄淼^[9]分别从大叶山楝中分离得到二萜类化合物 nemoralisin K (153)、nemoralisin (154)、enantiomer of nemoralisin B (155)、fregenedadio (156)。Astulla 等^[28]从大叶山楝中分离得到 2 个二萜类化合物 mlidianolic acid A、B (157、158)。Zhang 等^[29]从大叶山楝的枝叶中分离出 3 个新的二萜 aphadilactone E~G (159~161)

以及 2 个新的二聚二萜 aphanamene H、I (162、163)。Zhang 等^[30]从大叶山楝的根部 14 个新的二萜类化合物 aphanamene C~P (164~177)，Liu 等^[31]从大叶山楝中分离出 4 个具有罕见碳骨架的非对映异构体 aphadilactone A~D (178~181)，其中化合物 180 含 5*S*,11*S*,5'*S*,11'*S* 构型，显示对二酰基甘油酰基转移酶 (DGAT-1) 的有效和选择性抑制，半数抑制浓度 (IC₅₀) 为 (0.46±0.09) μmol/L，选择性指数 > 217，是迄今发现对 DGAT-1 最强的天然抑制剂，见图 5。

1.3 倍半萜 (sesquiterpenes)

目前为止从大叶山楝中分离得到 16 个倍半萜

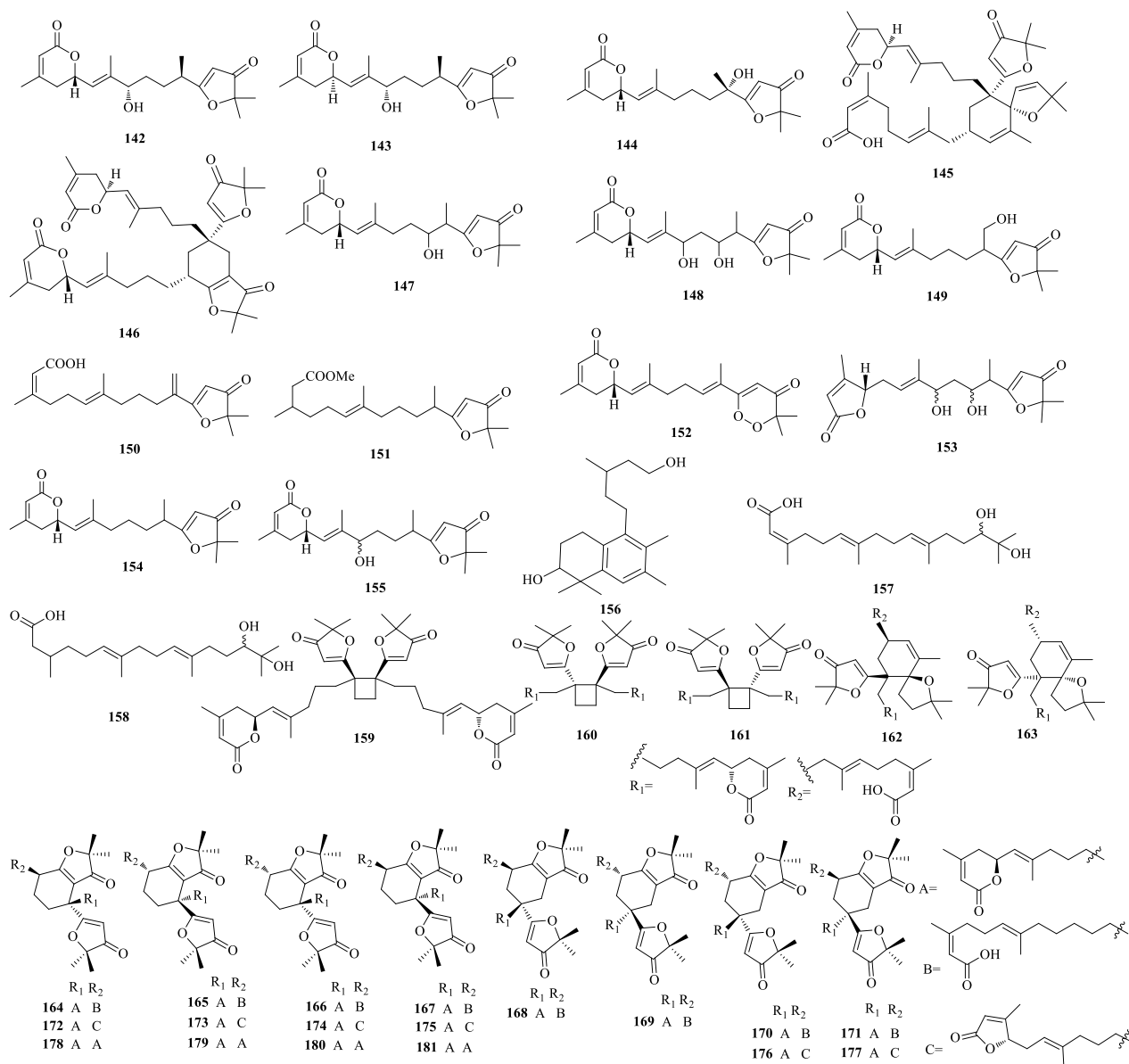


图 5 大叶山楝中二萜类化合物化学结构

Fig. 5 Chemical structures of diterpenoids from *A. grandifolia*

类化合物 (182~197), Nishizawa 等^[4]从大叶山楝中获得的 2 个胡萝卜烷型的倍半萜类化合物 aphanamol I (182) 和 aphanamo II (183)。王小英^[32]从大叶山楝枝叶中分离得到 2 个愈创木烷型 aromadendrane-4 β ,10 β -diol (184)、spathulenol (185) 和 1 个桉烷型 eudesm-4(15)-ene-1 β ,6 α -diol (186) 倍半萜。刘权^[33]对采自海南省尖峰岭自然林区的大叶山楝的茎叶进行分离得到 2 个倍半萜 oppsit-4(15)-ene-1 β ,11-11-diol (187)、aromadendrane-4 β ,10 α -diol (188)。曾琦^[34]从采自云南西双版纳勐腊县的

大叶山楝枝叶中分离得到 3 个倍半萜 4-hydroxy-4,7-dimethyl-1-tetralone (189)、voleneol (190)、10 α -hydroxy-cadin-4-en-15-al (191)。黄淼^[9]从大叶山楝根中分离得到 1 个倍半萜 7-hydroxycadalene (192), 化合物 191、192 为杜松烷型。张海元^[8]从大叶山楝的果实中分离到 3 个 α -桉叶醇型 1S,4S,5S,10R-4,10-guaianediol (193)、5-aulenemethano (196)、buchariol (197)、1 个杜松烷型 15-hydroxy- β -cadinol (194) 型和 1 个桉烷型 eudesm-4(15)-ene-1 β ,6 α -diol (195) 倍半萜, 相关化合物结构见图 6。

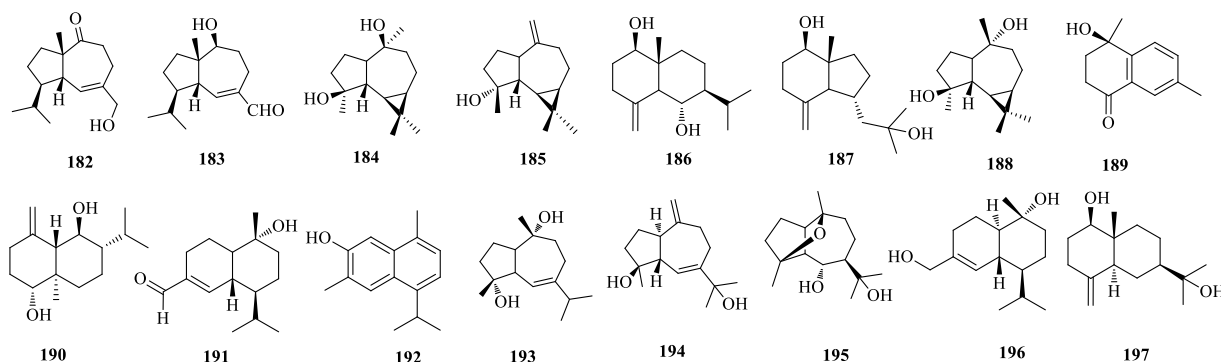


图 6 大叶山楝中倍半萜类化合物化学结构

Fig. 6 Chemical structures of sesquiterpenes from *A. grandifolia*

2 生物活性

大叶山楝中含有柠檬苦素类衍生物、三萜、二萜、倍半萜等活性成分, 研究证明其具有杀虫、抗肿瘤、抗细菌、抗炎、抗疟疾、酶抑制等生物活性。

2.1 杀虫活性

Zhang 等^[6,10]研究结果显示, aphanalide L (8) 和 aphanalide M (9) 有较强的杀黄瓜条叶甲(属于根萤叶甲, 是北美、欧洲蔬菜、玉米上的一类重要害虫)活性; aphanalide M (9) 和 zaphaprinin I (26) 对麦长管蚜有较强的杀虫活性; zaphaprinin I (26) 和 zaphaprinin R (35) 有较强的杀小菜蛾活性; aphanalide I (5)、aphanalide J (6)、zaphaprinin A (18)、zaphaprinin B (19)、zaphaprinin N (31) 和 zaphaprinin S (36) 对麦长管蚜、小菜蛾和黄瓜条叶甲有弱到中等程度的杀虫活性。

Wang 等^[18]对 2 个新甘遂烷型三萜 2 α -ethoxy-2,3-secotirucalla-2,29-epoxy-7-ene-23-oxo-3-oic acid (125) 和 (23E)-2 α -hydroxytirucalla-7,23,25-triene-3-one (83) 进行杀虫活性筛选, 发现 2 个化合物都具有较好的杀卤虫活性, 在化合物质量浓度为 100 mg/L 时, 死亡率分别为 79.1% 和 60.6%, 并且已知的甘遂烷型三萜 2,3-secotirucalla-2,3,2,29-diepoxy-7-ene-3,23-

dione (126) 有弱的杀卤虫活性, 在质量浓度为 100 mg/L 时, 卤虫死亡率为 26.0%。后来又发现 aphanagrandinoid B (139) 有弱的杀卤虫活性^[24], 在质量浓度为 100 mg/L 时卤虫死亡率为 46.5%。Tong 等^[7]研究发现 aphanagranin A (11) 和 aphanagranin B (59) 弱的杀卤虫活性, 在质量浓度为 100 mg/L 时, 卤虫死亡率分别为 16.98% 和 41.32%; 此外, 化合物 11 和 59 对盐水虾显示出弱活性。

2.2 抗肿瘤活性

Polonsky 等^[3]研究结果显示, amoorastatin (1, ED₅₀≤0.001 μ g/mL)、12-hydroxyamoorastatin (3, ED₅₀=0.002 μ g/mL) 和 aphanastatin (2, ED₅₀=0.065 μ g/mL) 具有较好的抑制 P388 细胞增殖的作用。黄淼^[9]对倍半萜类化合物 7-hydroxycadalene (192) 进行细胞毒活性测试, 发现其对慢性髓原白血病 K562 细胞有生长抑制活性, IC₅₀ 值为 10.6 μ g/mL, 对人胃癌 SGC-7901 细胞有生长抑制活性, IC₅₀ 为 26.7 μ g/mL (阳性对照紫杉醇 IC₅₀ 为 8.0 μ g/mL)。Zhang 等^[27]测试 nemoralisin E~G (150~152) 对人白血病 HL-60 细胞、人肝癌 SMMC-7721 细胞、人肺癌 A549 细胞、人乳腺癌 MCF-7 细胞和人结肠癌 SW480 细胞 (IC₅₀>40 μ mol/L) 的细胞毒性, 以及

对金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌 (MRSA92#、MRSA98#) 的抗菌活性 ($MIC > 50 \mu\text{g/mL}$), 结果显示这些化合物对所有测试细胞及菌株均无活性, 只有它们的前体化合物 nemoralisin C (144) 对 SMMC-7721 细胞表现出微弱的细胞毒性 (IC_{50} 为 $22.67 \mu\text{mol/L}$)。

Zhang 等^[12,19-20]发现化合物 88~94 对人乳腺癌 MCF-7 细胞、人宫颈癌 HeLa 细胞、人肝癌 HepG2 细胞、人胃癌 SGC-7901 和 BGC-823 细胞都有弱到中等强度的增殖抑制活性。又发现 3 α ,24 β ,25-trihydroxy-21 (86), 21-dimethoxy-23-oxo-tirucall-7-ene (95) 有较强的抑制人肺癌 NCI-H460 细胞 ($IC_{50} = 11.2 \mu\text{mol/mL}$) 和 HeLa 细胞 ($IC_{50} = 19.8 \mu\text{mol/mL}$) 增殖的作用; 又对 21 个化合物进行了肿瘤细胞 HL-60、Bel-7402、Hep G2、SMMC-7721、A549 和 MCF-7 的活性筛选^[6]。活性测试结果表明, 化合物 87、108、109、112~115、143 和 154 对 HL-60 细胞有增殖抑制活性, 化合物 108、109、116 和 154 对 Bel-7402 细胞有增殖抑制活性, 化合物 108、87、142、143 和 154 对 SMMC-7721 细胞有增殖抑制活性, 并且 23,26-dihydroxytirucall-7,24-dien-3-one (87) 和 nemoralisin (154) 对 HepG2 和 SMMC-7721 细胞增殖活性的抑制作用最强; 后续又发现 aphapolynin A (54) 和 aphanamolide D (56) 对 A549、SMMC-7721 和 HL-60 细胞有中等程度的增殖抑制活性。

Wang 等^[21-22]研究表明, 化合物 100、102 和 103 对 HeLa 细胞有中等程度的增殖抑制活性, 化合物 103 还对 MCF-7 细胞有中等程度的增殖抑制活性; 又评价了 1 对结构新颖的差向异构体 C₂₇-甘遂烷型三萜化合物 aphagranin A (105) 和 aphagranin B (106) 的抗肿瘤活性, 结果表明 2 种差向异构体对 6 种人类癌细胞 (MCF-7、A549、HepG2、Bel-7402、SGC-7901 和 BGC-823) 的生长抑制活性存在显著差异, 化合物 105 对 BGC-823、Bel-7402、HepG2、SGC-7901、A549 和 MCF-7 细胞都有显著的增殖抑制活性 ($IC_{50} < 10 \mu\text{mol/L}$), 而 106 却没有显示出这样的活性。

Liu 等^[23,30]研究发现 (23E)-cycloart-23-en-3 β ,25-diol (134) 具有强的抑制 HL-60 细胞增殖的作用, 其 IC_{50} 值为 $5.97 \mu\text{g/mL}$ 。除 (23E)-25-methylcycloart-23-en-3 β -ol (132) 对 HeLa 细胞无抑制活性外, (17E)-cycloart-17,26-dien-3 β -ol (133)、cycloart-3 β ,

25-diol (136) 对 HL-60 细胞、HepG2 细胞和 HeLa 细胞都有中等程度的增殖抑制作用。

Zeng 等^[16-17,34]研究发现化合物 80、82、118~120、121、124 对胃癌 MCH-803 细胞生长的抑制活性中等偏弱, IC_{50} 值 $38.5 \sim 49.6 \mu\text{mol/L}$ 。化合物 76、77、80、82、117、118、121、131 具有中等偏弱的卵巢癌 SKOV-3 细胞生长抑制活性, IC_{50} 值为 $36.5 \sim 50.0 \mu\text{mol/L}$ 。化合物 77、82、122、123 具有一定的 HCT-116 细胞生长抑制活性, IC_{50} 值在 $30.3 \sim 44.8 \mu\text{mol/L}$ 。化合物 76~79、80、118、119、122、123、131 具有一定的 HepG2 细胞生长抑制活性, IC_{50} 值在 $31.3 \sim 49.2 \mu\text{mol/L}$ 。

2.3 抑菌活性

Wang 等^[18,24]对 2 个新的甘遂烷型三萜 (83、125) 和 5 个新环阿屯烷型三萜 (137~141) 进行抑菌活性筛选, 其中 2 α -ethoxy-2,3-secotirucalla-2,29-epoxy-7-ene-23-oxo-3-oic acid (125) 对金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* 有良好的抗菌活性, 最小抑菌浓度 (MIC) 为 $1.56 \mu\text{g/mL}$ 。其中 aphagrand inoid A (138) 对金黄色葡萄球菌的 MIC 为 $3.13 \mu\text{g/mL}$, (20R)-3 β -hydroxy-24,25,26,27-tetranor-5 α -cycloartan-23,21-olide (137) 对 92# 和 98# 的耐甲氧苯青霉素金黄色葡萄球菌有良好的抗菌活性, MIC 分别均为 $1.57 \mu\text{g/mL}$ 。黄淼等^[9]通过滤纸片琼脂扩散法测试抗菌活性, 结果显示 1S,4S,5S,10R-4,10-guaianediol (193) 对金黄色葡萄球菌有生长抑制活性, 对烟草青枯病菌 *Ralstonia solanacearum* 有生长抑制活性 (抑菌圈 6.84 mm , 阳性对照硫酸卡那霉素为 36.76 mm)。

2.4 抗炎活性

Zhang 等^[25]对化合物 145、146 进行抗炎活性筛选, 结果显示 aphanamene A (145, IC_{50} 为 $9.72 \mu\text{mol/L}$) 和 aphanamene B (146, IC_{50} 为 $7.98 \mu\text{mol/L}$) 都能显著抑制脂多糖刺激的小鼠腹腔巨噬细胞 RAW 264.7 分泌 NO, 具有免疫调节活性。Zhang 等^[26]评价 nemoralisin H~J (147~149) 的 NO 生成抑制活性, 结果只有 nemoralisin J (149) 对 RAW 264.7 细胞中脂多糖诱导的 NO 产生表现出中等抑制活性, IC_{50} 值为 $9.96 \mu\text{mol/L}$ 。

2.5 抗疟活性

Astulla 等^[28]从印度尼西亚的大叶山楝的树皮中分离得到具有一定抗疟活性的 2 个无环二萜 melidianolic acid A (157, $IC_{50} = 6.1 \mu\text{g/mL}$) 和

melidianolic acid B (158, $IC_{50}=7.3 \mu\text{g/mL}$)。Zhang 等^[29]从海南的大叶山楝中分离得到的 aphadilactone E~G (159~161) 和 aphanamene H、I (162、163) 具有一定的抗疟活性, 其 IC_{50} 值分别为 (1.03 ± 0.13)、(2.86 ± 0.47)、20、(1.60 ± 0.26)、(2.11 ± 0.44) $\mu\text{mol/L}$ 。Zhang 等^[30]对 aphanamene C~P (164~177)、aphadilactone A~D (175~178) 进行抗疟活性筛选, 其 IC_{50} 值分别为 11.87、10.26、10.74、19.31、7.75、11.65、8.86、13.67、17.58、17.25、16.35、16.07、18.63、18.56、25.34、37.19、30.54、38.23 $\mu\text{mol/L}$ 。

2.6 酶抑制活性

aphadilactone C (180) 对 DGAT-1 具有显著的抑制活性^[31,36], IC_{50} 为 (0.46 ± 0.09) $\mu\text{mol/L}$, 对 DGAT-2 具有高选择性(选择性指数 > 217)。DGAT-1 和 DGAT-2 在三酰甘油合成中起重要作用代谢, 脂肪细胞中三酰甘油的积累与许多人类疾病如肥胖, 糖尿病和脂肪性肝炎有关。

3 结语

柠檬苦素类衍生物是植物杀虫剂和昆虫拒食剂的重要来源, 表现出对非靶标动物无毒或低毒性、对生态环境影响小等优良特性, 在植物保护中已得到广泛应用, 是目前较理想的植物源生物农药。自从印楝素发现以来, 柠檬苦素类衍生物及楝科植物中次生代谢产物的化学防御活性就备受关注。从 1978 年至今, 国内外学者陆续对大叶山楝的化学成分及生物活性进行报道, 目前已经从该种植物中分离得到 197 个萜类化合物, 其中以四环三萜类化学成分为主, 具有杀虫、抗肿瘤、抗细菌、抗炎、抗疟疾、酶抑制等生物活性, 而柠檬苦素类衍生物的生物活性则以杀虫、抗肿瘤活性的研究较多。

目前与大叶山楝亲缘关系较近的同属植物山楝中已经发现了一系列结构新颖且昆虫拒食活性显著的柠檬苦素类化合物, 而在该种植物中却尚未发现, 其原因是该种植物独特的生长环境还是生源代谢途径有差异尚不明确, 有待进一步研究。大叶山楝在民间具有舒筋活络、通痹及祛风除湿等功效, 为祛风止痛药, 然而现代药理学研究偏向于抗肿瘤活性、细菌抑制活性及化学防御活性等研究, 没有阐明民间用药的功效, 因此有必要寻找与民间用药相关的作用靶点, 为民间用药提供理论依据。

参考文献

[1] 中国科植物志委员会. 中国植物志 (第 43 卷) [M]. 北

京: 科学出版社, 1997.

- [2] Polonsky J, Varon Z, Arnoux B, et al. Antineoplastic agents. 61. Isolation and structure of amoorastatin [J]. *J Am Chem Soc*, 1978, 100(24): 7731-7733.
- [3] Polonsky J, Varon Z, Arnoux B, et al. Antineoplastic agents. 57. Isolation and structure of aphanastatin [J]. *J Am Chem Soc*, 1978, 100(8): 2575-2576.
- [4] Nishizawa M, Inoue A, Hayashi Y, et al. Structure of aphanamols I and II [J]. *J Org Chem*, 1984, 39(1): 37-59.
- [5] Polonsky J, Varon Z, Marazano C, et al. The structure of amoorastatone and the cytotoxic limonoid 12-hydroxyamoorastatin [J]. *Experientia*, 1979, 35(8): 987-989.
- [6] Zhang Y, Wang J S, Wei D D, et al. Bioactive terpenoids from the fruits of *Aphanamixis grandifolia* [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76(6): 1191-1195.
- [7] Tong L, Zhong Y, He H P, et al. Four new limonoids from *Aphanamixis grandifolia* [J]. *Chin J Chem*, 2012, 30(6): 1261-1264.
- [8] 张海元. 大叶山楝中萜类化学成分及其生物活性研究 [D]. 北京: 中国科学院大学, 2014.
- [9] 黄 淼. 大叶山楝根中的化学成分和生物活性研究 [D]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2015.
- [10] Zhang Y, Wang J S, Gu Y C, et al. Diverse prierurianin-type limonoid derivatives from the fruits of *Aphanamixis grandifolia* and their absolute configuration determination [J]. *Tetrahedron*, 2014, 70(37): 6594-6606.
- [11] Zhang Y, Wang J S, Luo J, et al. Novel nortriterpenoids from *Aphanamixis grandifolia* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2011, 59(2): 282-286.
- [12] Zhang Y, Wang J S, Gu Y C, et al. Ring A rearranged limonoids from the fruits of *Aphanamixis grandifolia* and their cytotoxicity evaluation [J]. *Phytochem Lett*, 2013, 6(4): 539-543.
- [13] Wang X B, Zhang Y, Wang J S, et al. Chem inform abstract: Novel ring A rearranged isomers with γ -lactone from the fruits of *Aphanamixis grandifolia* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2014, 45(10): 6023-6028.
- [14] Wang J S, Zhang Y, Luo J, et al. Complete ^1H and ^{13}C NMR data assignment of protolimonoids from the stem barks of *Aphanamixis grandifolia* [J]. *Magnetic Resonance Chem*, 2011, 49(7): 450-457.
- [15] Wang X B, Zhang Y, Wang J S, et al. Spectroscopic characterizations, X-ray studies, and electronic circular dichroism calculations of two alkaloid triterpenoids [J]. *Struct Chem*, 2011, 22(6): 1241-1248.
- [16] Zeng Q, Guan B, Qin J J, et al. 2,3-Seco- and 3,4-seco-tirucallane triterpenoid derivatives from the stems of

- Aphanamixis grandifolia* Blume [J]. *Phytochemistry*, 2012, 80(8): 148-155.
- [17] Zeng Q, Guan B, Ren J, *et al.* Aphanamgrandiol A, a new triterpenoid with a unique carbon skeleton from *Aphanamixis grandifolia* [J]. *Fitoterapia*, 2013, 86(1): 217-221.
- [18] Wang X Y, Tang G H, Yuan C M, *et al.* Two new tirucallane triterpenoids from *Aphanamixis grandifolia* [J]. *Nat Prod Bioprospect*, 2012, 2(5): 222-226.
- [19] Zhang Y, Wang J S, Wang P, *et al.* Two new tirucallane-type triterpenoids from the stem barks of *Aphanamixis grandifolia*, and their cytotoxic activities [J]. *Chin J Chem*, 2012, 30(6): 1356-1360.
- [20] Zhang Y, Wang J S, Wei D D, *et al.* Cytotoxic tirucallane C₂₆ triterpenoids from the stem barks of *Aphanamixis grandifolia* [J]. *Phytochemistry*, 2010, 71(17): 2199-2204.
- [21] Wang J S, Zhang Y, Wei D D, *et al.* Novel tirucallane miletype triterpenoids from *Aphanamixis grandifolia* [J]. *Chem Biodiver*, 2011, 8(11): 2025-2034.
- [22] Wang J S, Zhang Y, Wang X B, *et al.* A pair of tirucallane C₂₇-triterpenoid cyclopentenone epimers from the stem barks of *Aphanamixis grandifolia* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2012, 53(14): 1705-1709.
- [23] Liu Q, Chen C J, Shi X, *et al.* Chemical constituents from *Aphanamixis grandifolia* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2010, 58(11): 1431-1435.
- [24] Wang X Y, Tang G H, Yuan C M, *et al.* Aphagrandinoids A-D, cycloartane triterpenoids with antibacterial activities from *Aphanamixis grandifolia* [J]. *Fitoterapia*, 2013, 85(1): 64-68.
- [25] Zhang H J, Luo J, Shan S M, *et al.* Aphanamenes A and B, two new acyclic diterpene [4+2]-cycloaddition adducts from *Aphanamixis grandifolia* [J]. *Organ Lett*, 2013, 15(21): 5512-5515.
- [26] Zhang H Y, Yuan C M, Cao M M, *et al.* New acyclic diterpenoids from the fruits of *Aphanamixis grandifolia* and structure revision of nemoralisin B [J]. *Phytochem Lett*, 2014, 8(3): 81-85.
- [27] Zhang R, He H P, Di Y T, *et al.* Chemical constituents from *Aphanamixis grandifolia* [J]. *Fitoterapia*, 2014, doi: 10.1016/j.fitote.2013.10.014.
- [28] Astulla A, Hirasawa Y, Rahman A, *et al.* Melidianolic acid A and B, new antimalarial acyclic diterpenes from *Aphanamixis grandifolia* [J]. *Nat Prod Commun*, 2011, 6(3): 323-326.
- [29] Zhang H, Liu J, Gan L S, *et al.* Antimalarial diterpenoid dimers of a new carbon skeleton from *Aphanamixis grandifolia* [J]. *Organ Biomol Chem*, 2015, 14(3): 24-30.
- [30] Zhang H J, Zhang Y M, Luo J G, *et al.* Anti-inflammatory diterpene dimers from the root barks of *Aphanamixis grandifolia* [J]. *Organ Biomol Chem*, 2015, 2015, 13(27): 7452-7458.
- [31] Liu J, He X F, Wang G H, *et al.* Aphadilactones A-D, four diterpenoid dimers with DGAT inhibitory and antimalarial activities from a Meliaceae plant [J]. *J Organ Chem*, 2014, 79(2): 599-607.
- [32] 王小英. 大叶山楝和灰毛浆果楝的化学成分及生物活性研究 [D]. 昆明: 云南中医学院, 2013.
- [33] 刘 权. 三种南方植物中次生代谢物的结构及其生物活性研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2010.
- [34] 曾 琦. 三种药用植物的化学成分研究及活性筛选 [D]. 上海: 上海交通大学, 2012.
- [35] Tan Q G, Luo X D. Meliaceous limonoids: Chemistry and biological activities [J]. *Chem Rev*, 2011, 111(11): 7437-7522.
- [36] Yin J P, Gu M, Li Y, *et al.* Total synthesis of aphadilactones A~D [J]. *J Organ Chem*, 2014, 79(13): 6294-6301.