

桉属间苯三酚-萜烯类化合物及其抗肿瘤作用机制研究进展

华丹¹, 王维亭², 周雪霞¹, 王虔¹, 孙翠云¹, 石翠娟¹, 汤立达^{2*}, 于士柱^{1*}

1. 天津医科大学总医院, 天津 300052

2. 天津药物研究院, 天津 300193

摘要: 间苯三酚-萜烯为桉属 *Eucalyptus* L. Herit 植物中天然存在的主要活性成分, 具有独特的聚酮-二萜骨架, 抗癌活性显著, 是抗癌先导化合物的潜在来源。综述桉属植物抗癌活性天然间苯三酚-萜烯类化合物的结构、作用机制, 为间苯三酚-萜烯类抗癌新药的研发提供参考。

关键词: 桉属; 间苯三酚-萜烯; 抗肿瘤; 作用机制; 聚酮-二萜骨架

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)24-6156-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.24.034

Research progress on phloroglucinol terpenes from *Eucalyptus* genus and their antitumor mechanism

HUA Dan¹, WANG Wei-ting², ZHOU Xue-xia¹, WANG Qian¹, SUN Cui-yun¹, SHI Cui-juan¹, TANG Li-da², YU Shi-zhu¹

1. General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Phloroglucinol terpenes are the mainly naturally active ingredients from *Eucalyptus* genus. Based on the modern pharmacological studies, phloroglucinol terpenes with unique polyketoditerpenoid skeleton have been confirmed to have the anticancer activity, which could be the important source to find the novel potential anticancer lead compounds. In this article, the structure, antitumor mechanism and activity of these known phloroglucinol terpenes from *Eucalyptus* genus were reviewed, which can provide the references for the following researches on the novel anticancer drugs of phloroglucinol terpenes.

Key words: *Eucalyptus* L. Herit; phloroglucinol terpenes; antitumor; mechanism; polyketoditerpenoid skeleton

天然产物 (natural products, NPs) 的化学结构多样且独特, 是癌症治疗药物研发的重要宝库^[1], 目前约有 45% 的临床抗癌药物直接或间接来源于此, 如紫杉醇 (taxol)、秋水仙素 (colchicine) 和喜树碱 (camptothecin) 等^[2-3], 从一定程度上满足了临床对抗癌药物的需求。桉属 *Eucalyptus* L. Herit 为桃金娘科 (Myrtaceae) 的大属, 其树木高大、生长迅速、适应性强、用途广泛, 其挥发油可作为工业和医药原料^[4-6], 主要树种包括蓝桉 *Eucalyptus*

globulus Labill.、大桉 *E. grandis* Hill.、大叶桉 *E. robusta* Smith. 和柠檬桉 *E. citriodora* Hook. f.。药理学研究表明, 蓝桉、柠檬桉等多种桉属植物的粗提物具有抗肿瘤活性, 该活性可能与其含有的间苯三酚-萜烯 (phloroglucinol terpenes) 类化合物有关^[7]。

间苯三酚-萜烯类化合物为桉属植物中天然存在的主要活性成分, 具有独特的聚酮-二萜骨架^[8-10], 根据取代基团类型可将其分为大果桉醛类 (macrocarpals)^[9-10] 和蓝桉醛类 (euglobals)^[11] 等。

收稿日期: 2019-07-19

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81302002); 国家自然科学基金项目 (81402050); 国家自然科学基金项目 (81502166); 国家自然科学基金项目 (81672592); 国家自然科学基金项目 (81872061); 天津市自然科学基金项目 (14JCQNJC12300); 天津市自然科学基金项目 (15JCZDJC34600); 天津市自然科学基金项目 (15JCYBJC49900); 天津市自然科学基金项目 (16JCQNJC13400); 天津市自然科学基金项目 (17JCYBJC27100); 中国留学基金委项目 (201606945004)

作者简介: 华丹 (1987—), 女, 药理学博士, 主要从事神经胶质瘤方面研究。Tel: (022)60817479 E-mail: danhua@tmu.edu.cn

***通信作者** 于士柱 (1954—), 博士生导师, 教授, 主要从事神经分子病理研究。E-mail: tjyushizhu@163.com

汤立达 (1963—), 研究员, 主要从事药理、新靶点药物分子设计及新药发现研究。E-mail: tangld@tjipr.com

已发现多种该类化合物具有体内外的抗肿瘤活性，可作为潜在的抗癌先导化合物。本文将综述桉属间苯三酚-萜烯类抗癌活性成分的结构、作用机制，以期为间苯三酚-萜烯类抗癌新药的深入研究和开发利用提供参考。

1 桉属植物中抗肿瘤活性间苯三酚-萜烯类化合物的结构

1.1 蓝桉中抗肿瘤活性间苯三酚-萜烯类化合物的结构

蓝桉源生于澳大利亚，后引种到中国，中药名为“一口盅”。从其果实中已分离出多种拥有潜在抗癌活

性的间苯三酚-萜烯类化合物（分离自药材的产地），包括 macrocarpal A、B（中国）^[12]，macrocarpal C、G（法国）^[13]，macrocarpal D（日本）^[14]，macrocarpal E（法国）^[15]，macrocarpal Q（法国）^[15]，euglobal III（日本）^[16]，euglobal V（澳大利亚）^[17]，eucalyptal A~C（中国）^[18]，eucalyptal D、E^[8]（中国江西井冈山），eucalyptoglobulusal A（中国）^[19]，eucalyptoglobulusal F（中国）^[19]，eucalyptin A（中国）^[20]，eucalyptin B（中国广西）^[21]和 eucarobustol C（中国广西）^[22]（图 1）。它们具有 3,5-二甲酰基-异戊基间苯三酚（间苯三酚二醛）的基本结构，其结构差异为取代了不同的倍半萜。

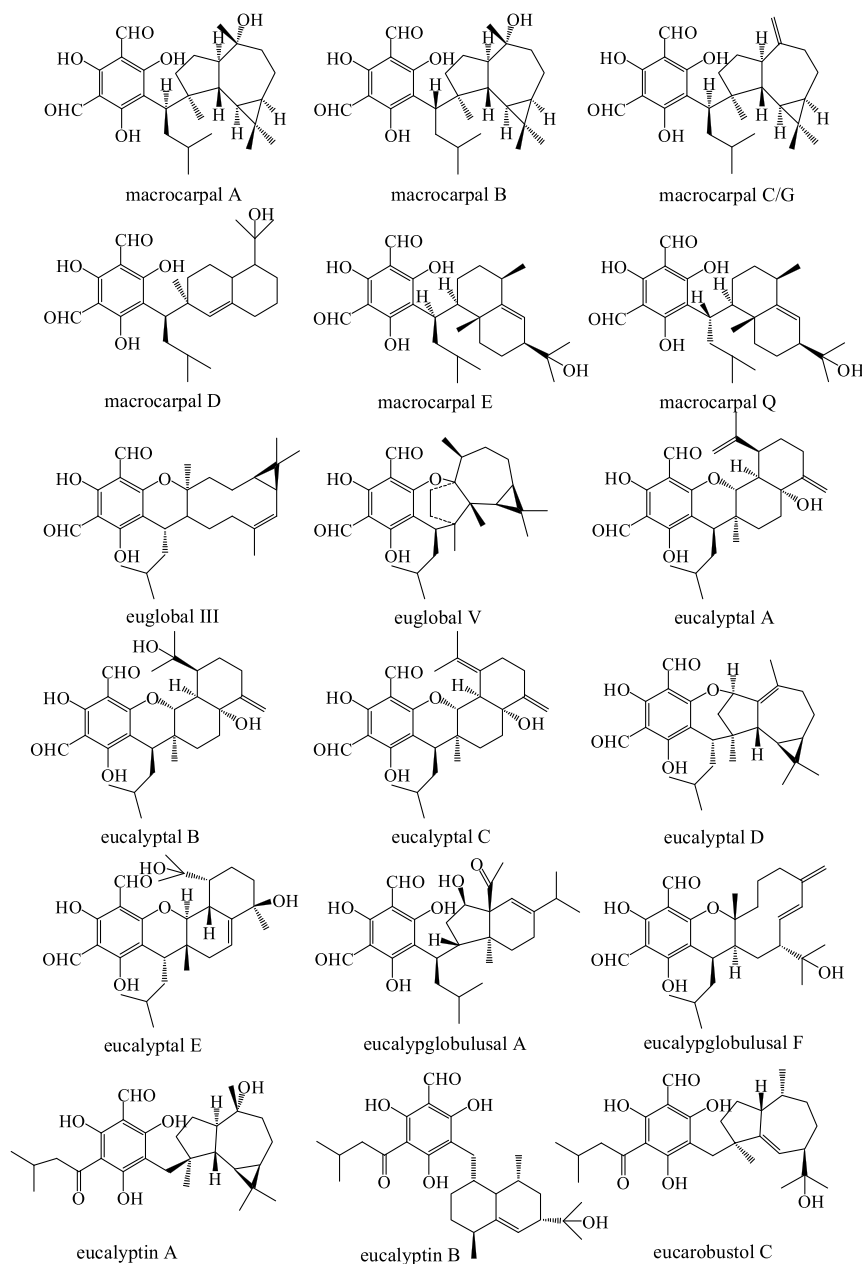


图 1 蓝桉中间苯三酚-萜烯类活性成分的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of phloroglucinol terpenes active constituents in *E. globulus*

1.2 大叶桉中抗肿瘤活性间苯三酚-萜烯类化合物的结构

典型的桉属植物大叶桉含有典型次级代谢产物 macrocarpal 和 euglobal。大叶桉的叶中还含有新型间苯三酚-萜烯类成分 eucalrobosone A~I (图 2)^[23-24]。Eucalrobosone A 和 B 具有倍半萜烯与间苯三酚环上的甲酰基衍生位相连的橄榄烷

(maliane) 型全新骨架。

1.3 大桉中抗肿瘤活性间苯三酚-萜烯类化合物的结构

Euglobal 是由加和不同倍半萜所构成的一类重要的间苯三酚-萜烯类化合物。1995 年, Takasaki 等^[25]从大桉中分离出 euglobal G1 (图 3), euglobal G1 是大桉中重要的抗病毒和抗肿瘤活性成分^[26-27]。

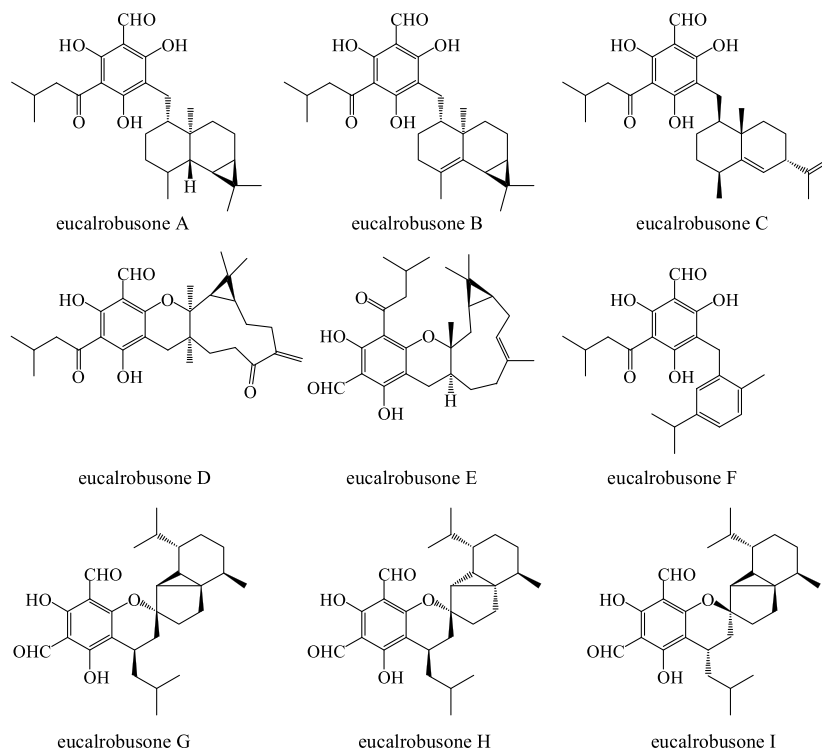


图 2 大叶桉中 eucalrobosone A~I 的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of eucalrobosone A—I in *E. robusta*

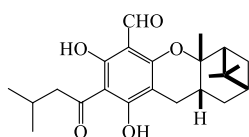


图 3 Euglobal G1 的化学结构

Fig. 3 Chemical structure of euglobal G1

2 桉属间苯三酚-萜烯的抗肿瘤作用机制

2.1 抑制肿瘤细胞增殖

恶性肿瘤是一种以不受控制的细胞增殖为特征的疾病^[28], 最终将导致患者死亡。应用细胞增殖示踪荧光探针 (CFDA-SE) 和细胞相对集落形成能力实验对大叶桉中 eucalrobosone C 的抗人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖活性进行研究, 发现 eucalrobosone C (3.75~15.00 μmol/L) 呈浓度依赖性抑制细胞的

有丝分裂和克隆形成能力, 从而抗肿瘤细胞增殖^[24,29]。2017 年, Jian 等^[30]利用相同的实验方法发现 eucalrobosone C 还可抑制人肝癌细胞 (HepG2、BEL-7402) 的有丝分裂和 DNA 合成来抑制肝癌细胞增殖。Qin 等^[19]发现从大叶桉中分离出的 eucalypglobulal A 和 macrocarpal A 可作为 DNA 拓扑异构酶 I (TopI) 的催化抑制剂延迟 TopI 介导的 DNA 双链损伤, 抑制人结肠癌 HCT116 细胞、人肺癌 A549 细胞、前列腺癌 DU145 细胞、人肝癌 Huh7 细胞和人急性淋巴白血病 CCRF-CEM 细胞的增殖。

2.2 抑制肿瘤细胞迁移和侵袭

肿瘤细胞迁移和侵袭到周围组织和脉管系统是癌症转移的重要起始步骤, 也是癌症死亡的主要原因^[31]。Yang 等^[20]研究发现 eucalyptin A、macrocarpal A 和 macrocarpal B 对 HGF/c-Met 轴有极强的抑制作

用, 从而抑制 A549 细胞、DU145 细胞和人肺腺癌细胞系 (NCI-H441) 的迁移和侵袭。

2.3 促进肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡 (apoptosis) 是指生物体内受到多种信号通路调节而发生的“程序化”细胞死亡^[32-34], 其失调与细胞的无限增殖和癌症的发生、发展密切相关, 是癌症的重要标志进程之一^[35-37]。

2.3.1 调节相关蛋白的合成 20 世纪 80 年代, 人类 Bcl-2 被发现和确定为重要的抗凋亡致癌基因^[38-41]。2018 年, Pham 等^[21]研究发现, 蓝桉中 eucalyptin B 可降低 Bcl-2 水平、增加促凋亡因子 Bax 水平, 在体外诱导 A549 细胞凋亡, 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 的 eucalyptin B 就可促细胞凋亡, 10 $\mu\text{mol/L}$ eucalyptin B 处理的细胞凋亡率可达 49%, 为 1 $\mu\text{mol/L}$ 组的 1.1 倍、0.1 $\mu\text{mol/L}$ 组的 1.5 倍。另外, eucalyptin B 还可增加细胞凋亡和坏死过程中主要介质蛋白

Caspase-3 的表达水平从而激活细胞凋亡级联过程。

2.3.2 阻滞细胞周期 Shang 等^[24]利用流式细胞术发现 eucalrobosone C 可将 MCF-7 细胞阻滞在 G₁ 期, 诱导细胞凋亡。Eucalrobosone C 的细胞周期阻滞能力具有浓度依赖性, 相比于对照组的凋亡率仅为 3.6%, eucalrobosone C 组可达到 10.2% (3.75 $\mu\text{mol/L}$)、25.3% (7.5 $\mu\text{mol/L}$) 和 73.2% (15 $\mu\text{mol/L}$), 该结果充分说明 eucalrobosone C 可以通过阻滞细胞周期诱导细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞的生长。

3 桉属间苯三酚-萜烯类化合物体内外抗肿瘤效果

据我国癌症中心的统计, 肺癌、肝癌、乳腺癌是我国发病率和死亡率最高的几种疾病, 临床上迫切需要寻找到更加行之有效的治疗药物。因此, 本文对桉属间苯三酚-萜烯类化合物体内外抗肿瘤效果进行初步阐述和归纳, 见表 1, 以期能够为未来该类新药的开发和肿瘤的临床治疗提供一个新的选择方向。

表 1 典型桉属间苯三酚-萜烯类化合物对各种肿瘤细胞的抑制活性

Table 1 Inhibitory activity of typical phlorotriphenol-terpene compounds from *Eucalyptus* on various tumor cells

化合物	细胞模型	细胞来源	IC ₅₀ /($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	参考文献	备注
eucalyptal A	HL-60	人早幼粒急性白血病细胞株	1.7	18	
eucalyptal B			6.8	18	
eucalyptal C			17	18	
eucalrobosone C	HepG2	人肝癌细胞	8.38	30	呈浓度依赖性
	BEL-7402	人肝癌细胞	7.41	30	呈浓度依赖性
	MCF-7	人乳腺癌细胞	8.99~0.64	24	呈浓度依赖性
	U-2 OS	人骨肉瘤细胞	8.50~0.74	24	呈浓度依赖性
eucalyptin B	A549	人肺癌细胞	1.51	21	

4 结语与展望

尽管迄今为止对桉属物种的研究非常有限, 但桉属植物中存在大量活性成分, 特别是间苯三酚-萜烯类化合物, 其可以通过抗细胞增殖、迁移和侵袭以及促进肿瘤细胞凋亡等机制抗肿瘤, 具有非常好的体内外抗癌活性, 是抗癌先导化合物的潜在来源。但是, 由于间苯三酚-萜烯类化合物的结构决定其活性的不同, 特别是其萜烯类取代基的不同, 将导致其抗肿瘤效果和毒性有非常大的差异, 这将会成为该类新药开发的关键点和难点。因此, 未来的研究中需要进一步的筛选、提取、纯化和鉴定来自桉树属植物中的关键生物活性化合物, 并在体内外和临床试验中测试其抗癌活性和探索其作用机制, 最终明确其分子结构与抗癌分子机制之间的关系。另外, 未来还可以这些化合物为合成研究的起点,

开发具有更高效力和特异性的类似物用于肿瘤的靶向治疗。

参考文献

- [1] Gouveia D N, Guimarães A G, Santos W, *et al.* Natural products as a perspective for cancer pain management: A systematic review [J]. *Phytomedicine*, 2019, 58: 152766.
- [2] Sofias A M, Dunne M, Storm G, *et al.* The battle of “nano” paclitaxel [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 122: 20-30.
- [3] Newman D J, Cragg G M. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010 [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75(3): 311-335.
- [4] Poke F S, Vaillancourt R E, Potts B M, *et al.* Genomic research in *Eucalyptus* [J]. *Genetica*, 2005, 125(1): 79-101.
- [5] 付文卫, 赵春杰, 裴玉萍, 等. 桉属植物的化学成分与

- 生物活性 [J]. 现代药物与临床, 2003, 18(2): 51-58.
- [6] 李 伟. 桉属植物中间苯三酚衍生物的研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(23): 3592-3604.
- [7] Vuong Q V, Chalmers A C, Jyoti Bhuyan D, *et al.* Botanical, phytochemical, and anticancer properties of the *Eucalyptus* species [J]. *Chem Biodiv*, 2015, 12(6): 907-924.
- [8] Wang J, Zhai W Z, Zou Y, *et al.* Eucalyptals D and E, new cytotoxic phloroglucinols from the fruits of *Eucalyptus globulus* and assignment of absolute configuration [J]. *Tetrahedron Lett*, 2012, 53(21): 2654-2658.
- [9] Eschler B M, Pass D M, Willis R, *et al.* Distribution of foliar formylated phloroglucinol derivatives amongst *Eucalyptus* species [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2000, 28(9): 813-824.
- [10] Moore B D, Foley W J, Wallis I R, *et al.* Eucalyptus foliar chemistry explains selective feeding by koalas [J]. *Biol Lett*, 2005, 1(1): 64-67.
- [11] Jian Y Q, Wang Y, Huang X J, *et al.* Two new euglobals from the leaves of *Eucalyptus robusta* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2012, 14(9): 831-837.
- [12] Yang X W, Guo Q M, Wang Y, *et al.* Intestinal permeability of antiviral constituents from the fruits of *Eucalyptus globulus* Labill. in Caco-2 cell model [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(4): 1107-1111.
- [13] Alliot J, Gravel E, Larquetoux L, *et al.* Semisynthesis of macrocarpal C and analogues by selective dehydration of macrocarpal A or B [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76(12): 2346-2349.
- [14] Yamakoshi Y, Murata M, Shimizu A, *et al.* Isolation and characterization of macrocarpals B-G antibacterial compounds from *Eucalyptus macrocarpa* [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1992, 56(10): 1570-1576.
- [15] Chenavas S, Puybaret C F, Joulia P, *et al.* New formylated phloroglucinol compounds from *Eucalyptus globulus* foliage [J]. *Phytochem Lett*, 2015, 11: 69-73.
- [16] Kozuka M, Savada T, Mizuta E, *et al.* The granulation-inhibiting principles from *Eucalyptus globulus* Labill. III. The structures of euglobal-III, -IVb and -VII [J]. *Chem Pharm Bull*, 1982, 30: 1964-1973.
- [17] Takasaki M, Konoshima T, Kozuka M, *et al.* Euglobal-In-1, a new euglobal from *Eucalyptus incrassata* [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1994, 42(10): 2113-2116.
- [18] Yin S, Xue J J, Fan C Q, *et al.* Eucalyptals A-C with a new skeleton isolated from *Eucalyptus globulus* [J]. *Org Lett*, 2007, 9(26): 5549-5552.
- [19] Qin X J, Jin L Y, Yu Q, *et al.* Eucalyptoglobulals A-J, formyl-phloroglucinol-terpene meroterpenoids from *Eucalyptus globulus* fruits [J]. *J Nat Prod*, 2018, 81(12): 2638-2646.
- [20] Yang S P, Zhang X W, Ai J, *et al.* Potent HGF/c-met axis inhibitors from *Eucalyptus globulus*: The coupling of phloroglucinol and sesquiterpenoid is essential for the activity [J]. *J Med Chem*, 2012, 55(18): 8183-8187.
- [21] Pham T A, Shair Mohammad I, Vu V T, *et al.* Phloroglucinol derivatives from the fruits of *Eucalyptus globulus* and their cytotoxic activities [J]. *Chem Biodivers*, 2018, 15(6): e1800052.
- [22] Yu Y, Gan L S, Yang S P, *et al.* Eucarobustols A—I, conjugates of sesquiterpenoids and acylphloroglucinols from *Eucalyptus robusta* [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(5): 1365-1372.
- [23] Shang Z C, Han C, Xu J L, *et al.* Twelve formyl phloroglucinol meroterpenoids from the leaves of *Eucalyptus robusta* [J]. *Phytochemistry*, 2019, 163: 111-117.
- [24] Shang Z C, Yang M H, Jian K L, *et al.* ¹H NMR-guided isolation of formyl-phloroglucinol meroterpenoids from the leaves of *Eucalyptus robusta* [J]. *Chemistry*, 2016, 22(33): 11778-11784.
- [25] Takasaki M, Konoshima T, Kozuka M, *et al.* Anti-tumor-promoting activities of euglobals from *Eucalyptus* plants [J]. *Biol Pharm Bull*, 1995, 18(3): 435-438.
- [26] Umehara K, Singh I P, Etoh H, *et al.* Five phloroglucinol-monoterpene adducts from *Eucalyptus grandis* [J]. *Phytochemistry*, 1998, 49(6): 1699-1704.
- [27] Bharate S B, Bhutani K K, Khan S I, *et al.* Biomimetic synthesis, antimicrobial, antileishmanial and antimalarial activities of euglobals and their analogues [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(6): 1750-1760.
- [28] Ahmed S, Ahmad M, Swami B L, *et al.* A review on plants extract mediated synthesis of silver nanoparticles for antimicrobial applications: A green expertise [J]. *J Adv Res*, 2016, 7(1): 17-28.
- [29] Zhang Z, Zheng Y, Zhu R, *et al.* The ERK/eIF4F/Bcl-XL pathway mediates SGP-2 induced osteosarcoma cells apoptosis *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cancer Lett*, 2014, 352(2): 203-213.
- [30] Jian K L, Zhang C, Shang Z C, *et al.* Eucalrobustone C suppresses cell proliferation and induces ROS-dependent mitochondrial apoptosis via the p38 MAPK pathway in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Phytomedicine*, 2017, 25: 71-82.
- [31] Duff D, Long A. Roles for RACK1 in cancer cell

- migration and invasion [J]. *Cell Signal*, 2017, 35: 250-255.
- [32] Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death [J]. *Toxicol Pathol*, 2007, 35(4): 495-516.
- [33] Fuchs Y, Steller H. Programmed cell death in animal development and disease [J]. *Cell*, 2011, 147(4): 742-758.
- [34] Wong R S. Apoptosis in cancer: From pathogenesis to treatment [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30: 87.
- [35] Plati J, Bucur O, Khosravi-Far R. Dysregulation of apoptotic signaling in cancer: Molecular mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *J Cell Biochem*, 2008, 104(4): 1124-1149.
- [36] Fulda S. Tumor resistance to apoptosis [J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(3): 511-515.
- [37] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: The next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [38] Delbridge A R, Grabow S, Strasser A, *et al.* Thirty years of BCL-2: Translating cell death discoveries into novel cancer therapies [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(2): 99-109.
- [39] Reed J C, Cuddy M, Slabiak T, *et al.* Oncogenic potential of bcl-2 demonstrated by gene transfer [J]. *Nature*, 1988, 336(6196): 259-261.
- [40] Whitaker R H, Placzek W J. Regulating the BCL2 family to improve sensitivity to microtubule targeting agents [J]. *Cells*, 2019, 8(4): E346.
- [41] Luke J J, Van De Wetering C I, Knudson C M. Lymphoma development in Bax transgenic mice is inhibited by Bcl-2 and associated with chromosomal instability [J]. *Cell Death Differ*, 2003, 10(6): 740-748.