

松萝属地衣化学成分及生物活性研究进展

刘冰倩¹, 王晶晶^{2*}, 贾妍¹, 张磊¹, 窦志英¹, 郝昱¹, 张莉莉¹, 王莉宁^{1*}

1. 天津中医药大学中药学院, 天津 301617

2. 天津药物研究院, 天津 300301

摘要: 松萝属地衣在我国有着几千年的药用历史, 其特殊的菌藻共生体系促生了独特的药用价值。具有清热解毒、舒筋活血、清肝明目、止咳化痰等传统功效, 主治痰症、感染和外伤等, 入方剂可治温疫、水肿病症。松萝属地衣主要含有多取代单苯环类、二苯并呋喃类、缩酚酸类等化学成分, 二苯并呋喃类及缩酚酸类是其活性成分。松萝属地衣粗提物及单体化合物具有抗菌、抗肿瘤、调脂及保肝等多种生物活性。现对近年来松萝属地衣化学成分及生物活性研究进展进行综述, 为后续开发利用提供参考。

关键词: 松萝属; 地衣; 化学成分; 生物活性; 抗肿瘤; 抗菌; 保肝

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)13-3585-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.13.029

Research progress on chemical constituents and their bioactivities of *Usnea* lichens

LIU Bing-qian¹, WANG Jing-jing², JIA Yan¹, ZHANG Lei¹, DOU Zhi-ying¹, HAO Yu¹, ZHANG Li-li¹, WANG Li-ning¹

1. School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

Abstract: *Usnea* lichens, as traditional Chinese medicine, has an extraordinary long history. It is well known for its medicinal uses due to the unique symbiosis of bacteria and algae. The symbiosis promotes the unique medicinal values. Its traditional functions involve clearing heat and detoxifying, relaxing tendon and activating blood, clearing liver and improving eyesight, relieving cough and eliminating phlegm, etc. They are mainly used for treating diseases such as phlegm malaria, infection, trauma, etc. They can cure plague, edema, and other diseases in the formula. *Usnea* lichens contain secondary metabolites such as multi-substituted monobenzenes, dibenzofurans, depsides, etc. Dibenzofurans and depsides are the main active ingredients. The crude extracts and compounds derived from *Usnea* lichens possess potent antimicrobial, antitumor, lipid-lowering, and liver-protecting activities. This paper reviews the research progress on the chemical constituents and biological activities of *Usnea* lichens in recent years, which provides reference values for further development and utilization of them.

Key words: *Usnea* genus; lichen; chemical constituent; biological activity; antitumor; antimicrobial; liver-protecting

地衣(lichen)是真菌和光合生物(绿藻或蓝细菌)之间稳定而又互利的特殊共生联合体, 是可以生存在极端恶劣环境条件的高度弹性生物, 相互分享能量需求, 保护彼此免受物理和生物攻击。特殊的共生关系催生独特的价值功效, 其中松萝科松萝

属 *Usnea* 地衣是一类具有较高药用价值的地衣中药, 广泛分布于我国四川、内蒙古、云南、黑龙江等地。有节松萝 *U. diffracta* Vain、孔松萝 *U. cavernosa* Tuck 和长松萝 *U. longissima* Ach 等 10 多个种, 长松萝是较为常见的大种^[1]。松萝属地衣药用

收稿日期: 2019-11-06

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目: 药用地衣中内生菌抗菌活性物质的研究(81202444); 天津市应用基础及前沿技术研究计划面上基金项目: 药用地衣中松萝酸类化合物快速发现、结构修饰及抗耐药细菌生物被膜的活性研究(18JCYBJ28900)

作者简介: 刘冰倩, 女, 在读硕士研究生, 从事中药化学成分研究。E-mail: 752673612@qq.com

*通信作者 王莉宁, 男, 副教授, 从事中药及天然药物药效物质的研究。Tel: (022)59596238 E-mail: lining.wang@tjutc.edu.cn

王晶晶, 女, 副研究员, 从事药理病理学的研究。Tel: (022)84845245 E-mail: wangjj8@tjipr.com

历史悠久,药用部位为全草,具有舒筋活血、清肝明目等功效^[2]。《全国中草药汇编》记载松萝味甘性平,能清热解毒,止咳化痰。《神农本草经》记载松萝主治嗔怒邪气,止虚汗出风头,女子阴寒肿痛。《本草纲目拾遗》中提到松萝能治蛇虎伤、烙伤及顽疮等症。《圣济总录》中记载松萝配以防葵、鳖甲、甘草、常山水煎服用,能治疗温疫、寒热、痰疟。《外台秘要》记载松萝配以郁李、核仁、大黄等药材炼蜜为丸,可以治疗水肿。目前松萝属地衣被广泛用于香料、食品、染料、日用化工等方面,化学成分及生物活性也有研究^[3]。国内对松萝属地衣活性成分及作用机制研究相对薄弱,近年来本课题组正在开展药用地衣及其内生菌活性成分的研究工作,现主要对松萝属地衣的化学成分和生物活性进行综述,为该属地衣的进一步研究和开发利用提供参考。

1 化学成分

松萝属地衣主要含有多取代单苯环、缩酚酸、二苯并呋喃、黄酮、醌、三萜、甾体、脂肪酸、多糖等类化学成分^[4]。本文整理了 2007—2019 年期间从松萝属地衣发现的化学成分,包括单苯环类 10

个,缩酚酸类 16 个,二苯并呋喃类 12 个,苯并呋喃二聚体类 3 个,黄酮类 7 个,脂肪酸类 5 个,其他类 9 个。

1.1 多取代单苯环类

单苯环类化合物为松萝属地衣主要代谢产物之一,其常见取代基有羟基、醛基和羧基等,可形成苯酚类及芳香酯类化合物。2009 年,冯洁等^[5]从长松萝中分离出赤星衣酸乙酯(ethyl hematommate, **1**)、苔色酸乙酯(ethyl orsellinate, **2**)、2,4-二羟基-3,6-二甲基苯甲酸甲酯(methyl 2,4-dihydroxy-3,6-dimethylbenzoate, **3**)和苔色酸甲酯(methyl orsellinate, **4**)。2013 年,拉喜那木吉拉等^[6]首次从长松萝中分离出苔黑酚(orcinol, **5**)。2016 年,于学龙等^[7]从长松萝中分离出 3 个新的单苯环化合物,苔色素单甲醚(O-methylorcinol, **6**)、2,5-二甲基间苯二酚(**7**)和扁枝衣酸甲酯(methyl everminate, **8**)。2019 年,Ullah 等^[1]从长松萝中分离出 2 种新化合物,3-甲酰基-2,4-二羟基-6-甲基苯甲酸甲酯(3-formyl-2,4-dihydroxy-6-methylbenzoate, **9**)和 2-羟基-3-甲氧基-6-甲基苯甲酸甲酯(2-hydroxy-3-methoxy-6-methylbenzoate, **10**)。结构见图 1。

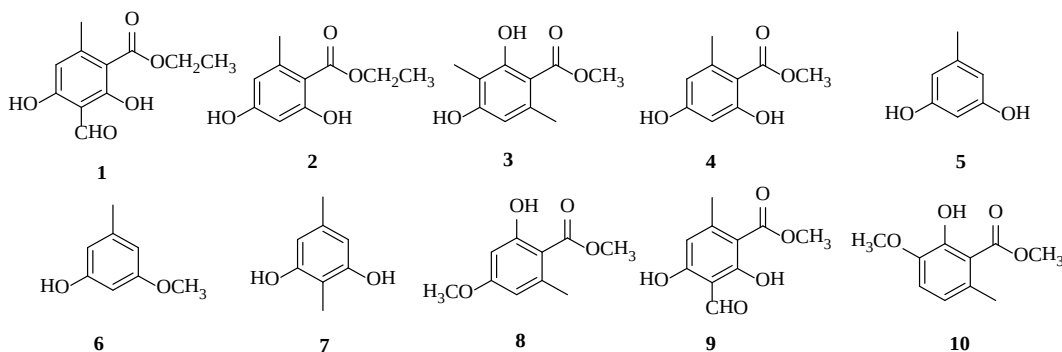


图 1 多取代单苯环类

Fig. 1 Multi-substituted monobenzenes

1.2 缩酚酸类及其衍生物

缩酚酸类化合物是地衣的主要次生代谢产物,松萝属地衣中发现的缩酚酸类化合物多为由 2 分子地衣酚或 β -地衣酚单元通过酯键缩合而成的二聚缩酚酸类化合物。2014 年,Truong 等^[8]从尖刺松萝 *U. aciculifera* Vain 中分离得到 1 个新化合物 aciculiferin A (**11**)。2015 年,拉喜那木吉拉等^[9]从长松萝中分离出新的缩酚酸类化合物,异去甲环萝酸(isoevernic acid, **12**)。2016 年,于学龙等^[7]从长松萝中分离出 2 个新化合物,3-羟基-5-甲基苯

基-2-羟基-4-甲氧基-6-甲基苯甲酸酯(3-hydroxy-5-methylphenyl-2-hydroxy-4-methoxy-6-methylbenzoate, **13**)和瘤网地衣素 E (lecanorin E, **14**)。此外,去甲环萝酸(evernic acid, **15**)^[1]、巴尔巴地衣酸(barbatic acid, **16**)^[1]、地弗地衣酸(diffRACTAIC acid, **17**)^[10]和黑茶渍素(atranorin, **18**)^[11]也是从松萝属地衣中分离得到的缩酚酸类化合物。

缩酚酸环醚是缩酚酸类化合物通过醚键再连接形成的多环刚性化合物,有三环与四环结构之分,其中当-COOH 邻位有-CHOH 单元时,易脱水

形成五元内酯环。2007 年, Tomasi 等^[12]从 *U. articulata* (L.) Hoffm 分离出 2 个新的缩酚酸环醚类化合物隐牛皮叶内酯 (cryptostictinolide, **19**) 和 4,6-二甲酰基-8-羟基-3-甲氧基-1,9-二甲基-11-酮基-11*H*-二苯并 [b,e] [1,4] 二氢二苯恶庚英-7-羧酸 (4,6-diformyl-8-hydroxy-3-methoxy-1,9-dimethyl-11-oxo-11*H*-dibenzo [b,e] [1,4] dioxepine-7-carboxylic acid, **20**)。2009 年, Qi 等^[13]从节松萝分离出新化合物破茎松萝酮 A (diffractione A, **21**)。2011 年,

Sultana 等^[14]从 *U. undulata* Stirton 分离出新成分 2'-*O*-甲基次斑点酸 (2'-*O*-methylhypostictic acid, **22**)。2018 年, Nguyen 等^[15]从 *U. baileyi* (Stirt.) Zahlbr 分离出 1 种新的缩酚酸环醚白松萝醚酮 (bailesidone, **23**)。此外, 降斑点酸 (norstictic acid, **24**)^[10]、次斑点酸 (hypostictic acid, **25**)^[10] 和原岛衣酸 (protocetraric acid, **26**)^[10] 也是从松萝属地衣中分离得到的缩酚酸环醚类化合物。结构如图 2 所示。

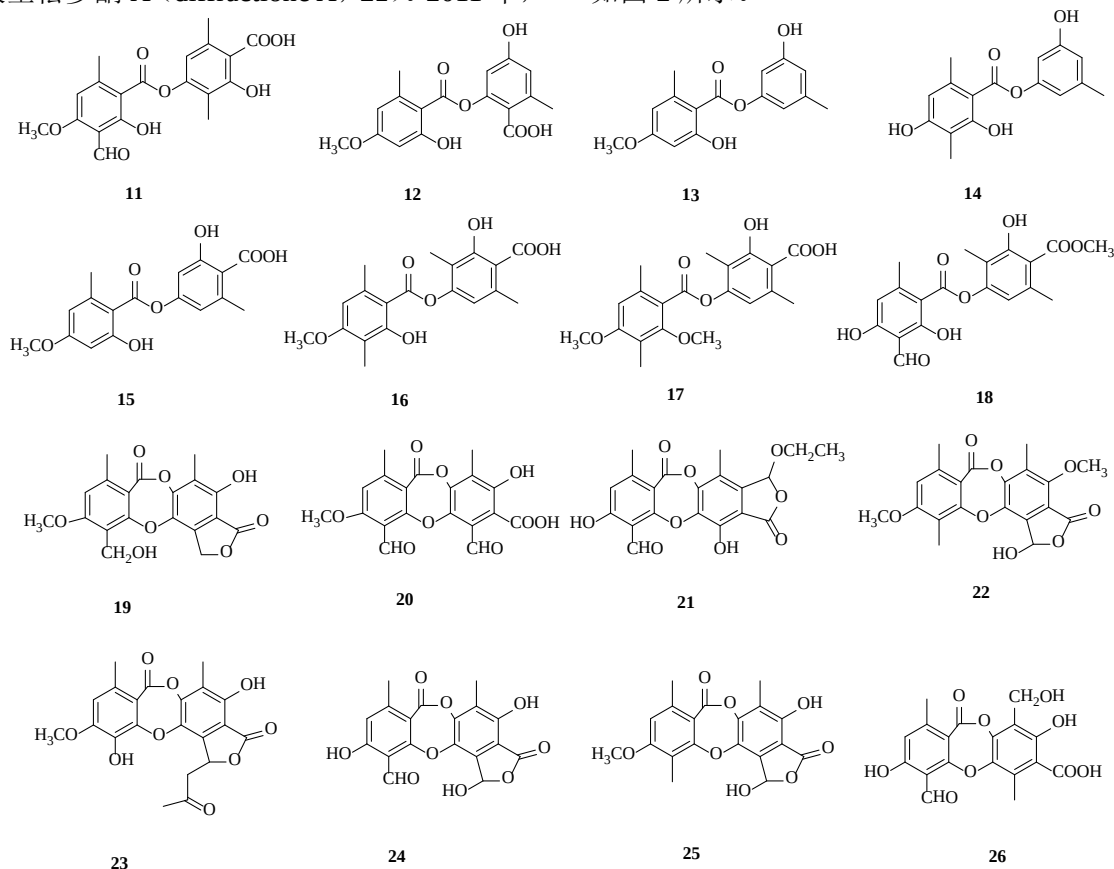


图 2 缩酚酸类

Fig. 2 Depsides

1.3 苯并呋喃类

松萝属地衣中发现的苯并呋喃类化合物多数为二苯并呋喃类, 少数为苯并呋喃二聚体类。其中, 二苯并呋喃类几乎为地衣所特有, 是松萝属地衣的主要次生代谢产物之一。二苯并呋喃是通过聚酮途径生成的, 初始步骤是将 3-丙二酰-CoA 依次添加到乙酰-CoA 或其他合适的酰基-CoA 起始单元中, 生成一个线性的四酮骨架, 通过羟醛缩合生成酚酸单元后, 再由 2 个酚酸单元通过 C-C 连接及环化脱水而成。2009 年, 冯洁等^[16]从长松萝中分离出新化合物长松萝素 (longiusnine, **27**)。2013 年, 拉喜那

木吉拉等^[17]从长松萝中分离出 1 个新的二苯并呋喃衍生物, (4*aR*,9*bS*)-2,6-二乙酰基-3,4*a*,7,9-四羟基-8,9*b*-二甲基-1-酮基-1,4,4*a*,9*b*-四氢二苯并呋喃酮 ((4*aR*,9*bS*)-2,6-diacetyl-3,4*a*,7,9 tetrahydroxy-8,9*b*-dimethyl-1-oxo-1,4,4*a*,9*b*-tetrahydridibenzofuranone, **28**)。2016 年, Yu 等^[18]从长松萝中分离出 8 个新的松萝酸类似物, 松萝胺 (usenamine) A~F (**29**~**34**), 松萝酮 (usone, **35**) 和异松萝酮 (isousone, **36**), 其中松萝胺 A 为新天然产物。2016 年, 于学龙等^[7]从长松萝中分离出 1 个新的松萝酸类似物 3,7-二羟基-1,9-二甲基二苯并呋喃 (**37**)。此外,

Sultana 等^[14]从 *U. undulate* Stirton 得到已知化合物松萝酸 (usnic acid, **38**)。

在苯并呋喃二聚体方面, 2013 年, 拉喜那木吉拉等^[17]从长松萝中分离出 (Z)-2-乙酰基-5,5-二[2-(7-乙酰基-4,6-二羟基-3,5-二甲基苯并呋喃基)]-4-羟基-2,4-戊二烯-1-醛 ((Z)-2-acetyl-5,5-bis[(7-acetyl-4,6-dihydroxy-3,5-dimethylfuran-2-yl)]-4-hydroxy-2,4-pentadiene-1-aldehyde, **39**) 和 4-[3-(7-乙酰基-4,6-二羟基-3,5-二甲基-2-酮基-2,3-二氢苯并呋喃基)]-4-[2-(7-乙酰基-4,6-二羟基-3,5-二甲基苯

并呋喃基)]-3-酮基丁酸乙酯 (4-[3-(7-acetyl-4,6-dihydroxy-3,5-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)]-4-[7-acetyl-4,6-dihydroxy-3,5-dimethylbenzofuran-2-yl]-3-oxobutanoate, **40**)。2014 年, Bai 等^[19]从长松萝中分离出 1 个苯并呋喃二聚体类化合物 2-(3,3-二(2-(7-乙酰基-4,6-二羟基-3,5-二甲基苯并呋喃基))-丙烯酰基)-丙二酸二乙酯 (2-(3,3-bis(7-acetyl-4,6-dihydroxy-3,5-dimethyl benzofuran-2-yl))-acryloyl)-diethylmalonate, **41**)。结构如图 3 所示。

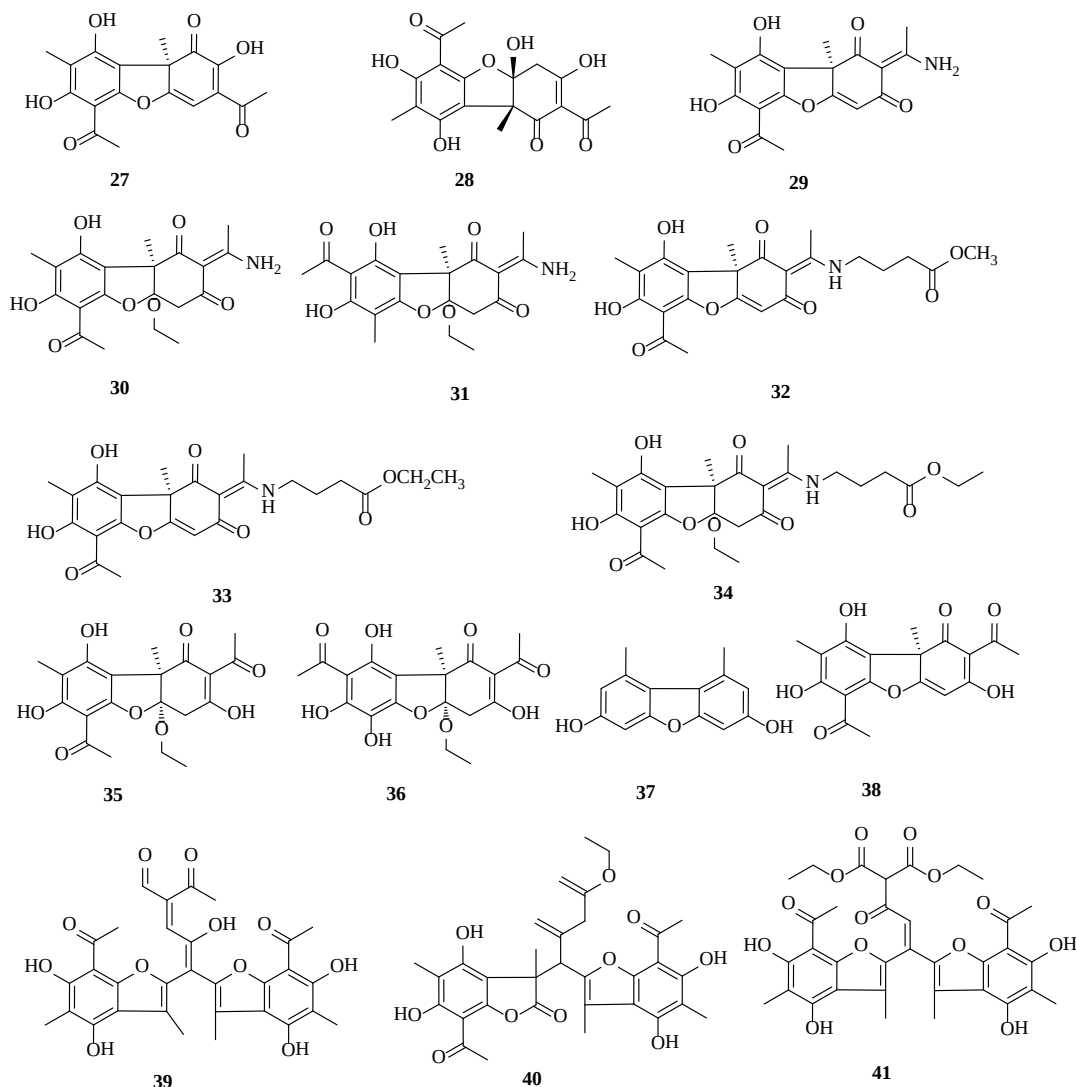


图3 苯并呋喃类

Fig. 3 Benzofurans

1.4 脂肪酸类

松萝属地衣中也存在一些长链脂肪酸类化合物及其衍生物, 是含量较少的一类成分。2013 年, 拉喜那木吉拉等^[17]首次从长松萝分离出 5 个含呋喃

脂肪酸类成分, isomuronic acid (**42**)、murolic acid (**43**)、地衣硬酸 (lichesterinic acid, **44**)、neuropogolic acid (**45**) 和 18R-羟基二氢阿洛原地衣硬酸 (18R-hydroxydihydroalloprotolichensterinic acid,

46)。结构如图4所示。

1.5 黄酮类

黄酮类化合物同样是松萝属地衣发挥抗肿瘤作用来源之一。2007年, Rezanka 等^[20]从毛松萝 *U. hirta* (L.) F. H. Wigg 分离出新的二聚呋喃酮类成分 hirtusneanoside (47)。2013年, 拉喜那木吉拉等^[17]首次从长松萝分离出1个黄酮苷类成分芹菜素-

7-*O*- β -D-葡萄糖醛酸苷 (apigenin-7-*O*- β -D-glucuronide, 48)。2018年, Nguyen 等^[15]从 *U. baileyi* (Stirt.) Zahlbr 中分离出一种新的二聚呋喃酮, 命名为白松萝呋喃酮 (bailexanthone, 49)。2019年, Tuong 等^[21]从尖刺松萝中分离出4个异二聚四羟基呋喃酮类化合物松萝呋喃酮 (usneaxanthone) A~D (50~53)。结构如图5所示。

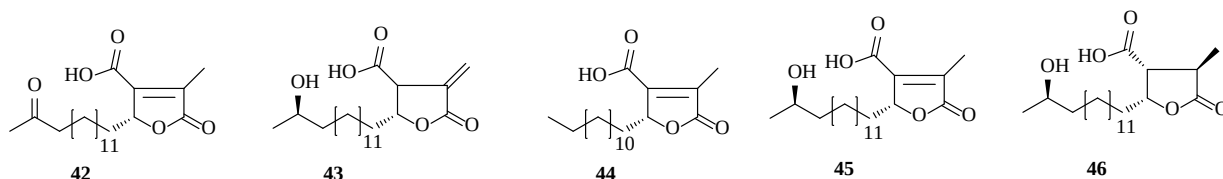


图4 脂肪酸类

Fig. 4 Fatty acids

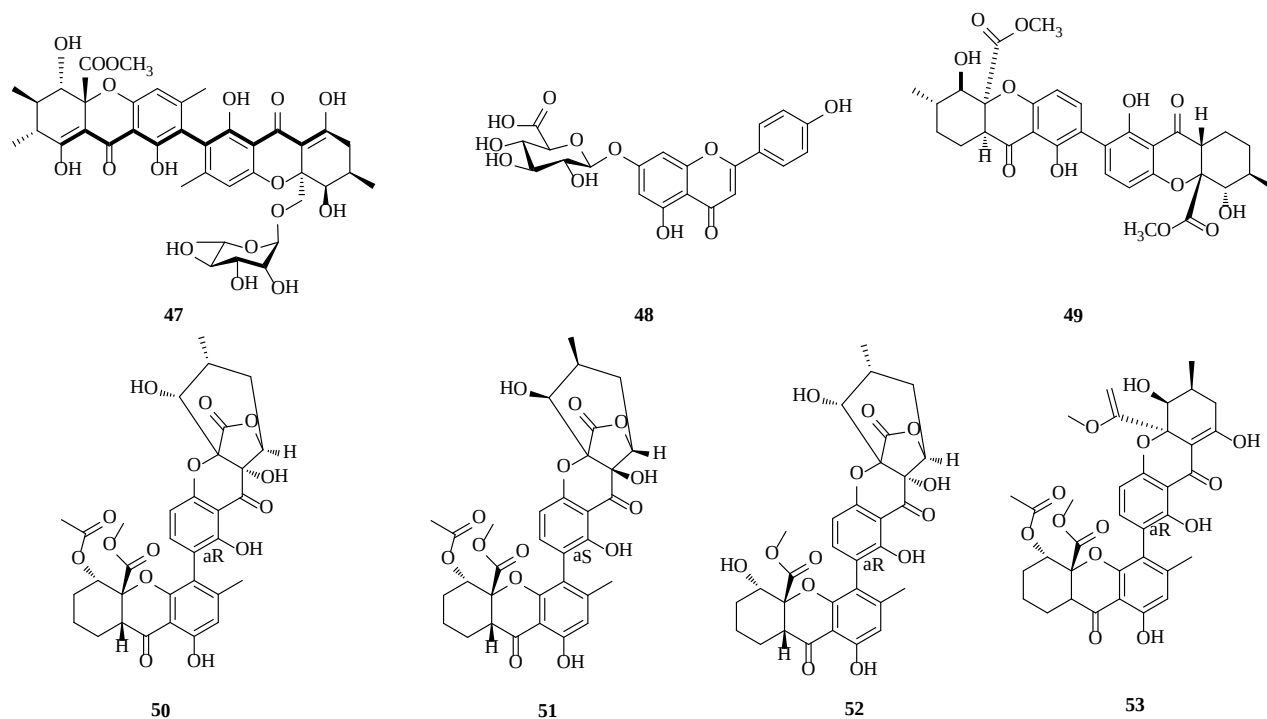


图5 黄酮类

Fig. 5 Flavones

1.6 其他类成分

松萝属地衣次生代谢物中还存在着一些其他物质, 例如三萜类、蒽醌类等。2007年, Paranagama 等^[22]从孔松萝的内生真菌株 *Corynespora* sp. 分离出2个新化合物棒孢霉醇 (corynesporol, 54)、1-羟基去氢多主枝孢素 (1-hydroxydehydroherbarin, 55) 和已知化合物多主枝孢素 (herbarin, 56)。2009年, 冯洁等^[16]从长松萝中分离出新的蒽醌类化合物长

松萝酮 (longissimausnone, 57)。2009年, 冯洁等^[5]从长松萝中首次分离出三萜类化合物 β -香树脂醇 (β -amyrin, 58)、3 β -羟基-粘霉-5-烯 (3 β -hydroxy-glutin-5-ene, 59)、齐墩果酸 (oleanolic acid, 60) 和本栓酮 (friedelin, 61)。2016年, 于学龙等^[7]从长松萝分离出新天然产物长松萝酚 (useanol, 62), 有神经保护作用及抗炎活性。结构如图6所示。

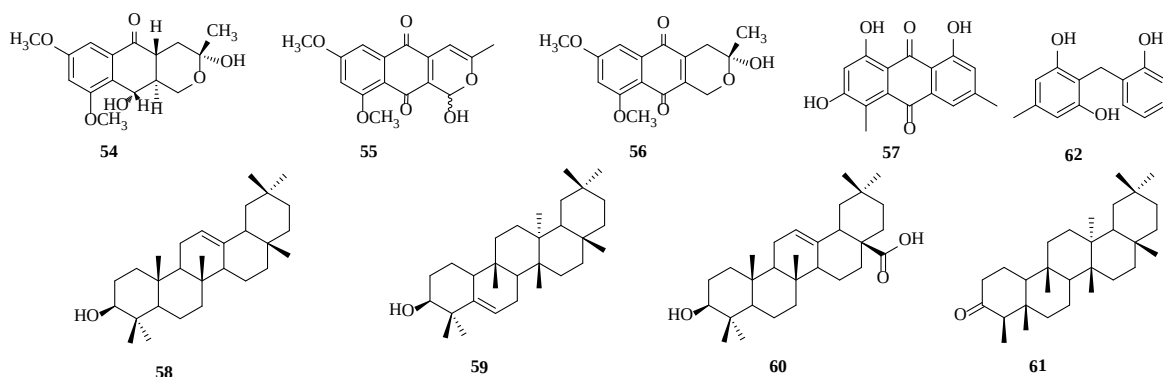


图 6 其他类成分

Fig. 6 Other components

2 生物学活性

近年来,国内外学者对松萝属地衣进行药理研究,发现其具有抗菌、抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗血栓、调脂、杀虫等一系列活性,并对作用机制进行了探讨。本文整理了近年来松萝属地衣生物活性研究进展,包括抗菌、抗肿瘤及调脂、保肝活性和部分作用机制。

2.1 抗菌活性

松萝属地衣作为民间药物在抗菌方面已有悠久药用历史,现代科学研究显示其粗提物和单体化合物在抗菌活性方面具有良好的进展,二苯并呋喃类、缩酚酸类及其衍生物是其抗菌活性主要来源,尤其以松萝酸的抗菌活性最为突出并具有较为广泛的抗菌谱。

2.1.1 提取物 Mafole 等^[23]发现 *U. undulata* 丙酮提取物对粪肠球菌 *Enterococcus faecium* 和金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* 有抑菌活性。Mahadik 等^[24]研究发现 *U. complanata* (Müll. Arg.) Motyka 的醋酸乙酯提取物对白色念珠菌 *Candida albicans* 和隐球菌 *Cryptococcus albidus* 有抑制作用。Bate 等^[25]研究发现 *U. articulata* 和花松萝 *U. florida* (L.) Wigg 的甲醇提取物对临床耐药菌株弗氏柠檬酸杆菌 *Citrobacter freundii*, 大肠杆菌 *Escherichia coli* KTE181, 杨氏柠檬酸杆菌 *Clostridium acetobutylicum*, 奇异变形杆菌 *Proteus mirabili* 有广谱抑菌活性。Bailon 等^[26]发现南极松萝 *U. Antarctica* Du Rietz 和簇花松萝 *U. aurantiacoatra* (Jacq.) Bory 的甲醇丙酮共提物,在 MIC₉₀ 值为 31.25 μg/mL 时,对 *Staphylococcus aureus* 抑制率分别为 94.76% 和 98.43%。Qi 等^[13]研究发现节松萝的醋酸乙酯提取物对粘性放线菌 *Actinomyces viscosus* ATCC27044, 变

异链球菌 *Streptococcus mutans* ATCC25175 有良好的抑菌活性。Weckesser 等^[27]研究发现须松萝 *U. barbata* (L.) F. H. Wigg 的超临界 CO₂ 萃取物对皮肤相关细菌 *Staphylococcus aureus*、methicillin resistant *Staphylococcus aureus*、无乳链球菌 *Streptococcus agalactiae*、酿脓链球菌 *Streptococcus pyogene*、里昂葡萄球菌 *Staphylococcus lugdunensis*、表皮葡萄球菌 *Staphylococcus epidermidis*、枯草芽孢杆菌 *Bacillus subtilis*、*Enterococcus faecium*、膝黄微球菌 *Micrococcus luteus* 和无枝菌酸棒杆菌 *Corynebacterium amycolatum* 有良好的抗菌活性,可用于痤疮、湿疹等皮肤病的局部治疗。抗菌活性如表 1 所示,可见不同物种不同提取物的抗菌谱有所不同,其中须松萝的超临界 CO₂ 萃取物对 *Staphylococcus aureus* 抗菌活性较好且抗菌谱较广泛。

2.1.2 单体化合物 缩酚酸类、二苯并呋喃类化合物及其衍生物是松萝属地衣抗菌活性的主要来源,在抗结核分枝杆菌 *Mycobacterium tuberculosis* 方面,17 活性较高,24~26 和 38 活性较低^[10]。26^[28]、35^[18]和 36^[18]对红色毛癣菌 *Trichophyton rubrum* 可发挥抑制作用,对治疗皮肤感染性疾病有一定疗效。26^[28]和 38^[29]对肺炎杆菌 *Klebsiella pneumoniae* 产生抑菌活性。此外,26 对伤寒杆菌 *Salmonella typhi* 和热带念珠菌 *Candida tropicalis* 还有良好活性^[28]。22^[14]和 38^[29]对 *Bacillus subtilis* 均有抑制作用,并且两者对蜡样芽孢杆菌 *Bacillus cereus* 可产生抑菌活性^[14]。此外,22 对 *Staphylococcus epidermidis* 也有抑制活性^[14]。38 是松萝属地衣研究应用最广泛的化合物,对蕈状芽孢杆菌 *Bacillus mycoides*^[29]、*Staphylococcus aureus*^[14]

表 1 提取物的抗菌活性

Table 1 Antimicrobial activities of extracts

类型	物种来源	菌名	MIC 值	文献来源
丙酮提取物	<i>U. undulata</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.078 mg·mL ⁻¹	23
		<i>Enterococcus faecium</i>	0.078 mg·mL ⁻¹	
醋酸乙酯提取物	<i>U. complanata</i>	<i>Candida albicans</i>	4.94~21.55 µg·mL ⁻¹	24
		<i>Cryptococcus albidus</i>	4.94~21.55 µg·mL ⁻¹	
甲醇提取物	<i>U. articulata</i>	<i>Escherichia coli</i> KTE181	6.0 mg·mL ⁻¹	25
		<i>Clostridium acetobutylicum</i>	4.0 mg·mL ⁻¹	
		<i>Citrobacter freundii</i>	7.0 mg·mL ⁻¹	
		<i>Proteus mirabili</i>	7.0 mg·mL ⁻¹	
甲醇提取物	<i>U. florida</i>	<i>Escherichia coli</i> KTE181	8.0 mg·mL ⁻¹	25
		<i>Clostridium acetobutylicum</i>	6.0 mg·mL ⁻¹	
		<i>Citrobacter freundii</i>	5.0 mg·mL ⁻¹	
		<i>Proteus mirabilis</i>	9.0 mg·mL ⁻¹	
醋酸乙酯提取物	<i>U. diffracta</i>	<i>Actinomyces viscosus</i>	39.1 µg·mL ⁻¹	13
		<i>Streptococcus mutans</i>	78.1 µg·mL ⁻¹	
超临界 CO ₂ 提取物	<i>U. barbata</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	2.0 µg·mL ⁻¹	27
		Methicillin resistant- <i>Staphylococcus aureus</i>	2.0 µg·mL ⁻¹	
		<i>Enterococcus faecium</i>	10.0 µg·mL ⁻¹	
		<i>Streptococcus agalactiae</i>	1.0 µg·mL ⁻¹	
		<i>Streptococcus pyogene</i>	1.0 µg·mL ⁻¹	
		<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1.0 µg·mL ⁻¹	
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1.0 µg·mL ⁻¹	
		<i>Bacillus subtilis</i>	1.0 µg·mL ⁻¹	
		<i>Micrococcus luteus</i>	1.0 µg·mL ⁻¹	
		<i>Corynebacterium amycolatum</i>	1.0 µg·mL ⁻¹	

和 *Escherichia coli*^[14] 都有一定的抑制作用。黄酮类化合物 **47** 对革兰阳性菌 *Staphylococcus aureus* 和 *Bacillus subtilis* 有生长抑制作用^[20]。**15** 和 **16** 对细菌神经氨酸酶 (BNA) 表现出明显的抑制活性, IC₅₀ 值分别为 7.8、8.2 µmol/L^[1]。抗菌活性如表 2 所示, **17** 对 *Mycobacterium tuberculosis* 抑制活性较强, **26** 对 *Klebsiella pneumoniae* 和 *Trichophyton rubrum* 的抗菌作用较强, 此外, **38** 与其他化合物相比有较为广泛的抗菌谱。

2.2 抗肿瘤活性

松萝属地衣中抗肿瘤活性成分多为二苯并呋喃类、缩酚酸类和黄酮类化合物, 在作用机制方面, 涉及抵抗血管生成因子、抑制增殖、抑制侵袭和迁移、促进细胞凋亡等。

2.2.1 提取物及单体化合物 王静等^[30] 研究发现节松萝的乙醇提取物对人泌尿生殖系统肿瘤株系包括人肾细胞腺癌 (ACHN)、宫颈癌 (HeLa)、前列腺癌 (PC-3) 和膀胱变异癌 (T-24) 细胞株,

具有显著的体外和体内抗肿瘤作用。Yang 等^[31] 研究发现花松萝的丙酮提取物对 A549 肺癌细胞的迁移和侵袭能力均有抑制作用, 显著减少 50% 的受侵细胞数量。**16**、**38** 和 **40** 对人乳腺癌 MCF-7 细胞株有抑制作用^[17]。**38** 对人黑色素瘤 (FemX) 和人结肠癌 (LS174) 细胞株也有抑制活性^[29]。**29**、**30** 和 **36** 则对人肝癌 HepG2 细胞显示生长抑制作用^[18]。采用 MTT 法对黄酮类化合物 **50**、**51** 和 **53** 进行体外对 HT-29 人结肠癌细胞株的细胞毒性评价, 以 5-氟尿嘧啶为阳性对照, 发现三者对 HT-29 都有效, 其中 **53** 活性较强^[21]。而 **56** 乙酰化产物去氢多主枝孢素 (dehydroherbarin) 可在对细胞株系无毒前提下抑制人转移性乳腺癌和前列腺癌细胞株 MDA-MB-231 和 PC-3M 迁移^[22]。抗肿瘤活性如表 3 所示, 其中 **40** 对 MCF-7 细胞抑制作用强, **29** 对 HepG2 细胞的抗肿瘤活性较高。

2.2.2 抗肿瘤作用机制 肿瘤的生长依赖于血管生成, 诱导血管生成是肿瘤发生发展的重要标志

表 2 化合物抗菌活性

Table 2 Antimicrobial activities of compounds

化合物名称	编号	类型	物种来源	菌名	MIC 值	文献来源
diffraitaic acid	17	缩酚酸	<i>U. subcavata</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	15.6 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	10
2'-O-methylhypostictic acid	22	缩酚酸环醚	<i>U. undulata</i>	<i>Bacillus cereus</i>	31.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	14
				<i>Staphylococcus epidermidis</i>	62.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	
				<i>Bacillus subtilis</i>	62.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	
norstictic acid	24	缩酚酸环醚	<i>U. subcavata</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	62.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	10
hypostictic acid	25	缩酚酸环醚	<i>U. subcavata</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	90.4 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	10
protocetraric acid	26	缩酚酸环醚	<i>U. subcavata</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	125.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	10
			<i>U. albopunctata</i>	<i>Salmonella typhi</i>	0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	28
				<i>Trichophyton rubrum</i>	1.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	
				<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	
				<i>Candida tropicalis</i>	2.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	
usone	35	二苯并呋喃	<i>U. longissima</i>	<i>Trichophyton rubrum</i>	41.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	18
isousone	36	二苯并呋喃	<i>U. longissima</i>	<i>Trichophyton rubrum</i>	41.0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	18
usnic acid	38	二苯并呋喃	<i>U. undulata</i>	<i>Bacillus cereus</i>	8.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	14
				<i>Staphylococcus aureus</i>	31.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	
				<i>Escherichia coli</i>	31.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	
			<i>U. barbata</i>	<i>Bacillus mycoides</i>	0.8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	29
				<i>Bacillus subtilis</i>	0.8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	
				<i>Klebsiella pneumoniae</i>	62.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	
			<i>U. subcavata</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	62.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	10

表 3 抗肿瘤活性

Table 3 Antitumor activities

化合物名称	编号	类型	物种来源	细胞类型	IC ₅₀ 值	文献来源
乙醇提取物			<i>U. diffracta</i>	ACHN	19.64 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	30
				HeLa	5.73 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	
				PC-3	15.54 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	
				T-24	11.46 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	
barbatic acid	16	缩酚酸	<i>U. longissima</i>	MCF-7	80.00 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	17
usenamineA	29	二苯并呋喃	<i>U. longissima</i>	HepG2	6.00 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	18
usenamineB	30	二苯并呋喃	<i>U. longissima</i>	HepG2	50.20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	18
isousone	36	二苯并呋喃	<i>U. longissima</i>	HepG2	53.30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	18
usnic acid	38	二苯并呋喃	<i>U. longissima</i>	MCF-7	90.10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	17
			<i>U. barbata</i>	FemX	12.72 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	29
				LS174	15.66 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	29
4-[3-(7-乙酰基 4,6-二羟基-3,5-二甲基-2-酮基-2,3-二氢苯并呋喃基)]-4-[2-(7-乙酰基-4,6-二羟基-3,5-二甲基苯并呋喃基)]-3-酮基丁酸乙酯	40	苯并呋喃二聚体	<i>U. longissima</i>	MCF-7	49.30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	17
usneaxanthenes D	53	呋喃酮	<i>U. aciculifera</i>	HT-29	2.41 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	21

之一。抑制血管生成的小分子治疗已成为一种有效的抗肿瘤治疗策略。一些抗血管生成因子是从传统中药中提取的,例如 **38** 在抗肿瘤方面可通过阻断血管内皮生长因子受体介导的蛋白激酶信号通路,抑制小鼠异种移植瘤模型中的乳腺肿瘤细胞 Bcap-37 生长和血管生成,并诱导细胞形态改变^[32]。另一方面,还可以通过抑制细胞增殖发挥作用,例如 **18** 和 **38** 对人类癌细胞 HT-29、A2780、HCT-116 p53^{+/+}、MCF-7、HeLa、HCT-116 p53^{-/-} 和 SK-BR-3 均有显著抑制增殖并促进凋亡能力^[33]。抑制癌细胞迁移也是发挥抗肿瘤作用的一种手段, **18** 能通过抑制 TOPFlash 活性和 RhoGTPase 活性,从而抑制肺癌细胞 A549 的生成和迁移^[34]。**38** 能抑制 β -catenin 介导的 TOPFlash 活性从而抑

制肺癌细胞株 A549、H460、H1650 和 H1975 的迁移^[31]。原癌受体酪氨酸 c-Met 激酶与细胞侵袭也密切相关, **24** 能显著抑制乳腺癌异种移植瘤模型 MDA-MB-231/GFP 的生长,并抑制 c-Met 激酶活性, IC₅₀ 值为 6.5 μ mol/L^[35]。作用机制如表 4 所示。

2.3 其他活性及作用机制

除抗菌和抗肿瘤活性外,松萝属地衣还具有其他生物活性(表 5)。例如,在调节脂质代谢方面,松萝(节松萝和长松萝)的水提物和乙醇提物能显著降低高脂血症大鼠模型中血清及肝脏三酰甘油、低密度脂蛋白的升高,还能升高血清高密度脂蛋白,进而防治高脂蛋白血症、动脉粥样硬化,其水提物能显著提高肝脂肪酶活性,促进载脂蛋白 A5 (ApoA5)

表 4 抗肿瘤作用机制
Table 4 Mechanism of antitumor effects

化合物名称	编号	类型	作用方式	作用结果	细胞类型	文献来源
atranorin	18	缩酚酸	细胞周期在 S 期滞留	抑制增殖并促进凋亡	A2780、HeLa、MCF-7、HT-29、HCT-116	33
			降低 β -catenin 介导的 TOPFlash 活性并抑制 β -catenin/LEF 和 c-jun/AP-1 下游靶基因表达	抑制迁移	A549	34
norstictic-acid	24	缩酚酸环醚	抑制 c-Met 激酶活性	抑制侵袭	MDA-MB-231	35
usnic acid	38	二苯并呋喃	阻断血管内皮生长因子受体介导的 AKT/P70S6K 和 ERK1/2 蛋白激酶信号通路	抑制血管生成	Bcap-37	32
			降低 β -catenin 介导的 TOPFlash 活性抑制下游靶基因 CD44、Cyclin-D1、c-myc 的 mRNA 水平	抑制迁移	A549、H460、H1650、H1975	31
			细胞周期在 S 期滞留	抑制增殖并促进凋亡	A2780、HeLa、MCF-7、HT-2、HCT-116	33

表 5 其他活性及作用机制
Table 5 Other activities and mechanisms

提取物类型	来源	作用途径	适应症	文献来源
水、乙醇提取物	<i>U. diffracta</i> & <i>U. longissima</i>	降低三酰甘油、低密度脂蛋白的升高,升高血清高密度脂蛋白	高脂蛋白血症 动脉粥样硬化	36
水提物	<i>U. diffracta</i> & <i>U. longissima</i>	提高肝脂肪酶活性,促进载脂蛋白 A5 蛋白表达		36
乙醇提取物	<i>U. diffracta</i>	促进血清 IL-10 的表达抑制 TLR5/NF- κ B 信号通路	动脉粥样硬化	37
甲醇提取物	<i>U. ghattensis</i>	降低谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶和超氧化物歧化酶消耗,降低脂质过氧化和乳酸脱氢酶的释放	酒精诱导的肝损伤	38
乙醇提取物的正丁醇萃取层	<i>U. longissima</i>	降低 ALT 和 AST 活性	D-GalN 诱导的急性肝损伤	39

蛋白表达^[36]。节松萝的乙醇提取物可以抗动脉粥样硬化并促进脂质代谢,可能与促进血清 IL-10 的表达和抑制 TLR5/NF- κ B 信号通路有关^[37]。*U. ghattensis* G. Awasthi 的甲醇提取物在小鼠肝切片培养模型中,通过显著降低谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶和超氧化物歧化酶 3 种抗氧化酶的消耗,同时降低脂质过氧化和乳酸脱氢酶的释放,降低酒精诱导的肝毒性起到保肝作用^[38]。长松萝乙醇提取物的正丁醇萃取部位可以明显降低由 *D*-氨基半乳糖胺(*D*-GalN)诱导的急性肝损伤大鼠中血清丙氨酸氨基转移酶及天冬氨酸氨基转移酶(ALT 及 AST)活性,有效减轻 *D*-GalN 所致的肝组织病理改变,具有明显的保肝解毒作用^[39]。

3 结语

松萝属地衣生长缓慢不能人工栽培,是生态系统中极其脆弱的一类生物资源。松萝属地衣拥有悠久的药用历史,国内外学者已对该属部分地衣开展化学成分及其生物活性等方面的研究工作,但部分药用地衣在有效成分、作用机制等尚未得到充分认识前就已濒临绝迹。目前中国松萝属地衣资源还相对丰富,但研究起步较晚,力度和深度不够,暂未收录《中国药典》中,是我国科学研究中的弱项。松萝属地衣待进一步深入研究,探究有效成分及作用机制,有利于该属地衣的开发与利用。

参考文献

- [1] Ullah M, Uddin Z, Song Y H, et al. Bacterial neuraminidase inhibition by phenolic compounds from *Usnea longissima* [J]. *S Afric J Bot*, 2019, 120: 326-330.
- [2] Salgado F, Alborno L, Cortez C, et al. Secondary metabolite profiling of species of the genus *Usnea* by UHPLC-ESI-OT-MS-MS [J]. *Molecules*, 2018, 23(1): 54-69.
- [3] Singh S, Khatoon S, Joshi Y, et al. A validated HPTLC densitometric method for simultaneous determination of evernic and usnic acids in four *Usnea* species and comparison of their antioxidant potential [J]. *J Chromatogr Sci*, 2016, 54(9): 1670-1677.
- [4] Reddy S D, Siva B, Kumar K, et al. Comprehensive analysis of secondary metabolites in *Usnea longissima* (lichenized ascomycetes, Parmeliaceae) using UPLC-ESI-QTOF-MS/MS and pro-apoptotic activity of barbatic acid [J]. *Molecules*, 2019, 24(12): 2270-2288.
- [5] 冯 洁, 杨秀伟, 苏思多, 等. 长松萝化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(6): 708-711.
- [6] 拉喜那木吉拉, 唐燕霞, 包海鹰, 等. 蒙药长松萝的化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(13): 2125-2128.
- [7] 于学龙, 杨鑫瑶, 高小力, 等. 长松萝中酚类化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(10): 1864-1869.
- [8] Truong T L, Nga V T, Huy D T, et al. A new depside from *Usnea aciculifera* growing in Vietnam [J]. *Nat Prod Commun*, 2014, 9(8): 1179-1180.
- [9] 拉喜那木吉拉, 梁 鸿, 巴根那, 等. 蒙药长松萝的化学成分研究 (II) [J]. 中药材, 2015, 38(12): 2541-2542.
- [10] Honda N K, Pavan F R, Coelho R G, et al. Antimycobacterial activity of lichen substances [J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(5): 328-332.
- [11] 马英华, 田婷婷, 解伟伟, 等. 采用 UHPLC-Triple-TOF-MS 法鉴定松萝主要酚酸类化学成分 [J]. 中草药, 2016, 47(3): 392-400.
- [12] Tomasi S, Bernard A, Elix J A, et al. Stictic acid derivatives from the lichen *Usnea articulata* and their antioxidant activities [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(7): 1218-1220.
- [13] Qi H Y, Jin Y P, Shi Y P. A new depsidone from *Usnea diffracta* [J]. *Chin Chem Lett*, 2009, 20(2): 187-189.
- [14] Sultana N, Afolayan A J. A new depsidone and antibacterial activities of compounds from *Usnea undulata* Stirton [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2011, 13(12): 1158-1164.
- [15] Nguyen K V, Duong T H, Sangvichien E K, et al. Chemical constituents of the lichen *Usnea baileyi* (Stirt.) Zahlbr [J]. *Tetrahedron Lett*, 2018, 59(14): 1348-1351.
- [16] 冯 洁, 杨秀伟. 长松萝中新的二苯基呋喃和蒽醌 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(7): 852-853.
- [17] 拉喜那木吉拉. 长松萝化学成分与药理活性研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2013.
- [18] Yu X L, Guo Q, Su G Z, et al. Usnic acid derivatives with cytotoxic and antifungal activities from the lichen *Usnea longissima* [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(5): 1373-1380.
- [19] Bai L, Bao H Y, Bau T, et al. Isolation and identification of a new benzofuranone derivative from *Usnea longissima* [J]. *Nat Prod Res*, 2014, 28(8): 534-538.
- [20] Rezanka T, Sigler K. Hirtusneanoside, an unsymmetrical dimeric tetrahydroxanthone from the lichen *Usnea hirta* [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(9): 1487-1491.
- [21] Tuong T L, Aree T, Chavasiri W, et al. Dimeric tetrahydroxanthones from the lichen *Usnea aciculifera* [J]. *Fitoterapia*, 2019, 137: 104194.
- [22] Paranagama P A, Wijeratne E M, Burns A M, et al. Heptaketides from *Corynespora* sp. inhabiting the cavern beard lichen, *Usnea cavernosa*: First report of metabolites of an endolichenic fungus [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(11): 1864-1869.

- 1700-1705.
- [23] Mafole T C, Aremu A O, Solhaug K A, *et al.* Effect of seasonal variation on the biological activities and lichen metabolites in *Usnea undulata* and *Heterodermia speciosa* found in KwaZulu-Natal province, South Africa [J]. *S Afric J Bot*, 2016, 103: 324-324.
- [24] Mahadik N, Behera B, Makhija N, *et al.* Cardiovascular-protective, antioxidant and antimicrobial activities of a lichen species *Usnea complanata* [J]. *New Biotechnol*, 2009, 25: S8-S8.
- [25] Bate P N N, Oroock A E, Nyongbela K D, *et al.* *In vitro* activity against multi-drug resistant bacteria and cytotoxicity of lichens collected from Mount Cameroon [J/OL]. *J King Saud Univ Sci*, [2018-09-10]. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2018.09.001>.
- [26] Bailon P L, Robinet C S, Guzman G A. *In vitro* antibacterial, antioxidant and cytotoxic activity of methanol-acetone extracts from Antarctic lichens (*Usnea antarctica* and *Usnea aurantiaco-atra*) [J/OL]. *Polar Sci*, [2019-08-25]. <https://doi.org/10.1016/j.polar.2019.08.003>.
- [27] Weckesser S, Engel K, Simon-Haarhaus B, *et al.* Screening of plant extracts for antimicrobial activity against bacteria and yeasts with dermatological relevance [J]. *Phytomedicine*, 2007, 14(7): 508-516.
- [28] Nishanth K S, Sreerag R S, Deepa I, *et al.* Protocetraric acid, an excellent broad spectrum compound from the lichen, *Usnea albopunctata*, against medically important microbes [J]. *Nat Prod Res*, 2015, 29(6): 574-577.
- [29] Rankovic B, Kosanic M, Stanojkovic T, *et al.* Biological activities of *Toninia candida* and *Usnea barbata* together with their norstictic acid and usnic acid constituents [J]. *J Mol Sci*, 2012, 13(2): 14707-14722.
- [30] 王 静, 贺小琼, 姚 乾, 等. 松萝抗癌活性部位对人泌尿生殖系统肿瘤的抑制作用 [J]. 肿瘤防治研究, 2017, 44(6): 403-408.
- [31] Yang Y, Nguyen T T, Jeong M H, *et al.* Inhibitory activity of (+)-usnic acid against non-small cell lung cancer cell motility [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146575.
- [32] Song Y J, Dai F J, Zhai D, *et al.* Usnic acid inhibits breast tumor angiogenesis and growth by suppressing VEGFR2-mediated AKT and ERK1: 2 Signaling pathways [J]. *Angiogenesis*, 2012, 15(3): 421-432.
- [33] Backorova M, Backor M, Mikes J, *et al.* Variable responses of different human cancer cells to the lichen compounds parietin, atranorin, usnic acid and gyrophoric acid [J]. *Toxicol In Vitro*, 2011, 25(1): 37-44.
- [34] Zhou R, Yang Y, Park S Y, *et al.* The lichen secondary metabolite atranorin suppresses lung cancer cell motility and tumorigenesis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8136-8148.
- [35] Ebrahim H Y, Elsayed H E, Mohyeldin M M, *et al.* Norstictic acid Inhibits breast cancer cell proliferation, migration, invasion, and *in vivo* invasive growth through targeting C-Met [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(4): 557-566.
- [36] Zhu J L, Zhang X M, Chen X, *et al.* Studies on the regulation of lipid metabolism and the mechanism of the aqueous and ethanol extracts of *Usnea* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94: 930-936.
- [37] Zhao X Q, Zhu J L, Wang L W, *et al.* *U. diffracta* extract mitigates high fat diet and VD3-induced atherosclerosis and biochemical changes in the serum liver and aorta of rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109446.
- [38] Verma N, Behera B C, Makhija U. Antioxidant and hepatoprotective activity of a lichen *Usnea ghattensis* in vitro [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2008, 151(2): 167-181.
- [39] 双 荣, 韩晓静, 白梅荣, 等. 蒙药长松萝抗急性肝损伤活性部位的筛选研究 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(9): 2067-2068.