

金钱松化学成分及药理活性研究进展

李 斌¹, 段淑莉^{2#}, 王思成³, 曾 妮¹, 姚清颖¹, 姚 旺¹, 张在其^{4*}, 彭彩云^{1*}, 王 炜¹

1. 湖南中医药大学药学院 中医药民族医药国际联实验室 中巴医药民族医药研究国际合作基地, 湖南 长沙 410208

2. 暨南大学, 广东 广州 510632

3. 浙江大学竺可桢学院, 浙江 杭州 310012

4. 湖南医药学院 侗医药研究湖南省重点实验室, 湖南 怀化 418000

摘 要: 金钱松 *Pseudolarix amabilis* 为松科 (Pinaceae) 金钱松属植物, 为我国特有树种。其根皮或近根皮可作为药用, 名为土荆皮, 其性辛、温; 归肺、脾经, 具有杀虫、疗癣、止痒作用, 可用于疥癣瘙痒, 在我国民间作为药用已有悠久历史。迄今从金钱松分离出 215 个化合物, 主要为二萜类、三萜类、倍半萜类、苯丙素类、黄酮类、甾醇类及其它化学成分。现代药理研究表明金钱松具有抗菌、抗肿瘤、抗生育、抗血管生成等活性。就金钱松的化学成分及药理作用方面进行总结, 以期对金钱松深入的研究开发及利用提供科学的依据。

关键词: 金钱松; 土荆皮; 土荆皮乙酸; 抗菌; 抗肿瘤

中图分类号: R286 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)19-6096-15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.19.033

Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of *Pseudolarix amabilis*

LI Bin¹, DUAN Shu-li², WANG Si-cheng³, ZENG Ni¹, YAO Qing-ying¹, YAO Wang¹, ZHANG Zai-qi⁴, PENG Cai-yun¹, WANG Wei¹

1. TCM and Ethnomedicine Innovation & Development International laboratory, Sino-Pakistan TCM & Ethnomedicine International Cooperation Base, School of pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, 410208, China

2. Jinan University, Guangzhou, 510632, China

3. Chukochen Honors College, Zhejiang University, Hangzhou, 310012, China

4. Hunan Provincial Key Laboratory of Dong Medicine, Hunan University of Medicine, Huaihua, 418000, China

Abstract: *Pseudolarix amabilis* (J. Nelson) Rehder is a *Pseudolarix* plant of the *Pinaceae* family and is a unique tree species in China. The root bark of *Pseudolarix amabilis* can be used for medicine, called Tu-jing-pi, and it is pungent in taste, warm in nature and attributive to the lung and spleen meridians, it has the function of insecticide and relieving itching, and can be used to treat tinea disease, and it has a long history as a folk medicine in China. Up to now, 215 compounds have been isolated from *Pseudolarix amabilis*, which mainly contain diterpenes, triterpenes, sesquiterpenes, phenylpropanes, flavonoids, sterols and other chemical constituents. Modern pharmacological studies have shown that *Pseudolarix amabilis* has bioactivities such as: antibacterial, anti-tumor, anti-fertility, anti-angiogenesis et al. This review summarizes the chemical constituents and pharmacological activities of *Pseudolarix amabilis*, in order to provide scientific basis for further research, development and utilization of *Pseudolarix amabilis*.

Key words: *Pseudolarix amabilis* (J. Nelson) Rehder; tujingpi; pseudolaric acid B; antibacterial; anti-tumor

收稿日期: 2021-03-06

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81703819); 湖南省自然科学基金项目 (2020JJ4463, 2020JJ4064); 侗医药研究湖南省重点实验室 (2015TP1020-02); 侗医药研究湖南省重点实验室平台建设 (2017CT5025); 大学生研究性学习和创新性实验计划项目 (S202010541039)

作者简介: 李 斌 (1979—), 女, 副教授, 从事中药民族药物药效物质基础及分析研究。E-mail: libin-hucm@qq.com

***通信作者:** 彭彩云 (1972—), 教授, 硕士研究生导师, 从事中药民族药物药效物质基础研究。E-mail: caiyunpeng-hucm@qq.com

张在其, 教授, 博士研究生导师, 从事民族药物与资源研究。Email: qizaizhang@126.com

#共同第一作者: 段淑莉 (1998—), 女, 暨南大学硕士研究生。E-mail: dsl465546103@qq.com

金钱松 *Pseudolarix amabilis* (J. Nelson) Rehder 为我国特有松科金钱松属植物。其根皮或近根皮被称为土荆皮，又名土槿皮，最早记录于《本草纲目拾遗》。土荆皮性温、味辛、有毒，具有较好的止痒、杀虫等功效。对土荆皮化学成分的分离始于 1982 年李珠莲等^[1]对土荆皮甲酸 (pseudolaric acid A, PAA) 和土荆皮乙酸 (pseudolaric acid B, PAB) 的分离和结构鉴定，因土荆酸具有良好的抗真菌活性，引起了研究者的极大兴趣，近年来，随着对金钱松研究的深入，国内外学者从金钱松的根皮、细枝条、叶子、种子及球果中分离到二萜类、三萜类、倍半萜类、木脂素类及黄酮类等多样的化学成分，并对这些天然成分进行了抗

菌、抗肿瘤、抗生育、抗血管生成等广泛的生物活性研究。作者综述了金钱松植物的化学成分及其生物活性的研究情况，便于对其更好地开发利用。

1 化学成分

1.1 二萜类

迄今为止从金钱松中分离 36 个二萜类化合物，主要来自土荆皮，其中土荆皮酸及其衍生物 32 个，另外还有 4 个贝壳杉烷型二萜 (表 1, 图 1)。土荆皮酸类为双环二萜内酯结构，其骨架为由七元环和五元环反式耦合的特殊萜类基本骨架，3 位有 8 个碳原子的侧链，7 位连有甲基，10 位的羧基和 11 位的羟基成内酯环。

表 1 金钱松中二萜类化合物

Table 1 Diterpenoids from *Pseudolarix amabilis*

序号	化合物名称	文献
1	土荆皮甲酸 (pseudolaric acid A)	1-9
2	土荆皮乙酸 (pseudolaric acid B)	1-10
3	土荆皮丙酸 (pseudolaric acid C)	1-5,7,11-12
4	土荆皮丙二酸 (pseudolaric acid C2)	4,5,11
5	土荆皮甲酸苷 (pseudolaric acid A-O-β-D-glucopyranoside)	5,13
6	土荆皮乙酸苷 (pseudolaric acid B-O-β-D-glucopyranoside)	3-5,10,13
7	pseudolaric acid A methyl ester	8,10
8	pseudolaric acid B methyl ester	3-4,10
9	deacetylpseudolaric acid A	2,4
10	deacetylpseudolaric acid A-O-β-D-glucopyranoside	5,9
11	deacetylpseudolaric acid A 2,3-dihydroxypropyl ester	5
12	deacetylpseudolaric acid B 2,3-dihydroxypropyl ester	5
13	6'-O-acetylpseudolaric acid B-O-β-D-glucopyranoside	2,9
14	2'3'-dihydroxy-1'-propoxypseudolarate B	2
15	ethyl pseudolarate B	4
16	demethoxydeacetoxy pseudolaric acid B	2,4
17	deacetylpseudolaric acid A methyl ester	13-14
18	deacetylpseudolaric acid B methyl ester	10
19	pseudolaric acid B 2,3-dihydroxypropyl ester	2
20	pseudolaric acid I	12
21	pseudolaric acid F	2-3,5
22	pseudolaric acid F methyl ester	10
23	pseudolaric acid G	2,5
24	pseudolaric acid H	2-3
25	pseudolaric acid A2	3,11
26	methyl pseudolarate A2	3
27	pseudolaric acid A3	4
28	pseudolaric acid B2	3
29	pseudolaric acid B3	3
30	(11S)-deacetylpseudolaric acid A	5
31	anhydrodeacetylpseudolaric acid B methyl ester	14
32	epoxypseudolaric acid A	14
33	土荆皮丁酸 (pseudolaric acid D)	7-8,15
34	土荆皮戊酸 (pseudolaric acid E)	15
35	ent-bebyer-15-en-18-ol	8
36	pseudolarkaemin C	16

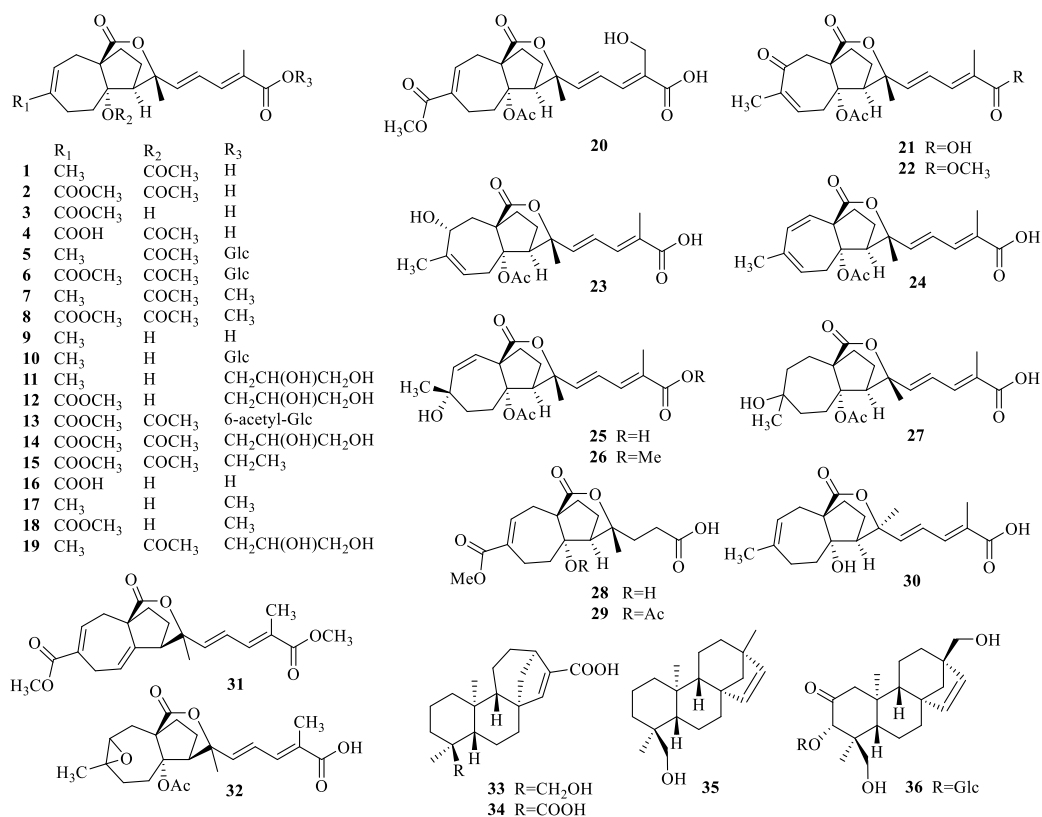


图 1 金钱松中分离的二萜类化合物的结构

Fig. 1 Structures of diterpenoids from *Pseudolarix amabilis*

1.2 三萜类

金钱松中三萜类成分主要来源于金钱松种子，细枝条和树叶中也有发现，根皮中鲜有获得三萜的报道。金钱松中分离获得的主要是高度氧化、重排和开环的环阿屯烷型三萜（表 2，图 2），其结构具有多样化特点。可大致分为 7 种主要类型：A 型为简单环阿屯烷型，共 12 个化合物（37~48）；B 型为 E 环和 F 环成螺缩酮的环阿屯烷型，共分离到 4 个化合物（49~52）；C 型为 A 环开环的环阿屯烷型，包括化合物 53~59；化合物 60~63 属于 D 型，其结构特点为 E 环和 F 环成螺缩酮且 A 环为七元内酯环的环阿屯烷型；E 型化合物有 13 个（64~76），其结构特点为在 D 型基础上，B 环 9、10 位碳碳单键断裂后扩环为七元环；F 型与 E 型的不同在于，A 环为五元呋喃环或开环，化合物 77~86 即为 F 型；G 型（87~92）的结构特点在 E 型基础上 8、9 位碳碳单键断裂，B 环和 E 环合并为十一元大环。

除了主要的环阿屯烷型四环三萜外，金钱松中还分离到数量较少的达玛烷型（93），羊毛脂烷型（94）及甲基重排的羊毛脂烷型（95~96）四环三萜

及降三萜（97~99），结构独特的具有 16,24-cyclo-26-norlanostane 骨架的降三萜（105~106）和三萜（107）；齐墩果烷型（100~103）及羽扇豆烷型（104）五环三萜等其他结构类型的三萜。

另外金钱松中还分离出 3 个新的二萜与三萜的二聚体，Li 等^[35]从金钱松根皮中分离 pseudolaridimer A（108）和 pseudolaridimer B（109）。Tian 等^[36]从金钱松中分离出 pseudolaridimer C（110）。

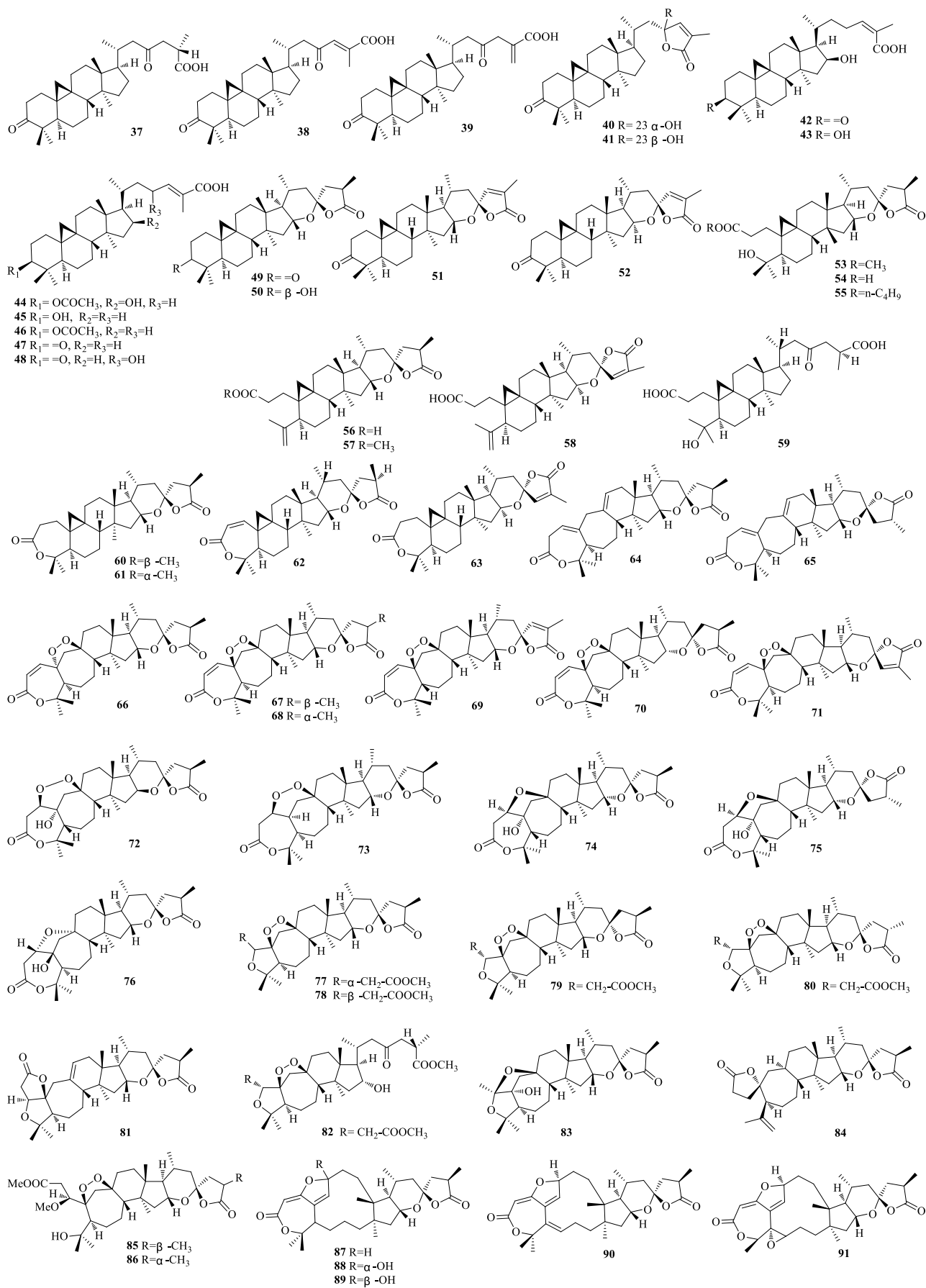
1.3 倍半萜类

金钱松中分离出的 25 个倍半萜类化合物（111~135）（图 3、表 3），结构类型主要为桉叶烷型倍半萜，且结构呈现高度氧化状态，分子中的羟基通常和乙酸、异丁酸、2-甲基丁酸、苯甲酸、3-呋喃甲酸及烟酸等成酯。Jiang 等^[37]从金钱松的根皮中分离出 3 个新的类倍半萜烯类化合物及 5 个已知结构的倍半萜（111~118），Jiang 等^[38]从金钱松细枝条中分离出 2 个新的倍半萜醇酯（119、120）以及 14 个已知的倍半萜醇酯类化合物（121~133，135），蔡田芝等^[7]从金钱松根皮中分离到 2 个已知倍半萜类化合物（121 和 134）。

表 2 金钱松中三萜类化合物

Table 2 Triterpenoids from *Pseudolarix amabilis*

序号	名称	母核类型	文献
37	25S-3,23-dioxo-cycloartan-26-oic acid	A	17
38	3,23-dioxo-cycloartan-24-en-26-oic acid	A	17
39	3,23-dioxo-cycloartan-25(27)-en-26-oic acid	A	17
40	23S-hydroxy-3-oxocycloartan-24-en-26(23)-olide	A	17
41	25R-hydroxy-3-oxocycloartan-24-en-26(23)-olide	A	17
42	3-oxo-16-hydroxy-cycloartan-24(Z)-en-26-oic acid	A	17
43	3,16-dihydroxy-cycloartan-24(Z)-en-26-oic acid	A	17
44	pseudolarin D	A	8
45	magniferolic acid	A	8,17
46	3 β -acetoxycycloartan-24(E)-en-26-oic acid	A	17
47	mangiferonic acid	A	8
48	23-hydroxy-mangiferonic acid	A	8
49	pseudolarolide A	B	10,17-21
50	25S-3 β -hydroxy-16R,23S-epoxycycloartan-26(23)-olide	B	21
51	pseudolarolide B	B	8,10,18-21
52	3-oxo-16S,23S-epoxycycloartan-24-en-26(23)-olide	B	17
53	pseudolarolide C	C	20
54	25R-16R,23S-epoxy-4-hydroxy-3,4-secocycloartan-26(23)-olide-3-oic acid	C	17
55	25S-(1R,4),(16R,23S)-diepoxy-9 β ,10 β -epidioxy-3(4),9(10)-disecocycloartan-26(23)-olide-3-butyl ester	C	19
56	pseudolarins B	C	8,17
57	pseudolarins C	C	8
58	16S,23R-epoxy-3,4-secocycloartan-4(29),24-dien-3-oic acid-26(23)-olide	C	17
59	5 ξ -4-hydroxy-23-oxo-3,4-secocycloartan-3,26-dioic acid	C	17
60	pseudolarolide D	D	18-20,22
61	25R-16R,23S-epoxy-3,4-secocycloartan-1-en-3(4),26(23)-diolide	D	17
62	25R-16R,23S-epoxy-3,4-secocycloartan-3(4),26(23)-diolide	D	17
63	16S,23R-epoxy-3,4-secocycloartan-24-en-3(4),26(23)-diolide	D	17
64	pseudolarolide O	E	17,23
65	isopseudolarifuroic A	E	17
66	pseudolarolide H	E	18,22,24
67	pseudolarolide Q	E	17-19,21-22
68	25-epi-pseudolarolide Q	E	17
69	pseudolarolide R	E	21
70	pseudolarolide Q ₂	E	22
71	16S,23S-epoxy-9 β ,10 β -epidioxy-3(4),9(10)-disecocycloartan-1,24-dien-3(4),26(23)-diolide	E	17
72	pseudolarolide I	E	18-19,22,25-26
73	pseudolarolide S	E	21
74	pseudolarolide K	E	27
75	pseudolarolide L	E	27
76	25R-1S(9S),16R(23S)-diepoxy-10S-hydroxy-3(4),9(10)-disecocycloartan-3(4),26(23)-diolide	E	17
77	pseudolarolide T ₁	F	22
78	25R-(1S,4),(16R,23S)-diepoxy-9 β ,10 β -epidioxy-3(4),9(10)-disecocycloartan-26(23)-olide-3-methyl ester	F	17
79	pseudolarolide T ₂	F	22
80	25S-(1R,4),(16R,23S)-diepoxy-9 β ,10 β -epidioxy-3(4),9(10)-disecocycloartan-26(23)-olide-3-methyl ester	F	17
81	pseudolarin A	F	8
82	16 α -hydroxy-9 β ,10 β -epidioxy-23-oxo-1,4-epoxy-3(4),9(10)-diseccucloartan-3,26-dimethyl ester	F	17
83	pseudolarolide J	F	22,28
84	pseudolarolide U	F	17-19
85	1S-methoxy-25R-16R,23S-epoxy-9 β ,10 β -epidioxy-4-hydroxy-3(4),9(10)-disecocycloartan-26(23)-olide-3-methyl ester	F	17
86	1S-methoxy-25S-16R,23S-epoxy-9 β ,10 β -epidioxy-4-hydroxy-3(4),9(10)-disecocycloartan-26(23)-olide-3-methyl ester	F	17
87	pseudolarolide E	G	18-19,29-30
88	pseudolarolide F	G	18,30
89	25R-9R-hydroxy-1(9),16R(23S)-diepoxy-3(4),8(9),9(10)-trisecocycloartan-1,10(19)-dien-3(4),26(23)-diolide	G	17
90	pseudolarolide P	G	23
91	9S,25R-1(9),5(6),16R(23S)-triepoxy-3(4),8(9),9(10)-trisecocycloartan-1,10(19)-dien-3(4),26(23)-diolide	G	17
92	pseudolarenone	G	26
93	dammar-24(25)-ene-3 β ,6 α ,12 β ,20(S)-tetraol-20-O-D-pyranglucoside	达玛烷型	31
94	金钱松呋喃酸	羊毛脂烷型	32-33
95	isopseudolarifuroic acid A	甲基重排的羊毛脂烷型	6
96	pseudolarin F	甲基重排的羊毛脂烷型	8
97	isopseudolaritane A	降三萜	34
98	isopseudolarifuroic acid B	降三萜	30
99	pseudolarin E	降三萜	8
100	oleana-A ^{11,13(18)} -dien-3 β -O-acetyl	齐墩果烷型	7
101	oleana-A ^{11,13(18)} -dien-3 β -hydroxyl	齐墩果烷型	7
102	oleana-A ^{9(11),12} -dien-3 β -O-acetyl	齐墩果烷型	7
103	oleana-A ^{9(11),12} -dien-3 β -hydroxyl	齐墩果烷型	7
104	白桦脂酸	羽扇豆烷型	33
105	pseudoferic acid A	降三萜	32
106	pseudoferic acid B	降三萜	32
107	pseudoferic acid C	16,24-环羊毛脂烷型	32
108	pseudolaridimer A	二萜与三萜的二聚体	35
109	pseudolaridimer B	二萜与三萜的二聚体	35
110	pseudolaridimer C	二萜与三萜的二聚体	36



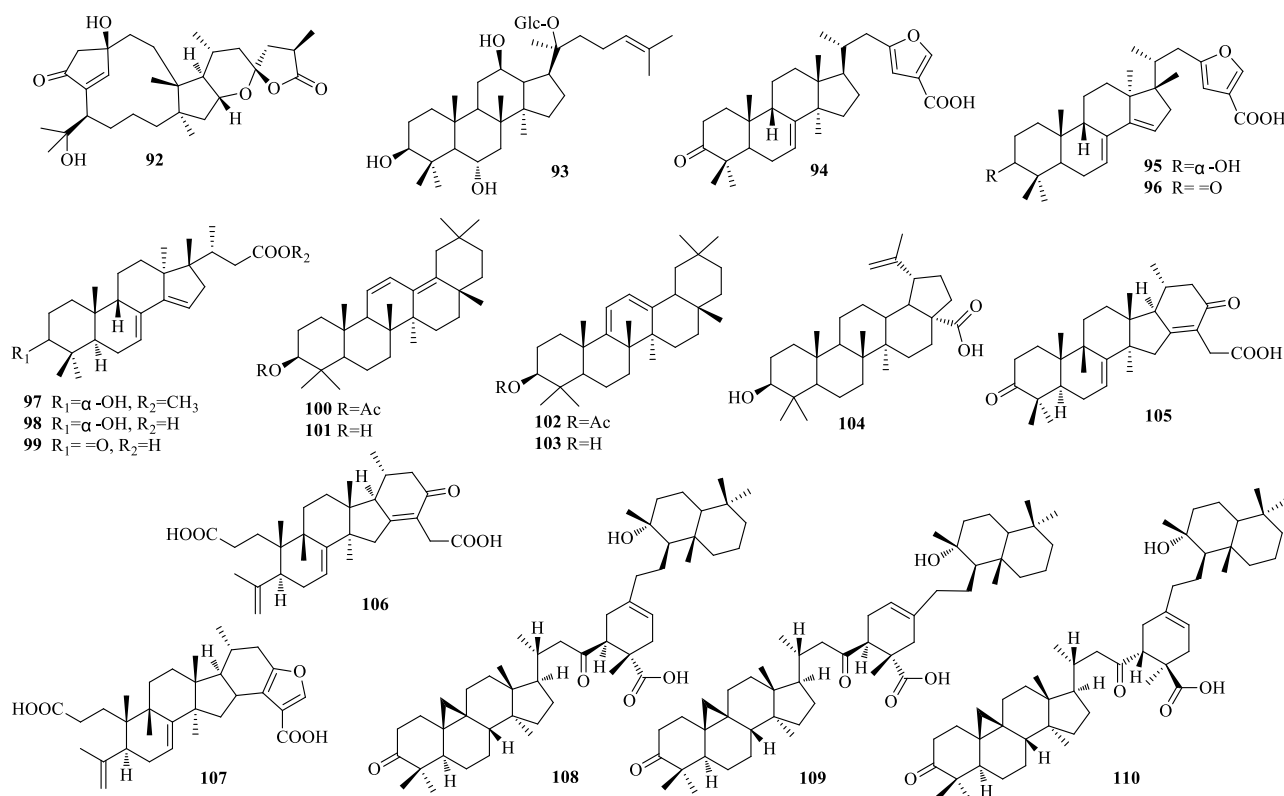


图 2 金钱松中分离的三萜类化合物的结构

Fig. 2 Structures of triterpenoids from *Pseudolarix amabilis*

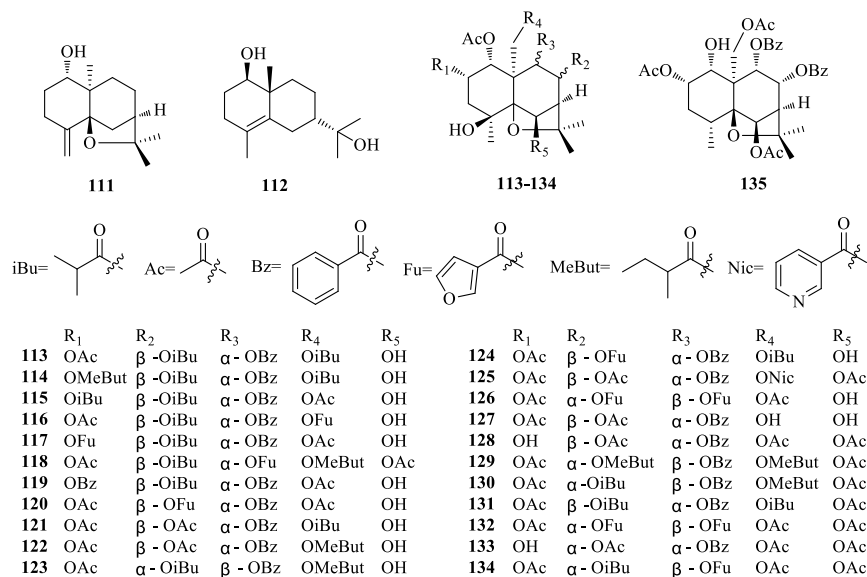


图 3 金钱松中分离的倍半萜化合物的结构

Fig. 3 Structures of sesquiterpenoids from *Pseudolarix amabilis*

1.4 苯丙素类

从金钱松根皮和细枝条中共分离到 35 个苯丙素类化合物, 包括木脂素类化合物 23 个, 简单苯丙素类化合物 8 个, 香豆素类成分 4 个 (表 4、图 4)。

木脂素类化合物结构类型也呈现多样性, 包括苯呋喃类 (136~144)、二苯基丁烷类 (145), 木脂内酯类 (146~149)、环木脂素类 (150~152) 和单环氧木脂素类 (153~156) 等。

表 3 金钱松中倍半萜类化合物

Table 3 Sesquiterpenoids from *Pseudolarix amabilis*

编号	化合物名称	文献
111	1 α -hydroxyl-4(14)-en- β -dihydroagarafuran	37
112	7- <i>epi</i> -4-eudesmane-1 β ,11-diol	37
113	angulatin A	37
114	1 β -acetoxyl-8 α ,13-di-isobutanoyloxy-2 β -(α -methyl)-butanoyloxy-9 β -benzoyloxy-4 α ,6 α -hydroxy- β -dihydroagarofuran	37
115	angulatin M	37
116	1 α ,2 α -diacetoxyl-8 β -isobutanoyloxy-9 α -benzoyloxy-15- β -(β -furancarboxyl-oxy)-4 β ,6 β -dihydroxy- β -dihydroagarofuran	37
117	1 α -acetoxyl-2 α -furancarboxyloxy-8 β -isobutanoyloxy-9 α -benzoyloxy-15- β -(β -acetoxyl)-4 β ,6 β -dihydroxy- β -dihydroagarofuran	37
118	1 α ,2 α ,6 β -triacetoxyl-8 α -isobutanoyloxy-9 β -(β -furancarboxyloxy)-13-(α -methyl)-butanoyloxy-4 β -hydroxy- β -dihydroagarofuran	37
119	1 α ,15-diacetoxyl-2 α ,9 α -dibenzoxyl-8 β -isobutanoyloxy-4 β ,6 β -dihydroxy- β -dihydroagarofuran	38
120	1 α ,2 α ,15-triacetoxyl-8 β -furoyloxy-9 α -benzoxyl-4 β ,6 β -dihydroxy- β -dihydroagarofuran	38
121	celangulatin C	7,38
122	1 α ,2 α ,8 β -triacetoxyl-9 α -benzoyloxy-15(2)-methylbutyroyloxy-4 β ,6 β -dihydroxy- β -agarofuran	38
123	1 α ,2 α -diacetoxyl-8 β -isobutanoyloxy-9 α -benzoyloxy-13-(α -methyl) butanoyloxy-4 β , 6 β -dihydroxy β -dihydroagarofuran	38
124	celangulin XIX	38
125	1 α ,2 α -diacetoxyl-8 β -isobutanoyloxy-9 α -benzoyloxy-13-nicotinoyloxy-4 β , 6 β -dihydroxy β -dihydroagarofuran	38
126	celangulatin D	38
127	ejaponine B	38
128	1 α ,6 β ,8 β ,15-tetracetoxyl-2 α -hydroxy-9 α -benzoyloxy- β -dihydroagarofuran	38
129	1 β ,2 β ,6 α -triacetoxyl-8 β ,12-di-(α -methyl)-butanoyloxy-9 α -benzoyloxy-4 α -hydroxy- β -dihydroagarofuran	38
130	1 α ,2 α ,6 β -triacetoxyl-8 α -isobutanoyloxyl-9 β -benzoyloxy-13-(α -methyl) butanoyloxy-4 β -hydroxy β -dihydroagarofuran	38
131	1 α ,2 α ,6 β -triacetoxyl-8 α ,13-diisobutanoyloxyl-9 β -benzoyloxy-4 β -hydroxyl- β -dihydroagarofuran	38
132	ejaponine A	38
133	1 α ,6 β ,8 α , 13-tetraacetoxyl-9 α -benzoyloxy-2 α -hydroxy- β -dihydroagarofuran	38
134	celangulatin E	7
135	wilforsinines A	38

表 4 金钱松中苯丙素类化合物

Table 4 Phenylpropanoids from *Pseudolarix amabilis*

序号	化合物名称	文献
136	7,8-dihydro-3'-hydroxy-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-8-hydroxymethyl-1'-benzofuranpropanol 4-O- β -D-glucopyranoside	10
137	massonianoside B	10,16
138	(2R,3R)-2,3-dihydro-7-hydroxy-2-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-3-hydroxymethyl-5-benzofuranpropanol-4'-O-(3-O-methyl)- α -L-rhamnopyranoside	16
139	dihydrodehydrodiconiferyl alcohol	10
140	cedrusin	34
141	9-O-formacyl cedrusin	34
142	9,9'-O-diformacyl cedrusin	34
143	clemastanin	34
144	2,3-dihydro-7-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-hydroxymethyl-5-benzofuranpropanol-4-O-rhamnoside	34
145	(+)-(8S,8'S)-9,9'-dibenzoylsecoisolariciresinol	16
146	(+)-(8S',8'R')-4,4'-dimethylxomatairesinol	16
147	tupichilignan A	16
148	oxomatairesinol	16
149	(-)-methyltrachelogenin	16
150	(+)-(7S',8R',8'R',9'S')-9'-n-butoxysugacetal	16
151	(9S,8'R,7'S,8R)-9-ethoxy-7'-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-3-methoxy-9,9',8', 7',7,8-hexahydronphtho[10,9]furan-4-ol	10
152	(+)-tsugacetal	10
153	pseudolarkaemin A	16
154	(+)-lariciresinol	16
155	(+)-lariciresinol 9'-p-coumarate	16
156	lariciresinol-4'-O- β -D-glucoside	16
157	1-(4'-hydroxy-3'-methoxy-phenyl)-2-[4''-(3-hydroxypropyl)-2''-methoxyphenoxy]- 3-propanol 4'-O- β -D-xylopyranoside	10
158	1-(4'-hydroxy-3'-methoxy-phenyl)-2-[4''-(3-hydroxypropyl)-2''-methoxyphenoxy]-1,3-propanol 4'-O- β -D-xylopyranoside	16
159	<i>erythro</i> -guaiacylglycerol	16
160	<i>threo</i> -guaiacylglycerol	16
161	3-(4-hydroxyl-3-methoxyphenyl)-1-propanol	16
162	dihydroconiferyl alcohol 4-O- β -D-glucopyranoside	16
163	(E)-ferulic acid tetracosyl ester	10
164	2-O-[4'-(α -hydroxypropyl)-2'-methoxyphenyl]-1-O- β -D-glucopyranosyl glycerol	16
165	3-hydroxy-1-(4-hydroxyphenyl) propan-1-one	39
166	methyl caffeate	39
167	umbelliferone	7
168	5,7-dihydroxyl coumarin	7
169	xanthotoxin	7
170	isopimpinellin	7

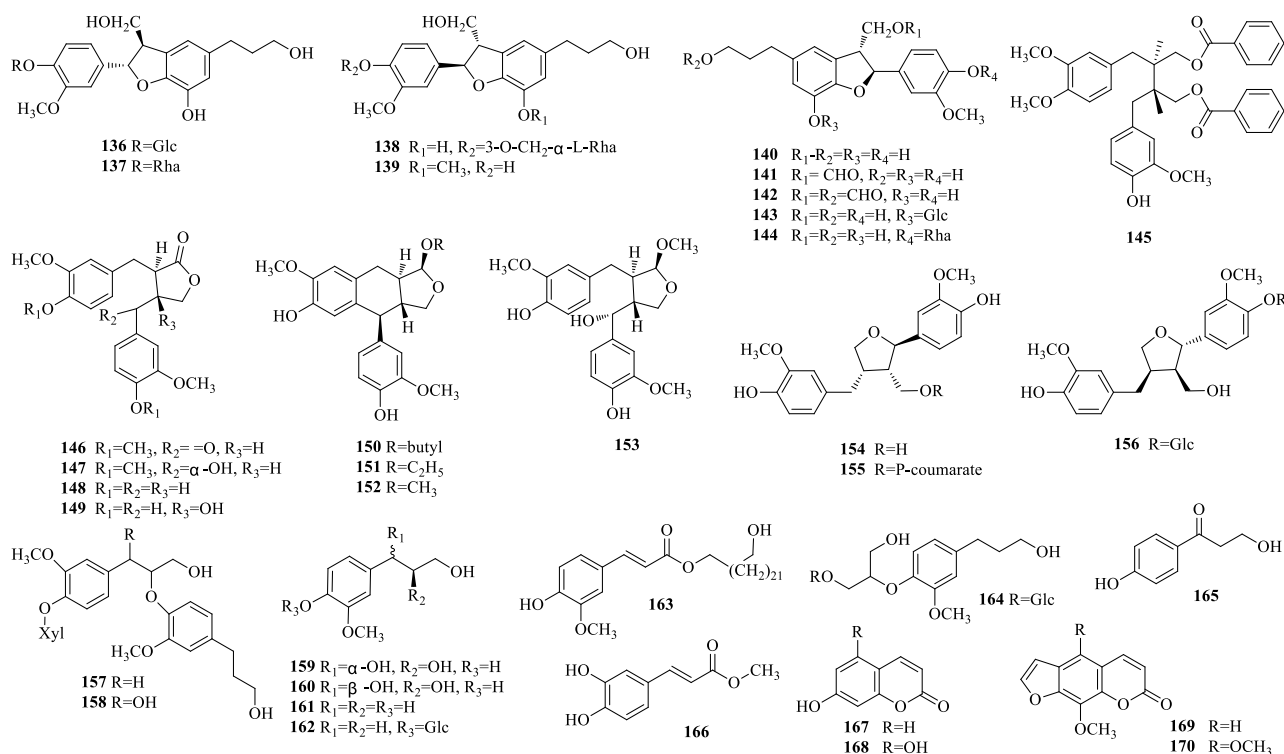


图 4 金钱松中分离的苯丙素类化合物的结构

Fig.4 Structures of phenylpropanoids from *Pseudolarix amabilis*

1.5 其他类型化合物

从金钱松中还分离到 11 个黄酮类化合物 (171~181), 主要来源于金钱松根皮中。苯甲酸衍生物及苷类

7 个 (182~188)、甾体类化合物 5 个 (189~193)、单糖及二糖衍生物 4 个 (194~197)、单萜苷 3 个 (198~200) 及其他类成分 15 个 (201~215) (表 5, 图 5)。

表 5 金钱松中其它类型化合物

Table 5 Other compounds from *Pseudolarix amabilis*

编号	化合物名称	文献	编号	化合物名称	文献
171	amaranol A	9,34	194	β-D-甲基吡喃果糖苷	40
172	amaranol B	9,34	195	β-D-甲基呋喃果糖苷	40
173	hovetrichoside C	34	196	1,2-氧-异丙叉基-O-β-D-吡喃果糖苷	40
174	formononetin	7	197	1-O-isopropyl-6-O-[2-O-methyl-α-L-rhamnopyranosyl (1→6)]-β-D-glucopyranose	34
175	calycosin	7	198	tujinoside A	10
176	ononin	40	199	素馨苷 E	40
177	calycosin-7-O-β-D-glucopyranoside	40	200	pseudolarikaemin B	16
178	(-)-(2S, 3R) gallocatechin	39	201	长寿花糖苷 II	10
179	2-hydroxynaringenin	40	202	淫羊藿次苷 B5	10
180	myricetin	4, 9	203	blumenol C 葡萄糖苷	10,40
181	kaempferol 3-O-(3'',6''-di-O-E-p-coumaroyl)-β-D-glucopyranoside	16	204	cnidimol B	7
182	没食子酸	4,39	205	thymine	7
183	protocatechuic acid	7,39	206	3-furoic acid	7
184	香草酸	4,7,12,39	207	2-furoic acid	7
185	pseudolaroside A	39	208	senkyunolide I	7
186	pseudolaroside B	12,34,39	209	莽草酸	40
187	pseudolaroside C	40	210	莽草酸甲酯	40
188	2,4-dihydroxy-3,6-dimethyl methyl benzoate	10	211	1,2,3-苯三酚	4
189	β-sitosterol	10	212	3,4-dihydroxybenzaldehyde	34
190	β-sitosterol acetate	7	213	4-hydroxyl-3-methoxybenzaldehyde	34
191	17β-tenacigenin B	7	214	2-(4-hydroxyl-3-methoxyphenyl)-1,3-propanediol	34
192	11α-O-2-methyl butyryl-12β-O-acetyl tenacigenin B	7	215	emodin	34
193	11α-O-2-methyl butyryl-12β-O-tigloyl tenacigenin B	7			

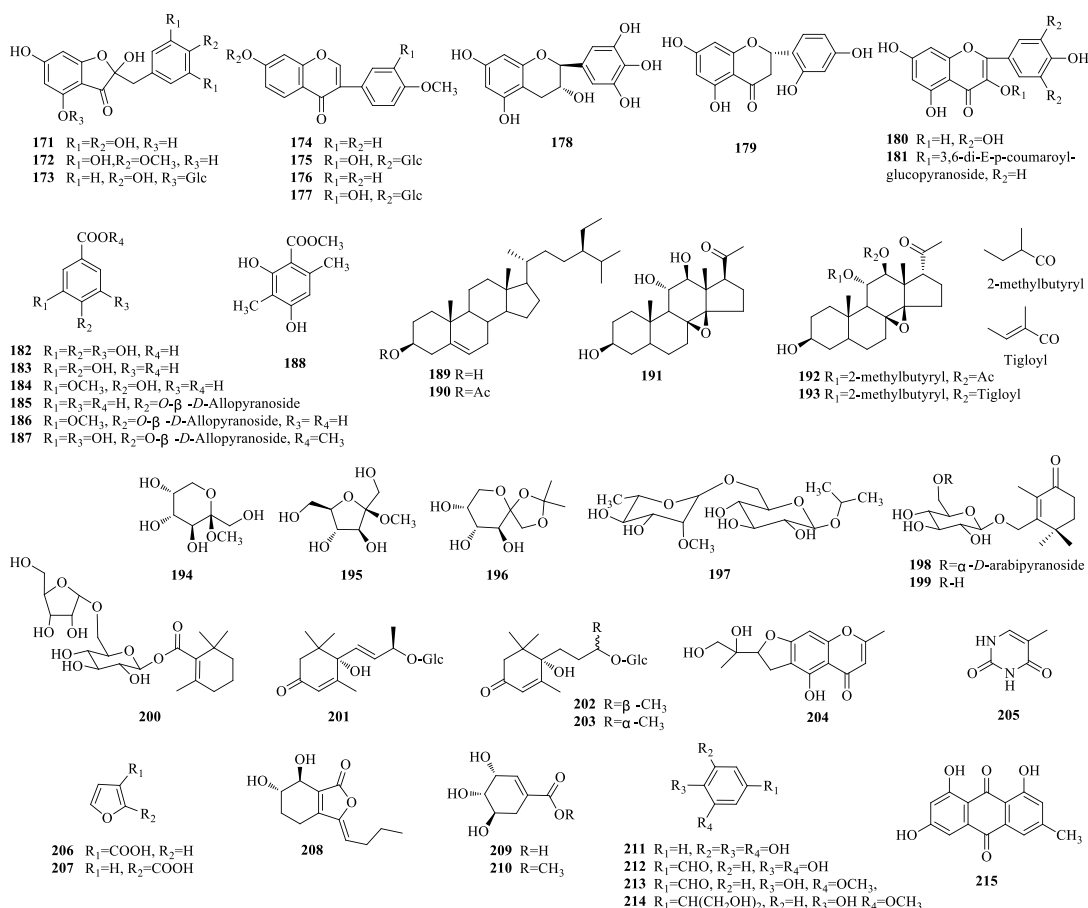


图 5 金钱松中分离的其他类化合物的结构

Fig.5 Structures of other compounds from *Pseudolarix amabilis*

2 药理作用

2.1 抗菌活性

土荆皮在民间广泛用于治疗癣症。研究人员发现土荆皮醇提物与水提物均有一定抗菌活性，1 mg/mL 醇提物可使得白色念珠菌 (1×10^3 cfu/mL)、威克海姆原藻 (2×10^4 cfu/mL) 与啤酒酵母 GL-7 (2×10^4 cfu/mL) 完全无生长；水提物对尖孢镰刀菌 *Fusarium oxysporum*、新型隐球菌 *Cryptococcus neoformans* 和疣状瓶霉 *Phialophora verrucosa* 有良好的抑制作用，其最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 分别为 1.56、1.56、1.56 mg/mL^[19]，PAB 为其主要的抗菌成分。Li 等^[41]通过抑菌活性实验证明，PAB 对白色念珠菌 *Candida albicans*、石膏样小孢子菌 *Microsporum gypseum*、球拟酵母菌 *Torulopsis petrophilum* 和须癣毛癣菌 *Trichophyton mentagrophytes* 的抑菌作用明显，其中对于念珠菌以及球拟酵母菌的疗效与两性霉素 B 相当，MIC 分别为 1.56 μ g/mL 和 0.78 μ g/mL。葛新等^[42]发现 PAB 在较低质量浓度下对金黄色葡萄球菌

(MIC = 0.2 mg/mL)、表皮葡萄球菌 (MIC = 1.0 mg/mL)、奇异变形杆菌 (MIC = 1.0 mg/mL)、大肠杆菌 (MIC = 0.5 mg/mL)、福志贺菌 (MIC = 0.5 mg/mL) 的细菌繁殖体均有明显的抑菌作用，且对革兰阴性菌的抑菌效果强于革兰阳性菌^[3,42]。此外，金钱松中对白色念珠菌有抗菌活性的化合物有 **1** (MIC = 6.25 μ g/mL)、**90** (MIC₉₀ = 21.96 μ g/mL)、**67** (MIC = 24.32 μ g/mL)、**68** (MIC₉₀ = 20.40 μ g/mL)、**137** (MIC₉₀ = 14.82 μ g/mL)、**148** (MIC₉₀ = 33.58 μ g/mL)、**138** (MIC₉₀ = 9.90 μ g/mL) 和 **156** (MIC₉₀ = 11.76 μ g/mL)^[12,16,18,43-44]。Guo 等^[22]发现化合物 **51** 对革兰阴性菌大肠杆菌具有较强的活性，其 MIC 为 13.41 μ g/mL，化合物 **67** 对革兰氏阳性金黄色葡萄球菌有较强的抑菌活性，MIC 为 0.68 μ g/mL。

2.2 抗肿瘤活性

研究人员在金钱松中发现了一系列对肿瘤细胞有细胞毒性的化合物，表 6 总结了金钱松中天然化合物对特定癌细胞系的细胞毒性 (IC₅₀ < 10 μ g/mL)^[5,16,20,35-36]。

表 6 金钱松中具有细胞毒性化合物及 EC₅₀ 或 IC₅₀ 值Table 6 Compounds from *Pseudolarix amabilis* with cytotoxicity and their EC₅₀ or IC₅₀ values

化合物序号	癌细胞株	IC ₅₀	文献	化合物序号	癌细胞株	IC ₅₀	文献
1	人白血病细胞 (HL-60)	1.51 μmol/L	5	51	人鼻咽癌细胞 (KB)	EC ₅₀ =0.49 μg/mL	20
5	HL-60	4.09 μmol/L	5		A-549	EC ₅₀ =0.67 μg/mL	
6	小鼠黑色素瘤细胞 (B16)	3.57 μg/mL	5,16		人结肠癌细胞 (HCT-8)	EC ₅₀ =0.73 μg/mL	
	人白血病细胞 (K562)	3.61 μg/mL			鼠白血病细胞 (P-388)	EC ₅₀ =0.79 μg/mL	
	人结肠癌细胞 (HT-29)	1.17 μg/mL		108	结肠癌细胞 (HCT116)	9.62 μg/mL	35
	人神经胶质瘤细胞 (U251)	8.90 μg/mL			乳腺癌细胞 (ZR-75-30)	7.84 μg/mL	
	人肺癌细胞 (A-549)	8.26 μg/mL			HL-60	8.29 μg/mL	
	人胃癌细胞 (BGC-823)	9.40 μg/mL		109	HL-60	7.50 μg/mL	35
	HL-60	2.56 μmol/L		110	HL-60	7.61 μg/mL	36
7	B16	1.68 μg/mL	16	138	K562	9.96 μg/mL	16
	BGC-823	5.79 μg/mL		150	HT-29	9.31 μg/mL	16
	K562	9.83 μg/mL		155	HT-29	6.29 μg/mL	16
8	K562	0.92 μg/mL	16		K562	7.51 μg/mL	
	HT-29	4.78 μg/mL		156	HT-29	8.83 μg/mL	16
	BGC-823	1.39 μg/mL		158	HT-29	8.62 μg/mL	16
	U251	6.39 μg/mL		181	K562	6.31 μg/mL	16
	A-549	9.20 μg/mL			B16	5.64 μg/mL	

PAB 是金钱松抗肿瘤活性最主要的化合物, 其对肺癌、胃癌、肝癌、肠癌和卵巢癌等多种肿瘤细胞具有良好的抗癌作用, PAB 抗肿瘤机制可大致分为 3 类: 诱导癌细胞凋亡, 诱导发生细胞周期 G₂/M 期阻滞, 诱导癌细胞自噬, 见表 7。

2.2.1 诱导癌细胞凋亡 王丹^[45]在用 PAB 处理胃癌 BGC-823 细胞时, 发现 PAB 可增加 Bax 的表达, 并且降低 Bcl-2 的表达来诱导癌细胞凋亡。研究发现 PAB 可下调凋亡抑制因子 Survivin 的表达、并导致 NF-κB 通路中断^[46-47]。Li 等^[48]发现, PAB 所处理的宫颈癌 HeLa 细胞可通过激活 Caspase-3 促进细胞凋亡。此外, Qi 等^[49]在 PAB 处理的纤维肉瘤 L929 中, ROS 分泌增加, ROS 水平提高从而导致 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 裂解进而通过 Caspases 诱导癌细胞发生凋亡。Song 等^[50]发现 PAB 可通过丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 诱导细胞死亡, 在神经胶质瘤 A172 细胞内, PAB 降低了 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 表达水平, 提高了 P38 表达水平。综上, PAB 诱导细胞凋亡通过调节 Bcl-2 家族表达水平、下调凋亡抑制因子表达、促进 Caspases 与 ROS 的产生, 并且通过调节 MAPK 信号通路实现其诱导细胞凋亡作用。

2.2.2 细胞周期 G₂/M 期阻滞 研究表明在用 PAB

(2 μmol/L) 处理 12 h 后, 与对照组相比, 加药组 G₂/M 期细胞比例显著提高, 可见 PAB 可使癌细胞周期发生 G₂/M 期阻滞^[45]。其作用机制可能与 PI3K/Akt 通路、p53 基因、ERK、过氧化物酶体增殖因子活化受体 (peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs) 有关。对胃癌 BGC-8245 经 PAB 处理后, 发现 PAB 通过下调 PI3K/Akt 途径导致细胞周期阻滞于 G₂/M 期^[51]。通过对比人肺癌 H460 细胞 (存在 p53) 和人肺癌 H1299 细胞 (无 p53), 发现 PAB 在体外对人肺癌 A549 细胞的抗肿瘤作用涉及通过激活 p53 途径诱导衰老, 且与高葡萄糖利用有关^[52]。此外, PAB 作用于肝癌细胞后可致 ERK1/2 传导通路被抑制^[53]。

2.2.3 诱导癌细胞自噬 Wang 等^[54]发现, 以 4 μmol/L 的 PAB 处理人肺成纤维 MRC5 细胞, 在 36 h 时, LC3 I 和 Beclin-1 蛋白表达增加, LC3 I 转化为 LC3 II。表明 PAB 通过自噬相关蛋白的表达诱导自噬。

2.2.4 其他 PAB 可以通过刺激过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR) 依赖性基因转录而充当 PPAR_γ 的激动剂进而抑制癌细胞增殖^[43]。Wang 等^[51]发现 PAB 通过增加 E-钙黏着蛋白, Ezrin 和 Kiss-1 的表达并降低基质金属蛋白酶-9 和血管内皮生长因子的表达来抑制人胃癌细胞的迁移。

表 7 PAB 对不同癌细胞的抗肿瘤机制

Table 7 Antitumor mechanism of PAB on different cancer cells

癌细胞株	涉及机制	文献
黑色素瘤 (A375-S2)	①细胞凋亡: 激活 Caspase-3; 上调 Bax/Bcl-2 mRNA 表达比值; 降低 Bcl-xL, PARP 的表达, 增加 p53 的表达; ②G ₂ /M 期阻滞	41,55
胃癌 (SGC-7901、MGC803)	①细胞凋亡: 激活 Caspase-3; 上调 Bax/Bcl-2 mRNA 表达比值; 抑制 PI3K/AKT 和 ERK1/2 信号传导通路活性; ②抑制迁移—增加 E-钙黏着蛋白, Ezrin 和 Kiss-1 的表达并降低 Caspase-9 和 VEGF 的表达; ③抑制细胞生长—上调 PPAR γ mRNA 表达; ④G ₂ /M 期阻滞—p53 和 p21 蛋白表达增加	42,45,51,56
卵巢癌 (A2780、HO-8910)	①细胞凋亡: 激活 Caspase-3; 上调 Bax/Bcl-2 mRNA 表达比值; 下调 survivin 蛋白的表达; ②下调 hTERT 基因转录而抑制端粒酶活性; ③G ₂ /M 期阻滞—提高 p53 表达水平	42,47
前列腺癌 (PC-3)	①抑制微管蛋白形成; ②G ₂ /M 期阻滞; ③诱导细胞自噬	42,57-58
神经胶质瘤 (A172)	①细胞凋亡: 降低 JNK 和 ERK 表达水平, 提高 P38; ②抑制微管蛋白形; ③G ₂ /M 期阻滞	50
肺癌 (A549)	①细胞凋亡: 上调 Bax/Bcl-2 mRNA 表达比值; 降低 Bcl-xL 表达水平; ②G ₂ /M 期阻滞—激活 p53-p21; ③细胞自噬—可上调 Beclin 1 表达; 促进 LC3I 裂解为; ④LC3II 且抑制 Bcl-2 和 Beclin 1 的结合	16,59-61
肝癌 (HepG2、SK-Hep-1、Huh-7)	抑制 STAT3, ERK1/2, Akt 和 GSK-3 β /catenin 致癌信号转导通路	53
结肠癌 (HT-29)	①NF- κ B 通路的中断; ②组成性 STAT3 激活的抑制; ③抑制 PGE2 的产生	46
纤维肉瘤 (L929)	①细胞凋亡: 诱导 ROS 的产生; ②衰老—线粒体功能障碍、调节 p19-p53-p21 和 p1-Rb 通路; ③抑制微管聚合; ④G ₂ /M 期阻滞	49,62
宫颈癌 (Hela)	①激活 Caspase-3; 上调 Bax/Bcl-2 mRNA 表达比值—细胞凋亡; ②G ₂ /M 期阻滞—增强 p53 的表达; 抑制 Akt 途径	48
子宫内膜癌	①G ₂ /M 期阻滞—AKT-GSK3 β 和 ERK1/2 信号通路; ②抑制迁移—增加 E-钙黏着蛋白, Ezrin 和 Kiss-1 的表达并降低 Caspase-9 和 VEGF 的表达	63
人肺胚成纤维细胞 (MRC5)	①细胞自噬—LC3I 和 Beclin-1 蛋白表达增加, LC3I 转化为 LC3II; ②抑制微管聚集; ③G ₂ /M 期阻滞	54

2.3 抗生育活性

金钱松中主要的抗生育化合物为 PAA 和 PAB, 两者均无雌激素样、抗雌激素样及抗黄体酮活性^[41,64], 且 PAB 抗早孕作用和毒性明显强于 PAA^[4,65], PAA 和 PAB 及其糖苷衍生物并不会影响胎儿着床, 而是在动物怀孕的早、中期诱导与蜕膜出血和坏死相关的非雌激素终止^[43]。

将 PAA 混悬于 1%甲基纤维素中, 经口服给药, 对大鼠、仓鼠及狗均可产生明显的抗早孕作用, 其中 PAA 对大鼠抗早孕、中孕明显, 但抗着床作用不明显; 经皮下及阴道给药也能产生明显的抗早孕作用^[66]。sc、im、ig 或 iv 给予 PAB 的碳酸氢钠溶液对大鼠和家兔都能产生明显的抗早孕作用, 其抗早孕的有效剂量能使妊娠大鼠的蜕膜细胞变性、出血和坏死^[4]。王伟成等^[64,67]研究发现, PAB 的抗生育作用可能是通过作用于母体血管系统, 使子宫的微血管收缩, 血流量减少, 而影响了母体对胚胎的血液供给, 从而导致胚胎死亡。张燕林等^[68]发现, PAB 抑制仓鼠卵子受精能力而对精子活力和受精能力无影响。

2.4 抗血管生成作用

将人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 暴露于 PAB (0.625~5.000 μ mol/L) 72 后, HUVECs 的增殖受到明显的抑制作用; PAB (0.313~2.500 μ mol/L) 以剂量依赖的方式逆转了由血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 触发的血管形成,

导致形成了不完整和稀疏的肾小管网络, 可见 PAB 可明显抑制人脐静脉内皮细胞的增殖、迁移和管腔形成, 且可破坏新形成的内皮管腔和微血管, 显示出其明显的体内抗血管生成活性^[69]。多位学者进行研究以探求 PAB 抗血管生长的机制。Li 等^[43,70]通过刺激人类乳腺癌 MDA-MB-468 细胞中的泛素蛋白酶途径减少缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α) 从而表现出抑制内皮细胞和抑制肿瘤细胞旁 VEGF 产生的双重抗血管生成活性; Liu 等^[71]发现 PAB 通过下调 VEGF、HIF-1 α 、cyclins 和上调 cdc 蛋白表达从而抑制血管生成。PAB 还可以增加磷酸化的 c-Jun, 同时降低 Ser63/73 的非磷酸化的 c-Jun, 破坏其稳定 HIF-1 α 的功能^[72]。Tan 等^[69]发现 PAB 在 HUVECs 中通过抑制 PI3K/Akt 和 MAPK/ERK 信号通路和 KDR/flk-1 的去磷酸化来对 VEGF 导致的抗凋亡作用起拮抗作用并且诱导内皮细胞凋亡。研究表明 PAA 处理对 EVC-304 正常内皮细胞产生抑制作用, 可抑制细胞迁移和血管形成, 并减少 VEGF 的产生, 也具有一定的抗血管生成活性^[73]。

2.5 免疫抑制活性

Li 等^[74]发现, PAB 通过抑制 NF- κ B 信号通路、IKB- α 和 p38 的磷酸化以及减少 IL-2 的分泌和降低分化群 25 (cluster of differentiation-25, CD25) 的表达水平来抑制人类 T 淋巴细胞活化。Wei 等^[75]发现, PAB 可抑制由伴刀豆球蛋白 A 刺激的 T 淋巴细胞和由二硝基苯基修饰的脾细胞刺激的抗原特异性 T 淋巴细胞的增殖。此外, 初步结果表明

PAB 可以调节 CD4⁺T 细胞, 包括辅助性 T 细胞 1 (T helper 1 cells, Th1)、辅助性 T 细胞 17 (T helper 17 cells, Th17) 和调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 的分化平衡, PAB 可能会干扰 CHS 小鼠的 Th1 反应, 通过降低 CD4⁺, IFN- γ ⁺ 细胞 (Th1), 并且通过 STAT3 途径抑制 IL-6 表达来调节 Tregs/Th17 平衡, 然后影响相应的细胞因子发挥免疫调节特性^[76]。

2.6 抗炎活性

研究表明, PAB 具有一定的抗炎活性。PAB 通过抑制 T 细胞活化和增殖表现出中等的抗炎作用^[43], Yang 等^[77]发现, PAB 可以减轻特应性皮炎样皮肤病变。在鼠接触性超敏反应模型中, PAB 可抑制 IFN- γ 和 IL-6 的表达, 在局部应用中, 可增加 IL-4、IL-10 和 TGF- β 的 mRNA 表达, 并下调 IFN- γ 、IL-6、IL-17 和 TNF- α 的表达, 抑制 M1 表型标志物 (IL-1 β 、iNOS、TNF- α) 的 mRNA 水平, 同时提高了 M2 表型标志物精氨酸酶-1 (arginase 1, Arg 1) 和甘露糖受体 C-1 (mannose receptor C-type 1, Mrc 1) 的 mRNA 水平; 李玉秀等^[76, 78]发现 PAB 抑制脂多糖诱导 RAW264.7 细胞炎症反应, 通过刺激 PPAR 依赖性基因转录。

2.7 其他

2.7.1 止血作用 以土荆皮醇提物制成的止血粉, 对大股动脉切口、断肢出血、肝脾切口的止血, 作用良好。药物与血液接触后, 在适当压力下即形成富有弹性的膜状物^[4]。

2.7.2 胆囊自截作用 许正生等^[42, 79]研究表明, 复方土荆皮酊能使胆囊粘膜细胞的细胞核、细胞器、膜结构及细胞间连接结构发生不可逆的改变, 处理 8 周不仅导致粘膜的炎症、坏死以致完全破坏兔的胆囊粘膜, 同时还引起胆囊壁的纤维化, 最终形成疤痕, 部分胆囊还自行脱落。

2.7.3 抗微管作用 Wong 等^[80]通过实验确定微管是 PAB 的分子靶点, 通过直接与微管蛋白作用诱导细胞凋亡, 从而发挥其抗微管生成的活性; PAB 与秋水仙素竞争微管蛋白结合位点, 使得微管解聚、破坏微管蛋白和肌动蛋白的细胞骨架^[58, 77, 81-82]。

2.7.4 抗耐药性 葛立新^[83]发现 PAB 可通过下调 MRP1 基因以及编码的膜蛋白的表达水平来抑制胃癌化疗耐药的作用, 且其逆转胃癌细胞化疗耐药作用可能与下调 p-AKT 与 p-GSK3 β 分子表达水平有关; Wong 等^[80]发现 PAB 可避免 P-糖蛋白过度表达

诱导的耐药性。

2.7.5 抑制瘢痕增生 Cao 等^[84]发现, PAB 对抑制瘢痕增生有一定效果, 其机制可能是通过干扰微管聚集并破坏细胞骨架、抑制 Smad7 基因表达以及诱导细胞凋亡。

2.7.6 抗病毒活性 Yu 等^[85]发现 PAB 通过诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞于 G₂/M 期从而抑制乙型肝炎病毒 (hepatitis B, HBV) 的产生; Chen 等^[20]发现, 化合物 49 和 51 具有抗病毒活性, 对 Vero 细胞中的单纯疱疹病毒 II 型 (herpes simplex virus-2, HSV-2) 斑块形成具有体外抑制作用。

2.7.7 抗氧化作用 回晶等^[86]研究发现土荆皮多糖通过其自身较强的还原力, 可清除 OH 自由基, 抑制自发性和 Fe²⁺-Cys 所致丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 的产生, 从而表现出明显的抗氧化作用。Luo 等^[87]研究发现金钱松显示出清除 ONOO⁻ 的能力, 并有效保护生物分子免受 ONOO⁻ 所导致的伤害。

2.7.8 其他作用 Lei 等^[8]发现化合物 1、8、47、48、81 和 99 在体外显示出对蛋白质酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B) 的抑制作用。PTP1B 被认为是治疗肥胖和 2 型糖尿病的潜在靶标, 暗示其存在着治疗糖尿病以及肥胖的潜力。此外, 研究人员还发现金钱松中的化合物 1、3、49、51、60、66、67、72 和 84 对 11 β -羟基类固醇脱氢酶 1 有抑制作用^[18, 32]。

3 结语

金钱松是我国特有单种属植物, 其根皮或近树皮可作为药用, 名叫土荆皮, 其性辛, 温, 有毒, 归肺、脾经。金钱松中存在着大量内生真菌, 其中有多种菌株具有一定的抗菌活性, 可为抗菌药物的开发利用提供新的思路。金钱松的主要成分为 PAB, 大量研究表明, 土荆皮乙酸具有良好的抗真菌、抗肿瘤、抗生育等多种作用。其中土荆皮乙酸可对多种肿瘤细胞有抑制作用。由国家统计局数据表明, 2018 年城市居民死亡人数中 25.98% 死于恶性肿瘤, 在农村居民死亡人数在中占比 22.96%, 恶性肿瘤严重威胁到人民的生命安全。而目前多数抗癌药物选择性低, 化学治疗过程中会影响体内正常细胞生理活性。而金钱松所含的某些化合物, 尤其是 PAB 对癌细胞表现出了一定的选择性且相对无毒, 因此应加强对金钱松的成分研究, 明确其抗肿瘤的活性成分和作用机制, 开发新型专一、高效的抗癌药物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李珠莲, 潘德济, 胡昌奇, 等. 土槿皮新二萜成分的研究 I. 土槿甲酸和土槿乙酸的化学结构测定 [J]. 化学学报, 1982, 40(5): 447-457.
- [2] Yang S P, Wu Y, Yue J M. Five new diterpenoids from *Pseudolarix kaempferi* [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(7): 1041-1044.
- [3] Yang S P, Dong L, Wang Y, et al. Antifungal diterpenoids of *Pseudolarix kaempferi*, and their structure-activity relationship study [J]. *Bioorg Med Chem*, 2003, 11(21): 4577-4584.
- [4] 陈云利. 甘遂和土槿皮的化学成分研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.
- [5] Liu P, Guo H, Wang W, et al. Cytotoxic diterpenoids from the bark of *Pseudolarix kaempferi* and their structure-activity relationships [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(4): 533-537.
- [6] Yang S P, Yue J M. Two novel cytotoxic and antimicrobial triterpenoids from *Pseudolarix kaempferi* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2001, 11(24): 3119-3122.
- [7] 蔡田芝, 齐文, 杨连梅, 等. 土槿皮的化学成分研究 [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2012, 21(5): 428-435.
- [8] Lei C, Huang Q H, Zhao T, et al. New triterpenoids and PTP1B inhibitory constituents of *Pseudolarix amabilis* [J]. *Fitoterapia*, 2019, 139: 104414.
- [9] Li X C, ElSohly H N, Nimrod A C, et al. Two auronols from *Pseudolarix amabilis* [J]. *J Nat Prod*, 1999, 62(5): 767-769.
- [10] 刘洪亮. 金钱松的化学成分研究 [D]. 昆明: 西南林业大学, 2008.
- [11] 李珠莲, 潘德济, 吴勤丽, 等. 土槿皮新二萜成分研究: II. 土槿丙₂酸的结构证明和土槿甲酸、土槿乙酸、土槿丙酸和土槿丙₂酸的结构沟通 [J]. 化学学报, 1982, 40(8): 757-761.
- [12] 徐云辉, 张帅, 张念, 等. 土荆皮抗真菌化学成分研究 [J]. 中草药, 2012, 43(2): 220-222.
- [13] 李珠莲, 陈科, 潘德济, 等. 土槿皮新二萜成分的研究 III. 土槿甲酸苷和土槿乙酸苷的分离及结构测定 [J]. 化学学报, 1985, 43(8): 786-788.
- [14] Pan D J, Li Z L, Hu C Q, et al. The cytotoxic principles of *Pseudolarix kaempferi*: Pseudolaric acid-A and-B and related Derivatives1 [J]. *Planta Med*, 1990, 56(4): 383-385.
- [15] 李珠莲, 陈科, 潘德济, 等. 土槿皮新二萜成分的研究 IV. 土槿丁酸和土槿戊酸的分离和结构测定 [J]. 化学学报, 1989, 47(3): 258-261.
- [16] He W J, Chu H B, Zhang Y M, et al. Antimicrobial, cytotoxic lignans and terpenoids from the twigs of *Pseudolarix kaempferi* [J]. *Planta Med*, 2011, 77(17): 1924-1931.
- [17] 陈国富. 金钱松化学成份的研究 [D]. 上海: 中国科学院上海药物研究所, 2001.
- [18] Guo H, Yao S, Yang X, et al. Oxidatively rearranged cycloartane triterpenoids from the seeds of *Pseudolarix amabilis* [J]. *Nat Prod Res*, 2018, 32(15): 1817-1823.
- [19] 薛露. 金钱松种子的化学成分及其抑菌活性的研究 [D]. 杭州: 浙江工业大学, 2017.
- [20] Chen G F, Li Z L, Pan D J, et al. The isolation and structural elucidation of four novel triterpene lactones, pseudolarolides A, B, C, and D, from *Pseudolarix kaempferi* [J]. *J Nat Prod*, 1993, 56(7): 1114-1122.
- [21] Zhou T X, Zhang H P, Zhu N Y, et al. New triterpene peroxides from *Pseudolarix kaempferi* [J]. *Tetrahedron*, 2004, 60(22): 4931-4936.
- [22] Tan J M, Qiu Y H, Tan X Q, et al. Three new peroxy triterpene lactones from *Pseudolarix kaempferi* [J]. *Helvetica Chimica Acta*, 2011, 94(9): 1697-1702.
- [23] Chen G F, Tan C H, Li Z L, et al. Pseudolarolides O and P, two novel triterpene dilactones from *Pseudolarix kaempferi* [J]. *Helvetica Chimica Acta*, 2003, 86(3): 787-792.
- [24] Chen K, Zhang Y L, Li Z L, et al. Structure and stereochemistry of pseudolarolide J, a novel nortriterpene lactone from *Pseudolarix kaempferi* [J]. *J Nat Prod*, 1996, 59(12): 1200-1202.
- [25] Lee K H, Chen G F, Li Z L, et al. Structure and stereochemistry of pseudolarolide-I, a novel cytotoxic peroxytriterpene dilactone from *Pseudolarix kaempferi* [J]. *Heterocycles*, 1990, 31(11): 1903.
- [26] Li B, Kong D Y, Shen Y H. Pseudolarenone, an unusual nortriterpenoid lactone with a fused 5/11/5/6/5 ring system featuring an unprecedented bicyclo[8.2.1]tridecane core from *Pseudolarix amabilis* [J]. *Chem Commun*, 2013, 49(12): 1187-1189.
- [27] Chen K, Zhang Y L, Li Z L, et al. Structure and stereochemistry of pseudolarolide J, a novel nortriterpene lactone from *Pseudolarix kaempferi* [J]. *J Nat Prod*, 1996, 59(12): 1200-1202.
- [28] Chen K, Zhang Y L, Li Z L, et al. Structure and stereochemistry of pseudolarolide J, a novel nortriterpene lactone from *Pseudolarix kaempferi* [J]. *J Nat Prod*, 1996, 59(12): 1200-1202.
- [29] Chen K, Zhang Y L, Li Z L, et al. Structure and stereochemistry of pseudolarolide J, a novel nortriterpene lactone from *Pseudolarix kaempferi* [J]. *J Nat Prod*, 1996, 59(12): 1200-1202.
- [30] Chen G F, Li Z L, Pan D J, et al. A novel eleven-membered-ring triterpene dilactone,

- pseudolarolide F and A related compound, pseudolarolide E, from *Pseudolarix kaempferi* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2001, 3(4): 321-333.
- [31] 岳正刚, 肖凯, 吴立军, 等. 二维核磁共振法测定土荆皮中三萜皂苷的结构 [J]. 中国磁共振杂志, 2008, 25(2): 281-286.
- [32] Wu X D, He J, Shen Y, *et al.* Pseudoferic acids A-C, three novel triterpenoids from the root bark of *Pseudolarix kaempferi* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2012, 53(7): 800-803.
- [33] 陈科, 李珠莲, 潘德济, 等. 土槿皮三萜成分的研究 [J]. 化学学报, 1990, 48(6): 591-595.
- [34] Yang S P, Wang Y, Wu Y, *et al.* Chemical constituents from *Pseudolarix kaempferi* [J]. *Nat Prod Res*, 2004, 18(5): 439-446.
- [35] Li B, Kong D Y, Shen Y H, *et al.* Pseudolaridimers A and B, hetero-cycloartane-labdan Diels-Alder adducts from the cone of *Pseudolarix amabilis* [J]. *Org Lett*, 2012, 14(21): 5432-5435.
- [36] Tian X, Yang N, Li B, *et al.* Inhibition of HL-60 cell growth via cell cycle arrest and apoptosis induction by a cycloartane-labdan heterodimer from *Pseudolarix amabilis* [J]. *Org Biomol Chem*, 2016, 14(9): 2618-2624.
- [37] Jiang H L, Ha W, Shi Y P. New eudesmane-type sesquiterpenoids from the root bark of *Pseudolarix kaempferi* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2015, 17(12): 1180-1187.
- [38] Jiang H L, Ha W, Yang J L, *et al.* New sesquiterpene polyol esters from the root bark of *Pseudolarix kaempferi* [J]. *Phytochem Lett*, 2016, 17: 1-5.
- [39] Liu P, Guo H, Tian Y, *et al.* Benzoic acid allopyranosides from the bark of *Pseudolarix kaempferi* [J]. *Phytochemistry*, 2006, 67(13): 1395-1398.
- [40] 冯苏秀, 郭洪祝, 刘鹏, 等. 土荆皮化学成分研究 [J]. 中草药, 2008, 39(1): 10-12.
- [41] 李晓翠, 苗爱东, 张洪峰, 等. 土荆皮的研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(29): 3301-3304.
- [42] 吴兵. 土荆皮乙酸的研究进展 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(10): 1422-1423.
- [43] Chiu P, Leung L T, Ko B C B. Pseudolaric acids: Isolation, bioactivity and synthetic studies [J]. *Nat Prod Rep*, 2010, 27(7): 1066.
- [44] Zhou B N, Ying B P, Song G Q, *et al.* Pseudolaric acids from *Pseudolarix kaempferi* [J]. *Planta Med*, 1983, 47(1): 35-38.
- [45] 王丹. 土槿乙酸诱导人胃癌 BGC-823、MKN-45 细胞凋亡及抑制转移机制的研究 [D]. 辽宁: 中国医科大学, 2017.
- [46] Hou L, Xu B, Guo W, *et al.* Pseudolaric acid B inhibits inducible cyclooxygenase-2 expression via downregulation of the NF- κ B pathway in HT-29 cells [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(5): 885-896.
- [47] Yu B, Yue D M, Shu L H, *et al.* Pseudolaric acid B induces caspase-dependent cell death in human ovarian cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(2): 849-857.
- [48] Li M Q, Hong L. Pseudolaric acid B exerts antitumor activity via suppression of the Akt signaling pathway in HeLa cervical cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(2): 2021-2026.
- [49] Qi M, Fan S, Yao G, *et al.* Pseudolaric acid B-induced autophagy contributes to senescence via enhancement of ROS generation and mitochondrial dysfunction in murine fibrosarcoma L929 cells [J]. *J Pharmacol Sci*, 2013, 121(3): 200-211.
- [50] Song F M, Yu X Y, Zhang H P, *et al.* Pseudolaric acid B inhibits neuroglioma cell proliferation through DNA damage response [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(4): 2211-2218.
- [51] Wang D, Xin Y, Tian Y Q, *et al.* Pseudolaric acid B inhibits gastric cancer cell metastasis *in vitro* and in haematogenous dissemination model through PI3K/AKT, ERK1/2 and mitochondria-mediated apoptosis pathways [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 352(1): 34-44.
- [52] Yao G D, Yang J, Li Q, *et al.* Activation of p53 contributes to pseudolaric acid B-induced senescence in human lung cancer cells *in vitro* [J]. 中国药理学报: 英文版, 2016, 37(7): 919-929.
- [53] Zhang H, Li J C, Luo H, *et al.* Pseudolaric acid B exhibits anti-cancer activity on human hepatocellular carcinoma through inhibition of multiple carcinogenic signaling pathways [J]. *Phytomedicine*, 2019, 59: 152759.
- [54] Wang Y, Gao H M, Wu T, *et al.* Pseudolaric acid B induced autophagy, but not apoptosis, in MRC5 human fibroblast cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(1): 863-870.
- [55] Gong X F, Wang M W, Tashiro S, *et al.* Pseudolaric acid B induces apoptosis through p53 and Bax/Bcl-2 pathways in human melanoma A375-S2 cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2005, 28(1): 68-72.
- [56] Meng A G, Jiang L L. Pseudolaric acid B-induced apoptosis through p53-dependent pathway in human gastric carcinoma cells [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2009, 11(2): 142-152.
- [57] Tong J, Yin S, Dong Y, *et al.* Pseudolaric acid B induces caspase-dependent apoptosis and autophagic cell death in prostate cancer cells [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(6): 885-891.
- [58] 程文龙, 李晨光, 马武男, 等. 土槿皮乙酸体外对前列腺癌 PC-3 细胞增殖的抑制作用及机制 [J]. 中药药理学与临床, 2011, 27(1): 9-13.

- [59] Guan T T, Yang Y M. Role of pseudolaric acid B in A549 lung cancer cell proliferation and apoptosis [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(1): 144-148.
- [60] Yao G D, Yang J, Li X X, *et al.* Blocking the utilization of glucose induces the switch from senescence to apoptosis in pseudolaric acid B- treated human lung cancer cells in vitro [J]. *中国药理学报 (英文版)*, 2017, 38(10): 1401-1411.
- [61] 卢政霞, 陶丽, 沙坤, 等. 土槿皮乙酸对人肺癌 A146 细胞的自噬作用以及凋亡与自噬的关系 [J]. *中国药物与临床*, 2017, 17(4): 503-506.
- [62] 漆敏. 土槿皮乙酸诱导小鼠真皮成纤维 L929 细胞有丝分裂突变及衰老作用机制研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2013.
- [63] Wang D, Tian Y, Feng W, *et al.* Pseudolaric acid B induces endometrial cancer Ishikawa cell apoptosis and inhibits metastasis through AKT-GSK-3 β and ERK1/2 signaling pathways [J]. *Anticancer Drugs*, 2017, 28(6): 603-612.
- [64] 王伟成, 游根娣, 蒋秀娟, 等. 土荆皮甲酸和乙酸的内分泌活性和它们对性激素, 前列腺素 [J]. *中国药理学报*, 1991, 12(2): 187-190.
- [65] 王伟成, 陆荣发, 赵世兴, 等. 土荆皮甲酸和乙酸抗早孕作用和毒性的比较 [J]. *中国药理学报*, 1988, 9(5): 445-448.
- [66] 王伟成, 陆荣发, 赵世兴, 等. 土荆皮甲酸的抗生育作用和毒性 [J]. *生殖与避孕*, 1989, 9(1): 34-37.
- [67] 王伟成, 顾芝萍, 顾克仁, 等. 土荆皮乙酸对妊娠大鼠子宫内层及肌层血流量的影响 [J]. *中国药理学报*, 1982, 3(3): 188-192.
- [68] 张燕林, 吕荣真, 颜阿林. 土荆皮乙酸抑制仓鼠卵子受精能力 [J]. *中国药理学报*, 1990, 11(1): 60-62.
- [69] Tan W F, Zhang X W, Li M H, *et al.* Pseudolarix acid B inhibits angiogenesis by antagonizing the vascular endothelial growth factor-mediated anti-apoptotic effect [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 499(3): 219-228.
- [70] Li M H, Miao Z H, Tan W F, *et al.* Pseudolaric acid B inhibits angiogenesis and reduces hypoxia-inducible factor 1 α by promoting proteasome-mediated degradation [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(24): 8266-8274.
- [71] Liu J, Guo W, Xu B, *et al.* Angiogenesis inhibition and cell cycle arrest induced by treatment with Pseudolarix acid B alone or combined with 5-fluorouracil [J]. *Acta Biochim Biophys Sin: Shanghai*, 2012, 44(6): 490-502.
- [72] Miao Z H, Feng J M, Ding J. Newly discovered angiogenesis inhibitors and their mechanisms of action [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(9): 1103-1111.
- [73] Ding J, Zhen Y S, Tong Y G, *et al.* Novel anti-angiogenic agents developing in China [J]. *Gan to Kagaku Ryoho*, 2002, 29(1): 59-66.
- [74] Li T, Wong V K, Yi X Q, *et al.* Pseudolaric acid B suppresses T lymphocyte activation through inhibition of NF-kappaB signaling pathway and p38 phosphorylation [J]. *J Cell Biochem*, 2009, 108(1): 87-95.
- [75] Wei N, Li T, Chen H, *et al.* The immunosuppressive activity of pseudolaric acid B on T lymphocytes *in vitro* [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(7): 980-985.
- [76] Liu M L, Sun D, Li T, *et al.* A systematic review of the immune-regulating and anticancer activities of pseudolaric acid B [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 394.
- [77] Yang Z, Liu M, Wang W, *et al.* Pseudolaric acid B attenuates atopic dermatitis-like skin lesions by inhibiting interleukin-17-induced inflammation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7918.
- [78] 李玉秀, 李覃, 姬文婕, 等. 土荆皮乙酸对脂多糖诱导的 RAW_{264.7} 巨噬细胞炎症反应及 M1 表型偏移的抑制作用 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(5): 625-629.
- [79] 许正生, 李华. 土荆皮对家兔胆囊硬化作用的初步观察 [J]. *江苏临床医学杂志*, 1997, 1(5): 381.
- [80] Wong V K, Chiu P, Chung S S, *et al.* Pseudolaric acid B, a novel microtubule-destabilizing agent that circumvents multidrug resistance phenotype and exhibits antitumor activity *in vivo* [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(16): 6002-6011.
- [81] Sarkar T, Nguyen T L, Su Z W, *et al.* Interaction of pseudolaric acid B with the colchicine site of tubulin [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84(4): 444-450.
- [82] Tong Y G, Zhang X W, Geng M Y, *et al.* Pseudolarix acid B, a new tubulin-binding agent, inhibits angiogenesis by interacting with a novel binding site on tubulin [J]. *Mol Pharmacol*, 2006, 69(4): 1226-1233.
- [83] 葛立新. 土槿皮乙酸逆转胃癌 SG07901/ADR 细胞耐药的作用机制 [D]. 辽宁: 中国医科大学, 2017.
- [84] Cao B, Jiang M C, Lei Z Y, *et al.* Effects of PLAB on apoptosis and Smad signal pathway of hypertrophic scar fibroblasts [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2008, 10(2): 147-157.
- [85] Yu J H, Wang Z Y, Ren P Y, *et al.* Pseudolaric acid B inhibits the secretion of hepatitis B virus [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(1): 519-525.
- [86] 回晶, 李其久, 孟宪焘. 土槿皮多糖的体外抗氧化作用研究 [J]. *辽宁大学学报: 自然科学版*, 2008, 35(2): 155-157.
- [87] Luo Y, Pan J, Pan Y, *et al.* Evaluation of the protective effects of Chinese herbs against biomolecule damage induced by peroxynitrite [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2010, 74(7): 1350-1354.