鸦胆子中苦木素类化学成分及其药理作用研究进展

邬 琪，孙 薇#，王力玄，刘 晴，周小平，王 艳*

吉林大学药学院，吉林 长春 130021

摘 要：鸦胆子为苦木科鸦胆子属植物鸦胆子 *Brucea javanica* 的干燥成熟果实，具有截疟、止痢、治疗赘疣及清热解毒等功效。鸦胆子化学成分丰富，其中含量最高的成分为苦木素类化合物，其具有多种药理作用，如抗肿瘤、抗炎、抗医学原虫、抗人乳头瘤病毒（human papilloma virus，HPV）、分解脂肪、治疗帕金森病及脊髓性肌萎缩等。对鸦胆子中的苦木素类化学成分及其药理作用的研究进展进行综述，为鸦胆子的深入研究提供参考和依据。

关键词：鸦胆子；苦木素；三萜内酯；抗肿瘤；抗炎；抗疟

中图分类号：R284.1 **文献标志码：**A **文章编号：**0253 - 2670(2021)20 - 6431 -11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.20.034

Research progress on chemical composition and pharmacological activities of quassinoids from *Bruceae Fructus*

WU Qi, SUN Wei, WANG Li-xuan, LIU Qing, ZHOU Xiao-ping, WANG Yan

School of Pharmaceutical Sciences, Jilin University, Changchun 130021, China

Abstract: Yadanzi (*Bruceae Fructus*) is the dried ripe fruit of *Brucea javanica*. It has the efficacy of preventing malaria, stoppingdysentery and treating verruca, clearing heat and removing toxin from the body and so on. *Bruceae Fructus* is rich in chemical composition, quassinoids have the highest content , which have a variety of pharmacological effects, such as anti-tumor, anti-inflammation, anti-malarial, anti-amoeba, anti-HPV, lipolysis and treatment of Parkinson's disease and spinal muscular atrophy. In this paper, the chemical composition and their pharmacological activities of quassinoids in *Bruceae Fructus* were reviewed to provide the reference and basis for further study of *Bruceae Fructus*.

Key words: *Brucea javanica* (L.) Merr.; quassinoids; triterpene lactone; anti-tumor; anti-inflammation; anti-malarial

鸦胆子 *Bruceae Fructus* 又称老鸦胆、鸦蛋子、苦参子等，为苦木科（Simaroubaceae）鸦胆子属 *Brucea* J. F. Mill. 植物鸦胆子 *Brucea javanica* (L.) Merr.的干燥成熟果实，主要产于广东、广西、福建、台湾等地[1]。鸦胆子果实成熟后采收晒干，除去果壳和杂质后方可入药，具有截疟、止痢、清热解毒、治疗赘疣等功效[2]。

目前，对鸦胆子的应用主要是提取鸦胆子油，将其制备成乳剂或软胶囊，广泛应用在各种癌症的辅助治疗方面。苦木素类化合物是鸦胆子中含量最高且活性最好的成分，特别是抗肿瘤作用和抗疟作用，代表化合物有 bruceine D、brusatol 和 bruceantin 等，而鸦胆子中的其他化学成分，如苯丙素类、黄酮类、三萜类、甾体类、生物碱类、脂肪酸类和酚酸类等的药理作用鲜有报道。因此，本文仅综述了鸦胆子中的苦木素类化学成分，并对其药理作用进行了归纳。

1 苦木素类化学成分

苦木素类化合物大多由 3 个六元环（A、B、C 环）和 1 个内酯环（D 环）构成（图 1），在 C 环的 C_8 与 C_{13} 位之间多有 C_8-CH_2-O-C_{13} 桥连接，且常在

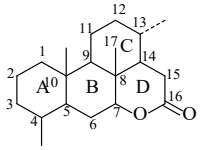

图 1 鸦胆子中苦木素类化合物母核

Fig. 1 Nuclear parent of quassinoids from *Bruceae Fructus*

收稿日期：2021-04-12

基金项目：吉林省卫生健康科技能力提升项目（2021JC040）

作者简介：邬 琪（1998—），女，吉林大学 2020 届本科毕业生。Tel: 13843278983 E-mail: 1020320830@qq.com

***通信作者：**王 艳（1979—），女，高级工程师，主要从事天然药物化学和药剂学的研究。E-mail: shenmary@163.com

#共同第一作者：孙 薇，女，副教授，主要从事天然产物的结构改造和活性小分子化合物的设计与合成。Tel: 13504310363 E-mail: wsun@jlu.edu.cn

C_2 或 C_3 位成苷，具有较高的生物学活性，是鸦胆子中研究最多的成分。现已从鸦胆子中分离出近百种苦木素类化合物。

1.1　Bruceines 类化合物

Bruceines 又称鸦胆子苦素、鸦胆因，这类化合物具有较好的药理作用，其代表化合物 bruceine D（**1**）[3]具有显著的抗肿瘤作用，与其结构类似的 bruceines 类化合物还有 bruceine H（**2**）[4]，bruceine E、F（**3**、**4**）[3-4]，bruceine M（**5**）[5]，bruceine K、L（**6**、**7**）[6]，bruceine J（**8**），bruceine A（**9**）[7]，bruceine B、C（**10**、**11**）[8]和 bruceine I（**12**）[9]。其中，化合物 **6** 结构较特殊，与其他苦木素具有的 C_8-CH_2-O-C_{13} 桥不同，其-CH_2-O-键连接在 C_8 和 C_{12} 位之间。

化合物 brusatol（**13**）[10]、bruceantarin（**14**）、bruceantin（**15**）、bruceantinol（**16**）[11]、desmethyl-brusatol（**17**）[12]和 bruceantinol B（**18**）[7]结构相似，仅 C_{13} 位和 C_{15} 位侧链不同。其中化合物 **14** 在 C_{15} 上具有苯甲酸酯结构。化合物 **13**～**16** 具有较好的药理作用，包括抗肿瘤、抗炎、抗医学原虫等，但化合物 **17** 和 **18** 几乎没有研究。化合物 **1**～**18** 的结构见图 2。

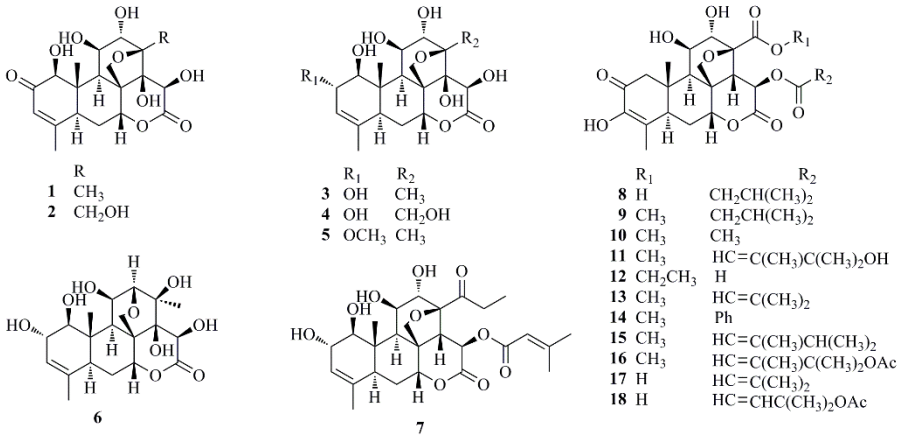

图 2　鸦胆子中 bruceines 类苦木素类化合物的结构

Fig. 2　Chemical structures of bruceines of quassinoids from *Bruceae Fructus*

1.2　Yadanziolides 类化合物

Yadanziolides 类化合物中 yadanziolide A（**19**）和 yadanziolide C（**20**）[13]具有较好的药理作用，在抗肿瘤、抗炎、抗医学原虫中均有涉及。Yadanziolides 类化合物还有 yadanziolide B（**21**）[13]、yadanziolide D（**22**）[14]、yadanziolide W（**23**）[15]、yadanziolide X～Z（**24**～**26**）[16]、yadanziolide S（**27**）[17]和 yadanziolide Q（**28**）[16]。其中，化合物 **22** 结构较特殊，其 A 环和 B 环均为五元环，A 环为内酯环，且未和 B 环稠合在一起。化合物 **24** 和 **25** 的结构也比较特殊，其 C_7 和 C_{14} 位间未形成内酯环（D 环），而在 C_{12} 和 C_{16} 位间形成内酯环，具有 1,2-seco-1-nor-6(5→10)abeo-picrasane 骨架，二者的主要区别在于化合物 **24** 的 A 环为五元环，而化合物 **25** 的 A 环为六元环。其中化合物 **27** 在 C_8 与 C_{13} 位间不具有 C_8-CH_2-O-C_{13} 桥。化合物 **19**～**28** 的结构见图 3。

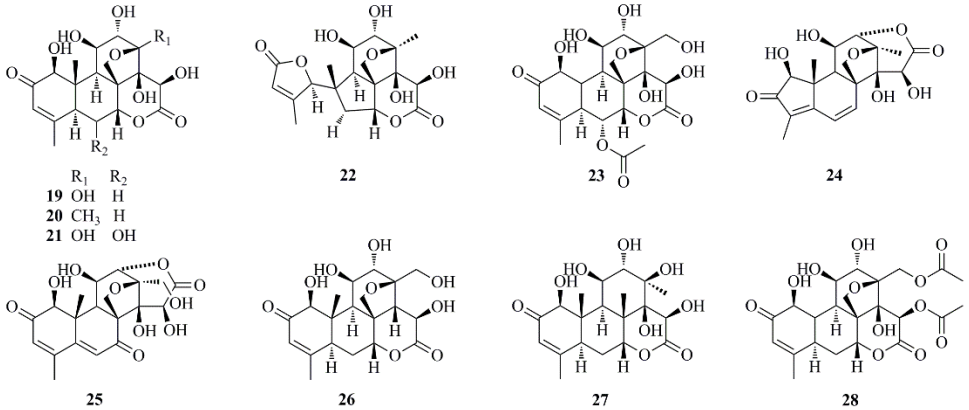

图 3　鸦胆子中 yadanziolides 类苦木素类化合物的结构

Fig. 3　Chemical structures of yadanziolides of quassinoids from *Bruceae Fructus*

1.3 Javanicolides 类化合物

Javanicolides 类化合物中的 javanicolide H（**29**）[18]和 javanicolide E（**30**）[19]具有抗肿瘤作用。此类化合物还包括 javanicolide F（**31**）[19]，javanicolide A、B（**32**、**33**）[20]和 javanicolide C、D（**34**、**35**）[21]。其中化合物 **32** 的结构比较独特，其 C_{12} 和 C_{16} 位之间的桥环内酯结构与化合物 **24**、**25** 相似；A 环和 B 环结构与化合物 **22** 相似，即 A 环为内酯环且未和 B 环稠合。化合物 **33** 是苦木素类中唯一的 C_{17} 位上连有羟基的苦木素。化合物 **34** 是唯一的 A 环上连有 2 个羟基的苦木素。化合物 **29**～**35** 的结构见图 4。

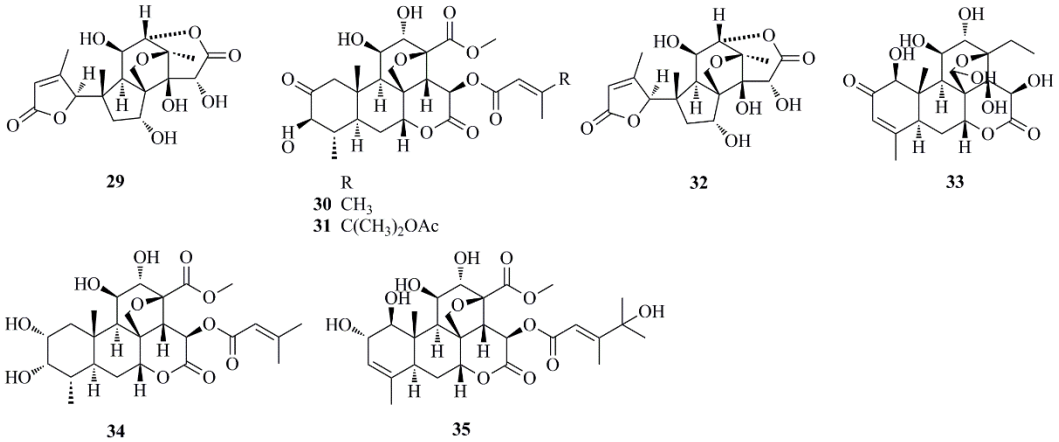

图 4 鸦胆子中 javanicolides 类苦木素类化合物的结构

Fig. 4 Chemical structures of javanicolides of quassinoids from *Bruceae Fructus*

1.4 鸦胆子酮酸类化合物

鸦胆子酮酸是 A 环氧化开环的苦木素类化合物，包括 bruceaketolic acid（**36**）[3]、bruceanic acid E（**37**）、bruceanic acid F（**38**）、bruceanic acid C（**39**）、bruceanic acid E methyl ester（**40**）、javanic acid A（**41**）和 javanic acid B（**42**）[18]。化合物 brujavanol A、C、D（**43**～**45**）被 Chumkaew 等[22-24]首次分离得到，同时还得到了苦木素类化合物中唯一的 C_5 位上有取代基（羟基）的 5α,14β,15β-trihydroxy-klaineanone（**46**）。从结构上看，化合物 **43**～**46** 与传统的苦木素类化合物相比，在 C_8 与 C_{13} 位之间不具有 C_8-CH_2-O-C_{13} 桥。化合物 **36**～**46** 的结构见图 5。

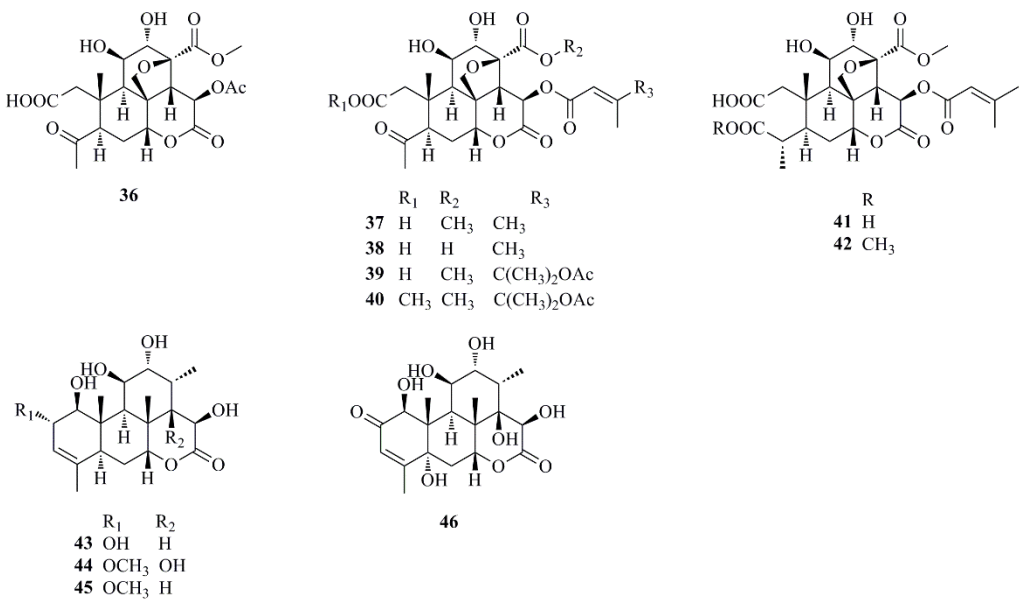

图 5 鸦胆子中酮酸类苦木素类化合物的结构

Fig. 5 Chemical structures of bruceanic acids of quassinoids from *Bruceae Fructus*

1.5 苦木素苷类化合物

苦木素苷类包括 bruceosides、yadanziosides、javanicosides 和其他苷类，其糖苷键连在 C_2 或 C_3 位上，药理作用研究较少。

Bruceosides 包括 bruceoside C（**47**）、bruceoside B（**48**）、bruceoside A（**49**）[25]和 bruceoside D～F（**50**～**52**）[26]。化合物 **47**、**48** 的糖苷键连在 C_3 位上，而化合物 **49**～**52** 的糖苷键连在 C_2 位上。其中，化合物 **47** 与化合物 **23** 结构相似，均在 C_6 位上连有酯的结构。结构见图 6。

Yadanziosides 包括 yadanzioside B、D、E、H、A、C、G（**53**～**59**）[27]，yadanzioside F、J（**60**、**61**）[13]，yadanzioside O、M、N、K（**62**～**65**）[28]，yadanzioside I、L（**66**、**67**）[13]和 yadanzioside P（**68**）[29]。其中，化合物 **63** 的 C_{15} 侧链与化合物 **14** 一样，也具有苯甲酸酯结构，化合物 **14** 和化合物 **63** 是目前发现的仅有的 2 个在 C_{15} 位侧链酯结构中具有苯环的化合物。化合物 **64** A 环上的羰基位于 C_1 位上，而其他苦木素 A 环上的羰基一般位于 C_2 或 C_3 位上。结构见图 7。

Javanicosides 包括 javanicoside A、B（**69**、**70**）[20]，javanicoside C～F（**71**～**74**）[21]和 javanicoside G、H（**75**、**76**）[30]，目前几乎未见有关此类化合物药理作用的研究报道。结构见图 8。

此外，苦木素苷类化合物还包括 bruceantinoside A（**77**）[21]、desmethyl-bruceantinoside A（**78**）、butyl ester of bruceoside D（**79**）[12]、bruceine E 2-β-*D*-glucoside（**80**）[31]、yadanzigan（**81**）[17]和 20-hydroxy-yadanzigan（**82**）等[4]。化合物 **77**～**82** 的结构见图 9。

1.6 其他化合物

除上述化合物外，鸦胆子中还分离得到了一些其他苦木素类化合物，如 quassin A（**83**）[18]，其 D

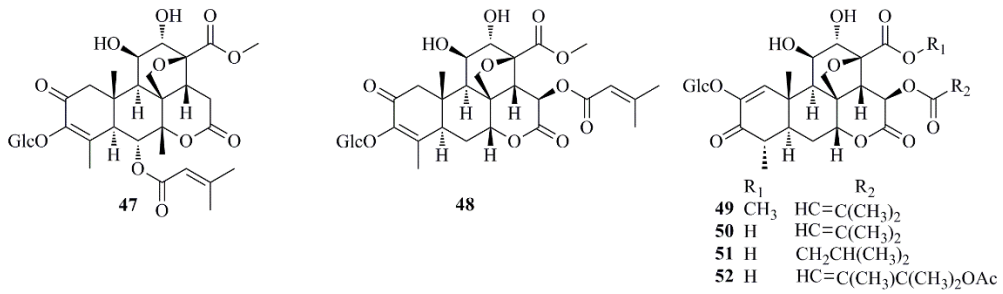

图 6 鸦胆子中 **bruceosides** 类苦木素苷类化合物的结构

Fig. 6 Chemical structures of bruceosides of quassinoids glucosides from *Bruceae Fructus*

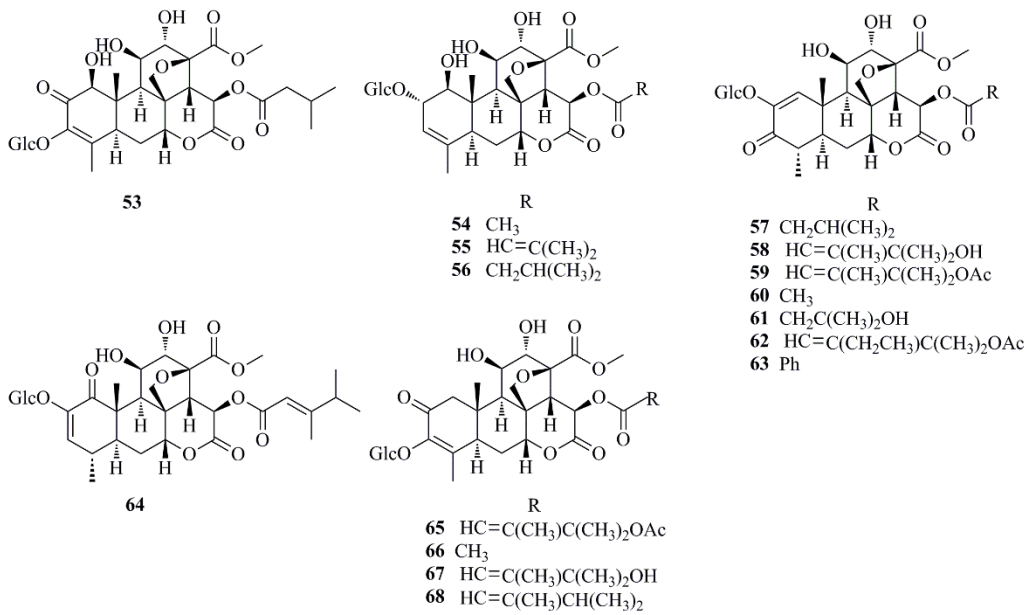

图 7 鸦胆子中 **yadanziosides** 类苦木素苷类化合物的结构

Fig. 7 Chemical structures of yadanziosides of quassinoids glucosides from *Bruceae Fructus*

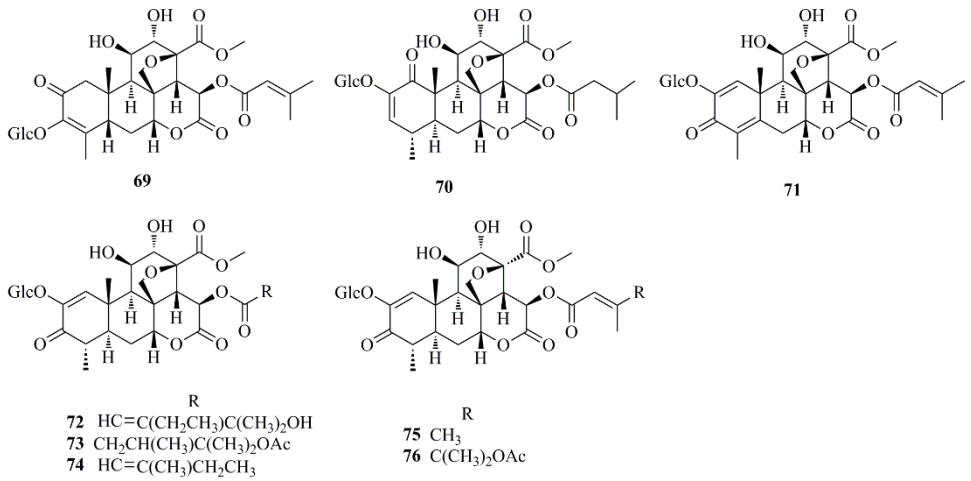

图 8 鸦胆子中 javanicosides 类苦木素苷类化合物的结构

Fig. 8 Chemical structures of javanicosides of quassinoids glucosides from *Bruceae Fructus*

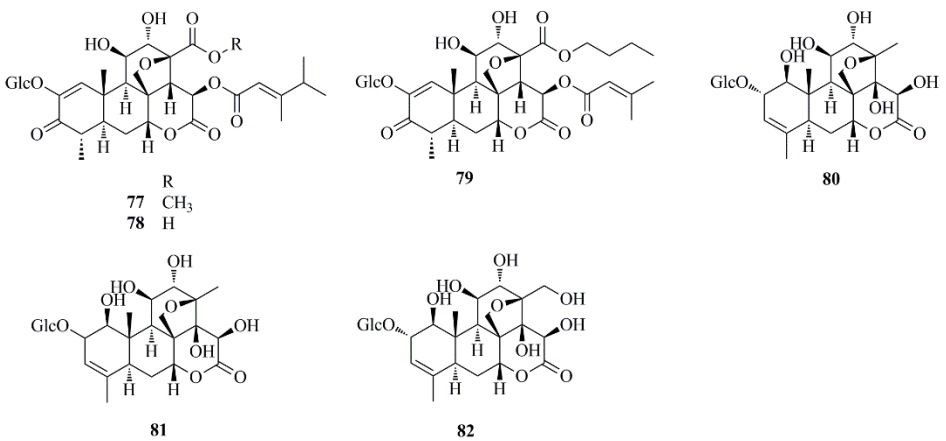

图 9 鸦胆子中其他苦木素苷类化合物的结构

Fig. 9 Chemical structures of other quassinoids glucosides from *Bruceae Fructus*

环（内酯环）开环变为酸。Bruceene A（**84**）[32]和 bruceene（**85**）[33]为苦木素类中仅有的 2 个 C_4 位上连有=CH_2 结构的化合物，二者结构相似，区别在于前者 C_{13} 位取代基为甲基，而后者为羟甲基。化合物 javanicin（**86**）[34]A 环开环，变为酸和 1 个与 B 环、C 环稠合的内酯环。2020 年，Su 等[35]得到 2 个结构新颖的新化合物 quassilactone A、B（**87**、**88**），其 D 环开环，而 A 环变为内酯环，C_4 和 C_7 之间连有氧，且二者结构十分接近，quassilactone A（**87**）仅在 C_{15} 位侧链上比 quassilactone B（**88**）多 1 个碳碳双键。

此外，苦木素类化合物还有 dehydrobrusatol（**89**）、dehydrobruceantinol（**90**）[27]、dehydrobruceine A（**91**）、dehydrobruceine B（**92**）[11]、dehydrobruceine C（**93**）[8]、dihydrobruceine A（**94**）、bruceolide（**95**）[11]和 aglycone of yadanzioside D（**96**）[21]。化合物 **83**～**96** 的结构见图 10。

2 药理作用

2.1 抗肿瘤

在众多苦木素类化学成分中，bruceine D（**1**）是抗肿瘤作用研究最多的化合物，它能通过多种作用机制抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭，诱导其凋亡和自噬，且对多种肿瘤细胞有效。Bruceine D 对非小细胞肺癌 A549 细胞、人骨髓瘤 NCI-H292 细胞和人大细胞肺癌 H460 细胞均具有一定的抑制作用[36-38]；Fan 等[37]发现，bruceine D 可诱导 A549 细胞和 NCI-H292d 细胞自噬体和自体溶酶体聚集，从而促进其自噬通量。Lau 等[39]发现，bruceine D 可通过激活 p38-丝裂原活化蛋白激酶信号通路，改变多种凋亡相关蛋白表达，诱导胰腺癌 PANC-1 细胞凋亡。Bruceine D 对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞也具有较好的抑制作用[40-42]，张贺等[40]发现，bruceine D

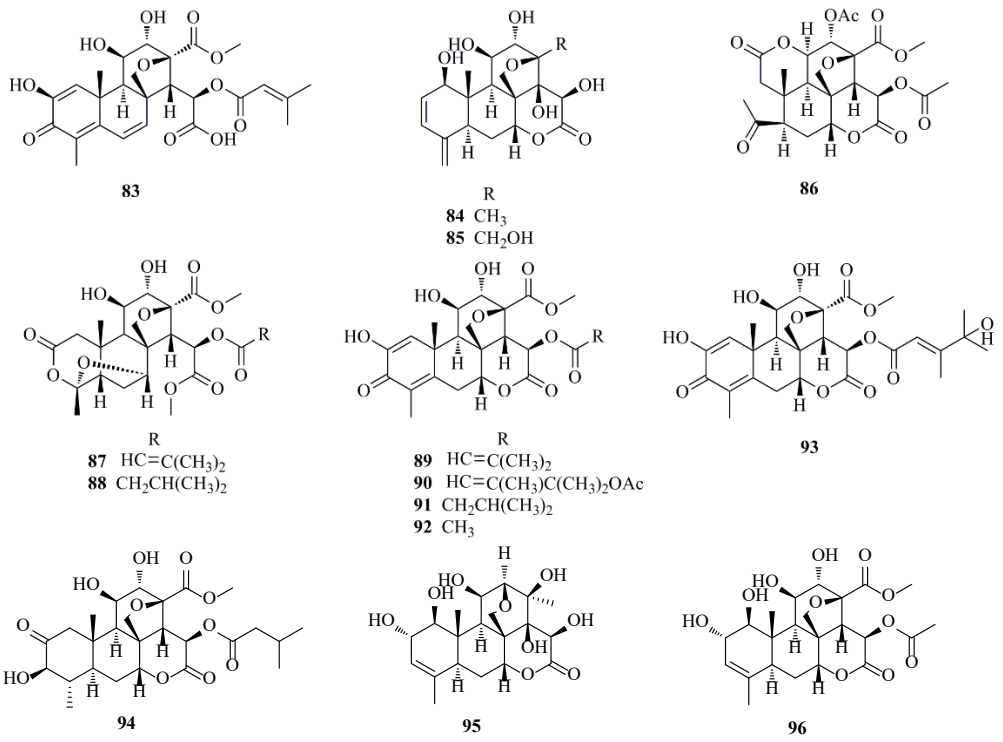

图 10　鸦胆子中其他苦木素类化合物的化学结构

Fig. 10　Chemical structures of other quassinoids from *Bruceae Fructus*

可将其细胞周期阻滞在 G_0/G_1 期；王雨等[41]发现 bruceine D 可抑制磷脂酰肌醇-3-羟激酶/蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt）信号通路，抑制有氧糖酵解过程，从而降低其能量供应；Luo 等[42]还发现 bruceine D 可通过逆转上皮-间质转化过程降低其迁移和侵袭能力。王文龙等[43]通过从多个数据库中采集数据发现，*DAP3* 基因在多种肿瘤，包括乳腺癌中存在高表达迹象，并证实了 bruceine D 对乳腺癌 MCF7 细胞 *DAP3* 基因的下调作用。Bruceine D 还可抑制多种肝癌细胞的生长，包括 MIHA、PLC、HepG2、Hep3B、Huh7、MIHA 和 Bel-7404 细胞，其作用机制之一可能为抑制 *miR-95* 基因的表达；同时裸鼠体内实验也证实了 bruceine D 对 Hep3B 细胞的抑制作用，且无明显毒性[44]。此外 bruceine D 还可通过抑制 Notch 和 Wnt 信号通路抑制肝癌细胞生长[45]。除上述机制外，bruceine D 还能通过抑制信号转导及转录激活因子 3（signal transducers and activators of transcription，STAT3）抑制骨肉瘤细胞的增殖和迁移，诱导细胞周期阻滞及凋亡，并可通过该途径抑制骨肉瘤干细胞，其活性显著且无副作用[46]。此外，bruceine D 对慢性粒细胞白血病 K562 细胞也具有一定的抑制作用[47]。

核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor-E2 related factor 2，Nrf2）是协助细胞抵抗氧化应激的重要转录因子，在肿瘤细胞中能够促进肿瘤的生长与形成，降低肿瘤细胞对化疗的敏感性，从而诱导化疗耐药[48]。研究发现许多肿瘤细胞中存在 Nrf2 的表达，近年来对 Nrf2 抑制剂的研究呈指数增长趋势，而 brusatol（**13**）是目前已知最强的 Nrf2 抑制剂[49]。Sun 等[50]发现，brusatol 可通过该途径使 A549 细胞对电离辐射的敏感性增强，说明 brusatol 可与放疗联用，增强放疗对肿瘤细胞的杀伤作用。王敏等[51]的研究表明，brusatol 可通过下调 Nrf2 和 Notch1 蛋白的表达发挥对 A549 和 H460 细胞的抑制作用，其半数抑制浓度（median inhibitory concentration，IC_{50}）分别为 0.70、0.47 μmol/L。陈果等[52]发现 brusatol 可下调 A549 细胞转移相关蛋白的表达水平，显著抑制其迁移能力。由此可见，brusatol 有望作为 Nrf2 抑制剂和细胞转移抑制剂在癌症治疗中发挥重要作用。Brusatol 还可通过抑制 Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）信号通路抑制鼻咽癌细胞 CNE-1、CNE-2、5-8F 和 6-10B 的增殖，并促进其凋亡，MTT 检测结果显示，其 IC_{50} 值在 22.69～244.20 nmol/L[53]。此外，brusatol 还可显著抑制结直肠癌 HCT116 和 HT29 细胞[54]，前列腺癌 DU145 和 PC3 细胞[55]，黑

色素瘤 A375 细胞[56]，胰腺癌 MIA PaCa-2、AsPC-1、PANC-1、SW1990 细胞，特别是对 MIA PaCa-2 细胞的抑制，其 IC_{50} 值为 0.007 μmol/L[57]。贺今等[58]通过体内实验表明，brusatol 可改善苯致急性髓细胞白血病小鼠的 T 淋巴细胞免疫功能，并诱导细胞凋亡。

鸦胆子中还存在许多具有抗肿瘤作用的化合物，如 bruceantin（**15**），可显著抑制多发性骨髓瘤干细胞的生长和迁移，同时对肿瘤血管生成具有抑制作用，其机制之一可能为抑制 Notch 信号通路[59]。Bruceantin 还可抑制胰腺癌 MIA PaCa-2、AsPC-1、PANC-1 和 SW1990 细胞，对上述细胞也有较好抑制作用的还包括化合物 bruceine A（**9**）、bruceine B（**10**）、bruceantinol（**16**）和 yadanziolide C（**20**），特别是 bruceantinol 对后 3 种细胞的抑制作用的 IC_{50} 值均小于阳性对照药喜树碱。此外，bruceantinol、bruceine A、brusatol 和 bruceantarin（**14**）可显著抑制乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞[32]。其中的 bruceine A 还可抑制非小细胞肺癌 H460、H1299、H1355 和 A549 细胞[60-61]及乳腺癌 T47D 细胞[62]。刘俊宏[18]发现 bruceine L（**7**）可显著抑制肝癌 HepG2 细胞和卵巢癌 SKVO3 细胞，其 IC_{50} 值均小于 0.1 μmol/L。Huang 等[63]发现 dehydrobruceine B（**92**）与顺铂联用对诱导 A549 细胞凋亡具有协同作用，且能够降低多药耐药相关蛋白的表达。另外，bruceine H（**2**）、bruceine E（**3**）、javanicolide H（**29**）、javanicolide E（**30**）和 dehydrobrusatol（**89**）对 HCT-8、HepG 2、BGC-823、A549 和 SKVO3 细胞均具有较好的抑制作用，其 IC_{50} 值在 0.12～9.30 μmol/L[64]。化合物 yadanzioside P（**40**）还被证实具有抗白血病活性[29]。

2.2 抗炎

鸦胆子中许多苦木素类化学成分具有抗炎作用，如化合物 bruceine E（**3**）、bruceine B（**9**）、bruceine C（**11**）、bruceantinol（**16**）和 dehydrobruceine C（**93**）可抑制一氧化氮（nitric oxide，NO）生成，从而抑制炎症反应，其中 bruceine C 和 bruceantinol 的抑制作用更加显著[8,64]。Zhan 等[65]发现，bruceine D（**1**）、bruceine E（**3**）、bruceine F（**4**）、yadanziolide A（**19**）、yadanzigan（**81**）和 20-hydroxy-yadanzigan（**82**）具有显著的抗补体活性，对经典途径和旁路途径均有显著的抑制作用。其中 yadanzigan 可抑制核转录因子-κB（nuclear transcription factor-κB，NF-κB）信号通路，显著降低各种促炎因子的水平[4]。Zhou 等[66]发现，brusatol（**13**）可抑制 NF-κB p65 在细胞核内积累，降低多种促炎因子水平，同时提高 *Nrf2* 基因的表达，从而使过氧化氢酶、超氧化物岐化酶和谷胱甘肽水平提高，减轻氧化应激。此外还通过大鼠体内实验测试了 brusatol 对结肠炎的治疗作用，结果显示 brusatol 可明显改善结肠缩短及结肠组织坏死，结肠损伤程度明显降低[66]。

2.3 抗医学原虫

苦木素类化学成分的抗医学原虫作用主要包括抗恶性疟原虫和抗阿米巴原虫，其作用效果非常显著，但目前对其作用机制的研究较少。

Bruceantin（**15**）是苦木素中抗恶性疟原虫作用最强且研究最多的化合物。O'neill 等[67]通过测试 bruceantin 及化合物 bruceine A～D（**9**～**11**，**1**）、brusatol（**13**）、bruceantinol（**16**）、yadanziolide A（**19**）和 dehydrobruceine A（**91**）对恶性疟原虫摄取 ^{3}H-次黄嘌呤的抑制作用，证实了上述化合物具有对恶性疟原虫核酸和蛋白质合成的抑制作用，其中 bruceantin 活性最强，其 IC_{50} 值可达到 0.000 8 μg/mL，其他化合物的 IC_{50} 值在 0.002～0.046 μg/mL。Lee 等[10]发现，brusatol（**13**）能抑制有氯喹抗性的恶性疟原虫，其半数有效量（median effective dose，ED_{50}）为 7.58 ng/mL；同时发现苦木素类化合物的 C_{15} 位取代基的存在特别是刚性结构，可增强抗疟作用，且 C_{23} 位引入刚性烷基也可增强抗疟作用。化合物 brujavanols C、D（**44**、**45**）对恶性疟原虫也有一定的抑制作用[23-24]。

化合物 bruceantin（**15**）和 bruceine A～D（**9**～**11**、**1**）具有很好的抗阿米巴原虫作用，其 IC_{50} 值在 0.019～0.386 μg/mL，yadanzioside F（**60**）也有一定的抗阿米巴作用。

通过对比上述化合物对两种医学原虫的抑制作用，可以发现二者具有相同的趋势，这表明苦木素类化学成分对二者可能有相同或相似的作用机制[68]。

2.4 其他

除抗肿瘤、抗炎和抗医学原虫外，鸦胆子中的苦木素类化学成分还具有抗人乳头瘤病毒（human papilloma virus，HPV）、抗帕金森、治疗脊髓性肌萎缩及分解脂肪的药理作用。

宫颈癌与高危型 HPV 病毒持续感染密切相关，体外研究表明，bruceine D（**1**）可通过降低 HPV16 病毒 E6、E7 基因的表达抑制其复制，抑制人宫颈

鳞状上皮永生化细胞 Ect1/E6E7（HPV16 感染模型）的增殖，并促进其凋亡，从而抑制病毒持续感染[69]。

Yang 等[70]通过小鼠体内实验发现，bruceine D（**1**）还具有抗帕金森作用，可明显改善帕金森小鼠的运动功能，且通过激活 Nrf2 信号通路而发挥作用，具体表现为抑制 NF-κB 的激活、抑制神经炎症反应以及改善 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶攻击的抗氧化系统，且无副作用。

Baek 等[71]通过小鼠体内实验发现 bruceine D（**1**）、brusatol（**13**）、bruceantinol（**16**）和 yadanziolide C（**20**）对脊髓性肌萎缩具有显著治疗作用，特别是对肌肉功能的改善。其中活性最强的化合物为 bruceine D，可使小鼠翻正反射明显改善，存活时间延长 2～3 d，运动神经元生存蛋白（survival of motor neurons protein，SMN）水平提高约 3.5 倍，其机制为通过调节关键因子异质性胞核核糖核蛋白 A1 的表达，纠正或部分纠正 SMN2 剪接缺陷。

Lahrita 等[72]发现 bruceine A～C（**9**～**11**）、brusatol（**13**）和 bruceantinol（**16**）对 3T3-L1 脂肪细胞有显著的分解作用，其中 bruceantinol 的活性最强。研究同时发现，酰基侧链的长度可能对分解脂肪的活性有重要影响。

3 结语与展望

鸦胆子中含有丰富的苦木素类化学成分。研究发现，提取鸦胆子油后的药渣中仍含有许多活性化合物，主要为苦木素类化合物，这表明鸦胆子的价值未得到充分利用[4,16,73-74]。目前对苦木素类化合物的研究主要集中在 bruceine D（**1**）和 brusatol（**13**）上，仍有许多化合物的药理作用有待深入研究，药理作用机制有待阐明。药动学研究表明，bruceoside A（**49**）在体内可转化为抗肿瘤作用显著的 brusatol（**13**），这表明一些活性较弱的苦木素类化合物也可能具有深入研究和应用的价值[75]。同时，苦木素类化学成分在抗肿瘤转移及耐药逆转方面也具有较大的应用前景。因此，鸦胆子中的苦木素类化合物具有一定的研究价值和研究前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志（第 43 卷）[M]. 北京: 科学出版社, 1997: 10

[2] 中国药典 [S]. 一部. 2015.

[3] 林隆泽, 张金生, 陈仲良, 等. 鸦胆子化学成分的研究 I. 鸦胆子酮酸等五个苦木素的分离和鉴定 [J]. 化学学报, 1982, 40(1): 73-78.

[4] 赵廷. 鸦胆子化学成分及药理活性研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.

[5] Su Z W, Hao J, Xu Z F, *et al*. A new quassinoid from fruits of *Brucea javanica* [J]. *Nat Prod Res*, 2013, 27(21): 2016-2021.

[6] Zhao M, Lau S T, Zhang X Q, *et al*. Bruceines K and L from the ripe fruits of *Brucea javanica* [J]. *Helvetica Chimica Acta*, 2011, 94(11): 2099-2105.

[7] Subeki, Matsuura H, Takahashi K, *et al*. Screening of Indonesian medicinal plant extracts for antibabesial activity and isolation of new quassinoids from *Brucea javanica* [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(10): 1654-1657.

[8] Li J, Zheng D Y, Sun Y K, *et al*. Dehydrobruceine C, A new quassinoid from the seeds of *Brucea javanica* [J]. *Lett Org Chem*, 2017, 14(5): 368-371.

[9] Yu Y N, Li X. Studies on the chemical constituents of *Brucea javanica* (L.) Merr [J]. *Acta Pharm Sin*, 1990, 25(5): 382-386.

[10] Lee K H, Tani S, Imakura Y. Antimalarial agents, 4. Synthesis of a brusatol analog and biological activity of brusatol-related compounds [J]. *J Nat Prod*, 1987, 50(5): 847-851.

[11] Phillipson J, Darwish F. Bruceolides from Fijian *Brucea javanica* [J]. *Planta Med*, 1981, 41(3): 209-220.

[12] Rahman S, Fukamiya N, Tokuda H, *et al*. Three new quassinoid derivatives and related compounds as antitumor promoters from *Brucea javanica* [J]. *Bull Chem Soc Jpn*, 1999, 72(4): 751-756.

[13] Yoshimura S, Sakaki T, Ishibashi M, *et al*. Constituents of seeds of *Brucea javanica*. Structures of new bitter principles, yadanziolides A, B, C, yadanziosides F, I, J, and L [J]. *Bull Chem Soc Jpn*, 1985, 58(9): 2673-2679.

[14] Yoshimura S, Ogawa K, Tsuyuki T, *et al*. Yandanziolide D, a new C19-quassinoid isolated from *Brucea javanica* (L.) MERR [J]. *Chem Pharm Bull*, 1988, 36(2): 841-844.

[15] 王群, 杨勇勋, 刘庆鑫, 等. 鸦胆子种子化学成分的研究 [J]. 中草药, 2015, 46(19): 2839-2842.

[16] 王群. 中药鸦胆子药渣的化学成分研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2016.

[17] Su B N, Chang L C, Park E J, *et al*. Bioactive constituents of the seeds of *Brucea javanica* [J]. *Planta Med*, 2002, 68(8): 730-733.

[18] 刘俊宏. 鸦胆子的化学成分及生物活性研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2012.

[19] Yan X H, Chen J, Di Y T, *et al*. Anti-tobacco mosaic virus

(TMV) quassinoids from *Brucea javanica* (L.) Merr [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(3): 1572-1577.

[20] Kim I H, Suzuki R, Hitotsuyanagi Y, *et al*. Three novel quassinoids, javanicolides A and B, and javanicoside A, from seeds of *Brucea javanica* [J]. *Tetrahedron*, 2003, 59(50): 9985-9989.

[21] Kim I H, Takashima S, Hitotsuyanagi Y, *et al*. New quassinoids, javanicolides C and D and javanicosides B, F, from seeds of *Brucea javanica* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(5): 863-868.

[22] Chumkaew P, Srisawat T. Antimalarial and cytotoxic quassinoids from the roots of *Brucea javanica* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2017, 19(3): 247-253.

[23] Chumkaew P, Pechwang J, Srisawat T. Two new antimalarial quassinoid derivatives from the stems of *Brucea javanica* [J]. *J Nat Med*, 2017, 71(3): 570-573.

[24] Chumkaew P, Phatthiya A, Werapun U, *et al*. A new quassinoid from *Brucea javanica* and its antiplasmodial and cytotoxic activities [J]. *Chem Nat Compd*, 2019, 55(3): 471-473.

[25] Fukamiya N, Okano M, Miyamoto M, *et al*. Antitumor agents, 127. Bruceoside C, a new cytotoxic quassinoid glucoside, and related compounds from *Brucea javanica* [J]. *J Nat Prod*, 1992, 55(4): 468-475.

[26] Ohnishi S, Fukamiya N, Okano M, *et al*. Bruceosides D, E, and F, three new cytotoxic quassinoid glucosides from *Brucea javanica* [J]. *J Nat Prod*, 1995, 58(7): 1032-1038.

[27] Sakaki T, Yoshimura S, Ishibashi M, *et al*. Structures of new quassinoid glycosides, yadanziosides A, B, C, D, E, G, H, and new quassinoids, dehydrobrusatol and dehydrobruceantinol from *Brucea javanica* (L.) MERR [J]. *Bull Chem Soc Jpn*, 1985, 58(9): 2680-2686.

[28] Sakaki T, Yoshimura S, Tsuyuki T, *et al*. Structures of yadanziosides K, M, N, and O, new quassinoid glycosides from *Brucea javanica* (L.) MERR [J]. *Bull Chem Soc Jpn*, 1986, 59(11): 3541-3546.

[29] Sakaki T, Yoshimura S, Tsuyuki T, *et al*. Yadanzioside P, a new antileukemic quassinoid glycoside from *Brucea javanica* (L.) Merr with the 3-*O*-(beta-*D*- glucopyranosyl) bruceantin structure [J]. *Chem Pharm Bull* (Tokyo), 1986, 34(10): 4447-4450.

[30] Kim I H, Hitotsuyanagi Y, Takeya K. Quassinoid xylosides, javanicosides G and H, from seeds of *Brucea javanica* [J]. *Heterocycles*, 2004, 63(3): 691-697.

[31] 张金生, 林隆泽, 陈仲良, 等. 鸦胆子化学成分的研究 II. 鸦胆子苦素 E-葡萄糖苷 [J]. 化学学报, 1983, 41(2): 149-152.

[32] Ye Q M, Bai L L, Hu S Z, *et al*. Isolation, chemotaxonomic significance and cytotoxic effects of quassinoids from *Brucea javanica* [J]. *Fitoterapia*, 2015, 105: 66-72.

[33] 张金生, 徐任生, 李育辉, 等. 鸦胆子化学成分的研究 III. 新苦木素: 鸦胆子苦烯的分离和结构 [J]. 化学学报, 1984, 42(7): 684-687.

[34] Lin L Z, Cordell G A, Ni C Z, *et al*. A quassinoid from *Brucea javanica* [J]. *Phytochemistry*, 1990, 29(8): 2720-2722.

[35] Su Z W, Ma Z H, Liu K, *et al*. Quassilactones A and B, structural characterization of a new class of norquassinoids from *Brucea javanica* [J]. *J Nat Med*, 2020, 74(3): 599-605.

[36] Xie J H, Lai Z Q, Zheng X H, *et al*. Apoptosis induced by bruceine D in human non-small-cell lung cancer cells involves mitochondrial ROS-mediated death signaling [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(6): 2015-2026.

[37] Fan J J, Ren D M, Wang J X, *et al*. Bruceine D induces lung cancer cell apoptosis and autophagy via the ROS/MAPK signaling pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 126.

[38] Tan B Q, Huang Y Y, Lan L H, *et al*. Bruceine D induces apoptosis in human non-small cell lung cancer cells through regulating JNK pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109089.

[39] Lau S T, Lin Z X, Liao Y H, *et al*. Brucein D induces apoptosis in pancreatic adenocarcinoma cell line PANC-1 through the activation of p38-mitogen activated protein kinase [J]. *Cancer Lett*, 2009, 281(1): 42-52.

[40] 张贺, 姜大庆. 鸦胆子素 D 对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖与凋亡及细胞周期的影响 [J]. 陕西中医, 2019, 40(11): 1495-1497.

[41] 王雨, 罗璨, 吉兆宁. 鸦胆子苦素 D 通过 PI3K/Akt 信号通路抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的能量代谢研究 [J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(5): 561-565.

[42] Luo C, Wang Y, Wei C, *et al*. The anti-migration and anti-invasion effects of bruceine D in human triple-negative breast cancer MDA-MB-231 cells [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(1): 273-279.

[43] 王文龙, 孔庆志, 卢宏达, 等. 基于多种生物信息学数据库探究 DAP3 基因在乳腺癌中的表达意义及鸦胆子苦素 D 的干预研究 [J]. 康复学报, 2019, 29(2): 37-43.

[44] Xiao Z G, Ching Chow S, Chi H L, *et al*. Role of microRNA-95 in the anticancer activity of brucein D in

hepatocellular carcinoma [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 728: 141-150.

[45] Cheng Z, Yuan X, Qu Y, *et al*. Bruceine D inhibits hepatocellular carcinoma growth by targeting β-catenin/jagged1 pathways [J]. *Cancer Lett*, 2017, 403: 195-205.

[46] Wang S, Hu H, Zhong B, *et al*. Bruceine D inhibits tumor growth and stem cell-like traits of osteosarcoma through inhibition of STAT3 signaling pathway [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(17): 7345-7358.

[47] Zhang J Y, Lin M T, Tung H Y, *et al*. Bruceine D induces apoptosis in human chronic myeloid leukemia K562 cells via mitochondrial pathway [J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(4): 819-826.

[48] 苏昌亮, 张庆华, 黄磊. Nrf2 在促进肿瘤生长及化学治疗耐药中的作用 [J]. 医药导报, 2015, 34(3): 354-357.

[49] Zhang D D, Chapman E. The role of natural products in revealing NRF_2 function [J]. *Nat Prod Rep*, 2020, 37(6): 797-826.

[50] Sun X H, Wang Q, Wang Y, *et al*. Brusatol enhances the radiosensitivity of A549 cells by promoting ROS production and enhancing DNA damage [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7): 997.

[51] 王敏, 刘其礼, 许帅, 等. 鸦胆子苦醇对非小细胞肺癌 Nrf2-Notch1 信号轴的影响机制研究 [J]. 中国医药导报, 2018, 15(19): 16-19.

[52] 陈果, 李蔚, 李小惠. 鸦胆子苦醇抑制人非小细胞肺癌 A549 细胞转移的机制 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(16): 3897-3899.

[53] Guo S, Zhang J, Wei C, *et al*. Anticancer effects of brusatol in nasopharyngeal carcinoma through suppression of the Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 85(6): 1097-1108.

[54] 刘思园, 蔡萌, 李春建, 等. 鸦胆子苦醇抑制结直肠癌细胞增殖与 Nrf2 通路相关性研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(4): 243-249.

[55] 谭亚芳, 李娟, 胡树枝, 等. 鸦胆子苦醇抑制人前列腺癌 DU145 细胞生长及作用机制 [J]. 广西植物, 2015, 35(3): 431-436.

[56] 丁洁, 程小耕, 胡祥宇. 鸦胆子苦醇抑制黑色素瘤生长和增殖的作用机理研究 [J]. 贵州医药, 2018, 42(8): 899-903.

[57] 徐园. 鸦胆子苦木素类抗胰腺癌活性成分及其构效关系研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.

[58] 贺今, 贾强, 刘光峰, 等. 鸦胆子苦醇对苯致白血病小鼠的治疗作用及其机制 [J]. 中国工业医学杂志, 2019, 32(6): 470-473.

[59] Issa M E, Berndt S, Carpentier G, *et al*. Bruceantin inhibits multiple myeloma cancer stem cell proliferation [J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(9): 966-975.

[60] 李聪, 王燕, 赵晓丽, 等. 鸦胆子素 A 诱导非小细胞肺癌细胞株 H460 凋亡及机制的初步研究 [J]. 中国医药生物技术, 2019, 14(4): 294-301.

[61] 张涛, 孙昉昉, 李耀辉, 等. 基于网络药理学探讨鸦胆子对肺癌的作用机制 [J]. 世界中医药, 2020, 15(20): 3025-3030.

[62] Subeki, Muhartono. Brucein-A compound of makasar fruit (*Brucea javanica* (L.) Merr.) as antiproliferative agent against T47D breast cancer cells [J]. *Mkb*, 2015, 47(1): 22-28.

[63] Huang Z Q, Yang G T, Shen T, *et al*. Dehydrobruceine B enhances the cisplatin-induced cytotoxicity through regulation of the mitochondrial apoptotic pathway in lung cancer A549 cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 623-631.

[64] Liu J H, Zhao N, Zhang G J, *et al*. Bioactive quassinoids from the seeds of *Brucea javanica* [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75(4): 683-688.

[65] Zhan Y Z, Tan T, Qian K, *et al*. Quassinoids from seeds of *Brucea Javanica* and their anticomplement activities [J]. *Nat Prod Res*, 2020, 34(8): 1186-1191.

[66] Zhou J, Wang T, Dou Y, *et al*. Brusatol ameliorates 2, 4, 6-trinitrobenzenesulfonic acid-induced experimental colitis in rats: Involvement of NF-κB pathway and NLRP3 inflammasome [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 64: 264-274.

[67] O'Neill M J, Bray D H, Boardman P, *et al*. Plants as sources of antimalarial drugs, Part 4: Activity of *Brucea javanica* fruits against chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum in vitro* and against *Plasmodium berghei in vivo* [J]. *J Nat Prod*, 1987, 50(1): 41-48.

[68] Wright C W, O'Neill M J, Phillipson J D, *et al*. Use of microdilution to assess *in vitro* antiamoebic activities of *Brucea javanica* fruits, *Simarouba amara* stem, and a number of quassinoids [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1988, 32(11): 1725-1729.

[69] 孙静莉, 任威, 杨丽娜, 等. 鸦胆子素 D 对高危型 HPV 16 感染细胞的增殖抑制作用及对 HPV16 E6、HPV 16 E7 mRNA 表达的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(18): 4526-4529.

[70] Yang Y, Kong F C, Ding Q Q, *et al*. Bruceine D elevates Nrf2 activation to restrain Parkinson's disease in mice

through suppressing oxidative stress and inflammatory response [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 526(4): 1013-1020.

[71] Baek J, Jeong H, Ham Y, *et al*. Improvement of spinal muscular atrophy via correction of the SMN_2 splicing defect by *Brucea javanica* (L.) Merr. extract and bruceine D [J]. *Phytomedicine*, 2019, 65: 153089.

[72] Lahrita L, Moriai K, Iwata R, *et al*. Quassinoids in *Brucea javanica* are potent stimulators of lipolysis in adipocytes [J]. *Fitoterapia*, 2019, 137: 104250.

[73] 严国俊, 韩露, 谢辉, 等. 鸦胆子饮片及药渣的抗肿瘤活性比较及其鸦胆子苦醇和鸦胆子苦素 A 的含量测定 [J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(6): 714-718.

[74] 罗丽华, 宋诏民, 杨建军, 等. 鸦胆子油乳联合 TP 化疗对中晚期非小细胞肺癌患者免疫功能的影响 [J]. 世界中医药, 2019, 14(8): 2087-2091.

[75] Xu Y, Xu M M, Zhang L, *et al*. Pharmacokinetic study on bruceoside A revealed the potential role of quassinoid glycosides for the anticancer properties of *Fructus Bruceae* [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 170: 264-272.

[责任编辑　王文倩]