石松生物碱化学成分和生物活性研究进展

谢　振[1]，郑东昆[2#]，王　强[2]，谢新华[1]，刘　阳[1*]

1. 赣南医学院 心脑血管疾病防治教育部重点实验室，江西 赣州　341000
2. 赣南医学院药学院，江西 赣州　341000

摘　要：石松生物碱是指从石松科（Lycopodiaceae）、石杉科（Huperziaceae）及其近缘亲属植物中分离得到的一类具有生源相同、结构相似且骨架丰富多样的生物碱。目前已有 600 余个石松生物碱被报道，其根据化学结构特征可划分为 4 大基本骨架类型，分别为 lycopodine、lycodine、fawcettidane 和 miseelaneous 型。miseelaneous 型骨架多变，主要以 phlegmarine 型为主，也有少量 cernuane 型。部分此类化合物在胆碱酯酶抑制、神经保护和细胞毒等方面表现出良好的活性。对 2015 年 8 月—2022 年 1 月报道的 161 个石松生物碱的化学结构、植物来源和生物活性进行总结，以期为该类成分的后续研究提供参考。

关键词：石松科；石杉科；石松生物碱；胆碱酯酶抑制活性；神经保护作用；细胞毒活性

中图分类号：R282.710.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2022)15 - 4862 - 13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.15.030

Research progress on chemical constituents and biological activities of *Lycopodium* alkaloids

XIE Zhen[1], ZHENG Dong-kun[2], WANG Qiang[2], XIE Xin-hua[1], LIU Yang[1]

1. Key Laboratory of Prevention and Treatment of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases of Ministry of Education, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China
2. School of Pharmacy, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China

Abstract: *Lycopodium* alkaloids, a class of alkaloids with the same biological source, similar structure, and diverse skeletons, isolated from Lycopodiaceae and Huperziaceae and their close relatives. To date, more than 600 *Lycopodium* alkaloids have been reported, which are divided into four types: lycopodine type, lycodine type, fawcettidane type and miseelaneous type. The miseelaneous type skeleton is changeable, mainly with phlegmarine type, but also with a few of cernuane type. Some compounds show good activities in cholinesterase inhibition, neuroprotection, and cytotoxicity, etc. Chemical constituents, systematic classification, and biological activities of 161 *Lycopodium* alkaloids reported in the literature from August, 2015 to January, 2022 were reviewed in this paper, in order to provide reference for further studies of *Lycopodium* alkaloids.

Key words: Lycopodiaceae; Huperziaceae; *Lycopodium* alkaloids; cholinesterase inhibition; neuroprotection; cytotoxicity

石松生物碱（*Lycopodium* alkaloids，LAs）指从石松科（Lycopodiaceae）、石杉科（Huperziaceae）及其近缘亲属植物中分离得到的一类具有生源相同、结构相似且骨架丰富多样的生物碱，其基本骨架结构一般由 16 个碳原子的吡啶环或吡啶酮环构成，少量由 22、27 个碳原子或低于 16 个碳原子组成的新颖骨架结构。LAs 因其丰富多样的化学结构和潜在的生物活性一直备受各国科学家的关注，其首次报道可追溯至 19 世纪末期，Karl[1]从扁枝石松 *L. complanatum* L.中分离出第 1 个 LAs，即 lycopodine。1967 年，Dugas 等[2]对(±)-12-*epi*-lycopodine 进行化学合成，得到首个人工合成的 LAs。随后，科学家通过同位素标记方法研究了 LAs 的生物合成途径[3-6]。随着研究技术的发展，大量结构新颖的 LAs 被陆续

收稿日期：2022-02-25

基金项目：江西省教育厅科学技术研究项目（GJJ211540）；江西省教育厅科学技术研究项目（GJJ211547）；江西省中医药管理局科技计划一般项目（2021A325）

作者简介：谢　振，助理实验师，主要从事天然产物化学和生物学研究。E-mail: xiezhen@gmu.edu.cn

***通信作者：**刘　阳，讲师，主要从事天然产物化学研究。E-mail: liuyang@gmu.edu.cn

#共同第一作者：郑东昆，助教，主要从事中药药物分析与质量标准研究。E-mail: zhengdongkun@gmu.edu.cn

报道。其中，最令人兴奋的是明星分子石杉碱甲的发现。石杉碱甲首次由中国科学家从民间药用植物蛇足石杉 *Huperzia serrata* (Thunb. ex Murray) Trev. 中分离得到[7]，由于其表现出强效、可逆的乙酰胆碱酯酶（acetylcholin esterase，AChE）抑制活性，石杉碱甲被美国食品药品监督管理局批准为改善记忆力的膳食补充剂，国内已用于重症肌无力和中轻度阿尔茨海默症（Alzheimer's disease，AD）患者的临床治疗，是目前公认最有前景的 AD 治疗药物。石杉碱甲的发现无疑是生物碱研究历史上的里程碑，极大地激发了各国科学家从药用植物中寻找高活性 LAs 的热情。为了寻找结构新颖且活性更强的 LAs，国内外学者正在对石松科和石杉科及其近缘亲属植物进行深入系统地研究，这也使 LAs 成为了科学界经久不衰的研究热点之一。

目前已有 600 余种 LAs 被报道，其中加拿大科学家 Aver 等[8]综述了 1993 年 1 月以前报道的 120 个 LAs，Ma 等[9]综述了 2004 年 8 月前报道的 83 个 LAs，陈业高等[10]综述了 2010 年 6 月前报道的 84 个 LAs，王义坤等[11]综述了 2015 年 8 月前报道的 88 个 LAs。本文在回顾前人总结的基础上，对 2015 年 8 月—2022 年 1 月所报道的 161 个 LAs 进行总结，综述其化学结构和生物活性研究现状，以期为 LAs 的后续深入研究提供参考。

1 植物来源

石松科植物已被鉴定为史前蕨类植物的残留物，其早期化石可追溯至 5 亿年前的寒武纪。石松科植物可分为 3 个亚科，共 16 属，388 种，为温带和亚热带气候特有植物，大量存在于针叶林、山区和沼泽地[12]。在我国有 6 属，分别为石松属 *Lycopodium* L.、藤石松属 *Lycopodiastrum* Holub ex Dixit、扁枝石松属 *Diphasiastrum* Holub、垂穗石松属 *Palhinhaea* Franca et Vase. ex Vasc. et Franco、小石松属 *Lycopodiella* Holub 和拟小石松属 *Pseudolycopodiella* Holub，共 14 种[13]。《中国药典》2020 年版收录 1 种石松（伸筋草）*Lycopodium japonicum* Thunb. ex Murray，民间药用植物包括藤石松（舒筋草）*Lycopodiastrum casuarinoides* (Spring) Holub ex Dixit、垂穗石松（灯笼草）*Palhinhaea cernua* (L.) Vasc. et Franco、扁枝石松（过山龙）、玉柏石松（玉柏）*Lycopodium obscurum* L.和多穗石松 *Lycopodium annotinum* L.等共 8 种[14]。石杉科植物分为 2 属，约 350 种，分布极为广泛。其中，石杉属 *Huperzia* Holub 植物约 100 种，我国现知 25 种 1 变种。马尾杉属 *Phlegmariurus* Holub 植物全球约 250 种，我国现知 21 种[12]。石松目植物治疗范围大致相同，主要用于驱风活络、镇痛消肿、跌打损伤的治疗，这可能与它们之间存在相同类型的活性成分有关。

2 化学成分

LAs 是一类骨架结构多变的氮杂环类化合物，该类生物碱基本骨架一般由 $C_{16}N$ 或 $C_{16}N_2$ 构成（三元环或四元环）。其基本骨架含有较多手性中心，且容易产生裂环、闭环、水解、氧化、聚合等复杂反应，LAs 也出现少量 $C_{11}N$、$C_{15}N$、$C_{15}N_2$、$C_{17}N$、$C_{19}N$、$C_{22}N_2$、$C_{27}N_3$、$C_{34}N_4$、$C_{38}N_4$ 等骨架。1994 年，加拿大科学家 Aver 等[8]将报道的 120 个 LAs 根据化学结构特征划分为 4 种类型：lycopodine、lycodine、fawcettidane 和 miseelaneous 型，该分类方法沿用至今。其中，miseelaneous 型骨架多变，主要以 phlegmarine 型为主，也有少量 cernuane 型。这 4 种类型的代表化合物分别为 lycopodine、lycodine、fawcettimine 和 phlegmarine，具体化学结构见图 1。由于 LAs 化学结构奇特多变，因此出现新颖化合物的种类较多。2015 年 8 月—2022 年 1 月石松科和石杉科及其近缘亲属植物化学成分研究中发现新颖 LAs 共 161 个，其中新骨架 14 个，lycopodine 型 40 个，lycodine 型 64 个，fawcettidane 型 28 个和 miseelaneous 型 15 个。

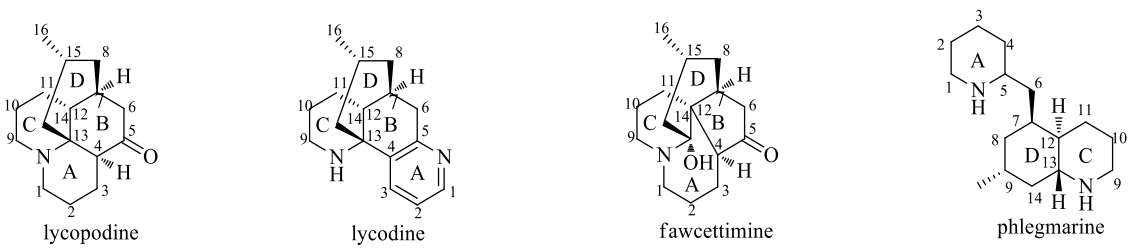

图 1 LAs 的 4 种主要结构类型

Fig. 1 Four major structural types of LAs

2.1　新骨架 LAs

LAs 骨架结构丰富多样，除上述 4 种类型外，也出现新奇骨架的生物碱。2015 年至今发现新 LAs 共 161 个，其中新骨架 LAs 14 个，其结构基本都是通过核磁共振、质谱、圆二色谱法、计算化学和 X 射线单晶衍射等技术确定。

2016 年，椭圆马尾杉 *Phlegmariurus henryi* (Baker) Ching 中分离出 2 个具有罕见 $C_{19}N$ 骨架的的 5/5/6/6 的四环稠合 LAs，1-*epi*-malycorin A（**1**）和 1-*epi*-17*S*-hydroxymalycorin A（**2**）均由 1 个含有 1,2-丙二醇结构单元的 serratiine 骨架组成[15]。金丝条马尾杉 *Phlegmariurus fargesii* (Herter) Ching 中分离得到另一种新颖的 6/7/6/6 四环 LAs phlefargesiine A（**3**），为首次报道的 C-4 与 C-14 连接成七元环（B 环）LAs[16]。除上述报道的四环 LAs 外，从石松科和石杉科植物中还鉴定出五环或七环稠合的新奇骨架 LAs。如玉柏石松中分离得到的 obscurumine H（**4**）和 obscurumine I（**5**），是通过 C-9 和 N-2′通过相连形成一个嘧啶环的 6/5/5/6/6 五环稠合的生物碱[17]。东北石松 *Lycopodium clavatum* L. 中分离得到的 lycoclavatumide（**6**）为首个 C-4 和 C-7 相连的新颖骨架 LAs，该结构可能由 fawcettimine 环化和重排所得[18]。杉形马尾杉 *P. cunninghamioides* (Hayata) Ching 中分离得到罕见的具有 $C_{38}N_4$ 结构的七环生物碱 hupercumine A（**7**），该生物碱由 2 个八氢喹啉、1 个十氢喹啉和 1 个哌啶通过亚甲基单元相互连接组成[19]。粗糙马尾杉 *P. squarrosus* (Forst.) L. Love et D. Love 中分离得到首个具有 6/5/7 三环螺环系统的 LAs squarrosinoxide（**8**）[20]。马尾杉 *P. phlegmaria* (L.) Holub 中分离得到的 phlegmadine A（**9**）为一种具有独特环丁烷环和复杂的四环[4.2.2.$0^{3,8}$.$0^{3,10}$]癸烷桥系统的 LAs，是在新骨架 lobscurinol 的基础上进行分子内 [2+2] 光环化反应的产物[21]。phlegmadine B（**10**）和 phlegmadine C（**11**）则是从马尾杉中分离得到 2 个首次报道的 6/5/5/5/7 五环稠合的 $C_{16}N_2$ 型 LAs，可能由 lobscurunol 或 epilobscurinol 氧化并引入亚氨基后 C-9 和 C-13 之间发生环化反应所得[22]。蛇足石杉中首次报道了 2 种具有新奇的氮杂二环十六烷骨架结构和肟官能团的 LAs，命名为 huperserratine A（**12**）和 huperserratine B（**13**）[23]。近年，扁枝石松中还分离出一种 seco-complanadine A 类型的二聚体生物碱 complanadine F（**14**），由一分子 lycodine 和一分子芳香化的 phlegmarane 骨架经 C-1 和 C-2′相连组成[24]。新骨架 LAs 的化学结构见图 2，相关信息见表 1。

2.2　lycopodine 型 LAs

lycopodine 型是发现最早的一类 LAs，以 C-4 与 C-13 相连且含 6/6/6/6/四环稠的喹诺里嗪环为基本骨架，其结构变化主要发生在 C-5、C-6、C-8、C-10、C-11、C-12 及 D 环上。2015 年 8 月至今共发现 40 个新颖 lycopodine 型 LAs。化合物（**15**～**18**、**23**、**24**、**31**）分别是从石松、扁枝石松、玉柏石松、垂穗石松和龙骨马尾杉 *P. carinatus* (Desv.) Ching 中分离得到的一类 C 环上氮原子被氧化的 lycopodine 型生物碱[25-30]。palhicerine F（**25**）为垂穗石松中分离得到的 A 环为罕见的船式构型 LAs[29]。lycopocarinamines A～C（**26**～**28**）均为 C-5 位上的羟基与苯丙酸酯化后的产物[30]。多穗石松中分离出 annotinolide F（**32**）和 lycoannotines A～C（**33**～**35**），

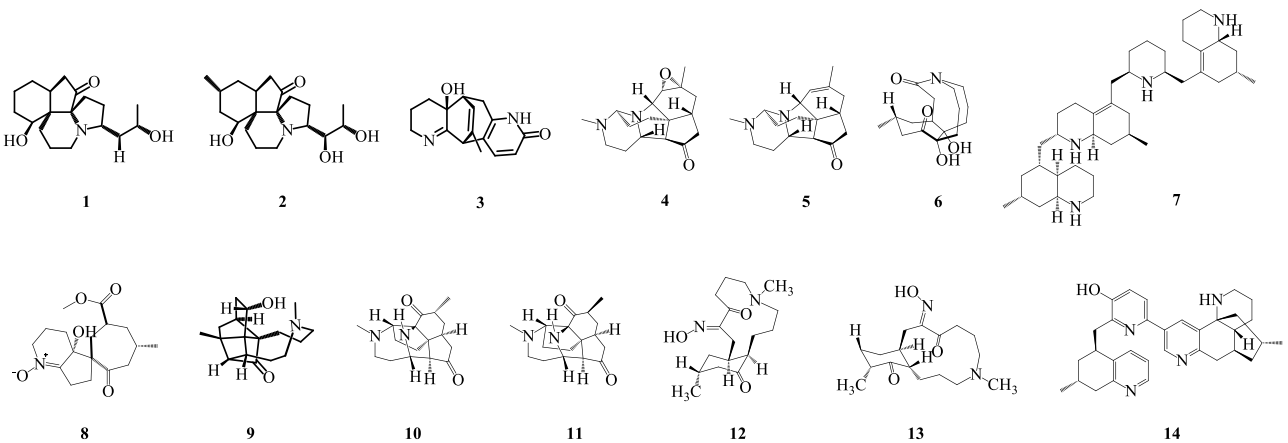

图 2　新骨架 LAs 的化学结构

Fig. 2　Chemical structures of novel skeleton LAs

表 1 新骨架 LAs

Table 1 Novel skeleton LAs

编号	化合物名称	植物来源	文献	编号	化合物名称	植物来源	文献
1	1-*epi*-malycorin A	椭圆马尾杉	15	8	squarrosinoxide	粗糙马尾杉	20
2	1-*epi*-17*S*-hydroxymalycorin A		15	9	phlegmadine A	马尾杉	21
3	phlefargesiine A	金丝条马尾杉	16	10	phlegmadine B		22
4	obscurumine H	玉柏石松	17	11	phlegmadine C		22
5	obscurumine I		17	12	huperserratine A	蛇足石杉	23
6	lycoclavatumide	东北石松	18	13	huperserratine B		23
7	hupercumine A	杉形马尾杉	19	14	complanadine F	扁枝石松	24

其中 annotinolide F 为 C-8 位上羧基与 C-5 位上羟基形成内酯环后的 lycopodine 型 LAs，而 lycoannotines A～C 为 D 环断裂后的 lycopodine 型 LAs[31]。12-*epi*-lycopodine（**39**）[32]、acetyllycophlegmarianol（**42**）[20]和 phlenumdine D（**44**）[33]为一类罕见的哌啶环（C 环）为椅式构型的 lycopodine 型 LAs。2020 年，粗糙马尾杉中分离得到 8 个新 lycopodine 型 LAs，lycosquarrines A～H（**47**～**54**）。其中，lycosquarrine A（**47**）为首次报道从天然产物中鉴定出 H-4 具有 β 取向的 lycopodine 型 LAs，lycosquarrine D（**50**）和 lycosquarrine E（**51**）分别为 5,12-环氧和 5,11-环氧 LAs 的首例，其生物合成关键步骤为环氧化物的开环环化反应[34]。lycopodine 型 LAs 化合物的化学结构见图 3，相关信息见表 2。

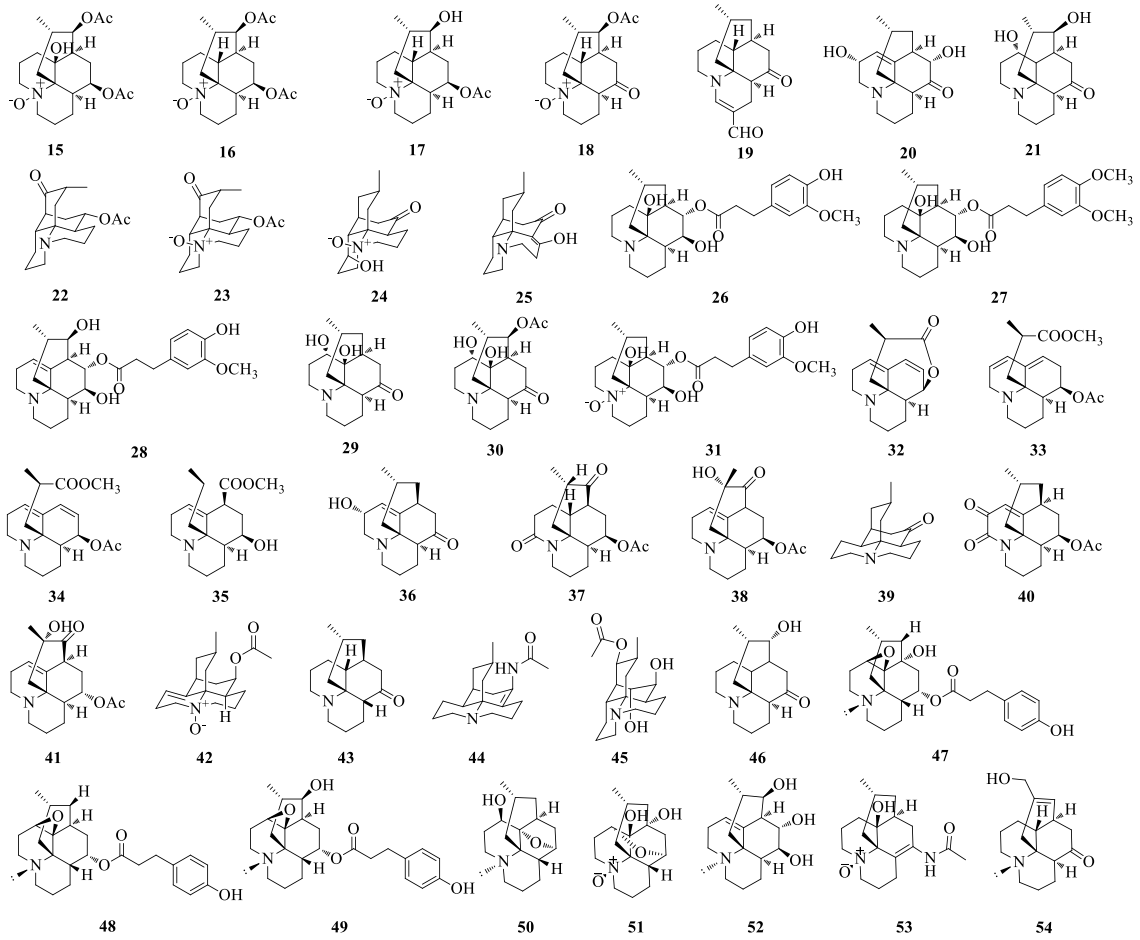

图 3 lycopodine 型生物碱的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of lycopodine LAs

表 2 lycopodine 型 LAs

Table 2 lycopodine LAs

编号	化合物名称	植物来源	文献	编号	化合物名称	植物来源	文献
15	12β-hydroxy-acetylfawcettiine *N*-oxide	石松	25	36	lycoannotine D	多穗石松	31
				37	lycoannotine E		31
16	acetylfawcettine *N*-oxide		26	38	lycoannotine F		31
17	fawcettine *N*-oxide		26	39	12-表-石松碱	长柄石杉	32
18	dehydroisofawcettiine *N*-oxide	扁枝石松	27	40	obscurumine O	玉柏石松	17
19	lycoplanine B		35	41	obscurumine P		17
20	lycoplanine C		35	42	acetyllycophlegmarianol	马尾杉	20
21	8β,11α-dihydroxylycopodine	东北石松	18	43	4-表-石松碱	*Phlegmariurus nummularifolius* (Blume) Ching	20
22	strictumine A	玉柏石松	28				
23	strictumine B		28				
24	palhicerine E	垂穗石松	29	44	phlenumdine D		33
25	palhicerine F		29	45	phlenumdine E		33
26	lycopocarinamine A	龙骨马尾杉	30	46	lycofargesiine E	金丝条马尾杉	36
27	lycopocarinamine B		30	47	lycosquarrine A	粗糙马尾杉	34
28	lycopocarinamine C		30	48	lycosquarrine B		34
29	lycopocarinamine D		30	49	lycosquarrine C		34
30	lycopocarinamine E		30	50	lycosquarrine D		34
31	lycocarinatine A (revised)		30	51	lycosquarrine E		34
32	annotinolide F	多穗石松	31	52	lycosquarrine F		34
33	lycoannotine A		31	53	lycosquarrine G		34
34	lycoannotine B		31	54	lycosquarrine H		34
35	lycoannotine C		31				

2.3 lycodine 型 LAs

lycodine 型 LAs 一般由 4 个六元环构成，骨架与 lycopodine 型相似，其 A 环裂环后只与 B 环稠合重排成吡啶环或吡啶酮环。此外，C 环也可以通过裂环成开环的 lycodine 型生物碱。2015 年 8 月以来共发现 64 个新的 lycodine 型 LAs。藤石松中分离出 44 个，占比达到 68%，是新颖 lycodine 型 LAs 的主要植物来源。藤石松中分离出的新 lycodine 型 LAs 包括 lycocasuarine A（**56**）、lycocasuarine B（**57**）、lycocasuarinine C（**67**）、casuarinosides A～H（**74**～**81**）等。其中，lycocasuarine A（**56**）为首次报道的六元环（C 环）上 C-8 与 C-15 解离后 C-7 与 C-15 相连接并重排成五元环（C 环）的 lycodine 型 LAs。lycocasuarine B（**57**）是首个被发现具有额外的碳（C-17）与 C-8 直接结合的 lycodine 型 LAs，从生物遗传学的观点来看并不寻常[37]。lycocasuarinine C（**67**）为首个 C 环裂环，且 C-13 位连接不含氮原子的 lycodine 型 LAs[38]。casuarinosides A～H（**74**～**81**）为 8 个罕见的 lycodine 型生物碱苷[39]。此外，马尾杉属也是 lycodine 型 LAs 的重要来源，如粗糙马尾杉中分离出 lycosquarrines I～O（**112**～**118**）[34]。lycodine 型 Las 的化学结构见图 4，相关信息见表 3。

2.4 fawcettimine 型 LAs

fawcettimine 型 LAs 与 lycopodine 型生物碱结构颇为相似，不同之处在于 fawcettimine 型为 C-4 与 C-12 键相连接，lycopodine 型为 C-4 与 C-12 键断裂后再与 C-13 键相连接。从生物合成途径上可看成 fawcettimine 型为 lycopodine 型氧化和骨架重排后的产物。fawcettimine 型又可分为醇-胺型和酮-胺型 2 类。醇-胺型为 C-13 被氧化后连羟基。酮-胺型为 C-13-N 之间断裂后，C-13 上的羟基转变成酮羰基。2015 年 8 月—2022 年 1 月共报道了 28 种 fawcettimine 型 LAs。obscurumine N（**123**）[17]和 palhicerines A～C（**124**～**126**）[29]为罕见的 C/D 环

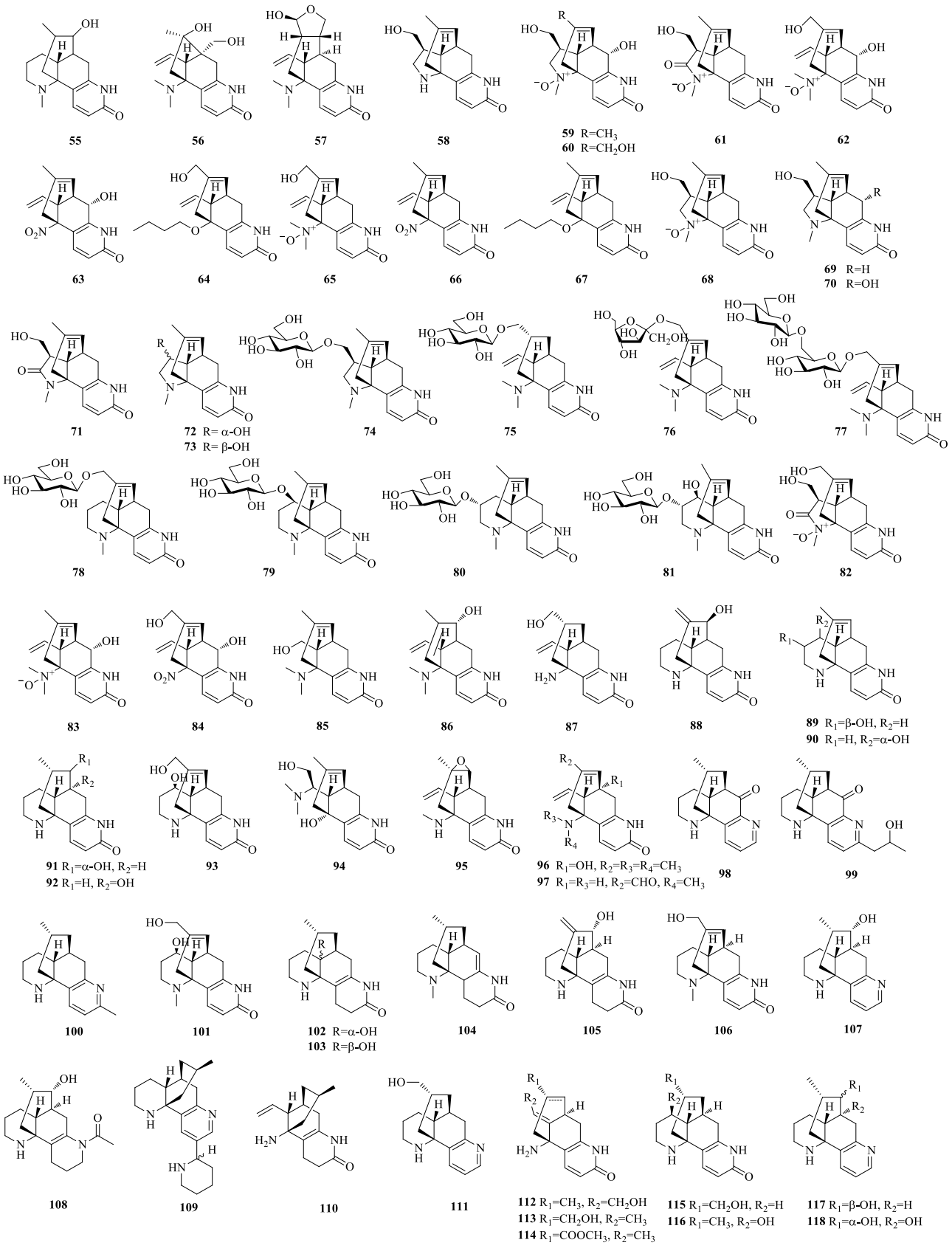

图 4　lycodine 型 LAs 的化学结构

Fig. 4　Chemical structures of lycodine LAs

表 3 lycodine 型 LAs

Table 3 lycodine LAs

编号	化合物名称	植物来源	文献	编号	化合物名称	植物来源	文献
55	8-羟基-β-玉柏碱	藤石松	40	87	lycocasuarine K	藤石松	43
56	lycocasuarine A		37	88	lycocasuarine L		43
57	lycocasuarine B		37	89	lycocasuarine M		43
58	lycocasuarine C		37	90	lycocasuarine N		43
59	lycocasuarine A		41	91	lycocasuarine O		43
60	lycocasuarine B		41	92	lycocasuarine P		43
61	lycocasuarine C		41	93	lycocasuarine Q		43
62	lycocasuarine D		41	94	huperzine Y		44
63	lycocasuarine E		41	95	8,15-epoxy-*N*-demethyl huperzinine		44
64	lycocasuarine F		41				
65	lycocasuarinine A		38	96	7-hydroxyl-huperzinine		44
66	lycocasuarinine B		38	97	huperzine Z		44
67	lycocasuarinine C		38	98	lycoannotine G	多穗石松	31
68	lycocasuarinine D		38	99	lycoannotine H		31
69	lycocasuarine D		39	100	1-甲基石松嵩碱	蛇足石杉	45
70	lycocasuarine E		39	101	*N*-methyl-16-hydroxyhuperzine B		45
71	lycocasuarine F		39	102	lycoplanine D	扁枝石松	35
72	lycocasuarine G		39	103	12α-hydroxy-*N*-demethyl-sauroxine	*Phlegmariurus saururus* (Lam.) B. Øllg.	46
73	lycocasuarine H		39				
74	casuarinoside A		39	104	α-异玉柏碱	石松	47
75	casuarinoside B		39	105	lycofargesiine A	金丝条马尾杉	36,45
76	casuarinoside C		39	106	lycofargesiine B		36
77	casuarinoside D		39	107	lycofargesiine C		36
78	casuarinoside E		39	108	lycofargesiine D		36
79	casuarinoside F		39	109	lycoplatyrine A	*Lycopodium platyrhizoma* J. H. Wilce	48
80	casuarinoside G		39				
81	casuarinoside H		39	110	lycoplatyrine B		48
82	16-hydroxy-9-oxo-lycocasuarinine D		42	111	16-羟基-石松定碱	椭圆马尾杉	15
				112	lycosquarrine I	粗糙马尾杉	34
83	6α-hydroxy-16-dehydroxy-lycocasuarinine A		42	113	lycosquarrine J		34
				114	lycosquarrine K		34
84	6α,16-dihydroxy-lycocasuarinine B		42	115	lycosquarrine L		34
				116	lycosquarrine M		34
85	lycocasuarine I		43	117	lycosquarrine N		34
86	lycocasuarine J		43	118	lycosquarrine O		34

反式稠合的 fawcettimine 型 LAs。lycoannotine I（**128**）为自然界中首次报道 C-9-N 键发生裂解的 fwcettimine 型 LAs[31]。2022 年，从石松中鉴定出 japonisine A（**144**），为 1 种 C-6 处连接 1 个 2-氧代丙基的 LAs，该结构在 fawcettimine 型生物碱中极为罕见，可能由 lycoflexine 衍生而来[49]。fawcettimine 型 LAs 的化学结构见图 5，相关信息见表 4。

2.5 miseelaneous 型生物碱

miscellaneous 型 LAs 骨架结构多变，以 phlegmarine 型为代表，少部分为 lyconadin 型和

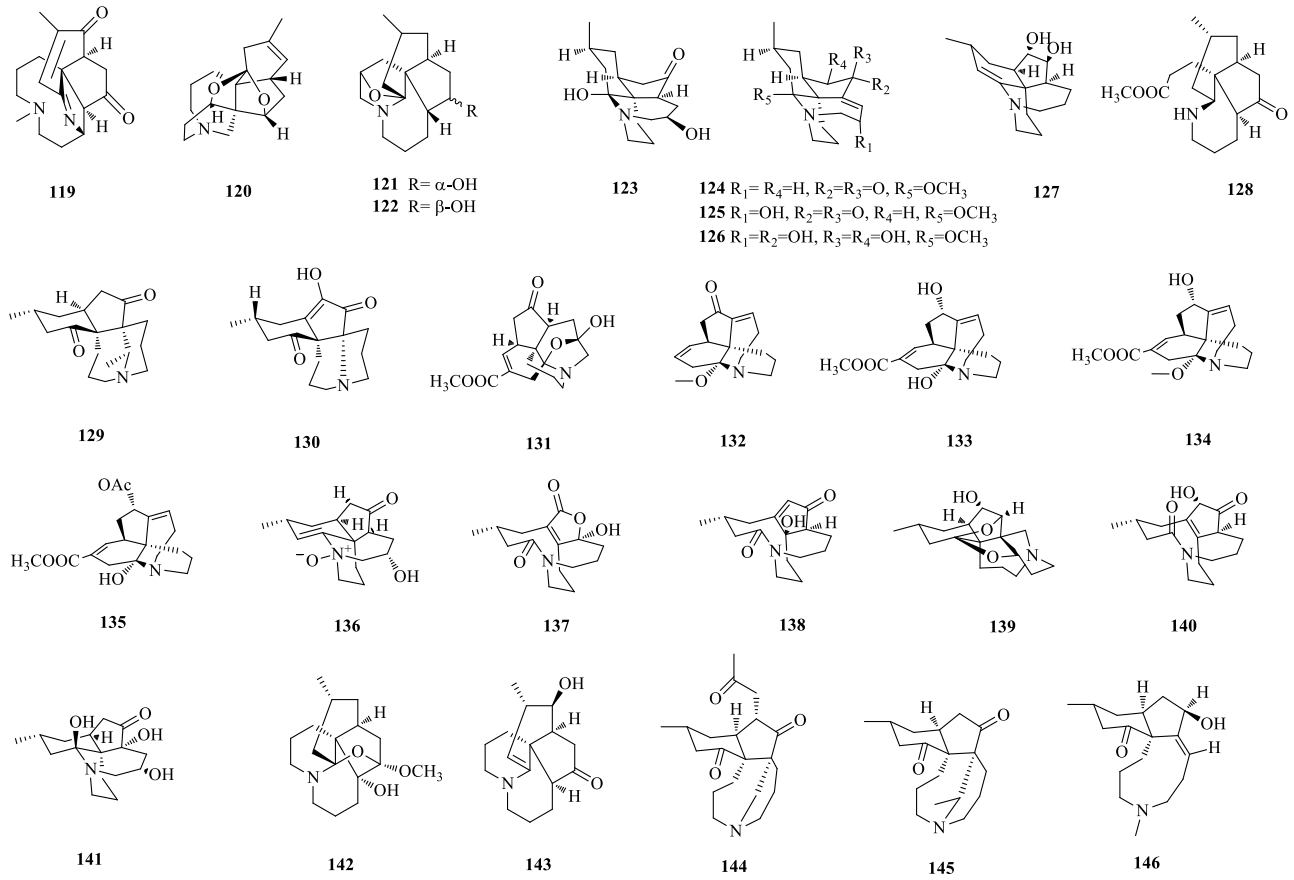

图 5　fawcettimine 型 LAs 的化学结构

Fig. 5　Chemical structures of fawcettimine LAs

表 4　fawcettimine 型 LAs

Table 4　fawcettimine LAs

编号	化合物名称	植物来源	文献	编号	化合物名称	植物来源	文献
119	obscurumine J	玉柏石松	17	133	lycogladine C	扁枝石松	51
120	obscurumine K		17	134	lycogladine D		51
121	obscurumine L		17	135	lycogladine E		51
122	obscurumine M		17	136	huperzine Y1	蛇足石杉	52
123	obscurumine N		17	137	huperzine Y2		52
124	palhicerine A	垂穗石松	29	138	huperzine Y3		52
125	palhicerine B		29	139	lycoplatyrine C	*L. platyrhizoma*	48
126	palhicerine C		29	140	6α-hydroxyphlegmariurine A	椭圆马尾杉	15
127	palhicerine D		29	141	2*S*,4*R*-dihydroxyfawcettimine		15
128	lycoannotine I	多穗石松	31	142	lycosquarrine P	粗糙马尾杉	34
129	17α-methyllycoflexine	石松	50	143	lycosquarrine Q		34
130	15-*epi*-6-hydroxy-6,7-dehydro-8-deoxy-13-dehydroserratinine		26	144	japonisine A	石松	49
				145	(+)-17α-methyllycoflexine		49
131	lycogladine A	扁枝石松	51	146	5-*epi*-(15*R*)-14,15-dihydro-epilobscurinol		49
132	lycogladine B		51				

cernuane 型。phlegmarine 型是 LAs 生物合成途径中常见的中间体，由 lycodine 型通过 B 环 C-4-C-13 键之间断裂所得。2015 年 8 月—2022 年 1 月共报道 15 个 miseelaneous 型 LAs。其中，lycocernuskines A（**154**）、lycocernuskines B（**155**）[39]为首次报道的 C-12 位连羟基并在喹啉环处带有 1 个硝酮基的 phlegmarine 型 LAs。lycofargesiine F（**157**）是首个含有 2 个硝酮基的 phlegmarine 型 LAs[36]。miscellaneous 型 LAs 的化学结构见图 6，相关信息见表 5。

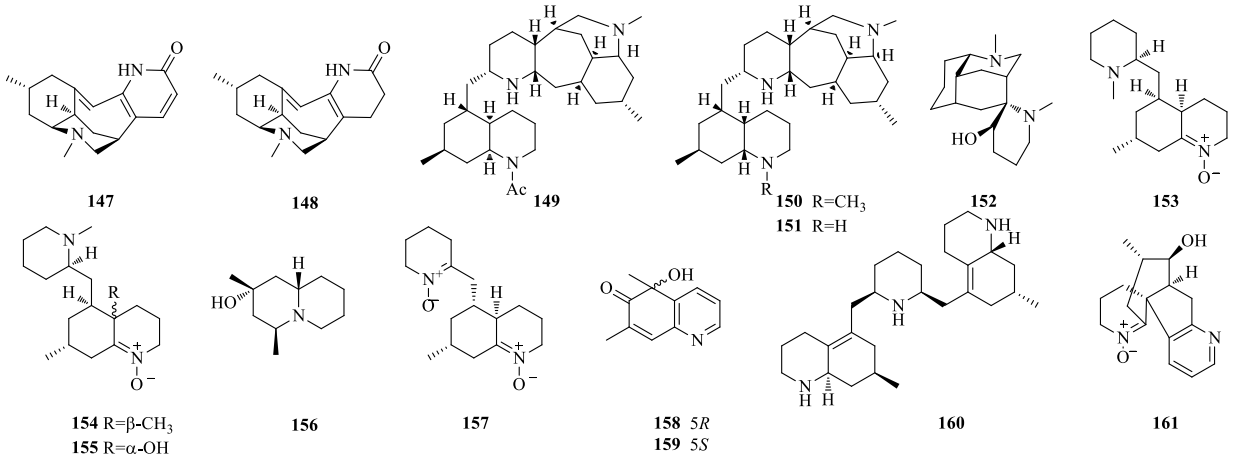

图 6　miscellaneous 型 LAs 的化学结构

Fig. 6　Chemical structures of miscellaneous LAs

表 5　miscellaneous 型 LAs

Table 5　miscellaneous LAs

编号	化合物名称	植物来源	文献	编号	化合物名称	植物来源	文献
147	lyconadin G	扁枝石松	53	155	lycocernuskine B		56
148	lyconadin H		53	156	lycocernuskine C		56
149	serralongamine B	蛇足石杉	54	157	lycofargesiine F	金丝条马尾杉	36
150	serralongamine C		54	158	(+)-huperzine Z	蛇足石杉	52
151	serralongamine D		54	159	(−)-huperzine Z		52
152	4β-hydroxynankakurine B	马尾杉	55	160	hupercumine B	杉形马尾杉	19
153	$\triangle^{13,N}$,N_{α}-methylphlegmarine-N_{β}-oxide		55	161	lycosquarrine R	粗糙马尾杉	34
154	lycocernuskine A	垂穗石松	56				

3　生物活性

石杉碱甲是具有显著的 AChE 抑制作用的 LAs，其发现激发了各国对天然产物尤其是对 LAs 的研究热情。越来越多的 LAs 被陆续报道，并对其进行了大量的生物活性筛选实验。其中以 AChE 抑制活性实验为主，也包括丁胆酰胆碱酯酶（butyrylcholinesterase，BChE）、神经保护作用、细胞毒活性等研究。

3.1　抑制胆碱酯酶

lycodine 型生物碱石杉碱甲作为高效、低毒、高选择性的第 2 代 AChE 抑制剂，一直受到各国科学家的高度重视，目前所报道的具有显著 AChE 抑制活性的 LAs 也多属于此类。lycocasuarine A（**59**）和 lycocasuarine C（**61**）[41]具有显著的胆碱酯酶抑制活性，对 AChE 的半数抑制浓度（half maximal inhibitory concentration，IC_{50}）值分别为（0.94±0.15）、（0.24±0.03）μmol/L，对 BChE 的 IC_{50} 值分别为（1.82 ± 0.12）、（7.31 ± 0.42）μmol/L。lycocasuarinine D（**68**）也表现出显著的 AChE 抑制活性，IC_{50} 值为（0.22±0.02）μmol/L[38]。目前所报道的 LAs 大多数无 AChE 抑制活性或微弱的 AChE 抑制活性，少量有活性的 LAs 也均低于石杉碱甲，因此，还有待进一步从 LAs 中探寻高效胆碱酯酶抑制剂。

3.2　神经保护

目前，科学家通过 H_2O_2 建立人神经母细胞瘤 SH-

SY5Y 诱导损伤模型，对金丝条马尾杉中分离的多个 LAs 进行了神经保护活性研究。结果显示 phlefargesiine A（**3**）[16]、dehydroisofawcettiine *N*-oxide（**18**）[27]、lycofargesiine E（**46**）、lycofargesiines A～D（**105**～**108**）及 lycofargesiine F（**157**）[36]均无明显神经保护作用。仅 phlegmadines B（**10**）[22]对大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞表现出中等的神经营养活性。

3.3 细胞毒性

抗肿瘤研究一直是众多生物活性研究中的热点之一，以往报道的 LAs 也表现出良好的细胞毒活性。因此，科学家基于不同肿瘤细胞对这些 LAs 进行了细胞毒活性研究。其中，lycocasuarine A（**59**）、lycocasuarine C（**61**）对人恶性黑色素瘤 A-375 细胞、人皮肤癌 HS-4 细胞、人皮肤癌黑色素瘤 SK-MEL-1、WM278 和 451Lu 细胞表现中等抑制活性，IC_{50} 值均小于 10 μmol/L[41]；16-hydroxy-9-oxo-lycocasuarinine D（**82**）对肺癌细胞株 A549、ATCC、H446 和 H292 显示显著细胞毒性，但效果均远低于阳性对照药阿霉素[42]。

3.4 其他

研究表明，obscurumine O（**40**）[17]对血凝素和醋酸佛波肌肽刺激 Jurkat 细胞分泌白细胞介素-2 具有中等抑制作用，表现出免疫抑制活性，其 IC_{50} 值为 17.2 μmol/L。预防泡沫细胞形成被认为是治疗动脉粥样硬化的主要靶点之一。serralongamine B（**149**）、serralongamine D（**151**）[54]对人泡沫细胞的形成具有明显的抑制作用，是潜在的动脉粥样硬化治疗药物。huperserratines A（**12**）[23]表现出中等抗 HIV-1 活性，IC_{50} 为 52.91 μg/mL，治疗指数大于 3.78。此外，科学家还对 acetylfawcettine *N*-oxide（**16**）、fawcettine *N*-oxide（**17**）和 15-*epi*-6-hydroxy-6,7-dehydro-8-deoxy-13-dehydroserratinine（**130**）进行钙离子通道抑制实验，但这些化合物对钙离子通道无抑制作用[26]。

4 生源途径

19 世纪 70 年代，Aver 等[8]利用同位素标记的手段证实 LAs 的生源合成途径是从赖氨酸（*L*-lysine）开始。赖氨酸经脱羧酶 A，再经酶 B 转化为 piperideine。2 分子的丙二酰辅酶 A 在酶 C 作用下进行缩合再与 piperideine 发生偶联，生成 4PAA 或 4PAA-CoA，4PAA-CoA 脱羧生成第 1 个中间体 pelletierine，其与 4PAA 或 4PAA-CoA 脱羧转化为第 2 个中间体 phlegmarine，其通过去氨基氧化和骨架重排，生成系列 lycopodine、lycodine 和 fawcettimine 骨架类型的 LAs。研究表明，phlefargesiine A（**3**）可能有 2 种生源途径，一种途径通过 lycodine 型骨架氧化和脱水，再经 Wagner-Meerwein 重排反应，然后再氧化后获得；另一种途径则通过 phlegmarine 型骨架的 C-4 和 C-14 进行连接成[6/7/6/6]四环骨架后经氧化获得，具体生源途径见图 7。squarrosinoxide（**8**）为 phlegmarine 型骨架在 C-4 和 C-12 连接后经 C-8 羟基化和 C-9/C-10 处烯胺异构化后，使得 C-8 和 C10 相接连形成关键中间体，并在 C-7/C-8 处的键断裂将产生氮杂螺环[3.2.2]壬二烯，进一步的转氨、氧化和酯化反应获得[20]。phlegmadine B（**10**）则由酮胺型 fawcettimine 骨架经氧化、氨基化、氢化、再氧化后得到中间体 i，再经 Polonovski 反应得到中间体 ii，中间体 ii 的 C-9 和 C-13 之间发生环化反应，最终生成化合物

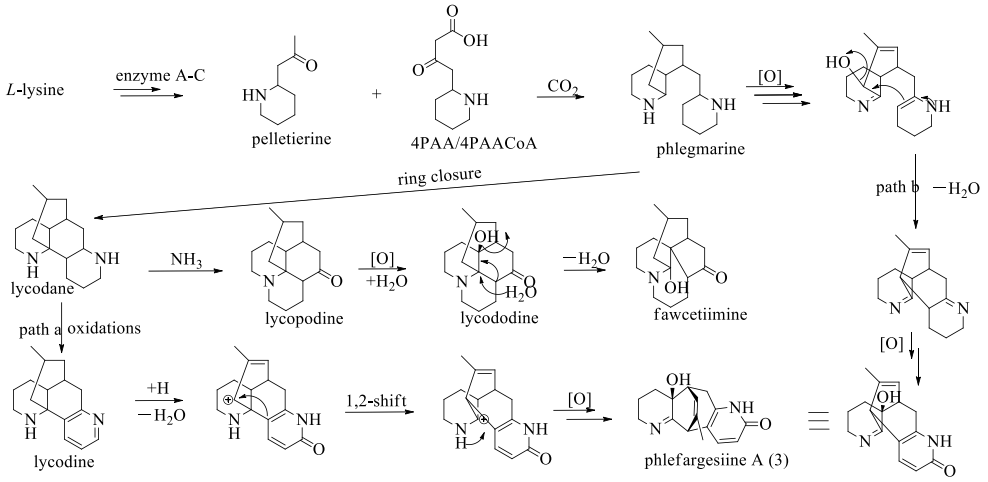

图 7 LAs 经典骨架类型及化合物 3 的生源合成途径

Fig. 7 Biosynthetic pathways for classical skeleton type of LAs and compound 3

phlegmadine A（**9**）。由此可见，这些新骨架类型 LAs 均以 4 种经典骨架为基础，通过发生裂环、重排、水解、氧化、还原、聚合和异构化等较复杂的反应获得。LAs 生源途径的探索将有助于理解不同骨架类型分子之间的联系与差异，进一步为合成化学和生物学的研究工作提供重要的指导意义。

5 结语

从 LAs 的首次发现，到结构分类和人工合成，再到生源途径和生物活性的探索，短短 100 多年时间里，科学家对 LAs 有了较为系统的了解。由于石松科和石杉科及其近缘亲属植物为多年生草本植物，人工栽培周期较长，难度较大且成本较高，目前这类植物基本来自野外采摘，导致了一定程度的植物资源消耗。LAs 骨架多变且含有较多的手性中心，虽具有部分 LAs 的合成报道，但合成步骤繁琐且收率不高，如何减少简化合成步骤、提高收率也是有待解决的问题；LAs 大多是简单的生物活性实验，罕见深入的药理活性及机制研究；石松类植物作为我国传统中草药对肿胀、劳损、挫伤和风湿具有良好的疗效，而传统药用以水煎剂为主，对大极性部位化学成分及生物活性研究较少。上述问题一定程度上限制了石松类植物化学成分（LAs）的研究进展，但随着对生物研究领域的不断深入，相关合成基因、酶及植物内生菌的发现为今后 LAs 的研究注入了新的动力。本文对 LAs 的化学结构、植物来源和药理活性等研究现状进行了较为全面总结，旨在为 LAs 的进一步开发与利用提供科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Karl B. Lycopodin, das erste alkaloïd der gefässkryptogamen [J]. *Justus Liebigs Ann Der Chemie*, 1881, 208(3): 363-367.

[2] Dugas H, Hazenberg M E, Valenta Z, *et al*. Synthesis in the series of *Lycopodium* alkaloids. VII. the synthesis of 12-epi-lycopodine [J]. *Tetrahedron Lett*, 1967, 8(49): 4931-4936.

[3] Marshall W D, Nguyen T T, MacLean D B, *et al*. Biosynthesis of lycopodine. the question of the intermediacy of piperidine-2-acetic acid [J]. *Can J Chem*, 1975, 53(1): 41-50.

[4] Braekman J C, Gupta R N, MacLean D B, *et al*. Biosynthesis of lycopodine. pelletierine as an obligatory intermediate [J]. *Can J Chem*, 1972, 50(16): 2591-2602.

[5] Castillo M, Gupta R N, MacLean D B, *et al*. Biosynthesis of lycopodine from lysine and acetate. The pelletierine hypothesis [J]. *Can J Chem*, 1970, 48(12): 1893-1903.

[6] Hemscheidt T, Spenser I D. A classical paradigm of alkaloid biogenesis revisited: Acetonedicarboxylic acid as a biosynthetic precursor of lycopodine [J]. *J Am Chem Soc*, 1996, 118(7): 1799-1800.

[7] Liu J S, Zhu Y L, Yu C M, *et al*. The structures of huperzine A and B, two new alkaloids exhibiting marked anticholinesterase activity [J]. *Can J Chem*, 1986, 64(4): 837-839.

[8] Aver W A, Trifonov L S. *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology* [M]. Amsterdam: Elsevier, 1994: 233-266.

[9] Ma X Q, Gang D R. The *Lycopodium* alkaloids [J]. *Nat Prod Rep*, 2004, 21(6): 752.

[10] 陈业高, 刘怡君, 蒋金和, 等. 石松类生物碱成分研究的新进展 [J]. 云南师范大学学报: 自然科学版, 2010, 30(6): 12-24.

[11] 王义坤, 李静, 翁俨玫, 等. 石松生物碱研究最新进展 [J]. 中南药学, 2017, 15(4): 459-466.

[12] Ppg i. A community-derived classification for extant lycophytes and ferns [J]. *J Syst Evol*, 2016, 54(6): 563-603.

[13] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 (第六卷第三分册) [M]. 北京: 科学出版社, 2004: 55-83.

[14] 马丽莎. 四川石松科植物资源及其利用 [J]. 四川林业科技, 2003, 24(2): 63-66.

[15] Liu Y C, Su J, Wu X D, *et al*. Five new *Lycopodium* alkaloids from the aerial parts of *Phlegmariurus henryi* [J]. *Fitoterapia*, 2016, 115: 148-154.

[16] Meng W J, Xiong J, Wang W X, *et al*. Phlefargesiine A, a $C_{16}N_2$ *Lycopodium* alkaloid with an unprecedented [6/7/6/6]-tetracyclic skeleton from *Phlegmariurus fargesii* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2016, 57(29): 3218-3221.

[17] Jiang W W, Liu Y C, Zhang Z J, *et al*. Obscurumines H-P, new *Lycopodium* alkaloids from the club moss *Lycopodium obscurum* [J]. *Fitoterapia*, 2016, 109: 155-161.

[18] Pongpamorn P, Wan-erlor S, Ruchirawat S, *et al*. Lycoclavatumide and 8β,11α-dihydroxylycopodine, a new fawcettimine and lycopodine-type alkaloid from *Lycopodium clavatum* [J]. *Tetrahedron*, 2016, 72(44): 7065-7069.

[19] Hirasawa Y, Mitsui C, Uchiyama N, *et al*. Hupercumines A and B, *Lycopodium* alkaloids from *Huperzia cunninghamioides*, inhibiting acetylcholinesterase [J]. *Org Lett*, 2018, 20(5): 1384-1387.

[20] Nilsu T, Thaisaeng W, Thamnarak W, *et al*. Three *Lycopodium* alkaloids from Thai club mosses [J]. *Phytochemistry*, 2018, 156: 83-88.

[21] Zhang Z J, Wang C, Wu X D, *et al*. Phlegmadine A: A *Lycopodium* alkaloid with a unique cyclobutane ring from *Phlegmariurus phlegmaria* [J]. *J Org Chem*, 2019, 84(17): 11301-11305.

[22] Zhang Z J, Zhu Q F, Wu X D, *et al*. Phlegmadines B and C, two *Lycopodium* alkaloids with 6/5/5/5/7 pentacyclic skeleton from *Phlegmariurus phlegmaria* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2020, 61(2): 151381.

[23] Wu X D, Li X N, Peng L Y, *et al*. Huperserratines A and B, two macrocyclic *Lycopodium* alkaloids with an unusual skeleton from *Huperzia serrata* [J]. *J Org Chem*, 2020, 85(10): 6803-6807.

[24] Hirasawa Y, Agawa-Kakimoto M, Zaima K, *et al*. Complanadine F, a novel dimeric alkaloid from *Lycopodium complanatum* [J]. *J Nat Med*, 2021, 75(2): 403-407.

[25] Yang Q, Zhu Y Q, Peng W, *et al*. A new lycopodine-type alkaloid from *Lycopodium japonicum* [J]. *Nat Prod Res*, 2016, 30(19): 2220-2224.

[26] Zhu Y, Dong L B, Zhang Z J, *et al*. Three new *Lycopodium* alkaloids from *Lycopodium japonicum* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2019, 21(1): 17-24.

[27] Tang Y, Xiong J, Hu J F. *Lycopodium* alkaloids from *Diphasiastrum complanatum* [J]. *Nat Prod Commun*, 2015, 10(12): 2091-2094.

[28] Wang L J, Xiong J, Wang W, *et al*. *Lycopodium* alkaloids from *Lycopodium obscurum* L. f. strictum [J]. *Phytochem Lett*, 2016, 15: 260-264.

[29] Tang Y, Xiong J, Zou Y K, *et al*. Palhicerines A-F, *Lycopodium* alkaloids from the club moss *Palhinhaea cernua* [J]. *Phytochemistry*, 2016, 131: 130-139.

[30] Kogure N, Maruyama M, Wongseripipatana S, *et al*. New lycopodine-type alkaloids from *Lycopodium carinatum* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2016, 64(7): 793-799.

[31] Tang Y, Xiong J, Zou Y K, *et al*. Annotinolide F and lycoannotines A-I, further *Lycopodium* alkaloids from *Lycopodium annotinum* [J]. *Phytochemistry*, 2017, 143: 1-11.

[32] Ishiuchi K, Hirose D, Suzuki T, *et al*. Identification of *Lycopodium* alkaloids produced by an ultraviolet-irradiated strain of *Paraboeremia*, an endophytic fungus from *Lycopodium serratum* var. *longipetiolatum* [J]. *J Nat Prod*, 2018, 81(5): 1143-1147.

[33] Nakayama W, Fujiwara Y, Kosuge Y, *et al*. Phlenumdines D and E, new *Lycopodium* alkaloids from *Phlegmariurus nummulariifolius*, and their regulatory effects on macrophage differentiation during tumor development [J]. *Phytochem Lett*, 2019, 29: 98-103.

[34] Zhu X L, Xia D, Zhou Z B, *et al*. Lycosquarrines A-R, *Lycopodium* alkaloids from *Phlegmariurus squarrosus* [J]. *J Nat Prod*, 2020, 83(10): 2831-2843.

[35] Zhang Z J, Zhu Q F, Su J, *et al*. Lycoplanines B-D, three *Lycopodium* alkaloids from *Lycopodium complanatum* [J]. *Nat Prod Bioprospect*, 2018, 8(3): 177-182.

[36] Xiong J, Meng W J, Zhang H Y, *et al*. Lycofargesiines A-F, further *Lycopodium* alkaloids from the club moss *Huperzia fargesii* [J]. *Phytochemistry*, 2019, 162: 183-192.

[37] Wang L L, Zhou Z B, Zhu X L, *et al*. Lycocasuarines A-C, *Lycopodium* alkaloids from *Lycopodiastrum casuarinoides* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2017, 58(52): 4827-4831.

[38] Liu Y, Xu P S, Ren Q, *et al*. Lycodine-type alkaloids from *Lycopodiastrum casuarinoides* and their cholinesterase inhibitory activities [J]. *Fitoterapia*, 2018, 130: 203-209.

[39] Wang L L, Hao L J, Zhou Z B, *et al*. Lycodine-type alkaloids and their glycosides from *Lycopodiastrum casuarinoides* [J]. *Phytochemistry*, 2018, 154: 63-72.

[40] Shan S M, Luo J G, Pan K, *et al*. Rapid screening and identification of lycodine-type alkaloids in Lycopodiaceae and Huperziaceae plants by ultra-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *Biomed Chromatogr*, 2016, 30(11): 1861-1872.

[41] Qu S M, Shan B H, Wang H T, *et al*. Lycodine type alkaloids from *Lycopodiastrum casuarinoides* with cytotoxic and cholinesterase inhibitory activities [J]. *Fitoterapia*, 2018, 131: 86-90.

[42] Zhang H B, Hu J, Li J X, *et al*. Cytotoxic lycodine alkaloids from the aerial parts of *Lycopodiastrum casuarinoides* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2020, 22(3): 217-224.

[43] Zhu X L, Wang L L, Shi Z H, *et al*. Lycocasuarines I-Q, new *Lycopodium* alkaloids isolated from *Lycopodiastrum casuarinoides* [J]. *Fitoterapia*, 2019, 134: 474-480.

[44] Feng Z L, Chen S X, Wang W, *et al*. Lycodine-type alkaloids from *Lycopodiastrum casuarinoides* and their acetylcholinesterase inhibitory activity [J]. *Fitoterapia*, 2019, 139: 104378.

[45] Liu Y C, Zhang Z J, Su J, *et al*. Lycodine-type *Lycopodium* alkaloids from the whole plants of *Huperzia serrata* [J]. *Nat Prod Bioprospect*, 2017, 7(5): 405-411.

[46] Vallejo M G, Corzo M E, Ortega M G, *et al*. 12α-hydroxy-*N*-demethyl-sauroxine, a lycodane type alkaloid from *Phlegmariurus saururus* [J]. *Nat Prod Res*, 2020, 34(9): 1270-1275.

[47] 王海英, 杨继, 刘新, 等. 石松的化学成分研究 [J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(12): 1859-1864.

[48] Yeap J S Y, Lim K H, Yong K T, *et al*. *Lycopodium*

alkaloids: Lycoplatyrine A, an unusual lycodine-piperidine adduct from *Lycopodium platyrhizoma* and the absolute configurations of lycoplanine D and lycogladine H [J]. *J Nat Prod*, 2019, 82(2): 324-329.

[49] Wang X, Wang F Q, Wu J, *et al*. Japonisine A, a fawcettimine-type *Lycopodium* alkaloid with an unusual skeleton from *Lycopodium japonicum* Thunb [J]. *Fitoterapia*, 2022, 156: 105069.

[50] Yang Q, Zhu Y Q, Zhan R, *et al*. A new fawcettimine-related alkaloid from *Lycopodium japonicum* [J]. *Chem Nat Compd*, 2018, 54(4): 729-731.

[51] Zhang Z J, Qi Y Y, Wu X D, *et al*. Lycogladines A-H, fawcettimine-type *Lycopodium* alkaloids from *Lycopodium complanatum* var. *glaucum* Ching [J]. *Tetrahedron*, 2018, 74(14): 1692-1697.

[52] Jiang F F, Qi B W, Ding N, *et al*. *Lycopodium* alkaloids from *Huperzia serrata* [J]. *Fitoterapia*, 2019, 137(2): 104277.

[53] Cheng J T, Zhang Z J, Li X N, *et al*. Lyconadins G and H, two rare lyconadin-type *Lycopodium* alkaloids from *Lycopodium complanatum* [J]. *Nat Prod Bioprospecting*, 2016, 6(6): 279-284.

[54] Ishiuchi K, Jiang W P, Fujiwara Y, *et al*. Serralongamines B-D, three new *Lycopodium* alkaloids from *Lycopodium serratum* var. *longipetiolatum*, and their inhibitory effects on foam cell formation in macrophages [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(11): 2636-2640.

[55] Wang Z, Wu J, Zhao N, *et al*. Two new Lycopodium alkaloids from *Phlegmariurus phlegmaria* (L.) Holub [J]. *Nat Prod Res*, 2016, 30(2): 241-245.

[56] Tang Y, Li N, Zou Y K, *et al*. LC-MS guided isolation and dereplication of *Lycopodium* alkaloids from *Lycopodium cernuum* var. *sikkimense* of different geographical origins [J]. *Phytochemistry*, 2019, 160: 25-30.

[责任编辑　崔艳丽]