

构树新化学成分及生物学活性研究进展

丁宇^{1,2}, 仇晶^{1,2}, 刘小宇^{1*}

¹第二军医大学基础部生物化学与分子生物学教研室; ²第二军医大学学员旅十二队, 上海 200433

摘要: 构树 [*Broussonetia papyrifera* (L.) Vent.] 为桑科 (*Moraceae*) 构树属 (*Broussonetia*) 植物, 分布于中国黄河、长江和珠江流域, 也见于越南、日本等国家。构树属于传统中药, 植物的各部位均可入药, 用于治疗疼痛, 水肿, 痢疾。对构树化学成分的研究从构树的叶、根和果实中发现了黄酮类、木脂素类及萜类等多种化学成分, 其中部分成分具有抗菌、抗氧化、细胞毒及抗炎等活性。现对 2000 年以来从构树中获得的新化合物及其生物学活性研究成果进行总结, 为其进一步研究提供参考。

关键词: 构树; 新化合物; 生物学活性

中图分类号: R284.2

文献标识码: A

Research Progress on New Chemical Constituents and Biological Activities of *Broussonetia papyrifera*

DING Yu^{1,2}, QIU Jing^{1,2}, LIU Xiao-yu^{1*}

¹Biochemistry and Molecular Biology Department of Basic Medical college, Second Military Medical University;

²Company 12 of Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Abstract: *Broussonetia papyrifera*, one genus of *Moraceae*, distributes widely in Yellow River, Yangtze River and the Pearl River basins of China. It also can be found in Japan, Vietnam and some other countries. *B. papyrifera* is one kind of traditional Chinese medicine, and is used to cure pain, edema and dysentery in Chinese traditional therapy. In recent years, there are many new chemical constituents isolated from the leaves, root and fruits of *B. papyrifera*, identified as flavones, lignans and terpenes. Some of them were reported to have several bioactivities including antioxidation, antimicrobe, anti-inflammatory, cytotoxicity, etc. This paper reviewed the new chemical compounds identified from *B. papyrifera* and their bioactivities since 2000.

Key words: *Broussonetia papyrifera*; new chemical compounds; bioactivities

构树 [*Broussonetia papyrifera* (L.) Vent.] 为桑科构树属植物, 分布于中国黄河、长江和珠江流域, 日本、越南、印度等国亦有分布, 资源十分丰富。构树的根、叶、果实和树皮在中医里皆有使用。构树皮能利尿消肿, 祛风湿, 还可以用于治疗神经性皮炎及癣症; 树液可以利水解毒, 治水肿痢疾和蛇、虫、蜂、蝎、狗咬; 构树叶具有清热凉血、利湿和杀虫作用, 可用于鼻衄, 肠炎, 痢疾。构树果实也是中东地区重要的民间药材^[1]。自 2000 年以来研究者分别从构树的叶、根和果实中获得了 31 种新化合物, 本文特对这些新化合物及其生物学活性进行综述。

1 黄酮类新化合物的结构及活性

1.1 黄酮类新化合物的结构

近年来从构树中获取了 6 种黄酮类新化合物。Son 等^[2]从构树根皮中分离出一种新的黄酮类化合物纸莎草黄酮醇 A (Papyriflavonol A) (**1**), 通过光谱分析得出其结构为 5, 7, 3', 4'-四羟基-6, 5'-二(γ, γ-二甲基烯丙基) 黄酮醇 (5, 7, 3', 4'-tetrahydroxy-6, 5'-di-(γ, γ-dimethylallyl)-flavonol)。Chen 等^[3]从构树根的乙醇提取物中分离出两种新成分, 分别为 8-(1, 1-二甲基烯丙基)-5'-(3-甲基-2-丁烯基)-3', 4', 5, 7-四羟基黄酮醇 (8-(1, 1-dimethylallyl)-5'-(3-methylbut-2-enyl)-3', 4', 5, 7-tetrahydroxyflavonol) (**2**) 和 3'-(3-甲基-2-丁烯基)-3', 4', 7-三羟基黄烷 (3'-(3-methylbut-2-enyl)-3', 4', 7-trihydroxyflavane) (**3**)。Guo 等^[4]从构树皮乙酸乙酯提取物中得到两

种新成分,分别为 5,7,3',4'-四羟基-3-甲氧基-8-牻牛儿基黄酮(5,7,3',4'-tetrahydroxy-3-methoxy-8-geranylflavone) (**4**)和 5,7,3',4'-四羟基-3-甲氧基-8,5'-二异戊二烯基黄酮(5,7,3',4'-tetrahydroxy-3-methoxy-8,5'-diprenylflavone) (**5**)。此外,Zheng 等^[5]

从构树中提取出新化合物 3,5,7,4'-四羟基-3'-(2-羟基-3-甲基-3-丁烯基)黄酮(3,5,7,4'-tetrahydroxy-3'-(2-hydroxy-3-methylbut-3-enyl) flavone) (**6**)。化合物结构见图 1。

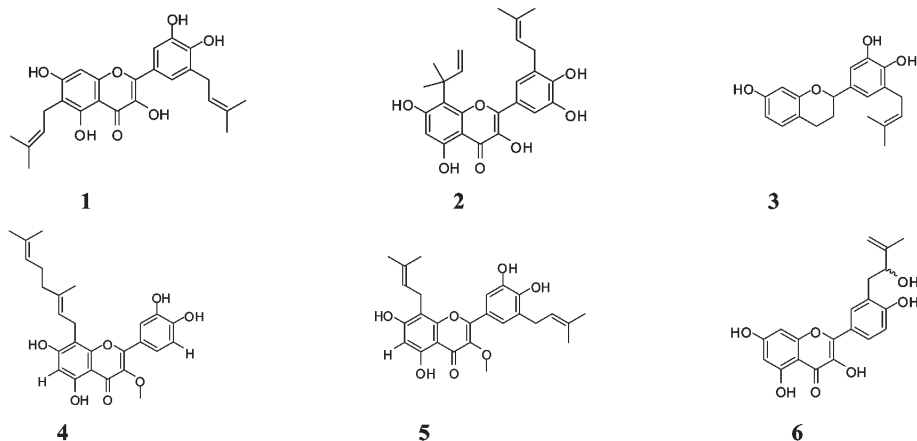


图 1 构树中黄酮类新化合物的结构

Fig. 1 Chemical structures of flavonoids detected in *B. papyrifera*

1.2 黄酮类新化合物的活性

黄酮类化合物具有多种生物学活性,尤其以抗菌、抗氧化及细胞毒等活性为主。对构树叶总黄酮(total flavonoids of *Broussonetia papyrifera*, TFBP)生物学活性的研究表明,TFBP 可保护经重金属处理的人表皮细胞活性,降低脂质过氧化产物浓度,及通过下调 Bcl-2 蛋白和上调 Bax 蛋白的表达,诱导肝癌细胞 HepG2 凋亡^[6,7]。

从构树中获得的黄酮类新化合物 1 具有多种生物学活性。首先是广谱抗真菌与抗细菌活性,其对白色念珠菌(*Candida albicans*)、酿酒酵母菌(*Saccharomyces cerevisiae*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、鼠伤寒沙门菌(*Salmonella typhimurium*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)和金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)的最小抑制浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)分别为 25、12.5、20、25、10 和 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[8,9],表现出一定的作为抗菌先导物的应用潜力。其次,Kwak 等^[10]发现化合物 1 可选择性抑制分泌型磷脂酶 A₂,并不可逆地抑制人类 IIA 型和 V 型非胰腺磷脂酶 A₂,半数抑制浓度(50% inhibiting concentration, IC₅₀)分别为 3.9 μM 与 4.5 μM ;第三,化合物 1 还能有效抑制炎症过程中白三烯 C₄ 生成(IC₅₀约为 0.64 μM),并可明显降低大鼠体内免疫球蛋白 E 依赖的被动皮肤过敏反

应,可作为一种新的抗炎药物进行开发利用^[10];第四,化合物 1 还能抑制人类乙酰胆碱酯酶(human acetylcholinesterase, hAChE)与人类丁酰胆碱酯酶(human butylcholinesterase, hBChE),IC₅₀分别为 3.1 μM 与 1.5 μM ^[11],将来有可能应用于治疗阿尔兹海默病^[12,13]。

化合物 2 也具有抑制 hAChE 和 hBChE 的作用,作用强度高于化合物 1,IC₅₀分别为 0.82 μM 和 0.52 μM ^[11];还发现它具有蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (Protein Tyrosine Phosphatase 1B, PTP1B)抑制作用(IC₅₀ = 4.3 μM),其作用强于之前从构树中分离出的黄酮类化合物 brousochalcone A (IC₅₀ = 36.8 μM)^[3]。而 PTP1B 在胰岛素受体的磷酸化方面发挥着主要作用,根据上述结果可以推论,化合物 2 作为 PTP1B 抑制剂,有可能成为一种新的治疗 II 型糖尿病和肥胖症的药物^[14]。

与化合物 1、2 的抗菌及酶抑制剂作用不同,化合物 5 具有体外抗肿瘤活性。Guo 等发现化合物 5 可以抑制人类乳腺癌细胞 MCF-7 的体外增殖(IC₅₀ = 4.41 μM),其作用效果与 brousoflavonol B (IC₅₀ = 4.19 μM)相当。通过免疫印迹法发现,其对于 MCF-7 细胞的作用,是通过下调细胞的雌激素受体- α 36 (estrogen receptor- α 36, ER- α 36)的表达,降低其稳定性实现的^[4,15]。

2 木脂素类新化合物的结构及活性

2.1 木脂素类新化合物的结构

近年来,从构树中获得了一系列新的木脂素类化合物。分别为苏式-1-(4-羟苯基)-2-(4-((*E*)-3-羟基-1-丙烯基)-2-甲氧基苯氧基)-1,3-丙二醇(*threo*-1-(4-hydroxyphenyl)-2-{4-[(*E*)-3-hydroxy-1-propenyl]-2-methoxyphenoxy}-1,3-propanediol)(**7**),赤式-1-(4-羟苯基)-2-(4-((*E*)-3-羟基-1-丙烯基)-2-甲氧基苯氧基)-1,3-丙二醇(*erythro*-1-(4-hydroxyphenyl)-2-{4-[(*E*)-3-hydroxy-1-propenyl]-2-methoxyphenoxy}-1,3-propanediol)(**8**),苏式-1-(4-羟苯基)-2-(4-(3-羟基-1-丙基)-2-甲氧基苯氧基)-1,3-丙二醇(*threo*-1-(4-hydroxyphenyl)-2-[4-(3-hydroxy-1-propyl)-2-methoxyphenoxy]-1,3-propanediol)(**9**),赤式-1-(4-羟苯基)-2-(4-(3-羟基-1-丙基)-2-甲氧基苯氧基)-1,3-丙二醇(*erythro*-1-(4-hydroxyphenyl)-2-[4-(3-hydroxy-1-propyl)-2-methoxyphenoxy]-1,3-propanediol)(**10**),(*7'R*,*8'S*)-3-甲氧基-4',9,9''-三羟基-4,7'-环氧-5,8'-新木脂素((*7'R*,*8'S*)-3-methoxy-4',9,9''-trihydroxy-4,7'-epoxy-5,8'-

neolignan)(**11**),(*7'R*^{*},*8'S*^{*})-3-甲氧基-7-氧代-4',9,9''-三羟基-4,7'-环氧-5,8'-新木脂素((*7'R*^{*},*8'S*^{*})-3-methoxy-7-oxo-4',9,9''-trihydroxy-4,7'-epoxy-5,8'-neolignan)(**12**),(*7R*^{*},*8S*^{*},*8'R*^{*})-7'- ξ -甲氧基-4,4',9,-三羟基-7,9'-环氧-8,8'-木酚素((*7R*^{*},*8S*^{*},*8'R*^{*})-7'- ξ -methoxy-4,4',9,-trihydroxy-7,9'-epoxy-8,8'-lignan)(**13**),(*7R*^{*},*8S*^{*},*8'R*^{*})-7'',8''-苏式-3'-甲氧基-7'-氧代-4,4'',7'',9,9''-五羟基-4',8''':7,9'-双环氧-8,8'-倍半木质素((*7R*^{*},*8S*^{*},*8'R*^{*})-7'',8''-*threo*-3'-methoxy-7'-oxo-4,4'',7'',9,9''-pentahydroxy-4',8''':7,9'-bis-epoxy-8,8'-sesquieolignan)(**14**),(*7S*^{*},*7'S*^{*},*7''R*^{*},*8R*^{*},*8'R*^{*},*8''S*^{*})-3'-甲氧基-4,4'',9''-三羟基-4',7''':7,9':7',9-三环氧-5',8'',8,8''-倍半木质素((*7S*^{*},*7'S*^{*},*7''R*^{*},*8R*^{*},*8'R*^{*},*8''S*^{*})-3'-methoxy-4,4'',9''-trihydroxy-4',7''':7,9':7',9-triepoxy-5',8'',8,8''-sesquieolignan)(**15**)^[16]和(+)-松脂素-4'-*O*- β -D-吡喃葡萄糖基-4''-*O*- β -D-呋喃芹菜苷((+)-pinoresinol-4'-*O*- β -D-glucopyranosyl-4''-*O*- β -D-apiofuranoside)(**16**)^[17]。化合物结构见图2。

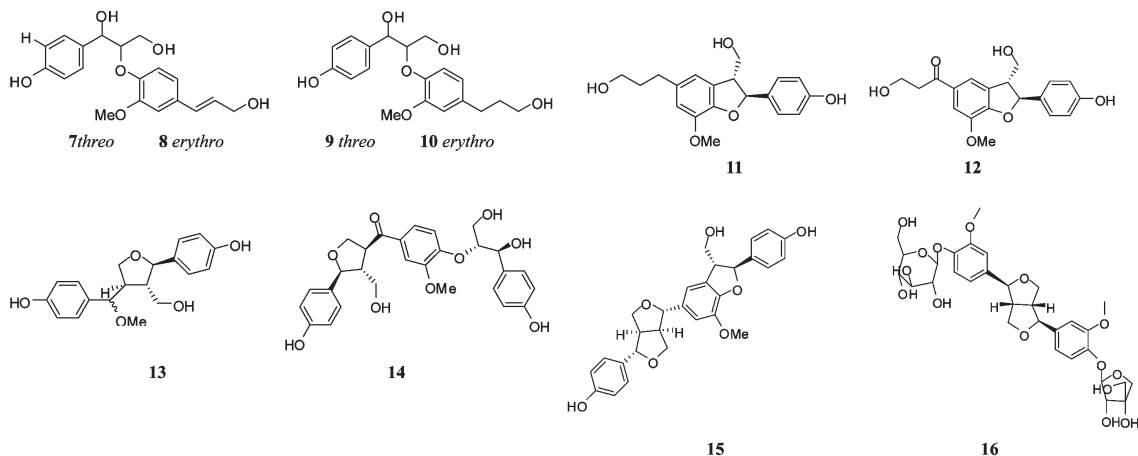


图2 构树中木脂素类新化合物的结构

Fig. 2 Chemical structures of lignans detected in *B. papyrifera*

2.2 木脂素类新化合物的活性

Mei等^[16]对木脂素类新化合物的抗氧化活性进行了研究。通过MTT法,发现化合物**7**、**11**、**12**、**14**和**15**能够保护嗜铬细胞瘤细胞PC12免受H₂O₂介导的损伤;同时Mei等人还发现,化合物**7**、**8**、**10**、**13**和赤式-1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-2-(4-((*E*)-3-羟基-1-丙烯基)-2-甲氧基苯氧基)-1,3-丙二醇(*erythro*-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-{4-[(*E*)-3-hy-

droxy-1-propenyl]-2-methoxyphenoxy}-1,3-propanediol)具有一定的清除1,6-二(二苯基膦基)己烷(1,6-bis(diphenylphosphino)hexane, DPPH)自由基的活性,但作用强度不高,IC₅₀分别为236.8 μ M、156.3 μ M、273.9 μ M、281.1 μ M和60.9 μ M。

Ran等^[17]发现化合物**16**具有细胞毒活性,可抑制人肝癌细胞HepG2生长,IC₅₀为17.19 μ g/mL,与抗肿瘤药物5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)

($IC_{50} = 12 \mu\text{g/mL}$)的作用强度接近,显示其在抗肿瘤药物中的可能的开发潜力。

3 萜类新化合物的结构及活性

3.1 萜类新化合物的结构

Ko 等^[18]从构树叶中发现 3 种新的二萜类物质,分别为构树酮 A (broussonetones A) (**17**), 构树酮 B (broussonetones B) (**18**) 和构树酮 C (broussonetones C)。构树酮 A 是一种无色针状固体,分子式为 $C_{20}H_{32}O_4$, 其骨架结构为四环双萜, 结构为 (7 α , 16 α)-17-trihydroxy-ent-kauran-6-one; 构树酮 B 也是无色针状固体,是构树酮 A 的立体异构体; 构树酮 C 分子式为 $C_{23}H_{36}O_4$, 是构树酮 A 的 16,17 位缩酮化合物。

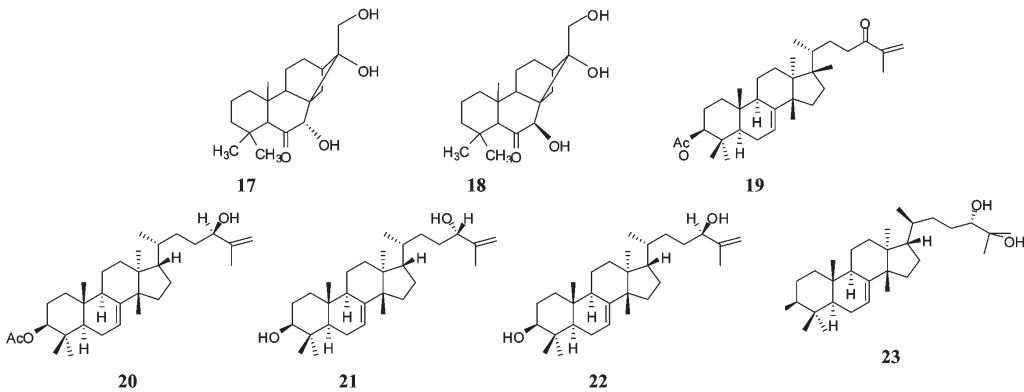


图 3 构树中萜类新化合物的结构

Fig. 3 Chemical structures of terpenes detected in *B. papyrifera*

3.2 萜类新化合物的活性

Ko 等^[18]通过酪氨酸酶抑制分析系统与 DPPH 自由基系统评价新化合物 **17** 和 **18** 以及构树酮 C 的生物学活性发现,新化合物 **17** 和 **18** 以及构树酮 C 对酪氨酸酶有微弱而稳定的抑制作用, IC_{50} 分别为 0.322 mM、0.317 mM 和 0.323 mM,而对黄嘌呤氧化酶有中等强度的抑制作用, IC_{50} 分别为 107.70 μM 、53.90 μM 和 43.89 μM ,可能在开发痛风药物上有着一定的应用前景。

4 其它新化合物的结构及活性

4.1 其它新化合物的结构

除上述几类新化合物外,近年来,从构树各部位也获得了一些糖苷类及酚类新化合物。

Feng 等^[21]从构树叶中得到了 3 种新的糖苷类化合物,分别为苯甲酸苄酯基-2,6-二氧- β -D-吡喃

Zhong 等^[19]从构树皮中分离得到 4 种新的三萜类物质,分别为 (3 β)-3-(乙酰氧基)大戟烷-7,25-二烯-24-酮 ((3 β)-3-(acetyloxy) eupha-7,25-dien-24-one) (**19**), (3 β ,24R)-3-(乙酰氧基)大戟烷-7,25-二烯-24-醇 ((3 β ,24R)-3-(acetyloxy) eupha-7,25-dien-24-ol) (**20**), (3 β ,24S)-大戟烷-7,25-二烯-3,24-二醇 ((3 β ,24S)-eupha-7,25-diene-3,24-diol) (**21**) 和 (3 β ,24R)-大戟烷-7,25-二烯-3,24-二醇 ((3 β ,24R)-eupha-7,25-diene-3,24-diol) (**22**)。

钟汉庭^[20]等从构树皮乙醇提取物中获得新化合物 **23**, 结构为 3 β -乙酰氧基-甘遂烷-7-烯-24S,25-二醇 (3 β -acetoxy-tirucalla-7-en-24S,25-diol)。化合物结构见图 3。

葡萄糖苷 (benzyl benzoate-2,6-di- O - β -D-glucopyranoside) (**24**), (2R,3R,5R,6S,9R)-3-羟基-5,6-环氧- β -紫罗醇-2- O - β -D-吡喃葡萄糖苷 ((2R,3R,5R,6S,9R)-3-hydroxy-5,6-epoxy- β -ionol-2- O - β -D-glucopyranoside) (**25**) 和 (2R,3R,5R,6S,9R)-3-羟基-5,6-环氧-乙酰基- β -紫罗醇-2- O - β -D-吡喃葡萄糖苷 ((2R,3R,5R,6S,9R)-3-hydroxyl-5,6-epoxy-acetyl- β -ionol-2- O - β -D-glucopyranoside) (**26**)。Zhou 等^[22]则从构树果实中获得了一种新的糖苷类化合物 2-(4-羟基苯基)丙烷-1,3-二醇-1- O - β -D-吡喃葡萄糖苷 (2-(4-hydroxyphenyl) propane-1,3-diol-1- O - β -D-glucopyranoside) (**27**)。

Ryu 等^[23]从构树根中获得两种骨架非常罕见,为 5,11-二氧杂苯并[b]芬-10-酮的新化合物,命名为构树芬酮 A (brousofluorenone A) (**28**) 和构树芬酮 B (brousofluorenone B) (**29**)。

Zhou 等^[22]从构树果实中分离出 15 种酚类物质, 其中(7R*, 8S*, 8'R*)-7'', 8''-赤式-3'-甲氧基-7'-氧代-4, 4'', 7'', 9, 9''-五羟基-4', 8'': 7, 9'-双-环氧基-8, 8'-倍半新木脂素((7R*, 8S*, 8'R*)-7'', 8''-erythro-3'-methoxy-7'-oxo-4, 4'', 7'', 9, 9''-penta-hydroxy-4', 8'': 7, 9'-bis-epoxy-8, 8'-sesquieoligan)(**30**)为新化合物。

此外, Zhao 等^[24]从构树叶中分离出来 2 种蛋白质, 分别是 PMAP1 (paper mulberry antifungal protein 1, 构树抗真菌蛋白 1) 和 PMAP2 (paper mulberry antifungal protein 2, 构树抗真菌蛋白 2)。PMAP I 分子量为 18798, 是一种橡胶素类似蛋白; PMAP II 分子量为 31178, 是壳聚糖酶家族 I 的成员。化合物结构见图 4。

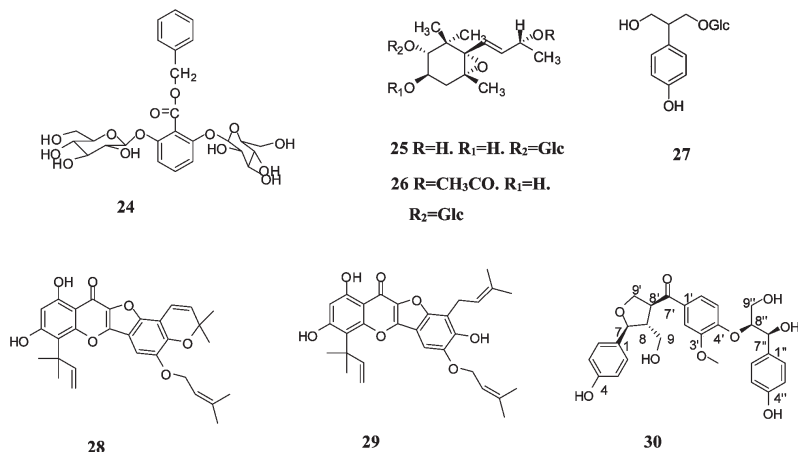


图 4 构树中其它新化合物的结构

Fig. 4 Chemical structures of other compounds detected in *B. papyrifera*

4.2 其它新化合物的活性

Ryu 等^[23]发现新化合物 **28** 和 **29** 具有较强的 α -葡萄糖苷酶抑制活性, IC₅₀ 分别为 27.6 μ M 和 33.3 μ M, 其作用强度与 α -葡萄糖苷酶抑制剂伏格列波糖 (IC₅₀ = 23.4 μ M) 接近, 显示出在降糖药开发上的可能应用。而 PMAP I 与 PMAP II 被发现具有抗绿色木霉 (*Trichoderma viride*) 活性, IC₅₀ 均为 0.1 mg/mL。PMAP I 与 PMAP II 为首次报道的具有抗真菌活性的构树高分子提取物^[24]。

5 结语

构树在我国分布广泛, 是一种药用价值很高的植物, 其叶、树皮、根皮和果实在临床均有实际应用价值。构树的化学成分复杂, 生物学活性多样, 目前对于构树的化学成分以及活性的研究已取得一定进展, 但根据本文所总结的内容来看, 构树中新化合物的生物学活性还不够优良, 还难以说明构树临床应用的物质基础, 且大部分研究缺乏对作用机制的深入探讨, 这极大地限制了构树的进一步应用。因此, 有必要对构树进行药效成分、生物学活性以及作用机制的进一步研究, 以期能更合理、更有效地开发构树资源。

参考文献

- 1 Lee D, et al. Aromatase inhibitors from *Broussonetia papyrifera*. *J Nat Prod*, 2001, 64: 1286-1293.
- 2 Son KH, et al. Papyriflavonol A, a new prenylated flavonol from *Broussonetia papyrifera*. *Fitoterapia*, 2001, 72: 456-458.
- 3 Chen RM, et al. Natural PTP1B inhibitors from *Broussonetia papyrifera*. *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, 12: 3387-3390.
- 4 Guo F, et al. Prenylflavone derivatives from *Broussonetia papyrifera*, inhibit the growth of breast cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *Phytochem Lett*, 2013, 6: 331-336.
- 5 Zheng ZP, et al. Tyrosinase inhibitors from paper mulberry (*Broussonetia papyrifera*). *Food Chem*, 2008, 106: 529-535.
- 6 Yang XY (杨雪莹), et al. Protective effects of TFBP on human immortalized keratinocytes line HaCaT. *Chin J Public Health* (中国公共卫生), 2004, 20: 794-795.
- 7 Zhu KM (朱开梅), et al. Study on the effects of TFBP on apoptosis of human hepatoma carcinoma cell line HepG2. *Chin Hosp Pharm J* (中国医院药学杂志), 2013, 33: 1763-1767.
- 8 Sohn HY, et al. Fungicidal effect of prenylated flavonol, papyriflavonol A, isolated from *Broussonetia papyrifera* (L.) vent. against *Candida albicans*. *J Microbiol Biotechnol*, 2010, 20: 1397-1402.