

山橙属植物化学成分与抗肿瘤活性研究进展

田善鸣^{1,2}, 王晓², 方磊^{2,3*}

¹山东中医药大学药学院, 济南 250355; ²山东省科学院中药过程控制研究中心, 山东省分析测试中心, 济南 250014; ³天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 中国医学科学院北京协和医学院药物研究所, 北京 100050

摘要: 结合国内外文献综述了山橙属植物化学成分的研究进展, 并对该属药用植物的抗肿瘤活性进行了总结。山橙属植物含有多种化学成分, 主要有生物碱类以及少量三萜类、甾体类、木脂素类等。该属植物中的生物碱类成分具有显著的抗肿瘤活性。

关键词: 山橙属; 化学成分; 抗肿瘤活性

中图分类号: R284

文献标识码: A

Review on Chemical Constituents and Anti-tumor Activities of *Melodinus*

TIAN Shan-ming^{1,2}, WANG Xiao², FANG Lei^{2,3*}

¹School of Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; ²Shandong Analysis and Test Center, Jinan 250014, China; ³State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China

Abstract: The recent progresses on chemical components and anti-tumor activities of *Melodinus* genus were summarized. The genus of *Melodinus* contains multiple chemical compositions, which mainly includes alkaloids, minor triterpenes, steroids, lignans, etc. The chemical constituents of alkaloids in this genus show significant anti-tumor activities.

Key words: *Melodinus*; chemical composition; anti-tumor activity

山橙属为夹竹桃科植物, 全世界约有 53 种, 分布于亚洲热带地区至大洋洲, 我国有 11 种, 产自西南、华南及台湾等省区^[1]。目前国内外对该属植物的研究还不是全面, 自 1965 年以来, 有研究报道的仅有薄叶山橙^[2]、思茅山橙^[3-5]、山橙^[6]、尖山橙^[7-9]、龙州山橙^[10,11]、腋花山橙^[12]、川山橙^[13,14]和景东山橙^[15]。该属植物含有结构新颖的吲哚型生物碱^[16,17], 对肿瘤细胞具有显著的细胞毒活性, 近年来受到人们广泛的关注, 本文对近 40 多年来国内外对山橙属植物的研究进展以及药理活性等内容进行了较系统的归纳总结, 以期为该属植物的进一步研究提供参考。

1 化学成分

山橙属植物发现的化学成分主要有生物碱, 以及少量三萜、甾体、木脂素等化合物。

1.1 生物碱

生物碱类是山橙属植物最主要的化学成分, 主要为吲哚生物碱, 此外还有少量的喹啉生物碱。其中的吲哚生物碱又主要分为单萜吲哚生物碱和双吲哚生物碱, 因其对肿瘤细胞具有显著的细胞毒活性, 近年来受到研究者的广泛关注。Liu 等^[23]从 *Melodinus suaveolens* 中分离得到 9 个生物碱为: melodinine M (1)、melodinine N (2)、melodinine O (3)、melodinine P (4)、melodinine Q (5)、melodinine R (6)、melodinine S (7)、melodinine T (8)、melodinine U (9)。Feng 等^[16,17,24,25]从 *M. tenuicaudatus* 中分离得到 4 个双吲哚生物碱为: melodinine H (10)、melodinine I (11)、melodinine J (12)、melodinine K (13) 和 10 个吲哚生物碱为: melotenine A (14)、melodinine A (15)、melodinine B (16)、melodinine C (17)、melodinine D (18)、melodinine E (19)、melodinine F (20)、melodinine G (21)、melohenine A (22)、melohenine B (23)。He 等^[11]从 *M. morsei* 中分离得到 1 个吲哚生物碱为: melomorsine (24)。Baassou 等^[27]从 *M. celastioides* 中分离得到 1 个吲哚生物碱为: melonine (25)。Mehri 等^[18,22]从 *M. scan-*

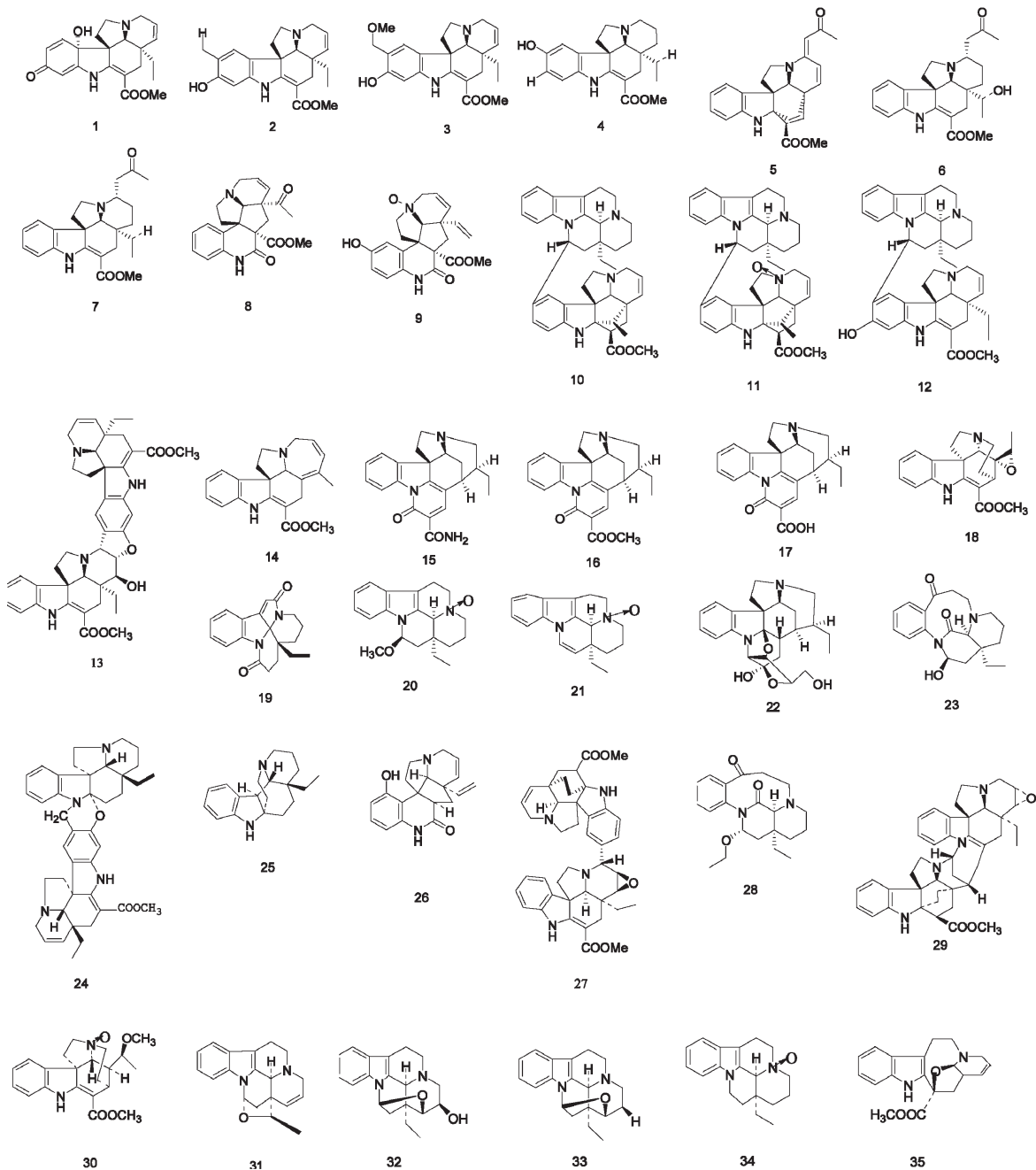
收稿日期: 2014-01-06 接受日期: 2014-07-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(21202094); 山东省自然科学基金项目(ZR2012HQ020); 山东省海外高层次人才专项资金资助项目

* 通讯作者 Tel: 86-531-82605343; E-mail: fleiv@163.com

dens 的叶中分离得到 2 个生物碱为: 9-hydroxyepimeloscine (26)、scandomelonine (27)。Zhou 等^[26]从 *M. henryi* 的叶中分离得到 1 个生物碱为: 14-O-ethyl-substituted (3 α , 14 α , 16 α)-2, 7-secoburnamine (28)。Cai 等^[19,20]从 *M. yunnanensis* 的枝叶中分离得到 15 个单萜吲哚生物碱为: meloyine (29)、19S-methoxytubotaiwine N₄-oxide (30)、16, 19-epoxy- Δ^{14} -vincanol (31)、14b-hydroxymeloyunine (32)、meloyunine (33)、 Δ^{14} -vincamenine N₄-oxide

(34)、16 β , 21 β -epoxy-vinca-dine (35)、14 β , 15 β -20S-quebrachamine (36)、3-oxo-voaphylline (37)、2 α , 7 α -dihydroxy-dihydrovoaphylline (38)、meloyunine A (39)、meloyunine B (40)、meloyunine C (41)、14, 15-dehydromelohenine B (42)、 Δ^{14} -vincamenine (43)。Yan 等^[13]从 *M. hemsleyanus* 的根部分离得到一个双吲哚生物碱为, demethylteucausine (44)。Zhang 等^[21]从 *M. henryi* 的根部分离得到 2 个生物碱为: henrycinol A (45)、henrycinol B (46)。Zhou



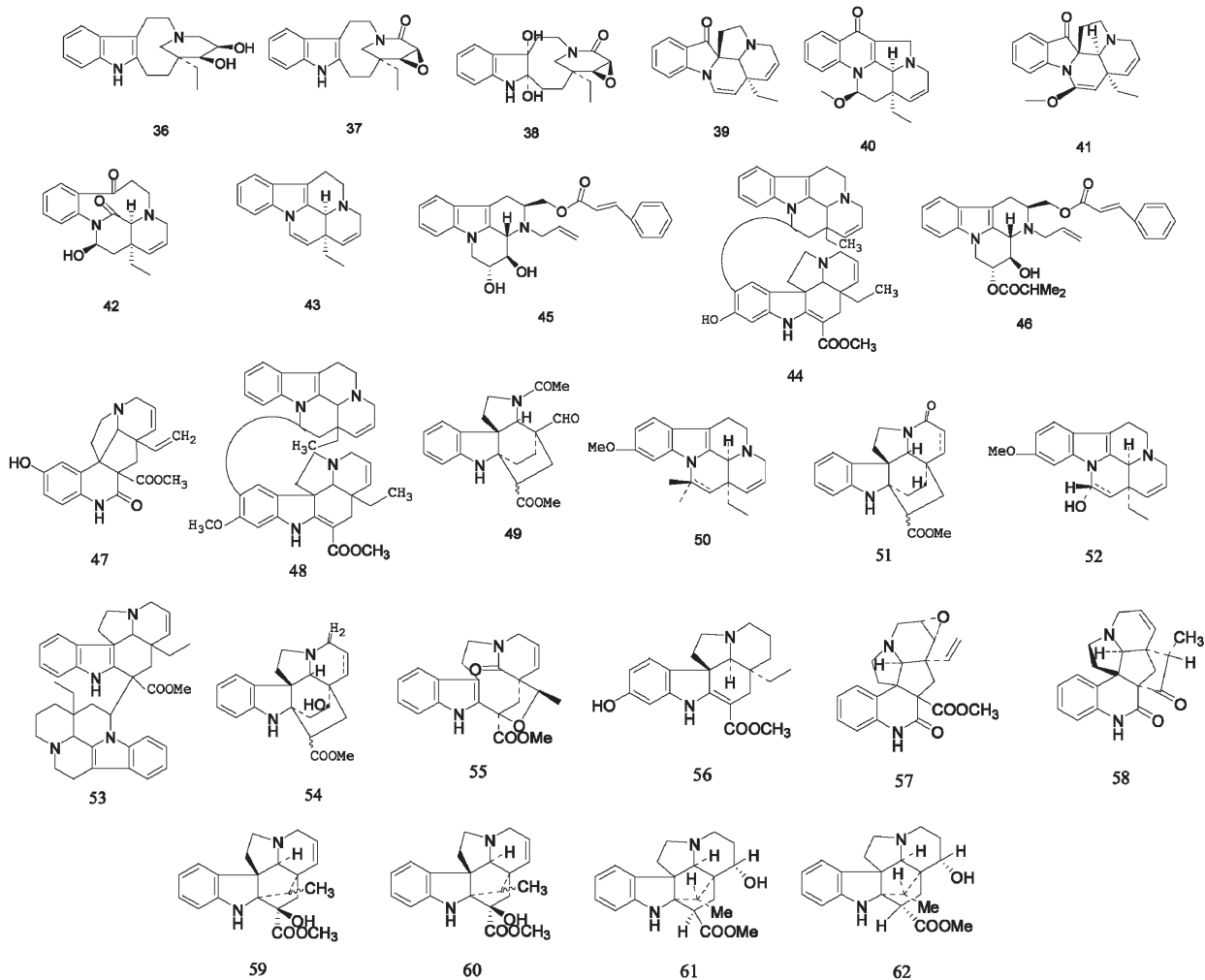


图1 山橙属植物中的生物碱类化合物

Fig. 1 Alkaloids isolated from *Melodinus species*

等^[2]从 *M. tenuicaudatus* 的茎皮部分分离得到 2 个新的生物碱为: 10-hydroxyscandine (47)、tenuicausine (48)。Zeches 等^[28]从 *M. guillaununu* 的茎皮中分离得到 6 个生物碱为: 14, 15-seco-3-oxokopsmal (49)、11-methoxy- Δ^{14} -vmcamenme (50)、3-oxo-hydroxykopsmme (51)、11-methoxyd- Δ^{14} -vmcanol (52)、guillaumnme (53)、19- β -hydroxyvenals-tomne (54)。Ye 等^[6]从 *M. suaveolens* 的主干部中分

离得到 1 个吲哚生物碱为: suaveolenine (55); Guo 等^[15]从 *M. hemsleyanus* 的主干部分中分离得到 5 个吲哚生物碱为: 11-hydroxyvincadifformine (56)、14, 15-epoxyscandine (57)、19-epimeloscondonine (58)、16 β -hydroxy-19R-vindolinine (59)、16 β -hydroxy-19S-vindolinine (60)。He 等^[10]从 *M. morsei* 的主干部分分离得到 2 个生物碱为: 15 α -hydroxy-14, 15-dihydrovindolinine (61)、15 α -hydroxy-14, 15-dihydro-

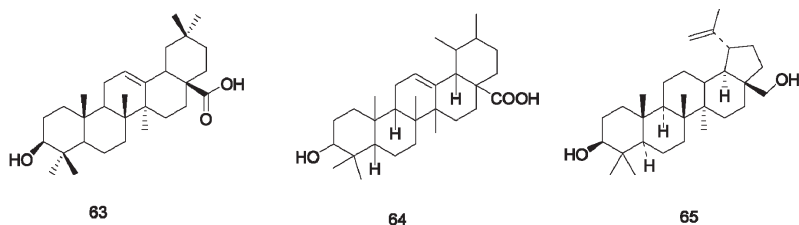


图2 山橙属植物中的三萜类化合物

Fig. 2 Triterpenoids isolated from *Melodinus species*

16-*epi*-vindolinine (62)。

1.2 三萜

Zhang 等^[29]从川山橙枝叶中分离得到齐墩果酸(63)、熊果酸(64)、白桦脂醇(65)。目前该属植物分离得到的三萜类成分主要为齐墩果烷型、乌苏烷型、羽扇豆烷型五环三萜。

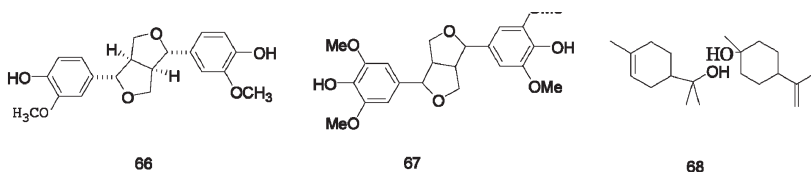


图3 山橙属植物中的木脂素类化合物

Fig. 3 Lignans isolated from *Melodinus species*

1.4 其他成分

除上述类型的化合物外,山橙属中还含有其它类型化学成分。Zhang 等^[29]从川山橙枝叶中分离得

1.3 木脂素

Zhang 等^[29]从川山橙枝叶中分离得到松脂醇(66)、丁香脂素(67)、8-羟基-松脂素(68)。主要为二苯基四氢呋喃并四氢呋喃衍生物,由松脂醇或芥子醇结构单元构成。

2 抗肿瘤作用研究

山橙属植物在民间常用于治疗小儿疝气、腹痛、小儿疳疾、消化不良、睾丸炎、小儿脑膜炎、骨折和风湿性心脏病等^[1]。关于山橙属植物化学成分的药理活性的报道主要集中在抗肿瘤活性上^[30,31]。山橙抗肿瘤活性成分及其作用机制的研究已成为山橙属植物研究的重要方面,从目前的研究来看,吲哚生物碱类是其主要的活性成分,其又分为单萜吲哚生物碱类和双萜吲哚生物碱类。

据目前研究发现,山橙属植物抗肿瘤作用的活性成分主要为单萜吲哚生物碱, Xiang-Hai Cai 等^[19,20]通过对 *Melodinus yunnanensis* 研究发现其中的 meloyine 表现出对 HL-60 人类白血病细胞, SMMC-7721 肝癌细胞, A-549 肺癌细胞, MCF-7 乳腺癌细胞较强的细胞抑制作用 (IC₅₀ 值分别为 4.77、7.85、8.67、7.85 μg/mL)。meloyunine A 表现出对 MCF-7 乳腺癌细胞, SMMC-7721 肝癌细胞, HL-60

到 6-羟基吲哚(69)、马钱素(70)、对苯二甲酸二丁酯(71)、β-谷甾醇(72)。

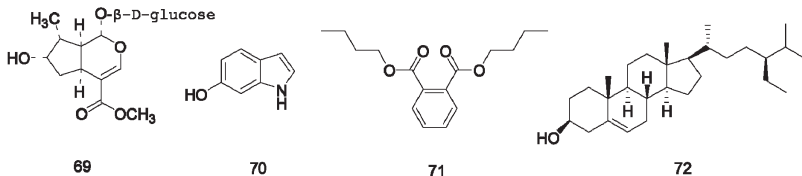


图4 山橙属植物中的其他化合物

Fig. 4 Other compounds isolated from *Melodinus species*

人类白血病细胞, SW-480 结肠癌细胞和 A-549 肺癌细胞有杀灭抑制作用 (IC₅₀ 值分别为 14.24、19.08、15.48、13.29、40.0 μg/mL)。Ya-Ping Liu 等^[23]报道 *M. suaveolens* 中的 melodinine R (IC₅₀ 值分别为 0.7、3.3、3.9、1.8、1.6 μg/mL), 11-methoxytabersonine (0.5、1.1、1.0、0.2、2.4 μg/mL), 3α-acetyltabersonine (0.2、0.3、0.6、0.4、0.5 μg/mL), 表现出对人类髓系白血病细胞 HL-60, 肝细胞 SMMC-7721, 肺癌细胞 A-549, 乳腺癌细胞 MCF-7 具有显著的细胞毒活性。Tao Feng 等^[16,25]通过研究发现 *M. henryi* 中的 vallesiachotamine 体现了对肝癌 SMMC-7721, 人类髓系白血病细胞株 HL-60, 胰腺癌 PANC-1 和肺癌 A-549 细胞较强的细胞毒活性 (IC₅₀ 值分别为 2.0、16.8、26.0、24.7 μg/mL)。M. tenuicaudatus 中的 melotenine A 对 SK-BR-3 乳腺癌, 肝癌 SMMC-7721, HL-60 白血病, 胰腺癌 PANC-1 和 A-549 肺癌等细胞具有较强的细胞抑制活性 (IC₅₀ 值分别为 2.8、5.2、0.9、3.6、10.7 μg/mL)。Hua Zhou 等^[26]

研究发现 *M. henryi* 中的 14-O-ethyl-substituted (3α , 14α , 16α)-2,7-secoeburnamine 表现出对 WT 细胞适度的细胞毒活性。以上单萜吲哚生物碱对多种肿瘤细胞株均显示了比阳性药物顺铂(cisplatin)更高的细胞毒活性。这些新颖结构活性化合物的发现,丰富了单萜吲哚生物碱的结构类型,也为研究抗肿瘤药物的设计、合成提供了依据。

双吲哚生物碱类的抗肿瘤作用亦有报道, Tao Feng 等^[24]通过对 *M. tenuicaudatus* 研究发现其中的 4 种新骨架双吲哚生物碱 melodinines H (IC₅₀ 值分别为 1.1、3.2、4.8、2.9、1.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$), melodinines J (3.0、8.5、9.1、10.0、14.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$), melodinines K (0.1、3.0、5.0、2.7、5.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 11-methoxytabersornine (0.2、13.1、12.8、2.1、12.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 表现出对乳腺癌 MCF-7, 肝癌 SMMC-7721, 人类髓系白血病 HL-60, 结肠癌 SW480 和肺癌 A-549 细胞具有很明显的细胞毒活性。

3 结语

山橙属植物是我国宝贵的药用植物,具有多种类型的化学成分和广泛的药理作用。从化学成分来看,生物碱类化合物在该属植物中占很大一部分比例,从药理作用来看,生物碱类化合物为该属植物中发挥药理作用的主要成分,因此,其生物碱类成分是该属植物下一步研究的重点,有必要对山橙属植物的生物碱类成分进行更加系统的化学、药理研究,为开发利用本属药用植物资源打下基础。

参考文献

- China Flora Editorial Board of CAS(中国科学院中国植物志编委会). Flora of China(中国植物志). Beijing:Publishing House. 2004. Vol. 63.
- Zhou YL, et al. Study on the alkaloids of *Melodinus tenuicaudatus*. *Planta Med*, 1988, 54:315-317.
- Li CM(李朝明), et al. A novel indoline alkaloid from leaves of *Melodinus henryi*. *Acta Botan Yunnanica* (云南植物研究), 1992, 14:32,66.
- Li CM(李朝明), et al. Chemical constituents of *Melodinus henryi*. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 1987, 18(2):4-5.
- Li CM(李朝明), et al. Indole alkaloid of *Melodinus henryi*. *Acta Botan Sin*(植物学报), 1989, 31:792-797.
- Ye JH, Zhou YL, et al. Alkaloids from *Melodinus suaveolens*. *Phytochemistry*, 1991, 30:3168-3170.
- Zhou CJ(周长江), et al. Alkaloids in *Melodinus fusiformis*.

- Chin Tradit Pat Med*(中成药), 2012, 34:85-89.
- He X(何晓), et al. Research for alkaloid of *Melodinus fusiformis*. *Acta Chim Sin*(化学学报), 1992, 50:96-101.
- Wang DW(王玘玮), et al. Chemical constituents in twigs and leaves of *Melodinus fusiformis*. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 2012, 43:653-657.
- He YL, et al. The alkaloids of *Melodinus morsei*. *Phytochemistry*, 1994, 37:1055-1057.
- He YL, et al. Melomorsine, A new dimeric indole alkaloids from *Melodinus morsei*. *J Nat Prod*, 1994, 57:411-414.
- He YL(何亚利), et al. Chemical constituents of *Melodinus morsei*. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 1993, 24:623-625.
- Yan KX(颜克序), et al. Demethyltenuicausine, a new bisindole alkaloid from *Melodinus hemsleyanus*. *Acta Pharm Sin*(药学学报), 1998, 33:597-599.
- Yan KX(颜克序), Feng XZ(冯孝章). Studies on the chemical constituents of *Melodinus hemsleyanus*. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 1998, 29:793-795.
- Guo LW, Zhou YL. Alkaloids from *Melodinus hemsleyanus*. *Phytochemistry*, 1993, 34:563-566.
- Feng T, et al. Melotinine A, a cytotoxic monoterpenoid indole alkaloid from *Melodinus tenuicaudatus*. *Organic Lett*, 2010, 12:968-971.
- Feng T, et al. Melohenines A and B, Two unprecedented alkaloids from *Melodinus henryi*. *Organic Lett*, 2009, 11:4834-4837.
- Mehri H, et al. An alkaloid from leaves of *Melodinus scandens*. *Phytochemistry*, 1995, 40:1005-1006.
- Cai XH, et al. Alkaloids from *Melodinus yunnanensis*. *Phytochemistry*, 2012, 83:116-124.
- Cai XH, et al. Novel indole and quinoline alkaloids from *Melodinus yunnanensis*. *Nat Prod Bioprospect*, 2011, 1:25-28.
- Zhang YW, et al. Henrycinols A and B, two novel indole alkaloids isolated from *Melodinus henryi*. *Helv Chim Acta*, 2003, 86:415-418.
- Mehri H, Plat M. The structure of scandomelidine, bisindole alkaloid from *Melodinus scandens*. *J Nat Prod*, 1992, 55:241-244.
- Liu YP, et al. Melodinines M-U, cytotoxic alkaloids from *Melodinus suaveolens*. *J Nat Prod*, 2012, 75:220-224.
- Feng T, et al. Cytotoxic indole alkaloids from *Melodinus tenuicaudatus*. *J Nat Prod*, 2010, 73:1075-1079.
- Feng T, et al. Melodinines A-G, monoterpenoid indole alkaloids from *Melodinus henryi*. *J Nat Prod*, 2010, 73:22-26.
- Zhou H, et al. A novel alkaloid from *Melodinus henryi*. *Helv*

- Chim Acta*, 2010, 93:2030-2032.
- 27 Baassou S, *et al.* < + > Melonine and N_B-Oxy melonine, a new indoline skeleton. *Tetrahedron Lett*, 1983, 24:761-762.
- 28 Zeches M, *et al.* Alkaloid of *Melodinus guillauminii*. *Phytochemistry*, 1984, 23:171-174.
- 29 Zhang J(张建), *et al.* Chemical constituents from twigs and leaves of *Melodinus hemsleyanus*. *China J Chin Mat Med*(中国中药杂志), 2013, 38:1548-1551.
- 30 Li CM(李朝明), *et al.* Quinolinic Melodinus alkaloids from stem bark *Melodinus khasianus*. *Acta Botanica Yunnanica*(云南植物研究), 1994, 16:315-317.
- 31 Yan KX(颜克序). Study on Melodinus chemical constituents of two species. Beijing: Chinese Peking Union Medical College(中国协和医科大学), PhD. 1997
-
- (上接第 1331 页)
- 9 Sohn HY, *et al.* Antimicrobial and cytotoxic activity of 18 prenylated flavonoids isolated from medicinal plants: *Morus alba* L., *Morus mongolica* Schneider, *Broussonetia papyrifera* (L.) Vent, *Sophora flavescens* Ait and *Echinosophora koreensis* Nakai. *Phytomedicine*, 2004, 11:666-672.
- 10 Kwak WJ, *et al.* Papyriflavanol A from *Broussonetia papyrifera* inhibits the passive cutaneous anaphylaxis reaction and has a secretory phospholipase A2-inhibitory activity. *Biol Pharm Bull*, 2003, 26:299-302.
- 11 Ryu HW, *et al.* Anticholinesterase potential of flavonols from paper mulberry (*Broussonetia papyrifera*) and their kinetic studies. *Food Chemistry*, 2012, 132:1244-1250.
- 12 Decker M, *et al.* Design, synthesis and pharmacological evaluation of hybrid molecules out of quinazolinimines and lipoic acid lead to highly potent and selective butyrylcholinesterase inhibitors with antioxidant properties. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16:4252-4261.
- 13 Kamal MA, *et al.* Kinetics of human serum butyrylcholinesterase inhibition by a novel experimental Alzheimer therapeutic, dihydrobenzodioxepine cymserine. *Neurochem Res*, 2008, 33:745-753.
- 14 Byon JCH, *et al.* Protein-tyrosine phosphatase-1B acts as a negative regulator of insulin signal transduction. *Mole Cell Biochem*, 1998, 182:101-108.
- 15 Guo M, *et al.* Brousoflavanol B restricts growth of ER-negative breast cancer stem-like cells. *Anticancer Res*, 2013, 33:1873-1879.
- 16 Mei RQ, *et al.* Antioxidant lignans from the fruits of *Broussonetia papyrifera*. *J Nat Prod*, 2009, 72:621-625.
- 17 Ran XK, *et al.* Cytotoxic constituents from the leaves of *Broussonetia papyrifera*. *Chin J Nat Med*, 2013, 11:269-273.
- 18 Ko HH, *et al.* Antityrosinase and antioxidant effects of entkaurane diterpenes from leaves of *Broussonetia papyrifera*. *J Nat Prod*, 2008, 71:1930-1933.
- 19 Zhong HT, *et al.* Euphane triterpenes from the bark of *Broussonetia papyrifera*. *Helv Chim Acta*, 2011, 94:2061-2065.
- 20 Zhong HT(钟汉庭), *et al.* Triterpenes from the bark of *Broussonetia papyrifera* (L.) Vent. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发), 2012, 24:147-149.
- 21 Feng WS(冯卫生), *et al.* Chemical constituents from the leaves of *Broussonetia papyrifera*. *Acta Pharm Sin*(药学学报), 2008, 43:173-180.
- 22 Zhou XJ, *et al.* Antioxidant phenolics from *Broussonetia papyrifera* fruits. *J Asian Nat Prod Res*, 2010, 12:399-406.
- 23 Ryu HW, *et al.* Polyphenols from *Broussonetia papyrifera* displaying potent alpha-glucosidase inhibition. *J Agric Food Chem*, 2010, 58:202-208.
- 24 Zhao M, *et al.* A hevein-like protein and a class I chitinase with antifungal activity from leaves of the paper mulberry. *Biomed Chromatogr*, 2011, 25:908-912.