

天然卟啉类化合物生物活性的研究进展

樊冬梅, 刘越, 唐丽*

中央民族大学生命与环境科学学院, 北京 100081

摘要:天然卟啉类化合物是一类具有三环芳烃系统(C₆-C₃-C₆)结构的次生代谢产物的总称, 该类成分广泛存在于龙胆科、藤黄科、远志科、桑科等植物中, 目前研究表明, 天然卟啉类化学成分具有广泛的药理活性, 包括抗肿瘤、抗菌、抗病毒、保肝、降血糖、抑制黄嘌呤氧化酶等多种药理作用, 有良好的开发前景。本文对近十年来国内外关于卟啉类化学成分在生物活性及相关作用机制、构效关系等方面的研究进展进行总结, 为进一步深入研究和合理开发应用天然卟啉类药物资源提供理论参考。

关键词:天然卟啉; 药理作用; 分子机制; 构效关系

中图分类号: Q69

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.3.025

Review on Pharmacological Activities of Natural Xanthone

FAN Dong-mei, LIU Yue, TANG Li*

College of Life & Environmental Science, Minzu University of China, Beijing 100081, China

Abstract: Xanthone is a collective name for one kind of natural plant secondary metabolites which possess tricyclic aromatic structure and widely distributed in the plants of several family such as Gentianaceae, Guttiferae, Polygalaceae, Moraceae and Leguminosae. The present studies showed that natural xanthenes have wide range of pharmacological activities, including anti-tumor, anti-bacterial, anti-viral, hepatoprotective, hypoglycemic, inhibition of xanthine oxidase, etc. The review on pharmacological activities and related molecular mechanisms, structure-activity relationships of titled constituents over the last decade were summarized in this article, by which the prospect of development and utilization of natural xanthenes can be prospected. The article provided the reference for the further research and comprehensive utilization of the natural xanthone resources.

Key words: natural xanthone; pharmacological activity; molecular mechanisms; structure-activity relationships

卟啉(Xanthone)又称苯骈色原酮、咕吨酮、二苯并-γ-吡喃酮、氧杂蒽酮; 卟啉类化合物是多酚类化合物, 也是黄酮类化合物中的一类。天然卟啉是莽草酸途径的下游次级代谢产物, 其母核具有一个线性排列的三环对称的结构, 其上有八个被取代的位置(图1), 多为酚性官能团取代, 为一类黄色或无色的酚性化合物, 在植物体中常以游离态或与糖结合为苷的形式存在, 苷化后颜色变浅, 具有与黄酮类化学成分相似的颜色反应及色谱特性。近年来, 相继发现其在抗菌、抗肿瘤、抗病毒等多方面的药理活性, 本文主要对国内外近10年来天然卟啉成分在药

理作用方面的进展进行综述, 为其深入研究和开发利用提供参考。

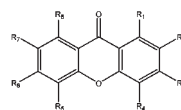


图1 卟啉母核结构

Fig. 1 Chemical structure of xanthone

1 天然卟啉类化学成分分布

天然卟啉类化学成分普遍存在于高等植物中, 主要集中在龙胆科(Gentianaceae)、藤黄科(Guttiferae)、远志科(Polygalaceae)、桑科(Moraceae)和豆科(Leguminosae)等植物中, 其苷类绝大部分分布在龙胆科龙胆属(*Gentiana*)、獐牙菜属(*Swertia*)、花锚属(*Halenia*)等植物中, 少量分布于远志科远志属(*Polygala*)、鸢尾科鸢尾属(*Iris*)及一些蕨类植物中。

收稿日期: 2016-09-14 接受日期: 2016-11-30

基金项目: 国家自然科学基金(81274158, 81373765); 教育部新世纪优秀人才支持计划(NCET-12-0578, 13-0624); 国家民委科研项目(12ZYZ019); 高等学校学科创新引智计划(B08044)

* 通讯作者 Tel: 86-10-68932633; E-mail: etangli@126.com

例如芒果苷(mangiferin)比较特殊,其广泛存在于植物界,在被子植物漆树科、藤黄科、龙胆科、豆科、山榄科、大风子科、百合科、远志科、鸢尾科、禾本科等植物以及蕨类植物中均有发现^[1]。还有一些药理活性很好的呋喃类成分及衍生物分布在植物内生菌以及海洋菌类中。随着对呋喃类成分药理作用的深入研究,也有针对一些活性突出的天然呋喃类化合物进行了结构修饰等方面的研究工作。

2 药理作用

2.1 抗肿瘤作用

天然呋喃类成分具有显著的抗肿瘤活性,近年来很多研究报道了对呋喃类成分进行的抗肿瘤体内、体外活性试验(见表1),用于抗肿瘤活性试验的呋喃类成分主要来源于植物、菌类以及天然呋喃结构修饰物。药理研究表明,一些呋喃类成分在体内可显著抑制肿瘤体积及减少肿瘤细胞的扩散,还有一些呋喃类成分在体内可显著抑制多种肿瘤细胞株系的生长,进一步的研究发现呋喃类化合物可通过作用于拓扑异构酶Ⅱ、DNA 烷基化、嵌入 DNA、交联 DNA、KDR/Flk-1 磷酸化、 α -糖苷酶和芳香酶、细胞凋亡等靶点而产生抗肿瘤作用。

植物来源天然呋喃的抗肿瘤研究主要集中在藤黄科,有研究报道测试了其对不同类型肿瘤的影响,有些对其作用靶点进行了探讨。体内抗肿瘤活性试验表明皮下注射 α -Mangostin 和饮食中加入呋喃混合物(75% ~ 85% α -MG 和 5% ~ 15% γ -MG)能够显著抑制肿瘤体积并减少癌细胞在肿瘤模型中的扩散;体外实验发现 α -MG 诱导细胞凋亡,使细胞周期停滞,引起半胱天冬酶-3 和半胱天冬酶-9 活化以及细胞色素 C 释放^[2,3]。 α -MG 还能够抑制肿瘤细胞增长,其抑制作用与蛋白激酶磷酸化增加和诱导自噬有关^[4]。用化学因素引起结肠癌的 F344 实验大鼠进行试验,结果表明 α -MG 能抑制异变腺窝病灶(ACF)的引起和发展,降低不典型增生灶和 β -连环蛋白积累的隐窝,减少结肠增殖细胞核抗原^[5]。Koizumi Y 等^[6]发现毫微摩尔级浓度的天然呋喃类衍生物 simaomicin α 通过视抑制网膜母细胞瘤蛋白磷酸化,诱导细胞周期停滞,尤其是作用于 G1 期细胞,进而引起肿瘤细胞死亡。分离自藤黄科 *Garcinia hanburyi* 的笼状呋喃类成分对多种肿瘤细胞系具有细胞毒性^[7],其在肿瘤细胞中主要的细胞毒作用机制之一是诱导细胞凋亡,其生长抑制作用

与凋亡的感应有关,通过下调 Bcl-2 mRNA 的表达和上调 Bax mRNA 的表达来实现^[8]。用呋喃混合物(含 81% 的 α -MG 和 16% 的 γ -MG)对人结肠癌 HCT116 细胞系进行体外活性实验,发现癌细胞活性降低,半胱天冬酶-3/7 和 9 活性增强,MAPK/ERK 活性增强,Myb/Max 和 p53 信号增强,JNK 水平增加,NF- κ B 水平降低^[9]。Kuetze V 等^[10]测试了三种天然呋喃 morusignin I、8-hydroxycudraxanthone G 和 cudraxanthone I 对包括敏感型和耐药型的九个肿瘤细胞系的细胞毒性及作用机制,结果发现 8-hydroxycudraxanthone G 在 IC₅₀ 值为 16.65 μ M(对白血病细胞 CCRF-CEM)至 70.38 μ M(对肝癌 HepG2 细胞)时对其中 8 个肿瘤细胞系有抑制作用,morusignin I 起肿瘤抑制作用的 IC₅₀ 值范围为 7.15 μ M(对白血病细胞 CCRF-CEM)至 53.85 μ M(对人类胶质母细胞瘤 U87MG. Δ EGFR 细胞),cudraxanthone I 起作用的 IC₅₀ 值范围为 2.78 μ M(对乳腺癌 MDA-MB231 BCRP 细胞)至 22.49 μ M(对人类胶质母细胞瘤 U87MG. Δ EGFR 细胞);P 糖蛋白表达的多药耐药 CEM/ADR 5000 细胞对 morusignin I 和 8-hydroxycudraxanthone G 表现交叉抗性,其他耐药性细胞系未对 cudraxanthone I 表现出任何交叉抗性。来自灰黄链霉菌的呋喃类化合物 Xantholipin 对白血病细胞株系 HL60(IC₅₀ < 0.3 μ m)和口腔上皮癌细胞 KB(IC₅₀ < 2 nm)有强细胞毒性,而且能够抑制与各种纤维化疾病有关的热休克蛋白 HSP47(IC₅₀ < 0.20 μ m)的基因表达,在肺癌细胞株系、结肠癌细胞株系和白血病细胞株系中,Xantholipin 具有比阿霉素更强的抗性^[11]。

天然呋喃类成分具有广泛的药理活性,但大多数情况下其药效尚不能满足临床需要,因此,有些学者以天然呋喃类骨架为基础对其进行官能团修饰,以期获得更有开发利用价值的呋喃类结构修饰物。Zhan X 等^[12]对天然藤黄酸的母核结构进行修饰得到 99 种呋喃衍生物,经抗肿瘤活性测试显示抗肿瘤活性高于藤黄酸。Wu Y 等^[13]从藤黄酸修饰得到一种具备呋喃类骨架的类天然产物 DDO-6101,其在体外实验中表现出较强的细胞毒性。不过由于其类药性较差,在有机体内所表现的活性较差。经过对其进行结构修饰,引入异戊二烯基之后所得到的衍生物 DDO-6306,则在小鼠体内表现出良好的抗肿瘤活性。申瑞等^[14]发现,具有高 pKa 值的含二甲胺侧链的呋喃衍生物具有较好的 DNA 结合能力,同时,

实验显示,其对体外肿瘤细胞的抑制作用也较有效。

表1 天然山酮类成分的抗肿瘤作用

Table 1 The antitumor effect of natural xanthone

癌细胞类型 Cancer cell type	模型 model	测试化合物 Tested compound	给药方式 Delivery route	剂量 Dose	结果 Outcomes	文献 Reference
小鼠乳腺癌细胞 (murine mammary adenocarcinoma) BJMC3879	Balb/c 小鼠	α -MG 75% ~ 85% , γ -MG 5% ~ 15%	食物饲喂	5000 ppm	减少微血管密度;抑制肿瘤体积	2
小鼠乳腺癌细胞 (murine mammary adenocarcinoma) BJMC3879	Balb/c 小鼠	α -MG	皮下注射	20 mg/kg/d	减少肿瘤增长、扩散转移;细胞凋亡增加;细胞色素 C 释放;细胞周期停滞;半胱天冬酶-3 活化	3
人类恶性胶质母细胞瘤 (human malignant glioblastoma) GBM8401	小鼠裸鼠 Balb/cA- ν (ν/ν)	α -MG	腹腔注射	2 mg/kg/d	抑制肿瘤增长;增加蛋白激酶磷酸化;诱导自噬	4
化学诱因的直肠癌 (1,2 dimethylhydrazine) Chemically induced cancer model	F344 大鼠	α -MG	食物饲喂	0.02% 和 0.05% /CE-2 基础饮食	抑制异变腺窝病灶 (ACF);降低不典型增生灶和 β -catenin 积累的隐窝;减少结肠增殖细胞核抗原	5
HT-29 (人结肠癌) (human colon adenocarcinoma)	无胸腺 Balb/c	α -MG	食物饲喂	900 mg/kg	肿块少 40%; Bcl-2 和 β -连环蛋白水平降低	15
22Rv1 (人类前列腺癌) (human prostate carcinoma)	无胸腺小鼠 nu/nu	α -MG	灌胃	100 mg/kg 5 x/week	减少肿瘤生长	16
COLO205 (人类大肠癌) (human colorectal adenocarcinoma)	无胸腺小鼠 NCr nu/nu	山竹果果皮提取物:每克提取物包含 48 mg α -MG 和 6.4 mg γ -MG	瘤内注射	0.024 ~ 3.0 mg 每个肿瘤	注射剂量 3 mg 提取物每个肿瘤时完全抑制肿瘤生长;细胞凋亡,细胞核破碎,染色质凝聚;半胱天冬酶-3 和-8 激活	17
NL-17 (小鼠结肠癌) (murine colon adenocarcinoma)	Balb/c	山竹果果皮乙醇提取物 (25% α -MG)	腹腔注射	100 ~ 200 mg/kg	肿瘤质量减少了 50% - 70%	18
Her2/CT26 (小鼠结肠癌) (murine colon carcinoma)	Balb/c	α -MG	口服	20 mg/kg	减少皮下增长	19
HT-29 (人结肠癌) (human colon adenocarcinoma)	细胞	α -MG		6 ~ 12 μ M	抗增生活性;减少 Bcl2 和 β -连环蛋白	15
PC3 和 22Rv1 (人类前列腺癌) (human prostate carcinoma)	细胞	α -MG		2.5 ~ 15 μ M	抑制细胞活性和群体形成;细胞周期停滞;半胱天冬酶激活	16
T 细胞白血病细胞 (Jurkat) (T-cell leukemia Jurkat cells); 结肠癌细胞 HCT15 (colon adenocarcinoma)	细胞	simaomicin α			G1 期细胞增加;G2-M 期细胞减少	6
人结肠癌 HCT116 系 (human colorectal carcinoma)	细胞	81% α -MG 和 16% γ -MG			caspase-3/7 和 9 活性增强; MAPK/ERK 活性增强;Myc/Max 和 p53 信号增强;JNK 水平增加;NF- κ B 水平降低;细胞活性降低	9

2.2 抗菌作用

研究表明,天然呋喃酮类成分对细菌、真菌以及耐药性菌类都有很好的抗菌作用。大多数的天然呋喃酮类化学成分对包括耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌和耐万古霉素的粪肠球菌在内的革兰氏阳性菌有强抑制活性,例如,Lysolipin I可抑制细菌细胞壁的生物合成,对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌都有良好的抑制活性^[20]。来自山竹果皮的粗提物和呋喃酮类成分有显著的抗菌活性,有望用于控制细螺旋体病;呋喃酮与抗生素的结合提高抗细螺旋体的效力^[21]。来自藤黄属植物的笼状呋喃酮 scortechinone B对耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌表现好的抗菌活性,其最低抑菌浓度为 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[22,23]。笼状呋喃酮的构效关系研究认为 C₂ 异戊烯基取代和 C₅ 异戊烯基取代的侧链终端的羧基对抗菌活性很重要^[22]。Auranwiwat C等^[24]从藤黄属植物未成熟的果实中提取到的呋喃酮类化合物 α -MG对三种革兰氏阳性菌具有强抗菌活性(MIC 0.25 ~ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$);garcicowanone A和 β -MG对蜡样芽孢杆菌表现出强的抗菌活性(MIC 0.25 ~ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。从一种木菠萝属植物 *Artocarpusobtusus* F. M. Jarrett 的树皮干粉中分离得到的呋喃酮化合物 Pyranocycloartobiloxanthone A,对微生物表现出广泛的抗菌活性^[25]。近期研究表明,天然呋喃酮类成分表现出强大的抗真菌活性,分离自链霉菌 TA-0256 的 FD-594^[26]和产自灰黄链霉菌的 Xantholipin 都是良好的抗菌药。藤黄科植物贯叶金丝桃中的呋喃酮对多种人类真菌病原体菌株(包括 30 种念珠菌属菌种、12 种新型隐球菌和 16 种皮肤癣菌)表现良好的抗真菌活性^[24]。2015 年,Koh JJ 等^[27]研究人员对天然呋喃酮类化合物进行了氨基酸结构修饰,试验结果显示,修饰后的呋喃酮类化合物结构对多重耐药的革兰氏阳性细菌表现出非常有前途的抗菌活性。

2.3 酶抑制作用

天然呋喃酮类化合物对拓扑异构酶、胆碱酯酶等多种酶具有抑制作用,且其酶抑制作用是实现其他多种药理活性的基础。Jun 等^[28]通过对天然呋喃酮类成分结构修饰得到环氧开环呋喃酮衍生物并测试其拓扑异构酶抑制作用,发现其中大多数对拓扑异构酶 II α 表现出优良的抑制活性。对结构修饰产物中最有效化合物的分子对接结果表明,其对入拓扑异构酶 II 的 ATP 结合域有一个稳定的结合模式。Liu Y 等^[29]通过对 8 种苯并呋喃酮衍生物的酵母 α -葡萄

糖苷酶活性测试,其中 3 种衍生物具有更好的抑制作用。Qin JK 等^[30]对天然呋喃酮类衍生物 1,3-dihydroxy xanthone(1a ~ 4e)曼尼希碱衍生物进行抗胆碱酯酶活性测试,发现大多数目标化合物在 IC₅₀ 微摩尔级浓度时对乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶都具有中度至良好的抑制活性,并对其进行了构效关系研究,表明呋喃酮 3 位的烷氧基和链烯氧基能够增强其抗性,呋喃酮 2 位二烷基胺甲基类影响胆碱酯酶的活性和乙酰胆碱酯酶/丁酰胆碱酯酶的选择性,且其可能与胆碱酯酶的活性部位和外周阴离子部位结合,可以认为是一类有潜力的抗阿尔茨海默氏病药物。

2.4 对心血管系统的作用

研究表明天然呋喃酮类化合物对心血管系统也具有良好的作用,其作用主要通过抗增生、抗转移、酶抑制、抗氧化等途径实现。藤黄科的天然笼状呋喃酮类成分藤黄酸能够抑制血小板源生长因子和上皮生长因子引起的血管平滑肌细胞增生和转移,这种抑制作用由 PDGF β 受体、EGFR 受体酪氨酸磷酸化和小鼠主动脉平滑肌细胞 Rac1 活性的抑制介导^[31]。藤黄酸还能够抑制 NF- κ B 活化和由肿瘤坏死因子 α (TNF- α)或人主动脉内皮培养细胞的脂多糖引起的内皮细胞粘附分子表达^[32]。Jittiporn K 等^[33]的研究结果显示, α -MG 可通过阻止 VEGFR2 和 ERK1/2-MAPK 活化来降低氧化压力,限制 VEGFR-诱导型血管生成,实现其对心血管系统的作用。于莹等^[34]采用 ADP 诱导的体外血小板聚集法对提取自云南獐牙菜 *Swertia yunnanensis* 的雏菊叶龙胆酮和 1,3,5,8-四羟基呋喃酮的体外抗血小板聚集活性进行了初步研究,结果表明其在低浓度时表现出抑制血小板聚集趋势,而在高浓度时表现出促进血小板聚集趋势。

2.5 对神经系统作用

藤黄科的笼状呋喃酮类成分藤黄胺能够模仿神经生长因子(NGF),并且充当强大的神经生长因子受体酪氨酸激酶 TrkA,具有较强的神经营养活性,具有潜在的对神经退行性疾病、老年痴呆症和中风等疾病的治疗作用。藤黄胺以及来自天然藤黄酸的半合成衍生物能够选择性地绑定在 TrkA 受体的细胞质近膜区,刺激受体二聚化,使受体上胞质酪氨酸残基磷酸化,激活(PI 3-kinase)/Akt 和 MAP 激酶,这种信号联级放大通过预防凋亡细胞死亡、促进细胞分化和轴突延长以及上调胆碱乙酰转移酶对神经

元的可塑性,对存活和轴突生长起至关重要的作用^[35]。天然吡喃酮类成分 HBK-7 介导效应经由血清素激活的系统,其抗抑郁作用需要 5-HT_{1A} 受体的激活;在有效的剂量时并没有影响认知和运动机能。由于 5-HT_{1A} 受体拮抗剂可能加速抗抑郁效应的发生,所以 HBK-7 是潜在的抗抑郁药^[36]。研究发现,天然吡喃酮类化合物也是单胺氧化酶 MAO 的有效抑制剂,尤其是 1,3,5,8-和 1,3,7,8-四取代类型的吡喃酮衍生物,如龙胆吡喃酮酚是 MAO-A 的选择性抑制剂,有望在治疗抑郁、精神分裂等精神疾病中发挥作用^[37]。

2.6 杀虫作用

近年来研究表明,天然吡喃酮类成分具有多种杀虫活性,对球虫、疟原虫、克氏锥体虫、蚊虫、马铃薯甲虫等均具有良好的作用;在农药滥用造成环境污染的形势下,以天然吡喃酮类成分为主的杀虫剂有望成为植物保护领域化学农药的有效替代品。分离自肉汤培养杜拉放线菌的多环吡喃酮类天然产物 Simaomicin α 是天然广谱最强抗球虫药之一,只需在小鸡饮食中达到 1 ppm 的量即可发挥作用^[6]。分离自海洋来源毛壳菌的吡喃酮 chaetoxanthone B 对恶性疟原虫 ($IC_{50} = 0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$) 表现出选择抑制活性, chaetoxanthone C 则对克氏锥体虫 ($IC_{50} = 1.5 \mu\text{g}/\text{mL}$) 表现中等抑制活性^[38]。天然吡喃酮 α -MG 对蚊虫和马铃薯甲虫具有杀幼虫的活性,但其杀灭幼虫的机制尚未完全清楚^[39]。昆虫是胆固醇营养缺陷体,所以昆虫只能依靠食物和共生微生物来获取生长发育所需的胆固醇。高通量筛选发现 α -MG 是蚊虫固醇载体蛋白-2 抑制剂 (SCPI)^[39],固醇载体蛋白-2 抑制剂能够选择性抑制食物源胆固醇的吸收而被认为是一种昆虫生长调节剂,还能抑制烟草天蛾幼虫食物源胆固醇在脂肪体的储藏^[40]。 α -MG 的蚊虫固醇载体蛋白-2 抑制活性提供了一个好的新杀虫剂的发展策略。

2.7 保肝作用

獐牙菜属和东北蒿属药用植物中的吡喃酮类化合物具有肝保护功能,我国传统医学典籍就有用獐牙菜属和东北蒿属药用植物来预防和治疗肝炎、黄疸肝炎等病症的记录。中国药典收录的中药青叶胆含有的吡喃酮类化合物芒果苷,就具有保肝、降低谷丙转氨酶含量、促进肝细胞再生、修复正常肝组织结构、改善肝脏微循环、增加肝脏血流量等作用,被用于治疗急慢性、病毒性肝炎和早期肝硬化。Pabitra-

Bikash Pal 等^[41]对重金属铅引起的肝损伤和细胞凋亡模型进行研究,发现芒果苷通过增强抗氧化防御,通过抑制线粒体依赖通路以及抑制 MAPK 和 NF- κ B 信号通路,实现其肝保护作用。

2.8 抗疟作用

富含天然吡喃酮类化合物的藤黄科植物作为抗疟疾药物在亚洲和非洲有悠久的历史;药理研究表明吡喃酮类化合物具有良好的抗疟作用。Zeleafack F 等^[42]对从藤黄科植物猪油果 *Pentadesma butyracea* 树皮中得到的 10 种吡喃酮类成分进行体外活性测试,发现其对具有氯喹抗性的恶性疟原虫品系有很好的抑制活性。Lyles JT 等^[43]对分离自食用藤黄属植物的吡喃酮类化合物 α -MG、 β -MG 和 3-异倒捻子素进行了恶性疟原虫体外抑制活性测试,结果发现抗疟原虫活性 IC_{50} 值范围为 0.01 ~ 0.24 μM 。体外抗疟原虫活性实验证明,化合物 δ -MG 具有抗疟活性, α -MG 的活性更强。对实验性伯氏疟原虫疟疾小鼠模型进行不同给药途径的治疗反应评估,腹腔给药能够获得最佳的治疗反应,给药剂量为每日 100 mg/kg,一天两次治疗 7 d,使疟原虫减少约 80%,口服给药无效,实验中未观察到明显的毒性反应^[44]。

2.9 抗氧化作用

抗氧化作用是天然吡喃酮类成分实现抗肿瘤、肝保护等药理作用的主要途径之一。目前关于天然吡喃酮类成分抗氧化作用的研究较多,主要集中在抗氧化作用机制研究和伴随在其他药理作用研究中的抗氧化作用。Pal PB 等^[41]对重金属铅引起的肝损伤和细胞凋亡模型进行研究,发现芒果苷能够减少活性氧 (ROS) 形成,降低 Pb (II) 引起的抗氧化平衡改变,恢复线粒体膜电位,调节 Bcl-2/Bax 的表达及相互影响,抑制丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 活化、NF- κ B 的核转位,实现抗细胞凋亡。Hashim NM 等^[25]对吡喃酮化合物 pyranocycloartobiloxanthone A 进行活性筛选,发现其对 DPPH ($IC_{50} = 2 \mu\text{g}/\text{mL}$) 表现强自由基清除活性,活性显著强于维生素 C、维生素 E 和槲皮素。Sun D 等^[45]研究发现芒果苷类吡喃酮衍生物能够清除羟基自由基、超氧阴离子和过氧化氢,抑制丙二醛的形成,但是会增加脱细胞系统中单线态氧的含量,进一步研究显示抗氧化作用可能是由抗氧化剂对单线态氧的敏化作用决定的。

2.10 抗炎作用

研究表明天然吡喃酮类化合物具有良好的抗炎活性,很多学者通过多种试验研究了其抗炎活性,并

对其作用机制进行了探讨。Moreira ME 等^[46]通过醋酸扭体法、甲醛引起的足趾、热板和角叉菜胶致小鼠足肿胀实验模型进行研究,发现呋喃酮类化合物 2, 8-dihydroxy-1, 6-dimethoxyxanthone 具有良好的抗炎止痛活性;对 DPPH 自由基清除能力的研究证实了该呋喃酮的抗氧化活性;分子对接结果表明其可抑制同工酶 COX-1 和 COX-2 的活性,揭示其抗炎活性的作用机理,本研究表明该呋喃酮具有镇痛、抗炎、抗氧化多种活性。体内的抗炎活性试验表明, α -MG 和 γ -MG 在角叉菜胶致大鼠足趾肿胀模型中表现出相同抗炎效果^[47]。Bumrungpert A 等^[48]报道了从山竹果中提取出来的呋喃酮类化合物 α -MG 和 β -MG 能够降低脂多糖介导的巨噬细胞炎症,同时也能降低脂细胞的胰岛素耐受性,推测其抗炎作用的机制是通过阻止一系列炎性细胞因子的激活而实现。体外抗炎活性实验表明, α -MG 能够减少炎症介质的表达,比如减少人巨噬细胞样细胞中的细胞因子 TNF- α 和 IL-6,也能减少 IL-1、MEK、JNK、ERK、STAT-1 和 AP-1 等若干信号通路的激活^[48,49]。

2.11 抗病毒作用

芒果苷在无细胞毒浓度时可以抑制 HIV-1_{III B} 诱导的多核体形成,在 50% 有效浓度 (EC₅₀) 为 16.90 μ M 时治疗指数 (TI) 超过 140;机制研究表明芒果苷抑制 HIV-1 蛋白酶,对 HIV-1 肽类蛋白酶抑制剂耐药菌株也有抑制效果,进一步研究表明芒果苷的三个药效团部分与参考药效团模型高度匹配,而且与 HIV-1 RF PR 结合时起主导作用^[50]。Reutrakul V 等^[51]研究表明,来源于藤黄科植物 *Garcinia hanburyi* 中的 3 种笼状呋喃酮类成分具有抗 HIV-1 活性,在 IC₅₀ 值小于 50 μ g/mL 时即表现强 HIV-1 逆转录酶抑制活性,在 ED₅₀ 值为 1.2 ~ 3.0 μ g/mL 和 TI 值为 1.7 ~ 4.7 时,其中 2 种呋喃酮类化合物能够抑制 HIV-1 介导的合胞体形成,但是其他的笼状呋喃酮类成分对多核体测验 (the syncytium assay) 中起作用的 1A2 细胞有毒性作用。Cao TW 等^[52]用人肝癌细胞 HepG 2.2.15 细胞系对分离自獐牙菜属植物 *Swertia mussotii* 中的 15 种呋喃酮类化合物进行了体外抗 HBV 病毒活性测试,并探讨了不同取代官能团对抗 HBV 活性影响的构效关系,其中化合物 3 ~ 10 表现出极强的抑制乙型肝炎病毒 DNA 复制活性 (0.01 mM < IC₅₀ < 0.13 mM),化合物 3 ~ 5 对 HBsAg 和 HBeAg 表现出显著活性。

2.12 其他作用

除了以上几种常见的药理作用,天然呋喃酮类成分在治疗肥胖、护肤以及胃保护方面的价值也受到一些关注。Liu QY 等^[53]报道自藤黄属山竹子 *G. mangostana* 中提取到的天然呋喃酮类成分具有改变新陈代谢紊乱、对抗脂肪生成的作用,有望预防和治疗肥胖症。芒果苷及其衍生物具有良好的皮肤护理作用,包括抗衰老、抗氧化、补水保湿和改善皮肤质感作用,其单独或作为有效成分被广泛地应用到化妆品中,如一种芒果苷糖基化衍生物被应用到化妆品领域保护皮肤。Sidahmedet HM 等^[54]研究了 α -MG 在大鼠体内的胃保护机制,研究结果显示,能够很好的降低由酒精诱发的胃部损害,并且能够抑制幽门螺杆菌的生长,进而起到胃部保护作用。

3 结语

对天然呋喃酮类化合物抗肿瘤作用的研究为肿瘤的治疗提供了乐观的前景,但许多药物的抗肿瘤机制尚需进一步阐明,临床研究有待加强;对天然呋喃酮类化合物抗虫作用的研究则为呋喃酮类化合物的应用提供了新思路;在对天然呋喃酮类成分进行结构修饰及构效关系的研究中,不断有活性突出的呋喃酮类衍生物被发现。呋喃酮类化合物具有多种药理作用且分布广泛,加快对呋喃酮类化合物的研究开发具有非常重要的意义。

参考文献

- 1 Tan P, et al. Xanthone from plants. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 1995 7(1):45-54.
- 2 Doi H, et al. Panaxanthone isolated from pericarp of *Garcinia mangostana* L. suppresses tumor growth and metastasis of a mouse model of mammary cancer. *Anticancer Res*, 2009, 29: 2485-2495.
- 3 Shibata MA, et al. alpha-Mangostin extracted from the pericarp of the mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn) reduces tumor growth and lymph node metastasis in an immunocompetent xenograft model of metastatic mammary cancer carrying a p53 mutation. *BMC Med*, 2011, 9:69.
- 4 Chao AC, et al. alpha-Mangostin, a dietary xanthone, induces autophagic cell death by activating the AMP-activated protein kinase pathway in glioblastoma cells. *J Agric Food Chem*, 2011, 59:2086-2096.
- 5 Nabandith V, et al. Inhibitory effects of crude alpha-mangostin, a xanthone derivative, on two different categories of colon

- preneoplastic lesions induced by 1,2-dimethylhydrazine in the rat. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2004, 5:433-438.
- 6 Koizumi Y, *et al.* Simaomicin alpha, a polycyclic xanthone, induces G(1) arrest with suppression of retinoblastoma protein phosphorylation. *Cancer Sci*, 2009, 100:322-326.
- 7 Batova A, *et al.* Synthesis and evaluation of caged Garcinia xanthenes. *Org Biomol Chem*, 2007, 5:494-500.
- 8 Anantachoke N, *et al.* Prenylated caged xanthenes: chemistry and biology. *Pharm Biol*, 2012, 50(1):78-91.
- 9 Aisha AF, *et al.* *In vitro* and *in vivo* anti-colon cancer effects of *Garcinia mangostana* xanthenes extract. *BMC Complement Altern Med*, 2012, 12:104.
- 10 Kuetze V, *et al.* Cytotoxicity and modes of action of three naturally occurring xanthenes (8-hydroxycudraxanthone G, moru-signin I and cudraxanthone I) against sensitive and multi-drug-resistant cancer cell lines. *Phytomedicine*, 2014, 21:315-322.
- 11 Zhang W, *et al.* Unveiling the post-PKS redox tailoring steps in biosynthesis of the type II polyketide antitumor antibiotic xantholipin. *Chem Biol*, 2012, 19:422-432.
- 12 Zhang X, *et al.* Garcinia xanthenes as orally active antitumor agents. *J Med Chem*, 2013, 56:276-292.
- 13 Wu Y, *et al.* Novel natural-product-like caged xanthenes with improved druglike properties and *in vivo* antitumor potency. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25:2584-2588.
- 14 Shen R, *et al.* DNA binding property and antitumor evaluation of xanthonewith dimethylamine side chain. *J Fluoresc*, 2014, 24:959-966.
- 15 Chitchumroonchokchai C, *et al.* Anti-tumorigenicity of dietary alpha-mangostin in an HT-29 colon cell xenograft model and the tissue distribution of xanthenes and their phase II metabolites. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57:203-211.
- 16 Johnson JJ, *et al.* alpha-Mangostin, a xanthone from mango-steen fruit, promotes cell cycle arrest in prostate cancer and decreases xenograft tumor growth. *Carcinogenesis*, 2012, 33:413-419.
- 17 Watanapokasin R, *et al.* Potential of xanthenes from tropical fruit mangosteen as anti-cancer agents: caspase-dependent apoptosis induction *in vitro* and in mice. *Appl Biochem Biotechnol*, 2010, 162:1080-1094.
- 18 Kosem N, *et al.* *In vivo* toxicity and antitumor activity of mangosteen extract. *J Nat Med*, 2013, 67:255-263.
- 19 Kim SJ, *et al.* alpha-Mangostin reduced ER stress-mediated tumor growth through autophagy activation. *Immune Netw*, 2012, 12:253-260.
- 20 Lopez P, *et al.* Isolation of the lysolipin gene cluster of *Streptomyces tendae* Tu 4042. *Gene*, 2010, 461(1-2):5-14.
- 21 Seesom W, *et al.* Antileptospiral activity of xanthenes from *Garcinia mangostana* and synergy of gamma-mangostin with penicillin G. *BMC Complement Altern Med*, 2013, 13:182.
- 22 Rukachaisirikul V, *et al.* Antibacterial caged-tetraprenylated-xanthenes from the stem bark of *Garcinia scortechinii*. *Planta Med*, 2005, 71:165-170.
- 23 Sukpondma Y, *et al.* Antibacterial caged-tetraprenylated-xanthenes from the fruits of *Garcinia hanburyi*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2005, 53:850-852.
- 24 Auranwiwat C, *et al.* Antibacterial tetraoxygenated-xanthenes from the immature fruits of *Garcinia cowa*. *Fitoterapia*, 2014, 98:179-183.
- 25 Hashim NM, *et al.* Antioxidant, antimicrobial and tyrosinase inhibitory activities of xanthenes isolated from *Artocarpus obtusus* F. M. Jarrett. *Molecules*, 2012, 17:6071-6082.
- 26 Masuo R, *et al.* First stereoselective total synthesis of FD-594 aglycon. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2009, 48:3462-3465.
- 27 Koh JJ, *et al.* Amino acid modified xanthone derivatives: novel, highly promising membrane-active antimicrobials for multidrug-resistant Gram-positive bacterial infections. *J Med Chem*, 2015, 58:739-752.
- 28 Jun KY, *et al.* Synthesis, biological evaluation, and molecular docking study of 3-(3'-heteroatom substituted-2'-hydroxy-1'-propyloxy) xanthone analogues as novel topoisomerase IIalpha catalytic inhibitor. *Eur J Med Chem*, 2011, 46:1964-1971.
- 29 Liu Y, *et al.* Synthesis of xanthone derivatives with extended pi-systems as alpha-glucosidase inhibitors: insight into the probable binding mode. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15:2810-2814.
- 30 Qin J, *et al.* Synthesis and biological evaluation of 1,3-dihydroxyxanthone mannich base derivatives as anticholinesterase agents. *Chem Cent J*, 2013, 7(1):78.
- 31 Liu Y, *et al.* Gambogic acid induces G0/G1 cell cycle arrest and cell migration inhibition via suppressing PDGF receptor beta tyrosine phosphorylation and Rac1 activity in rat aortic smooth muscle cells. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17:901-913.
- 32 Zhang L, *et al.* Gambogic acid inhibits Hsp90 and deregulates TNF-alpha/NF-kappaB in HeLa cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 403:282-287.
- 33 Jittiporn K, *et al.* Anti-angiogenic actions of the mangosteen polyphenolic xanthone derivative alpha-mangostin. *Microvasc Res*, 2014, 93:72-79.
- 34 Yu Y (于莹). Study on the constituents of *Swertia yunnanensis*. Dalian: Dalian University of Technology (大连理工大学), MSc. 2009.

- 35 Jang SW, *et al.* Gambogic amide, a selective agonist for TrkA receptor that possesses robust neurotrophic activity, prevents neuronal cell death. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 16329-16334.
- 36 Pytka K, *et al.* HBK-7-A new xanthone derivative and a 5-HT1A receptor antagonist with antidepressant-like properties. *Pharmacol Biochem Behav*, 2016, 146-147: 35-43.
- 37 Nobuko S, *et al.* Xanthone derivatives as inhibitors for monoamine oxidase. *J Molecular Cataly B; Enzymatic*, 2000, 10: 291-294.
- 38 Lösger S, *et al.* A. Structure and biosynthesis of chaetocyclinones, new polyketides produced by an endosymbiotic fungus. *Eur J Org Chem*, 2007, 2191-2196.
- 39 Larson RT, *et al.* The biological activity of alpha-mangostin, a larvicidal botanic mosquito sterol carrier protein-2 inhibitor. *J Med Entomol*, 2010, 47: 249-257.
- 40 Kim MS, *et al.* Sterol carrier protein-x gene and effects of sterol carrier protein-2 inhibitors on lipid uptake in *Manduca sexta*. *BMC Physiol*, 2010, 10: 9.
- 41 Pal PB, *et al.* Mangiferin, a natural xanthone, protects murine liver in Pb(II) induced hepatic damage and cell death via MAP kinase, NF-kappaB and mitochondria dependent pathways. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56894.
- 42 Zelefsack F, *et al.* Cytotoxic and antiplasmodial xanthones from *Pentadesmabutyraea*. *J Nat Prod*, 2009, 72: 954-957.
- 43 Lyles JT, *et al.* *In vitro* antiplasmodial activity of benzophenones and xanthones from edible fruits of *Garcinia* species. *Planta Med*, 2014, 80: 676-681.
- 44 Upegui Y, *et al.* *In vivo* antimalarial activity of alpha-mangostin and the new xanthone delta-mangostin. *Phytother Res*, 2015, 29: 1195-1201.
- 45 Sun D, *et al.* Antioxidant activity of mangostin in cell-free system and its effect on K562 leukemia cell line in photodynamic therapy. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2009, 41: 1033-1043.
- 46 Moreira ME, *et al.* Analgesic and anti-inflammatory activities of the 2, 8-dihydroxy-1, 6-dimethoxyxanthone from *Haploclathrapaniculata* (Mart) Benth (Guttiferae). *J Med Food*, 2014, 17: 686-693.
- 47 Nguemfo EL, *et al.* Anti-oxidative and anti-inflammatory activities of some isolated constituents from the stem bark of *Al-lanblackiamonticola* Staner L. C (Guttiferae). *Inflammoparmacology*, 2009, 17(1): 37-41.
- 48 Bumrungpert A, *et al.* Xanthones from mangosteen inhibit inflammation in human macrophages and in human adipocytes exposed to macrophage-conditioned media. *J Nutr*, 2010, 140: 842-847.
- 49 Liu SH, *et al.* Effects of alpha-mangostin on the expression of anti-inflammatory genes in U937 cells. *Chin Med*, 2012, 7(1): 19.
- 50 Wang RR, *et al.* Mangiferin, an anti-HIV-1 agent targeting protease and effective against resistant strains. *Molecules*, 2011, 16: 4264-4277.
- 51 Reutrakul V, *et al.* Cytotoxic and anti-HIV-1 caged xanthones from the resin and fruits of *Garcinia hanburyi*. *Planta Med*, 2007, 73(1): 33-40.
- 52 Cao TW, *et al.* Xanthones with anti-hepatitis B virus activity from *Swertiamussotii*. *Planta Med*, 2013, 79: 697-700.
- 53 Liu QY, *et al.* New insights into the anti-obesity activity of xanthones from *Garcinia mangostana*. *Food Funct*, 2015, 6: 383-393.
- 54 Sidahmed HM, *et al.* alpha-Mangostin from *Cratoxylum arborescens* (Vahl) Blume demonstrates anti-ulcerogenic property: A mechanistic study. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013: 450840.

(上接第 434 页)

- 9 Ambrus A, Chen D, Dai J, *et al.* Human telomeric sequence forms a hybrid-type intramolecular G-quadruplex structure with mixed parallel/antiparallel strands in potassium solution. *Nucleic Acids Res*, 2006, 34: 2723-2735.
- 10 Li YL, Qin QP, Liu YC, *et al.* A platinum(II) complex of lirioidenine from traditional Chinese medicine (TCM): Cell cycle arrest, cell apoptosis induction and telomerase inhibition activity via G-quadruplex DNA stabilization. *J Inorg Biochem*, 2014, 137: 12-21.