

# 钩吻吲哚生物碱类化合物研究进展

张 桢<sup>1</sup>, 刘光明<sup>1</sup>, 何红平<sup>2</sup>

( 1.大理学院药学院, 云南大理 671000; 2.昆明植物研究所, 云南昆明 650204)

[摘要] 目的: 综述马钱科胡蔓藤属钩吻植物化学成分及药理作用的研究进展。方法: 检索有关文献进行综合分析。结果: 钩吻主要的化学成分为吲哚生物碱类化合物, 其中某些成分有显著毒理、抗肿瘤、免疫调节作用。结论: 钩吻的化学成分主要是生物碱类, 药理活性显著, 具有进一步开发利用的前景。

[关键词] 钩吻; 吲哚生物碱; 药理活性

[中图分类号] R962 [文献标识码] A [文章编号] 1672-2345(2008)06-0010-03

Advances in the Research on *Gelsemium Elegans*

ZHANG Zhen<sup>1</sup>, LIU Guang-ming<sup>1</sup>, HE Hong-pin<sup>2</sup>

( 1.College of Pharmacy, Dali University, Dali, Yunnan 671000, China;

2.Kunming Institute of Botany, Kunming, Yunnan 650204, China)

[Abstract] Objective: To review the research advances in the chemical constitution and pharmacological activities of the *Gelsemium elegans*. Method: To summarize and analyze the relative literatures. Result: The major chemical compositions isolated from the *G. elegans* are indole alkaloids, which have the activities of toxicity, and immune, anticancer functions. Conclusion: It is valuable to develop the *G. elegans* which, composed of complex chemical compounds, have notable pharmacological activities.

[Key words] *Gelsemium elegans*; indole alkaloids; pharmacological activities

马钱科 (Loganiaceae) 胡蔓藤属植物, 世界上仅有两个种, 一种产于亚洲, 一种产于美洲。钩吻 (*Gelsemium elegans*) 是亚洲种, 别名叫胡蔓藤、断肠草、秦钩吻、冶葛、胡蔓草、山砒霜等。木质藤本, 叶全缘, 花黄色, 排成腋生的花束或顶生, 种子有翅。我国见于云南和福建, 有剧毒<sup>[1]</sup>。根、茎、叶含丰富的生物碱, 全草可入药。有祛风、攻毒、消肿、止痛功能, 用于跌打损伤、风湿痹痛、神经痛<sup>[2]</sup>。

植物钩吻中, 化学成分主要为生物碱, 而生物碱以其独特的生物活性在药物研究中占有重要的地位, 为了进一步研究和开发本植物, 对国内外关

于该种植物中吲哚生物碱类化合物的研究成果进行文献综述。

## 1 化学成分

因为从马钱科胡蔓藤属植物钩吻中发现的吲哚生物碱类化学成分具有独特的结构, 所以国内外学者对其有浓厚的兴趣, 目前不仅仍在研究该植物中的化学成分, 而且对从该植物中分离到的化合物的合成研究也取得了较大的进展。本文综合分析国内外有关文献, 为了便于阐述, 把从马钱科胡蔓藤属植物钩吻中发现的吲哚生物碱类化学成分划分为7类进行阐述。

[基金项目] 云南省自然科学基金资助项目 2003C0061M

[收稿日期] 2007-09-28

[作者简介] 张桢 (1976-), 男, 彝族, 云南凤庆人, 讲师, 主要从事天然药物化学成分的分离鉴定研究。

1.1 Gelsemine类 目前从该植物中分离鉴定了7个gelsemine类成分, 它们分别是21-oxogelsemine, 21-oxogelsevirine, gelsebanine, gelsevirine, gelsemine 和一对gelsemineN-oxide的对映异构体。其中2006年上海药物所的学者发现了R<sub>2</sub>取代基为环烯醚萜类的化合物gelsebanine<sup>[3]</sup>, 这类取代在自然界是罕见的。该类成分骨架类型见图1。

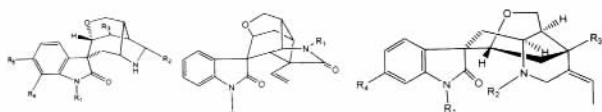


图1 Gelsemine类 图2 Gelsedine类 图3 Humantenine类

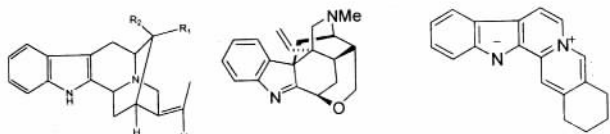


图4 Sarpagine类 图5 Koumine类 图6 Yohimbane类

1.2 Gelsedine类 从该植物中发现了13个gelsedine类成分, 它们分别是gelsedine, 14-hydroxygelsenicine, 14-acetoxygelselegine, gelselegine, 14-acetoxygelsenicine, 11-methoxy-19-(R)-hydroxy-gelselegine, gelsamydine, 14-hydroxygelsamydine, 14-hydroxyelegansamine, gelsenicine, 14-hydroxygelsedine, 14-hydroxygelsenicine, gelsenicine. 该类成分骨架类型见图2。

1.3 Humantenine类 从该植物中发现了11个humantenine类成分, 它们分别是humantenine, N-desmethoxyrankinidine, rankinidine, 11-hydroxyhumantenine, 11-hydroxyrankinidine, humantenirine, 11-methoxyhumantenine, 20-hydroxydihydrorankinidine, 15-hydroxyhumantenine, N-desmethoxyhumantenine, 14,15-dihydroxygelsenicine (14,15-dihydroxygelsenicine是Gelsemoxonmine<sup>[2]</sup>前体化合物)。该类成分骨架类型见图3。

1.4 Sarpagine类 从该植物中发现了2个 sarpagine类成分, 它们分别是19-(Z)-akuammidine, 19-(Z)-koumidine, 它们的骨架类型见图4。

1.5 Koumine类 目前从该植物中发现了1个koumine类成分, 它的化学结构见图5。

1.6 Yohimbane类 从该植物中发现了1个yohimbane类成分, 它的化学结构见图6。

1.7 其他类型 由于二维波谱技术的发展使其复杂的结构得以很好的鉴定, 从2003年起, 钩吻生物碱又成为天然化学领域的一个热点, 日本、泰国等学者从钩吻植物中分离到新颖骨架类型的化合物, 它们分别是gelsemoxonmine<sup>[2]</sup>, gelsedilam<sup>[5]</sup>, gelsefuraniidine<sup>[5]</sup>, 14-acetoxygelsedilam<sup>[5]</sup>, gelseiridone<sup>[5]</sup>。

## 2 药理作用

2.1 毒理作用 动物实验中, 家兔平均每千克体重注射4.0mg以上的钩吻总碱能抑制家兔的呼吸, 使家兔心率减慢、血压降低。每千克体重注射8.9mg的钩吻总碱导致家兔死亡, 作用的机理主要是抑制延脑的呼吸中枢, 引起呼吸中枢麻痹, 呼吸衰竭而死亡。同时作用于迷走神经和心肌, 引起血液循环障碍, 从而加剧了对肝、肾等器官的损害<sup>[6]</sup>。钩吻是毒性极强的外用中药, 应用不当或误服可致中毒, 有时还可致命。主要毒性成分是钩吻碱, 以钩吻素子(Koumine, kou)含量最高<sup>[7]</sup>。钩吻中毒极易发生呼吸抑制和多脏器功能衰竭(MOF), 二者也是钩吻中毒患者死亡的主要原因<sup>[8]</sup>。

2.2 抗肿瘤作用 国内文献报道Kou是从钩吻中分离到的一类生物碱, 可诱导结肠腺癌LoVo细胞凋亡, 且存在时间依赖关系: 凋亡百分率随Kou作用时间的延长而升高, Kou可抑制细胞DNA的合成, 阻止细胞由G1期向S期转化<sup>[9]</sup>。Kou能抑制多种常见细胞株的增殖并对数种小鼠移植性肿瘤具有明显的抑制作用, 在体内外均对肿瘤有明显抑制作用<sup>[10]</sup>。

国外文献报道化合物Gelsebanine, 14-hydroxygelsamydine和14-hydroxyelegansamine对人肺癌细胞株A-549、人肝癌细胞株BEL-7402、小鼠白血病细胞株P388和人白血病细胞株HL-60有细胞毒活性<sup>[3]</sup>; Gelsedine类的化合物gelsedine和14-acetoxygelsenicine对A431表皮样癌细胞株有细胞毒活性<sup>[11]</sup>。

2.3 免疫调节作用 钩吻能显著提高免疫功能, 抑制和杀灭细菌的作用。Kou对小鼠CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞Th1类及Th2类细胞因子分泌有一定的影响。对于Th1型细胞因子, 各浓度组Kou作用24h后均可显著降低IL-2、IFN- $\gamma$ 的水平, 并呈剂量依赖性; 对于Th2

型细胞因子, Kou对IL-4表达影响不大, 但中浓度组 Kou(100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) 可显著升高IL-10的水平。对CD4<sup>+</sup>T细胞Th细胞因子分泌的调节可能是Kou治疗银屑病等T细胞活化异常炎症性疾病的免疫药理机制之一<sup>[12]</sup>。

Kou对银屑病疗效的动物模型。采用鼠尾鳞片表皮和鼠阴道上皮实验模型, 不同组别的小鼠给以不同浓度的Kou, 分别观察其对上皮细胞分裂和表皮细胞分化的影响, 以及对血清IL-2含量的影响。Kou的中、高剂量组能显著抑制阴道上皮细胞有丝分裂、促进鼠尾鳞片表皮颗粒层的生成; Kou低、中、高剂量组均可明显降低小鼠血清IL-2的水平。提示Kou可能通过抑制小鼠表皮细胞增殖与促进其分化并减少炎症因子的生成而发挥作用, 为其用于银屑病的治疗提供了实验依据<sup>[13]</sup>。

Kou均能抑制淋巴细胞的增殖, 且表现出一定的剂量相关性; 不同浓度的Kou作用后, CD4<sup>+</sup>T细胞培养上清中的IL-2水平明显降低。Kou明显抑制小鼠CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞增殖反应, 此抑制作用可能与Kou抑制小鼠CD4<sup>+</sup>T细胞IL-2的分泌及免疫抑制作用相关<sup>[14]</sup>。

### 3 小结

钩吻植物资源丰富, 化学成分种类多而复杂, 且具有多种药理作用, 有必要更深入地进行系统的化学研究(如分离和合成)和药理方面的研究, 期望从中发现新的活性化合物和开发有前景的先导化合物, 以便更充分、合理开发利用好该植物资源。

#### [参考文献]

- [1] 吴征镒. 新华本草纲要[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1988.80-176.
- [2] 中国科学院昆明植物研究所科技信息中心改编. 中国种子植物科属电子小词典[M]. 第2版. 北京: 科学出版社, 1998.204.
- [3] Xu Y. K., Yang S. P., Liao S. G., et al. Alkaloids from *Gelsemium elegans* [J]. *J. Nat. Prod.*, 2006, 69(9) 1347-1350.
- [4] Kitajima M., Kogure N., Yamaguchi K., et al. Structure Reinvestigation of Gelsemoxonine, a Constituent of *Gelsemium elegans*, Reveals a Novel, Azetidione-containing Indole Alkaloids [J]. *Org Lett*, 2005, 5(12) 2075-2078.
- [5] Kogure N., Ishii N., Kitajima M., et al. Four Novel Gelsenicine-Related Oxindole Alkaloids from the Leaves of *Gelsemium elegans* [J]. *Org Lett*, 2003, 5(14) 3085-3088.
- [6] 易金娥. 钩吻碱毒性作用机理的研究 [J]. 湖南农业大学学报(自然科学版), 2003, 29(3) 254-257.
- [7] 谢立璟, 韩雪峰. 钩吻中毒的机制、临床特点及处理 [J]. 药物不良反应杂志, 2006, 8(3) 202-204.
- [8] 陈仕生, 徐志权. 钩吻中毒的临床特点及救治探讨 [J]. 中国急救医学, 2006, 26(4) 298-300.
- [9] 迟德彪, 金金宏, 庞建新, 等. 钩吻素子体外诱导人结肠癌LoVo细胞凋亡的实验研究 [J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(9) 911-913.
- [10] 吴达荣, 蔡晶, 迟德彪. 钩吻素子抗肿瘤作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2006, 22(5) 6-8.
- [11] Kitajima M., Nakamura T., Kogure N., et al. Isolation of Gelsedine-Type Indole Alkaloids from *Gelsemium elegans* and Evaluation of the Cytotoxic Activity of *Gelsemium* Alkaloids for A431 Epidermoid Carcinoma Cells [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(4) 715-718.
- [12] 王志睿, 张忠义, 黄昌全, 等. 钩吻素子对小鼠CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞Th1类及Th2类细胞因子分泌的影响 [J]. 中药材, 2005, 28(8) 693-695.
- [13] 张兰兰, 张忠义, 王志睿, 等. 钩吻素子治疗银屑病样动物模型的疗效观察 [J]. 第一军医大学学报, 2005, 25(5) 547-549.
- [14] 王志睿, 张忠义, 张兰兰, 等. 钩吻素子对免疫磁珠分离纯化的小鼠CD4<sup>+</sup>T细胞体外增殖的影响 [J]. 第一军医大学学报, 2005, 25(5) 562-564.