

· 化学与分析 ·

吴茱萸生物碱类化学成分及其抗血管生成活性分析

尹元元¹, 刘珊珊^{1,2}, 韩利文³, 何秋霞³, 张启伟¹, 刘可春³, 闫利华^{1*}, 王智民^{1*}

(1. 中国中医科学院 中药研究所 中药质量控制技术国家工程实验室, 北京 100700;

2. 首都医科大学 中医药学院, 北京 100069; 3. 山东省科学院 生物研究所, 济南 250014)

[摘要] 目的:研究吴茱萸 *Evodia rutaecarpa* 果实的化学成分及其抗血管生成活性。方法:采用硅胶羟丙基葡聚糖凝胶 (Sephadex LH-20), ODS 柱色谱及半制备 HPLC 等方法进行分离纯化, 根据理化性质和波谱数据鉴定化合物结构。采用斑马鱼模型测试化合物抑制血管生成活性。结果:从吴茱萸果实中分离鉴定了 20 个化合物, 包括 1 个降柠檬苦素, 为 calodendrolide(1); 6 个吲哚类生物碱, 分别为吴茱萸次碱(2), 吴茱萸碱(3), goshuyuamide- I (4), *N*-甲酰二氢吴茱萸次碱(5), 7 β -羟基吴茱萸次碱(6); 11 个喹诺酮类生物碱, 分别为 2-羟基-4-甲氧基-3-(3'-甲基-2'-丁烯基)-喹诺酮(7), 1-甲基-2-正壬基-4-(1H)-喹诺酮(8), 1-甲基-2-正癸基-4(1H)-喹诺酮(9), 1-甲基-2-正十一烷基-4(1H)-喹诺酮(10), 二氢吴茱萸卡品碱(11), 1-甲基-2-正十五烷基-4(1H)-喹诺酮(12), 1-甲基-2-[(*Z*)-6-十一烯基]-4(1H)喹诺酮(13), 吴茱萸卡品碱(14), 1-甲基-2-[(*Z*)-4-十三烯基]-4(1H)-喹诺酮(15), 1-甲基-2-[(*Z*)-10-十五烯基]-4(1H)-喹诺酮和 1-甲基-2-[(*Z*)-6-十五烯基]-4(1H)-喹诺酮的混合物(16), 1-甲基-2-[(6*Z*, 9*Z*)-6, 9-十五二烯基]-4(1H)-喹诺酮(17); 2 个酰胺, 分别为 *N*-甲基-邻-氨基苯甲酰胺(18), 乙酰胺(19); 1 个甾醇, 为 β -谷甾醇(20)。化合物 1(20 mg·L⁻¹), 2(0.5 mg·L⁻¹), 3(5, 10 μ g·L⁻¹), 4(10 mg·L⁻¹), 5(50 mg·L⁻¹), 10(20 mg·L⁻¹), 11(50 mg·L⁻¹), 16(20 mg·L⁻¹), 18(50 mg·L⁻¹) 对斑马鱼节间血管表现出抑制作用。结论:化合物 1~18 均为吴茱萸的特征性成分, 化合物 1 和 7 为首次从该植物中分离得到。化合物 1~5, 10, 11, 16, 18 具有抑制斑马鱼血管生成活性。

[关键词] 吴茱萸; 生物碱; 降柠檬苦素; 斑马鱼; 抑制血管生成

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)05-0045-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016050045

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20151229.1125.006.html>

[网络出版时间] 2015-12-29 11:25

Chemical Components of Alkaloids from *Euodiae Fructus* and Their Anti-angiogenic Activities

YIN Yuan-yuan¹, LIU Shan-shan^{1,2}, HAN Li-wen³, HE Qiu-xia³, ZHANG Qi-wei¹,

LIU Ke-chun³, YAN Li-hua^{1*}, WANG Zhi-min^{1*}

(1. National Engineering Laboratory for Quality Control Technology of Chinese Herbal Medicine, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. Department of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China;

3. Biology Institute of Shandong Academy of Sciences, Ji'nan 250014, China)

[Abstract] **Objective:** To study the chemical constituents and their anti-angiogenic activities of the fruits of *Evodia rutaecarpa*. **Method:** Compounds were isolated and purified by column chromatography using silica

[收稿日期] 20151008(013)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(31200244); 中医药行业科研专项(201507002)

[第一作者] 尹元元, 硕士, 从事中药化学和质量评价研究, Tel:010-84014128, E-mail:yinyuan1102@163.com

[通讯作者] * 闫利华, 博士, 副研究员, 从事中药化学和质量评价研究, Tel:010-84014128, E-mail:yanlihua2829@163.com;

* 王智民, 博士, 研究员, 从事中药化学和质量评价研究, Tel:010-84014128, E-mail:zhmw123@263.net

gel, Sephadex LH-20, ODS and semi-preparative HPLC. Their structures were identified on the basis of physicochemical properties and spectral data. The anti-angiogenic activities of compounds were evaluated using a zebrafish model. **Result:** Twenty compounds were isolated and identified from the fruits of *E. rutaecarpa*, including one degraded limonoids calodendrolide (**1**), 6 indole alkaloids, i. e. rutaecarpine (**2**), evodiamine (**3**), goshuyamide-I (**4**), *N*-formyldihydrorutaecarpine (**5**), and 7 β -hydroxyrutaecarpine (**6**), 11 quinolone alkaloids, i. e. 2-hydroxy-4-methoxy-3-(3'-methyl-2'-butenyl)-quinoline (**7**), 1-methyl-2-nonyl-4(1H)-quinolone (**8**), 1-methyl-2-decyl-4(1H)-quinolone (**9**), 1-methyl-2-undecyl-4(1H)-quinolone (**10**), dihydroevocarpine (**11**), 1-methyl-2-pentadecenyl-4(1H)-quinolone (**12**), 1-methyl-2-[(*Z*)-6-undecyl]-4(1H)-quinolone (**13**), evocarpine (**14**), 1-methyl-2-[(*Z*)-4-tridecyl]-4(1H)-quinolone (**15**), mixture of 1-methyl-2-[(*Z*)-10-pentadecenyl]-4(1H)-quinolone and 1-methyl-2-[(*Z*)-6-pentadecenyl]-4(1H)-quinolone (**16**), 1-methyl-2-[(6*Z*, 9*Z*)-6, 9-pentadecenyl]-4(1H)-quinolone (**17**), 2 amides, i. e. *N*-methylanthranylamide (**18**), acetamide (**19**), and one sterol, i. e. β -sitosterol (**20**). Compounds **1** (20 mg · L⁻¹), **2** (0.5 mg · L⁻¹), **3** (5, 10 μ g · L⁻¹), **4** (10 mg · L⁻¹), **5** (50 mg · L⁻¹), **10** (20 mg · L⁻¹), **11** (50 mg · L⁻¹), **16** (20 mg · L⁻¹), and **18** (50 mg · L⁻¹) showed anti-angiogenic effects on internode blood vessels of Zebrafish models. **Conclusion:** Compounds **1-18** were characteristic constituents of *Euodiae Fructus*, and compounds **1** and **7** were isolated from this plant for the first time. Compounds **1-5**, **10**, **11**, **16**, and **18** showed anti-angiogenic effects on internode blood vessels of Zebrafish models.

[**Key words**] *Euodiae Fructus*; alkaloids; degraded limonoids; Zebrafish model; anti-angiogenic activities

吴茱萸,又名吴萸、米辣子、茶辣、臭辣子等,始载于《神农本草经》,列为中品^[1]。其性味辛、苦、热,有小毒;具散寒止痛,降逆止呕,助阳止泻的功效。主要用于治疗厥阴头痛,寒疝腹痛,寒湿脚气等^[2]。《中国植物志》记载吴茱萸有 3 种植物来源:芸香科植物吴茱萸 *Euodia rutaecarpa*, 石虎 *E. rutaecarpa* var. *officinalis* 或波氏吴萸 *E. rutaecarpa* var. *bodinieri*。吴茱萸分布于秦岭以南各地(海南未见),常见于广东、广西、云南、湖南、贵州、浙江、江苏、江西等省,通常为栽种^[3]。1977—2015 年版《中国药典》均收载吴茱萸为芸香科植物吴茱萸、石虎或疏毛吴茱萸(同波氏吴萸)的干燥近成熟果实。《Flora of China》将吴茱萸的 3 种植物来源合并,统称为吴茱萸 *Tetradium ruticarpum*。

吴茱萸主要含有生物碱类^[4-10], 柠檬苦素类^[11]和黄酮类^[12]等化学成分,具有镇痛、抗炎、抗溃疡、止呕、止泻、舒张血管及降血压、强心、抗肿瘤等药理作用^[13]。其中,吴茱萸碱和吴茱萸次碱在生物碱类成分中含量最高,也是吴茱萸的主要药效成分。大量研究表明,吴茱萸碱和吴茱萸次碱能抑制多种肿瘤细胞生长、迁移,诱导细胞凋亡^[14-16]。近几十年的研究证实肿瘤生长和转移都依赖于血管生成,抗血管生成可以起到治疗肿瘤的作用^[17-18]。Shyu 等^[19]发现,吴茱萸碱可以抑制鸡胚绒毛尿囊膜血管

新生,是 1 种有效的血管生成抑制剂。但是,吴茱萸中其他生物碱成分的抗血管生成活性尚无报道。近年来转基因斑马鱼已成为血管新生研究的重要模型,其特点在于斑马鱼的血管系统内皮细胞上有绿色荧光蛋白的表达可直接观察到药物对血管的效应^[20]。为此,本研究对吴茱萸的生物碱类成分进行系统分离,从中得到 20 个化合物;同时采用斑马鱼模型对部分化合物抑制血管生成的活性进行评价,所测化合物在 0.005 ~ 50 mg · L⁻¹体现了不同程度抑制斑马鱼节间血管生成的活性。

1 材料

Flash 型全息快速制备色谱仪(美国 Grace 公司), Avance 600 型核磁共振波谱仪(德国 Bruker 公司), 6130 SQ-MSD 型质谱仪(美国 Agilent 公司), LC-6A 型高效液相色谱仪(日本 Shimadzu 公司)。柱色谱及薄层色谱硅胶(青岛海洋化工厂), 羟丙基葡聚糖凝胶(Sephadex LH-20, 美国 GE 公司), ODS 填料(50 μ m, 日本 YMC 公司), HPD-100 大孔吸附树脂(河北宝恩生物科技有限公司), YMC C₁₈ 色谱柱(20 mm × 250 mm, 5 μ m), 色谱甲醇, 水为娃哈哈纯净水, 其他试剂均为分析纯。转基因 Tg (VEGFR2-GFP), 普通 AB 系斑马鱼, 由山东省科学院生物研究所斑马鱼药物筛选技术平台提供。

吴茱萸果实于 2012 年 9 月采自广西大化县七

百弄乡,由中国医学科学院药用植物研究所林余霖研究员鉴定为吴茱萸 *Evodia rutaecarpa* 干燥近成熟

果实。凭证标本 (GXDH201209) 保存于中国中医科学院中药研究所中药质量标准研究中心。

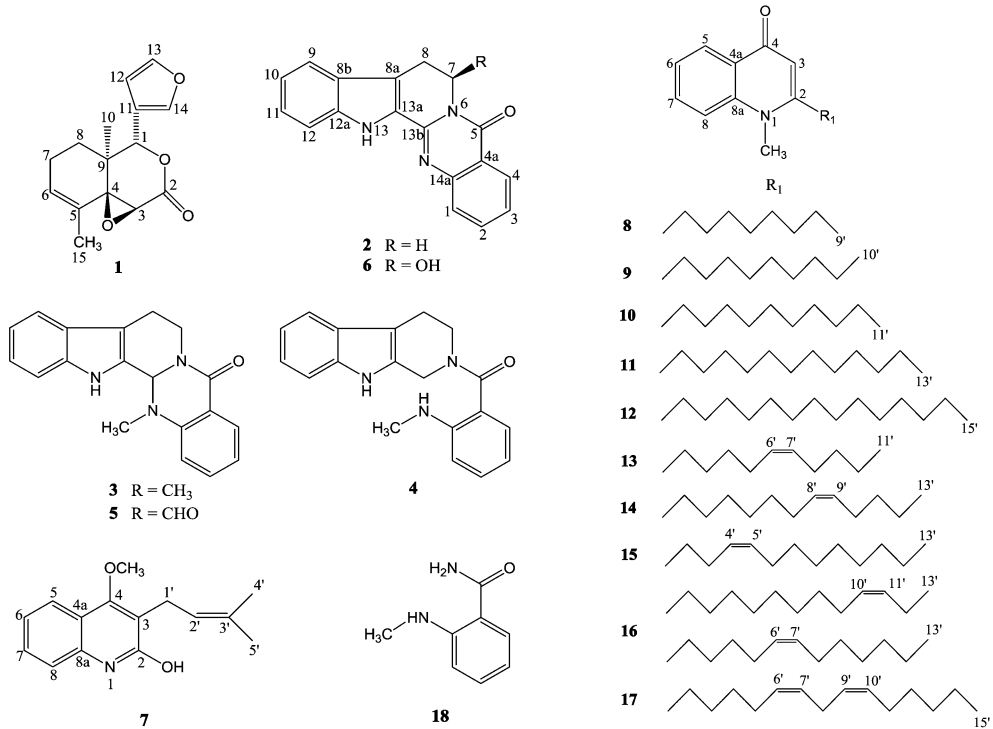


图 1 化合物 1~18 的结构式
Fig. 1 Structures of compounds 1-18

2 提取分离

吴茱萸干燥近成熟果实 5.0 kg, 粉碎, 先用 2 倍量 10% 氨水浸湿 2 h, 再加 5 倍量乙酸乙酯冷浸提取 3 次, 每次 12 h, 过滤, 滤液合并, 减压浓缩, 得浸膏 600 g。取浸膏 560 g, 经硅胶柱色谱分离, 以石油醚-乙酸乙酯(9:1~2:8)梯度洗脱, 共收集 310 个流分, 经薄层色谱检识, 合并为 12 个组分 (Fr. 1~Fr. 12)。Fr. 2 (流分 35~37) 6.1 g, 经硅胶柱色谱分离, 以石油醚-乙酸乙酯(8:2~6:4)梯度洗脱, 合并目标流分, 再经 Sephadex LH-20 柱色谱 (三氯甲烷-甲醇 1:1) 纯化, 得到化合物 1 (85 mg)。Fr. 4 (流分 52~59) 3.1 g, 经 Sephadex LH-20 柱色谱 (三氯甲烷-甲醇 1:1) 纯化, 得到化合物 20 (200 mg)。Fr. 5 (流分 60~115) 25.6 g, 经三氯甲烷、甲醇反复重结晶, 得到化合物 2 (8.0 g)。Fr. 6 (流分 116~141) 10.1 g, 经硅胶柱色谱分离, 以石油醚-乙酸乙酯(8:2~6:4)梯度洗脱, 合并目标流分, 再经 Sephadex LH-20 柱色谱 (三氯甲烷-甲醇 1:1) 纯化, 得到化合物 7 (15 mg)。Fr. 7 (流分 142~206) 20.0 g, 经硅胶柱色谱分离, 以石油醚-乙酸乙酯(88:12~6:4)梯度洗脱, 合并目标流分, 再经 Sephadex LH-20 柱色谱

(三氯甲烷-甲醇 1:1) 纯化, 得到化合物 18 (109 mg)。Fr. 8 (流分 207~236) 11.6 g, 经硅胶柱色谱分离, 以石油醚-乙酸乙酯(8:2~6:4)梯度洗脱, 合并目标流分, 再经 Sephadex LH-20 柱色谱 (三氯甲烷-甲醇 1:1) 纯化, 得到化合物 4 (132 mg)。Fr. 9 (流分 237~275) 28.5 g, 经三氯甲烷、甲醇反复重结晶, 得到化合物 3 (10.4 g); 其母液经硅胶柱色谱分离, 以石油醚-三氯甲烷-乙酸乙酯(6:2:2~4:3:3, 1% 三乙胺) 梯度洗脱, 得到化合物 6 (30 mg)。Fr. 10 (流分 276~277) 18.1 g, 经硅胶柱色谱分离, 以石油醚-三氯甲烷-乙酸乙酯(8:1:1~2:4:4)梯度洗脱, 合并目标流分, 再经 Sephadex LH-20 柱色谱 (三氯甲烷-甲醇 1:1) 纯化, 得到化合物 5 (226 mg)。Fr. 11 (流分 278~301) 23.2 g, 经硅胶柱色谱分离, 以石油醚-三氯甲烷-乙酸乙酯(8:1:1~2:4:4, 1% 三乙胺) 梯度洗脱, 得到 3 个流分 (Fr. 11A~Fr. 11C)。Fr. 11B (10.0 g) 经 ODS 中压柱色谱分离, 以甲醇-水 (75:25, 90:10, 100:0) 梯度洗脱, 流速 20 mL·min⁻¹, 得到 7 个流分 (Fr. 11B1~Fr. 11B7)。其中, Fr. 11B1 经半制备 HPLC 分离 (75% 甲醇) 得到化合物 8 (136 mg, *t_R* = 11.47

min)。Fr. 11B2 经半制备 HPLC 分离 (75% 甲醇) 得到化合物 **13** (450 mg, $t_R = 14.71$ min) 和 **9** (13 mg, $t_R = 21.26$ min)。Fr. 11B3 经半制备 HPLC 分离 (85% 甲醇) 得到化合物 **10** (370 mg, $t_R = 12.47$ min), **14** (192 mg, $t_R = 14.68$ min), **15** (8 mg, $t_R = 15.73$ min) 和 **17** (12 mg, $t_R = 18.34$ min)。Fr. 11B4 经半制备 HPLC 分离 (85% 甲醇) 得到化合物 **11** (220 mg, $t_R = 23.75$ min) 和 **16** (28 mg, $t_R = 27.92$ min)。Fr. 11B5 经半制备 HPLC 分离 (85% 甲醇) 得到化合物 **12** (20 mg, $t_R = 47.35$ min)。Fr. 12 (流分 302~310) 10.5 g, 经甲醇反复洗涤得到化合物 **19** (5.0 g)。

3 结构鉴定

化合物 **1** 白色粉末 (三氯甲烷), 香草醛浓硫酸显色呈棕色。ESI-MS m/z 261 $[M + H]^+$, 259 $[M - H]^-$ 。 1H -NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ : 7.41 (2H, br s, H-13, 14), 6.38 (1H, br s, H-12), 5.99 (1H, s, H-6), 5.52 (1H, s, H-1), 3.97 (1H, s, H-3), 2.25 (1H, m, H-7a), 2.17 (1H, m, H-7b), 1.64 (1H, dd, $J = 12.8, 5.8$ Hz, H-8a), 1.44 (1H, dd, $J = 12.8, 5.8$ Hz, H-8b), 1.61 (3H, br s, H-15), 0.98 (3H, s, H-10); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ : 167.8 (C-2), 143.0 (C-13), 141.1 (C-14), 133.4 (C-6), 126.7 (C-5), 120.1 (C-11), 110.0 (C-12), 77.4 (C-1), 65.4 (C-4), 55.0 (C-3), 37.3 (C-9), 27.7 (C-8), 22.0 (C-7), 16.9 (C-15), 13.3 (C-10)。以上数据与文献 [21] 报道 calodendrolide 的数据一致。

化合物 **2** 白色针状结晶 (三氯甲烷), 改良碘化铊钾显色呈橘黄色。ESI-MS m/z 288 $[M + H]^+$, 286 $[M - H]^-$ 。化合物与吴茱萸次碱对照品共薄层展开, Rf 值和显色行为完全一致; 在相同色谱条件下进行 HPLC 分析, 两者保留时间和在线紫外吸收光谱一致, 故鉴定该化合物为吴茱萸次碱。

化合物 **3** 白色颗粒状结晶 (三氯甲烷), 改良碘化铊钾显色呈橘黄色。ESI-MS m/z 304 $[M + H]^+$, 302 $[M - H]^-$ 。化合物与吴茱萸碱对照品共薄层展开, Rf 值和显色行为完全一致; 在相同色谱条件下进行 HPLC 分析, 两者保留时间和在线紫外吸收光谱一致, 故鉴定该化合物为吴茱萸碱。

化合物 **4** 白色粉末 (三氯甲烷), 改良碘化铊钾显色呈橘黄色。ESI-MS m/z 306 $[M + H]^+$, 304 $[M - H]^-$ 。 1H -NMR ($DMSO-d_6$, 600 MHz) δ : 10.84 (1H, br s, N-H), 7.39 (1H, d, $J = 7.8$ Hz,

H-19), 7.30 (1H, br d, $J = 7.4$ Hz, H-9), 7.26 (1H, td, $J = 7.8, 1.0$ Hz, H-17), 7.08 (1H, dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz, H-12), 7.04 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-11), 6.97 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-10), 6.65 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-16), 6.64 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H-18), 5.38 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, H-14), 4.75 (2H, m, H-3), 3.67 (2H, m, H-5), 2.74 (2H, m, H-6), 2.70 (3H, d, $J = 4.4$ Hz, $NHCH_3$); ^{13}C -NMR ($DMSO-d_6$, 150 MHz) δ : 169.9 (C-21), 147.2 (C-15), 136.4 (C-13), 131.4 (C-2), 131.0 (C-17), 127.8 (C-19), 127.0 (C-8), 121.3 (C-11), 120.7 (C-20), 119.0 (C-10), 118.0 (C-9), 115.6 (C-18), 111.5 (C-12), 110.8 (C-16), 107.2 (C-7), 39.6~40.4 (C-3, 5), 30.3 ($NHCH_3$), 21.9 (C-6)。以上数据与文献 [4] 报道 goshuyamide-I 的数据一致。

化合物 **5** 白色粉末 (三氯甲烷), 改良碘化铊钾显色呈橘黄色。ESI-MS m/z 318 $[M + H]^+$, 316 $[M - H]^-$ 。 1H -NMR ($DMSO-d_6$, 600 MHz) δ : 11.11 (1H, s, N-H), 9.11 (1H, s, -CHO), 7.88 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-4), 7.62 (1H, td, $J = 7.8, 1.2$ Hz, H-2), 7.58 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-9), 7.38 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-12), 7.27 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H-11), 7.26 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1), 7.05 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H-10), 6.96 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H-3), 4.72 (1H, dd, $J = 12.8, 5.0$ Hz, H-7a), 3.64 (1H, td, $J = 12.8, 5.0$ Hz, H-7b), 3.01 (1H, m, H-8a), 2.65 (1H, dd, $J = 15.6, 5.0$ Hz, H-8b); ^{13}C -NMR ($DMSO-d_6$, 150 MHz) δ : 163.7 (C-5), 162.6 (N-CHO), 137.4 (C-14a), 136.5 (C-12a), 136.2 (C-2), 134.5 (C-4), 131.4 (C-13a), 128.6 (C-4a), 127.0 (C-3), 125.9 (C-8b), 122.3 (C-11), 119.4 (C-10), 118.6 (C-9), 118.4 (C-1), 112.0 (C-8a), 111.1 (C-12), 62.3 (C-13b), 44.1 (C-7), 19.5 (C-8)。以上数据与文献 [5-6] 报道 *N*-甲酰基二氢吴茱萸次碱的数据基本一致。

化合物 **6** 白色粉末 (三氯甲烷), 改良碘化铊钾显色呈橘黄色。ESI-MS m/z 304 $[M + H]^+$, 302 $[M - H]^-$ 。 1H -NMR ($DMSO-d_6$, 600 MHz) δ : 11.85 (1H, s, N-H), 8.19 (1H, dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, H-4), 7.84 (1H, td, $J = 7.8, 1.0$ Hz, H-2), 7.70 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1), 7.66 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-9), 7.51 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H-3), 7.50 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-12), 7.27 (1H, t, $J =$

8.0 Hz, H-11), 7.10(1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-10), 6.78(1H, d, $J = 5.2$ Hz, 7-OH), 6.76(1H, q, $J = 4.2$ Hz, H-7), 3.38(1H, br d, $J = 16.8$ Hz, H-8e), 3.30(1H, dd, $J = 16.8, 4.2$ Hz, H-8a); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 150 MHz) δ : 160.3(C-5), 147.4(C-14a), 144.1(C-13b), 138.8(C-12a), 134.8(C-2), 126.8(C-4), 126.5(C-1), 126.1(C-3), 126.0(C-13a), 125.8(C-8b), 124.6(C-11), 120.8(C-4a), 119.8(C-9), 119.6(C-10), 114.8(C-8a), 112.5(C-12), 73.3(C-7), 27.4(C-8)。以上数据与文献[7]报道7 β -羟基吴茱萸次碱的数据一致。

化合物7 白色粉末(甲醇),改良碘化铯钾显色呈橘黄色。ESI-MS m/z 244[M + H] $^+$, 242[M - H] $^-$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 600 MHz) δ : 11.94(1H, s, 2-OH), 7.76(1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, H-5), 7.47(1H, td, $J = 8.0, 1.0$ Hz, H-7), 7.39(1H, br d, $J = 8.0$ Hz, H-8), 7.22(1H, td, $J = 8.0, 1.0$ Hz, H-6), 5.31(1H, t, $J = 6.8$ Hz, H-2'), 3.95(3H, s, 4-OCH $_3$), 3.45(2H, d, $J = 6.8$ Hz, H-1'), 1.85(3H, br s, H-4'), 1.70(3H, br s, H-5'); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl $_3$, 150 MHz) δ : 165.8(C-2), 162.1(C-4), 137.5(C-8a), 132.5(C-3'), 129.9(C-7), 122.8(C-5), 122.5(C-3), 122.2(C-6), 121.5(C-2'), 117.2(C-4a), 116.0(C-8), 61.8(4-OCH $_3$), 25.8(C-5'), 23.5(C-1'), 18.0(C-4')。以上数据与文献[8]报道2-羟基-4-甲氧基-3-(3'-甲基-2'-丁烯基)-喹诺酮的数据一致。

化合物8 淡黄色粉末(甲醇),改良碘化铯钾显色呈橘黄色。ESI-MS m/z 286[M + H] $^+$, 571[2M + H] $^+$, 593[2M + Na] $^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 600 MHz) δ : 8.44(1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, H-5), 7.66(1H, td, $J = 8.0, 1.0$ Hz, H-7), 7.50(1H, br d, $J = 8.0$ Hz, H-8), 7.37(1H, br t, $J = 8.0$ Hz, H-6), 6.25(1H, s, H-3), 3.74(3H, s, $N\text{-CH}_3$), 2.71(2H, t, $J = 7.8$ Hz, H-1'), 1.68(2H, quint, $J = 7.8$ Hz, H-2'), 1.43(2H, quint, $J = 7.8$ Hz, H-3'), 1.33(2H, m, H-4'), 1.28~1.31(8H, m, H-5'~8'), 0.88(3H, t, $J = 7.0$ Hz, H-9'); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl $_3$, 150 MHz) δ : 177.7(C-4), 154.8(C-2), 142.0(C-8a), 132.0(C-7), 126.7(C-5), 126.5(C-4a), 123.4(C-6), 115.3(C-8), 111.2(C-3), 34.8(C-1'), 34.2($N\text{-CH}_3$), 31.8(C-7'), 29.4(C-3'~6'), 28.6(C-2'), 22.7(C-8'), 14.1

(C-9')。以上数据与文献[9]报道1-甲基-2-正壬基-4-(1H)-喹诺酮的数据基本一致。

化合物9 无色油状物(甲醇),改良碘化铯钾显色呈橘黄色。ESI-MS m/z 300[M + H] $^+$, 599[2M + H] $^+$, 621[2M + Na] $^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 600 MHz) δ : 8.44(1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, H-5), 7.66(1H, td, $J = 8.0, 1.0$ Hz, H-7), 7.51(1H, br d, $J = 8.0$ Hz, H-8), 7.37(1H, br t, $J = 8.0$ Hz, H-6), 6.25(1H, s, H-3), 3.74(3H, s, $N\text{-CH}_3$), 2.71(2H, t, $J = 7.8$ Hz, H-1'), 1.68(2H, quint, $J = 7.8$ Hz, H-2'), 1.43(2H, quint, $J = 7.8$ Hz, H-3'), 1.34(2H, m, H-4'), 1.24~1.31(10H, m, H-5'~9'), 0.88(3H, t, $J = 7.0$ Hz, H-10'); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl $_3$, 150 MHz) δ : 177.7(C-4), 154.8(C-2), 142.0(C-8a), 132.0(C-7), 126.7(C-5), 126.5(C-4a), 123.3(C-6), 115.3(C-8), 111.2(C-3), 34.8(C-1'), 34.1($N\text{-CH}_3$), 31.9(C-8'), 29.3~29.6(C-3'~7'), 28.6(C-2'), 22.7(C-9'), 14.1(C-10')。以上数据与文献[10,22]报道1-甲基-2-正癸基-4(1H)-喹诺酮的数据基本一致。

化合物10 白色粉末(甲醇),改良碘化铯钾显色呈橘黄色。ESI-MS m/z 314[M + H] $^+$, 627[2M + H] $^+$, 649[2M + Na] $^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 600 MHz) δ : 8.44(1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, H-5), 7.65(1H, td, $J = 8.0, 1.0$ Hz, H-7), 7.50(1H, br d, $J = 8.0$ Hz, H-8), 7.36(1H, br t, $J = 8.0$ Hz, H-6), 6.28(1H, s, H-3), 3.75(3H, s, $N\text{-CH}_3$), 2.71(2H, t, $J = 7.8$ Hz, H-1'), 1.68(2H, quint, $J = 7.8$ Hz, H-2'), 1.43(2H, quint, $J = 7.8$ Hz, H-3'), 1.33(2H, m, H-4'), 1.26~1.31(12H, m, H-5'~10'), 0.88(3H, t, $J = 7.0$ Hz, H-11'); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl $_3$, 150 MHz) δ : 177.6(C-4), 154.9(C-2), 141.9(C-8a), 132.1(C-7), 126.6(C-5), 126.4(C-4a), 123.4(C-6), 115.3(C-8), 111.1(C-3), 34.8(C-1'), 34.2($N\text{-CH}_3$), 31.9(C-9'), 29.3~29.6(C-3'~8'), 28.6(C-2'), 22.7(C-10'), 14.1(C-11')。以上数据与文献[23]报道1-甲基-2-正十一烷基-4(1H)-喹诺酮的数据基本一致。

化合物11 白色粉末(甲醇),改良碘化铯钾显色呈橘黄色。ESI-MS m/z 342[M + H] $^+$, 683[2M + H] $^+$, 705[2M + Na] $^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 600 MHz) δ : 8.44(1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, H-5), 7.70(1H, td, $J = 8.0, 1.0$ Hz, H-7), 7.56

(1H, br d, $J = 8.0$ Hz, H-8), 7.40(1H, br t, $J = 8.0$ Hz, H-6), 6.45(1H, s, H-3), 3.80(3H, s, $N-CH_3$), 2.75(2H, t, $J = 7.8$ Hz, H-1'), 1.68(2H, qunit, $J = 7.8$ Hz, H-2'), 1.43(2H, qunit, $J = 7.8$ Hz, H-3'), 1.34(2H, m, H-4'), 1.25 ~ 1.30(16H, m, H-5' ~ 12'), 0.87(3H, t, $J = 7.0$ Hz, H-13'); $^{13}C-NMR$ ($CDCl_3$, 150 MHz) δ : 176.7(C-4), 155.7(C-2), 141.8(C-8a), 132.4(C-7), 126.5(C-5), 125.7(C-4a), 123.8(C-6), 115.5(C-8), 110.7(C-3), 34.9(C-1'), 34.5($N-CH_3$), 31.9(C-11'), 29.3 ~ 29.6(C-3' ~ 10'), 28.6(C-2'), 22.7(C-12'), 14.1(C-13')。以上数据与文献[11, 23]报道二氢吴茱萸卡品碱的数据基本一致。

化合物 12 白色粉末(甲醇),改良碘化铯钾显色呈橘黄色。ESI-MS m/z 370 [$M + H$]⁺, 368 [$M - H$]⁻。 ^1H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ : 8.44(1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, H-5), 7.66(1H, td, $J = 8.0, 1.0$ Hz, H-7), 7.51(1H, br d, $J = 8.0$ Hz, H-8), 7.37(1H, br t, $J = 8.0$ Hz, H-6), 6.27(1H, s, H-3), 3.75(3H, s, $N-CH_3$), 2.72(2H, t, $J = 7.8$ Hz, H-1'), 1.68(2H, qunit, $J = 7.8$ Hz, H-2'), 1.43(2H, qunit, $J = 7.8$ Hz, H-3'), 1.33(2H, m, H-4'), 1.25 ~ 1.30(20H, m, H-5' ~ 14'), 0.87(3H, t, $J = 7.0$ Hz, H-15'); $^{13}C-NMR$ ($CDCl_3$, 150 MHz) δ : 177.7(C-4), 154.9(C-2), 141.9(C-8a), 132.1(C-7), 126.7(C-5), 126.4(C-4a), 123.4(C-6), 115.3(C-8), 111.1(C-3), 34.8(C-1'), 34.2($N-CH_3$), 31.9(C-13'), 29.3 ~ 29.7(C-3' ~ 12'), 28.6(C-2'), 22.7(C-14'), 14.1(C-15')。以上数据与文献[11, 22]报道1-甲基-2-正十五烷基-4(1H)-喹诺酮的数据基本一致。

化合物 13 淡黄色粉末(甲醇),改良碘化铯钾显色呈橘黄色。ESI-MS m/z 312 [$M + H$]⁺, 623 [$2M + H$]⁺, 645 [$2M + Na$]⁺。 ^1H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ : 8.44(1H, dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, H-5), 7.66(1H, td, $J = 8.0, 1.5$ Hz, H-7), 7.51(1H, br d, $J = 8.0$ Hz, H-8), 7.37(1H, br t, $J = 8.0$ Hz, H-6), 6.24(1H, s, H-3), 5.36(2H, m, H-6', 7'), 3.74(3H, s, $N-CH_3$), 2.71(2H, t, $J = 7.8$ Hz, H-1'), 2.03(4H, m, H-5', 8'), 1.69(2H, qunit, $J = 7.8$ Hz, H-2'), 1.43(4H, m, H-3', 4'), 1.32(4H, m, H-9', 10'), 0.89(3H, t, $J = 7.0$ Hz, H-11'); $^{13}C-NMR$ ($CDCl_3$, 150 MHz) δ : 177.7(C-4), 154.6(C-2), 141.9(C-8a), 132.0(C-7),

130.4(C-7'), 129.2(C-6'), 126.6(C-5), 126.5(C-4a), 123.3(C-6), 115.3(C-8), 111.1(C-3), 34.7(C-1'), 34.1($N-CH_3$), 31.9(C-9'), 29.4(C-4'), 28.9(C-3'), 28.5(C-2'), 27.0(C-5'), 26.9(C-8'), 22.3(C-10'), 14.0(C-11')。以上数据与文献[11]报道1-甲基-2-[(Z)-6-十一烯基]-4(1H)-喹诺酮的数据基本一致。

化合物 14 无色油状物(甲醇),改良碘化铯钾显色呈橘黄色。ESI-MS m/z 340 [$M + H$]⁺, 338 [$M - H$]⁻。 ^1H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ : 8.43(1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, H-5), 7.65(1H, td, $J = 8.0, 1.6$ Hz, H-7), 7.50(1H, br d, $J = 8.0$ Hz, H-8), 7.36(1H, br t, $J = 8.0$ Hz, H-6), 6.23(1H, s, H-3), 5.34(2H, m, H-8', 9'), 3.73(3H, s, $N-CH_3$), 2.70(2H, t, $J = 7.8$ Hz, H-1'), 2.01(4H, m, H-7', 10'), 1.67(2H, qunit, $J = 7.8$ Hz, H-2'), 1.43(2H, q, $J = 7.8$ Hz, H-3'), 1.30 ~ 1.37(10H, m, H-4' ~ 6'; H-11' ~ 12'), 0.89(3H, t, $J = 7.0$ Hz, H-13'); $^{13}C-NMR$ ($CDCl_3$, 150 MHz) δ : 177.7(C-4), 154.8(C-2), 141.9(C-8a), 132.0(C-7), 130.0(C-9'), 129.6(C-8'), 126.6(C-5), 126.5(C-4a), 123.3(C-6), 115.3(C-8), 111.1(C-3), 34.8(C-1'), 34.1($N-CH_3$), 31.9(C-11'), 29.6(C-6'), 29.2(C-4', 5'), 29.1(C-3'), 28.5(C-2'), 27.1(C-10'), 26.9(C-7'), 22.3(C-12'), 14.0(C-13')。以上数据与文献[11, 23]报道吴茱萸卡品碱的数据基本一致。

化合物 15 白色粉末(甲醇),改良碘化铯钾显色呈橘黄色。ESI-MS m/z 340 [$M + H$]⁺, 338 [$M - H$]⁻。 ^1H-NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ : 8.44(1H, dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, H-5), 7.66(1H, td, $J = 8.0, 1.5$ Hz, H-7), 7.51(1H, br d, $J = 8.0$ Hz, H-8), 7.38(1H, br t, $J = 8.0$ Hz, H-6), 6.28(1H, s, H-3), 5.47(1H, m, H-5'), 5.36(1H, m, H-4'), 3.74(3H, s, $N-CH_3$), 2.72(2H, t, $J = 7.8$ Hz, H-1'), 2.20(2H, m, H-3'), 2.03(2H, m, H-6'), 1.75(2H, qunit, $J = 7.8$ Hz, H-2'), 1.34(2H, m, H-7'), 1.26 ~ 1.30(10H, m, H-8' ~ 12'), 0.87(3H, t, $J = 7.0$ Hz, H-13'); $^{13}C-NMR$ ($CDCl_3$, 150 MHz) δ : 177.7(C-4), 154.7(C-2), 141.9(C-8a), 132.1(C-7), 131.9(C-4'), 127.7(C-5'), 126.7(C-5), 126.5(C-4a), 123.4(C-6), 115.3(C-8), 111.1(C-3), 34.2(C-1', $N-CH_3$), 31.9(C-11'), 29.7, 29.5, 29.3, 29.3(C-7' ~ 10'), 28.6(C-2'), 27.4

(C-6'), 26.6(C-3'), 22.7(C-12'), 14.1(C-13')。以上数据与文献[24-25]报道 1-甲基-2-[(Z)-4-十三烯基]-4(1H)-喹诺酮的数据基本一致。

化合物 16 无色油状物(甲醇),改良碘化铋钾显色呈橘黄色。ESI-MS m/z 368 [M + H]⁺, 366 [M - H]⁻。¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 8.45 (1H, dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, H-5), 7.66 (1H, td, $J = 8.0, 1.5$ Hz, H-7), 7.51 (1H, br d, $J = 8.0$ Hz, H-8), 7.38 (1H, br t, $J = 8.0$ Hz, H-6), 6.26 (1H, s, H-3), 5.34 (2H, m, H-10', 11'或 H-6', 7'), 3.74 (3H, s, N-CH₃), 2.71 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, H-1'), 2.02 (4H, m, H-9', 12'或 H-5', 8'), 1.68 (2H, m, H-2'), 1.43 (2H, m, H-3'), 1.26 ~ 1.34 (14H, m, H-4' ~ 8', H-13' ~ 14'或 H-4', H-9' ~ 14'), 0.88 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, H-15');¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 177.7 (C-4), 154.8 和 154.7 (C-2), 141.9 (C-8a), 132.1 (C-7), 130.5 (C-11'), 129.9 (C-10'), 129.8 (C-7'), 129.1 (C-6'), 126.7 (C-5), 126.5 (C-4a), 123.4 (C-6), 115.3 (C-8), 111.1 (C-3), 34.8 (C-1'), 34.1 (N-CH₃), 31.9 (C-13'), 29.5 ~ 28.9 (C-3' ~ 8'或 3' ~ 4', 9' ~ 12'), 28.5 (C-2'), 27.2 (C-12'或 C-8'), 27.0 (C-9'或 C-5'), 22.7 和 22.3 (C-14'), 14.1 和 14.0 (C-15')。以上数据与文献[11,23]报道 1-甲基-2-[(Z)-10-十五烯基]-4(1H)-喹诺酮和 1-甲基-2-[(Z)-6-十五烯基]-4(1H)-喹诺酮混合物的数据基本一致。

化合物 17 无色油状物(甲醇),改良碘化铋钾显色呈橘黄色。ESI-MS m/z 366 [M + H]⁺, 364 [M - H]⁻。¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 8.44 (1H, dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, H-5), 7.66 (1H, td, $J = 8.0, 1.5$ Hz, H-7), 7.51 (1H, br d, $J = 8.0$ Hz, H-8), 7.37 (1H, br t, $J = 8.0$ Hz, H-6), 6.26 (1H, s, H-3), 5.35 (4H, m, H-6', 7', 9', 10'), 3.74 (3H, s, N-CH₃), 2.72 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, H-1'), 2.77 (2H, t, $J = 6.2$ Hz, H-8'), 2.09 (2H, m, H-5'), 2.04 (2H, m, H-11'), 1.68 (2H, quint, $J = 7.8$ Hz, H-2'), 1.27 ~ 1.43 (10H, m, H-3' ~ 4', H-12' ~ 14'), 0.87 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, H-15');¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 177.8 (C-4), 154.7 (C-2), 141.9 (C-8a), 132.1 (C-7), 129.5 (C-6'), 127.7 (C-7'), 128.5 (C-9'), 130.3 (C-10'), 126.7 (C-5), 126.5 (C-4a), 123.4 (C-6), 115.3 (C-6), 111.1 (C-3), 34.8 (C-1'), 34.1 (N-CH₃), 31.5

(C-13'), 29.3 (C-12'), 29.3 (C-4'), 28.9 (C-3'), 28.5 (C-2'), 27.20 (C-11'), 27.0 (C-5'), 25.6 (C-8'), 22.5 (C-14'), 14.1 (C-15')。以上数据与文献[11]报道 1-甲基-2-[(6Z, 9Z)-6, 9-十五二烯基]-4(1H)-喹诺酮的数据基本一致。

化合物 18 白色粉末(三氯甲烷)。ESI-MS m/z 151 [M + H]⁺, 173 [M + Na]⁺。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ : 7.99 (1H, q, $J = 4.8$ Hz, NHCH₃), 7.79, 7.11 (各 1H, br s, CONH₂), 7.59 (1H, dd, $J = 7.8$ Hz, 1.0 Hz, H-3), 7.28 (1H, td, $J = 8.0, 1.0$ Hz, H-5), 6.61 (1H, br d, $J = 8.0$ Hz, H-6), 6.52 (1H, dt, $J = 7.8$ Hz, 1.0 Hz, H-4), 2.77 (3H, s, N-CH₃);¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz) δ : 172.1 (C=O), 151.1 (C-1), 133.1 (C-5), 129.4 (C-3), 114.3 (C-2), 114.1 (C-4), 111.0 (C-6), 29.6 (N-CH₃)。以上数据与文献[26-27]报道 *N*-甲基-邻-氨基苯甲酰胺的数据基本一致。

化合物 19 白色粉末(甲醇),易溶于水,无紫外吸收。¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 6.00, 5.78 (各 1H, br s, NH₂), 1.98 (3H, s, CH₃);¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 173.1 (C=O), 22.6 (-CH₃), 故鉴定其为乙酰胺。

化合物 20 白色针状结晶(三氯甲烷),浓硫酸显色呈紫红色。将化合物与 β -谷甾醇对照品在 3 个溶剂系统下进行共薄层检查,结果显示两者具有相同的 R_f 值和显色行为,鉴定其为 β -谷甾醇。

4 抗斑马鱼血管生成活性

采用转基因斑马鱼模型^[28]对化合物 1 ~ 5, 10 ~ 12, 14, 16, 18 的抗血管生成活性进行了测试,操作如下:在体视显微镜下挑选健康 24 hpf (受精后 24 h) 胚胎,移入 96 孔板的样孔中,每孔 1 枚。样孔中已预先加入新配好的受试样品溶液,每 5 个孔为同一浓度溶液,对照为胚胎培养用水加相应量的助溶剂 (DMSO),然后加盖封闭,置于光照培养箱 (28 °C) 内,让胚胎继续发育。至 48 hpf,于荧光显微镜下观察标记荧光的节间血管生成情况,记录能够通过血流的功能血管数,同时记录死亡及畸形情况。利用数据统计分析软件 (SPSS 16.0) 处理对照组和样品各浓度实验组上述数据, *T*-test 分析得到各组均值并比较差异性。

化合物抑制血管生成活性实验结果见表 1。化合物 1 ~ 5, 10 ~ 12, 14, 16, 18 在质量浓度为 100 mg·L⁻¹ 时,均导致斑马鱼死亡或水肿、全身无血流、翘尾等毒性现象。化合物 5, 11, 18 在质量浓度

为 $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 化合物 **1**, **10**, **16** 在质量浓度为 $20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 化合物 **4** 在质量浓度为 $10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 对斑马鱼节间血管表现出一定的抑制作用。

化合物 **2** 在常规的筛选剂量范围显示了显著的生物活性, 在质量浓度为 $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 以上均会导致斑马鱼死亡; 质量浓度为 $1 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 导致斑马鱼心包水肿, 体循环消失的现象; 质量浓度为 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 能够明显抑制节间血管数量, 抑制率达 100%, 但是对血管荧光无明显影响, 即对荧光标记的血管内皮因子 II 型受体靶点无影响, 同时观察到在该剂量水平引起斑马鱼一定程度的心包水肿; 剂量继续降低至 $0.1, 0.05 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 没有发现对斑马鱼节间血管、血流的抑制作用。

化合物 **3** 的生物活性更为显著, 在质量浓度为 $100, 50, 10, 1, 0.5, 0.1, 0.05 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时均导致斑马鱼死亡; 剂量降至 $5, 10 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时明显抑制了节间血管生成(抑制率分别为 17.65%, 37.47%), 但是对血管荧光没有明显的抑制现象; $1 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 没有斑马鱼节间血管血流及荧光抑制作用。另外, 质量浓度为 $10 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 引起斑马鱼尾部弯曲的现象, $1, 5 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 引起斑马鱼心跳加快, 提示该化合物还有对于心脏功能、发育等其他方面的生物活性。

表 1 抑制血管生成活性实验

Table 1 Results of anti-angiogenesis assay

化合物	浓度 / $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	功能血管数量 /条	抑制率 /%
1	20	18.75 ± 3.30	22.81
2	0.5	0	100
3	0.005	18.00 ± 5.55	17.65
	0.01	13.67 ± 7.06	37.47
4	10	20.80 ± 3.83	12.11
5	50	21.00 ± 1.00	13.54
10	20	20.60 ± 1.82	15.19
11	50	23.33 ± 2.08	3.95
12	50	24.33 ± 0.58	-0.16
14	10	-	100
16	20	20.80 ± 2.39	14.37
18	50	21.33 ± 3.79	12.19
control	0	24.29 ± 1.25	-

注:“-”指胚胎死亡。

5 讨论

本文从吴茱萸果实中分离得到 20 个化合物, 并首次采用斑马鱼模型对 11 个化合物的抑制血管生成活性进行评价。所测试化合物在质量浓度为 100

$\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时都表现出显著的生物活性, 引起斑马鱼胚胎死亡或畸形; 进一步降低剂量进行观察, 7 个化合物在常规用于筛选的 $1 \sim 50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 内体现了不同程度的抑制斑马鱼节间血管生成的活性; 另外 2 个化合物(**2** 和 **3**) 的起效剂量更低, 在 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 级。目前, 抗血管生成治疗法在肿瘤治疗中越来越受到重视, 而肿瘤新生血管抑制剂是当今新型抗肿瘤药物研究最活跃的领域之一。本文研究结果对吴茱萸用于肿瘤等重大疾病的防治提供了新的科学依据。此外, 吴茱萸物质基础-药效-毒性的相关性、毒性物质基础的体内过程、作用途径和作用靶点等课题仍有待深入研究^[29]。

[参考文献]

- [1] 江苏新医学院. 中药大辞典[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1986: 1118-1120.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 171-172.
- [3] 中国科学院《中国植物志》编委会. 中国植物志[M]. 北京: 科学出版社, 1997: 65-68.
- [4] Shoji N, Umeyama A, Iuchi A, et al. Two novel alkaloids from *Evodia rutaecarpa* [J]. J Nat Prod, 1989, 52(5): 1160-1162.
- [5] 杨秀伟, 张虎, 胡俊. 疏毛吴茱萸化学成分的研究[J]. 热带亚热带植物学报, 2008, 16(3): 244-248.
- [6] 左国营, 何红平, 王斌贵, 等. 吴茱萸果实的一种新吡啶啉生物碱——丙酮基吴茱萸碱[J]. 云南植物研究, 2003, 25(1): 103-106.
- [7] Wu T S, Yeh J H, Wu P L, et al. 7-Hydroxyrutaecarpine from *Tetradium glabrifolium* and *Tetradium ruticarpum* [J]. Heterocycles, 1995, 41(5): 1071-1076.
- [8] Shin H K, Do J C, Son J K, et al. Quinoline alkaloids from the fruits of *Evodia officinalis* [J]. Planta Med, 1998, 64(8): 764-765.
- [9] Zhong S J, Ye H Y, Peng A H, et al. Separation and purification of quinolone alkaloids from the Chinese herbal medicine *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth by high performance counter-current chromatography [J]. Sep Sci Technol, 2011, 46(5): 869-975.
- [10] Huang X, Li W, Yang X W. New cytotoxic quinolone alkaloids from fruits of *Evodia rutaecarpa* [J]. Fitoterapia, 2012, 83(4): 709-714.
- [11] Sugimoto T, Miyase T, Kuroyanagi M, et al. Limonoids and quinolone alkaloids from *Evodia rutaecarpa* Benth [J]. Chem Pharm Bull, 1988, 36(11): 4453-4461.
- [12] 胡传芹, 杨鑫宝, 杨秀伟, 等. 吴茱萸中的黄酮苷类化

- 合物[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(17):2571-2575.
- [13] 杨志欣, 孟永海, 王秋红, 等. 吴茱萸药理作用及其物质基础研究概况[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(11):2415-2417.
- [14] Yu C H, Lin R C, Wan P S. Anti-proliferative effects of evodiamine and rutaecarpine on human ovarian cancer cell line SKOV3 [J]. Biol Reprod, 2010, 83(1):134-140.
- [15] Chen M C, Yu C H, Wang S W, et al. Anti-proliferative effects of evodiamine on human thyroid cancer cell line ARO[J]. J Cell Biochem, 2010, 110(6):1495-1503.
- [16] Yang L, Liu X, Wu D, et al. Growth inhibition and induction of apoptosis in SGC-7901 human gastric cancer cells by evodiamine[J]. Mol Med Rep, 2014, 9(4):1147-1152.
- [17] Folkman J. Tumor angiogenesis; therapeutic implications [J]. New Engl J Med, 1971, 285(21):1182-1186.
- [18] Grothey A, Allegra C. Antiangiogenesis therapy in the treatment of metastatic colorectal cancer[J]. Ther Adv Med Oncol, 2012, 4(6):301-319.
- [19] Shyu K G, Lin S, Lee C C, et al. Evodiamine inhibits *in vitro* angiogenesis; implication for antitumorigenicity [J]. Life Sci, 2006, 78(19):2234-2243.
- [20] 王佑华, 黎响, 杨彬睿, 等. 斑马鱼模型在中医药研究中的应用现状[J]. 中西医结合学报, 2012, 10(11):1189-1197.
- [21] Tokoroyama T, Kotsuji Y, Matsuyama H, et al. Synthetic studies on terpenoid compounds. Part 27. Total synthesis of calodendrolide [J]. J Chem Soc Perkin Trans 1, 1990, 6:1745-1752.
- [22] 唐元清, 吴克美, 冯孝章, 等. 2-烷基取代喹诺酮的合成及生物活性[J]. 药学报, 1998, 33(2):121-127.
- [23] Lee S W, Chang J S, Lim J H, et al. Quinolone alkaloids from *Evodia fructus* inhibit LFA-1/ICAM-1-mediated cell adhesion[J]. B Korean Chem Soc, 2010, 31(1):64-68.
- [24] Wube A A, Hüfner A, Thomaschitz C, et al. Design, synthesis and antimycobacterial activities of 1-methyl-2-alkenyl-4(1H)-quinolones [J]. Bioorgan Med Chem, 2011, 19(1):567-579.
- [25] Chuang W C, Cheng C M, Chang H C, et al. Contents of constituents in mature and immature fruits of *Evodia* species[J]. Planta Med, 1999, 65(6):567-571.
- [26] Tang Y Q, Feng X Z, Huang L. Studies on the chemical constituents of *Evodia rutaecarpa* [Juss] Benth [J]. J Chin Pharm Sci, 1997, 6(2):65-69.
- [27] Wang X M, Xin M H, Xu J, et al. Synthesis and antitumor activities evaluation of m-(4-morpholinoquinazolin-2-yl) benzamides *in vitro* and *in vivo*[J]. Eur J Med Chem, 2015, 96:382-395.
- [28] Yang D S, He Q X, Yang Y P, et al. Chemical constituents of *Euphorbia tibetica* and their biological activities[J]. Chin J Nat Med, 2014, 12(1):38-42.
- [29] 朱兰兰, 黄伟, 黄幼异, 等. 基于功效和物质基础的吴茱萸毒性研究思考[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(6):366-369.

[责任编辑 邹晓翠]