

光皮木瓜的化学成分及药理活性研究进展

尹震花¹, 赵晨², 张娟娟¹, 张勇¹, 张伟^{1*}

(1. 黄河科技学院, 郑州市药用资源研究重点实验室, 郑州 450063;
2. 开封市中心医院, 河南 开封 475000)

[摘要] 光皮木瓜在我国广泛种植,具有广泛的药用价值,国内外学者对光皮木瓜的研究做了大量的工作,发现光皮木瓜含有有机酸类、黄酮类、三萜类、甾体类、木脂素类等化合物,具有抗肿瘤、保肝、免疫调节、抗菌等多种生物活性,临床上常与其他中药配伍用于治疗风湿性关节炎、腰腿疼痛、四肢麻木等。近年来对光皮木瓜的化学成分和药理活性研究越来越深入,发现光皮木瓜还含有多糖类、木脂素苷类、氧化脂类和联苯类等新的化学成分,具有抗氧化、抗炎抑菌、降血糖、抗癌、抗老年痴呆、抗流感病毒、抗过敏反应和胆碱乙酰基转移酶激活剂等新的活性,并对具有的物质基础与其药理活性的发挥存在的联系有了进一步的研究,但是还不全面,需要进一步的研究发掘。本文通过查阅近几年来国内外文献,对近年来有关光皮木瓜的化学成分和药理活性研究进行总结,以为光皮木瓜的进一步深入研究和开发利用提供一定的科学依据。

[关键词] 光皮木瓜; 化学成分; 药理活性

[中图分类号] R284.1;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)09-0221-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017090221

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170214.1603.044.html>

[网络出版时间] 2017-02-14 16:03

Research Progress on Chemical Constituents and Pharmacological Activities of *Chaenomeles sinensis*

YIN Zhen-hua¹, ZHAO Chen², ZHANG Juan-juan¹, ZHANG Yong¹, ZHANG Wei^{1*}

(1. Huanghe Science and Technology College, Zhengzhou Key Laboratory of Medicinal Resources Research, Zhengzhou 450063, China; 2. Center Hospital of Kaifeng, Kaifeng 475000, China)

[Abstract] *Chaenomeles sinensis* with a wide range of medical values was widely planted in our country, and a series of studies were carried out by domestic and foreign scholars. Studies showed that *C. sinensis* had organic acids, flavonoids, triterpenoids, steroids, lignans and other compounds, and exhibited antitumor, hepatoprotective, immunosuppressive and antibacterial activities. It was commonly used in combination with other Chinese herbal medicines to treat rheumatoid joint pain, lumbocrural pain and limbs anesthesia in clinic application. The studies on the chemical constituents and pharmacological activities of *C. sinensis* were more and more deep recently, and the results showed that *C. sinensis* also had polysaccharides, lignin glycosides, oxylipins, biphenyls and some other new compounds, and exhibited the effects of antioxidant, analgesic, anti-inflammatory, antibacterial, hpyerglycemic, anti-cancer, antidementia, anti-influenza virus, antianaphylaxis and choline acetyl transferase activator. Although the correlations between its material basis and pharmacological activity were further studied, the studies were not comprehensive, and still needed further research and exploration. By reviewing the

[收稿日期] 20161205(024)

[基金项目] 河南省科技厅重点科技攻关项目(152102310171);郑州市科技攻关项目(20150341);河南省教育厅高等学校重点科研项目(17B360005,15A310022)

[第一作者] 尹震花, 硕士, 助教, 从事中药活性成分研究, Tel:0371-87540851, E-mail:yinzhenhua1000@126.com

[通讯作者] * 张伟, 硕士, 副教授, 从事中药活性成分研究, Tel:0371-69083296, E-mail:810641257@qq.com

domestic and abroad literature in recent years, the chemical constituents and pharmacological activities of *C. sinensis* were summarized in order to provide certain scientific basis for further research and development on *C. sinensis*.

[Key words] *Chaenomeles sinensis*; chemical constituents; pharmacological activities

光皮木瓜 *Chaenomeles sinensis* 为蔷薇科植物, 又名木瓜、榧楂、木李和海棠, 产于山东、陕西、湖北、江西、安徽、江苏、浙江、广东和广西等地。果皮干燥后仍光滑, 不皱缩, 故有光皮木瓜之称^[1]。光皮木瓜的记载始于《本草经集注》, 其果实味酸、涩, 性平, 具有和胃舒筋、祛风湿、消痰止渴的功效, 主治吐泻转筋、风湿痹痛、咳嗽痰多、泄泻、痢疾、跌打伤痛、脚气水肿等。目前国内外文献对光皮木瓜的化学成分研究主要集中在果实中的成分: 香气成分、黄酮类、三萜类、甾体类等, 具有抗肿瘤、免疫调节、抗菌等多种生物活性^[2], 对其叶子和树枝的研究报道很少, 而且关于化合物与其药理活性的发挥存在着什么样的联系报道很少。虽然张冬松等^[2]对光皮木瓜的化学成分及药理活性进行了总结, 但其主要对 2007 年前的研究进行了总结; 杨蕾磊等^[3]对木瓜及其同属植物化学成分和药理作用研究进展进行了总结, 但其主要报道的是皱皮木瓜 *C. speciosa*, 而且对光皮木瓜最新的化学成分和药理活性研究进展报道的不全; 曾小威等^[4]对木瓜中单体化合物及其药理作用进行了总结, 但是其主要研究挥发性成分、黄酮类、多糖、萜类、有机酸及其药理作用进行了总结, 但是其检索不全, 且关于光皮木瓜的研究较少。为了更好的利用光皮木瓜资源, 以便研究者对光皮木瓜的研究情况进行参阅, 本文基于前人研究的基础上, 对光皮木瓜近年来最新的化学成分和药理活性研究进行总结。

1 化学成分

在 2007 年之前, 对光皮木瓜的化学成分研究主要集中在光皮木瓜果实, 最新的研究发现, 对于光皮木瓜化学成分的研究不仅仅局限于果实, 对其叶、花瓣、树枝的研究不断增多, 从中分离得到了木脂素苷类、氧化脂类、黄酮类、三萜类、甾体类等成分, 而且对于光皮木瓜的香气成分、多糖的进一步研究也受到了很多学者的关注。

1.1 香气成分及有机酸类化合物 近年来, 王健美等^[5]采用顶空固相微萃取与气质联用技术, 从山东光皮木瓜果实中鉴定出 45 种成分, 主要成分有 2-己烯醛 (33.12%), 4-(2,6,6-三甲基-环己-1-烯基)-2-丁醇 (19.15%), 正己醛 (12.91%), (*E,E*)-2,4-己

二烯醛 (6.15%), 4-(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-基)-2-丁酮 (3.28%); 周广芳等^[6]采用同样的方法从产于崂山光皮木瓜果实中鉴定出 43 种香气成分, 主要成分为 2-己烯醛, 反式-2-甲基-环戊醇, (*E,E*)-2,4-己二烯醛, 2-丁酮, (*Z*)-3-己烯醛, 醋酸乙酯, (*E*)-3-己烯-1-醇, 茶香螺烷等, 这些 C6 化合物构成了光皮木瓜果实清香味的主要成分。另外, 张玲等^[7]和李育钟等^[8]分别采用水蒸气蒸馏法提取产于安徽合肥和重庆的光皮木瓜果实中的挥发油, GC-MS 联合测定其成分, 前者其主要成分有机酸和酸酐含量相当, 分别为 19.63% 和 19.31%, 烯类和酚类相对质量分数的总和为 20.63%; 后者以酯类 (65.8%), 烯类 (11.29%) 和醇类 (7.22%) 化合物为主, 还含有酸类 (1.56%), 醛类 (1.09%), 内酯 (0.87%), 酚类 (0.30%), 酮类 (0.16%) 和吡喃 (0.14%) 等。

李琼等^[9]采用 GC-MS 对光皮木瓜浸提物甲酯化衍生物分析, 采用高效液相色谱对木瓜汁分析, 从浸提物甲酯化衍生物中共鉴定出 33 个组分, 包括 22 种酸类, 5 种酮类, 1 种醛类, 1 种醇类, 1 种酯类和 3 种烷烃类, 其中酸类占总质量分数的 94.63%, 如棕榈酸 (20.76%), 亚油酸 (19.11%), 苹果酸 (14.20%) 和 α -亚麻酸 (13.21%) 等; HPLC 检测, 苹果酸质量浓度最高 (29.72 g·L⁻¹), 其次是乳酸 (3.244 g·L⁻¹) 和酒石酸 (2.839 g·L⁻¹), 草酸含量最少 (0.069 05 g·L⁻¹)。此外还从光皮木瓜叶中分离得到硬脂酸^[10], 从果实中分离得到 (8*E*)-十六烯酸^[11]和 (8*E*)-十九烯酸^[11]。

1.2 多糖 目前, 对光皮木瓜多糖的研究主要是提取工艺参数的优化^[12-16], 对其分离纯化研究的较少, 仅秦盛华^[14]对光皮木瓜多糖进行了分离纯化, 得到 3 个均一性多糖 CSP-I, CSP-II 和 CSP-III, 均不含蛋白质和核酸。

1.3 黄酮类和多酚类 王晓丽^[17]对有机溶剂浸提和超声波辅助提取光皮木瓜中黄酮的提取工艺进行优化, 结果显示, 黄酮的得率分别为 3.40 和 3.43 mg·g⁻¹。此外, 还采用高效液相-四级杆串联飞行时间质谱联用技术从光皮木瓜中分离鉴定出异牡荆素 (1), 儿茶素 (2), 牡荆素-2'-*O*-鼠李糖苷 (3), 牡荆

素 (4), 木犀草素类-3',7-二葡萄糖糖苷 (5) 和 6-C-木糖-8-C-葡萄糖芹菜素(6) 等 6 种黄酮成分。张婷等^[18] 采用薄层色谱的定性分析显示光皮木瓜中含有儿茶素(2) 和绿原酸(7)。此外, 胡仲秋等^[19] 测定光皮木瓜中绿原酸的最高产率可达到 0.142%。

LI 等^[20] 采用超临界流体萃取和逆流色谱相结合的方法从光皮木瓜花瓣中分离得到 6 个花青素类化合物, 分别为 delphinidin-3-O-glucoside (8), cyanidin-3-O-glucoside (9), peonidin-3-O-glucoside (10), delphinidin (11), peonidin (12) 和 malvidin (13)。化学结构式见图 1。

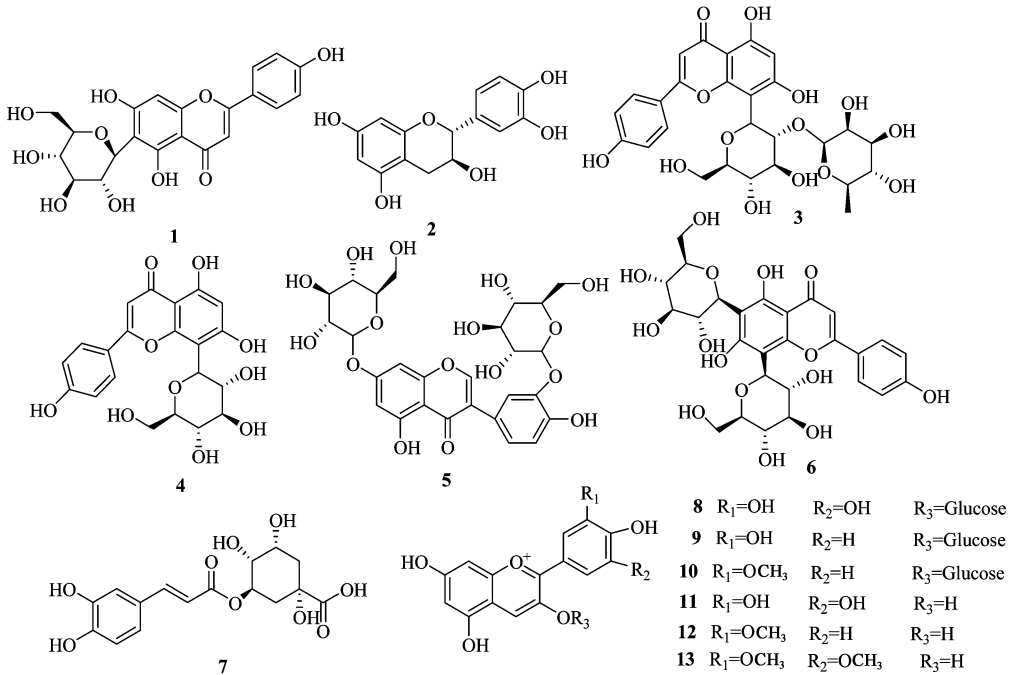


图 1 光皮木瓜中黄酮类和多酚类化学结构

Fig. 1 Chemical structures of flavonoids and polyphenols from *Chaenomeles sinensis*

1.4 木脂素苷类 Kim 等^[21] 从光皮木瓜树枝中分离得到 6 个新的木脂素苷和 5 个已知化合物, 分别为 (7*S*, 8*R*)-3, 5, 3'-trimethoxy-4', 7-epoxy-8, 5'-neolignan-4, 9, 9'-triol 9-*O*- α -*L*-rhamnopyranoside (14), (7*R*, 8*S*)-3, 5, 3'-trimethoxy-4', 7-epoxy-8, 5'-neolignan-4, 9, 9'-triol 9-*O*- α -*L*-rhamnopyranoside (15), (-)-lariciresinol 9'-*O*- α -*L*-rhamnopyranoside (16), (8*S*, 7'*R*, 8'*S*)-5, 5'-dimethoxylariciresinol 9'-*O*- α -*L*-rhamnopyranoside (17), (8*R*, 7'*S*, 8'*R*)-5, 5'-dimethoxylariciresinol 9'-*O*- α -*L*-rhamnopyranoside (18), (8*S*, 8'*S*)-bisdihydrosiringenin 9-*O*- α -*L*-rhamnopyranoside (19), (7*R*, 8*S*)-dihydrodehydrodiconiferyl alcohol 9-*O*- β -*D*-glucopyranoside (20), (7*S*, 8*R*)-dihydrodehydrodiconiferyl alcohol 9-*O*- α -*L*-rhamnoside (21), (+)-9'-*O*-(β -*D*-glucopyranosyl) lyoni-resinol (22), (-)-9'-*O*-(α -*L*-rhamnopyranosyl) lyoni-resinol (23) 和 aviculin (24)。化学结构式见图 2。

1.5 氧化脂类 Kim 等^[22] 从光皮木瓜树枝中分离得到 5 个新的氧化脂类和 6 个已知化合物, 分别为

(9*S*^{*}, 10*E*, 12*S*^{*}, 13*S*^{*}, 14*E*, 16*S*^{*})-9, 12, 13, 16-tetrahydroxy-10, 14-octadecadienoic acid (25) (9*S*^{*}, 10*E*, 12*S*^{*}, 13*S*^{*}, 14*E*, 16*R*^{*})-9, 12, 13, 16-tetrahydroxy-10, 14-octadecadienoic acid (26), (9*S*^{*}, 10*E*, 12*S*^{*}, 13*S*^{*}, 14*E*)-9, 12, 13-trihydroxy-16-oxo-10, 14-octadecadienoic acid (27), (9*S*^{*}, 10*E*, 12*S*^{*}, 13*S*^{*}, 15*S*^{*}, 16*E*)-9, 12, 13, 15-tetrahydroxy-10, 16-octadecadienoic acid (28), (9*S*^{*}, 10*E*, 12*S*^{*}, 13*S*^{*}, 15*S*^{*}, 16*S*^{*})-9, 13, 16-trihydroxy-12, 15-oxy-10-octadecenoic acid (29), pinelllic acid (30), methyl (9*S*, 12*S*, 13*S*)-9, 12, 13-trihydroxy-10*E*-octadecenoate (31), corchorifatty acid F (32), methyl 9, 12, 13-trihydroxyoctadeca-10*E*, 15*Z*-dienoate (33), azelaric acid (34) 和 9-hydroxynonanoic acid (35)。化学结构式见图 3。

1.6 三萜类 郭庆丰等^[10] 从光皮木瓜叶中分离得到 4 个三萜类化合物, 分别为 3 β , 27-二羟基乌索-12-烯(36), 白桦脂酸(37), 2 α -羟基白桦脂酸(38), 2 α , 3 α , 19 α -三羟基乌索-12-烯-28-酸(39), 从果实中分离得到 β -香树素(40)^[11]。化学结构式见图 4。

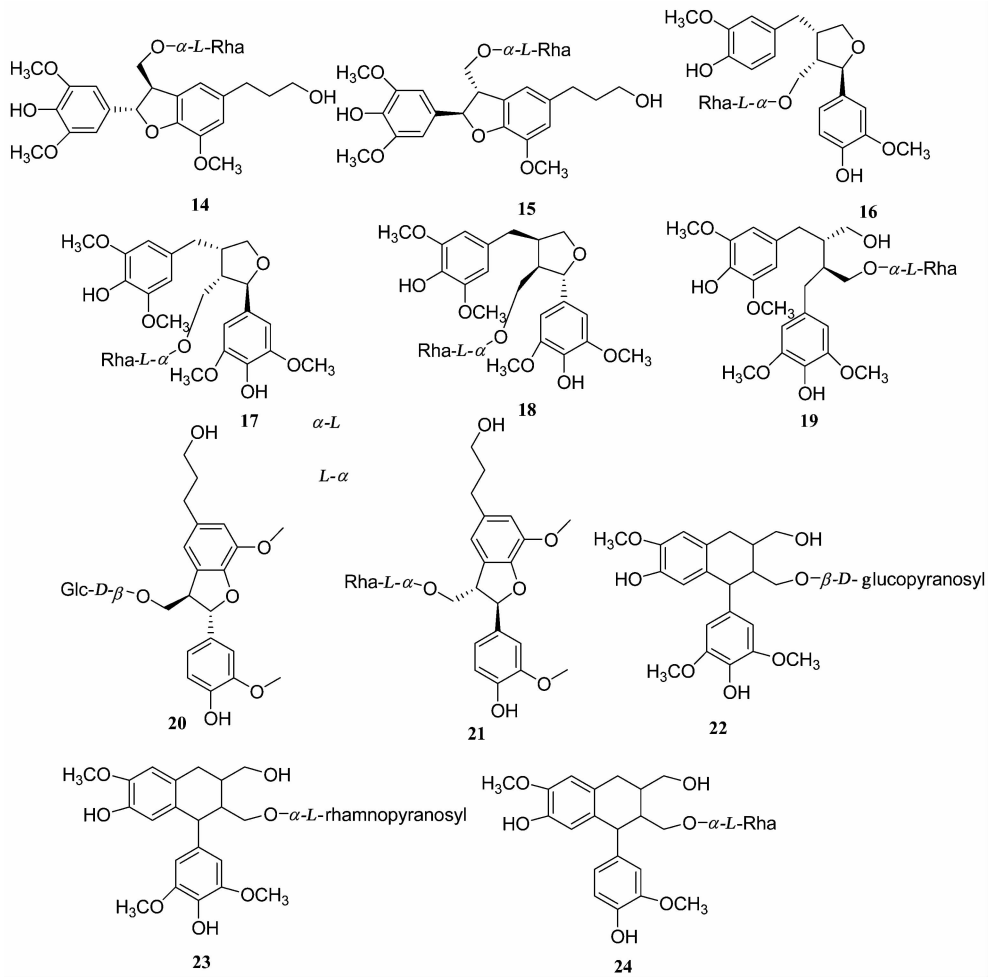


图 2 光皮木瓜中木脂素苷类化学结构
Fig. 2 Chemical structures of lignan glycosides from *Chaenomeles sinensis*

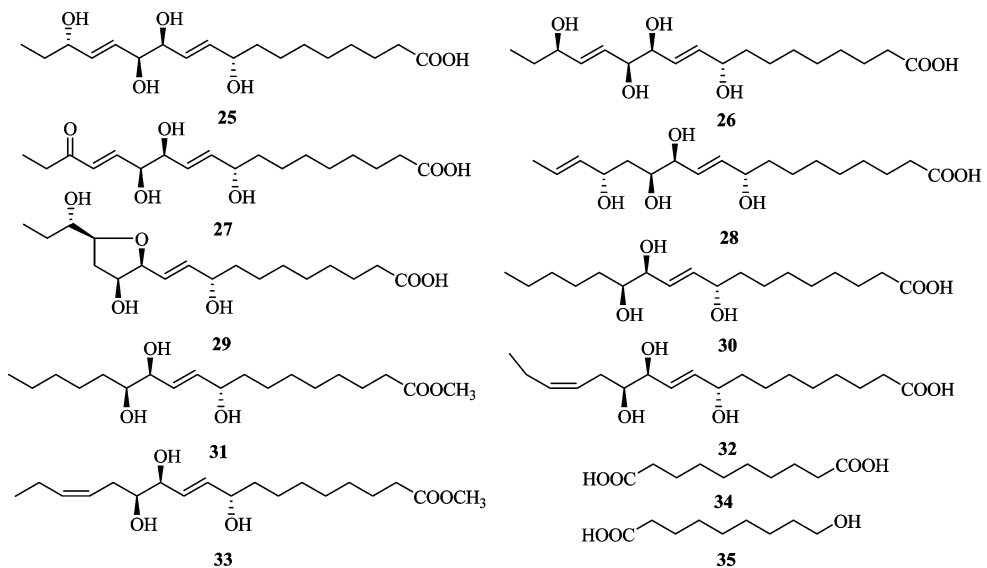


图 3 光皮木瓜中氧化脂类成分化学结构
Fig. 3 Chemical structures of oxylipins from *Chaenomeles sinensis*

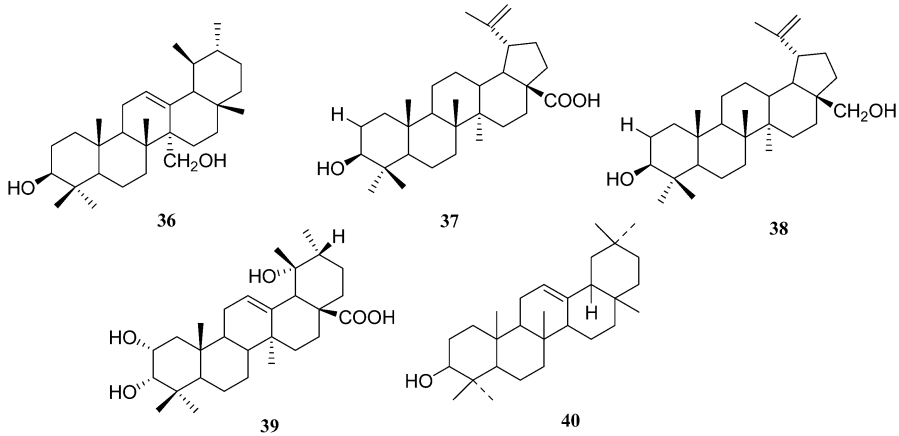


图 4 光皮木瓜中三萜类化学结构

Fig. 4 Chemical structures of triterpenes from *Chaenomeles sinensis*

1.7 甾体类 郭庆丰等^[10]从光皮木瓜叶中分离得到 2 个甾体类化合物： β -谷甾醇(41)和(24*R*)24-ethyl-7 α -hydroperoxy-cholest-5-en-3 β -ol(42)。化学结构式见图 5。

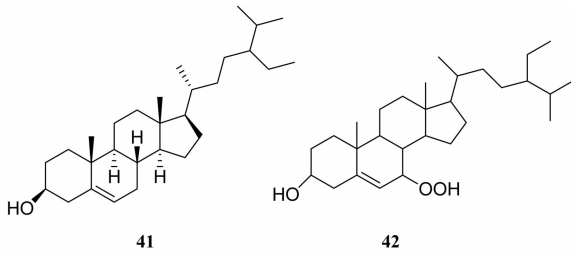


图 5 光皮木瓜中甾体类化学结构

Fig. 5 Chemical structures of steroids from *Chaenomeles sinensis*

1.8 联苯类 Kim 等^[23]从光皮木瓜树枝中分离得到 7 个联苯类化合物,其中 1 个新化合物和 6 个已知化合物,分别为 chaenomin(43),berbektorin A(44),欧花揪素(45),2'-羟基欧花揪素(46),2'-甲氧基欧花揪素(47),2',4'-二甲氧基欧花揪素(48)和 ϵ -cotonefuran(49)。化学结构式见图 6。

1.9 醇类及其他类 此外,从光皮木瓜叶中分离得到 3 个醇类化合物:10-廿九烷醇(50)^[10],植物醇(51)^[10]和二十烷醇(52)^[10],邻苯二甲酸二戊酯(53)^[11]。化学结构式见图 7。

2 药理活性

2.1 抗氧化 张婷等^[18]研究发现,光皮木瓜水提

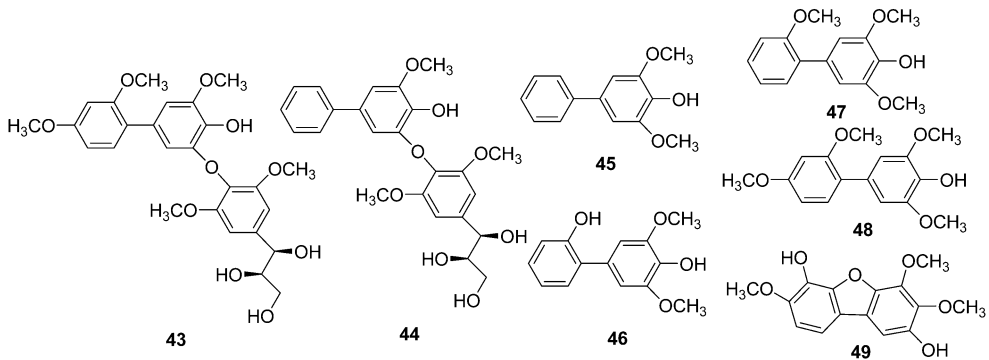


图 6 光皮木瓜中联苯类化学结构

Fig. 6 Chemical structures of biphenyls from *Chaenomeles sinensis*

物清除 DPPH 自由基(2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl)的能力强于醇提取物,酶解后水提取物和醇提取物的活性均增强。HAN 等^[24]研究发现,光皮木瓜叶水提取物和乙醇提取物清除 ABTS 自由基[2,2'-amino-di(2-ethyl-benzothiazoline sulphonic acid-6) ammonium salt]的能力分别为 0.99, 0.94 mmol·L⁻¹, 铁离子还原能力分别为 2.45, 2.16

mmol·L⁻¹;水提取物清除 DPPH 自由基、烷基自由基和羟基自由基的能力[半数抑制浓度(IC₅₀)为 3.06, 0.85, 205.45 mg·L⁻¹]均强于乙醇提取物(IC₅₀为 5.75, 7.00, 328.58 mg·L⁻¹)。可见,水提取物的抗氧化活性和自由基清除活性均强于乙醇提取物。

进一步研究发现光皮木瓜多糖和总黄酮也具有

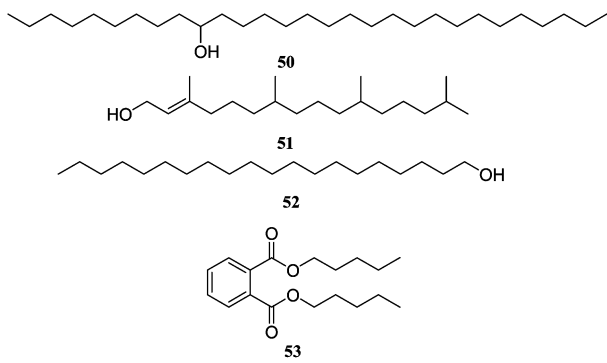


图 7 光皮木瓜中醇类化学结构

Fig. 7 Chemical structures of alcohols from *Chaenomeles sinensis*

一定的抗氧化活性。如徐怀德等^[15]研究发现,光皮木瓜多糖具有明显的清除 NO_2 , $\text{DPPH}\cdot$ 和 $\cdot\text{OH}$ 作用以及较好的还原力。王晓丽^[17]发现,光皮木瓜总黄酮纯化前后均具有强的清除 $\text{DPPH}\cdot$ 和 $\cdot\text{OH}$ 的能力 ($\text{IC}_{50\text{DPPH}\cdot}$ 为 25.02, 4.9 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$; $\text{IC}_{50\cdot\text{OH}}$ 为 15.8, 18.72 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$), 均强于阳性药抗败血酸 (IC_{50} 为 240.8, 625 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$), 而且还具有一定的还原能力。另外,纪学芳等^[25]发现光皮木瓜黄酮和多糖可不同程度地降低高脂小鼠肝脏系数及脂肪系数,提高肾指数,并降低高脂小鼠血清总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)含量和动脉粥样硬化指数(AI1, AI2),提高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)含量,显著降低肝脏中丙二醛(MDA)含量,增强总超氧化物歧化酶(T-SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性。可见,光皮木瓜黄酮和多糖提取物具有显著的降血脂及抗氧化效应。

黄海兰等^[26]研究结果显示,光皮木瓜乙酸乙酯提取物的抗氧化活性较高,在测定的浓度下,其清除过氧自由基的能力均比 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚低,清除 $\text{DPPH}\cdot$ 能力均比 BHT 高,在 50 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度时,高于没食子酸(GA);其清除羟自由基能力及还原能力在所有测定浓度下均比 BHT 高,但低于 GA。

张淑娟等^[27]研究结果显示,稀释 10 倍的光皮木瓜果汁具有强的清除 $\text{ABTS}^+\cdot$, $\text{DPPH}\cdot$, 羟基自由基和超氧阴离子自由基的能力 (IC_{50} 分别为 0.004 3, 0.021, 0.22, 0.39 mL), 可以显著抑制 Fe^{2+} 诱发的卵黄脂蛋白脂质过氧化,显示出较高的还原能力,其清除 $\text{DPPH}\cdot$, $\text{ABTS}^+\cdot$ 和抑制卵黄脂蛋白脂质氧化的能力与总酚含量之间的相关性均高于其与维生素 C(VC) 含量之间的相关性。此外, Yeon^[28]发现光皮木瓜还具有抑制活性氧类和清除 $\text{DPPH}\cdot$ 活性。

张丹等^[29]研究结果表明,光皮木瓜叶乙酸乙酯部位清除 $\text{ABTS}^+\cdot$ 自由基及还原 Fe^{3+} [IC_{50} 为 6.66 $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 抗氧化能力 (TEAC) 为 1 293.25 $\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$] 最强,其可能与其多酚、黄酮含量高有关,果实乙酸乙酯部位清除 $\text{DPPH}\cdot$ (IC_{50} 为 48.99 $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 能力最强,其可能也与其多酚、黄酮含量高有关。

2.2 抗炎 Kim 等^[21]通过测定脂多糖刺激小鼠小胶质细胞 BV-2 细胞中一氧化氮(NO)水平评价化合物 14 ~ 24 的神经炎症效果,结果显示,化合物 19 可以明显降低 NO 水平 (IC_{50} 为 21.3 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 强于阳性组一氧化氮合酶抑制剂 (*L*-NMMA) (IC_{50} 为 24.8 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 化合物 18 和 22 ~ 24 具有中等的降低 NO 水平 (IC_{50} 为 29.8 ~ 40.2 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。对其结构进行分析发现,化合物 17 和 18 结构极其相似,但是两者对抑制 NO 的生成具有明显的差异 (IC_{50} 分别为 199.3, 29.8 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。这些数据表明,四氢化呋喃型木脂素类化合物的糖苷配基的 8*R*, 7'*S*, 8'*R*-构型对抑制 NO 的生成具重要的作用,化合物 16 具有 8*S*, 7'*R*, 8'*R*-四氢化呋喃单元,其对抑制 NO 的生成作用很弱 (IC_{50} 为 179.7 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。另外,还通过测定化合物 14 ~ 24 对 C6 细胞中神经生长因子的分泌评价其对神经活动的影响,结果显示,在化合物浓度为 20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,化合物 14, 16 和 19 是强的神经生长因子释放兴奋剂,其释放水平分别为 (151.74 ± 6.77)%, (144.31 ± 7.49)%, 和 (167.61 ± 18.5)% [阳性组 6-姜醇 (141.75 ± 9.43)%], 而化合物 18, 20 和 14 展示中等的活性,其释放水平分别 (124.67 ± 7.80)%, (140.04 ± 16.06)% 和 (123.06 ± 1.36)%。四氢苯并呋喃新木脂素类化合物 14, 15 和 21 在 C-9 上有鼠李糖单位,化合物 14 是最强的神经生长因子释放兴奋剂,化合物 14, 15, 21 释放水平分别为 (151.74 ± 6.77)%, (106.85 ± 4.25)%, (102.88 ± 6.40)%。以上数据表明, 7*S*, 8*R*-构型和 C-5 甲氧基是影响神经生长因子释放必需的。

Kim 等^[22]通过测定脂多糖刺激小鼠小胶质细胞 BV-2 细胞中一氧化氮的产生评价化合物 25 ~ 35 的抗神经炎症作用,结果显示,化合物 34 可以明显抑制 NO 的产生 (IC_{50} 为 15.08 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 强于阳性对照 *L*-NMMA (IC_{50} 为 24.8 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 化合物 25, 26, 29, 30 和 32 展现出中等的活性 (IC_{50} 为 4.52, 47.79, 66.54, 40.95 和 39.32 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。还发现,化合物 30 和 32 具有中等的抗神经炎症活性,而其甲酯类化合物 31 和 33 展现出弱或无抗炎

活性 (IC_{50} 为 222.32 和 $>500 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。可见,羧酸的存在对抑制 NO 的产生具有重要的作用。

HAN 等^[24]研究发现,光皮木瓜叶乙醇提取物具有高的抗炎活性,可以明显的抑制 RAW 264.7 细胞中 NO,白细胞介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的产生,而且可以抑制脂多糖 (LPS) 刺激诱导的一氧化氮合酶和一氧化氮的产生,及 IL-1 β 和磷酸化-STAT1 信号通路的表达。进一步的研究表明,还可以通过调节关键的炎症机制减弱 LPS 刺激的炎症反应。

Kim 等^[30]研究发现,为了应对干细胞因子,光皮木瓜提取物(水提物和 95% 甲醇提取物)可以抑制 HMC-1 细胞移植,其作用机制涉及到干细胞因子 c-kit 表面表达的抑制。光皮木瓜提取物通过阻断 HMC-1 细胞中细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK), p38 促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun-N-terminal kinase, JNK) 活化而抑制 TNF- α 的表达,光皮木瓜提取物还可以抑制人单核细胞的 THP-1 细胞中 IL-6, IL-8 和 MCP-1 的表达。

Kim 等^[23]通过测定脂多糖刺激小鼠小胶质细胞 BV-2 细胞中一氧化氮的产生评价化合物 43 ~ 49 的抗神经炎症作用,结果显示,化合物 49 可以有效的抑制 NO 的产生 (IC_{50} 分别为 $15.78 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 化合物 43 ~ 48 可以适当的抑制 NO 的产生 (IC_{50} 分别为 48.37, 49.28, 50.15, 38.06, 28.09, 39.64 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。有趣的是,化合物 45 ~ 47 除去 C-2' 取代基类型不同,具有相似的结构,但是活性数据表明,C-2' 位甲氧基和羟基可能对抑制 NO 的产生具有重要的作用,C-3 位紫丁香基甘油对抑制 NO 的产生没有作用。另外,还通过测定了化合物 43 ~ 49 对 C6 细胞中神经生长因子的分泌评价其对神经生长因子的增效活性,结果显示,在化合物浓度为 $20 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,化合物 49 是有效的神经生长因子释放兴奋剂,释放水平为 $(186.49 \pm 4.56)\%$, 化合物 43 ~ 48 具有适当的活性,释放水平分别为 $(125.81 \pm 5.07)\%$, $(155.02 \pm 2.19)\%$, $(125.76 \pm 4.52)\%$, $(137.33 \pm 1.08)\%$, $(152.86 \pm 0.53)\%$, $(164.56 \pm 4.98)\%$ 。

Park 等^[31]采用灌胃方式给予牛型 II 胶原蛋白诱导的免疫 DBA/10laHsd 小鼠一定剂量的光皮木瓜、吴茱萸及其两者的组合,发现其可以明显的抑制胶原性关节炎的发展,其作用可能与其抑制血清中

TNF- α 和 IL-6 的产生有关,也与同时给予一定剂量的光皮木瓜和吴茱萸还可以使小鼠膝盖中软骨的腐蚀大大降低有关。

2.3 抗菌 胡仲秋等^[19]研究发现,从光皮木瓜中提取的绿原酸提取液对志贺氏痢疾杆菌和金黄色葡萄球菌均具有明显的抗菌活性。

2.4 降血糖 Sancheti 等^[32]研究发现,在 $210 \mu\text{L}$ 反应液中含有 $5 \mu\text{g}$ 样品的浓度下,光皮木瓜 80% 甲醇粗提物、正己烷部位、二氯甲烷部位、乙酸乙酯部位、正丁醇部位和水部位均具有显著的 α -葡萄糖苷酶和 β -葡萄糖苷酶抑制活性 (89%, 58%; 91%, 5%; 82%, 40%; 92%, 48%; 99%, 37%; 97%, 85%), 其中正丁醇部位展示出最强的 α -葡萄糖苷酶抑制活性,而所有的部位均具有较小的 α -半乳糖苷酶 (18% ~ 35%) 和 β -半乳糖苷酶 (10% ~ 34%) 抑制活性。此外,还研究了光皮木瓜乙酸乙酯部位对链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠的降血糖作用,结果表明,给予 $50, 100 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量后,血糖、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、乙酰胆碱酯酶、谷丙转氨酶和谷草转氨酶的水平都明显的降低,而且,抗氧化活力明显的升高,可见,光皮木瓜乙酸乙酯部位对链脲毒素 (STZ) 诱导的糖尿病痴呆型模型具有保护作用^[33]。

Sancheti 等^[34]研究表明,光皮木瓜 80% 甲醇提取物可以明显的抑制 STZ 诱导的大鼠糖尿病的进一步发展,具有一定的降血糖作用,其作用机制可能与其降低血糖、调节脂质代谢和清除自由基能力有关。

2.5 抗癌活性 Kim 等^[22]采用 SRB 生物检定法测定化合物 25 ~ 35 对 4 类人癌症细胞系 (A549, SK-OV-3, A498 和 HCT-15) 的抗增殖活性,结果显示,化合物 28 具有弱的抑制 A549 和 A498 细胞系增殖活性 (IC_{50} 为 76.81, 68.44 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 化合物 32 和 35 对 A498 细胞系展现出选择性的细胞毒性 (IC_{50} 为 88.91, 94.28 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。Kim 等^[23]采用同样的方法测定化合物 43 ~ 49 对 4 类人癌细胞系 (A549, SK-OV-3, SK-MEL-2 和 HCT15) 的细胞毒活性,结果显示,化合物 44 和 48 具有强的 A549 (IC_{50} 为 4.12, 5.18 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), SK-OV-3 (IC_{50} 为 4.03, 7.84 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), SK-MEL-2 (IC_{50} 为 4.49 和 6.94 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 和 HCT15 (IC_{50} 为 1.96, 7.81 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 细胞毒活性,化合物 43, 49 具有中等的 A549, SK-OV-3, SK-MEL-2 和 HCT15 抑制活性 (IC_{50} 为 12.73 ~ 29.46 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。从化合物的结构分析可以看出,

C-3 位紫丁香基甘油可以显著的影响其细胞毒性。

Chun 等^[35]体外研究发现,光皮木瓜 30% 甲醇部分通过胱门蛋白酶的激活、多聚 ADP-核糖聚合酶的分裂,Bad 受体上调和连锁凋亡抑制蛋白 XIAP 和 Bcl-2 下调,从而抑制 HepG2 细胞增殖和细胞凋亡,在无诱导体重下降的情况下,30% 甲醇部分抑制 HepG2 细胞生长具有剂量依赖性。可见,30% 甲醇部分具有体内外诱导凋亡和抗肿瘤活性。

2.6 胆碱乙酰基转移酶激活剂与抗老年痴呆
Kwon 等^[36]在体外实验中,利用人神经母细胞瘤细胞和¹⁴C 乙酰辅酶 A 研究发现,光皮木瓜乙醇提取物在体外具有最强的胆碱乙酰基转移酶激活活性,从中分离到的化合物为硬脂酸甲酯。在体内实验,采用 Y-迷宫行为实验和被动回避试验进行评估,发现光皮木瓜提取物和硬脂酸甲酯可以提高三甲氯化锡诱导的小鼠学习和记忆的缺乏,光皮木瓜提取物可能减弱三甲氯化锡诱导的脑功能障碍。由此可以推测,硬脂酸甲酯可能治疗阿尔茨海默病有作用。Jung 等^[37]采用 β -淀粉样蛋白(25~35) 诱导培养的神经元中毒和小鼠记忆损伤,评价光皮木瓜乙醇提取物的神经保护作用 and 抗老年痴呆活性,结果显示,在质量浓度为 0.1~10 mg·L⁻¹,光皮木瓜可以抑制神经死亡,在质量浓度为 50 mg·kg⁻¹,可以抑制胆碱酯酶活性的升高。可见,光皮木瓜抗老年痴呆的作用与其保护 β -淀粉样蛋白诱导的神经毒性有关,其可能对防止老年痴呆症的恶化具有治疗作用。

2.7 抗流感病毒 Sawai 等^[38]研究发现,光皮木瓜提取物通过抑制红细胞凝集活性和抑制 NS2 蛋白合成来中和 A 型和 B 型流感病毒,而且其中和流感病毒的组分中含有高分子量的多酚。

2.8 抗过敏反应 Yeon^[28]研究结果表明,不同质量浓度的光皮木瓜(0, 1, 2, 3, 4, 5 g·L⁻¹)不影响 RBL-2H3 肥大细胞的生存能力,可以抑制 β -氨基己苷酶,IL-4 和 TNF- α 的释放,可以降低 RBL-2H3 肥大细胞中 IL-4 和 TNF- α mRNA 的表达,可见,光皮木瓜可能对预防或治疗过敏性疾病有一定的作用。

3 展望

综上所述,光皮木瓜的化学成分有挥发性成分、有机酸、多糖、黄酮类、木质素苷类、氧化脂类、三萜类、联苯类和甾体类等,具有抗氧化、抗炎抑菌、降血糖、抗癌、抗老年痴呆、抗流感病毒、抗过敏反应和胆碱乙酰基转移酶激活剂等活性。文献研究表明近年来对光皮木瓜的研究越来越深入,从中发现了新的化合物及其新的药理活性,大大提高其药用价值和

应用前景,但是对其具体发挥药效作用的物质基础的研究较为薄弱,综上所述总结可以看出,目前只对木脂素类、氧化脂类和联苯类化合物与抗炎和抗肿瘤之间的药效关系,绿原酸与抗菌之间的药效关系进行了研究,虽然抗氧化与多酚和总黄酮之间的药效关系也进行了研究,但是缺乏相应化合物的活性,因此,光皮木瓜具有的物质基础与其药理活性的发挥存在着什么样的联系,有待进一步的考证与深入的发掘,化学成分与药理活性之间存在一定的量效关系,因此更深层次的挖掘对于光皮木瓜的临床用药及其产品开发具有积极的意义。

[参考文献]

- [1] 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, 1974:350.
- [2] 张冬松,高慧媛,吴立军. 光皮木瓜的化学成分药理活性及临床研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2007, 24(11):721-726.
- [3] 杨蕾磊,靳李娜,陈科力. 木瓜及其同属植物化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国药师, 2015, 18(2):293-295.
- [4] 曾小威,李世刚,喻玲玲,等. 木瓜中单体化合物及其药理作用的研究进展[J]. 中国药房, 2016, 27(1):101-104.
- [5] 王健美,冯蕾. 顶空固相微萃取与气质联用分析光皮木瓜果实中的挥发性成分[J]. 精细化工, 2007, 24(12):1215-1217.
- [6] 周广芳,赵峰,孙岩,等. 光皮木瓜果实中香气成分的 GC-MS 分析[J]. 分析试验室, 2008, 27(8):25-28.
- [7] 张玲,徐国兵,彭华胜,等. 木瓜类药材挥发油化学成分 GC-MS 比较[J]. 中药材, 2009, 32(4):535-538.
- [8] 李育钟,白志川,刘世尧,等. 重庆光皮木瓜鲜果挥发油成分的 GC-MS 分析[J]. 西南师范大学学报:自然科学版, 2012, 37(8):60-65.
- [9] 李琼,刘乐全,徐怀德,等. 光皮木瓜中有机酸成分研究[J]. 西北农业学报, 2008, 17(1):207-210.
- [10] 郭庆丰,陈林,张伟,等. 光皮木瓜叶化学成分[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(22):195-198.
- [11] 梁红艳,戎谓,陈丕庭,等. 木瓜抗烟草花叶病毒活性及其有效成分分离[J]. 中国农业科学, 2013, 46(17):3571-3579.
- [12] 刘继延,刘学清,胡恒彬. 光皮木瓜多糖提取工艺的研究[J]. 化学与生物工程, 2008, 25(11):30-32.
- [13] 刘继延,刘学清. 光皮木瓜多糖的纯化及含量测定[J]. 化学与生物工程, 2010, 27(4):89-91.
- [14] 秦盛华. 光皮木瓜果实发育期间成分变化与多糖研

- 究[D]. 咸阳:西北农林科技大学, 2010.
- [15] 徐怀德, 秦盛华. 超声波辅助提取光皮木瓜多糖及其体外抗氧化性研究[J]. 食品科学, 2010, 31(10):106-111.
- [16] 纪学芳, 徐怀德, 张淑娟, 等. 响应面试验优化超声波提取光皮木瓜黄酮和多糖复合物[J]. 食品科学, 2013, 34(6):47-51.
- [17] 王晓丽. 光皮木瓜黄酮类物质的提取及抗氧化性研究[D]. 泰安:山东农业大学, 2014.
- [18] 张婷, 糜漫天, 唐勇, 等. 光皮木瓜多酚类的提取和清除 DPPH 的抗氧化活性[J]. 营养学报, 2007, 29(5):485-489.
- [19] 胡仲秋, 洪小迪, 岳田利. 光皮木瓜绿原酸的提取及抗菌活性测定[J]. 食品科学, 2010, 31(24):8-12.
- [20] LI S N, GUO L P, LIU C M, et al. Combination of supercritical fluid extraction with counter-current chromatography to isolate anthocyanidins from the petals of *Chaenomeles sinensis* based on mathematical calculations [J]. J Sep Sci, 2013, 36 (21/22): 3517-3526.
- [21] Kim C S, Subedi L, Kim S Y, et al. Lignan glycosides from the twigs of *Chaenomeles sinensis* and their biological activities [J]. J Nat Prod, 2015, 78(5): 1174-1178.
- [22] Kim C S, Kwon O W, Kim S Y, et al. Five new oxylipins from *Chaenomeles sinensis* [J]. Lipids, 2014, 49(11):1151-1159.
- [23] Kim C S, Subedi L, Kwon O K, et al. Isolation of bioactive biphenyl compounds from the twigs of *Chaenomeles sinensis* [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2016, 26(2):351-354.
- [24] HAN Y K, Kim Y S, Natarajan S B, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of *Chaenomeles sinensis* leaf extracts on LPS-stimulated RAW 264.7 cells [J]. Molecules, 2016, 21(422):1-13
- [25] 纪学芳, 徐怀德, 刘运潮. 光皮木瓜黄酮和多糖降血脂与抗氧化作用研究[J]. 中国食品学报, 2013, 13(9):1-7.
- [26] 黄海兰, 王海媛, 高昭, 等. 崂山光皮木瓜提取物抗氧化活性研究[J]. 食品科学, 2009, 30(17):45-47.
- [27] 张淑娟, 徐怀德, 米林峰. 光皮木瓜汁体外抗氧化活性研究[J]. 食品科学, 2011, 32(21):56-61.
- [28] Yeon L S. The anti-allergic and antioxidative effects of *Chaenomeles sinensis* (CS) in RBL 2H3 cells [J]. Appl Surf Sci, 2010, 24(2):126-136.
- [29] 张丹, 李丹, 朱小峰, 等. 木瓜抗氧化活性研究[J]. 食品工业科技, 2014, 35(15):130-133.
- [30] Kim D Y, Lee J S, Yun C Y, et al. Chinese quince (*Chaenomeles sinensis*) extract inhibit cell migration and cytokine release in HMC-1 cells [J]. Food Sci Biotechnol, 2013, 22(2):501-506.
- [31] Park D J, Lee Y C, Lee J C. Inhibitory effect of a decoction composed of *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. and *Chaenomeles sinensis* Koehne and its component herbal medicines on collagen II-induced arthritis mice [J]. Korean J Herbology, 2014, 29(4): 35-44.
- [32] Sancheti S, Sancheti S, Seo S Y. *Chaenomeles sinensis*: a potent α - and β -glucosidase inhibitor [J]. Am J Pharm Toxicol, 2009, 4(1):8-11.
- [33] Sancheti S, Sancheti S, Seo S Y. Antidiabetic and antiacetylcholinesterase effects of ethyl acetate fraction of *Chaenomeles sinensis* (Thouin) Koehne fruits in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Exp Toxicol Pathol, 2013, 65 (1/2):55-60.
- [34] Sandesh S, Shruti S, Mayur B, et al. Antihyperglycemic, antihyperlipidemic, and antioxidant effects of *Chaenomeles sinensis* fruit extract in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Eur Food Res Technol, 2010, 231(3):415-421.
- [35] Chun J M, Nho K J, Lee A Y, et al. A methanol fraction from *Chaenomeles sinensis* inhibits hepatocellular carcinoma growth *in vitro* and *in vivo* [J]. J Kor Soc Appl Biol Chem, 2012, 55(3):335-341.
- [36] Kwon Y K, Choi S J, Kim C R, et al. Effect of *Chaenomeles sinensis* extract on choline acetyltransferase activity and trimethyltin-induced learning and memory impairment in mice [J]. Chem Pharm Bull, 2015, 63(12):1076-1080.
- [37] Jung M H, Song K S, Seong Y H. Inhibitory effect of *Chaenomeles sinensis* fruit on amyloid β protein (25-35)-induced neurotoxicity in cultured neurons and memory impairment in mice [J]. Korean J Med Crop Sci, 2012, 20(1):8-15.
- [38] Sawai R, Kuroda K, Shibata T, et al. Anti-influenza virus activity of *Chaenomeles sinensis* [J]. J Ethnopharmacol, 2008, 118(1):108-112.

[责任编辑 邹晓翠]