

## 山橙属植物生物碱类成分研究进展

方忠莹<sup>1</sup>, 杜思雨<sup>1</sup>, 蔡晓青<sup>1</sup>, 方磊<sup>1,2,3\*</sup>, 张永清<sup>1</sup>

(1. 山东中医药大学药学院, 济南 250100; 2. 济南大学生物科学与技术学院, 济南 250100;  
3. 广西师范大学药用资源化学与药物分子工程实验室, 广西 桂林 541004)

**[摘要]** 夹竹桃科(Apocynaceae)山橙属(*Melodinus*)植物在我国民间应用的历史悠久,常用于治疗小儿疝气、小儿疳疾、消化不良、腹痛、小儿脑膜炎、骨折和风湿性心脏病等,其化学成分及生物活性备受国内外学者的关注。生物碱类成分是该属植物重要的活性成分,现已从该属植物中分离到近 200 个构型新颖、结构复杂的生物碱类化合物。现代药理研究表明,山橙属植物具有抗肿瘤、抗菌、抗生育等生物活性,尤其对人白血病细胞(HL-60),肺癌细胞(A549),肝癌细胞(SMMC-7721),乳腺癌细胞(MCF-7)和结肠癌细胞(SW480)的抑制作用较明显,具有较高的研究价值。其化学成分和生物活性为当前研究的热点所在,但研究较为分散,缺少整体的综合归纳。该文结合近 30 年来的国内外文献,综合阐述了夹竹桃科山橙属植物中生物碱类成分的研究进展,分别对川山橙、薄叶山橙、尖山橙、思茅山橙、腋花山橙、景东山橙、雷打果和山橙等山橙属植物中吲哚生物碱和喹啉生物碱成分及其活性进行了综述,以期如山橙属植物的进一步开发利用提供参考。

**[关键词]** 夹竹桃科; 山橙属; 生物碱

**[中图分类号]** R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)22-0218-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017220218

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170906.1413.064.html>

**[网络出版时间]** 2017-09-06 14:13

## Research Progress on Alkaloids of *Melodinus* Genus

FANG Zhong-ying<sup>1</sup>, SU Si-yu<sup>1</sup>, CAI Xiao-qing<sup>1</sup>, FANG Lei<sup>1,2,3\*</sup>, ZHANG Yong-qing<sup>1</sup>

(1. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250100, China;  
2. School of Biological Science and Technology, University of Ji'nan, Ji'nan 250100, China;  
3. State Key Laboratory for Chemistry and Molecular Engineering of Medicinal Resources,  
Guangxi Normal University, Guilin 541004, China)

**[Abstract]** Apocynaceae *Melodinus* plants have a long history in folk use in China, and their chemical compositions and bioactivities are concerned by domestic and abroad scholars. As the important effective ingredients, more than 200 alkaloids with novel and complex structures have been isolated from *Melodinus* genus. According to the modern pharmacological studies, alkaloids of the *Melodinus* genus show good antitumor, antibacterial and antifertility activities. The studies on alkaloids of *Melodinus* genus were summarized according to the domestic and foreign literature in the past 30 years. The indole and quinoline alkaloids and their bioactivities were reviewed from *M. hemsleyanus*, *M. tenuicaudatus*, *M. fusiformis*, *M. henryi*, *M. axillaris*, *M. khasianus*, *M. yunnanensis* and *M. suaveolens* respectively to provide reference for further development of *Melodinus* plants.

**[Key words]** Apocynaceae; *Melodinus*; alkaloids

**[收稿日期]** 20170416(006)

**[基金项目]** 山东省自然科学基金项目(ZR2017MH019); 济南大学科研基金项目(XKY1608); 省部共建药用资源化学与药物分子工程国家重点实验室资助项目(CMEMR2016-B07)

**[第一作者]** 方忠莹, 从事天然药物化学研究, Tel:15966614758, E-mail:470378169@qq.com

**[通讯作者]** \*方磊, 博士, 副教授, 从事天然药物化学研究, Tel:0531-89736799, E-mail:fleiv@163.com

夹竹桃科 (Apocynaceae) 山橙属 (*Melodinus*) 植物为攀援木质藤本, 在全球有 53 种, 主要分布在亚洲热带、亚热带及大洋洲地区。我国产的分别为川山橙、薄叶山橙、尖山橙、思茅山橙、景东山橙、龙州山橙、腋花山橙、雷打果、台湾山橙以及茶藤<sup>[1]</sup>, 主要分布于我国的云南、广西、贵州及台湾等地<sup>[2]</sup>。我国民间应用山橙属植物的历史悠久, 常用于治疗小儿疝气、小儿疳疾、消化不良、腹痛、睾丸炎、小儿脑膜炎、骨折和风湿性心脏病等<sup>[3]</sup>。生物碱类是山橙属植物最重要的活性成分, 已从该属植物中分离到近 200 个构型新颖、结构复杂的吲哚型和喹啉型生物碱类化合物<sup>[4]</sup>。山橙属植物中生物碱成分对多种肿瘤细胞具有显著的细胞毒性, 尤其对人白血病细胞 (HL-60), 肺癌细胞 (A549), 肝癌细胞 (SMMC-7721), 乳腺癌细胞 (MCF-7) 和结肠癌细胞 (SW480) 的抑制作用较明显<sup>[5]</sup>。为了进一步开发利用山橙属植物中的化学成分, 比较同属不同药材在生物碱成分及其抗肿瘤活性方面的差异性, 本文对国内外有关山橙属植物中生物碱成分及其生物活性的研究进行综述, 以便为山橙属药用植物的深入研究提供参考依据。

## 1 化学成分

**1.1 川山橙** 川山橙 (*M. hemsleyanus*) 为夹竹桃科山橙属植物, 粗壮木质藤本, 生于海拔 500 ~ 1 500 m 的山地疏林或山坡、路旁灌木丛中<sup>[6]</sup>。主要分布于贵州、四川南部和东南部<sup>[7]</sup>。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疾病<sup>[8]</sup>。

ZHANG 等<sup>[9]</sup>从 *M. hemsleyanus* 中首次提取分离得到 9 个喹啉生物碱化合物 melohemsines A ~ I (1~9)。化合物(1)是从自然界中发现的第一个拥有 6/6/5/5/6/3 六环骨架生物碱类化合物。化合物(2)和(3)是山橙属植物中发现第一个的 C-20 位少了 2 个碳单元的生物碱化合物。同时分离得到 10-hydroxy-14, 15- $\beta$ -epoxysandine (10), 14, 15- $\beta$ -epoxysandine (11), meloscine N4-oxide (12), scandine N4-oxide (13), melodinine U (14)。

GUO 等<sup>[10]</sup>从 *M. hemsleyanus* 中提取分离得到 20 个生物碱化合物, tabersonine (15), 11-methoxytabersonine (16), 11-hydroxytabersonine (17), 11, 19R-dihydroxytabersonine (18), 11-hydroxy-14, 15- $\alpha$ -epoxytabersonine (19), venalstonine (20), venalstonidine (21), 19S-vindolinine (22), picralinal (23), picrinine (24), akuammidine (25),

11-hydroxyvincadifformine (26), 16 $\beta$ -hydroxy-19R-vindolinine (27), 16 $\beta$ -hydroxy-19S-vindolinine (28) 为吲哚生物碱, scandine (29), 10-hydroxy-scandine (30), meloscine (31), meloscandonine (32), 14, 15-epoxyscandine (33), 19-epimeloscandonine (34) 为喹啉生物碱。

颜克序<sup>[11]</sup>从 *M. hemsleyanus* 中提取分离得到 8 个吲哚生物碱化合物, 分别为 tubotaiwine (35), tubotaiwineN-oxide (36), 15 $\alpha$ -hydroxykopsinine (37), vineoline (38), 19R-vindolinineN-oxide (39), 16 $\beta$ -hydroxy-19R-vindolinine (40), 16 $\beta$ -hydroxy-19S-vindolinineN-oxide (41)<sup>[12]</sup> 和 16-demethyltenuicausine (42)<sup>[13]</sup>。化合物(42)为双吲哚生物碱, 其对 KB 细胞和 HCT 细胞有一定的抑制作用。ZHANG 等<sup>[14]</sup>从 *M. hemsleyanus* 中首次提取分离得到 2 个喹啉生物碱化合物, 14, 15-dihydro-14 $\beta$ , 15 $\beta$ -epoxy-10-hydroxyscandine (43), 15 $\alpha$ -hydroxy-meloscandonine (44), 化学成分见表 1。

**1.2 薄叶山橙** 薄叶山橙 (*M. tenuicaudatus*) 为夹竹桃科山橙属植物, 攀援灌木, 生于海拔 730 ~ 1 800 m 山地密林或灌木丛中, 主要分布于贵州、云南、广西等地。民间常用于治疗小儿疝气、腹痛、小儿脑膜炎、骨折和风湿性心脏病等<sup>[2]</sup>。

ZHOU 等<sup>[15]</sup>从 *M. tenuicaudatus* 中首次分离得到 1 个双吲哚生物碱 tenuicausine (45) 并得到 scandine, vindolinine Nb-oxide, 11-methoxytabersonine, 11-hydroxytabersonine 等生物碱; FENG 等<sup>[16]</sup>从 *M. tenuicaudatus* 中首次分离得到 1 个具有 6/5/5/6/7 五环稠和骨架的吲哚生物碱 melotenine A (46), 其对乳腺癌细胞 (SK-BR-3), 肝癌细胞 (SMMC-7721), 人白血病细胞 (HL-60), 胰腺癌 (PANC-1), 肺癌细胞 (A549) 等肿瘤细胞具有显著的抑制作用, 半数抑制浓度 (IC<sub>50</sub>) 分别为 2.8, 5.2, 0.9, 3.6, 10.7  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

FENG 等<sup>[17]</sup>从 *M. tenuicaudatus* 中分离得到 4 个双吲哚生物碱分别为 melodinines H (47), melodinines I (48), melodinines J (49), melodinines K (50) 和 2 个吲哚生物碱 melodinine L (51), O-methyl- $\Delta$ 14-vincanol (52), 并得到 vindolinine, 11-methoxytabersonine, venalstonine 等生物碱。其中 melodinines H (47) 对人白血病细胞 (HL-60), 肝癌细胞 (SMMC-7721), 肺癌细胞 (A549), 乳腺癌细胞 (MCF-7) 和结肠癌细胞 (SW480) 的 IC<sub>50</sub> 分别为 1.1, 3.2, 4.8, 2.9, 1.4  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ; melodinines J

表 1 川山橙中的化学成分

Table 1 Compounds isolated from *Melodinus hemsleyanus*

No.	化合物	类型	部位	文献
1	melohemsines A	喹啉	枝叶	[9]
2	melohemsines B	喹啉	枝叶	[9]
3	melohemsines C	喹啉	枝叶	[9]
4	melohemsines D	喹啉	枝叶	[9]
5	melohemsines E	喹啉	枝叶	[9]
6	melohemsines F	喹啉	枝叶	[9]
7	melohemsines G	喹啉	枝叶	[9]
8	melohemsines H	喹啉	枝叶	[9]
9	melohemsines I	喹啉	枝叶	[9]
10	10-hydroxy-14,15- $\beta$ -epoxysandine	喹啉	枝叶	[9]
11	14,15- $\beta$ -epoxysandine	喹啉	枝叶	[9]
12	meloscine N4-oxide	喹啉	枝叶	[9]
13	scandine N4-oxide	喹啉	枝叶	[9]
14	melodinine U	喹啉	枝叶	[9]
15	tabersonine	吲哚	地上部分	[10]
16	11-methoxytabersonine	吲哚	地上部分	[10]
17	11-hydroxytabersonine	吲哚	地上部分	[10]
18	11,19R-dihydroxytabersonine	吲哚	地上部分	[10]
19	11-hydroxy-14,15- $\alpha$ -epoxytabersonine	吲哚	地上部分	[10]
20	venalstonine	吲哚	地上部分	[10]
21	venalstonidine	吲哚	地上部分	[10]
22	19S-vindolinine	吲哚	地上部分	[10]
23	picralinal	吲哚	地上部分	[10]
24	picrinine	吲哚	地上部分	[10]
25	akuammidine	吲哚	地上部分	[10]
26	11-hydroxyvincadifformine	吲哚	地上部分	[10]
27	16 $\beta$ -hydroxy-19R-vindolinine	吲哚	地上部分	[10]
28	16 $\beta$ -hydroxy-19S-vindolinine	吲哚	地上部分	[10]
29	scandine	喹啉	地上部分	[10]
30	10-hydroxy-scandine	喹啉	地上部分	[10]
31	meloscine	喹啉	地上部分	[10]
32	meloscandonine	喹啉	地上部分	[10]
33	14,15-epoxyscandine	喹啉	地上部分	[10]
34	19-epimeloscandonine	喹啉	地上部分	[10]
35	tubotaiwine	吲哚	根	[11]
36	tubotaiwineN-oxide	吲哚	根	[11]
37	15 $\alpha$ -hydroxykopsinine	吲哚	根	[11]
38	vineoline	吲哚	根	[11]
39	19R-vindolinineN-oxide	吲哚	根	[11]
40	16 $\beta$ -hydroxy-19R-vindolinine	吲哚	根	[11]
41	16 $\beta$ -hydroxy-19S-vindolinineN-oxide	吲哚	根	[12]
42	16-demethyltenuicausine	双吲哚	根	[13]
43	14,15-dihydro-14 $\beta$ ,15 $\beta$ -epoxy-10-hydroxyscandine	喹啉	地上部分	[14]
44	15 $\alpha$ -hydroxy-meloscandonine	喹啉	地上部分	[14]

(49) 的 IC<sub>50</sub> 分别为 3.0, 8.5, 9.1, 10.0, 14.8  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ; melodinines K (50) 的 IC<sub>50</sub> 分别为 0.1, 3.0, 5.0, 2.7, 5.7  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ; *O*-methyl- $\Delta$ 14-vincanol (52) 的 IC<sub>50</sub> 分别为 15.9, 22.1, 40.0, 29.3, 32.2  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 化学成分见表 2。

表 2 薄叶山橙中的化学成分

Table 2 Compounds isolated from *Melodinus tenuicaudatus*

No.	化合物	类型	文献
45	tenuicausine	双吲哚	[15]
46	melotenine A	吲哚	[16]
47	melodinines H	双吲哚	[17]
48	melodinines I	双吲哚	[17]
49	melodinines J	双吲哚	[17]
50	melodinines K	双吲哚	[17]
51	melodinine L	吲哚	[17]
52	<i>O</i> -methyl- $\Delta$ 14-vincanol	吲哚	[17]

注: 分离部位均为茎。

**1.3 尖山橙** 尖山橙 (*M. fusiformis*), 又称为竹苞、苞皮黄、鸡腿果、石芽枫, 为夹竹桃科山橙属植物<sup>[18]</sup>, 粗壮木质藤本, 生于海拔 300~1 400 m 的山地疏林或山坡路旁, 主要分布在我国广东、海南、广西、贵州和四川等地, 其全植物供药用, 具有活血、祛风湿、治疗风湿麻痹、跌打损伤等多种作用<sup>[19]</sup>。

CAI 等<sup>[20]</sup>从 *M. fusiformis* 中提取分离得到 13 个吲哚生物碱 melofusine I (53), melomorsine I (54), 19-acetyltabersonine (55), 11-hydroxy-19-acetyl-tabersonine (56), vincadifformine (57), vincadifformine Nb-oxide (58), lochnericine (59), 19R-vindolinine (60), eburenine (61), (-)-aspidospermidine (62), (+)-voaphylline (63), (S)-quebrachamine (64), *N*-acyl-indolinine (65), 其中化合物(53)和(54)为双吲哚生物碱; LI 等<sup>[21]</sup>从 *M. fusiformis* 中首次提取分离得到 fusiformines A (66), fusiformines B (67) 2 个吲哚生物碱, 其中 fusiformines A (66) 对人白血病细胞 (HL-60), 肺癌细胞 (A549) 具有较强的抗肿瘤活性, 其 IC<sub>50</sub> 分别为 9.80, 12.38  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

TANG 等<sup>[22]</sup>从 *M. fusiformis* 中分离得到 7 个吲哚生物碱 melofusines A (68), melofusines B (69), melofusines C (70), melofusines D (71), melofusines E (72), melofusines F (73), melofusines G (74), 其中(68)为双吲哚生物碱。melofusines A (68) 对人喉癌细胞 (Hep-2), 人皮肤鳞癌细胞 (SCL-1), 人舌

鳞癌细胞 (CAL-27), 人头颈癌细胞 (UMSCC-1), 人咽头癌胸水转移细胞 (Detroit-562), 人舌鳞状细胞癌 (TCA-83) 的  $IC_{50}$  分别为 1.1, 3.2, 4.8, 2.9, 1.4,  $2.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ; melofusines D (71) 的  $IC_{50}$  分别为 12.3, 12.9, 11.6, 12.5, 12.7, 11.9  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ; melofusines E (72) 的  $IC_{50}$  分别为 15.5, 18.5, 15.0, 15.1, 15.5, 15.5  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ; melofusines F (73) 的  $IC_{50}$  分别为 10.0, 15.2, 18.2, 15.7, 14.9, 14.2  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 证实 melofusines A (65) 对肿瘤细胞的抑制作用最为显著, melofusines D (71), melofusines E (72), melofusines F (73) 对肿瘤细胞有中等活性的抑制活性, 化学成分见表 3。

表 3 尖山橙中的化学成分

Table 3 Compounds isolated from *Melodinus fusiformis*

No.	化合物	类型	文献
53	melofusine I	双吲哚	[20]
54	melomorsine I	双吲哚	[20]
55	19-acetyltabersonine	吲哚	[20]
56	11-hydroxy-19-acetyl-tabersonine	吲哚	[20]
57	vincadifformine	吲哚	[20]
58	vincadifformine Nb-oxide	吲哚	[20]
59	lochnericine	吲哚	[20]
60	19R-vindolinine	吲哚	[20]
61	eburenine	吲哚	[20]
62	(-)-aspidospermidine	吲哚	[20]
63	(+)-voaphylline	吲哚	[20]
64	(S)-quebrachamine	吲哚	[20]
65	N-acyl-indolinique	吲哚	[20]
66	fusiformines A	吲哚	[21]
67	fusiformines B	吲哚	[21]
68	melofusines A	双吲哚	[22]
69	melofusines B	吲哚	[22]
70	melofusines C	吲哚	[22]
71	melofusines D	吲哚	[22]
72	melofusines E	吲哚	[22]
73	melofusines F	吲哚	[22]
74	melofusines G	吲哚	[22]

注: 提取分离部位均为枝叶。

**1.4 思茅山橙** 思茅山橙 (*M. henryi*) 为夹竹桃科山橙属植物, 粗壮木质藤本, 生于海拔 760 ~ 2 800 m 山地林中, 主要分布在我国贵州、云南勐腊、勐海、澜沧、西畴、麻栗坡、双江、金平、景洪等地; 泰国、缅甸等也有分布。果实可入药用, 具有解热、镇痛、活血散瘀等功效, 用于治疗小儿脑膜炎、骨折等<sup>[23]</sup>。

FENG 等<sup>[24]</sup> 从 *M. henryi* 中首次提取分离得到 melodinines A (75), melodinines B (76), melodinines C (77), melodinines D (78), melodinines E (79), melodinines F (80), melodinines G (81), leuconotis alkaloid 376 (82), *O*-methylepivincanol (83), (-)-eburnamenine (84), kallesiachotamine (85) 等吲哚生物碱。其中化合物 (75 ~ 77) 是具有六环特殊骨架的吲哚类生物碱。Vallesiachotamine (85) 具有显著的抗肿瘤活性, 对人白血病细胞 (HL-60), 肝癌细胞 (SMMC-7721), 肺癌细胞 (A549), 乳腺癌细胞 (SK-BR-3) 的  $IC_{50}$  分别为 2.0, 16.8, 25.9, 24.7  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。MA 等<sup>[25]</sup> 从 *M. henryi* 中首次提取分离得到 2 个罕见的 eburnan-vindolinine 型双吲哚生物碱 melodinhenines A (86), melodinhenines B (87); 同时分离得到 4 个喹啉类生物碱 melodinhenines C (88), melodinhenines D (89), melodinhenines E (90), melodinhenines F (91)。

Kitgjima 等<sup>[26]</sup> 从 *M. henryi* 中提取分离得到 melodioxanine (92), Nb-methylnortetraphyllicine (93), 20-oxo-eburnamine (19-oxoisoeburnamine) (94), kopsinine B (95), isocarapanaubine (96), nortetraphyllicine (97), 19-oxoeburnamine (98), 12-methoxykopsinaline (99), isoreserpiline (100) 等吲哚生物碱。其中 melodioxanine (92) 是具有独特 heteroyohimbine 骨架的吲哚型生物碱; LIU 等<sup>[27]</sup> 从 *M. henryi* 中首次提取分离得到具有 vincanol-eburenine 型骨架的双吲哚生物碱 melodinine V (101), 显示较强的抗肿瘤活性, 其对入结肠癌细胞 (HT-29) 的  $IC_{50}$  为 2.3  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。进一步研究其抗肿瘤机制发现, 它能够通过增加组蛋白相关的 DNA 片段来诱导 HT-29 细胞  $G_1$  期周期阻滞和细胞凋亡; ZHANG 等<sup>[28]</sup> 从 *M. henryi* 中首次提取分离得到 henrycinols A (102) 和 henrycinols B (103) 2 个吲哚生物碱。

HUA 等<sup>[29]</sup> 从 *M. henryi* 中首次提取分离得到 2 个吲哚生物碱 (3a, 14a)-2, 7-secoeburnamine (104), (+)-eburnamine (3a, 14a, 16a) (105); 李朝明等<sup>[30]</sup> 从 *M. henryi* 中提取分离得到  $\Delta$ 14-vincamine (106), 16-epi- $\Delta$ 14-vincamine (107),  $\Delta$ 14-eburnamine (108), 19, 20-dihydrocondylocapine (109), 为吲哚生物碱; 之后又得到 1 个吲哚生物碱 14, 17-epoxy-eburnamine (110)<sup>[31]</sup>; SHAO 等<sup>[32]</sup> 从 *M. henryi* 中提取分离得到 8 个吲哚生物碱 melosines A ~ H (111 ~ 118), 化合物 (111 ~ 112) 为新的 aspido-sperma-

aspidosperma 型双吲哚生物碱, 其中 melosine B (112) 对肿瘤细胞的生长具有显著的抑制作用, 对人白血病细胞(HL-60), 肝癌细胞(SMMC-7721), 肺癌细胞(A549), 乳腺癌细胞(MCF-7)和结肠癌细胞(SW480)的  $IC_{50}$  分别为 3.8, 1.6, 8.1, 4.4, 3.2  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ; FENG 等<sup>[33]</sup>从 *M. henryi* 中首次提取分离得到 2 个生物碱化合物 melohenines A (119), melohenines B (120)。其中 melohenines A (119) 具有罕见的八环骨架, melohenines B (120) 具有特殊的 6/9/6/6 四环骨架的生物碱, 成分见表 4。

**1.5 腋花山橙** 腋花山橙(*M. axillaris*), 为夹竹桃科山橙属植物, 攀援灌木, 生于海拔 1 000 m 的山地或疏林潮湿湿地中, 主要分布在我国云南地区。具有行气消食、散瘀止痛等功效, 用于治疗脾胃气滞、口舌生疮、跌打损伤等。

LEI 等<sup>[34]</sup>从 *M. axillaris* 中首次提取分离得到 2 个吲哚生物碱 melaxillines A (121) 和 melaxillines B (122), 其中 melaxillines A (121) 具有良好的抗炎活性, 其  $IC_{50}$  为 1.51  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ; YAN 等<sup>[35]</sup>从 *M. axillaris* 中提取分离得到 1 个双吲哚生物碱 melaxillarinine (123); 颜克序<sup>[11]</sup>从 *M. axillaris* 中首次提取分离得到 2, 5-diphenyloxazole (124), eburnamine (125), isoeburnamine (126), rhazinilam (127), rhazidine (128), norfluorocurarine (129), norfluorocurarineN-oxide (130), strictosamide (131), demethylstrictosidine (132), axillarisine (133), 11-hydroxyrhazidine (134), axillarisinine (135), melaxillarine (136), melaxillaridine (137), melaxilline (138), melaxillinine (139) 等生物碱, 其中 136~139 为双吲哚生物碱, 化学成分见表 5。

**1.6 景东山橙** 景东山橙(*M. khasianus*), 为夹竹桃科山橙属植物, 木质藤本, 生于海拔 1 600 ~ 2 900 m 山地或疏林潮湿湿地中, 主要分布于我国云南和贵州省的澄江、大理、景东、镇康、耿马等地<sup>[36]</sup>。

CHENG<sup>[37]</sup>从 *M. khasianus* 中提取分离得到 11 个吲哚生物碱, melokhanines A (140), melokhanines B (141), melokhanines C (142), melokhanines D (143), melokhanines E (144), melokhanines F (145), melokhanines G (146), melokhanines H (147), melokhanines I (148), melokhanines J (149), leuconolam (150), 其中 melokhanines A (140) 为 1 个羟基吲哚基团连接到四氢呋喃并吡啶基团上的新颖骨架吲哚生物碱。141~147 是具有 6/7-seco 重排 spiro-indolinone 型 6/5/5/6/6

表 4 思茅山橙中的化学成分

Table 4 Compounds isolated from *Melodinus henryi*

No.	化合物	类型	部位	文献
75	melodinines A	吲哚	茎	[24]
76	melodinines B	吲哚	茎	[24]
77	melodinines C	吲哚	茎	[24]
78	melodinines D	吲哚	茎	[24]
79	melodinines E	吲哚	茎	[24]
80	melodinines F	吲哚	茎	[24]
81	melodinines G	吲哚	茎	[24]
82	leuconotis alkaloid 376	吲哚	茎	[24]
83	O-methylepivincanol	吲哚	茎	[24]
84	(-)-eburnamine	吲哚	茎	[24]
85	vallesiachotamine	吲哚	茎	[24]
86	melodinhines A	双吲哚	茎	[25]
87	melodinhines B	双吲哚	茎	[25]
88	melodinhines C	喹啉	茎	[25]
89	melodinhines D	喹啉	茎	[25]
90	melodinhines E	喹啉	茎	[25]
91	melodinhines F	喹啉	茎	[25]
92	melodinoxanine	吲哚	枝叶	[26]
93	Nb-methylnortetraphyllicine	吲哚	枝叶	[26]
94	20-oxo-eburnamine (19-oxoisoeburnamine)	吲哚	枝叶	[26]
95	kopsinine B	吲哚	枝叶	[26]
96	isocarapanaubine	吲哚	枝叶	[26]
97	nortetraphyllicine	吲哚	枝叶	[26]
98	19-oxoeburnamine	吲哚	枝叶	[26]
99	12-methoxykopsinaline	吲哚	枝叶	[26]
100	isoreserpiline	吲哚	枝叶	[26]
101	melodinine V	双吲哚	枝叶	[27]
102	henrycinols A	吲哚	根	[28]
103	henrycinols B	吲哚	根	[28]
104	(3a, 14a, 16a)-2, 7-secoeburnamine	吲哚	叶	[29]
105	(+)-eburnamine (3a, 14a, 16a)	吲哚	叶	[29]
106	$\Delta$ 14-vincamine	吲哚	根	[30]
107	16-epi- $\Delta$ 14-vincamine	吲哚	根	[30]
108	$\Delta$ 14-eburnamine	吲哚	根	[30]
109	19, 20-dihydrocondylocapine	吲哚	根	[30]
110	14, 17-epoxy-eburnamine	吲哚	叶	[31]
111	melosines A	双吲哚	果实	[32]
112	melosines B	双吲哚	果实	[32]
113	melosines C	吲哚	果实	[32]
114	melosines D	吲哚	果实	[32]
115	melosines E	吲哚	果实	[32]
116	melosines F	吲哚	果实	[32]
117	melosines G	吲哚	果实	[32]
118	melosines H	双吲哚	果实	[32]
119	melohenines A	吲哚	根	[33]
120	melohenines B	吲哚	根	[33]

表 5 腋花山橙中的化学成分

Table 5 Compounds isolated from *Melodinus axillarlis*

No.	化合物	类型	文献
121	melaxillines A	吲哚	[34]
122	melaxillines B	吲哚	[34]
123	melaxillarinine	双吲哚	[35]
124	2,5-diphenyloxazole	吲哚	[11]
125	eburnamine	吲哚	[11]
126	isoburnamine	吲哚	[11]
127	rhazinilam	吲哚	[11]
128	rhazidine	吲哚	[11]
129	norfluorourarine	吲哚	[11]
130	norfluorourarineN-oxide	吲哚	[11]
131	strictosamide	吲哚	[11]
132	demethylstrictosidine	吲哚	[11]
133	axillarisine	吲哚	[11]
134	11-hydroxyrhazidine	吲哚	[11]
135	axillarisinine	吲哚	[11]
136	melaxillarine	双吲哚	[11]
137	melaxillaridine	双吲哚	[11]
138	melaxilline	双吲哚	[11]
139	melaxillinine	双吲哚	[11]

注:提取分离部位均为根。

五环骨架的吲哚生物碱。**148** 是 1 个具有独特 6/5/7/6/6 五环结构的 andranginine 型生物碱。**149** 是 1 个具有罕见的 6/9/6/5 四环骨架的 *Aspidosperma* 型生物碱;ZHOU 等<sup>[38]</sup> 从 *M. khasianus* 中首次提取分离得到吲哚生物碱 khasuanine A (**151**), 具有前所未有的 6/5/6/4/6 五环骨架, 药理实验表明其对肿瘤细胞株表现出明显的抑制细胞生长的作用;李朝明等<sup>[39]</sup> 从 *M. khasianus* 中首次提取分离得到 2 个吲哚生物碱  $\Delta 14$ -vincanol (**152**), akuammiline (**153**), 化学成分见表 6。

表 6 景东山橙中的化学成分

Table 6 Compounds isolated from *Melodinus khasianus*

No.	化合物	部位	文献
140	melokhanines A	枝叶	[37]
141	melokhanines B	枝叶	[37]
142	melokhanines C	枝叶	[37]
143	melokhanines D	枝叶	[37]
144	melokhanines E	枝叶	[37]
145	melokhanines F	枝叶	[37]
146	melokhanines G	枝叶	[37]
147	melokhanines H	枝叶	[37]
148	melokhanines I	枝叶	[37]
149	melokhanines J	枝叶	[37]
150	leuconolam	枝叶	[37]
151	khasuanine A	根	[38]
152	$\Delta 14$ -vincanol	茎	[39]
153	akuammiline	茎	[39]

注:所有化合物类型均为吲哚。

**1.7 雷打果** 雷打果(*M. yunnanensis*) 为夹竹桃科山橙属植物,攀援灌木,生于海拔 1 500 ~ 2 000 m 山地潮湿密林中。主要分布于我国建水、屏边、蒙自、元江等地。具有解热、镇痉、活血散瘀等功效,主要用于治疗跌打损伤,骨折<sup>[40]</sup>。

CAI 等<sup>[41]</sup> 从 *M. yunnanensis* 中提取分离得到 meloyine I (**154**), 19S-methoxytubotaiwine N4-oxide (**155**), 16, 19-epoxy- $\Delta 14$ -vincanol (**156**), 14 $\beta$ -hydroxymeloyunine (**157**), meloyunine (**158**),  $\Delta 14$ -vincamenine N4-oxide (**159**), 16 $\beta$ , 21 $\beta$ -epoxy-vincadine (**160**), 14 $\beta$ , 15 $\beta$ -20S-quebrachamine (**161**), 3-Oxo-voaphylline (**162**), 2 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -dihydroxy-dihydrovoaphylline (**163**) 等生物碱,后又提取分离得到 meloyunines A (**164**), meloyunines B (**165**), meloyunine C (**166**), 14, 15-dehydromelohenine B (**167**),  $\Delta 14$ -vincamenine (**168**)<sup>[42]</sup>。其中 **166** 为喹啉生物碱,**154** 为双吲哚生物碱,其他为吲哚生物碱。**154** 对肿瘤细胞具有显著的抑制作用,其对白血病细胞(HL-60),肝癌细胞(SMMC-7721),肺癌细胞(A549)和乳腺癌细胞(MCF-7)的 IC<sub>50</sub> 分别为 4.77, 7.85, 8.67, 7.85  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ; **150** 比顺铂的抗肿瘤活性还要强,其对乳腺癌细胞(MCF-7),肝癌细胞(SMMC-7721),人白血病细胞(HL-60),结肠癌细胞(SW480)的 IC<sub>50</sub> 分别为 14.24, 19.08, 15.48, 13.29, 40.0  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 化学成分见表 7。

表 7 雷打果中的化学成分

Table 7 Compounds isolated from *Melodinus yunnanensis*

No.	化合物	类型	文献
154	meloyine I	双吲哚	[41]
155	19S-methoxytubotaiwine N4-oxide	吲哚	[41]
156	16, 19-epoxy- $\Delta 14$ -vincanol	吲哚	[41]
157	14 $\beta$ -hydroxymeloyunine	吲哚	[41]
158	meloyunine	吲哚	[41]
159	$\Delta 14$ -vincamenine N4-oxide	吲哚	[41]
160	16 $\beta$ , 21 $\beta$ -epoxy-vincadine	吲哚	[41]
161	14 $\beta$ , 15 $\beta$ -20S-quebrachamine	吲哚	[41]
162	3-Oxo-voaphylline	吲哚	[41]
163	2 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -dihydroxy-dihydrovoaphylline	吲哚	[41]
164	meloyunines A	吲哚	[41]
165	meloyunines B	吲哚	[41]
166	meloyunine C	吲哚	[41]
167	14, 15-dehydromelohenine B	吲哚	[41]
168	$\Delta 14$ -vincamenine	吲哚	[42]

注:提取分离部位均为枝叶。

**1.8 山橙** 山橙(*M. suaveolens*) 又称为马骝藤、猢猻果、猴子果,为夹竹桃科山橙属植物,攀援木质藤本,生于丘陵、山谷攀援树木或石壁上。主要分布于我国海南、广东、广西等省区。果实具有行气、止痛、除湿、杀虫等功效,用于治疗腹痛、小儿疳积、消化不良、膈症、疝气、皮肤热毒、睾丸炎等<sup>[43]</sup>。

LIU 等<sup>[44]</sup> 从 *M. suaveolens* 中首次提取分离得到 melodinines M (169), melodinines N (170), melodinines O (171), melodinines P (172), melodinines Q (173), melodinines R (174), melodinines S (175), melodinines T (176), melodinines U (177), 19*R*-acetoxytabersonine (178), 11-methoxy-19*R*-hydroxytabersonine (179), 3 $\alpha$ -acetyltabersonine (180), 其中 176, 177 为喹啉生物碱,其余均为吲哚生物碱。174, 180 和 2 均具有明显的抑制肿瘤细胞生长的作用。

LIU 等<sup>[45]</sup> 从 *M. suaveolens* 中首次提取分离得到 8 个双吲哚生物碱, melosuavines A (181), melosuavines B (182), melosuavines C (183), melosuavines D (184), melosuavines E (185), melosuavines F (186), melosuavines G (187), melosuavines H (188)。其中 181, 182, 184, 185, 186 和 188 对肿瘤细胞均有不同程度的抑制作用; HUA 等<sup>[46]</sup> 从 *M. suaveolens* 中首次提取分离得到 3 个吲哚生物碱, suaveolenine (189), hazuntine (190), cathovalinine (191), 化学成分见表 8。

表 8 山橙中的化学成分

Table 8 Compounds isolated from *Melodinus suaveolens*

No.	化合物	类型	部位	文献
169	melodinines M	吲哚	枝叶	[44]
170	melodinines N	吲哚	枝叶	[44]
171	melodinines O	吲哚	枝叶	[44]
172	melodinines P	吲哚	枝叶	[44]
173	melodinines Q	吲哚	枝叶	[44]
174	melodinines R	吲哚	枝叶	[44]
175	melodinines S	吲哚	枝叶	[44]
176	melodinines T	喹啉	枝叶	[44]
177	melodinines U	喹啉	枝叶	[44]
178	19 <i>R</i> -acetoxytabersonine	吲哚	枝叶	[44]
179	11-methoxy-19 <i>R</i> -hydroxytabersonine	吲哚	枝叶	[44]
180	3 $\alpha$ -acetyltabersonine	吲哚	枝叶	[44]
181	melosuavines A	双吲哚	枝叶	[45]
182	melosuavines B	双吲哚	枝叶	[45]
183	melosuavines C	双吲哚	枝叶	[45]
184	melosuavines D	双吲哚	枝叶	[45]
185	melosuavines E	双吲哚	枝叶	[45]
186	melosuavines F	双吲哚	枝叶	[45]
187	melosuavines G	双吲哚	枝叶	[45]
188	melosuavines H	双吲哚	枝叶	[45]
189	suaveolenine	吲哚	茎	[46]
190	hazuntine	吲哚	茎	[46]
191	cathovalinine	吲哚	茎	[46]

## 2 总结

夹竹桃科山橙属植物是我国传统的药用植物资源,其种类丰富,化学成分多样且生物活性显著,具有广泛的应用前景和利用价值。随着研究的不断进步,其功效也在不断地被发现运用,该属的吲哚生物碱和喹啉生物碱的抗肿瘤活性显著,但对于部分化学成分及其生物活性的研究还不够全面,因此,对该属中的生物碱成分进行系统的总结归纳意义重大,以便于未来对其化学成分的研发奠定基础,从而为人类的抗肿瘤事业增添新的一笔。

### [参考文献]

[1] 吉月菊,李科凯,符翠,等. 山橙的化学成分研究[J]. 广东化工,2015,42(7):15-16.

[2] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志. 第 80 卷. 第 1 册[M]. 北京:科学出版社,1997:20-21.

[3] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志. 第 6 卷. 第 3 册[M]. 北京:科学出版社,2004:24-25.

[4] 王世平,李玲,徐冉,等. 茶藤中生物碱成分的研究[J]. 中国药房,2012,23(19):1766-1768.

[5] 田善鸣,王晓,方磊. 山橙属植物化学成分与抗肿瘤活性研究进展[J]. 天然产物研究与开发,2014,26(8):1332-1337.

[6] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志. 第 21 卷[M]. 北京:科学出版社,1979:28-29.

[7] 张建,杨婷婷,李国强,等. 川山橙枝叶的化学成分研究[J]. 中国中药杂志,2013,38(10):1390-1393.

[8] 洪少良,颜克序. 山橙属植物化学成分的 NMR 研究[C]//中国物理学会第十届全国波谱学术会议论文摘要集,青岛,2011:2.

[9] ZHANG J, DING Y, HUANG X J, et al. Meloheimsines A-I, melodinins-type alkaloids from *Melodinus hemsleyanus*[J]. Rsc Advances,2016, 6(95):1-8.

[10] GUO L W, ZHOU Y L. Alkaloids from *Melodinus hemsleyanus* [J]. Phytochemistry, 1993, 34(2):563-566.

[11] 颜克序. 山橙属两种植物化学成分的研究[D]. 北京:中国协和医科大学,1997.

[12] 颜克序,冯孝章. 川山橙化学成分的研究[J]. 中草药,1998,29(12):793-795.

[13] 颜克序,洪少良,冯孝章. 川山橙枝叶的化学成分研究[J]. 药学学报,1998,33(8):597-599.

[14] ZHANG P Z, ZHANG Y M, GU J, et al. Two new alkaloids from *Melodinus hemsleyanus* Diels [J]. Nat Prod Res,2015,30(2):162-167.

[15] ZHOU Y L, YE J H, LI Z M, et al. Study on the alkaloids of *Melodinus tenuicaudatus* [J]. Planta Med, 1988,54(4):315-317.

- [16] FENG T, LI Y, LIU Y P, et al. Melotenine A, a cytotoxic monoterpene indole alkaloid from *Melodinus tenuicaudatus* [J]. *Org Lett*, 2010, 41(28):968-971.
- [17] FENG T, LI Y, WANG Y Y, et al. Cytotoxic indole alkaloids from *Melodinus tenuicaudatus* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(6):1075-1079.
- [18] 何晓, 周韵丽, 黄知恒. 尖山橙生物碱的研究 [J]. *化学学报*, 1992, 50(1):96-101.
- [19] 周长江, 关焕玉, 张援虎, 等. 尖山橙中生物碱类成分的研究 [J]. *中成药*, 2012, 34(1):85-89.
- [20] CAI X H, HAO J, YAN L, et al. Cytotoxic indole alkaloids from *Melodinus fusiformis* and *M. morsei* [J]. *Chin J Nat Med*, 2011, 9(4):259-263.
- [21] LI Y C, YANG J, ZHOU X R, et al. Chem Inform Abstract; Fusiformines A and B new indole alkaloids from *Melodinus fusiformis* [J]. *Zeitschrift Fur Naturforschung B*, 2016, 71(3):193-195.
- [22] TANG X P, CAO S Q, SONG Y, et al. Cytotoxic melodinus-type alkaloids from the ethanol extract of *Melodinus fusiformis* [J]. *Fitoterapia*, 2016, 115:106-110.
- [23] 刘艳萍, 乔丽霏, 陈阿红, 等. 思茅山橙枝叶的化学成分研究 [J]. *广东化工*, 2015, 42(3):26-27.
- [24] FENG T, CAI X H, LIU Y P, et al. Melodinines A-G, monoterpene indole alkaloids from *Melodinus henryi* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(1):22-26.
- [25] MA K, WANG J S, LUO J, et al. Six new alkaloids from *Melodinus henryi* [J]. *Fitoterapia*, 2015, 100:133-138.
- [26] Kitajima M, Ohara S, Kogure N. New indole alkaloids from *Melodinus henryi* [J]. *Heterocycles*, 2012, 85(8):1949-1959.
- [27] LIU Y P, YUE G G, Lee J K, et al. Melodinine V, an antitumor bisindole alkaloid with selective cytotoxicity from *Melodinus henryi* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(20):4895-4898.
- [28] ZHANG Y W, YANG R, CHENG Q, et al. Henrycinols A (Ia) and B (Ib), two novel indole alkaloids isolated from *Melodinus henryi* Craib [J]. *Helvetica Chimica Acta*, 2003, 86(2):415-419.
- [29] HUA Z, HE H P, WANG Y H, et al. A novel alkaloid from *Melodinus henryi* [J]. *Helvetica Chimica Acta*, 2010, 93(10):2030-2032.
- [30] 李朝明, 陶国达, 吴曙光, 等. 思茅山橙中的吲哚生物碱 [J]. *植物学报*, 1989, 31(10):792-797.
- [31] 李朝明, 陶国达, 周韵丽. 思茅山橙叶的一个新吲哚生物碱 [J]. *云南植物研究*, 1992, 14(1):32-66.
- [32] SHAO S, ZHANG H, YUAN C M, et al. Cytotoxic indole alkaloids from the fruits of *Melodinus cochinchinensis* [J]. *Phytochemistry*, 2015, 116(1):367-373.
- [33] FENG T, CAI X H, LI Y, et al. Melohenines A and B, two unprecedented alkaloids from *Melodinus henryi* [J]. *Org Lett*, 2009, 11(21):4834-4837.
- [34] LEI F, TIAN S M, JIE Z, et al. Melaxillines A and B, monoterpene indole alkaloids from *Melodinus axillaris* [J]. *Fitoterapia*, 2016, 115:173-176.
- [35] YAN K X, FENG X Z. Melaxillarinine, a new bisindole alkaloid from *Melodinus axillaris* [J]. *Chin Chem Lett*, 1997, 8(4):313-314.
- [36] 杨泊涛, 刘录, 张救, 等. 景东山橙根中生物碱成分研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2016, 28(6):868-873.
- [37] CHENG G G, LI D, HOU B, et al. Melokhanines A-J, bioactive monoterpene indole alkaloids with diverse skeletons from *Melodinus khasianus* [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(9):2158-2166.
- [38] ZHOU J, FENG J H, FANG L. A novel monoterpene indole alkaloid with anticancer activity from *Melodinus khasianus* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(4):893-896.
- [39] 李朝明, 杨鸿川, 吴曙光, 等. 景东山橙茎皮中吲哚生物碱 [J]. *云南植物研究*, 1996, 18(3):356-358.
- [40] 王世平, 李玲, 吴艳俊, 等. 雷打果中生物碱成分的研究 [J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(10):2356-2357.
- [41] CAI X H, LI Y, LIU Y P, et al. Alkaloids from *Melodinus yunnanensis* [J]. *Phytochemistry*, 2012, 83(11):116-124.
- [42] CAI X H, LI Y, SU J, et al. Novel indole and quinoline alkaloids from *Melodinus yunnanensis* [J]. *Nat Prod Bioprospecting*, 2011, 1(1):25-28.
- [43] 全永斌, 王文婧, 李国强, 等. 山橙枝叶化学成分研究 [J]. *中药材*, 2013, 36(3):398-401.
- [44] LIU Y P, LI Y, CAI X H, et al. Melodinines M-U, cytotoxic alkaloids from *Melodinus suaveolens* [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75(2):220-224.
- [45] LIU Y P, ZHAO Y L, FENG T, et al. Melosuavines A-H, cytotoxic bisindole alkaloid derivatives from *Melodinus suaveolens* [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76(12):2322-2329.
- [46] HUA Y J, ZHOU Y L, ZHI H H, et al. Alkaloids from *Melodinus suaveolens* [J]. *Phytochemistry*, 1991, 30(9):3168-3170.

[责任编辑 顾雪竹]