

· 综述 ·

凤尾蕨属植物中萜类成分及其生物活性研究进展

管玉格¹, 胡文忠^{2,3*}, 石玉生², 徐永平¹, 侯梦阳¹, 管馨馨², 张秀芙²

(1. 大连理工大学 生命科学与技术学院, 辽宁 大连 116024;

2. 大连民族大学 生命科学学院, 辽宁 大连 116600;

3. 生物技术与资源利用教育部重点实验室, 辽宁 大连 116600)

[摘要] 凤尾蕨(*Pteris*)属植物为传统药材,迄今为止已发现300余种该属植物,我国约有66种,有24种可入药。据《岭南采药录》记载,多数凤尾蕨属植物具有消肿、解毒、止痢等功效,民间常将该属植物用于治疗腹泻、肠炎、肺咳血、外伤出血、咽喉肿痛、痢疾、肾炎、风湿等疾病。凤尾蕨属植物化学成分多样,主要有黄酮、二萜、倍半萜、挥发油、多糖等类型的化合物。该属部分植物提取物具有抗氧化、抗菌、抗炎、抗病毒、抗肿瘤等生物活性,特别对萜类成分的体外抗肿瘤、抗菌、抗炎等作用研究较为透彻。进一步开发利用凤尾蕨属植物资源,特别是利用该属植物中具有高生物活性的萜类化合物,该文通过查阅1973年以来有关凤尾蕨属植物的研究文献,总结和阐述国内外凤尾蕨属植物中萜类成分的化学结构、生理活性以及作用机制的研究进展,并对凤尾蕨属植物的开发利用及其在预防、治疗癌症等方面的应用前景进行了展望,以期凤尾蕨属植物中萜类成分的深入研究和开发利用提供理论参考。

[关键词] 凤尾蕨属; 萜类; 生物活性; 作用机制

[中图分类号] R22;R243;R284;R282;R932 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)03-0219-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2018030219

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171114.1119.014.html>

[网络出版时间] 2017-11-14 11:19

Research Progress in Terpene Constituents and Biological Activities of *Pteris*

GUAN Yu-ge¹, HU Wen-zhong^{2,3*}, SHI Yu-sheng², XU Yong-ping¹,

HOU Meng-yang¹, GUAN Qing-xin², ZHANG Xiu-fu²

(1. School of Life Science and Biotechnology, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China;

2. College of Life Science, Dalian Minzu University, Dalian 116600, China;

3. Biotechnology and Bioresources Utilization, Ministry of Education, Dalian 116600, China)

[Abstract] *Pteris* is one of the commonly used Chinese herbal medicines, and more than 300 species of this genus have been found up to now, about 66 species in China, and 24 species can be used in medicines. According to *Records of Medicinal Harvest in Lingnan*, the majority of *Pteris* plants has the effects such as the detumescence, detoxification and stopping dysentery, and is often used for the treatment of diarrhea, enteritis, hemoptysis, trauma bleeding, sore throat, dysentery, nephritis, rheumatism and other diseases. The plants of *Pteris* are a rich in chemical constituents, including flavonoids, terpenoids, sesquiterpenoids, diterpenoids, essential oils, polysaccharides and other compounds. Some plant extracts of this genus have antioxidant, antibacterial, anti-inflammatory, antiviral, and antitumor activities, especially the study on anti-tumor,

[收稿日期] 20170802(011)

[基金项目] 国家“十三五”重点研发计划项目(2016YFD0400903);国家自然科学基金项目(31471923,31172009);国家科技支撑计划项目(2012BAD38B05)

[第一作者] 管玉格,在读博士,从事天然产物化学与功能食品研究,Tel:15942879927,E-mail:guanyuge@foxmail.com

[通信作者] *胡文忠,教授,博士,从事食品科学研究,Tel:13591162665,E-mail:hwz@dlnu.edu.cn

antibacterial and anti-inflammatory activities are more thorough. In the paper, in order to provide theoretical reference for further research on the development and utilization of *Pteris*, the structure of terpenoids isolated from *Pteris*, biological activity and mechanism of action were summarized and reviewed from the articles published from 1973, and then the prospects on development and utilization of *Pterisin* prevention and treatment of cancer were given to provide theoretical reference for further study, development and utilization of terpenoid in *Pteris* in the future.

[**Key words**] *Pteris*; terpenoid; biological activity; mechanism

凤尾蕨科约有 10 属,主要分布于世界热带和亚热带地区,中国有 2 属,分别是凤尾蕨属 *Pteris* 和栗蕨属 *Histiopteris*^[1]。凤尾蕨属植物全球共有 300 余种,有 66 种收录于《中国植物志》^[2],该属有 24 种植物可入药^[3-4]。凤尾蕨属植物中含有多种萜类化合物,1998 年,日本学者首次从齿凤尾蕨中分离鉴定出具有抗癌活性的二萜类化合物^[5],随后,这一领域成为研究热点,先后从剑叶凤尾蕨、疏羽凤尾蕨和半边旗中分离得到萜类成分,并证实这些成分对肺癌细胞、胃癌细胞等多种肿瘤细胞的增殖具有显著抑制作用^[6-7],同时,还具有抗菌、抗炎、抗病毒等药理活性^[8]。为进一步深入研究凤尾蕨属植物中的萜类结构及其药理活性,本文就该属萜类成分、生物活性研究现状及其应用前景作一综述。

1 凤尾蕨属植物中的萜类成分

1.1 凤尾蕨属植物中的倍半萜成分

1.1.1 凤尾蕨植物中的倍半萜结构 凤尾蕨属植物中的倍半萜是一类具有 14 ~ 15 个 C 的化合物,其基本结构及取代基见图 1,表 1,多数以 1H-萜-1-酮为骨架,表现为二氢萜酮及其衍生物。苯环上的 C-4 位的氢不易被取代,C-5,6,7 位上的氢易被取代,这些位置上的取代反应及取代基的氧化反应构成了倍半萜化学结构的多样性^[9]。因倍半萜骨架的特殊性,倍半萜化合物被认为是凤尾蕨属植物的特征性成分,有报道分别从凤尾蕨属植物井栏边草和凤尾草中分离得到 14 个 C 的倍半萜类物质蕨素 A 和蕨素 B^[10-11]。迄今为止,从凤尾蕨属植物中共分离得到了 48 种倍半萜类化合物,其中以图 1 为基本骨架的倍半萜有 30 种,以图 2,表 2 为基本骨架及取

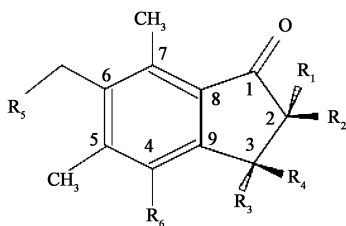


图 1 1H-萜-1-酮倍半萜的结构 (I)

Fig.1 Structure of sesquiterpenes (I)

表 1 凤尾蕨科植物中倍半萜结构 (I) 中的取代基^[5-13]

Table 1 Substituents of sesquiterpenoids in structure (I)

化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
1	CH ₂ OH	CH ₃	H	H	CH ₂ Cl	H
2	CH ₃	OH	H	H	CH ₂ OH	H
3	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₂ OH	H
4	CH ₂ OH	CH ₃	OH	H	CH ₂ OH	H
5	CH ₃	H	H	H	CH ₂ OCH ₃	H
6	CH ₃	CH ₃	OH	H	CH ₂ O-glu	H
7	CH ₃	H	H	H	CH ₂ O-glu	H
8	CH ₂ OH	CH ₃	H	H	CH ₂ O-glu	H
9	H	CH ₃	OH	H	CH ₂ O-glu	H
10	CH ₂ O-glu	CH ₃	H	H	CH ₂ Cl	H
11	H	CH ₃	OH	H	CH ₂ Cl	H
12	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₂ Cl	H
13	CH ₃	H	H	H	CH ₂ Cl	H
14	CH ₂ OH	CH ₃	H	H	CH ₂ OH	H
15	CH ₃	H	H	H	CH ₂ OH	H
16	CH ₃	CH ₃	OH	H	CH ₂ OH	H
17	H	CH ₃	OH	H	CH ₂ OH	H
18	CH ₃	H	H	H	COOH	H
19	CH ₂ OH	H	H	H	CH ₂ OH	H
20	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₂ OCH ₃	H
21	H	CH ₃	glu	H	CH ₂ OH	H
22	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₂ O-glu	H
23	H	CH ₃	OH	H	CH ₂ O-Ac	H
24	CH ₃	H	H	H	CH ₂ O-Bz	H
25	H	CH ₃	OH	H	CH ₂ O-palmityl	H
26	CH ₂ OH	CH ₃	H	H	CH ₂ O-palmityl	H
27	CH ₃	H	H	H	CH ₂ O-palmityl	H
28	H	CH ₃	OH	H	CH ₂ O-phenylacetyl	H
29	CH ₃	H	H	H	CH ₂ O-isocrotonyl	H
30	H	H	H	H	OH	O-Glc

注: glu. 葡萄糖基; Ac. 乙酰基; B₂. 苯甲酰基。

代基的倍半萜有 20 种。倍半萜结构 (I) 骨架中有 6

个部位易被取代基取代,其中, R_1 的取代基大部分是 H 和 CH_2OH , R_2 易被 H 和 CH_3 取代, R_3 和 R_4 多数被 H 和 OH 取代, R_5 的取代基比较复杂主要包括 CH_2OH , CH_2Cl , CH_2OCH_3 , CH_2O -氨基酸等。倍半萜结构(II)骨架中有 9 个部位易被取代基取代,其中, R_1 和 R_2 的取代基主要有 H, CH_3 和 CH_2OH , R_3, R_4, R_5, R_6 易被 H 和 OH 取代, R_7, R_8 多数被 H 取代, R_8 的取代基主要有 H 和 CH_2OH ^[9]。因倍半萜结构中含有多种取代基,其熔点也大不相同,倍半萜及其苷类化合物的熔点一般为 45 ~ 190 °C。

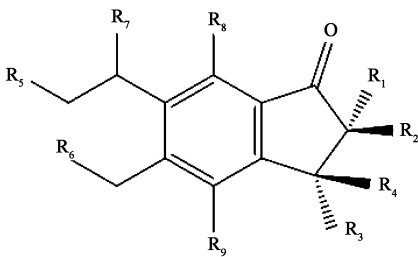


图 2 1H-萜-1-酮倍半萜的结构(II)

Fig. 2 Structure of sesquiterpenes (II)

表 2 凤尾蕨科植物中倍半萜结构(II)中的取代基^[10-17]

Table 2 Substituents of sesquiterpenoids in structure(II)

化合物	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	R_7	R_8	R_9
1	CH ₃	CH ₃	OH	H	OH	OH	H	CH ₃	H
2	CH ₃	H	H	H	OH	H	H	CH ₃	OH
3	H	CH ₃	OH	H	OH	H	H	H	H
4	H	CH ₃	H	H	OH	OH	H	H	H
5	CH ₃	CH ₃	H	H	Cl	H	H	CH ₃	H
6	CH ₃	CH ₃	OH	H	OH	H	H	CH ₂ OH	H
7	H	CH ₃	OH	H	OH	H	H	CH ₂ OH	H
8	CH ₂ OH	CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	H	H
9	H	CH ₃	OH	H	OH	OH	H	CH ₃	H
10	H	CH ₃	H	OH	OH	OH	H	CH ₂ OH	H
11	H	CH ₃	H	H	O-glu	OH	H	H	H
12	H	CH ₃	O-glu	H	OH	H	H	H	H
13	CH ₂ OH	CH ₃	OH	H	OH	CH ₂ OH	H	CH ₃	H
14	CH ₃	H	H	H	O-glu	H	H	CH ₃	OH
15	CH ₃	CH ₃	OH	H	O-glu	OH	H	CH ₃	H
16	H	CH ₃	OH	H	O-glu	H	H	CH ₂ OH	H
17	CH ₃	CH ₃	OH	H	O-glu	H	H	CH ₂ OH	H
18	H	CH ₃	OH	H	O-glu	H	H	CH ₂ OH	H
19	H	CH ₃	H	OH	O-glu	OH	H	CH ₂ OH	H
20	H	H	H	H	OH	OH	H	H	H

1.1.2 凤尾蕨属植物中倍半萜的光谱特性 多数倍半萜中含有较长的共轭体系,由于苯环中双键之间的相互影响,使倍半萜类化合物的紫外吸收光谱具有明显的特征,一般会在 217 ~ 305 nm 有较大的紫外吸收峰^[12]。由于倍半萜结构(图 1)中的 R_3 和 R_4 的取代基取代多数为 OH,倍半萜结构(图 2)的 R_3, R_4, R_5, R_6 易被 OH 取代,使这类化合物中富含 OH,表现出明显的红外光谱特征,一般 3 240 ~ 3 540 cm^{-1} 有明显的 OH 伸缩振动,此处强吸收峰表明具有羟基基团。芳香环结构在波数处于 1 573 ~ 1 429 cm^{-1} 具有吸收峰^[10]。倍半萜中的 C-3 位多数是手性碳原子,在鉴定此类化合物的结构时,一般需要借助单晶衍射以及圆二光谱、旋光光谱、旋光拉曼谱等手段确定其绝对构型。因倍半萜基本骨架的相似性,各衍生物之间 ¹³C-NMR 谱一般差别不大^[12],图 3 给出了 C-6 位被 Cl 和 OH 取代的 2 个结构相近的倍半萜 ¹³C-NMR 光谱数据。1H-萜-1-酮结构独特,比如, C-2 位上一般连有 CH_3 或 OCH_3 , C-5, 6, 7 位上的取代基多数被氧化,一般此类结构的 ¹³C-NMR 谱很少出现谱线重叠,这些现象利用辨认碳谱和解析化学结构。由于同一个 C 上 H 的磁不等价,使倍半萜的 ¹H-NMR 谱不易辨认,但是,当倍半萜中的 C 上的 CH_3 被糖基取代则表现为磁不等价,被其他基团取代时, H 则表现为磁全等核^[12],这些现象有利于确定糖基的位置。

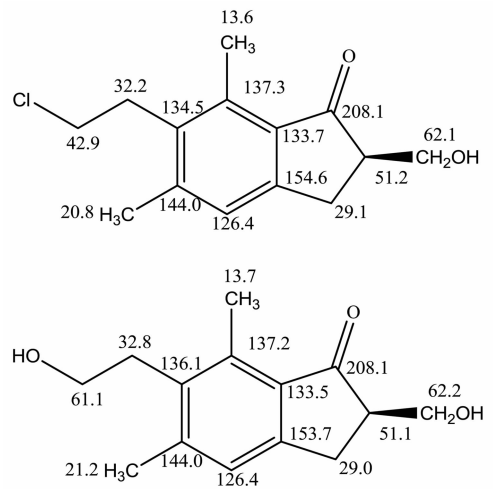


图 3 2 个结构相近的倍半萜 ¹³C-NMR 数据

Fig. 3 ¹³C-NMR data comparison of two sesquiterpenes with similar structures

1.2 凤尾蕨属植物中的二萜成分

1.2.1 凤尾蕨植物中二萜的结构 凤尾蕨属植物中二萜化合物的主要化学结构如图 4 所示,多数以

对映贝壳杉烷、对映贝壳杉烯为基本骨架,二萜及其苷的取代基种类较多,主要包括 OH, CH₃, CH₂, 葡萄糖基及氨基酸等,其中, C-2, 6, 7, 9, 11, 15 等位易被羟基 OH 取代, 二萜苷的 C-2 或 C-4 位易发生糖基

化, 这些 C 位上的取代反应及取代基进一步被氧化构成了二萜类化合物构型的多样性, 表 3 给出了二萜结构(I)中的主要取代基种类。其他取代基见表 4。

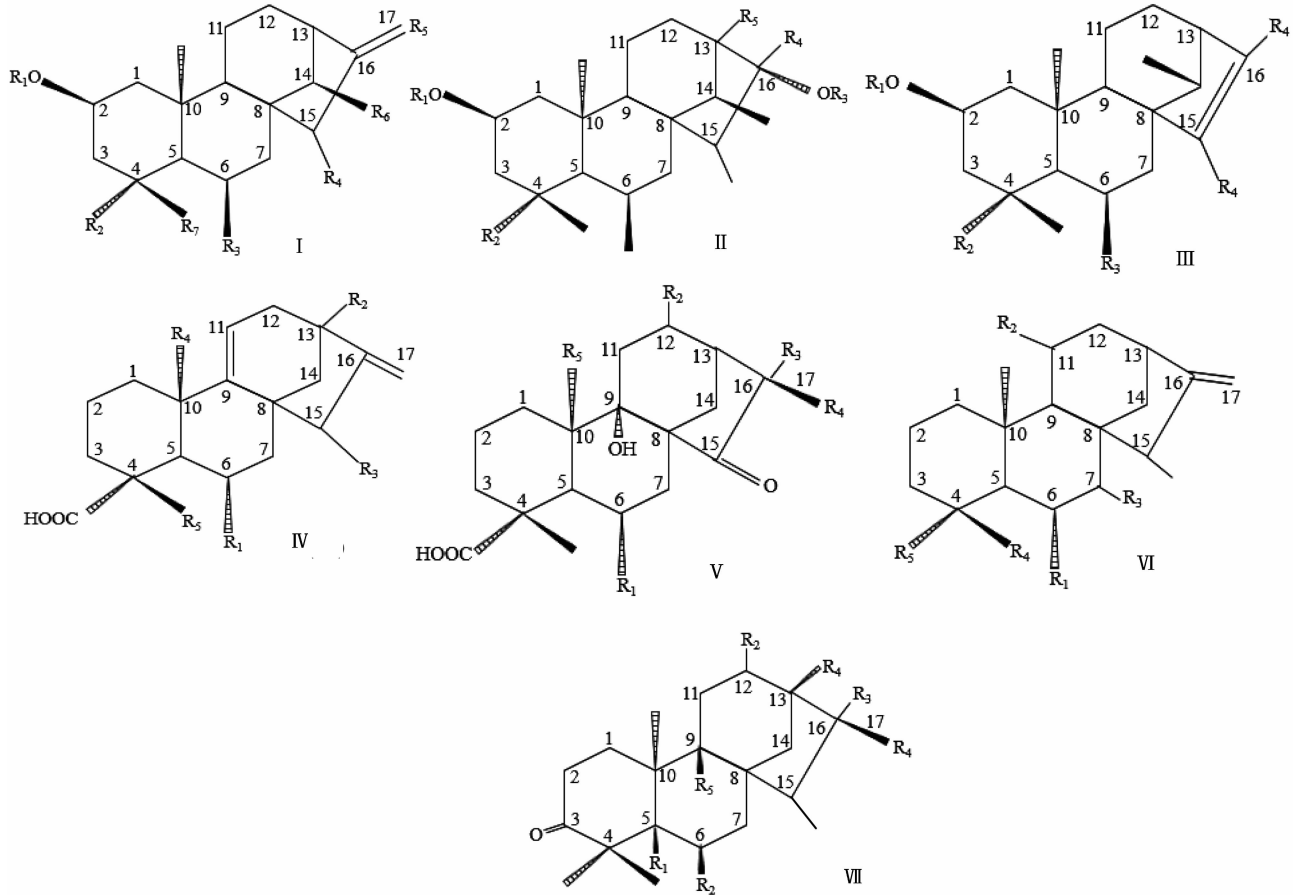


图 4 凤尾蕨属中二萜的化学结构式^[15-22]

Fig. 4 Structure of diterpenoid isolated from *Pteris*

1.2.2 凤尾蕨属植物中的主要二萜化合物 据研究^[21]报道因凤尾蕨中的二萜含有 α, β -亚甲基环戊酮基团使二萜化合物表现出较高的抗癌活性。自 1990 至今, 从凤尾蕨属植物中共分离得到 44 种二萜化合物^[15-25]。最近几年, 研究者从凤尾草^[16]、蜈蚣草^[24]、狭叶凤尾蕨^[18]、剑叶凤尾蕨^[21] 分离得到二萜类化合物 4F [11 β -羟基-15-氧-16-烷-19-酸], 5F [11 β -羟基-15-氧-对映贝壳杉-16-烯-19-酸], 6F [7 β -9-二羟基-15-氧-16-亚甲基-对映贝壳杉烷-19, 6 β -内酯] 和 A [7 β -9 β -二羟基-15-氧-16-亚甲基-对映贝壳杉烷-19, 6 β -内酯], 凤尾蕨属植物中的二萜主要以这 4 种形式存在。随着对凤尾蕨属植物研究的深入, 不断发现新的二萜骨架, 说明该属植物的二萜化合物种类繁多, 对此方面的研究有待进一步深入。

1.3 凤尾蕨中三萜成分 三萜类化合物主要是以

烃及醇、醛、酮、酸等衍对生物存在于植物中, 少数三萜(如角鲨烯、羊毛甾醇)存在于动物中, 多数含有 30 个 C, 少数含有 27 个 C, 多数三萜可看作是由数个异戊二烯联结而成。有报道从凤尾蕨属植物中首次分离得到两种环阿尔廷烷型三萜(3 β , 25-二羟基-环阿尔廷-23-烯, 3 β , 24-二羟基-环阿尔廷-25-烯), 此研究为寻找凤尾蕨属中结构新颖又具活性的三萜类先导化合物提供了依据^[26]。见图 5。

2 凤尾蕨属植物中萜类成分的生理活性及作用机制

据文献记载凤尾蕨属中有生物活性植物种类见表 5^[14, 9-11]。

2.1 抗菌活性及其作用机制 CHEN 等^[25] 从剑叶凤尾蕨中分离得到的倍半萜对结核分枝杆菌具有抑制作用, 表现出抗结核活性。凤尾蕨属不同植物种

表 3 凤尾蕨科植物中二萜结构 (I) 中的取代基^[12-22]

Table 3 Substituents of diterpenoid structure (I)

化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
1	β -D-glc	CH ₂ OH	H	α -OH	CH ₂	H	H
2	β -D-茯苓二糖基	CH ₃	OH	α -OH	CH ₂	H	H
3	H	CH ₃	OH	α -OH	CH ₂	H	H
4	β -D-glc	CH ₃	OH	α -OH	CH ₂	H	H
5	H	CH ₃	H	H	α -OH, β -CH ₃	H	H
6	β -D-茯苓二糖基	CH ₃	OH	H	α -OH, β -CH ₃	H	H
7	β -D-glc	CH ₃	OH	H	α -OH, β -CH ₃	H	H
8	H	CH ₃	H	α -OH	α -OH, β -CH ₃	H	H
9	β -D-glc	CH ₃	H	α -OH	α -OH, β -CH ₃	H	H
10	H	CH ₃	H	α -OH	β -CH ₂ OH	OH	H
11	H	CH ₃	H	α -OH	CH ₂	H	H
12	β -D-glc	CH ₃	H	α -OH	CH ₂	H	H
13	β -OH	CH ₃	H	H	α -OH, β -CH ₃	H	H
14	β -D-glc	CH ₃	H	H	α -OH, β -CH ₃	H	H
15	H	CH ₃	OH	H	α -OH, β -CH ₃	H	H
16	β -D-glc	CH ₃	OH	α -OH	CH ₂	H	H
17	OH	CH ₃	H	β -OH	CH ₂	H	H
18	H	H	OH	H	H	H	H
19	H	H	OH	OH	H	H	H
20	H	H	H	OH	H	H	H
21	Glu	H	H	OH	H	H	H
22	H	OH	H	OH	H	H	H
23	β -D-glc	CH ₂ OH	H	OH	H	H	CH ₃

表 4 凤尾蕨科植物中二萜结构 (II (VII) 中的取代基^[17-22]

Table 4 Substituents of diterpenoid structure (II -VII)

化合物	骨架	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
24	II	H	H	H	H	H
25		H	H	H	H	OH
26		H	H	H	CH ₂ OH	H
27		β -D-glc	CH ₃	β -D-glc	CH ₃	H
28		β -D-glc	CH ₃	H	CH ₂ OH	H
29	III	H	H	H	H	H
30	IV	OH	OH	H	H	H
31		OH	H	H	H	H
32		H	OH	H	H	H
33	V	OH	H	H	H	H
34		H	OH	H	H	H
35		H	H	H	H	H
36		H	H	OH	CH ₂ OH	H
37	VI	H	H	H	H	COOH
38		OH	H	H	H	COOH
39		H	OH	H	H	COOH
40		H	OH	H	H	COOH
41		H	H	H	OH	COO-glc
42		H	H	H	OH	COO-glc
43		H	OH	H	H	COO-glc
44	VII	H	H	H	H	H

的提取物已被证实对金黄色葡萄球菌、痢疾杆菌、青霉菌、白念珠菌等 20 余种常见食物中毒菌和污染菌具有不同程度的抑制作用,最低抑制浓度为 29.48 ~ 62.50 g·L⁻¹^[26-30],这些研究表明凤尾蕨属植物具有作为天然抑菌剂的潜力。中草药主要是通过增强动物体自身免疫功能、破坏细菌结构及阻断细菌的代谢 3 种途径来实现抑菌作用。钱晶晶^[31] 研究表明,凤尾草提取物可使大肠埃希菌的细胞壁和细胞膜受损,影响胞内外电解质的平衡,使胞内电解质外渗,导致大肠埃希菌的消亡。细菌的消亡受消化液、酶、激素等多方面的影响,关于凤尾蕨属萜类成分的抑菌机制有待进一步深入研究。

2.2 抗肿瘤活性及其作用机制 凤尾蕨属植物中二萜成分已被证实对白血病细胞、乳腺癌细胞、肺癌细胞、肝癌细胞、胃癌细胞、结肠癌细胞和鼻咽癌细胞等多种肿瘤细胞具有抑制作用^[32-37]。不同化

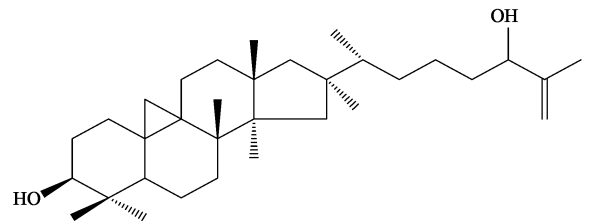


图 5 凤尾蕨属中阿尔廷烷型三萜的化学结构式

Fig. 5 Structure of cycloartane triterpene alkyl isolated from *Pteris*

学结构的二萜活性大不相同,即使结构相似的二萜,其生物活性也不尽相同,如 5F(11 α -羟基-15-氧-16-烯-ent-贝壳杉烷-19 酸)仅比 4F 多 1 个双键,使 4F 无抗肿瘤活性而 5F 表现出较强的抗肿瘤活性^[38-39]。贝壳杉烷二萜体外抗肿瘤作用主要与 p53, p21, B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bax) 和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (Caspase) 等有关^[40-44]。当 DNA 损伤或癌基因表达出现异常时, p53 被激活对基因进行修复,当基因受损严重时, p53 会诱导细胞凋亡。p53 诱导细胞凋亡主要通过 2 个途径,一是可通过转录激活下游基因 p21 调控

表 5 凤尾蕨属主要药用植物

Table 5 Medical plant of *Pteris*

拉丁名	中文名	治疗功效
<i>Pteris antiniopteroides</i>	猪凤尾蕨	痰咳、痢疾、胃炎和腹痛等
<i>P. biaurita</i>	狭眼凤尾蕨	痢疾、肠炎和外伤出血等
<i>P. henryichrist</i>	狭叶凤尾蕨	烫火伤、刀伤、犬咬伤、白带、淋浊及尿路感染等
<i>P. cretica</i>	大叶井口边草	肠炎痢疾、急性胆囊炎、扁桃体炎、乳腺炎、风湿疼痛和外伤感染等
<i>P. dactylina</i>	指状凤尾蕨	痢疾、肠炎和狂犬咬伤等
<i>P. laeta</i>	粗糙凤尾蕨	痢疾、肠炎、肝炎、胆囊炎、泌尿感染、肾炎水肿和风湿等
<i>P. diaper</i>	刺齿凤尾蕨	肠炎、痢疾、风湿、疮毒和蛇咬伤等
<i>P. longifolia</i>	长叶凤尾蕨	痢疾和尿路感染等
<i>P. ensiformis</i>	剑叶凤尾蕨	痢疾、肝炎、外伤发热、喉炎、尿路感染、血崩、疮毒及外伤出血等
<i>P. nervosa</i>	凤尾蕨	扁桃腺炎、菌痢、咳嗽吐血、烫、伤、火伤、刀伤及犬、蛇咬伤及疥癣等
<i>P. deltodom</i>	岩凤尾蕨	腹泻、痢疾、久咳不止、淋证和疟疾等
<i>P. dissitifolia</i>	疏羽半边旗	痢疾及外伤出血等
<i>P. semipinnata</i>	半边旗	肠炎痢疾、黄疸型肝炎、目赤红肿、跌打中风；外用治疗外伤出血、毒蛇咬伤、疮疡肿毒及湿疹等
<i>P. wallichiana</i>	三叉凤尾蕨	痢疾、惊风及外伤出血等
<i>Pteris fauriei</i>	金钗凤尾蕨	外伤出血及烫火伤等
<i>P. insignis</i>	全缘凤尾蕨	黄疸、痢疾、跌打损伤、风湿、咽喉肿痛、血尿及出血症等
<i>P. plumbea</i>	栗柄凤尾蕨	痢疾、刀伤出血及跌打损伤等
<i>P. multifida</i>	凤尾草	菌痢、胃肠炎、黄疸型肝炎、肺咳血、尿血、咽喉肿痛、痢疮疮毒、毒蛇咬伤、并解农药及野菇中毒等
<i>P. vittata</i>	蜈蚣草	流感、痢疾、风湿疼痛、跌打损伤、虫蛇咬伤、疥疮及外出血等

细胞周期,二是可激活细胞凋亡促进基因 Bax^[45]。LIU 等^[46]研究凤尾蕨属植物半边旗中 5F 的抗肿瘤作用机制与上述的第二个途径一致,p53 激活甲状腺癌细胞中 Bax 的表达,促使线粒体中细胞色素 C 释放到细胞质导致下游的 caspase 级联效应致使细胞凋亡。利用 5F 处理 CNE-2Z 鼻咽癌细胞,结果发现,5F 可阻滞 G₂ 期 CNE-2Z 细胞的生长,抑制核转录因子(NF)- κ B 因子表达^[47]。这一研究结果与 LI 等^[48]报道 5F 抑制人体肺癌 A549 细胞生长的机制一致,5F 抑制 NF- κ B 因子的活性,随后,其影响 NF- κ B 的下游分子与抗凋亡 Bcl-2 蛋白的表达,促使凋亡基因 Bax 和 Bcl-2 家族成员(Bak)的增加,导致肺癌 A549 细胞线粒体通路凋亡。LI 等^[49]研究显示,5F 可有效对抗体外和体外的多种恶性肿瘤且副作用小。小鼠体内 5F 抗肿瘤实验显示,小鼠虽然患有轻度脱毛现象,但 5F 不损害肝、肾功能,小鼠整体还是健康状态^[50]。6F(7 β ,9-二羟基-15-氧-16-亚甲基-对映贝壳杉烷-19,6 β -内酯)结构中的羟基与羰基之间可形成稳定结构,使 6F 具有较高的生物活性,因

此,6F 表现出的抗肿瘤活性明显高于 5F。研究发现,6F 能明显下调 HL-60 细胞癌基因 C-myc, Bcl-2 的表达水平,抑制增殖细胞核抗原(PCNA)的生成,从而降低细胞群体增殖活性抑制 HL-60 细胞的生长^[51]。6F 诱导癌细胞凋亡途径中,癌基因 C-myc, Bcl-2 蛋白、基因产物 Bax 和核蛋白 PCNA 的表达是关键。癌基因 C-myc 的表达异常及与抑癌基因产物 Rb 蛋白结合可促进细胞凋亡^[52], Bcl-2 蛋白是一种磷蛋白,可以抑制细胞凋亡但不影响细胞的繁殖^[53], PCNA 是 DNA 复制过程中必须得辅助蛋白因子,能直接反应细胞增殖活性^[54]。这可能是 6F 诱导 HL-60 细胞凋亡的机制之一,但是 6F 是如何调控 C-myc, Bcl-2, Bax 基因的表达水平需要进一步的研究。

2.3 抗病毒活性及其作用机制 由于许多贝壳杉烷化合物结构中含有不饱和酮基,使其表现出较强的细胞增殖抑制^[55]。然而,对于无不饱和酮基的贝壳杉烷类化合物,对细胞可能是低毒或无毒性,从狭叶凤尾蕨中分离得到一种不含不饱和酮基的二萜

Henrin A,证实这种化合物对人体细胞系无细胞毒性,同时对人体细胞系表现出抗 HIV 活性,具有抗 HIV 活性的半数抑制浓度(IC_{50})是 $9.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,选择性指数为 12^[56]。迄今为止,已有 40 多种不同类型的贝壳杉烷类化合物已凤尾蕨属植物中发现,这些化合物可以通过修饰将不饱和酮组去除,从而开发出抗病毒药物^[15]。

2.4 抗炎活性及其作用机制 WANG 等^[57]报道凤尾草提取物具有清除自由基的活性,WEI 等^[58]指出剑叶凤尾蕨提取物可通过抑制人体细胞中低密度脂蛋白氧化与活性氧产生,从而防止动脉粥样硬化。报道利用动物急性炎症模型,验证了凤尾草中二萜成分 5F 可有效减少腹膜炎小鼠血清 NO,肿瘤坏死因子(TNF)- α ,白细胞介素(IL)-6,IL-10 和 MCP-1 含量^[59]。在抗炎实验中,酵母多糖诱导的小鼠腹膜炎是一个经典的动物急性炎症模型,发作快、攻击 30 min 后即可检出炎症反应^[60]。NO 是炎症反应的效应因子,炎症发生过程中单核巨噬细胞会产生 TNF- α 和 IL-1,进而刺激生成 IL-6,激活并聚集白细胞,IL-6 等促炎因子可显著增强 MCP-1 表达,从而使机体表现出炎症反应^[61]。这一研究结果为进一步探讨 5F 的抗炎作用机制及新药开发提供了依据。

2.5 其他作用 凤尾草在临床上可用于治疗烫伤、急性乳腺炎^[62-63],蜈蚣草提取物对重金属离子如铅、砷有较强的转运能力,可有效修复污染的土壤,同时又具有解毒功能^[64-66]。刘文等^[67]研究发现,半边旗中二萜类化合物 5F 浓度处于 $8 \times 10^{-5} \sim 50 \times 10^{-5} \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时对血小板聚集具有显著的抑制作用。

3 结语

近年来,天然产物活性成分在新药研发、仿生合成等医药领域成为研究热点,在大健康产业发展的今天得到了快速发展。目前,癌症治疗存在的主要问题是药物对人体正常组织和细胞具有毒性,为此,研究者致力于寻找天然活性成分即可抑制、延缓或逆转癌变过程,同时在肿瘤细胞凋亡时不造成正常细胞的溶解。而凤尾蕨属植物中的活性成分可能成为候选之一,现已分离得到了 50 种倍半萜类化合物,44 种二萜化合物,其中多数二萜化合物具有抗肿瘤作用。未来,期待从凤尾蕨属植物中寻找出对人体细胞无毒性的活性萜类成分,成为新一代抗癌的“化学武器”。另外,凤尾蕨属植物中的萜类化合物还具有抗氧化、抗菌、抗炎等生物活性,根据这一特性,可将该属植物的开发利用与食品行业相结合,研发新型广谱抗菌且安全的食品防腐剂。凤尾蕨属

植物是一类物种丰富的自然资源,除了常见的半边旗、凤尾草之外,该属尚有许多其他植物未得到开发利用,依据“同属植物具有相近的化学成分”的观点,在这些植物中可能同样存在着丰富的具有各种不同生物活性的萜类化合物,而在此领域的研究,还有待进一步的深入。有理由相信,随着生物活性筛选发现技术及高通量筛选技术的发展,并随着现代分离提纯手段的不断提升和现代结构表征技术的不断进步,将会有越来越多各具特色的生物活性物质被从凤尾蕨属植物中分离和鉴别,而这些对于人类的健康及医药工业的发展将具有重要的意义。

[参考文献]

- [1] 杨东梅,邢福武. 凤尾蕨属植物在中国的分布新资料[J]. 中国野生植物资源,2010,29(6):29-32.
- [2] 中国科学院《中国植物志》编辑委员会. 中国植物志. 第 3 卷[M]. 北京:科学出版社,1990:10.
- [3] 中国药材公司. 中国中药资源志要[M]. 北京:科学出版社,1994:90.
- [4] 江苏新医学院. 中药大词典[M]. 上海:上海科学技术出版社,1973:782.
- [5] Murakami T, Tanaka N. Occurrence, Structure and Taxonomic Implications of Fern Constituents [M]. New York: Wien Springer-Verlag,1988: 285.
- [6] 龚先玲,苟占平,梁念慈,等. 凤尾蕨属 6 种植物不同部位体外抗肿瘤作用研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2011,13(1):67-69.
- [7] HONG L, JUN H, LI X Z, et al. Bioactive constituents from *Pteris multifida* [J]. Planta Med, 1999, 65 (6): 586-587.
- [8] 龚先玲,陈志红,梁念慈,等. 凤尾蕨属植物化学成分及药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2007, 32 (14):1383-1387.
- [9] Liva H, Katsuyoshi M, Hideaki O. Chemical constituents of *Pteriscretica* Linn (Pteridaceae) [J]. Biochem Syst Ecol, 2009, 37(2): 133-137.
- [10] LIU J Q, SHU J C, ZHANG R, et al. Two new pterisin dimers from *Pteris multifida* Poir [J]. Fitoterapia, 2011, 82(8): 1181-1184.
- [11] OUYANG D W, NI X, XU H Y, et al. Pterosins from *Pteris multifida* [J]. Planta Med, 2010, 76 (16): 1896-1900.
- [12] 秦波,朱大元. 凤尾蕨科植物中倍半萜类成分的研究进展[J]. 化学研究,2004,15(2): 72-76.
- [13] WANG R T, WAN Z, GAO F, et al. Chemical constituents of *Pteris wallichiana* J. Agardh (Pteridaceae) [J]. Bio Sys Ecolo, 2017, 71: 225-229.

- [14] FU J K, XU H J, Tatsumi H, et al. Design and synthesis of antitumor compounds based on the cytotoxic diterpenoids from the genus *Rabdosia* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1991, 39(3): 685-689.
- [15] Harinantenaina L, Matsunami K, Otsuka H. Chemical constituents of *Pteriscretica* Linn. (Pteridaceae) [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2009, 37(2): 133-137.
- [16] NI G, FU N G, ZHANG D, et al. An unusual dihydrobenzofuroisocoumarin and ent-kauranediterpenoids from *Pteris multifida* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2015, 17(5): 423-429.
- [17] WANG Y S, LI F Y, HUANG R, et al. Chemical constituents of *Pteris multifida* [J]. *Chem Nat Compd*, 2013, 49(4): 629-631.
- [18] LI W F, WANG J, ZHANG J J, et al. Henrin A: A new anti-HIV Ent-kaurane diterpene from *Pteris henryi* [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(11): 27978-27987.
- [19] WANG F, LI Y J, REN F C, et al. Pterisolic acids A-F, new ent-kaurane diterpenoids from the fern *Pteris semipinnata* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2011, 59(4): 484-487.
- [20] BAI R, ZHOU Y, DENG S, et al. Two new ent-kauranediterpenoids from *Pteris semipinnata* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2013, 15(10): 1107-1110.
- [21] ZHANG X, CUI L, Tanaka N, et al. The active constituents and antitumor action of *Pteris semipinnata* L. [J]. *Chin Pharm J*, 1997, 32(1): 37-38.
- [22] SHI Y S, YAN Z Y, HU W Z, et al. Cytotoxic diterpenoids from *Pteris ensiformis* [J]. *J Asian Nat Pro Res*, 2017, 17(2): 188-193.
- [23] JUNG W K, JI Y S, Won K O, et al. Anti-neuroinflammatory ent-kaurane diterpenoids from *Pteris multifida* roots [J]. *Molecules*, 2017, 22(1): 27-29.
- [24] WU F Y, DENG D, WU S C, et al. Arsenic tolerance, uptake, and accumulation by nonmetallicolous and metallicolous populations of *Pteris vittata* L. [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2015, 22(12): 8911-8918.
- [25] CHEN J J, WANG T C, YANG C K, et al. New pterisin sesquiterpenes and antitubercular constituents from *Pteris ensiformis* [J]. *Chem Biodivers*, 2013, 10(10): 1903-1908.
- [26] 李宛霏, 邹娟, 张敬杰, 等. 岩凤尾蕨化学成分的研究 [J]. *中草药*, 2016, 47(8): 1278-1281.
- [27] 许柑叶, 郑怡, 陈晓清. 8种蕨类植物多糖提取物抑菌效果的研究 [J]. *福建师范大学学报: 自然科学版*, 2005, 21(2): 99-102.
- [28] 马廉兰, 张文平, 曾祥凤, 等. 116种中草药对白念珠菌的抑菌实验 [J]. *赣南医学院学报*, 1998, 18(3): 189-192.
- [29] 刘湘红, 刘远超, 韩晓萍, 等. 凤尾草不同溶媒提取功能成分的抗菌效果比较 [J]. *中兽医学杂志*, 2013(3): 9-11.
- [30] 蔡建秀, 吴文杰, 葛清秀. 20种药用蕨类植物提取液抑菌试验研究 [J]. *亚热带植物科学*, 2004, 33(1): 22-25.
- [31] 钱晶晶. 凤尾草抑菌活性成分提取及其抑菌作用的初步研究 [D]. 南昌: 江西农业大学, 2015.
- [32] Fen Y, Armando E G, Ronald E L, et al. Apigenin inhibits growth and induces G₂/M arrest by modulating cyclin-CDK regulators and ERK MAP kinase activation in breast carcinoma cells [J]. *Anticancer Res*, 2001, 21(1A): 413-420.
- [33] WANG L K, LIN S Y, Shiau J K. Induction of apoptosis by apigenin and related flavonoids through cytochrome crelease and activation of caspase-9 and caspase-3 in leukaemia HL-60 cells [J]. *Eur J Cancer*, 1999, 35(10): 1517-1525.
- [34] WANG W, Heideman L, Chung C S, et al. Cell-cycle arrest at G₂/M and growth inhibition by apigenin in human colon carcinoma cell lines [J]. *Mol Carcinog*, 2000, 28(2): 102.
- [35] 张艳, 石玉生, 胡文忠, 等. 剑叶凤尾蕨化学成分及其细胞毒性活性研究 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(24): 4610-4615.
- [36] Raffaella R, Marzia B, Gariboldi L P, et al. Role of the p53/p21 system in the response of human colon carcinoma cells to doxorubicin [J]. *BMC Cancer*, 2004, 4(92): 1-10.
- [37] 李明勇, 李蓉, 吴科锋, 等. 半边旗提取物 5F 对人鼻咽癌 CNE-2Z 细胞生长的抑制作用 [J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(2): 261-263.
- [38] 邓亦峰, 梁念慈, 梁统. HPLC-APCI-MS 分析半边旗中二萜类化合物 [J]. *药学学报*, 2002, 37(6): 444-446.
- [39] 李金华, 梁念慈, 莫丽儿, 等. 半边旗 5 种成分体外细胞毒活性比较及构效关系分析 [J]. *药学学报*, 1998, 33(9): 641-644.
- [40] 何太平, 覃燕梅, 莫丽儿, 等. 半边旗二萜类化合物 5F 对高转移卵巢癌 HO-8910PM 细胞中癌相关基因表达的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2008, 24(1): 117-122.
- [41] 李立, 刘义, 吕应年, 等. 半边旗提取物 5F 对 HepG2 细胞凋亡的影响及其机制 [J]. *中药材*, 2010, 33(1): 77-80.
- [42] 李立, 吕应年, 刘义, 等. 半边旗提取物 5F 诱导

- HepG2 细胞凋亡与 p53 活化及血管内皮生长因子抑制有关[J]. 中草药, 2010, 41(2): 241-245.
- [43] 高小胜, 吕应年, 吴科锋, 等. 半边旗提取物 5F 诱发结肠癌细胞生长抑制及细胞凋亡[J]. 药学研究, 2016, 35(4): 193-196.
- [44] 王京滨, 梁念慈, 莫丽儿. 半边旗中二萜类化合物 5F 对 K562 细胞 MAPK 活性、表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2002, 18(3): 294-297.
- [45] Manna S K, Bose J S, Gangan V, et al. Novel derivative of benzofuran induces cell death mostly by G₂/M cell cycle arrest through p53-dependent pathway but partially by inhibition of NF- κ B [J]. J Biol Chem, 2010, 285(29): 22318-22327.
- [46] LIU Z M, CHEN G G, Vlantis A C, et al. Cell death induced by ent-11 α -hydroxy-15-oxo-kaur-16-en-19-oic-acid in anaplastic thyroid carcinoma cells is via a mitochondrial-mediated pathway [J]. Apoptosis, 2005, 10(6): 1345-1356.
- [47] WU K F, LIU Y, LU Y N, et al. Ent-11 α -hydroxy-15-oxo-kaur-16-en-19-oic-acid induces apoptosis and cell cycle arrest in CNE-2Z nasopharyngeal carcinoma cells [J]. Oncol Rep, 2013, 29(6): 2101-2108.
- [48] LI L, CHEN G, LU Y N, et al. Ent-11 α -hydroxy-15-oxo-kaur-16-en-19-oic-acid inhibits growth of human lung cancer A549 cells by arresting cell cycle and triggering apoptosis [J]. Chin J Cancer Res, 2012, 24(2): 109-113.
- [49] LI M Y, LIANG N C, CHEN G G. Ent-11 α -hydroxy-15-oxo-kaur-16-en-19-oic-acid induces apoptosis of human malignant cancer cells [J]. Curr Drug Targets, 2012, 13(14): 1730-1737.
- [50] CHEN G G, Leung J, LIANG N C, et al. Ent-11 α -hydroxy-15-oxo-kaur-16-en-19-oic-acid inhibits hepatocellular carcinoma *in vitro* and *in vivo* via stabilizing I κ B α [J]. Invest New Drug, 2012, 30(6): 2210-2218.
- [51] 何承伟, 梁念慈, 莫丽儿, 等. 半边旗抗肿瘤有效成分 6F 对 HL-60 细胞 c-Myc、Bcl-2 及 PCNA 表达的抑制作用 [J]. 广东医学院学报, 2002, 20(3): 165-166.
- [52] Dang C V, Resar L M, Emison E, et al. Function of the C-myc oncogenic transcription factor [J]. Exp Cell Res, 1999, 253(1): 63-67.
- [53] Park J R, Hockenbery D M. Bcl-2, a novel regulator of apoptosis [J]. J Cell Biochem, 1996, 60(1): 12-17.
- [54] Grzanka A, Skok Z, Janiak A, et al. The expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in leukemia cell lines HL-60 and K-562 at the light and electron microscope level [J]. Neoplasma, 2000, 47(5): 288-293.
- [55] Rosselli S, Bruno M, Maggio A, et al. Cytotoxic activity of some natural and synthetic ent-kauranes [J]. J Nat Prod, 2007, 70(3): 347-352.
- [56] 周雅萍, 王明艳. 中医药抗病毒感染的研究进展 [J]. 中医学报, 2012, 27(10): 1300-1302.
- [57] WANG T C, Ti M C, YANG C C, et al. Free radical-scavenging activity of aqueous extract of *Pteris multifida* Poiret [J]. Fitoterapia, 2007, 78(3): 248-249.
- [58] WEI H A, LIAN T W, TU Y C, et al. Inhibition of low-density lipoprotein oxidation and oxidative burst in polymorpho nuclear neutrophils by caffeic acid and hispidin derivatives isolated from sword brake fern (*Pteris ensiformis* Burm.) [J]. J Agric Food Chem, 2007, 55(26): 10579-10584.
- [59] 叶华, 龚先玲, 李立, 等. 半边旗有效成分 5F 对腹膜炎小鼠血清 NO 和细胞因子的影响 [J]. 药学研究, 2014, 33(12): 683-687.
- [60] Kolaczowska E, Shahzidi S, Seljelid R, et al. Early vascular permeability in murine experimental peritonitis is co-mediated by resident peritoneal macrophages and mast cells: crucial involvement of macrophage-derived cysteinyl-leukotrienes [J]. Inflammation, 2002, 26(2): 61-71.
- [61] Maksic D, Vasilijie S, Colic M, et al. Systemic and intraperitoneal proinflammatory cytokine profiles in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis [J]. Adv Perit Dial, 2009, 25: 50-55.
- [62] 蒋道德. 凤尾草治疗烧伤 40 例 [J]. 云南中医学院学报, 1993, 16(1): 31.
- [63] 秦江洪. 凤尾草根外治急性乳腺炎 80 例 [J]. 中国中医急症, 2004, 13(1): 10.
- [64] DAI W T, YANG X X, CHEN H, et al. Phytotoxicities of inorganic arsenic and dimethylarsinic acid to *Arabidopsis thaliana* and *Pteris vittata* [J]. Bull Environ Contam Toxicol, 2013, 91(6): 652-655.
- [65] Cantamessa S, Dagostino G, Berta G. Hydathode structure and localization in *Pteris vittata* fronds and evidence for their involvement in arsenic leaching [J]. Plant Biosyst, 2016, 150(6): 1208-1216.
- [66] WANG T C, LIN C C, Lee H I, et al. Anti-hyperlipidemic activity of spider brake (*Pteris multifida*) with rats fed a high cholesterol diet [J]. Pharmaceutical Biology, 2010, 48(2): 221-226.
- [67] 刘文, 覃燕梅, 梁念慈. 半边旗中二萜类化合物 5F 对凝血酶诱导兔血小板聚集的影响 [J]. 广东医学院学报, 2000, 18(1): 9-10.

[责任编辑 顾雪竹]