

· 综述 ·

## 多甲氧基黄酮类化合物研究进展

宋家玲<sup>1</sup>, 杨永建<sup>1</sup>, 李强<sup>2</sup>, 戚欢阳<sup>3\*</sup>

(1. 兰州大学药学院生药学研究所, 兰州 730000;

2. 兰州大学第一医院心脏中心, 兰州 730000;

3. 中科院兰州化学物理研究所 中科院西北特色植物资源化学重点实验室, 兰州 730000)

**[摘要]** 对 1993-2012 年 CNKI 数据库以题名或关键词为“多甲氧基黄酮”, 以及 Science Direct 数据库、Wiley Online Library 数据库和 ACS 数据库系统以题名或关键词为 Polymethoxylated Flavones (PMFs) 进行检索, 整理近 20 年来对多甲氧基黄酮类化合物 (PMFs) 的研究成果。目前为止, 国内外报道的 PMFs 近 80 种, 其广泛分布于芸香科、茜草科等科属植物中。目前尚缺乏对 PMFs 的系统总结, 作者对近 20 年国内外报道的 PMFs 的结构特征、在植物中的分布、制备方法以及药理作用等方面的研究资料进行了归纳, 以期对开发含 PMFs 的植物资源提供参考。

**[关键词]** 多甲氧基黄酮; 结构特点; 制备; 药理活性

**[中图分类号]** R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)17-0308-06

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120704.1737.015.html>

**[网络出版时间]** 2012-07-04 17:37

## Advances on Research of Polymethoxylated Flavones

SONG Jia-ling<sup>1</sup>, YANG Yong-jian<sup>1</sup>, LI Qiang<sup>2</sup>, QI Huan-yang<sup>3\*</sup>

(1. School of Pharmacy, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;

2. Department of Cardiology, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;

3. Key laboratory of Chemistry of Northwestern Plant Resources, Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China)

**[Abstract]** Index the literatures in CNKI, ACS, ScienceDirect, and Wiley Online Library databases from 1993 to 2012 choosing titles or keywords as ‘Polymethoxylated Flavones (PMFs)’. Up to now, PMFs reported home and abroad has almost 80, and they were found widely distributed in the plants, such as Rutaceae and Rubiaceae. However, there is little systemic summary on them. This paper sums up the structural features, distribution, preparation methods and pharmacological effects of PMFs, and provides useful references for the further research for the development of plant resources of PMFs.

**[Key words]** polymethoxylated flavones (PMFs); structural feature; distribution; preparation method; pharmacological effect

多甲氧基黄酮 (PMFs) 是苯基色原酮结构上的 3,4,5,6,7,8,2',3',4',5',6' 等位置处连有 4 个或 4 个以上甲氧基的

黄酮类化合物<sup>[1]</sup>。现代药理研究证实, PMFs 具有抗病原微生物、抗诱变、抗血小板聚集、抗癌、抗炎、保护胃黏膜、神经

**[收稿日期]** 20120319(009)

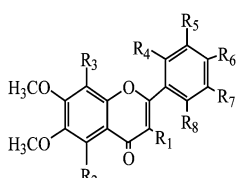
**[基金项目]** 甘肃省自然科学基金项目(1010RJZA123); 兰州大学“中央高校基本科研业务费”自由探索项目-面上项目(lzujbky-2011-102); 中科院“西部之光”人才培养计划项目

**[第一作者]** 宋家玲, Tel:0931-4968121, E-mail: jialingsong@126.com

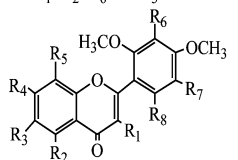
**[通讯作者]** \* 戚欢阳, Tel:0931-4968121, E-mail: huanyang7@163.com

保护、预防心脑血管疾病等方面的药理活性<sup>[2-3]</sup>。由于 PMFs 甲基化程度高,相对于多羟基黄酮类化合物和黄酮苷类化合物其脂溶性较好,口服生物利用度高<sup>[4-5]</sup>。本文介绍近几年有关多甲氧基黄酮类化合物的结构特征、在植物中的分布、提取制备方法及药理活性。

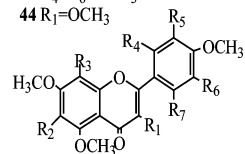
## 1 PMFs 的结构特征及其在植物中的分布情况



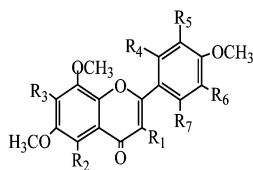
- 1 R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>5</sub>=R<sub>6</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 2 R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>6</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 3 R<sub>3</sub>=R<sub>6</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 4 R<sub>1</sub>=OH R<sub>3</sub>=R<sub>5</sub>=R<sub>6</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 5 R<sub>2</sub>=OH R<sub>3</sub>=R<sub>5</sub>=R<sub>6</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 6 R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>5</sub>=R<sub>6</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 7 R<sub>2</sub>=OH R<sub>5</sub>=R<sub>6</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 8 R<sub>1</sub>=R<sub>5</sub>=R<sub>6</sub>=OCH<sub>3</sub> R<sub>2</sub>=OH
- 9 R<sub>2</sub>=OH R<sub>3</sub>=R<sub>7</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 10 R<sub>2</sub>=R<sub>5</sub>=R<sub>8</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 11 R<sub>2</sub>=R<sub>5</sub>=R<sub>6</sub>=R<sub>7</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 12 R<sub>2</sub>=R<sub>5</sub>=R<sub>6</sub>=R<sub>7</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 13 R<sub>2</sub>=R<sub>5</sub>=R<sub>6</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 14 R<sub>2</sub>=R<sub>6</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 15 R<sub>2</sub>=OH R<sub>3</sub>=R<sub>6</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 16 R<sub>1</sub>=OH R<sub>2</sub>=R<sub>6</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 17 R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>5</sub>=OCH<sub>3</sub> R<sub>6</sub>=OH
- 18 R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>6</sub>=OCH<sub>3</sub> R<sub>5</sub>=OH
- 19 R<sub>2</sub>=R<sub>6</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 20 R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>6</sub>=OCH<sub>3</sub>



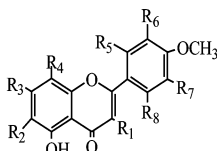
- 40 R<sub>2</sub>=R<sub>4</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 41 R<sub>3</sub>=R<sub>7</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 42 R<sub>2</sub>=R<sub>6</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 43 R<sub>4</sub>=R<sub>6</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 44 R<sub>1</sub>=OCH<sub>3</sub>



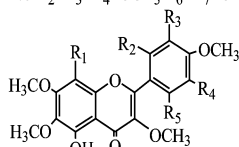
- 45 R<sub>3</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 46 R<sub>1</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 68 R<sub>5</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 69 R<sub>4</sub>=R<sub>6</sub>=OCH<sub>3</sub>



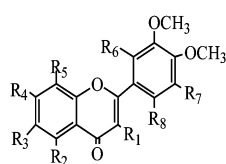
- 21 R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>5</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 22 R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=OCH<sub>3</sub> R<sub>2</sub>=OH
- 23 R<sub>2</sub>=OH R<sub>3</sub>=R<sub>5</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 24 R<sub>2</sub>=OH R<sub>3</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 25 R<sub>1</sub>=OH R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 26 R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=OCH<sub>3</sub> R<sub>5</sub>=OH
- 27 R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=OCH<sub>3</sub> R<sub>3</sub>=OH
- 28 R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=OH R<sub>5</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 29 R<sub>1</sub>=R<sub>5</sub>=OCH<sub>3</sub> R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=OH



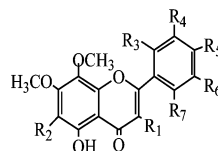
- 47 R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>6</sub>=R<sub>7</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 48 R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>7</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 49 R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>7</sub>=OCH<sub>3</sub> R<sub>6</sub>=OH
- 50 R<sub>2</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>6</sub>=R<sub>7</sub>=OCH<sub>3</sub> R<sub>3</sub>=OH
- 51 R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>7</sub>=OCH<sub>3</sub> R<sub>6</sub>=OH
- 52 R<sub>1</sub>=OH R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>6</sub>=R<sub>7</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 53 R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>7</sub>=OCH<sub>3</sub> R<sub>6</sub>=OH
- 54 R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=OCH<sub>3</sub> R<sub>7</sub>=OH
- 55 R<sub>5</sub>=R<sub>6</sub>=R<sub>7</sub>=R<sub>8</sub>=OCH<sub>3</sub> R<sub>3</sub>=OH
- 56 R<sub>3</sub>=R<sub>5</sub>=R<sub>6</sub>=R<sub>7</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 57 R<sub>5</sub>=R<sub>6</sub>=R<sub>7</sub>=OCH<sub>3</sub> R<sub>3</sub>=OH
- 58 R<sub>1</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>6</sub>=R<sub>7</sub>=OCH<sub>3</sub> R<sub>3</sub>=OH
- 59 R<sub>3</sub>=R<sub>6</sub>=R<sub>7</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 60 R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=OCH<sub>3</sub> R<sub>6</sub>=R<sub>7</sub>=OH
- 61 R<sub>3</sub>=R<sub>7</sub>=OCH<sub>3</sub> R<sub>5</sub>=R<sub>6</sub>=OH
- 62 R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>6</sub>=OCH<sub>3</sub> R<sub>5</sub>=R<sub>7</sub>=OH
- 63 R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=OCH<sub>3</sub> R<sub>6</sub>=R<sub>7</sub>=OH



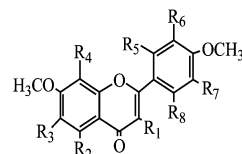
- 77 R<sub>4</sub>=OH
- 78 R<sub>4</sub>=OCH<sub>3</sub>



- 30 R<sub>1</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=OCH<sub>3</sub> R<sub>2</sub>=OH
- 31 R<sub>2</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 32 R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 33 R<sub>1</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=OCH<sub>3</sub> R<sub>2</sub>=OH
- 34 R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=OCH<sub>3</sub> R<sub>4</sub>=OH
- 35 R<sub>1</sub>=R<sub>4</sub>=OCH<sub>3</sub> R<sub>2</sub>=OH
- 36 R<sub>2</sub>=R<sub>4</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 37 R<sub>1</sub>=R<sub>4</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 38 R<sub>2</sub>=R<sub>6</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 39 R<sub>2</sub>=R<sub>6</sub>=OCH<sub>3</sub>



- 64 R<sub>3</sub>=R<sub>6</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 65 R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 66 R<sub>1</sub>=R<sub>4</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 67 R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=OCH<sub>3</sub> R<sub>5</sub>=OH



- 70 R<sub>2</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>6</sub> R<sub>7</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 71 R<sub>2</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>7</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 72 R<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>6</sub>=R<sub>7</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 73 R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>6</sub>=R<sub>7</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 74 R<sub>2</sub>=OH R<sub>3</sub>=R<sub>6</sub>=R<sub>7</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 75 R<sub>2</sub>=OH R<sub>6</sub>=R<sub>7</sub>=OCH<sub>3</sub>
- 76 R<sub>2</sub>=R<sub>6</sub>=OH R<sub>3</sub>=R<sub>7</sub>=OCH<sub>3</sub>

图1 PMFs 的结构特点

柑橘属中的 PMFs 结构形式多样,甲氧基取代多发生在 6,7,8,3',4'位,而 5',6'位上连有甲氧基的 PMFs 不常见;柑橘属中的 PMFs 在植物中的分布范围较广,如梔子属、九里香属、耳草属、紫珠属、薏苡属、刺蕊草属、槭藤子属中均有分布。梔子属中的 PMFs 大多数为 5-OH-PMFs,少数为 5 为连有甲氧基的黄酮醇(14),该属植物中 PMFs 的 4',5'位上常连有甲氧基,5'的甲氧基有时被羟基代替,少数 5-OH-PMFs 的 6'位连有甲氧基(55)。黄荆属中存在两种比较典型的 PMFs,casticin(紫花牡荆素)(77)和 artemetin(青蒿亭)(78),

PMFs 广泛存在于芸香科柑橘属植物中,目前已从该属植物中分离出 40 多种 PMFs,以中国甜橙和中国柑橘果皮中的含量较高。此外,马鞭草科的黄荆属和紫珠属,芸香科的九里香属,茜草科的梔子属和耳草属,豆科的槭藤子属、爵床科的穿心莲属,唇形科的刺蕊草属及禾本科的薏苡属植物中也分离鉴定了不同类型的 PMFs<sup>[6-14]</sup>,见图 1 和表 1。

两者 5'位上分别连有羟基和甲氧基。

## 2 PMFs 的制备

2.1 醇浸提 姚晓琳等<sup>[15]</sup>采用纤维素酶解预处理与 95% 乙醇浸提相结合的方法制备锦橙皮中的 PMFs,料液比为 1:15,纤维素酶液浓度为 5%,60℃ 水浴加热 2.5 h,粗提浸膏用乙醚萃取,再用 0.4% NaOH 洗涤乙醚层,得到 PMFs 粗品,将 PMFs 粗品复溶于甲醇中,经 Sephadex LH-20 凝胶柱(2.5 cm × 30 cm)纯化后,将洗脱液冷冻干燥后得纯度较高的 PMFs。

表 1 PMFs 的结构特点及其在植物中的分布情况

No.	结构特点	分布	No.	结构特点	分布
1	nobiletin	<i>C.</i>	40	5,7,2',4'-tetramethoxyflavone	<i>C.</i>
2	tangeretin	<i>C.</i>	41	6,2',4',5'-tetramethoxyflavone	<i>C.</i>
3	sinnetin	<i>C., H.</i>	42	5,2',4',5'-tetramethoxyflavone	<i>C.</i>
4	natsudaidin	<i>C.</i>	43	7,2',4',5'-tetramethoxyflavone	<i>C.</i>
5	5- <i>O</i> -demethyl nobiletin	<i>C., M.</i>	44	3,5,7,2',4'-pentamethoxyflavone	<i>C.</i>
6	3,5,6,7,3',4'-hexamethoxyflavone	<i>C.</i>	45	5,7,8,4'-tetramethoxyflavone	<i>C.</i>
7	5-OH-6,7,3',4'-tetramethoxyflavone	<i>C., M., H.</i>	46	3,5,7,4'-tetramethoxyflavone	<i>Co.</i>
8	5-OH-3,6,7,3',4'-pentamethoxyflavone	<i>C., G.</i>	47	5-OH-6,7,8,3',4',5'-hexamethoxyflavone	<i>G.</i>
9	5-OH-6,7,4',5'-tetramethoxyflavone	<i>C.</i>	48	5,3'-OH-6,7,8,4',5'-pentamethoxyflavone	<i>G.</i>
10	5,6,7,3',6'-pentamethoxyflavone	<i>C., M., H.</i>	49	5,3'-OH-6,7,8,4'-tetramethoxyflavone	<i>G.</i>
11	5,6,7,3',4',5'-hexamethoxyflavone	<i>C., E.</i>	50	5,7-OH-8,3',4',5'-tetramethoxyflavone	<i>G.</i>
12	tetramethyl- <i>O</i> -isocutellarein	<i>C.</i>	51	5,3'-OH-3,6,7,4',5'-pentamethoxyflavone	<i>G.</i>
13	tetramethyl- <i>O</i> -isocutellarein	<i>C.</i>	52	3,5-OH-6,7,3',4',5'-pentamethoxyflavone	<i>G.</i>
14	3-OH-5,6,7,4'-tetramethoxyflavone	<i>C., G.</i>	53	5,3'-OH-6,7,4',5'-tetramethoxyflavone	<i>G.</i>
15	5-OH-6,7,8,4'-tetramethoxyflavone	<i>C.</i>	54	5,5'-OH-3,6,7,8,4'-pentamethoxyflavone	<i>G.</i>
16	3-OH-5,6,7,4'-tetramethoxyflavone	<i>C.</i>	55	5,7-OH-2',3',4',5',6'-pentamethoxyflavone	<i>G.</i>
17	3',4'-OH-5,6,7,8-tetramethoxyflavone	<i>C.</i>	56	5-OH-7,2',3',4',5'-pentamethoxyflavone	<i>G.</i>
18	4'-OH-5,6,7,8,3'-pentamethoxyflavone	<i>C.</i>	57	5,7-OH-2',3',4',5'-tetramethoxyflavone	<i>G.</i>
19	5,6,7,4'-tetramethoxyflavone	<i>C.</i>	58	5,7-OH-3,8,3',4',5'-pentamethoxyflavone	<i>G.</i>
20	3,5,6,7,4'-pentamethoxyflavone	<i>C.</i>	59	5-OH-7,3',4',5'-tetramethoxyflavone	<i>G.</i>
21	3,5,6,7,8,3',4'-heptamethoxyflavone	<i>C., Co.</i>	60	5,3',5'-OH-3,6,7,4'-tetramethoxyflavone	<i>G.</i>
22	5-OH-3,6,7,8,3',4'-hexamethoxyflavone	<i>C.</i>	61	5,2'-OH-7,3',4',5'-tetramethoxyflavone	<i>G.</i>
23	5-OH-6,7,8,3',4'-pentamethoxyflavone	<i>C., M.</i>	62	5,2',5'-OH-6,7,3',4'-tetramethoxyflavone	<i>G.</i>
24	5-demethyl tangeretin	<i>C.</i>	63	5,3',5'-OH-6,7,8,4'-tetramethoxyflavone	<i>G.</i>
25	3-OH-5,6,7,8,4'-pentamethoxyflavone	<i>C.</i>	64	5-OH-7,8,2',5'-tetramethoxyflavone	<i>A.</i>
26	7-OH-3,5,6,8,4'-pentamethoxyflavone	<i>C.</i>	65	5-OH-7,8,2',3'-tetramethoxyflavone	<i>A.</i>
27	5,7-OH-6,8,3',4'-tetramethoxyflavone	<i>C.</i>	66	5-OH-3,7,8,3'-tetramethoxyflavone	<i>A.</i>
28	5,7-OH-3,6,8,3',4'-pentamethoxyflavone	<i>G.</i>	67	5,4'-OH-7,8,2',3'-tetramethoxyflavone	<i>A.</i>
29	3'-OH-5,6,7,8,4'-pentamethoxyflavone	<i>G.</i>	68	5,7,3',4'-tetramethoxyflavone	<i>A.</i>
30	isosinnetin	<i>G., M.</i>	69	5,7,2',4',6'-pentamethoxyflavone	<i>A.</i>
31	3,5,7,8,3',4'-hexamethoxyflavone	<i>G.</i>	70	5,7,8,3',4',5'-hexamethoxyflavone	<i>M.</i>
32	5-OH-7,8,3',4'-tetramethoxyflavone	<i>G.</i>	71	5,7,3',4',5'-pentamethoxyflavone	<i>M., E.</i>
33	5-OH-3,7,8,3',4'-pentamethoxyflavone	<i>G.</i>	72	5,6,7,8,3',4',5'-heptamethoxyflavone	<i>M.</i>
34	7-OH-3,5,6,3',4'-pentamethoxyflavone	<i>G.</i>	73	6,7,8,3',4',5'-hexamethoxyflavone	<i>M.</i>
35	5-OH-3,7,3',4'-tetramethoxyflavone	<i>G.</i>	74	5-OH-6,7,3',4',5'-pentamethoxyflavone	<i>M.</i>
36	5,7,3',4'-tetramethoxyflavone	<i>G., M., E., Co.</i>	75	5-OH-7,3',4',5'-tetramethoxyflavone	<i>M.</i>
37	3,7,3',4'-tetramethoxyflavone	<i>G.</i>	76	5,3'-OH-6,7,4',5'-tetramethoxyflavone	<i>M.</i>
38	5,2',3',4'-tetramethoxyflavone	<i>G.</i>	77	casticin	<i>V.</i>
39	6,2',3',4'-tetramethoxyflavone	<i>C.</i>	78	artemetin	<i>V.</i>

注: *C.* 为 *Citrus* (柑橘属), *H.* 为 *Hedyotis* L. (耳草属), *M.* 为 *Murraya* (九里香属), *G.* 为 *Gardenia* (梔子属), *Ca.* 为 *Callicarpa* L. (紫珠属), *E.* 为 *Entada* (楹藤子属), *Co.* 为 *Coix* Linn (薏苡属), *P.* 为 *Pogostem* (刺蕊草属), *A.* 为 *Andrographis* Wall (穿心莲属), *V.* 为 *Vitex* (黄荆属)。

**2.2 超临界 CO<sub>2</sub> 流体萃取 (SFE)** 杨宜婷等<sup>[16]</sup> 采用溶剂提取法、水蒸气蒸馏法以及超临界 CO<sub>2</sub> 流体萃取法,提取广陈皮中的 PMFs,对比后发现 SFE 法能够更好地萃取广陈皮中的 PMFs。在萃取压力 25 MPa,萃取温度 35 °C,流速 20 L·h<sup>-1</sup>,萃取时间 1.5 h,其 SFE 萃取物中 PMFs 含量最高,达到 25.34%。

**2.3 超声法** 郑国栋等<sup>[17]</sup> 采用超声法提取广陈皮中 hesperidin, nobiletin (1)、3,5,6,7,8,3',4'-heptamethoxyflavone (21), tangeretin (2), 5-hydroxy-6,7,8,3',4'-pentamethoxyflavone (23) 5 种成分。通过比较证实石油醚对这 5 种 PMFs 的提取率较低, Hesperidin 几乎未被提出; 乙酸乙酯对 PMFs 具有较高的提取率,但对 Hesperidin 则提取率较低; 甲醇和乙醇均能较好的提取 5 种 PMFs,且提取率高于乙酸乙酯,甲醇对 Hesperidin 的提取率稍高于乙醇。同时证明,陈皮粒度大小、溶剂用量、超声时间长短对提取率均有影响。

**2.4 离子交换法** Girija Raman 等<sup>[18]</sup> 在环己烷、甲醇非水介质下用 Dowex 50WX8 阳离子交换树脂分离制备柑橘成熟果实中的 nobiletin 和 tangeretin。室温下用环己烷提取柑橘成熟果实,得到粗提物。然后往粗提物中加入 10% NaOH 溶液,室温下搅拌 2 h,用乙醚萃取。乙醚萃取物复溶于环己烷中,经过 Dowex 50WX8 阳离子交换树脂分离制备 nobiletin 和 tangeretin。首先在 150 r·min<sup>-1</sup> 下搅动 30 min,然后将环己烷层溶液移出,浓缩冷却后得到 nobiletin。将离子交换树脂悬浮于甲醇中,在 150 r·min<sup>-1</sup> 下搅动 30 min,然后移出甲醇溶液,浓缩冷却得到 tangeretin。在环己烷介质下首先分离得到 nobiletin,是基于 nobiletin, tangeretin 在环己烷中的溶解性以及两者与 Dowex 50WX8 阳离子交换树脂作用的范德华力不一样。Dowex 50WX8 阳离子交换树脂为大孔交联苯乙烯-二乙烯苯树脂,含 H<sup>+</sup> 交换基团,甲醇极性较大,可作为路易斯碱亦可作为路易斯酸,甲醇的存在将干扰 tangeretin 与 Dowex 50WX8 阳离子交换树脂的作用,使 Tangeretin 从中解吸下来。

**2.5 高速逆流色谱法 (HSCCC)** 于波等<sup>[19]</sup> 用氯仿-甲醇-水溶液萃取青皮,所得粗提物经 D101 大孔吸附树脂洗脱,收集 95% 甲醇洗脱液。选择正己烷-乙酸乙酯-甲醇-水 (4:6:4:6) 作为分离制备青皮中 PMFs 的溶剂体系,应用 HSCCC 从青皮粗提物中分离制备出 6 种 PMFs,且纯度达 97% 以上。郑国栋等<sup>[20]</sup> 则是采用四元两相溶剂系统石油醚-乙酸乙酯-甲醇-水 (1:0.8:0.7:0.8),上相为固定相,下相为流动相,应用 HSCCC 从广陈皮乙酸乙酯粗提物中制备得到 96.25% 的 nobiletin,99.22% 的 tangeretin 以及 97.10% 的 3,5,6,7,8,3',4'-heptamethoxyflavone。

### 3 PMFs 的药理活性

**3.1 抗癌活性** 柑橘果皮中的 nobiletin 能够抑制 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的人成神经细胞 SH-SY5 凋亡, tangeretin、5-*O*-demethyl nobiletin (5) 能够抑制 SH-SY5 生长。tangeretin 和 nobiletin 对 SH-SY5 呈现拮抗作用, tangeretin 和 5-*O*-demethyl

nobiletin 对 SH-SY5 呈现协同作用, nobiletin 和 5-*O*-demethyl nobiletin 对 SH-SY5 呈现相加作用<sup>[21]</sup>; 橙子果皮中的 hydroxylated PMFs 能够抑制 AOM 诱导的慢性肿瘤模型小鼠 Gsk3 $\beta$  的功能和表皮生长因子受体信号,从而抑制 ACF 的增殖,且呈剂量依赖关系<sup>[22]</sup>; 甜橙中 5-hydroxy-6,7,8,3',4'-pentamethoxyflavone (5HPMF), 5-hydroxy-3,6,7,8,3',4'-hexamethoxyflavone (5HPMF) (22) 和 5-hydroxy-6,7,8,4'-tetramethoxyflavone (5HTMF) (15) 能够调控 p21Cip1 和 p21Waf 基因,诱导 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期和 G<sub>0</sub>/M 期阻滞,从而诱导 HCT116 (p53<sup>+/+</sup>) 细胞死亡。三者诱导 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期阻滞的作用与其 B 环 4' 上的甲氧基密切相关,5HTMF 诱导周期阻滞的活性强于 5HPMF,5HHMF<sup>[23]</sup>。

**3.2 对心脑血管疾病的影响** 橘子果皮 PMFs 提取物能够降低高胆固醇大鼠肝的脂肪变性率,并且与阳性烟碱组 (白/红髓比率高于正常) 相比,其白/红髓比率接近正常<sup>[24]</sup>; 5-*O*-demethyl nobiletin 能够抑制 SR 清道夫受体的表达,抑制 PMA 诱导的 THP1 单核细胞转化为巨噬细胞,降低泡沫细胞的形成。5-*O*-demethyl nobiletin 通过上调 SREBP-2 和抑制 DGAT2 的表达,促进 LDLR 受体的表达,改变 HepG2 细胞的脂质平衡<sup>[25]</sup>; nobiletin 对牛肾上腺髓质细胞儿茶酚的分泌具有双重作用,一方面通过激活电压门控 Ca<sup>2+</sup> 通道和促进 Na<sup>2+</sup>/Ca<sup>2+</sup> 交换,促进儿茶酚的分泌,另一方面通过抑制烟碱型乙酰胆碱受体 (nAChR) 离子通道,减少儿茶酚的分泌<sup>[26]</sup>。

**3.3 免疫调节与抗炎作用** 5-*O*-demethyl nobiletin 能够促进白细胞介素 (IL)-1 和抑制 IL-2, IL-4, 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , IL- $\gamma$  的表达,减少 NO 的生成,增加 Caspase-3 的活性,促进 T 淋巴细胞的凋亡,减轻恶唑酮、二硝基苯、绵羊红细胞诱导的雌性小鼠红细胞迟发型变态反应<sup>[27]</sup>; 3,5,6,7,8,3',4'-heptamethoxyflavone (HMF) 能够抑制 LPS 致炎小鼠和角叉菜胶致炎水肿性大鼠 TNF- $\alpha$  的释放,且呈剂量依赖关系。HMF 的抗炎作用是其本身作用于机体的结果而非其代谢物,不同的给药方式将影响 HMF 的血药浓度,影响 HMF 的抗炎效果<sup>[28]</sup>; 柑橘中 5-hydroxy-6,7,4',5'-tetramethoxyflavone (9)、5,6,7,3',4',5'-hexamethoxyflavone (11) 能够抑制 Syk/PLCs/PKC 信号通路和 CRAC 离子通道,从而抑制 Ag 诱导的大鼠嗜碱白细胞 RBL-2H3 细胞脱粒,且三者共同作用强于单一化合物的作用<sup>[29]</sup>。

**3.4 对神经中枢的作用** Nobiletin 对双侧颈总动脉结扎脑局部缺血大鼠海马锥体神经区域具有保护作用。Nobiletin 通过提高 MAP2, GluR1 和 CaMKII 水平促进 CaMKII 磷酸化以及提高 BDNF 和 Bcl-2 水平促进 GREB 磷酸化,增强 LTP<sup>[30]</sup>。Nobiletin 可显著缩短 TST 和 FST 小鼠悬尾和游泳不动时间,显示 Nobiletin 具有抗抑郁作用,并且其抗抑郁与 5-HT<sub>2</sub>,  $\alpha_2$  受体、多巴胺受体 D<sub>1</sub> 以及 D<sub>2</sub> 有关<sup>[31]</sup>。

**3.5 抗氧化活性** 柑橘中 3,5,6,7,8,3',4'-heptamethoxyflavone, nobiletin, tangeretin, natsudaidain (4) 均有抗亚油酸氧化、抗脂质过氧化、清除·OH 自由基的作用,且

活性均强于 hesperidin。Natsudaidin, nobiletin 具有较强的抗亚油酸氧化作用。Nobiletin 抗脂质过氧化能力和清除自由基的能力最强<sup>[32]</sup>。锦橙皮中 PMFs 具有清除超氧阴离子自由基、羟基自由基和过氧化物的作用,且呈剂量依赖关系,同时对 DNA 损伤也具有一定的保护作用<sup>[15]</sup>。

#### 4 小结

PMFs 在植物界中分布较广,不同科属植物中的 PMFs 具有不同的结构特征,因此 PMFs 在植物化学分类学中具有重要的分类学意义,例如柑橘属中的特征 PMFs 已被成功应用于食品研究领域,目前已将其作为柑桔分类和柑橘类果汁真假伪劣鉴别的标识物。随着 PMFs 的药理活性研究的不断深入,发现 PMFs 在抗癌和预防治疗心脑血管疾病发面具有突出的作用。植物中的 PMFs 不仅具有显著的生物活性,而且有益于人体健康,因此 PMFs 可开发为保健品、药品、食品添加剂等。美国芝加哥 Source One 公司的柑橘类黄酮保健品“sytrinol”已上市,该产品有效成分为 PMFs 及 tocotrienols,具有降低胆固醇和甘油三酯,增加 HDL 作用。目前对 PMFs 的分离制备仍以反复硅胶柱色谱为主,近几年采用高速逆流色谱法分离制备 PMFs 的报道渐多,寻找合适的分离制备手段,探索 PMFs 的工业化生产,开发以 PMFs 为主要功效成分的保健品或药品已成为当务之急。

#### [参考文献]

[1] Wilfried C, Ooghe, Sigrid J. Characterization of orange juice (*Citrus sinensis*) by polymethoxylated flavones [J]. *J Agric Food Chem*, 1994(42): 2191.

[2] 周芳, 彭朵花, 杜方麓. 多甲氧基黄酮的化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中南药学*, 2008, 6(6): 734.

[3] 黄明发, 苏学素, 焦必宁, 等. 柑橘多甲氧基黄酮的检测及分离纯化技术研究进展 [J]. *食品科学*, 2009, 30(1): 275.

[4] Zhou DaYong, Zhang Xiu Li. UPLC/Q-TOFMS/MS as a powerful technique for rapid identification of polymethoxylated flavones in Fructus Aurantii [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2009(50): 2.

[5] 涂华, 陈碧琼, 张燕军. 天然类黄酮物质的提取工艺研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(6): 277.

[6] 赵钟祥, 金晶, 祝晨蓁, 等. 过岗龙多甲氧基黄酮类成分的研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2010, 21(5): 453.

[7] 袁青梅, 赵静峰, 李良. 耳草属植物化学成分 [J]. *国外医药·植物药分册*, 2001, 16(4): 148.

[8] 许善伟. 穿心莲的研究进展 [J]. *内科*, 2009, 4(4): 634.

[9] 仲浩, 薛晓霞, 姚庆强. 紫珠属植物的化学成分与药理作用 [J]. *国外医药·植物药分册*, 2001, 16(4): 148.

[10] Chen Hong Jhang, Chung Cheng Pei, Wen chang

Chiang. Anti-inflammatory effects and chemical study of a flavonoid-enriched fraction from adlay bran [J]. *Food Chemistry*, 2011(126): 1741.

[11] Junko Kobayakawa, Fumiko Sato Nishimori, Masataka Moriyasu. G<sub>2</sub>/M arrest and antimitotic activity mediated by casticin, a flavonoid isolated from *Vitidis Fructus* [J]. *Cancer Letters*, 2004(208): 59.

[12] Jia Yu Zhang, Ning Li, Yan Yun Chen. Characterization of seventy polymethoxylated avonoid (PMFs) in the leaves of *Murraya paniculata* by on-line high-performance liquid chromatography oupled to photodiode array detection and electrospray tandem mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011(56): 950.

[13] Chen Hai-Fang, Zhang Wu-Gang, Yuan Jin-Bin. Simultaneous quantification of polymethoxylated flavones and coumarins in Fructus Aurantii and Fructus Aurantii immaturus using HPLC-ESI-MS/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012(59): 90.

[14] Naowarat Kongkum, Patoomratana Tuchinda, Manat Pohmakotr. DNA topoiso merase II $\alpha$  inhi-bitory and anti-HIV-1 flavones from leaves and twigs of *Gardenia carinata* [J]. *Fitoterapia*, 2010, 83(2): 368.

[15] 姚晓琳, 徐晓云, 段春红, 等. 锦橙皮中多甲氧基黄酮提取物的抗氧化活性和抗 DNA 损伤作用 [J]. *食品科学*, 2009, 30(19): 19.

[16] 杨宜婷, 罗晓捷, 叶勇树, 等. 不同储存年限广陈皮的多甲氧基黄酮提取研究 [J]. *食品工业科技*, 2011, 32(9): 258.

[17] 郑国栋, 蒋林, 杨得坡, 等. HPLC 法同时测定不同产地广陈皮中 5 种活性黄酮成分 [J]. *中草药*, 2010, 41(4): 652.

[18] Girija Raman, G K Jayaprakasha, Minhee Cho. Rapid adsorptive separation of citrus polymethoxylated flavones in non-aqueous conditions [J]. *Sep Purif Technol*, 2005(45): 147.

[19] 于波, 彭爱一, 齐鑫, 等. 高速逆流色谱法分离纯化青皮中六种多甲氧基黄酮 [J]. *天然产物研究与开发*, 2010(22): 425.

[20] 郑国栋, 周芳, 蒋林, 等. 高速逆流色谱分离制备广陈皮中多甲氧基黄酮类成分的研究 [J]. *中草药*, 2010, 41(1): 52.

[21] Yukihiro Akao, Tomohiro itoh, Kenji Ohguchi. Interactive effects of polymethoxy flavones from Citrus on cell growth inhibition in human neuroblastoma SHSY5Y cells [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008(16): 2803.

[22] Ching Shu Lai, Mei Ling Tsai, An Chin Cheng. Chemoprevention of colonic Tu-mrigenesis by dietary hydroxylated polymethoxy flavones in azoxymethane treated mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2011(55): 278.

# 环境生态因子对药用植物皂苷成分的影响

曾燕<sup>1,2</sup>, 郭兰萍<sup>2</sup>, 杨光<sup>1,2</sup>, 陈保冬<sup>3</sup>, 王继永<sup>4</sup>, 黄璐琦<sup>2\*</sup>

(1. 北京师范大学资源学院 资源生态与中药资源研究所, 北京 100875;  
2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 3. 中国科学院生态环境研究中心城市  
与区域生态国家重点实验室, 北京 100085; 4. 中国药材公司, 北京 100195)

**[摘要]** 分析药用植物生长过程中主要的环境因子对药用植物皂苷成分的影响。分别从药材产地、药材采收期、光照和温度、栽培措施几个方面举例分析各个环境因子对药用植物皂苷成分的影响, 分析其中的机制, 寻找相关因子对药用植物皂苷成分影响的理论依据。药用植物产地、采收季节、生长年限、生长过程中的光照和温度及其栽培中的水肥管理等因素对药用植物皂苷成分都产生了很大的影响, 这些现象具有一定的理论依据。优质药材的生产需考虑其栽培适宜区, 确定合理的采收时间, 同时在栽培过程中科学的栽培措施是提高药材产量和有效成分含量的有效手段。对药用植物采取适当的短期胁迫是优化栽培条件, 提高药材质量的好方法。

**[关键词]** 环境因子; 药用植物; 皂苷; 环境胁迫

**[中图分类号]** R282 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)17-0313-06

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120704.1732.004.html>

**[网络出版时间]** 2012-07-04 17:32

**[收稿日期]** 20120312(233)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81130070, 81072989); 国家中医药管理局行业科研专项(201107009); 国家科技重大专项(2009ZX09502-026, 2009ZX09301-005); 中国中医科学院课题(ZZ20090302. 发改办高技[2010]1196); 国际科技合作项目(2009DFA31660); 云南省科技计划项目(2008IF025-4)

**[第一作者]** 曾燕, 博士, 从事中药资源研究, Tel:010-64014411-2956, E-mail: zyzy1221@126.com

**[通讯作者]** \* 黄璐琦, 研究员, 从事中药资源与鉴定研究, Tel:010-64014411-2955, E-mail: huangluqi@263.net

- [23] Peiju Qiu, Huashi Guan, Ping Dong. The p53-, Bax- and p21-dependent inhibition of colon cancer cell growth by 5-hydroxy polymethoxy flavones [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2011(55):613.
- [24] Curtis O Green, Andrew O Wheatley, Barrie Hanchard. Histopathological alterations in organ structures of hypercholesterolemic rats fed Ortanique peel polymethoxylated flavones [J]. *Basic Appl Pathology*, 2011(4):71.
- [25] Yen Jui Hung, Weng Ching Yi, Li Shiming. Citrus flavonoid 5-demethyl nobiletin suppresses scavenger receptor expression in THP-1 cells and alters lipid homeostasis in HepG2 liver cells [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2011(55):733.
- [26] Han Zhang, Yumiko Toyohira, Susumu Ueno. Dual effects of nobiletin, a citrus polymethoxy flavones catecholamine secretion in cultured bovine adrenal medullary cells [J]. *J Neurochem*, 2010(114):1030.
- [27] E Bas, M C Recio, R M Giner. Demethylnobiletin inhibits delayed-type hypersensitivity reactions, human lymphocyte proliferation and cytokine production [J]. *British J Pharmacol*, 2007(152):1272.
- [28] JOHN A, MANTHEY, PHILIP BENDELE. Anti-inflammatory activity of an orange peel polymethoxylated flavone, 3',4',3,5,6,7,8-heptamethoxy flavone, in the rat carrageenan/paw edema and mouse lipopolysaccharide challenge assays [J]. *J Agric Food Chem*, 2008(56):9399.
- [29] Tomohiro Itoh, Kenji Ohguchi, Munekazu Iinuma. Inhibitory effects of polymethoxy flavones isolated from Citrus reticulata on degranulation in rat basophilic leukemia RBL-2H3: Enhanced inhibition by their combination [J]. *Bioorganic Medicinal Chem*, 2008(16):7592.
- [30] Yui Yamamotoa, Norifumi Shiodaa, Feng Han. Nobiletin improves brain ischemia-induced learning and memory deficits through stimulation of CaMKII and CREB phosphorylation [J]. *Brain Res*, 2009(1295):218.
- [31] Li Tao Yi, He Li Xu, Jing Feng. Nvolvedment of monoaminergic systems in the anidepressant-like effect of nobiletin [J]. *Physiology & Behavior*, 2011(102):1.
- [32] 单杨, 李高阳, 李忠海. 柑橘皮中多甲氧基黄酮的体外抗氧化活性研究 [J]. *食品科学*, 2007, 28(8):100.

[责任编辑 邹晓翠]