

钩吻的化学成分及药理作用研究进展

赵雅婷, 武淑鹏, 胡春丽, 亢晶, 赵猛*
(山西师范大学, 山西 临汾 041000)

[摘要] 钩吻 *Gelsemium elegans*, 马钱科 Loganiaceae 钩吻属 *Gelsemium* 常绿木质藤本植物, 为中国传统药用植物, 其味辛、苦, 性温, 有毒, 常用来祛风、攻毒、消肿和止痛。该文检索并查阅了近几年来钩吻在化学成分和药理作用方面的文献, 并对其进行总结和归纳。目前的研究表明, 已从钩吻中分离出生物碱、环烯醚萜、三萜类、酚酸类、甾体类、香豆素、木脂素、四甲基环己烯型单萜苷类化合物、黄酮类等多种成分, 其中, 钩吻生物碱多为吲哚类生物碱, 是其主要的活性成分, 能显著抑制中枢神经活动。现代药理学研究表明钩吻生物碱具有多种药理活性, 可通过调控细胞周期来达到抗肿瘤的目的; 增强巨噬细胞吞噬能力, 保护白细胞, 促进机体免疫调节; 治疗癌性疼痛和长期疼痛; 使心肌收缩力减弱, 血管舒张以达到降压效果; 另外还对焦虑症和皮肤病的治疗起到一定作用。在今后的研究中, 仍需对钩吻的化学成分进行深入研究, 开发有前景的先导化合物, 并进一步明确毒理和药理临床价值, 探明作用机制, 使其得到更充分合理的利用, 为钩吻扩大应用和安全使用奠定基础。

[关键词] 钩吻; 生物碱; 植物化学; 生物活性; 毒性

[中图分类号] R284.1; R285.5; R289; R22 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)03-0200-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20182118

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180823.0941.003.html>

[网络出版时间] 2018-08-24 14:25

Reviews on Chemical Compositions and Pharmacological Effect of *Gelsemium elegans*

ZHAO Ya-ting, WU Shu-peng, HU Chun-li, KANG Jing, ZHAO Meng*
(Shanxi Normal University, Linfen 041000, China)

[Abstract] *Gelsemium elegans*, the evergreen woody vine of the genus *Gelsemium* of the Loganiaceae family in China, is a traditional Chinese medicinal plant. It is spicy, bitter, warm, highly toxic and commonly used for dispelling wind-evil, attacking poison, reducing swelling and relieving pain. In this article, the researches on the chemical constituents and pharmacological effects of *G. elegans* in recent years were retrieved, reviewed and summarized. So far, alkaloids, iridoids, triterpenes, phenolic acids, steroids, coumarins, lignans, megastigmane glycosides and other ingredients have been separated from *G. elegans*. Alkaloids, mostly of indole alkaloids, are the main active ingredients there of which can significantly inhibit central nervous activity. Modern pharmacological studies have shown that alkaloids have a variety of pharmacological activities, which can achieve the purpose of anti-tumor by regulating cell cycle; enhance macrophage phagocytosis, protect white blood cells, and promote immune regulation; relieve cancer pain and long-term pain; reduce the myocardial contractility, get vasodilation to achieve antihypertensive effect; and also play an important role in the treatment of anxiety disorder and dermatosis. In the future research on *G. elegans*, it is still necessary to further study the chemical constituents, develop promising lead compounds, conduct in-depth research on its toxicology and clinical

[收稿日期] 20180317 (011)

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(31300157); 山西师范大学研究生科技创新项目(011001053003)

[第一作者] 赵雅婷, 在读硕士, 从事结构植物学研究工作, E-mail: zytssxfdx2005@163.com

[通信作者] * 赵猛, 博士, 副教授, 从事结构植物学研究工作, Tel: 0357-2051196, E-mail: zhaomeng@sxnu.edu.cn

pharmacology, and clarify its mechanism of action, make it used more fully and reasonably, and lay the foundation for the application and safe use of *G. elegans*.

[Key words] *Gelsemium elegans*; alkaloids; phytochemistry; bioactivity; toxicity

钩吻 *Gelsemium elegans* 是马钱科 Loganiaceae 钩吻属 *Gelsemium* 常绿木质藤本植物^[1]。始载于《神农本草经》，其味辛、苦，性温，有毒，被列为下品，又名大茶药，断肠草等，广泛分布于亚洲东南部，在我国主要分布于湖南、广东、福建、云南等省的山地灌木丛中。钩吻全株剧毒，主要的活性成分为吲哚类生物碱，能显著抑制中枢神经活动。我国对钩吻的应用历史悠久，在民间多以外用为主，常用烟熏或煎水洗的方式来治疗毒疮、疥癩、风湿等恶疾，也可以将其捣成粉末敷于患处，具有祛风、消肿拔毒、驱虫镇静等效果^[2]。1931 年开始，国内外学者在钩吻的化学成分^[3]、毒理学^[4]、病理学^[5]、药理学^[6]等方面进行了大量的研究。因钩吻毒性强，其临床应用一直有较大的限制。直到 20 世纪末，在其显著的临床效果的吸引下，对钩吻的研究又活跃起来，应用范围也不断扩大，不仅可外用，还可应用于抗肿瘤、镇痛、免疫调节、焦虑症等疾病的治疗，因此，钩吻具有广泛的利用、研究和开发前景，为更合理充分地利用钩吻，本文将结合近些年来关于钩吻的有关报道，现将其化学成分研究、药理作用研究、毒理学研究进展综述如下。

1 钩吻的化学成分

植物化学研究表明，钩吻中含有多种次级代谢产物，如生物碱，有环烯醚萜类、三萜类、酸酚类、甾体类、香豆素类等，钩吻生物碱主要为吲哚类生物碱，分布于全株，其中根部含量最高^[7]。主要的

活性物质为钩吻素子、钩吻素甲、钩吻素己、钩吻绿碱等。钩吻中非生物碱种类繁多，总体而言，活性明显低于生物碱部分，非生物碱中以脂溶性部分活性最大。

1.1 生物碱类 到目前为止，已从钩吻中分离出 102 种生物碱。钩吻生物碱的合成途径，是由色氨酸和开联番木鳖苷合成为前体化合物 strictosidine，然后经骨架重排形成不同类型的生物碱，按其结构特点可主要划分为 6 种分别为蛇根精类、甲基钩吻素乙类、钩吻素甲类、胡蔓藤乙素类、钩吻子素类、育亨烷类六大类^[8-14]，见图 1。钩吻中钩吻素子含量最高，而毒性最强的是钩吻素己。钩吻中分离出的生物碱类化学成分见表 1。

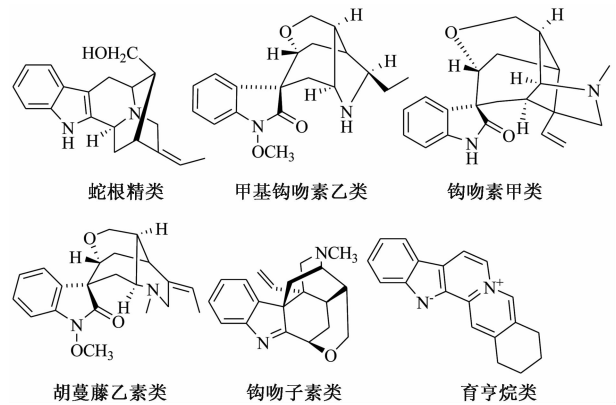


图 1 钩吻生物碱 6 种结构类型

Fig. 1 Six structural types of *Gelsemium elegans* alkaloids

表 1 钩吻中分离出的生物碱成分

Table 1 Alkaloids isolated from *Gelsemium elegans*

分类	No.	名称	存在部位	文献
甲基钩吻素乙类	1	钩吻定	叶、根	[11, 15]
	2	钩吻素乙	叶	[11]
	3	钩吻素己	枝、根	[16-17]
	4	11-甲氧基胡蔓藤碱甲	全株	[18]
	5	4,20-dehydrogelsemine	地上部分	[19]
	6	gelegamine E	根	[20]
	7	19-oxogelsemine	叶、根	[13, 15]
	8	11-hydroxygelsemine	茎	[21]
	9	11,14-dihydroxygelsemine	茎	[21]

续表 1

分类	No.	名称	存在部位	文献
	10	14-hydroxygelsenicine	种子	[13]
	11	葫蔓藤碱丙	茎和叶、地上部分、根	[20,22-23]
	12	14-acetoxgyelsenicine	叶	[11]
	13	14,15-dihydroxygelsenicine	叶	[8]
	14	14-acetoxy-15-hydroxygelsenicine	叶	[11]
	15	14-hydroxy-19-oxogelsenicine	叶	[11]
	16	gelsedilam	叶	[10]
	17	14-hydroxygelsedilam	枝	[19]
	18	14-acetoxgyelsedilam	叶	[10]
	19	Nb-methylgelsedilam	根	[12]
	20	15-hydroxy-Nb-methylgelsedilam	根	[12]
	21	gelsecrotonidine	叶和枝	[19]
	22	14-hydroxygelsecrotonidine	叶和枝	[19]
	23	11-methoxygelsecrotonidine	叶和枝	[19]
	24	gelsamydine	全株	[24]
	25	14 α -hydroxygelsamydine	茎和叶	[22]
	26	19 α -hydroxygelsamydine	全株	[25]
	27	gelselegine	全株	[26]
	28	11-methoxygelselegine	茎	[27]
	29	11-methoxy-19- <i>R</i> -hydroxygelselegine	全株	[26]
	30	gelegamine C	根	[20]
	31	14-acetoxgyelselegine	叶	[11]
	32	elegansamine	枝	[16]
	33	14 α -hydroxyelegansamine	茎和叶	[22]
	34	gelseoxazolidinine	根	[28]
	35	gelseziridine	地上部分	[23]
	36	gelsemoxonine	叶	[8]
	37	gelselenidine	地上部分	[23]
	38	gelsesyringalidine	根	[12]
	39	gelsevanillidine	根	[28]
	40	gelsefuranidine	叶	[10]
	41	14-dehydroxygelsefuranidine	根	[12]
	42	gelsemolenine A	地上部分	[23]
	43	gelsemolenine B	地上部分	[23]
	44	gelseiridone	叶	[10]
	45	gelseganine D	叶和茎	[14]
钩吻素甲类	46	钩吻素甲	叶、茎	[11,21]
	47	钩吻绿碱	全株、根	[29,17]
	48	21-oxogelsemine	叶	[11]
	49	19 <i>R</i> -hydroxydihydrogelsevirine	全株	[30]
	50	19 <i>S</i> -hydroxydihydrogelsevirine	全株	[30]

续表 1

分类	No.	名称	存在部位	文献
胡蔓藤乙素类	51	4 <i>S</i> -gelsemine N-oxide	地上部分	[31]
	52	4 <i>R</i> -gelsemine N-oxide	叶	[13]
	53	4 <i>R</i> -gelsevirine N4-oxide	地上部分	[23]
	54	gelsebanine	茎和叶	[22]
	55	gelseganine A	叶和茎	[14]
	56	gelseganine B	叶和茎	[14]
	57	humantenine N4-oxide	叶和茎	[14]
	58	<i>N</i> -desmethoxyrankinidine	全株、根	[32,15]
	59	11-羟基兰金断肠草碱	全株	[32]
	60	11-羟基胡蔓藤碱乙	全株	[32]
	61	11-甲氧基胡蔓藤碱乙	全株	[32]
	62	胡蔓藤碱甲	根	[33]
	63	胡蔓藤碱丁	根、叶	[33,11]
	64	humanteniridine	叶和茎	[34]
	65	rankinidine	全株	[35]
	66	20-hydroxydihydrorankinidine	全株	[36]
	67	<i>N</i> -desmethoxyhumantenine	全株	[36]
	68	15-hydroxyhumantenine	全株	[36]
	69	4 <i>R</i> -humantenine N4-oxide	地上部分	[23]
	70	humatenoxenine	根	[12]
	71	15-hydroxyhumatenoxenine	根	[12]
	72	gelegamine A	根	[20]
	73	gelegamine B	根	[20]
	77	gelseamide	根	[35,37]
	钩吻子素类	75	11-methoxygelseamide	根、未说明
76		kounaminal	根	[12]
77		钩吻素子	根	[3]
78		21-(2-oxopropyl)-koumine	茎	[27]
79		19-(<i>R</i>)-hydroxydihydrokoumine	全株	[38]
80		19 <i>R</i> -钩吻醇碱	根	[39]
81		19-(<i>S</i>)-羟基二氢钩吻素子	全株	[38]
82		19 <i>S</i> -钩吻醇碱	根	[39]
83		koumine N-oxide	叶	[13]
84		gelseganine C	茎和叶	[14]
蛇根精类	85	dihydrokoumine	根	[40]
	86	21-oxokoumine	根	[17]
	87	furanokoumine	根	[17]
	88	19 <i>Z</i> -16- <i>epi</i> -voacarpine	根	[20]
	89	19 <i>E</i> -16- <i>epi</i> -voacarpine	根	[13]
	90	钩吻素戊	根	[15]
	91	<i>N</i> -methoxyanhydrobasinediol	全株、根	[41,20]

续表 1

分类	No.	名称	存在部位	文献
	92	anhydrobasindiol	茎和叶	[22]
	93	19-Z-taberpsychine	根	[13]
	94	19-Z-akuamidine	根	[42]
	95	koumicine N-oxide	根	[13]
	96	dehydrokoumidine	根	[12]
育亨烷类	97	钩吻素丙	茎和叶	[22]
其他	98	gelsebamine	茎和叶	[22]
	99	钩吻新碱甲	全株	[18]
	100	gelebolines A	根	[15]
	101	gelebolines B	根	[15]
	102	gelebolines C	根	[15]

1.1.1 蛇根精类 钩吻中蛇根精类生物碱是由前体化合物 strictosidine 通过 C-5 和 C-16 碳碳缩合而成的,共 9 种,这类化合物类似于 corynanthe 型单萜吲哚生物碱^[9]。

1.1.2 甲基钩吻素乙类 甲基钩吻素乙类生物碱在结构上含有氧化吲哚母核结构和五元含氮原子杂环,是类似于胡蔓藤乙素类的生物碱结构类型,但缺少了 C-21。其中 gelsedilam, 14-acetoxygelsedilam 是第一次从钩吻叶片中分离出来的 18,19-去甲型单萜吲哚生物碱^[10]。

1.1.3 钩吻素甲类 与胡蔓藤乙素类生物碱相比,钩吻素甲类生物碱的结构除了包括 1 个羟吲哚单元外,C-6 和 C-20 还发生缩合反应。钩吻素甲类生物碱共 9 种,其中 gelsemolenine A 是钩吻中主要的生物碱成分^[11]。

1.1.4 胡蔓藤乙素类 胡蔓藤乙素类生物碱是蛇根精类吲哚生物碱 C/D 开环的衍生物,为氧化吲哚生物碱,结构主要特点是具有六元含氮原子杂环和

氧化吲哚母核结构。这种类型生物碱在钩吻中含量较多,目前已经发现 21 种,其中 humantenoxenine 和 15-hydroxyhumantenoxenine 包含了一种新的 β -氨基 α, β 不饱和酮残基^[12]。

1.1.5 钩吻子素类 钩吻子素类生物碱类型具有六环笼结构,能由蛇根精类生物碱吲哚环上叔胺氢原子重排环合而转化得到。1931 年钩吻素子首次从钩吻中分离出来, koumine N-oxide 是一种高度氧化的生物碱,可从钩吻叶片中分离得到。在结构上, gelseganine C 具有一个 N4-环烯醚萜基团,是一种罕见的类单萜吲哚类生物碱,而 kounaminal 是第一个在 C-21 位置上有残基的钩吻子素类生物碱^[3,12-14]。

1.2 非生物碱类^[42-54] 钩吻化学成分含量丰富,种类较多,但到目前为止,国内外对于钩吻的研究主要集中在其生物碱化学成分和药理作用,因为生物碱的毒性较大,而毒性强的成分往往具有较大的生物活性,因而对非生物碱成分的研究较少,这里对非生物碱类的化学成分进行了总结,具体见表 2。

表 2 钩吻中分离出的非生物碱成分

Table 2 Non-alkaloids isolated from *Gelsemium elegans*

分类	No.	名称	分子式	参考文献
环烯醚萜类	1	7-deoxygelsemide	C ₁₀ H ₁₂ O ₄	[47]
	2	9-deoxygelsemide	C ₁₀ H ₁₂ O ₄	[47]
	3	gelsemide	C ₁₀ H ₁₂ O ₅	[47]
	4	gelsemiol	C ₁₀ H ₁₆ O ₄	[47]
	5	GEIR-1	C ₁₀ H ₁₂ O ₅	[48]
	6	GEIR-2	C ₁₀ H ₁₄ O ₅	[48]

续表 2

分类	No.	名称	分子式	参考文献
	7	GEIR-3	C ₁₀ H ₁₄ O ₆	[48]
	8	GRIR-1	C ₁₀ H ₁₄ O ₆	[43]
	9	獐牙菜苷	C ₁₆ H ₂₂ O ₉	[45]
	10	geleganoid A	C ₁₀ H ₁₄ O ₆	[43]
	11	geleganoid B	C ₁₂ H ₁₈ O ₆	[43]
	12	geleganoid C	C ₁₂ H ₁₈ O ₆	[43]
	13	geleganosides A	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₁	[43]
	14	geleganosides B	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₁	[43]
	15	geleganoid D	C ₉ H ₁₄ O ₅	[43]
	16	geleganoid E	C ₁₀ H ₁₄ O ₅	[43]
	17	geleganoid F	C ₁₀ H ₁₄ O ₅	[43]
	18	gouwenoside A	C ₁₇ H ₂₆ O ₁₁	[45]
三萜类化合物	1	2 α ,3 β ,7 β ,19 α -四羟基-24-降甲基-4(23),12-二烯-6-酮-28-乌苏酸	C ₂₉ H ₄₂ O ₇	[49]
	2	2 α ,3 β ,7 β -三羟基-24-降甲基-4(23),12-二烯-6-酮-28-乌苏酸	C ₂₉ H ₄₂ O ₆	[49]
	3	2 α ,3 β -二羟基-24-降甲基-4(5),12-二烯-6-酮-30-酸乌苏酸	C ₂₉ H ₄₂ O ₅	[49]
	4	12 β -乙酰基-3 β ,12 β -二醇-7,11,23-三酮-羊毛甾-8-烯-26-羧基酸	C ₃₂ H ₄₆ O ₈	[49]
	5	熊果酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	[46]
	6	gelse-norursane A	C ₂₉ H ₄₂ O ₇	[50]
	7	gelse-norursane B	C ₂₉ H ₄₂ O ₆	[50]
	8	gelse-norursane C	C ₂₉ H ₄₄ O ₅	[50]
	9	gelse-norursane D	C ₂₉ H ₄₄ O ₄	[50]
	10	gelse-norursane E	C ₂₉ H ₄₂ O ₅	[50]
	11	3-keto-urs-11-en-13 β (28)-olide	C ₃₀ H ₄₄ O ₃	[50]
	12	12 β -acetoxo-3 β ,15 β -dihydroxy-7-11-23-trioxo-lanosta-8-en-26-oic acid	C ₃₂ H ₄₆ O ₈	[50]
	13	钩藤酸 E	C ₃₉ H ₅₄ O ₆	[46]
	14	27- <i>p</i> -(<i>E</i>)-coumaroyloxyursloic acid	C ₃₉ H ₅₄ O ₆	[46]
	15	27- <i>p</i> -(<i>Z</i>)-coumaroyloxyursloic acid	C ₃₉ H ₅₄ O ₆	[46]
	16	白桦酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	[9]
	17	eleganoside A	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₈	[51]
	18	odortanone A	C ₃₀ H ₄₆ O ₄	[51]
酚酸类化合物	1	香豆酸乙酯	C ₁₁ H ₁₂ O ₃	[50]
	2	咖啡酸乙酯	C ₁₁ H ₁₂ O ₄	[46]
	3	阿魏酸	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	[46]
	4	肉桂酸	C ₉ H ₈ O ₂	[46]
	5	原儿茶酸	C ₇ H ₆ O ₄	[46]
	6	水杨酸	C ₇ H ₆ O ₃	[46]
	7	没食子酸	C ₇ H ₆ O ₅	[46]
	8	香草酸	C ₈ H ₈ O ₄	[46]
	9	白藜芦醇	C ₁₄ H ₁₂ O ₃	[46]
	10	3,4,5-三甲氧基苯甲醇	C ₁₀ H ₁₄ O ₄	[37]
	11	5-甲基间苯二酚	C ₇ H ₈ O ₂	[37]

续表 2

分类	No.	名称	分子式	参考文献
	12	咖啡酸	C ₉ H ₈ O ₄	[52]
	13	阿魏酸乙酯	C ₁₂ H ₁₄ O ₄	[52]
	14	1- <i>O</i> -咖啡酰基奎宁酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	[44]
	15	4- <i>O</i> -咖啡酰基奎宁酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	[44]
	16	1- <i>O</i> -咖啡酰基奎宁酸甲酯	C ₁₇ H ₂₀ O ₉	[44]
	17	3,4-dihydroxy phenyl aldehyde	C ₇ H ₆ O ₃	[44]
甾体类化合物	1	豆甾-3β,5α,6β-三醇	C ₂₉ H ₅₂ O ₃	[49]
	2	12-hydroxy-pregna-4,16-diene-3,20-dione	C ₂₁ H ₂₈ O ₃	[50]
	3	6-hydroxy-stigmast-4-en-3-one	C ₂₉ H ₄₈ O ₂	[50]
	4	5α,6β-二氢谷甾醇	C ₂₉ H ₅₂ O ₃	[50]
	5	豆甾醇-3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -吡喃葡萄糖甙	C ₃₅ H ₅₈ O ₆	[46]
	6	胡萝卜苷	C ₃₅ H ₆₀ O ₆	[46]
	7	豆甾醇	C ₂₉ H ₄₈ O	[46]
	8	β-谷甾醇	C ₂₉ H ₅₀ O	[46]
香豆素类化合物	1	6-羟基-7-甲氧基香豆素	C ₁₀ H ₈ O ₄	[50]
	2	东莨菪内酯	C ₁₀ H ₈ O ₄	[52]
	3	6,7-二甲氧基香豆素	C ₁₁ H ₁₀ O ₄	[37]
	4	东莨菪苷	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	[52]
	5	滨蒿内酯	C ₁₁ H ₁₀ O ₄	[53]
木脂素类化合物	1	(+)-8-羟基松脂醇	C ₂₀ H ₂₂ O ₇	[44]
	2	黄花菜木脂素 C/D	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	[46]
	3	黄花菜木脂素 A/B	C ₂₀ H ₁₈ O ₈	[46]
	4	胡蔓藤苷 A	C ₂₆ H ₃₀ O ₁₁	[54]
	5	胡蔓藤苷 B	C ₂₄ H ₂₈ O ₁₁	[54]
四甲基环己烯型	1	(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>E</i> 3,9 <i>R</i>)-megastigman-7-ene-3,5,6,9-tetrol-9- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranoside	C ₁₉ H ₃₄ O ₉	[31]
单萜苷类化合物	2	(6 <i>R</i> ,7 <i>E</i> ,9 <i>R</i>)-9-hydroxy-4,7-megastigmadien-3-one-9- <i>O</i> -[α- <i>L</i> -arabinopyranosyl-(1-6)-β- <i>D</i> -glucopyranoside]	C ₂₄ H ₃₈ O ₁₁	[31]
	3	(6 <i>R</i> ,7 <i>E</i> ,9 <i>R</i>)-6,9-hydroxy-4,7-megastigmadien-3-one-9- <i>O</i> -[α- <i>L</i> -arabinopyranosyl-(1-6)-β- <i>D</i> -glucopyranoside]	C ₂₄ H ₃₈ O ₁₂	[31]
	4	eleganosides A	C ₂₄ H ₄₀ O ₁₁	[45]
	5	eleganosides B	C ₂₄ H ₄₂ O ₁₃	[45]
	6	foliasalacioside B ₁	C ₂₄ H ₄₀ O ₁₁	[45]
黄酮类化合物	1	荭草素	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	[31]
	2	异荭草素	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	[31]
	3	柘柳苷	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₂	[52]
	4	tamarixetin 3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -galactopyranoside	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₂	[52]
果糖及其衍生物	1	乙基-α- <i>D</i> -呋喃果糖苷	C ₈ H ₁₆ O ₆	[52]
	2	乙基-β- <i>D</i> -呋喃果糖苷	C ₈ H ₁₆ O ₆	[52]
	3	正丁基-α- <i>D</i> -呋喃果糖苷	C ₁₀ H ₂₀ O ₆	[31]
核苷类	1	尿嘧啶核苷	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₆	[9]

1.2.1 环烯醚萜类化合物 目前,在钩吻中已经鉴定出 18 种环烯醚萜苷类化合物,如 7-deoxygelsemide, 9-deoxygelsemide, 獐牙菜苷, GEIR-1 等,其中 GEIR-1 有 1 个四环笼结构体,在钩吻叶子中提取出来的 geleganosides B 化合物具有罕见的 α -D-吡喃葡萄糖基团,而 geleganoid D 属于类环烯醚萜类化合物,结构中缺乏 C-3^[43]。

1.2.2 木脂素类化合物 木脂素类化合物有 5 种,其中黄花菜木脂素 A,黄花菜木脂素 C 以及 (+)-8-羟基松脂醇,对人肺癌细胞系 A549 有一定的抑制作用。胡蔓藤苷 A 和胡蔓藤苷 B 分布于全株,具有明显的细胞增殖抑制活性,可以抑制人黑色素瘤 A375-S2 细胞的增殖^[44]。

1.2.3 四甲基环己烯型单萜苷类化合物 四甲基环己烯型单萜苷类化合物是一种天然化合物,其基本骨架包含 13 个碳原子。钩吻中共发现了 6 种^[31,45]。

1.2.4 香豆素类化合物和其他种类 香豆素类化合物鉴定出 5 种,钩吻中也含有丰富的酸酐类化合物,抗氧化活性较强。钩吻中三萜结构主要为乌苏烷三萜,某些物质具有一定的抗癌活性,如 27-*p*-(*E*)-coumaroyl-oxysursolic acid, 钩藤酸等,而咖啡酸乙酯则具有明显的促细胞生长作用^[46]。

2 钩吻的生物活性

2.1 抗肿瘤作用 研究表明,钩吻总碱注射液对肿瘤细胞具有毒性作用,可以抑制其增殖能力,钩吻抗肿瘤活性机制可能是通过调控细胞周期来达到抗癌的目的。在体外试验中,钩吻素子能阻止人结肠癌细胞 SW480 的细胞周期由 DNA 合成期向合成后期转移,也可使 LoVo 细胞滞于 DNA 合成前期,阻止向合成期转移^[55-56]。而且钩吻注射液也可以增加肿瘤细胞对辐射的敏感性,因此钩吻与放疗结合可提高放疗效果,降低辐射剂量^[57]。

2.2 免疫调节作用 研究表明,钩吻总生物碱能明显增强小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能,保护白细胞,也能显著增强用免疫抑制剂处理过的小鼠的淋巴细胞转化率,促进机体免疫调节功能,增强抵抗力^[58]。而在体外细胞培养实验中,钩吻生物碱对脾细胞增殖现象表现出不同程度的抑制作用^[59]。在动物实验和体外模拟实验中,钩吻对免疫功能的调节结果不同,表明其活性物质的调节作用可能是间接的,也可能是双向的。

2.3 镇痛作用 我国民间常用钩吻来治疗各种疼痛,钩吻生物碱对癌性疼痛和长期疼痛的治疗效果

明显优于同类型的镇痛药,而且副作用小,无耐药性。研究发现,在化学刺激,光热刺激下,钩吻生物碱能显著提高小鼠的疼痛阈,对中枢神经系统有明显的抑制作用^[60]。其镇痛机制是通过激活脊柱 α_3 受体-别孕烯醇酮途径来实现的;另外 α_1 甘氨酸受体可以控制脊髓运动神经元的兴奋性,在钩吻镇痛过程中,通过介导 α_1 甘氨酸受体来削减副作用的产生^[61]。

2.4 治疗皮肤病 钩吻生物碱对皮肤病的治疗也有一定的效果。银屑病作为一种 T-细胞活化异常的炎症性皮肤病,表现为表皮分化不全和角质形成细胞增生过快。而钩吻中的钩吻素子则可以抑制表皮细胞增生,并促进其分化。钩吻素子对 CD4⁺T 淋巴细胞 Th 类细胞因子分泌的调节可能是治疗这类疾病的机制之一^[62]。

2.5 抗焦虑作用 钩吻生物碱已被证明对焦虑症等精神类疾病的治疗具有一定效果。在以大鼠为动物模型的实验中,通过功能组合试验发现,钩吻素子能改善大鼠的状态焦虑样行为,且对大鼠自主活动无影响,副作用小。同时也具有抗病理焦虑作用,其作用机制可能与钩吻素子促进脑内海马,别孕烯醇酮等神经活性甾体水平的提高,并对异常的下丘脑-垂体-肾上腺轴的活化进行抑制有关^[63]。

2.6 造血功能和心血管作用 有研究表明,钩吻粗提物在一定程度上可以保护环磷酰胺化疗小鼠的造血功能,减缓化疗过程中白细胞的下降速度和程度,并有效刺激机体干细胞的增殖,对急性辐射造成的损伤起到保护作用^[64]。除此之外,钩吻总碱也具有明显的降压作用,机制可能与兴奋心血管中枢的胆碱能神经以及外周乙酰胆碱受体有关,钩吻生物碱能使心肌收缩力减弱,血管舒张以达到降压效果,这些影响随给药的剂量及给药时间的增加而增强^[65]。

3 毒性

钩吻剧毒,误服可致命,主要中毒症状为眩晕,恶心,腹痛,肌肉无力,视力模糊,呼吸困难,肢体麻痹,中毒严重者则会因呼吸麻痹而死亡^[4]。

钩吻的毒性成分主要为生物碱,实验研究表明,钩吻素甲在剂量较小时可减小迷走神经的张力,从而使心动过速;注射一定量的钩吻素丙会导致肌肉抽搐,四肢麻痹,引发惊厥,使呼吸变慢而又有间隙;钩吻素子则会产生较强的中枢神经抑制作用,继而使反射亢进、后肢僵硬,最后因呼吸抑制而死亡;钩吻素乙对循环系统无影响,对呼吸作用的抑制明显但并非中枢性的,大量时则抑制心脏而招致血压下

降,甚至可引发心室颤动而导致中毒死亡^[4,66]。

钩吻总碱的急性毒性实验证实,小鼠在低剂量作用下表现为活动减少、静伏、精神沉郁;而在中、高剂量下前期反应与低剂量时反应类似,但抑制时间明显缩短,后逐渐表现为阵发性惊厥、抑制延脑的呼吸中枢,引起呼吸中枢麻痹,最后因呼吸衰竭而死亡^[67]。从长期毒性看,高剂量钩吻提取物能抑制血中胆碱酯酶的作用,使体内乙酰碱增高,还能使心肌收缩力受到明显的抑制,引起血液循环障碍,直至死亡。心肌组织学形态会发生改变,脂肪会发生变性,肝肾也会发生颗粒状变性^[68]。

4 总结

钩吻始载于《神农本草经》,被列为下品,虽有 毒,但却有着重要的药用价值,具有祛风拔毒,消 肿止痛的功效,常用来治疗肿瘤,心血管以及焦虑 症等疾病。钩吻含有丰富的活性成分,无论是其 独特的结构还是显著的临床效果,都有着很高的 研究价值。在今后的研究中,应注重对新的活性 成分的探究,并开发具有前景的先导化合物,利 用其资源优势,制成低毒高效的钩吻新药,将这 种剧毒植物趋利避害地投入临床,不仅可以使 钩吻得到更充分合理地利用,还能为其他类似 的有毒中药材的使用提供新思路,从而避免化 学药物产生的耐药性,并提出新的给药方案。

[参考文献]

[1] 中国科学院《中国植物志》编辑委员会. 中国植物志. 第 61 卷[M]. 北京:科学出版社,1992:251-253.
[2] 明·李时珍. 本草纲目. 上册[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:1227-1229.
[3] Khuong-Huu F, Chiaroni A, Riche C. Structure of koumine, an alkaloid from *Gelsemium elegans* Benth[J]. Tetrahedron Lett, 1981, 22(8):733-734.
[4] 易金娥,袁慧. 钩吻碱毒性作用机理的研究[J]. 湖南农业大学学报:自然科学版, 2003, 29(3):254-257.
[5] 周名璐,杨兴业,熊志刚,等. 钩吻总碱注射液对麻醉大鼠呼吸、血压、心电及脑电的影响[J]. 中成药, 1996(6):24-26.
[6] Beljanski M, Beljanski M S. Selective inhibition of *in vitro* synthesis of cancer DNA by alkaloids of β -carboline class[J]. Exp Cell Biol, 1982, 50(2):79-87.
[7] 王智华,张和岑. 中药钩吻的生药学研究[J]. 上海第一医学院学报, 1982(2):81-86.
[8] Kitajima M, Kogure N, Yamaguchi K, et al. Structure reinvestigation of gelsemoxonine, a constituent of *Gelsemium elegans*, reveals a novel azetidone-containing

indole alkaloid[J]. Org Lett, 2003, 5(12):2075-2078.
[9] 韩海斌. 钩吻化学成分及生药学研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学, 2007.
[10] Kogure N, Ishii N, Kitajima M, et al. Four novel gelsemicine-related oxindole alkaloids from the leaves of *Gelsemium elegans* Benth[J]. Org Lett, 2006, 8(14):3085-3088.
[11] Kitajima M, Nakamura T, Kogure N, et al. Isolation of gelsedine-type indole alkaloids from *Gelsemium elegans* and evaluation of the cytotoxic activity of gelsemium alkaloids for A431 epidermoid carcinoma cells[J]. J Nat Prod, 2006, 69(4):715-718.
[12] Yamada Y, Kitajima M, Kogure N, et al. Seven new monoterpenoid indole alkaloids from *Gelsemium elegans* [J]. Chem Asian J, 2011, 6(1):166-173.
[13] Ponglux D, Wongseripipatana S, Subhadhirasakul S, et al. Studies on the indole alkaloids of *Gelsemium elegans*, (Thailand): structure elucidation and proposal of biogenetic route [J]. Tetrahedron, 1988, 44(16):5075-5094.
[14] YIN S, HE X F, WU Y, et al. Monoterpenoid indole alkaloids bearing an N4-Iridoid from *Gelsemium elegans* [J]. Chem Asian J, 2008, 3(10):1824-1829.
[15] ZHANG Z, ZHANG Y, WANG Y H, et al. Three novel β -carboline alkaloids from *Gelsemium elegans* [J]. Fitoterapia, 2012, 83(4):704-708.
[16] Ponglux D, Wongseripipatana S, Takayama H, et al. A new class of indole alkaloid 'elegansamine' constructed from a monoterpenoid indole alkaloid and an iridoid[J]. Tetrahedron Lett, 1988, 29(42):5395-5396.
[17] SUN M X, HOU X L, GAO H H, et al. Two new koumine-type indole alkaloids from *Gelsemium elegans* Benth[J]. Molecules, 2013, 18(2):1819-1825.
[18] ZHAO Q C, HUA W, ZHANG L, et al. Antitumor activity of two gelsemine metabolites in rat liver microsomes[J]. J Asian Nat Prod Res, 2010, 12(9):731-739.
[19] Yamada Y, Kitajima M, Kogure N, et al. Four novel gelsedine-type oxindole alkaloids from *Gelsemium elegans* [J]. Tetrahedron, 2008, 64(33):7690-7694.
[20] ZHANG Z, DI Y T, WANG Y H, et al. Gelegamines A-E: five new oxindole alkaloids from *Gelsemium elegans* [J]. Tetrahedron, 2009, 65(23):4551-4556.
[21] ZHANG B F, CHOU G X, WANG Z T. Two new 11-hydroxy-substituted gelsedine-type indole alkaloids from the stems of *Gelsemium elegans* [J]. Helv Chim Acta, 2009, 92(9):1889-1894.
[22] XU Y K, YANG S P, LIAO S G, et al. Alkaloids from *Gelsemium elegans* [J]. J Nat Prod, 2006, 69(9):

- 1347-1350.
- [23] OUYANG S, WANG L, ZHANG Q W, et al. Six new monoterpenoid indole alkaloids from the aerial part of *Gelsemium elegans* [J]. *Tetrahedron*, 2011, 67 (26): 4807-4813.
- [24] LIN L Z, Cordell G A, NI C Z, et al. Gelsamydine, an indole alkaloid from *Gelsemium elegans* with two monoterpene units [J]. *J Org Chem*, 1989, 54 (13): 3199-3202.
- [25] LIN L Z, HU S F, Cordell G A. 19 α -hydroxygelsamydine from *Gelsemium elegans* [J]. *Phytochemistry*, 1996, 43 (3): 723-726.
- [26] LIN L Z, Cordell G A, NI C Z, et al. Two oxindole alkaloids from *Gelsemium elegans* [J]. *Phytochemistry*, 1990, 29(9): 3013-3017.
- [27] XU Y K, LIAO S G, NA Z, et al. Gelsemium alkaloids, immunosuppressive agents from *Gelsemium elegans* [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(6): 1120-1124.
- [28] Yamada Y, Kitajima M, Kogure N, et al. Spectroscopic analyses and chemical transformation for structure elucidation of two novel indole alkaloids from *Gelsemium elegans* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2009, 50 (26): 3341-3344.
- [29] 金浩崧,徐任生. 钩吻生物碱的研究——钩吻素戊的结构[J]. *化学学报*, 1982, 40(12): 1129-1135.
- [30] LIN L Z, Yeh S, Cordell G A, et al. Three oxindole alkaloids from *Gelsemium* species [J]. *Phytochemistry*, 1991, 30(2): 679-683.
- [31] 张秋萍,张彬锋,俞桂新,等. 钩吻地上部分的化学成分[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(10): 1305-1310.
- [32] LIN L Z, Cordell G A, NI C Z, et al. New humantenine-type alkaloids from *Gelsemium elegans* [J]. *J Nat Prod*, 1989, 52(3): 588-594.
- [33] YANG J S, CHEN Y W. Elucidation of the structures of humantenine and humantenirine [J]. *Acta Pharm Sin*, 1984, 19(9): 686-690.
- [34] Kogure N, Kobayashi H, Ishii N, et al. New humantenine-type indole alkaloids with iridoid unit from *Gelsemium* species [J]. *Tetrahedron Lett*, 2008, 49 (22): 3638-3642.
- [35] LIN L Z, Cordell G A, NI C Z, et al. Gelsemamide and 11-methoxygelsemamide, two novel secoindole alkaloids from *Gelsemium elegans* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1989, 30 (10): 1177-1180.
- [36] LIN L Z, Cordell G A, NI C Z, et al. Oxindole alkaloids from *Gelsemium elegans* [J]. *Phytochemistry*, 1991, 30 (4): 1311-1315.
- [37] 崔研,孙铭学,高焕焕,等. 钩吻根脂溶性化学成分的分离与鉴定[J]. *沈阳药科大学学报*, 2014, 31(4): 248-251, 324.
- [38] LIN L Z, Cordell G A, NI C Z, et al. 19-(R)- and 19-(S)-hydroxydihydrokoumine from *Gelsemium elegans* [J]. *Phytochemistry*, 1990, 29(3): 965-968.
- [39] SUN F, XING Q Y, LIANG X T. Structures of (19R)-kouminol and (19S)-kouminol from *Gelsemium elegans* [J]. *J Nat Prod*, 1989, 52(5): 1180-1182.
- [40] ZONG P Z, XIAO T L, FANG S, et al. Studies on the indole alkaloids of *Gelsemium elegans* [J]. *Chin Chem Lett*, 1991, 2(5): 365-368.
- [41] LIN L Z, Cordell G A, NI C Z, et al. N-methoxyanhydrovobasinediol from *Gelsemium elegans* [J]. *Phytochemistry*, 1989, 28(10): 2827-2831.
- [42] Sakai S I, Wongseripipatana S, Pongxiu D, et al. Indole alkaloids isolated from *Gelsemium elegans* (Thailand): 19-(Z)-akuammidine, 16-epi-voacarpine, 19-hydroxydihydrogelsevirine, and the revised structure of koumidine [J]. *Chem Pharmaceut Bull*, 1987, 35(11): 4668-4671.
- [43] ZHANG B F, ZHANG Q P, LIU H, et al. Iridoids from leaves of *Gelsemium elegans* [J]. *Phytochemistry*, 2011, 72(9): 916-922.
- [44] 赵庆春,华威,付艳辉,等. 胡蔓藤中非生物碱类成分的分离与鉴定(III) [J]. *沈阳药科大学学报*, 2010, 27(7): 551-554.
- [45] ZHANG Q P, ZHANG B F, CHOU G X, et al. Two new megastigmene glycosides and a new iridoid glycoside from *Gelsemium elegans* [J]. *Helv Chim Acta*, 2011, 94 (6): 1130-1138.
- [46] 付艳辉. 胡蔓藤中非生物碱类化学成分研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2007.
- [47] Takayama H, Morohoshi Y, Kitajima M, et al. Two new iridoids from the leaves of *Gelsemium elegans* Benth. in Thailand [J]. *Nat Prod Lett*, 1994, 5(1): 15-20.
- [48] Kogure N, Ishii N, Kobayashi H, et al. New iridoids from *Gelsemium* species [J]. *Chem Pharmaceut Bull*, 2008, 56 (6): 870-872.
- [49] 巫洪儒. 柳叶亚菊和钩吻化学成分研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2013.
- [50] WU H R, HE X F, JIN X J, et al. New nor-ursane type triterpenoids from *Gelsemium elegans* [J]. *Fitoterapia*, 2015, 106: 175-183.
- [51] LIU B, YANG L, XU Y K, et al. Two new triterpenoids from *Gelsemium elegans* and *Aglaiia odorata* [J]. *Nat Prod Comm*, 2013, 8(10): 1373-1376.
- [52] 张彬锋,俞桂新,王峥涛. 钩吻非生物碱类化学成分研究[J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(18): 2334-2337.

- [53] 华威,郭涛,张琳,等. 胡蔓藤化学成分的研究[J]. 中国药物化学杂志,2007,17(2):108-110.
- [54] HUA W, ZHAO Q C, YANG J, et al. Two new benzofuran lignan glycosides from *Gelsemium elegans* [J]. Chin Chem Lett,2008,19(11):1327-1329.
- [55] 迟德彪,雷林生,金宏,等. 钩吻素子体外诱导人结肠腺癌 LoVo 细胞凋亡的实验研究[J]. 第一军医大学学报,2003,23(9):911-913.
- [56] 王万山,薛侠,王达安,等. 钩吻素子对神经胶质瘤细胞 U251 生长抑制及诱导凋亡作用[J]. 第四军医大学学报,2009,30(24):2914-2917.
- [57] 陆健敏,齐子荣,刘国廉,等. 钩吻碱注射液对肿瘤细胞增殖能力的影响[J]. 癌症,1990,9(6):472-474,528.
- [58] 周利元,王坤,黄兰青,等. 钩吻对小鼠免疫功能的影响[J]. 中国实验临床免疫学杂志,1992,4(4):14-15.
- [59] 雷林生,孙莉莎,杨淑琴,等. 钩吻碱类提取物对小鼠脾细胞增殖反应的影响[J]. 第一军医大学学报,1996,16(2):74-75.
- [60] 谭建权,邱成之,郑林忠. 钩吻碱的镇痛作用和无依赖性[J]. 中药药理与临床,1988,4(1):24-28.
- [61] Gilbert D F, Islam R, Lynagh T, et al. High throughput techniques for discovering new glycine receptor modulators and their binding sites [J]. Frontiers Mol Neurosci,2009,2:17.
- [62] 王志睿,张忠义,黄昌全,等. 钩吻素子对小鼠 CD4⁺T 淋巴细胞 Th1 类及 Th2 类细胞因子分泌的影响[J]. 中药材,2005,28(8):693-695.
- [63] 钟志凤. 钩吻素子抗焦虑作用及其机制研究[D]. 福州:福建医科大学,2016.
- [64] 黄兰青,王坤,余尚扬,等. 钩吻对环磷酰胺化疗小鼠的造血保护作用[J]. 右江民族医学院学报,1994,16(4):5-7.
- [65] 黄仲林,黎秀叶. 钩吻总碱 II 对狗血压的作用分析[J]. 右江民族医学院学报,1995,17(1):1-6.
- [66] 易金娥,袁慧. 钩吻毒素的研究进展[J]. 湖南环境生物职业技术学院学报,2003(1):26-30.
- [67] 陈竞峰,袁慧. 钩吻总碱的提取、分离、鉴定及一般毒性[J]. 湖南农业大学学报:自然科学版,2003,29(5):422-425.
- [68] 黎秀叶,黄仲林. 钩吻总碱 I 对蟾蜍心缩力和心率的影响[J]. 右江民族医学院学报,1988,10(1):9-11.

[责任编辑 顾雪竹]