

综 述

长春花化学成分研究进展

杨莹莹¹ 张广晶¹ 徐雅娟² 徐瞰海^{4,5} 刘铜华^{3,4} 张舒媛³

(1 长春中医药大学, 长春, 130117; 2 吉林省中医药研究院, 长春, 130021; 3 北京中医药大学管理学院, 北京, 100029; 4 北京中医药大学中药学院, 北京, 100029; 5 北京中医药大学中医养生学教育部重点实验室, 北京, 100029; 6 北京中医药大学中医养生学北京市重点实验室, 北京, 100029)

摘要 对长春花的化学成分研究进展进行文献整理, 为其进一步开发利用提供有价值的参考。**关键词** 长春花; 化学成分; 研究进展**Progress of Research on Chemical and Active Constituents of Catharanthus Roseus**Yang Yingying¹, Zhang Guangjing¹, Xu Yajuan², Xu Tunhai^{3,4}, Liu Tonghua^{3,4}, Zhang Shuyuan³

(1 Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China; 2 Jilin Institute of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130021, China; 3 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 4 Health Ministry of Education Key Laboratory, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract This paper sorted the literatures on progress of researches on chemical contents of Catharanthus Roseus, so as to provide valuable reference for its further development and utilization.**Key Words** Catharanthus roseus; Chemical composition; Research progress

中图分类号: R284.2 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.07.036

长春花 *Catharanthus roseus* (L.) G. Don 是双子叶纲龙胆 (*Dicotyledones*) 夹竹桃科 (*Apocynaceae*) 长春花属 (*Catharanthus* G. Don) 植物, 又称雁来红、日日新、四时春、三万花等, 中医临床以全株入药。原产于非洲马达加斯加岛西印度一带的热带森林地区, 早在宋代以前就传入我国^[1]。在我国的广东省、广西壮族自治区、云南省、海南省、贵州省、四川省以及江浙一带均有栽培, 作为一种重要的药用植物被广泛应用。其味微苦、性凉, 具有抗癌、镇静安神、平肝、降压、解毒等功效^[2-3], 具有小毒, 可引起人体细胞的萎缩、白血球及血小板的减少、引起肌肉无力、四肢麻痹等症状^[4]。目前, 化学成分研究方面, 对长春花各部位 (包括根、茎、叶、花等) 分离得到的有生物碱、黄酮及其他等成分, 本文对长春花化学成分研究进展作了简要概括, 为今后研究开发利用提供有价值的参考。

1 生物碱类

迄今, 研究人员从长春花的根及茎叶中分离出的生物碱类化合物多达 130 个^[5-6], 大多具有抗肿瘤活性, 多以长春碱、长春新碱的硫酸盐形式应用于临床。长春碱可通过前体化合物长春质碱、文多灵等合成而

得^[7]。长春花中各部位均含有生物碱: 叶中约含 0.37% ~ 1.16%, 茎中约含 0.46%, 根中约含 0.7% ~ 2.4%, 花中约含 0.4% ~ 0.84%, 果皮中约含 1.14%, 种子中约含 0.18%。

1.1 二聚吲哚生物碱 主要有长春碱 (vincleukoblastine)、环氧长春碱 (leurosine)、长春新碱 (leurocristine)、长春罗定 (vinrosidine/leurosidine)、长春西碱 (vincathicine)、羟基长春碱 (vincadioline)、去乙酰长春碱 (desacetyl VLB)、长春花双胺 (catharanthamine)、脱乙酰氧基长春碱 (desactoxy VLB)、去甲长春碱 (N-demethyl VLB)、脱水长春碱 (anhydro VLB) 等, 其化学结构见表 1。二聚吲哚生物碱结构式见图 1。

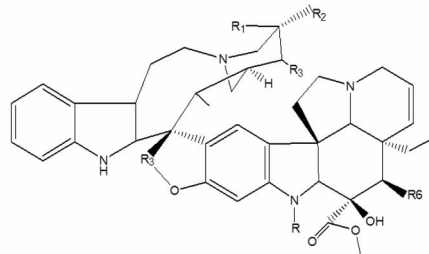


图 1 二聚吲哚生物碱结构式

基金项目: 国际科技合作项目 (编号: 2012DFG31550); 北京中医药大学创新团队项目 (编号: 2011-CXTD-19)

作者简介: 杨莹莹, 女, 2012 级药物分析专业, 在读硕士生, 主要从事中药活性成分提取工作, E-mail: yyy08020200330@126.com

通信作者: 徐雅娟 (1964. 2—), 女, 博士, 研究员, 主要从事天然药物与中药化学, E-mail: xyj6492@126.com

并列通信作者: 徐瞰海 (1969. 10—), 男, 博士, 主要从事中药干预糖尿病及其并发症活性成分研究, E-mail: thxu@163.com

1.2 单吲哚生物碱 主要有长春质碱(I , catharanthine)、长春文碱(II , vinervine)、可利文蔓(III , cleavamine)、文考灵(vincoline)、阿吗碱(IV , ajmalicine)、文多尼定碱(V , vindorosine)、二氢文多尼宁碱(VI , dihydrovindolinine)、荷哈默辛(VII , horhammericine)、洛柯

辛碱(VIII , lochnercine)、洛柯日宁碱(IX , lochnerinine)、文多灵(X , vindoline)、去乙酰文多灵碱(XI , desacetyl-vindoline)、文朵尼定碱(XII , vindolinine)、去乙酰文朵尼定碱(XIII , catharosine)、利血平(reserpine)等。见图 2。

表 1 长春花中含有的双聚吲哚生物碱化学结构^[8-14]

Compounds	R	R1	R3	R2	R4	R5	R6	Rreference
Vinblastine	CH ₃	C ₂ H ₅	H	OH	H	COOCH ₃	OCOCH ₃	8
Vinleurosine	CH ₃	C ₂ H ₅		- O -	H	H	OCOCH ₃	8
Vincristine	CHO	C ₂ H ₅	H	OH	H	COOCH ₃	OCOCH ₃	9
Vinrosidine/leurosidine	CH ₃	OH	H	C ₂ H ₅	H	COOCH ₃	OCOCH ₃	9
Vincathicine	CH ₃	C ₂ H ₅	H	OH	H	COOCH ₃	OCOCH ₃	10
Vincadioline	CH ₃	C ₂ H ₅	OH	OH	H	COOCH ₃	OCOCH ₃	10
Desacety1 VLB	CH ₃	C ₂ H ₅	H	OH	H	COOCH ₃	OH	11
Catharanthamine	CH ₃	C ₂ H ₅	H		- O -	COOCH ₃	OCOCH ₃	12
Desactoxy VLB	CH ₃	C ₂ H ₅	H	OH	H	COOCH ₃	H	13
N - demethyl VLB	H	C ₂ H ₅	H	OH	H	COOCH ₃	OCOCH ₃	14
Anhydro VLB	OCOCH ₃	C ₂ H ₅			Double band	H	COOCH ₃	14

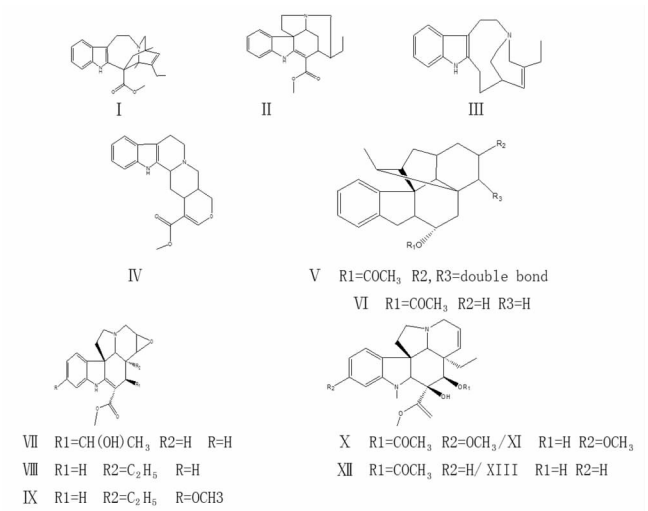


图 2

1.3 其他生物碱 从长春花分得的生物及胺类化合物还有它波宁(I , tabersonine/vincadifformine)、凯瑟罗新碱(cathorosine)、16 - 表 - 19 - S - 文多尼宁 - N - 氧化物(16 - Ep - i 19 - S - vindolinine - N - oxide)、长春花拉胺(vingramine)、文可宾碱(vincubine)、高马哉碱(gomezine)、文可林宁(vincovalinine)、高马灵碱(gomaline)、甲基长春花拉胺(methylvingramine)、维卡罗定碱(vincorodine)等。见图 3。

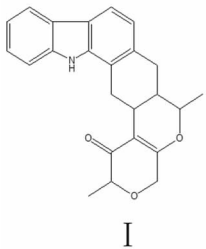


图 3

2 生物碱衍生物

对长春花生物碱类进行结构修饰所得的产物为长春花生物碱衍生物。其一是依据构效关系,通过对长春花生物碱类药物进行改造,修饰其活性中心,合成一系列长春碱类衍生物,而得到具有更强的药理活性、更低的毒性和更广的抗肿瘤谱的长春花生物碱类药物;其二是在满足药理活性的条件下,将靶向基团(特异性寡肽、单克隆抗体及叶酸等)引入非活性位点,合成一系列长春花生物碱类衍生物的靶向前体药物,以期降低长春花生物碱类药物的不良反应,提高长春碱类药物治疗指数^[15]。Fahy 等^[16]通过活化长春质碱 C - 20'位,在超酸环境下,首先合成二氟取代物。并证明长春瑞宾是合成长春氟宁的起始原料。Ngan 等^[17]得出长春氟宁的神经毒性远小于其他长春花生物碱类药物,其原因是长春氟宁对微管蛋白结合位点的亲和力小,诱导所产生的螺旋较小、螺旋松解时间比较短,因而清除出细胞所用的时间更短。肖亮等^[18]证实长春氟宁对体内肿瘤生长的抑制率比长春瑞宾高。Shao 等^[19]通过对去甲长春碱 C - 22 位的研究得出,芳香基甲酸酯衍生物及脱氢长春碱的烷基甲酸酯衍生。

3 黄酮类成分

分布于长春花各部位中,其含量含量从高到低为果(含种子)、叶片、花、茎、根^[20]。包括色素类:牵牛花色素、锦葵色素、报春色素、松香素 3 - O - [6 - O - (α - 鼠李糖基) - β - 半乳糖苷]、7 - O - 甲基花青素 3 - O - [6 - O - (α - 鼠李糖基) - β - 半乳糖苷]等;槲皮素类:3',4' - 二 - O - 甲基槲皮素 - 7 - O - [(4'→13''') - 2''',6''',10''',14''' - 四甲基十六烷 - 13''' -

醇-14'''-烯]- β -D-吡喃葡萄糖、槲皮素-3-O-(2,6-二-O- α -L-鼠李糖基- β -D-半乳糖苷)、槲皮素等;山柰酚类:山柰酚-3-O-(2,6-二-O- α -L-鼠李糖基- β -D-半乳糖苷)、山柰酚等;以及4'-O-甲基芸香苷-7-O-[(6'' $\rightarrow$ 1''')-3''',11'''-二甲基-7'''-羟基-亚甲基十二烷]- β -D-吡喃葡萄糖苷、4'-O-甲基山柰酚-3-O-[(4'' $\rightarrow$ 13''')-2''',6''',10''',14'''-四甲基十六烷基-13'''-甲基]- β -D-吡喃葡萄糖苷、丁香黄素-3-O-刺槐糖苷、11'''-二甲基-7'''-亚甲基十二烷-3''',10'''-烯]- β -D-吡喃葡萄糖苷还有小麦黄酮等^[21-24]。

4 新酚类化合物

近年来研究发现,在长春花的种子、茎、叶中还含有酚类化合物,且在种子中含量最多。3-O-咖啡酰氧基奎宁酸(I, 3-O-Caffeoylquinic acid)、4-O-咖啡酰氧基奎宁酸(II, 4-O-caffeoylquinic acid)、5-O-咖啡酰氧基奎宁酸(III, 5-O-caffeoylquinic acid)^[25]。见图4。

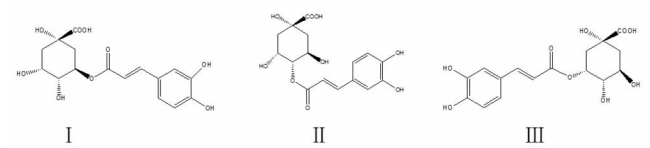


图4

5 其他化合物

研究表明长春花中还含有 β -谷甾醇(β -sitosterol)、3-表白桦脂酸(3-epi-betulinic acid)、n-pentadecanyl octa-dec-19-en-oate、3,7,11,19,23,27-六甲基-15-羟基亚甲基-二十八烷-5,8,20-三烯-10 β ,18 α -二醇-10 β -D-吡喃葡萄糖苷、catharanthusopimaranside A、catharanthusopimaranside B、二十七烷-13 α -醇-13 β -D-吡喃葡萄糖苷、n-hentetracont-36-en-5 β -ol^[26-29]。以及萜烯类分子(包括柠檬烯), α -红没药醇,茉莉酸甲酯(methyljasmonate),顺式-茉莉酮,2-苯乙醇,苯乙醛,反式-2-辛烯醛,苜蓿醇,2-异丁基-3-甲氧基吡嗪。甲基和丙基脂肪酸,单-和双饱和,反式-叶绿醇,类胡萝卜素衍生物,hydrofarnesylacetone,氨基苯甲酸甲酯,泪柏醇和泪柏醚氧化物等^[30]。

随着从长春花植株内分离得到上百种活性物质,主要包括萜类吡啶生物碱(单萜类、二氢萜类和双萜类)^[31]、生物碱类衍生物、黄酮类化合物以及其他活性物质及其药理活性的不断发现,长春花的研究已成为学者研究的热点。深入开展长春花的活性成分和药理

作用的研究,对于指导临床用药以及开发利用具有重要的意义。

近年来,随着世界人口的老龄化,导致糖尿病、癌症等疾病发病年龄提前,长春花因其中含有多生物功能性物质在治疗这些病症方面有良好的功效,从而引起国内外医药工作者的青睐。广泛认为长春花有良好的应用前景,有待进一步研究与开发。

参考文献

- [1] 张琳,杨磊,牛卉颖,等. 大孔树脂吸附分离长春花中的文多灵、长春质碱和长春碱[J]. 化工学报,2008,59(3):607-614.
- [2] 罗猛,付玉杰,祖元刚,等. 反相高效液相色谱法快速测定长春花中4种生物碱[J]. 分析化学,2005,33(1):87-89.
- [3] 祖元刚,罗猛,牟瑞松,等. 长春花生物碱成分及其药理作用研究进展[J]. 天然产物研究与开发,2006,18(2):325-329,294.
- [4] 张琳,杨磊,牛卉颖,等. 匀浆法提取长春花中长春碱、文多灵和长春质碱[J]. 高校化学工程学报,2008,22(5):769.
- [5] Uniyal G C, Bala S, Mathur A K, et al. Symmetry C18 column: a better choice for the analysis of indole alkaloids of Catharus roseus[J]. Phytochem Anal, 2001, 12(3):206-210.
- [6] Vander H R, Jacobs D I, Snoeijer W, et al. The Catharus alkaloids: pharmacognosy and biotechnology[J]. Curr Med Chem, 2004, 11(5):607-628.
- [7] Pennanen S, Huhtikangas A. Photochemical one pot synthesis of vinblastine and vincristine[J]. Photochem Photobiol, 1990, 51(5):515-518.
- [8] Gorman M, Neuss N, Svoboda GH. Vinca alkaloids. IV. Structural features of leurosine and vincalukoblastine, representatives of a new type of indole-indoline alkaloids[J]. J Am Chem Soc, 1959, 81:4745-4746.
- [9] Svoboda GH. Alkaloids of Vinca rosea (Catharanthus roseus). IX: Extraction and characterization of leurosine and leurocristine[J]. Lloydia, 1961, 24, 173-178.
- [10] Tafur SS, Occolowitz JL, Elzey TK, et al. Alkaloids of Vincarosea L. (Catharanthus roseus G. Don). XXXVII. Structure of vincathicine[J]. J Org Chem, 1976, 41:1001-1005.
- [11] Miller JC, Gutowski GE, Poore GA, et al. Alkaloids of Vinca rosea L. (Catharanthus roseus G. Don). 38.4. -dehydrated derivatives[J]. J Med Chem, 1977, 20:409-413.
- [12] E-l Sayed A, Cordell GA. Catharanthus alkaloids. XXXIV. Catharanthamine, a new antitumor bisindole alkaloid from Catharanthus roseus[J]. J Nat Prod, 1981, 44:289-293.
- [13] Neuss N, Barnes AJ, Huckstep LL. Vinca alkaloids XXXV. 1 Desacetoxivinblastine a new minor alkaloid from Vinca rosea L. (Catharanthus roseus G. Don)[J]. Experientia, 1975, 31:18-20.
- [14] Svoboda GH. The Role of the Alkaloids of Catharanthus roseus (L.) G. Don (Vinca rosea) and Their Derivatives in Cancer Chemotherapy. In: U. S. Congress, Office of Technology Assessment. Plants: The Potentials for Extracting Protein, Medicines, and Other Useful Chemicals - workshop Proceedings[J]. Washington, D. C.: U. S. Government Printing Office, 1983:154-169.
- [15] 张爱, 仲伯华. 长春花生物碱类衍生物及靶向前药研究进展[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(18):1739-1744.

(下接第960页)

瘀定痛;且多与鬼箭羽配合应用,因鬼箭羽具破血之功,与雷公藤同属卫矛科植物,降尿蛋白效果显著。

张炳厚^[6]教授在肾小球源性蛋白尿的治疗中,选用地黄、龟甲以滋肾阴,五子衍宗丸加减以养肾气,茯苓、石韦、泽泻、滑石、土茯苓、土大黄以利水化浊,白术、莲子肉、甘草、山药以健脾收摄,治疗肾小球源性蛋白尿疗效可靠。

王克勤^[14]等以牛蒡子为主药,治疗肾小球源性蛋白尿,亦常取得满意疗效。

综上所述,肾小球源性蛋白尿病机以肾、脾、肝、肺功能失调为本,以风、湿、热、痰、瘀互阻于内为标。治疗上虽各位名家思路不同,但均以补益脾肾,调节肝肺为主,配合祛邪化瘀之治。只有本着辨证论治的原则,强调个体化治疗,强调整体把握病情的变化,才能达到更好的疗效。

参考文献

- [1] 杨爱国. 郑平东治疗慢性肾炎蛋白尿经验[J]. 山东中医杂志, 2003, 22(9): 368-369.
- [2] 肖相如. 慢性肾炎蛋白尿的证治经验[J]. 辽宁中医杂志, 1998, 25(3): 99-100.
- [3] 王莉珍. 叶景华论治肾性蛋白尿的经验[J]. 陕西中医, 1996, 17

(10): 368-369.

- [4] 袁红霞, 林嫦娥. 黄文政教授治疗顽固性蛋白尿经验总结[J]. 天津中医药, 2003, 20(5): 18-19.
- [5] 王耀献, 刘尚建, 付天昊, 等. 肾络微型癥瘕探微[J]. 中医杂志, 2006, 47(4): 247-248.
- [6] 张炳厚. 神医怪杰张炳厚[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007.
- [7] 戴恩来. 刘宝厚教授诊治蛋白尿的经验[J]. 甘肃中医学院学报, 1995, 12(4): 16.
- [8] 于淑军, 于丽霞. 王曰美治疗肾病蛋白尿的经验[J]. 山东中医杂志, 1998, 17(1): 33-34.
- [9] 杨彦, 魏明刚, 何玉华. 叶传蕙教授诊治肾性蛋白尿经验[J]. 四川中医, 2001, 19(5): 4-5.
- [10] 刘怡如. 徐嵩年治疗蛋白尿经验简介[J]. 江西中医药, 1995, 26(6): 326.
- [11] 王惠英. 吕仁和教授治疗慢性肾炎蛋白尿的经验[J]. 实用中医内科杂志, 2000, 14(1): 1-2.
- [12] 王耀献, 刘尚建, 付天昊, 等. 肾络微型癥瘕三态论探析[J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2010, 17(3): 17-18.
- [13] 吕贵东, 杨庆臣. 王瑞道治疗慢性肾炎蛋白尿临床经验[J]. 光明中医, 1997, 12(6): 27-28.
- [14] 王克勤. 牛蒡子治疗肾性蛋白尿[J]. 中医杂志, 1997, 38(10): 581-582.

(2013-04-13 收稿 责任编辑: 洪志强)

(上接第 957 页)

- [16] Fahy J, Duflos A, Ribet J P, et al. Vinca alkaloids in superacidic media: a method for creating a new family of antitumor derivatives[J]. J Am Chem Soc, 1997, 119(36): 8576-8577.
- [17] Ngan V K, Bellman K, Hill B T, et al. Mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by the semisynthetic Vinca alkaloids vinorelbine and its newer derivative vinflunine[J]. Mol Pharmacol, 2001, 60(1): 225-232.
- [18] 肖亮, 全海天, 徐永平, 等. 长春氟宁抗肿瘤作用的研究[J]. 中国药理学报, 2007, 23(4): 507-511.
- [19] Shao Y, Ding H, Tang W D, et al. Synthesis and structure-activity relationships study of novel antitumor carbamate angidrovindblastine analogues[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2007, 15(15): 5061-5076.
- [20] 王非, 孙家宝, 李雷鸿. 两种长春花体内黄酮含量的研究[J]. 中国林副特产, 2007, 4(89): 21.
- [21] Chung I M, Ahmad A, Ali M, et al. Flavonoid glucosides from the hairy roots of Catharanthus roseus[J]. J Nat Prod, 2009, 72(4): 613-620.
- [22] Brun G, Dijoux M G, David B, et al. A new flavonol glycoside from Catharanthus roseus[J]. Phytochemistry, 1999, 50(1): 167-169.
- [23] Iki K, Saito N, Irie Y. 7-O-Methylated anthocyanidin glycosides from Catharanthus roseus[J]. Phytochemistry, 2008, 69(4): 1215-1219.
- [24] Vimala Y, Jain R. A new flavone in mature Catharanthus roseus petals[J]. Indian J Plant Physiol, 2001, 6(2): 187-189.

- [25] Ferreres F, Pereira DM, Valentão P, Andrade PB, Seabra RM, Sottomayor M. New phenolic compounds and antioxidant potential of Catharanthus roseus[J]. J Agric Food Chem, 2008, 56(21): 9967-74.
- [26] Chung I M, Ahmad A, Ali M, et al. Flavonoid glucosides from the hairy roots of Catharanthus roseus[J]. J Nat Prod, 2009, 72(4): 613-620.
- [27] Chung I M, Park H Y, Ali M, et al. A new chemical constituent from the hairy root cultures of Catharanthus roseus[J]. Bull Korean Chem Soc, 2007, 28(2): 229-234.
- [28] Chung I M, Ali M, Chun S C, et al. New catharanthusopimaranside A and B from hairy root cultures of Catharanthus roseus[J]. Chem Nat Compd, 2008, 44(4): 458-462.
- [29] 阴建, 郭力弓. 中药现代研究与临床应用[M]. 北京: 学苑出版社, 1994: 127-133.
- [30] De Pinho PG, Gonçalves RF, Valentão P, Pereira DM, Seabra RM, Andrade PB, Sottomayor M. Volatile composition of Catharanthus roseus (L.) G. Don using solid-phase microextraction and gas chromatography/mass spectrometry[J]. J Pharm Biomed Anal, 2009, 49(3): 674-85.
- [31] Chung I M, Park H Y, Ali M, et al. A new chemical constituent from the hairy root cultures of Catharanthus roseus[J]. Bull Korean Chem Soc, 2007, 28(2): 229-234.

(2013-11-12 收稿 责任编辑: 洪志强)