

文章编号:1001-6880(2016)10-1657-08

烟草化学成分及生物活性研究现状

杨彩艳^{1,2*},莫丽娟³,孙佩玲¹

¹右江民族医学院药学院; ²广西高校右江流域地道中药材(民族医药)研究重点实验室,百色 533000; ³广西壮族自治区东兰县人民医院,河池 547400

摘要:烟草作为一种重要的经济作物仍在世界各地广泛种植。阐明烟草的化学成分及生物活性将为后续研究烟草植物提供有益线索。在查询、研究了国内外相关文献的基础上,本文分析、总结了近三十年(1987~2016)烟草化学成分及其生物活性研究成果。烟草非挥发性成分主要有二萜、倍半萜、黄酮和生物碱,近三十年新报道的烟草化学成分几乎全为二萜和倍半萜。其化学成分的生物活性主要表现在生物碱、二萜、倍半萜成分等抗神经系统疾病方面(如抗阿尔茨海默症和影响情绪及睡眠)、抗肿瘤、抗乙型肝炎病毒(HBV)和抗菌方面。

关键词:化学成分;生物活性;烟草

中图分类号:S572;Q9646

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2016.10.030

Review on Chemical Constituents and Bioactivities of *Nicotiana tabacum*

YANG Cai-yan^{1,2*}, MO Li-juan³, SUN Pei-lin¹

¹The Pharmaceutical school of Youjiang Medical university for nationalities; ²The

key laboratory of Guangxi colleges and universities in Youjiang river drainage area for studying traditional Chinese medicinal herbs (folk medicine), Baise 533000, China; ³ The People's Hospital of Donglan county, Hechi 547400, China

Abstract: *Nicotiana tabacum* as an important economic crop was widely grown in world. Investigating its chemical constituents and their bioactivities was very important to provide valuable clues for future research about *N. tabacum*. In this study, we analyzed and summarized the progress of research on chemical constituents and bioactivities of *N. tabacum* from 1987 to 2016 on the basis of reviewing the related papers of domestic and overseas. Diterpenoids, sesquiterpoids, flavonoids and alkaloids were the main constituents for its non-volatile components. Almost all compounds isolated from *N. tabacum* during 1987 to 2016 were diterpenoids and sesquiterpoids. Among those compounds of tobacco, mainly activities were diterpenoids, sesquiterpoids and alkaloids, etc, and their activities basically possessed the neuroprotective effect against the nerve damage (anti-Alzheimer's disease, affect mood and sleep), anti-tumor, anti-HBV and anti-bacterial activities.

Key words: chemical constituent; bioactivity; *Nicotiana tabacum*

茄科烟草属植物原产于美洲、大洋洲及南太平洋的某些岛屿,目前已确定的烟草属植物约为67种^[1]。烟叶是烟草工业中重要的原料,因此烟草作为一种重要的经济作物仍在世界各地广泛种植,烟草全株可做农业杀虫剂,药用可做麻醉、发汗、镇静和催眠剂^[2]。在李莹等人“烟草中主要生物活性成分的研究进展”一文中表明烟草的活性成分主要有茄尼醇、烟碱、绿原酸、芦丁、功能蛋白、活性多糖等^[3]。本文将比较全面的总结从1987至2016近三

十年从烟草中新发现的化学成分,为后人研究烟草提供更全面的物质基础;从活性强弱、筛选方法方面总结近三十年烟草活性成分的生物活性研究成果,为后人针对烟草化学成分的结构特点选择适当的活性筛选方法评价其生物活性提供有益的线索。

目前从烟草中鉴定的成分超过2500个,其主要成分是萜类、生物碱和黄酮、香豆素等酚酸类^[4,5]。近三十年从烟草属植物中发现的非挥发性化学成分除(1S,2E,4S,6R,7E,11S,12S)-2,7-cembradiene-11,12-oxo-4,6-diol和(1S,2E,4S,6R,7E,11S,12S)-2,7-cembradiene-4,6,11,12-tetraol外全是从烟草中发现的,烟草中包含有烟碱、(12R,13R)-8,12-epoxy-14-labden-13-ol,(8 α ,12Z)-12,14-labdadi-

收稿日期:2016-05-09 接受日期:2016-07-15

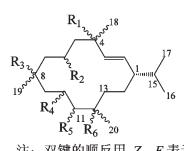
基金项目:广西高校科学技术研究项目重点项目(KY2015ZD095);右江民族医学院博士引进科研启动课题(2014-2)

*通讯作者 Tel:86-776-2820796; E-mail:yjsyangcaiyan@163.com

en-8-ol、(1S,2E,4R,6R,7E,11E)-2,7,11-西柏三烯-4,6-二醇 [(1S,2E,4R,6R,7E,11E)-2,7,11-cembratriene-4,6-diol] 等活性成分^[6-10]。除了应用在烟草工业外,目前初级的、次级的以及烟草工业废弃的烟叶几乎都没有得到利用。因此烟草可能是被人们忽略的一种重要的天然药物资源。为了进一步开发和利用烟草,本文综述了从1987年至今烟草化学成分及其生物活性研究进展情况。

1 烟草的化学成分

至今报道的400个左右烟草非挥发性成分中萜类化合物的比例超过60%,其中二萜约150个、倍半萜约100个;从1987到2016近三十年间从烟草中分离鉴定了约61个化合物,其中包括24个二萜、13个二萜的降解产物、15个倍半萜和3个三萜共55个萜类化合物。因此烟草中分离鉴定的萜类及其降解产物,尤其是二萜和倍半萜的数量与生物碱、黄酮、香豆素、甾体等类物质相比呈现出迅速扩大的趋势。

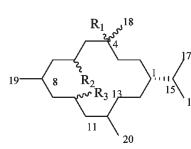


注: 双键的顺反用Z、E表示

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
1	$\Delta^{2,3}(E)\Delta^{6,7}(E)$	$\Delta^{12,20}$	$\alpha\text{-OH}$	H	$\beta\text{-OH}$	H
2	$\Delta^{2,3}(E)\Delta^{6,7}(E)$	$\Delta^{10,11}(E)$	$\alpha\text{-OH}$	H	$\beta\text{-OH}$	H
3	$\Delta^{2,3}(E)\Delta^{6,7}(E)$	$\Delta^{10,11}(E)$	$\alpha\text{-OH}$	H	$\beta\text{-OH}$	H
4	$\Delta^{2,3}(E)\Delta^{6,7}(E)$	$\Delta^{10,11}(E)$	$\beta\text{-OH}$	H	$\beta\text{-OH}$	H
5	$\Delta^{2,3}(E)\Delta^{6,7}(E)$	$\Delta^{10,11}(E)$	$\beta\text{-OH}$	H	$\beta\text{-OH}$	H

图1 化合物1~5的结构

Fig. 1 Chemical structures of compounds 1~5



注: 双键的顺反用Z、E表示

	R ₁	R ₂	R ₃
6	$\Delta^{1,2}(E)\Delta^{3,4}(Z)\Delta^{5,6}(E)\Delta^{7,8}(Z)$	$\Delta^{11,12}(E)$	-
7	$\Delta^{2,3}(E)\Delta^{7,8}(E)$	$\Delta^{11,12}(E)$	$\alpha\text{-OH}$
8	$\Delta^{2,3}(E)\Delta^{7,8}(E)$	$\Delta^{11,12}(E)$	$\alpha\text{-OH}$
9	$\Delta^{2,3}(E)\Delta^{7,8}(E)$	$\Delta^{11,12}(E)$	$\beta\text{-OH}$
10	$\Delta^{2,3}(E)\Delta^{7,8}(E)$	$\Delta^{11,12}(E)$	$\beta\text{-OH}$
11	$\Delta^{2,3}(E)\Delta^{7,8}(E)$	$\Delta^{11,12}(Z)$	$\beta\text{-OH}$
12	$\Delta^{2,3}(E)\Delta^{7,8}(E)$	$\Delta^{11,12}(E)$	$\alpha\text{-OHO}$
13	$\Delta^{2,3}(E)\Delta^{7,8}(E)$	$\Delta^{11,12}(E)$	$\alpha\text{-OH}$
14	$\Delta^{2,3}(E)\Delta^{7,8}(E)$	$\Delta^{11,12}(E)$	$\beta\text{-OH}$

图2 化合物6~14的结构

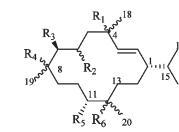
Fig. 2 Chemical structures of compounds 6~14

1.1 二萜及其降解产物

从1987年至今从烟草中共报道了37个二萜及其降解产物(见图1~5、表1和表2)。

从烟草中报道的二萜骨架类型主要是西柏烷型、苏丹烷型及其降解产物。至今为止从烟草中分离鉴定了西柏烷型二萜已经超过60个。除 cembra-3,7,11,15-tetraen-6-ol 和 (1E,3Z,5E,7Z,11E)-1-isopropyl-4,8,12-trimethyl-1,3,5,7,11-cyclotetradecapentaene(6)之外,它们都具有1S和2E构型,这表明它们之间存在着非常紧密相关的生源途径。从烟草中分离得到西柏烷类化合物大多数都在C-4上有一个羟基(据此又可把烟草西柏烷型二萜分为4S和4R两小组)也证明了这一点。事实上,cembra-2,4,7,11-tetraen-6-ol,以及最初从烟草中分离得到的烟草主要成分之一西柏烷型二萜化合物(1S,2E,4S,6R,7E,11E)-2,7,11-西柏三烯-4,6-二醇 [(1S,2E,4S,6R,7E,11E)-2,7,11-cembratriene-4,6-diol] 和它的4R异构体,是大多数烟草西柏烷二萜生源途径中关键的代谢产物。

1988年,Wahlberg I等人从烟叶和烟草花中共分离到(12S,13E)-13-labdene-8,12,15-triol(20),14,15-dinor-8-labdene-7,13-dinor(21),(11S,12R)-11,12-epoxy-8-hydroxy-14,15-dinor-13-labdanone(22),(12S,13E)-8,12-epoxy-13-labden-1-ol(23) and (12R,13E)-8,12-epoxy-13-labden-15-ol(24)⁵



注: 双键的顺反用Z、E表示

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
15	$\Delta^{8,19}$	$\Delta^{12,20}$	$\alpha\text{-OH}$	$\alpha\text{-OH}$	$\beta\text{-OH}$	-
16	$\Delta^{8,19}$	$\Delta^{12,20}$	$\alpha\text{-OH}$	$\alpha\text{-OH}$	$\alpha\text{-OH}$	-
17	$\Delta^{12,20}$		$\alpha\text{-OHO}$	H	$\beta\text{-OH}$	OH
18	$\Delta^{12,20}$		$\alpha\text{-OHO}$	H	$\alpha\text{-OH}$	OH
19	$\Delta^{7,8}(E)$		$\alpha\text{-OH}$	$\alpha\text{-OH}$	H	-

图3 化合物15~19的结构

Fig. 3 Chemical structures of compounds 15~19

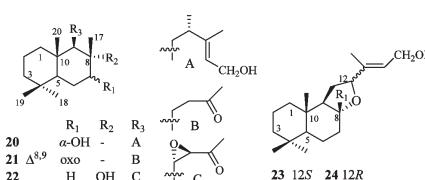


图4 化合物20~24的结构

Fig. 4 Chemical structures of compounds 20~24

个苏丹烷型化合物。*(E)*-13-labdene-8,15-diol 是这五个化合物生源合成的先驱:如果它经过烯丙基氧化形成化合物 **20**,**20** 再发生环化反应形成化合物 **23** 和 **24**;如果它发生消除反应可以形成 *(Z)*-冷杉醇 [*(Z)*-abienol],*(Z)*-冷杉醇经过氧化和烯丙基

重排就可获得化合物 **23** 和 **24**,*(Z)*-冷杉醇经过氧化和 Hook 降解反应就形成 *(11E)*-8-hydroxy-14,15-dinor-11-labden-13-one(此化合物通过环氧化将生成 **22**,通过氢化、脱水和氧化将生成 **21**)。

表 1 化合物 1-19 的名称及参考文献

Table 1 The names and references of compounds 1-19

No.	Name	Reference
1	(1 <i>S</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>E</i> ,8 <i>S</i> ,11 <i>S</i>)-2,6,12 (20)-cembratriene-4,8,11-triol	11
2	(1 <i>S</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>E</i> ,8 <i>S</i> ,10 <i>E</i> ,12 <i>S</i>)-2,6,10-cembratriene-4,8,12-triol	11
3	(1 <i>S</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>E</i> ,8 <i>S</i> ,10 <i>E</i> ,12 <i>R</i>)-2,6,10-cembratriene-4,8,12-triol	11
4	(1 <i>S</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>E</i> ,8 <i>S</i> ,10 <i>E</i> ,12 <i>S</i>)-2,6,10-cembratriene-4,8,12-triol	11
5	(1 <i>S</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>E</i> ,8 <i>S</i> ,10 <i>E</i> ,12 <i>R</i>)-2,6,10-cembratriene-4,8,12-triol	11
6	(1 <i>E</i> ,3 <i>Z</i> ,5 <i>E</i> ,7 <i>Z</i> ,11 <i>E</i>)-1-isopropyl-4,8,12-trimethyl-1,3,5,7,11-cyclotetradecapentaene	12
7	(1 <i>S</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>E</i> ,10 <i>R</i> ,11 <i>E</i>)-2,7,11-cembratriene-4,6,10-triol	13
8	(1 <i>S</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>E</i> ,10 <i>S</i> ,11 <i>E</i>)-2,7,11-cembratriene-4,6,10-triol	13
9	(1 <i>S</i> [*] ,2 <i>E</i> ,4 <i>R</i> [*] ,6 <i>R</i> [*] ,7 <i>E</i> ,10 <i>R</i> [*] ,11 <i>E</i>)-2,7,11-cembratriene-4,6,10-triol	13
10	(1 <i>S</i> [*] ,2 <i>E</i> ,4 <i>R</i> [*] ,6 <i>R</i> [*] ,7 <i>E</i> ,10 <i>S</i> [*] ,11 <i>E</i>)-2,7,11-cembratriene-4,6,10-triol	13
11	(1 <i>S</i> [*] ,2 <i>E</i> ,4 <i>R</i> [*] ,6 <i>R</i> [*] ,7 <i>E</i> ,10 <i>S</i> [*] ,11 <i>Z</i>)-2,7,11-cembratriene-4,6,10-triol	13
12	(1 <i>S</i> [*] ,2 <i>E</i> ,4 <i>S</i> [*] ,7 <i>E</i> ,10 <i>S</i> [*] ,11 <i>E</i>)-4,10-dihydroxy-2,7,11-cembratrien-6-one	13
13	(1 <i>S</i> [*] ,2 <i>E</i> ,4 <i>R</i> [*] ,6 <i>R</i> [*] ,7 <i>E</i> ,11 <i>E</i>)-4,6-dihydroxy-2,7,11-cembratrien-10-one	13
14	(1 <i>S</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>E</i> ,11 <i>E</i>)-4,6-dihydroxy-2,7,11-cembratrien-10-one	13
15	(1 <i>S</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,11 <i>S</i>)-2,8 (19),12 (20)-cembratriene-4,6,7,11-tetraol	14
16	(1 <i>S</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,11 <i>S</i>)-2,8 (19),12 (20)-cembratriene-4,6,7,11-tetraol	14
17	(1 <i>S</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,11 <i>S</i>)-4,8,10-trihydroxy-2,12 (20)-cembradiene-6-one	14
18	(1 <i>S</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,11 <i>S</i>)-4,8,10-trihydroxy-2,12 (20)-cembradiene-6-one	14
19	(1 <i>S</i> ,2 <i>E</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>E</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>R</i>)-4,8,10-2,7-cembradiene-4,6,11,12-tetraol	14

Eklund A、Wahlberg I、Enzell CR 等人分别在 1990 年和 1994 年从烟草中分离得到西柏烷衍生物 **25~37**,他们属于含异丙基的不规则的类异戊二烯类化合物这一大类化合物。虽然有关这一大类化合物生源途径的第一手实验资料尚未获得,但他们是

通过烟叶和烟草花中含量很大的西柏烷型二萜发生生物降解而获得是被普遍认可和接受的。相应的西柏烷型二萜先驱首先发生碳碳键断裂获得代谢产物,这些代谢产物接着发生失去碳原子的反应产生含有 **12**、**13**、**14**、**15**、**17**、**18** 或 **19** 个碳原子产物。

表 2 化合物 20~37 的名称及参考文献

Table 2 The names and references of compounds 20-37

No.	Name	Reference
20	(12 <i>S</i> ,13 <i>E</i>)-13-labdene-8,12,15-triol	15
21	14,15-dinor-8-labdene-7,13-dinole	15
22	(11 <i>S</i> ,12 <i>R</i>)-11,12-epoxy-8-hydroxy-14,15-dinor-13-labdanone	15
23	(12 <i>S</i> ,13 <i>E</i>)-8,12-epoxy-13-labden-15-ol	15
24	(12 <i>R</i> ,13 <i>E</i>)-8,12-epoxy-13-labden-15-ol	15

No.	Name	Reference
25	(4E)-3-hydroxyl-6-isopropyl-3-methyl-9-(5-oxotetrahydrofuran-2-yl)-4,9-decadienoic acid	16
26	(2R*,4S*,5E)-1,4-epoxy-2-hydroxyl-7-isopropyl-4-methyl-10-one	16
27	(2R*,4R*,5E)-1,4-epoxy-2-hydroxyl-7-isopropyl-4-methyl-10-one	16
28	(2R,4S,5E,7S)-2-hydroxyl-7-isopropyl-4-methyl-10-oxo-5-undecen-4-olide	16
29	(2S*,5R*)-2,5-epidioxy-2-hydroxyl-5-isopropyl-3-nonen-8-one	16
30	(2R*,5R*)-2,5-epidioxy-2-hydroxyl-5-isopropyl-3-nonen-8-one	16
31	(2R*,4S*,5E)-2-hydroxyl-7-isopropyl-4-methyl-5-nonen-4-olide	16
32	(E)-5-hydroxyl-5-isopropyhept-3-en-2-one	17
33	(2E,6E)-6-isopropyl-2-methyl-8-oxonana-2,6-dienal	17
34	(E)-4-hydroxyl-7-isopropyl-4-methylundec-5-ene-2,10-dione	17
35	(E)-3-hydroxyl-6-isopropyl-3-methyl-9-oxodec-4-enoic acid	17
36	(3E,7E)-6-hydroxyl-9-isopropyl-6-methyltrideca-3,7-diene-2,12-dione	17
37	(E)-4-isopropyl-7-oxooct-5-en-4-olide	17

1.2 倍半萜和三萜

除了之前报道的桉烷、单环金合欢烷、孤木烷和榄香烯等骨架类型的倍半萜之外,还发现了多个降桉烷型的倍半萜如化合物 38~44。Rishitin 和 phytuberin 型倍半萜在生源途径上可能具有相同的桉烷中间体。桉烷 C-2 和 C-3 发生氧化反应以及 C-14 甲基的降解反应将导致 Rishitin 型倍半萜类化合物

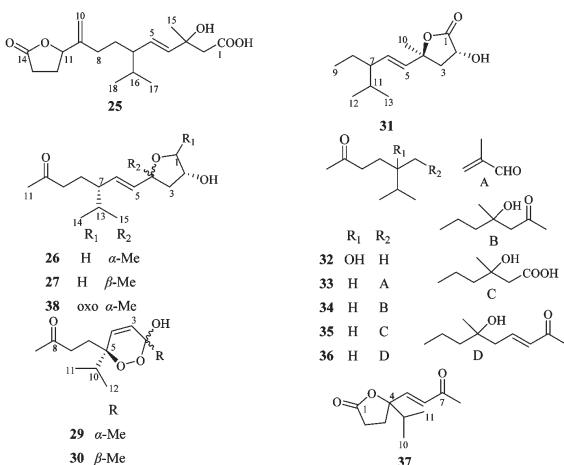


图 5 化合物 25~37 的结构

Fig. 5 Chemical structures of compounds 25-37

生成;桉烷 C-1 和 C-2 发生氧化、C-C 键断裂以及重新发生相应的环化反应将生成三环的 phytuberin 型倍半萜。

过去只有少量的三萜从烟草中分离出来,因此人们对三萜的关注很少。事实上从 1987 年至今只有 β -香树脂醇棕榈酸酯、(24R)-cycloartane-3 β ,24,25-triol 3-O-palmitate 和羽扇豆醇棕榈酸酯(53~55)三个三萜于 2014 年从烟草中分离出来。总之之前的研究表明三萜是烟草中微量成分。

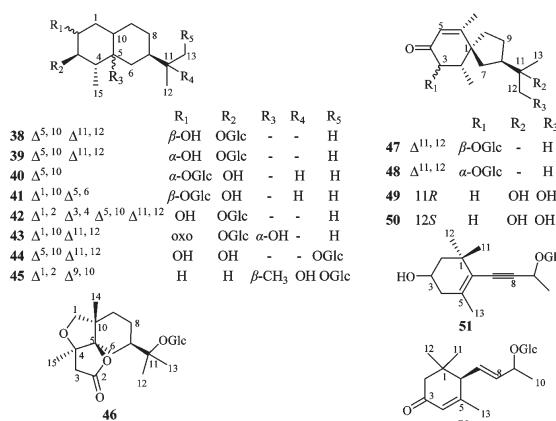


图 6 化合物 38~52 的结构

Fig. 6 Chemical structures of compounds 38-52

表 3 化合物 38-55 的名称及参考文献

Table 3 The names and references of compounds 38-55

No.	Name	Reference
38	烟草苷 A (nicotabacoside A)	18
39	烟草苷 B (nicotabacoside B)	18

No.	Name	Reference
40	烟草昔 C (nicotabacoside C)	18
41	烟草昔 D (nicotabacoside D)	18
42	烟草昔 E (nicotabacoside E)	18
43	烟草昔 F (nicotabacoside F)	18
44	rishitin M1-13-O- β -D-glucopyranoside	19
45	烟草二醇昔 (nicatabadiolcoside)	20
46	烟草内酯昔 (nicotabalactonecoside)	20
47	3-羟基螺岩兰草酮 β -D-葡萄糖昔 A (3-hydroxysolavetivone- β -D-glucoside A)	21
48	3-羟基螺岩兰草酮 β -D-葡萄糖昔 B (3-hydroxysolavetivone- β -D-glucoside B)	21
49	(1'R,2R,5S,10R)-2-(1',2'-dihydroxy-1'-methylethyl)-6,10-dimethylspiro [4,5] dec-6-en-8-one	22
50	(1'S,2R,5S,10R)-2-(1',2'-dihydroxy-1'-methylethyl)-6,10-dimethylspiro [4,5] dec-6-en-8-one	22
51	11R,12-dihydroxy-6 (7)-spirovetiven-8-one-9-O- β -D-glucopyranoside	19
52	9-O- β -D-glucoside of 3-hydroxy-7,8-didehydro- β -ionol	20
53	β -香树脂醇棕榈酸酯 (β -amyrin palmitate)	20
54	羽扇豆醇棕榈酸酯 (lupeol palmitate)	20
55	(24R)-cycloartane-3 β ,24,25-triol 3-O-palmitate	20

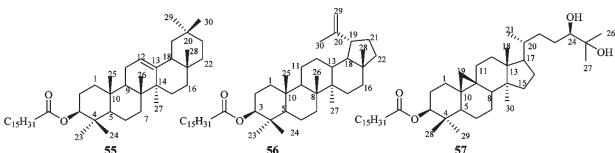


图 7 化合物 53~55 的结构

Fig. 7 Chemical structures of compounds 53-55

1.3 其它化合物

从 1987 年开始,从烟草中报道了六个其它类型的化合物 (56~61)。在这六个化合物中,化合物 56 作为一个新的生物碱和化合物 57 作为烟草中的首个亚麻酸甘油酯类化合物于 2014 年被报道。同时

化合物 56 和 57 对褪黑素受体 2 (MT₂) 具有激动活性,这对阐述吸烟会改变人们的情绪具有非常重要的意义。因此从烟草中分离获得化合物 56 和 57 对丰富烟草的化学成分和活性物质基础是非常有价值的。

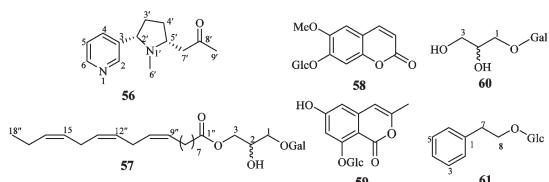


图 8 化合物 56~61 的结构

Fig. 8 Chemical structures of compounds 56-61

表 4 化合物 56-61 的名称及参考文献

Table 4 The names and references of compounds 56-61

No.	Name	Reference
56	顺式-5'-(2-氧代丙基)-烟碱, cis-5'-(2-oxopropyl)-nicotine	22
57	3-O-(9,12,15-octadecatrienoyl)-glyceryl- β -D-galactopyranoside	22
58	异秦皮定-6-O- β -D-吡喃葡萄糖甙, isofraxetin-6-O- β -D-glucopyranoside	23
59	异香豆素葡萄糖甙, delphoside	23
60	2,3-二羟基丙基- β -D-吡喃半乳糖昔, 2,3-dihydroxypropyl- β -D-galactoside	23
61	苯乙醇 β -D-葡萄糖昔, phenylethyl β -D-glucopyranoside	23

2 生物活性

众所周知,吸烟是导致癌症的重要因素之一,有30%癌症患者死于吸烟^[24]。同时吸烟易成瘾且难于戒断。在香烟的烟雾中可能含有大量如烟碱、反-反式粘糠酸(*trans, trans*-muconic acid, tt-MA)、苯巯基尿酸(*S*-phenylmercapturic acid)等致癌物及其代谢产物^[25]。然而烟草里亦含有很多活性成分如3-O-(9, 12, 15-octadecatrienoyl)-glyceryl- β -D-galactopyranoside、茄尼醇、(1*S*,2*E*,4*R*,6*R*,7*E*,11*E*)-2,7,11-西柏三烯4,6-二醇、(12*R*,13*R*)-8,12-epoxy-14-labden-13-ol、烟碱、绿原酸等^[3,22]。即使是导致人们吸烟成瘾和致癌物质之一的烟碱,因能改善人们的学习记忆功能而重新吸引了研究者的目光。近30年烟草化学成分生物活性研究结果主要表现在抗阿尔茨海默症、抗肿瘤、抗病毒等方面。

2.1 抗阿尔茨海默病(AD)活性

和普通人相比,统计学表明吸烟者不容易患上阿尔茨海默病(AD)。同时现代药理学研究表明(1*S*,2*E*,4*R*,6*R*,7*E*,11*E*)-2,7,11-西柏三烯4,6-二醇和烟碱拥有抗AD活性。通过A β ₂₅₋₃₅注射大鼠海马区建立阿尔茨海默病(AD)大鼠模型,在此模型的水迷宫实验中,烟碱AD组的学习记忆功能与正常组的类似,而AD组与烟碱AD组合、正常组的明显不同;检测大鼠海马组织中1L-1 β 和1L-6含量实验结果表明AD组的含量明显高于正常组和烟碱AD组,其差异具有统计学的意义,而烟碱AD组虽然也高于正常组但其差异不具有统计学意义。因此烟碱具有改善认知功能的作用,其机制为抑制小胶质细胞被A β 激活和分泌炎性细胞因子从而减轻神经系统炎性反应发生^[26]。(1*S*,2*E*,4*R*,6*R*,7*E*,11*E*)-2,7,11-西柏三烯4,6-二醇能够阻止diisopropylfluorophosphate(DFP)诱导的神经损害,其EC₅₀值为63±9 nM;西柏烯类似物在 α 3 β 4和 α 4 β 2烟碱乙酰胆碱受体(nAChR)上显示了很强的活性,(1*S*,2*E*,4*R*,6*R*,7*E*,11*E*)-2,7,11-西柏三烯4,6-二醇的IC₅₀值分别为2.2 μ M和19.1 μ M,而其4S异构体的IC₅₀值分别为9.3 μ M和33.1 μ M^[27,28]。

2.2 抗肿瘤活性

(12*R*,13*R*)-8,12-epoxy-14-labden-13-ol在LOVO和QGY-7703细胞系上显示了中等程度的抗肿瘤活性,其IC₅₀值分别为23.1 μ g/mL和15.7 μ g/mL^[5]。3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑

溴盐(MTT)法筛选试验表明(1*S*,2*E*,4*R*,6*R*,7*E*,11*E*)-2,7,11-西柏三烯4,6-二醇在浓度为10-20 nM对PC-3M细胞具有很强的抗前列腺癌活性、细胞毒性很弱但抗增生活性很强^[6]。

2.3 其它活性

顺式-5'-(2-氧代丙基)-烟碱 [*cis*-5'-(2-oxopropyl)-nicotine] (56)和3-O-(9,12,15-octadecatrienoyl)-glyceryl- β -D-galactopyranoside (57)在辣椒素受体1(TRPV₁)、褪黑素受体1和2(MT₁和MT₂)活性实验筛选中显示了激动活性。化合物56在浓度为1.53 mM时对MT₂的激动率为55.41%;化合物57对TRPV₁和MT₁的激动活性分别为128.11%(0.59 mM)和52.00%(0.73 mM)^[21]。使用HepG 2.2.15细胞株评价单体化合物体外抗乙型肝炎病毒(HBV)活性筛选实验中,绿原酸具有很强的抗HBV DNA复制的活性,其IC₅₀值为5.5 μ M,SI值大于250.1^[29]。此外,许多倍半萜如rishitin、phytuberol、索拉那斯酮(solanascone)和螺岩兰草酮(solavetivone)等都是从感染过病毒的烟草中分离检测到的,因此它们拥有抗菌活性。例如在薄层色谱板(thin-layer chromatogram plate)实验中,黏霉菌酮(glutinosone)、索拉那斯酮和螺岩兰草酮具有很强的抗菌活性,其抑制活性的最小量为5 μ g/点;occidenol和occidentanol具有中等的抗菌活性,其抑制活性的最小量为10 μ g/点;phytuberin和phytuberol抗菌活性最弱,其抑制活性的最小量为100 μ g/点^[30]。

3 问题与展望

虽然很少有植物像烟草这样被人们进行详细而深入的研究,但人们的目光主要集中于研究其挥发性成分、香气成分、有害成分和导致吸烟成瘾的成分,其中明显的原因在于烟草经济上以及健康方面的原因。近三十年来随着科学技术的进步,一方面人们从烟草中分离到许多新的二萜、倍半萜、生物碱等骨架类型的化合物,这些新化合物中一些单体如西柏烯类似物、顺式-5'-(2-氧代丙基)-烟碱 [*cis*-5'-(2-oxopropyl)-nicotine]等还具有抗神经系统方面疾病的活性;另一方面人们对一些已知成分的生物活性研究成果,比如3-O-(9,12,15-octadecatrienoyl)-glyceryl- β -D-galactopyranoside对辣椒素受体1(TRPV₁)和褪黑素受体(MT₁)中显示的激动活性、绿原酸在HepG 2.2.15细胞上显示具有很强的抗

HBV DNA 复制的活性等。然而我们认为还可以继续从以下两方面研究、关注烟草的化学成分及生物活性。

3.1 二萜、倍半萜成分及生物活性

二萜和倍半萜不但是烟草非挥发性成分中数量最多的两类化合物,而且二萜和倍半萜的骨架类型众多、结构易发生变化。此外许多二萜和倍半萜类化合物具有抗肿瘤、抗病毒、抗神经系统疾病、抗菌等方面的生物活性^[6-8,30,31]。因此探索烟草中二萜和倍半萜类化合物的提取、富集和分离纯化方法和工艺,扩大烟草中二萜和倍半萜生物活性研究范围非常有希望从烟草中发现新的活性成分或已知化合物新的生物活性。

3.2 新杂合体骨架类型化合物

近年来人们从一些植物中发现了两种主要成分杂合体,例如从三个獐牙菜品种(*Swertia punicea*, *S. hispidicalyx*, and *S. yunnanensis*)中分离得到两个具有较好抗乙型肝炎病毒活性的环烯醚萜和山酮(xanthone)杂合体紫红獐牙菜内酯 A 和 B(Swerpulinactones A、B),从鱼腥草(*Houttuynia cordata*)中获得五个具有抗单纯疱疹病毒(HSV)的黄酮类化合物与直链化合物的杂合体,从 *Macaranga triloba* 中提取分离得到抗肿瘤活性化合物 6-farnesyl-3',4',5,7-tetrahydroxyflavanone^[32-34]。黄酮、二萜和倍半萜都是烟草主要的化学成分,烟草中很可能存在它们的杂合体化合物或是可以通过烟草中这些化合物合成新杂合体化合物。因此研究烟草中杂合体类化合物很可能发现新的活性成分。

参考文献

- 1 Tong DR (佟道儒). *Tobacco Breeding (烟草育种学)*. Beijing: Chinese Agricultural Press, 1997. 148-149
- 2 The Editorial Committee of the Administration Bureau of Flora of China (中国植物志编委会). *Flora of China (中国植物志)*. Beijing: Beijing Science & Technology Press, 2005. Vol 67:152.
- 3 Li Y(李莹), et al. Research progress on the bio-active components of *Nicotiana tabacum* L. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*, 2015, 27:2157-2163.
- 4 Stedman RL. Chemical composition of tobacco and tobacco smoke. *Chem Rev*, 1968, 68:153-207.
- 5 Wahlberg I, et al. Tobacco isoprenoids. *Nat Prod Rep*, 1987, 4:237-276.
- 6 Yang XW, et al. Isolation, structure, and bioactivities of abiesadienes A-Y, 25 new diterpenes from *Abies georgei* Orr. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18:744-754.
- 7 Ei Sayed K, et al. Anticancer tobacco cembranoids. US7977384B1, 2011-07-12.
- 8 Eterovic VA, et al. Protective activity of (1S,2E,4R,6R,7E,11E)-2,7,11-cembratriene-4,6-diol analogues against diisopropylfluorophosphate neurotoxicity: preliminary structure-activity relationship and pharmacophore modeling. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21:4678-4686.
- 9 Inestrosa NC, et al. Nicotine prevents synaptic impairment induced by amyloid- β oligomers through α 7-nicotinic acetylcholine receptor activation. *Neuromol Med*, 2013, 15: 549-569.
- 10 Arnarp J, et al. Tobacco chemistry 78. Biotransformations of tobacco cembranoids using plant cell cultures of *Nicotiana sylvestris*. *Acta Chem Scand*, 1993, 47:793-798.
- 11 Olsson E, et al. Tobacco chemistry. 72. Five new cembratrienetriols from tobacco. *Acta Chem Scand B*, 1991, 45 (1): 92-98.
- 12 Yun YS, et al. Cembrane-type diterpene from flue-cured burley tobacco (*Nicotiana tabacum* L.) leaves. *Natural Medicines (Tokyo, Japan)*, 2011, 55 (5):262-264.
- 13 Olsson E, et al. Tobacco chemistry. 79. Eight new cembranoids from tobacco. Structural elucidation and conformational studies. *Tetrahedron*, 1993, 49:4975-4992.
- 14 Arndt R, et al. Tobacco chemistry. 71. Structure determination and biomimetic studies of five new tobacco cembranoids. *Acta Chem Scand B*, 1990, 44: 814-825.
- 15 Wahlberg I, et al. Tobacco chemistry. 69. Five new labdanic compounds from tobacco. *Acta Chem Scand B*, 1988, 42: 708-716.
- 16 Eklund AM, et al. Tobacco chemistry. 82. Seven new cembrane-derived compounds from tobacco. *Acta Chem Scand*, 1994, 48:850-856.
- 17 Wahlberg I, et al. Tobacco chemistry. 70. Six new cembrane-derived compounds from tobacco. *Acta Chem Scand*, 1990, 44:504-512.
- 18 Yang CY, et al. Noreudesmane sesquiterpenoids from the leave of *Nicotiana tabacum*. *Fitoterapia*, 2014, 96:81-87.
- 19 Feng X, et al. Two new sesquiterpene glucosides from the leaves of *Nicotiana tabacum*. *J Asian Nat Prod Res*, 2009, 11:675-680.
- 20 Yang CY, et al. Two new sesquiterpenoid glycosides from *Nicotiana tabacum*. *J Asian Nat Prod Res*, 2014, 16: 611-616.