文章编号:1001-6880(2018)1-0141-06

鱼腥草中生物碱类化学成分及其生物活性研究进展

刘　敏[1,2],蒋跃平[1,2],刘　韶[1,2*]

[1]中南大学湘雅医院药学部;[2]中南大学医院药学研究所,长沙 410008

摘　要:鱼腥草是一种既有广泛生物活性,又有很高食用价值的植物资源,极具开发潜力。生物碱是鱼腥草中一类重要化学成分,结构多样,且具有广泛生物活性,一直倍受研究者的关注。本文就鱼腥草中生物碱类化学成分及其生物活性研究进展进行了综述。目前鱼腥草中已报道的生物碱类成分共有 71 个化合物,包括阿朴菲类、马兜铃内酰胺类、酰胺类、吡啶类和其他类等结构类型,具有抗肿瘤、抗病毒、抗血小板聚集、抗炎、降血糖等生物活性。通过对鱼腥草中生物碱类化学成分及其生物活性研究进行归纳和总结,以期为系统的研究鱼腥草药效物质、提升质量标准及进一步开发其药用资源提供参考。

关键词:鱼腥草;生物碱;化学成分;生物活性

中图分类号:R284　　**文献标识码**:A　　DOI:10.16333/j.1001-6880.2018.1.024

Advance on Alkaloids Chemical Constituents and Bioactivities of *Houttuynlae cordata*

LIU Min [1,2],JIANG Yue-ping [1,2],LIU Shao [1,2*]

[1]*Department of Pharmacy,Xiangya Hospital,Central South University*;

[2]*Institute of Hospital Pharmacy,Central South University,Changsha 410008,China*

Abstract:*Houttuynlae cordata* was a traditional medicine resource with a wide range of biological activities and edible value,which had great potential for development. Alkaloids,as the effective ingredients of *H. cordata*,are diverse in chemical structures and have extensive bioactivities so that it has become the focus of researchers. Herein,the progress of research on the chemical constituents and bioactivities of alkaloids which were extracted and separated from *H. cordata* were reviewed in this paper. To date,71 compounds of alkaloids isolated from *H. cordata* had been reported in literatures,including aporphine,aristolone lactam,amide,pyridine and other types,*etc*. Research results from pharmacological experiments shown that these compounds displayed anti-tumor,anti-virus,anti-platelet aggregation,anti-inflammatory,hypoglycemic and other biological activities. In conclusions,based on the study of the chemical constituents and bioactivity of alkaloids in *H. cordata*,the present paper may provide to a reference for clarification of pharmacologically active ingredients,quality evaluation,and further explorations.

Key words:*Houttuynlae cordata*;alkaloids;chemical constituents;biological activities

鱼腥草(*Houttuynlae cordata*)为三白草科(Saururaceae)蕺菜属植物蕺菜(*Houuuynia cordate* Thunb)的干燥地上部分和新鲜全草[1]。在我国仅有一种,原名"蕺",始载于《名医别录》,主要分布于我国中部、东南部及西南各省。《本草纲目》记载:"其叶腥气,故俗名鱼腥草。"别名折耳根、紫蕺、猪鼻孔、鸡儿根、九莲草等。鱼腥草味辛、微寒、归肺经,具有清热解毒、利尿通淋、止血、祛痰止咳、镇痛等多种功能,民间常用于肺痈吐脓、痰热喘咳,热痢,热淋,痈肿疮毒,为我国传统常用药物之一[2,3]。目前鱼腥草已被国家卫生计生委确定为"既是药品、又是食品",早在唐代《新修草本》中就有"叶似荞麦,肥地亦能蔓生,茎紫赤色,多生湿地,山谷阴处,山南江左人好生食之"的记载,是极具有开发潜力的中药资源之一。近年来,世界各国都纷纷回归到大自然的潮流中,受此影响,采食鱼腥草的人越来越多,对其化学成分和生物活性的研究也是热点之一。

目前,国内外学者对鱼腥草化学成分的研究主要集中在其挥发油成分[4-6],其具有良好的抗菌、抗炎和抗病毒活性[7,8]。而对鱼腥草非挥发性成分的

收稿日期:2017-09-18　　接受日期:2017-12-07

基金项目:湖南省自然科学基金(2017JJ3498)

*通信作者 Tel:86-731-84327454;E-mail:liushao999@csu.edu.cn

天然产物研究与开发

研究主要是针对其甲醇或乙醇提取物中较低极性部位的化学成分的研究，并分离得到有黄酮、木脂素、有机酸和生物碱类等化学成分[9-11]，生物活性研究表明这些化合物大多有抗菌、抗炎、抗病毒、抑制中枢神经和抑制血小板聚集的作用等[12,13]。

其中，生物碱(alkaloid)是一类存在于生物体内的碱性含氮化合物，多数具有复杂的含氮杂环，在植物中常与有机酸结合成盐而存在，还有少数以糖苷、有机酸酯和酰胺的形式存在。自从 1806 年德国科学家 F. W. Serturner 从鸦片中分离出吗啡碱以后，迄今为止，从自然界中分离出的生物碱就多达 10000 种。多数生物碱都具有显著的生理活性，值得一提的是，从喜树中分离得到的喜树碱就是一个“明星”生物碱，已成为临床抗肿瘤的一线药物。鱼腥草中生物碱化学成分结构多样，具有广泛生物活性，一直倍受研究者的关注。现将鱼腥草生物碱类化学成分和生物活性的研究进展进行综述，以便于研究者对鱼腥草的植物资源更好地进行研究、开发和利用。

1 鱼腥草生物碱化学成分

迄今为止，鱼腥草中已报道了分离鉴定的生物碱化学成分共 71 个，主要包括阿朴菲型生物碱(aporphine alkaloids)(27 个，**1 ~ 27**)[14-18,20-23]、马兜铃内酰胺生物碱(aristololactam alkaloids)(12 个，**28 ~ 39**)[14-19,21,24]、酰胺类生物碱(amide alkaloids)(15 个，**40 ~ 54**)[17,21,25]、吡啶类生物碱(pyridine alkaloids)(6 个，**55 ~ 60**)[14,17,26-28,]和其他类生物碱(11 个，**61 ~ 71**)[17]。

1.1 阿朴菲型生物碱(aporphine alkaloids)

阿朴菲型生物碱，是自然界中广泛存在并具有重要生物活性的一类生物碱。从鱼腥草中得到的阿朴菲型生物碱具有相同的结构母核，从结构特点来看可将其分为以下四类(1)：4 和 5 位双氧化(化合物 **1 ~ 9**)；(2)5 位单氧化(化合物 **10 ~ 13**)；(3)7 位氧化(化合物 **14 ~ 20**)；(4)B、C 环均非氧化(化合物 **21 ~ 27**)。A、D 芳环取代基(多为 H、OH、OCH_3、$-OCH_2O-$)、N 取代基(H、CH_3)以及 6a 位碳原子的绝对构型(R/S 构型)变化及组合形成了该类化合物丰富的结构库，使其生物活性表现各有差异。

1.2 马兜铃内酰胺生物碱(aristololactam alkaloids)

马兜铃内酰胺是从鱼腥草中得到的另一类重要生物碱(见图 2)。其基本母核特点是由三个六元环

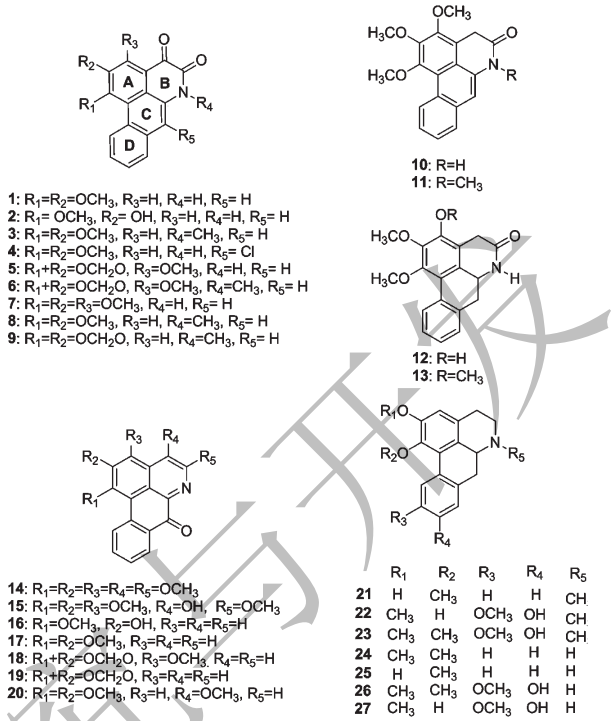

图 1 鱼腥草中阿朴菲型生物碱化学成分

Fig. 1 The chemical structures of aporphine alkaloids isolated from *H. cordata*

A、C、D 和一个五元环 B，并且五元环形成内酰胺结构，A 环 R1、R2、R3 位置的取代(H、OCH_3、OH、OCH_2O)及 N 原子 H 或 CH_3 取代组成仲或叔酰胺，形成了不同的马兜铃内酰胺生物碱化合物(化合物 **28 ~ 39**)，也即表现出不同的生物活性。

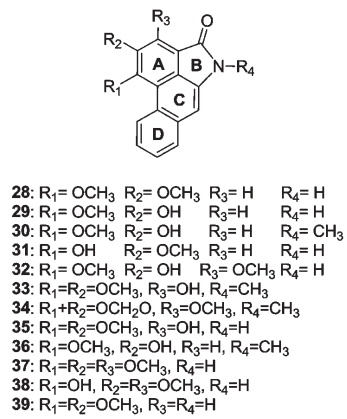

图 2 鱼腥草中马兜铃内酰胺类生物碱化学成分

Fig. 2 The chemical structures of aristololactam alkaloids isolated from *H. cordata*

1.3 酰胺类生物碱(amide alkaloids)

从鱼腥草中得到这类生物碱主要是指含非环状

天然产物研究与开发

酰胺结构的化合物,有单酰胺结构(化合物 **40**~**51**)和双酰胺结构(化合物 **52**~**54**)之分。因酰胺键两侧芳香环个数及取代基的不同,形成不同的化合物。这些化合物中因碳碳双键与酰胺键形成共轭系统,改变化合物的理化性质(化合物 **43**~**45** 与 **48**),也有因双键结构构成顺反异构体(化合物 **46** 与 **47**),表现差异的生物活性。

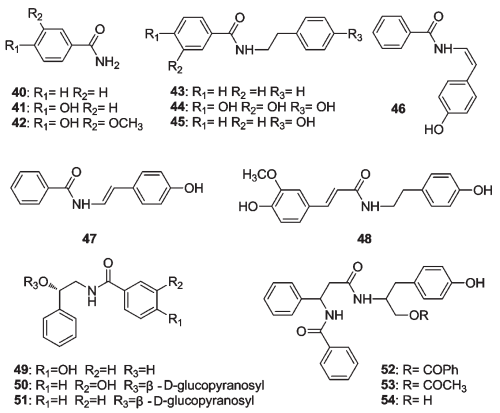

图 3　鱼腥草中酰胺类生物碱化学成分

Fig. 3　The chemical structures of amide alkaloids isolated from *H. cordata*

1.4　吡啶类生物碱(pyridine alkaloids)

这类主要为吡啶衍生的生物碱(化合物 **55**~**60**),从鱼腥草中得到长链取代吡啶类生物碱在大自然中很少见,有 3,5 或 2,5 二取代(化合物 **55** 和 **56**)及 3,4,5 三取代(化合物 **57**~**59**)。

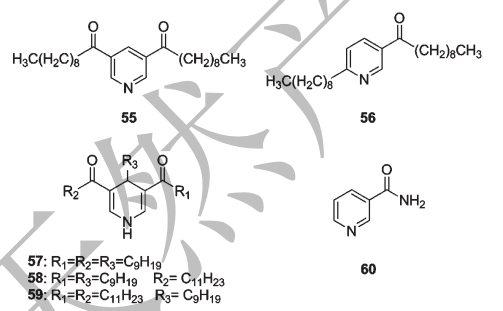

图 4　鱼腥草中吡啶类生物碱化学成分

Fig. 4　The chemical structures of pyridine alkaloids isolated from *H. cordata*

1.5　其他类生物碱(other types alkaloids)

这类主要包括含氮杂环母核生物碱,有吡咯型(化合物 **61**~**62**)、吲哚型(化合物 **63**)、香豆素型(化合物 **64**)、吲哚骈吡啶型(化合物 **65**~**66**)、异喹啉型(化合物 **67**)、腺嘌呤型(化合物 **68**~**69**)、尿嘧啶型(化合物 **70**)和苯骈哌嗪型(化合物 **71**)。

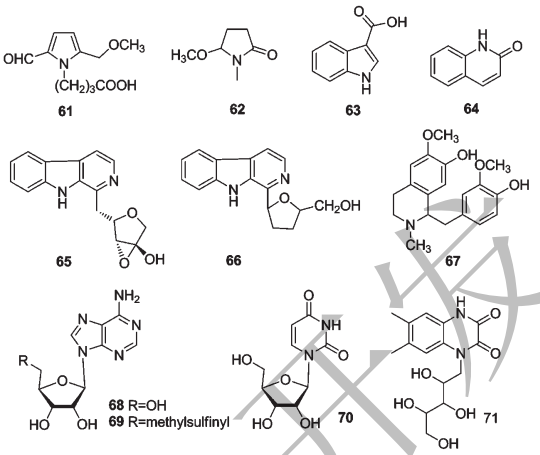

图 5　鱼腥草中其他类生物碱化学成分

Fig. 5　The chemical structures of other types alkaloids isolated from *H. cordata*

2　生物活性

2.1　抗肿瘤作用

Kim 等[16]从鱼腥草地上部分甲醇提出物中得到阿朴菲型生物碱 **1**、**3**、**20** 和马兜铃内酰胺生物碱 **28**、**29**、**31**,体外实验表明六个化合物对 5 种人肿瘤细胞系(A-549, SK-OV-3, SK-MEL-2, XF-498 和 HCT-15)有明显的活性,其中化合物 **28** 对中枢神经系统细胞系 XF-498 表现良好选择性,细胞毒性显著(ED_{50}值 0.84 μg/mL)。Chou 等[17]研究发现,化合物 **3** 显示出强烈的酪氨酸激酶抑制活性,IC_{50}值为 170 μM。薛兴阳等[29]考察了 95% 乙醇回流提取鱼腥草得到的生物碱浸膏对 H460 细胞体外增值生长情况的影响,研究发现鱼腥草生物碱对 H460 细胞的体外增殖具有明显抑制作用,且其可能是通过抑制细胞周期及诱导细胞凋亡实现的。Likhitwitayawuid 等[30]研究了不同取代情况的阿朴菲型生物碱的细胞毒性,结果说明亚甲基二氧环基团对细胞毒性有重要意义,同时生物碱的极性大小也对其细胞毒性具有重要影响。另外,不同生物碱对不同的癌症细胞系敏感度有差异,其取代基结构对活性影响情况较为复杂。而氧化阿朴菲生物碱具有比阿朴菲生物碱强的细胞毒性[31]。Hoet 等[32]初步研究了阿朴菲型生物碱细胞毒性机理,结果表明具有亚甲基二氧环基团的生物碱较不具该结构的生物碱表现出更好的 DNA 双螺旋结构热变性稳定作用并能通过 DNA 嵌入方式显示出拓扑异构酶 I 的抑制活性。

天然产物研究与开发

2.2 抗病毒及肝脏保护作用

Chou 等[17]在对单纯疱疹病毒 1 型(HSV-1)抑制作用的测定中,发现化合物 1 对 HSV-1 的复制显示出良好的抑制活性。Ma 等[23]利用氨基半乳糖诱导损伤的大鼠肝上皮样干细胞 WB-F344 模型实验检测从鱼腥草分离得到二十二个生物碱肝保护作用,结果显示化合物 **6**、**9**、**15**、**19**、**33**、**37** 有适度的肝保护作用,比阳性对照双环醇肝保护作用稍逊,其中化合物的实验浓度为 10 μM。Boustie 等[33]对十八种阿朴菲型生物碱的抗脊髓灰质炎病毒体外活性进行了研究,通过构效关系及分子模拟分析表明,A 环上的 1,2 取代及 C-2 上的甲氧基对其抗脊髓灰质炎病毒具有决定性作用,而 1、2 位的亚甲基二氧环及生物碱的氧化(氧化阿朴菲类)对提高抗病毒活性不仅没有作用,还将提高细胞毒性从而减小选择性指数。

2.3 抗血小板聚集作用

酰胺类生物碱 **46**(顺-N-(4-羟基-苯乙烯基)苯甲酰胺)和 **47**(反-N-(4-羟基-苯乙烯基)苯甲酰胺)对花生四烯酸诱导的血小板聚集表现良好的抑制作用,效力甚至比阳性对照物阿司匹林强二十多倍,而同浓度下抑制血小板聚集作用只有吲哚美辛效力的一半,然而两者对 ADP 诱导的血小板聚集则无抑制作用[25]。曲炜等[15]考察了九个阿朴菲型和马兜铃内酰胺型生物碱的抗血小板聚集作用,发现不同化合物对 ADP 诱导的血小板聚集和凝血酶诱导的血小板聚集活性差异较大,从实验结果可以看出两类生物碱结构与抗血小板聚集活性之间的关系:(1)如果结构中同时具有 A 环有羟基取代和 B 环是 NH 结构(例如化合物 **2** 和 **29**),则显示强烈的抑制 ADP 或凝血酶诱导的血小板聚集作用;(2)若结构中不含有羟基和 NH 结构(如化合物 **3** 和 **20**),则抗血小板聚集作用非常弱;(3)在马兜铃内酰胺生物碱结构中,A 环 R2 位置的取代对化合物抑制凝血酶诱导的抗血小板聚集活性强弱关系密切,当化合物 R2 被羟基取代(如 **29**、**30** 和 **32**),凝血酶诱导的抗血小板聚集活性很小,当 R2 由甲氧基取代(如 28),则会增加凝血酶诱导的血小板抑制作用。Bauer 等[24]在对从鱼腥草的正己烷提取物进行环氧合酶抑制活性测定中,发现马兜铃内酰胺生物碱 **28** 和吡啶类生物碱 **55** 活性较弱,Probstle 等[19]研究发现阿朴菲型生物碱 **1** 对环氧合酶具有良好抑制作用,而马兜铃内酰胺生物碱 **28**、**29** 和 **31** 抑制作用较弱。不同生物碱对不同血小板聚集诱导因素产生的聚集敏感性不同,说明了其活性机理的多样性及复杂性,对抗血小板聚集的机理可能包括对环氧合酶的抑制、抑制血栓素 A2 形成、干扰二磷酸腺苷 ADP 介导、提高 cAMP 水平等多方面途径,需进一步深入研究探讨。

2.4 PTP1B 抑制及降血糖作用

蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(ProteinTyrosine Phosphatase-1B,PTP-1B)是治疗 II 型糖尿病的有效靶标[34]。中医药研究指出鱼腥草有改善胰岛素抵抗的作用[35]。Ma 等[23]从鱼腥草分离得到二十二个生物碱,其中八个为新颖结构的生物碱,并评价了其 PTP1B 抑制活性,实验结果表明化合物 **8**、**15**、**16** 和 **33** 显示出显著的 PTP1B 抑制活性,IC_{50} 值分别为 1.862、2.016、2.672、1.254 μM。基于活性化合物的化学结构和生物活性,初步地看出含氮五元环或六元环在介导其 PTP1B 抑制活性中起积极作用,但是具体结构-活性关系需要进一步研究。

2.5 抗炎活性

Ahn 等[22]对从鱼腥草中分离得到的十八个生物碱进行小鼠腹腔巨噬细胞系炎症模型测试实验,结果表明化合物 **66** 具有良好的抑制活性(IC_{50} 值为 8.7 μM,地塞米松作为阳性对照 IC_{50} 值为 7.0 μM),而其他化合物无抗炎活性。这说明吲哚骈吡啶杂环生物碱在抗炎治疗中有着积极的影响。

3 讨论与展望

国内外学者对鱼腥草进行了大量的研究,目前分离得到生物碱化合物有七十多个,并进行了多种药理活性研究,显示出鱼腥草中蕴藏着巨大的新药创制资源,具有较大的应用前景。然而,同时也必须注意到,目前的研究还有诸多的不足,通过构效关系研究揭示化合物活性机理及本质、优化先导物结构等相关研究有待进一步深入探讨与研究。例如,阿朴菲型和马兜铃生物碱结构母核中 4,5,7 位置的氧代、甲氧基、亚甲基二氧和羟基的取代以及 B 环中氮原子是仲氨基或叔氨基形式的存在以及对阿朴菲生物碱 B、C 环上的去氢以及取代变化对生物活性的影响,及其具体作用机理,结构-作用机理-活性的密切联系,这种相关性研究并没有有目的深入开展。从鱼腥草中分离得到大自然中很少见的长链取代吡啶类生物碱,其相关活性研究尚欠缺,而且即使有关于生物碱化学结构与某种生物活性的构效关系研究报道,但是由于研究化合物数量偏少,结果尚未有足

天然产物研究与开发

够代表性。

综上所述,鱼腥草中生物碱类化学成分含量丰富,具有广泛的生理活性,特别是在细胞毒性、抗病毒及肝保护作用、降血糖、抗血小板聚集和抗炎等潜在活性,具有广阔的应用前景。随着研究的不断发展,相信研究者将深入开展生物碱结构与活性之间、活性与活性之间的相关研究,为了解药物作用机理、优化先导化合物结构、阐释传统中药作用机制提供研究基础。

参考文献

1 Chinese Pharmacopoeia Commission (国家药典委员会). Pharmacopoeia of the People's Republic of China (中华人民共和国药典)[M]. Beijing:China Medical Science Press, 2015,1:224.

2 Jiangsu New Medical College (江苏新医学院). Chinese Medicine Dictionary (中药大辞典)[M]. Shanghai Science and Techology Press,1986:1439.

3 Xu YY, *et al*. *Houttuynia cordata* Thunb. polysaccharides ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015,173:81-90.

4 Hu RX (胡汝晓), *et al*. Chemical constituents and pharmacological effects of *Houttuynia cordata*[J]. *Chin Pharm* (中国药业),2008,17:23-24.

5 Li S (李爽), *et al*. The research progress of the active ingredient, pharmacological action and clinical application of *Houttuynia cordata*[J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报),1997,14:144-147.

6 Chen HJ (陈宏降), *et al*. GS-MS analysis the essential oils of saururus chinensis from different medicament portions and *Houttuynia cordata*[J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发),2011,23:675-679.

7 Hayashi K, *et al*. Virucidal effects of steam distillate from *Houttuynia cordata* and its com ponents on HSV-1, influenza virus, and HIV[J]. *Plant Med*,1995,61:237-241.

8 Hong JX (洪佳璇), *et al*. Effect of fresh herba houttuyniae extract on lipopolysaccharide-induced lung inflammation in mice[J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药学杂志),2008,25:376-378.

9 Lee JH, *et al*. Flavonoids from the aerial parts of *Houttuynia cordata* attenuate lung inflammation in mice[J]. *Arch Pharm Res*,2015,38:1304-1311.

10 Kumar M, *et al*. Pharmacognostical and phytochemical standardization of *Houttuynia cordata* Thunb.: a potent medicinal herb of North-Eastern India and China[J]. *Phcog J*,2014, 6:34-42.

11 Ma M (马敏), *et al*. Studies on chemical constituents of *Saururus chinensis* (I)[J]. *Chin Trad Herbit Drugs* (中草药),2001,32:9-11.

12 Taguchi K, *et al*. Pharmacological studies of *Houttuyniae herba*: the anti-inflammatory effect of quercitrin[J]. *J Pharm Soc Jpn*,1993,113:327-333.

13 Fu JG, *et al*. *Houttuynia cordata* Thunb: a review of phytochemistry and pharmacology and quality control[J]. *Chin Med*,2013,4:101-123.

14 Jong TT, *et al*. Alkaloids from *Houttuyniae Cordata*[J]. *J Chin Chem Soc*,1993,40:301-303.

15 Qu W, *et al*. Alkaloids from Houttuynia cordata and theirantiplatelet aggregation activities[J]. *Chin J Nat Med*,2011,9: 425-428.

16 Kim SK, *et al*. Cytotoxic alkaloids from *Houttuynia cordata* [J]. *Arch Pharm Res*,2001,24:518-521.

17 Chou SC, *et al*. The constituents and their bioactivities of *Houttuynia cordata*[J]. *Chem Pharm Bull*,2009,57:1227-1230.

18 Jiang Y, *et al*. Anti-complementary constituents of *Houttuynia cordata* and their targets in complement activation cascade [J]. *Nat Prod Res*,2014,28:407-410.

19 Pröbstle A, *et al*. Aristolactams and a 4,5-dioxoaporphine derivative from *Houttuynia cordata*[J]. *Planta Med*,1992,58: 568-569.

20 Meng J, *et al*. Simultaneous quantification of eight bioactive components of *Houttuynia cordata* and related *Saururaceae* medicinal plants by on-line high performance liquid chromatography-diode array detector-electrospray mass spectrometry [J]. *Fitoterapia*,2009,80:468-474.

21 Chen SD (陈少丹), *et al*. Alkaloids and amides from *Houttuynia cordata*[J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报),2013,30:846-850.

22 Ahn JM, *et al*. Alkaloids from aerial parts of *Houttuynia cordata* and their anti-inflammatory activity[J]. *Bioorg Med Chem Lett*,2017,27:2807-2811.

23 Ma Q, *et al*. Bioactive alkaloids from the aerial parts of *Houttuynia cordata*[J]. *J Ethnopharmacol*,2017,195:166-172.

24 Baur R, *et al*. Cyclooxygenase inhibitory constituents from *Houttuynia cordata*[J]. *Phytomedicine*,1996,2:305-308.

25 Nishiya H, *et al*. Platelet aggregation inhibitors from Jyuyaku (*Houttuyniae Herb*)[J]. *Chem Pharm Bull*,1988,36: 1902-1904.

26 Qu W, *et al*. Chemical constituents from *Houttuynia cordata* [J]. *Chin J Nat Med*,2009,7:425-427.

27 Wang LQ (王利勤), *et al*. Chemical constituents of *Houttuynia cordata*[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药),2007, 38:1788-1789.

(下转第 133 页)

天然产物研究与开发