

# 鸡骨常山属植物中生物碱研究进展

张金苹<sup>1,2,4</sup>, 王晓静<sup>1,2,4\*</sup>, 王志伟<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> 济南大学 山东省医学科学院医学与生命科学学院, 济南 250200; <sup>2</sup> 山东省医学科学院药物研究所, 济南 250062;

<sup>3</sup> 山东省分析测试中心 齐鲁工业大学(山东省科学院), 济南 250014;

<sup>4</sup> 国家卫生部生物技术药物重点实验室 山东省罕见病重点实验室, 济南 250062

**摘要:**鸡骨常山属植物多为云南少数民族地区民间常用药材, 含有大量结构复杂, 生物活性良好的生物碱类成分, 是近年来天然药物化学研究领域的热点。本文主要针对近五年来鸡骨常山属植物中已分离鉴定的 76 个生物碱类成分及该属植物中化学成分的生物活性进行了系统总结, 为更加合理地开发利用鸡骨常山属植物资源提供参考依据。

**关键词:**鸡骨常山属; 糖胶树; 鸡骨常山; 生物碱; 研究进展

中图分类号: R931. 71

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2019) Suppl-0166-06

DOI: 10. 16333/j. 1001-6880. 2019. S. 027

## Research progress on alkaloids of genus *Alstonia*

ZHANG Jin-ping<sup>1,2,4</sup>, WANG Xiao-jing<sup>1,2,4\*</sup>, WANG Zhi-wei<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan-Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250200;

<sup>2</sup> Institute of Materia Medica, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062;

<sup>3</sup> Shandong Analysis and Test Center, Qilu University of Technology (Shandong Academy of Sciences), Jinan 250014;

<sup>4</sup> Key Laboratory for Biotech-Drugs Ministry of Health, Key Laboratory for Rare-Uncommon Diseases of Shandong Province, Jinan 250062

**Abstract:** The *Alstonia* was a common medicinal material in Yunnan minority areas. It contained a large number of alkaloids with complex structure and good biological activity. It was a hot spot in the field of natural medicinal chemistry research in recent years. This paper mainly focused on the 76 alkaloids that have been isolated and identified in the *Alstonia* in the past five years, and the biological activities of the chemical constituents in this genus, which provided a systematic summary for the more rational development and utilization of *Alstonia* plants.

**Key words:** *Alstonia*; *Alstonia scholaris*; alkaloids; research progress

鸡骨常山属(夹竹桃科), 又称黑板树属, 常是灌木或树木, 主要生长在非洲和亚洲的热带地区, 我国主要分布于广东、云南、广西等地<sup>[1]</sup>。鸡骨常山属在民间用药比较广泛, 其药理活性包括抗高血压<sup>[2]</sup>、抗菌<sup>[3]</sup>、抗炎和镇痛<sup>[4]</sup>、镇咳、抗哮喘和祛痰活性<sup>[5]</sup>、抗疟疾黄疸, 胃肠道疾病, 癌症及其他疾病<sup>[6]</sup>。

鸡骨常山属蕴含丰富的生物碱, 结构复杂多变且生物活性较好, 其中最常见的是单萜吲哚生物碱的单体及二聚体类生物碱, Mahendra S 等在 2014 年对该属植物的研究情况进行了较为系统的综述<sup>[6]</sup>。

近年来该属植物仍为天然产物领域研究的热点, 为了后续更合理地开发利用鸡骨常山属植物资源, 本文主要针对近五年来从该属植物中共分离得到的 76 个结构新颖的生物碱成分及其生物活性进行了系统总结。

### 1 化学结构及成分

吲哚生物碱结构类型复杂多样, 其结构上的分类主要是依赖于已经报道的化合物生源途径。根据已报道吲哚生物碱类型, 我们把在 2015-2019 年之间从鸡骨常山属植物中分离得到的 76 个生物碱主要分为十种类型: 1、新骨架类型吲哚生物碱 2、Picroline (Akumilline) 类型吲哚生物碱 3、Macroline 类型吲哚生物碱 4、土的宁类型吲哚生物碱 5、Ajmaline 类型吲哚生物碱 6、双吲哚类型生物碱 7、Alstoscholarisine 类型吲哚生物碱 8、Scholarisine 类型吲哚生

收稿日期: 2019-03-05 接受日期: 2019-04-25

基金项目: 国家自然科学基金(31700290); 中国科学院沈阳分院-山东省科学院青年科学家合作伙伴项目; 山东省医学科学院医药卫生科技创新工程

\* 通信作者 Tel: 86-531-82629336; E-mail: xj68cn@163.com, wzwcpu@126.com

物碱 9、Alstolactines 类型吲哚生物碱 10、其他类型吲哚生物碱。

### 1.1 新骨架类型吲哚生物碱

从鸡骨常山属植物中分离出 7 种新骨架类型的

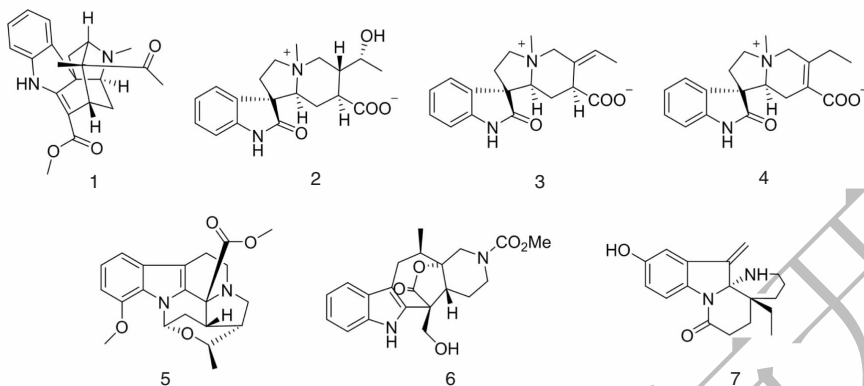


图 1 新骨架类型吲哚生物碱

Fig. 1 Unprecedented skeleton indole alkaloids

### 1.2 Picraline (Akumilline) 类型吲哚生物碱

从鸡骨常山属植物中分离出 6 种 Picraline (Akumilline) 类型的吲哚生物碱: Scholarisine H

(8)<sup>[11]</sup>、Alstiyunnanenines A - C(9~11)<sup>[12]</sup>、Alstroline G(12)<sup>[8]</sup>、Scholarisines Q(13)<sup>[13]</sup> (图 2)。

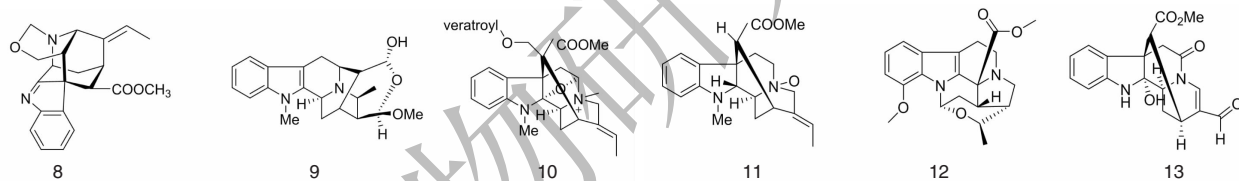


图 2 Picraline (Akumilline) 类型吲哚生物碱

Fig. 2 Picraline (Akumilline) indole alkaloids

### 1.3 Macroline 类型吲哚生物碱

从鸡骨常山属植物中分离出 4 种 Macroline 类

型的吲哚生物碱: Alstonisinines A-C(14~16)<sup>[14]</sup>、Alstonoxine F(17)<sup>[14]</sup> (图 3)。

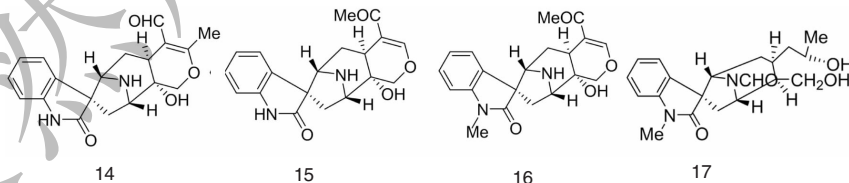


图 3 Macroline 类型吲哚生物碱

Fig. 3 Macroline indole alkaloids

### 1.4 士的宁类型吲哚生物碱

从鸡骨常山属植物中分离得到了 17 种士的宁类型吲哚生物碱: Alstolucines A-D (18~21)、Alstiyunnanenines D (22)<sup>[12]</sup>、Alstiyunnanenines E

(23)<sup>[12]</sup>、Alstroline G(24)<sup>[8]</sup>、Alstoniascholarines F-H(25~27)<sup>[3]</sup>、Alstroline H(28)<sup>[8]</sup>、Alstoniascholarines I-K(29~31)<sup>[3]</sup>、Alstoniascholarines O-Q(32~34)<sup>[1]</sup> (图 4)。

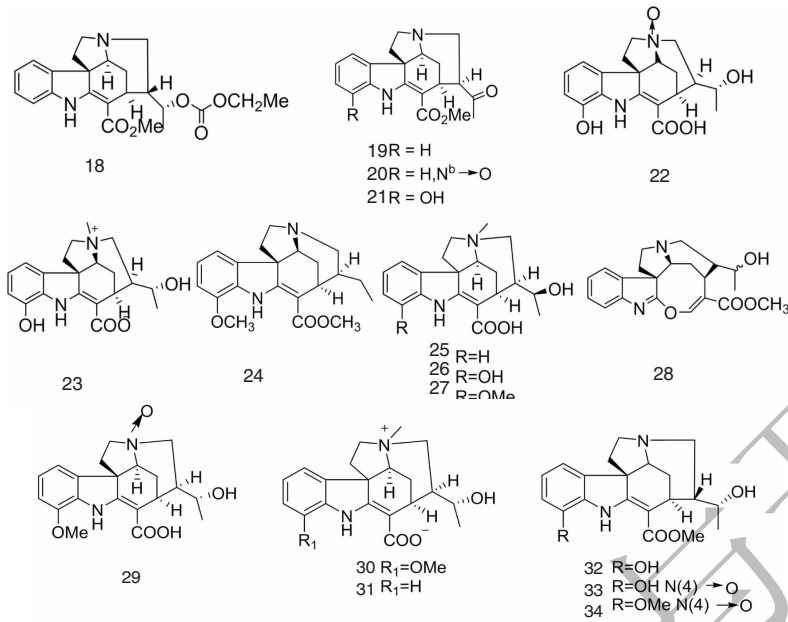


图4 士的宁类型吲哚生物碱

Fig. 4 Strychnan type indole alkaloids

### 1.5 Ajmaline 类型吲哚生物碱

从鸡骨常山属植物中分离 2 种 Ajmaline 类型的吲哚生物碱: Vincamaginine A(35)和 B(36)<sup>[14]</sup>(图 5)。

### 1.6 双吲哚类型生物碱

从鸡骨常山属植物中分离 4 种双吲哚类型的生物碱: Angustilongine A-D(37~40)<sup>[14]</sup>(图 6)。

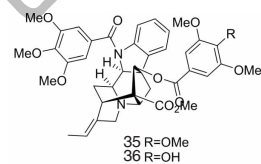


图5 Ajmaline 类型吲哚生物碱

Fig. 5 Ajmaline type indole alkaloids

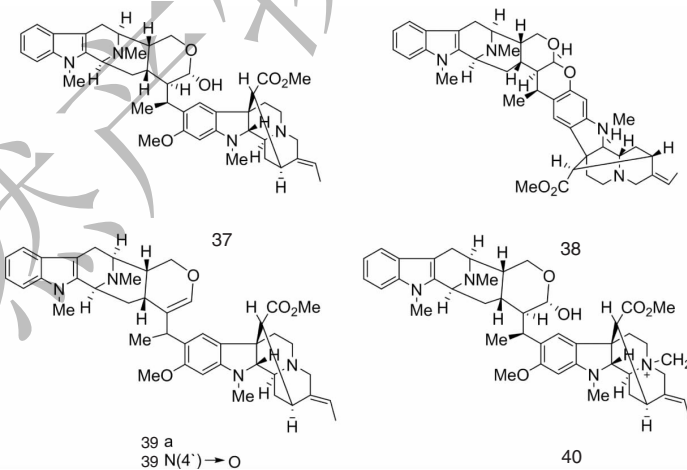


图6 双吲哚类型生物碱

Fig. 6 Bisindole alkaloids

### 1.7 Alstoscholarisine 类型吲哚生物碱

从鸡骨常山属分离 3 种 Alstoscholarisine 类型吲哚生物碱: Alstoscholarisines H-J(41~43)<sup>[15]</sup>(图 7)。

### 1.8 Scholarisines 类型吲哚生物碱

从鸡骨常山属分离 6 种 scholarisines 类型的吲哚生物碱: Scholarisines T-V(44~46)<sup>[16]</sup>、Scholarisines

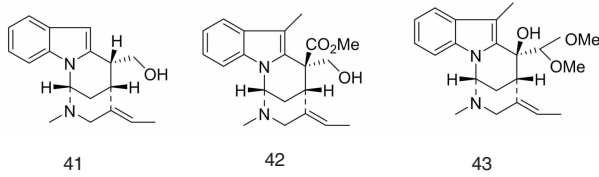


图7 Alstoscholarisine 类型吲哚生物碱

Fig. 7 Alstoscholarisine indole alkaloids

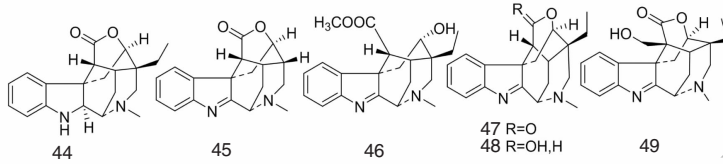


图8 Scholarisines 类型吲哚生物碱

Fig. 8 Scholarisines indole alkaloids

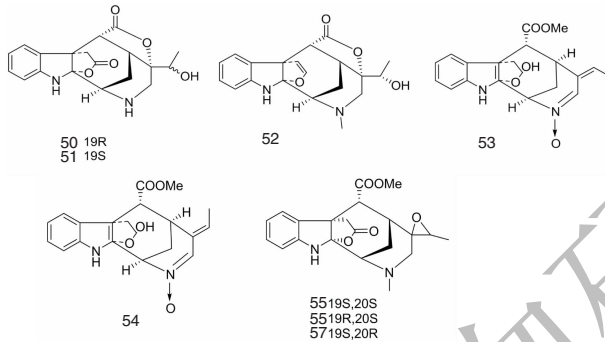


图9 Alstolactines 类型吲哚生物碱

Fig. 9 Alstolactines indole alkaloids

## 1.10 其他类型吲哚生物碱

从鸡骨常山属植物中分离 19 种其他类型的吲

I 和 J (47~48)<sup>[11]</sup>、Scholarisines P (49)<sup>[13]</sup> (图 8)。

## 1.9 Alstolactines 类型吲哚生物碱

从鸡骨常山属植物中分离 8 种 Alstolactines 类型的吲哚生物碱: Alstoniascholarines L-N (50~52)<sup>[1]</sup>、5-Hydroxy-19,20-Z-alschomine (53)<sup>[17]</sup>、5-Hydroxy-19,20-E-alschomine (54)<sup>[17]</sup>、Scholarisines K-M (55~57)<sup>[11]</sup> (图 9)。

哚生物碱: Pneumatophorine (58)<sup>[18]</sup>、16-Decarbomethoxy-6,7-Secoangustilobine B (59)<sup>[18]</sup>、Rostracine (60)<sup>[18]</sup>、Alstoscholarisine F (61)<sup>[19]</sup>、Melosline A (62) 和 B (63)<sup>[20]</sup>、Alstoscholarines G (64)<sup>[19]</sup>、Alstrostines K (65)<sup>[8]</sup>、Scholarisine N (66) 和 O (67)<sup>[11]</sup>、Scholarisines S (68)<sup>[13]</sup>、Alstolaxepine (69)<sup>[9]</sup>、Alstrostines L (70)<sup>[8]</sup>、Normavacurine-21-one (71)<sup>[17]</sup>、Alstoniascholarines A-E (72~76)<sup>[3]</sup> (图 11)。

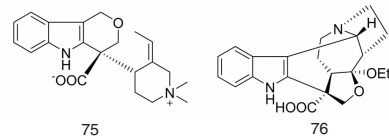


图10 其他类型吲哚生物碱

Fig. 10 Other type indole alkaloids

表1 鸡骨常山属植物中的吲哚生物碱

Table 1 Alkaloids in the genus *Alstonia* plants

属种 Plant species	化合物编号 Compound No.	参考文献 Ref.
<i>Alstonia scholaris</i>	1-4, 6-8, 13, 25-27, 29-34, 41-43, 44-57, 61-64, 66-69, 71-76	1, 3, 7, 9-11, 13, 15-17, 19, 20
<i>Alstonia pneumatophora</i>	59	18
<i>Alstonia rostrata</i>	5, 12, 24, 28, 58, 60, 65, 70	8, 18
<i>Alstonia yunnanensis</i> Diels	9-11	12
<i>Alstonia penangiana</i>	14-17, 35-36, 37-40	14
<i>Alstonia spatulata</i>	18-21	12

## 2 生源关系

通过总结鸡骨常山属植物中生物碱的类型发现从鸡骨常山植物中分离得到的单萜吲哚类生物碱大

多由 Akuammigine 型和 Stemmadenine 型生源途径衍生而来。

Akuammigine 吲哚生物碱是夹竹桃科植物中常

见骨架类型的次生代谢产物。土的宁类生物碱大多由 Akuammigine 衍生而来。化合物 1~4 的生物前体被认为是 N(4)-demethylalstogustine, N(4)-demethylalstogustine 失水得到 akuammicine, 然后通过 C-21 氧化形成醛, 再通过级联的氧化和 N-甲基化, 随后脱水形成亚氨基, 然后进攻 C19 双键形成新的单键 (C5-C20), 再通过氧化、脱羧、酯水解可得到<sup>[7]</sup>。

Stemmadenine 是这类生物碱比较常见的生源前体, 在许多生物碱形成中起重要作用, 例如化合物 5~6, Stemmadenine N-4 亚胺离子经水合和甲酯基的水解, 然后通过氧化和酯化反应将氨基甲酰胺基团转化为  $\text{NCO}_2\text{Me}$ 。随后在 C-6 上将 19, 20 双键亲核加成到共轭亚胺上, 使环庚烷环形成, 然后与羧基结合, 得到  $\gamma$ -内酯桥, 从而完成构建。

### 3 生物活性

鸡骨常山属植物在传统和民族药理学方面有多方面的应用, 目前, 已经有多种相关活性被先后报道, 主要集中在抗炎镇痛和抗菌、镇咳抗哮喘、细胞毒性、抗癌和抗高血压几个方面。

#### 3.1 抗炎镇痛

从鸡骨常山属植物的树叶中分离出的生物碱表现出对炎症介质 (COX-1, COX-2 和 5-LOX) 的抑制, Scholasticine、Picrinine 和 Vallesamine 可以在外周产生抗炎和镇痛作用。并且在实验中发现 16-甲酰基-5'-甲氧基雌三醇和 Tubotaiwine 对 COX-2/5-LOX 有双重抑制作用<sup>[4, 21, 22]</sup>。此外, 该属植物的化合物对 NF- $\kappa$ B 炎症通路具有抑制作用<sup>[13, 23]</sup>。

#### 3.2 抗菌和抗病毒

鸡骨常山属植物叶子中含有 Picrinine 型、Scholaricin 型和 Nareline 型生物碱, 他们对金黄色葡萄球菌, 肺炎克雷伯菌, 粪肠球菌, 大肠杆菌和铜绿假单胞菌都有良好的活性<sup>[17]</sup>。该结果表明这些生物碱可用于进一步的抗生素开发<sup>[16]</sup>。

有些生物碱对 HSV 和腺病毒有抑制作用。据报道, 生物碱抗 HSV 和抗腺病毒活性与阿昔洛韦 (ACV) 相比, 生物碱的抗 HSV 和抗腺病毒活性与 ACV 相当或更高<sup>[24]</sup>。

#### 3.3 镇咳、抗哮喘活性

鸡骨常山属植物中的生物碱组分显著抑制小鼠氨诱发的咳嗽频率, 增加小鼠二氧化硫诱导的咳嗽潜伏期, 增加豚鼠咳嗽潜伏期, 抑制咳嗽频率。其中苦味碱在体内表现出抗咳嗽和抗哮喘活性<sup>[5]</sup>。

鸡骨常山属植物中生物碱组分降低了 BALF 中

中性粒细胞百分比, 白细胞数, ALB, AKP 和 LDH 水平, 同时增加了血清中 ALB 含量。它还改善了 BALF 中的 SOD 活性和 NO 水平, 并降低了肺部 MDA 的浓度。此外, 生物碱还抑制 BALF 和肺中炎症细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-8 的产生。结果表明, 生物碱对大鼠中 LPS 诱导的气道炎症具有抑制作用<sup>[22]</sup>。

#### 3.4 抗肿瘤活性

据报道, 从几种鸡骨常山属中获得的单体和二聚体单萜吲哚生物碱对各种类型的肿瘤细胞系显示出强烈的细胞毒活性<sup>[20, 25, 26]</sup>。单体生物碱及双吲哚生物碱对多种人肿瘤细胞 (KB, 长春新碱抗性 KB, PC-3, LNCaP, MCF7, MDA-MB-231, HT-29, HCT 116) 具有显著的抑制活性, 在活性较好的双吲哚生物碱中, 咪喃环是活性的关键基团, 显示出明显的细胞毒性<sup>[27]</sup>。

#### 3.5 抗高血压活性

鸡骨常山属植物生物碱通过阻断钙离子通道, 直接活化可溶性鸟苷酸环化酶, 及抑制肌醇 1, 4, 5-三磷酸的形成来发挥血管舒张作用<sup>[2]</sup>。此外, Alstolaxepine 对用去氧肾上腺素预收缩的大鼠的主动脉有明显的血管舒张作用<sup>[9]</sup>。

#### 3.6 抗疟活性

有研究<sup>[6, 28]</sup>指出, 鸡骨常山属植物糖胶树中提取分离的生物碱有抗疟活性; 并且, 用鸡骨常山总提取物对耐氯喹株疟原虫和感染氯喹敏感株的动物实验时, 发现虫体谷氨酸脱氢酶活力分别于治疗中的第 5 日和第 7 日消失, 表明鸡其总提取物对耐氯喹株疟原虫和氯喹敏感株都有良好作用。

### 4 结语

本文对鸡骨常山属植物中近五年 (2015 ~ 2019) 分离得到的单萜吲哚生物碱成分及该属植物的化合物生物活性进行了综述, 共涉及 28 篇文献和 76 个生物碱。可以看出, 鸡骨常山属植物是近期天然药物化学的研究热点, 分离出的生物碱结构和数量都相当丰富, 其中 *Alstonia scholaris*、*Alstonia rostrata* 和 *Alstonia penangiana* 中分离得到的生物碱最多, *Alstonia scholaris* 的研究最为充分, 分离得到的生物碱及骨架都是本属植物中最多的。该属植物的生物碱成分生物活性较好, 在镇痛抗炎、抗菌、镇咳、抗肿瘤、抗疟方面都有一定的药物开发前景, 期待通过本文的总结能够为后续的研究提供更好的切入点, 从本属植物中得到更多具有较好生物活性的成分。

### 参考文献

1 Qin XJ, et al. Monoterpenoid indole alkaloids from inad-

- quately dried leaves of *Alstonia scholaris* [J]. Nat Prod Bioprospect, 2015, 5: 185-193.
- 2 Bello I, et al. Mechanisms underlying the antihypertensive effect of *Alstonia scholaris* [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 175: 422-431.
  - 3 Qin XJ, et al. Indole alkaloids with antibacterial activity from aqueous fraction of *Alstonia scholaris* [J]. Tetrahedron, 2015, 71: 4372-4378.
  - 4 Shang JH, et al. Pharmacological evaluation of *Alstonia scholaris*: Anti-inflammatory and analgesic effects [J]. J Ethnopharmacol, 2010, 129: 174-181.
  - 5 Shang JH, et al. Pharmacological evaluation of *Alstonia scholaris*: Anti-tussive, anti-asthmatic and expectorant activities [J]. J Ethnopharmacol, 2010, 129: 293-298.
  - 6 Khyade MS, et al. *Alstonia scholaris* (L) R. Br. and *Alstonia macrophylla* wall. ex G. Don: a comparative review on traditional uses, phytochemistry and pharmacology [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 153(1): 1-18.
  - 7 Zhu XX, et al. Alstonlarsines a-d, four rearranged indole alkaloids from *Alstonia scholaris* [J]. Org Lett, 2019, 21: 1471-1474.
  - 8 Zhonga XH, et al. Polycyclic monoterpene indole alkaloids from *Alstonia rostrata* and their reticulate derivation [J]. Phytochem Lett, 2017, 20: 77-83.
  - 9 Krishnan P, et al. Alstoscholactine and alstolaxepine, monoterpene indole alkaloids with gamma-lactone-bridged cycloheptane and oxepane moieties from *Alstonia scholaris* [J]. Org Lett, 2018, 20: 8014-8018.
  - 10 Chen YY, et al. Alstorisine A, a nor-monoterpene indole alkaloid from cecidogenous leaves of *Alstonia scholaris* [J]. Tetrahedron Lett, 2016, 57: 1754-1757.
  - 11 Yang XW, et al. Scholarisines H-O, novel indole alkaloid derivatives from long-term stored *Alstonia scholaris* [J]. Tetrahedron, 2015, 71: 3694-3698.
  - 12 Li CJ, et al. Cytotoxic monoterpene indole alkaloids from *Alstonia yunnanensis* diels [J]. Fitoterapia, 2017, 117: 79-83.
  - 13 Yang J, et al. Monoterpene indole alkaloids from the leaves of *Alstonia scholaris* and their NF-kappaB inhibitory activity [J]. Fitoterapia, 2018, 124: 73-79.
  - 14 Yeap JS, et al. Ajmaline, oxindole, and cytotoxic macroline-akuammiline bisindole alkaloids from *Alstonia penangiana* [J]. J Nat Prod, 2018, 81: 1266-1277.
  - 15 Pan Z, et al. Alstoscholarisines H-J, indole alkaloids from *Alstonia scholaris*: Structural evaluation and bioinspired synthesis of alstoscholarisine h [J]. Org Lett, 2016, 18: 654-657.
  - 16 Yu HF, et al. Cage-like monoterpene indole alkaloids with antimicrobial activity from *Alstonia scholaris* [J]. Tetrahedron Lett, 2018, 59: 2975-2978.
  - 17 Liu L, et al. Antibacterial monoterpene indole alkaloids from *Alstonia scholaris* cultivated in temperate zone [J]. Fitoterapia, 2015, 105: 160-164.
  - 18 Lim JL, et al. Biologically active vallesamine, strychnan, and rhazinilam alkaloids from *Alstonia*; pneumatophorine, a nor-secovallesamine with unusual incorporation of a 3-ethylpyridine moiety [J]. Phytochemistry, 2015, 117: 317-324.
  - 19 Yang XW, et al. Alstoscholarisines f and g, two unusual monoterpene indole alkaloids from the leaves of *Alstonia scholaris* [J]. Tetrahedron Lett, 2015, 56: 6715-6718.
  - 20 Kuok CF, et al. Meloslines A and B, two novel indole alkaloids from *Alstonia scholaris* [J]. Tetrahedron Lett, 2017, 58: 2740-2742.
  - 21 Olajide OA, et al. Studies on the anti-inflammatory, antipyretic and analgesic properties of *Alstonia boonei* stem bark [J]. J Ethnopharmacol, 2000, 71: 179-186.
  - 22 Zhao YL, et al. Effect of total alkaloids from *Alstonia scholaris* on airway inflammation in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 178: 258-265.
  - 23 Hou Y, et al. Microfractionation bioactivity-based ultra performance liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry for the identification of nuclear factor-kappaB inhibitors and beta2 adrenergic receptor agonists in an alkaloidal extract of the folk herb *Alstonia scholaris* [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2012, 908: 98-104.
  - 24 Zhang L, et al. An unusual indole alkaloid with anti-adenovirus and anti-hsv activities from *Alstonia scholaris* [J]. Tetrahedron Lett, 2014, 55: 1815-1817.
  - 25 Cao P, et al. Monoterpene indole alkaloids from *Alstonia yunnanensis* and their cytotoxic and anti-inflammatory activities [J]. Molecules, 2012, 17: 13631-13641.
  - 26 Kam TS, et al. Bipleiophylline, an unprecedented cytotoxic bisindole alkaloid constituted from the bridging of two indole moieties by an aromatic spacer unit [J]. Org Lett, 2008, 10: 3749-3752.
  - 27 Zhang BJ, et al. Bisindole alkaloids from *tabernaemontana corymbosa* [J]. Phytochemistry, 2018, 152: 125-133.
  - 28 Chander MP, et al. Antimicrobial and antimalarial properties of medicinal plants used by the indigenous tribes of andaman and nicobar islands, india [J]. Microb Pathog, 2016, 96: 85-88.