

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.16.034

哥纳香属植物药理作用研究进展*

王洪云¹, 张建英², 张新渐¹, 季泓源², 王巧², 孙艳花³, 左爱学^{2,Δ}

(1. 保山中医药高等专科学校, 云南 保山 678000; 2. 云南中医药大学, 云南 昆明 650500; 3. 云南白药集团股份有限公司, 云南 昆明 650217)

摘要:目的 探讨哥纳香属植物的药理作用。方法 结合文献, 总结国内外关于哥纳香属植物的药理作用及作用机制的研究现状。结果 哥纳香属植物具有抗氧化、抗骨质疏松、抑制血小板聚集、抗病毒、抗菌、杀虫等药理作用。结论 值得对哥纳香属植物的药用资源作进一步的研究与开发。

关键词:哥纳香属植物; 药理作用; 进展

中图分类号: R932; R288

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)16-0128-07

Research Progress of Pharmacological Effect of *Goniothalamus* Genus Plants

WANG Hongyun¹, ZHANG Jianying², ZHANG Xinjian¹, JI Hongyuan², WANG Qiao², SUN Yanhua³, ZUO Aixue²

(1. Baoshan College of Traditional Chinese Medicine, Baoshan, Yunnan, China 678000; 2. Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming, Yunnan, China 650500; 3. Yunnan Baiyao Group Co., Ltd., Kunming, Yunnan, China 650217)

Abstract: Objective To investigate pharmacological effects of the *Goniothalamus* genus plants. **Methods** The research status of pharmacological effects and mechanism of *Goniothalamus* genus plants at home and abroad were summarized based on the literature.

Results *Goniothalamus* genus plants have the pharmacological effects such as anti-oxidation effect, anti-osteoporosis effect, inhibition effect of platelet aggregation, antiviral effect, anti-bacterial effect, insecticidal effect and so on. **Conclusion** This study can provide a scientific basis for the research and development of drug resources of *Goniothalamus* genus plants.

Key words: *Goniothalamus* genus plants; pharmacological effect; progress

番荔枝科 *Annonaceae* 植物分布于热带、亚热带地区, 资源丰富, 全球有 120 余属、2 100 余种植物, 我国有 24 个属、103 种和 6 个变种。哥纳香属 *Goniothalamus* 植物为番荔枝科第二大属植物, 有 50 个种, 分布于亚洲热

*基金项目: 云南省科技厅科技计划项目[2018FF001(-067)]; 云南省教育厅科学研究基金项目[2012Z124C]; 保山中医药高等专科学校百名中青年学术技术带头人培养项目[2020X008]。

第一作者: 王洪云, 男, 硕士, 副教授, 研究方向为中药化学, (电子信箱)71685169@qq.com。

Δ通信作者: 左爱学, 男, 博士, 副教授, 研究方向为中药化学, (电子信箱)zuoax@163.com。

- [8] 中华医学会器官移植学会肾移植学组. 他克莫司在临床肾移植中的应用指南[J]. 中华器官移植杂志, 2010, 31(9): 565-566.
- [9] 顾志波, 成柯. 女性肾移植受者的妊娠及生育相关问题[J]. 中华器官移植杂志, 2017, 38(8): 504-507.
- [10] 汪逊. 女性肾移植患者术后妊娠的相关问题思考[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(10): 1077-1080.
- [11] SARAH MH, RADWA F, EMAN O, et al. Outcome of pregnancy after renal transplantation[J]. International Journal of Women's Health, 2018, 10: 65-68.
- [12] OZBAN M, OZBAN AS, BIRSENO, et al. Pregnancy after renal transplantation[J]. Bratisl Med J, 2019, 120(5): 368-371.
- [13] 李晓琳, 余剑琴, 万晓洁, 等. 肾移植术后 6 例 7 次妊娠病例分析[J]. 全科医学临床与教育, 2016, 14(6): 690.
- [14] 柳宛璐. 4 例肾移植术后妊娠的临床病例分析[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(4): 293-295.
- [15] 王琪琳, 周容. 肾移植受者术后妊娠结局分析[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(9): 690-694.
- [16] 张丹波, 倪晓洁, 杨亦荣, 等. 肾移植术后妊娠九例十次临床分析[J]. 中华移植杂志, 2017, 11(4): 206-210.
- [17] WYLD ML, CLAYTON PA, KENNEDY SE, et al. Pregnancy Outcomes for Kidney Transplant Recipients with Transplantation as a Child[J]. JAMA Pediatr, 2015, 169(2): e143626.
- [18] EL HOUSSENI S, SABRI S, BENAMAR L, et al. Pregnancy after renal transplantation: Effects on mother, child, and renal graft function[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2016, 27(2): 227-232.
- [19] GONG XJ, LI JJ, YAN JJ, et al. Pregnancy outcomes in female patients exposed to cyclosporin-based versus tacrolimus-based immunosuppressive regimens after liver/kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2021, 46(3): 744-753.
- [20] 倪晓洁, 蔡勇, 王瑾璐, 等. 肾移植受者妊娠期 CNI 血药浓度变异性对移植肾功能及妊娠和胎儿的影响[J]. 中华移植杂志: 电子版, 2020, 14(3): 159-163.
- [21] SVETITSKY S, BARUCH R, SCHWARTZ IF, et al. Long-Term Effects of Pregnancy on Renal Graft Function in Women After Kidney Transplantation Compared With Matched Controls[J]. Transplantation Proceedings, 2018, 50(5): 1461-1465.
- [22] DARDIER V, LACROIX A, VIGNEAU C, et al. Pregnancies after kidney transplant: What are the consequences for the cognitive development of children[J]. Nephrol Ther, 2021, 17(2): 74-79.

(收稿日期: 2020-08-17; 修回日期: 2021-02-10)

带及亚热带地区^[1],我国产 10 个种,主要分布于浙江、江西、广东、海南等地^[2]。该属植物在东南亚及我国南方省区常用作民间草药,用于镇痛和杀虫^[3]。在泰国,柄芽银钩花 *Goniothalamus laoticus* 树皮用作补药和退热药^[4]。在马来西亚,大叶哥纳香 *Goniothalamus macrophyllus* 根和树皮用于治疗感冒、发烧、痢疾、霍乱等^[5]。在我国,哥纳香属植物也被当作传统药物使用,用于抗癌、抗疟、清热、杀虫、杀菌等^[6]。2007 年以后,哥纳香属植物在抗氧化、抗骨质疏松、抑制血小板聚集、抗病毒、抗菌、杀虫等研究领域取得进展^[7-10],现对其药理作用进行综述,为其开发与利用提供参考。

1 活性成分

哥纳香属植物含有苯乙烯内酯、乙酰精宁、生物碱、黄酮等成分,其中前两类化合物是该属植物的特征性成分,两者结构类型虽完全不同,但对乳腺癌、结肠癌、肾癌、胰腺癌等肿瘤细胞系均有显著的细胞毒性^[11-13],能抑制真核细胞线粒体关键酶 NADH 泛醌氧化还原酶,从而起到抗肿瘤作用^[14]。苯乙烯内酯和番荔枝内酯也有强大的抗肿瘤活性^[15]。哥纳香属植物具有抗氧化、抗骨质疏松、抑制血小板聚集、抗病毒、抗菌、杀虫等药理活性^[16]。

2 药理作用

2.1 抗氧化

氧化应激是指机体在受到有害刺激时,机体或细胞内产生过量的自由基,导致与抗氧化防御间严重失衡,过量活性氧簇(ROS)的蓄积可引起细胞毒性反应,导致组织损伤^[17]。正常的生理浓度下,内源性 ROS 作为第二信使,在信号传递与调节细胞功能中发挥着重要作用。ROS 能从基因和细胞水平调控机体代谢,参与细胞生长、分化、增殖、凋亡,消除炎症,分解毒物,以及刺激巨噬细胞和粒性白细胞抵抗并杀死病原体等过程^[18]。在炎症、高氧等情况下,体内 ROS 产生与消除的动态平衡被打破,产生氧化应激作用。当氧化损伤的 DNA 和蛋白质积累超过了机体细胞修复和解毒机制的能力后便会致病。ROS 是活体系统产生的自由基中最重要的类型,包括超氧阴离子($\cdot O$)、羟基自由基($\cdot OH$)等。 $\cdot O$ 和 $\cdot OH$ 参与脂质积累、DNA 和蛋白质的变性^[19],常用 2,2-二苯基-1-二芳基胍基(DPPH)自由基清除试验评价抗氧化活性。*Goniothalamus umbrosus* 叶子提取物的半数杀菌浓度(EC_{50})为 0.263 mg/mL^[20],*Goniothalamus sesquipedalis* 甲醇提取物的半数抑菌浓度(IC_{50})为 501.62 $\mu g/mL$ ^[21],且两种提取物均有良好的抗氧化活性;在 50 $\mu g/mL$ 质量浓度下,*Goniothalamus wightii* Hook. F. & Thomson 甲醇提取物(清除率为 53.30%, IC_{50} 为 46.72 $\mu g/mL$)显示出较强的 DPPH 清除活性[阳性药物维生素 C 清除率为(63.50 $\pm$ 0.30)%, IC_{50} 为

37.89 $\mu g/mL$]^[22]。

Goniothalamus tapisoides 茎树皮 CH_2Cl_2 提取物中分离得到的苯乙烯内酯类化合物 goniomicin B(IC_{50} 为 0.207 $\mu mol/L$)、goniomicin D(IC_{50} 为 0.252 $\mu mol/L$)、goniomicin A(IC_{50} 为 0.328 $\mu mmol/L$)^[23],以及结构中含有多个羟基从 *Goniothalamus gardineri* 中分离得到的乙酰精宁类化合物 gardinerin 均显示较强的抗氧化活性 [IC_{50} 为(10.02 $\pm$ 0.01) $\mu g/mL$]^[24]。这些化合物的较强抗氧化作用可能与结构中共轭双键相邻的羟基的存在有关,这些羟基可向 DPPH 自由地提供电子,而在结构中缺乏这种羟基的化合物则显示出非常弱的抗氧化活性,如 goniomicin C(IC_{50} 为 1.748 $\mu mol/L$)、tapisoidin(IC_{50} 为 0.772 $\mu mol/L$)和 goniothalamins(IC_{50} 为 2.024 $\mu mol/L$)^[23]。

哥纳香属植物较强的抗氧化活性还与其所含酚类成分结构特征有关。IQBAL 等^[1]的研究发现,*Goniothalamus velutinus* 树皮和叶子的甲醇提取物 DPPH 自由基清除活性较哥纳香属其他植物更强,其机制与提取物含有酚类成分密切相关^[1]。ABDELWAHAB 等^[25]也认为,哥纳香属植物 *Goniothalamus umbrosus* 叶子提取物具有较高的抗氧化活性,可能与存在大量酚类化合物有关。酚类化合物的抗氧化活性与其氧化还原特性有关,这使它们可用作还原剂、氢供体、单线态氧猝灭剂、金属螯合剂等^[26]。

直接的抗氧化活性与抗肿瘤活性无关,但可抑制恶性肿瘤细胞中超氧化物歧化酶活性,从而导致自由基介导的线粒体膜损伤、细胞色素 C 释放及肿瘤细胞进入凋亡状态^[27]。故哥纳香属植物的抗氧化活性有利于该属植物发挥抗肿瘤活性。

2.2 抗骨质疏松

骨的形成涉及骨祖细胞的增殖和分化,从而导致细胞外基质矿化。有效的骨质疏松治疗药物能减少骨丢失,但不能恢复丢失的骨质和骨强度、刺激新骨的形成和纠正已形成的骨质疏松微骨架;新骨的形成是成骨细胞的基本功能,调节新骨的形成可增加成骨细胞系统的增殖或破骨细胞系统的分化^[28]。TAI 等^[29]以成骨细胞前靶细胞 MC3T3-E1 为体外成骨细胞分化模型,评价了从哥纳香属植物 *Goniothalamus tamirensis* 叶子氯仿萃取物中分离得到的苯乙烯内酯类化合物 (+)-8-epi-9-deoxygonioppyrone 和 (+)-9-deoxygonioppyrone 的作用,结果表明,在 2.67 $\mu mol/L$ 浓度时,两者均可显著增强成骨细胞 MC3T3-E1 的增殖,促进胶原含量提升、碱性磷酸酶活性和细胞中小瘤的矿化。显示此 2 种化合物能增强成骨细胞功能,利于刺激成骨细胞活性,促进骨形成,从而预防骨质疏松。

2.3 抑制血小板聚集

血小板活化因子(PAF)是由多种炎性细胞(中性粒细胞、巨噬细胞及嗜酸性粒细胞等)、血小板及血管内皮

细胞等产生的一种高生理活性磷脂,通过与细胞膜表面的受体结合而发挥效应;PAF可调节生殖、胚胎发育、血压等,同时又是强效的炎性介质,参与白细胞的集聚与趋化、颗粒的分泌、氧自由基的生成等多种生理反应,在许多疾病如炎症、过敏、哮喘、血栓形成、自身免疫性疾病发病过程中扮演着重要角色^[30]。MOHARAM等^[31]以³H-PAF作为配体,研究了化合物对PAF受体的结合作用。从*Goniothalamus tapis*和*Goniothalamus uvaroides*植物中分离得到的苯乙烯内酯类化合物(-)-cryptomeridiol, (+)-goniothalamine, (+)-isoalthalactone对PAF受体结合兔血小板显示较强的浓度依赖抑制作用(*IC*₅₀分别为17.5, 19.7, 46.5 μmol/L); (-)-cryptomeridiol和(+)-goniothalamine对PAF的抑制作用和阳性药物雪松醇相当,为强效PAF受体结合抑制剂。

MOHARAM等^[32]的研究中,以³H-PAF为配体,采用电阻抗法测定,结果表明,*Goniothalamus velutinus*树皮挥发油能抑制花生四烯酸(AA)和PAF诱导的血小板聚集(*IC*₅₀为93.6, 87.7 μg/mL); *Goniothalamus clemensii*, *Goniothalamus woodii*, *Goniothalamus velutinus*树皮油和*Goniothalamus tapis*根的挥发油对PAF受体结合血小板显示强大的抑制作用(*IC*₅₀为3.5~10.5 μg/mL);这些挥发油较强的PAF拮抗作用与其中高浓度的倍半萜类成分有关,从而对挥发油的整体抗血小板活性产生协同作用。

2.4 抗病毒作用

单纯疱疹病毒(HSV)具有抑制宿主细胞死亡、细胞凋亡的进化机制;免疫功能低下的患者经长期治疗后出现病毒抗性变体,导致需不断寻找新型抗疱疹药物^[33]。*Goniothalamus umbrosus*叶子提取物能促进细胞凋亡,从而抑制感染HSV-1细胞中病毒的复制,提取物能在病毒感染细胞后抑制病毒复制,有效地预防病毒感染。从*Goniothalamus umbrosus*中分离的苯乙烯内酯类衍生物SPD能诱导HSV凋亡,其作用机制通过促进细胞周期阻滞的基因凋亡实现^[34]。

在1型人类免疫缺陷病毒(HIV-1)的复制周期中,逆转录酶(RT)和整合酶(IN)均发挥着重要作用。在HIV的复制周期中,RT依靠RNA/DNA依赖性DNA聚合酶活性和RNase H活性将原病毒RNA逆转录为双链DNA,IN将此双链DNA由胞浆中整合到宿主细胞基因组中,阻断其中任何一个过程均能抑制HIV复制^[35]。*Goniothalamus rongkhanus*甲醇提取物显示出较强的抗HIV-1 RT活性,*Goniothalamus rongkhanus*乙酸乙酯提取物抗HIV-1 RT的抑制率为76.44%,甲醇提取物的抑制率为88.48%^[36]。此外,苯乙烯内酯类化合物goniothalamine对麻疹病毒具有一定的抗病毒活性^[37]。

2.5 抗菌作用

哥纳香属植物提取物及从提取物中分离得到的苯乙烯内酯、乙酰精宁、生物碱等成分均具有较强的抗细菌、抗真菌活性。因其简单性和能分析大量测试样本,故纸片扩散法是抗菌活性筛选的首选方法^[38]。ERUM等^[39]用纸片扩散法的检测结果表明,*Goniothalamus velutinus*树皮提取物对革兰阳性菌有一定抑制作用,对革兰阴性菌和真菌无抑制作用;*Goniothalamus velutinus*甲醇提取物对革兰阳性菌如枯草芽孢杆菌、螺旋杆菌、金黄色葡萄球菌显示出抑制作用(*MIC*分别为0.15, 0.15, 5.00 μg/mL)。ABDEL-WAHAB等^[40]的研究表明,*Goniothalamus umbrosus*叶子二氯甲烷提取物具有确切的广谱抗菌活性,但其多酚的含量不高,表明其抗菌活性与含有其他物质有关。进一步的气相色谱-质谱分析结果表明,*Goniothalamus umbrosus*乙酸乙酯提取物的主要化学成分包括1-丁基-2-环己烯-1-醇(46.84%)、苯甲醛(4.42%)、蓝桉醇(4.07%),用革兰阳性菌和革兰阴性菌评价*Goniothalamus umbrosus*提取物的抗菌活性,结果显示*Goniothalamus umbrosus*叶子乙酸乙酯提取物对多种革兰阳性、革兰阴性耐药菌有抗菌活性^[41]。采用琼脂纸片扩散法以*Goniothalamus marcanii*花挥发油对*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*等6种人体病原菌进行体外抑菌试验,结果显示均有较强的抗菌活性,抑菌质量浓度范围为15.62~1 000 μg/mL,这种作用是多种挥发性成分如石竹烯氧化物、反式-石竹烯、β-柯巴烯、α-葎草烯、1-表-库贝醇、芳樟醇、δ-杜松烯协同作用的结果^[42]。

*Goniothalamus sesquipedalis*甲醇提取物对枯草杆菌和大肠杆菌显示较强的抗菌活性,这种活性因测试的生物和提取物的浓度不同而有差异。*Goniothalamus sesquipedalis*甲醇提取物对革兰阳性枯草杆菌中的活性较低,这可能是*Goniothalamus sesquipedalis*传统首选用于产后作熏蒸剂的原因^[43]。抑菌试验显示,*Goniothalamus wynaadensis* Bedd乙酸乙酯提取物对大肠杆菌、伤寒沙门菌有抑菌活性(*EC*₅₀均为0.82 mg/mL)^[44]; *Goniothalamus rongkhanus*乙酸乙酯提取物对*Staphylococcus aureus*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli* 0157:H7, *Escherichia coli*(ETEC), *Escherichia coli*(EPEC), *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Vibrio cholera*有较好的抗菌活性;从中分离得到苯乙烯内酯类化合物goniotriol也是有效的抗菌剂^[36]。*Goniothalamus macrophyllus*根提取挥发油对金黄色葡萄球菌中耐药万古霉素的VISA24、表皮葡萄球菌和白

色念珠菌的抑制作用最强(MIC 为 0.3 mg/mL)^[45], *Goniiothalamus umbrosus* 正己烷提取物对革兰阴性菌铜绿假单胞菌 60690 和霍乱弧菌具有较强的抗菌活性^[46], *Goniiothalamus scortechini* 叶提取物(IC_{50} 为 $8.53\text{ }\mu\text{g/mL}$)^[47], *Goniiothalamus wightii* 叶子甲醇提取物具有良好的抗菌活性^[22]。

从 *Goniiothalamus malayanus* 分离到的苯乙烯内酯类化合物 altholactone 以剂量依赖方式抑制革兰阳性菌 *Staphylococcus Aureus*, *Staphylococcus Aureus*, *Enterococcus Faecalis* 和革兰阴性菌 *Escherichia Coli*, *Salmonella typhimurium* 生长(MAC 为 $50\text{ }\mu\text{g/mL}$, 不同浓度的平均抑制区为 $0\sim 30\text{ mm}$); altholactone 对革兰阳性菌比对革兰阴性菌敏感, 可作为对耐环丙沙星感染菌株 *Staphylococcus aureus* 和 *Enterococcus faecalis* 的有效抗菌药物^[48]。 *Goniiothalamus laoticus* 花蕾中发现的苯乙烯内酯类化合物 goniotriol, (+) - altholactone, howiin A 及生物碱(-) - nordicentrine 具有抗 *Mycobacterium tuberculosis* 菌活性(MIC 分别为 $100, 6.25, 6.25, 12.5\text{ }\mu\text{g/mL}$)^[41]。(R) - goniiothalamine 和 (S) - goniiothalamine 对 9 种真菌菌株 *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Aspergillus fumigatus*, *Paracoccidioides brasiliensis* (B-339) 显示出抑菌活性, MIC 低于 $100\text{ }\mu\text{g/mL}$; 对 *Saccharomyces neoformans* 和 *Sporotrichum schenckii* 具有显著的生长抑制活性, 对 Vero(猴肾)和 V79(仓鼠肺)细胞系的毒性远小于所研究的真菌^[49]。

Goniiothalamus gitingensis 二氯甲烷-甲醇(1:1)提取物、石油醚提取物、乙酸乙酯提取物、生物碱部分具有抗分枝杆菌 *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv 活性(MIC 分别为 $47, 17, 64, 128\text{ }\mu\text{g/mL}$)^[50]; 从 *Goniiothalamus laoticus* 花提取物中分离得到的单体化合物哥纳香三醇(goniotriol), (+) - altholactone, howiin A, 和降荷包牡丹碱[(-) - nordicentrine]^[41], 从 *Goniiothalamus gitingensis* 叶子分离到的 liriodenine^[50], 从 *Goniiothalamus scortechinii* 根和叶分离到的 goniiothalamine, 8-chlorogoniiodiol, (+) - goniiodiol, (+) - altholactone (goniiothalenol)^[51] 显示抗结核分枝杆菌 *Mycobacterium tuberculosis* 活性(MIC 分别为 $100, 6.25, 6.25, 12.5, 16, 25, 200, 50, 12.50\text{ }\mu\text{g/mL}$)。

在亚洲, 由 *Xanthomonas axonopodis* 小单胞菌引起的柑橘溃疡病很普遍, 在世界许多地区也是一种生物安全威胁, 影响着全球柑橘贸易。目前, 铜基农药被广泛用于降低疾病发病率, 然而, 果园土壤中铜的积累可能会影响根系生长、养分吸收, 并使因果生物的耐铜菌株持

续存在。质量浓度为 100 mg/mL (每盘 4 mg)的 *Goniiothalamus calvicarpa* 叶提取物对小单胞菌活性具有抑制作用^[52]。 *Goniiothalamus sesquipedalis* 乙醇提取物(EE)、丙酮提取物(PEE)、氯仿提取物(CHE)、石油醚提取物(PEE)、正己烷提取物(NHE)均表现出抗菌活性; 在 24 h 内, 80 mg/mL 质量浓度下, 稻瘟病菌 *Sitophilus oryzae* 的死亡率为 100% ; 80 mg/mL 的乙酸乙酯提取物, 在 12 h 内死亡率为 80% , 而 CHE 和 NHE 提取物等显示死亡率为 60% ^[53]。

生物膜为微生物提供了抵御抗生素和宿主防御的屏障。从 *Goniiothalamus velutinus* (Airy Shaw) 中分离得到的马兜铃酰胺生物碱 velutinam(70 mg/mL)能抑制变形杆菌和奇异杆菌的生物膜形成, 抑制率分别达到 41.3% 和 78.9% , 而马兜铃酸 B II (90 mg/mL)和马兜铃酸 A II (140 mg/mL)能抑制生物膜的形成, 抑制率分别为 72.8% 和 89.9% ^[54]。

抗菌作用机制研究显示, 哥纳香属植物特征性成分苯乙烯内酯和乙酰精宁类化合物的抗菌活性可能与其诱导细菌凋亡的机制有关; 真核细胞中的线粒体起源于前细菌祖先, 其从中遗传了 NADH - 泛醌氧化还原酶, 哥纳香属植物富含的苯乙烯内酯和乙酰精宁均能抑制泛醌氧化还原酶, 从而导致细菌的凋亡^[55]。

2.6 杀虫活性

疟疾仍是公共健康的主要威胁之一^[56]。药物抗疟是治疗疟疾的主要方式^[57]。哥纳香属植物具有显著的抗疟原虫活性; *Goniiothalamus marcani* 提取物显示出明显的抗疟活性(IC_{50} 为 $6.3\text{ }\mu\text{g/mL}$), 其主要的抗疟活性成分为 marcanine A 和 16-hydroxycyclocleroda-3, 13(14)Z-dien-15, 16-olide^[58]。 *Goniiothalamus lanceolatus* 根甲醇提取物及从中分离得到的苯乙烯内酯类化合物 Parvistone D 对 *Plasmodium falciparum* 3D7 等具有杀虫活性, 且该提取物和化合物对耐氯喹恶性疟原虫(K1)菌株活性更好^[59]。 *Goniiothalamus lanceolatus* 茎皮二氯甲烷提取物对伯氏疟原虫(Pbanka)感染的小鼠具有良好的抗疟原虫活性, 且无急性毒性^[57]。其他抗疟原虫活性见表 1。

秀丽隐杆线虫 *Caenorhabditis elegans* 是一种遗传背景清楚、生命周期短、虫体半透明易于观察、可独立生存的线虫, 具有很高的保守性。因此, 常利用秀丽隐杆线虫作为模式生物进行杀线虫化合物通量筛选。景洪哥纳香茎、叶部分二氯甲烷与乙酸乙酯粗提物均显示出较强的杀线虫活性: 当质量浓度为 12.5 mg/mL 时, 给药 72 h 后景洪哥纳香茎、叶的乙酸乙酯粗提物对线虫的毒杀活性最强(校正死亡率分别为 69.9% 和 70.3%); 当质量浓度为 25 mg/mL 时, 给药 72 h 后景洪哥纳香茎、叶的乙酸乙酯粗提物对线虫的毒杀活性最强(校正死亡率分

表1 哥纳香属植物抗疟原虫活性($\mu\text{g/mL}$)Tab. 1 Antimalarial activity of *Goniothalamus* genus($\mu\text{g/mL}$)

化合物或提取物	来源	疟原虫	IC_{50}
(+)-3-acetylalcoholactone ^[4]	<i>Goniothalamus laoticus</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>	2.60
goniotriol ^[4]			7.90
(+)-alcoholactone ^[4]			2.60
(-)-nordicentrine ^[4]			0.30
甲醇提取物 ^[59]	<i>Goniothalamus lanceolatus</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>	12.70
Parvistone D ^[59]			7.50 [*]
goniothalamine ^[51]	<i>Goniothalamus scortechinii</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>	1.62
goniothalamine oxide ^[51]			1.71
8-chlorogoniodiol ^[51]			3.54
(+)-goniodiol ^[51]			6.05
sauristolactam ^[60]	<i>Goniothalamus australis</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>	9.00 [*]
(-)-anonaine ^[60]			7.00
(+)-alcoholactone ^[61]	<i>Goniothalamus elegans</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>	2.80
(+)-goniopyrone ^[61]			4.46
(+)-goniodiol ^[61]			3.28
(+)-goniothalamine oxide ^[61]			2.28
(+)-goniothalamine ^[61]			2.65
velutinam ^[61]			5.89
甲醇提取物	<i>Goniothalamus lanceolatus</i> K1		1.70

注:带*数据单位为 $\mu\text{mol/L}$ 。Note: The unit of data with * is $\mu\text{mol/L}$.

别为80.2%和80.4%);当质量浓度为50 mg/mL时,给药72 h后景洪哥纳香茎、叶的二氯甲烷和乙酸乙酯粗提物对线虫的校正死亡率为87.7%~99.0%^[62]。

锥虫是包括人类在内的许多类脊椎动物的鞭毛虫寄生虫,由许多噬血无脊椎动物物种传播。*Goniothalamus hombroniana* 叶水提物具有相当高的抗锥虫活性,选择性指数(SI)值为616.36^[63]。*Goniothalamus sesquipedalis* 正己烷提取物(PEE)在*Goniothalamus sesquipedalis* 干预后对水稻昆虫中显示出70%的致死率;在100 mg/mL质量浓度下,EE、PEE、CHE、PEE等对*Pheretima posthuma* 表现出麻痹作用;其中EE的效果最好,仅22 min就显示麻痹效应,33 min死亡^[53]。

Goniothalamus andersonii 提取物具有杀虫作用,*Goniothalamus andersonii* 乙醇提取物对幼虫*Aedes aegypti* 较敏感,半数致死浓度(LC_{50})为58.1 $\mu\text{g/mL}$,90%的致死率浓度为171.8 $\mu\text{g/mL}$; *Goniothalamus andersonii* 正己烷提取物(LC_{50} 为42.3 $\mu\text{g/mL}$)90%的致死率浓度为87.9 $\mu\text{g/mL}$ ^[64]。考察*Goniothalamus andersonii* 正己烷和乙醇茎皮提取物对*Aedes aegypti* 幼虫的灭活作用,结果显示出较好的杀灭活性(LC_{50} 分别为42.3,58.1 $\mu\text{g/mL}$)^[64]。*Goniothalamus malayanus* 乙酸乙酯提取物、二氯甲烷提取物、乙酸乙酯提取物均具有杀虫活性(二氯甲烷提取物对*Artemia salina* 的 LC_{50} 为

50.12 $\mu\text{g/mL}$,对*Coptotermes sp.* 的 LC_{50} 为0.17 $\mu\text{g/mL}$,乙酸乙酯提取物对*Artemia salina* 的 LC_{50} 为33.89 $\mu\text{g/mL}$,对*Coptotermes sp.* 的 LC_{50} 为1.50 $\mu\text{g/mL}$)^[65]。此外,从*Goniothalamus gardineri* 中分离得到的gardinerin具有灭蚊活性[LC_{50} 为(0.0744 $\pm$ 0.37) $\mu\text{g/mL}$]^[24]。

2.7 其他活性

Goniothalamus amuyon 叶子粗提取物具有致畸作用^[65]。goniothalamine能以剂量依赖性方式抑制乙醇诱导的胃溃疡(ED_{50} 为18 mg/kg),其活性与巯基化合物(SH)和前列腺素的产生有关,与一氧化氮、胃分泌物和黏液产生无关^[66]。

3 小结与展望

哥纳香属植物资源丰富,生物活性广泛。前期的文献调研发现,哥纳香属植物的药理活性研究主要集中在抗肿瘤活性方面,在抗菌、杀虫方面也有大量研究。哥纳香属植物苯乙烯内酯和乙酰精宁类化合物抗肿瘤可选择性作用于肿瘤细胞的线粒体膜或作用于线粒体的呼吸系统诱导细胞凋亡。受此启发,很多文献也推测哥纳香属植物的抗菌、杀虫活性与线粒体有关,但杀虫、抗菌作用机制还可能与诱导DNA损伤和氧化应激等有关。应进一步加强其抗菌、杀虫的作用机制、构效关系等研究,为从哥纳香属植物中发现选择性强、无耐药性的新型抗菌、杀虫药物提供科学依据。

参考文献

- [1] IQBAL E, SALIM KA, LIM LBL. Phytochemical screening, total phenolics and antioxidant activities of bark and leaf extracts of *Goniothalamus velutinus*(Airy Shaw) from Brunei Darussalam[J]. Journal of King Saud University - Science, 2015, 27(3): 224-232.
- [2] 中国科学院植物研究所. 中国高等植物图鉴(补编第一册)[M]. 北京: 科学出版社, 1982: 514.
- [3] 吴征镒. 新华本草纲要[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1988: 71.
- [4] LEKPHROM R, KANOKMEDHAKUL S, KANOKMEDHAKUL K. Bioactive styryllactones and alkaloid from flowers of *Goniothalamus laoticus*[J]. J Ethnopharmacol, 2009, 125(1): 47-50.
- [5] ABDULLAH N, SAHIBUL - ANWAR H, IDERIS S, et al. Goniolandrene A and B from *Goniothalamus macrophyllus*[J]. Fitoterapia, 2013, 88: 1-6.
- [6] TIAN Z, CHEN S, ZHANG Y, et al. The cytotoxicity of naturally occurring styryllactones[J]. Phytomedicine, 2006, 13(3): 181-186.
- [7] WIART C. Goniothalamus species: a source of drugs for the treatment of cancers and bacterial infections? [J]. Evidence - Based Complementary and Alternative Medicine, 2007, 4(3): 299-311.
- [8] 左爱学, 杨 艳, 朱 萍, 等. 哥纳香属植物化学成分研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(20): 237-242.
- [9] SEYED MA, JANTAN I, BUKHARI SNA. Emerging Anticancer Potentials of Goniothalamine and Its Molecular Mechanisms[J]. Biomed Research International, 2014, 2014: 536508.
- [10] ASLAM MS, AHMAD MS, MAMAT AS, et al. Goniothalamus: Phytochemical and Ethnobotanical Review[J]. Recent Advances

- in Biology and Medicine, 2016, 2016: 34 – 47.
- [11] BERMEJO A, FIGADERE B, ZAFRA – POLO MC, et al. Acetogenins from Annonaceae: recent progress in isolation, synthesis and mechanisms of action[J]. Nat Prod Rep, 2005, 22(2): 269 – 303.
- [12] ALALI FQ, LIU XX, MCLAUGHLIN JL. Annonaceous acetogenins: recent progress[J]. J Nat Prod, 1999, 62(3): 504 – 540.
- [13] LI N, SHI Z, TANG Y, et al. Recent progress on the total synthesis of acetogenins from Annonaceae[J]. Beilstein J Org Chem, 2008, 4: 48.
- [14] CHOO CY, ABDULLAH N, DIEDERICH M. Cytotoxic activity and mechanism of action of metabolites from the *Goniothalamus* genus[J]. Phytochemistry Reviews, 2014, 13(4): 835 – 851.
- [15] 杨海军, 余启平, 曾庆琪, 等. 番荔枝科中抗肿瘤内酯类成分的研究进展[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2011, 3(2): 113 – 116.
- [16] BAJIN BA NDOB I, CHAMPY P, GLEYE C, et al. Annonaceous acetogenins: Precursors from the seeds of *Annona squamosa*[J]. Phytochemistry Letters, 2009, 2(2): 72 – 76.
- [17] 管莉萍. 氧化损伤标志物与中枢神经系统疾病[J]. 国际老年医学杂志, 2011, 32(3): 107 – 112.
- [18] 郝军超. 机体 ROS 的产生及对生物大分子的毒性作用[J]. 山东医药, 2012, 52(8): 94 – 96.
- [19] HUSSAIN SP, HOFSETH LJ, HARRIS CC. Radical causes of cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(4): 276 – 285.
- [20] ABDUL – WAHAB NZ, SHAHAR S, ABDULLAH – SANI H, et al. Antioxidant, antibacterial and antiviral properties of *Goniothalamus umbrosus* leaves methanolic extract[J]. African Journal of Microbiology Research, 2011, 5(20): 3138 – 3143.
- [21] NAWAR N, AUNI T, ALAM F, et al. Study of antioxidant and antimicrobial activity of *Goniothalamus sesquipedalis* in ethanol extract[J]. Journal of Medicinal Plants Studies, 2019, 7(3): 78 – 81.
- [22] PALANI V, SHANMUGASUNDARAM M, MALUVENTHEN V, et al. Phytoconstituents and Their Potential Antimicrobial, Antioxidant and Mosquito Larvicidal Activities of *Goniothalamus wightii* Hook. F. & Thomson[J]. Arabian Journal for Science and Engineering, 2020, 45(6): 4541 – 4555.
- [23] KIM R, BIHUD V, BIN KM, et al. Cytotoxic and antioxidant compounds from the stem bark of *Goniothalamus tapisoides* Mat Salleh[J]. Molecules(Basel, Switzerland), 2012, 18(1): 128 – 139.
- [24] WEERASINGHE AJ, WICKRAMASINGHE A, CARR G, et al. Gardinerin, a biologically active acetogenin from the sri lankan *goniothalamus* Gardineri Hook. F. and Thomson[J]. International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, 2015, 7(9): 459 – 461.
- [25] ABDELWAHAB SI, ABDUL AB, ELHASSAN MM, et al. Phenolic Content and Antioxidant Activities of *Goniothalamus umbrosus* Extracts[J]. International Journal of Natural Product and Pharmaceutical Sciences, 2010, 1(1): 1 – 6.
- [26] RICE – EVANS CA, MILLER NJ, BOLWELL PG, et al. The relative antioxidant activities of plant – derived polyphenolic flavonoids[J]. Free Radical Research Communications, 1996, 22(4): 375 – 383.
- [27] HUANG P, FENG L, OLDHAM EA, et al. Superoxide dismutase as a target for the selective killing of cancer cells[J]. Nature, 2000, 407(6802): 390 – 395.
- [28] DUCY P, SCHINKE T, KARSENTY G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance[J]. Science, 2000, 289(5484): 1501 – 1504.
- [29] TAI BH, HUYEN VT, HUONG TT, et al. New pyrano – pyrone from *Goniothalamus tamirensis* enhances the proliferation and differentiation of osteoblastic MC3T3 – E1 cells[J]. Chem Pharm Bull, 2010, 58(4): 521 – 525.
- [30] 李雪晴, 耿 婷, 黄文哲, 等. 血小板活化因子(PAF)受体拮抗剂的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(7): 1392 – 1403.
- [31] MOHARAM BA, JANTAN I, JALIL J, et al. Inhibitory effect of compounds from *Goniothalamus tapis* Miq. and *Goniothalamus uvaroides* King on platelet – activating factor receptor binding[J]. Phytother Res, 2012, 26(5): 687 – 691.
- [32] MOHARAM BA, JANTAN I, AHMAD FB, et al. Antiplatelet aggregation and platelet activating factor(PAF) receptor antagonistic activities of the essential oils of five *Goniothalamus* species[J]. Molecules, 2010, 15(8): 5124 – 5138.
- [33] JEROME KR, TAIT JF, KOELLE DM, et al. Herpes Simplex Virus Type 1 Renders Infected Cells Resistant to Cytotoxic T – Lymphocyte – Induced Apoptosis[J]. Journal of Virology, 1998, 72(1): 436 – 441.
- [34] MD NOR N, IBRAHIM N. Styrylpyrone derivative(SPD) induce cell cycle arrest during Herpes Simplex Virus type – 1(HSV – 1) infection[J]. Int J Infect Dis, 2012, 16: e97.
- [35] ENGELMAN A, CHEREPANOV P. The structural biology of HIV – 1: mechanistic and therapeutic insights[J]. Nat Rev Microbiol, 2012, 10(4): 279 – 290.
- [36] FUNNIMID N, POMPIMON W, NUNTASAEN N. *In vitro* Evaluation of Crude Extracts and Isolated Compounds from *Goniothalamus rongkhanus* and *Goniothalamus latestigma* for Bioactive Properties[J]. Journal of Natural Remedies, 2019, 19(3): 146 – 152.
- [37] AHMAD FB, SALLEHUDDIN NKNM, ASSIM Z. Chemical constituents and antiviral study of *Goniothalamus velutinus*[J]. Journal of Fundamental Sciences, 2010, 6(1): 72 – 75.
- [38] VUUREN SFV. Antimicrobial activity of South African medicinal plants[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2008, 119(3): 462 – 472.
- [39] ERUM I, KAMARIAH AS, ABDDALLA JM, et al. Antimicrobial, Anticancer, and Cytotoxicity Activities of A Crude Methanolic Extract from the Bark of *Goniothalamus velutinus*(Airy Shaw) Collected from Brunei Darussalam[J]. International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research, 2016, 8(1): 95 – 103.
- [40] ABDEL – WAHAB SI, ABDUL AB, FONG HK, et al. Antimicrobial and Free Radical Scavenging Activities of the Dichloromethane Extract of *Goniothalamus umbrosus*[J]. International Journal of Tropical Medicine, 2009, 4: 32 – 36.

- [41] ABDELWAHAB SI, ABDUL AB, ELHASSAN MM, et al. GC/MS determination of bioactive components and antibacterial properties of *Goniothalamus umbrosus* extracts[J]. Afr J Biotechnol, 2009, 8(14): 3336 – 3340.
- [42] MONGGOOT S, PRIPDEEVECH P. Chemical Composition and Antibacterial Activities of *Goniothalamus marcanii* Flower Essential Oil[J]. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2017, 7: 144 – 148.
- [43] SANJITA K, NINGTHOUJAM SS, POTSANGBAM KS. Antibacterial Activity and Phytochemical Screening of *Goniothalamus sesquipedalis*(Wall.) Hook. f. & Thomson Extracts from Manipur, North East India[J]. European Journal of Medicinal Plants, 2015, 8(3): 142 – 148.
- [44] SHARMA A, SHARMA P, SINGH S, et al. Evaluation of leaves of *Goniothalamus wynaadensis* Bedd. for inhibition of metabolic viability of cancer cells & antimicrobial efficacy[J]. European Journal of Integrative Medicine, 2019, 32: 101000.
- [45] HUMEIRAH AGS, AZAH MAN, MASTURA M, et al. Chemical constituents and antimicrobial activity of *Goniothalamus macrophyllus*(Annonaceae) from Pasoh Forest Reserve, Malaysia[J]. African Journal of Biotechnology, 2010, 9(34): 5511 – 5515.
- [46] ABBDEWAHAB SI, AIN NM, ABDUL AB, et al. Energy – dispersive X – ray microanalysis of elements content and antimicrobial properties of *Pereskia bleo* and *Goniothalamus umbrosus*[J]. African Journal of Biotechnology, 2009, 8(10): 2375 – 2378.
- [47] NOOR RAIN A, KHOZIRAH S, MOHD RIDZUAN MAR, et al. Antiplasmodial properties of some Malaysian medicinal plants[J]. Tropical Biomedicine, 2007, 24(1): 29 – 35.
- [48] AL MOMANI F, ALKOFABI AS, MHAIDAT NM. Altholactone displays promising antimicrobial activity[J]. Molecules, 2011, 16(6): 4560 – 4566.
- [49] ANGELO DE F, CLEIDE VIVIANE BUZANELLO M, MARIA APARECIDA DE R, et al. Antifungal Activity of Goniothalamin Enantiomers[J]. Letters in Drug Design & Discovery, 2008, 5(1): 74 – 78.
- [50] MACABEO APG, LOPEZ ADA, SCHMIDT S, et al. Antitubercular and Cytotoxic Constituents from *Goniothalamus gitingensis*[J]. Records of Natural Products, 2014, 8(1): 41 – 45.
- [51] PRAWAT U, CHAIMANEE S, BUTSURI A, et al. Bioactive styryllactones, two new naphthoquinones and one new styryllactone, and other constituents from *Goniothalamus scortechinii*[J]. Phytochemistry Letters, 2012, 5(3): 529 – 534.
- [52] JUMPATHONG J, SUPHROM N, DELL B, et al. Screening of Antibacterial Activity of *Goniothalamus calvicarpa* Extracts against *Xanthomonas axonopodis* pv. citri *in vitro*[J]. Chiang Mai University Journal of Natural Sciences, 2020, 19(2): 252 – 264.
- [53] HABIBA NA, AKTER N, FERDUSHI M, et al. Investigation of Anthelmintic and Insecticidal activity of *Goniothalamus sesquipedalis* plant in different extracts[J]. Journal of Medicinal Plants Studies, 2019, 7(2): 30 – 34.
- [54] IQBAL E, LIM LBL, SALIM KA, et al. Isolation and characterization of aristolactam alkaloids from the stem bark of *Goniothalamus velutinus*(Airy Shaw) and their biological activities[J]. Journal of King Saud University – Science, 2018, 30(1): 41 – 48.
- [55] GABALDÓN T, RAINEY D, HUYNEN MA. Tracing the Evolution of a Large Protein Complex in the Eukaryotes, NADH: Ubiquinone Oxidoreductase(Complex I)[J]. Journal of Molecular Biology, 2005, 348(4): 857 – 870.
- [56] ZOHDİ RM, MUKHTAR SM, BIHUD NV, et al. *In vivo* Antiplasmodial and Toxicological Effects of *Goniothalamus lanceolatus* Crude Extracts[J]. Natural Product Communications, 2017, 12(8): 1934578X1701200826.
- [57] OKOKON JE, ANTIA BS, AZARE BA, et al. Antiplasmodial activity and cytotoxicity of ethanol extract of Zea mays root[J]. Avicenna Journal of Phytomedicine, 2017, 7(3): 275 – 284.
- [58] ICHINO C, SOONTHORNCHAREONNON N, CHUAKUL W, et al. Screening of Thai medicinal plant extracts and their active constituents for *in vitro* antimalarial activity[J]. Phytoter Res, 2006, 20(4): 307 – 309.
- [59] KAHARUDIN FA, ZOHDİ RM, MUKHTAR SM, et al. *In vitro* antiplasmodial and cytotoxicity activities of crude extracts and major compounds from *Goniothalamus lanceolatus*[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2020, 254: 112657.
- [60] LEVRIER C, BALASTRIER M, BEATTIE KD, et al. Pyridocoumarin, aristolactam and aporphine alkaloids from the Australian rainforest plant *Goniothalamus australis*[J]. Phytochemistry, 2013, 86: 121 – 126.
- [61] SUCHAICHT N, KANOKMEDHAKUL K, PANTHAMA N, et al. A ²H – tetrahydropyran derivative and bioactive constituents from the bark of *Goniothalamus elegans* Ast[J]. Fitoterapia, 2015, 103: 206 – 212.
- [62] 李 玥, 周文兵, 王晓倩, 等. 景洪哥纳香毒杀线虫活性研究[J]. 云南农业大学学报(自然科学版), 2020, 35(3): 526 – 529.
- [63] DYARY HO, ARIFAH AK, SHARMA RS, et al. Antitrypanosomal screening and cytotoxic effects of selected medicinal plants[J]. Trop Biomed, 2014, 31(1): 89 – 96.
- [64] IZADDIN S, EE G, RAHMANI M. Bioactive compound from *Goniothalamus andersonii*[J]. Proceeding of The International Seminar on Chemistry, 2008, 2008: 495 – 497.
- [65] HERRERA AA, MONICA A, DEE O, et al. Detection of congenital anomalies in *Mus musculus* induced by crude leaf extracts of *Goniothalamus amuyon*(Blanco) Merr. and *Alstonia macrophylla* Wall. Ex G. Don[J]. Journal of Medicinal Plant Research, 2010, 4(4): 327 – 334.
- [66] VENDRAMINI – COSTA DB, MONTEIRO KM, IWAMOTO LH, et al. Gastroprotective effects of goniothalamin against ethanol and indomethacin – induced gastric lesions in rats: Role of prostaglandins, nitric oxide and sulfhydryl compounds[J]. Chemico – biological Interactions, 2014, 224: 206 – 212.

(收稿日期: 2020 – 11 – 03; 修回日期: 2021 – 01 – 22)