

中图分类号: R932; R284.1; R273 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)07-0128-06
doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2024.07.028



藤黄属植物笼状咕吨酮类化学成分与抗肿瘤作用研究进展

张俊艳, 张倩, 金颖慧

(河北省沧州中西医结合医院, 河北 沧州 061000)

摘要:目的 为藤黄属植物中笼状咕吨酮类化合物与抗肿瘤作用的研究提供参考。方法 以“藤黄属”“笼状咕吨酮”“化学成分”“抗肿瘤作用”为关键词, 采用计算机检索中国知网和 PubMed 数据库中 1995 年至 2023 年的相关文献, 总结藤黄属植物中分离出的笼状咕吨酮类化合物的化学成分和抗肿瘤作用。结果 笼状咕吨酮类化合物为藤黄属植物的特征性化学成分, 取代基主要有异戊烯基、异戊二烯基、羧基、羟甲基、甲氧基、羟基等, 具有抗肿瘤、抗菌、抗炎等作用, 其中抗肿瘤活性研究最广泛。结论 笼状咕吨酮类化合物的合理开发和利用可为天然抗肿瘤化合物的筛选提供参考。

关键词: 藤黄属; 笼状咕吨酮; 化学成分; 波谱学特征; 抗肿瘤作用

Research Progress on the Chemical Components and Anti - Tumor Effect of Caged Xanthenes Isolated from *Garcinia* Plants

ZHANG Junyan, ZHANG Qian, JIN Yinghui

(Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou, Hebei, China 061000)

Abstract: Objective To provide a reference for the research on the chemical components and anti - tumor effect of caged xanthenes isolated from *Garcinia* plants. **Methods** With the keywords of "Garcinia" "caged xanthenes" "anti - tumor effect", the relevant literature in databases such as CNKI and PubMed were searched to analyze and summarize the components and anti - tumor effects of caged xanthenes isolated from *Garcinia* plants. **Results** Caged xanthenes compounds are characteristic chemical components of *Garcinia* plants, with substituents mainly including isopentenyl, isoprene, carboxyl, hydroxymethyl, methoxy, hydroxyl, etc. They have anti - tumor, antibacterial, anti - inflammatory and other effects, among which anti - tumor effect is the most extensively studied. **Conclusion** The rational development and utilization of caged xanthenes compounds can provide a reference for the screening of natural anti - tumor drugs.

Key words: *Garcinia*; caged xanthenes; chemical components; spectral characteristics; anti - tumor effect

藤黄属植物多为乔木或灌木, 主要分布于亚洲热带地区、波利尼西亚西部、非洲南部等地区。我国主产于福建、海南、西藏、贵州、广西等地, 有 20 多种, 药用植物有藤黄、岭南山竹子、大叶藤黄、大果藤黄、大苞藤黄、长裂藤黄、莽吉柿等, 多用于治疗痈疽肿毒、顽癣、恶疮、跌扑损伤、烫火伤、肿瘤等, 具有消肿排脓、散瘀血、杀虫止痒等功效。近年来, 从该属植物中分离出的化学成分已达数百种, 其特征性成分笼状咕吨酮类化合物具有抗肿瘤、抗菌、抗炎等作用。本研究中以“藤黄属”“笼状咕吨酮”“化学成分”“抗肿瘤作用”为关键词, 采用计算机检索中国知网和 PubMed 数据库中 1995 年至 2023 年的相关文献, 对笼状咕吨酮类化学成分的波谱学特征、化合物及衍生物的抗肿瘤作用综述如下, 为更深入地开发及应用该属植物提供参考。

1 化学成分

笼状咕吨酮类化合物是藤黄属植物的特征性化学成分, 从藤黄属植物藤黄 *G. hanburyi*、*G. afzelii*、怒江藤黄 *G. nujiangensis*、大叶藤黄 *G. xanthochymus*、大苞藤黄

G. bracteata、*G. propinqua*、*G. cantleyana*、*G. sortechinii*、*G. lateriflora*、金丝李 *G. paucinervis*、岭南山竹子 *G. oblongifolia*、单花山竹子 *G. oligantha* 中分离出近百种此类化学成分, 取代基主要有异戊烯基、异戊二烯基、羧基、羟甲基、甲氧基、羟基等。藤黄属植物中报道的笼状咕吨酮类化合物来源与化学成分见表 1。

2 化学成分波谱学特征

2.1 紫外光谱、红外光谱、质谱特征

紫外光谱: 笼状咕吨酮类化合物多在 360 nm 波长处有强吸收, 部分化合物在 290 nm 和 320 nm 波长处均存在较强吸收。

红外光谱: 笼状咕吨酮类化合物中的异戊烯基、羟基、双键、羰基等特征官能团在红外光谱中有较强吸收。异戊烯基双键在波数 1 626 ~ 1 595 cm^{-1} 之间有吸收峰, 酮羰基在波数 1 744 cm^{-1} 左右有吸收峰, α, β -不饱和酮羰基在波数 1 689 cm^{-1} 左右有吸收峰, 邻羟基缩合羰基在波数 1 635 cm^{-1} 左右有特征吸收峰, 羟基在波数 3 475 ~ 3 430 cm^{-1} 左右有吸收峰, 苯环在

第一作者: 张俊艳, 女, 硕士研究生, 主管中药师, 研究方向为中药化学与中药制剂研发, (电子邮箱) caizijunyan@163.com。

表1 笼状咕吨酮类化合物来源与化学成分

Tab. 1 Source and chemical components of caged xanthenes compounds

来源	化学成分	文献
<i>G. hanburyi</i>	8, 8 α - epoxymorellic acid, 12 - hydroxygambogefic acid A, 22, 23 - dihydroxydihydrogambogenic acid, gambogollic acid, epi-gambogollic acid, epigambogic acid A, epigambogic acid B, 10 α - butoxy gambogic acid, epi - gambogic acid C, gambogic acid C, 7 - methoxydesoxymorellin, 2 - isoprenylforbesione, hanburinone, 30 - hydroxygambogic acid, (2S) - epimer 30 - hydroxyepigambogic acid, gaudichaudic acid, isogambogenic acid, deoxygaudichaudione A, prenylmoreolli acid, 10 - methoxygambogenic acid, 10 - methoxygambogic acid, 10 - ethoxygambogic acid, methyl 8, 8 α - dihydromorellate, 3 - O - geranylforbesione, gambogefic acid, 7 - methoxygambogellic acid, 7 - methoxygambogic acid, 7 - methoxyepigambogic acid, 8, 8 α - dihydro - 8 - hydroxymorellic acid, 8, 8 α - dihydro - 8 - hydroxygambogenic acid, oxygambogic acid, gambogenic acid, 7 - methoxyisomorellinol, 8, 8 α - dihydro - 8 - hydroxygambogic acid, 8 α - dihydro - 8 - hydroxygambogic acid isomer, garcinolic acid, 10 α - ethoxy - 9, 10 - dihydromorellic acid, 10 α - ethoxy - 9, 10 - dihydrogambogenic acid, 异藤黄宁, 藤黄酸, 新藤黄酸	[1 - 13]
<i>G. afzelii</i>	guttiferone O	[14]
<i>G. nujiangensis</i>	nujiangefolin D	[15]
<i>G. xanthochymus</i>	garcinoxanthocin A, garcinoxanthocin B	[16]
<i>G. bracteata</i>	garcineobractatin A, garcibractatin A, epiisobractatin, 13 - hydroxyisobractatin, 13 - hydroxyepiisobractatin, 8 - methoxy - 8, 8 α - dihydrobractatin, 8 - ethoxy - 8, 8 α - dihydrobractatin, garcibracteatone, 8 - methoxy - 8, 8 α - dihydronobractatin, garcibractone A, garcibractone B, garcibracteamone L	[17 - 19]
<i>G. propinqua</i>	doitunggarcinone E, doitunggarcinone F, doitunggarcinone G, doitunggarcinone H, doitunggarcinone I, doitunggarcinone J, doitunggarcinone K, doitunggarcinone L	[20 - 21]
<i>G. cantleyana</i>	cantleyanone A, 7 - hydroxyforbesione, cantleyanone B, cantleyanone C, cantleyanone D	[22]
<i>G. sortechinii</i>	scortechinone Q, scortechinone R, scortechinone S, scortechinone T, scortechinone L, scortechinone M, scortechinone N, scortechinone O, scortechinone P, scortechinone D, scortechinone E, scortechinone F, scortechinone G, scortechinone H, scortechinone I, scortechinone J	[23 - 25]
<i>G. lateriflora</i>	isogaudichaudiic acid, isogaudichaudiic acid E, 11, 12 - dihydro - 12 - hydroxymorellic acid, isogaudichaudiic acid B, isomoreollic acid	[26]
<i>G. paucinervis</i>	garciyunnanin B	[27]
<i>G. oblongifolia</i>	oblongifolin F, oblongifolin G	[28]
<i>G. oligantha</i>	oliganthone C, oliganthone D, oliganthone E, oliganthone F	[29]

波数 1 610 ~ 1 400 cm^{-1} 之间有吸收峰, 双键在波数 1 622 cm^{-1} 左右有特征吸收峰^[30]。

质谱: 目前, 关于笼状咕吨酮类化合物的质谱特征报道较少。质谱主要用于天然产物结构鉴定后期验证化合物结构式和分子量。对分离出的笼状咕吨酮类化合物进行分析发现, 采用电子轰击质谱(EI - MS)法有分子离子峰出现, 主要碎片离子峰质荷比(m/z)分别为 295, 245, 189, 69, 43。

2.2 核磁共振波谱特征

2.2.1 母核

藤黄属植物中主要为笼状多异戊烯基咕吨酮类, 还含有吡喃环、呋喃环等结构类型。对前期分离出的化合物的分析发现, 该结构在¹H - NMR中, H - 11、H - 21、H - 22特征信号位移分别在 δ 3.45 ~ δ 3.50、 δ 2.30 ~ δ 2.50、 δ 2.50 ~ δ 3.00; 在¹³C - NMR中, C - 13、C - 14、C - 23 3个连氧碳信号位移分别在 δ 83.5、 δ 91.0、 δ 84.0附近。母核上有6位羟基及8位、12位酮羰基等

特征官能团结构, 其中6位羟基氢化学位移信号一般位于 δ 12.7左右, 8位酮羰基碳的位移信号一般位于 δ 156 ~ δ 161之间, 12位酮羰基碳的位移信号位于 δ 202.5 ~ δ 203.5之间。9位和10位间常有双键存在, H - 10位移信号位于 δ 7.50 ~ δ 7.55之间, 偶合常数位于6.8 ~ 7.2 Hz之间, 当10位双键被甲氧基取代时, 氢信号向高场位移 3×10^{-6} 。

2.2.2 取代基

化合物中含有多个异戊烯基, 多个双键单质子信号在¹H - NMR谱中, 表现为三重峰, 一般在 δ 5.02 ~ δ 6.60出现化学位移; 当含有吡喃环时, 2个烯氢的位移信号出现在 δ 6.55和 δ 5.45附近, 与吡喃环相连的芳香碳信号会向低场位移 2×10^{-6} 左右; 连接异戊烯基结构时, 异戊烯基所连接位置碳向高场位移 4×10^{-6} 左右; 羧基、醛基或羟甲基通常会取代C - 28位, 当28位连接官能团为顺式结构时, 27位氢的化学位移值在 δ 5.8 ~ δ 6.5之间; 连接的官能团为反式结构时, 27位

氢的化学位移一般位于 δ 6.60左右。连接官能团顺反式结构不同,其所连接的甲基碳位移相差 10×10^{-6} 左右。在 ^{13}C -NMR谱中,28位连接的羧基碳的位移信号一般出现在 δ 170.0~ δ 172.0,在 δ 194.5附近也会出现醛基碳的位移信号。当羧基或醛基取代母核结构上异戊烯基的其中1个甲基时,连接的另1个甲基氢信号向较低场位移,一般位于 δ 1.70~ δ 1.90之间。

3 抗肿瘤作用

3.1 藤黄酸

抑制细胞增殖:藤黄酸能抑制Wnt3 α / β -联蛋白(Wnt3 α / β -catenin)信号通路中Wnt3 α 蛋白、存活蛋白(Survivin)、 β -catenin的表达,从而抑制肾癌细胞(RC-2)的增殖,促进RC-2凋亡^[31]。唐冬等^[32]的研究表明,藤黄酸对PC-3细胞的抑制增殖作用明显,且呈浓度依赖性。邱旭彬等^[33]的研究表明,通过对细胞周期的阻滞作用,藤黄酸可明显抑制人结肠癌HCT-116细胞的增殖。

诱导细胞凋亡:藤黄酸通过作用于B淋巴细胞瘤因子相关X蛋白(Bax)、B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、活化的聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(Cleaved PARP)、细胞色素C(cytochrome C)蛋白的表达,激活线粒体凋亡,从而诱导人结肠癌细胞(SW480/LOVO)凋亡^[34]。在促渗剂和低频超声的辅助下,经皮给药小鼠的抗黑色素细胞瘤的活性增强,能有效提高肿瘤组织中药物的浓度,通过诱导细胞凋亡达到抗肿瘤的目的^[35]。

调控细胞生长:体内试验表明,乳铁蛋白修饰藤黄酸脂质体能够通过促进结直肠癌肿瘤细胞的凋亡和自噬,改善肿瘤微环境等方式抑制肿瘤细胞的生长^[36]。藤黄酸可诱导胰腺癌细胞发生自我保护性自噬,促进胰腺癌细胞的凋亡^[37]。

其他:藤黄酸能增加耐药细胞对化学治疗药物的敏感性,有逆转白血病细胞(K562/A02)多药耐药性的作用,可能成为一种新的多药耐药的逆转药物^[38]。能抑制膀胱癌细胞(BIU-87)的侵袭与转移,其抑制能力在一定浓度范围内呈剂量依赖性^[39]。降低肺组织中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)的表达水平,抑制中性粒细胞聚集,从而减轻肺组织损伤和肺水肿^[40]。

3.2 新藤黄酸

抑制细胞增殖:苏婧婧等^[41]的研究表明,新藤黄酸对人胃癌细胞(SGC-7901)的生长和增殖有抑制作用,主要通过诱导细胞凋亡来实现。通过诱导脑胶质瘤细胞(U87)的自噬作用,抑制细胞增殖^[42]。抑制可能与内质网应激反应相关的人鼻咽癌细胞(CNE-2Z)的增殖^[43]。对宫颈癌细胞株(HeLa)^[44]、裸鼠皮下移植瘤^[45]

具有抑制增殖和迁移、促进凋亡的作用,且与新藤黄酸的浓度呈正相关。

诱导细胞凋亡:新藤黄酸能抑制黑色素瘤细胞(B16)中磷脂酰肌醇-3-激酶/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号通路的过度活化,一定范围内诱导细胞凋亡^[46];能通过抵制肾素-血管紧张素系统/Raf/胞外调节蛋白激酶(Raf/Raf/Erk)信号通路中Ras、Raf、磷酸化Erk1/2(p-Erk1/2)蛋白的表达,诱导A549细胞凋亡^[47];抑制卵巢癌细胞(A2780)的增殖,并诱导发生在线粒体上的凋亡,与浓度呈正相关^[48];抑制人脐静脉内皮细胞(HUVEC)血管的生成,并促使细胞凋亡^[49]。

3.3 其他

细胞毒性:藤黄中得到的12-hydroxygambogefic acid A和22,23-dihydroxydihydrogambogefic acid对A549细胞无细胞毒活性,对结肠癌细胞(HCT116)和MDA-MB-231细胞的细胞毒活性较弱,半数抑制浓度(IC_{50})分别为11.9,34.6 $\mu\text{mol/L}$ ^[2];isogambogefic acid,10-ethoxy gambogefic acid,10-methoxygambogefic acid,10-methoxygambogefic acid对HL-60,SMC-7721,胃癌(BGC-83)细胞均有较强的细胞毒性^[9];分离出的13种化合物中,除methyl 8,8a-dihydrogambogefate外,均对HeLa细胞有较强的细胞毒性, IC_{50} 为0.56~8.68 $\mu\text{mol/L}$ ^[10]。化合物10 α -ethoxy-9,10-dihydrogambogefic acid,garcinolic acid,10 α -ethoxy-9,10-dihydrogambogefic acid对A549、人乳腺癌细胞(SK-BR-3)、HCT116细胞和肝癌细胞(HepG2)均有明显的体外细胞毒性^[11]。(–)-doitunggarcinone J和doitunggarcinone K对结肠癌细胞株具有细胞毒性, IC_{50} 分别为14.23,23.95 $\mu\text{mol/L}$ ^[20]。SHADID等^[22]的研究发现,化合物cantleyanone B, cantleyanone C, cantleyanone D, 7-hydroxyforbesione对MDA-MB-231细胞、乳腺癌细胞(MCF-7)、HeLa细胞和卵巢癌细胞(CaOV-3)均有显著的细胞毒性, IC_{50} 为0.22~17.17 $\mu\text{g/mL}$ 。(2S)-epimer 30-hydroxyepigambogefic acid, 30-hydroxygambogefic acid^[6], isogambogefic acid, gaudichaudic acid, deoxygaudichaudione A^[7]对人白血病(K562/S)和抗阿霉素K562/R细胞株均有显著的细胞毒性。在Garcinia lateriflora中分离出了多种黄酮类化合物,只有笼状咕吨酮结构化合物对HT-29细胞显示出细胞毒活性^[26]。

诱导细胞凋亡:噻唑蓝(MTT)法试验证明,oliganthone C, oliganthonone D, oliganthonone E, oliganthonone F, gaudichaudione H, 7-Hydroxyforbesione, cantleyanone A, cantleyanone B, oliganthonone B对A549细胞活性有抑制作用,其中oliganthonone C, oliganthonone D, oliganthonone E可

诱导细胞凋亡^[29]。采用MTT法对单花山竹子中分离出的14种化合物进行肺腺癌细胞(A549)、HeLa、慢性粒细胞白血病细胞株(K562)和前列腺癌细胞系(PC3)细胞毒性试验,均表现出细胞毒活性, IC_{50} 为1.9~14.3 $\mu\text{mol/L}$ 。其中,garcioligantone D诱导的HeLa细胞凋亡可能参与了半胱天冬酶依赖性通路^[50]。Garcinyunnanin B能诱导HeLa - C3细胞凋亡^[27]。

抑制细胞活性与增殖:怒江藤黄中分离出的nujiangefolin D对HeLa、胰腺癌细胞(PANC - 1)和乳腺癌细胞株(MDA - MB - 231)具有一定的细胞毒活性, IC_{50} 分别为(5.6 ± 0.1) $\mu\text{mol/L}$ 、(9.1 ± 0.2) $\mu\text{mol/L}$ 、(8.3 ± 0.2) $\mu\text{mol/L}$,通过与AKT结构的主要位点进行虚拟对接,抑制细胞增殖,可能与mTOR信号通路有关,推测nujiangefolin D可能成为治疗宫颈癌的潜在mTOR抑制剂^[15]。大苞藤黄中分离出的7种化合物对人白血病细胞(HL - 60, K562)的生长抑制作用明显, IC_{50} 为0.2~8.8 $\mu\text{mol/L}$ ^[18]。Epigambogollic acid, gambogollic acid对A549细胞和肝癌细胞(SMMC - 7221)均有抑制作用^[3]。在对化合物garcineobractatin A, garcibractatin A, garcibractone A, garcibractone B进行的HeLa, A549, PC - 3, 结肠癌细胞(HT - 29)和前列腺基质细胞(WPMY - 1)的抑制活性试验中, garcineobractatin A具有较强的体外抑制活性, IC_{50} 为1.11~2.93 $\mu\text{mol/L}$ ^[17]; garcinoxanthocin A和garcinoxanthocin B能抑制胶质瘤细胞活性, IC_{50} 为1.6~6.5 $\mu\text{mol/L}$ ^[16]。异藤黄宁抑制胆管癌细胞(KKU - 100)的迁移和侵袭,并呈剂量依赖性,其作用机制为下调基质金属蛋白酶2(MMP - 2)、环氧合酶2(COX - 2)、尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)的表达,与抑制细胞核因子 - κB (NF - κB)转位、磷酸化p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MARK)通路有关^[51]。

3.4 衍生物

张生烈等^[52]通过对藤黄酸C - 32位进行化学反应合成了4种化合物,并对其进行了体外细胞生物活性试验,发现该衍生物具有抑制人肝癌细胞(HepG2)、HCT - 116细胞的活性,且作用优于藤黄酸。藤甲酰苷对多种肿瘤细胞有抑制作用,如肝癌、肺癌、黑色素瘤等^[53]。黎金海等^[54]经藤黄酸与溴化氢和有机胺反应合成了新型藤黄酸衍生物,发现藤黄酸(*N* - 丙基苯丙酰胺)酯、藤黄酸(*N* - 丙基对甲苯磺酰胺)酯、藤黄酸及*N* - 色胺藤黄酰胺具有较强的抗肿瘤作用。藤酰苷体外细胞试验显示,其对K562、黑色素细胞瘤细胞(B16)等肿瘤细胞均有抑制作用,其活性明显高于藤黄酸^[55]。藤黄酸与氨基酸反应合成的多种氨基酸衍生物对人胃癌细胞(BGC823)、人恶性黑色素细胞(A375)等肿瘤细胞均有较强的活性,其中含有非极性侧链的衍生物活性

较高,含有部分极性氨基酸的衍生物活性下降对细胞株具有选择性^[56]。在笼状咕吨酮母核A环上引入羟基和氟基,低浓度下的细胞毒性明显增强,诱导外周和中枢神经细胞凋亡,表明该结构在炎症乳腺癌靶向治疗设计中的结构灵活,有药理学潜力^[57]。笼状咕吨酮类结构中含有多个手性中心、双键、羧基等功能基团,为衍生物的合成提供了基础,经过结构改造的化合物仍有较强的抗肿瘤活性,且活性相对增强。

4 结语与展望

近年来,藤黄属植物因复杂的化学结构和显著的生物活性,深受国内外学者重视。目前,从本属植物中分离出了多种结构类型的化合物,包括咕吨酮类、双黄酮类、苯甲酮类、萜类、联苯类、缩酚酸环醚类、间苯三酚类等^[58]。其中,咕吨酮类是本属植物中分布极广泛的一类化合物,主要有简单咕吨酮类、咪喃咕吨酮类、吡喃咕吨酮类、笼状咕吨酮类等上百种结构类型,笼状咕吨酮类化合物是其特征性化学成分。笼状咕吨酮类化合物主要通过诱导细胞凋亡,阻滞细胞周期,抑制细胞的侵袭与转移、血管生成、细胞毒性等分子机制^[59],对结肠癌、白血病、胶质瘤、宫颈癌、皮肤癌^[60]、肺癌等肿瘤细胞具有抑制增殖、诱导凋亡的作用,且作用呈剂量依赖性,主要参与抗肿瘤、抗转移、抗血管生成,以及化学治疗、放射治疗增敏作用的分子机制^[61];还有抗革兰阳性菌、金黄色葡萄球菌^[62]、抗炎^[63-64]、降血糖^[65]等作用,但该方面的研究数据较少。以藤黄酸和新藤黄酸合成了多种衍生物,药理学试验发现其抗肿瘤活性明显增强。藤黄酸、新藤黄酸等笼状咕吨酮类化合物难溶于水,故需寻找适宜的给药方式、给药途径、靶向作用位点,并从结构改造等方面进一步深入研究,以发挥该类化合物的抗肿瘤作用。

目前,国内外学者对抗肿瘤作用的研究以体外细胞活性为主,动物实验研究相对较少,需要动物实验和临床研究来进一步验证该类化合物的抗肿瘤作用。衍生物的合成主要以藤黄酸和新藤黄酸为基础,新的衍生物的合成与药理学研究也是众多学者研究的方向。本研究中对笼状咕吨酮类化合物的化学成分、抗肿瘤作用、波谱学特征、衍生物活性进行综述,以期发现新的化合物,并对已知化合物进行结构修饰和优化,以及发现更多结构新颖、活性强、不良反应小的先导化合物,对现有化合物及新的衍生物进行药理学研究及其新药构效关系及靶向药物研究,为新药开发和应用奠定基础。

参考文献

- [1] REUTRAKUL V, ANANTACHOKE N, POHMAKOTR M, et al. Cytotoxic and anti - HIV - 1 caged xanthenes from the resin and fruits of *Garcinia hanburyi* [J]. *Planta Med*, 2007, 73(1):

- 33 - 40.
- [2] DENG YX, GUO T, SHAO ZY, et al. Three New Xanthenes from the Resin of *Garcinia hanburyi*[J]. *Planta Medica*, 2013, 79(9): 792 - 796.
- [3] DONG B, ZHENG YF, WEN HM, et al. Two new xanthone epimers from the processed gamboge[J]. *Natural Product Research*, 2017, 31(7): 817 - 821.
- [4] CHEN Y, HE SW, TANG C, et al. Caged polyprenylated xanthenes from the resin of *Garcinia hanburyi*[J]. *Fitoterapia*, 2016, 109: 106 - 112.
- [5] SUKPODMA Y, RUKACHAISIRIKUL V, PHONGPAICHIT S. Antibacterial caged - tetraprenylated xanthenes from the fruits of *Garcinia hanburyi* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2005, 53 (7) : 850 - 852.
- [6] HAN QB, YANG L, WANG YL, et al. A pair of novel cytotoxic polyprenylated xanthone epimers from gamboges[J]. *Chemistry Biodiversity*, 2006, 3(1): 101 - 105.
- [7] HAN QB, WANG YL, YANG L, et al. Cytotoxic polyprenylated xanthenes from the resin of *Garcinia hanburyi*[J]. *Chem Pharm Bull(Tokyo)*, 2006, 54(2): 265 - 267.
- [8] 杨虹, 丛晓东, 王峥涛. 药用藤黄化学成分的研究[J]. *中国药理学杂志*, 2008, 43(12): 900 - 902.
- [9] FENG F, LIU WY, CHEN YS, et al. Five novel prenylated xanthenes from Resina Garciniaie [J]. *Journal of Asian Natural Products Research*, 2007, 9(6 - 8): 735 - 741.
- [10] TAO SJ, GUAN SH, WANG W, et al. Cytotoxic polyprenylated xanthenes from the resin of *Garcinia hanburyi*[J]. *Journal of Natural Products*, 2009, 72(1): 117 - 124.
- [11] DENG YX, PAN SL, ZHAO SY, et al. Cytotoxic alkoxyated xanthenes from the resin of *Garcinia hanburyi*[J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(8): 1548 - 1552.
- [12] ASANO J, CHIBA K, TADA M, et al. Cytotoxic xanthenes from *Garcinia hanburyi*[J]. *Phytochemistry*, 1996, 41(3): 815 - 820.
- [13] REN YL, YUAN CH, CHAI HB, et al. Absolute configuration of (-) - gambogic acid, an antitumor agent[J]. *Journal of Natural Products*, 2011, 74(3): 460 - 463.
- [14] LANNANG AM, LOUH GN, BILOA BM, et al. Cytotoxicity of natural compounds isolated from the seeds of *Garcinia afzelii*[J]. *Planta Med*, 2010, 76(7): 708 - 712.
- [15] TANG ZY, LU LH, ZHOU XY, et al. A new cytotoxic polycyclic polyprenylated acylphloroglucinol from *Garcinia nujianensis* screened by the LC - PDA and LC - MS[J]. *Natural Product Research*, 2020, 34(17): 2448 - 2455.
- [16] YOUN UJ, SRIPISUT T, MIKLOSSY G, et al. Bioactive poly-prenylated benzophenone derivatives from the fruits extracts of *Garcinia xanthochymus* [J]. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 2017, 27(16): 3760 - 3765.
- [17] ZHANG BJ, FU WW, WU R, et al. Bioactive scalemic caged xanthenes from the leaves of *Garcinia bracteata*[J]. *Bioorganic Chemistry*, 2019, 82: 274 - 283.
- [18] NIU SL, LI DH, LI XY, et al. Bioassay - and chemistry - guided isolation of scalemic caged prenylxanthenes from the leaves of *Garcinia bracteata*[J]. *Journal of Natural Products*, 2018, 81(4): 749 - 757.
- [19] 殷慧君. 大芭藤黄果实的化学成分及生物活性研究[D]. 武汉: 中南民族大学, 2020.
- [20] SRIYATEP T, ANDERSEN RJ, PATRICK BO, et al. Scalemic caged xanthenes isolated from the stem bark extract of *Garcinia propinqua* [J]. *Journal of Natural Products*, 2017, 80 (5) : 1658 - 1667.
- [21] SRIYATEP T, TANTAPAKUL C, ANDERSEN RJ, et al. Resolution and identification of scalemic caged xanthenes from the leaf extract of *Garcinia propinqua* having potent cytotoxicities against colon cancer cells[J]. *Fitoterapia*, 2018, 124: 34 - 41.
- [22] SHADID KA, SHAARI K, ABAS F, et al. Cytotoxic caged - polyprenylated xanthonoids and a xanthone from *Garcinia cantleyana*[J]. *Phytochemistry*, 2007, 68(20): 2537 - 2544.
- [23] SUKPODMA Y, RUKACHAISIRIKUL V, PHONGPAICHIT S. Xanthone and sesquiterpene derivatives from the fruits of *Garcinia scortechninii* [J]. *Journal of Natural Products*, 2005, 68(7): 1010 - 1017.
- [24] RUKACHAISIRIKUL V, PHAINUPHONG P, SUKPODMA Y, et al. Antibacterial caged - tetraprenylated xanthenes from the stem bark of *Garcinia scortechninii*[J]. *Planta Med*, 2005, 71(2): 165 - 170.
- [25] RUKACHAISIRIKUL V, PAINUPHONG P, SUKPODMA Y, et al. Caged - triprenylated and - tetraprenylated xanthenes from the latex of *Garcinia scortechninii* [J]. *Journal of Natural Products*, 2003, 66(7): 933 - 938.
- [26] REN YL, LANTVIT DD, CARCACHE EJ, et al. Proteasome - inhibitory and cytotoxic constituents of *Garcinia lateriflora* : absolute configuration of caged xanthenes [J]. *Tetrahedron*, 2010, 66(29): 5311 - 5320.
- [27] XU G, FENG C, ZHOU Y, et al. Bioassay and ultraperformance liquid chromatography / mass spectrometry guided isolation of apoptosis - inducing benzophenones and xanthone from the pericarp of *Garcinia yunnanensis* Hu [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2008, 56(23): 11144 - 11150.
- [28] HUANG SX, FENG C, ZHOU Y, et al. Bioassay - guided isolation of xanthenes and polycyclic prenylated acylphloroglucinols from *Garcinia oblongifolia*[J]. *Journal of Natural Products*, 2009, 72(1): 130 - 135.
- [29] LIU QY, ZHENG H, WANG XN, et al. Cytotoxic new caged - polyprenylated xanthonoids from *Garcinia oligantha* [J]. *Fitoterapia*, 2022, 156: 105092.
- [30] 王丽莉, 李占林, 牛生吏, 等. 藤黄属植物中笼状多异戊烯基吡喃酮类化合物的研究进展[J]. *天然产物研究与开发*, 2011, 23(4): 789 - 795.
- [31] 谭大清. 藤黄酸通过 Wnt3 α / β - catenin 信号通路抑制肾癌细胞的研究[J]. *中国药师*, 2017, 20(2): 249 - 252.

- [32] 唐冬,吕磊,曾甫清,等. 藤黄酸抑制前列腺癌 PC-3 细胞增殖并诱导其细胞凋亡[J]. 肿瘤,2011,31(8):688-692
- [33] 邱旭彬,曹杰,杨平,等. 藤黄酸对人结肠癌 HCT116 细胞增殖及 Gankyrin 表达的影响[J]. 中国医药导报,2016,13(5):4-7.
- [34] 张通,杨平,魏建昌,等. 藤黄酸体外诱导人结直肠癌细胞凋亡的机制[J]. 广东医学,2018,39(15):2285-2289.
- [35] 张定. 藤黄酸经皮局部递送靶向治疗黑色素瘤的研究[D]. 大连:大连理工大学,2021.
- [36] 王荣. 乳铁蛋白修饰藤黄酸脂质体治疗结直肠癌的研究[D]. 南昌:南昌大学,2021.
- [37] 夏光概. 藤黄酸增加胰腺癌细胞化疗敏感性和促进胰腺癌细胞自噬的机制研究[D]. 上海:上海交通大学,2018.
- [38] 田亮,刘娟,陈宝安,等. 藤黄酸对白血病 K562/A02 细胞的耐药逆转作用[J]. 中国实验血液学杂志,2012,20(2):252-257.
- [39] 吕磊,袁敬东,黄韬,等. 藤黄酸对膀胱癌 BIU-87 细胞侵袭及迁移能力的影响[J]. 时珍国医国药,2016,27(10):2369-2371.
- [40] 王乐,朱亚平,李碧蓉,等. 藤黄酸减轻脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤[J]. 基础医学与临床,2017,37(12):1720-1723.
- [41] 苏婧婧,侯梅,李庆林,等. 新藤黄酸对人胃癌 SGC-7901 细胞增殖抑制和诱导凋亡作用的研究[J]. 安徽中医药大学学报,2018,37(4):75-78.
- [42] 王巧雪,程卉,李庆林. 新藤黄酸诱导脑胶质瘤细胞 U87 自噬的研究[J]. 安徽中医药大学学报,2019,38(2):72-76.
- [43] 徐婷,李庆林. 新藤黄酸通过内质网应激诱导人鼻咽癌 CNE-2Z 细胞凋亡的研究[J]. 安徽医药,2017,21(3):439-444.
- [44] 石玉荣,杨滢. 新藤黄酸对宫颈癌 HeLa 细胞增殖、凋亡、迁移的影响及机制研究[J]. 中药材,2016,39(6):1393-1398.
- [45] 黄亭亭. 新藤黄酸对小细胞肺癌抗肿瘤作用的体内外研究[D]. 南京:东南大学,2018.
- [46] 程卉,张璇,苏婧婧,等. 新藤黄酸通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导黑色素瘤 B16 细胞凋亡的研究[J]. 中国中药杂志,2014,39(9):1666-1669.
- [47] 彭程,孙美灵,苏婧婧,等. 新藤黄酸通过 Ras/Raf/Erk 信号通路诱导肺腺癌 A549 细胞凋亡的研究[J]. 中药新药与临床药理,2016,27(2):189-193.
- [48] 程卉,李庆林,侯梅,等. 新藤黄酸诱导卵巢癌 A2780 细胞凋亡的作用研究[J]. 安徽中医药大学学报,2019,38(1):58-62.
- [49] 程卉,王云龙,苏婧婧,等. 新藤黄酸体外抗肺癌血管生成的作用机制研究[J]. 中国中药杂志,2018,43(21):4311-4316.
- [50] YANG JL, FU WW, XIANG Q, et al. Cytotoxic 7-methoxylated caged xanthenes from the twigs of *Garcinia oligantha* [J]. Chinese Journal of Chemistry, 2021, 39(10):2898-2910.
- [51] HAHNVAJANAWONG C, SAHAKULBOONYARAK T, BOONMARS T, et al. Inhibitory effect of isomorellin on cholangiocarcinoma cells via suppression of NF- κ B translocation, the phosphorylated p38 MAPK pathway and MMP-2 and uPA expression [J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2021, 21(2):151.
- [52] 张生烈,李干,张磊,等. 藤黄酸衍生物的合成及抗肿瘤活性研究[J]. 有机化学,2012,32(8):1450-1458.
- [53] 王洋,张启景,刘举,等. 藤甲酰苷的合成及抗肿瘤活性研究[J]. 中国新药杂志,2013,22(23):2739-2744.
- [54] 黎金海,黄雁,谭茵,等. 新型藤黄酸衍生物的合成及其抗肿瘤活性[J]. 合成化学,2014,22(6):753-758.
- [55] 周云鹏,何畅,刘洋,等. 藤酰苷的合成及抗肿瘤活性研究[J]. 化学世界,2016,57(7):425-419.
- [56] 姜毅,易春蝶,张丹妮,等. 藤黄酸衍生物的合成及其抗肿瘤活性[J]. 云南民族大学学报,2019,28(6):546-552.
- [57] CHANTARASRIWONG O, MILCAREK AT, MORALES TH, et al. Synthesis, structure-activity relationship and *in vitro* pharmacodynamics of a α -ring modified caged xanthenes in a preclinical model of inflammatory breast cancer [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2019, 168:405-413.
- [58] 张俊艳,金颖慧,张倩,等. 藤黄属植物苯甲酮类化学成分和药理作用研究进展[J]. 海峡药学,2021,33(7):43-50.
- [59] LIU YL, CHEN YC, LIN LF, et al. Gambogic acid as a candidate for cancer therapy: a review [J]. International Journal of Nanomedicine, 2020, 15:10385-10399.
- [60] GUNTER NV, TEH SS, LIM YM, et al. Natural xanthenes and skin inflammatory diseases: multitargeting mechanisms of action and potential application [J]. Frontiers In Pharmacology, 2020, 11:594202.
- [61] HATAMI E, JAGGI M, CHAUHAN SC, et al. Gambogic acid: A shining natural compound to nanomedicine for cancer therapeutics [J]. Biochimica Biophysica Acta Reviews on Cancer, 2020, 1874(1):188381.
- [62] 王丹,刘延平,田春昊,等. 藤黄酸衍生物的合成与抗菌活性研究及其对拓扑异构酶的影响[J]. 辽宁大学学报,2019,46(2):188-192.
- [63] WANG QL, YANG DZ, LV CX. Anti-inflammatory effects of gambogic acid in murine collagen-induced arthritis through PI3K/Akt signaling pathway [J]. Molecular Medicine Reports, 2018, 17(3):4791-4796.
- [64] TANG X, LIU C, LI T, et al. Gambogic acid alleviates inflammation and apoptosis and protects the blood-milk barrier in mastitis induced by LPS [J]. International Immunopharmacology, 2020, 86:106697.
- [65] 战鹤,韩璐,何忠梅,等. 基于网络药理学探究藤黄酸和新藤黄酸纳米制剂抗糖尿病的作用机制[J]. 中药药理与临床,2023,39(2):36-43.

(收稿日期:2023-03-01;修回日期:2023-12-05)