

# 干岩千化学成分与药理活性研究进展

罂粟科 (*Papaveraceae*) 紫堇属 (*Corydalis*) 植物在全世界约有 428 中, 广泛分布于北温带地区, 我国有 298 种, 全国各地均有分布, 但集中分布在西南地区<sup>[1]</sup>。紫堇属植物作为药用植物已经有悠久的历史, 据文献报道, 紫堇属植物主要含生物碱类成分, 其中以异喹啉类生物碱为主, 具有良好的抗肿瘤、镇痛、镇静、抗菌抗炎等生物活性<sup>[2,3]</sup>。

干岩千是罂粟科紫堇属植物毛黄堇(*Corydalis tomentella* Franch.)的全草, 产于重庆南川, 生长在石灰岩山区, 属于石山特有种, 由于其特殊的生长环境, 其药用资源匮乏, 是西南民间常用贵重中草药。味苦、性凉, 具有清热解毒, 凉血散瘀的功效, 用于治疗咽喉肿痛, 目赤疼痛, 肝郁胁痛, 湿热泻痢, 痈肿疮毒, 跌打肿痛等症。具有显著的抗菌、消炎、镇痛和抗肿瘤活性, 常用来治疗肝炎、肝癌以及肝硬化等症<sup>[4-6]</sup>。研究发现生物碱类是其主要的化学成分, 已经从该植物中报道了 36 个生物碱类化合物<sup>[7,8,11]</sup>。此外, 对毛黄堇的药理活性的研究较少, 只见对其肝保护作用的研究<sup>[9-11]</sup>。因此, 本文对干岩千主要的化学成分类型生物碱化学结构、波谱学特征与药理活性进行综述。

## 1. 干岩千化学成分研究

目前从干岩千中分离得到化学成分主要是生物碱类, 共有 36 个, 结构类型主要有简单异喹啉类、苄基四氢异喹啉类、小檗碱类、原小檗碱类、苯并啡啶类、普罗托品类和有机胺类。具体结构见表 1-3、图 1.5

表1-3 干岩千植物中分离得到的生物碱类化合物

Table 1-3 The alkaloids from *Corydalis tomentella* Franch

编号	化合物名称	结构类型	参考文献
1	亨脱灵碱	苯并啡啶类	[7]
2	紫堇醇灵碱	原小檗碱类	[7]
3	普托品	普罗托品类	[7]
4	别隐品碱	普罗托品类	[7]
5	Hendersine B methyl ester	苄基四氢异喹啉类	[8]
6	hendersine B	苄基四氢异喹啉类	[8]
7	(9S, 7'S) tomentelline A	苄基四氢异喹啉类	[8]
8	(9S, 7'R) tomentelline A	苄基四氢异喹啉类	[8]
9	(9R, 7'S) tomentelline B	苄基四氢异喹啉类	[8]
10	咖啶定	苄基四氢异喹啉类	[8]
11	山缘草定碱	苄基四氢异喹啉类	[8]
12	(-)-6-丙酮基-二氢血根碱	苯并啡啶类	[8]

13	去甲血根碱	苯骈菲啶类	[8]
14	岩黄连灵碱	苯骈菲啶类	[8]
15	表小檗碱	小檗碱类	[8]
16	四去氢金黄紫堇碱	小檗碱类	[8]
17	脱氢异阿叶卡维丁	小檗碱类	[8]
18	去氢碎叶紫堇碱	小檗碱类	[8]
19	脱氢阿仆卡维丁	小檗碱类	[8]
20	脱氢卡维丁	小檗碱类	[8]
21	黄连碱	小檗碱类	[8]
22	甲基黄连碱	小檗碱类	[8]
23	反式普罗托品季铵盐	原小檗碱类	[8]
24	顺式普罗托品季铵盐	原小檗碱类	[8]
25	dihydrocoptisine	原小檗碱类	[8]
26	白蓬叶碱	原小檗碱类	[8]
27	bicucullinine	有机胺类	[8]
28	Tomentelline C	简单异喹啉类	[8]
29	Tomentelline D	简单异喹啉类	[8]
30	6,7-methylenedioxy-2-(6-acetyl-2,3-methylenedioxybenzyl)-1(2 <i>H</i> )-isoquinolinone <sup>7</sup>	简单异喹啉类	[8]
31	氧化北美黄连次碱	简单异喹啉类	[8]
32	thalifoline	简单异喹啉类	[8]
33	6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-one	简单异喹啉类	[8]
34	北美黄连次碱	简单异喹啉类	[8]
35	6,7-methylenedioxy-1(2 <i>H</i> )-isoquinolinone	简单异喹啉类	[8]
36	dubiamine	简单异喹啉类	[8]

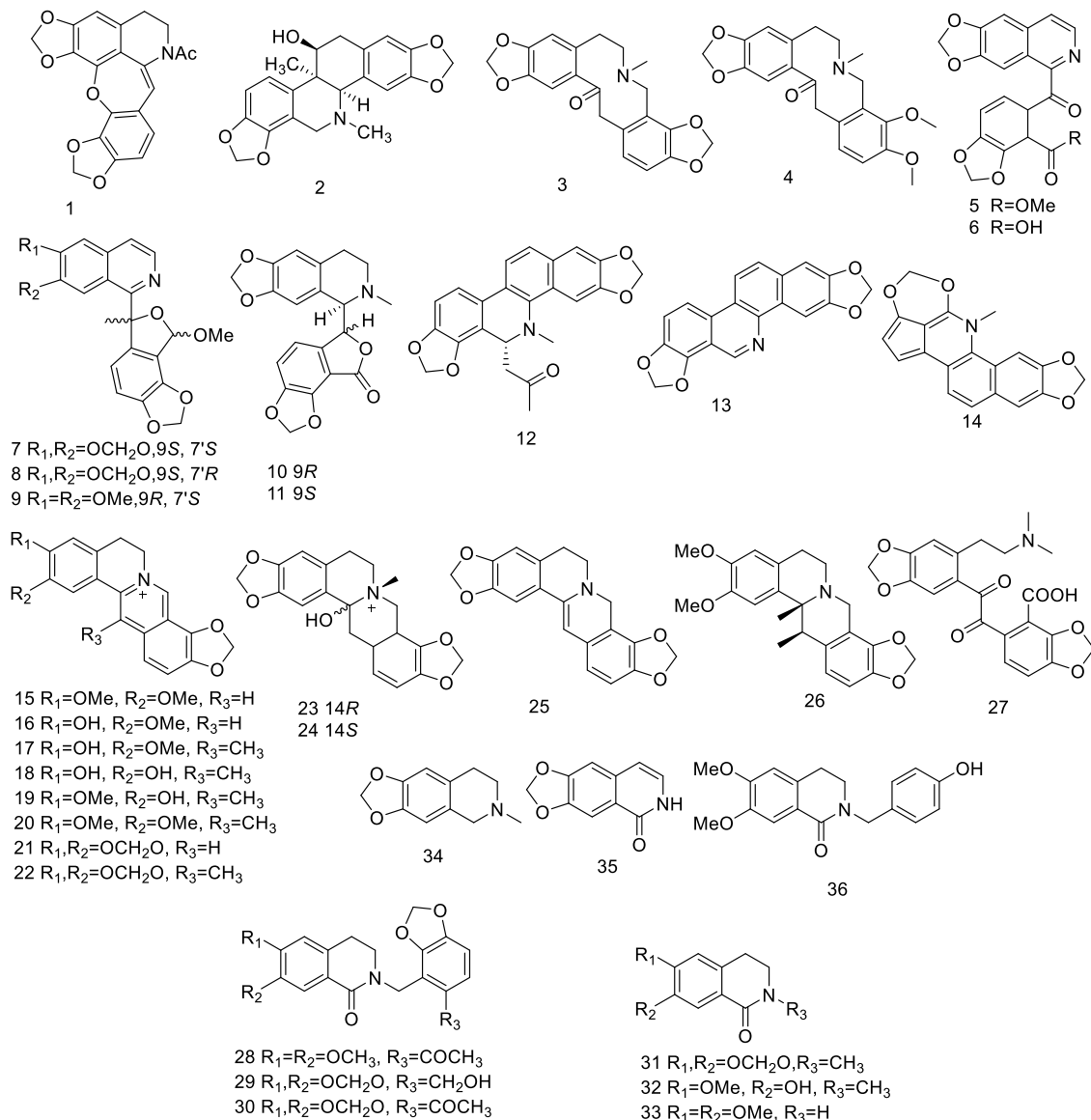


图 1.5 干岩千植物中分离得到的生物碱类化合物

Fig. 1.5 The alkaloids from *Corydalis tomentella* Franch

## 2. 干岩千化学成分的波谱学特征

### (1) 紫外及红外波谱学特征

结构中具有共轭体系的生物碱均有紫外吸收，其吸收峰位置和强度与结构中含有的助色团的种类、位置以及数量有关。结构中的氮原子与发色团直接相连或参与发色团的生物碱，紫外光谱的吸收位置还与测定溶剂的 pH 有关。

生物碱的骨架结构类型多样，因此其红外谱特征根据骨架和基团的不同而各具差异。

## (2) 核磁共振谱图特征

核磁共振碳谱能确定化合物的碳原子数量, 根据化学位移可以推断每个碳原子的化学环境。结合 DEPT 谱和 HSQC 谱能推断出化合物中伯、仲、叔和季碳的个数及他们的碳氢直接相关关系。特别地, 由于生物碱结构中 N 原子的电负性影响, 使  $\alpha$  碳向低场位移; 在芳香 N 杂环中, N 对  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  碳的位移影响程度不同, 一般  $\alpha$ -碳  $>$   $\beta$ -碳  $>$   $\gamma$ -碳, 如生物碱 cavidilinine 图 1.6) 的 11、11a 和 11b 的碳的化学位移分别为 102.5、121.0 和 135.2<sup>[12]</sup>。另外, 许多生物碱结构中都含有 N-甲基, 由于 N-甲基的电负性影响, 其位移常在  $\delta$  30-47 之间<sup>[13,14]</sup>。

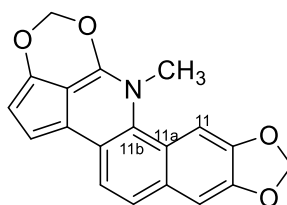


图 1.6 cavidilinine 的结构式

Fig.1.6 structure of cavidilinine

由于生物碱类化合物母核结构多样, 骨架中碳原子组合没有特定的规律性, 二维谱中各种相关信号在确定化合物骨架及绝对构型中显得尤其重要。通过偶合常数的计算, 结合二维氢谱 (HMBC、HSQC、NOESY、<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY) 可以推断化合物的平面结构及立体构型。

## (3) 干岩千生物碱类化合物立体构型的确定

生物碱多具有光学活性, 结构中手性碳原子的立体化学构型差异, 确定其立体结构意义重大。现通常采用 NOESY 谱确定其相对立体构型, 圆二色光谱法确定其绝对立体构型。对于一些单晶化合物, 可以通过 X-ray 的方法直接确定其绝对立体构型<sup>[15]</sup>。如从干岩千中分离得到的化合物(9*S*, 7'*S*) tomentelline A, 7-CH<sub>3</sub>/H-10 的 NOESY 相关性表明手性碳的相对构型为 9 $\alpha$ , 7' $\alpha$ <sup>[8]</sup>, 如图 1.7; 将 CD 光谱数据与计算预测 ECD 数据比对, 9*S*, 7'*S* 在 201nm 处的正 Cotton 效应和 231 nm 处的负 Cotton 效应与实验 CD 数据一致, 从而确定其绝对构型为 9*S*, 7'*S*<sup>[8]</sup>, 如图 1.8

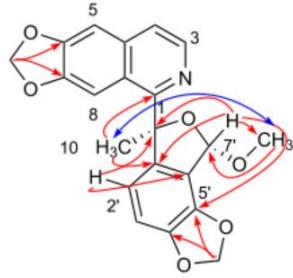
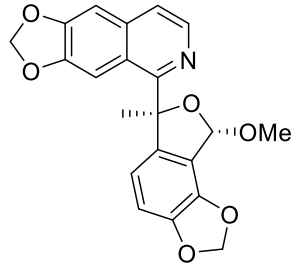


图 1.7 (9*S*, 7'*S*) tomentelline A 的立体结构及 NOESY 相关

Fig.1.7 Absolute configuration and NOESY correlation of (9*S*, 7'*S*) tomentelline A

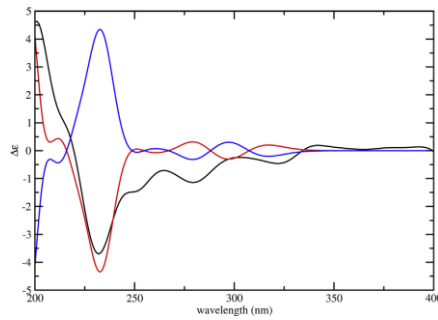


图 1.8 (9*S*, 7'*S*) tomentelline A 的计算 ECD (红色: 9*S*, 7'*S*; 蓝色, 9*R*, 7'*R*) 和实验 ECD 数据 (黑色)

Fig.1.8 The calculated ECD spectra (red line, 9*S*, 7'*S*; blue line, 9*R*, 7'*R*), and experimental CD spectra (black line) of (9*S*, 7'*S*) tomentelline A

### 3. 干岩千药理活性研究

干岩千的现代药理学研究较少，目前文献报道的药理活性只有肝保护作用的研究。西南民间常用干岩千泡水、泡酒服用，用来保肝、护肝，以及治疗肝炎和肝硬化等<sup>[9,10]</sup>，任风鸣<sup>[11]</sup>对毛黄堇肝保护作用进行了研究，在酒精所致小鼠急性肝损伤模型中，毛黄堇水提物显著降低血清 ALT、AST 酶活性，抑制小鼠细胞水肿变性，减少肝细胞凋亡及坏死，从而达到保肝的效果。毛黄堇水提物对小鼠四氯化碳所致的急性肝损伤的保护作用评价中，结果显示其不具有显著保护作用。此外，Wang YJ<sup>[8]</sup>等在对毛黄堇化学成分的研究中发现，7 个生物碱(9*R*,7'*S*) tomentelline B、tomentelline C、tomentelline D、6,7-dimethoxy-3,4-

dihydro-2H-isoquinolin-1-one、(+)-capnoidine、cavidilinine、trans-protopinium 对 D-半乳糖诱导的肝细胞损伤具有显著的保护作用。

## 参考文献

- [1] 《中国植物志》1999 第 32 卷 096.
- [2] 赵丽萍, 周忠会, 徐福春. 紫堇属植物的研究现状 [J]. 科技风. 2019(24): 222.
- [3] 李珂, 张得钧, 李占强, 等. 紫堇属植物生物碱及其生物活性研究进展 [J]. 国际药学研究杂志. 2018, 45(10): 748.
- [4] 韩凤, 林茂祥, 肖杰易, 等. 毛黄堇濒危原因及其野生资源保护 [J]. 中国现代中药. 2008(06): 18-19.
- [5] 国家药典委员会, 中华人民共和国药典(2015 版, 一部), 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 303.
- [6] 中国科学院四川分院中医中药研究所, 四川中药志 (1982 版, 第 1 册), 成都: 四川人民出版社, 1982: 52.
- [7] 樊竹婷, 蒋思萍, 陈金瑞. 毛黄堇的化学成分 [J]. 西藏科技. 2002(08): 63.
- [8] Wang Y, Wang D, Zhang J, *et al.* Isoquinolines from *Corydalis tomentella* from Tibet, China, possess hepatoprotective activities [J]. *Phytochemistry*. 2018, 155: 93-99.
- [9] Zhang XZ, Niu HY, Guo X, *et al.* Genetic diversity and genetic structure of *Corydalis tomentella* Franch. (Papaveraceae), an endangered herb species from Central China [J]. *Biochemical Systematics and Ecology*. 2015, 63.
- [10] 张军, 林茂祥, 陈玉菡, 等. 重庆金佛山民间八大特效药 [J]. 中国民族民间医药. 2016, 25(18): 110-112.
- [11] 任凤鸣. 罂粟科植物毛黄堇分子鉴定、活性成分及肝保护作用研究 [D]. 北京协和医学院, 2019.
- [12] Zhang YB, Zhang XL, Chen NH, *et al.* Four Matrine-Based Alkaloids with Antiviral Activities against HBV from the Seeds of *Sophora alopecuroides* [J]. *Organic Letters*. 2017, 19(2): 424-427.
- [13] 何志超, 王冬梅, 李国成, 等. 岩黄连生物碱类成分及其抗氧化活性研究 [J]. 中草药. 2014, 45(11): 1526-1531.
- [14] Kim KH, Lee IK, Piao CJ, *et al.* Benzyloquinoline alkaloids from the tubers of *Corydalis ternata*, and their cytotoxicity [J]. *Cheminform*. 2010, 20(15): 4487-4490.
- [15] Wang QZ, Liang JY, Feng X. A new alkaloid from the herb of *Corydalis saxicola* [J].

Chinese Journal of Natural Medicines. 2009, 7(6): 414-416.