

Studies on the Chemistry
and Bioactivities of Chinese
Garcinia plants



中国藤黄属植物

化学成分及生物活性研究

主 编 徐宏喜 李西林

副主编 谭红胜 付文卫 张 洪 张 莉 李松林 韩全斌



Studies on the Chemical and
Bioactivities of Chinese *Garcinia* plants

中国藤黄属植物化学成分及 生物活性研究

主 编 徐宏喜 李西林
副主编 谭红胜 付文卫
张 洪 张 莉
李松林 韩全斌

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

中国藤黄属植物化学成分及生物活性研究 / 徐宏喜,
李西林主编. —上海: 上海科学技术出版社, 2017.7
ISBN 978-7-5478-3571-5

I. ①中… II. ①徐… ②李… III. ①藤黄属—药用
植物—中药化学成分—研究 ②藤黄属—生物活性—研究
IV. ①R284 ②Q949.758.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 105694 号

本书出版得到以下项目支持:

国家自然科学基金课题“藤黄属植物抗肿瘤活性成分及其作用机理研究”(81173485);

国家自然科学基金课题“藤黄属植物中多异戊烯基咕吨酮类及苯甲酮类化合物库的构建及其抗肿瘤活性定量构效关系研究”(81273403);

国家自然科学基金课题“岭南山竹子中活性提取化合物的合成、结构修饰及抗 EV71 病毒研究”(81602990);

国家自然科学基金课题“怒江藤黄中 Nujiangexanthone A 抗肿瘤作用机制研究”(81603344);

国家自然科学基金课题“山木瓜抗肿瘤活性成分及作用机制研究”(81303188)。

中国藤黄属植物化学成分及生物活性研究

主编 徐宏喜 李西林

上海世纪出版股份有限公司 出版
上海科学技术出版社

(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)

上海世纪出版股份有限公司发行中心发行
200001 上海福建中路 193 号 www.ewen.co

上海盛通时代印刷有限公司 印刷

开本 787×1092 1/16 印张 24.5

字数 470 千字

2017 年 7 月第 1 版 2017 年 7 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5478-3571-5/R·1372

定价: 149.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题, 请向工厂联系调换

编 委 会

主 编

徐宏喜 李西林

副主编

谭红胜 付文卫 张 洪 张 莉 李松林 韩全斌

编 委

(以汉语拼音为序)

蔡双璠	丁之洁	冯极灵	付文卫	高建平	高雪梅
韩全斌	黄胜雄	孔思远	劳远至	李 洋	李松林
李西林	吕 玥	孟潇筱	乔春峰	沈凯凯	沈云辉
宋景政	谭红胜	唐跃勋	汪选斌	汪永玲	王晓宇
吴 曼	吴 蓉	席志超	徐丹青	徐宏喜	徐林峰
许 刚	张 洪	张 娟	张 莉	张贵彪	张国才
张红梅	郑昌武	郑全龙	郑赵情	周 燕	周秀佳

主 编 简 介



徐宏喜,现为上海中医药大学首席教授、博士生导师、上海中医药大学中药学院院长。国家中组部“千人计划”特聘教授,上海市首批特聘专家。1994 年获得日本富山医科药科大学国立和汉药研究所药学博士学位,并于新加坡国立大学化学系及加拿大 Dalhousie 大学微生物学系进行博士后研究工作。曾先后受聘为香港中文大学中药研究中心科学主任、香港和记黄埔(中国)有限公司副总经理兼高级医药顾问、上海和黄药业有限公司董事兼研究开发总监。2001~2010 年担任香港赛马会中药研究院副总裁兼中药研究室主任。至今已发表 SCI 论文 200 多篇,H 指数为 43,入选 2014、2015 及 2016 年中国高被引学者榜。拥有 1 项 PCT 专利以及 8 项美国研究发明专利。

主要社会兼职包括:中华中医药学会中药实验药理学分会主任委员、世界中医药学会联合会中药分析专业委员会副会长、世界中医药学会联合会中药鉴定专业委员会副会长、全国中医药高等教育学会中药教育研究会第三届理事会副理事长、国际现代化中医药学术会议联席主席、上海市侨界知识分子联谊会第八届理事会常务理事、上海市药学会中药专业委员会主任委员、国际和国内十余种学术刊物的编委及现代化中医药国际协会创会董事等。先后应邀前往我国台湾、香港、澳门等地以及美国、日本、新加坡、韩国、巴西、加拿大、奥地利、印度等国家做学术报告。

主要研究领域包括中药活性成分及药效评价研究、中药质量控制分析方法研究以及中药新药开发等。重点进行病毒感染、肿瘤、糖尿病等重大疾病及耐药菌的中药防治与药效评价研究,阐明中药药效物质基础及作用机制,研发具有自主知识产权的创新药物及相关产品。



李西林,现为上海中医药大学教授。1984 年本科毕业于湖北中医学院(现湖北中医药大学),1990 年于湖北中医学院获硕士学位,2000 年于上海中医药大学获得博士学位。主要从事中药鉴定学、中药资源学、药用植物学、中药质量评价等教学和研究工作,编写教材及专著 30 余部,主编《名贵中药材鉴别》和《有毒中药的鉴别图谱》2 部,发表科研论文 40 余篇。

主要社会兼职包括:世界中医药学会联合会中药鉴定专业委员会常务理事,中国中药鉴定学教育研究会副秘书长,上海市植物学会理事等。

内容提要

本书是一部全面、系统阐述中国藤黄属植物化学成分及生物活性研究的专著。基于中国藤黄属植物已有和潜在的药用价值,本书作者在前人工作的基础上,结合自己多年来的研究成果,对中国藤黄属植物的种类、资源分布、应用历史、化学成分、药理作用及机制等进行了系统的整理和总结,为今后进一步开发和利用中国藤黄属植物的药用资源提供借鉴和参考。

本书适合致力于中药和药学研究的科研院所、大专院校的工作人员、教师、研究生以及相关制药企业研究人员阅读。

陈凯先院士序

新中国成立以来,我国在国际上有较大影响的新药研究成果大部分是以中药和植物药为基础研发成功的,如青蒿素抗疟、三氧化二砷治疗白血病等。近年来,中药和天然植物药研发有了前所未有的发展,中药创新药物的研发逐渐呈现定量化、系统化和深入化的特点。如何更有效地利用传统中药的特色优势,结合最新的科学技术和方法,创制出具有自主知识产权的中药新药,从而提高中药新药的技术评价方法和手段的科学性,实现中药现代化、国际化和产业化,已成为医药工作者的目标和使命。

本书主编徐宏喜教授及其所带领的团队在十余项国家自然科学基金项目和其他国际合作基金项目资助下,经过多年坚持不懈的研究,在中药活性物质基础和药效作用机制研究方面取得了可喜的成果。他们充分发挥了我国中医药资源的优势,结合现代科学技术,建立了具有国际水平的中药抗病毒、抗肿瘤活性成分鉴定及药效评价研究平台,运用现代色谱、光谱及其联用分离分析技术与分子、细胞、组织及整体动物等多层次药效模型相结合,发现和鉴定中药药效成分的化学结构,阐明药理活性机制和作用靶点。相关成果在国际药理学相关期刊发表 SCI 论文 250 多篇,获得十余项美国和中国专利,并入选 Elsevier 2014、2015 和 2016 年中国高被引学者榜(药理学、毒理学和药剂学)。

近十余年来,徐宏喜教授集中精力和资源,重点对中国藤黄属植物的化学成分、分析鉴定、药理活性以及作用机制等进行了系统和深

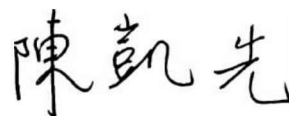
入的研究。至今已经发表藤黄属植物相关的 SCI 研究论文 70 余篇,包括 *Autophagy* 等 20 多篇影响因子大于 5 的高质量研究论文,其中不少成果展现了他们研究思路的新颖性、研究手段的先进性、研究成果的系统性和创新性。

藤黄属植物抗肿瘤研究是近年来天然植物药的研究热点之一。我国学者开发的一类抗肿瘤新药藤黄酸注射液数年前曾获得国家药监局批准进行临床试验。尽管因为各种原因未能获得新药证书,但在藤黄酸基础上经过结构修饰和优化的一些化合物,以及从藤黄属植物中新发现的一些 xanthenes 和 polycyclic polyprenylated acylphoroglucinols(PPAPs)类化合物被报道具有显著的抗肿瘤活性,其中有些化合物比藤黄酸活性强且毒性低,引起国内外相关领域学者的关注。

此次,徐宏喜教授领导的研究团队将相关研究成果整理成书,以《中国藤黄属植物化学成分及生物活性研究》为名正式出版。该书着重介绍了中国藤黄属植物的主要活性成分、药理作用及其作用机制,文献引用完整,是一部系统、全面介绍中国藤黄属植物的研究专著,值得同行借鉴参阅。

相信本书的编撰完成不仅会对中国藤黄属植物的开发利用和新药发现起到促进作用,而且对于其他具有研究价值和应用前景的专科专属天然植物的研究也能够起到很好的示范作用。

谨以为序!



中国科学院 院士
上海市科学技术协会 主席
上海中医药大学 前校长
2017 年 1 月

陈新滋院士序

随着世界各国学者对植物药研究的不断深入,许多结构新颖、活性强、副作用小的天然活性物质相继被发现和报道,一些来源于植物的新药也被陆续成功开发上市。据统计,在过去的 40 年里,由美国 FDA 批准上市的抗肿瘤新药中,有 40%~60%是直接或间接来源于天然药物。

藤黄属植物是一类重要的药用植物类群,全世界约有 450 种,中国有 22 种,该属植物富含异戊烯基取代的 xanthones,这类成分结构新颖多样,具有广泛的药理活性,其中尤以藤黄酸(gambogic acid)为代表的笼状 xanthones 具有广谱强效的抗肿瘤活性,是近年来抗肿瘤天然产物的研究热点之一。除 xanthones 类化合物外,多环多异戊烯基间苯三酚类(PPAPs)、双黄酮类(bioflavonoids)和联苯类(biphenyls)等化合物也是本属植物的特征性成分,具有多种生物活性。从该属植物中发现机制独特、毒性低的先导化合物,开发成为新型抗肿瘤药物的机会很大。期待在不久的将来,在藤黄属活性先导化合物的研究基础上,能够开发出活性强、靶点明确、毒副作用小的新型抗肿瘤新药以造福于人类健康。

本书主编徐宏喜教授长期从事藤黄属植物的药学相关研究,取得了实质性进展,并积累了丰富的经验,是该领域的权威专家。本书内容全面,总结到位,具有较高的学术水平,目前为止国内外尚未见类似题目和内容的专著出版。出版后预计将对从事天然药物化学、药物化学、合成化学及生物学的读者有较强的指导和启发作用,是一

部难得的专著。

随着近几年国内外对天然来源化合物研究的重视,开展规模、系统、规范的化学成分和活性评价研究,创建这些化合物活性与化学结构的信息库是中药及天然植物药研究的重要任务之一。本书的出版对于中药及天然植物药的研究具有很高的实用价值和学术参考价值,愿推荐给从事中药及天然药物的研究人员,并谨在此感谢作者对相关领域做出的贡献。

斯以为序!



中国科学院 院士

香港浸会大学 前校长

中山大学 教授、学术委员会主任

2017 年 1 月

孔祥复院士序

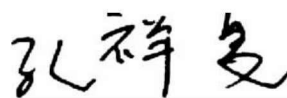
当代共存着源自西方的现代医学体系和源自东方的传统医学体系,就当前人类所面临的一些主要难治性疾病来看,其大多都是病因不明确、多因素导致的复杂疾病,如肿瘤、糖尿病及神经退行性疾病等。西方医学在寻找治疗这些疾病的有效药物方面进展缓慢,迫切需要发展新的思路和方法,而传统医学具有整体、多靶点、多层次作用和调节的特点,在共同探寻医治这些疾病方面显示出其优势。近年来,中医药在治疗肿瘤、病毒性疾病及代谢性疾病等复杂疾病方面取得了一定的成就与进展,引起国内外学者的兴趣。明确中药中的活性成分和作用靶点已经成为一个非常重要的科学问题,也是解释中药有效性和科学性的关键,这对于整体医学的发展会起到促进作用。

徐宏喜教授早年留学日本攻读药学博士学位,师从国际知名传统药物学家难波恒雄教授。博士毕业后又先后在新加坡国立大学、加拿大 Dalhousie 大学和香港中文大学等不同研究机构从事中药活性成分及其药效评价研究,发表的一系列高质量研究论文受到国内外同行的关注,入选 2014、2015 和 2016 年中国高被引学者榜。近十多年来,徐宏喜教授在中国藤黄属植物抗肿瘤活性成分和作用机制研究方面取得了显著的成绩,在国际上处于领先水平。至今已经分离鉴定了 300 多个活性成分,其中包含 130 多个新化合物,构建了藤黄属植物 xanthones 和 PPAPs 类化合物数据库,发现了一些抗肿瘤活性强、毒副作用小的先导化合物,并对部分化合物的抗肿瘤作用机

制进行了深入和系统的研究,开拓了该领域新的研究方向。

徐宏喜教授在其团队研究成果的基础上,适时编著本书,对中国藤黄属植物的药用历史、种质资源、化学成分、药理作用及机制等进行全面总结,内容翔实,图文并茂。通阅本书,可以全面而系统地了解该属植物的药用历史和潜在的价值。我相信本书的出版不仅能为业界学者对藤黄属植物的研究提供很好的参考,而且还将对中药及天然植物药的研究起到积极推动作用。

书将付梓,特以作序,乐观厥成!



中国科学院 院士

香港中文大学华南肿瘤学国家重点实验室 主任

2017 年 1 月

前言

中药藤黄(Gamboge),是藤黄科植物藤黄 *Garcinia hanburyi* Hook. f. 树干裂口处分泌的干燥树脂,是传统的进口南药之一。其原植物是一种常绿乔木植物,主要分布于印度及东南亚热带地区,我国广东和广西也有栽培。

早在唐末《海药本草》中就有记载藤黄治疗痈疽肿毒、顽癣恶疮,可见其药用历史悠久。藤黄有毒,中医药用一般将其研末或加工制成膏剂外敷,甚少内服。现代研究证实,藤黄的主要成分之一藤黄酸(gambogic acid)及其类似成分在肿瘤细胞上显示出较强的细胞毒活性,相关研究成果已在 *Cancer Research*、*Blood* 和 *PNAS* 等一些国际顶级期刊发表,这类成分作为抗肿瘤活性先导化合物已成为天然产物新药研发的热点之一。

在全球范围内,藤黄属(*Garcinia* Linn.)植物约有 450 余种,其中,390 种是具有接受命名的物种(数据来自 www.theplantlist.org)。除了藤黄以外,被誉为“水果皇后”的莽吉柿 *G. mangostana* 在东南亚是一种家喻户晓的热带水果,即我们熟悉的山竹。其性偏寒凉,有清热降火的功效。藤黄属还有一种非常有名的药用植物 *G. cambogia*,其果实富含的羟基柠檬酸可抑制脂肪合成和促进脂肪代谢,有一定的减肥效果。此外,藤黄属植物 *G. kola* 的树枝所含成分具有显著的抗菌和抗病毒作用,能防治多种口腔疾病,在尼日利亚等一些非洲国家,人们通过咀嚼其枝条来清洁口腔和牙齿。

藤黄属植物在我国有 22 种(包括引种栽培),主要集中分布在广

东、广西、云南、台湾和海南等南部省区。在中国藤黄属植物中,木竹子 *G. multiflora* 分布较广、资源也较多,其树皮作为民间草药,具有消炎止痛的功效,用于治疗各种炎症;岭南山竹子 *G. oblongifolia* 俗称“黄牙果”,其树皮具有一定的药用价值,用于治疗溃疡和烫伤;大叶藤黄 *G. xanthochymus* 的树脂和茎皮是传统的傣药,有驱虫、清热退火等功效;云南藤黄 *G. yunnanensis*、大果藤黄 *G. pedunculata*、云树 *G. cowa* 和山木瓜 *G. esculenta* 等植物的果实成熟后酸甜可口,是深受当地群众喜爱的野生水果。

从植物资源角度来看,我国分布的藤黄属植物种类相对较少,在调查和采集过程中,我们了解到多数种类的分布区域比较局限和狭窄,由于橡胶种植、产业开发等其他经济发展的影响,这些存在于热带原生林的植物种类日益受到威胁,个别物种已经濒危。例如,金丝李 *G. paucinervis* 生于石灰岩山上,种子不易发芽,天然更新不良,已逐渐陷入濒危状态,目前该植物已被列为国家二级保护植物;广西藤黄 *G. kwangsiensis* 和尖叶藤黄 *G. subfalcata* 也只分布于极小的区域,已十分稀少。因此,在研究开发国产藤黄属植物的同时,必须大力加强种质资源保护。

笔者与藤黄属植物结缘是从研究 *G. kola* 开始。1996 年,笔者在加拿大 Dalhousie 大学开展天然药物抗耐药菌活性成分鉴定和作用机制研究项目。通过大量的活性筛选,我们发现产于尼日利亚的药用植物 *G. kola* 中的双黄酮类化合物,具有较强的广谱抗菌作用。其主要成分 GB1 在 *G. kola* 中含量很高,对临床上主要的耐药菌如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐万古霉素肠球菌(VRE)也有抑制作用。此后 20 年来,笔者先后在香港赛马会中药研究院和上海中医药大学工作,一直专注于中国藤黄属植物化学成分及生物活性研究,旨在发现藤黄属植物的药用价值,为开发新药提供科学依据。

藤黄属植物的广谱抗癌作用是我们研究的兴趣点之一,我们从中发现了一系列结构新颖的活性成分,对多种类型的肿瘤细胞株有显著的抑制作用。例如,藤黄酸(gambogic acid)的 C-2 差向异构体曾被美国学者认为是一对不可分开的混合物,我们经过尝试各种分离方法,成功对其实现了拆分。运用循环高速逆流色谱技术,建立了能够较大量制备两个异构体和研究其主要活性成分的方法,相关成果先后获得了美国和中国发明专利。此外,我们还采用分子生物学及蛋白质组学技术,对藤黄酸和 gambogenic acid 作用于肝癌细胞的靶点和机制进行了深入的研究,相关成果于 2009 年发表在 *Proteomics* 上。到目前为止,笔者先后对 17 种中国藤黄属植物的化学成分、抗肿瘤活性及作用机制等进行了比较系统和深入的研究,分离鉴定了 300 多个化合物,其中 130 多个结构新颖的化合物具有不同程度的抗肿瘤活性,数种具有药物开

发价值的活性成分或组分已获得美国及中国发明专利。

鉴于中国藤黄属植物已有和潜在的药用价值,笔者在前人工作的基础上,结合团队多年来系统深入的研究成果,对中国藤黄属植物的种类、资源分布、药用历史、化学成分、药理作用及机制进行了全面的系统整理和总结,编著成书,希望为进一步开发和利用中国藤黄属植物的药用资源提供借鉴和参考。本书的编写参阅了近十几年国内外相关研究资料,在此,谨对所有参与相关研究的人员以及所引用资料的作者表示深深的感谢与敬意。在本书编写过程中,特邀中国科学院陈凯先院士协助修改,并承蒙陈凯先院士、陈新滋院士和孔祥复院士作序,上海中医药大学徐建光校长及季光副校长等相关领导以及中药学科王峥涛教授、李医明教授、马越鸣教授、赵志礼教授及沈岚教授等专家也提供了许多宝贵的意见,在此一并表示感谢!

藤黄属植物的研究近年来发展迅速,论文发表数量不断增加,新成分、新药效和新机制不断被报道,限于我们的经验和时间等原因,本书可能存在不足,敬请同仁及广大读者提出批评和建议。

徐宏喜

2017年3月

目 录

第一章 藤黄属植物研究概述	/ 1
第一节 藤黄属植物简介	/ 1
第二节 藤黄属植物的分类学研究	/ 3
第二章 中国藤黄属植物资源研究	/ 4
第一节 中国藤黄属植物的分类与分布	/ 4
一、中国藤黄属植物的分类	/ 4
二、中国藤黄属植物的分布	/ 5
第二节 中国藤黄属植物的分种论述	/ 7
一、大叶藤黄 <i>Garcinia xanthochymus</i> Hook. f. ex T. Anders.	/ 7
二、菲岛福木 <i>Garcinia subelliptica</i> Merr.	/ 8
三、木竹子 <i>Garcinia multiflora</i> Champ. ex Benth.	/ 9
四、云南藤黄 <i>Garcinia yunnanensis</i> H. H. Hu	/ 10
五、大果藤黄 <i>Garcinia pedunculata</i> Roxb.	/ 11
六、版纳藤黄 <i>Garcinia xipshuanbannaensis</i> Y. H. Li	/ 12
七、莽吉柿 <i>Garcinia mangostana</i> L.	/ 12
八、越南藤黄 <i>Garcinia schefferi</i> Pierre	/ 13
九、大苞藤黄 <i>Garcinia bracteata</i> C. Y. Wu ex Y. H. Li	/ 14
十、金丝李 <i>Garcinia paucinervis</i> Chun et How	/ 14
十一、广西藤黄 <i>Garcinia kwangsiensis</i> Merr. ex F. N. Wei	/ 15
十二、怒江藤黄 <i>Garcinia nujiangensis</i> C. Y. Wu et Y. H. Li	/ 16

十三、云树 <i>Garcinia cowa</i> Roxb.	/ 16
十四、岭南山竹子 <i>Garcinia oblongifolia</i> Champ. ex Benth.	/ 17
十五、红萼藤黄 <i>Garcinia erythrosepala</i> Y. H. Li	/ 18
十六、单花山竹子 <i>Garcinia oligantha</i> Merr.	/ 19
十七、尖叶藤黄 <i>Garcinia subfalcata</i> Y. H. Li et F. N. Wei	/ 20
十八、山木瓜 <i>Garcinia esculenta</i> Y. H. Li	/ 20
十九、双籽藤黄 <i>Garcinia tetralata</i> C. Y. Wu ex Y. H. Li	/ 21
二十、长裂藤黄 <i>Garcinia lancilimba</i> C. Y. Wu ex Y. H. Li	/ 22
二十一、兰屿福木 <i>Garcinia linii</i> C. E. Chang	/ 23
二十二、藤黄 <i>Garcinia hanburyi</i> Hook. f.	/ 23
 第三章 中国藤黄属植物的化学成分研究	 / 28
第一节 来源和命名	/ 28
一、吡啶类化合物	/ 28
二、PPAPs 类化合物	/ 30
第二节 化合物的结构分类	/ 31
一、吡啶类化合物	/ 31
二、PPAPs 类化合物	/ 40
第三节 生源、提取与分离方法	/ 44
一、吡啶类化合物	/ 44
二、PPAPs 类化合物	/ 47
第四节 一般谱学特征	/ 48
一、吡啶类化合物	/ 48
二、PPAPs 类化合物	/ 54
第五节 核磁共振波谱学特征	/ 56
一、吡啶类化合物	/ 56
二、PPAPs 类化合物	/ 59
第六节 结构研究实例	/ 60
一、吡啶类化合物结构研究实例	/ 60
二、PPAPs 类化合物结构研究实例	/ 65
第七节 中国藤黄属植物的化学成分研究分种论述	/ 69
一、大叶藤黄 <i>Garcinia xanthochymus</i> Hook. f. ex T. Anders.	/ 69
二、菲岛福木 <i>Garcinia subelliptica</i> Merr.	/ 82
三、木竹子 <i>Garcinia multiflora</i> Champ. ex Benth.	/ 97
四、云南藤黄 <i>Garcinia yunnanensis</i> H. H. Hu	/ 109