

## 云南民间抗肿瘤植物雀梅藤的化学和药理研究

张美义 蓝振水

(昆明军区总医院药局)

周俊 杨崇仁 浦湘渝

(中国科学院昆明植物研究所)

雀梅藤 (*Sageretia gracilis* Dunn et Spr.) 又名对节巴刺、雀梅刺等, 为鼠李科雀梅藤属植物, 云南省红河州民间用于治疗疥疮、水肿、皮肤癌、乳房瘤及淋巴囊肿有一定作用, 国内外迄今未见该属植物化学和药理方面的报道。为此, 我们对该植物进行了化学研究和抗肿瘤药理实验。化学工作和抗肿瘤药理实验分别由昆明植物研究所和昆明军区总医院分工进行。

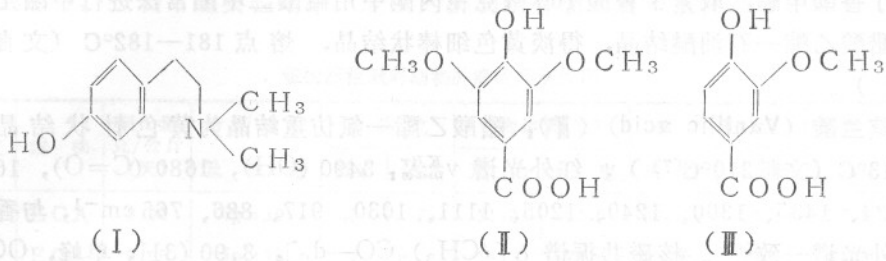
雀梅藤根粉的乙醇提取物用醋酸乙酯和正丁醇萃取后的水层经酸碱处理后, 再用正丁醇萃取得到一结晶物质, 于醋酸乙酯-甲醇中结晶为无色细棒状, 熔点 $178-179^{\circ}\text{C}$ , 分子式为 $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ON}\cdot\text{HCl}$ , 经质谱、核磁共振谱和红外光谱证明为麦胚碱 (hordenine) (I) 盐酸盐。正丁醇萃取的中性部分经氧化铝柱层析分离, 亦得到同一游离碱。

醋酸乙酯萃取物经硅胶柱层析分离得紫丁香酸 (Syringic acid) (即 3,5-二甲氧基-4-羟基-苯甲酸, 3,5-dimethoxy-4-hydroxyl-benzoic acid) (II)、香荚兰酸 (Vanillic acid) (即 3-甲氧基-4-羟基-苯甲酸, 3-methoxy-4-hydroxyl-benzoic acid) (III) 及另一熔点为 $223-224^{\circ}\text{C}$ 的酚性成份(IV), 因量微, 未作鉴定。

此外, 还从其乙醇提取物的乙醚可溶部分得到 $\beta$ -谷甾醇(VI)和棕榈酸(V)。

麦胚碱是曾在多种植物中分到的酪胺衍生物, 国外曾报道有升压作用并能增强心脏收缩的振幅和频率<sup>[1]</sup>, 但未见抗肿瘤活性的报告。我们的实验表明, 雀梅藤粗提取物及麦胚碱均有一定的抑制动物移植性肿瘤的作用\*。麦胚碱以250毫克/公斤腹腔注射小鼠未见中毒死亡, 以50毫克/公斤剂量对小鼠S180移植性肉瘤抑制率可达50.5%。由此提示有效剂量和中毒剂量的比率较大。麦胚碱的作用机制及进一步的药理研究则有待于深入进行。

\* 河南省医科所张翠沐同志对麦胚碱以S180瘤株进行实验, 亦显示一定抗癌活性。



## 实 验 部 分

### 一、化学成份的提取和分离

实验样品系一九七七年采自云南省个旧市保和公社。熔点用微量熔点测定仪测定，未经校正。红外光谱以KBr压片在IR—450型红外光谱仪上测定。核磁共振谱用WH—90PFT核磁共振仪测定，TMS为内标。

雀梅藤根粉11公斤用乙醇回流提取三次得乙醇提取物780克，用温水搅溶过滤，滤液相继用醋酸乙酯和正丁醇萃取，分别得醋酸乙酯萃取物33.2克，正丁醇萃取物68.8克（层析后得麦胚碱）。水层用5%盐酸酸化后过滤，滤液用氨水调至pH10左右，再用正丁醇萃取，正丁醇萃取物用甲醇—醋酸乙酯处理得麦胚碱盐酸盐。

麦胚碱 (hordenine) (I) 的鉴定：麦胚碱盐酸盐为细棒状结晶，熔点178—179°C（文献180°C）<sup>[2]</sup>，红外光谱  $\nu_{max}^{KBr}$ : 3400、3200(OH)、1614、1596、1517、1463、1224、960、830 $cm^{-1}$ ，与已知的标准光谱图一致<sup>[3]</sup>。核磁共振谱  $\delta$ (DMSO— $d_6$ ): 2.76 (6H, 单峰,  $N(CH_3)_2$ )、6.74、7.06 (双二重峰,  $J=8Hz$ , 1,4—二取代芳环), 9.48 (1H, 单峰,  $D_2O$  交换后消失, OH)。麦胚碱质谱  $m/e$ : 165 ( $M^+$ )、121 ( $M-N(CH_3)_2$ )、107 ( $M-CH_2N(CH_3)_2$ )、91、77、58 (基峰)。

分析:  $C_{10}H_{15}ON \cdot HCl$

计算值 (%) : C, 59.70; H, 7.91

实验值 (%) : C, 59.58; H, 8.19

醋酸乙酯萃取物以硅胶柱层析分离，于80—87洗脱部分(醋酸乙酯:石油醚=4:6)得结晶(II)，90—100洗脱部分(同上)得结晶(III)，114—131洗脱部分(醋酸乙酯:石油醚=1:1)得结晶(IV)。

紫丁香酸 (Syringic acid) (II) : 醋酸乙酯:石油醚重结晶为黄色棒状结晶，熔点217—218°C（文献204—205°C）<sup>[4]</sup>，红外光谱  $\nu_{max}^{KBr}$ : 3370 (OH)、1700 (C=O)、1619 (芳环)、1523、1470、1374、1322、1248、1206、1113、1025、910、866、771 $cm^{-1}$ ，与紫丁香酸标准红外光谱一致<sup>[5]</sup>。核磁共振谱  $\delta$  [( $CH_3$ ) $_2$ CO— $d_6$ ]: 3.95 (6H, 单峰, OCH $\times$ 2), 7.40 (2H, 单峰, 1, 3, 4, 5—四取代芳环)，与紫丁香酸标准核磁共振谱相符<sup>[6]</sup>。质谱:  $m/e$  199 ( $M^++1$ )、198.0499 ( $M^+$ , 基峰,  $C_9H_{10}O_5$ , 计算值: 198.17)、183 ( $M-CH_3$ )、168 ( $M-CH_2O$ )、153 ( $M-COOH$ )、137 ( $M-CH_2O-CH_3O$ )、127、109、55。

紫丁香酸甲酯：取紫丁香酸 100 毫克在丙酮中用硫酸二甲酯常法进行甲酯化反应，产物用醋酸乙酯—石油醚结晶，得淡黄色细棒状结晶，熔点 181—182°C（文献 183—184°C<sup>[4]</sup>）。

香荚兰酸 (Vanillic acid) (Ⅱ)：醋酸乙酯—氯仿重结晶为黄色针状结晶，熔点 212—213°C（文献 210°C<sup>[7]</sup>），红外光谱  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ ：3490 (OH)，1680 (C=O)，1600 (芳环)，1524、1435、1300、1240、1205、1111、1030、917、886、765  $\text{cm}^{-1}$ ，与香荚兰酸标准红外光谱一致<sup>[8]</sup>。核磁共振谱  $\delta[(\text{CH}_3)_2\text{CO}-d_6]$ ：3.90 (3H, 单峰,  $\text{OCH}_3$ )、6.92 (双二重峰,  $J_{ab}=3\text{H}_z$ ,  $J_{ac}=5\text{H}_z$ )，7.52 (二重峰,  $J_{cb,ca}=3\text{H}_z$ )，7.59 (双二重峰,  $J_{bc}=3\text{H}_z$ ,  $J_{ba}=5\text{H}_z$ ) (1, 3, 4-三取代芳环 ABC 系统)，7.55 (1H, 单峰,  $\text{D}_2\text{O}$  交换后消失, OH)，与香荚兰酸标准核磁共振谱相符<sup>[9]</sup>。质谱： $m/e$  169 ( $M^++1$ )、168 ( $M^+$ ,  $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4$ )、135 ( $M-\text{CH}_3$ )、123 ( $M-\text{COOH}$ )、108 ( $M-\text{COOH}-\text{CH}_3$ )、97、79、65、55、53。

未鉴定化合物 (Ⅳ)：在醋酸乙酯—石油醚中结晶为白色结晶，熔点 223—224°C。

乙醇提取物的水不溶部分蒸干后用乙醚，氯仿提取，乙醚提取物经硅胶柱层析分离，石油醚洗脱得结晶 (Ⅴ)，石油醚—醋酸乙酯 (9:1) 洗脱得结晶 (Ⅵ)。

棕榈酸 (Ⅴ)：白色结晶，熔点 65—67°C，薄层层析与棕榈酸 Rf 值一致，常法制备甲酯衍生物后气相色谱分析，与标准棕榈酸甲酯保留时间一致。

$\beta$ -谷甾醇 (Ⅵ)：氯仿—甲醇重结晶为白色片状结晶，熔点 128—134°C，薄层层析 Rf 值及红外光谱、核磁共振谱与已知  $\beta$ -谷甾醇一致，测混合熔点不下降。

## 二、对动物移植性肿瘤的抑制作用

1. 实验方法：选用 18—24 克杂种小白鼠，按常法分别接种艾氏腹水癌 (ECA)，小鼠肉瘤 180 ( $S_{180}$ ) 及小鼠肉瘤 37 ( $S_{37}$ )。实验组于接种后第二日开始给药（灌胃或腹腔注射），每日一次，共 10 次。对照组以生理盐水为空白对照，阳性对照以环磷酰胺 20 毫克/公斤剂量给药，观察判断按全国抗癌药物筛选统一规定的方法进行。

2. 雀梅藤醇提取物和水提取物对动物肿瘤的抑制作用：表 1 的实验结果表明雀梅藤的醇提取物和水提取物对  $S_{180}$ 、ECA 和  $S_{37}$  均有明显的抑制作用。

表 1

雀梅藤醇提取物和水提取物对动物肿瘤的抑制作用

剂型	瘤株	剂量 克/公斤 (天)	给药途径 及次数	动物数		动物体重(克)		瘤重(克)		抑制率 %	P 值
				开始	结束	开始	结束	治疗	对照		
醇提	$S_{180}$	26.0	ip × 10	7	7	21.2	20.1	1.05	2.62	59.9	<0.01
水提	$S_{180}$	40.0	po × 10	7	7	21.5	20.1	1.20	2.06	41.7	<0.01
醇提	$S_{37}$	20.0	ip × 5	7	6	22.1	19.3	1.31	2.25	42.0	<0.05
醇提	ECA	30.0	po × 10	7	7	18.0	32.3	29天	18天	61.0	<0.01
水提	ECA	30.0	po × 10	7	7	23.0	33.5	22.1天	15.7天	44.5	<0.01

3. 雀梅藤粗碱对动物肿瘤的抑制作用：雀梅藤的乙醇提取物用氯仿或正丁醇提取所

得的粗碱部分, 按表 2 的实验结果, 表明为抗动物肿瘤的有效活性部分。

表 2 雀梅藤粗碱对动物肿瘤的抑制作用

剂 型	瘤 株	剂 量 克/公斤 (天)	给 药 途 径 及 次 数	动 物 数		动 物 体 重 (克)		瘤 重 (克)		抑 制 率 %	P 值
				开始	结束	开始	结束	治 疗	对 照		
氯 仿 提 取 物	ECA	0.04	ip×10	7	7	21.0	23.0	38.8天	22天	76.3	<0.01
	ECA	0.05	ip×10	7	7	18.1	23.5	33天	18天	83.3	<0.01
	ECA	0.02	ip×10	7	7	24.0	34.0	23天	16天	44.0	<0.05
	S <sub>180</sub>	0.05	ip×10	7	7	21.8	24.0	0.84	2.06	54.3	<0.01
正 丁 醇 提 取 物	S <sub>37</sub>	0.15	ip×10	7	6	22.5	20.5	1.60	2.51	46.6	<0.02
	S <sub>180</sub>	0.15	ip×10	7	7	22.0	24.0	1.10	2.06	46.6	<0.02

#### 4. 麦胚碱对动物肿瘤的抑制作用

毒性试验: 取20克重小鼠五只, 按500毫克/公斤剂量腹腔注射麦胚碱, 10分钟内全部死亡。另取20克重小鼠五只, 按250毫克/公斤剂量腹腔注射麦胚碱则无一死亡。

抗肿瘤作用: 如表 3 的实验结果所示, 麦胚碱对 S<sub>180</sub> 有明显的抑制作用, 但对 ECA 的抑制作用较差, 鉴于粗提取物对 ECA 有明显的抑制作用, 因此麦胚碱是否为雀梅藤中唯一的抗肿瘤活性成份, 尚待进一步研究。

表 3 麦胚碱对动物肿瘤的抑制作用

瘤 株	剂 量 克/公斤 (天)	给 药 途 径 及 次 数	动 物 数		动 物 体 重 (克)		瘤 重 (克)		抑 制 率 %	P 值
			开始	结束	开始	结束	治 疗	对 照		
S <sub>180</sub>	0.02	ip×10	7	7	22.0	24.0	1.20	2.06	41.7	<0.01
S <sub>180</sub>	0.05	ip×10	7	7	18.4	18.4	1.04	2.08	50.5	<0.01
ECA	0.04	ip×10	7	7	22.0	33.0	28.3天	22天	28.8	

承云南省个旧市药材公司詹正雄同志协助采集样品并介绍民间药用经验等, 特此致谢。

#### 参 考 文 献

- [1] Alieu, Kh. U. et al. 1967; "Farmakol. Akaloidov. Gikozidov." Ed. by kamilov, I. K., p. 114—117.
- [2] McLaughlin, J. L. and A. G. Paul., 1965; J. Pharm. Sci. 54, 661.
- [3] The Sadtler Standard Spectra IR. No. 19587
- [4] Bogert, et Coyne, 1929; J. Am. Chem. Soc. 51, 571.
- [5] The Sadtler Standard Spectra IR, No. 1961.
- [6] 同上, NMR, No. 3158.
- [7] Pearl, et McCoy, 1947; J. Am. Chem. Soc. 69, 3071.
- [8] The Sadtler Standard Spectra, IR, No. 1975,
- [9] 同上, NMR. No. 9077,

## THE CHEMICAL AND PHARMACOLOGIC STUDIES OF SAGERETIA GRACILIS DUNN ET SPR., A ANTI-TUMOR PLANT IN YUNNAN

Zhang Mei-yu Lan Zhen-shui

(The Total Hospital of Kunming Army, PLA)

Chou Jun Yang Tsung-ren Pu Xiang-yu

(Kunming Institute of Botany, Academia Sinica)

### ABSTRACT

Six constituents were isolated from the roots of *Sageretia gracilis* Dunn et Spr., a anti-tumor plant in Yunnan. On the basis of spectrometric analysis (IR. NMR. MS.) and preparation of derivatives, five of them were identified as hordenine (I), syringic acid (II), vanillic acid (III),  $\beta$ -sitosterol and palmitic acid. The anti-tumor activity of hordenine (I) is explemented as 50.5% for S 180.