

植物中萘醌类化合物及其衍生物的抗微生物作用的研究进展

苗浩¹, 曹颖璞², 商庆华², 姜远英² (1. 沈阳药科大学生命科学与生物制药学院 辽宁 沈阳 110016; 2. 第二军医大学药学院新药研究中心, 上海 200433)

[摘要] 萘醌类化合物广泛存在于传统药用植物中。紫草素、胡桃醌、指甲花醌、白花丹素等是从传统药用植物中提取的萘醌类化合物。实验研究显示 这些萘醌类化合物及其衍生物具有广泛的抗细菌、抗真菌、抗病毒、抗寄生虫等病原微生物活性。现将其研究进展作一综述。

[关键词] 萘醌; 抗微生物; 药用植物

[中图分类号] R282.71 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)05-0334-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.05.004

Antimicrobial activities of naphthoquinone derivatives extracted from plants

MIAO Hao¹, CAO Ying-ying², SHANG Qing-hua², JIANG Yuan-ying² (1. School of Life Sciences and Biopharmaceuticals; Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 10016, China; 2. New Drug R & D Center, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Naphthoquinones were widely distributed in some traditional medicine plants. Shikonin, juglone, lawsone, plumbagin were naturally occurring naphthoquinones of the traditional medicine plant. The research results indicated that naphthoquinones and naphthoquinones derivatives had widely antimicrobial activities including antibacterial, antimycotic, virucidal and antiparasitic activities.

[Key words] naphthoquinone; antimicrobial; medicine plants

随着病原微生物的耐药性不断增加, 抗微生物药物的抗菌谱已经变得越来越窄, 所以开发出新的高效低毒的新型抗病原微生物药物已经成为一个世界性的课题。人类把从动植物中提取出来的天然产物开发成新的抗病原微生物药物已经有数十年的历史。许多传统药用植物的提取物已经被证明具有广泛的抗病原微生物作用。例如, 青蒿素、紫草素、奎宁、喜树碱等, 这些化合物对一些抗生素耐药的病原微生物有很好的活性^[1]。萘醌类化合物广泛存在于传统药用植物中。紫草素、胡桃醌、指甲草醌、白花丹素等是从传统药用植物中提取出来的萘醌类化合物。实验研究显示, 这些萘醌类化合物及其衍生物具有广泛的抗细菌、抗真菌、抗病毒、抗寄生虫等病原微生物活性。

1 抗细菌

紫草为多年生草本植物, 药用部分为紫草的干燥根, 为我国传统的中药之一。紫草是一种具有抗

菌、消炎止痛、抗病毒、抗癌、免疫调节、抗生育、止血等多方面药理作用的中药。紫草的有效化学成分是一类脂溶性很强的萘醌类色素, 主要包括: 紫草素 (shikonin)、去氧紫草素 (deoxyshikonin)、乙酰紫草素 (acetylshikonin)、 β -羟基异戊酰紫草素 (β -hydroxy-isovalerylshikonin, β -HIVS) 等。其次, 还有多糖、酚类化合物、生物碱等多种成分。研究发现, 紫草素及其衍生物的分子结构中, 萘醌环对于其药物活性非常重要。紫草素的抗细菌作用已经被广泛研究, K-B 纸片扩散法证明, 100% 紫草浸出液滤纸片对金黄色葡萄球菌、白色葡萄球菌、绿脓杆菌、大肠杆菌、伤寒杆菌、甲型链球菌、乙型链球菌均有明显的抑菌作用, 且对甲型链球菌的抑菌环直径最大, 为 1.208 ϕ /cm^[2]。另一项实验表明, 紫草素对革兰阳性菌, 如金黄色葡萄球菌、屎肠球菌及芽孢杆菌有很好的抗菌作用, 但对革兰阴性菌却没有作用^[3]。除此之外, 紫草素及其衍生物还有抗各类乳酸菌的活性。上述关于紫草素的报道说明了紫草素的抑菌作用, 但 Liu 等证明紫草素具有杀菌作用, 研究表明紫草素衍生物可以选择性杀死甲氧西林耐药菌和甲氧西林敏感菌 (MRSA 和 MSSA), 它将有可能被开发成临床上治疗 MRSA 的药物^[3]。

Jeyachandran 等^[4]考察了从白花丹根茎中提取

[基金项目] 国家杰出青年科学基金 (30825041); 国家自然科学基金 (30870105)。

[作者简介] 苗浩 (1986-) 男, 硕士研究生。Tel: (021) 81871361, E-mail: miaohao_1986@126.com。

[通讯作者] 姜远英。Fax: (021) 81871280 E-mail: jiangyy@smmu.edu.cn。

分离出来的白花丹素的抗菌活性, 纸片扩散法实验结果表明 20 $\mu\text{g}/\text{disc}$ (Whatman No. 1, 6 mm diam) 的白花丹素对大肠杆菌、伤寒沙门菌、葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、粘质沙雷菌和枯草芽孢杆菌具有很强的抑菌效果。其中对大肠杆菌的抑菌活性最强, 抑菌圈直径为 (25.6 ± 0.56) mm。对其它一些菌株, 如普通变形杆菌、铜绿假单胞菌也有中等强度的抑菌效果, 并且白花丹素对这些细菌的抑菌活性要远远好于链霉素。最小抑菌浓度 (MIC) 实验也证明了白花丹素对各类细菌具有很强的抑菌活性, 其中, 对大肠杆菌、伤寒沙门菌、金黄色葡萄球菌的 MIC 值均小于 1 $\mu\text{g}/\text{disc}$ 。

指甲花醌, 一种指甲花中提取出来的萘醌类化合物, 已经被证明有抗菌活性, 在一定浓度范围内, 它对大肠杆菌、变形杆菌、肺炎克雷伯菌、假单胞菌和金黄色葡萄球菌等都有抑菌效果^[5]。

2 抗真菌

研究发现, 紫草素及其衍生物体外抗真菌谱非常广泛, 并且对某些酵母型真菌的抑制作用强于氟康唑。如, 紫草素对克鲁斯念珠菌 YFC827 的 MIC 值为 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 氟康唑为 64 $\mu\text{g}/\text{ml}$; 去氧紫草素对酿酒酵母 YFC250 的 MIC 值为 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 氟康唑为 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。除此之外, 紫草素及其衍生物还对其他许多真菌都有不同程度的抑制作用, 如紫草素对白念珠菌 YFC497 的 MIC 值为 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 对热带念珠菌 YFC052 的 MIC 值为 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 对近平滑念珠菌 YFC826 的 MIC 值为 16 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 对新型隐球菌 YFC512 的 MIC 值为 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 对皮肤毛孢子菌 YFC517 的 MIC 值为 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 乙酰紫草素对烟曲霉 YFC526 的 MIC 值为 32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。这些结果为紫草素及其衍生物抗真菌作用的临床应用提供了强大的理论依据^[6]。

有研究发现在对植物中具有抗真菌活性化合物的高通量筛选过程中, 指甲花的叶子具有很强的杀菌作用, 其中产生此作用的关键物质就是叶子中的萘醌类化合物即指甲花醌^[7]。也有报道证实, 指甲花醌对从艾滋病人口腔中分离出来的白念珠菌有抑菌作用^[8]。同时, 指甲花醌也对由小孢子菌属和须癣孢子菌属引起的金钱癣展示了十分强大的抑菌活性^[7]。

胡桃醌是从胡桃楸叶子中分离出来具有萘醌类化合物, 全炳武等^[9]以红景天立枯病菌等 12 种病原真菌为供试靶标, 测试了胡桃醌和它的衍生物 5,8-二羟基-4-萘醌的抑菌活性。菌丝生长抑制实验结果显示, 对 3 种丝核菌属病原真菌 (水稻纹枯病菌、玉米纹枯病菌和红景天立枯病菌) 的抑菌活性

较高, EC_{50} 分别为 10.63 ~ 15.88 mg/L、9.79 ~ 14.69 mg/L。而对 5 种镰刀属病原真菌 (黄瓜枯萎病菌、西瓜枯萎病菌、甜瓜枯萎病菌、辣椒根腐病菌和水稻恶苗病菌) 的抑菌活性较低, EC_{50} 分别为 22.92 ~ 36.07 mg/L、18.86 ~ 32.52 mg/L。孢子萌发试验结果表明: 胡桃醌和 5,8-二羟基-4-萘醌对玉米小斑病菌孢子萌发的抑制率最高, 在 12.5 mg/L 时抑制率为 60% 以上; 对镰刀属 4 种病原真菌孢子萌发的抑制率, 在 50 mg/L 时达到 60%。胡桃醌和 5,8-二羟基-4-萘醌对严重影响红景天人工栽培的红景天立枯病菌 EC_{50} 分别为 10.63 mg/L, 9.79 mg/L, 为天然药物的绿色栽培提供依据。

赵辉等^[10]报道白花丹叶有抑制真菌作用, 对各种癣症有效, 对体、股癣及手癣具有疗程短、疗效显著的优点。

3 抗病毒

罗学娅等^[11]用血细胞凝集反应及细胞病变法研究紫草提取物中左旋紫草素的抗副流感病毒作用, 实验结果显示其在实验所用的质量浓度范围内毒性较低, 且具有一定的体外抗副流感病毒活性及直接杀灭副流感病毒的作用。该实验说明左旋紫草素具有体外抗副流感病毒的作用, 为指导临床提供了理论依据, 文献检索未见临床应用的报道。

4 抗寄生虫

有研究表明, 从金鸡纳树属植物中提取出来的萘醌类结构化合物具有抗疟原虫的作用, 它对由疟原虫和利什曼原虫引起的疟疾具有显著疗效。这项研究的发现对从植物中提取出抗疟药具有里程碑式的意义^[12]。在体外实验已经证实了紫草素具有显著的抗阿米巴原虫的作用, 但是, 口服紫草素治疗大鼠的肠阿米巴病的实验结果却没有明显的治疗作用。另外, 紫草素也有抗埃及伊蚊的作用^[3]。

韩建勇等^[13]研究了白花丹根提取物对柑桔全爪螨的杀螨活性, 发现其具有优良的杀螨、杀卵和产卵抑制活性。不同溶剂展开系统薄层层析和 GC-MS 结果表明, 该植物中的杀螨活性主要成分为白花丹素。白花丹素结构较为简单, 杀螨活性也较高, 是一个很好的杀螨先导化合物。其作用机制和结构活性关系有待进一步探讨, 以便从分子水平阐释其杀螨机制, 为仿生合成和开发创制此类农药新品种奠定基础。

研究发现^[14], 从紫葳科植物中提取出来的萘醌、蒽醌混合物, 如金圣草黄素、黄钟花醌等在体外具有一定的抑制由恶性疟原虫引起的疟疾的作用。

(下转第 360 页)

中 SOD 活性显著低于正常组。模型组小鼠结肠中 MDA 含量显著高于正常组,这些反映了氧化应激过程。尤其是氧自由基诱发的脂质过氧化与溃疡性结肠炎有关^[9],可能是其发病机制之一。

本实验结果表明,自由基与 UC 的结肠组织损伤密切相关,参考 UC 的病理过程,用乌梅治疗后 UC 组织中的 MDA 含量降低,SOD 活性提高,疾病活动度降低,组织病理改变明显减轻,说明 UC 发病的自由基学说为减少 MDA 含量以及抗氧化治疗提供了理论依据,降低自由基水平可以为治疗溃疡性结肠炎提供新的途径。

【参考文献】

- [1] 丁伟群,林庚金. 溃疡性结肠炎发病中白介素水平的变化[J]. 复旦学报, 2001, 13(4): 61.
[2] 吴邱保. 加味乌梅丸与柳氮磺吡啶治疗慢性溃疡性结肠炎的

疗效比较[J]. 广东医学院学报, 2006, 24(5): 487.

- [3] 郭洪波,罗玉梅,王静波. 乌梅汤加减治疗溃疡性结肠炎 44 例[J]. 新中医, 2007, 39(1): 44.
[4] 董少群,李耀清. 乌梅丸加减治疗慢性非特异性溃疡性结肠炎 64 例[J]. 河南医药信息, 2002, 10(17): 45.
[5] 王璐,张红宇,王莉. 乌梅及其炮制品大鼠长期毒性研究[J]. 云南中医中药杂志, 2010, 31(10): 67.
[6] 易先国,李卫,吴海港,等. 香连汤对溃疡性结肠炎模型小鼠疗效试验[J]. 中国兽医杂志, 2010, 46(11): 28.
[7] 张涛,施斌,陈建永,等. 溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜 CINC-1 及其受体 CXCR2 的表达及意义[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(1): 78.
[8] 刘颖,王莹. 甘草酸二铵抗大鼠溃疡性结肠炎作用及抗炎机制研究[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(14): 2027.
[9] 刘诗权,于皆平,冉宗学. 银杏叶萃取物抗肝纤维化作用的实验研究[J]. 中华临床医药, 2002, 3(11): 1.

[收稿日期]2012-01-17

[修回日期]2012-03-20

(上接第 335 页)

5 总结

天然植物中的萘醌类化合物具有广泛的抗微生物活性,这些化合物对细菌、真菌、病毒、寄生虫等都有一定的抑制作用。如今,随着这些致病微生物对合成抗生素的耐药性的不断增强,天然植物中提取出来的萘醌类化合物将有望进一步开发成潜在的抗微生物类药物。

【参考文献】

- [1] Tshibangu JN, Chifundera K, Kaminsky R, et al. Screening of African medicinal plants for antimicrobial and enzyme inhibitory activity[J]. J Ethnopharmacol, 2002, 80(1): 25.
[2] 宓伟,王志强,邱世翠,等. 紫草体外抑菌作用研究[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(9): 2217.
[3] Papageorgiou VP, Nicolaou KC, Assimopoulou AN, et al. The chemistry and biology of alkanin, shikonin, and related naphthazarin natural products[J]. Angew Chem Int Ed, 1999, 38: 270.
[4] Jeyachandran R, Mahesh A, Cindrella L, et al. Antibacterial activity of plumbagin and root extracts of plumbago zeylanica[J]. Acta Boil Cracoviensia Ser Botan, 2009, 51(1): 17.
[5] Bhuvanewari K, Gnana PS, Kuruvilla A, et al. Inhibitory concentrations of Lawsonia inermis dry powder for urinary pathogens

[J]. Indian J Pharmacol, 2002, 34: 260.

- [6] Sasaki K, Abe H, Yoshizaki F. *In Vitro* Antifungal Activity of Naphthoquinone Derivatives[J]. Biol Pharm Bull, 2002, 25(5): 669.
[7] Tripathi RD, Srivastava HS, Dixit SN. A fungitoxic principle from the leaves of Lawsonia inermis Linn[J]. Experientia, 1978, 34(1): 51.
[8] Babu PD, Subhasree RS. Antimicrobial activities of Lawsonia inermis[J]. Acad J Plant Sci, 2009, 2(4): 231.
[9] 全炳武,李翔国,玄伟,等. 胡桃醌及其衍生物 5- β -二羟基-4-萘醌抑菌活性研究[J]. 植物保护学报, 2007, 33(2): 81.
[10] 赵辉. 白花丹治疗体、股癣 62 例[J]. 中医外治杂志, 2003, 12(3): 74.
[11] 罗学娅,李明辉,张宁,等. 左旋紫草素抗副流感病毒作用[J]. 中草药, 2005, 36(4): 568.
[12] Wendel, WB. The influence of naphthoquinones upon the respiratory and carbohydrate metabolism of malaria parasites[J]. Fed Proc, 1946, 5: 406.
[13] 韩建勇,曾鑫年,杜利香. 白花丹根提取物的杀螨活性[J]. 植物保护学报, 2004, 31(1): 85.
[14] Eyong KO, Folefoc GN, Kuete V, et al. Newbouldiaquinone A: Anaphthoquinon-anthraquinone ether coupled pigment, as a potential antimicrobial and antimalarial agent from Newbouldia laevis[J]. Phytochemistry, 2006, 67(6): 605.

[收稿日期]2011-10-25

[修回日期]2011-12-23