

## 吴茱萸属植物中喹唑啉生物碱的分布、 生物活性和化学合成

王奇志, 严奇, 靳桐, 刘飞, 邱萍, 管福琴, 冯煦<sup>①</sup>

[江苏省中国科学院植物研究所(南京中山植物园)江苏省植物资源研究与利用重点实验室  
江苏省农业种质资源保护与利用平台, 江苏南京 210014]

**摘要:** 对芸香科(Rutaceae)吴茱萸属(*Evodia* J. R. et G. Forst.)植物中喹唑啉生物碱的分布、骨架类型、生物活性和化学合成的相关研究结果进行了总结和归纳。结果显示:从吴茱萸属植物中分离出 51 个喹唑啉生物碱,主要集中在吴茱萸[*E. rutaecarpa* (Juss.) Benth.],其后依次为石虎[*E. rutaecarpa* var. *officinalis* (Dode) Huang]、丽江吴茱萸(*E. delavayi* Dode)、波氏吴茱萸[*E. rutaecarpa* var. *bodinieri* (Dode) Huang]、牛斜吴茱萸[*E. trichotoma* (Lour.) Pierre]、云南吴茱萸(*E. ailanthifolia* Pierre)和楝叶吴茱萸[*E. glabrifolia* (Champ. ex Benth.) Huang]。骨架类型属于 I、II、III、IV 和 V 型的喹唑啉生物碱分别有 31、13、3、3 和 3 个。吴茱萸属植物及其提取物不仅对消化系统、神经系统和心血管系统有作用,而且也具有抗菌消炎和抗肿瘤等作用。吴茱萸碱和吴茱萸次碱是吴茱萸属植物的主要活性成分。从植物化学分类学角度看,《Flora of China》对原吴茱萸属植物的划分与归并有一定的合理性。目前,吴茱萸属植物的药理活性和化学合成研究主要集中于吴茱萸碱和吴茱萸次碱,对其他喹唑啉生物碱的相关研究却较少,建议对其中应用前景良好的化合物及其药理活性和化学合成进行深入研究。

**关键词:** 芸香科; 吴茱萸属; 吴茱萸; 喹唑啉生物碱; 生物活性; 化学合成

中图分类号: Q946.88; R282.71 文献标志码: A 文章编号: 1674-7895(2019)04-0084-15

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7895.2019.04.10

**Distribution, bioactivity, and chemical synthesis of quinazoline alkaloids in *Evodia* plants** WANG Qizhi, YAN Qi, JIN Tong, LIU Fei, QIU Ping, GUAN Fuqin, FENG Xu<sup>①</sup> (Jiangsu Key Laboratory for the Research and Utilization of Plant Resources, The Jiangsu Provincial Platform for Conservation and Utilization of Agricultural Germplasm, Institute of Botany, Jiangsu Province and Chinese Academy of Sciences, Nanjing 210014, China), *J. Plant Resour. & Environ.*, 2019, 28(4): 84-98

**Abstract:** Related research results on distribution, skeleton type, bioactivity, and chemical synthesis of quinazoline alkaloids in *Evodia* J. R. et G. Forst. plants in Rutaceae were summarized and concluded. The results show that 51 quinazoline alkaloids have been isolated from *Evodia* plants, which are mainly concentrated in *E. rutaecarpa* (Juss.) Benth., followed by *E. rutaecarpa* var. *officinalis* (Dode) Huang, *E. delavayi* Dode, *E. rutaecarpa* var. *bodinieri* (Dode) Huang, *E. trichotoma* (Lour.) Pierre, *E. ailanthifolia* Pierre, and *E. glabrifolia* (Champ. ex Benth.) Huang. The quinazoline alkaloids belonging to skeleton type of I, II, III, IV, and V are 31, 13, 3, 3, and 3, respectively. *Evodia* plants and their extracts not only affect digestive system, nervous system, and cardiovascular system, but also have antibacterial, anti-inflammatory, and anti-tumor effects. Evodiamine and rutaecarpine are the main active constituents in *Evodia* plants. From the perspective of phytochemistry taxonomy, the division and merger of original *Evodia* plants in *Flora of China* have a certain reasonability. At present, studies on pharmacological activity and chemical synthesis of *Evodia*

收稿日期: 2019-06-21

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31470425; 31570359); 江苏省科技计划项目(BM2015019); 江苏省中国科学院植物研究所青年科学基金项目(SQ201402); 江苏省 2018 年中医药公共卫生服务补助专项“全国中药资源普查项目”(财社[2018]43 号)

作者简介: 王奇志(1970—),女,浙江东阳人,博士,研究员,主要从事天然物活性成分方面的研究。

<sup>①</sup>通信作者 E-mail: fengxuencb@cnbg.net

plants are mainly concentrated in evodiamine and rutaecarpine, related studies on other quinazoline alkaloids are less, and it is suggested that the compounds with good application prospects and their pharmacological activity and chemical synthesis should be further studied.

**Key words:** Rutaceae; *Evodia* J. R. et G. Forst.; *E. rutaecarpa* (Juss.) Benth.; quinazoline alkaloids; bioactivity; chemical synthesis

芸香科 (Rutaceae) 吴茱萸属 (*Evodia* J. R. et G. Forst.) 植物中多数为民间中草药<sup>[1]</sup>, 吴茱萸 [*E. rutaecarpa* (Juss.) Benth.] 的干燥近成熟果实为常用中药, 始载于《神农本草经》, 列为中品, 为常用温中散寒药<sup>[2]</sup>, 临床应用已有 2 000 多年的历史。历版《中国药典》<sup>[3-5]</sup> 均收载吴茱萸 (Euodiae Fructus), 其来源为吴茱萸、石虎 [*E. rutaecarpa* var. *officinalis* (Dode) Huang] 或疏毛吴茱萸 [波氏吴茱萸, *E. rutaecarpa* var. *bodinieri* (Dode) Huang] 的干燥近成熟果实, 具有散寒止痛、降逆止呕和助阳止泻之功效, 用于治疗厥阴头痛、寒疝腹痛、寒湿脚气、经行腹痛、脘腹胀痛、呕吐吞酸和五更泄泻。含吴茱萸的中成药有左金丸<sup>[6]</sup>、金匱温经丸<sup>[7]</sup>、四神片<sup>[8]</sup> 和小儿健脾贴膏<sup>[9]</sup> 等。

现代药理活性研究结果<sup>[10-13]</sup> 表明: 吴茱萸中丰富的喹唑啉生物碱为其药效物质, 如吴茱萸碱 (evodiamine, EVO) 和吴茱萸次碱 (rutaecarpine, RUT) 等, 由于含喹唑啉骨架的生物碱是一类重要的氮杂环化合物, 结构独特, 类型多变, 具有抗肿瘤<sup>[10-11]</sup>、抗心律失常<sup>[12]</sup> 和镇痛<sup>[13]</sup> 等生物活性, 已广泛应用于医药领域。20 世纪初, 研究者首次从吴茱萸中分离得到吴茱萸碱和吴茱萸次碱<sup>[14-15]</sup>, 并确定了二者的化学结构<sup>[16-17]</sup>, 喹唑啉生物碱研究取得了很大进展。本文重点综述了喹唑啉生物碱在吴茱萸属植物中的分布、生物活性及化学合成的现状, 以期为其进一步的深入研究提供参考。

## 1 天然喹唑啉生物碱的分布

### 1.1 中国吴茱萸属植物名录

芸香科吴茱萸属植物的形态特征变异大, 自建立以来在属及属下等级的划分上一直存在争议, 有广义 [*Evodia* (*s. l.*)] 和狭义 [(*Evodia* (*s. s.*))] 之分。《中国植物志》<sup>[1]</sup> 采纳广义观点, 认为吴茱萸属植物全世界约有 150 种, 分布于亚洲、非洲东部及大洋洲; 中国吴茱萸属植物有 20 种 5 变种, 分别属于吴茱萸组 (Sect. *Evodia* J. R. et G. Forst.)、四数花组 [Sect. *Tetradium* (Lour.) Engl.] 和喙果组 (Sect. *Evodioceras* Dode), 除东北北部及西北部少数省 (自治区) 外, 其余各地均有分布。而《Flora of China》<sup>[18]</sup> 采纳狭义观点, 对吴茱萸属植物的归属作了很大调整, 将原吴茱萸属下的四数花组升级为四数花属 (*Tetradium* Lour.), 使 *Evodia* Lam.、蜜茱萸属 (*Melicope* J. R. et G. Forst.) 和四数花属分别独立成属, 把分布于中国的部分原吴茱萸属植物合并, 分别归属到四数花属和蜜茱萸属中, 认为 *Evodia* 属植物中国没有分布。《中国植物志》和《Flora of China》对中国原吴茱萸属植物的分类处理见表 1。

由于目前大多数文献及《中国药典》中吴茱萸属植物均按《中国植物志》的分类规则命名, 因此, 本研究按《中国植物志》的拉丁名进行总结和归纳。

表 1 《中国植物志》和《Flora of China》对中国原吴茱萸属植物分类处理的比较结果

Table 1 Result of comparison on classification of original *Evodia* J. R. et G. Forst. plants in China between *Flora Reipublicae Popularis Sinicae* and *Flora of China*

序号 <sup>1)</sup> No. <sup>1)</sup>	种(变种) Species (Variety)	
	《中国植物志》 <i>Flora Reipublicae Popularis Sinicae</i>	《Flora of China》 <i>Flora of China</i>
吴茱萸组 Sect. <i>Evodia</i>		
E1	单叶吴茱萸 <i>Evodia simplicifolia</i>	单叶蜜茱萸 <i>Melicope viticina</i>
E2	毛单叶吴茱萸 <i>Evodia simplicifolia</i> var. <i>pubescens</i>	单叶蜜茱萸 <i>Melicope viticina</i>
E3*	三椏苦 <i>Evodia leptia</i>	三椏苦 <i>Melicope pteleifolia</i>
E4	毛三椏苦 <i>Evodia leptia</i> var. <i>cambodiana</i>	三椏苦 <i>Melicope pteleifolia</i>
E5*	三刈叶吴茱萸 <i>Evodia lunur-ankenda</i>	三刈叶蜜茱萸 <i>Melicope lunu-ankenda</i>
E6	三叶吴茱萸 <i>Evodia triphylla</i>	三叶蜜茱萸 <i>Melicope triphylla</i>

续表1 Table 1 (Continued)

序号 <sup>1)</sup> No. <sup>1)</sup>	种(变种) Species (Variety)	
	《中国植物志》 <i>Flora Reipublicae Popularis Sinicae</i>	《Flora of China》 <i>Flora of China</i>
四数花组 Sect. <i>Tetradium</i>		
E7*	牛斜吴萸 <i>Evodia trichotoma</i>	牛斜吴萸 <i>Tetradium trichotomum</i>
E8	毛牛斜吴萸 <i>Evodia trichotoma</i> var. <i>pubescens</i>	牛斜吴萸 <i>Tetradium trichotomum</i>
E9*	蜜棘吴萸 <i>Evodia lenticellata</i>	牛斜吴萸 <i>Tetradium trichotomum</i>
E10*	吴茱萸 <i>Evodia rutaecarpa</i>	吴茱萸 <i>Tetradium ruticarpum</i>
E11*	波氏吴萸 <i>Evodia rutaecarpa</i> var. <i>bodinieri</i>	吴茱萸 <i>Tetradium ruticarpum</i>
E12*	石虎 <i>Evodia rutaecarpa</i> var. <i>officinalis</i>	吴茱萸 <i>Tetradium ruticarpum</i>
E13	硬毛吴萸 <i>Evodia hirsutifolia</i>	吴茱萸 <i>Tetradium ruticarpum</i>
E14	密果吴萸 <i>Evodia compacta</i>	吴茱萸 <i>Tetradium ruticarpum</i>
E15*	华南吴萸 <i>Evodia austrosinensis</i>	华南吴萸 <i>Tetradium austrosinense</i>
E16*	楝叶吴萸 <i>Evodia glabrifolia</i>	楝叶吴萸 <i>Tetradium glabrifolium</i>
E17*	云南吴萸 <i>Evodia ailanthifolia</i>	楝叶吴萸 <i>Tetradium glabrifolium</i>
E18*	臭辣吴萸 <i>Evodia fargesii</i>	楝叶吴萸 <i>Tetradium glabrifolium</i>
喙果组 Sect. <i>Evodioceras</i>		
E19	无腺吴萸 <i>Evodia fraxinifolia</i>	无腺吴萸 <i>Tetradium fraxinifolium</i>
E20*	棱子吴萸 <i>Evodia subtrigonosperma</i>	牛斜吴萸 <i>Tetradium trichotomum</i>
E21*	石山吴萸 <i>Evodia calcicola</i>	石山吴萸 <i>Tetradium calcicola</i>
E22	四川吴萸 <i>Evodia sutchuenensis</i>	臭檀吴萸 <i>Tetradium daniellii</i>
E23*	臭檀吴萸 <i>Evodia daniellii</i>	臭檀吴萸 <i>Tetradium daniellii</i>
E24*	丽江吴萸 <i>Evodia delavayi</i>	臭檀吴萸 <i>Tetradium daniellii</i>
E25	密序吴萸 <i>Evodia henryi</i>	臭檀吴萸 <i>Tetradium daniellii</i>

<sup>1)</sup> \* : 表示已有相关研究报道的吴茱萸属植物 Indicating *Evodia* J. R. et G. Forst. plants which have related studies.

## 1.2 吴茱萸属植物中喹唑啉生物碱分析

根据喹唑啉生物碱化学结构式中 A、B、C、D 和 E 环中 B、C 和 D 环的裂环情况,将吴茱萸属植物中喹唑啉生物碱的骨架分为以下 5 种类型(图 1):以吴茱萸碱为代表的化学结构式中具有完整的 A、B、C、D

和 E 5 环母核的 I 型喹唑啉生物碱最多,其次为 C 环开裂的 II 型喹唑啉生物碱,D 环开裂的为 III 型喹唑啉生物碱,C 和 D 环均开裂的为 IV 型喹唑啉生物碱,B 和 C 环均开裂的为 V 型喹唑啉生物碱。

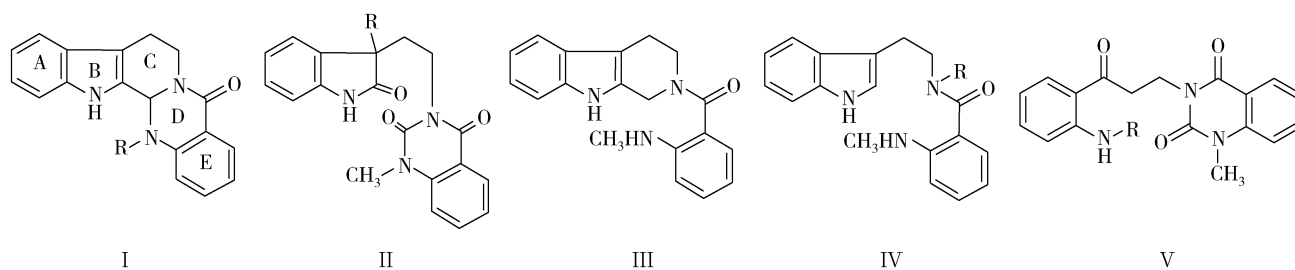


图 1 吴茱萸属植物中喹唑啉生物碱的骨架类型  
Fig. 1 Skeleton types of quinazoline alkaloids in *Evodia* J. R. et G. Forst. plants

根据已有的吴茱萸属植物化学成分研究结果,对吴茱萸属植物中喹唑啉生物碱的分布情况进行了归纳,结果(表 2)显示:已从吴茱萸属植物中分离得到 51 个喹唑啉生物碱,其中作者所在课题组分离得到 47 个<sup>[19-51]</sup>,包括 8 个新化合物<sup>[25-29]</sup>。骨架类型属于 I、II、III、IV 和 V 型的喹唑啉生物碱分别有 31、13、

3、3 和 3 个,且主要集中在吴茱萸,其后依次为石虎、丽江吴萸(*E. delavayi* Dode)、波氏吴萸、牛斜吴萸 [*E. trichotoma* (Lour.) Pierre]、云南吴萸 (*E. ailanthifolia* Pierre) 和 楝叶吴萸 [*E. glabrifolia* (Champ. ex Benth.) Huang],而吴茱萸属其他植物的化学成分研究报道较少。

表 2 吴茱萸属植物中喹唑啉生物碱的分布情况

Table 2 Distribution status of quinazoline alkaloids in *Evodia J. R. et G. Forst. plants*

序号 No.	喹唑啉生物碱 Quinazoline alkaloids	分子式 Molecular formula	相对分子质量 Relative molecular mass	骨架类型 Skeleton type	来源 <sup>1)</sup> Source <sup>1)</sup>	参考文献 Reference
1	吴茱萸碱 evodiamine	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O	303	I	E7, E10, E11, E12, E17, E24	[25, 29, 52-55]
2	羟基吴茱萸碱 hydroxyevodiamine	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	319	I	E10, E12	[56]
3	13β-丙酮基羟基吴茱萸碱 13β-acetongl-hydroxy-evodiamine	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	359	I	E10	[57]
4	羧基吴茱萸碱 carboxyevodiamine	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	347	I	E10	[58]
5	去甲基吴茱萸碱 demethy evodiamine	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O	289	I	E12	[59]
6	14-甲酰基二氢吴茱萸次碱 14-formyldihydrorutaecarpine	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	317	I	E10, E11, E12	[52-53]
7	13β-羟甲基吴茱萸碱 13β-hydroxymethylevodiamine	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	333	I	E10	[60]
8	吴茱萸次碱 rutaecarpine	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	287	I	E10, E11, E12, E17, E24	[29, 52-55]
9	荷蒂芸香碱 hortiacine	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	317	I	E10	[19]
10	1-羟基吴茱萸次碱 1-hydroxyrutaecarpine	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	303	I	E10	[61]
11	7β-羟基吴茱萸次碱 7β-hydroxyrutaecarpine	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	303	I	E10, E11, E12, E16, E24	[52-53, 55, 62-63]
12	10-羟基吴茱萸次碱 10-hydroxyrutaecarpine	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	303	I	E10	[64]
13	7,8-二羟基吴茱萸次碱 7,8-dihydroxyrutaecarpine	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	319	I	E10	[61]
14	(7R,8S)-7-羟基-8-甲氧基-吴茱萸次碱 (7R,8S)-7-hydroxy-8-methoxy-rutaecarpine	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	333	I	E10	[61]
15	(7R,8S)-7-羟基-8-乙氧基-吴茱萸次碱 (7R,8S)-7-hydroxy-8-ethoxy-rutaecarpine	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	347	I	E10	[61]
16	13-N-甲基吴茱萸次碱 N <sup>13</sup> -methyl rutaecarpine	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O	301	I	E7	[65]
17	吴茱萸次碱-1-O-β-D-葡萄糖苷 1-O-β-D-glucopyranosylrutaecarpine	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	465	I	E10	[66]
18	吴茱萸次碱-2-O-β-D-葡萄糖苷 rutaecarpine-2-O-β-D-glucopyranoside	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	465	I	E10	[66]
19	吴茱萸次碱-10-O-β-D-葡萄糖苷 rutaecarpine-10-O-β-D-glucopyranoside	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	465	I	E10	[67]
20	吴茱萸次碱-10-O-β-D-芸香糖苷 rutaecarpine-10-O-β-D-rutinoside	C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O <sub>11</sub>	611	I	E10	[67]
21	13-甲基-13H-吡啶并[2',3':3,4]吡啶并[2,1b]喹唑啉-5-酮 13-methyl-13H-indolo[2',3':3,4]pyrido[2,1b]quinazolin-5-one	C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	299	I	E11	[68]
22	伪吴茱萸次碱 pseudorutaecarpine	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	287	I	E10	[19]
23	去氢吴茱萸碱 dehydroevodiamine	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O	301	I	E10, E11, E12	[28, 52-53]
24	去氢吴茱萸碱盐酸盐 dehydroevodiamine chloride	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> OCl	337	I	E10	[20]
25	吴茱萸宁碱 evodianine	C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	299	I	E10	[25]
26	wuzhuyurutine A	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	289	I	E10	[65]
27	吴茱萸庚碱 evodiagenine	C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	299	I	E10	[26]
28	吴茱萸新碱 evodioxinine	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	335	I	E10, E24	[27]
29	(+) evodiakine	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	335	I	E10	[69]
30	(-) evodiakine	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	335	I	E10	[69]
31	双吴茱萸碱 dievodiamine	C <sub>38</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	602	I, II	E10	[26]
32	吴茱萸酰胺 I wuchuyuamide I	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	351	II	E7, E10, E11, E24	[19, 29, 52, 55]
33	吴茱萸酰胺 II wuchuyuamide II	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	335	II	E10	[70]
34	evollionine B	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	381	II	E10	[71]
35	吴茱萸酰胺乙 goshuyuamide-II	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	319	II	E10, E24	[55, 72]
36	羟甲基吴茱萸酰胺乙 13-hydroxymethyl goshuyuamide-II	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	349	II	E10	[73]
37	wuzhuyurutine C	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	319	II	E10	[60]
38	wuzhuyurutine D	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	305	II	E10	[60]
39	(S)-7-hydroxysecevodiamine	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	321	II	E10, E24	[55, 66]
40	wuzhuyurutine B	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	307	II	E10	[60]
41	evodiamide A	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	381	II	E10	[28]

续表2 Table 2 (Continued)

序号 No.	喹啉生物碱 Quinazoline alkaloids	分子式 Molecular formula	相对分子质量 Relative molecular mass	骨架类型 Skeleton type	来源 <sup>1)</sup> Source <sup>1)</sup>	参考文献 Reference
42	evodiamide B	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	332	II	E10	[28]
43	evodiamide C	C <sub>37</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub>	656	II, IV	E10	[28]
44	吴茱萸酰胺甲 goshuyamide- I	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O	305	III	E10, E12, E24	[53, 55, 72]
45	雷特西宁 rhetsinine	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	319	III	E10	[40]
46	evollionine A	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	317	III	E10	[71]
47	吴茱萸酰胺 evodiamide	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O	307	IV	E10, E12	[53, 57]
48	去甲吴茱萸酰胺 dimethyl evodiamide	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O	293	IV	E10	[72]
49	吴茱萸酰胺 III wuchuyamide III	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	323	V	E7, E12	[28, 36]
50	吴茱萸酰胺 IV wuchuyamide IV	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	351	V	E10	[36]
51	吴茱萸酰胺 V wuchuyamide V	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	381	V	E7	[29]

<sup>1)</sup>E7: 牛斜吴茱萸 *E. trichotoma* (Lour.) Pierre; E10: 吴茱萸 *E. rutaecarpa* (Juss.) Benth.; E11: 波氏吴茱萸 *E. rutaecarpa* var. *bodineri* (Dode) Huang; E12: 石虎 *E. rutaecarpa* var. *officinalis* (Dode) Huang; E16: 楝叶吴茱萸 *E. glabrifolia* (Champ. ex Benth.) Huang; E17: 云南吴茱萸 *E. ailanthifolia* Pierre; E24: 丽江吴茱萸 *E. delavayi* Dode.

## 2 生物活性

### 2.1 对消化系统的作用

吴茱萸和干姜配伍的水煎剂可治疗食己吞酸和胃气虚冷<sup>[74]</sup>。临床研究表明:吴茱萸加粗盐加热贴敷神阙穴位可有效改善胃肠功能障碍<sup>[75]</sup>。另外,吴茱萸水提物具有抗转运和抗腹泻活性<sup>[76]</sup>。戴媛媛等<sup>[77]</sup>认为,50、100和200 mg·kg<sup>-1</sup>吴茱萸三氯甲烷提取物可以延缓实验动物小鼠胃排空,缓解离体肠管平滑肌痉挛,抑制胃肠运动。

李晓红等<sup>[78]</sup>以0.3 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>吴茱萸浸膏对Wistar 雄性大鼠灌胃治疗,可减轻大鼠胃黏膜血管内膜增生性炎症,改善静脉性充血水肿及黏膜肌层增厚病变。王海燕等<sup>[79]</sup>对三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的实验性结肠炎大鼠以40 mg·kg<sup>-1</sup>吴茱萸碱(EVO)灌胃给药,发现可有效修复大鼠结肠黏膜,抑制黏膜组织过度增生。Shen 等<sup>[80]</sup>发现 EVO 可平衡大肠杆菌和乳酸杆菌的水平,其作用机制可能是通过抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和白细胞介素6(IL-6)的产生,调节核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号和 Nod 样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体。

### 2.2 对神经系统的作用

吴茱萸汤可治疗胸满脘痛和巅顶头痛<sup>[81]</sup>,吴茱萸有安神定志的作用。临床研究已证实,用醋调吴茱萸粉末贴敷涌泉穴,可平衡脏腑阴阳气血,促进睡眠,有效治疗失眠<sup>[82]</sup>。陈洋等<sup>[83]</sup>通过小鼠腹腔注射乙酸致扭体反应和热板法研究吴茱萸不同溶剂提取物

的镇痛效应,发现石油醚提取物和正丁醇提取物是吴茱萸镇痛的主要有效部位,且吴茱萸汤中包含至少7种辣椒素受体1(TRPV1)/瞬间受体电位离子通道(TRPA1)激动剂,表明吴茱萸汤可能通过该机制实现温中、散寒和止痛的作用。

韩兆丰等<sup>[84]</sup>以50~200 mg·kg<sup>-1</sup>吴茱萸碱(EVO)灌胃给药,发现EVO可明显降低人 $\beta$ 淀粉样蛋白1-40(A $\beta$ 1-40)诱导的阿尔茨海默病(AD)模型小鼠海马神经细胞凋亡率。Ko 等<sup>[85]</sup>发现EVO能显著抑制咖啡因诱导的兴奋,受试大鼠在自发活动实验中的过度运动减少,其机制与逆转GABA( $\gamma$ -氨基丁酸)A受体亚单位表达减少有关,为吴茱萸治疗失眠提供了实验依据。

He 等<sup>[86]</sup>认为吴茱萸次碱可作为乙酰胆碱酯酶抑制剂减少蛋白样淀粉聚集,具有治疗阿尔茨海默病的临床应用潜能。

### 2.3 对心血管系统的作用

近年来的研究发现中药吴茱萸有强心、抑制心肌细胞肥大和预防心肌缺血再灌注损伤等作用<sup>[86]</sup>。复方吴茱萸粉末醋调敷涌泉穴常用于降压和改善高血压<sup>[87]</sup>。林淑娴等<sup>[88]</sup>将100 mg·L<sup>-1</sup>吴茱萸总碱作用于心肌细胞24 h后,发现小鼠血管紧张素II(Ang II)诱导的心肌细胞肥大受到抑制,其作用机制与增加心肌细胞NO生成、促进丝裂素活化蛋白激酶磷酸酶-1(MKP-1)表达从而增加丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)去磷酸化有关。

周昕等<sup>[89]</sup>将吴茱萸碱(EVO)与小檗碱以质量比1:1配伍,分别使用89.2和178.4 mg·kg<sup>-1</sup>的剂量灌

胃,发现该组方的2个剂量组均能显著降低高胆固醇血症大鼠血清总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)以及肝脏TC水平。Ge等<sup>[90]</sup>的体外研究表明:EVO呈剂量依赖性抑制人血小板衍生生长因子BB(PDGF-BB)诱导的血管平滑肌细胞(VSMC)增殖,但不诱导细胞死亡,有治疗血管闭塞性疾病的潜在价值,其作用机制与EVO能减弱p38 MAPK和细胞外信号调节激酶1/2的磷酸化有关。Wang等<sup>[91]</sup>发现EVO可与三磷酸腺苷结合盒转运体A1抗体(ABCA1)直接结合,促进胆固醇逆向转运,为吴茱萸治疗动脉粥样硬化提供依据。

黄波等<sup>[92]</sup>以 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 吴茱萸次碱(RUT)灌胃给药,发现RUT可增加大鼠心肌钠钾ATP酶和钙ATP酶活性,抑制CaN活性,最终调节细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度,对大鼠压力负荷型心肌肥厚有改善作用。杨晶等<sup>[93]</sup>发现,通过静脉注射100和 $300\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ RUT可明显降低用质量分数10%水合氯醛(通过腹腔注射,剂量为 $300\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )引起的大鼠心肌梗死面积和血清肌酸激酶活性,抑制TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路,保护心肌I/R损伤,促进降钙素基因相关肽(CGRP)释放。

#### 2.4 抗菌抗炎作用

吴茱萸与黄连配伍制成的左金丸具有清肝泻火之功效<sup>[94]</sup>。近代研究表明黄连吴茱萸配伍在体内和体外均能有效抑制幽门螺杆菌生长<sup>[95]</sup>。吴茱萸外敷可以抑制严重脓毒症的炎症,缓解患者病情<sup>[96]</sup>。谢梅林等<sup>[97]</sup>发现吴茱萸提取物中的吲哚总生物碱对热板致痛和二甲苯致炎小鼠具有明显的镇痛和抗炎作用。

Chen等<sup>[98]</sup>研究表明:吴茱萸碱(EVO)可减轻肺组织学改变和炎症因子水平,明显改善酵母多糖所致的肺泡壁毛细血管扩张充血及炎性细胞浸润,降低肺湿干质量比,10和 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ EVO治疗有助于细菌清除,并在治疗第15天,肺部细菌数量显著降低,其机制与核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)有关。Fan等<sup>[99]</sup>研究结果显示:EVO能够改善肺和肠组织的异常状态,抗炎紊乱,其机制与EVO对抑制性卡巴蛋白(I $\kappa$ B $\alpha$ )磷酸化有抑制作用有关。

Heo等<sup>[100]</sup>研究发现,吴茱萸次碱可通过抑制还原型辅酶II(NADPH)的激活减缓因ROS过度生成而引起的炎症反应,进而抑制p38 MAPK和胞外信号

调控激酶(EPK)等炎症。

#### 2.5 抗肿瘤作用

已有研究证明:吴茱萸碱(EVO)是多靶点的抗肿瘤药物,对乳腺癌<sup>[101-103]</sup>、肝癌<sup>[104-107]</sup>、肺癌<sup>[108-109]</sup>、结肠癌<sup>[110-113]</sup>、人黑色素瘤<sup>[114-116]</sup>、宫颈癌<sup>[117]</sup>、甲状腺癌<sup>[118-119]</sup>、胰腺癌<sup>[120]</sup>、膀胱癌<sup>[121]</sup>、前列腺癌<sup>[122-123]</sup>、白血病<sup>[124]</sup>、胃癌<sup>[125]</sup>、胶质母细胞瘤<sup>[126]</sup>、尿路上皮细胞癌<sup>[127]</sup>、卵巢上皮癌<sup>[128]</sup>、胆管癌<sup>[129]</sup>、骨肉瘤<sup>[130]</sup>和口腔癌<sup>[131]</sup>等均具有治疗意义。

Liao等<sup>[101]</sup>以 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ EVO的剂量腹腔给药于BALB/C裸小鼠的NCI/ADR-RES异种移植瘤模型,发现EVO可浓度依赖性地抑制NCI/ADR-RES细胞的增殖, $GI_{50}$ 值为 $0.59\pm 0.11\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。Du等<sup>[102]</sup>将MDA-MB-231接种到6周龄雌性小鼠BALB/C无胸腺的乳腺脂肪垫中,腹腔注射 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ EVO能明显抑制体内乳腺癌细胞生长和肺转移,体外机制研究证明EVO可诱导 $G_0/G_1$ 期阻滞和细胞凋亡,与B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、细胞周期蛋白D1(cyclin D1)和周期蛋白依赖性激酶6(CDK6)表达下降以及促凋亡蛋白Bax和激酶抑制因子p27Kip1表达升高有关。Yang等<sup>[106]</sup>将培养的HepG2肝癌细胞注射到5周龄雌性BALB/C无胸腺裸鼠的右侧皮下,对模型动物以 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ EVO的剂量灌胃治疗13d后发现EVO显著抑制肿瘤生长,还可抑制信号传导及转录激活因子(STAT3)DNA结合活性,下调原发性肝癌(HCC)中Bcl-2、cyclin D1、抗凋亡蛋白(Mcl-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、生存素(survivin)、X连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和低氧诱导因子 $\alpha$ (HIF1- $\alpha$ )的表达,说明EVO是肝癌的潜在治疗药物。Zhang等<sup>[110]</sup>在雌性无胸腺小鼠皮下注射LLC细胞建立实验动物肺癌模型,并以 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ EVO的剂量进行瘤内注射治疗,发现单独使用EVO的肿瘤体积小于注射二甲基亚砜(DMSO)作为的对照,使用EVO和选择性胞内磷脂酰肌醇激酶(PI3K)抑制剂(3-MA)的组合治疗的肿瘤体积减小最大,为联合用药治疗肺癌提供了新思路。Huang等<sup>[111]</sup>用HCT-116细胞接种到4周龄的BALB/C裸小鼠右下腹部,发现EVO可通过下调组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDAC3)影响核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)及抑癌基因p53编码蛋白的表达,抑制人结肠细胞系HCT-116的体内增殖。Hu等<sup>[132]</sup>以 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ EVO的剂量灌胃给药,在对雄

性 BALB/C 小鼠 BGC-823 胃癌细胞来源的异种移植模型的治疗中, EVO 和放疗联合组的抑瘤率和细胞凋亡水平明显高于其他组。

此外, 吴茱萸次碱可较强抑制 S<sub>180</sub> 肉瘤细胞、H22 肝癌细胞和人源 HepG2 肝癌细胞的体外增殖, IC<sub>50</sub> 值分别为 19.35、24.81 和 14.52 μg · mL<sup>-1</sup>[133]。Xu 等<sup>[38]</sup> 研究发现, 吴茱萸庚碱可能是潜在的抗肿瘤光敏剂, 其光致细胞毒性作用可能是通过抑制 PI3K/蛋白激酶 B (AKT)/雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 磷酸化和增加 p38 MAPK 磷酸化实现。Chen 等<sup>[134]</sup> 利用 EVO 衍生物设计了新型荧光探针来阐明 10-羟基吴茱萸碱的抗肿瘤作用模式, 该化合物分布在线粒体和溶酶体中, 并通过自噬和凋亡机制发挥作用。

## 2.6 其他生物活性

李晓亚等<sup>[135]</sup> 研究发现, 吴茱萸碱 (EVO) 对前列腺素 F2α (PGF2α) 收缩的离体子宫平滑肌有舒张作用, 对女性痛经有治疗作用。Zhao 等<sup>[136]</sup> 研究认为, EVO 的硝酸盐衍生物在肿瘤和正常肝细胞之间表现出良好的细胞毒选择性, 且分子作用机制揭示其通过线粒体相关的天冬氨酸蛋白水解酶 (Caspase) 依赖途径导致 Bel-7402 细胞的细胞周期阻滞于 S 期并诱导细胞凋亡。Yang 等<sup>[137]</sup> 以 25 mg · kg<sup>-1</sup> EVO 口服给药, 发现 EVO 可改善腹腔注射 CCl<sub>4</sub> 建立肝纤维化大鼠模型的肝组织病理形态学异常。Hu 等<sup>[132]</sup> 使用 MTT 和克隆形成试验在体外证明 EVO 对辐射的增敏作用, 表明 EVO 在体外能增强辐射对 BGC-823 细胞周期进程的抑制作用, 在治疗 26 d 后, 联合用药组 (EVO 和放疗联合治疗) 的肿瘤质量显著低于其他组, 化疗和 EVO 联合治疗组的肿瘤抑制率 (48.8%) 明显高于 EVO 组 (12.1%) 和放疗组 (17.1%), 因此, EVO 可以作为人胃癌治疗中与放疗联合治疗的良好候选者。

高云星等<sup>[138]</sup> 在博来霉素气管滴注诱导肺纤维化大鼠模型中, 通过皮下注射方式给药, 发现 300

mg · kg<sup>-1</sup> 吴茱萸次碱 (RUT) 能明显改善肺组织损伤, 显著降低肺组织胶原的沉积。王春华等<sup>[139]</sup> 用夹闭法制造急性肾损伤大鼠动物模型, 发现在 60 mg · kg<sup>-1</sup> RUT 剂量下具有抗缺血再灌注损伤作用, RUT 能够抗脂质过氧化、清除自由基、抗细胞凋亡或阻断应激活化蛋白激酶 (JNK)/p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路途径的激活。

## 3 化学合成

在认识到喹唑啉生物碱的高生物活性<sup>[140]</sup> 后, 该类化合物的合成日益受到国内外研究人员的关注, 尤其是吴茱萸碱<sup>[141-143]</sup> 和吴茱萸次碱<sup>[144-150]</sup>。

### 3.1 吴茱萸碱及其衍生物的合成

Asahina 等<sup>[151]</sup> 首次完成了吴茱萸碱 (EVO) 的全合成 (图 2), 使用 N-甲基靛红酸酐和苯胺为原料, 首先得到中间体吡啶苯甲酰胺, 进一步与色胺反应形成酰胺类化合物。通过与 HC (OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> 反应得到 EVO。此外, EVO 也可以方便、高效且经济的半合成方式获得, 具体方法为以吴茱萸次碱为原料, 首先与 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 反应, 再经过 NaBH<sub>4</sub> 还原得到目标产物<sup>[152]</sup>。Unsworth 等<sup>[153]</sup> 用不同的官能化苯甲酸直接酰化亚胺制备一系列杂环化合物, 这种方法可快速形成新的 N-酰基亚胺离子, 以 95% 的产率获得 EVO。

Danieli 等<sup>[154]</sup> 通过构建 (7S, 13bS)-羧基吴茱萸碱和 (S)-色氨酸之间的关系完成了 (+)-EVO (S-构型) 的合成。Nakayama 等<sup>[155]</sup> 通过使用 Noyori 的钌 (II) 催化的不对称转移氢化反应, 发现了 1 种 EVO 不对称全合成的简单方法。2013 年, Christodoulou 等<sup>[156]</sup> 报道了一系列 EVO 衍生物的合成 (图 3)。以 L-色氨酸为原料, 经过 2 步反应, 在甲酸和乙酸酐共同存在下转化为甲酰衍生物, 用 HCl 的二氧六环溶液处理得到化合物, 在吡啶存在下环化, 以 LiOH 水解

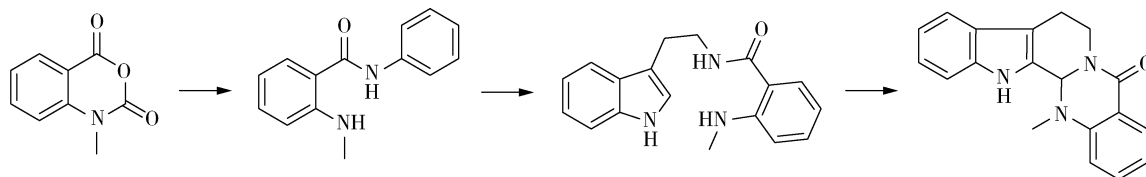


图 2 吴茱萸碱的合成过程

Fig. 2 Synthesis process of evodiamine

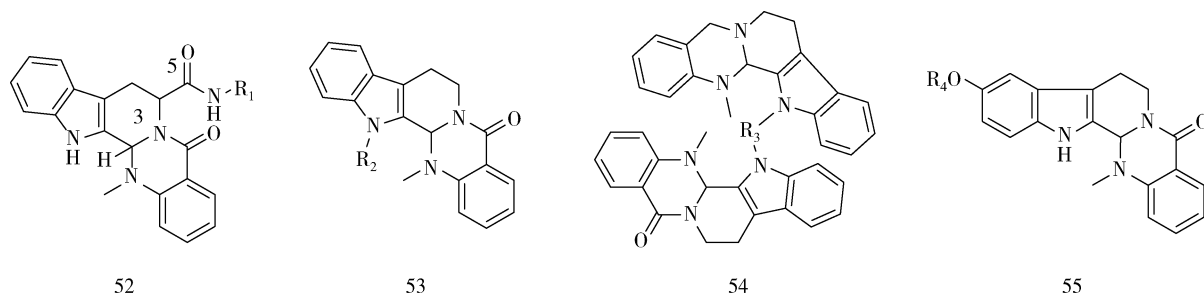


图3 吴茱萸碱衍生物结构  
Fig. 3 Structure of evodiamine derivatives

得到酸,进一步与各种胺反应得到所需的 EVO 衍生物(如化合物 52)。同理,以 *D*-色氨酸为原料,可以获得这类化合物的对映体化合物。此外,还能采用拆分外消旋混合物 EVO 的方法,用(1*S*)-10-樟脑磺酰氯处理外消旋 EVO 并进行柱层析分离,得到 2 个非对映体衍生物,然后对其水解得到纯的对映体(*S*)-EVO 和(*R*)-EVO。研究发现,不同构型的 EVO 活性有所不同。抗肿瘤活性实验表明:化合物氮取代基为哌啶基时对 H460 细胞株具有显著的细胞毒活性。

2010 年,Dong 等<sup>[157]</sup>基于 EVO 结构的虚拟筛选,将烷基、苯甲酰基、苄基和酯基等多种基团引入 EVO 吲哚环的 13-N 位置,设计并合成了 23 种 EVO 衍生物(如化合物 53),并对合成的 EVO 衍生物进行了抗肿瘤活性测试,其中 14 种化合物可作为人类拓扑异构酶 I (Topo I) 抑制剂,体外抗肿瘤活性较好,且对氯苯甲酰基衍生物的抗肿瘤活性最好, $IC_{50}$  值为  $0.049 \sim 2.600 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

为改善 EVO 的抗肿瘤活性和溶解性,2013 年,Song 等<sup>[158]</sup>设计并合成了一系列 13-N 取代的吴茱萸碱二聚体衍生物(如化合物 54),在干燥的 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)中,EVO 首先被 NaH 还原,加入烷基卤或对甲苯磺酸酯后,在 EVO 吲哚环的 13-N 位发生取代反应得到目标化合物,其中部分化合物具有较好的抗肿瘤活性,对诱导细胞凋亡有较显著的影响。

Dong 等<sup>[159]</sup>合成了一系列新的带有各种取代基的 EVO 衍生物(如化合物 55),发现部分 EVO 衍生物的抗肿瘤活性较未修饰前显著增加, $GI_{50}$  值低于  $3 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。在 1 或  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  的剂量下,10-羟基吴茱萸碱衍生物显示出良好的体内抗肿瘤活性和低毒性,具备开发成新型抗肿瘤药物的可能。

### 3.2 吴茱萸次碱及其衍生物的合成

吴茱萸次碱(RUT)为吴茱萸生物碱的重要活性成分。自 1927 年以来,已报道了许多合成 RUT 及其衍生物的方法,其中,主要由邻氨基苯甲酸和色胺或其衍生物通过复杂的合成过程制备<sup>[160-161]</sup>。

RUT 的合成方法主要是从 RUT A、B、C、D 和 E 五元环的不同构建角度进行分类(图 4)。在早期的合成研究中,大部分合成方法是以邻氨基苯甲酸和色胺为原料,直到费希尔-吲哚合成(Fischer-indole)方法取得了长足的进步后,RUT 的合成才取得了较大的发展,开始通过构建 B、C 和 D 环等各种不同的方法来合成 RUT<sup>[162]</sup>。

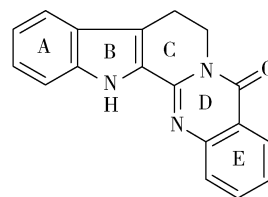


图4 吴茱萸次碱结构  
Fig. 4 Structure of rutaecarpine

1) B 和 C 环的构建:Fang 等<sup>[163]</sup>通过铱(Ir)催化构建核心喹唑啉酮结构进而构建 RUT。2-氨基苯甲酰胺与乙酰基保护的一元醇反应,构建 2-取代的喹唑啉酮结构。在室温下,甲醇-水的混合物体系中,以  $\text{K}_2\text{CO}_3$  脱去乙酰基保护基,得到羟基类喹唑啉酮,再经过分子内 Mitsunobu 反应构建 RUT 的 C 环,该化合物与原位生成的苯胺的重氮盐反应得到相应的胍,经过进一步的费希尔-吲哚合成构建 RUT 的 B 环,从而得到 RUT。

2) C 环的构建:Bergman 等<sup>[164]</sup>首先采用靛红酸



酞与三氟乙酸酐反应,生成 2-(三氟甲基)-4H-1,3-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮,再与色胺反应,通过分子内环化构建出目标产物的 C 环,在乙醇-水混合溶剂中用 KOH 脱去三氟甲基,从而获得 RUT。

3) B、C 和 D 环的构建:首先以邻氨基苯甲酰胺为前体原料,经过 4 步反应构建 RUT 的 B 环,然后构建 C 环,最后完成 D 和 E 环的构建,在整个反应中,采用改良的费希尔-吡啶合成,反应条件较温和,每一步产率均较高,可以达到 53%<sup>[165-166]</sup>。

4) C 和 D 环的构建:以 C 和 D 环的构建为主的反应大多是以色胺及其衍生物作为反应前体来合成 RUT。Horváth-dóra 等<sup>[167]</sup>以邻氨基苯甲酸和色胺的衍生物为反应原料,在三氯氧磷存在条件下以 1 种简洁高效的合成方法合成了 RUT。此外,还有采用原甲酸三乙酯和色胺反应的方法,先合成 N-甲酰基色胺二乙缩醛,再与邻氨基苯甲酸反应,合成 3,14-二氢吴茱萸次碱,通过乙酸汞氧化后得到 RUT。

近年来,对于 RUT 生物的研究也越来越受人们的关注。2010 年,姜建辉<sup>[168]</sup>发展了一类取代 RUT 衍生物的新合成方法,获得 2-甲氧基吴茱萸次碱及其衍生物 orisuaevoline A、orisuaevoline B(化合物 56)等化合物(图 5)。具体方法为以色胺为原料,首先构建 C 环,进一步环合 D 环得到产物。Bubenyak 等<sup>[169]</sup>通过用苯并噁嗪-1,1-二氧化物对五元环体系的

喹唑啉酮部分进行生物电子等排体替换,从而合成 RUT 衍生物(化合物 57)。反应过程中通过活泼的亚甲基促进苯胺的形成,并通过费希尔-吡啶合成获得目标产物。生物活性测试表明,化合物 57 对 HeLa 细胞显示出较好的细胞毒活性,能够促进细胞的凋亡诱导作用。

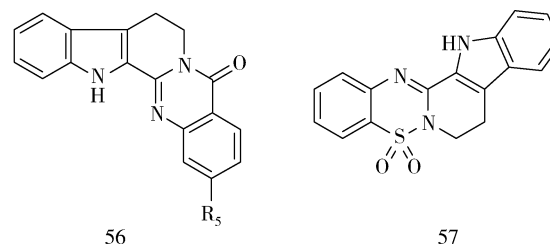


图 5 吴茱萸次碱衍生物结构  
Fig. 5 Structure of rutaecarpine derivatives

### 3.3 其他喹唑啉化合物的合成

随着人们对喹唑啉化合物的研究越来越广泛,喹唑啉化合物的各种结构功能和药用价值也被进一步发现和利用,越来越受到人们的关注与重视。众多研究者设计合成了大量结构新颖的喹唑啉生物碱,如化合物 58 至化合物 64(图 6),不仅丰富了喹唑啉化合物的种类,也为进一步合成和修饰不同种类的喹唑啉生物碱提供了有价值的参考<sup>[170-174]</sup>。

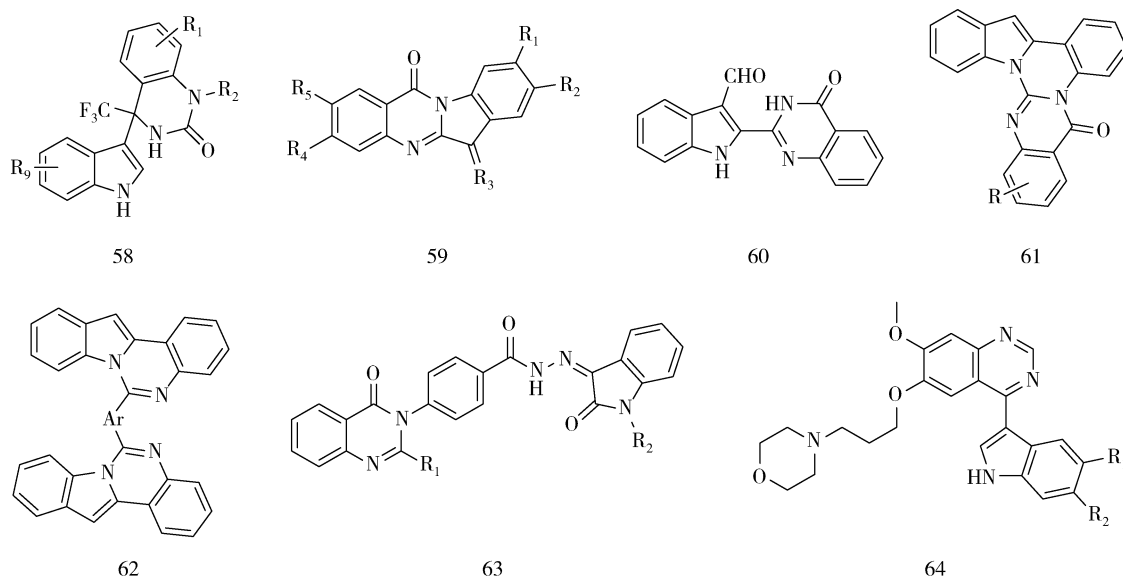


图 6 喹唑啉化合物结构  
Fig. 6 Structure of quinazoline compounds

## 4 结论和展望

植物分类归属及命名的变动,导致科研、应用及引用上的混乱,引起植物分类学界的广泛争论。目前吴茱萸属仍然存在各类群间关系、范畴不明确,尚未建立完善的属下分类系统等问题。《中国植物志》记载的吴茱萸属植物 20 种 5 变种中有 15 种已有研究报道,而《Flora of China》将原吴茱萸属植物合并后分别归属到四数花属和蜜茱萸属中,且认为 *Evodia* 属植物在中国没有分布。天然的喹唑啉生物碱主要分布于芸香科吴茱萸属植物中,是一类具有特殊生源合成途径、结构罕见和生物活性多样的特征性成分,可作为吴茱萸属植物分类的生化标记物,为该属植物的系统分类提供化学证据,值得进一步深入研究。从植物化学分类学角度来看,本研究认为《Flora of China》的划分与归并有一定的合理性。另外,喹唑啉生物碱也可以作为药材质量及其制剂安全性评价和药理学研究的标志物。

喹唑啉骨架的生物碱是一类重要的氮杂环化合物,结构独特,类型多变。吴茱萸属植物中发现的喹唑啉生物碱主要集中在吴茱萸,其次是石虎、丽江吴萸、波氏吴萸、牛斜吴萸、云南吴萸和楝叶吴萸,其余吴茱萸属植物有关喹唑啉生物碱的报道较少。已有的研究主要集中在吴茱萸,内容涉及化合物的提取分离、结构鉴定、含量测定、工艺、炮制、药理和临床等方面。从吴茱萸中分离得到的主要化学成分有喹唑啉生物碱、喹啉酮类生物碱、柠檬苦素类化合物、黄酮类化合物、苯并吡喃酮类化合物、三萜、甾体和挥发油等。目前,对吴茱萸有效成分药理活性的研究主要集中在吴茱萸碱、吴茱萸次碱和去氢吴茱萸碱上,但对吴茱萸中其他有效成分活性的研究也十分必要,如对结构新颖的喹唑啉二聚体双吴茱萸碱和吴茱萸酰胺 C,以及喹唑啉糖苷类化合物吴茱萸次碱-1-O- $\beta$ -D-葡萄糖苷和吴茱萸次碱-10-O- $\beta$ -D-芸香糖苷等化合物进行抗肿瘤、抗农业致病菌和杀虫等方面的活性筛选。另外,建议对吴茱萸中具有良好应用前景的单体活性成分的天然药物可以重点研发。

对吴茱萸碱和吴茱萸次碱及其衍生物合成方法的报道较多,这些研究丰富了构建喹唑啉生物碱骨架的方法,为该类化合物的功能,尤其是药用价值研究提供了物质基础。因此,建议对有明确抗肿瘤作用的

吴茱萸碱、吴茱萸次碱和去氢吴茱萸碱等活性成分进行结构改造,进一步研究其构效关系,增强其有效性,降低其毒副作用,以进一步开发利用吴茱萸。

### 参考文献:

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志: 第四十三卷第二分册[M]. 北京: 科学出版社, 1997: 56-58.
- [2] 袁志坚, 何文涓, 胡晶. 吴茱萸次碱药理学研究进展[J]. 中国医药导报, 2018, 15(36): 40-43.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015年版(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 171-172.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2010年版(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 160.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2005年版(一部)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 100.
- [6] 褚璨灿, 师为人, 陈云志, 等. 左金丸临床应用与实验研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(5): 626-629.
- [7] 秦德平. 《金匱要略》温经汤的临床应用[J]. 江西中医药, 1980, 30(4): 66-67.
- [8] 陈国权. 四神丸与《金匱》脏腑相关理论[N]. 中国中医药报, 2017-08-07(004).
- [9] 熊伟, 李磊, 何春荣, 等. 小儿健脾散联合舒腹贴膏治疗食欲不振的临床研究[J]. 临床医药文献杂志, 2015, 2(8): 1524.
- [10] WANG S, YAMAMOTO S, KOGURE Y, et al. Partial activation and inhibition of TRPV1 channels by evodiamine and rutaecarpine, two major components of the fruits of *Evodia rutaecarpa* [J]. Journal of Natural Products, 2016, 79(5): 1225-1230.
- [11] MA J, CHEN L, FAN J, et al. Dual-targeting rutaecarpine-NO donor hybrids as novel anti-hypertensive agents by promoting release of CGRP [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2019, 168: 146-153.
- [12] BABURIN I, VARKEVISSER R, SCHRAMM A, et al. Dehydroevodiamine and hortiamine, alkaloids from the traditional Chinese herbal drug *Evodia rutaecarpa*, are  $\text{I}_{\text{K}_1}$  blockers with proarrhythmic effects *in vitro* and *in vivo* [J]. Pharmacological Research, 2018, 131: 150-163.
- [13] ZHANG Y T, LI Z, ZHANG K, et al. Co-delivery of evodiamine and rutaecarpine in a microemulsion-based hyaluronic acid hydrogel for enhanced analgesic effects on mouse pain models [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2017, 528 (1/2): 100-106.
- [14] 朝比奈泰彦, 柏木幸一. 漢藥吳茱萸之成分[J]. 藥學雜誌, 1915, 405: 1273-1293.
- [15] 朝比奈泰彦, 前田仙太郎. 吳茱萸のアルカロイド、エボジアミン及ルテカピンに就て[J]. 藥學雜誌, 1916, 416: 871.
- [16] 朝比奈泰彦, 藤田穆. 吳茱萸のアルカロイド、ルテカルピンの構造に就て[J]. 藥學雜誌, 1921, 476: 863-869.
- [17] 朝比奈泰彦, 柏木幸一. エボジアミン及ルテカルピンの構

- 造に就て[J]. 薬學雜誌, 1924, 503: 1-7.
- [18] WU Z Y, RAVEN P H. Flora of China: Vol. 11[M]. 北京: 科学出版社, 2008: 66-70.
- [19] 王奇志. (生、甘制)吴茱萸、岩黄连的化学成分及药理活性的研究[D]. 南京: 中国药科大学中药学院, 2006: 38-62.
- [20] 苏秀丽. 两种吴茱萸属植物的化学成分研究[D]. 南京: 江苏省中国科学院植物研究所, 2017: 1-3.
- [21] 马晨. 小花吴茱萸的化学成分研究[D]. 南京: 江苏省中国科学院植物研究所, 2017: 1-3.
- [22] 芮伟. 皖产大花吴茱萸的化学成分研究[D]. 南京: 南京林业大学化学工程学院, 2017: 14-34.
- [23] 李懿恒. 大花吴茱萸的化学成分研究[D]. 南京: 江苏省中国科学院植物研究所, 2018: 1-3.
- [24] 刘潇. 牛斜吴萸化学成分分析以及生物活性分析[D]. 南京: 江苏省中国科学院植物研究所, 2019: 41-44.
- [25] WANG Q Z, LIANG J Y. Studies on the chemical constituents of *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. [J]. 药学学报, 2004, 39(8): 605-608.
- [26] WANG Q Z, LIANG J Y, FENG X. Evodiagenine and dievodiamine, two new indole alkaloids from *Evodia rutaecarpa* [J]. Chinese Chemical Letters, 2010, 21(5): 596-599.
- [27] 王奇志, 梁敬钰, 陈军. 吴茱萸化学成分研究 II [J]. 中国药科大学学报, 2005, 36(6): 520-522.
- [28] SU X L, XU S, SHAN Y, et al. Three new quinazolines from *Evodia rutaecarpa* and their biological activity [J]. Fitoterapia, 2018, 127: 186-192.
- [29] LIU X, SU X L, XU S, et al. Wuchuyamide V, a new amide alkaloid from the fruits of *Tetradium trichotomum* [J]. Journal of Asian Natural Products Research, 2019: 1-7.
- [30] LI Y H, LIU X, YIN M, et al. Two new quinolone alkaloid from the nearly ripe fruits of *Tetradium ruticarpum* [J]. Natural Product Research, 2019: 1566819.
- [31] MA C, LIU X, SHAN Y, et al. A new quinolone alkaloid from the fruits of *Tetradium ruticarpum* [J]. Natural Product Research, 2019: 1624954.
- [32] MA C, SU X L, SHAN Y, et al. A new quinolone alkaloid with cytotoxic activity from the fruits of *Euodia rutaecarpa* [J]. Natural Product Communications, 2018, 13(3): 339-341.
- [33] 苏秀丽, 印敏, 徐曙, 等. UPLC-Q-TOF-MS 法分析吴茱萸化学成分[J]. 中成药, 2017, 39(6): 1223-1227.
- [34] 马晨, 徐曙, 单宇, 等. 湘产小花吴茱萸化学成分及抗植物病原真菌活性筛选[J]. 中草药, 2017, 48(10): 2018-2023.
- [35] 王雪莉, 刘飞, 王奇志, 等. 3,3'-(苯亚甲基)双咪唑的合成及其抗真菌活性[J]. 林业工程学报, 2017, 2(5): 70-75.
- [36] 芮伟, 冯煦, 刘飞, 等. 大花吴茱萸果实化学成分及其生物活性[J]. 中成药, 2018, 40(1): 121-125.
- [37] 李懿恒, 黄佳楠, 刘潇, 等. 吴茱萸和臭辣吴萸果实化学成分及不同采收时间主要成分含量的变化[J]. 植物资源与环境学报, 2018, 27(1): 112-114.
- [38] XU C, WANG Q, FENG X, et al. Effect of evodiagenine mediates photocytotoxicity on human breast cancer cells MDA-MB-231 through inhibition of PI3K/AKT/mTOR and activation of p38 pathways [J]. Fitoterapia, 2014, 99: 292-299.
- [39] 王奇志, 梁敬钰, 冯煦. 咪唑啉类生物碱瑞特西宁的抗肿瘤活性研究[J]. 中草药, 2009, 40(增刊): 240-241.
- [40] 王奇志, 梁敬钰, 冯煦. 瑞特西宁的单晶 X-衍射及其<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR 数据的全归属[J]. 中国药科大学学报, 2009, 40(6): 503-505.
- [41] 王奇志, 梁敬钰. 吴茱萸属植物化学成分和生理活性的研究近况[J]. 中草药, 2004, 35(8): 附7-附10.
- [42] 王奇志, 王鸣, 孙浩, 等. 甘制吴茱萸和生吴茱萸的化学成分研究[C]//中国自然资源学会天然药物资源专业委员会. 全国第九届天然药物资源学术研讨会论文集. 广州: 中国自然资源学会天然药物资源专业委员会, 2010: 635-637.
- [43] WANG Q, SHAN Y, CHEN Y, et al. Studies on the chemical constituents of *Evodia rutaecarpa* and *Evodia rutaecarpa* passed with *Liquorice* and biological activities [J]. Planta Medica, 2012, 78(11): 1202-1203.
- [44] 刘飞, 单宇, 王奇志, 等. 吴茱萸次碱的结构优化与体外抗肿瘤活性研究[C]//中国化学会. 中国化学会第十一届全国天然有机化学学术会议论文集(第四册). 上海: 中国化学会, 2016: 377.
- [45] 王奇志, 徐曙, 刘飞, 等. 去氢吴茱萸碱的制备方法及其抗农业病原菌的用途: 201710111803.8[P]. [2017-06-27].
- [46] 徐曙, 王奇志, 冯煦, 等. 一种吴茱萸作为农用杀菌剂的制备方法及其用途: 201610132440.1[P]. [2016-06-15].
- [47] 徐曙, 王奇志, 曹妍, 等. 瑞特西宁的制备方法及其抗农业病原菌的用途: 201810448740.X[P]. [2019-01-18].
- [48] 王奇志, 冯煦, 王鸣, 等. 一种新的咪唑啉类生物碱的制备方法和活性: ZL 201310132881.8[P]. [2016-05-25].
- [49] 王奇志, 冯煦, 王鸣, 等. 一种咪唑三氮唑类生物碱及其制备方法和抗真菌用途: ZL 201110004922.6[P]. [2015-04-01].
- [50] 王奇志, 冯煦, 王鸣, 等. 双咪唑啉类生物碱在制备抗肿瘤、抗真菌药物中的应用: ZL 201110284765.9[P]. [2016-05-25].
- [51] 刘飞, 冯煦, 徐曙, 等. 一类双咪唑甲烷化合物在农药中的应用: ZL 201510987768.7[P]. [2018-01-26].
- [52] 杨秀伟, 张虎, 胡俊. 疏毛吴茱萸化学成分的研究[J]. 热带亚热带植物学报, 2008, 16(3): 244-248.
- [53] 饶高雄, 胡之璧, 宋纯清. 小粒吴茱萸的化学成分研究[J]. 天然产物研究与开发, 2004, 16(1): 28-30.
- [54] 赵超, 朱海燕, 郝小江, 等. 云南吴萸化学成分研究[J]. 天然产物研究与开发, 2006, 18(3): 418-419.
- [55] 夏梦雯. 丽江吴萸和石山巴豆的化学成分和细胞毒活性研究[D]. 昆明: 云南师范大学化学化工学院, 2016: 1-4.
- [56] 赵正煜, 李妮. 石虎化学成分分离及结构表征[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(11): 190-191.

- [57] 左国营,何红平,王斌贵,等. 吴茱萸果实的一种新喹啉生物碱——丙酮基吴茱萸碱[J]. 云南植物研究, 2003, 25(1): 103-106.
- [58] CHUANG W C, CHU C Y, SHEU S J. Determination of the alkaloids in *Evodiae Fructus* by high-performance liquid chromatography[J]. *Journal of Chromatography A*, 1996, 727(2): 317-323.
- [59] 李明道,黄和意. 石虎的化学成分研究[J]. 药学学报, 1966, 13(4): 265-272.
- [60] ZHAO N, LI Z L, LI D H, et al. Quinolone and indole alkaloids from the fruits of *Evodia rutaecarpa* and their cytotoxicity against two human cancer cell lines[J]. *Phytochemistry*, 2015, 109: 133-139.
- [61] HUANG X, ZHANG Y B, YANG X W. Indoloquinazoline alkaloids from *Evodia rutaecarpa* and their cytotoxic activities[J]. *Journal of Asian Natural Products Research*, 2011, 13(11): 977-983.
- [62] 王晓霞,高慧媛,姜勇,等. 吴茱萸化学成分研究[J]. 中草药, 2013, 44(10): 1241-1244.
- [63] WU T S, YE H J, WU P L, et al. 7-Hydroxyrutaecarpine from *Tetradium glabrifolium* and *Tetradium ruticarpum* [J]. *Heterocycles*, 1995, 41(5): 1071-1076.
- [64] HU C Q, LI K K, YANG X W. New glycosidic alkaloid from the nearly ripe fruits of *Evodia rutaecarpa* [J]. *Journal of Asian Natural Products Research*, 2012, 14(7): 634-639.
- [65] TENG J, YANG X W. Two new indoloquinazoline alkaloids from the unripe fruits of *Evodia rutaecarpa*[J]. *Heterocycles*, 2006, 68(8): 1691-1698.
- [66] XIA X, LUO J G, LIU R H, et al. New alkaloids from the leaves of *Evodia rutaecarpa* [J]. *Natural Product Research*, 2016, 30(19): 2154-2159.
- [67] ZHANG X L, SUN J, WU H H, et al. A new indoloquinazoline alkaloidal glucoside from the nearly ripe fruits of *Evodia rutaecarpa* [J]. *Natural Product Research*, 2013, 27(20): 1917-1921.
- [68] 杨志欣,孟永海,王秋红,等. 疏毛吴茱萸辛辣味拆分组物质基础研究[J]. 中成药, 2012, 34(6): 1106-1110.
- [69] LI Y H, ZHANG Y, PENG L Y, et al. (+/-)-Evodiakine, a pair of rearranged rutaecarpine-type alkaloids from *Evodia rutaecarpa*[J]. *Natural Products and Bioprospecting*, 2016, 6(6): 291-296.
- [70] ZUO G Y, YANG X S, HAO X J, et al. Two new indole alkaloids from *Evodia rutaecarpa*[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2000, 11(2): 127-128.
- [71] LI Y H, HE J, LI Y, et al. Evollionines A-C, three new alkaloids isolated from the fruits of *Evodia rutaecarpa*[J]. *Helvetica Chimica Acta*, 2014, 97(11): 1481-1486.
- [72] SHOJI N, UMEYAMA A, IUCHI A, et al. Two novel alkaloids from *Evodia rutaecarpa*[J]. *Journal of Natural Products*, 1989, 52(5): 1160-1162.
- [73] 秦静. 三种药用植物化学成分及生物活性的研究[D]. 昆明: 昆明理工大学生命科学与技术学院, 2015: 66-74.
- [74] 张建锋,刘文,侯晓杰,等. 戊己丸的现代研究进展[J]. 中医学报, 2017, 32(1): 96-98.
- [75] 赵蕾. 吴茱萸粉中药穴位贴敷治疗肾穿后腹胀的疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(94): 158, 162.
- [76] YU L L, LIAO J F, CHEN C F. Anti-diarrheal effect of water extract of *Evodiae fructus* in mice [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2000, 73(1/2): 39-45.
- [77] 戴媛媛,刘保林,窦昌贵. 吴茱萸氯仿提取物对胃排空的影响[J]. 中药药理与临床, 2003, 19(3): 16-19.
- [78] 李晓红,史瑞,刘礼剑,等. 左金丸及其拆方治疗萎缩性胃炎模型大鼠的疗效观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(4): 383-385.
- [79] 王海燕,葛巍,李燕珍,等. 吴茱萸碱改善能量代谢修复TNBS诱导大鼠结肠炎结肠黏膜损伤的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 2194-2197.
- [80] SHEN P, ZHANG Z, ZHU K, et al. Evodiamine prevents dextran sulfate sodium-induced murine experimental colitis via the regulation of NF- $\kappa$ B and NLRP3 inflammasome[J]. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2019, 110: 786-795.
- [81] 张保国,丛悦,刘庆芳. 吴茱萸汤现代药理学研究与临床应用[J]. 中成药, 2010, 32(10): 1775-1778.
- [82] 李润香,蔡飞燕,郑建娣,等. 吴茱萸贴敷涌泉穴改善骨科围手术期患者失眠的效果分析[J]. 现代临床护理, 2018, 17(12): 44-46.
- [83] 陈洋,韦国兵,梁健,等. 基于OPLS分析的吴茱萸镇痛作用谱-效关系研究[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(2): 781-786.
- [84] 韩兆丰,刘士敏,刘晓倩,等. 吴茱萸碱对AD模型小鼠的保护作用及学习记忆能力的调节作用[J]. 现代中药研究与实践, 2018, 32(6): 28-30.
- [85] KO Y H, SHIM K Y, LEE S Y, et al. Evodiamine reduces caffeine-induced sleep disturbances and excitation in mice [J]. *Biomolecules and Therapeutics*, 2018, 26(5): 432-438.
- [86] HE Y, YAO P F, CHEN S B, et al. Synthesis and evaluation of 7, 8-dehydrorutaecarpine derivatives as potential multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, 63: 299-312.
- [87] 李元建. 吴茱萸心血管作用的有效成分及机制研究进展[C]//中国药学会,天津市人民政府. 2010年中国药学会大会暨第十届中国药师周论文集. 天津:中国药学会, 2010: 1.
- [88] 林淑娟,张婧怡,李利生,等. 吴茱萸总碱对大鼠原代心肌细胞肥大的抑制作用[J]. 遵义医学院学报, 2017, 40(1): 17-21.
- [89] 周昕,魏宏,沈涛,等. 小檗碱与吴茱萸碱配伍对高胆固醇血症大鼠小肠ACAT2、ApoB48和NPC1L1表达的影响[J]. 中成药, 2017, 39(10): 1993-1999.
- [90] GE X, CHEN S Y, LIU M, et al. Evodiamine inhibits PDGF-BB-induced proliferation of rat vascular smooth muscle cells through the suppression of cell cycle progression and oxidative stress [J].

- Molecular Medicine Reports, 2016, 14(5): 4551-4558.
- [91] WANG L, EFTEKHARI P, SCHACHNER D, et al. Novel interactomics approach identifies ABCA1 as direct target of evodiamine, which increases macrophage cholesterol efflux [J]. Scientific Reports, 2018, 8: 11061.
- [92] 黄波, 周金鑫, 李小龙, 等. 吴茱萸次碱对大鼠左室肥厚钙调节因素的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(12): 707-711.
- [93] 杨晶, 张晓坚, 胡长平. 吴茱萸次碱通过抑制TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路保护大鼠心肌缺血/再灌注损伤[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(12): 1707-1712.
- [94] 邱超, 崔元璐, 齐学洁, 等. 黄连和吴茱萸配伍现代研究进展[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(4): 582-587.
- [95] 余惠旻, 侯梅轩, 林敬斌, 等. 左金方体外内抑制幽门螺杆菌的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(3): 405-407, 422.
- [96] 梁红, 周仙仕, 李焕梅, 等. 吴茱萸外敷治疗严重脓毒症的疗效观察[J]. 按摩与康复医学, 2017, 8(2): 44-45.
- [97] 谢梅林, 薛洁, 艾华, 等. 吴茱萸提取物调脂、镇痛及抗炎作用实验研究[J]. 中草药, 2005, 36(4): 572-574.
- [98] CHEN X, ZHOU S, LI H. Evodiamine alleviates severe pneumonia induced by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* following cytomegalovirus reactivation through suppressing NF- $\kappa$ B and MAPKs [J]. International Journal of Molecular Medicine, 2018, 42(6): 3247-3255.
- [99] FAN X, ZHU J Y, SUN Y, et al. Evodiamine inhibits zymosan-induced inflammation *in vitro* and *in vivo*: inactivation of NF- $\kappa$ B by inhibiting I $\kappa$ B $\alpha$  phosphorylation[J]. Inflammation, 2017, 40(3): 1012-1027.
- [100] HEO S K, YUN H J, YI H S, et al. Evodiamine and rutaecarpine inhibit migration by LIGHT via suppression of NADPH oxidase activation[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2009, 107(1): 123-133.
- [101] LIAO C H, PAN S L, GUH J H, et al. Antitumor mechanism of evodiamine, a constituent from Chinese herb *Evodiae fructus*, in human multiple-drug resistant breast cancer NCI/ADR-RES cells *in vitro* and *in vivo* [J]. Carcinogenesis, 2005, 26(5): 968-975.
- [102] DU J, WANG X F, ZHOU Q M, et al. Evodiamine induces apoptosis and inhibits metastasis in MDA-MB-231 human breast cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. Oncology Reports, 2013, 30(2): 685-694.
- [103] DU J, SUN Y, LU Y Y, et al. Berberine and Evodiamine act synergistically against human breast cancer MCF-7 cells by inducing cell cycle arrest and apoptosis [J]. Anticancer Research, 2017, 37(11): 6141-6151.
- [104] HU C Y, WU H T, SU Y C, et al. Evodiamine exerts an anti-hepatocellular carcinoma activity through a WWOX-dependent pathway[J]. Molecules, 2017, 22(7): 1175-1182.
- [105] LI Y L, ZHANG N Y, HU X, et al. Evodiamine induces apoptosis and promotes hepatocellular carcinoma cell death induced by vorinostat via downregulating HIF-1 $\alpha$  under hypoxia [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2018, 498(3): 481-486.
- [106] YANG J, CAI X, LU W, et al. Evodiamine inhibits STAT3 signaling by inducing phosphatase shatterproof 1 in hepatocellular carcinoma cells [J]. Cancer Letters, 2013, 328(2): 243-251.
- [107] WANG X N, HAN X, XU L N, et al. Enhancement of apoptosis of human hepatocellular carcinoma SMMC-7721 cells through synergy of berberine and evodiamine [J]. Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology, 2008, 15(12): 1062-1068.
- [108] TU Y J, FAN X, YANG X, et al. Evodiamine activates autophagy as a cytoprotective response in murine Lewis lung carcinoma cells [J]. Oncology Reports, 2013, 29(2): 481-490.
- [109] SU T, YANG X, DENG J H, et al. Evodiamine, a novel NOTCH3 methylation stimulator, significantly suppresses lung carcinogenesis *in vitro* and *in vivo* [J]. Frontiers in Pharmacology, 2018, 9: 434-446.
- [110] ZHANG C, FAN X, XU X, et al. Evodiamine induces caspase-dependent apoptosis and S phase arrest in human colon lovo cells [J]. Anti-Cancer Drugs, 2010, 21(8): 766-776.
- [111] HUANG J, CHEN Z H, REN C M, et al. Antiproliferation effect of evodiamine in human colon cancer cells is associated with IGF-1/HIF-1 $\alpha$  downregulation [J]. Oncology Reports, 2015, 34(6): 3203-3211.
- [112] 石雪萍, 李晓朋, 熊伟, 等. 吴茱萸碱抑制荷瘤小鼠结肠癌 HCT-116 细胞增殖 [J]. 基础医学与临床, 2017, 37(10): 1373-1377.
- [113] LI C, CAI G, SONG D, et al. Development of EGFR-targeted evodiamine nanoparticles for the treatment of colorectal cancer [J]. Biomaterials Science, 2019, 7(9): 3627-3639.
- [114] WANG C, WANG M W, TASHIRO S I, et al. Roles of SIRT1 and phosphoinositide 3-OH kinase/protein kinase C pathways in evodiamine-induced human melanoma A375-S2 cell death [J]. Journal of Pharmacological Sciences, 2005, 97(4): 494-500.
- [115] WANG C, LI S, WANG M W. Evodiamine-induced human melanoma A375-S2 cell death was mediated by PI3K/Akt/caspase and Fas-L/NF- $\kappa$ B signaling pathways and augmented by ubiquitin-proteasome inhibition [J]. Toxicology in Vitro, 2010, 24(3): 898-904.
- [116] YANG J, WU L J, TASHIRO S I, et al. Nitric oxide activated by p38 and NF- $\kappa$ B facilitates apoptosis and cell cycle arrest under oxidative stress in evodiamine-treated human melanoma A375-S2 cells [J]. Free Radical Research, 2008, 42(1): 1-11.
- [117] YANG J, WU L J, TASHIRO S I, et al. Reactive oxygen species and nitric oxide regulate mitochondria-dependent apoptosis and autophagy in evodiamine-treated human cervix carcinoma HeLa cells [J]. Free Radical Research, 2008, 42(5): 492-504.

- [118] YU H I, CHOU H C, SU Y C, et al. Proteomic analysis of evodiamine-induced cytotoxicity in thyroid cancer cells [J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2018, 160: 344-350.
- [119] CHEN M C, YU C H, WANG S W, et al. Anti-proliferative effects of evodiamine on human thyroid cancer cell line ARO [J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2010, 110 (6): 1495-1503.
- [120] WEI W T, CHEN H, WANG Z H, et al. Enhanced antitumor efficacy of gemcitabine by evodiamine on pancreatic cancer via regulating PI3K/Akt pathway [J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2012, 8(1): 1-14.
- [121] ZHANG T, QU S, SHI Q, et al. Evodiamine induces apoptosis and enhances TRAIL-induced apoptosis in human bladder cancer cells through mTOR/S6K1-mediated downregulation of Mcl-1 [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2014, 15(2): 3154-3171.
- [122] HUANG D M, GUH J H, HUANG Y T, et al. Induction of mitotic arrest and apoptosis in human prostate cancer pc-3 cells by evodiamine [J]. *The Journal of Urology*, 2005, 173 (1): 256-261.
- [123] KAN S F, YU C H, PU H F, et al. Anti-proliferative effects of evodiamine on human prostate cancer cell lines DU145 and PC3 [J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2007, 101(1): 44-56.
- [124] LEE T J, KIM E J, KIM S, et al. Caspase-dependent and caspase-independent apoptosis induced by evodiamine in human leukemic U937 cells [J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2006, 5(9): 2398-2407.
- [125] YUE G F, WEI J, QIAN X P, et al. Synergistic anticancer effects of polyphyllin I and evodiamine on freshly-removed human gastric tumors [J]. *PLOS ONE*, 2013, 8(6): e65164.
- [126] WU W S, CHIEN C C, LIU K H, et al. Evodiamine prevents glioma growth, induces glioblastoma cell apoptosis and cell cycle arrest through JNK activation [J]. *The American Journal of Chinese Medicine*, 2017, 45(4): 1-21.
- [127] SHI C S, LI J M, CHIN C C, et al. Evodiamine induces cell growth arrest, apoptosis and suppresses tumorigenesis in human urothelial cell carcinoma cells [J]. *Anticancer Research*, 2017, 37(3): 1149-1160.
- [128] ZHONG Z F, TAN W, WANG S P, et al. Anti-proliferative activity and cell cycle arrest induced by evodiamine on paclitaxel-sensitive and -resistant human ovarian cancer cells [J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 16415.
- [129] ZHU B Q, ZHAO L, LIU Y, et al. Induction of phosphatase shatterproof 2 by evodiamine suppresses the proliferation and invasion of human cholangiocarcinoma [J]. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 2019, 108: 98-110.
- [130] MENG Z J, WU N, LIU Y, et al. Evodiamine inhibits the proliferation of human osteosarcoma cells by blocking PI3K/Akt signaling [J]. *Oncology Reports*, 2015, 34(3): 1388-1396.
- [131] SACHITA K, KIM Y, YU H J, et al. *In vitro* assessment of the anticancer potential of evodiamine in human oral cancer cell lines [J]. *Phytotherapy Research: PTR*, 2015, 29(8): 1145-1151.
- [132] HU C, GAO X, HAN Y, et al. Evodiamine sensitizes BGC-823 gastric cancer cells to radiotherapy *in vitro* and *in vivo* [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2016, 14(1): 413-419.
- [133] 郭惠, 王珍珍, 杨琦, 等. 吴茱萸次碱对三种肿瘤细胞体外增殖抑制作用的研究 [J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(5): 44-47.
- [134] CHEN S, DONG G, WU S, et al. Novel fluorescent probes of 10-hydroxyevodiamine: autophagy and apoptosis-inducing anticancer mechanisms [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2019, 9(1): 144-156.
- [135] 李晓亚, 刘金玉, 穆玉雪, 等. 吴茱萸碱对大鼠离体子宫平滑肌的舒张作用及机制研究 [J]. *中国药师*, 2017, 20(10): 1713-1717.
- [136] ZHAO N, TIAN K T, CHENG K G, et al. Antiproliferative activity and apoptosis inducing effects of nitric oxide donating derivatives of evodiamine [J]. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2016, 24(13): 2971-2978.
- [137] YANG D, LI L, QIAN S, et al. Evodiamine ameliorates liver fibrosis in rats via TGF- $\beta_1$ /Smad signaling pathway [J]. *Journal of Natural Medicines*, 2018, 72(1): 145-154.
- [138] 高云星, 蒋莉莉, 张倩, 等. 吴茱萸次碱通过抑制 Notch1/eF3a 信号通路保护博莱霉素诱导的大鼠肺纤维化 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(17): 3530-3538.
- [139] 王春华, 俞百元, 余又新, 等. 吴茱萸次碱对大鼠急性肾损伤氧化应激的影响及机制研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(8): 1194-1197.
- [140] JIANG J, HU C. Evodiamine: a novel anti-cancer alkaloid from *Evodia rutaecarpa* [J]. *Molecules*, 2009, 14(5): 1852-1859.
- [141] XU H, LI Q, YIN Y, et al. Simultaneous determination of three alkaloids, four ginsenosides and limonin in the plasma of normal and headache rats after oral administration of Wu-Zhu-Yu decoction by a novel ultra fast liquid chromatography-tandem mass spectrometry method: application to a comparative pharmacokinetics and ethological study [J]. *Journal of Mass Spectrometry*, 2013, 48(4): 519-532.
- [142] XU H Y, ZHANG T J, XIAO X F, et al. Simultaneous analysis of thirteen bioactive components in *Evodia rutaecarpa* and its varieties by HPLC-DAD-MS [J]. *Chinese Herbal Medicines*, 2010, 2(2): 112-117.
- [143] XU M L, LI G, MOON D C, et al. Cytotoxicity and DNA topoisomerase inhibitory activity of constituents isolated from the fruits of *Evodia officinalis* [J]. *Archives of Pharmacal Research*, 2006, 29(7): 541-547.
- [144] BERGMAN J, BERGMAN S. Studies of rutaecarpine and related quinazolinocarboline alkaloids [J]. *Journal of Organic Chemistry*, 1985, 50(8): 1246-1255.
- [145] WITT A, BERGMAN J. Recent developments in the field of

- quinazoline chemistry[J]. *Current Organic Chemistry*, 2003, 7(7): 659-677.
- [146] WANG K L, HSIA S M, YEH J Y, et al. Anti-proliferative effects of evodiamine on human breast cancer cells[J]. *PLOS ONE*, 2013, 8(6): e67297.
- [147] 余奇, 郭澄, 程泽能. 吴茱萸次碱的研究进展[J]. *药学实践杂志*, 2007, 25(6): 353-357.
- [148] LEE S H, SON J K, JEONG B S, et al. Progress in the studies on rutaecarpine[J]. *Molecules*, 2008, 13(2): 272-300.
- [149] PENG J, LI Y J. The vanilloid receptor TRPV1: role in cardiovascular and gastrointestinal protection [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2010, 627(1/3): 1-7.
- [150] JAYAKUMAR T, SHEU J R. Cardiovascular pharmacological actions of rutaecarpine, a quinazolinocarboline alkaloid isolated from *Evodia rutaecarpa*[J]. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 2011, 3(2): 63-69.
- [151] ASAHINA Y, OHTA T. Eine synthese des evodiamins [J]. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 1928, 61(2): 319-321.
- [152] 徐伟, 钱育华, 张伟伟. 吴茱萸碱的化学合成[J]. *浙江化工*, 2007, 38(4): 15-16.
- [153] UNSWORTH W P, KITSIOU C, TAYLOR R J K. Direct imine acylation: rapid access to diverse heterocyclic scaffolds [J]. *Organic Letters*, 2013, 15(2): 258-261.
- [154] DANIELI B, LESMA G, PALMISANO G. The configuration of (+)-evodiamine: a long-standing problem in the chemistry of indole alkaloids[J]. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 1982(19): 1092-1093.
- [155] NAKAYAMA A, KOGURE N, KITAJIMA M, et al. Straightforward asymmetric total synthesis of (+)-evodiamine, a major indole alkaloid in herbal medicine "Wu Zhu Yu" [J]. *Heterocycles*, 2008, 76(1): 861-865.
- [156] CHRISTODOULOU M S, SACCHETTI A, RONCHETTI V, et al. Quinazolinecarboline alkaloid evodiamine as scaffold for targeting topoisomerase I and sirtuins [J]. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2013, 21(22): 6920-6928.
- [157] DONG G, SHENG C, WANG S, et al. Selection of evodiamine as a novel topoisomerase I inhibitor by structure-based virtual screening and hit optimization of evodiamine derivatives as antitumor agents[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 53(21): 7521-7531.
- [158] SONG S, CHEN Z, LI S, et al. Design, synthesis and evaluation of N13-substituted evodiamine derivatives against human cancer cell lines[J]. *Molecules*, 2013, 18(12): 15750-15768.
- [159] DONG G, WANG S, MIAO Z, et al. New tricks for an old natural product: discovery of highly potent evodiamine derivatives as novel antitumor agents by systemic structure-activity relationship analysis and biological evaluations [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, 55(17): 7593-7613.
- [160] ASAHINA Y, MARSKE R H F, ROBINSON R. CCXX: a synthesis of rutaecarpine [J]. *Journal of the Chemical Society*, 1927; 1708-1710.
- [161] 王承学, 楚占芳. 吴茱萸次碱和喹唑啉类化合物的合成 [J]. *应用化学*, 2008, 25(12): 1439-1443.
- [162] 王翠玲, 刘建利, 令亚萍. 吴茱萸次碱的合成进展 [J]. *有机化学*, 2006, 26(10): 1437-1443.
- [163] FANG J, ZHOU J. Efficient syntheses of 2, 3-disubstituted natural quinazolinones *via* iridium catalysis [J]. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2012, 10(12): 2389-2391.
- [164] BERGMAN J, BERGMAN S. Studies of rutaecarpine and related quinazolinocarboline alkaloids [J]. *Journal of Organic Chemistry*, 1985, 50(8): 1246-1255.
- [165] HUANG G, ROOS D, STADTMÜLLER P, et al. A simple heterocyclic fusion reaction and its application for expeditious syntheses of rutaecarpine and its analogs [J]. *Tetrahedron Letters*, 2014, 55(26): 3607-3609.
- [166] MHASKE S B, ARGADE N P. Facile zeolite induced Fischer-indole synthesis: a new approach to bioactive natural product rutaecarpine [J]. *Tetrahedron*, 2004, 60(15): 3417-3420.
- [167] HORVÁTH-DÓRA K, CLAUDER O. Alkaloids containing the indolo[2,3-c]quinazolino[3,2a]pyridine skeleton. Part 3. 3, 14-dihydrorutaecarpine [J]. *Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae*, 1975, 84(1): 93-97.
- [168] 姜建辉. 吴茱萸次碱型生物碱的全合成研究 [D]. 兰州: 兰州大学化学化工学院, 2010: 3-10.
- [169] BUBENYÁK M, TAKÁCS M, BLAZICS B, et al. Synthesis of bioisosteric 5-sulfa-rutaecarpine derivatives [J]. *Arxiv Online Journal of Organic Chemistry*, 2010(11): 291-302.
- [170] NAIK N H, URMODE T D, SIKDER A K, et al. Total Synthesis of Bouchardatine [J]. *Australian Journal of Chemistry*, 2013, 66(9): 1112-1114.
- [171] GALI R, BANOTHU J, PORIKA M, et al. Indolylmethylene benzo[*h*]thiazolo[2,3-*b*]quinazolinones: synthesis, characterization and evaluation of anticancer and antimicrobial activities [J]. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2014, 24(17): 4239-4242.
- [172] SARAVANAN G, ALAGARSAMY V, PRAKASH C R. Synthesis, analgesic, anti-inflammatory and ulcerogenic properties of some novel N'-(1-(substituted amino)methyl)-2-oxoindolin-3-ylidene)-4-(2-(methyl/phenyl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl) benzohydrazide derivative [J]. *Drug Discoveries and Therapeutics*, 2012, 6(2): 78-87.
- [173] 王雪莉. 新型吴茱萸生物碱衍生物的合成及抗肿瘤活性研究 [D]. 南京: 南京林业大学化学工程学院, 2016: 10-34.
- [174] 郭现翠. 新型喹唑啉类化合物的合成与活性研究 [D]. 南京: 南京林业大学化学工程学院, 2018: 23-57.

(责任编辑: 张明霞)