

香豆素类化合物的抑菌活性研究进展

高立东, 朱惠泽, 赵莹, 吕鹤书, 柳春梅*

北京农学院生物科学与工程学院, 北京 102206

摘要: 香豆素类化合物是广泛分布于伞形科等多种高等植物以及微生物代谢产物中的次级代谢产物, 生物活性因香豆素母体骨架上取代基团及取代位置不同而多变, 具有调节植物生长、抗菌抗病毒、抗凝血、松弛平滑肌、吸收紫外线和抗辐射等多种生物活性。重点综述了近十年来简单香豆素、呋喃香豆素、吡喃香豆素以及合成和天然分离得到的其他香豆素在抑制细菌和植物病原真菌活性方面的研究进展, 以期对香豆素类化合物在抑菌方面的开发利用提供科学依据。

关键词: 香豆素; 结构; 抑菌活性; 研究进展

DOI: 10.3969/j.issn.2095-2341.2017.02.06

Advances in Antimicrobial Activity of Coumarins

GAO Lidong, ZHU Huize, ZHAO Ying, LV Heshu, LIU Chunmei*

College of Biological Science and Engineering, Beijing University of Agriculture, Beijing 102206, China

Abstract: Coumarin compounds are widely distributed in a variety of higher plants and microbial metabolites, which have shown antibacterial, antiviral, anti-coagulation, smooth muscle relaxation, ultraviolet absorption and anti-radiation activities. Over the past ten years, there has been a growing interest in antimicrobial activity of the natural and synthetic coumarins. The paper summarized the research on coumarins from recent years, reviewed the documents on structure and antimicrobial activities of coumarin, which was expected to lay the foundation for their development and clinical rational application.

Key words: coumarins; structure; antimicrobial activities; research advance

香豆素(coumarin)又称1,2-苯并 α -吡喃酮, 可看作是邻羟基肉桂酸分子脱水而形成的内酯, 广泛存在于伞形科、豆科等高等植物中, 分布于根、果、叶等各个部位。前胡、补骨脂等中药都含有大量香豆素类化合物^[1]。香豆素类化合物具有多种潜在的药用价值和生物活性, 医学上用于抗肿瘤、抗凝血、降压等方面的研究^[2]; 生物学方面常用于抗氧化、抗微生物、生物探针等方面的研究。香豆素类化合物还具有优异的荧光性能, 可作为荧光染料、荧光传感器等, 同时也可应用于香料添加剂。香豆素环上常有不同的基团取代, 且生物活性因香豆素母体骨架上取代基团及取代位置不同而多变, 根据母环上取代基及骈环的情况不同, 可把香豆素分为简单香豆素、呋喃香豆素、

吡喃香豆素和其他香豆素。本文综述了香豆素类化合物抑菌作用的研究进展, 以期对香豆素类化合物在抑菌方面的开发利用提供科学依据。

1 简单香豆素

简单香豆素是指在苯环上有取代基的香豆素, 例如羟基、甲氧基、异戊烯基等。其中大部分香豆素的C-7位都有含氧官能团, 典型代表性化合物为7-羟基香豆素即伞形花内酯(umbelliferone)(图1)。文献报道伞形花内酯和七叶内酯(esuletin)均对大肠杆菌具有明显地抑制作用^[3,4]。Shakeel等^[5]从杜鹃花科植物中提取到瑞香素(daphnetin)对金黄色葡萄球菌ATCC-

收稿日期: 2016-11-15; 接受日期: 2016-12-14

基金项目: 国家自然科学基金项目(31300620); 北京农学院校级专项经费(BJNXYTW20160412)资助。

作者简介: 高立东, 硕士研究生, 研究方向为天然产物研究。E-mail: 1062235387@qq.com。*通信作者: 柳春梅, 副教授, 研究方向为天然产物研究。E-mail: liuchunm03@hotmail.com

29213 具有抑制作用 (MIC 值为 $125 \mu\text{g}/\text{mL}$)。我国中草药资源丰富,中药一直是天然药物分子的重要来源,中药蛇床子中分离提取到的蛇床子素 (osthole) 能够抑制白粉病菌、禾谷镰刀孢菌等病原菌^[6];从秦皮中分离得到的秦皮素 (fraxetin) 对大肠杆菌有较强的抑制活性 (MIC 值为 $40 \mu\text{g}/\text{mL}$)^[7]。李园园^[8]在侧柏叶中利用柱层析分离法分离出活性物质 8-甲基香豆素,测得其对苹果腐烂病菌的抑菌效果良好,是叶乙醇提取物的 5~13 倍。而从飞蛾藤属 (*Porana*) 植物中分离出的东茛菪素 (sibiricol) 对假丝酵母具有明显的

抑制作用 (MIC 值为 $7.81 \mu\text{g}/\text{mL}$)^[9]。Souza 等^[10]发现欧芹酚 (osthenol) 对革兰氏阳性菌也具有有效的抗菌活性。Schinkovitz 等^[11]从王草的根中提取的欧前胡精 (*Ostruthin*) 具有明显的抗分支杆菌活性。

Smyth 等^[12]合成获得的 8-iodo-5, 7-dihydroxycoumarin 对鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌 MIC 值分别为 $50 \mu\text{g}/\text{mL}$ 和 $12.5 \mu\text{g}/\text{mL}$,对金黄色葡萄球菌与耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 也具有较好的生物活性 (MIC 值均为 $1.56 \mu\text{g}/\text{mL}$)。

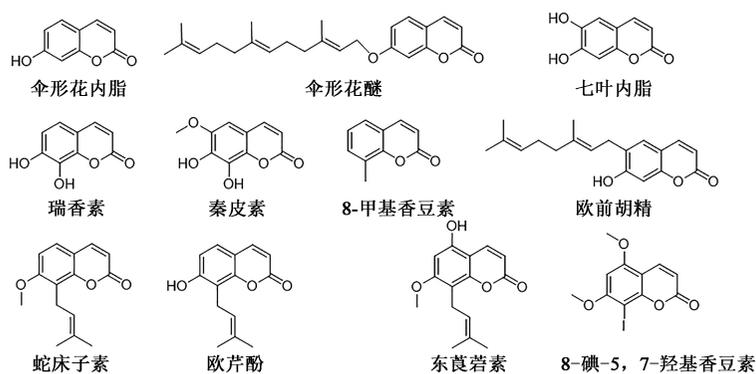


图 1 简单香豆素结构

Fig.1 The structures of the simple coumarin.

2 呋喃香豆素

呋喃香豆素 (furocoumarin) 是指在 7-羟基香豆素的 6 位或 8 位有异戊烯基时与邻位酚羟基环合而成,可分为线型呋喃香豆素与角型呋喃香豆素两种类型 (图 2)。线型呋喃香豆素的代表性化合物花椒毒酚 (xanthotol) 对金黄色葡萄球菌抑菌作用明显, MIC 值约为 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。花椒毒酚对白色葡萄球菌、乙型副伤寒杆菌和铜绿色假单胞菌也具有明显的抑制作用^[13]。从无花果中提取到

补骨脂素 (psoralen) 对苹果腐烂病菌、小麦赤霉病菌、棉花枯萎病菌均有抑制效果,对苹果腐烂病菌抑菌效果最好^[14]。伞形科植物中的独活具有祛风止痛、抗炎症、抗菌等生物活性,通过分离纯化,从独活中得到 4 种呋喃类香豆素,分别是异佛手柑内酯 (isobergaptin)、茵芹内酯 (pimpinellin)、异茵芹内酯 (isopimpinellin) 和牛防风素 (sphondin)。其中前 3 种化合物对柑橘炭疽菌具有显著的抑制作用。茵芹内酯的抑制活性最好,其 EC_{50} 值为 $41.52 \mu\text{g}/\text{mL}$,异佛手柑内酯 EC_{50} 值为 $46.57 \mu\text{g}/\text{mL}$,异茵芹内酯 EC_{50} 值为 $45.57 \mu\text{g}/\text{mL}$ ^[15]。

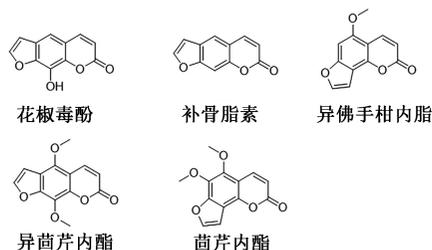


图 2 呋喃香豆素结构

Fig.2 The structures of the furocoumarin.

3 吡喃香豆素

吡喃香豆素 (pyranocoumarin) 是指 C-7 位羟基和 C-6 或 C-8 位异戊烯基环合形成吡喃环的结构。根据吡喃环的位置,也可分为线型与角型两种类型的香豆素(图 3)。近几年文献报道具有抑菌作用的吡喃香豆素类化合物较少,代表性化合

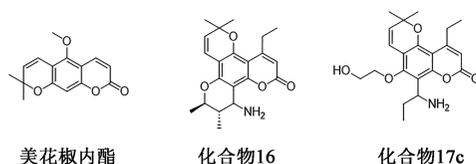


图 3 吡喃香豆素结构

Fig.3 The structure of the pyranocoumarin.

4 其他香豆素

其他香豆素是指 α -吡喃环上 C-3 或 C-4 位有取代基的香豆素以及香豆素二聚体、三聚体和异香豆素。王雪莲^[18]发现异香豆素类的岩白菜内酯 (bergenin) 对柑桔炭疽菌的 $EC_{50} < 8 \mu\text{g/mL}$ 。Corene 等^[19]从非洲黄果木属植物中分离纯化出 4-phenyl-5, 7-dihydroxy-6(3-methylbutanoyl)-8-(3-methyl-2-butenyl)-2H-1-benzopyran-2-one 对空肠弯曲杆菌具有高活性, MIC 值为 0.5 mg/mL , 对梭状芽胞杆菌的 MIC 值为 0.25 mg/mL 。

近几年,以 DNA 促旋酶为靶标的抑菌剂研究成为热点,典型的香豆素类型的 DNA 促旋酶抑制剂为氨基香豆素和天然产物 simocyclinone D8 (SD8)。氨基香豆素通过抑制 DNA 促旋酶亚基 GyrB 从而抑制 ATP 水解的途径发挥抑菌作用;天然产物 simocyclinone 双功能结构协同增效作用使其对 DNA 促旋酶亚基 GyrA 具有明显的抑制作用, Austin 等^[20]以 SD8 为模板对其进行结构修饰获得系列化合物,其中修饰物 4 (图 4) IC_{50} 为 $3 \mu\text{mol/L}$ 。此外, Govori 等^[21]合成的 4-(3, 5-dichloropyridin-2-ylamino)-2-oxo-2H-chromene-3-carbaldehyde 和 4-(4-methoxybenzo[d]thiazol-2-ylamino)-2-oxo-2H-chromene-3-carbaldehyde 对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌具有高抑制活性。Azemat 等^[22]人工合成了化合物 4-isopentenyl-oxo-5-methylcoumarin 对引起慢性牙周炎的主要致病病

物美花椒内酯 (xanthoxylctin) 可对革兰氏阳性菌剂的生长具有很强的抑制作用^[16]。吡喃香豆素化合物被确定为抗结核分枝杆菌活性的新型和独特的药效团, Michael 等^[17]针对其结构进行修饰以及生物学评价,从合成的 60 多种化合物中筛选出化合物 16 和化合物 17c 两个抑菌活性显著的吡喃香豆素化合物。MIC 值都在 $16 \mu\text{g/mL}$ 左右。

原体革兰氏阴性厌氧细菌高度敏感,其 MIC 值为 $25 \mu\text{g/mL}$ 。孟昭礼^[23]合成 4-溴甲基-5, 7-二羟基-香豆素,测试其对苹果炭疽病菌的 EC_{50} 为 $12.7 \mu\text{g/mL}$, 对苹果轮纹病的 EC_{50} 为 $21.4 \mu\text{g/mL}$ 。

5 展望

香豆素类化合物分布广泛、功能多样,在许多领域都有应用,尤其在抗氧化及光学研究方面成果显著。许多结构简单的、天然的、合成或半合成的香豆素已被证实具有明确的抑菌作用。抑菌方面研究最为深入的化合物是天然产物秦皮素和蛇床子素、氨基香豆素以及临床曾用于治疗肠道感染的香豆霉素。近几年, DNA 促旋酶逐渐成为抑菌剂研究的重要靶标,应用基于结构药物设计 (structure-based drug design) 或基于片段药物设计方法 (fragment-based drug design) 对香豆素进行结构修饰,获得了一系列具有新颖结构和新型作用方式的修饰物。以 DNA 促旋酶为靶标获得的典型香豆素类型抑制剂为氨基香豆素和天然产物 simocyclinone D8。香豆素类化合物具有成药的典型优势,如分子量小、合成简单、生物利用度高、药理作用广泛等,同时香豆素及其衍生物毒性作用较低,其毒性作用具有明显的阈值范围,只有在高于临床剂量时才会产生毒性作用,日常摄入量不会对人体产生不良的肝脏效应和致癌作用。随着对香豆素抑菌研究机制的不断深化,香豆素作为耐药菌抑菌剂的研究有着巨大的开发潜力与应用前景。

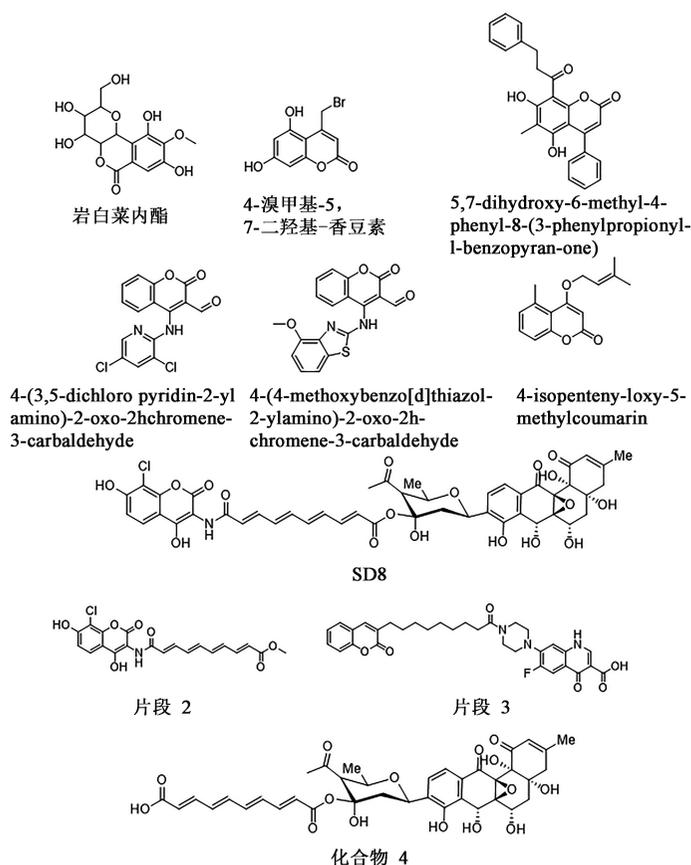


图 4 其他香豆素结构

Fig.4 The structure of the other coumarin.

参 考 文 献

- [1] 龚蕾, 刘雁雨, 焦必宁, 等. 植物中天然香豆素类化合物的提取纯化技术研究进展[J]. 食品工业科技, 2015, 36(20): 377-378.
- [2] Mercolini L, Mandrioli R, Ferranti A, *et al.*. Quantitative evaluation of auraptene and umbelliferone, chemopreventive coumarins in citrus fruits by HPLC-UV-FL-MS[J]. J. Agric. Food Chem., 2013, 61(8): 1694-1701.
- [3] Ahmad R, Shahverdi M, Roohollah M, *et al.*. Bioassay-guided isolation and identification of an antibacterial compound from *Ferula persica* var. *persica* roots[J]. Datu, 2015, 13(1): 17-19.
- [4] 孙艺方, 杜利利, 周乐, 等. 紫花地丁抗菌活性成分研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(19): 2666-2671.
- [5] Shakeel-U-Rehman, Khan R, Bhat K A, *et al.*. Isolation, characterisation and antibacterial activity studies of coumarins from *Rhododendron lepidotum* Wall. Ex G. Don, Ericaceae[J]. Revista Brasil. Farmacog., 2010, 20(6): 886-890.
- [6] 石志琦. 蛇床子素作为杀菌剂的活性研究[D]. 南京: 南京农业大学, 博士学位论文, 2008, 70-92.
- [7] 周磊. 秦皮素对大肠杆菌的抑菌作用机制[D]. 辽宁大连: 辽宁师范大学, 硕士学位论文, 2013, 20-24.
- [8] 李园园. 侧柏农用抑菌活性物质的研究[D]. 青岛: 青岛农业大学, 硕士学位论文, 2008, 21-26.
- [9] 夏玉玲, 徐立, 张占营, 等. 桑树东莨菪素体外抗假丝酵母菌活性初步研究[J]. 吉林农业, 2011, 261(11): 75-76.
- [10] Souza SD M, Delle M F, Smania A J. Antibacterial activity of coumarins[J]. J. Biosci., 2005, 60(9/10): 693-700.
- [11] Schinkovitz A, Gibbons S, Stavri M, *et al.*. Ostruthin: An antimycobacterial coumarin from the roots of *Peucedanum ostruthium*[J]. Plantamedica, 2003, 69(4): 369-371.
- [12] Smyth T, Ramachandran V N, Smyth W F. A study of the antimicrobial activity of selected naturally occurring and synthetic coumarins[J]. Int. J. Antimicrob. Agrc., 2009, 33(5): 421-426.
- [13] 刘建新, 连磊凡, 张文平. 花椒毒酚体外抗菌实验的研究[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(5): 1087-1088.
- [14] 张合亮. 无花果叶提取物的制备及其抑菌效果研究[D]. 济南: 齐鲁工业大学, 硕士学位论文, 2015, 39-41.
- [15] 李敏敏, 胡军华, 贺磊, 等. 独活提取物抑制柑橘病原真菌活性成分的分离与鉴定[J]. 果树学报, 2012, 29(5): 902-903.
- [16] Wu S. A lkaloids and coumatins of citrusgrandis [J]. Phytochemistry, 1988, 27(12): 3717-3718.
- [17] Xu Z Q, Krzysztof P, Michael T F, *et al.*. Pyranocoumarin, a novel anti-TB pharmacophore: Synthesis and biological

- evaluation against *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Bioorgan. Med. Chem., 2006, 14 (13): 4615-4617.
- [18] 王雪莲, 李敏敏, 胡军华, 等. 18 种香豆素类化合物对柑桔炭疽菌的抑制作用[J]. 中国南方果树学报, 2013, 42 (4): 73-76.
- [19] Canning C, Sun S, Ji X M, *et al.*. Antibacterial and cytotoxic activity of isoprenylated coumarin mammea A/AA isolated from *Mammea africana* [J]. J. Ethnopharmacol., 2013, 147 (1): 259-262.
- [20] Michael J A, Stephen J H, Lesley A M, *et al.*. A natural product inspired fragment-based approach towards the development of novel antibacterial agents [J]. Med. Chem. Commun., 2016, 7: 1387 - 1389.
- [21] Govori S, Spahiu S, Haziri A, *et al.*. Antibacterial activity of some coumarine derivatives [J]. Eur. J. Exp. Biol., 2013, 3 (2): 515-519.
- [22] Azelmat J, Fiorito S, Taddeo V A, *et al.*. Synthesis and evaluation of antibacterial and anti-inflammatory properties of naturally occurring coumarins [J]. Phytochem. Lett., 2015, 13 (2): 399-405.
- [23] 孟昭礼, 郝双红, 魏艳, 等. 4-溴甲基-5,7-二羟基-苯并吡喃-2-酮及其合成方法与农用生物活性 [P]. 中国: CN101381357A.