

柑橘及其近缘属植物中天然香豆素化合物及药效作用综述

韦献果^{1,2}, 曾明¹, 邓烈^{2,*}, 何绍兰²

(1.西南大学园艺园林学院, 重庆 400716; 2.中国农业科学院柑桔研究所, 重庆 400712)

摘要: 柑橘及其近缘属植物的生物多样性十分显著, 柑橘功能成分研究开发越来越受到关注。香豆素是具多方面生物活性的天然芳香产物, 具有广泛的用途和市场前景。近年有关柑橘植物天然香豆素的研究越渐活跃, 并取得了显著进展。本文主要就国内外对柑橘及其近缘属植物天然香豆素化学成分及其药效作用的研究进行综述, 旨在推动我国柑橘及其近缘属的天然香豆素深入研究工作, 为柑橘功能性成分综合开发利用提供依据。

关键词: 柑橘; 香豆素; 化学成分; 药效作用

Natural Coumarins and Their Pharmacodynamics from Citrus and Its Relatives: A Review

WEI Xian-guo^{1,2}, ZENG Ming¹, DENG Lie^{2,*}, HE Shao-lan²

(1. College of Horticulture and Landscape Architecture, Southwest University, Chongqing 400716, China;

2. Citrus Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Chongqing 400712, China)

Abstract: The biodiversity of citrus and its relatives is very significant. The development and utilization of functional components from citrus have gained growing attention. Coumarin is a kind of natural aromatic product with extensive application and market prospects due to the wide range of biological activity. In recent years, natural coumarins in citrus plants are active and have been widely studied and made significant progress. In this paper, the research progress in chemical composition and pharmacodynamics of natural coumarins from citrus and its relatives are summarized with the aim of providing a basis for comprehensive development and utilization of citrus functional components.

Key words: citrus; coumarins; chemical composition; pharmacodynamics

中图分类号: S666.1; S666.2

文献标识码: A

文章编号: 1002-6630(2012)13-0343-05

全世界柑橘产量居百果之首。我国柑橘资源丰富, 柑橘的保健作用越来越受重视, 在2008年世界柑橘总结大会上, 美国德克萨斯州的世界营养学专家比穆·帕蒂尔指出, 柑橘营养无可代替, 它是人类结肠癌、夜盲症、乳腺癌、脑血栓等疾病的克星。柑橘树体全身是宝, 其果肉、皮、核、络均可入药。以橘为例, 橘的外果皮晒干后入药, 并以陈年之货的药效更好, 故名“陈皮”; 橘瓤上的白色网状丝络即“橘络”, 含有VP, 具有通络、化痰、理气、消滞等功效; 橘核性味苦、无毒, 有理气止痛的作用, 可用于治疗疝气、腰痛等症; 橘根、橘叶等也可入药, 具有舒肝、健

脾和胃等不同功效; 橘子果肉味道甜美, 营养丰富, 如损伤津液引起口唇干渴时, 可饮一些橘子汁, 既可补充水分, 又能增加营养。

香豆素是一类具有芳香气味的天然产物, 广泛存在于芸香科、伞形科、豆科、菊科、茄科等植物中^[1]。研究表明, 香豆素类化合物具有抗肿瘤、抗人类免疫缺陷病毒、抗氧化、抗炎、抗微生物、抗凝血等多方面的生物活性^[2]。比穆·帕蒂尔还指出, 柑橘中所含有的香豆素是目前已被科学家充分肯定的天然抗癌物质。研究柑橘及其近缘属植物中的天然香豆素, 对于研制生产天然抗癌药物具有重要意义。

收稿日期: 2011-05-26

基金项目: 国家“863”计划项目(2012AA101904); 中央高校基本科研业务费专项(XDJK2010C070);

重庆市国际科技合作基地项目(cstc2011ghz80001)

作者简介: 韦献果(1983—), 女, 硕士研究生, 主要从事果树生理生态及功能性成分研究。E-mail: guoguo1145@126.com

*通信作者: 邓烈(1957—), 男, 研究员, 学士, 主要从事果树生理与栽培技术研究。E-mail: liedeng@163.com

1 香豆素的发现及分类研究

自1820年, Vogel从圭亚那的零陵香豆(即黄香草木犀)中获得第一个天然香豆素以来, 香豆素类化合物引起了许多学者极大的兴趣, 多种具生理活性的香豆素类化合物被发现。到1999年, 共发现1785种单香豆素、77种双香豆素、4种三香豆素^[3]。从此, 香豆素化合物的结构鉴定及其药理活性已成为当今的热点研究。

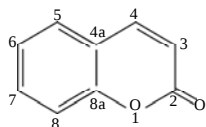


图1 苯并 α -吡喃酮化学结构

Fig.1 Chemical structure of Benzo- α -pyrone

香豆素是一类具有苯并 α -吡喃酮(图1)母核的肉桂酸衍生物, 根据其基本母核上取代基不同, 将其分成4类: 简单香豆素(只在苯环一侧有取代, 且7位羟基未与6或8位取代基形成呋喃环或吡喃环的香豆素类); 呋喃香豆素(6,7-呋喃并香豆素型和7,8-呋喃并香豆素型); 吡喃香豆素(香豆素母核上C6位或C8位的异戊烯基与邻酚羟基环合而成2,2-二甲基- α -吡喃环结构的香豆素类); 其他香豆素(α -吡喃酮环上有取代基的单香豆素, 以及香豆素二聚体、三聚体类, 异香豆素类等)。

迄今, 从自然资源中分离鉴定出来的香豆素种类已超过1300种^[4]。柑橘作为世界第一大水果, 其种植面积及产量均居果树首位, 并且其品种资源繁多, 对柑橘生物活性成分研究受到越来越多学者的关注, 因此也推动了柑橘天然香豆素化合物研究的不断深入。

2 柑橘香豆素类化合物的种类研究

香豆素在柚的根皮、茎皮及果皮中均有分布。Mchale等^[5]从柚皮中分得8-3- β -D-氧谷氨酸-2-羟基-3-甲丁基-7-香豆素(8-3- β -D-glucopyranosyloxy-2-hydroxy-3-methylbutyl-7-2H-1-benzopyran-2-one)、异橙皮内酯(isomeranzin)、水合橙皮内酯(meranzin hydrate)、橙皮内酯(meranzin)、橙皮油内酯烯酸(auraptenol)等香豆素。1991年Ju-ichi等^[6]从八朔蜜柑的根中分离出5个新的香豆素: 双香豆素(nordenletin)、氧合双香豆素(oxanordentatin)、氧合双香豆素聚合体(oxaclusarin)、邪蒿醇(seselinol)和异戊酸邪蒿醇(seselinol isovalerate)。同年, Ito等^[7]从柑橘属植物中分得4个新的香豆素: 前氧合绢毛猴骨酯(peroxytamarin)、顺-7-甲氧基-8-(3',4'-二羟基-3'-甲基)丁烯基香豆素(cis-casegravalol)、柑橘内

酯A(citrusarin-A)和柑橘内酯B(citrusarin-B)。1993年Takemura等^[8-10]从八朔蜜柑的根中分得1个新的二聚香豆素(claudimerin-A)和2个新的吡啶酮-香豆素二聚体, 即吡啶酮-香豆素C(neoacrimarine-C)和吡啶酮-香豆素D(neoacrimatine-D)。并从八朔蜜柑和施文格枳柚的根中分得柑橘内酯A(citrumarin-A)、柑橘内酯B(citrumarin-B)、柑橘内酯C(citrumarin-C)和柑橘内酯D(citrumatin-D)4个香豆素类化合物。1994年Takemura等^[11]再次从八朔蜜柑的根中分离得到3个新的双香豆素: Bisorponcitrin、Khelmarin-C和Bishassanidin。同年, Wu Tianshung等^[12]从柚的茎皮中分得2个新的香豆素: Buntansin-B和Buntansin-C。1996年, Takemura等^[13]又从Yalaha(Duncan grapefruit $\times$ Dancy tangerine)的根中分得2个新的香豆素 trans-Clausarinol 和 Khelmarin-D。两年之后, Takemura等^[14]从柑橘属植物 *Citrus paradisi* Macf. 的根中分得4个新的吡啶酮-香豆素二聚体, 分别是吡啶酮-香豆素二聚体-H(neoacrimarines-H)、吡啶酮-香豆素二聚体-I(neoacrimarines-I)、吡啶酮-香豆素二聚体-J(neoacrimarines-J)和吡啶酮-香豆素二聚体-K(neoacrimarines-K)。同年, El-Shafae等^[15]从 *Citrus deliciosa* Ten. 的根中分离得到1个新的香豆素, 即美洲花椒素(xanthyletin)。Miyake等^[16]从柠檬的果皮中提取3种香豆素, 这3种香豆素为8-牻牛儿醇基补骨脂素(8-geranyloxypsolaren, LE-1)、5-牻牛儿醇基补骨脂素(5-geranyloxypsolaren, LE-2)、5-牻牛儿醇基-7-甲氧基补骨脂素(5-geranyloxy-7-methoxycoumarin, LE-3), 结构如图2所示。

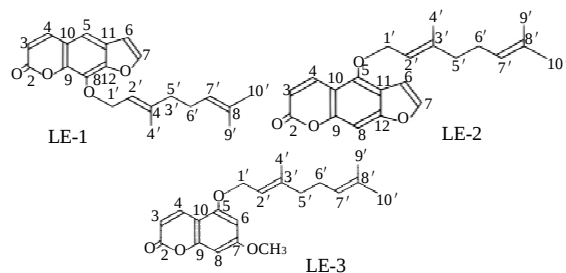


图2 柠檬中的香豆素类化合物

Fig.2 Chemical structures of coumarin-related compounds isolated from lemon fruit peel

2000年, 冯宝民等^[17]从柚皮中分离得到7个香豆素类成分, 为葡萄内酯、异前胡素、花椒毒酚、伞形花内酯、缩酮基茶苯海明(marmin acetone)、柚皮内酯(pranferin)和前异橙皮内酯(isomeramcin), 其中葡萄内酯、缩酮基茶苯海明、柚皮内酯及前异橙皮内酯(isomeramcin)首次从该种植物中分离得到。次年, 他们对柚子皮中的化学成分进行常压柱色谱、制备薄层等分

离纯化,又得到8-(3- β -D-葡萄糖氧基-2-羟基-3-甲基丁基)-7-甲氧基香豆素^[18]。2002年,Gao Youheng等^[19]对佛手果实进行化学成分鉴定,得到5,7-二甲氧基香豆素即柠檬内酯成分。2004年,陈志霞等^[20]从化橘红药材非挥发性部位首次分离到2个香豆素类化合物:异欧前胡素(isoimperato)和佛手内酯(bergapten)。2005年,古淑仪等^[21]对化州柚未成熟干燥幼果中分离得到3个7-甲氧基香豆素:水合橙皮内酯(meranzinhydrate)、柚皮内酯和异橙皮内酯(isomeranzin)。2006年,张颖等^[22]对运用硅胶柱层析、Sephadex LH-20柱层析等技术,从佛手果实中分离出4种香豆素:5-异戊烯氧基-7-甲氧基香豆素(首次发现)、5,7-二甲氧基香豆素(柠檬油素)、6,7-二甲氧基香豆素、7-羟基-6-甲氧基香豆素(莨菪亭)。2007年,胡甜恬等^[23]从沙田柚鲜皮中分离得到10个香豆素类化合物,通过对其理化性质和波谱数据分析,鉴定为8-(3-羟基-2-甲氧基-3-甲基)-7-甲氧基香豆素(8-(3-hydroxy-2-methoxy-3-methylbutyl)-7-methoxycoumarin)、迈万里香素(mexotocin)、环氧橙皮油素、橙皮内酯(meranzin)、水合橙皮内酯、异橙皮内酯、异前胡素、橙皮油素(auraptene)、蛇床子素和伞形花内酯,其中前4个化合物为首次从该植物中得到。2008年,朴香兰^[24]从香橙中分离出3种香豆素类化合物,分别为伞形酮、9-羟基-4-甲氧基补骨脂素和橙皮油素。2009年,赵雪梅等^[25]首次在常山胡柚皮中分离出6,7-二甲氧基香豆素。2010年,Barreca等^[26]利用反相液相色谱法首次在Chinotto (*Citrus* $\times$ *myrtifolia* Raf.)果汁中发现了2种呋喃香豆素,即佛手柑内酯(bergapten)和环氧香柠檬亭(epoxybergamottin)。

综上所述,香豆素类化合物广泛存在于柑橘及其近缘属植物的根、茎、果皮、果肉等各器官中。报道中,国内外研究者们对柑橘及其近缘属植物中所含的香豆素化合物进行研究,都主要是针对个别物种中的香豆素进行提取分析,至于不同物种间的天然香豆素化合物种类有怎么样的差异,同一品种不同器官间所含的天然香豆素种类是否有差异,不同生态条件下所含的香豆素种类有无差异,含量上有怎样的差异等,均未见报道,有待进一步的研究。

3 香豆素的药效作用研究

自香豆素的药效作用被人们认知以来,国外许多学者对香豆素的药理活性进行了大量研究。众多现代药理研究资料显示,香豆素具有抗肿瘤、抗氧化、抗病毒、抗菌、抗寄生虫、抗炎等多种药理活性。

3.1 抗癌、抗肿瘤作用

尹卫平等^[27]经体外活性检测发现,6-(2-甲氧基,顺-乙烯基)-7-甲基呋喃香豆素具有明显的抗表皮癌、抑制人

胃癌BGC-823瘤株和人结构癌HCT细胞瘤活性。Shikishima等^[28]以补骨脂素进行H9淋巴细胞实验,结果发现该补骨脂素抑制H9淋巴细胞中HIV-1复制的半反应质量浓度(EC₅₀)为0.1 μ g/mL,抑制未受感染的H9淋巴细胞生长的半抑制质量浓度(IC₅₀)为19.1 μ g/mL,治疗指数(TI)为191(一般TI大于5即为有治疗作用的药物);石当归素和佛手内酯也有很强的抗艾滋病病毒活性,TI分别为11.7和69.9。Appendino等^[29]从*Opopanax chironium*中分离得到的欧前胡素和独活素均具有细胞毒性,而且仅对生长细胞有凋亡作用。独活素通过下调细胞周期进程,使细胞分裂停在有丝分裂的G₂/M期,最终导致DNA片段化和凋亡;通过双染色法证明了欧前胡素作用于细胞分裂周期中的G₁/S转化期。表明,这两个香豆素化合物有潜力开发成为对肿瘤细胞具有选择性毒性的药物。

Miyake等^[16]发现,从柠檬中提取出来的3种香豆素LE-1、LE-2、LE-3能够作为体外肿瘤启动子和超氧化物歧化酶的抑制剂,同时也能够抑制细胞内NO的生成。Murakami等^[30]提出,广泛存在于柑橘属果实中的香豆素衍生物Auraptene(AUR)对啮齿类动物的皮肤、舌、食道和结肠癌有疗效,是一种有前途的、结构新、疗效好的抗癌药物;AUR对于引起白细胞生物化学响应是一种有效的试剂,其作用机制以抑制与癌症发生相关的发炎为基础。Ju-ichi^[31]从各种柑橘的根及根皮中分离得到了许多新的化合物,即香豆素二聚体、吡啶酮-香豆素二聚体等,并表明AUR对癌症的化学疗法是非常有用的成分。

3.2 抗氧化作用

Yu Jun等^[32]在柑橘的柠檬苦素类似物、黄酮类化合物和香豆素的抗氧化活性研究中,通过过氧化物模型研究发现,香豆素中的佛手柑内酯(bergapten)对过氧化自由基产生的抑制率达10%,并可保护低密度脂蛋白(LDL)的氧化作用,使氧化时间延长160min(提高33%)。林生等^[33]利用8种不同的香豆素类化合物进行抗氧化实验,结果表明,秦皮素在浓度为10⁻⁶mol/L的条件下能抑制脂质过氧化产物丙二醛(MDA)的生成,抑制率达50%以上,强于阳性对照药VE(抑制率35%),显然,香豆素具有显著的抗氧化作用。

Thuong等^[4]通过进行清除自由基和脂质过氧化实验,发现东莨菪内酯、秦皮乙素、秦皮素、伞形花内酯、瑞香等具有较高的抗氧化活性。

3.3 抗寄生虫作用

Oketch-Rabah等^[34]将分离得到的环氧香豆素(2-epicycloisobranchy coumarinone epoxide)和耐氯奎香豆素(cycloisobranchy coumarinone epoxide)对氯奎敏感、耐药的恶性疟原虫和热带寄生虫硕大利什曼原虫等进行实验,结果发现,两者均对氯奎敏感的恶性疟原虫和氯

奎耐药的恶性疟原虫有很好抑制作用;对热带寄生虫硕大利什曼原虫也有强度相当的抑制作用, IC_{50} 分别为 $12.7\mu\text{g/mL}$ 和 $13.4\mu\text{g/mL}$ 。

3.4 抗菌作用

Kwon 等^[35]将分离得到的 5,8-二(2,3-二羟基-3-甲基丁氧基)-补骨脂素和异补骨脂素进行抑菌实验, 结果发现补骨脂素对白曲菌有较好的抑制作用, 最小抑制质量浓度(MIC)为 $62.5\mu\text{g/mL}$; 异补骨脂素对草本支孢霉有较好的抑制作用, MIC 亦为 $62.5\mu\text{g/mL}$ 。顾关云^[36]将提取出来的 8-甲氧基补骨脂素、5-甲氧基补骨脂素、4-羟基香豆素进行抗菌实验, 结果表明: 三者对腐生镰孢、番茄棘壳孢菌、绿色木霉、根串珠霉和大丽花轮枝孢菌等菌株均具有抗真菌的活性。

3.5 抗炎镇痛作用

连其深等^[37]研究发现花椒毒酚是其抗炎作用的活性成分之一, 花椒毒酚对二甲苯所致小鼠耳壳肿胀有明显的抑制作用; 对醋酸所致小鼠腹腔毛细血管的通透性增加有明显的抑制作用; 还可抑制大鼠角叉菜胶性足跖肿胀。上官珠等^[38]发现花椒毒酚具有镇痛作用, 其作用机制是通过抑制前列腺素合成, 从而降低炎症组织内前列腺素含量。

3.6 镇咳平喘作用

胡晓等^[39]对小鼠采用浓氨水诱咳法、酚红排泌法和气管螺旋条法, 研究花椒毒酚的镇咳、祛痰和平喘作用。结果显示: 花椒毒酚对氨水诱发的小鼠咳嗽有明显的镇咳作用, 能延长小鼠咳嗽反应的潜伏期, 并减少咳嗽次数; 能促进小鼠气管腺体的分泌而起到祛痰的效果; 还可对抗组胺、乙酰胆碱等引起的支气管收缩。

3.7 其他作用

万尧德等^[40]研究表明, 对大鼠 $^{60}\text{Co}\gamma$ 射线全身照射前饲喂以茵陈素(6,7-二甲氧基香豆素)具有良好的辐射防护效果。Masuda 等^[41]用 Magnus 方法检测发现香豆素类化合物有抑制豚鼠回肠痉挛的活性。Sawabe 等^[42]发现柚皮中有效成分种类繁多, 许多活性成分可作为高血压和低血压病人的药物。Teng 等^[43]发现柚皮中的香豆素类化合物美洲花椒素(xanthyletin)、黄木亭(xanthoxyletin)和软木花椒素(suberosin)具有松弛由去甲肾上腺素(norepinephrine, NE, 3mmol/L)引起的鼠大动脉持续性僵硬收缩作用。Prince 等^[44]研究发现, 柑橘香豆素中的欧前胡素和橙皮油素通过 Nrf2/ARE(抗氧化反应元件)机制诱导小鼠肝脏细胞内的谷胱甘肽巯基转移酶(GST)活性。

国外的研究者们分别验证了香豆素的清除自由基、抗氧化、抗肿瘤、抗病毒、抗寄生虫、抗菌等方面的药效作用。然而目前还有相当多的香豆素类有效成分的生物学活性机制并不十分清楚, 许多香豆素类化合物的体内活性亦鲜见报道。而对柑橘及其近缘属的香豆素

在药理作用的研究, 主要集中在香豆素类化合物清除自由基的能力、抗氧化能力、抗癌等作用方面。总体上看, 对柑橘中香豆素抑制自由基的机制、抗氧化机制、抗癌机制等进行了较深入的研究, 但药效剂量、不同种类香豆素的相互作用和功效等尚待深入研究。

目前, 国内对香豆素的研究已进入更微观领域, 其部分成果已经应用于临床医学, 例如临床应用的甲氧沙林即为呋喃香豆素类药物的代表。随着世界各国对香豆素类化合物研究的深入, 其临床应用价值及作用机制会更受关注。

4 结 语

近几年来, 人们的健康意识和天然食物保健理念越来越强, 人们希望通过食入一些有益于健康的天然食品来达到预防甚至治疗疾病的效果, 也正符合流行的“药食同源”之说。香豆素具有特殊的香气, 是香烟、橡胶及塑料制品中的增香剂。在自然界中, 具有生物活性的香豆素类化合物较多, 其中天然抗 HIV 活性香豆素类化合物的发现为抗艾滋病药物的研究开辟了一个新的领域; 香豆素化合物的多方面生物特性, 在各领域中不断被开发利用, 显示出其巨大的应用潜力。目前, 国内外对香豆素的研究比较深入, 主要集中在香豆素的药理作用、改进香豆素的人工合成方法、香豆素化合物的分离提纯与成分结构鉴定等方面的研究。同时, 对柑橘及其近缘属中香豆素的研究也在进一步深入。我国虽拥有极其丰富的植物资源, 但香豆素的研究起步较晚, 且多数停留在有效化合物的分离鉴定及初步活性测定方面。目前仍有相当多的香豆素类化合物的生物活性机制仍未清楚, 影响植物天然香豆素形成的生理生态条件尚不明, 有关柑橘及其近缘属植物中天然香豆素化合物的分布、成分差异、含量水平等的研究工作尚未见报道。可见, 香豆素类化合物的生物活性机制的研究、柑橘及其近缘属天然香豆素化合物的时空分布和特异成分研究、影响植物天然香豆素形成和富集的生理生态条件的研究等课题可进行深入的探索。

参考文献:

- [1] BRUNETON J. Pharmacognosy: phytochemistry, medicinal plants[M]. 2nd ed. Paris: Lavoisier Publishing, 1999: 225-459.
- [2] 吴龙火, 许瑞安. 简单香豆素药理作用与构效关系研究进展[J]. 医药导报, 2010, 29(4): 498-501.
- [3] 孔令义. 香豆素化学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2008: 1-8.
- [4] THUONG P T, HUNG T M, NGOC T M, et al. Antioxidant activities of coumarins from Korean medicinal plants and their structure-activity relationships[J]. Phytother Res, 2010, 24(1): 101-106.
- [5] MCHALE D, KHOPKAR P P, SHERIDAN J B. Coumarins glycosides from *Citrus flavedo*[J]. Phytochemistry, 1987, 26(9): 2547-2549.
- [6] JU-ICHI M, TAKEMURA Y, AZUMA M, et al. New coumarins from

- Citrus hassaku*[J]. Chem Pharm Bull, 1991, 39(9): 2252-2255.
- [7] ITO C, TANAHASHI S, OMURA M, et al. New coumarins from *Citrus* plants[J]. Chem Pharm Bull, 1991, 39(10): 2509-2513.
- [8] TAKEMURA Y, JU-ICHI M, KUROSUMI T, et al. Structural elucidation of citrumarins: four novel binary coumarins isolated from *Citrus* plants[J]. Chem Pharm Bull, 1993, 41(1): 73-76.
- [9] TAKEMURA Y, KUROSUMI T, JU-ICHI M, et al. The structures of neoacrimarines-C and-D, two new acridone-coumarin dimmers from *Citrus hassaku*[J]. Chem Pharm Bull, 1993, 41(1): 1757-1759.
- [10] TAKEMURA Y, NAKATA T, UCHIDA H, et al. Structure of claudimerin-A, a novel dimeric coumarin from *Citrus hassaku*[J]. Chem Pharm Bull, 1993, 41(11): 2061-2062.
- [11] TAKEMURA Y, NAKATA T, JUICHI M, et al. Three new bicoumarins from *Citrus hassaku*[J]. Chem Pharm Bull, 1994, 42(6): 1213-1215.
- [12] WU Tianshung, HUANG Shiochwyn, LAI Jengshio. Stem bark coumarins of *Citrus grandis*[J]. Phytochemistry, 1994, 36(1): 217-219.
- [13] TAKEMURA Y, KAWGUCHI H, SMAKI S, et al. Studies on the constituents of Yalaha. Structures of a new acridone alkaloid and two new coumarins[J]. Chem Pharm Bull, 1996, 44(4): 804-809.
- [14] TAKEMURA Y, TAKAYA J, OKAMURA Y, et al. Four new acridone-coumarin dimmers from a *Citrus* plant[J]. Chem Pharm Bull, 1998, 46(10): 1518-1521.
- [15] EL-SHAFAE A M, SOLIMAN A S. A pyranocoumarin and two alkaloids (one with antispasmodic effect) from *Citrus deliciosa*[J]. Pharmazie, 1998, 53(9): 640-643.
- [16] MIYAKE Y, MURAKAMI A, SUKIYAMA Y, et al. Identification of coumarins from Lemon fruit (*Citrus limon*) as inhibitors of *in vitro* tumor promotion and superoxide and nitric oxide generation[J]. J Agric Food Chem, 1999, 47(8): 3151-3157.
- [17] 冯宝民, 裴月湖. 柚皮中的香豆素类化学成分的研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2000, 17(4): 253-255.
- [18] 冯宝民, 沙沂, 裴月湖, 等. 柚皮中化学成分的结构鉴定[J]. 中国中药杂志, 2001, 26(11): 764.
- [19] GAO Youheng, HUANG Haibo, XU Huanghua, et al. Studies on the chemical constituents of *Citrus medica* var. *sarcodactylis*[J]. 中药材, 2002, 25(2): 639-640.
- [20] 陈志霞, 林励. 化橘红药材中香豆素类成分的研究[J]. 中药材, 2004, 27(8): 577-578.
- [21] 古淑仪, 宋晓虹, 苏薇薇. 化州柚中香豆素成分的研究[J]. 中草药, 2005, 36(3): 341-343.
- [22] 张颖, 孔令义. 佛手化学成分的研究[J]. 中国现代中药, 2006, 8(6): 16-17.
- [23] 胡甜恬, 张晓琦, 赵慧男, 等. 沙田柚皮中的香豆素类成分[J]. 药学与临床研究, 2007, 15(2): 121-123.
- [24] 朴香兰. 香橙化学成分的分与鉴定[J]. 中央民族大学学报: 自然科学版, 2008, 17(3): 36-39.
- [25] 赵雪梅, 叶兴乾, 朱大元. 常山胡柚皮的化学成分分离鉴定[J]. 北京大学学报: 医学版, 2009, 41(5): 575-577.
- [26] BARRECA D, BELLOCCO E, CARISTI C, et al. Flavonoid composition and antioxidant activity of juices from Chinotto (*Citrus × Myrtifolia* Raf.) fruit at different ripening stages[J]. J Agric Food Chem, 2010, 58(5): 3013-3036.
- [27] 尹卫平, 陈宏明, 王天欣, 等. 具有抗癌活性的一个新的香豆素化合物[J]. 中草药, 1997, 28(1): 3.
- [28] SHIKISHIMA Y, TAKAISHI Y, HONDA G. Chemical constituents of *Prangos tschimganica*; structure elucidation and absolute configuration of coumarin and furanocoumarin derivatives with anti-HIV activity[J]. Chem Pharm Bull, 2001, 49(7): 877-880.
- [29] APPENDINO G, BIANCHI F, BADER A, et al. Coumarins from *Opopanax chironium*. New dihydrofuranocoumarins and differential induction of apoptosis by and heraclenin[J]. J Nat Prod, 2004, 67(4): 532-536.
- [30] MURAKAMI A, NAKAMURA Y, TANAKA T, et al. Suppression by citrus auraptene of phorbol ester-and endotoxin-induced inflammatory responses: role of attenuation of leukocyte activation[J]. Carcinogenesis, 2000, 21(10): 1843-1850.
- [31] JU-ICHI M. Chemical study of *Citrus* plants in the search for cancer chemopreventive agents[J]. Yakugaku Zasshi, 2005, 125(3): 231-254.
- [32] YU Jun, WANG Limin, WALZEM R L, et al. Antioxidant activity of citrus limonoids, flavonoids, and coumarins[J]. J Agric Food Chem, 2005, 53(6): 2009-2014.
- [33] 林生, 刘明韬, 王素娟, 等. 小蜡树香豆素类成分及其抗氧化活性[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(14): 1708-1710.
- [34] OKETCH-RABAH H A, LEMMICH E, DOSSAJI S F, et al. Two new antiprotozoal 5-methylcoumarins from *Vernonia brachycalyx*[J]. J Nat Prod, 1997, 60(5): 458-461.
- [35] KWON Y S, KOBAYASHI A, KAJIYAMA S. et al. Antimicrobial constituents of *Angelica dahurica* roots[J]. Phytochem, 1997, 44(5): 887-889.
- [36] 顾关云. 芸香的化学成分与药理活性[J]. 国外医学: 植物药分册, 2003, 18(2): 47.
- [37] 连其深, 张志祖, 胡晓, 等. 花椒毒酚的药效学研究[J]. 赣南医学院学报, 1996, 16(4): 303-306.
- [38] 上官珠, 连其深, 曾靖, 等. 花椒毒酚镇痛作用的实验研究[J]. 中药新药与临床药理, 1997, 8(1): 45.
- [39] 胡晓, 黄贤华, 赖飞, 等. 花椒毒酚的镇咳、平喘及祛痰作用研究[J]. 中药药理与临床, 2006, 22(3/4): 40-42.
- [40] 万尧德, 刘家治, 徐嘉红. 茵陈素对接受一次性全身 γ 线照射大鼠的预防作用的研究[J]. 核技术, 1989, 12(2): 121-126.
- [41] MASUDA T, MUROYA Y, NAKATANI N. Coumarin constituents of the juice oil from *Citrus hassaku* and their spasmolytic activity[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 1992, 56(8): 1257-1260.
- [42] SAWABE A, KUMAMOTO N, MATSUBARA Y. Structure-function relationship of bioactive compounds in citrus fruit peels[J]. Recent Res Dev Agric Biol Chem, 1998, 2(1): 143-166.
- [43] TENG C M, LI H L, YU S M, et al. Ca^{2+} -channel blocking effects of three coumarin compounds, isolated from *Citrus grandis*, in rat thoracic aorta[J]. Asia Pac J Pharmacol, 1992, 7(2): 115-120.
- [44] PRINCE M, LI Y, CHILDERS A, et al. Comparison of citrus coumarins on carcinogen-detoxifying enzymes in Nrf2 knockout mice[J]. Toxicology Letters, 2009, 185(3): 180-186.