综述・

连翘化学成分及抗肿瘤活性研究进展[△]

吴永娜, 薛怡萌, 李亚鹏, 屈沛佳, 靳智博, 滕文龙, 牛颜冰* 山西农业大学 生命科学学院, 山西 晋中 030600

[摘要] 连翘为木犀科植物连翘 Forsythia suspensa (Thunb.) Vahl 的干燥果实,具有清热解毒、消肿散结等功效。连翘主要药用成分包括木脂素类、苯乙醇苷类、萜类、黄酮类、酚酸类等,具有抗炎、抗菌和抗肿瘤等活性。通过香阅文献,对连翘主要化学成分、抗肿瘤作用及机制进行综述,以期为连翘的开发利用提供参考。

「关键词] 连翘;连翘苷;连翘酯苷;连翘酯素;抗肿瘤

[中图分类号] R282.71 [文献标识码] A [文章编号] 1673-4890(2025)07-1354-11 **doi:**10.13313/j. issn. 1673-4890. 20240522004

Research Progress on Main Medicinal Components and Anti-tumor Effects of Forsythiae Fructus

WU Yongna, XUE Yimeng, LI Yapeng, QU Peijia, JIN Zhibo, TENG Wenlong, NIU Yanbing*

College of Life Sciences, Shanxi Agricultural University, Jinzhong 030600, China

[Abstract] Forsythiae Fructus, the dried fruit of *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl (Oleaceae family), possesses pharmacological effects including heat-clearing, detoxification, swelling reduction, and mass dispersion. The main medicinal components of Forsythiae Fructus include lignans, phenylethanolic glycosides, terpenes, flavonoids, and phenolic acids, which exhibit anti-inflammatory, antibacterial, and anti-tumor activities. This review systematically summarizes the chemical composition, antitumor efficacy, and molecular mechanisms of Forsythiae Fructus, providing valuable insights for its further pharmaceutical development and clinical application.

[Keywords] Forsythiae Fructus; forsythin; forsythiaside; phillygenin; anti-tumor

连翘为木犀科植物连翘 Forsythia suspensa (Thunb.) Vahl 的干燥果实[1]。《药性赋》记载连翘可以散诸经之热、散诸肿之疮疡,为历代医家治疗外感风热和痈肿疮毒之良药[2]。连翘主要功效为清热解毒、消肿散结[3]。现代药理研究表明,连翘具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎和抗病毒等多种药理活性[4]。近年来,恶性肿瘤成为严重影响国民健康的公共问题,病死率高,部分肿瘤一经确诊已是中晚期,临床上常以放疗、化疗、靶向治疗等手段处理,患者生存率低、复发率高、生存质量差。中医认为火毒热毒是肿瘤发生的重要原因之一。连翘中的多种化学成分可通过激活相关信号通路进而调控肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。基于此,本文通过对连翘化学成分的抗肿瘤活性及其机制进行梳理,为其抗肿瘤研

究及综合开发利用提供参考。

1 化学成分

研究表明,连翘果实及叶中丰富的化学成分对肿瘤的治疗有一定的效果,其中包括萜类、木脂素类、苯乙醇苷类、黄酮类、酚酸类[5-12]等。

1.1 木脂素类

木脂素类化合物是连翘中重要的特征性成分之一,迄今为止,已从连翘中分离出43个木脂素类成分(表1),根据结构母核,可将其分为简单木脂素类、单环氧木脂素类、双环氧木脂素类、木脂内酯类、环木脂素类^[29]。此类化合物具有抗炎、抗病毒、抗氧化、抑菌^[30]等药理活性。目前研究较多的木脂素类成分为连翘苷和连翘脂素,见图1。

^{△ [}基金项目] 财政部和农业农村部: 国家现代农业产业技术体系资助项目; 山西省自然科学基金项目(202203021212471); 山西农业大学博士科研启动项目(J142202205)

^{*[}通信作者] 牛颜冰,教授,研究方向:药用植物遗传学;E-mail: niuyanbingbest@163.com

表1 连翘中木脂素类成分

序号	化合物名称	分子式	相对分子质量	参考文献
1	连翘脂素	$C_{21}H_{24}O_{6}$	372.41	[13]
2	(+)-松脂醇	$C_{20}H_{22}O_{6}$	358.39	[14]
3	连翘苷	$C_{27}H_{34}O_{11}$	534.56	[15]
4	(+)-松脂素单甲基醚-4-O-β-D-葡萄糖苷	$C_{27}H_{34}O_{11}$	534.56	[16]
5	(+)-1-hydroxypinoresinol	$C_{20}H_{22}O_{7}$	374.39	[17]
6	(+)-1-羟基-松脂素-4'-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	$C_{26}H_{32}O_{12}$	536.28	[17]
7	(+)-1-羟基-松脂素-4"-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	$C_{26}H_{32}O_{12}$	536.28	[17]
8	8-羟基松脂素	$C_{20}H_{22}O_{7}$	374.39	[18]
9	松脂醇-4-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	$C_{26}H_{32}O_{11}$	520.53	[18]
10	(+)-表松脂素	$C_{20}H_{22}O_{6}$	358.39	[18]
11	7'-epi-8-hydroxypinoresinol	$C_{20}H_{22}O_{7}$	374.39	[19]
12	(+)-8-hydroxyepipinoresinol-4- <i>O-β-D</i> -glucopyranoside	$C_{26}H_{32}O_{12}$	536.53	[19]
13	(+)-表松脂素-4-O-β-D-葡萄糖苷	$C_{26}H_{32}O_{11}$	520.53	[20]
14	(+)-表松脂素-4'-O-β-D-葡萄糖苷	$C_{26}H_{32}O_{11}$	520.53	[20]
15	forsythialanside E	$C_{26}H_{32}O_{12}$	536.53	[21]
16	4-O-demethylforsythenin	$C_{13}H_{14}O_{5}$	250.25	[22]
17	forsythiayanoside A	$C_{27}H_{34}O_{12}$	550.56	[23]
18	forsythialan A	$C_{20}H_{22}O_{7}$	374.39	[23]
19	forsythialan B	$C_{21}H_{24}O_{7}$	388.42	[23]
20	牛蒡子苷元	$C_{21}H_{24}O_{6}$	372.42	[24]
21	牛蒡子苷	$C_{27}H_{34}O_{11}$	534.56	[24]
22	(-)-罗汉松脂素	$C_{20}H_{22}O_{6}$	358.39	[18]
23	dimethylmatairesinol	$C_{22}H_{26}O_{6}$	386.44	[25]
24	(+)-落叶松脂素	$C_{20}H_{24}O_{6}$	360.41	[18]
25	橄榄脂素	$C_{20}H_{24}O_{7}$	376.41	[13]
26	lariciresinol-4- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucoside	$C_{26}H_{34}O_{11}$	522.55	[26]
27	lariciresinol-4'-O-β-D-glucoside	$C_{26}H_{34}O_{11}$	522.55	[26]
28	forsythialanside A	$C_{27}H_{34}O_{12}$	550.56	[27]
29	苯丁酸	$C_{21}H_{26}O_{7}$	390.43	[28]
30	forsythiayanoside B	$C_{27}H_{36}O_{12}$	552.57	[27]
31	(-)-罗汉松脂苷	$C_{26}H_{32}O_{11}$	520.50	[23]
32	异橄榄脂素	$C_{20}H_{24}O_{7}$	376.41	[10]
33	异落叶松脂素	$C_{21}H_{26}O_{5}$	358.43	[18]
34	(-)-裂环异落叶松脂素	$C_{20}H_{26}O_{6}$	362.42	[18]
35	双环氧连翘内酯	$C_{14}H_{16}O_{5}$	264.28	[10]
36	rel-(7R,8'R,8S)-forsythialan C	$C_{20}H_{22}O_{6}$	358.39	[22]
37	rel-(7R,8'R,8R)-forsythialan C	$C_{20}H_{22}O_{6}$	358.39	[22]
38	4-O-demethylforsythenin	$C_{13}H_{14}O_{5}$	250.25	[22]
39	forsythialan E	$C_{21}H_{24}O_7$	388.42	[23]
40	forsythialan F	$C_{14}H_{16}O_{6}$	280.28	[23]
41	wikstronoside B	$C_{26}H_{32}O_{11}$	520.53	[4]
42	forsysesquinorlignan	$C_{24}H_{28}O_{10}$	476.48	[4]
43	松脂素单甲醚	$C_{21}H_{24}O_6$	372.42	[18]

1.2 萜类

连翘中的萜类主要为三萜类成分,一般由30个碳原子组成,存在形式为游离态或结合态,与糖结

合称为三萜皂苷。连翘中萜类成分信息见表 2。目前从连翘中提取的三萜类化合物主要有 DM 和安博立酸 (图 2)。研究发现,连翘中的三萜类化合物具

图1 连翘苷和连翘脂素结构式

有抗菌消炎、抗癌、抗病毒和抗氧化等作用[45]。王彩莲等[43]运用 8 倍量 95% 乙醇提取连翘三萜类化合物 DM,并研究其对前列腺癌 PC-3 细胞的增殖抑制及放疗增敏作用发现,DM可促使 PC-3 细胞凋亡,同时提高前列腺癌 PC-3 细胞对放疗的敏感性。有

研究表明, 萜类是连翘挥发油中的主要化学成分, 连翘的挥发油类成分主要分布在种子中, 种子发育越好、越成熟, 连翘的挥发油类成分含量积累 越多, 等种子完全熟透后, 挥发油的含量开始降低[46]。

表2 连翘中萜类成分

序号	化合物名称	分子式	相对分子质量	参考文献
44	α-蒎烯	$C_{10}H_{16}$	136.24	[31]
45	β-蒎烯	$C_{10}H_{16}$	136.24	[31]
46	α-水芹烯	$C_{10}H_{16}$	136.24	[32]
47	β-水芹烯	$C_{10}H_{16}$	136.24	[32]
48	α-松油烯	$C_{10}H_{16}$	136.24	[32]
49	γ-松油烯	$C_{10}H_{16}$	136.24	[32]
50	莰烯	$C_{10}H_{16}$	136.24	[32]
51	香桧烯	$C_{10}H_{16}$	136.24	[32]
52	柠檬烯	$C_{10}H_{16}$	136.24	[31]
53	α-侧柏烯	$C_{10}H_{16}$	136.24	[32]
54	β-月桂烯	$C_{10}H_{16}$	136.24	[33]
55	β-罗勒烯	$C_{10}H_{16}$	136.24	[33]
56	3-蒈烯	$C_{10}H_{16}$	136.24	[34]
57	对聚伞花烯	$\mathrm{C}_{10}\mathrm{H}_{14}$	134.22	[33]
58	香叶酸	$C_{10}H_{16}O_2$	168.24	[35]
59	崖柏酮	$C_{10}H_{16}O$	152.24	[34]
60	lpha-松油醇	$\mathrm{C_{10}H_{18}O}$	154.25	[33]
61	松油烯-4-醇	$\mathrm{C_{10}H_{18}O}$	154.25	[32]
62	芳樟醇	$\mathrm{C_{10}H_{18}O}$	154.25	[33]
63	(-)-桃金娘烯醛	$\mathrm{C}_{10}\mathrm{H}_{14}\mathrm{O}$	150.22	[34]
64	对伞花烯-8-醇	$C_{10}H_{14}O$	150.22	[28]
65	反式-香叶醇	$C_{10}H_{16}O$	152.24	[28]
66	樟脑	$C_{10}H_{16}O$	152.24	[28]
67	紫苏醛	$\mathrm{C}_{10}\mathrm{H}_{14}\mathrm{O}$	150.22	[34]
68	香叶醇	$C_{10}H_{18}O$	154.25	[35]
69	jacaranone ethyl ester	$C_{10}H_{12}O_4$	196.20	[36]
70	dehydro-vomifoliol	$C_{13}H_{18}O_{3}$	222.28	[36]
71	乳香醇C	$C_{10}H_{18}O_2$	170.25	[36]
72	古巴烯	$C_{15}H_{24}$	204.36	[35]

续表2

序号	化合物名称	分子式	相对分子质量	参考文献
73	荜澄茄油烯	$C_{15}H_{24}$	204.36	[35]
74	α-杜松醇	$C_{15}H_{26}O$	222.37	[35]
75	大根香叶烯	$C_{15}H_{24}$	204.36	[35]
76	isoaromadendrene epoxide	$C_{15}H_{24}O$	220.36	[35]
77	五福花苷酸	$C_{16}H_{24}O_{10}$	376.36	[37]
78	4,8,13-duvatriene-1,3-diol	$C_{20}H_{34}O_{2}$	306.49	[35]
79	雄甾烷醇酮	$C_{20}H_{32}O_2$	304.47	[35]
80	石松酸	$C_{20}H_{32}O_3$	320.47	[38]
81	18-hydroxy-7-oxolabda-8(9),13(E)-dien-15-oic acid	$C_{20}H_{32}O_4$	336.47	[38]
82	forsypensin A	$C_{20}H_{32}O_4$	336.47	[39]
83	forsypensin B	$C_{20}H_{32}O_4$	336.47	[39]
84	forsypensin C	$C_{20}H_{30}O_{5}$	350.46	[39]
85	forsypensin D	$C_{20}H_{32}O_4$	336.47	[39]
86	forsypensin E	$C_{20}H_{28}O_5$	348.44	[39]
87	labda-8(17),13E-dien-15,18-dioic acid 15-methy lester	$C_{21}H_{32}O_4$	348.48	[38]
88	forsythidin A	$C_{20}H_{28}O_4$	332.44	[38]
89	haplopappic acid	$C_{20}H_{28}O_4$	332.44	[38]
90	dehydropinifolic acid	$C_{20}H_{30}O_4$	334.46	[38]
91	3β -hydroxy-12,13 Z -biformene	$\mathrm{C}_{20}\mathrm{H}_{34}\mathrm{O}$	290.49	[38]
92	19-hydroxylabda-8(17),13(Z)-dien-15-oic acid	$C_{20}H_{32}O_3$	320.47	[38]
93	18-hydroxylabda-8(17),13(E)-dien-15-oic acid	$C_{20}H_{32}O_3$	320.47	[38]
94	19-formyllabda-8(17),13(<i>E</i>)-dien-15-oic acid	$C_{21}H_{32}O_4$	348.48	[38]
95	19-formyllabda-8(17),13(<i>Z</i>)-dien-15-oic acid	$C_{21}H_{32}O_4$	348.48	[38]
96	labda-8(17),13(Z)-dien-15,18-dioic acid	$C_{20}H_{30}O_4$	334.46	[38]
97	熊果酸	$C_{30}H_{48}O_{3}$	456.71	[40]
98	2α ,23-hydroxyursolic acid	$C_{30}H_{48}O_{5}$	488.71	[40]
99	齐墩果酸	$C_{30}H_{48}O_3$	456.71	[40]
100	白桦脂酸	$C_{30}H_{48}O_3$	456.71	[28]
101	hovenic acid	$C_{30}H_{48}O_{5}$	488.71	[28]
102	3β -acetyl-20,25-epoxydammarane-24 α -ol	$C_{32}H_{54}O_4$	502.78	[41]
103	3β -acetyl-20,25-epoxydammarane-24 β -ol	$C_{32}H_{54}O_4$	502.78	[41]
104	alphitolic acid	$C_{30}H_{48}O_4$	472.71	[42]
105	betulin	$C_{30}H_{50}O_{2}$	442.73	[42]
106	达玛-24-烯-3β-乙酰氧基-20S-醇(DM)	$C_{32}H_{54}O_{3}$	486.77	[43]
107	安博立酸	$C_{23}H_{35}O_3$	359.67	[44]

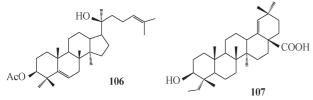


图 2 DM 和安博立酸结构式

1.3 苯乙醇苷类

苯乙醇苷类化合物被普遍认为是连翘中含量高

且活性好的成分之一[47]。目前在连翘中已分离得到20多种苯乙醇苷类化合物(表3)。聂承冬等[12]采用75%乙醇超声提取连翘中的苯乙醇苷类化合物,减压浓缩后用水复溶,依次用三氯甲烷、乙酸乙酯和正丁醇(1:1:1)进行萃取,最终得到4个苯乙醇苷类化合物,分别为连翘酯苷 A、连翘酯苷 I、forsythenside M和forsythenside K(图3),其中连翘酯苷 A质量分数最高,为0.2%~11.0%,可调节多种信号通路发挥抗炎作用,有望成为抗炎药物的候

选化合物。

1.4 酚酸类

酚酸类化合物一般分为3种结构:一是以苯甲酸为母核的C6-C1型(图4),如丁香酸、没食子酸等;二是以苯乙酸为母核的C6-C2型(图5),如对羟基苯乙酸、对羟基苯基乙酸甲酯等;三是以肉桂酸为母核的C6-C3型(图6),如咖啡酸、反式香豆酸等[11]。酚酸类化合物大多含有酚羟基,此基团极易被氧化成羰基而失活。因此,提取连翘中酚酸类成分时应严格控制实验条件。连翘中酚酸类成分信息见表4。

1.5 黄酮类

黄酮类物质是植物次生代谢的一类重要产物,

常作为主要的药用成分发挥作用,一般包括黄酮 (醇)及其苷类、二氢黄酮。其中近年来发现抗炎、 抑菌活性较强的黄酮类成分有芦丁和槲皮素(图7), 也是连翘中主要的黄酮类成分,其他黄酮类化合物 在连翘中含量甚微,主要有山柰酚、异槲皮素等^[9]。 连翘中黄酮类成分信息见表 5。目前,国内外学者 针对连翘黄酮的研究工作主要集中在提取工艺及体 外抗氧活性方面^[55-56],其抗肿瘤作用方面鲜有报道。

2 连翘主要化学成分的抗肿瘤作用及机制

2.1 提取物

黄玉龙等^[57]研究连翘醇提物对肺癌 NCI-H226细胞增殖、迁移、侵袭的影响,发现其作用机制可能与抑制核转录因子-κB(NF-κB)信号通路有关。

表3 连翘中的苯乙醇苷类成分

表 3 连翘甲的本乙醇甘奕成分					
序号	化合物名称	分子式	相对分子质量	参考文献	
108	连翘酯苷A	$C_{29}H_{36}O_{15}$	624.59	[25]	
109	连翘酯苷B	$C_{34}H_{44}O_{19}$	756.71	[48]	
110	连翘酯苷C	$C_{29}H_{36}O_{16}$	640.59	[48]	
111	连翘酯苷D	$C_{20}H_{30}O_{13}$	478.45	[48]	
112	连翘酯苷E	$C_{20}H_{30}O_{12}$	462.45	[48]	
113	连翘酯苷F	$C_{34}H_{44}O_{19}$	756.71	[49]	
114	连翘酯苷G	$C_{35}H_{46}O_{19}$	770.73	[48]	
115	连翘酯苷H	$C_{29}H_{36}O_{15}$	624.59	[49]	
116	连翘酯苷I	$C_{29}H_{36}O_{15}$	624.59	[49]	
117	连翘酯苷J	$C_{28}H_{34}O_{15}$	610.57	[48]	
118	salidroside	$C_{14}H_{20}O_{7}$	300.31	[48]	
119	3,4-二羟基苯醇-8- <i>O-β-D</i> -吡喃葡萄糖苷	$C_{14}H_{20}O_{8}$	316.31	[28]	
120	forsythiayanoside C	$C_{15}H_{22}O_8$	330.33	[50]	
121	木通苯乙醇苷A	$C_{23}H_{26}O_{11}$	478.45	[37]	
122	木通苯乙醇苷B	$C_{23}H_{26}O_{11}$	478.45	[37]	
123	连翘新苷A	$C_{29}H_{36}O_{15}$	624.59	[51]	
124	连翘新苷B	$C_{29}H_{34}O_{15}$	622.58	[52]	
125	车前草苷A	$C_{23}H_{26}O_{11}$	478.45	[48]	
126	suspensaside B	$C_{29}H_{36}O_{16}$	640.59	[48]	
127	suspensaside A	$C_{29}H_{34}O_{15}$	622.59	[53]	
128	forsyoxasides A	$C_{29}H_{34}O_{15}$	622.58	[54]	
129	forsyoxasides B	$C_{29}H_{34}O_{15}$	622.58	[54]	
130	forsyoxasides C	$C_{29}H_{34}O_{14}$	606.58	[54]	
131	forsyoxasides D	$C_{28}H_{32}O_{15}$	608.55	[54]	
132	forsyoxasides E	$C_{28}H_{32}O_{15}$	608.55	[54]	
133	forsyoxasides F	$C_{23}H_{24}O_{11}$	476.43	[54]	
134	forsyoxasides M	$C_{29}H_{34}O_{14}$	606.58	[12]	
135	forsyoxasides K	$C_{29}H_{34}O_{14}$	606.58	[12]	
136	suspensaside C	$C_{20}^{}H_{28}^{}O_{12}^{}$	460.43	[54]	
137	$1',2'$ -[β (3,4-dihydroxyphenyl)- α , β -dioxoethanol]- $6'$ - O -caffeoyl- O - β - D -glucopyranoside	$C_{23}H_{24}O_{11}$	476.43	[54]	

图3 连翘中4个苯乙醇苷类成分结构式

图4 连翘中以苯甲酸为母核的C6-C1型酚酸类成分结构式

NF-κB信号通路是一条与癌细胞的生长和分化相关的经典信号通路,其在癌症中呈高表达状态。连翘醇提物通过抑制 NCI-H226 细胞中 NF-κB 抑制因子α (IκBα)、磷酸化的 IκBα (p-IκBα)、p-NF-κB的表达抑制 NF-κB信号通路的激活,进一步抑制 NCI-H226 细胞的增殖、迁移和侵袭[55-58]。孙士萍等[59]研究表明,连翘醇提物能够抑制食管癌移植瘤的生长,这种抑制作用可能与诱导食管癌细胞凋亡有关。

连翘提取物 FS-4(由白桦脂酸、齐墩果酸、熊果酸、咖啡酸、软脂酸、硬脂酸 6个已知成分和 8个未知成分组成)可抑制胃癌 SGC-7901 细胞的增殖并具有诱导其凋亡的作用[60]。颜晰[61]对连翘根的提取

图 5 连翘中以苯乙酸为母核的 C6-C2 型酚酸类成分结构式

图 6 连翘中以桂皮酸为母核的 C6-C3 型酚酸类成分结构式

物进行抗肿瘤活性研究,利用噻唑蓝(MTT)法检测6种连翘根提取物(FSWER、FSWEL、FSWEF、FSEER、FSEEL、FSEEF)对食管癌细胞的增殖抑制作用,发现FSEER在体外对人食管癌细胞的增殖有明显的抑制作用,其抗肿瘤机制可能与诱导细胞凋亡有关。谢丽等[62]采用MTT法检测连翘提取物对

表 4 连翘中酚酸类成分

序号	化合物名称	分子式	相对分子质量
138	丁香酸	$C_9H_{10}O_5$	198.17
139	没食子酸	$C_7H_6O_5$	170.12
140	原儿茶醛	$C_7H_6O_3$	138.12
141	香草酸	$\mathrm{C_8H_8O_4}$	168.15
142	对羟基苯甲酸	$C_7H_6O_3$	138.12
143	原儿茶酸	$C_7H_6O_4$	154.12
144	对羟基苯乙酸	$C_8H_8O_3$	152.15
145	对羟基苯基乙酸甲酯	$C_9H_{10}O_3$	166.18
146	连翘醇酯	$C_{16}H_{22}O_{5}$	294.35
147	4-(2羟基乙基)苯甲醛	$C_9H_{10}O_2$	150.18
148	对甲氧基苯乙醛	$C_9H_{10}O_2$	150.18
149	forsythiayarosiade C	$C_{15}H_{22}O_{8}$	330.33
150	咖啡酸	$C_9H_8O_4$	180.16
151	反式香豆酸	$C_9H_8O_3$	164.16
152	反式阿魏酸	$C_{10}H_{10}O_4$	194.18
153	反式咖啡酸甲酯	$C_{10}H_{10}O_4$	194.06

注: A. 芦丁: B. 槲皮素。

图 7 芦丁和槲皮素结构

表5 连翘中黄酮类成分

序号	化合物名称	分子式	相对分子质量
154	槲皮素	$C_{15}H_{10}O_{7}$	302.24
155	异槲皮素	$C_{21}H_{20}O_{12}$	464.38
156	芦丁	$C_{27}H_{30}O_{16}$	610.50
157	山柰酚	$C_{15}H_{10}O_{6}$	286.24
158	异鼠李素	$C_{16}H_{12}O_{7}$	316.27
159	木犀草素	$C_{15}H_{10}O_{6}$	286.24
160	紫云英苷	$C_{21}H_{20}O_{11}$	448.38
161	木犀草苷	$C_{21}H_{20}O_{11}$	448.38
162	橙皮苷	$C_{28}H_{34}O_{15}$	610.57
163	金丝桃苷	$C_{21}H_{20}O_{12}$	464.38

胃癌 SGC-7901、BGC-823、MKN-45 细胞的体外抑制作用,发现其能够将胃癌细胞周期阻滞于 S期,诱导细胞凋亡,从而抑制细胞增殖。

2.2 木脂素类

郭子琪等[63]研究表明,连翘苷(3)可通过抑制 磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /Akt 信号通路抑制食管 上皮恶性转变细胞和 Eta-109 细胞增殖、改变细胞周 期、促进细胞凋亡、抑制细胞迁移与侵袭, 主要是 通过影响细胞中蛋白激酶B(PKB)、PI3K、p-PKB、p-PI3K、p21、B淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 和基 质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 表达水平实现的。毛肖 瑜等[64]研究发现、连翘苷(3)能抑制体外结肠癌细 胞增殖及干细胞特性,且可以抑制 SW480 结肠癌皮 下移植瘤模型裸鼠肿瘤的生长,进一步探索其机制 主要是通过降低性别决定区Y框蛋白2(SOX2)、八 聚体结合转录因子4(OCT4)、Wnt信号通路、乙醛 脱氢酶 1 (ALDH1)、 β -连环蛋白 (β -catenin) 表达 水平实现的。连翘苷(3)可通过调控 Wnt/βcatenin/血管内皮生长因子A (VEGFA)/血管内皮生长 因子受体2(VEGFR2)信号通路抑制鼻咽癌细胞的 增殖和生长[65],可明显抑制鼻咽癌异种移植瘤模型 裸鼠的肿瘤生长及移植瘤组织中增殖细胞抗原(Ki-67)、溶质载体家族7成员11(SLC7A11)的阳性表 达[66]。另有研究发现、连翘苷(3)可通过降低外泌 体复合物7(EXOC7)表达抑制胃癌细胞AGS增殖、 迁移和侵袭[67]; 通过PI3K/Akt信号通路调控人肾细 胞腺癌细胞凋亡与细胞周期、抑制其生长、抑制其 迁移与侵袭能力[68]。郑末等[69]研究表明,连翘苷 (3) 通过下调 Lewis 肺癌小鼠组织中 VEGF 的表达、 上调血管生成抑制因子内皮抑制素(endostatin)的 表达来抑制肺部肿瘤生长和发展。本课题组前期研 究表明,连翘苷(3)可以通过抑制恶性增殖基因 Ki-67的表达抑制肝癌LM3细胞的增殖和迁移[70]。

连翘脂素(1)是从连翘果中提取出来的四氢呋喃木脂素类化学成分,已被证明在体外和体内均具有抗癌活性[^[7]]。Wu等^[72]研究发现,连翘脂素(1)可以通过调控腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/细胞外信号调节激酶(ERK)/NF-κB信号通路调节非小细胞肺癌细胞的增殖和凋亡。研究发现,连翘脂素(1)可以抑制结直肠癌细胞的增殖、迁移、侵袭、凋亡及上皮间质转化,其作用机制可能与抑制 Ras/Raf/丝裂原激活蛋白激酶激酶(MEK)/ERK信号通

路激活有关[^{73]}。王亮等^[74]研究表明,连翘脂素 (1) 能通过调节酪氨酸激酶2 (JAK2) /信号转导及转录激活蛋白3 (STAT3) 信号通路抑制前列腺癌 DU-145 和LNCap-FGC 细胞增殖并诱导细胞凋亡,逆转上皮间质转化进程。

2.3 萜类

张红^[75]研究表明,连翘三萜类化合物 DM(106)可以抑制肝癌细胞增殖、促进肝癌细胞凋亡。进一步研究其机制发现,DM(106)通过抑制己糖激酶2(HK2)的活性抑制肝癌细胞的增殖和生长,HK2被证明在多种肿瘤中高表达,是糖降解途径第一步反应的限速酶,给肿瘤的生长提供重要的物质基础。DM(106)还可以通过调节细胞周期相关基因的表达诱导人前列腺癌 PC-3 细胞凋亡^[45]。此外,研究发现,DM(106)和五环齐墩果烷型三萜类化合物安博立酸(107)均可显著抑制胃癌 SGC-7901 细胞凋亡,可能是通过提高细胞周期中 G₁期的比例发挥作用^[76]。

2.4 黄酮类

李平等⁽⁷⁷⁾研究表明,连翘总黄酮(FF)能显著抑制人胃癌MGC80-3细胞的增殖,并且随着剂量的增加抑制作用也明显加强,其机制主要是促进微管相关蛋白轻链3(LC3)、细胞凋亡调节因子(Bax)及自噬效应蛋白(beclin)表达,抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的表达,表明连翘黄酮类成分通过促进MGC80-3细胞的自噬抑制其增殖。

2.5 苯乙醇类

聂承冬等¹¹²对连翘果实中苯乙醇苷类成分进行提取并测定其抗肿瘤活性,结果发现,forsythenside M(134)、forsythenside K(135)、连翘酯苷 I(116)和连翘酯苷 A(108)对人乳腺癌 MCF-7细胞、恶性黑色素瘤 A-375细胞、胃癌 SGC-7901细胞、黑色素瘤 B16F10细胞具有一定的细胞毒活性,其中forsythenside M和forsythenside K活性最好。此外,该课题组提取了1个新的苯乙醇苷类化合物,命名为连翘炎苷 E,发现其对人乳腺癌 MCF-7细胞和恶性黑素瘤 A-375细胞具有较强的抑制活性,对前列腺癌 PC-3细胞和肝癌 HepG2细胞没有抑制活性「^{18]}。曲欣等^[79]通过体外实验验证了连翘乙醇提取物可以抑制人宫颈癌 HeLa细胞增殖,且具有剂量依赖性,在调亡过程中诱导半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8

(Caspase-8) 的裂解,升高 Caspase-3 活性,加速了癌细胞的凋亡。

连翘酯苷 A(108)可以改善结肠癌 Caco-2 细胞膜上 P-糖蛋白的外排,进一步研究发现,其主要是通过调控微小 RNA-502-3p(miR-5023-p)/细胞分裂周期相关蛋白 5(CDCA5)通路,MMP-2、MMP-9蛋白质的表达抑制细胞增殖和转移,限制结肠癌的恶性发展^[80-81]。下雪春等^[82]研究表明,连翘脂苷 A(108)通过 miR-502-3p/CDCA5 通路 调控结肠癌HCT116细胞增殖、迁移和侵袭。滕文龙等^[70]研究表明连翘脂苷 A(108)可以通过抑制恶性增殖基因 *Ki-67*的表达抑制肝癌 LM3 细胞的迁移。

3 结语与展望

连翘在我国山西、河北、河南、山东等地均有 分布, 山西是我国连翘的主要产区, 年产量占全国 总产量的60%以上[83]。连翘中含有苯乙醇苷类、木 脂素类、萜类、黄酮类、酚酸类、氨基酸类等多种 化学成分,具有抗炎、抗氧化、抗癌、抗病毒等药 理作用。本文通过对连翘中主要化学成分及其抗肿 瘤活性进行综述,可以为连翘抗肿瘤有效成分的药 用价值开发提供参考。但目前的研究也存在一定的 不足。研究发现,连翘茎叶等非药用部位中有效药 用成分连翘苷和连翘酯苷A高于药用部位果实[84]。 因此对于连翘药材的质量控制指标的选择及连翘非 药用部位的开发利用还需深入研究, 其非药用部位 的主要抗肿瘤化学成分亟待挖掘。目前连翘中已分 离的化学成分也只有部分含量高的得到关注,但大 部分药用成分存在同分异构体, 因技术限制分离纯 化极其困难。随着多学科交叉和多组学技术的迅猛 发展,尤其是基因组、转录组、蛋白质组及代谢组 学的普及,挖掘连翘中新的抗肿瘤有效成分及其机 制,可以为连翘的综合开发利用提供科学依据和数 据参考。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:177.
- [2] 张建岳.《药性赋》注释与兽医临床[M]. 西宁:青海人民 出版社,1981;284.
- [3] 毛威. 连翘化学成分及其抗肿瘤活性的研究[D]. 武汉: 湖北中医学院,2009.

- [4] YAN X J, WEN J, XIANG Z, et al. Two new phenolic acids from the fruits of *Forsythia suspense* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2017, 19(3):254-259.
- [5] 王学方,陈玲,归荣,等.响应面优化连翘叶总三萜提取工艺及其抗肿瘤活性研究[J]. 湖北农业科学,2023,62 (9):113-118,174.
- [6] 张旗.连翘的木脂素类化合物研究进展[C]//中华中医药学会中药化学分会.中华中医药学会中药化学分会第八届学术年会论文集.北京:中华中医药学会,2013:121-128.
- [7] 宋建平,张立伟. 连翘木脂素研究进展[J]. 文山学院学报,2019,32(6):28-34.
- [8] 王玲芝,严文瑞,汪青波,等.紫外分光光度法测定连翘 总苯乙醇苷的含量[J]. 山西大学学报(自然科学版), 2019,42(4):914-921.
- [9] 王燕,王儒彬,孙磊,等.不同采摘期连翘叶中总黄酮、总酚酸含量与 DPPH 自由基清除能力的相关性[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(16):109-112.
- [10] 阎新佳,项峥,温静,等. 中药连翘的酚酸类化学成分研究[J]. 中国药学杂志,2017,52(2):105-108.
- [11] 刘畅,温静,阎新佳,等. 连翘中酚酸类成分的研究进展[J]. 中国药房,2020,31(12):1516-1522.
- [12] 聂承冬,邓斌,刘圆,等.连翘的苯乙醇苷类化学成分及其抗肿瘤活性研究[J].中国中药杂志,2022,47 (24):6641-6646.
- [13] 于京华. 连翘叶中连翘脂素的制备及其抗氧化和护肝活性的研究[D]. 烟台:烟台大学,2023.
- [14] 李华丽, 叶晓亚, 薛晓会. HPLC-MS/MS测定连翘中连翘酯苷A、阿魏酸、槲皮素、松脂醇β-D葡萄糖苷、连翘苷的含量[J]. 实用中医内科杂志, 2019, 33(12): 75-77.
- [15] 马雪百合,郭健敏,温玉莹,等.连翘化学成分、药理作用及安全性评价的研究进展[J]. 中药新药与临床药理,2024,35(7):1093-1100.
- [16] 刘东雷,徐绥绪,李会轻,等. 连翘中的木脂素单糖苷[J]. 沈阳药科大学学报,1997,14(3):196-198.
- [17] 张杲. 连翘(Forsythia suspensa)叶药用价值及其药用 活性组分的初步研究[D]. 西安:陕西师范大学,2006.
- [18] 冷光,王海鸥,明东升.连翘中松脂素的分离鉴定和含量测定[J]. 山西医科大学学报,2003,34(3):227-228.
- [19] PIAO X L, JANG M H, CUI J, et al. Lignans from the fruits of *Forsythia suspensa*[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2008, 18(6):1980-1984.
- [20] 王书莉. 连翘产地加工工艺及化学活性成分分析[D]. 郑州:河南中医药大学,2017.
- [21] 赵建平,张玲,王世伟. 连翘临床新用简介[J]. 山西中

- 医,2004,20(6):53.
- [22] KUO P C, CHEN G F, YANG M L, et al. Chemical constituents from the fruits of *Forsythia suspensa* and their antimicrobial activity [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014:304830.
- [23] 宋小俊. 连翘不同部位化学成分研究进展[J]. 西北药学杂志,2014,29(2):220-222.
- [24] 高纳影, 贾秀娟, 孙华庚, 等. HPLC 法测定连翘不同部位中罗汉松树脂酚苷和牛蒡子苷及其苷元的含量[J]. 广东药科大学学报, 2019, 35(1): 37-42.
- [25] 罗彬,张进忠.连翘提取物化学成分研究[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(3):143-146.
- [26] 石涛. 中药连翘氯仿萃取物的活性物质研究[D]. 厦门: 厦门大学, 2011.
- [27] 匡海学,夏永刚,杨炳友,等.青连翘中的一个新咖啡酸苯乙醇苷[J].中国天然药物,2009,7(4):278-282.
- [28] WANG Z Y, XIA Q, LIU X, et al. Phytochemistry, pharmacology, quality control and future research of *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl: A review [J]. J Ethnopharmacol, 2018, 210: 318-339.
- [29] 景奉堂,李峰,张天屹,等.连翘的化学成分与生物活性的最新研究进展[J].中药材,2023,46(1):242-251.
- [30] 赵咏梅,齐建红. 甲醇提取连翘苷的工艺优化研究[J]. 陕西农业科学,2015,61(2):22-24.
- [31] 魏珊,吴婷,李敏,等.不同产地连翘挥发油主要成分分析及抗菌活性研究[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(4):69-74.
- [32] 徐植灵,潘炯光,吉力,等. 连翘挥发油成分分析[J]. 天然产物研究与开发,1994,6(1):14-17.
- [33] 田丁,史梦琪,王赟.连翘挥发油化学成分及其药理作用研究进展[J]. 天然产物研究与开发,2018,30(10): 1834-1842.
- [34] 孔杰,姚健,达文燕,等. 连翘挥发油化学成分的研究[J]. 西北师范大学学报(自然科学版),2001,37(4):77-81.
- [35] 段文录, 吕本莲. 豫产连翘挥发油化学成分研究[J]. 安徽农业科学, 2008, 36(19): 7963-7964.
- [36] 孙晨智,马楠,王亚静,等. 连翘化学成分的分离与鉴定[J]. 中国药物化学杂志,2021,31(4):286-291.
- [37] 陈梦莹,李钦,韩晶晶,等.老翘的化学成分研究[J]. 天然产物研究与开发,2020,32(12):2066-2072,2093.
- [38] KUO P C, HUNG H Y, NIAN C W, et al. Chemical constituents and anti-inflammatory principles from the fruits of *Forsythia suspensa*[J]. J Nat Prod, 2017, 80(4): 1055-1064.
- [39] XIANG K L, LIU X, ZHAO L, et al. Labdane diterpenoids from Forsythia suspensa with anti-

- inflammatory and anti-viral activities [J]. Phytochemistry, 2020, 173:112298.
- [40] 方颖,邹国安,刘焱文. 连翘的化学成分[J]. 中国天然 药物,2008,6(3):235-236.
- [41] ROUF A S, OZAKI Y, RASHID M A, et al. Dammarane derivatives from the dried fruits of *Forsythia suspensa*[J]. Phytochemistry, 2001, 56(8):815-818.
- [42] ZHANG Q, LU Z, LI X, et al. Triterpenoids and steroids from the leaves of *Forsythia suspensa* [J]. Chem Nat Compd, 2015, 51(1), 178-180.
- [43] 王彩莲,殷海涛,刘宝瑞. 连翘三萜类化合物对前列腺癌 PC-3 细胞增殖抑制及放疗敏感性的实验研究[J]. 山东医药,2011,51(45):25-27.
- [44] 孙婧,章斌. 连翘三萜类化合物对人胃癌细胞株 SGC-7901 凋亡诱导机制的研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2010,15(8):851-855.
- [45] 葛莹. 连翘叶化学成分及药理活性研究[D]. 石家庄: 河北医科大学,2014.
- [46] 封燮,石欢,杨贵雅,等.基于GC-MS与化学计量学的不同采收时期连翘挥发油类成分动态变化研究[J].中国中药杂志,2022,47(1):54-61.
- [47] WANG Y Z, MA Q G, ZHENG X K, et al. A new forsythenside from *Forsythia suspensa* [J]. Chin Chem Lett, 2008, 19(10):1234-1236.
- [48] 阎新佳,温静,王欣晨,等.连翘化学成分与药理活性研究进展[C]//中国商品学会.中国商品学会第五届全国中药商品学术大会.北京:中国商品学会,2017.
- [49] LI C, DAI Y, DUAN Y H, et al. A new lignan glycoside from *Forsythia suspensa* [J]. Chin J Nat Med, 2014, 12 (9):697-699.
- [50] SALAS F J, NÚEZ-ROJAS E, ALEJANDRE J. Parameterization of phenol, benzoic acid and phenolic acids to obtain their solubility in water [J]. J Mol Liquid, 2025, 427:127467.
- [51] QU H, ZHANG Y, CHAI X, et al. Isoforsythiaside, an antioxidant and antibacterial phenylethanoid glycoside isolated from *Forsythia suspensa* [J]. Bioorg Chem, 2012, 40(1): 87-91.
- [52] KUANG H X, XIA Y G, LIANG J, et al. Lianqiaoxinoside B, a novel caffeoyl phenylethanoid glycoside from Forsythia suspensa [J]. Molecules, 2011, 16(7): 5674-5681
- [53] 董梅娟,李媛媛,王瑞明,等. 山西连翘挥发油气相色谱-质谱特征图谱研究[J]. 中国医院药学杂志,2011,31(5):355.
- [54] SHAOSY, ZHANGF, FENGZM, et al. Neuroprotective

- phenylethanoid glycosides with dioxane units from the fruits of *Forsythia suspensa* [J]. Tetrahedron, 2017, 73 (44):6262-6267.
- [55] 王吉锡,孟丹,李洪源. 中药连翘提取物抗肿瘤作用的研究现状[J]. 黑龙江科技信息,2016(3):94.
- [56] 胡文静,钱晓萍,涂云霞,等.连翘乙醇提取物抗肿瘤作用的实验研究[J].南京中医药大学学报(自然科学版),2007,23(6):379-381,415.
- [57] 黄玉龙,陈学武,王芳婷,等.连翘醇提物对肺癌NCI-H226细胞增殖、迁移及侵袭的影响[J].中国药房,2023,34(15):1821-1825.
- [58] 袁岸,赵梦洁,李燕,等. 连翘的药理作用综述[J]. 中药与临床,2015,6(5):56-59.
- [59] 孙士萍,李磊,戴素丽,等.连翘根醇提物对食管癌移植瘤生长的体内抑制作用[J].肿瘤,2015,35(1):1-7.
- [60] 刘徽,江毓桦,何玉霞,等. 连翘提取物 FS-4体外诱导胃癌细胞 SGC-7901 凋亡作用的研究[J]. 黑龙江畜牧兽医,2024(3):60-65.
- [61] 颜晰. 连翘根醇提物抗肿瘤及免疫调节作用的实验研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2012.
- [62] 谢丽,胡文静,朱丽晶,等. 达玛-24-烯-3β-乙酰氧基-20S-醇对胃癌细胞增殖的抑制作用[J]. 医学研究生学 报,2017,30(5):481-485.
- [63] 郭子琪,王少康,桂兰兰,等.连翘苷对食管上皮恶性转变细胞和食管癌 Eca-109 细胞的抑制作用及机制[J].食品科学,2022,43(15):176-184.
- [64] 毛肖瑜,阮小娇. 连翘苷通过Wnt/β-catenin通路抑制体内外结肠癌增殖和干细胞特性[J]. 浙江中医药大学学报,2023,47(8):843-851.
- [65] 李绍霄,李邦亮. 连翘苷对体内外鼻咽癌血管新生的影响[J]. 广州中医药大学学报,2023,40(3):693-700.
- [66] 李绍霄,李邦亮. 连翘苷经 miR-545-3p/SLC7A11 途径 诱导鼻咽癌细胞铁死亡[J]. 中药新药与临床药理, 2023,34(9):1179-1186.
- [67] 邓明,邓芳,陈志坚,等. 连翘苷对胃癌细胞AGS增殖、迁移和侵袭的抑制作用[J]. 中成药,2022,44(9):3009-3012.
- [68] 吴林斌,吴元肇,李晓丹,等. 连翘苷经PI3K/Akt信号 通路干预肾细胞癌的机制研究[J]. 中草药,2019,50 (10):2377-2382.
- [69] 郑末,姜忠敏. 连翘苷对Lewis肺癌 VEGF 和内皮抑素 表达的影响[J]. 中国病理生理杂志,2016,32(1):167-171,178.
- [70] 滕文龙,吴永娜,王德富,等.连翘叶茶对肝癌细胞增殖和迁移功能的影响及其作用机制[J].生物技术通报,2024,40(4):287-296.

- [71] SHEN F K, WU W B, ZHANG M, et al. Micro-PET imaging demonstrates 3-O-β-D-glucopyranosyl platycodigenin as an effective metabolite affects permeability of cell membrane and improves dosimetry of [18F]-phillygenin in lung tissue[J]. Front Pharmacol, 2019, 10:1020.
- [72] WU S, ZHANG Y, ZHANG Y, et al. Phillygenin regulates proliferation and apoptosis of non-small cell lung cancer through by AMPK/ERK/NF- κB axis [J]. Pharmazie, 2020, 75(10):512-515.
- [73] 郑声友,李叶若,肖嘉伍.连翘脂素调节 Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路对结直肠癌细胞恶性生物学行为的影响[J]. 河北医药,2024,46(12):1771-1776.
- [74] 王亮,李强,刘晶,等.连翘脂素调节 JAK2/STAT3 信号 通路对前列腺癌增殖、凋亡和上皮间质转化的影响[J]. 中 国性科学,2024,33(3):40-44.
- [75] 张红.连翘三萜类化合物对肝癌细胞增殖、凋亡及放 疗敏感性的影响[J]. 中国老年学杂志,2020,40(22): 4871-4876.
- [76] 殷海涛,王彩莲,刘宝瑞.DM协同放疗抑制人胃癌细胞增殖的实验研究[J].南京中医药大学学报,2011,27 (4):355-357.

- [77] 李平,张桂萍,胡建燃.连翘总黄酮对胃癌细胞 MGC80-3增殖的影响[J].生物技术通报,2018,34 (6):199-203.
- [78] 阎新佳, 聂承冬, 江园园, 等. 连翘中1个新的苯乙醇苷[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(13): 3526-3529.
- [79] 曲欣,李鑫,蔡朋朋,等. 连翘抗肿瘤活性成分体外诱导 HeLa 细胞凋亡作用[J]. 中国公共卫生,2013,29 (3):397-399.
- [80] 叶银英,何道伟,叶文才,等. 桦木酸及其衍生物 23-羟基桦木酸等诱导黑色素瘤细胞凋亡的研究[J]. 东南大学报(医学版),2002,21(3);203-206.
- [81] 孟祥乐,郭艳丽,苏成福,等.连翘脂苷A抑制Caco-2细胞膜上P-糖蛋白的外排功能及作用机制探讨[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(17):5-8.
- [82] 卞雪春,杨赛,廖若夷.连翘脂苷A通过miR-502-3p/CDCA5通路调控结肠癌细胞HCT116增殖、迁移和侵袭的分子机制研究[J].临床和实验医学杂志,2023,22(20):2129-2134.
- [83] 陈嫣,王志东,王晓东,等. 临汾地区连翘繁育栽培技术及抚育管理[J]. 特种经济动植物,2024,27(1):91-93.
- [84] 张炜,张汉明,郭美丽,等. 连翘的药理学研究[J]. 中国现代应用药学,2000,17(1):7-10.

(收稿日期: 2024-05-22 编辑: 田苗)