

α -倒捻子素的生物活性与药理作用研究进展^Δ

王卓群^{1*}, 胡萍^{2,3#}, 余少文¹(1.深圳大学生命科学学院,广东深圳 518060;2.深圳大学材料学院,广东深圳 518060;3.深圳市特种功能材料重点实验室,广东深圳 518060)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)19-1808-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.19.28

摘要 目的:为 α -倒捻子素的研究与开发提供参考。方法:查阅近些年国内外关于 α -倒捻子素的文献,并对相关文献进行分类与整理。结果: α -倒捻子素在抑制环氧化酶和葡萄糖苷酶、拮抗组胺受体、抗炎、抗氧化、抗致病菌、抑制神经鞘磷脂酶、促进细胞凋亡以及对阿尔茨海默症的延缓等方面具有一定的研究价值。结论: α -倒捻子素有多种生物活性与药理作用,具有良好的应用前景。

关键词 α -倒捻子素;山竹;药理作用;阿尔茨海默症;咕吨酮

α -倒捻子素(α -mangostin)可从藤黄科藤黄属植物山竹(*Garcinia mangostana* L.)果壳中分离获得,是具有生物活性的咕吨酮类化合物。山竹又名莽吉柿、倒捻子、凤果,是有名的热带水果。山竹果壳在一些地区用于民间治疗痢疾、皮肤感染、消炎和杀菌^[1]。

α -倒捻子素不仅存在于山竹中,其他植物也含有该种成分。如Likubo K等^[2]在实验室成功获得环化合成的 α -倒捻子素。20世纪80年代以来, α -倒捻子素的药理作用逐渐得到研究者重视。现将近年来国内外对 α -倒捻子素的最新药理研究进展综述如下。

1 抑制环氧化酶-2(COX-2)的作用

诱导型COX-2参与病理条件下的应急反应,其高表达对炎症、疼痛、心血管疾病、阿尔茨海默症(AD)、癌症的发生都起着明显的促进作用,因此寻找COX-2抑制剂就成为近年来研究的热点之一, α -倒捻子素作为COX-2抑制剂的实验对象获得不少关注。Chae HS等^[3]用Ca²⁺载体A23178和佛波醇-12-豆蔻酸脂-13-乙酸脂(PMA)共同培养 α -倒捻子素预处理过的骨髓来源的肥大细胞(BMMC)。酶联免疫吸附(ELISA)法结果显示, α -倒捻子素对BMMC中前列腺素D₂(PGD₂)的释放具有剂量依赖性抑制作用。逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)结果显示, α -倒捻子素对BMMC中COX-2 mRNA的表达量具有一定的下调作用。Chen LG等^[4]将 α -倒捻子素作用于经脂多糖(LPS)处理后的小鼠巨噬细胞RAW 264.7,发现其能显著抑制一氧化氮(NO)和前列腺素E₂(PGE₂)的表达。

2 对阿尔茨海默症的延缓作用

AD是一种渐进性的神经退行性疾病,脑部A β 蛋白聚沉是其重要发病机制之一。 α -倒捻子素是一种分子质量较小的脂溶性分子,能进入神经系统,是治疗AD的潜在候选药物之一。

2.1 提高大鼠大脑皮质神经元的存活率

Wang Y等^[5]将不同浓度的 α -倒捻子素分别与A β ₁₋₄₀和A β ₁₋₄₂这两种低聚蛋白共同培养24 h后,发现大鼠神经元存活率均

明显提高。这提示 α -倒捻子素具有抑制这两种低聚蛋白诱导产生神经毒性的活性。

2.2 抑制A β 低聚物诱导引起的轴突损伤

可溶性的A β 低聚物导致轴突营养不良,树突退化及损伤^[6]。Szegei V等^[6]认为,在早期AD中神经元死亡之前,突触就发生了病变。1 nmol/L的低聚A β ₁₋₄₀和A β ₁₋₄₂蛋白分别减少突触总长度和分支点数目,而将这两种低聚蛋白分别与5 nmol/L α -倒捻子素共同培养24 h后,突触总长度和分支点数目均明显增加。

2.3 降低A β ₁₋₄₀和A β ₁₋₄₂蛋白的聚集程度

作为一种多酚, α -倒捻子素可能攻击 β -发夹结构。分子对接动态模拟试验结果显示, α -倒捻子素“落入”A β 蛋白中一个类似口袋形状的凹形区域,增强A β 蛋白上第19位苯丙氨酸(Phe19)与 α -倒捻子素上苯环的疏水作用,促使A β 蛋白上第16位的赖氨酸(Lys 16)、第22位的谷氨酸(Glu22)和第23位的天冬氨酸(Asp23)与 α -倒捻子素上的酚羟基形成氢键并稳定其构象,从而干扰了A β 蛋白之间的聚集。

点印迹实验结果显示, α -倒捻子素浓度依赖性地降低A β 蛋白二聚体和三聚体的数目。Shankar GM等^[7]认为,可溶性的A β 二聚体和三聚体能长时间地损害并降低小鼠海马区域的树突密度,使大鼠意志消沉并回避学习。这提示 α -倒捻子素可以特异性地减少A β 蛋白的聚集,对AD患者的病情有一定的延缓作用。

2.4 抑制A β 纤维与其前体纤维的形成

A β 蛋白上的第23位的天冬氨酸(Asp23)与第28位的赖氨酸(Lys28)形成的盐桥结构在A β 纤维的形成过程中扮演着重要的角色,阻断该盐桥的形成可抑制A β 纤维的形成。 α -倒捻子素上的酚羟基与A β 蛋白上Asp23的结合,阻断了Asp23与Lys28之间盐桥的形成,从而抑制了A β 纤维的形成。24 h动态ThT荧光法和TEM成像实验表明, α -倒捻子素与A β ₁₋₄₀或A β ₁₋₄₂蛋白共同培养后, α -倒捻子素完全抑制了A β 纤维的形成。这提示 α -倒捻子素在早期可能干预了前体纤维的形成。

3 抗炎作用

从动物水平来看,在小鼠福尔马林实验和热板疼痛实验中, α -倒捻子素(25 mg/kg)有明显的镇痛效果^[8]。 α -倒捻子素对角叉菜胶注射导致的大鼠爪子水肿也有明显的抑制效果。

α -倒捻子素能治疗由丙酸杆菌(*Propionibacterium acnes*)

^Δ 基金项目:深圳市特种功能材料重点实验室开放基金(No. T201008)

* 硕士研究生。研究方向:生物化学与分子生物学。E-mail: saintpaul.428@163.com

通信作者:副教授。研究方向:生物材料。E-mail: huping@szu.edu.cn

引发的痤疮炎症,并能减少经LPS处理过的小鼠血浆中肿瘤坏死因子(TNF)- α 和白细胞介素(IL)-6的含量,对类风湿性关节炎的免疫调节有一定的治疗作用^[9]。Sampath PD等^[10]研究得出 α -倒捻子素通过减轻因异丙肾上腺素(ISO)诱导而发生的氧化应激和细胞损伤,有效下调异常TNF- α 和COX-2的表达。Jang HY等^[11]研究了 α -倒捻子素对卵清蛋白(OVA)诱导的过敏性哮喘的药理作用,发现 α -倒捻子素能显著缓解过敏性哮喘的主要病症,如抑制炎症细胞聚集在呼吸道、气道高反应性(AHR)、细胞因子Th₂的减少等。

参与炎症反应各阶段的许多分子都受NF- κ B转录因子蛋白家族的调控,包括COX-2、TNF- α 、诱导型NO合成酶(iNOS)、炎症因子、趋化因子、黏附分子、生长因子和相关受体等。 α -倒捻子素能降低磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)的活性,抑制蛋白激酶Akt的磷酸化,影响NF- κ B信号通路。Itoh T等^[12]研究发现, α -倒捻子素在大鼠嗜碱性白血病RBL-2H3细胞中抑制了由IgE受体致敏的炎症因子组胺的释放,并认为其作用机制是抑制了胞内信号分子Syk及PLC γ s等相关信号的传导。此外,通过抑制胞外Ca²⁺内流, α -倒捻子素抑制了细胞内Ca²⁺浓度的增加,这一作用也可能影响了炎症因子的释放。

4 抗氧化作用

需氧细胞在代谢过程中产生一系列活性氧簇(ROS),如 \cdot OH和 \cdot O²⁻等。在 \cdot OH和 \cdot O²⁻清除实验中, α -倒捻子素浓度依赖性地清除ROS。

Pedraza-Chaverri J等^[13]发现, α -倒捻子素浓度依赖性地减少由3-硝基丙酸(3-NP)诱导的神经细胞死亡,并推测这个过程可能与ROS的减少有关。在体外, α -倒捻子素抑制低密度脂蛋白(LDL)的氧化,延长LDL被Cu²⁺诱导氧化的滞后时间,直接或间接保护LDL免受损伤。Mahabusarakam W等^[14]发现,C-3或C-6羟基被甲基、乙酰基、丙二醇基或胍基中的任意一个基因修饰,将大大降低其抗氧化的活性。相反,C-3和C-6羟基被氨基乙基修饰,将增强抗氧化活性。

5 抑制神经鞘磷脂酶的作用

神经鞘磷脂酶(SMase)是神经鞘磷脂(SM)的水解酶,参与调节细胞的生长、分化、凋亡等过程。SMase在胃肠道中具有很高的活性,与肠道肿瘤的发生有很大的关系。 α -倒捻子素竞争性地抑制脑源性的SMase的活动,对aSMase的作用强于对中性神经鞘磷脂酶(nSMase)的作用。用四苯基磷-四氯化碳(PPh₃-CCl₄)合成咕吨酮的框架结构,并进一步合成 α -倒捻子素,其抑制aSMase的IC₅₀为4.21 μ mol/L。Hamada M等^[15]用具有二芳醚基结构的化合物合成的 α -倒捻子素,对aSMase也具有非常高的选择性抑制活性。

6 细胞凋亡作用

α -倒捻子素对前列腺癌、淋巴瘤、乳腺癌均有抑制作用。在体外实验中, α -倒捻子素抑制由二甲基苯并蒽(DMBA)诱发的乳腺癌,IC₅₀为2.44 μ mol/L^[16]。Suksamrarn S等^[17]发现, α -倒捻子素对BC-1乳腺癌细胞的增殖有抑制作用,IC₅₀为2.24 μ mol/L。 α -倒捻子素对人类口腔癌细胞HSC-3和人类慢性粒细胞白血病癌细胞K562的增殖均有较强的抑制作用,其IC₅₀分别为0.33、0.48 μ mol/L^[18]。有实验得出, α -倒捻子素浓度依赖性地抑制U87细胞和PC12细胞的增殖^[19]。Sato A等^[20]发现,通过抑制Ca²⁺-ATP酶, α -倒捻子素可诱导PC12肿瘤细胞的凋亡。

α -倒捻子素抑制人类白血病细胞株HL-60的增殖,当其浓

度为10 μ mol/L时,就能诱导该细胞凋亡^[21]。Matsumoto K等^[22]推测, α -倒捻子素可能介导线粒体的凋亡途径。用 α -倒捻子素处理HL-60细胞1~2 h后,线粒体功能发生损伤,包括体积膨胀、膜电位损失、胞内ATP减少和细胞色素c/AIF的释放。另一方面,经过 α -倒捻子素处理,不会影响Bcl-2家族蛋白的表达和MAP激酶的激活。这些结果表明,在诱变早期, α -倒捻子素优先靶向线粒体,导致HL-60细胞的凋亡。此外, α -倒捻子素结构上的甲氧基替代羟基后会极大的减少膜电位的损失,这表明取代基的不同与膜电位的损失程度有一定关联。

Wang JJ等^[23]选用人类黑色素瘤细胞株SK-MEL-28,对山竹果壳中的 α -倒捻子素进行了细胞毒性研究。通过天冬氨酸蛋白酶的激活和线粒体膜通道的破坏等途径,将半胱氨酸蛋白酶(Caspase)-3的活性增加了25倍,并将线粒体膜电位降低至原来的1/9。与未处理细胞相比(凋亡率为1.7%),浓度为18.27 μ mol/L的 α -倒捻子素诱导SK-MEL-28细胞的凋亡率为59.6%。

对于三种人类头颈部鳞状癌细胞(HNSGG)HN-22、HN-30和HN-31细胞, α -倒捻子素浓度和时间依赖性地下调抗凋亡基因(Bcl-2)的表达及上调促凋亡基因(Bax)和p53的表达,从而诱导HNSGG细胞凋亡^[24]。

骨肉瘤是犬中最常见的原发性骨肿瘤,鉴于药物成本高和严重的毒性反应,很少采用化疗方法。 α -倒捻子素能抑制犬骨肿瘤细胞株D-17增殖,IC₅₀为36.54 μ mol/L。在D-17细胞中, α -倒捻子素会诱导膜上的磷脂酰丝氨酸(PS)翻转和线粒体膜电位的损失^[25]。

Matsumoto K等^[26]研究得出,20 μ mol/L的 α -倒捻子素对人结肠腺癌上皮细胞DLD-1的增殖有强烈的抑制作用,并且它的抗肿瘤效果与羟基的数目紧密相关。另外, α -倒捻子素使细胞分裂周期停滞在G₁时期,影响细胞周期蛋白Cyclins、Cdc2和p27的表达,从而抑制DLD-1的增殖。5-Fu是治疗结肠腺癌有效的化疗药物之一,与单独使用5 μ mol/L的 α -倒捻子素或5-Fu相比,用2.5 μ mol/L的 α -倒捻子素与5-Fu共同处理细胞后,明显增加抑制增殖的作用。因此, α -倒捻子素可望作为一种诱导DLD-1细胞凋亡的化疗增敏剂^[27]。

在肺、卵巢和睾丸肿瘤中,顺铂(CDDP)是一种被广泛应用的化疗药物,其主要的不良反应是急性肾损伤。这种副作用引起与p53蛋白相关的肾小管上皮细胞(LLC-PK1)凋亡。Sánchez-Pérez Y等^[28]将5 μ mol/L的 α -倒捻子素、100 μ mol/L CDDP与LLC-PK1共同培养24 h后,发现由CDDP诱导的细胞凋亡减弱,p53蛋白的表达量减少,ROS的增加和谷胱甘肽(GSH)的消耗均减缓。这提示 α -倒捻子素对CDDP诱导的LLC-PK1损伤起一定的保护作用,可考虑将其与CDDP协同使用,减轻由CDDP用药引起的不良反应。

7 组胺H₁受体拮抗作用

抗组胺药物主要通过阻断组胺H₁受体而起作用,临床上用于治疗组胺释放所致的过敏性疾病,如哮喘和支气管痉挛等。 α -倒捻子素分子结构与抗组胺药物不同,没有氮原子,但对组胺H₁却有明显的抑制作用,可能成为一个潜在的组胺拮抗剂。

美吡拉敏-3H是大鼠主动脉平滑肌细胞的组胺H₁受体拮抗剂,动力学分析表明, α -倒捻子素浓度依赖性地与美吡拉敏-3H对组胺H₁受体产生竞争性抑制。 α -倒捻子素浓度依

性地抑制组胺诱导的离体兔子主动脉和豚鼠气管的收缩,但是当KCl、苯肾上腺素或氯化氨甲酰胆碱存在时, α -倒捻子素则对主动脉和气管的收缩作用不产生影响。用 α -倒捻子素处理后,通过监控平滑肌机械性收缩和放射性配体标记培养的血管平滑肌细胞,也发现 α -倒捻子素是一种新型的组胺H₁受体选择-竞争性拮抗剂^[29]。

8 对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用

Ryu HW等^[30]从山竹果壳中分离得到16种化合物,分别研究了它们对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用。这16种化合物的IC₅₀值范围为1.5~63.5 $\mu\text{mol/L}$ 。其中,用 α -倒捻子素处理底物后IC₅₀为53.3 $\mu\text{mol/L}$,表明这些化合物具有良好的 α -葡萄糖苷酶的抑制作用。经HPLC分析得知主峰出现在活性较高的 α -倒捻子素,其出峰时间为77.8 min,提示 α -倒捻子素是山竹果壳中抑制 α -葡萄糖苷酶的主要成分。

9 抗致病菌作用

最小抑菌浓度(MIC)是指在特定环境下培养24 h后对某种微生物的生长产生明显抑制的最低药物浓度,用于定量测定某种物质的体外抗菌活性。一般采用滤纸片扩散法或肉汤稀释法测定。有不少研究表明,山竹果壳提取物及其有效成分 α -倒捻子素对自然界多种致病菌具有较强的抑制作用。如, α -倒捻子素对肺结核分枝杆菌(H37Ra或H37Rv)及粪肠球菌(*E. faecalis*)的MIC分别为15.23、4.80 $\mu\text{mol/L}$ ^[31-32]。

Arunrattiyakorn P等^[33]利用核磁共振(NMOL/LR)研究了 α -倒捻子素在胶孢炭疽菌(EYL 131)和匙囊新萨托菌(*Neosartorya spathulata*, EYR042)这两种真菌里的代谢情况,发现代谢物之一的3-硫酸基倒捻子素可显著抗结核分枝杆菌活性。Koh JJ等^[34]报道, α -倒捻子素和细菌细胞膜直接作用,呈浓度依赖性地促使膜受损从而起到杀菌作用。

10 其他作用

有学者采用亚硝酸盐建立缺氧模型,考察 α -倒捻子素对缺氧小鼠生存时间的影响。结果表明, α -倒捻子素具有一定的耐化学缺氧作用,可用于缺氧、缺血性损伤的保护,具体机制尚待进一步研究^[35]。 α -倒捻子素对脂肪细胞的脂滴具有抑制积累和促进分解的双重作用,6、12 $\mu\text{mol/L}$ 的 α -倒捻子素分别抑制大约20%和60%的脂滴累积,30 $\mu\text{mol/L}$ 的 α -倒捻子素可使约15%的脂滴被降解^[36]。 α -倒捻子素能抑制DNA拓扑异构酶I和II的活性,其IC₅₀分别为15.0、7.5 $\mu\text{mol/L}$ ^[37]。郑新川等^[38]研究了 α -倒捻子素与人牙周韧带(PDL)细胞的生物相容性,发现 α -倒捻子素可作为良好的根管冲洗活性物质。 α -倒捻子素能选择性抑制LPS诱导小鼠巨噬细胞RAW264.7释放TNF- α ,显示出抗LPS活性。 α -倒捻子素能非竞争性地抑制HIV-1蛋白酶的活性,其IC₅₀为(5.12 \pm 0.41) $\mu\text{mol/L}$ ^[39]。

11 结语

由上可知, α -倒捻子素在近年报道的一系列实验结果中逐渐显露出令人瞩目的生物活性与药理作用,值得继续重视及多方探讨。目前,从山竹中获得 α -倒捻子素是较为简捷经济的方式,而在我国山竹的种植地区少且产量低,对其开展的研究亦有限。随着近年来我国广东、广西、福建等地逐渐开展规模化种植,山竹有望成为一种新的药用资源,其开发与应用前景较为乐观^[40]。随着越来越多的化合物从山竹中被分离出来,山竹中的有效成分特别是 α -倒捻子素受到相关研究的关注,很有必要对其具体的药理机制、潜在疗效和结构修饰等进行更多

更深入研究。

参考文献

- [1] Suksamrarn S, Suwannapoch N, Ratananukul P, et al. Xanthones from the green fruit hulls of *Garcinia mangostana* [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(5):761.
- [2] Likubo K, Ishikawa Y, Ando N, et al. The first direct synthesis of α -mangostin, a potent inhibitor of the acidic sphingomyelinase[J]. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43(2):291.
- [3] Chae HS, Oh SR, Lee HK, et al. Mangosteen xanthones, α - and γ -mangostins, inhibit allergic mediators in bone marrow-derived mast cell [J]. *Food Chem*, 2012, 134(1):397.
- [4] Chen LG, Yang LL, Wang CC. Anti-inflammatory activity of mangostins from *Garcinia mangostana* [J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(2):688.
- [5] Wang Y, Xia Z, Xu JR, et al. α -Mangostin, a polyphenolic xanthone derivative from mangosteen, attenuates β -amyloid oligomers-induced neurotoxicity by inhibiting amyloid aggregation [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(2):871.
- [6] Szegeedi V, Juhász G, Rózsa É, et al. Endomorphin-2, an endogenous tetrapeptide, protects against $\text{A}\beta_{1-42}$ in vitro and in vivo[J]. *FASEB J*, 2006, 20(8):1 191.
- [7] Shankar GM, Leissring MA, Adame A, et al. Biochemical and immunohistochemical analysis of an Alzheimer's disease mouse model reveals the presence of multiple cerebral A β assembly forms throughout life [J]. *Neurobiol Dis*, 2009, 36(2):293.
- [8] Cui J, Hu W, Cai ZJ, et al. New medicinal mangostins: Analgesic activity and pharmacological characterization of active ingredients from the fruit hull of *Garcinia mangostana* L. [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2010, 95(2):166.
- [9] Lee LT, Tsai YF, Hu NY, et al. Anti-arthritis effect of mangostins from *G. Mangostana* [J]. *Biomed Prev Nutri*, 2013, 3(3):227.
- [10] Sampath PD, Vijayaragavan K. Ameliorative prospective of alpha-mangostin, a xanthone derivative from *Garcinia mangostana* against β -adrenergic catecholamine-induced myocardial toxicity and anomalous cardiac TNF- α and COX-2 [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2008, 60(4/5):357.
- [11] Jang HY, Kwon OK, Oh SR, et al. Mangosteen xanthones mitigate ovalbumin-induced airway inflammation [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(11):4 042.
- [12] Itoh T, Ohguchi K, Iinuma M, et al. Inhibitory effect of xanthones isolated from the pericarp of *Garcinia mangostana* L. on rat basophilic leukemia RBL-2H3 cell degranulation [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(8):4 500.
- [13] Pedraza-Chaverrí J, Reyes-Fermin LM, Nolasco-Amaya EG, et al. ROS scavenging capacity and neuroprotective effect of α -mangostin against 3-nitropropionic acid in cerebellar granule neurons[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2009, 61(5):

- 491.
- [14] Mahabusarakam W, Proudfoot J, Taylor W, *et al.* Inhibition of lipoprotein oxidation by prenylated xanthenes derived from mangostin [J]. *Free Radical Res*, 2000, 33(5): 643.
- [15] Hamada M, Iikubo K, Ishikawa Y, *et al.* Biological activities of α -mangostin derivatives against acidic sphingomyelinase[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13(19): 3 151.
- [16] Jung HA, Su BN, Keller WJ, *et al.* Antioxidant xanthenes from the pericarp of *Garcinia mangostana* (Mangosteen)[J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(6): 2 077.
- [17] Suksamrarn S, Komutiban O, Ratananukul P, *et al.* Cytotoxic prenylated xanthenes from the young fruit of *Garcinia mangostana* [J]. *Chem Pharm Bull(Tokyo)*, 2006, 54(3): 301.
- [18] Taher M, Susanti D, Rezali MF, *et al.* Apoptosis, antimicrobial and antioxidant activities of phytochemicals from *Garcinia malaccensis* Hk. f. [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2012, 5(2): 136.
- [19] 曾冰玲, 鲁明明, 李树基, 等. α -及 γ -倒捻子素对U87细胞、PC12细胞增殖的影响[J]. *数理医药杂志*, 2012, 25(3): 279.
- [20] Sato A, Fujiwara H, Oku H, *et al.* α -mangostin induces Ca^{2+} -ATPase-dependent apoptosis via mitochondrial pathway in PC12 cells[J]. *J Pharmacol Sci*, 2004, 95(1): 33.
- [21] Matsumoto K, Akao Y, Kobayashi E, *et al.* Induction of apoptosis by xanthenes from mangosteen in Leukemia cell lines [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(8): 1 124.
- [22] Matsumoto K, Akao Y, Yi H, *et al.* Preferential target is mitochondria in α -mangostin-induced apoptosis in human leukemia HL-60 cells [J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12(22): 5 799.
- [23] Wang JJ, Sanderson BJS, Zhang W. Cytotoxic effect of xanthenes from pericarp of the tropical fruit mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn.) on human melanoma cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49(9): 2 385.
- [24] Kaomongkolgit R, Chaisomboon N, Pavasant P. Apoptotic effect alpha-mangostin on head and neck squamous carcinoma cells [J]. *Arch Oral Biol*, 2011, 56(5): 483.
- [25] Krajarng A, Nilwarankoon S, Suksamrarn S, *et al.* Antiproliferative effect of α -mangostin on canine osteosarcoma cells[J]. *Res Veterin Sci*, 2012, 93(2): 788.
- [26] Matsumoto K, Akao Y, Ohguchi K, *et al.* Xanthenes induce cell-cycle arrest and apoptosis in human colon cancer DLD-1 cells [J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13(21): 6 064.
- [27] Nakagawa Y, Iinuma M, Naoe T, *et al.* Characterized mechanism of α -mangostin-induced cell death: Caspase-independent apoptosis with release of endonuclease-G from mitochondria and increased miR-143 expression in human colorectal cancer DLD-1 cells[J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(16): 5 620.
- [28] Sánchez-Pérez Y, Morales-Bárceñas R, García-Cuellar CM, *et al.* The α -mangostin prevention on cisplatin-induced apoptotic death in LLC-PK1 cells is associated to an inhibition of ROS production and p53 induction [J]. *Chem Biol Interact*, 2010, 188(1): 144.
- [29] Tulp M, Bohlin L. Functional versus chemical diversity: is biodiversity important for drug discovery[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2002, 23(5): 225.
- [30] Ryu HW, Cho JK, Curtis-Long MJ, *et al.* α -Glucosidase inhibition and antihyperglycemic activity of prenylated xanthenes from *Garcinia mangostana* [J]. *Phytochemistry*, 2011, 72(17): 2 148.
- [31] 赵全民, 于录, 邓旭明, 等. 应用Alamar Blue法与试管法测定 α -倒捻子素和8-甲氧基补骨脂素体外抗结核杆菌活性[J]. *中国预防兽医学报*, 2010, 32(1): 71.
- [32] Kaomongkolgit R, Jamdee K, Pumklin J, *et al.* Laboratory evaluation of the antibacterial and cytotoxic effect of alpha-mangostin when used as a root canal irrigant [J]. *Indian J Dent*, 2013, 4(1): 12.
- [33] Arunrattiyakorn P, Suksamrarn S, Suwannasai N, *et al.* Microbial metabolism of α -mangostin isolated from *Garcinia mangostana* L. [J]. *Phytochemistry*, 2011, 72(8): 730.
- [34] Koh JJ, Qiu SX, Zou HX, *et al.* Rapid bactericidal action of alpha-mangostin against MRSA as an outcome of membrane targeting [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1828(2): 834.
- [35] 王碧琼. α -倒捻子素耐缺氧作用的初步研究 [J]. *海峡药学*, 2012, 24(1): 30.
- [36] 权小芳. α -倒捻子素对脂肪酸合酶及脂肪细胞作用的研究[D]. 北京: 中国科学院, 2011.
- [37] Mizushima Y, Kuriyama I, Nakahara T, *et al.* Inhibitory effects of α -mangostin on mammalian DNA polymerase, topoisomerase, and human cancer cell proliferation [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 59: 793.
- [38] 郑新川, 胥秀英, 傅善权, 等. 山竹抗细菌内毒素有效成分的研究 [J]. *重庆理工大学学报: 自然科学版*, 2011, 25(4): 33.
- [39] Chen SX, Wan M, Loh BN, *et al.* Active constituents against HIV-1 protease from *Garcinia mangostana* [J]. *Planta Med*, 1996, 62(4): 381.
- [40] 中国科学院植物研究所. 中国高等植物图鉴[M]. 北京: 科学出版社, 1988: 884.

(收稿日期: 2013-08-28 修回日期: 2014-03-25)