

大戟属三萜类结构及生物活性*

张本印^{1,3} 王 环¹ 沈建伟¹ 杨晓艳^{1,3} 罗晓东² 张晓峰^{1**}

(1. 中国科学院西北高原生物研究所 西宁 810008; 2. 中国科学院昆明植物所 植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室 昆明 650204; 3. 中国科学院研究生院 北京 100049)

摘 要 大戟属植物在全世界分布有 2 000 多种,对于本属植物三萜类成分及生物活性的综述报道较多,但是还未见关于三萜类化学成分及生物活性的综述报道。本文综述了该属植物各种类型三萜化合物(羊毛脂烷型、环阿尔廷烷型、大戟烷型、甘遂烷型、齐敦果烷型、乌苏烷型及羽扇豆烷型等)的化学性能以及抗肿瘤、抗炎抗菌、抗病毒等主要生物活性的研究。

关键词 大戟属 三萜化合物 生物活性

中图分类号: O624. 1; R914; R963 文献标识码: A 文章编号: 1005-281X(2010)05-0877-11

Structures and Bioactivities of Triterpenoids from *Euphorbia*

Zhang Benyin^{1,3} Wang Huan¹ Shen Jianwei¹ Yang Xiaoyan^{1,3} Luo Xiaodong² Zhang Xiaofeng^{1**}

(1. Northwest Institute of Plateau Biology, Chinese Academy of Sciences, Xining 810008, China;

2. State Key Laboratory of Phytochemistry and Plant Resources in West China, Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650204, China;

3. Graduate University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract More than two thousand *Euphorbia* species are distributed in the world, which are used in folk medicine to cure skin diseases, edema, tuberculosis, and as a purgative and diuretic medicine in our country. Many reviews are about investigations of chemicals and pharmacologic actions of diterpenoids, however, the review on chemicals and bioactivities of triterpenoids in *Euphorbia* has not been reported before. The paper summarizes studies of the chemical structures of triterpenoids (lanostane-type, cycloartane-type, euphane-type, tirucallane-type, oleanane-type, ursane-type and lupine-type) and their major bioactivities including anti-tumor, anti-inflammatory, anti-bacterial and anti-virus. The chemistry and bioactivities of *Euphorbia* triterpenoids still have great space to study.

Key words *Euphorbia*; triterpenoids; bioactivities

Contents

1 Triterpenoids structures

1.1 Lanostane-type

1.2 Cycloartane-type

1.3 Euphane-type

1.4 Tirucallane-type

1.5 Oleanane-type

1.6 Ursane-type

1.7 Lupane-type

1.8 Other types

2 Primary bioactivities

收稿: 2009 年 6 月, 收修改稿: 2009 年 9 月

* 植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室开放课题(No. P2008-KF05)、西部博士资助项目和中科院知识创新工程领域前沿项目资助

** Corresponding author e-mail: aryinzhang@163.com

- 2.1 Anti-tumor activity
- 2.2 Anti-virus activity
- 2.3 Anti-inflammatory and anti-bacterial activity
- 3 Conclusion

大戟属 (*Euphorbia*) 为大戟科 (*euphorbiaceae*) 植物中最大的一个属, 分布于全球热带和亚热带地区, 全世界约有 2 000 余种, 我国分布有 80 余种, 且不断有新种被发现。大戟属以其种类繁多、生境复杂及变异性大而闻名于世, 也是被子植物中分类最困难的属之一^[1]。《中药大辞典》和《中草药汇编》记载该属植物中分别有 32 种和 35 种入药, 民间常用作通便、利尿、治疗水肿、结核、牛皮癣、疥疮和无名肿毒, 尤其是除疣、抗肿瘤等。利用其毒性, 古人用作箭毒^[2], 南美印第安人和东南亚部分地区的人们用作毒鱼植物来捕鱼^[3,4], 在南非作为廉价的蜂食原料^[5]。现代研究表明, 大戟属植物具有双重药理作用, 既具有抗菌、抗炎、抗病毒、抗结核、抗肿瘤以及神经生长因子促进作用等生理活性^[6]; 又表现出对皮肤、口腔及胃肠道黏膜强烈的刺激性和致炎、致癌的毒性作用^[7]。

目前所报道的大戟属植物次生代谢产物主要有生物碱、萜类、甾苷、脂类和鞣质类成分等^[8]。对本属植物中二萜类物质报道最多, 关于此类化合物的化学及生物活性已有很多综述报道^[9-13], 但对于本

属植物三萜类成分及药理作用还未见综述。本属植物三萜的化学结构类型主要有羊毛脂烷型、环阿尔廷烷型、大戟烷型、甘遂烷型、齐敦果烷型、乌苏烷型和羽扇豆烷型等, 不同的结构具有不同的生物活性, 而且很多结构显著的生物活性已经引起了很多研究者的关注。本文就其三萜成分(见表 1)的结构, 主要生物活性方面的研究进展做一评述。

1 三萜结构类型

1.1 羊毛脂烷型

化合物 (1—12) 属于羊毛脂烷型 (lanostane-type) 三萜化合物, 此类化合物的结构特点是其 C-10、C-13、C-14 位分别连有 β 、 β 、 α -CH₃, C-20 为 R 构型, 化合物 1 为此类化合物的基本骨架。目前从大戟属植物中获得这类化合物并不多, 这类结构主要是在 B、C 环和侧链的 C-24 位上形成双键或是 C-7、C-11 位被氧化成羰基而使结构变得复杂。Madureira 等^[14]从 *E. segetalis* 中分离得到两种羊毛脂烷型三萜 (2、3), 主要是在 C-7、C-9 (11) 和 C-24 位形成双键。Jassbi 等^[15]从 *E. marshalliana* 中首次分离出在 C-5 位上形成双键的类型 (4)。Mohan 等^[16]从 *E. antiquorum* 中分离得到 C-20 位羟基取代的 antiquol A (5)。2007 年, Lu 等^[17]从 *E. humifusa* 中分离得到 4 个新的羊毛脂烷型三萜 (7—10), 主要在 C-7、C-11 位被氧化成羰基。

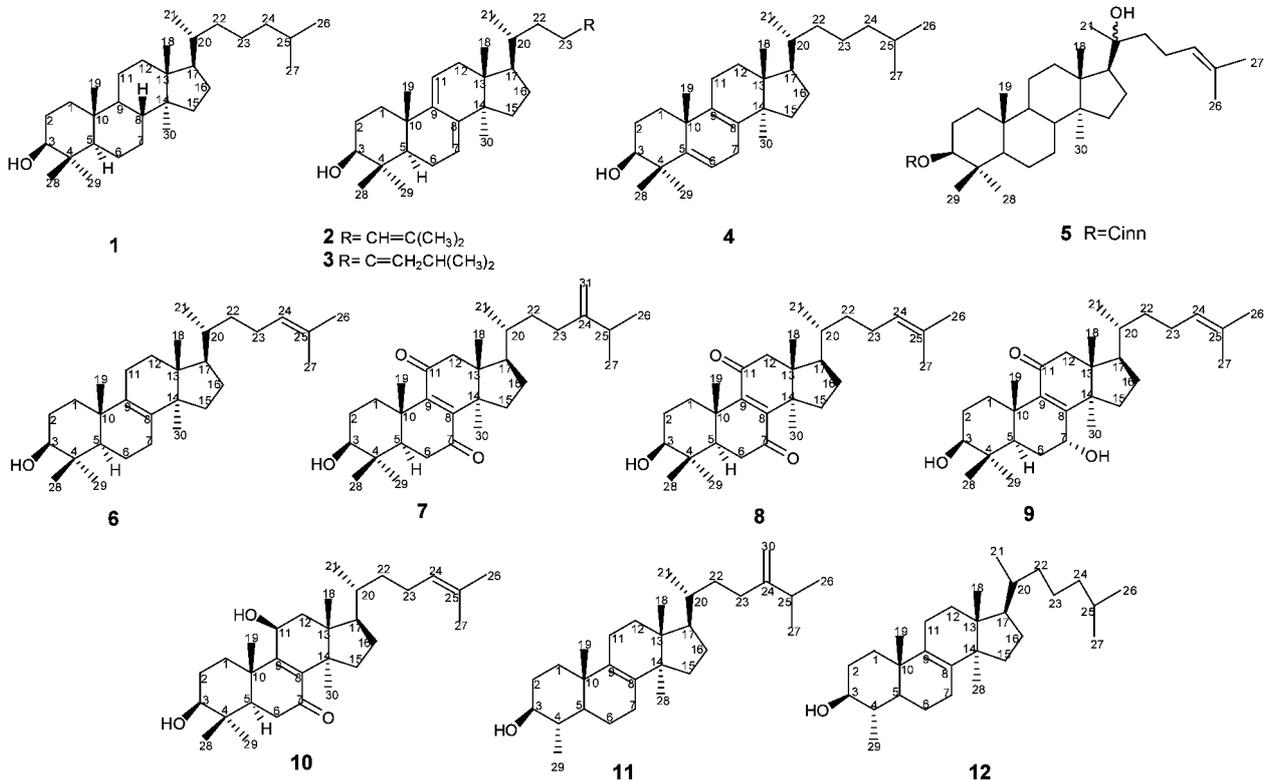


表 1 大戟属植物中三萜成分一览表

Table 1 Triterpenoids from *Euphorbia* species

No.	compound	source	ref
1	lanostane	<i>E. segetalis</i>	14
2	lanosta-7,9(11),24-trien-3 β -ol	<i>E. segetalis</i>	14
3	lanosta-7,9(11),24(31)-trien-3 β -ol	<i>E. segetalis</i>	14
4	5,8-lanostadiene-3 β -ol	<i>E. marschalliana</i>	15
5	antiquol A	<i>E. antiquorum</i>	16
6	lanosterol	<i>E. guyoniana</i>	18
7	(3 β)-3-hydroxy-24-methylenelanost-8-ene-7,11-dione	<i>E. humifusa</i>	17
8	(3 β)-3-hydroxylanosta-8,24-diene-7,11-dione	<i>E. humifusa</i>	17
9	(3 β ,7a)-3,7-dihydroxylanosta-8,24-dien-11-one	<i>E. humifusa</i>	17
10	(3 β ,11b)-3,11-dihydroxylanosta-8,24-dien-7-one	<i>E. humifusa</i>	17
11	obtusifoliol	<i>E. officinarum</i>	18
12	4 α ,14 α -dimethyl-5 α -cholest-8-en-3 β -ol	<i>E. officinarum</i>	28
13	cycloartane	<i>E. portlandica</i>	21
14	9,19-cyclolanostane-3 β ,26-diol	<i>E. portlandica</i>	21
15	3 β -hydroxy-9,19-cyclolanost-25-en-24-one	<i>E. portlandica</i> , <i>E. tuckeyana</i>	21 22
16	3 β -acetoxy-9,19-cyclolanost-25-en-24-one	<i>E. segetalis</i>	21
17	24-hydroperoxy-9,19-cyclolanost-25-en-3 β -ol	<i>E. portlandica</i>	21
18	9,19-cyclolanost-25-ene-3 β ,24-diol	<i>E. portlandica</i> , <i>E. schinyzeri</i> , <i>E. hylonana</i>	21 23 32
19	(22 <i>E</i>)-3 β -hydroxy-4,4,14-trimethyl-9,19-cyclochol-22-en-24-al	<i>E. portlandica</i>	21
20	3 β -hydroxy-4,4,14-trimethyl-26-nor-9,19-cyclolanostan-25-one	<i>E. portlandica</i>	21
21	3 β -hydroxy-4,4,14-trimethyl-9,19-cyclocholan-24-al	<i>E. portlandica</i>	21
22	9,19-cyclolanost-25-ene-3 β ,24-diacetate	<i>E. segetalis</i>	21
23	24-methylenecycloartan-3 β -oxylhexadecanoate	<i>E. hylonama</i>	27
24	9,19-cyclolanost-24-en-3 β -acetate	<i>E. segetalis</i>	21
25	9,19-cyclolanostane-3 β ,24-diol	<i>E. segetalis</i> , <i>E. makinoi</i>	21 25
26	cycloart-24b-methoxy-3 β -ol	<i>E. makinoi</i>	25
27	9,19-cyclolanostane-3 β ,24,25-triol	<i>E. portlandica</i> , <i>E. marschalliana</i>	16 21
28	cycloartenol	<i>E. guyoniana</i>	18
29	cycloartenol acetate	<i>E. segetalis</i>	14
30	cycloartane-24-methylene-3 β ,25-diol	<i>E. tuckeyana</i>	22
31	(23 <i>E</i>)-cycloart-23-en-25-ethoxy-3 β -ol	<i>E. humifusa</i>	21
32	cycloart-22-en-3 β ,25-diol	<i>E. heteradena</i>	26
33	9,19-cyclolanost-23-ene-3 β ,25-diol	<i>E. portlandica</i>	21
34	3 β -acetoxy-9,19-cyclolanost-23-en-25-diol	<i>E. segetalis</i>	21
35	cycloart-23-ene-3 β ,25,30-triol	<i>E. hylonana</i>	27
36	24-methylene-9,19-cyclolanostan-3 β -ol	<i>E. portlandica</i>	21
37	24-methylene-9,19-cyclolanostan-3 β -acetate	<i>E. segetalis</i>	21
38	24-methylene-cycloartane-3 β ,28-diol	<i>E. guyoniana</i>	18
39	cycloeucaleanol	<i>E. guyoniana</i>	18
40	24-methylenecycloartanyl formate	<i>E. retusa</i>	36
41	24-methylenecycloartanyl-2' <i>E</i> ,4' <i>E</i> -decadienoate	<i>E. retusa</i>	36
42	(24 <i>R</i>)-3,4-seco-cycloart-4(29),25-dien-24-hydroxy-3-oic acid	<i>E. humifusa</i>	20
43	(24 <i>S</i>)-3,4-seco-cycloart-4(29),25-dien-24-hydroxy-3-oic acid	<i>E. humifusa</i>	20
44	19(10 \rightarrow 9)-abeo-8 α ,9 β ,10 α -eupha-5,24-dien-3 β -ol	<i>E. boetica</i>	29
45	19(10 \rightarrow 9)-abeo-8 α ,9 β ,10 α -eupha-5,24-dien-3 β -acetate	<i>E. boetica</i>	29
46	butyrospermol	<i>E. guyoniana</i>	18
47	euphol	<i>E. kansui</i>	31

续表 1

No.	compound	source	ref
48	euphol β -O-cinnamate	<i>E. antiquorum</i>	16
49	antiquol C	<i>E. antiquorum</i>	35
50	kansenone	<i>E. kansui</i>	33
51	kansenonol	<i>E. kansui</i>	33
52	11-oxo-kansenonol	<i>E. kansui</i>	33
53	kansenol	<i>E. kansui</i>	33
54	(+)-(24S), 24-hydroperoxyeupha-8, 25-dien-3-ol-7-one	<i>E. micractina</i>	34
55	(+)-(24S)-eupha-8, 25-diene-3 β , 24-diol-7-one	<i>E. micractina</i>	34
56	α -euphorbol	<i>E. kansui</i>	31, 35
57	isohelianol	<i>E. antiquorum</i>	36
58	<i>epi</i> -kansenone	<i>E. kansui</i>	33
59	tirucalla-7, 24-dien-3 β -yl 2'E, 4'E-decadienoate	<i>E. retusa</i>	36
60	(-)-(24R)-tirucalla-8, 25-diene-3 β , 24-diol	<i>E. micractina</i>	34
61	(-)-(24R), 24-hydroperoxytirucalla-8, 25-dien-3 β -ol-7-one	<i>E. micractina</i>	34
62	(-)-(24S), 24-hydroperoxytirucalla-8, 25-dien-3 β -ol-7-one	<i>E. micractina</i>	34
63	(-)-(24R)-tirucalla-7, 9(11), 25-triene-3 β , 24-diol	<i>E. micractina</i>	34
64	(-)-(23E), 25-hydroperoxytirucalla-8, 23-dien-3 β -ol-7-one	<i>E. micractina</i>	34
65	(-)-(23E)-tirucalla-8, 23-diene-3 β , 25-diol-7-one	<i>E. micractina</i>	34
66	(-)-(24R)-tirucalla-7, 9(11), 25-triene-3 β , 24-diol	<i>E. micractina</i>	34
67	β -amyrin	<i>E. ferganensis</i> , <i>E. wallichii</i>	32, 38
68	β -amyrin acetate	<i>E. ferganensis</i> , <i>E. wallichii</i> , <i>E. fischeriana</i>	32, 37, 38
69	oleanane acid	<i>E. songarica</i>	39
70	glutinol	<i>E. segetalis</i> , <i>E. chamaesyce</i>	14, 40
71	germanicol acetate	<i>E. nematocypha</i>	30
72	3-oxo-D-friedoolean-14-ene	<i>E. hirta</i>	41
73	α -amyrin	<i>E. schimperi</i>	22
74	3 β -hydroxy-urs-12-ene-28-oic acid	<i>E. hirta</i>	41
75	α -amyrenonol	<i>E. maculata</i>	42
76	ursa-9(11): 12-dien-3 β -ol	<i>E. maculata</i>	42
77	taraxasterol	<i>E. nematocypha</i>	30
78	lupeone	<i>E. stygiama</i> , <i>E. fischeriana</i>	41, 45
79	3 α -hydroxy-19 α H-lup-20(29)-ene	<i>E. portlandica</i>	46
80	3 α -acetoxy-19 α H-lup-20(29)-ene	<i>E. portlandica</i>	46
81	nematocyphol	<i>E. nematocypha</i>	30
82	nephehinol	<i>E. nematocypha</i>	30
83	nephehinol acetate	<i>E. nematocypha</i>	30
84	lup-20(29)-ene-3 β , 30-diol	<i>E. chamaesyce</i>	24
85	3, 4-seco-lupa-4(23), 20(29)-dien-24-hydroxy-3-oic acid	<i>E. humifusa</i>	20
86	D-friedomadeir-14-en-3 β -yl acetate	<i>E. stygiama</i>	45
87	D-friedomadeir-14-en-3-one	<i>E. stygiama</i>	45
88	D: C-friedomadeir-7-en-3 β -yl acetate	<i>E. stygiama</i>	45
89	D: C-friedomadeir-7-en-3-one	<i>E. stygiama</i>	45
90	isohelianol	<i>E. antiquorum</i>	35
91	antiquol B	<i>E. antiquorum</i>	16
92	3S, 4S, 5R, 7S, 9R, 14R-3, 7-dihydroxy-4, 14-dimethyl-7 [8 \rightarrow 9]-abeo-cholestan-8-one	<i>E. officinarum</i>	28

1.2 环阿尔廷型三萜

环阿尔廷烷型三萜 (cycloartane-type, 化合物

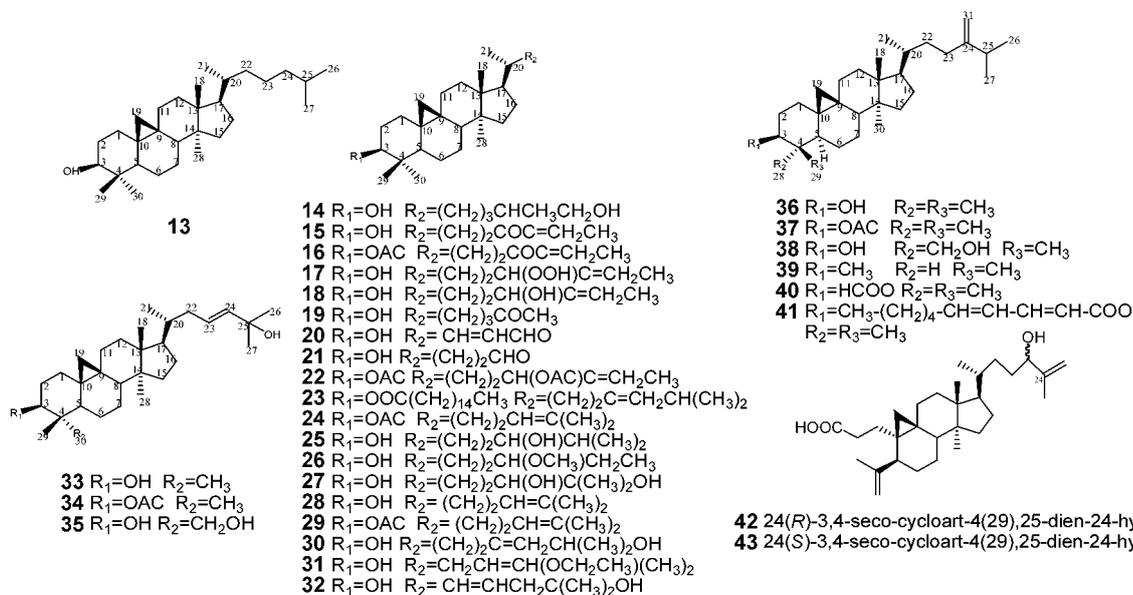
13—43) 是本属植物中最多的四环三萜结构类型, 其基本骨架环阿尔廷烷 (13) 与羊毛脂烷很相似, 差

别仅在于环阿尔廷烷 C-10 位相连的甲基与 C-9 位脱氢形成三元碳环。C-3 位羟基大多与乙酸形成乙酸酯, C-17 位的取代侧链由于双键位置和羟基取代位置的变化而使结构变得更为复杂。国内外学者一直对此类型某些三萜的抗肿瘤、抗病毒、抗菌抗炎、免疫调节、心血管系统以及肝损伤保护等方面的生物活性给予了很大的关注^[19]。2007 年, Pei 等^[20]从 *E. humifusa* 分离得到 5 个环阿尔廷烷型三萜, 其中两个(42、43)为 C-24 位光学异构的少见的 A 环开环结构。

1.3 大戟烷型

化合物(44—55)为大戟烷型(euphane-type)三萜, 其结构特点是 C-13、C-14 位相连的甲基构型与

羊毛脂烷型相反, 分别为 α 、 β 构型, C-17 位连有 α 侧链。此类型化合物在大戟属中的分布很少, 1995 年, Ferreira 等^[29]从 *E. boeticol* 中分离得到两种大戟烷型四环三萜, 结构见化合物 44 和 45。1992 年, 曹东等^[30]首次从大狼毒(*E. nematocypha*)中分到大戟醇(euphol, 47)。2000 年, Lin 等^[31]也从 *E. kansui* 中分离得到化合物 47。2007 年, Hamada 等^[32]又从 *E. guyoniana* 中分离得到 butyrospermol(46)。Wang 等^[33]从 *E. kansui* 中分离到 4 个在 C-7、C-8、C-9、C-11 位发生变化、氧化成羰基或是还原成双键的大戟烷型三萜(50—53)。2009 年, Xu 等^[34]又从 *E. micractina* 中分离到两种新的大戟烷型三萜(54, 55)。



1.4 甘遂烷型

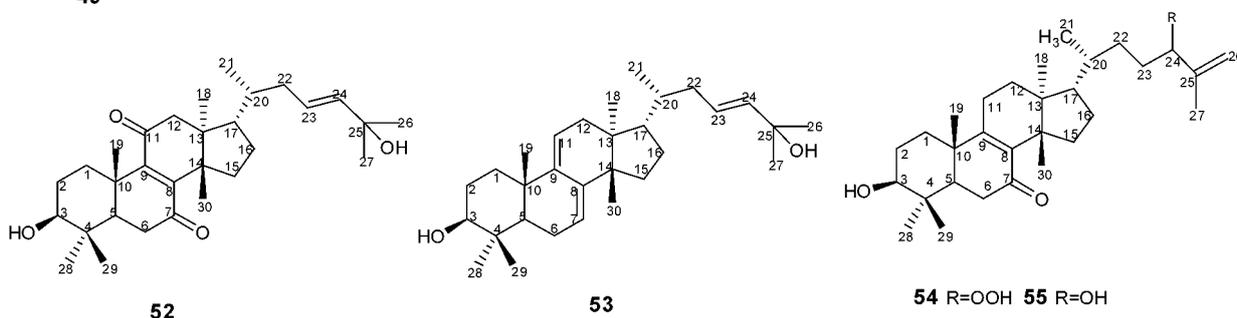
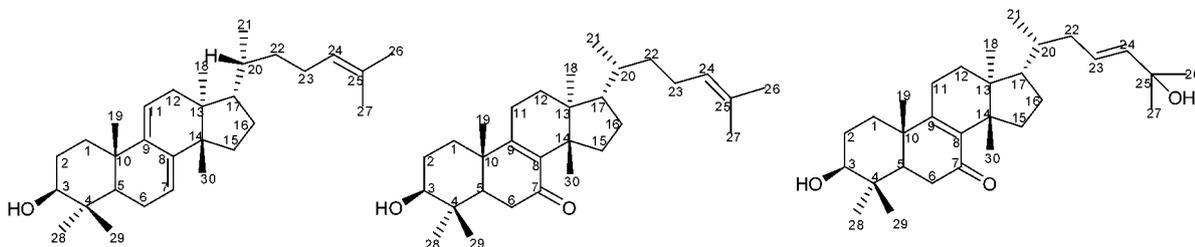
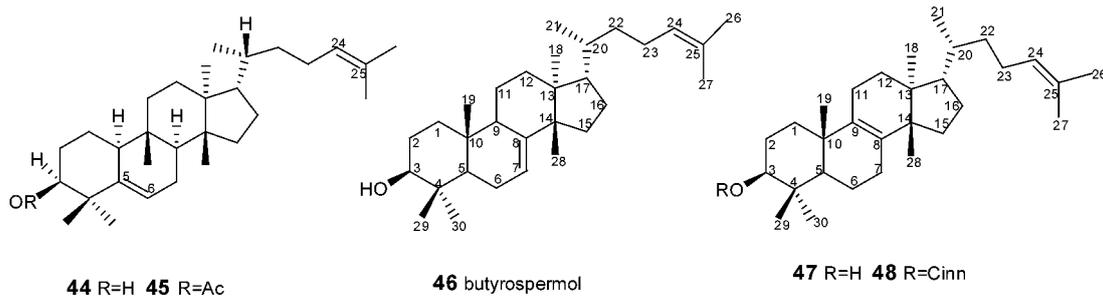
化合物 56—66 为甘遂烷型(tirucallane-type)三萜, 其 A/B、B/C、C/D 环均呈反式耦合, C-13 位上的甲基、C-17 位上的侧链为 α 构型, 而 C-10、C-14、C-20 位上的甲基则呈 β 构型, 这些特征使其与平面结构相同的羊毛脂烷型(lanostane)和大戟烷型(euphane)四环三萜区别开来。Lin 等^[31]和 Toshihiro 等^[35]分别从 *E. kansui* 和 *E. antiquorum* 中采用不同的分离手段得到 tirucallol(54), 后者还分离得到一种 3,4-开裂的甘遂烷型三萜。Wang 等^[33]从 *E. kansui* 得到一种 C-7 位氧化成羰基的新的甘遂烷型三萜。Hamada 等^[36]从 *E. retusa* 根的二氯甲烷提取物中分离得到化合物 57, 其 C-3 位被酯化。2009 年, Xu 等^[34]从 *E. micractina* 中分离到 7 个新的甘遂烷型三萜(60—66)。

1.5 齐敦果烷型

化合物 67—72 为齐敦果烷型(oleanane)型, 又称 β -香树脂烷(β -amyrane)型, 为五环三萜, 此类三萜在植物界分布极为广泛, 有的呈游离状态, 有的呈酯或苷的结合状态。但目前从大戟属中分离到的此类型的三萜并不多, 很多研究者已经从大戟属植物中分离得到 β -amyrin, 多数以 C-3 位成酯的形式存在于植物中, 我们曾从大果大戟中分离得到过这两种化合物, 并且发现其具有抗 HIV-1 病毒、抗菌抗炎的作用。除此之外, 齐敦果酸也是分离得到较多的化合物, 并且发现也具有抗肿瘤、抗病毒以及其他的生物活性。

1.6 乌苏烷型

化合物 73—77 为乌苏烷(ursane)型, 又称 α -香树脂烷(α -amyrane)型, 也是五环三萜, 此类三萜大



多是乌苏酸的衍生物。对于大戟属中此类型的化合物也是报道不多,这些化合物主要是在 C 环的 12 位形成双键或是进行取代而成。Shungo 等^[42]从 *E. maculata* 的全草中提取分离得到了一种新的乌苏烷型三萜(76),其 9(11),12 位都分别形成了双键,还有一种此类型三萜(75),其 C-11 位氧化成羰基。曹东等^[25]首次在大狼毒(*E. nematocypa*)中得到一种蒲公英醇(taraxasterol)(77),此化合物在 C-29 位形成双键。

1.7 羽扇豆烷型

羽扇豆烷(lupane)三萜类 E 环为五元碳环,且在 E 环 19 位取代基以 α -构型取代,有些在 C-20 位上形成双键。化合物 78—85 为目前从大戟属中分离得到的此类三萜,此结构特点是在 C-3 位羟基取代或成酯,B 环 C-7 位形成双键,或是在 E 环取代基上 C-20(30)形成双键。1988 年,刘桂芳^[43]就从狼毒大戟中分离出羽扇豆醇及其乙酸酯。后来曹东等在大狼毒(*E. nematocypa*)中分离得到一种在 7 位形成双键的大狼毒醇(nematocypol)(81),并首次

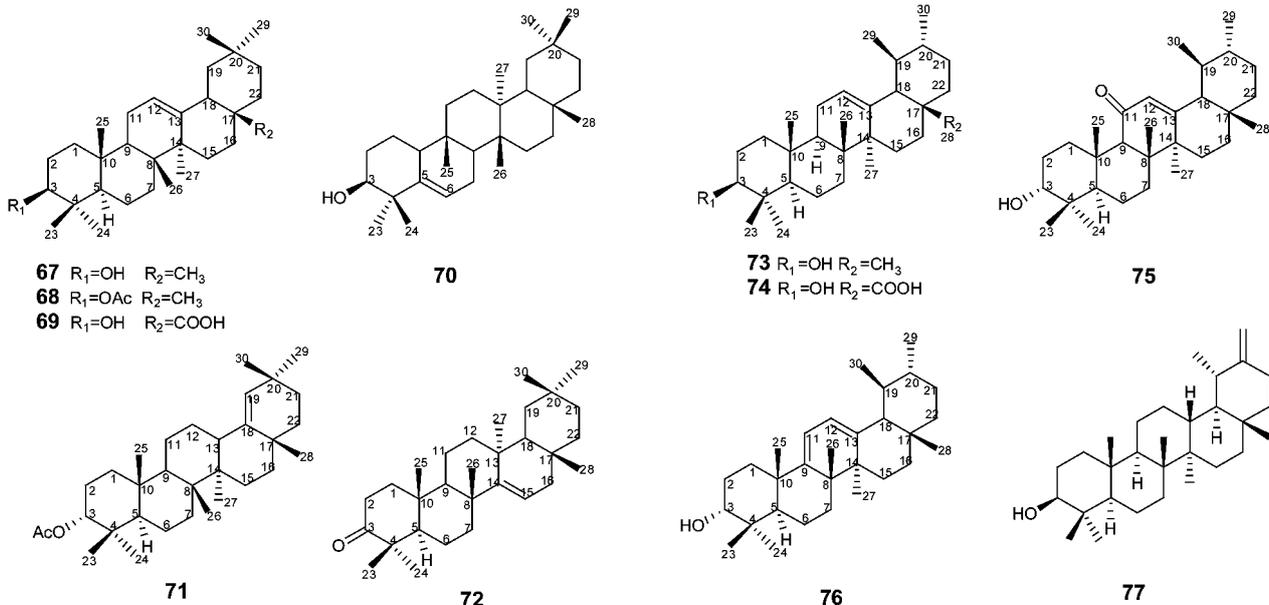
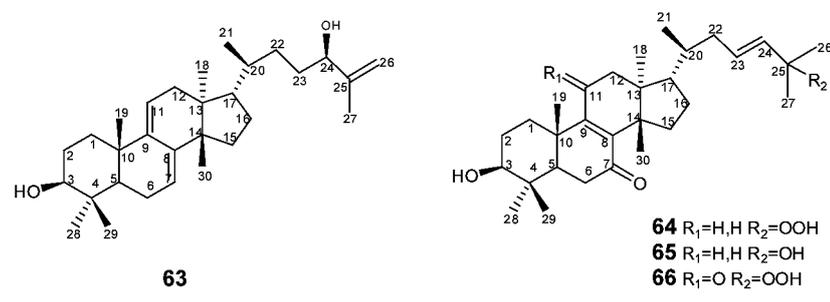
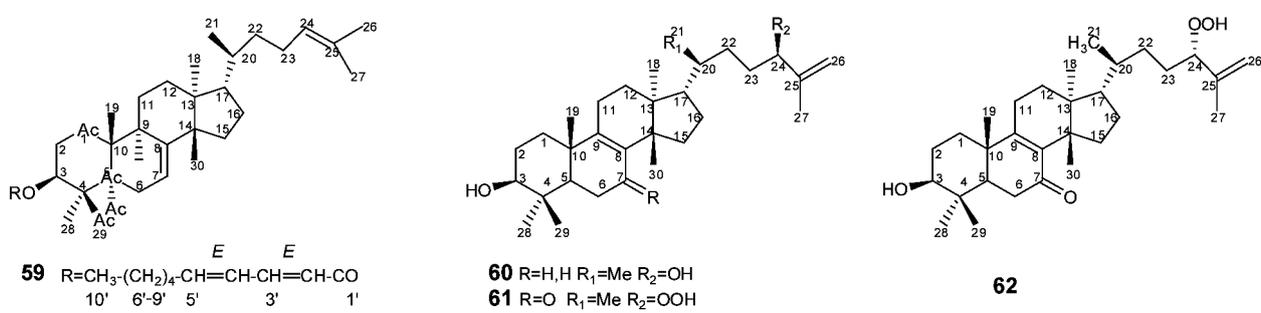
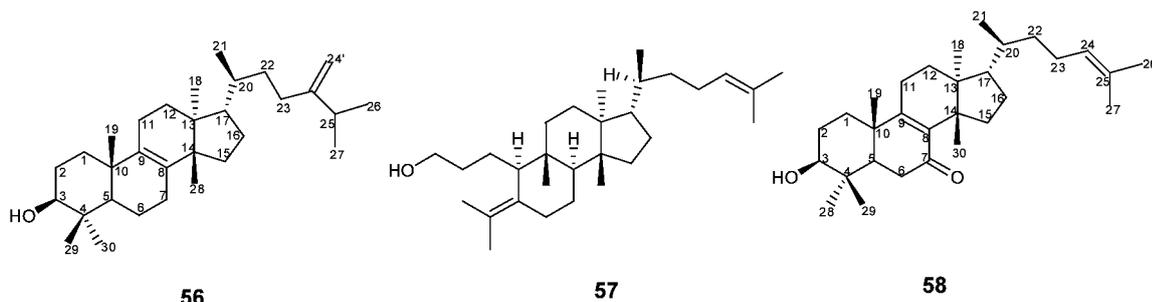
从该植物中得到印度荆芥醇及其乙酸酯(82、84)。刘文焱等^[44]从狼毒大戟(*E. fischeriana*)中又分到羽扇豆酮及羽扇豆醇乙酯(78、80)。Pei 等^[20]从 *E. humifusa* 中分离得到一种新的 3 β 位键断裂开环的结构,3,4-seco-lupa-4(23),20(29)-dien-24-hydroxy-3-oic acid(85)。

1.8 其他类型

Elisabete 等^[45]从 *E. stygiama* 中分离得到两个新的和两个已知的 madeirane 型三萜,其结构特点是在 B 环 C-7 位或 D 环 C-14 位有个双键,C-17 位有个异丙基的取代侧链,C-13、C-14 位分别是 α 、 β 构型(86—89)。

Toshihiro 等^[35]首次从 *E. antiquorum* 分离到一种 D 环为六元碳环的三萜(89),Mohan 等^[16]从 *E. antiquorum* 中分离得到一种 cucurhitan-type 三萜 antiqol B(91)。

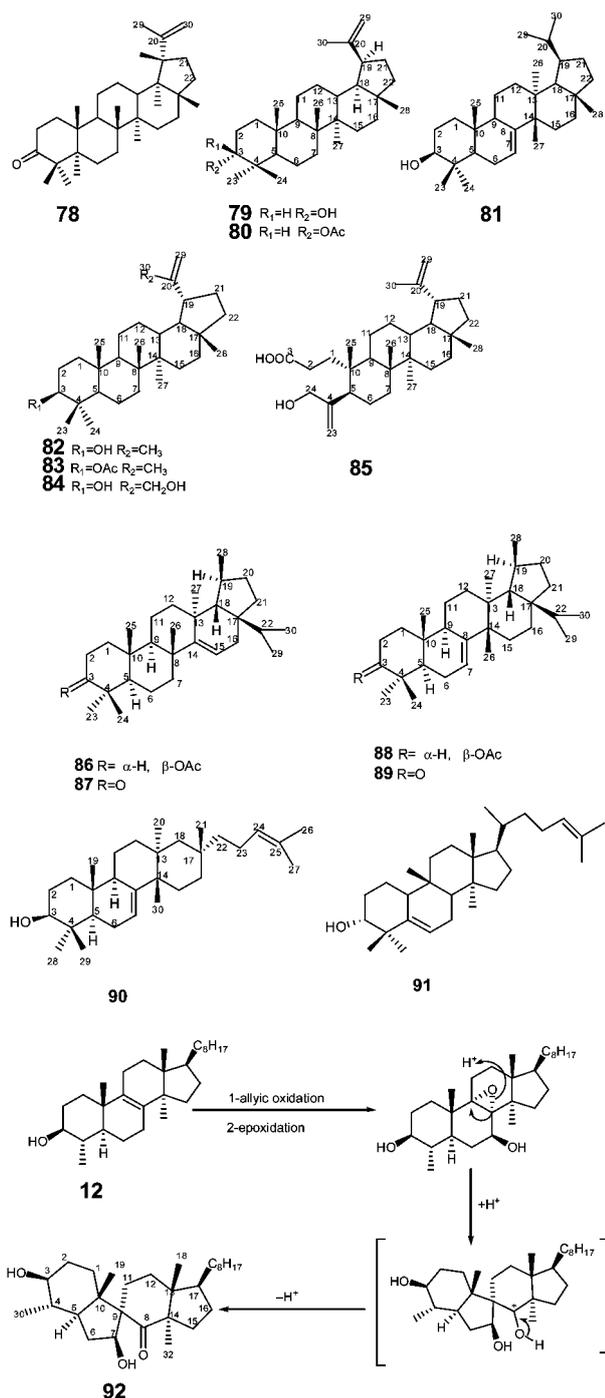
Mourad 等^[28]从 *E. officinarum* 中分离到一种新的螺环三萜,命名为 3*S*,4*S*,5*R*,7*S*,9*R*,14*R*-3,7-dihydroxy-4,14-dimethyl-7[8 \rightarrow 9]-abeo-cholestan-8-



one, 此化合物和化合物 12 共存于这种植物中, 作者提出了一种可能的生物合成途径(图式 1), 化合物 12 先经过烯丙基氧化, 再进行环氧化作用使羟基氧化最后重排形成化合物 92。相似的生物合成机制在其他植物里面也出现过。

2 主要生物活性研究

大戟属植物以具有多种生物活性而被人们所熟知, 几百年来在传统医药中被用来治疗水肿、结核、肿瘤和多种疣病等, 在很多国家关于这方面都有文



图式 1 化合物 92 可能的生物合成途径

Scheme 1 Possible biosynthesis pathway of compound 92

献报道。其中,大戟三萜成分在抗肿瘤、抗病毒以及抗炎抗菌等方面的活性比较突出,分别做一介绍。

2.1 抗肿瘤活性

在目前的研究中,大戟属植物一个显著的特征就是存在一种白色或黄色的乳浆,这些乳汁里面富含类异戊二烯的化合物,主要成分就是四环和五环三萜化合物。在这些四环三萜里面,环阿尔廷烷型

三萜分布广泛并且大量存在,而且还有研究报道此类型三萜对多种肿瘤细胞都具有细胞毒性。从大戟科一品红 *E. pulcherrima* 中分离得到的化合物 17, 32 和 33 对 Ehrlich ascite 肿瘤细胞具有抑制作用^[47],化合物 17 和 35 能抑制 P-388 细胞的增殖^[48]。Weng 等采用 5-氟尿嘧啶为阳性对照,研究了从 *E. makinoi* 中分离得到的两种环阿尔廷型三萜(化合物 17 25)对人类肝癌细胞 Hep3B,大肠腺癌细胞 HT-29 和大肠癌细胞 HCT 116 三种癌细胞的生长抑制作用,结果显示这两种化合物对 Hep3B 和 HT-29 都显示了很强的细胞毒性,而化合物 25 对 HCT116 也具有很强的毒性作用^[25]。

MDR (multidrug resistance) 是 ATP 结合蛋白超家族的成员之一,在很多人类肿瘤细胞中都存在,它们的作用是导致肿瘤治疗失败的关键因素。具有抑制这种 MDR-流出泵蛋白比如 MDR1 的活性的化合物将会改善肿瘤化疗的细胞毒性作用,因此寻找到一种或多种 MDR 的抑制剂并具有很小副作用的化合物对于肿瘤治疗具有重要的意义。许多环阿尔廷型三萜化合物具有细胞毒性作用, Madureira 等^[21] 研究了对从 *E. segetalis* 和 *E. portlandica* 中分离得到的 15 种环阿尔廷型三萜对 MDR 的逆转作用以及老鼠淋巴瘤细胞(L5178Y)和 MDR 细胞的凋亡诱导作用。结果表明,化合物 13 16—19 23 26 32 通过抑制细胞膜上流出泵的活性而使抗癌药物在细胞中的保留时间延长;化合物 26 和 32 在多药抑制的逆转方面表现出了最高的活性;而化合物 15 16 18, 19 可以作为中度的细胞凋亡的诱导剂。从构效关系上来看,C-3 位上的羟基对于这类化合物的抗癌活性是必要的,因为 C-3 位上的羟基乙酰化后的化合物都是没有活性(21 33 36)或是有毒的(15)。在侧链部分,C-25 位上存在羟基似乎能使 MDR 逆转作用更强(26 和 32)。

Wang 等^[33]研究了从甘遂中分离得到的三种大戟烷型三萜(48 49 50)和一种甘遂烷型三萜对囊胚期 *Xenopus laevis* 细胞的卵裂情况的影响,研究表明这 4 种化合物能显著抑制细胞分裂,当每种化合物的测试浓度在 10 μ g/ml 时即能抑制 >50% 的细胞分裂,而在相同条件下的抗癌药 5-fluorourasil 的处理只能抑制 47% 的卵裂。Toshihiro 等^[35]研究了从 *E. antiquorum* 中分离得到的多种三萜对由促癌剂 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) 诱发的 Epstein-Barr 病毒早期抗原 (EBV-EA) 活性的抑制作用。结果显示,化合物 43 46 47 52 53 都能极大地

抑制促癌活性,并且发现这种作用比广泛研究并应用于癌症预防的 β -胡萝卜素的作用要强,因此这几种三萜化合物有可能作为癌症治疗中的化学预防剂。

研究发现齐敦果酸和乌苏酸能够减少白血病细胞的增多^[49],并且通过减少NO和肿瘤坏死因子(TNF)的产生而抑制集中转移瘤的增殖^[50,51]。这些三萜类化合物以及它们的衍生物在肿瘤形成的不同阶段起着不同的作用。它们抑制肿瘤的形成、发展以及诱导肿瘤细胞的分化和凋亡,而且它们是肿瘤细胞再生、入侵和转移的有效抑制剂^[52]。章振东^[53]在研究狼毒大戟中抗肿瘤活性成分的分离和鉴定时,从具有较强抗肿瘤活性的乙酸乙酯部位分得羽扇豆醇,并且对SGC-7901,HT-29,HeLa三种肿瘤细胞的抑制率均明显高于乙酸乙酯部位,表现出明显的抗肿瘤活性。

乌苏酸(53)也为抗癌活性成分,对淋巴细胞型白血病P-388和L-1210及人肺癌细胞A-549的增殖均有显著的抑制效应。对人上皮癌细胞KB、人结肠癌细胞HCT-8和乳腺癌细胞MCF-7显示一定的细胞毒作用。在构效上,若将C-3羟基和C-17羧基酯化会使其细胞毒作用降低,但抗L-1210和P-388白血病细胞增殖的作用略有增加。若将其C-3羟基和C-17羧基进行结构改造,如在C-3位引入烷基或不饱和官能团,其抗肿瘤活性显著提高^[54]。可见,乌苏酸结构中的C-3羟基和C-17羧基为抗癌活性成分所必需的。

2.2 抗病毒活性

目前,对于本属三萜化合物的抗病毒活性研究报道很少,Madureira等研究了从*E. segetalis*中分离得到的羽扇豆酮对单纯疱疹病毒(HSV)和非洲猪瘟病毒(ASFV)的抗病毒活性,结果表明羽扇豆酮对HSV-1和HSV-2具有很强的抗病毒抑斑作用^[14]。齐敦果烷型的皂苷类也具有抗HSV-1的活性,且其衍生物glycyrrhizin也能有效地抑制严重急性呼吸综合症相关病毒的复制^[55]。乌苏酸的衍生物还具有抗HIV的作用,乌苏酸及其丙二酸衍生物能够抑制HIV-1蛋白酶,其 IC_{50} 分别为8mmol/L和6mmol/L^[56]。齐敦果酸已经报道具有抑制疱疹性口炎病毒和脑心肌炎病毒的复制,显示了很强的抗病毒活性^[57]。

Toshihiro等^[58]研究了55种三萜类化合物对HIV-1逆转录酶的抑制作用,其中两种环阿尔廷型化合物cycloartenol ferulate和24-methylenecycloarta-

nol ferulate的抑制作用很强, IC_{50} 分别是2.2 μ g/ml和1.9 μ g/ml;三种羽扇豆烷型三萜lupeol、lupeol acetate和lupenone的抗病毒活性也很强, IC_{50} 分别是3.8 μ g/ml、6.4 μ g/ml和2.1 μ g/ml。两种大戟烷型化合物euphol和eupha-7,9(11)-dien-3 β -ol的 IC_{50} 分别是14 μ g/ml和3.3 μ g/ml。同时,齐敦果烷型三萜 β -amyrin和oleanolic acid以及乌苏烷型三萜 α -amyrin、 α -amyrenone、ursolic acid和ursolic acid methyl ester都具有较强的抑制HIV-1逆转录酶的作用。

2.3 抗菌抗炎活性

早在1995年,Recio等就报道几种羽扇豆烷型、齐敦果烷型和乌苏烷型三萜以及它们的天然或是合成的衍生物在体内和体外实验中都显示具有抗炎活性^[59]。它们抑制NO的产生或是和PLA₂作用或是阻止过氧化物酶体增殖激活受体 γ 蛋白,这是一种参与脂肪酸 β 氧化和能量平衡的基因表达过程中的调节蛋白^[60,61];而且,齐敦果酸和乌苏酸在低剂量时就能表现出一定的保肝作用,这可能就是由于它们的抗氧化和抗炎作用而引起的。这些三萜也是metallothioneine蛋白的诱导剂。这是一种富含半胱氨酸的蛋白,用来保护肝脏免受外来天然或化学伤害^[51]。Otuki等^[62]研究表明, α -amyrin对TPA(12-O-tetradecanoylphorbol-acetate)诱导的小鼠耳水肿炎症具有明显剂量依赖性抑制率,抑制率达到66%左右。一些环阿尔廷型三萜也具有抗菌抗炎活性,化合物(24R)-24,25-epoxycycloartan-3-one,(3 α H,24R)-24,25-epoxycycloartan-3-ol,24-methylenecycloartanol和(24S)-cycloartane-3 β ,24,25-triol具有抗分枝杆菌活性,MIC为8 μ g/ml,8 μ g/ml,64 μ g/ml和32 μ g/ml^[63,64]。

3 结语

大戟属植物种类繁多,分布广泛,资源丰富,目前国内外对其中的部分种类进行了深入研究,对本属植物中三萜类成分及其生物活性研究得相对较少。但是,大戟属植物中某些类型的三萜,如环阿尔廷型三萜、大戟烷型、甘遂烷型、齐敦果烷型及乌苏烷型三萜等都具有显著的抗肿瘤、抗病毒、抗炎抗菌等功效,因此对于该属植物三萜及其衍生物的化学成分和生物活性研究还有很大的空间。这也是近年来国内外学者越来越多地研究本属植物三萜及其活性的原因。为了开发利用本属资源,有必要对该属植物,尤其是在我国广泛分布的传统和民间药用种

类进行深入的化学成分、药理活性和生物合成研究,以三萜类等多种活性成分为先导化合物进行结构修饰和改造,增强其生物活性,降低其毒副作用,并且加强其药理机制的研究,在发现潜在新药的同时深化对该属植物的认识。

参 考 文 献

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会 (China Flora Editorial Board of CAS). 中国植物志 (China Flora). 北京: 科学出版社 (Beijing: Science Press), 1997, 44 (3): 26—28
- [2] Evans F J, Schmidt R J. *Phytochemistry*, 1976, 15 (2): 333—335
- [3] Mitsuru H, Hajime O, Yoshinori O. *Agric. Biol. Chem.*, 1980, 44 (6): 1351—1356
- [4] Masahiro T, Hiromichi S. *Agric. Biol. Chem.*, 1989, 53 (2): 425—430
- [5] Sigrid S, Hans H O, Erich H. *J. Nat. Prod.*, 1988, 51 (6): 1062—1074
- [6] 何郁芳 (He Y F), 谢秀娟 (Xie X J), 王美英 (Wang M Y). 河南科技大学学报医学版 (*Journal of Henan University of Science & Technology: Medical Science*), 2004, 22 (1): 79—80
- [7] Silva A C P, Faria D E P D, Borges N B D E. *J. Ethnopharmacol.*, 2007, 110 (1): 154—159
- [8] Hegnauer R. *Euphorbiaceae*. in: *Chemotaxonomie der Pflanzen*, Basel: Birkhäuser Verlag, 1989, 8: 440—474
- [9] Jassbi A R. *Phytochemistry*, 2006, 67: 1977—1984
- [10] 师彦平 (Shi Y P), 贾忠建 (Jia Z J). 高等学校化学学报 (*Chem. J. Chinese Univ.*), 1997, 18: 1107—1112
- [11] 焦莹 (Jiao Y), 柳江华 (Liu J H), 刘桂芳 (Liu G F) 等. 中草药 (*Chin. Tradit. Herb. Drugs*), 1990, 21: 39—44
- [12] Singla A K, Pathak K. *Fitoterapia*, 1990, 61: 483—516
- [13] 史海明 (Shi H M), 闵知大 (Min Z D), 李晓波 (Li X B) 等. 化学进展 (*Progress in Chemistry*), 2008, 20: 375—385
- [14] Madureira A M, Ascenso J R, Valdeira L, et al. *Nat. Prod. Res.*, 2003, 17 (5): 375—380
- [15] Jassbi A R, Zamanizadehnajari S, Tahara S. *Naturforsch.*, 2004, 59: 15—18
- [16] Mohan B G, Masao H, Yasuhiro T, et al. *Phytochemistry*, 1990, 29 (5): 1625—1628
- [17] Lu Z Q, Chen G T, Zhang J Q, et al. *Helvetica Chimica Acta*, 2007 (90): 2245—2250
- [18] Hamada H, Catherine L, Hassina H, et al. *Phytochemistry*, 2007 (68): 1255—1260
- [19] 田泽 (Tian Z), 肖培根 (Xiao P G), 闻杰 (Wen J) 等. 中国中药杂志 (*Chinese Traditional Medicine*), 2006, 31 (8): 625—629
- [20] Pei Y G, Wu Q X, Shi Y P, et al. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 2007 (54): 1565—1572
- [21] Madureira A M, Spengler M, Molnár A, et al. *Anticancer Res.*, 2004, 24: 859—864
- [22] Ferreira M J, Pinto F C, Ascenso J R. *Nat. Prod. Lett.*, 2001, 15 (5): 363—369
- [23] Azza R M, Essam A S, Fathalla M H, et al. *Rec. Nat. Prod.*, 2008, 2 (2): 39—45
- [24] Reiko T, Kazuaki K, Shunji K, et al. *J. Nat. Prod.*, 2000, 63 (1): 99—103
- [25] Weng J R, Su H J, Yen M H, et al. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2003, 55: 267—272
- [26] Sevil O, Ayhan U, Asli B. *Turk. J. Chem.*, 2002, 26: 457—463
- [27] 李娟 (Li J), 阮汉利 (Ruan H L), 张悦 (Zhang Y) 等. 天然产物研究与开发 (*Natural Product Research and Development*), 2007, 19: 995—997
- [28] Mourad D, Nieves M, Noureddine M, et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2007, 15: 4577—4584
- [29] Ferreira M J U, Ascenso J R, Tavares O S. *J. Nat. Prod.*, 1995, 58 (2): 275—279
- [30] 曹东 (Cao D), 苏亚伦 (Su Y L), 杨峻山 (Yang J S). 药学报 (*Acta Pharmaceutica Sinica*), 1992, 27: 445—451
- [31] Lin J H, Ku Y R, Lin Y T, et al. *J. Food Drug Analysis*, 2000, 8 (4): 278—282
- [32] 刘文梁 (Lin W Z), 何风雷 (He F L), 阮子镛 (Ruan Z Y) 等. 中国中药杂志 (*Chinese Traditional Medicine*), 2001, 26 (3): 180—182
- [33] Wang L Y, Wang N L, Yao X S, et al. *J. Nat. Prod.*, 2003, 66: 630—633
- [34] Xu W D, Zhu C G, Shi J G, et al. *J. Nat. Prod.*, 2009, 72: 1620—1626
- [35] Toshihiro A E M, Kithsiri W, Harukuni T, et al. *J. Nat. Prod.*, 2002, 65: 158—162
- [36] Hamada H, Catherine L, Abdulmagid A M, et al. *J. Nat. Prod.*, 2009, 72: 1258—1264
- [37] 浮光苗 (Fu G M), 余伯阳 (Yu B Y), 朱丹妮 (Zhu D N). 中国药科大学学报 (*Journal of China Pharmaceutical University*), 2003, 34 (4): 377—379
- [38] Wang H, Zhang X F, Pan L, et al. *Natural Product Research and Development*, 2003, 15 (6): 483—486
- [39] 林佳 (Lin J), 安宁 (An N), 刘春雨 (Liu C Y) 等. 中草药 (*Chinese Traditional and Herbal Drugs*), 2008, 39 (4): 497—499
- [40] Shi Q W, Su X H, Kiyota H. *Chem. Rev.*, 2008, 108 (10): 4295—4327
- [41] Mallavadhani U V, Narasimhan K. *Natural Product Research*, 2009, 23 (7): 644—651
- [42] Shungo M, Reiko T, Masao A. *Phytochemistry*, 1988, 27 (2): 535—537
- [43] 刘桂芳 (Liu G F), 付玉琴 (Fu Y Q), 杨志强 (Yang Z Q) 等. 中国中药杂志 (*Chinese Traditional medicine*), 1988, 13 (5): 35—37
- [44] 刘文梁 (Liu W Z), 马晴高 (Ma Q G), 顾熊飞 (Gu X F) 等. 天然产物研究与开发 (*Natural Product Research and Development*), 2003, 15 (5): 396—397
- [45] Elisabete M C, Jorge M R, Laurence B. *Phytochemistry*, 2003,

- 63: 421—425
- [46] Madureira A M , Duarte M T , Piedade M M , et al. *J. Braz. Chem. Soc.* , 2004 , 15 : 742—747
- [47] Smith K I , Dornish J M , Malterud K E , et al. *Planta Med.* , 1996 , 62 : 322—325
- [48] Öksüz S , Shieh H L , Pezzuto J M , et al. *Planta Med.* , 1993 , 59 : 472—473
- [49] Cipak L , Grausova L , Miadokova E , et al. *Arch. Toxicol.* , 2006 , 80 : 429—435
- [50] Liu J. *J. Ethnopharmacol.* , 1995 , 49 : 57—68
- [51] Patocka J. *J. Appl. Biomed.* , 2003 , 1 : 7—12
- [52] Liu J. *J. Ethnopharmacol.* , 2005 , 100 : 92—94
- [53] 章振东 (Zhang Z D). 哈尔滨工业大学硕士学位论文 (Master Dissertation of Haerbin University of Industry) , 2007
- [54] Lee K H , Lin Y M , Wu T S , et al. *Planta Med.* , 1988 , 54 (4) : 308—311
- [55] Ikeda T , Yokomizo K , Okawa M , et al. *Biol. Pharm. Bull.* , 2005 , 28 : 1779—1781
- [56] Kashiwada Y , Nagao T , Hash M A , et al. *J. Nat. Prod.* , 2000 , 63 (12) : 1619—1622
- [57] Kamińska T , Kaczor J , Rzeski W , et al. *Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska , Sectio C* , 2004 , LIX : 7—13
- [58] Toshihiro A , Jun O , Jun K , et al. *Lipids* , 2001 , 36 (5) : 507—512
- [59] Recio M C , Giner R M , Múñez S , et al. *Planta Med.* , 2005 , 61 : 9—12
- [60] Honda T , Rounds B V , Bore L , et al. *J. Med. Chem.* , 2000 , 43 : 539—546
- [61] Nikiema J B , Vanhaelen F R , Vanhaelen M , et al. *Phyther. Res.* , 2001 , 15 : 131—134
- [62] Otuki M F , Vieira L F , Malheiros A , et al. *Eur. J. Pharmacol.* , 2005 , 507 : 253—259
- [63] Charles L C , Tiansheng L , Frank R F , et al. *J. Nat. Prod.* , 1996 , 59 (12) : 1131—1136
- [64] Akihisa T , Franzblan S G , Ukiya M , et al. *Biol Pharm Bull* , 2005 , 28 (1) : 158—160