

天然桃叶珊瑚苷及其衍生物的化学结构和药理作用研究进展

韩曼飞, 张刘强*, 李医明*

上海中医药大学中药学院, 上海 201203

摘要: 桃叶珊瑚苷在植物界中分布广泛, 是玄参、杜仲、车前草等常用中药的有效成分之一, 其药理作用也受到越来越多地关注, 然而, 桃叶珊瑚苷衍生物则鲜有报道。对桃叶珊瑚苷衍生物的结构类型(主要包括 6-*O* 取代型、10-*O* 取代型、6,10-*O* 双取代型、6'-*O* 取代类型和其他类型)及近 10 年桃叶珊瑚苷及其衍生物的抗氧化、抗炎、抗菌、神经保护、抗肿瘤等药理活性进行综述。

关键词: 桃叶珊瑚苷; 桃叶珊瑚苷衍生物; 抗氧化活性; 抗炎活性; 抗菌活性; 神经保护活性; 抗肿瘤活性

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)19-4105-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.19.031

Research progress on chemical structures and pharmacological effects of natural aucubin and its derivatives

HAN Man-fei, ZHANG Liu-qiang, LI Yi-ming

School of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Aucubin, one of natural active constituents, is widely distributed in Chinese materia medica, such as *Scrophularia ningpoensis*, *Eucommia ulmoides*, *Plantago depressa* and so on, and its pharmacological activities have been paid more and more attention. Nevertheless, aucubin derivatives are rarely reported. In this review, the chemical constituents of aucubin derivatives mainly included 6-*O*-substituent type, 10-*O*-substituent type, 6,10-*O*-disubstituent type, 6'-*O*-substituent type and other types, meanwhile, their pharmacological activities, such as anti-oxidant, anti-inflammatory, antibacterial, neuroprotective and antitumor activities, were summarized in the recent 10 years.

Key words: aucubin; aucubin derivatives; anti-oxidant activity; anti-inflammatory activity; antibacterial activity; neuroprotective activity; anti-tumor activity

桃叶珊瑚苷(aucubin), 化学名为 (1*S*,4*aR*,5*S*,7*aS*)-1,4*a*,5,7*a*-tetrahydro-5-hydroxy-7-(hydroxymethyl)cyclopenta [c] pyran-1-yl-β-*D*-glucopyranoside, 属环烯醚萜类化合物, 其相对分子质量为 346, 分子式为 C₁₅H₂₂O₉。1902 年, Bourquelot 等^[1]从山茱萸科植物东瀛珊瑚 *Aucuba japonica* Thunb. 的种子中首次发现桃叶珊瑚苷(图 1), 随后在车前草科、玄参科、球花科、杜仲科等植物中也发现了此化合物, 其中以车前草中量最高。桃叶珊瑚苷具有护肝解毒、抗炎、抗氧化、抗骨质疏松等作用^[2], 药动学研究表明其口服生物利用度低, 仅为 19.3%, 难以被肠道吸收, 需酶解为桃叶珊瑚苷苷元(aucubigenin,

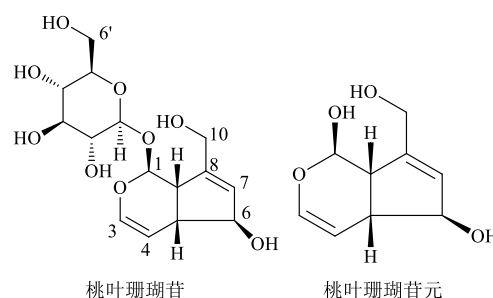


图 1 桃叶珊瑚苷及桃叶珊瑚苷苷元的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of aucubin and aucubigenin

图 1) 而发挥疗效, 生物利用度由大到小的给药方式分别为肝门静脉、腹腔、口服^[3]。体外苦杏仁酶

收稿日期: 2017-04-01

基金项目: 上海市优秀学术带头人计划项目(16XD1403500); 上海市“中药药效物质”E-研究院项目; 上海中医药大学预算内项目(2016YSN07)

作者简介: 韩曼飞(1993—), 女, 在读硕士, 研究方向为中药活性成分研究。E-mail: m15932603094@163.com

*通信作者 李医明, 男, 教授, 博士生导师。Tel: (021)51322191 E-mail: ymLius@163.com

张刘强, 男, 讲师。Tel: (021)51323065 E-mail: 04100217@163.com

与桃叶珊瑚苷在 37 ℃ 条件下温孵 1 h, 可快速得到极不稳定的苷元, 酶解生物转化率为 31.41%^[4]。作为研究热点, 桃叶珊瑚苷的相关综述也屡见报道, 但尚未见对其衍生物化学结构及生物活性的综述报道。本文主要对天然产物中的桃叶珊瑚苷衍生物结构和近 10 年桃叶珊瑚苷及其衍生物的药理作用进行综述。

1 桃叶珊瑚苷及其衍生物结构类型

天然产物中的桃叶珊瑚苷及其衍生物主要来源于玄参科(Scrophulariaceae)、马钱科(Loganiaceae)、

马鞭草科(Verbenaceae)、球花科(Globulariaceae)、车前科(Plantaginaceae)、列当科(Orobanchaceae)、莎草科(Cyperaceae)和唇形科(Labiatae)植物中, 其中多分布于玄参科植物中。桃叶珊瑚苷衍生物以桃叶珊瑚苷为母核, 根据取代基团在母核上的连接位置主要分为 5 类: 6-*O* 取代桃叶珊瑚苷衍生物、10-*O* 取代桃叶珊瑚苷衍生物、6,10-*O* 双取代桃叶珊瑚苷衍生物、6'-*O* 取代桃叶珊瑚苷衍生物、其他类。其中 6-*O* 取代桃叶珊瑚苷衍生物在自然界中数量最多。天然产物中的桃叶珊瑚苷衍生物名称及来源见表 1。

表 1 天然产物中的桃叶珊瑚苷衍生物

Table 1 Aucubin derivatives in natural products

科	种	部位	化合物名称	文献
玄参科 (Scrophulariaceae)	大花胡麻草 <i>Centranthera grandiflora</i> Bentham	全草	6- <i>O</i> -methylaucubin	5
	大王马先蒿 <i>Pedicularis rex</i> Clarke ex Maximowicz	C. B. 全草	6- <i>O</i> -ethylaucubin、6- <i>O</i> -ethyl-epiaucubin	6
	<i>Veronica derwentiana</i> Andrews	地上部分	derwentioside A、derwentioside B、derwentioside C、scrophularioside	7
	<i>Veronica topiaria</i> (L. B. Moore) Garn. -Jones	叶	topiarioside	8
	<i>Verbascum lasianthum</i> Boiss. ex Bentham	根	unduloside III	9
		花	lasianthoside I、lasianthoside II	10
	<i>Verbascum sinuatum</i> L.	地上部分	sinuatol、6- <i>O</i> - β -xylopyranosyl、laucubin sinuatoside	11
	<i>Verbascum xanthophoeniceum</i> Griseb.	地上部分	nigroside VI	12
	<i>Verbascum undulatum</i> Lam.	地上部分	unduloside、nigroside III、nigroside II	13
	黑毛蕊花 <i>Verbascum nigrum</i> L.	茎	nigroside I	14
	橘色毛蕊花 <i>Verbascum phlomoides</i> L.	花	phlomoidoside	15
	<i>Scrophularia lepidota</i> Boiss.	根	scrolepidoside	16
	玄参 <i>Scrophularia ningpoensis</i> Hemsley	全草	scrophulninoside A	17
	<i>Odontites vernus</i> Dumort.	地上部分	6- <i>O</i> - β -glucopyranosylaucubin	18
	云南兔耳草 <i>Lagotis yunnanensis</i> W. Smith	地上部分	10- <i>O</i> -[3,4-dimethoxy-(<i>E</i>)-cinnamoyl] aucubin	19
	灌木钓钟柳 <i>Penstemon fruticosus</i> (Pursh) Greene	地上部分	10- <i>O</i> - <i>cis-p</i> -methoxycinnamoylaucubin、10- <i>O</i> - <i>trans-p</i> -methoxycinnamoylaucubin、10- <i>O</i> -foliamenthoylaucubin	20
	<i>Wulfenia carinthiaca</i> Jacq.	地下部分	isoscrophularioside	21
马鞭草科 (Verbenaceae)	<i>Vitex pinnata</i> Linn.	树皮	pinnatoside	22
	<i>Vitex limonifolia</i> Wall.	树皮	limoniside	23
	长序荆 <i>Vitex peduncularis</i> Wallich ex Schauer	树皮	agnuside、pedunculariside	24

续表 1

科	种	部位	化合物名称	文献
马钱科 (Loganiaceae)	日本醉鱼草 <i>Buddleja japonica</i> Hemsl.	全草	buddlejoside A ₂	25
	皱叶醉鱼草 <i>Buddleja crispa</i> Benth	全草	buddlejoside B、buddlejoside C	26
球花科 (Globulariaceae)	<i>Globularia cordifolia</i> (Podp.) O. Schwarz.	地下部分	globuloside C	27
	<i>Globularia trichosantha</i> Fisch. & C. A. Meyer	地上部分	globuloside B	28
	<i>Globularia dumulosa</i> O. Schwarz.	地上部分	dumuloside	29
车前科 (Plantaginaceae)	<i>Plantago carinata</i> Schrad	地上部分	10-acetylaucubin、6-epiaucubin、 3,4-dihydroaucubin	30
列当科 (Orobanchaceae)	<i>Bellardia trixago</i> (L.) All.	全草	melampyroside	31
莎草科 (Cyperaceae)	香附子 <i>Cyperus rotundus</i> Linn.	根茎	6- <i>O</i> - <i>p</i> -hydroxybenzoyl-6-epiaucubin	32
唇形科 (Labiatae)	薰衣草水苏 <i>Stachys lavandulifolia</i> Vahl.	地上部分	5- <i>O</i> - β -allopyranosyloxyaucubin	33

1.1 6-*O* 取代桃叶珊瑚苷衍生物

到目前为止,在天然产物中分离得到的 6-*O* 取代桃叶珊瑚苷衍生物共有 23 个,其中 20 个来自于玄参属植物(图 2)。根据其 6-*O* 所连接取代基团的不同分为 6 类,其中,6-*O* 位连接脂肪链、苯环和苯环衍生物的化合物有 6-*O*-methylaucubin(1)、6-*O*-ethylaucubin(2)、derwentioside A(3)、derwentioside B(4)、derwentioside C(5)、topiariside(6); 6-*O* 位连接鼠李糖基及其衍生物的化合物有 unduloside III(7)、sinuatol(8)、nigroside VI(9)、unduloside(10)、nigroside III(11)、nigroside II(12)、nigroside I(13)、lasianthoside I(14)、lasianthoside II(15)、scrolepidoside(16)、buddlejoside A₂(17); 6-*O* 位连接葡萄糖基及其衍生物的化合物有 6-*O*- β -glucopyranosylaucubin(18)、pinnatoside(19); 6-*O* 位连接木糖及其衍生物的化合物有 6-*O*- β -xylopyranosylaucubin(20)、phlomoidoside(21); 6-*O* 位连接半乳糖衍生物的化合物有 sinuatoside(22); C-6 位连接酸酐的化合物有 globuloside C(23)。

1.2 10-*O* 取代桃叶珊瑚苷衍生物

天然产物中已发现的 10-*O* 取代桃叶珊瑚苷类衍生物共 13 个(图 3)。10-*O* 位连有肉桂酰基和苯甲酰基等不同的取代基团,其中 C-10 连接脂肪链基团的化合物有 10-acetylaucubin(24)、buddlejoside C(25)、scrophulninoside A(26)、10-*O*-foliamenthoylaucubin(27); C-10 位连接肉桂酰基衍生物的化合物有 10-*O*-[3,4-dimethoxy-(*E*)-cinnamoyl]aucubin(28)、isoscrophularioside(29)、10-*O*-*cis-p*-methoxycinnamoylaucubin(30)、10-*O*-*trans-*

p-methoxycinnamoylaucubin(31); C-10 位连接苯甲酰基衍生物的化合物有 agnuside(32)、pedunculariside(33)、limoniside(34)、buddlejoside B(35)、melampyroside(36)。

1.3 6,10-*O* 双取代桃叶珊瑚苷衍生物

目前发现的该类化合物仅有 globuloside B(37, 图 4),来自于 *G. trichosantha* 的地上部分。

1.4 糖基 6'-*O* 位取代桃叶珊瑚苷衍生物

目前发现的该类化合物共 2 个: scrophularioside、dumuloside(38、39, 图 5),其中化合物 39 从 *G. dumulosa* 的地上部分分离得到,这也是首次分离得到的该类型化合物。

1.5 其他类桃叶珊瑚苷衍生物

该类化合物共有 5 个(图 6)。根据结构特点可分为 2 类:一类桃叶珊瑚苷 C-6 位以 α 构型连接不同取代基,共 3 个: 6-epiaucubin、6-*O*-ethyl-epiaucubin、6-*O*-*p*-hydroxybenzoyl-6-epiaucubin(40~42)。另一类桃叶珊瑚苷无 3,4 位双键且 C-5 位连接不同取代基团,共 2 个: 3,4-dihydroaucubin、5-*O*- β -allopyranosyloxyaucubin(43、44)。

2 药理作用

2.1 抗氧化及抗光老化作用

桃叶珊瑚苷可以清除细胞中的氧自由基,具有抗氧化和抗光老化作用。阮德功等^[34]对杜仲翅果中桃叶珊瑚苷进行体外抗氧化活性研究,发现其对 H₂O₂ 自由基、羟自由基和超氧阴离子自由基都具有一定的清除效果,但对于羟自由基和超氧阴离子自由基的清除能力低于抗坏血酸。桃叶珊瑚苷及其苷元对超氧阴离子自由基具有良好的清除效果,在 2.60 mg/mL

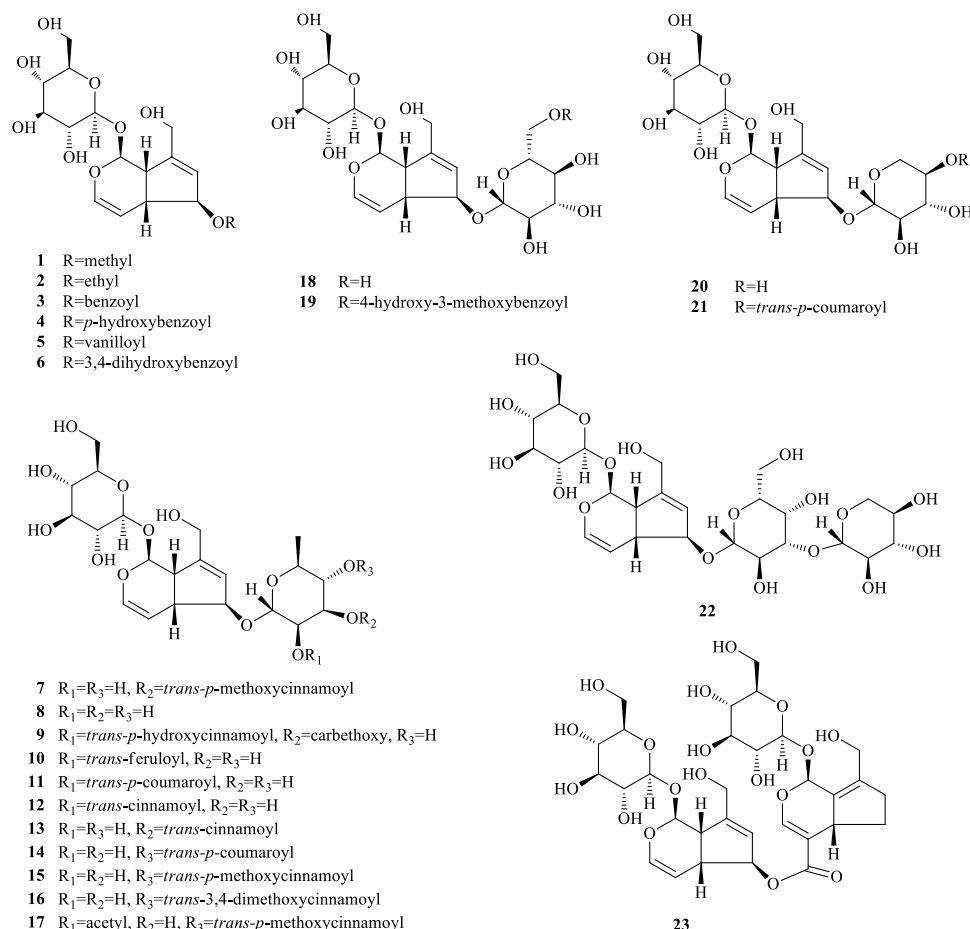


图 2 6-O 取代桃叶珊瑚苷衍生物

Fig. 2 6-O-substituent aucubin derivatives

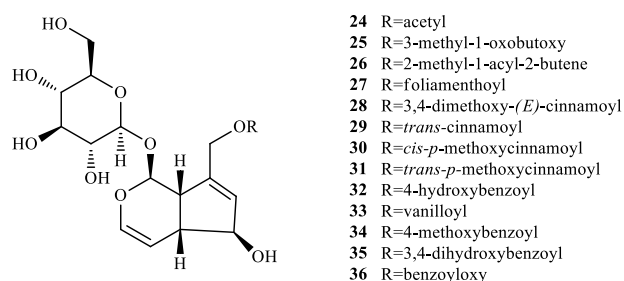


图 3 10-O 取代桃叶珊瑚苷衍生物

Fig. 3 10-O-substituent aucubin derivatives

质量浓度下清除率可分别达到 41.7%和 45.2%；而对羟基自由基，桃叶珊瑚苷元比桃叶珊瑚苷具有更好的清除效果，2.5 mg/mL 质量浓度下清除率分别达到 41.38%和 6.38%^[35]。薛宏宇等^[36]研究发现桃叶珊瑚苷对 6-羟基多巴胺（6-OHDA）诱导的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞氧化损伤具有保护作用，能降低大鼠组织上清液中乳酸脱氢酶（LDH）

的释放率和丙二醛（MDA）的量，能提高受损细胞中超氧化物歧化酶（SOD）活性。随后又研究发现桃叶珊瑚苷可通过增加 Bcl-2 蛋白表达，抑制 Bax 蛋白表达，来激活蛋白酶 caspase-3，裂解核糖聚合酶，最终保护 PC12 细胞免于 H₂O₂ 诱导的细胞凋亡^[37]。Xue 等^[38]进一步研究发现桃叶珊瑚苷能减少氧化损伤细胞中 LDH 的泄露，使受损细胞中 SOD、过氧化氢酶（CAT）和谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）活性增加，从而减少细胞中活性氧（ROS），抑制 H₂O₂ 诱导的 PC12 细胞氧化损伤，且当桃叶珊瑚苷浓度为 0.1 mmol/L 时对细胞氧化损伤具有最佳效果。陈巧云等^[39-41]对桃叶珊瑚苷改善紫外线 UVA、UVB 造成的成纤维细胞光老化损伤进行研究。发现 UVA、UVB 辐射可使细胞内 ROS 增多，从而诱导基质金属蛋白酶（MMPs）表达升高，同时 UVB 也可刺激角质形成细胞产生白细胞介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）等炎症因子，造成皮肤光老化。研究发现桃叶珊瑚苷处理组经

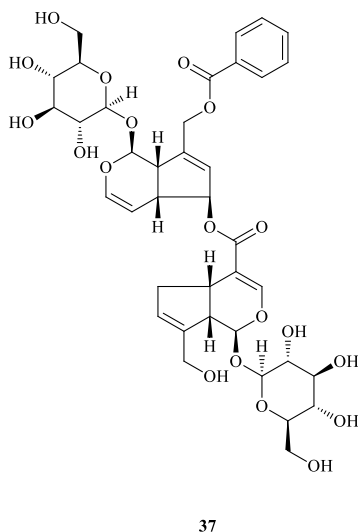


图 4 6,10-*O* 双取代桃叶珊瑚苷衍生物

Fig. 4 6,10-*O*-Disubstituent aucubin derivatives

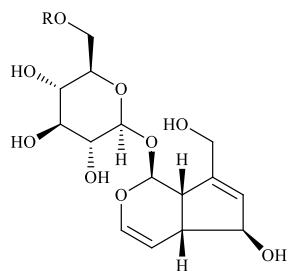


图 5 6'-*O* 取代桃叶珊瑚苷衍生物

Fig. 5 6'-*O*-Disubstituent aucubin derivatives

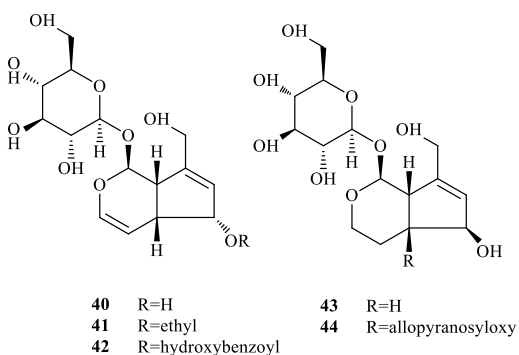


图 6 其他类桃叶珊瑚苷衍生物

Fig. 6 Other types of aucubin derivatives

UVA、UVB 照射后的成纤维细胞活性明显提高且 MMP-1 的表达显著降低, 同时 SOD 及 GSH-Px 活性明显提高。此外, 桃叶珊瑚苷可减少 IL-6、TNF- α 等炎症因子的释放, 对 UVB 引起的角质形成细胞损伤起到很好的保护作用。

2.2 抗炎作用

炎症是血管系统的活体组织对损伤因子所发生的防御反应, 通常情况下炎症是有益的, 是人体的自动防御反应, 但有时炎症也会对机体造成损伤。Kupeli 等^[42]对 *V. lasianthum* 植物花朵的抗炎活性进行研究, 从中分离得到桃叶珊瑚苷、lasianthoside I (14)、lasianthoside II (15)、sinuatol (8) 4 个桃叶珊瑚苷类化合物以及 1 个梓醇 (catalpol) 类化合物。研究发现桃叶珊瑚苷对角叉菜胶诱导的小鼠足趾肿胀具有明显的抗炎作用, 同时对比发现桃叶珊瑚苷衍生物并不具有明显的抗炎作用, 而梓醇的抗炎作用更差, 说明桃叶珊瑚苷的抗炎作用与其 7, 8 位双键及 6-*O* 位取代基有关。其抗炎机制可能是桃叶珊瑚苷抑制核转录因子- κ B (NF- κ B) 进入细胞核, 从而降低了 IL-6、TNF- α 等炎症因子的水平。Dimitrova 等^[43]对 *V. xanthophoeniceum* 进行抗炎活性导向分离, 得到桃叶珊瑚苷、nigroside III (11) 和 nigroside VI (9) 3 个桃叶珊瑚苷类化合物, 发现这 3 个化合物可有效抑制炎症因子 IL-6 的释放; 其中 9 和 11 可同时有效抑制炎症因子 IL-10 的释放, 而 9 对 NO 释放具有中等程度的抑制作用。Georgiev 等^[44]发现 *V. xanthophoeniceum* 中的桃叶珊瑚苷和 11 可使人表皮角质细胞中的 IL-8、单核细胞超化蛋白-1 (MCP-1) 的表达呈剂量依赖性减少, 9 可使人表皮角质细胞中的趋化因子-10 (IP-10) 的表达减少。IL-8、MCP-1 和 IP-10 的表达分为自发性和 γ 干扰素 (IFN- γ) 诱导 2 类。在炎症反应中, IFN- γ 可诱导 MCP-1 和 IP-10 高表达, 并对 IL-8 的表达有微小影响。在炎症调节过程中, 可通过抑制 IFN- γ 磷酸化进而抑制其活性, 从而使 IL-8、MCP-1 和 IP-10 表达下调, 达到抗炎目的。Reina 等^[45]发现 *Plantago major* 中的桃叶珊瑚苷是 NF- κ B 的特异性抑制剂, 且当剂量为 100 μ g/mL 时具有细胞毒性。随后 Wang 等^[46]研究发现桃叶珊瑚苷可通过 NF- κ B 通路预防 IL-1 β 诱导的大鼠关节软骨细胞炎症和软骨基质退化, 在最高质量浓度 50 μ g/mL 时无细胞毒活性。其机制是桃叶珊瑚苷可抑制核转录因子- κ B 激酶 α/β (IKK α/β)、核转录因子- κ B 抑制蛋白 α (I κ B α) 磷酸化后释放出 p65 转录蛋白, 进而抑制促炎因子环氧合酶-2 (COX-2)、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、MMP-3、MMP-9 和 MMP-13 的过表达, 起到抗炎和保护软骨细胞的作用。Bermejo 等^[47]发现桃叶珊瑚苷对钙离子载体刺激小鼠腹腔巨噬细胞白三烯

C₄ (LTC₄) 的释放具有显著抑制作用, 与阳性药去甲二氢愈创木酸 (NDGA) 对比抑制率达到 58%; 对钙离子载体刺激小鼠腹腔巨噬细胞血栓素 B₂ (TXB₂) 的释放具有显著抑制作用, 抑制率略低于布洛芬 (ibuprofen), 达到 71%。Park 等^[48]发现桃叶珊瑚苷可通过抑制细胞外调节蛋白激酶 (ERK)、IκBα 和 NF-κB 的激活, 使 TNF-α、纤溶酶原激活剂抑制剂-1 (PAI-1)、MCP-1 和 IL-6 分泌减少。

2.3 保肝作用

Lee 等^[49]发现从 *Eucommia ulmoides* 中分离的桃叶珊瑚苷可调节 Bax 诱导的酵母细胞凋亡; 在人肝细胞系中, 桃叶珊瑚苷可调节棕榈酸诱导 Bax 定位导致的溶酶体膜透化、组织蛋白酶 B 的释放以及 caspase-3、9 的激活, 从而保护细胞免于凋亡; 桃叶珊瑚苷也可显著抑制高脂饲料诱导的非酒精性脂肪肝小鼠 ROS 的积累、脂质过氧化以及 caspase-3、9 的激活, 并调节 Bax 的转移。说明桃叶珊瑚苷可作为治疗非酒精性脂肪肝的潜在药物。棕榈酸诱导条件下, 内质网应激反应产生并激活内质网上的磷酸化细胞外调节蛋白激酶 (pERK) 通路, 增加载脂蛋白 B (ApoB) 分泌及相关脂质积累, 造成肝脏脂质积累; 溶酶体活性明显减小, 增加未折叠蛋白并激活内质网相关蛋白降解 (ERAD II) 通路, 引起内质网应激混乱及相应的肝功能缺陷。Lee 等^[50]进一步研究 *E. ulmoides* 的保肝机制, 发现其活性成分桃叶珊瑚苷可减少棕榈酸诱导的内质网应激反应、脂质基因的表达, 并通过激活溶酶体 V-ATP 酶而减少载体蛋白的分泌。肝星状细胞激活、细胞外基质沉积是肝纤维化的重要指标, TGF-β 使肝细胞内 ROS 积聚并激活 p38-MAPK 信号通路, 进一步导致肝星状细胞激活, 引起 I 和 II 型胶原蛋白 (collagen I、II) 过表达、MMP-2/组织基质金属蛋白酶抑制剂-1 (TIMP-1) 比例上调, 造成细胞外基质内沉积并形成肝纤维化。Lv 等^[51]研究发现桃叶珊瑚苷及其苷元可减弱转化生长因子-β (TGF-β) 诱导的肝纤维化, 其机制可能与 p38-MAPK 信号通路有关。

2.4 抗糖尿病作用

糖尿病是一种慢性代谢疾病且有多种并发症, 糖尿病的发生与体内氧化应激水平密切相关。金雷等^[52]开展了桃叶珊瑚苷对链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠模型影响的研究。与模型组比较, 桃叶珊瑚苷治疗后的大鼠状态和体质量明显改善, 血糖值和脂质过氧化程度明显下降, CAT、GSH-Px 和 SOD

活性显著提高; 此外, 对胰腺的免疫组化研究表明, 桃叶珊瑚苷治疗组大鼠胰岛 β 细胞数量及胰岛素分泌显著提高, 胰岛素免疫活性得到改善。Xue 等^[53]研究了桃叶珊瑚苷对糖尿病脑病大鼠的保护作用, 发现细胞凋亡是糖尿病及其并发症的一个特征, 其机制与对 Bcl-2 和 Bax 基因表达的调节有关。此外, 糖尿病仅对大鼠海马 CA1 区神经元有损伤, 对 CA2、CA3、CA4、SC 区神经元无影响, 10 mg/kg 剂量的桃叶珊瑚苷治疗后大鼠 CA1 区神经元密度是模型组大鼠的 4.5 倍, 5 mg/kg 剂量桃叶珊瑚苷对抑制海马区 NOS 活性具有最佳效果^[54]。在此基础上, 薛宏宇^[55]进一步研究发现桃叶珊瑚苷剂量为 5、10 mg/kg 时糖尿病脑病大鼠海马 CA1 区神经元细胞数量明显增多, 给药 30 d 后大鼠认知能力得到改善; Bcl-2 蛋白表达及抗氧化能力增加, Bax 蛋白表达、脂质过氧化程度及 NOS 活性降低。这些研究结果表明, 桃叶珊瑚苷能够通过调控线粒体膜上的 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达, 改善海马 CA1 区神经元细胞凋亡, 清除海马区过多的氧化自由基, 最终改善大鼠糖尿病性脑病。

2.5 抗菌作用

郑杰等^[56]对杜仲叶中桃叶珊瑚苷进行纸片扩散法抗菌研究, 发现其对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌生长有较强抑制作用, 对肺炎链球菌和 MG 型溶血性链球菌生长抑制作用很弱。Li 等^[57]采用稀释梯度法对桃叶珊瑚苷及其苷元进行抗菌研究, 结果发现桃叶珊瑚苷苷元对金黄色葡萄球菌生长有最佳抑制效果, 最小抑菌浓度 (MIC) 为 0.031 3 mg/mL, 最小杀菌浓度 (MBC) 为 0.062 5 mg/mL; 对大肠杆菌、绿脓杆菌和沙门氏菌生长都有一定的抑制效果; 但桃叶珊瑚苷在相应的质量浓度时对以上 4 种菌株生长都没有抑制作用。Shirley 等^[58]对宽叶车前活性成分进行抗白色念珠球菌研究。发现当桃叶珊瑚苷质量浓度为 244 μg/mL 时, 对白色念珠球菌及其代谢活动具有明显的抑制作用, 对白色念珠球菌生物膜的形成呈明显的剂量依赖性抑制作用。Zajdel 等^[20]采用琼脂稀释法研究桃叶珊瑚苷类化合物的抗菌活性, 发现桃叶珊瑚苷、10-O-p-cis-methoxycinnamoylaucubin (30)、10-O-p-trans-methoxycinnamoylaucubin (31) 和 10-O-foliamenthoyleucubin (27) 对 6 种革兰阴性菌、阳性菌和 3 种人类致病真菌都有显著的抑制作用。

2.6 神经保护作用

刘秋庭等^[59]研究了桃叶珊瑚苷对急性脑出血

大鼠的神经元保护作用,发现桃叶珊瑚苷治疗组较脑出血组神经功能缺损程度评分显著降低,血肿周围脑组织 NF- κ B p65 阳性细胞数显著减少,并能抑制 IL-1 β 的表达。说明桃叶珊瑚苷能有效缓解急性脑出血引起的神经元损伤,其机制可能与 NF- κ B 和 IL-1 β 的表达有关。薛宏宇等^[60]研究桃叶珊瑚苷对糖尿病脑病神经元的保护作用,发现治疗组较糖尿病脑病组神经元细胞核变大、变光滑、形态基本恢复,且神经元细胞数目明显增加;免疫组化法分析发现,桃叶珊瑚苷可提高 Bcl-2 蛋白的表达并抑制 Bax 蛋白的表达。说明桃叶珊瑚苷不仅能够保护神经元细胞,还可以通过调控 Bcl-2 和 Bax 蛋白的表达抑制海马 CA1 区神经元细胞的凋亡。进一步研究发现桃叶珊瑚苷长期治疗(45 d)具有更佳疗效,可显著改善大鼠认知障碍,减轻神经损伤的同时保护神经元细胞,且其毒性和不良反应极小^[61]。Kim 等^[62]研究发现桃叶珊瑚苷可促进损伤的海马干细胞神经突触延伸,外周神经系统轴突再生。

2.7 抗肿瘤作用

Kim 等^[63]研究发现 ¹H-桃叶珊瑚苷对人类骨髓白血病 K562 细胞具有显著的细胞毒性,可诱导细胞凋亡。其机制是 ¹H-桃叶珊瑚苷可抑制 STAT3 上游蛋白 c-Src 和 JAK2 的激活,导致 STAT3 磷酸化失败;同时抑制 BCR-ABL 蛋白磷酸化,激活 caspase-3 并诱导聚合酶片断裂解;在此基础上抑制细胞增殖,最终导致细胞凋亡。Hung 等^[64]对桃叶珊瑚苷抑制 A549 细胞增殖的作用进行研究,发现桃叶珊瑚苷可增加细胞中 p53 和 p21 蛋白数目,进而阻滞细胞于 G₀/G₁ 期,最终导致 A549 细胞凋亡。

2.8 保护心血管作用

李春晓等^[65]研究发现桃叶珊瑚苷具有不太明显的心脏干细胞(CPCs)增殖作用,但可通过 ER β 途径抑制 TNF- α 诱导的 CPCs 凋亡,这表明桃叶珊瑚苷对 CPCs 的保护作用确实是通过抑制细胞凋亡实现的。

2.9 促进伤口愈合作用

Shim 等^[66]发现 0.1%桃叶珊瑚苷可以促进上皮细胞和胶原蛋白的形成,从而加快伤口愈合。

3 结语

桃叶珊瑚苷及其衍生物在植物,特别是中药中分布广泛,且具有广泛的药理活性,因此国内外科人员对该类化学成分及药理活性研究一直十分关注,通过对其衍生物的化学结构及生物活性进行综

述,有助于全面认识桃叶珊瑚苷及其衍生物的结构特点及药理活性,进而对该类型化合物的科学研究和开发提供一定的指导。文献调研显示桃叶珊瑚苷在自然界含量丰富,而桃叶珊瑚苷衍生物主要分布于玄参科、马鞭草科、马钱科、车前草科、球花科等植物的地上部分,这将为科研人员从自然界中分离制备桃叶珊瑚苷衍生物提供有益的参考,进而有利于阐释桃叶珊瑚苷衍生物在某些药理研究上是否比桃叶珊瑚苷具有更好的活性。桃叶珊瑚苷具有抗氧化、抗炎、保肝、抗糖尿病、神经保护等多种药理活性,而相关桃叶珊瑚苷苷元及桃叶珊瑚苷衍生物的药理活性则鲜有报道。目前仅发现桃叶珊瑚苷衍生物 nigroside III (11) 和 nigroside IV (9) 具有显著的抗炎效果,桃叶珊瑚苷苷元具有显著的抗菌作用,且活性好于桃叶珊瑚苷。因此有必要从自然界中继续寻找分离桃叶珊瑚苷衍生物,挖掘其药理活性,这对阐释中药和中药复方的化学成分及药理作用具有重要意义,也可为我国中药资源的开发利用及新药研发提供一些科学依据。

参考文献

- [1] Bourquelot E, Herissey H. New glucoside, aucubin, contained in the seeds of *Aucuba japonica* [J]. *C R Hebd Seances Acad Sci*, 1902, 134: 1441-1443.
- [2] 朱媛,王亚琴. 桃叶珊瑚苷的研究进展 [J]. *中草药*, 2006, 37(6): 947-949.
- [3] Suh N J, Shim C K, Min H L, et al. Pharmacokinetic study of an iridoid glucoside: Aucubin [J]. *Pharm Res*, 1991, 8(8): 1059-1063.
- [4] 李杨. 杜仲籽中桃叶珊瑚苷的生物转化及药代动力学研究 [D]. 西安: 西北大学, 2008.
- [5] 廖立平, 张紫佳, 胡之璧, 等. 大花胡麻草环烯醚萜苷类化学成分研究 [J]. *中草药*, 2012, 43(12): 2369-2371.
- [6] Chu H B, Tan N H, Zhanga Y M. Chemical constituents from *Pedicularis rex* C. B. Clarke [J]. *Z Naturforsch B*, 2007, 62(11): 1465-1470.
- [7] Jensen S R, Gotfredsen C H, Grayer R J. Unusual iridoid glycosides in *Veronica* sects. *Hebe* and *Labiatoideis* [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2008, 36(3): 207-215.
- [8] Pedersen P, Gotfredsen C H, Wagstaff S J, et al. Chemical markers in *Veronica* sect. *Hebe*. II [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2007, 35(11): 777-784.
- [9] Bedir E, Khan I A. Acylated iridoid glycosides from *Verbascum lasianthum* [J]. *Turk J Chem*, 2004, 28(1): 101-109.
- [10] Tatli I I, Khan I A, Akdemir Z S. Acylated iridoid glycosides from the flowers of *Verbascum lasianthum* Boiss. ex

- Bentham [J]. *Z Naturforsch B*, 2006, 61(9): 1183-1187.
- [11] Bianco A, Guiso M, Iavarone C, et al. 6-O- α -sinuatosylaucubin from *Verbascum sinuatum* [J]. *Phytochemistry*, 1981, 20(3): 465-468.
- [12] Dimitrova P, Kostadinova E, Milanova V, et al. Antiinflammatory properties of extracts and compounds isolated from *Verbascum xanthophoeniceum* Griseb [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(11): 1681-1687.
- [13] Skaltsounis A L, Tsitsa-Tzardis E, Demetzos C, et al. Unduloside, a new iridoid glycoside from *Verbascum undulatum* [J]. *J Nat Prod*, 1996, 59(7): 673-675.
- [14] Seifert K, Schöpp E, Hesse M, et al. Iridoide aus *Verbascum nigrum* L. 182. Mitteilung über organische Naturstoffe [J]. *Helv Chim Acta*, 1982, 65(5): 1678-1684.
- [15] Klimek B. Hydroxycinnamoyl ester glycosides and saponins from flowers of *Verbascum phlomoides* [J]. *Phytochemistry*, 1996, 43(6): 1281-1284.
- [16] Tasdemir D, Güner N D, Perozzo R, et al. Anti-protozoal and plasmodial FabI enzyme inhibiting metabolites of *Scrophularia lepidota* roots [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(3): 355-362.
- [17] Chen X, Liu Y H, Chen P. Iridoid glycosyl esters from *Scrophularia ningpoensis* [J]. *Nat Prod Res*, 2007, 21(13): 1187-1190.
- [18] Bianco A, Bolli D, Passacantilli P. 6-O- β -glucopyranosylaucubin, a new iridoid from *Odontites verna* [J]. *Planta Med*, 1982, 44(2): 97-99.
- [19] Yang X D, Mei S X, Zhao J F, et al. A new iridoid glucoside from *Lagotis yunnanensis* [J]. *Chin Chem Lett*, 2003, 14(9): 936-938.
- [20] Zajdel S M, Graikou K, Sotiroudis G, et al. Two new iridoids from selected *Penstemon* species-antimicrobial activity [J]. *Nat Prod Res*, 2013, 27(24): 2263-2271.
- [21] Arnold U W, Zidorn C, Ellmerer E P, et al. Iridoid and phenolic glycosides from *Wulfenia carinthiaca* [J]. *Z Naturforsch C*, 2002, 57(11/12): 969-975.
- [22] Ata A, Mbong N, Iverson C D, et al. Minor chemical constituents of *Vitex pinnata* [J]. *Nat Prod Commun*, 2009, 4(1): 1-4.
- [23] Suksamrarn S, Kumcharoen S, Suksamrarn A. Iridoids of *Vitex limonifolia* [J]. *Planta Med*, 1999, 65(4): 392.
- [24] Suksamrarn A, Kumpun S, Kirtikara K, et al. Iridoids with anti-inflammatory activity from *Vitex peduncularis* [J]. *Planta Med*, 2002, 68(1): 72-73.
- [25] Miyase T, Akahori C, Kohsaka H, et al. Acylated iridoid glycosides from *Buddleja japonica* Hemsl [J]. *Chem Pharm Bull*, 1991, 39(11): 2944-2951.
- [26] Ahmad I, Chen S, Peng Y, et al. Lipoygenase inhibiting and antioxidant iridoids from *Buddleja crispa* [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2008, 23(1): 140-143.
- [27] Kirmizibekmez H, Caliş I, Akbay P, et al. Iridoid and bisiridoid glycosides from *Globularia cordifolia* [J]. *Z Naturforsch C*, 2015, 58(5/6): 337-341.
- [28] Caliş I, Kirmizibekmez H, Sticher O. Iridoid glycosides from *Globularia trichosanthe* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(1): 60-64.
- [29] Kirmizibekmez H, Akbay P, Sticher O, et al. Iridoids from *Globularia dumulosa* [J]. *Z Naturforsch C*, 2007, 58(3/4): 181-186.
- [30] Saadi H, Handjieva N, Ivanova A, et al. Iridoids from *Plantago carinata* Schrad [J]. *Z Naturforsch C*, 2014, 46(11/12): 1001-1002.
- [31] Venditti A, Serrilli A M, Bianco A. Iridoids from *Bellardia trixago* (L.) All [J]. *Nat Prod Res*, 2013, 27(15): 1413-1416.
- [32] 周中流, 尹文清, 张华林, 等. 香附化学成分研究 [J]. 中草药, 2013, 44(10): 1226-1230.
- [33] Delazar A, Delnavazi M R, Nahar L, et al. Lavandulifolioside B: A new phenylethanoid glycoside from the aerial parts of *Stachys lavandulifolia* Vahl [J]. *Nat Prod Res*, 2011, 25(1): 8-16.
- [34] 阮德功, 马 龙, 许 晖, 等. 杜仲翅果桃叶珊瑚甙抗氧化活性的研究 [J]. 食品工业科技, 2011, 32(8): 120-122.
- [35] Li Y, Chen L, Qiao H, et al. Evaluation of free radical scavenging activity of iridoid aucubigenin and its glycoside [J]. *Asian J Chem*, 2014, 26(2): 323-325.
- [36] 薛宏宇, 李文飞, 董欢欢, 等. 桃叶珊瑚苷对 6-OHDA 诱导 PC12 细胞的保护作用 [J]. 宿州学院学报, 2012, 27(11): 22-25.
- [37] Xue H Y, Niu D Y, Gao G Z, et al. Aucubin modulates Bcl-2 family proteins expression and inhibits caspases cascade in H₂O₂-induced PC12 cells [J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(5): 3561-3567.
- [38] Xue H Y, Gao G Z, Lin Q Y, et al. Protective effects of aucubin on H₂O₂-induced apoptosis in PC12 cells [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(3): 369-374.
- [39] 陈巧云, 王业秋, 陈景华, 等. 桃叶珊瑚苷对光老化皮肤成纤维细胞 MMP-1 和 TIMP-1 表达的影响 [J]. 中成药, 2014, 36(8): 1602-1606.
- [40] 陈巧云, 王业秋, 祁永华, 等. UVB 诱导 HaCaT 分泌细胞因子对 HSF 的影响及桃叶珊瑚苷的保护作用 [J]. 中国现代中药, 2016, 18(8): 974-976.
- [41] 陈巧云, 王业秋, 张 宁. 桃叶珊瑚苷对紫外线 B 波损伤皮肤角质形成细胞的保护作用 [J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(7): 554-558.
- [42] Kupeli E, Tatli, II, Akdemir Z S, et al. Bioassay-guided isolation of anti-inflammatory and antinociceptive

- glycoterpenoids from the flowers of *Verbascum lasianthum* Boiss. ex Benth. [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 110(3): 444-450.
- [43] Dimitrova P, Kostadinova E, Milanova V, et al. Antiinflammatory properties of extracts and compounds isolated from *Verbascum xanthophoeniceum* Griseb [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(11): 1681-1687.
- [44] Georgiev M, Pastore S, Lulli D, et al. *Verbascum xanthophoeniceum*-derived phenylethanoid glycosides are potent inhibitors of inflammatory chemokines in dormant and interferon-gamma-stimulated human keratinocytes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144(3): 754-760.
- [45] Reina E, Al-Shibani N, Allam E, et al. The effects of *Plantago major* on the activation of the neutrophil respiratory burst [J]. *J Tradit Complement Med*, 2013, 3(4): 268-272.
- [46] Wang S N, Xie G P, Qin C H, et al. Aucubin prevents interleukin-1 β induced inflammation and cartilage matrix degradation via inhibition of NF- κ B signaling pathway in rat articular chondrocytes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 24(2): 408-415.
- [47] Bermejo P, María Díaz Lanza A, María Silván Sen A, et al. Effects of some iridoids from plant origin on arachidonic acid metabolism in cellular systems [J]. *Planta Med*, 2000, 66(66): 324-328.
- [48] Park K S. Aucubin, a naturally occurring iridoid glycoside inhibits TNF- α -induced inflammatory responses through suppression of NF- κ B activation in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Cytokine*, 2013, 62(3): 407-412.
- [49] Lee G H, Lee M R, Lee H Y, et al. *Eucommia ulmoides* cortex, geniposide and aucubin regulate lipotoxicity through the inhibition of lysosomal Bax [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88017.
- [50] Lee H Y, Lee G H, Lee M R, et al. *Eucommia ulmoides* Oliver extract, aucubin, and geniposide enhance lysosomal activity to regulate ER stress and hepatic lipid accumulation [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e81349.
- [51] Lv P Y, Feng H, Huang W H, et al. Aucubin and its hydrolytic derivative attenuate activation of hepatic stellate cells via modulation of TGF- β stimulation [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2017, doi: org/10.1016/j.etap.2017.02.012.
- [52] 金 雷. 桃叶珊瑚苷对糖尿病大鼠的抗氧化作用研究 [D]. 大连: 大连理工大学, 2007.
- [53] Xue H, Jin L, Jin L, et al. Neuroprotection of aucubin in primary diabetic encephalopathy [J]. *Sci China C Life Sci*, 2008, 51(6): 495-502.
- [54] Xue H Y, Jin L, Jin L J, et al. Aucubin prevents loss of hippocampal neurons and regulates antioxidative activity in diabetic encephalopathy rats [J]. *Phytother Res*, 2009, 23(7): 980-986.
- [55] 薛宏宇. 桃叶珊瑚苷在大鼠糖尿病脑病模型中的作用及机制研究 [D]. 大连: 大连理工大学, 2008.
- [56] 郑 杰, 刘 端, 赵肃清, 等. 杜仲叶桃叶珊瑚苷的酶法提取及其抑菌活性 [J]. *中药材*, 2012, 35(2): 304-306.
- [57] Li Y, Chen L, Han G, et al. Determination of antibacterial activity of aucubigenin and aucubin [J]. *Asian J Chem*, 2014, 26(2): 559-561.
- [58] Shirley K P, Windsor L J, Eckert G J, et al. *In vitro* effects of *Plantago major* extract, aucubin, and baicalein on candida albicans biofilm formation, metabolic activity, and cell surface hydrophobicity [J]. *J Prosthodont*, 2015, doi: 10.1111/jopr.12411.
- [59] 刘秋庭, 姚 靓, 涂鄂文, 等. 桃叶珊瑚苷对急性脑出血大鼠脑组织 IL-1 β 及 NF- κ B 的影响 [J]. *中国中医急症*, 2015, 24(8): 1327-1329.
- [60] 薛宏宇, 金礼吉, 金 雷, 等. 桃叶珊瑚苷在初级糖尿病脑病中的神经保护作用 [J]. *中国科学: 生命科学*, 2008, 38(7): 599-605.
- [61] Xue H Y, Lu Y N, Fang X M, et al. Neuroprotective properties of aucubin in diabetic rats and diabetic encephalopathy rats [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(10): 9311-9318.
- [62] Kim Y M, Sim U C, Shin Y, et al. Aucubin promotes neurite outgrowth in neural stem cells and axonal regeneration in sciatic nerves [J]. *Exp Neurobiol*, 2014, 23(3): 238-245.
- [63] Kim M B, Kim C, Chung W S, et al. The hydrolysed products of iridoid glycosides can enhance imatinib mesylate-induced apoptosis in human myeloid leukaemia cells [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(3): 434-443.
- [64] Hung J Y, Yang C J, Tsai Y M, et al. Antiproliferative activity of aucubin is through cell cycle arrest and apoptosis in human non-small cell lung cancer A549 cells [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2008, 35(9): 995-1001.
- [65] 李春晓, 李慧影, 王 虹, 等. 桃叶珊瑚苷通过 ER β 途径抑制 TNF- α 诱导的心脏祖细胞凋亡 [J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(8): 1068-1074.
- [66] Shim K M, Choi S H, Jeong M J, et al. Effects of aucubin on the healing of oral wounds [J]. *Vivo*, 2007, 21(6): 1037-1041.