

建立是非线性分离理论完整与升华的标志。因此,中药制药领域的非线性分离基础研究刚刚开始,还有许多重大问题需要解决。中药小分子物质非线性分离原理与实验研究对加快我国中药制药工业现代化进程具有重大的指导意义,重视与加速非线性复杂适应系统科学原理在中医药领域的研究与应用,可推动中医药学科建设与产业发展。

#### References:

- [1] Fabrice G, Georges G. Critical contribution of nonlinear chromatography to the understanding of retention mechanism in reversed-phase liquid chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 2005, 1099: 1-42.
- [2] Larson T M, Davis J. Use of process data to assess chromatographic performance in productionscale protein purification columns [J]. *Biotechnol Prog*, 2003, 19 (2): 485-492.
- [3] Zu D B. 2005 Project guide of national science foundation of China. [J]. *Bull Nat Sci Found China* (中国科学基金), 2004, 19: 29-30.
- [4] Georges G. Preparative liquid chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 2002, 965: 129-161.
- [5] Pate M E, Thornhill N F. The use of principal component analysis for the modelling of high performance liquid chromatography [J]. *Biopro Eng*, 1999, 21(4): 261-272.
- [6] Pate M E, Turner M K. Principal component analysis of nonlinear chromatography [J]. *Biotechnol Prog*, 2004, 20: 215-222.
- [7] Tang J B, Huang J X. Preparative separation of lysozyme on TSK Gel Cm-5PW analytical column on the scale of several hundred milligrams by overloading elution technique [J]. *Acta Chim Sin* (化学学报), 1996, 54: 392-397.

## 通光藤化学成分和药理作用研究进展

李红岩,王 威\*,董方言

(吉林省中医中药研究院,吉林 长春 130021)

**摘 要:**通过对通光藤化学成分和药理作用研究进展进行综述,为其研究开发提供有价值的参考。通光藤主要含有C<sub>21</sub>甾体类化合物,其结构特点是苷元11 $\alpha$ 和12 $\beta$ 位连有多种酰基取代基团,3 $\beta$ 位连有糖链基团;药理研究证明其具有抗肿瘤、降血压、平喘等作用。通光藤抗肿瘤生物活性具有潜在开发前景,深入开展相关研究工作具有重要的意义。

**关键词:**通光藤;抗肿瘤;C<sub>21</sub>甾体类化合物

**中图分类号:**R282.71

**文献标识码:**A

**文章编号:**0253-2670(2007)07-1101-04

### Advances in studies on chemical constituents in stem of *Marsdenia tenacissima* and their pharmacological effects

LI Hong-yan, WANG Wei, DONG Fang-yan

(Jilin Province Academy of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, Changchun 130021, China)

**Key words:** the stem of *Marsdenia tenacissima* (Roxb.) Wight et Arn.; antitumor; C<sub>21</sub> steroids

通光藤系萝藦科牛奶菜属植物通光散 *Marsdenia tenacissima* (Roxb.) Wight et Arn. 的干燥藤茎,又名乌骨藤、扁藤、下奶藤、黄木香及大苦藤等,始载于《滇南本草》,曾收载于《云南省药品标准》1974年版和《中国药典》1977年版,分布于云南、贵州、福建、广东、广西、台湾等省<sup>[1]</sup>。味苦、微甘,性凉,具有清热解暑、止咳平喘之功效,用于治疗肺炎、支气管炎、支气管哮喘、咽喉炎、扁桃体炎、膀胱炎、疔疮肿毒<sup>[2]</sup>。通光藤中制剂消癌平对胃癌、肺癌、肝癌等恶性肿瘤具有确切的临床疗效<sup>[3-5]</sup>,引起国内学者的关注,对通光藤化学成分和药理作用进行了研究。现将通光藤化学成分和药理作用研究进展做一综述,为其进一步研究开发提供有价值的参考。

#### 1 化学成分

1.1 C<sub>21</sub>甾体类: C<sub>21</sub>甾体类化合物是通光藤的主要化学成分,以通光藤苷元 A (tenacigenin A)、通光藤苷元 B

(tenacigenin B)、17 $\beta$ -通光藤苷元 B (17 $\beta$ -tenacigenin B)、通光藤苷元 C (tenacigenin C)、二氢肉珊瑚苷元 (dihydro-sarcostin)、通光素 (tenacissigenin)、cissogenin 为苷元 (图1)<sup>[6-9]</sup>。迄今从通光藤中分离鉴定的 C<sub>21</sub>甾体苷类化合物均为 3 $\beta$ 位糖苷,糖链由  $\beta$ -D-吡喃葡萄糖、 $\beta$ -D-吡喃黄花夹竹桃糖、 $\beta$ -D-吡喃洋地黄毒糖、 $\beta$ -D-吡喃夹竹桃糖、 $\beta$ -D-吡喃磁麻糖、6-脱氧-3-O-甲基- $\beta$ -D-吡喃阿洛糖等组成,各单糖之间均以 1 $\rightarrow$ 4 糖苷键相连。除糖链组成不同以外,苷元 11 $\alpha$ 和 12 $\beta$ 位连有乙酰基(Ac)、丙酰基(Pro)、2-甲基丁酰基(Bu)、顺芷酰基(Tig)、苯甲酰基(Bz)、4-羟基苯乙酰基(HPA)、肉桂酰基(Cinn)等取代基团。

迄今报道以通光藤苷元 B 为苷元的化合物有 24 种,以二氢肉珊瑚苷元为苷元的化合物有 12 种,以通光藤苷元 A、17 $\beta$ -通光藤苷元 B、通光藤苷元 C 为苷元的化合物各仅有 1 种,见表 1 和图 2。

收稿日期:2006-10-12

作者简介:李红岩(1981—),女,延边大学硕士在读研究生,主要从事天然药物化学和新药研究。 Tel:(0431)86816846

\* 通讯作者 王 威 Tel:(0431)86816224 E-mail:w. w. wangwei@263. net

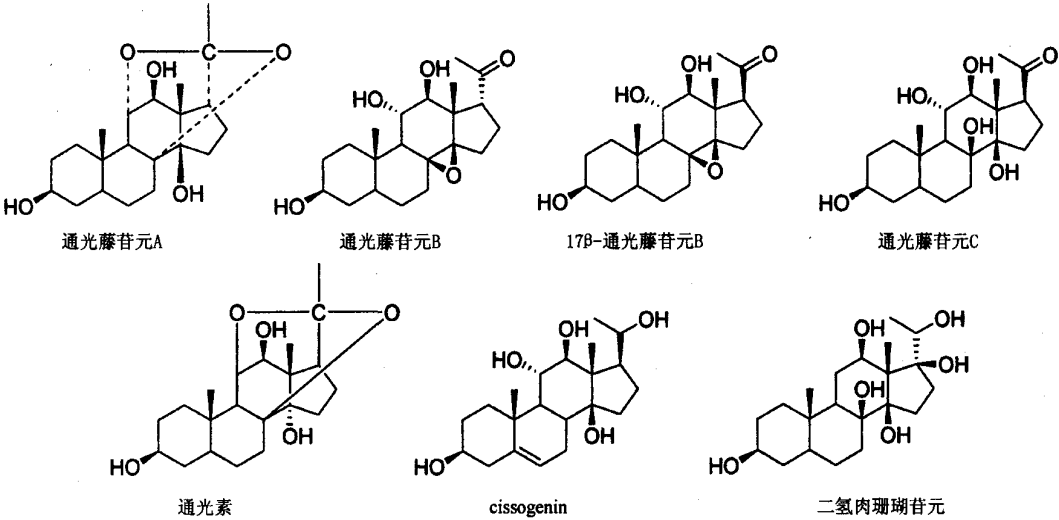


图 1 通光藤 C<sub>21</sub>甾体苷元的结构

Fig. 1 Structures of steroidal aglycones from stem of *M. tenacissima*

表 1 通光藤 C<sub>21</sub>甾体类化合物

Table 1 C<sub>21</sub> Steroids from stem of *M. tenacissima*

| 序号    | 化合物名称                            | 文献来源 | 序号      | 化合物名称                                               | 文献来源 |
|-------|----------------------------------|------|---------|-----------------------------------------------------|------|
|       | 以通光藤苷元 B 为苷元                     |      | XXII    | 11α-O-2-甲基丁酰基-12β-O-苯甲酰基-通光藤苷元 B                    | 14   |
| I     | 通光藤苷 A                           | 10   | XXIV    | 11α-O-苯甲酰基-12β-O-乙酰基-通光藤苷元 B                        | 14   |
| II    | 通光藤苷 B                           | 10   |         | 以二氢肉珊瑚苷元为苷元                                         |      |
| III   | 通光藤苷 C                           | 10   | XXV     | marstenacisside A                                   | 15   |
| IV    | 通光藤苷 D                           | 10   | XXVI    | marstenacisside B                                   | 15   |
| V     | 通光藤苷 E                           | 10   | XXVII   | marstenacisside C                                   | 15   |
| VI    | 通光藤苷 F                           | 11   | XXVIII  | marstenacisside D                                   | 15   |
| VII   | 通光藤苷 G                           | 11   | XXIX    | 通光藤苷 J                                              | 16   |
| VIII  | 通光藤苷 H                           | 11   | XXX     | 通光藤苷 K                                              | 16   |
| IX    | 通光藤苷 I                           | 11   | XXXI    | 通光藤苷 L                                              | 17   |
| X     | marsdenoside A                   | 12   | XXXII   | 通光藤苷 M                                              | 17   |
| XI    | marsdenoside B                   | 12   | XXXIII  | 大叶牛奶菜苷乙                                             | 18   |
| XII   | marsdenoside C                   | 12   | XXXIV   | 大叶牛奶菜苷丁                                             | 18   |
| XIII  | marsdenoside D                   | 12   | XXXV    | marstenacigenin A                                   | 19   |
| XIV   | marsdenoside E                   | 12   | XXXVI   | marstenacigenin B                                   | 19   |
| XV    | marsdenoside F                   | 12   |         | 以通光藤苷元 A 为苷元                                        |      |
| XVI   | marsdenoside G                   | 12   | XXXVII  | marsdenoside I                                      | 13   |
| XVII  | marsdenoside H                   | 12   |         | 以 17β-通光藤苷元 B 为苷元                                   |      |
| XVIII | marsdenoside J                   | 13   | XXXVIII | 11α-O-顺芷酰基-12β-O-顺芷酰基-17β-通光藤苷元 B                   | 14   |
| XIX   | marsdenoside K                   | 13   |         | 以通光藤苷元 C 为苷元                                        |      |
| XX    | 11α-O-顺芷酰基-12β-O-乙酰基-通光藤苷元 B     | 14   | XXXIX   | 通光藤苷元 C-3-O-6-脱氧-3-O-甲基-β-D-吡喃阿洛糖-(1→4)-β-D-吡喃夹竹桃糖苷 | 7    |
| XXI   | 11α-O-2-甲基丁酰基-12β-O-乙酰基-通光藤苷元 B  | 14   |         |                                                     |      |
| XXII  | 11α-O-2-甲基丁酰基-12β-O-顺芷酰基-通光藤苷元 B | 14   |         |                                                     |      |

1.2 多糖类:已报道的多糖有两种,即糖基以 α-葡萄糖(1→4)糖苷键连接的葡聚糖和糖基主链以 α-L-呋喃阿拉伯糖(1→3)糖苷键连接,支链以 β-D-吡喃葡萄糖(α→1)糖苷键连接的杂多糖<sup>[20]</sup>。

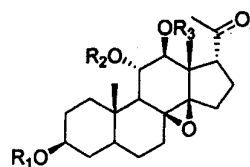
1.3 环醇类:已报道的环醇类化合物有牛奶菜醇(conduritol)和二氢牛奶菜醇(dihydro-conduritol)<sup>[18]</sup>。

1.4 三萜类:已报道的三萜类化合物仅有一个牛奶菜萜烯(marsdemene)<sup>[21]</sup>。

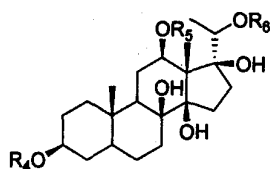
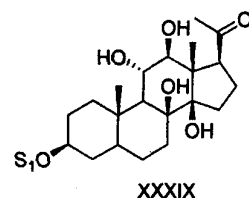
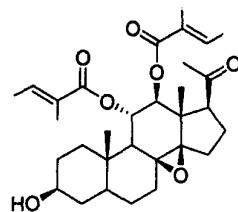
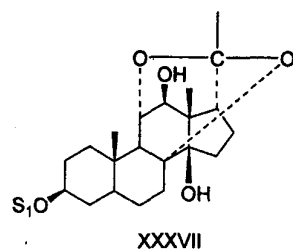
2 药理作用

2.1 抗肿瘤作用:通光藤提取物对恶性肿瘤细胞有明显的抑制作用。采用 MTT 比色法和放射免疫法研究通光藤水溶针剂对体外培养的人肝癌细胞 Bel-7404 和 HepG2 的作用,以及对人肝癌细胞甲胎蛋白(AFP)分泌的影响。结果表明通

光藤水溶针剂在抑制 Bel-7404 和 HepG2 肝癌细胞增殖的同时,能使 AFP 分泌量降低,可能使肝癌细胞向正常方向分化<sup>[22]</sup>。采用体内外试验、流式细胞仪检测法和形态学检查研究通光藤水溶针剂对人胃癌 SGC-7901 细胞的抑制作用及其机制。体内抑制试验结果表明通光藤水溶针剂浓度 50、40、30、20、10 mg/mL 时对 SGC-7901 胃癌细胞的抑制率分别为 100%、59%、29%、19%、15%,药物作用 7 d 后的 IC<sub>50</sub> 为 21 mg/mL;昆明种小鼠移植 SGC-7901 胃癌细胞株后,ip 通光藤水溶针剂 0.4、0.6、0.8 mL/kg,肿瘤抑制率分别为 50%、53%、71%,Logit 法计算通光藤水溶针剂对荷瘤小鼠的 ED<sub>50</sub> 为 0.44 mL/kg;通光藤水溶针剂对 SGC-7901 胃癌细胞的抑制作用靶点为细胞周期 G<sub>1</sub> 期;形态学检查显示通光藤水溶针剂作用 7 d 后 SGC-7901 胃癌细胞核浆比例缩小<sup>[23,24]</sup>。



|      | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> |       | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> |
|------|----------------|----------------|----------------|-------|----------------|----------------|----------------|
| I    | S <sub>2</sub> | Tig            | Ac             | XIII  | S <sub>1</sub> | H              | Bu             |
| II   | S <sub>2</sub> | Tig            | Tig            | XIV   | S <sub>1</sub> | Pro            | Ac             |
| III  | S <sub>2</sub> | Tig            | Bz             | XV    | S <sub>1</sub> | Ac             | Ac             |
| IV   | S <sub>2</sub> | Tig            | Bu             | XVI   | S <sub>1</sub> | Tig            | H              |
| V    | S <sub>2</sub> | Bu             | Bz             | XVII  | S <sub>2</sub> | Bu             | Ac             |
| VI   | S <sub>1</sub> | H              | H              | XVIII | S <sub>1</sub> | HPA            | Ac             |
| VII  | S <sub>1</sub> | Tig            | Ac             | XIX   | S <sub>2</sub> | Bz             | Ac             |
| VIII | S <sub>1</sub> | Bu             | Ac             | XX    | H              | Tig            | Ac             |
| IX   | S <sub>1</sub> | Bz             | Ac             | XXI   | H              | Bu             | Ac             |
| X    | S <sub>1</sub> | Bu             | Tig            | XXII  | H              | Bu             | Tig            |
| XI   | S <sub>1</sub> | Tig            | Tig            | XXIII | H              | Bu             | Bz             |
| XII  | S <sub>1</sub> | Bu             | Bz             | XXIV  | H              | Bz             | Ac             |



|        | R <sub>4</sub>  | R <sub>5</sub> | R <sub>6</sub> |        | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> | R <sub>6</sub> |
|--------|-----------------|----------------|----------------|--------|----------------|----------------|----------------|
| XXV    | S <sub>7</sub>  | H              | H              | XXXI   | S <sub>3</sub> | H              | H              |
| XXVI   | S <sub>5</sub>  | H              | H              | XXXII  | S <sub>3</sub> | H              | Ac             |
| XXVII  | S <sub>8</sub>  | H              | H              | XXXIII | S <sub>4</sub> | Bz             | H              |
| XXVIII | S <sub>10</sub> | H              | H              | XXXIV  | S <sub>4</sub> | H              | H              |
| XXIX   | S <sub>9</sub>  | Bz             | H              | XXXV   | H              | Cinn           | H              |
| XXX    | S <sub>6</sub>  | Bz             | H              | XXXVI  | H              | Bz             | Bz             |

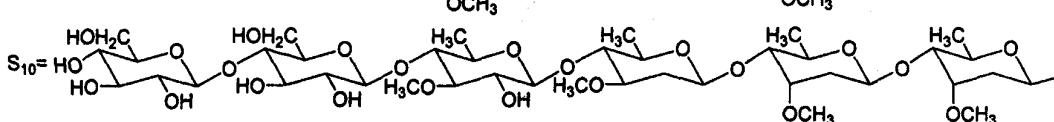
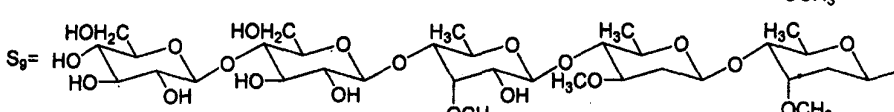
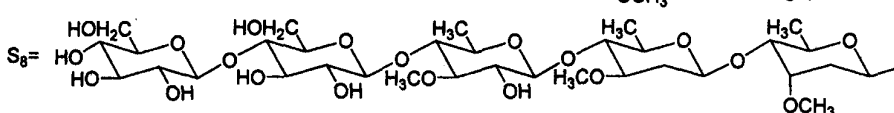
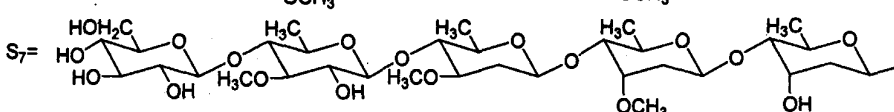
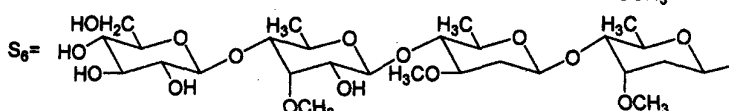
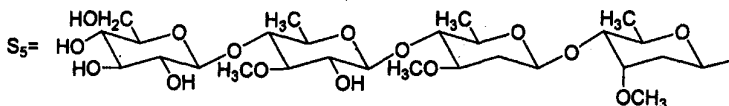
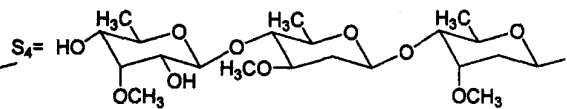
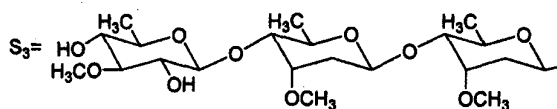
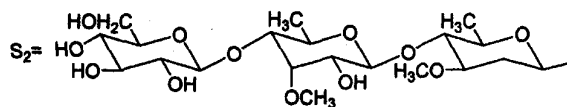
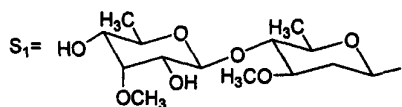


图 2 通光藤 C<sub>21</sub> 甾体类化合物的结构

Fig. 2 Structures of C<sub>21</sub> steroids from stem of *M. tenacissima*

2.2 平喘作用:采用组胺喷雾引喘法研究从通光藤茎中提取的通光散苷 100 mg/kg 对豚鼠的平喘作用,结果表明其具有一定的平喘作用。家兔 iv 通光散苷 60 mg/kg 能对抗组胺引起的一倍致死量,但对豚鼠则不能对抗组胺引起的致死量。离体豚鼠支气管灌注通光散苷对组胺引起的支气管痉挛有解痉作用,还能减弱组胺引起的豚鼠离体肠管收缩<sup>[25]</sup>。

2.3 降压作用:麻醉犬 iv 通光散苷有短暂、轻度的降压作用,无快速耐受现象,其降压似与中枢无关。离体兔耳血管灌流试验表明,其能直接扩张血管<sup>[25]</sup>。

2.4 毒性:小鼠 ig 通光藤苷 1 500 mg/kg 未见中毒和死亡。小鼠 iv 通光藤苷 LD<sub>50</sub>为(247±28.61) mg/kg<sup>[25]</sup>。

### 3 总结与展望

恶性肿瘤是目前危害人类健康的严重疾病之一。世界卫生组织统计资料表明,世界癌症每年发病 1 000 万人,死亡 700 万人,是仅次于心血管病的人类第二杀手。化学合成抗癌药物不仅价格昂贵,且毒副作用大。天然药物在癌症治疗中的地位日益重要,据统计,我国目前已对药用植物中 28 个科(属),3 000 多种中草药进行了抗肿瘤活性筛选,其中含有抗肿瘤活性成分的中草药 200 多种。随着对中药抗肿瘤研究的重视和深入,寻找中药抗肿瘤活性成分和明确其抗肿瘤作用机制成为研究的重点和热点领域。

体内外实验研究结果表明通光藤有显著地抗肿瘤作用,国内外学者对其 C<sub>21</sub>甾体皂苷类化合物进行了分离与鉴定,但很少有人采用活性指标指导下的导向分离方法,通光藤抗肿瘤作用的物质基础尚未揭示,量甚微又难于分离的高活性成分可能在分离中丢失。通光藤的抗肿瘤作用值得进一步深入研究,在研究中应注意将化学和药理研究有机结合,采用体外抗肿瘤筛选模型为指导研究通光藤有效部位,应用现代色谱和光谱技术分离和鉴定活性化合物,探讨活性成分的构效关系和作用机制,并以活性成分为先导化合物进行结构修饰和结构改造研究,为开发具有自主知识产权创新药物奠定基础。

### References:

- [1] Xing W X, Cheng R Z, Chen B, et al. Discrimination of common confounding species of Wuguteng [J]. *Res Pract Chin Med* (现代中药研究与实践), 2004, 18(1): 33-36.
- [2] Jiangsu New Medical College. *Dictionary of Chinese Materia Medica* (中药大辞典) [M]. Shanghai: Shanghai People's Publishing House, 1977.
- [3] Wang Z L, Wang G J, Yue B Y, et al. Clinical studies of Chinese herb *Marsdenia tenacissima* in the treatment of advanced esophageal and gastric cancer (A report of 112 cases) [J]. *Henan J Oncol* (河南肿瘤学杂志), 1995, 8(3): 202-204.
- [4] Shen J H, Fang Z Z, Wang Z, et al. Analysis of short-term therapeutic effects on carcinoma-eliminating Injection for advanced hepatic carcinoma by hepatic artery interventional treatment [J]. *J Prac Oncol* (实用肿瘤学杂志), 1998, 12(1): 28-30.
- [5] Yang M, Wu J, Li Y Q, et al. Combined therapy with Carcinoma-eliminating Injection plus radiotherapy in treatment of advanced non-small cell lung cancer in 30 cases [J]. *Tradit Chin Med Res* (中医研究), 2000, 13(1): 39-41.
- [6] Yang R Z, Yang C R, Zhou J. The structures of tenacigenin A, B and C. Memory of professor Tsai Xitau [J]. *Acta Bot Yunnan* (云南植物研究), 1981, 3(3): 271-277.
- [7] Deng J, Liao Z X, Chen D F. Two new C<sub>21</sub> steroids from *Marsdenia tenacissima* [J]. *Chin Chem Lett*, 2005, 16(4): 487-490.
- [8] Luo S Q, Xu G Y, Yi D N, et al. Determination of the chemical structure of a new C<sub>21</sub> steroid from *Marsdenia tenacissima* [J]. *Acta-Chim Sin* (化学学报), 1982, 40(4): 321-325.
- [9] Singhal S, Khare M P, Khare A. Cissogenin, a pregnane genin from *Marsdenia tenacissima* [J]. *Phytochemistry*, 1980, 19: 2427-2430.
- [10] Miyakawa S, Yamaura K, Hayashi K, et al. Five glycosides from the Chinese drug 'tong-guang-san': the stem of *Marsdenia tenacissima* [J]. *Phytochemistry*, 1986, 25: 2861-2865.
- [11] Chen J J, Zhang Z X, Zhou J. New C<sub>21</sub> steroidal glycosides from *Marsdenia tenacissima* [J]. *Acta Bot Yunnan* (云南植物研究), 1999, 21(3): 369-377.
- [12] Deng J, Liao Z X, Chen D F. Marsdenosides A-H, polyoxypregnane glycosides from *Marsdenia tenacissima* [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66: 1040-1051.
- [13] Deng J, Liao Z X, Chen D F. Three new polyoxypregnane glycosides from *Marsdenia tenacissima* [J]. *Helv Chim Acta*, 2005, 88: 2675-2682.
- [14] Luo S Q, Lin L Z, Cordell G A, et al. Polyoxypregnanes from *Marsdenia tenacissima* [J]. *Phytochemistry*, 1993, 34: 1615-1620.
- [15] Xia Z H, Xing W X, Mao S L, et al. Pregnane glycosides from the stems of *Marsdenia tenacissima* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2004, 6: 79-85.
- [16] Xing W X, Chen B, Mi H M, et al. Two new C<sub>21</sub> steroids glycosides from *Marsdenia tenacissima* [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2004, 39(4): 272-275.
- [17] Wang S, Lai Y H, Tian B, et al. Two new C<sub>21</sub> steroidal glycosides from *Marsdenia tenacissima* (Roxb.) Wight et Arn. [J]. *Chen Pharm Bull*, 2006, 54: 696-698.
- [18] Xing W X, Chen B, Mi H M, et al. Studies on the constituents in stem of *Marsdenia tenacissima* [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2004, 29(12): 1148-1151.
- [19] Qiu X S, Luo S Q, Lin L Z, et al. Further polyoxypregnanes from *Marsdenia tenacissima* [J]. *Phytochemistry*, 1996, 41: 1385-1388.
- [20] Liu Y F, Sun F Y, Wang L. Chemical constituents of *Marsdenia tenacissima* [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1998, 20(9): 35-36.
- [21] Goel D, Ali M. A new homotriterpene from the roots of *Marsdenia tenacissima* Wight et Arn [J]. *Pharmazie*, 2004, 59: 735-736.
- [22] Sun Y, Shen J H. Experimental study on the influence of "Cancer-eliminating Injection" on human hepatocarcinoma cells [J]. *Shanghai J Tradit Chin Med* (上海中医药杂志), 2000(7): 12-14.
- [23] Sun Y, Shen J H, Zhu M H, et al. Experimental study on the therapeutic function of "Carcinoma-eliminating Injection" on cell of human gastric carcinoma [J]. *J Shanghai Univ Tradit Chin Med* (上海中医药大学学报), 2000, 14(2): 41-43.
- [24] Li M Q, Shen J H, Xi B, et al. The mechanism of laboratory research for Xiaoping treating on SGC-7901 gastric carcinoma cellular strains [J]. *J Intervent Radiol* (介入放射学杂志), 2001, 10(4): 228-231.
- [25] Cai X D, Liu X, Zhong G Y. Progress in the studies on anti-cancer traditional Chinese medicine Wuguteng [J]. *J Jinggangshan Univ: Nat Sci* (井冈山学院学报: 自然科学), 2005, 26(2): 123-125.