

· 综述 ·

柳珊瑚中的甾醇类化合物及其生物活性研究进展

邱蕴绮, 漆淑华, 张 偲*

(中国科学院南海海洋研究所, 广东省海洋药物重点实验室, 广东 广州 510301)

摘 要: 柳珊瑚是海洋中最常见的生物之一, 受到各国学者的广泛关注。甾醇在生命活动中扮演着重要的角色, 柳珊瑚是海洋甾醇的主要来源之一。综述从柳珊瑚中分离得到的甾醇类化合物及其生理活性的研究进展, 以期为今后对柳珊瑚中甾醇类化合物的进一步研究和开发利用提供参考。

关键词: 柳珊瑚; 甾醇; 生物活性

中图分类号: R282.77 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2009)06-0985-07

Advances in studies on steroids from gorgonian and their bioactivities

QIU Yun-qi, QI Shu-hua, ZHANG Si

(Guangdong Key Laboratory of Marine Meteria Medica, South China Sea Institute of Oceanology, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 510301, China)

Key words: gorgonian; steroids; bioactivities

珊瑚属于腔肠动物门(Coelenterata), 有 9 000 余种, 是海洋中最常见的生物之一, 约占海洋生物种类的 22.4%, 是可以大量利用的海洋生物资源。柳珊瑚(gorgonian)俗称海扇、海鞭、海柳, 是珊瑚动物中的一大分支。根据 Bayer (1981) 的分类系统, 柳珊瑚在生物学分类上属于腔肠动物门珊瑚虫纲八放珊瑚亚纲柳珊瑚目。柳珊瑚形态多样, 色泽美丽, 广泛分布于世界热带、亚热带的各海域中。在我国生活的柳珊瑚有 6 科 40 余种, 主要分布在广东、海南沿海^[1,2]。在对珊瑚化学成分的研究中, 自美国的 Weinheimer 等^[3] 于 1969 年从柳珊瑚中发现丰富的具有独特结构和强烈生理活性的前列腺素前体以来, 吸引了众多天然产物化学家把研究对象从陆地生物转向海洋生物, 大量被发现的海洋天然产物具有广泛的生物活性, 主要作用于神经系统、心血管系统、免疫系统, 且许多有显著的抗肿瘤活性。

在众多的海洋天然产物中, 来自各种海洋生物的甾醇显示了多种活性。柳珊瑚是海洋甾醇的主要来源之一, 至今, 已从中分离得到了 147 个化合物, 这些化合物不仅在侧链上显示了丰富的多样性, 而且还发现有开环的母核、孕烯结构和有甾体皂苷。本文综述从柳珊瑚中分离得到的甾醇类化合物及其生物活性, 以期为进一步研究和开发利用柳珊瑚提供参考。

1 柳珊瑚中的多羟基甾醇

从柳珊瑚中所发现的甾醇里, 大多具有高度氧化的特征, 有的表现出侧链的高度氧化, 有的表现出母核的高度氧

化, 其中不少母核与侧链均高度氧化。

1.1 高度氧化的侧链: 从柳珊瑚中分离得到的甾醇类化合物侧链的氧化除多羟基取代外, 主要有以下几种类型: 侧链双键(I型)、侧链三元氧环(II型)、侧链三元环(III型)、22 位缩酮(IV型)、侧链吡喃环(V型)、24 位缩酮(V型)、25 碳甾醇酸(VI型)、19 和 21 位缩合为吡喃环(VII型)、原酸酯环(IX型)等, 见图 1 和表 1。

从中国南海花刺柳珊瑚 *Echinogorgia flora* Nutting 中分离得到的 echinoflorasterol (1) 是 29 碳甾醇^[4], 类似结构的还有从疏枝刺柳珊瑚 *E. pseudosaplo* Kollker 中得到的疏枝刺甾醇(2)^[5], 从花刺柳珊瑚中得到的 22 β -甲基- $\Delta^{5(6)}$, 23(24) 胆甾烷-3 β 醇(3)^[6], 自 *Plexaura* 属柳珊瑚中分得的麦角甾-24(28)-烯-3 β , 5 α , 6 β , 7 β -四醇(4)^[7], 粗枝竹节柳珊瑚 *Isis hippuris* Linnaeus 中分离得到的 hippuristerone A、E~I(5~13) 和 hippuristerol E、F(14、15)^[8~10]。从 *Pseudoplexaura flagellosa* Houttuyn 中发现 4 位具有甲基的 29 碳甾醇 4 α , 24 R -二甲基-5 α -胆甾基-22-烯-3 β 醇(16) 和 30 碳甾醇 4 α , 23, 24 R -三甲基-5 α -胆甾基-22-烯-3 β 醇(17)^[11], 在 *Pseudopterogorgia acerosa* Pallas 和 *P. americana* Gmelin 中也发现了 4 位甲基的 30 碳甾醇 acerosterol 和 1 α , 9 α , 11 α -三羟基二黑海甾醇(18, 19)^[12,13]。

日本学者在采自日本海域的粗枝竹节柳珊瑚中发现了侧链含有三元环的甾醇柳珊瑚-5-烯-3 β , 7 α , 11 α , 12 β -四醇-12-单乙酸酯(20)^[14]。随后, 有 16 个侧链含有三元环的甾醇

* 收稿日期: 2008-04-22

基金项目: 重大基础研究前期研究专项项目(2005CCA04800); 广东省团队基金项目粤科基(2003.11)

作者简介: 邱蕴绮(1978—), 女, 在读博士生, 从事海洋天然药物化学研究。E-mail: evequ@msn.com

* 通讯作者 张 偲 Tel: (020) 89023103 E-mail: zhsimd@scsio.ac.cn

(21~36, 见表1) 陆续从粗枝竹节柳珊瑚、*Plexaura* 属柳珊瑚及 *Plexaurella grisea* Kunze 中分离得到^[7,10,14~19]。化合物 24~33(表1) 能够逆转癌细胞表达 p-gp 蛋白的多药耐药性^[16,17]。同时, isihippitol A(32) 对多药耐药的肿瘤株的基因过度表达具有中等强度的抑制作用^[13]。麦角甾-24(28)-烯-3 β , 5 α , 6 β , 7 β -四醇(4) 和柳珊瑚-5-烯-3 β , 7 α , 11 α , 12 β -四醇(31) 具有潜在的 α 受体结合活性^[17]。

研究还发现粗枝竹节柳珊瑚含带有 22 位缩酮结构侧链的甾醇(37~58, 表1)^[15,20~22]。侧链高度氧化的甾醇还发现有 *Euplexaura anastomosans* Brundin 中的侧链缩合为吡喃环的 anastomosacetal A~D(59~62)^[23] 以及在 *Gorgonella umbraculum* (Ell. & Sol) 和网状软柳珊瑚中得到的 24 位缩酮结构的甾醇(63~68); 另外, 从白鞭珊瑚 *Juncella fragilis* (Ridley) 和网状柳珊瑚中得到 25 碳甾醇酸脱氧胆酸 3, 12-二乙酸酯、脱氧胆酸 3, 12-二乙酸甲酯和 reticulatic acid

(69~71)^[23~27]。在粗枝竹节柳珊瑚中还发现了 A 环缺失一个碳的甾醇降 A 环-22-表-hippurin-2 α -羧酸(47)^[22]。22, 25-环氧-3, 11-二羟基-24-甲基呋甾醇-18, 20-内酯(37)、(22S)-2 α , 3 α -二乙酰基-11 β -羟基-24-甲基-22, 25-环氧-5 α -呋甾醇-18, 20 β -内酯(49) 在体外均表现出潜在的抗肿瘤作用^[20]。且化合物 37 能够温和地逆转癌细胞表达 p-gp 蛋白的多药耐药性^[20]。

在 *Ctenocella pectinata* Pallas 中还发现了 19 位与 21 位缩合成吡喃环的甾醇(72~75, 表1)^[28,29]。在粗枝竹节柳珊瑚中还发现了侧链具原酸酯环结构的甾醇 orthohippuristerol A 和 B(76, 77)^[21]。

1.2 母核上的氧化: 来自柳珊瑚的甾醇母核上的氧化除最普遍的多羟基取代外(78~81, 图1及表1)^[21,30~32], 主要表现为 3 位酮羰基(X型)、6 位酮羰基(XI型)、5, 6 位三元氧环(XII型)等, 见图1及表1。

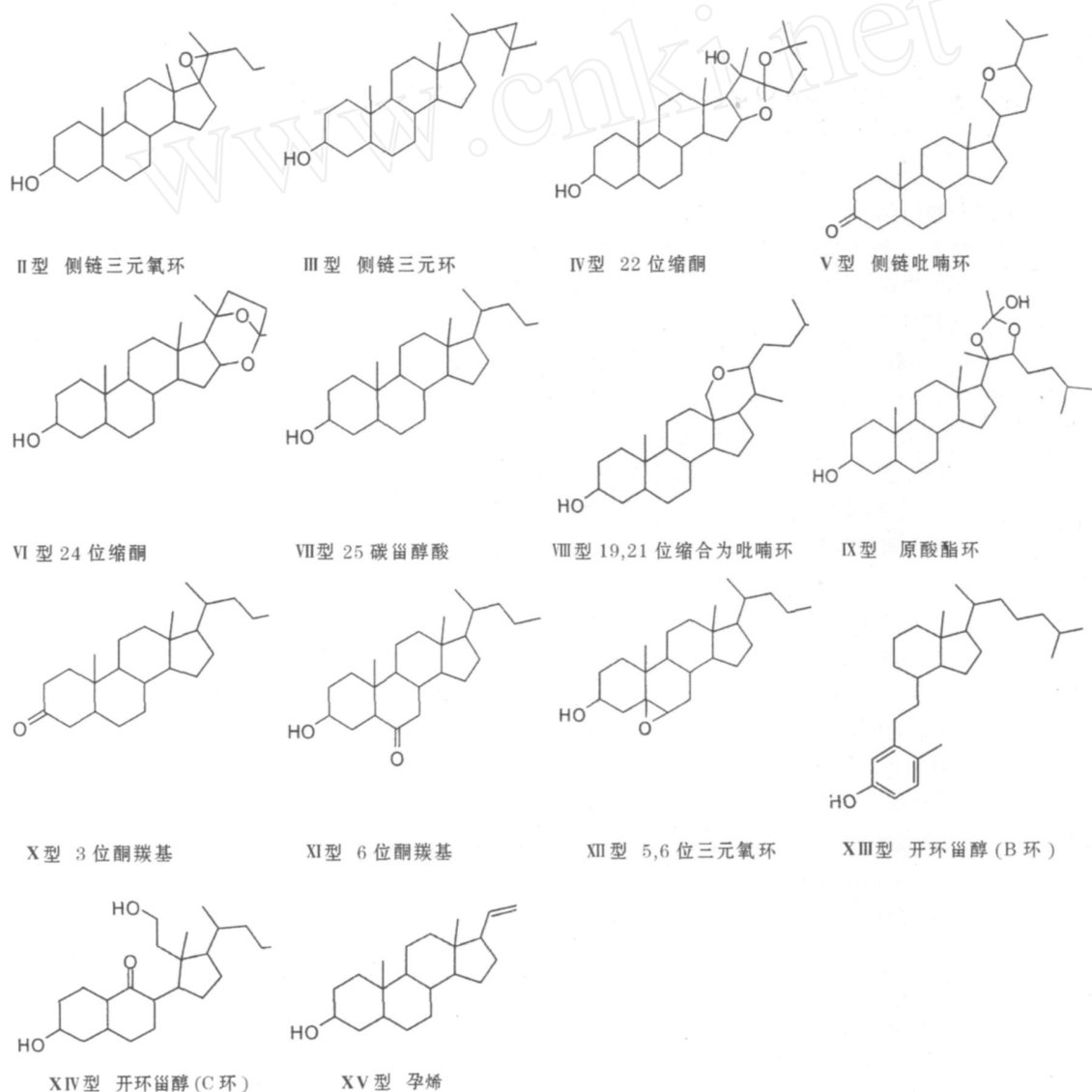


图1 柳珊瑚中甾醇类化合物的主要结构类型

Fig. 1 Stem-nucleuses of steroids from gorgonian

表 1 从柳珊瑚中分离得到的甾醇类结构

Table 1 Steroids isolated from gorgonian

编号	类型	化合物	来 源	文献
1	I	echinoflorasterol/ $\Delta^{28(29)}$ (24) 甲基- Δ^5 -胆甾烯- β -醇	花刺柳珊瑚	4
2	I	echissaposterol/ 疏枝刺甾醇	疏枝刺柳珊瑚	5
3	I	echifloristerol/ 22- ζ 甲基- $\Delta^{5(6)}$, ²³⁽²⁴⁾ -胆甾烷- β -醇	花刺柳珊瑚	6
4	I	麦角甾-24(28)-烯- β , 5α , 6β , 7β -四醇	<i>Plexaura</i> 属	7
5	II	hippuristerone A	粗枝竹节柳珊瑚	8
6	II	hippuristerone E	粗枝竹节柳珊瑚	9
7	II	hippuristerone F	粗枝竹节柳珊瑚	9
8	II	hippuristerone G	粗枝竹节柳珊瑚	9
9	II	hippuristerone H	粗枝竹节柳珊瑚	9
10	II	hippuristerone I	粗枝竹节柳珊瑚	9
11	II	hippuristerone J	粗枝竹节柳珊瑚	10
12	II	hippuristerone K	粗枝竹节柳珊瑚	10
13	I, VII	hippuristerone L	粗枝竹节柳珊瑚	10
14	II	hippuristerone E	粗枝竹节柳珊瑚	10
15	II	hippuristerone F	粗枝竹节柳珊瑚	10
16	I	4 α ,24 β -二甲基-5 α -胆甾基-22-烯- β -醇	<i>Pseudoplexaura flagellosa</i>	11
17	I	4 α ,23,24 β -三甲基-5 α -胆甾基-22-烯- β -醇	<i>P. flagellosa</i>	11
18	I	acerosterol	<i>Pseudopterogorgia acerosa</i>	12
19	I	1 α ,9 α ,11 α -三羟基二黑海甾醇	<i>P. americana</i>	13
20	III	柳珊瑚-5-烯- β , 7α ,11 α ,12 β -四醇-12-单乙酸酯	粗枝竹节柳珊瑚	14
21	III	9-羟基柳珊瑚甾醇	<i>Plexaurella grisea</i>	7
22	III	9,11 α ,14-三羟基柳珊瑚甾醇	<i>P. grisea</i>	7
23	III	gorgostane-1 α , 3β ,5 α , 6β ,11 α -五醇	粗枝竹节柳珊瑚	15
24	III	5β , 6β -环氧 gorgostane- 3β ,11 α ,12 β -三醇-12-乙酸酯	粗枝竹节柳珊瑚	16
25	III	5β , 6β -环氧 gorgostane- 3β , 7α ,11 α ,12 β -四醇-12-乙酸酯	粗枝竹节柳珊瑚	16
26	III	5β , 6β -环氧 gorgostane- 3β , 7α ,11 α ,12 β ,15 α -五醇-11,15-二乙酸酯	粗枝竹节柳珊瑚	16
27	III	5β , 6β -环氧 gorgostane- 3β , 7α ,11 α ,12 β ,16 α -五醇-11,16-二乙酸酯	粗枝竹节柳珊瑚	16
28	III	5β , 6β -环氧 gorgostane-1 α , 3β ,11 α ,15 α -四醇-11,15-二乙酸酯	粗枝竹节柳珊瑚	16
29	III	柳珊瑚-5-烯- β , 7α ,11 α ,12 β ,16 α -五醇-12,16-二乙酸酯	粗枝竹节柳珊瑚	16
30	III	柳珊瑚-5-烯- β , 7α ,11 α ,12 β ,15 α -五醇-11,15-二乙酸酯	粗枝竹节柳珊瑚	16
31	III	柳珊瑚-5-烯- β , 7α ,11 α ,12 β -四醇	粗枝竹节柳珊瑚	17
32	III	isihippitol A	粗枝竹节柳珊瑚	17
33	III	isihippitol B	粗枝竹节柳珊瑚	18
34	III	gorgostane- 3β ,5 α , 6β ,9 α ,11 α -五醇	<i>Plexaura</i> 属	19
35	III	gorgostane- 3β ,9 α ,11 α -三醇	<i>Plexaura</i> 属	19
36	III	1 α , 3β , 5β ,11 α -四羟基 gorgostan-6-酮	粗枝竹节柳珊瑚	10
37	IV	22,25-环氧-3,11-二羟基-24-甲基呋喃甾醇-18,20-内酯	粗枝竹节柳珊瑚	20
38	IV	22-表-hippurin-1	粗枝竹节柳珊瑚	15
39	IV	22-表-hippurin-固烷醇	粗枝竹节柳珊瑚	15
40	IV	3,11-二乙酰基-22-表-hippuristanol	粗枝竹节柳珊瑚	15
41	IV	3,11-二乙酰基-hippurin-1	粗枝竹节柳珊瑚	15
42	IV	3-乙酰基-22-表-hippurin-1	粗枝竹节柳珊瑚	15
43	IV	3-乙酰基-2-去乙酰-22-表-hippurin-1	粗枝竹节柳珊瑚	15
44	IV	2-去乙酰-22-表-hippurin-1	粗枝竹节柳珊瑚	15
45	IV	3-乙酰基-22-表-hippuristanol	粗枝竹节柳珊瑚	21
46	IV	11-去羟基-22-表-hippuristan-3-酮	粗枝竹节柳珊瑚	21
47	IV	降 A 环-22-表-hippurin-2 α -羟酸	粗枝竹节柳珊瑚	22
48	IV	3 α -乙酰基-11 β -羟基-24-甲基-22,25-环氧-5 α -呋喃甾醇-18,20 β -内酯	粗枝竹节柳珊瑚	20
49	IV	(22S)-2 α ,3 α -二乙酰基-11 β -羟基-24-甲基-22,25-环氧-5 α -呋喃甾醇-18,20 β -内酯	粗枝竹节柳珊瑚	20
50	IV	(22S)-2 α ,3 α ,11 β -三羟基-24-甲基-22,25-环氧-5 α -呋喃甾醇-18,20 β -内酯	粗枝竹节柳珊瑚	20
51	IV	(22S)-2 α -乙酰基-3 α ,11 β -二羟基-24-甲基-22,25-环氧-5 α -呋喃甾醇-18,20 β -内酯	粗枝竹节柳珊瑚	20
52	IV	(22S)-2 α ,11 β -二羟基-3 α -乙酰基-24-甲基-22,25-环氧-5 α -呋喃甾醇-18,20 β -内酯	粗枝竹节柳珊瑚	20
53	IV	(22S)-2 α ,3 α -二乙酰基-24-甲基-11 β ,18:18,20 β :22,25-三环氧-5 α -呋喃甾醇	粗枝竹节柳珊瑚	20
54	IV	(22S)-2 α -羟基-3 α -乙酰基-24-甲基-11 β ,18:18,20 β :22,25-三环氧-5 α -呋喃甾醇	粗枝竹节柳珊瑚	20
55	IV	(22S)-2 α -乙酰基-3 α -羟基-24-甲基-11 β ,18:18,20 β :22,25-三环氧-5 α -呋喃甾醇	粗枝竹节柳珊瑚	20
56	IV	(22S)-3 α -乙酰基-11 β ,18 α -二羟基-24-甲基-18,20 β :22,25-二氧环-5 α -呋喃甾醇	粗枝竹节柳珊瑚	20
57	IV	(22S)-2 α ,3 α -二乙酰基-11 β ,18 α -二羟基-24-甲基-18,20 β :22,25-二氧环-5 α -呋喃甾醇	粗枝竹节柳珊瑚	20

续表 1

编号	类型	化合物	来 源	文献
58	IV	22-表-Hippuristan-11-酮	粗枝竹节柳珊瑚	20
59	V	anastomosacetal A	<i>Euplexaura anastomosans</i>	23
60	V	anastomosacetal B	<i>E. anastomosans</i>	23
61	V	anastomosacetal C	<i>E. anastomosans</i>	23
62	V	anastomosacetal D	<i>E. anastomosans</i>	23
63	VI	22-乙酰基-3,25-二羟基-16,24:20,24-二氧环- $(\beta,16\alpha,20S,22R,24S)$ -胆甾烷-5-烯	<i>Gorgonella umbraculum</i>	24
64	VI	$(3S,5S,16S,20R,22R,24S)$ -16,24:20,24-二氧环胆甾烷-6-烯-3,5,22,25-四醇 22-乙酸酯	网状软柳珊瑚	25
65	VI	$(3S,16S,20R,22R,24S)$ -16,24:20,24-二氧环胆甾烷-5-烯-3,22,25-三醇 3-乙酸酯	网状软柳珊瑚	25
66	VI	$(3S,16S,20R,22R,24S)$ -16,24:20,24-二氧环胆甾烷-5-烯-3,22,25-三醇 22-乙酸酯	网状软柳珊瑚	25
67	VI	$(3S,16S,20R,22R,24S)$ -16,24:20,24-二氧环胆甾烷-5-烯-3,22,25-三醇 3,22-乙酸酯	网状软柳珊瑚	25
68	VI	$(3S,7S,16S,20R,22R,24S)$ -16,24:20,24-二氧环胆甾烷-5-烯-3,7,22,25-四醇 22-乙酸酯	网状软柳珊瑚	25
69	VII	脱氧胆酸-3,12-二乙酸酯	白鞭珊瑚	26
70	VII	脱氧胆酸-3,12-二乙酸甲酯	白鞭珊瑚	26
71	VII	reticulatic acid	网状软柳珊瑚	27
72	VIII	pectinoacetal A	<i>Ctenocella pectinata</i>	28
73	VIII	pectinoacetal B	<i>C. pectinata</i>	28
74	VIII	pectinoacetal C	<i>C. pectinata</i>	28
75	VIII	pectinoacetal 型化合物(原文中未命名)	<i>Ctenocella</i> 属	29
76	IX	orthohippuristerol A	粗枝竹节柳珊瑚	21
77	IX	orthohippuristerol B	粗枝竹节柳珊瑚	21
78	多羟基	hippuristerol D	粗枝竹节柳珊瑚	21
79	多羟基	$\beta, \beta, 5\alpha, \beta$ -四羟基胆甾烷	<i>Echinomuraceae splendens</i>	30
80	多羟基	punicin	<i>Lophogorgia punicea</i>	31
81	多羟基	$(24S)$ -24-甲基胆甾醇-4-烯- β, β -二醇	<i>Rumphella aggregata</i>	32
82	X	$(24R,22E)$ -24-羟基胆甾烷-4,22-二烯-3-酮	<i>Dasystenella acanthina</i>	33
83	X	23-乙酰基-24,25-氧环胆甾烷-4-烯-3-酮	<i>D. acanthina</i>	33
84	X	1 β -乙酰基胆甾烷-4-烯-3,24-二酮	<i>D. acanthina</i>	33
85	X	1 β -乙酰基-24,25-氧环胆甾烷-4-烯-3-酮	<i>D. acanthina</i>	33
86	X	$(22E)$ -25-羟基-24-降胆甾烷-4,22-二烯-3-酮	<i>D. acanthina</i>	33
87	X	hippuristerone D	粗枝竹节柳珊瑚	21
88	X	24-甲基胆甾-1,4,22 E -三烯-1 $\beta,18,20\zeta$ -三醇-3-酮	<i>Leptogorgia sarmentosa</i>	34
89	X	胆甾-1,4,22 E -三烯-1 $\beta,18,20\zeta$ -三醇-3-酮	<i>L. sarmentosa</i>	34
90	X	24-甲基胆甾-4,22 E -二烯-1 $\beta,18,20\zeta$ -三醇-3-酮	<i>L. sarmentosa</i>	34
91	X	胆甾烷-4,22 E -二烯-1 $\beta,18,20\zeta$ -三醇-3-酮	<i>L. sarmentosa</i>	34
92	X	27-降-24-甲基胆甾-4,22 E -二烯-1 $\beta,18,20\zeta$ -三醇-3-酮	<i>L. sarmentosa</i>	34
93	X	$(16S,20S)$ -16,20-二羟基胆甾-3-酮	<i>L. sarmentosa</i>	35
94	X	$(20S)$ -20-羟基胆甾-4-烯-3,16-二酮	<i>L. sarmentosa</i>	35
95	X	$(20S)$ -20-羟基胆甾-1-烯-3,16-二酮	<i>L. sarmentosa</i>	35
96	X	$(20S)$ -20-羟基胆甾-3,16-二酮	<i>L. sarmentosa</i>	35
97	XI	3 α -乙酰基-25-羟基胆甾-4-烯-6-酮	<i>Dasystenella acanthina</i>	33
98	XI	3 $\alpha,11\alpha$ -二乙酰基-25-羟基胆甾-4-烯-6-酮	<i>D. acanthina</i>	33
99	XI	$(25R)$ -26-乙酰基- $\beta,5\alpha$ -二羟基麦角甾-24(28)-烯-6-酮	<i>Plexaurella grisea</i>	7
100	XI	$(25S)$ -26-乙酰基- $\beta,5\alpha$ -二羟基麦角甾-24(28)-烯-6-酮	<i>P. grisea</i>	7
101	XII	5,6-环氧麦角甾-24(28)-烯-3,7-二醇	<i>P. grisea</i>	7
102	XII	melithasterol A	赭色海底柏	36
103	XII	melithasterol B	赭色海底柏	36
104	XII	melithasterol C	赭色海底柏	36
105	XII	melithasterol D	赭色海底柏	36
106	II	hippuristerol B	粗枝竹节柳珊瑚	21
107	II	hippuristerol A	粗枝竹节柳珊瑚	21
108	II	hippuristerol C	粗枝竹节柳珊瑚	21
109	II	hippuristerone C	粗枝竹节柳珊瑚	21
110	II	hippuristerone I	粗枝竹节柳珊瑚	10
111	XII	astrogorgiadiol	<i>Astrogorgia</i> 属	37
112	XII	calicoferol B	<i>Calicogorgia</i> 属	38
113	XII	calicoferol C	小尖柳珊瑚属	39
114	XII	calicoferol D	小尖柳珊瑚属	40
115	XII	calicoferol E	小尖柳珊瑚属	40

续表 1

编号	类型	化合物	来 源	文献
116	XII	calicoferol F	小尖柳珊瑚属	41
117	XII	calicoferol G	小尖柳珊瑚属	41
118	XII	calicoferol H	小尖柳珊瑚属	41
119	XII	calicoferol I	小尖柳珊瑚属	41
120	XV	1 α -羟基-9(11)-开环黑海甾醇	<i>Pseudopterogorgia americana</i>	13
121	XV	3 β ,11-二羟基-9,11-开环柳珊瑚甾醇-5-烯-9-酮	<i>Pseudopterogorgia</i> 属	42
122	XV	9,11-开环黑海甾醇	<i>Pseudopterogorgia</i> 属	42
123	XV	3 β ,11,24-三羟基-9,11-开环柳珊瑚甾醇-5-烯-9-酮	<i>P. americana</i>	43
124	XV	9,11-开环-24-羟基黑海甾醇	<i>P. americana</i>	43
125	XV	9,11-开环柳珊瑚甾醇-5-烯-9-酮-3 β ,11-二醇	<i>pseudopterogorgia hummelinkii</i>	44
126	XV	(22S)-3 β ,11,22-三羟基-9,11-开环胆甾醇-5-烯-9-酮	<i>Tripalea clavaria</i>	45
127	XV	(22S)-3 β -乙酰基-11,22-二羟基-9,11-开环胆甾醇-5-烯-9-酮	<i>T. clavaria</i>	45
128	XV	(22S)-3 β -乙酰基-11,21,22-三羟基-9,11-开环胆甾醇-5-烯-9-酮	<i>T. clavaria</i>	45
129	XV	(22S)-3 β ,11,21,22-四羟基-9,11-开环胆甾醇-5-烯-9-酮	<i>T. clavaria</i>	45
130	XV	(22S)-3 β ,11,22-三羟基-9,11-开环胆甾醇-5,24-二烯-9-酮	<i>T. clavaria</i>	45
131	XV	(22S)-3 β -乙酰基-11,22-二羟基-9,11-开环-麦角甾-5,24(28)-二烯-9-酮	<i>T. clavaria</i>	45
132	XV	(22E)-3 β ,11-二羟基-9,11-开环-24-降胆甾-5-烯-9-酮	<i>T. clavaria</i>	45
133	XV	孕甾烷-4,20-二烯-11 α -醇-3-酮	<i>Eunicella cavolini</i>	46
134	XV	11 α ,15 α -二乙酰基-17 α -孕甾烷-4,20-二烯-3-酮	<i>Subergorgia mollis</i>	47
135	XV	17 α -孕甾烷-4,20-二烯-3-酮	<i>S. mollis</i>	47
136	XV	muricin 配糖体	<i>Muricea fruticosa</i>	48
137	XV	muricenone A	小尖柳珊瑚属	49
138	XV	muricenone B	小尖柳珊瑚属	49
139	XVI	dimorphoside A	<i>Anthoplexaura dimorpha</i>	50
140	XVI	dimorphoside B	<i>A. dimorpha</i>	50
141	XVI	juncecelloside A	红鞭珊瑚	51
142	XVI	juncecelloside B	红鞭珊瑚	51
143	XVI	juncecelloside C	红鞭珊瑚	51
144	XVI	juncecelloside D	红鞭珊瑚	51
145	XVI	3 β -孕甾烷-5,20-二烯-3- <i>D</i> -吡喃半乳糖苷	<i>Pseudoplexaura wagenara</i>	52
146	XVI	孕甾烷-5,20-二烯-3- <i>O</i> β -吡喃葡萄糖苷	<i>Muricea cf. austera</i>	53
147	XVI	孕甾烷-5,20-二烯-3- <i>O</i> β (6'- <i>O</i> -乙酰)-吡喃葡萄糖苷	<i>M. cf. austera</i>	53

最常见的氧化形式是 3 位酮羰基(5~13,46,59~62,73~75,82~96,表 1)^[8~10,21,23,28,29,33~35],常常与 A 环上的双键共轭。少数酮羰基出现在 6 位(97~100,表 1)^[7,33],偶尔出现在 11 位,如 22-表-hippuristan-11-酮(58)^[20]。有的甾醇在母核上具有两个酮羰基(75,94~96,表 1)^[29,35],第 2 个羟基往往出现在 16 位。来自 *Ctenocella* 属柳珊瑚的化合物 75 具有抗肿瘤细胞增殖的活性^[29]。从 *Dasystenella acanthina* Wright & Studer 分到的化合物 82~86 对肿瘤细胞有细胞毒性,3 α -乙酰基-25-羟基胆甾-4-烯-6-酮(97)和 3 α ,11 α -二乙酰基-25-羟基胆甾-4-烯-6-酮(98)能够显著抑制多种人肿瘤细胞系^[33]。来自 *Leptogorgia sarmentosa* Esper 的化合物 93~96 均具有细胞毒性^[35]。

从赭色海底柏 *Melithaea ocracea* Linnaeus 和 *Plexaurella grisea* 中发现了 5,6 位形成三元氧环的甾醇(101~105,表 1)^[7,36]。(25R)-26-乙酰基-3 β ,5 α -二羟基麦角甾-24(28)-烯-6-酮(99)、(25S)-26-乙酰基-3 β ,5 α -二羟基麦角甾-24(28)-烯-6-酮(100)、5,6-环氧麦角甾-24(28)-烯-3,7-二醇(101)具有抗 HT29 细胞系活性^[7]。

西班牙学者研究了从粗枝竹节柳珊瑚分得的化合物(39、45、46、76~78、87、106~110,表 1)等的构效关系,并评价了它们对 P388、A549、HT29 和 MEL28 肿瘤细胞的细胞毒活

性^[21]。发现在 C-3、C-11 氧化的结构中,具 22 位缩酮结构的甾醇比不具该侧链的化合物具有更强的活性;在 C-22 的差向异构对细胞毒活性没有影响,而 C-3 羟基的乙酰化(3-乙酰基-22-表-hippuristanol,45)降低了细胞毒活性,但增强了选择性;二乙酰化则导致了细胞毒活性的完全丧失;在 C-2、C-3、C-11 3 个位置氧化的甾醇没有活性;在仅 C-3 氧化的结构中,C-3 连有羟基(22-表-hippuri-固烷醇,39)或酮羰基(11-去羟基-22-表-hippuristan-3-酮,46)对活性没有影响。具原酸酯环侧链的甾醇活性显著比 22 位缩酮侧链的甾醇 3-乙酰基-22-表-hippuristanol 低。但与 22-表-hippuri-固烷醇、11-去羟基-22-表-hippuristan-3-酮的活性相似。C-3 酮羰基衍生物 orthihippurinstanol A 与 3 β -羟基衍生物具有同等的活性,然而 3 α -羟基衍生物 orthohippurinstanol B 显示出更好的活性和对 HT29 肿瘤细胞的选择性。C-3 羟基进一步氧化为氧环(hippurinstanol B,103),以及在 C-23 和 C-24 的甲基化(hippurinstanol A,I,107、110)导致活性丧失。脂肪族侧链的甾醇 hippuristerone D(78)、hippuristerol D(87)活性与 hippuristerol B、hippuri-sterol A 相似。

2 柳珊瑚中的开环甾醇

柳珊瑚中的开环甾醇母核开环的位置有两种,一种是在 9 和 10 位间开环,即 B 环开环(XII型);一种是在 9 和 11 位间

开环,即 C 环开环(Ⅳ型)。前者的 A 环通常芳香化,主要分布在 *Astrogorgia* 属、*Calicogorgia* 属和小尖柳珊瑚属柳珊瑚中(111~119,表 1)^[37~41];后者主要在 *Pseudopterogorgia* 属柳珊瑚中发现,在 *Tripalea* 属中也有发现了(120~132,表 1)^[13,42~45]。*Astrogorgiadiol*(111)在 50 和 10 $\mu\text{g/mL}$ 的水平下,对海星的受精卵的分裂有抑制作用^[37]。*Calicoferol D*(114)有潜在的抗病毒活性和咸水虾致死活性^[40]。*Calicoferol F~I*(116~119)对 K562 肿瘤细胞有显著的细胞毒性,LC₅₀ 分别为 3.2、2.1、10.7、9.6 $\mu\text{g/mL}$,*calicoferol G* 和 *H* 对 PLA2 还有中等强度的抑制作用^[41]。化合物 122~125 能够抑制蛋白激酶 C^[42]。

3 柳珊瑚中的孕烯结构(Ⅳ型)

从柳珊瑚 *Eunicella cavolini* van Koch、网扇软柳珊瑚 *Subergorgia mollis* Nutting、和 *Muricea* 属柳珊瑚如 *Muricea fruticosa* Verrill 中还分离到了孕烯类化合物孕甾烷-4,20-二烯-1 α -醇-3-酮(133)、11 α ,15 α -二乙酰基-17 α -孕甾烷-4,20-二烯-3-酮(134)、17 α -孕甾烷-4,20-二烯-3-酮(135)和 *muricin* 配糖体(136)^[46~48]和降解的孕烯化合物 *muricenone A*、*B*(137、138)^[49]。*Muricenone A* 和 *B* 能够选择性抑制 A-549 人肺癌细胞。

4 柳珊瑚中甾醇的配糖体

柳珊瑚 *Anthoplexaura dimorpha* Kükenthal 和红鞭珊瑚 *Juncella juncea* Pallas 中还含有甾醇的配糖体 *dimorphoside A*、*B*(139、140)^[50]和 *Juncelloside A~D*(141~144)^[51]。其中,*dimorphoside A* 和 *B* 可抑制海胆受精卵的发育^[50]。从 *Pseudoplexaura wagnaari* Stiasny 和 *Muricea cf. austera* Verrill 中还分离到了孕烯的配糖体 3 β -孕甾烷-5,20-二烯- β -D-吡喃半乳糖苷(145)、孕甾烷-5,20-二烯-3- α -吡喃葡萄糖苷(146)、孕甾烷-5,20-二烯-3- α - β -(6 β -O-乙酰)-吡喃葡萄糖苷(147)^[52,53]。孕甾烷-5,20-二烯-3- α -吡喃葡萄糖苷和孕甾烷-5,20-二烯-3- α - β -(6 β -O-乙酰)-吡喃葡萄糖苷对 HCT-116 具有温和的细胞毒活性^[53]。

5 结语

甾体在生命活动中扮演着重要的角色,是生物膜和荷尔蒙具有代表性的要素,实现防御功能、激活植物生长等。许多有代表性的甾体是抗炎、合成代谢和避孕药物的基本成分。来自各种海洋生物的甾体显示了多种生物活性。在从柳珊瑚中发现的以上甾醇中,有些能抑制 α 受体,有些对海星的受精卵的分裂有抑制作用,有些能抑制蛋白激酶 C,有很多对各种肿瘤细胞有极强的毒性,还有些有抗微生物活性和其他活性。柳珊瑚作为海洋甾醇的主要来源之一,有着良好的开发前景。

参考文献:

- [1] 黄宗国. 中国海洋生物种类与分布 [M]. 北京:海洋出版社, 1994.
- [2] 邹仁林,陈映霞. 珊瑚及其药用 [M]. 北京:科学出版社, 1989.
- [3] Weinheimer A J, Washecheck P H. Chemistry of coelenterates. XV Structure of the marine benzofuran, furoventalene, a nonfarnesyl sesquiterpene [J]. *Tetrahedron Lett*, 1969, (39): 3315-3318.
- [4] 李瑞声,龙康侯,周永超,等. 中国柳珊瑚化学成分的研究(Ⅱ) [J]. 中山大学学报:自然科学版, 1982(4): 67-71.
- [5] 苏镜娉,龙康侯,简志刚. 中国柳珊瑚化学成分的研究(V)——疏枝刺甾醇的分离及鉴定 [J]. 中山大学学报:自然科学版, 1984(1): 99-103.
- [6] 曾陵梅,吴建青. 新甾醇 Echifloristerol 的结构测定 [J]. 中山大学学报:自然科学版, 1989(4): 28-31.
- [7] Rueda A, Zubia E, Ortega M J, et al. Structure and cytotoxicity of new polyhydroxylated sterols from the Caribbean gorgonian *Plexaurella grisea* [J]. *Steroids*, 2001(66): 897-904.
- [8] Sheu J H, Chen S P, Sung P J, et al. Hippuristerone A, a novel polyoxygenated steroid from the gorgonian *Isis hippuris* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2004, 41: 7885-7888.
- [9] Sheu J H, Huang L F, Chen S P, et al. Hippuristerones E-I, new polyoxygenated sterols from the gorgonian coral *Isis hippuris* [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66: 917-921.
- [10] Chao C H, Huang L F, Wu S L, et al. Steroids from the gorgonian *Isis hippuris* [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68: 1366-1370.
- [11] Reynolds W F, McLean S, D'Armas H T, et al. Identification and complete spectral assignment for two 4-methylsterols in an inseparable mixture using 2D NMR [J]. *Magn Reson Chem*, 2001, 39: 94-97.
- [12] John Lisa M D, Tinto Winston F. Acerosterol, a novel polyhydroxylated sterol from the gorgonian octocoral *Pseudopterogorgia acerosa* [J]. *J Nat Prod*, 1993, 56: 144-146.
- [13] Rodríguez A D, Rivera J, Boulanger A, et al. New polyhydroxydinostane sterols from the Caribbean gorgonian octocoral *Pseudopterogorgia americana* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39: 7645-7648.
- [14] Tanaka J, Higa T, Tachibana K, et al. Gorgost-5-ene- β , γ , 11 α ,12 β -tetraol-12-monoacetate, a new marine sterol from the gorgonian *Isis hippuris* [J]. *Chem Lett*, 1982, 11(8): 1295-1296.
- [15] Rao C B, Ramana K V, Rao D V, et al. Metabolites of the gorgonian *Isis hippuris* from India [J]. *J Nat Prod*, 1988, 51(5): 954-958.
- [16] Tanaka J, Trianto A, Musman M, et al. New polyoxygenated sterols exhibiting reversal of multidrug resistance from the gorgonian *Isis hippuris* [J]. *Steroids*, 2001, 66: 721-725.
- [17] Kazlauskas R, Murphy P T, Quinn R J, et al. Hippurin-1, an unusual steroid from the gorgonian *Isis hippuris* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1977, 18: 4439-4442.
- [18] Shen Y C, Venkata Sai Prakash C, Chang Y T, et al. Two new polyhydroxysteroids from the gorgonian *Isis hippuris* [J]. *Steroids*, 2001, 66: 721-725.
- [19] Jayasuriya H, Herath K B, Ondeyka J G, et al. Diterpenoids, steroid, and triterpenoid agonists of liver X receptors from diversified terrestrial [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68: 1247-1253.
- [20] Chao C H, Huang L F, Yang Y L, et al. Polyoxygenated sterols from the gorgonian *Isis hippuris* [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68: 880-885.
- [21] González N, Barral M A, Rodríguez J, et al. New cytotoxic sterols from the gorgonian *Isis hippuris*. Structure-activity studies [J]. *Tetrahedron*, 2001, 57: 3487-3497.
- [22] Sheu J H, Chao C H, Wang G H, et al. The first A-nor-hippuristanol and two novel 4,5-secosuberosanoids from the gorgonian *Isis hippuris* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2004, 45: 6413-6416.
- [23] Seo Y W, Rho J R, Cho K W, et al. Isolation of new steroidal hemiacetals from the gorgonian *Euplexaura anastomosans* [J]. *J Nat Prod*, 1996, 59: 1196-1199.
- [24] Anjaneyulu A S R, Rao V L, Sastry V G, et al. A new spiroketal steroid from *Gorgonella umbraculum* [J]. *Nat Prod Lett*, 2003, 17: 149-152.
- [25] Zhang W, Guo Y W, Gavagnin M, et al. Suberoretisteroids A-E, five new uncommon polyoxygenated steroid 24-ketals from the hainan gorgonian *Suberogorgia reticulata* [J]. *Helv Chim Acta*, 2005, 88: 87-94.
- [26] Sung P J, Fang L S, Chen Y P, et al. 5 β -Steroids from the gorgonian coral *Juncella fragilis* (Ellisellidae) [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2006, 34: 64-70.
- [27] Yang J, Qi S, Zhang S, et al. Three polyoxygenated sterols from the south China sea gorgonian coral *Subergorgia reticulata* [J]. *Chin J Chem*, 2005, 23: 1218-1222.
- [28] Roussis V, Fenical W, Harvala C. Pectinoacetals A-C novel sterol hemiacetals from the gorgonian *Ctenocella pectinata* [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2005, 49: 265-267.
- [29] Fretté X C, Biard J F, Roussakis C, et al. New biologically active pectinoacetal-related sterols from the gorgonian *Ctenocella sp.* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1996, 37: 2959-2962.
- [30] Parameswaran P S, Naik C G, Govenkar M. Secondary metabolites from the gorgonian *Echinomuricea splendens* (Thom-

- son & Simson) [J]. *Indian J Chem*, 2002, 41B: 1093-1096.
- [31] Epifanio Rosangela de A, Maia L F, Pinto Angelo C, et al. Natural products from the gorgonian *Lophogorgia punicea*: isolation and structure elucidation of an unusual 17-hydroxy sterol [J]. *J Braz Chem Soc*, 1998, 9(2): 187-192.
- [32] Anjaneyulu V, Nageswara Rao K. (24S)-24-methylcholest-4-ene-3 β ,6 β -diol from a gorgonian (*Rumphella aggregata*) of the andaman and nicobar islands [J]. *Indian J Chem*, 1995, 34B: 78-80.
- [33] Mellado G G, Zubá E, Ortega M J, et al. New polyoxygenated steroids from the Antarctic octocoral *Dasystenella acanthine* [J]. *Steroids*, 2004, 69: 291-299.
- [34] Cimino G, De Rosa S, De Stefano S, et al. C-18 Hydroxy steroids from the Mediterranean gorgonian *Leptogorgia sarmentosa* [J]. *Experientia*, 1984, 40: 246-248.
- [35] Garrido L, Zubá E, Ortega M J, et al. Isolation and structure elucidation of new cytotoxic steroids from the gorgonian *Leptogorgia sarmentosa* [J]. *Steroids*, 2000, 65: 85-88.
- [36] Kobayashi M, Kanda F. Marine sterols 18. Isolation and structure of four novel oxygenated sterols from a gorgonian coral *Melithaea ocracea* [J]. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1991, 5: 1177-1179.
- [37] Fusetani N, Nagata H, Hirota H, et al. Bioactive marine metabolites, Part 30. Astrogorgiadiol and astrogorgin, inhibitors of cell division in fertilized starfish eggs, from a gorgonian *Astrogorgia* sp. [J]. *Tetrahedron Lett*, 1989, 30: 7079-7082.
- [38] Ochi M, Yamada K, Kotsuki H, et al. Calicoferols A and B, two novel secosterols possessing brine shrimp lethality from the gorgonian *Calicogorgia* sp. [J]. *Chem Lett*, 1991, (3): 427-430.
- [39] Seo Y, Shin J, Song J L. New secosteroids from an undescribed gorgonian of the genus *Muricella* [J]. *J Nat Prod*, 1995, 58(8): 1291-1295.
- [40] Slo Y W, Shin J. New secosteroids from an undescribed gorgonian of the genus *Muricella* [J]. *J Nat Prod*, 1995, 58(8): 1291-1296.
- [41] Seo Y W, Cho K W, Chung H S, et al. New secosteroids from a gorgonian of the genus *Muricella* [J]. *J Nat Prod*, 1998, 61: 1441-1443.
- [42] He H, Kulanthaiavel P, Baker B J, et al. New antiproliferative and antiinflammatory 9, 11-secosterols from the gorgonian *Pseudopterogorgia* sp. [J]. *Tetrahedron*, 1995, 51: 51-58.
- [43] Miller S L, Tinto W F, Yang J P, et al. 9, 11-Seco-24-hydroxydinosterol from *Pseudopterogorgia americana* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1995, 36(8): 1227-1228.
- [44] Wayne Schultz L, Clardy J. 9, 11-Secogorgost-5-en-9-one-3 β , 11-diol, a marine steroid from the sea whip *Pseudopterogorgia hummelinkii* [J]. *Acta Cryst*, 1995, C51: 415-419.
- [45] Rodriguez Brasco M F, Genzano G N, Palermo J A. New C-secosteroids from the gorgonian *Tripalea clavaria* [J]. *Steroids*, 2007, 72: 908-913.
- [46] Cimino G, Desiderio B, De Stefano S, et al. Chemistry of Mediterranean gorgonians. II. A novel steroids from the gorgonian *Eunicella cavolini* [J]. *Cell Mol Life Sci*, 1979, 35: 298-299.
- [47] Wu S L, Wang G H, Dai C F, et al. Pregnane-Based Steroids from a formosan gorgonian *Subergorgia mollis* [J]. *J Chin Chem Soc*, 2004, 51: 205-208.
- [48] Dawe R D, Wright J L C. An improved route to pregn-5, 20-dien-3 β -ol (muricin aglycone): Carbon and proton nuclear magnetic resonance assignment for the aglycone and a number of related pregnene derivatives [J]. *Can J Chem*, 1987, 65: 666-669.
- [49] Ortega M J, Zubá E, Rodríguez S, et al. Muricenones A and B-new degraded pregnanes from a gorgonian of the genus *Muricea* [J]. *Eur J Org Chem*, 2002, 19: 3250-3253.
- [50] Fusetani N, Yasukawa K, Matsunaga S, et al. Dimorphosides A and B, novel steroids glycosides from the gorgonian *Anthoplexanura dimorpha* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1987, 28: 1187-1190.
- [51] Qi S H, Zhang S, Huang J S, et al. Complete ^1H and ^{13}C -NMR assignments of four new steroidal glycosides from gorgonian coral *Junceella juncea* [J]. *Magn Reson Chem*, 2005, 43: 266-268.
- [52] Wasyluk J M, Martin G E, Weinheimer A J, et al. Isolation and identification of a new pregnene glycoside from the gorgonian *Pseudoplexera wagneri* [J]. *J Nat Prod*, 1989, 52: 391-394.
- [53] Murillo-Alvarez Jesus I, Encarnacion-Dimayuga R. New bioactive pregnadienederived glycosides from the gulf of California gorgonian *Muricea cf. austere* [J]. *Pharm Biol*, 2003, 41: 531-535.

膜技术在多糖分离应用中存在问题探讨

陈彦佐, 冯 怡*, 徐德生, 郑 琴*

(上海中医药大学 中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203)

摘要:膜技术已应用于中药多糖组分的分离, 但膜污染等问题阻碍膜技术的广泛应用。结合在应用膜技术分离麦冬多糖时发现的问题, 对膜技术应用于中药多糖分离中的存在问题及解决方法进行综述和讨论, 阐明了膜技术在多糖分离应用中分离效果的影响因素, 为从事该方面研究的药学工作者提供参考。

关键词:膜技术; 多糖; 分离

中图分类号: R284.2

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)06-0991-03

Problem on membrane technology applying to separation of polysaccharides

CHEN Yan-zuo, FENG Yi, XU De-sheng, ZHENG Qin

(Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Key words: membrane technology; polysaccharides; separation

* 收稿日期: 2008-12-26

基金项目: 上海市重点学科资助(J50302)

作者简介: 陈彦佐(1982—), 女, 辽宁辽阳人, 上海中医药大学硕士, 主要从事中药新制剂的研究。

*通讯作者 冯 怡 Tel: (021) 51322493 Fax: (021) 51322491 E-mail: fyi@vip.sina.com E-mail: barbara0928@163.com