

天然环烯醚萜类化合物研究进展

董天骄¹, 崔元璐^{1*}, 田俊生¹, 姚康德²

1. 天津中医药大学中医药研究院 现代中药发现与制剂技术教育部工程研究中心, 天津 300193

2. 天津大学材料科学与工程学院, 天津 300072

摘要: 环烯醚萜类化合物结构繁多, 在自然界中分布广泛, 多存在于木犀科、唇形科、茜草科、玄参科等双子叶植物中。近年来对于此类化合物的广泛研究发现其具有多种生物活性, 如抗炎、抗肿瘤、治疗糖尿病、保肝、神经系统保护作用及对心血管系统的作用等。此外, 环烯醚萜类可作为 DNA 合成酶抑制剂也有报道。从结构类型、构效关系、生物活性等方面, 对环烯醚萜类化合物近年的研究成果进行概述, 为基于环烯醚萜类化合物的新药发现和药物设计提供参考。

关键词: 环烯醚萜类; 结构分类; 构效关系; 生物活性; 抗肿瘤

中图分类号: R284 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)01-0185-10

Advances in studies on natural iridoids

DONG Tian-jiao¹, CUI Yuan-lu¹, TIAN Jun-sheng¹, YAO Kang-de²

1. Research Center of Traditional Chinese Medicine, Engineering Research Center of Modern Chinese Medicine Discovery and Preparation Technique, Ministry of Education, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. School of Material Science and Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China

Key words: iridoids; structure classification; structure-activity relationship; bioactivity; antitumor

环烯醚萜类 (iridoids) 为臭蚁二醛 (iridodial, 是从臭蚁的防卫性分泌物中分离出来的一种化合物) 发生烯醇化后, 再进行分子内的羟醛缩合反应所产生的缩醛衍生物。从化学结构看, 环烯醚萜是含有环戊烷结构单元的环状单萜衍生物。该类化合物具有环戊烷环烯醚萜 (iridoid) 和环戊烷开裂的裂环环烯醚萜 (secoiridoid) 两种基本骨架。

环烯醚萜类化合物在自然界广泛存在, 多见于木犀科、马鞭科、茜草科、龙胆科、玄参科、唇形科等双子叶植物中, 具有多种生物活性, 如保肝、利胆、神经保护作用、抗肿瘤、抗炎、治疗糖尿病及其并发症等作用。近年来, 研究发现环烯醚萜类成分还具有抑制 DNA 合成的作用。曾有文献对其化学结构与生物活性进行综述^[1]。本文将结合近 10 年研究成果, 从环烯醚萜类化合物的结构类型、构效关系、生物活性等方面综述其研究进展, 为系统地研究环烯醚萜类化合物结构, 及基于环烯醚萜类化合物的新药发现和药物设计提供参考。

1 化学结构研究

1.1 环烯醚萜类

环烯醚萜类化合物的母核内含有环戊烷结构单元, 其基本骨架结构 (A、B) 见图 1。通常 C-4, 8 位有甲基取代, 有时 C-3, 4 位有双键, 1 位碳上多有取代基如羟基、甲氧基等; 1 位羟基很活泼多与糖成苷, 多为 β -D-葡萄糖苷, 且多为单糖苷; C-11 位有的氧化成羧酸并可成酯。自然界中只存在少量的环烯醚萜苷元, 近年来研究发现了一些新的环烯醚萜, 其中有些结构较为特殊。

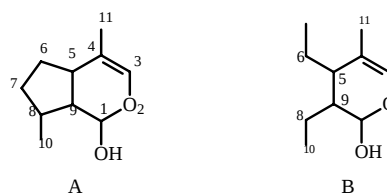


图 1 环烯醚萜类基本骨架

Fig. 1 Elementary structures of main iridoids

收稿日期: 2010-07-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30973967); 教育部高等学校博士学科点专项科研基金项目 (20070063002)

作者简介: 董天骄 (1985—), 女, 黑龙江省肇东市人, 天津中医药大学在读硕士研究生, 研究方向为分子药理及中药新剂型研究。

Tel: 13820951943 E-mail: dongtianjiao1009@163.com

*通讯作者 崔元璐 E-mail: cuiyl@tju.edu.cn

Fukuyama 等^[2]从茱萸属植物吕宋茱萸 *Viburnum luzonicum* Rolfe 中分离得到 7 个环烯醚萜, 并命名为 luzonoids A~G (1~7), 它们在 C-7 或 C-10 位连有 *p*-香豆素酰基团。这一类型的环烯醚萜由于 1 位的脂肪酸成酯, 故能以稳定的苷元形式存在。Ling 等^[3]从 *Rothmannia macrophylla* (Hook. f.) Bremek. 中分离得到一个环烯醚萜 macrophyllide (8), 在其结构中 C-3 与 C-6 以醚键相连, C-1 连有内酯键。Yin 等^[4]从马先蒿属植物甘肃马先蒿 *Pedicularis kansuensis* Maxim. 中分离出 kansuening B (9), 该化合物的 C-11 位被氧化成羧酸。从列当科植物草苈蓉

Boschniakia rossica (Cham. & Schltdl.) B. Fedtsch 中分离出的 (4*R*)-4-羟甲基肉苈蓉内酯 (10), 也是一个结构新颖的环烯醚萜^[5]。Kamiya 等^[6]从 *Morinda citrifolia* L. 的果实中分离出 morindacin (11), 其是首次从自然界分离得到。Kogure 等^[7]从断肠草属植物钩吻 *Gelsemium elegans* (Gardn. et Champ.) Benth. 和 *Gelsemium rankinii* Small. 中分离出 4 个环烯醚萜化合物, 分别命名为 GEIR-1 (12)、GRIR-1 (13)、GEIR-2 (14)、GEIR-3 (15)。其中 GEIR-1 结构较新颖, 因 C-3 与 C-7 以醚键相连, 形成四轮环状结构。化合物 1~15 结构见图 2。

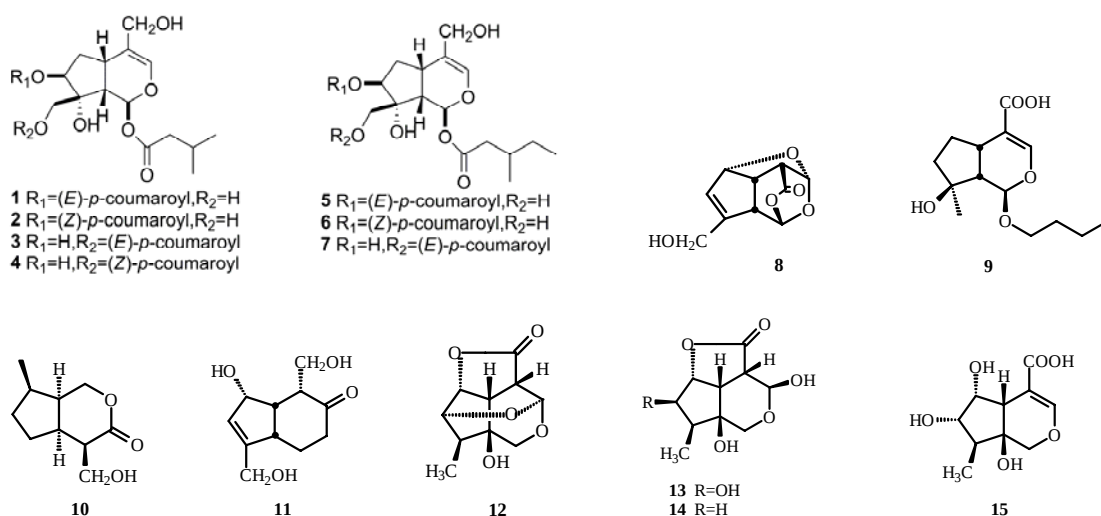


图 2 环烯醚萜类化合物结构

Fig. 2 Chemical structures of iridoids

1.2 环烯醚萜苷类

1.2.1 普通环烯醚萜苷类 Wang 等^[8]从藏药抱茎獐牙菜 *Swertia franchetiana* H. Smith 中分离得到 2 个环烯醚萜苷, 分别命名为 senburiside III (16)、senburiside IV (17), 此类物质 C-7 位所连苯甲酰基的间位羟基上连有一个间羟基苯甲酰基, 该羟基与一分子的葡萄糖成苷, 环烯醚萜母体的 C-1 位上也与一分子葡萄糖成苷, 形成特殊的双糖苷。Delazar 等^[9]从唇形科植物 *Eremostachys glabra* Boiss 中分离得到 3 个环烯醚萜苷, 分别为 6,9-*epi*-8-*O*-acetylshanziside methyl ester (18)、5,9-*epi*-penstemoside (19)、5,9-*epi*-7,8-didehydropenstemoside (20)。其中 18 是反式耦合, 5-H 为 β 构型, 9-H 为 α 构型。后两个化合物为顺式耦合, 5-H 与 9-H 均为 α 构型, 此结构在这一类型化合物中较少见。薛恒跃等^[10]从萝卜秦艽 *Phlomis medicinalis* Diels 中分离得到 1 个

新的环烯醚萜苷 8,10-dehydropulehelloside (21), 该化合物 C-8,10 位为双键。化合物 16~21 结构见图 3。

1.2.2 酰化环烯醚萜苷类 Kim 等^[11]从鸡屎藤 *Paederia scandens* (Lour.) Merr. 地上部分分离得到 2 个酰化环烯醚萜苷, 分别为 6'-*O*-*E*-阿魏酰水晶兰苷 (22) 和 10-*O*-*E*-阿魏酰水晶兰苷 (23)。Sridhar 等^[12]从牡荆属植物 *Vitex altissima* L. f. 中得到 6 个酰化环烯醚萜苷, 依次为 6'-*O*-*E*-阿魏酰基黄牡荆苷 (24)、6'-*O*-*E*-咖啡酰基黄牡荆苷 (25)、2'-*O*-*p*-羟基苯甲酰基-6'-*O*-*E*-咖啡酰基新栀子苷 (26)、2'-*O*-*p*-羟基苯甲酰基-6'-*O*-*E*-咖啡酰基-8-表番木鳖酸 (27)、2'-*O*-*p*-羟基苯甲酰基新栀子苷 (28) 和 2'-*O*-*p*-羟基苯甲酰基-8-表番木鳖酸 (29)。化合物 22~29 结构见图 4。

1.2.3 4-位无取代环烯醚萜苷 从球花属植物 *Globularia davisiana* O. Schwarz (Turgqie) 中分离出

一个 C-4 位无取代环烯醚萜苷，命名为 davisioside (30)，与常见的该类物质相比 30 结构较为特殊，C-3, C-4 位间为饱和双键^[13]。Es-Safi 等^[14]从球花属植物 *G. alypum* L. 的地上部分分离出一个氯代环烯醚萜苷 globularioside (31)，与已知的 7-氯代环烯醚萜苷上 α 构型的氯原子不同，该化合物的 7-Cl 为 β 构型。Yu 等^[15]从植物云南马蓝 *Goldfussia*

yunnanensis (Diels) H. P. Tsui. 中也得到一个这类环烯醚萜苷 6-O-E-桂皮烯醛基玄参苷 (32)。玄参 *Scrophularia ningpoensis* Hemsl. 中分离出一个双糖苷环烯醚萜类化合物，命名为 scrophuloside B4 (33)，该物质 C-7, 8 位亦形成氧环^[16]。化合物 30~33 结构见图 5。

1.2.4 3, 10-位间形成氧桥的环烯醚萜苷类 这一类型的环烯醚萜苷的结构特点是 C-3 与 C-10 位以醚键相连。从茜草科植物 *Rothmannia macrophylla* (R. Br. ex Hk. f.) Bremek. 和印度胡黄连 *Picrorhiza kurroa* Royle ex Benth 根中分别分离出一个此类型化合物，命名为 macrophyllside (34) 与 pikurosides (35)^[3,17]。Machida 等^[18]从紫葳科植物 *Catalpa ovata* G. DON. 中分离得到一个新的 3, 10-位间形成氧桥的环烯醚萜苷，并命名为 6-O-p-hydroxybenzoylglutinoside (36)，该化合物 7-位被氯原子取代，且取代的氯原子为 α 构型，这一结构在此类物质中较为少见。Kaneko 等^[19]从紫葳科植物 *Crescentia cujete* L. 中分离出一个 3, 10-位间形成氧桥的环烯醚萜苷，命名为 crescentoside C (37)。化合物 34~37 结构见图 6。

1.2.5 Valeriana 和 Plumeria 型环烯醚萜苷 除了上述几种类型的环烯醚萜类，研究人员还分离出 Valeriana 型环烯醚萜及 Plumeria 型的环烯醚萜苷。前者的结构特点是糖基与 C-11 相连，C-1 位有异戊酰基取代。Tomassini 等^[20]从茱萸属植物皱叶茱萸 *Viburnum rhytidophyllum* Hemsl. 中分离出的 3 个 Valeriana 型环烯醚萜苷类化合物，分别为 7, 10, 2'-三乙酰基败酱苷 (38)、7-p-香豆酸酰败酱苷 (39)、10-乙酰基败酱苷 (40)。Plumeria 型环烯醚萜的结构特点是 C-1 连糖基，C-8 位有五元内酯环取代。从海巴戟叶中分离出的 citrifolinoside A (41)^[21]。化合物 38~41 的结构见图 7。

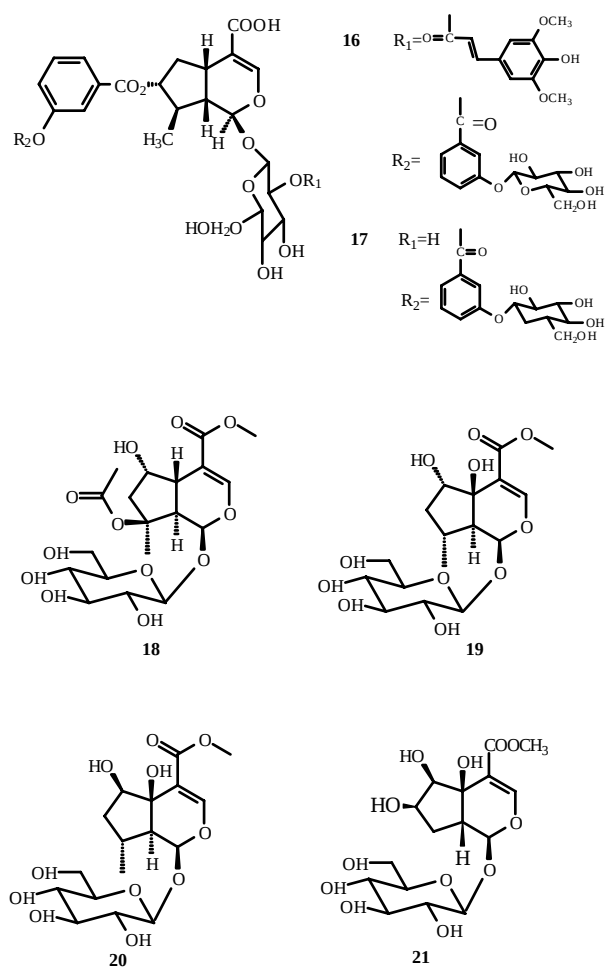


图 3 普通环烯醚萜苷类化合物结构

Fig. 3 Chemical structures of iridoid glycosides

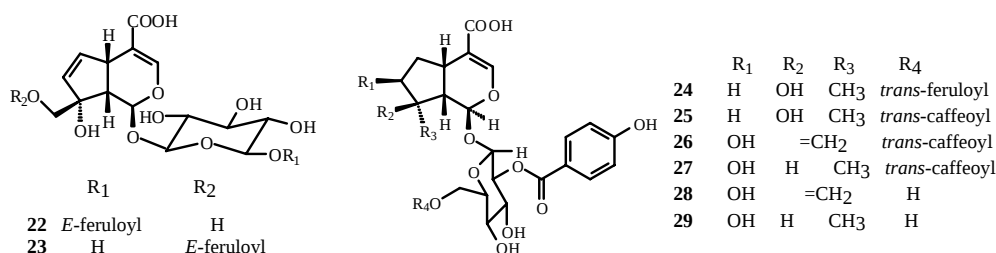


图 4 酰化环烯醚萜苷类化合物结构

Fig. 4 Chemical structures of acylated iridoid glycosides

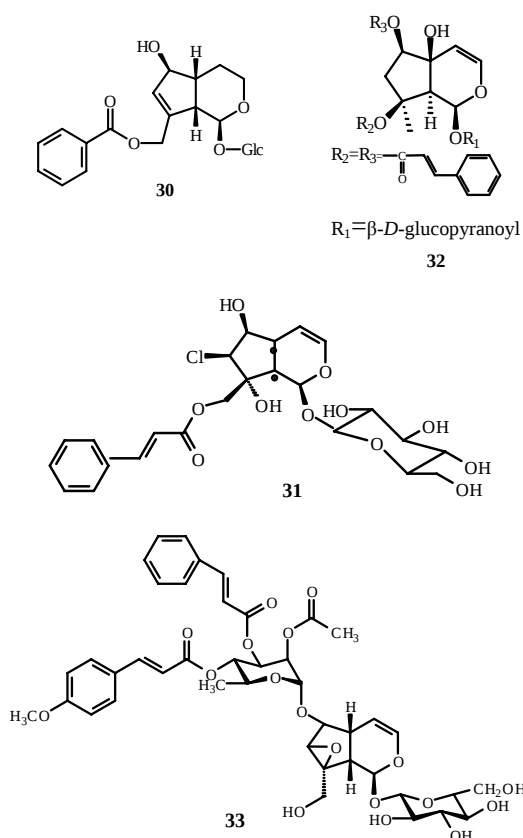


图5 4-位无取代环烯醚萜苷类化合物结构

Fig. 5 Chemical structures of 4-nonsubstitution iridoid glycosides

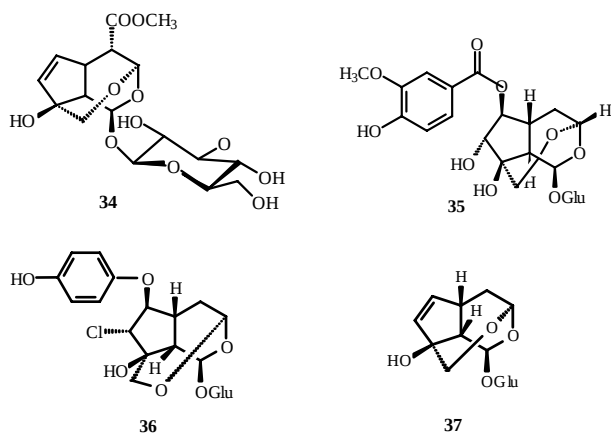


图6 3, 10-位间形成氧桥的环烯醚萜苷类化合物结构

Fig. 6 Chemical structures of iridoid glycosides with an oxo bridge between C-3 and C-10

1.3 裂环环烯醚萜类

Jonville 等^[22]从龙胆科植物 *Fagraea fragrans* Roxb. 的树皮和树叶中分离得到了一个裂环环烯醚萜苷元, 命名为 fagraldehyde (42)。此化合物具有非典型的骨架结构, C-4 位有醛基取代, C-8 位有甲

基取代, C-1 与 C-7 间以氧键合, 形成双环。这些都与通常的裂环环烯醚萜类不同。Cheng 等^[23]从马钱科植物华马钱 *Strychnos cathayensis* Merr. 中分得一个裂环环烯醚萜苷元, 命名为 secostrychnosin (43)。化合物 42、43 结构见图 8。

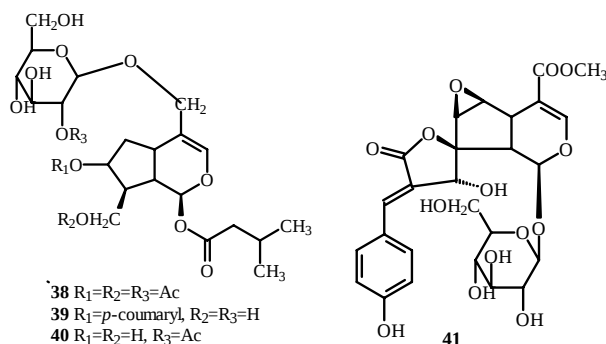


图7 Valeriana 型及 Plumeria 型环烯醚萜苷结构

Fig. 7 Chemical structures of Valeriana-type and Plumeria-type iridoid glycosides

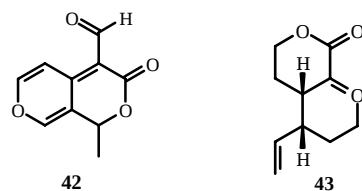


图8 裂环环烯醚萜类化合物结构

Fig. 8 Chemical structures of secoiridoids

1.4 裂环环烯醚萜苷类

Kakuda 等^[24]从忍冬 *Lonicera japonica* Thunb. 的花芽中分离出 2 个裂环环烯醚萜苷, 命名为 loniceracetalides A 和 B (44、45), 文献报道这是首次从自然界分离出连有二甲基乙烯缩醛基团的裂环环烯醚萜。Kim 等^[25]从龙胆 *Gentiana scabra* Bunge 的根茎中分离得到 2 个裂环环烯醚萜苷, 并且这 2 个化合物均为二糖苷, 分别命名为 4'''-O-β-D-glucopyranosyltrifloroside (46) 和 4'''-O-β-D-glucopyranosylscabraside (47)。从茉莉属植物川素馨 *Jasminum urophyllum* Hemsl. 的茎、叶中分离出的 jasurosides E、F (48、49) 也是典型的裂环环烯醚萜苷。化合物 44~49 的结构见图 9。

1.5 聚合环烯醚萜苷类

聚合环烯醚萜苷是一类由几个环烯醚萜苷以醚键、酯键或以糖基、萜类等连接而成的化合物。根据组成不同可分为由普通环烯醚萜苷组成, 由裂环环烯醚萜苷组成, 由普通和裂环环烯醚萜苷共同组

成, 3 种类型的聚合环烯醚萜苷。从茉莉属植物川素馨的茎、叶中分离得到一个聚合型环烯醚萜苷 jasurosides G (50), 该化合物中的两个裂环环烯醚萜由一个单环单萜相连^[26]。从金银花的水提物中分离得到 1 个聚合型裂环环烯醚萜苷 (*E*)-aldo-secologanin (51), 其为罕见的通过碳碳键相连的二聚体环烯醚萜苷^[27]。Takeda 等^[28]从粗叶木属植物

Lasianthus wallichii (Wight et Arn.) Wight 叶中分离得到一个具有双糖基的聚合环烯醚萜苷 (52)。Tian 等^[29]从川续断 *Dipsacus asperoides* C. Y. Cheng et T. M. Ai. 中分离得到 2 个聚合环烯醚萜, 分别命名为 dipsanosides A 和 B (53、54), 它们是首次报道的具有 4 个葡萄糖基的环烯醚萜四聚体。化合物 50~54 结构见图 10。

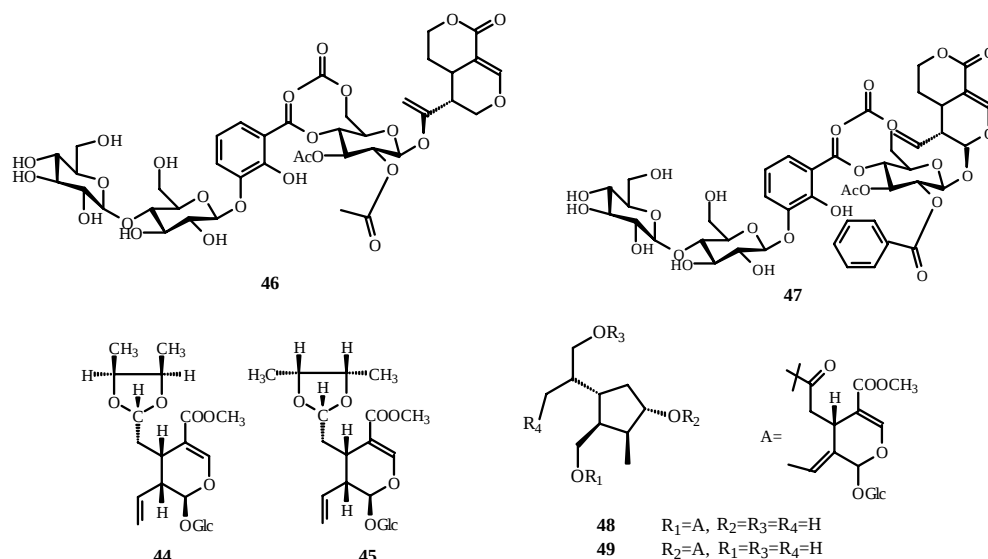


图 9 裂环环烯醚萜苷类化合物结构

Fig. 9 Chemical structure of secoiridoid glycosides

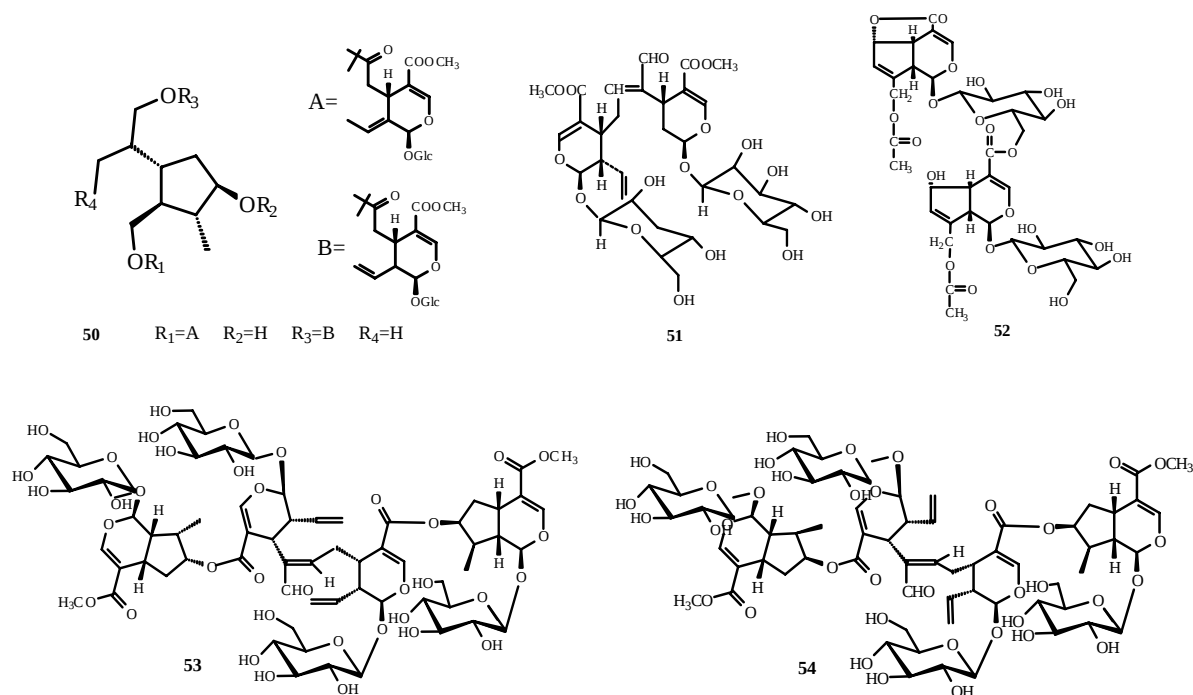


图 10 聚合环烯醚萜苷类化合物结构

Fig. 10 Chemical structures of bis-iridoid glycosides

2 生物活性

环烯醚萜类作为天然药物和传统中药的有效成分常用作镇咳药、降血压药、解热药以及皮肤病治疗用药等。近年来又发现了一些新的生物活性,如缓解糖尿病并发症、对神经系统保护作用等。对此类化合物生物活性的研究有助于用药的选择及治疗方法的改进,更为新药研发提供了理论基础。

2.1 对神经系统的保护作用

神经生长因子(NGF)与神经系统的多种功能(如生长、存活和再生)息息相关,具有从多种创伤中修复神经元的作用,但是由于其不能透过血脑屏障且易被水解酶水解,不能作为治疗药物应用。因此目前正试图找到具有类内源性神经营养因子性质的天然亲脂化合物,以达到诱导神经元分化,再生的目的。环烯醚萜类化合物就是这样一类物质。Li等^[30]在研究药用植物生物活性物质时从胡黄连 *Picrorhiza scrophulariflora* Pennell 的干燥地下茎的甲醇粗提物中分离得到多种物质,其中的两个环烯醚萜类化合物胡黄连苷(picroside) I、II能显著增强 NGF 诱导的 PC12D 细胞中轴突的生长。在无 NGF 的条件下,高浓度的胡黄连苷 I、II 没有神经营养作用,只有在 NGF 的诱导下,才有增强 PC12D 细胞中轴突生长的作用。其作用机制可能是增强了由 NGF 受体介导的细胞信号转导通路的作用。

蛋白质在内质网(ER)腔道中进行加工转运的过程中积累过多的伸展蛋白质和错误折叠蛋白质,可诱导产生内质网应激反应,进而促使细胞凋亡。这些反应与葡萄糖调节蛋白(GRP78)、CCAAT/增强因子凝集蛋白(C/EBP)同源蛋白(CHOP)等活性相关。研究发现 ER 与氧化应激及神经退行性病变(如阿尔茨海默病,帕金森病)相关。通过研究京尼平对于衣霉素(TM)(一种特异性 ER 应激诱导剂)和 A23187(钙离子载体,诱导免疫球蛋白结合蛋白/葡萄糖调节蛋白(BiP/GRP78)的表达,该蛋白是内质网应激的标示物)诱导的 Neuro2a 细胞毒性的保护作用^[31-32],发现京尼平能显著对抗 TM 及 A23187 诱导的细胞凋亡,前者的作用机制是京尼平抑制了内质网应激效应所致 GRP78 和 CHOP 的向上调节作用,后者作用机制是京尼平抑制了 A23187 诱导的 BiP/GRP78 表达及细胞凋亡蛋白酶的活性。这些研究结果表明京尼平有改善神经退行性病变的作用。还有报道证明京尼平通过 NO-cGMP-PKG 细胞信号通路诱导神经轴突的生长,其中主要信号分子

是神经元型一氧化氮合酶(nNOS)^[33]。

Kim 等^[34]从玄参科植物 *Scrophularia buergeriana* Miq. 的根中分离出 7 个具有神经保护作用的环烯醚萜苷,依次为 8-O-E-p-甲氧基桂皮烯醛基哈帕苷(55)、8-O-Z-p-甲氧基桂皮烯醛基哈帕苷(56)、6'-O-E-p-甲氧基桂皮烯醛基哈帕苷(57)、6'-O-Z-p-甲氧基桂皮烯醛基哈帕苷(58)、E-玄参苷(59)、Z-玄参苷(60)和哈帕苷(61)。这些物质有显著对抗谷氨酸盐诱导的小鼠皮质神经元神经退行性病变的活性,其有效浓度范围在 0.1~10 $\mu\text{mol/L}$ 。构效关系研究表明,53 与 54 含有 E-p-甲氧基桂皮烯醛基团,具有神经保护的活性,当 E-p-甲氧基桂皮烯醛基团酰化后,2 个化合物将失去神经保护作用,说明此基团为神经保护作用的活性基团^[35]。57 和 58 的苷元部分虽然没有 E-p-甲氧基桂皮烯醛基团,仍表现出神经保护作用。研究发现化合物 55 与 61 通过作用于抗氧化防御系统和谷氨酸能受体,以对抗谷氨酸盐诱导产生的氧化应激^[36]。化合物 55~61 结构见图 11。

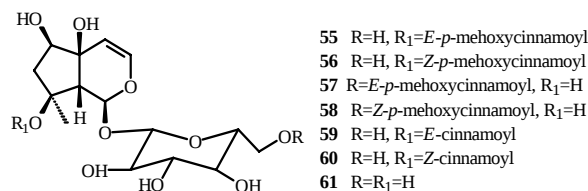


图 11 从 *S. buergeriana* 中分离出的环烯醚萜苷类化合物

Fig. 11 Iridoid glycosides from *S. buergeriana*

2.2 抗肿瘤作用

Takasaki 等^[37]发现从筋骨草属植物金疮小草中分离得到的 8-O-乙酰基哈帕苷对由十四酰佛波酯酸酯(TPA, 肿瘤细胞生长促进剂)诱导产生的 EB 病毒早期抗原(EBV-EA)有显著抑制作用,表现出潜在的抗肿瘤活性。活化剂蛋白-1(AP-1)在肿瘤诱发过程中意义重大,所以可通过抑制 AP-1 的活性来抑制细胞转化。Sang 等^[38]从茜草科植物海巴戟 *Morinda citrifolia* L. 叶子中分离出 2 个环烯醚萜 citrifolinin A 和 citrifolinoside, 能显著抑制 AP-1 活性, IC₅₀ 分别为 69.6、29.0 $\mu\text{mol/L}$ 。Akihisa 等^[39]研究发现车叶草苷酸也有对抗 TPA 诱导产生的 EBV-EA 活性的作用。

2.3 抗炎作用

Koo 等^[40]经研究发现京尼平具有显著的抗脂质过氧化作用,但其并未显示出对自由基清除作用和

黄嘌呤氧化酶的抑制作用,说明京尼平是一个特殊的羟自由基清除剂。京尼平对巴豆油所致小鼠耳水肿具有抑制作用,说明其具有局部的抗炎活性。京尼平有抗血管生成活性,并能抑制脂多糖(LPS)/干扰素 γ (IFN- γ)诱导RAW264.7巨噬细胞NO的生成及诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达;它通过抑制细胞核因子 κ B(NF- κ B)的活性阻滞LPS引起的抑制剂蛋白 β (I κ B- β)的降解。以上研究表明京尼平的抗炎作用与NF- κ B/I κ B- β 通路,抑制NO生成和抗血管生成活性相关。

Awale等^[41]从风铃木属植物*Tabebuia avellanedae* Lorentz ex Griseb.中分离出了具有能显著抑制LPS诱导类巨噬细胞(J774.1)NO生成作用的环烯醚萜类化合物(1, 10~12), IC₅₀依次为17.41、15.1、13.8、26.1 μ g/mL,与阳性对照药物左旋精氨酸(l-NMMA)(IC₅₀为27.4 μ g/mL)相比具有更强的抑制活性。提示它们可用以抗炎药物的开发。

从巴戟天根中分离得到的水晶兰苷在角叉菜胶注射1h后表现出抗炎活性,在角叉菜胶所致大鼠爪水肿3h后表现出最大抗水肿活性,水肿缓解39.6%,剂量为30 mg/kg(po),与之相比布洛芬以100 mg/kg(po)的剂量治疗,水肿缓解62%。实验结果表明,水晶兰苷有显著的抗炎镇痛活性^[42]。

Park等^[43]研究了桃叶珊瑚苷、梓醇、龙胆苦苷、獐牙菜苦素、栀子苷、京尼平苷酸、马钱子苷和京尼平的抗炎活性,以它们对环氧合酶(COX-1、COX-2)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、NO合成的IC₅₀为评价指标。研究者发现以上物质经由 β -葡萄糖苷酶水解后的苷元才具有抑制作用,而京尼平虽为苷元仍无抑制活性。基于化学结构的不同,作用效能亦不同。桃叶珊瑚苷水解产物对COX-2有显著抑制作用,IC₅₀为8.83 μ mol/L,但它对COX-1抑制作用微弱;马钱子苷和栀子苷的水解产物对于COX-1抑制作用显著,IC₅₀分别为3.55 μ mol/L、5.37 μ mol/L;桃叶珊瑚苷、梓醇、马钱子苷、栀子苷的水解产物对TNF- α 的活性有抑制作用,IC₅₀分别为11.2、33.3、58.2、154.6 μ mol/L,其他化合物均无明显活性;只有桃叶珊瑚苷水解产物对NO的合成有显著抑制作用。京尼平在以上测试中均无抑制作用,说明 β -葡萄糖苷酶的水解是这些化合物显示出生物活性的必要步骤。此研究并未说明京尼平的确切来源,京尼平可能为植物中天然存在并通过提取得到,而非以酶经生物转化得来。来源不同的苷元

形式很可能在生物活性上相去甚远,因此这一研究结果有待于进一步验证。

2.4 对糖尿病及其并发症的作用

从山茱萸中提取出的环烯醚萜总苷中主要含有莫罗忍冬苷和马钱子苷。Xu等^[44]发现此环烯醚萜总苷能调节促硬化细胞因子如转化生长因子- β 1(TGF- β 1)的表达和防止纤维连接蛋白与层黏连蛋白在肾细胞外基质的堆积。环烯醚萜总苷在氨基胍(阳性对照)的作用剂量就能显示出高级聚糖化终产物(AGE)抑制剂的作用,说明此总苷能有效预防及治疗糖尿病诱发肾病。

脑内存在一组葡萄糖兴奋型神经元,其去极化作用及代谢率能够随细胞外葡萄糖浓度的增加而增加。胰岛 β 细胞分泌胰岛素也与此作用类似,即通过ATP调节的ATP-敏感型钾离子通道(KATP)的闭合作用而使葡萄糖兴奋型神经元兴奋。研究者通过对突变型免疫球蛋白受体6.2(Kir6.2)亚基(由Kcnj11基因编码)转基因表达的葡萄糖兴奋型前阿片黑素细胞皮质激素(POMC)神经元的葡萄糖传感作用的研究发现,这一突变型能够阻止ATP介导的K_{ATP}闭合,使得高脂饮食的肥胖症小鼠全身葡萄糖负荷量增加,说明POMC神经元的葡萄糖传感样作用的缺失对2型糖尿病形成产生作用。解偶联蛋白(UCP2)对POMC神经元的葡萄糖传感作用可以产生负向调节,使得葡萄糖传感作用缺失,对2型糖尿病的发生有促进作用。京尼平作为膜渗透分子能够对UCP2介导的质子漏产生阻滞作用。当增加胰岛 β 细胞的培养时,京尼平会提高线粒体膜的潜力,从而提高ATP水平和关闭KATP通路。这些发现证明京尼平能够通过抑制UCP2,闭合由ATP诱导的K_{ATP}通路而使POMC神经元产生兴奋,以此刺激胰岛素分泌。提示京尼平具有潜在治疗糖尿病的作用^[45]。

2.5 保肝作用

研究发现京尼平可明显降低D-半乳糖胺(GalN)/LPS诱发的小鼠暴发性肝功能衰竭致死率,组织学观察表明给予京尼平治疗后肝坏死与炎症细胞浸润得到很大程度的缓解;血清天冬氨酸转氨酶(AST)与丙氨酸转氨酶(ALT)显著降低,血清和肝匀浆中TNF- α 的水平明显降低。但是空白组和治疗组白细胞介素IL-6与IL-1 β 水平无明显差异;京尼平显著抑制J774.1中的TNF- α 和NF- κ B的活性,以及TNF- α mRNA的表达。由此推测京尼平可能通

过抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 的合成缓解急性肝功能损伤^[46]。

Quan 等^[47]研究了从草苈蓉中提取出的环烯醚萜苷对 CCl_4 所致大鼠肝损伤的保护作用。研究发现预先服用环烯醚萜苷提取物后, 显著降低血清氨基转移酶类、 $\text{TNF-}\alpha$, 肝脏中 iNOS 的活性; 增强还原型谷胱甘肽 (GSH) 活性; 减弱脂质过氧化作用, 并且恢复了肝脏 CYP2E1 的功能。说明该环烯醚萜苷从减少氧化应激, 抑制炎症应答, 改善 CYP2E1 功能等方面对急性肝损伤起到了保护作用。

2.6 心血管系统作用

氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 在早期动脉粥样硬化形成过程中起重要作用, 从白花蛇舌草中分离出的环烯醚萜类梔子酸、鸡矢藤苷、去乙酰车叶草苷酸能抑制 LDL 氧化, 质量浓度为 $20 \mu\text{g/mL}$ 时抑制率依次为 63.3%、62.2%、63.8%。普罗布可 (合成抗氧化剂, 调节血脂药及抗动脉粥样硬化药) 作为阳性对照药, 相同浓度下, LDL 氧化抑制率为 78.1%。在天然产物中, 有如此高的抗 LDL 氧化作用的化合物实属罕见, 结果表明这些环烯醚萜苷在治疗冠状动脉硬化疾病方面有很高的应用价值^[48]。

2.7 其他作用

Gutierrez 等^[49]从玄参科植物 *Buddleia scordioides* Kunth 的叶子中分离得到了甲基梓醇和梓醇, 并研究了它们对氯仿与组胺刺激所致兔血管通透性增加的保护效应。当给予 30 mg/kg 甲基梓醇 2 h 后, 其抑制效能为 51.4%; 给予 50 mg/kg 甲基梓醇效能为 65.8%, 稍低于曲克芦丁 (71.3%, 阳性对照); 而梓醇在剂量为 50 mg/kg 时达最大效能 52.9%。

研究者通过研究 7 个环烯醚萜类化合物发现, 梓醇 (62)、8-O-乙酰基哈帕苷 (63) 与哈帕苷 (64) 具有抑制 taq DNA 聚合酶活性的作用, 说明它们能抑制 DNA 的合成^[50]。而其余几个化合物几乎没有抑制作用。构效关系研究表明, 前 3 个化合物都含有 2,3-二氢吡喃环, 此类杂环可作为对羟基、巯基等烯醇结构基团形成醚键的烷基化试剂, 对酶分子中的此类基团产生保护作用。65 并未检测出抑制活性, 将其结构与 62 比较, 差别只是 C-3 与 C-4 位间缺少不饱和的双键。因此, 该化合物丧失活性可能与 C-3 位失去了亲电中心, 不能与 C-4 位强的亲核中心产生相互作用有关。此文献首次报道环烯醚萜类具有 DNA 合成酶抑制剂的作用, 相关活性有待于进一步研究。化合物 62~65 结构见图 12。

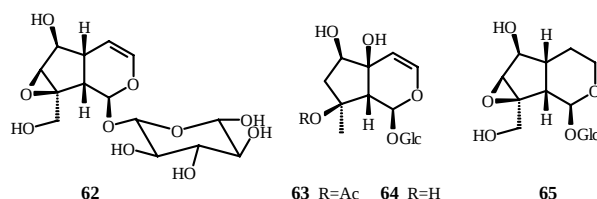


图 12 具有 DNA 聚合酶抑制剂作用的环烯醚萜类化合物
Fig. 12 Iridoids with inhibitory activity against DNA polymerase

3 结语

环烯醚萜类化合物是一类在自然界分布广泛, 具有多种生物活性的天然产物, 具有很高的药用价值。近年来经现代药理学研究发现, 此类化合物具有诱导轴突生长、对抗神经细胞凋亡等神经系统保护作用, 可将其开发成抗退行性病变类疾病的药物; 还具有显著的抗炎作用, 对炎症所致水肿有很好的缓解作用, 可用于抗炎药物的开发。目前环烯醚萜类化合物的化学防癌和对糖尿病的治疗作用得到广泛关注, 有望将其开发成抗癌、抗糖尿病新药。由于环烯醚萜类还具有保肝作用, 设想可通过合并或配伍用药, 减轻治疗顽固、慢性疾病时对肝组织的不良反应。最新发现环烯醚萜类具有 DNA 合成酶抑制剂的作用, 提示其可开发成抑制 DNA 合成的抗肿瘤新药。许多研究发现此类化合物的苷元部分药理活性显著, 提示可把其糖苷看作前药或先导化合物, 通过化学修饰或有机合成的方法筛选出更多具有生物活性的新型化合物, 发掘出此类化合物巨大的药用潜能。

参考文献

- [1] 马丽娜, 田成旺, 张铁军, 等. 獐牙菜属植物中环烯醚萜类成分及其药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2008, 39(5): 790-795.
- [2] Fukuyama Y, Minoshima Y, Ishimoto Y, et al. Iridoid glucosides and *p*-coumaroyl iridoids from *Viburnum luzonicum* and their cytotoxicity [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(11): 1833-1838.
- [3] Ling S K, Tanaka T, Kouno I. Iridoids from *Rothmannia macrophylla* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(6): 796-798.
- [4] Yin J G, Yuan C S, Jia Z J. A new iridoid and other chemical constituents from *Pedicularis kansuensis* forma *albiflora* Li [J]. *Arch Pharm Res*, 2007, 30(4): 431-435.
- [5] Yim S H, Kim H J, Liu Y Z, et al. A novel iridoid from *Boschniakia rossica* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2004, 52(2): 289-290.

- [6] Kamiya K, Tanaka Y, Endang H, *et al.* New anthraquinone and iridoid from the fruits of *Morinda citrifolia* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2005, 53(12): 1597-1599.
- [7] Kogure N, Ishii N, Kobayashi H, *et al.* New iridoids from *Gelsemium* species [J]. *Chem Pharm Bull*, 2008, 56(6): 870-872.
- [8] Wang S S, Zhao W J, Han X W, *et al.* Two new iridoid glycosides from the Tibetan folk medicine *Swertia franchetiana* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2005, 53(6): 674-676.
- [9] Delazar A, Byres M, Gibbons S, *et al.* Iridoid glycosides from *Eremostachys glabra* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(9): 1584-1587.
- [10] 薛恒跃, 于黎明, 王钢力, 等. 萝卜秦艽中的一个新环烯醚萜苷 [J]. 中草药, 2009, 40(1): 8-11.
- [11] Kim Y L, Chin Y W, Kim J, *et al.* Two new acylated iridoid glucosides from the aerial parts of *Paederia scandens* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2004, 52(11): 1356-1357.
- [12] Sridhar C, Subbaraju G V, Venkateswarlu Y, *et al.* New acylated iridoid glucosides from *Vitex altissima* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(12): 2012-2016.
- [13] Calis I, Kirmizibekmez H, Tasdemir D, *et al.* Iridoid glycosides from *Globularia davisiana* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2002, 50(5): 678-680.
- [14] Es-Safi N E, Khelifi S, Kollmann A, *et al.* Iridoid glucosides from the aerial parts of *Globularia alypum* L. (Globulariaceae) [J]. *Chem Pharm Bull*, 2006, 54(1): 85-88.
- [15] Yu H W, Li B G, Li G Y, *et al.* Abietane lactones and iridoids from *Goldfussia yunnanensis* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2007, 55(12): 1744-1747.
- [16] Nguyen A T, Fontaine J, Malonne H, *et al.* A sugar ester and an iridoid glycoside from *Scrophularia ningpoensis* [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(10): 1186-1191.
- [17] Jia Q, Hong M F, Minter D. Pikuroside: A novel iridoid from *Picrorhiza kurroa* [J]. *J Nat Prod*, 1999, 62(6): 901-903.
- [18] Machida K, Ogawa M, Kikuchi M. Studies on the constituents of *Catalpa* species. II. Iridoids from *Catalpa fructus* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1998, 46(6): 1056-1057.
- [19] Kaneko T, Ohtani K, Kasai R, *et al.* Iridoids and iridoid glucosides from fruits of *Crescentia cujete* [J]. *Phytochemistry*, 1997, 46(5): 907-910.
- [20] Tomassini L, Brkic D, Foddai S, *et al.* Iridoid glucosides from *Viburnum rhytidophyllum* [J]. *Phytochemistry*, 1997, 44(4): 751-753.
- [21] Sang S, Cheng X, Zhu N, *et al.* Iridoid glycosides from the leaves of *Morinda citrifolia* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(6): 799-800.
- [22] Jonville M C, Capel M, Frederich M, *et al.* Fagraldehyde, a secoiridoid isolated from *Fagraea fragrans* [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(12): 2038-2040.
- [23] Cheng M J, Tsai I L, Chen I S. Chemical constituents from *Strychnos cathayensis* [J]. *J Chin Chem Soc*, 2001, 48(2): 235-239.
- [24] Kakuda R, Imai M, Yaoita Y, *et al.* Secoiridoid glycosides from the flower buds of *Lonicera japonica* [J]. *Phytochemistry*, 2000, 55(8): 879-881.
- [25] Kim J A, Son N S, Son J K, *et al.* Two new secoiridoid glycosides from the rhizomes of *Gentiana scabra* Bunge [J]. *Archiv Pharmacol Res*, 2009, 32(6): 863-867.
- [26] Shen Y C, Hsien P W. Secoiridoid glucosides from *Jasminum urophyllum* [J]. *Phytochemistry*, 1997, 46(7): 1197-1201.
- [27] 毕跃峰, 田野, 裴珊珊, 等. 金银花中裂环环烯醚萜苷类化学成分研究 [J]. 中草药, 2008, 39(1): 18-21.
- [28] Takeda Y, Shimidzu H, Mizuno K, *et al.* An iridoid glucoside dimer and a non-glycosidic iridoid from the leaves of *Lasianthus wallichii* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2002, 50(10): 1395-1397.
- [29] Tian X Y, Wang Y H, Yu S S, *et al.* Two novel tetrairidoid glucosides from *Dipsacus asper* [J]. *Org Lett*, 2006, 8(10): 2179-2182.
- [30] Li P, Matsunaga K, Ohizumi Y. Nerve growth factor-potentiating compounds from *Picrorhizae Rhizoma* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2000, 23(7): 890-892.
- [31] Tanaka M, Yamazaki M, Chiba K. Neuroprotective action of genipin on tunicamycin-induced cytotoxicity in neuro2a cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(7): 1220-1223.
- [32] Yamazaki M, Chiba K, Yoshikawa C. Genipin suppresses A23187-induced cytotoxicity in neuro2a cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(6): 1043-1046.
- [33] Yamazaki M, Chiba K. Genipin exhibits neurotrophic effects through a common signaling pathway in nitric oxide synthase-expressing cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 581(3): 255-261.
- [34] Kim S R, Lee K Y, Koo K A, *et al.* Four new neuroprotective iridoid glycosides from *Scrophularia buergeriana* roots [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(11): 1696-1699.
- [35] Kim Y, Park E J, Kim J, *et al.* Neuroprotective constituents from *Hedyotis diffusa* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(1): 75-78.
- [36] Kim S R, Koo K A, Sung S H, *et al.* Iridoids from *Scrophularia buergeriana* attenuate glutamate-induced

- neurotoxicity in rat cortical cultures [J]. *J Neurosci Res*, 2003, 74(6): 948-955.
- [37] Takasaki M, Yamauchi I I, Haruna M, *et al.* New glycosides from *Ajuga decumbens* [J]. *J Nat Prod*, 1998, 61(9): 1105-1109.
- [38] Sang S M, Liu G M, He K, *et al.* New unusual iridoids from the leaves of noni (*Morinda citrifolia* L.) show inhibitory effect on ultraviolet B-induced transcriptional activator protein-1(AP-1) activity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2003, 11(12): 2499-2502.
- [39] Akihisa T, Matsumoto K, Tokuda H, *et al.* Anti-inflammatory and potential cancer chemopreventive constituents of the fruits of *Morinda citrifolia* (Noni) [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(5): 754-757.
- [40] Koo H J, Song Y S, Kim H G, *et al.* Anti-inflammatory effects of genipin, an active principle of gardenia [J]. *Europ J Pharmacol*, 2004, 495: 201-208.
- [41] Awale S, Kawakami T, Tezuka Y, *et al.* Nitric oxide(NO) production Inhibitory constituents of *Tabebuia avellanedae* from Brazil [J]. *Chem Pharm Bull*, 2005, 53(6): 710-713.
- [42] Choi J, Lee K T, Choi M Y, *et al.* Antinociceptive anti-inflammatory effect of monotropein isolated from the root of *Morinda officinalis* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(10): 1915-1918.
- [43] Park K S, Kim B H, Chang I M. Inhibitory potencies of several iridoids on cyclooxygenase-1, cyclooxygenase-2 enzymes activities, tumor necrosis factor- α and nitric oxide production *in vitro* [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2010, 7(1):41-45.
- [44] Xu H Q, Hao H P. Effects of iridoid total glycoside from *Cornus officinalis* on prevention of glomerular over-expression of transforming growth factor beta 1 and matrixes in an experimental diabetes [J]. *Biol Pharm Bull*, 2004, 27(7): 1014-1018.
- [45] Parton L E, Ye C P, Coppari R, *et al.* Glucose sensing by POMC neurons regulates glucose homeostasis and is impaired in obesity [J]. *Nature*, 2007, 449: 228-233.
- [46] Takeuchi S, Goto T, Mikami K, *et al.* Genipin prevents fulminant hepatic failure resulting in reduction of lethality through the suppression of TNF- α production [J]. *Hepatol Res*, 2005, 33: 298-305.
- [47] Quan J, Piao L, Xu H, *et al.* Protective effect of iridoid glucosides from *Boschniakia rossica* on acute liver injury induced by carbon tetrachloride in rats [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2009, 73(4): 849-854.
- [48] Kim D H, Lee H J, Oh Y J, *et al.* Iridoid glycosides isolated from *Oldenlandia diffusa* inhibit LDL-oxidation [J]. *Arch Pharm Res*, 2005, 28(10): 1156-1160.
- [49] Gutierrez R M, Solis R V, Baez E G, *et al.* Effect on capillary permeability in rabbits of iridoids from *Buddleia scordioides* [J]. *Phytother Res*, 2006, 20(7): 542-545.
- [50] Pungitore C R, Ayub M J, Garcia M, *et al.* Iridoids as allelochemicals and DNA polymerase inhibitors [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(3): 357-361.