

萝藦科植物的 C₂₁ 甾体苷类成分研究进展

孙得峰, 孙敬勇, 范惠霞, 姚庆强*

山东省医学科学院药物研究所, 济南大学 山东省医学科学院医学与生命科学学院 山东省罕见病重点实验室, 山东济南 250062

摘要: C₂₁ 甾体苷类由于其具有抗肿瘤和免疫抑制等生物活性, 近年来备受关注。该类化合物在萝藦科植物(Asclepiadaceae)中分布最为广泛。综述近年来萝藦科植物 C₂₁ 甾体苷类的植物来源, C₂₁ 甾体苷的骨架结构、波谱特征以及生物活性研究进展, 为 C₂₁ 甾体苷类的进一步开发研究提供方向。

关键词: 萝藦科; 甾体; C₂₁ 甾体苷类; 波谱特征; 抗肿瘤; 免疫抑制

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)10-1491-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.10.026

Advances in studies on C₂₁ steroidal glycosides of plants in Asclepiadaceae

SUN De-feng, SUN Jing-yong, FAN Hui-xia, YAO Qing-qiang

Institute of Materia Medica, Shandong Academy of Medical Sciences, University of Jinan, Key Laboratory of Rare and Uncommon Diseases of Shandong Province, School of Medicine and Life Sciences, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China

Key words: Asclepiadaceae; steroid; C₂₁ steroidal glycosides; spectral characteristics; antitumor; immunosuppression

萝藦科(Asclepiadaceae)是双子叶植物纲、龙胆目的一个科,其模式属为马利筋属 *Asclepias* L., 约有 250 属, 2 000 多种, 主要分布于热带和亚热带地区。在中国, 萝藦科有 44 属, 243 种。自有本草记载以来, 萝藦科植物就具有重要的药用价值, 如治疗跌打损伤、风湿关节炎、毒虫咬伤、肿瘤以及强心等。该科可以药用的属有马利筋属、牛角瓜属 *Calotropis* R. Br.、鹅绒藤属 *Cynanchum* L.、牛皮消属 *Cynanchum* L.、牛奶菜属 *Marsdenia* R. Br.、黑鳗藤属 *Stephanotis* Thou.、杠柳属 *Periloca* L. 等, 其中药用成分主要涉及生物碱类和苷类^[1]。在萝藦科植物中广泛存在的一类 C₂₁ 甾体苷类成分被证实具有抗肿瘤、免疫调节等方面有显著的药理活性。本文着重从萝藦科植物 C₂₁ 甾体苷类的植物来源、骨架类型、波谱特征及生物活性进行综述。

1 萝藦科植物的 C₂₁ 甾体苷类的植物资源

近年来萝藦科中 C₂₁ 甾体苷类成分主要是从马利筋属、鹅绒藤属、杠柳属、牛奶菜属、牛皮消属、黑鳗藤属植物中分离得到, 具体来源和分布见表 1。

2 萝藦科植物 C₂₁ 甾体苷类化合物的分类及结构

近 5 年来国内外对萝藦科植物近 10 个种进行了研究, 发现了 40 个 C₂₁ 甾体苷类化合物。C₂₁ 甾体苷类苷元为孕甾烷衍生物, 与 2-去氧糖等形成苷, 糖链最多的含有 6 个糖。苷元的 C-5、6 位之间有无双键, C-8、11、12、17 位有无羟基, C-17、20 位的不同构型等特点是区分该科 C₂₁ 甾体苷类的依据。其苷元结构见图 1, 分得的 C₂₁ 甾体苷类化合物见表 2。

3 波谱特征

3.1 苷元结构特点

一般通过 Libermann-Burchard 反应确定化合物是甾体, Molish 反应确定化合物具有糖的性质, 即为苷类。总结这些化合物的 ¹³C-NMR 谱可判断其苷元类型。C-20 位羟基氧化成羰基后化学位移向低场移至 δ 200 以上, 且 C-17, 21 位相应地向低场位移 δ 6~10 和 6~8, 因此苷元骨架中 C-20 位的 ¹³C-NMR 谱可作区分苷元 C-20 位结构的依据, 推断 C₂₁ 甾体苷的骨架类型; C-5, 6 位为双键时, ¹³C-NMR 数据分别为 δ 139~142 和 117~124; 而 C-5、6 位无双键时, C-

收稿日期: 2013-11-04

作者简介: 孙得峰 (1987—), 男, 硕士研究生, 研究方向为天然药物化学。Tel: 15863163083 E-mail: sdf8852@163.com

*通信作者 姚庆强 Tel: (0531)82919960 E-mail: yao_imm@163.com

Fig. 1 Backbones of C₂₁ steroidal glycosides

表2 萝藦科植物中分离的C₂₁甾体苷类

Table 2 C₂₁ steroidal glycosides from plants of Asclepiadaceae

序号	化合物名称	苷元类型	植物来源	文献
1	glaucogenin-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -cymaropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -digitoxopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -canaropyranoside	I	A	2-4
2	stauntoside L [glaucogenin-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -cymaropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -digitoxopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -thevetopyranoside]	I	A	3
3	stauntoside M [glaucogenin-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -cymaropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -cymaropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -digitoxopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -thevetopyranoside]	I	A	3
4	stauntoside N (deoxyamplexigenin-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -thevetopyranoside)	II	A	3
5	glaucogenin C (mono- <i>D</i> -thevetoside)	III	A	4
6	curassavoside A (12- <i>O</i> -benzoyldeacetylmetaplexigenin)	IV	B	5
7	curassavoside B (12- <i>O</i> -benzoylsarcostin)	V	B	5
8	curassavoside C [12- <i>O</i> -benzoyldeacetylmetaplexigenin-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -oleandropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -digitoxopyranoside]	IV	B	5
9	curassavoside D [12- <i>O</i> -benzoylsarcostin-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -oleandropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -digitoxopyranoside]	V	B	5
10	curassavoside E [sarcostin-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -oleandropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -canaropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -oleandropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -digitoxopyranoside]	VI	B	5
11	curassavoside F [sarcostin-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -oleandropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -canaropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -canaropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -digitoxopyranoside]	VI	B	5
12	rostramine-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -oleandropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -cymaropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -cymaropyranoside	VII	D	6
13	qinyangshengenin-3- β - <i>D</i> -cymaropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -digitoxopyranoside	VIII	D	6
14	qinyangshengenin-3- β - <i>D</i> -oleandropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -cymaropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -digitoxopyranoside	VIII	D	6
15	caudatin-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -cymaropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -digitoxopyranoside	IX	D	7
16	caudatin-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -oleandropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -cymaropyranoside	IX	D	7
17	cynajapogenin-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -cymaropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- α - <i>L</i> -cymaropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -cymaropyranoside	X	E	8
18	glaucogenin-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -cymaropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- α - <i>L</i> -cymaropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -cymaropyranoside	I	E	8
19	periseoside A [(3 β , 17 α , 20 <i>S</i>)-pregn-5-ene-3, 17, 20-triol-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -digitalopyranoside]	XVII	F	9
20	periseoside B [(3 β , 17 α , 20 <i>S</i>)-pregn-5-ene-3, 17, 20-triol-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)- β - <i>D</i> -glucopyranoside]	XVII	F	9
21	periseoside C [3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranosyl-(3 β , 20 <i>S</i>)-pregn-5-ene-3, 20-diol 20- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside]	XVII	F	9
22	periseoside D [3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -digitalopyranosyl-(3 β , 20 <i>S</i>)-pregn-5-ene-3, 20-diol-20- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)- β - <i>D</i> -glucopyranoside]	XVII	F	9
23	periseoside E [3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranosyl-(3 β , 16 α , 20 <i>S</i>)-pregn-5-ene-3, 16, 20-triol-20- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside]	XVII	F	9
24	glycoside I [(3 β , 5 α , 12 β , 14 β , 17 α)-3- β -thevetopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β -oleandropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β -cymaropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β -digitoxopyranosyl-8, 14, 17, 20-tetrahydroxypregnan-20-yl cinnamate]	XV	G	10
25	glycoside II [(3 β , 5 α , 12 β , 14 β , 17 α)-3- β -thevetopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β -oleandropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β -digitoxopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β -digitoxopyranosyl-8, 14, 17, 20-tetrahydroxypregnan-12-yl benzoate]	V	G	10
26	glycoside III [(3 β , 5 α , 12 β , 14 β , 17 α)-3- β -thevetopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β -oleandropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β -cymaropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β -digitoxopyranosyl-8, 14, 17, 20-tetrahydroxypregnan-12-yl benzoate]	V	G	10
27	glycoside IV [(3 β , 5 α , 12 β , 14 β , 17 α)-3- β -thevetopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β -oleandropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β -cymaropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β -digitoxopyranosyl-8, 14, 17, 20-tetrahydroxypregnan-12-yl cinnamate]	XIV	G	10
28	glycosides V [(3 β , 5 α , 12 β , 14 β , 17 α)-3- β -thevetopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β -oleandropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β -cymaropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β -digitoxopyranosyl-8, 14, 17, 20-tetrahydroxypregnan-20-one]	XVI	G	10
29	11 α - <i>O</i> -tigloyl-17 β -tenacigenin B	XI	G	11
30	17 β -tenacigenin B	XI	G	11
31	tenacigenoside A	XI	G	11
32	11 α - <i>O</i> -2-methylbutyryl-12 β - <i>O</i> -acetyl tenacigenin B	XI	G	11
33	tenacissoside H	XI	G	11
34	marsdenoside A	XI	G	11
35	tenacissoside G	XI	G	11
36	tenacissoside I	XI	G	11
37	auriculoside A	IX	H	12-13
38	stemucronatoside H [mucronatin-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-6-deoxy-3- <i>O</i> -methyl- β - <i>D</i> -allopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -cymaropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -cymaropyranoside]	XII	I	14
39	stemucronatoside I [20- <i>O</i> -tigloyl-5, 6-dihydrosarcostin-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-6-deoxy-3- <i>O</i> -methyl- β - <i>D</i> -allopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -cymaropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -cymaropyranoside]	XII	I	14
40	stemucronatoside J [12- <i>O</i> -(<i>N</i> -methylantraniloyl)sarcostin-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -thevetopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -cymaropyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- β - <i>D</i> -cymaropyranoside]	XIII	I	14
41	cynanotoside A	VII	J	15

续表 1

序号	化合物名称	苷元类型	植物来源	文献
42	cynanotoside B	XVI	J	15
43	cynanotoside C	XIII	J	15
44	cynanotoside D	XIII	J	15
45	cynanotoside E	XVI	J	15

A-*A. stauntonii* B-*A. curassavica* C-*C. bungei* D-*C. wallichii* E-*C. chekiangense* F-*P. sepium* G-*M. tenacissima* H-*C. caudatum* I-*S. mucronata*
J-*C. otophyllum*

构, 分数阶傅里叶变换 (PRFT) 技术得到普及。在苷分子结构中, 由于相对于苷元远近不同, 构成糖的反转自由度不一样, 从而导致弛豫时间 (T_1) 值不一致, 各个糖的平均 T_1 值将有明显的差别, 末端葡萄糖 > 中间葡萄糖 > 内部磁麻糖, 据此即可推测糖的连接顺序^[16]。

4 生物活性

4.1 抗肿瘤

陈书红等^[17]研究表明杠柳苷元对 MCF-7 肿瘤细胞的增殖有非常强的抑制作用, 其 IC_{50} 为 (1.006 ± 0.013) $\mu\text{g/mL}$ (远小于顺铂相应的 IC_{50} 值)。

赵连梅等^[18]应用 MTT 法检测香加皮醇提取物杠柳苷对食管癌细胞 TE-13、Eca-109、TE-1 和 TE-10 增殖的影响, 结果表明杠柳苷可明显抑制食管癌细胞的增殖, 其作用机制可能是通过下调凋亡抑制基因的表达而诱导细胞凋亡。

王冬艳等^[19]建立肝癌实体型 (Heps) 小鼠移植性肿瘤模型, 并采用免疫荧光 (AO/EB) 测定肿瘤细胞凋亡情况, 免疫组化染色检测 bcl-2 基因的表达。测得自白首乌中提取得到的 C_{21} 甾体总苷 (包括白首乌苷 A、B、C, 隔山消苷 C3N、C2N、C1G、KN 和白首乌新苷 A, 10、20、40 mg/kg) 可促进肿瘤细胞的凋亡, 电镜下可见凋亡的形态学改变, 并出现凋亡小体; 免疫组化结果显示, bcl-2 基因的表达与模型组比较明显降低 ($P < 0.01$), 但不同于凋亡结果的是高剂量组的阳性面积表达比中剂量略高。降低 bcl-2 基因表达从而促进肝癌细胞的凋亡, 可能是 C_{21} 甾体苷抗肝癌的机制之一。Wang 等^[20]和张如松等^[21]也都证实从白首乌中分离得到的 C_{21} 甾体苷有抑制肿瘤细胞的作用, 同时不同的 C_{21} 甾体苷对不同肿瘤细胞的抑制作用具有选择性。

4.2 免疫调节

Li 等^[14]和 Ye 等^[22]对黑鳗藤中分离得到的 C_{21} 甾体苷的生物活性进行了研究, 发现多具有免疫调节或免疫抑制作用, 其中 C_{21} 甾体苷的 C-20 位上的取代基对其免疫活性具有重要影响。Li 等^[8]用小鼠离

体的脾细胞, 证实从蔓剪草中分离得到的 4 种 C_{21} 甾体化合物 (其中 2 种为化合物 17、18) 对刀豆素 A 和脂多糖 (LPS) 具有抑制作用, 从而说明 4 种化合物具有免疫抑制作用。

4.3 抗癫痫

青阳参 *Cynanchum otophyllum* Schneid. 很早就被用于治疗癫痫, 青阳参苷更是被开发为临床治疗癫痫病的新药。Zhao 等^[15]从青阳参中分离得到 5 个新化合物 cynanotoside A~E (41~45), 以及 2 个已知化合物 deacetylmetaplexigenin 和 cynotophylloside H, 其中化合物 cynanotoside A、B 和 cynotophylloside H 在羟基柠檬酸 (HCA) 诱导细胞死亡实验中表现出剂量依赖性, 这可能是青阳参治疗癫痫的机制之一。

5 结语

从 20 世纪 70 年代开始, 萝藦科植物逐渐引起了国内外学者的普遍关注, 对其成分及药理作用的研究结果表明, 该科植物具有广泛的药理作用, 特别是其主要成分 C_{21} 甾体苷类的研究更受到重视。近几年从该科植物共分离得 40 个新的 C_{21} 甾体苷类, 随着新的分离、检测技术, 以及细胞生物学、分子生物学等学科的飞速发展, 人们对 C_{21} 甾体苷类化合物的认识必将会更加全面深入。期待对萝藦科植物的进一步研究, 以便使该科植物得到更好的开发与利用。

参考文献

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 (第 63 卷) [M]. 北京: 科学出版社, 1977.
- [2] Liu Y, Hu Y C, Yu S S, et al. Steroidal glycosides from *Cynanchum forrestii* Schlechter [J]. *Steroids*, 2006, 71(1): 67-76.
- [3] Yu J Q, Zhang Z H, Deng A J, et al. Three new steroidal glycosides from the roots of *Cynanchum stauntonii* [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 816145.
- [4] Fu M H, Wang Z J, Yang H J, et al. A new C_{21} steroidal glycoside from *Cynanchum stauntonii* [J]. *Chin Chem*

- Lett*, 2007, 18(4): 415-417.
- [5] Li J Z, Liu H Y, Lin Y J, *et al.* Six new C₂₁ steroidal glycosides from *Asclepias curassavica* L. [J]. *Steroids*, 2008, 73(6): 594-600.
 - [6] Chen G, Xu N, Pei Y H. C₂₁ steroidal glycosides from *Cynanchum wallichii* Wight [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2009, 11(2): 177-182.
 - [7] Chen G, Wang D, Pei Y H. Two new C₂₁ steroidal glycosides from *Cynanchum wallichii* Wight [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2008, 10(7): 671-676.
 - [8] Li X Y, Sun H X, Ye Y P, *et al.* C₂₁ steroidal glycosides from the roots of *Cynanchum chekiangense* and their immunosuppressive activities [J]. *Steroids*, 2006, 71(1): 61-66.
 - [9] Wang L, Yin Z Q, Zhang Q W, *et al.* Five new C₂₁ steroidal glycosides from *Periploca sepium* [J]. *Steroids*, 2011, 76(3): 238-243.
 - [10] Zhang H, Tan A M, Zhang A Y, *et al.* Five new C₂₁ steroidal glycosides from the stems of *Marsdenia tenacissima* [J]. *Steroids*, 2010, 75(2): 176-183.
 - [11] 雷勇胜, 李占林, 杨琰琰, 等. 通光散藤茎的 C₂₁ 甾体成分 [J]. *药学学报*, 2008, 43(5): 509-512.
 - [12] Ye L F, Wang Y Q, Yang B, *et al.* Cytotoxic and apoptosis inducing properties of a C₂₁ steroidal glycoside isolated from the roots of *Cynanchum auriculatum* [J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(4): 1407-1411.
 - [13] Zhang R S, Liu Y L, Wang Y Q, *et al.* Cytotoxic and apoptosis-inducing properties of auriculoside A in tumor cells [J]. *Chem Biodiv*, 2007, 4(5): 887-892.
 - [14] Li X Y, Sun H X, Ye Y P, *et al.* Three new immunomodulating C₂₁ steroidal glycosides from the stems of *Stephanotis mucronata* [J]. *Chem Biodiv*, 2005, 2(12): 1701-1711.
 - [15] Zhao Z M, Sun Z H, Chen M H, *et al.* Neuroprotective polyhydroxypregnane glycosides from *Cynanchum otophyllum* [J]. *Steroids*, 2013, 78(10): 1015-1020.
 - [16] 张玉娥, 阮金兰, 丁惟培. ¹³C NMR 在 C₂₁ 甾体甙结构研究中的应用 [J]. *国外医药: 植物药分册*, 1992, 7(2): 51-56.
 - [17] 陈书红, 杨峻山, 任风芝, 等. 香加皮的抗肿瘤活性成分研究 (I) [J]. *中草药*, 2006, 37(4): 519-520.
 - [18] 赵连梅, 艾 军, 张 倩, 等. 香加皮杠柳苷诱导人食管癌细胞凋亡及其作用机制的研究 [J]. *肿瘤*, 2009, 29(11): 1025 -1030.
 - [19] 王冬艳, 张洪泉, 李 心. 白首乌 C₂₁ 甾体苷诱导肝癌细胞凋亡的作用及其机制 [J]. *药科学报*, 2007, 42(4): 366-370.
 - [20] Wang H, Wang Q, Srivastava R K, *et al.* Effects of total glycosides from *Baishouwu* on human breast and prostate cancer cell proliferation [J]. *Altern Ther Health Med*, 2003, 9(5): 62-66.
 - [21] 张如松, 叶益萍, 沈月毛, 等. 白首乌体外抑制肿瘤细胞的成分研究 [J]. *药科学报*, 2000, 35(6): 431-437.
 - [22] Ye Y P, Sun H X, Li X Y, *et al.* Four new C₂₁ steroidal glycosides from the roots of *Stephanotis mucronata* and their immunological activities [J]. *Steroids*, 2005, 70(12): 791-797.