

3,4-裂环羽扇豆烷型三萜化合物及其生物活性研究进展

肖瑾, 肖珊, 罗姣, 鲁曼霞, 卢茂芳, 刘向前*

湖南中医药大学药学院, 湖南长沙 410208

摘要: 3,4-裂环羽扇豆烷型三萜是五环三萜类化合物, 在五加属植物中含量较为丰富。药理学研究表明该类成分具有广泛的生物活性, 主要包括抗炎、抗菌、抗肿瘤等作用, 具有潜在开发应用价值。通过查阅国内外相关文献报道, 从化学结构特征、植物来源和生物活性等方面对天然来源的 3,4-裂环羽扇豆烷型三萜类化合物的研究进展进行综述, 以期为此类化合物的进一步研究及五加属植物药用资源的合理应用与开发提供参考依据。

关键词: 3,4-裂环羽扇豆烷型三萜; 生物活性; 化学成分; 药理作用; 五加属; 抗炎; 抗肿瘤

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)06-1834-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.06.033

Advance in 3,4-*seco*-lupane type triterpenoids and their bioactivity

XIAO Jin, XIAO Shan, LUO Jiao, LU Man-xia, LU Mao-fang, LIU Xiang-qian

School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: 3,4-*Seco*-lupane type triterpenoids are pentacyclic triterpenoids, which are abundant in the plants of *Acanthopanax* genus. Pharmacological studies have shown that 3,4-*seco*-lupane type triterpenoids have a wide range of biological activities, such as anti-inflammatory, antibacterial, and anti-tumor activities. 3,4-*seco*-Lupane type triterpenoids have potential development and application value. By referring to relevant domestic and foreign literature reports, the research progress of 3,4-*seco*-lupane type triterpenoids is reviewed in terms of chemical structure, plant origin and biological activities. It provides a reference for further study of 3,4-*seco*-lupane type triterpenoids and the development of medicinal resources of *Acanthopanax*.

Key words: 3,4-*seco*-lupane type triterpenoids; biological activity; chemical component; pharmacological activity; *Acanthopanax* Miq.; anti-inflammatory activity; anti-cancer

羽扇豆烷型三萜的结构类型可分为基本结构、开环、成内酯、降碳和其他类^[1]。A 环开裂的五环三萜是 A 环通过天然代谢转化或人为氧化扩环而形成的一类化合物, A 环开环一般发生在 2/3 或 3/4 位^[2]。已知的天然 3,4-裂环羽扇豆烷型三萜类化合物较少, 本文对目前为止的国内外相关文献进行检索发现共报道 39 个此类化合物, 其中从五加属植物中得到的共有 25 个。虽然目前发现的该类化合物数量较少, 但研究发现其具有较强的生理活性。

目前, 国内外对 3,4-裂环羽扇豆烷型三萜类化合物的相关报道, 大都集中于此类单体化合物的提取分离、结构鉴定或生物活性等方面的研究, 尚未见到关于此类化合物研究现状的全面综合报

道。因此, 本文从植物来源、结构特征和生物活性等方面对 3,4-裂环羽扇豆烷型三萜类化合物的研究成果进行综述, 以期为其深入研究提供相关理论依据。

1 3,4-裂环羽扇豆烷型三萜化合物

1.1 结构特征

羽扇豆烷型三萜的骨架类型可裂环化, 生成 A 环开环的羽扇豆烷型三萜, A 环开裂一般发生在 2/3 或 3/4 位, 3/4 位裂环羽扇豆烷型三萜比 2/3 位裂环羽扇豆烷型三萜类化合物更为常见^[3]。部分此类化合物在 21 位存在羟基或酮基取代, 当 11 位有氧取代存在时, A 环 3 位羧基可与 11 位形成七元环的内酯化合物; 28 位羧基常与糖结合以皂苷的形式存在, 该羧

收稿日期: 2020-06-25

基金项目: 湖南省自然科学基金项目 (2019JJ40223); 湖南中医药大学生物工程重点学科资助 (校行科学[2018]3 号)

作者简介: 肖瑾, 女, 在读硕士, 研究方向为中药及天然药物活性成分研究。Tel: 18774086049 E-mail: xiaojin9339@163.com

*通信作者: 刘向前, 男, 博士生导师, 教授。Tel: 13308439949 E-mail: lxq0001cn@163.com

基通常与 2 个葡萄糖和 1 个鼠李糖相连; A 环 3 位羧基与 11 位羟基形成七元环的母核也可以与糖结合形

成皂苷^[4]。此外, 该类型三萜皂苷 1 位与 4 位还可形成五元环的氧桥^[1]。具体结构见图 1 和表 1。

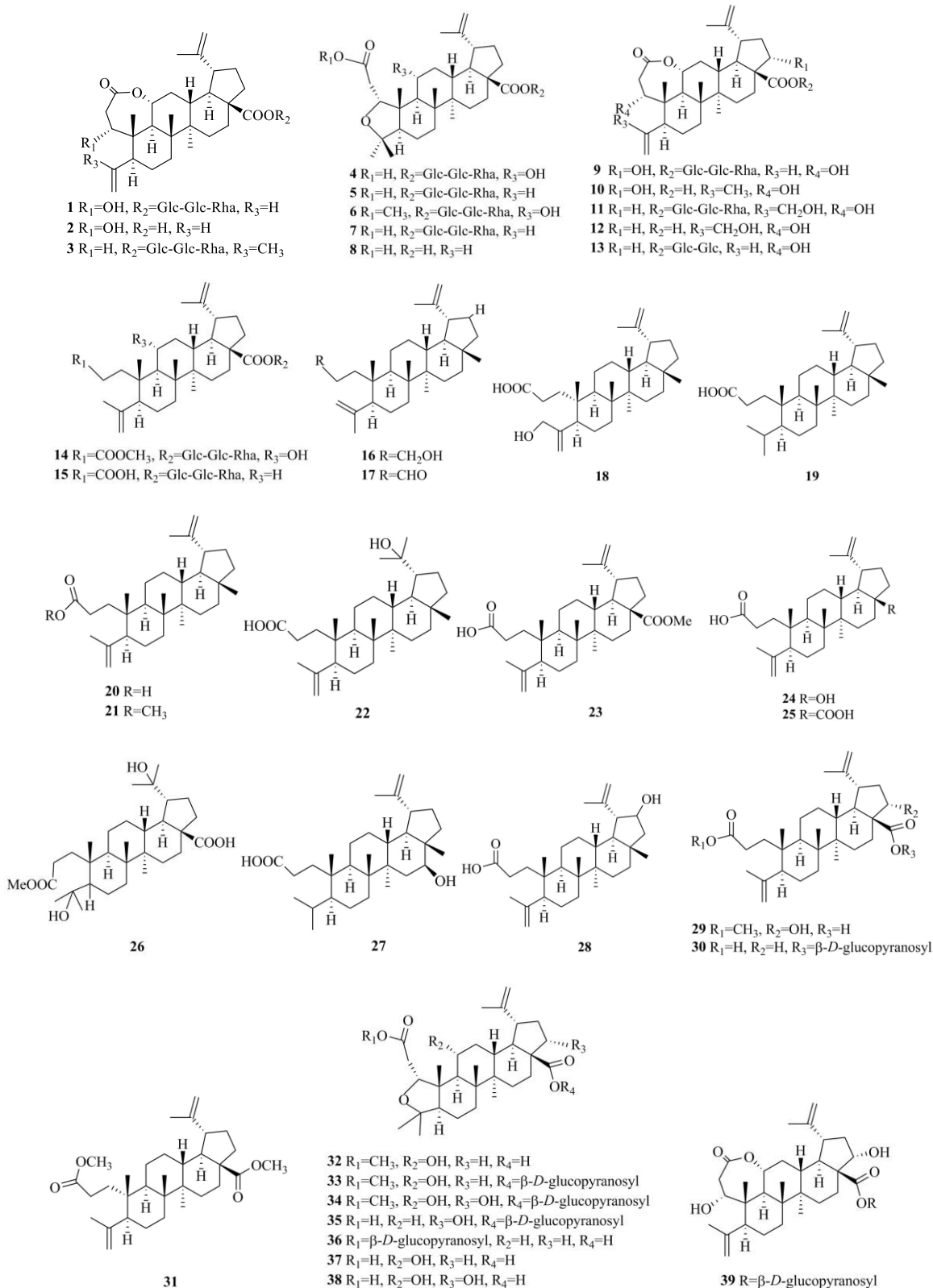


图 1 3,4-裂环羽扇豆烷型三萜类化合物结构

Fig. 1 Structures of 3,4-seco-lupane type triterpenoids

表 1 3,4-裂环羽扇豆烷型三萜类化合物
Table 1 3,4-seco-Lupane type triterpenoids

化合物	植物来源	来源部位	文献
chiisanoside	<i>A. senticosus</i> forma <i>inermis</i>	叶	5
	刺五加	叶、根、茎、果实	6-11
	智异山五加	叶、茎、叶	12-15
	短梗五加	根、茎、叶、果实	6,16-28
	两歧五加	根、茎、叶、果实	6,29-30
	白毛五加	叶	31
	<i>A. divaricatus</i> var. <i>sachunensis</i>	叶	32
	<i>A. divaricatus</i> forma. <i>flavi-flos</i>	叶	33
chiisanogenin	刺五加	叶	8-9,11
	智异山五加	叶、茎	12-15
	<i>A. divaricatus</i> forma <i>flavi-flos</i>	叶	33
	白毛五加	叶	31,34
	短梗五加	果实、叶	16,20,24,28,35
1-dehydroxychiisanoside	<i>A. divaricatus</i> var. <i>sachunensis</i>	叶	32
isochiisanoside	<i>A. divaricatus</i> var. <i>sachunensis</i>	叶	32
	两歧五加	叶	29-30
	<i>A. divaricatus</i> forma <i>flavi-flos</i>	叶	33
	短梗五加	叶	17
	智异山五加	叶	14-15
	<i>A. senticosus</i> forma <i>inermis</i>	叶	5
	<i>A. divaricatus</i> forma <i>flavi-flos</i>	叶	33
11-deoxyisochiisanoside	短梗五加	叶	17
	<i>A. senticosus</i> forma <i>inermis</i>	叶	5
isochiisanoside methyl ester	<i>A. divaricatus</i> var. <i>sachunensis</i>	叶	32
	智异山五加	茎、叶	15
	两歧五加	叶	30
11-dehydroxysochiisanoside	<i>A. divaricatus</i> var. <i>sachunensis</i>	叶	32
3,4-seco-lupane-20(29)-ene-3,28-dioic acid	刺五加	果实	36-37
	短梗五加	果实	25
22 α -hydroxychiisanoside	短梗五加	果实、叶	16,24-28
	两歧五加	叶	29,38
	刺五加	叶	10
	<i>A. divaricatus</i> var. <i>sachunensis</i>	叶	32
	智异山五加	叶	14
	白毛五加	叶	31,34
22 α -hydroxychiisanogenin	短梗五加	果实	16,25,28,35
	<i>A. senticosus</i> forma <i>inermis</i>	叶	5
24-hydroxychiisanoside	白毛五加	叶	31,34
24-hydroxychiisanogenin	智异山五加	叶、茎	15
	短梗五加	叶、果实	20,25
divaroside	两歧五加	叶	30
	<i>A. senticosus</i> forma <i>inermis</i>	叶	5
inermoside	<i>A. divaricatus</i> var. <i>sachunensis</i>	叶	32

续表 1

化合物	植物来源	来源部位	文献
acanthosessiligenin I	短梗五加	果实	25
acanthosessilioside A	短梗五加	果实	25
acanthosessiligenin II	短梗五加	果实	25
acanthosessilioside B	短梗五加	果实	25
acanthosessilioside C	短梗五加	果实	25
acanthosessilioside D	短梗五加	果实	25
acanthosessilioside E	短梗五加	果实	25
(1R,11 α)-1,4-epoxy-11-hydroxy-3,4- <i>seco</i> -lupane-20(30)-ene-3,28-dioic acid	短梗五加	果实	39,16,28,35,40
(1R,11 α ,22 α)-1,4-epoxy-11,22-hydroxy-3,4- <i>seco</i> -lupane-20(30)-ene-3,28-dioic acid	短梗五加	果实	16,28,40
acanthosessilioside F	短梗五加	果实	25
sessilioside	短梗五加	叶	17
	刺五加	叶	7
derivative	<i>Lasianthus gardneri</i>	茎	41
3,4- <i>seco</i> -lupa-4(23),20(29)-dien-3-one	<i>L. gardneri</i>	茎	41
3,4- <i>seco</i> -lupa-4(23),20(29)-dien-24-hydroxy-3-oic acid	地锦草 <i>Euphorbia humifusa</i>	全草	42-43
dihydrocanaric acid	<i>Platypodium elegans</i>	叶	44
	<i>Decatropis bicolor</i>	地上部分	45
	寄生球兰 <i>Hoya parasitica</i>	全株	46
canaric acid	<i>Lasianthus gardneri</i>	茎	41
	<i>P. elegans</i>	叶	44
	<i>Rudgea jasminoides</i>	叶	47
canaric acid methyl ester	<i>P. elegans</i>	叶	44
dysoxyhainic acid H	海南欒木 <i>Dysoxylum hainanense</i>	枝、叶	48
3,4- <i>seco</i> -lupa-4(23):20(29)-diene-3,28-dioic acid 28-methyl ester	<i>Maytenus magellanica</i>	根皮	49
synbalanic acid	木姜叶柯 <i>Lithocarpus litseifolius</i>	枝、叶	50
3,4- <i>seco</i> -4(23),20(29)-lupadiene-3,28-dioic acid	木姜叶柯	枝、叶	50
3,4- <i>seco</i> -lup-4,20-dihydroxy-3,28-dioic acid-3-oic acid methyl ester	日本珊瑚树 <i>Viburnum awabuki</i>	枝、叶	51
16 β -3,4- <i>seco</i> -lup-20(29)-en-3-oic acid	<i>Maytenus apurimacensis</i>	叶	52
lippiolic acid	<i>Lippia mexicana</i>	叶、花、茎	53
3,4- <i>seco</i> -lupa-4(23),20(29)-dien-3,28-dicarboxylic acid dimethyl ester	<i>Adelanthus lindenbergerianus</i>	/	54

1.2 植物来源

3,4-裂环羽扇豆烷型三萜类化合物主要分布于五加科五加属 *Acanthopanax* Miq. 植物之中, 是该属植物中的特征化合物之一。最先是在 *A. chiisanensis* Nakai 中发现化合物 chiisanoside, 后续不断在多种五加属植物中发现 3,4-裂环羽扇豆烷型三萜化合物的存在^[39]。查阅文献可知, 主要从以下五加属植物中得到该类化合物, 如 *A. senticosus* forma *inermis* Harms、刺五加 *A. senticosus* (Rupr. Maxim.) Harms、智异山五加 *A. chiisanensis* Nakai、短梗五加 *A. sessiliflorus* (Rupr. Maxim.) Seem.、两歧五加 *A. divaricatus* (Sieb. Zucc.) Seem.、白毛五加 *A. divaricatus* var. *albeofructus* Yook、*A. divaricatus* var. *sachunensis* Yook、*A. divaricatus* forma *flaviflorus* Yook。目前, 在其他科属植物中发现的该类化合物较少, 除五加属外, 文献报道在 *Euphorbia humifusa* Willd.、*Maytenus apurimacensis* Loes.、*Dysoxylum hainanense* Merr.、*Lasianthus gardneri* (Thw.) Hook.、*Platypodium elegans* Vogel、*Rudgea jasminoides* (Cham.) Müll. Arg.、*Decatropis bicolor* (Zucc.) Radlk.、*Hoya parasitica* Wall. ex Traill.、*Adelanthus lindenbergerianus* (Lehm.) Mitt.、*Maytenus magellanica* Hook. f.、*Lithocarpus litseifolius* Chun、*Viburnum awabuki* K. Koch、*Lippia mexicana* G. L. Nesom 等非五加属植物中有发现少量 3,4-裂环羽扇豆烷型三萜类化合物的存在^[55]。但五加属植物中 3,4-裂环羽扇豆烷型三萜类化合物的数量和含量更多, 具体分布情况可见表 1。

1.3 Chiisanoside 的研究现状

chiisanoside 是从 *A. chiisanensis* 中分离得到的第 1 个 3,4-裂环羽扇豆烷型三萜糖苷^[12], 其在多种五加属植物中广泛存在^[6,56], 也是目前研究最多的 3,4-裂环羽扇豆烷型三萜类化合物之一。杨春娟^[16]采用 UPLC-ESI-MS/MS 法对无梗五加果中的 chiisanoside 进行含量测定, 发现 chiisanoside 的含量因果实的逐渐成熟而随之下落, 但以其苷元形式存在的 chiisanogenin 的含量明显增加, 原因是 chiisanoside 的糖链断裂之后降解为苷元形式的 chiisanogenin。本课题组长期以来对大量五加属植物的化学成分进行研究, 已在多种五加属植物中分离出 chiisanoside 与 chiisanogenin, 在课题组以往的文章报道中, 刘恒言等^[57]对刺五加叶、智异山五加叶、唐五加 *A. seboldianus* Makino 叶、白毛五加叶、短

梗五加叶、异柱五加 *A. divaricatus* f. *distigmatis* 叶、糙叶五加 *A. henryi* (Oliv.) Harms 叶、民家氏五加 *A. divaricatus* f. *inermis* (Nakai) H. Hara 叶、细柱五加 *A. gracilistylus* W. W. Smith 叶、岛五加 *A. koreanum* Nakai 叶这 10 种五加属植物中的活性成分 chiisanoside 进行含量测定, 实验结果发现在细柱五加叶与岛五加叶中未检测到 chiisanoside。刘向前等^[58]采用 RP-HPLC 法对以上同样的 10 种五加属植物叶中三萜 chiisanoside 和 chiisanogenin 进行定量分析, 发现 10 种五加属植物中 chiisanoside 含量最高的是白毛五加叶, chiisanogenin 含量最高的是刺五加叶。戴秀珍^[59]采用 RP-HPLC 法同时测定 10 种五加属植物叶中 chiisanoside 和 chiisanogenin 的含量, 实验结果与先前研究结果一致, 细柱五加叶与岛五加叶中不含 chiisanogenin 与 chiisanoside, 白毛五加叶中的 chiisanoside 含量最高, 其次为糙叶五加叶, 唐五加叶中含量较低; 刺五加中的 chiisanogenin 含量最高, 其次为糙叶五加叶。

2 Chiisanoside、chiisanogenin 和 22 α -hydroxy-chiisanoside 的生物活性研究

查阅文献发现, 目前对于 3,4-裂环羽扇豆烷型三萜类化合物的生物活性研究主要集中在 chiisanoside、chiisanogenin 和 22 α -hydroxy-chiisanoside 这 3 个化合物。

2.1 抗菌

Lee 等^[11]研究了刺五加叶中化合物 chiisanogenin 和 chiisanoside 对 6 种细菌菌株的抗菌活性, 研究发现 chiisanogenin 具有显著的抗菌活性, 最小抑菌浓度为 50~100 $\mu\text{g/mL}$, 对革兰阳性菌、阴性菌均具有抑制作用。

2.2 抗肿瘤

郭雪^[60]对 chiisanoside 的抗肿瘤活性进行研究, 发现 chiisanoside 的抑瘤率伴随着给药剂量的增加而升高, 具有一定的剂量相关性, 能有效抑制肿瘤生长; 高剂量组抑制肿瘤生长的效果强于对照组, 且对小鼠的肝肾功能没有损害。给药后肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2) 及 γ -干扰素 (interferon γ , IFN- γ) 水平提高, 血管内皮生长因子被抑制, HE、TUNEL 染色结果提示化合物 chiisanoside 可诱导肿瘤细胞凋亡, 作用机制与下调 Bcl-2、血管内皮生长因子, 上调 Bax、Caspase-3 及减少肿瘤组织新生血管生成有关。在此基础上对 chiisanoside 的药动学以

及组织分布进行研究后发现化合物在大鼠体内能快速吸收,达峰时间较短,迅速消除;主要分布在大鼠的肝脏和小肠,还可透过血脑屏障。Bian 等^[21]对 chiisanoside 的抗肿瘤功效进行研究,发现 chiisanoside 可有效抑制肿瘤细胞生长,且对免疫器官没有副作用。其抗肿瘤机制可能与其对免疫的调节、抗血管生成以及促进肿瘤细胞凋亡有关。Bae 等^[31]研究了 chiisanoside、chiisanogenin 对肿瘤细胞的体外细胞毒性,研究发现 chiisanogenin 对肿瘤细胞的抑制作用比 chiisanoside 强。

2.3 抗炎

Won 等^[14]研究发现 chiisanogenin、chiisanoside 和 isochiisanoside 均呈剂量依赖性抑制 NO 产生;chiisanoside 与 isochiisanoside 呈剂量依赖性抑制前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 产生。Chiisanogenin 对 PGE₂ 无明显抑制作用,22-hydroxychiisanoside 对 NO、PGE₂ 的产生均无影响。在此基础上,进一步研究发现 chiisanoside 对诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 蛋白, iNOS、COX-2、TNF- α 、IL-1 β mRNA 的表达具有显著的抑制作用;并能通过抑制核因子 κ B (NF- κ B) 易位至核从而阻止 NF- κ B 活化。Chiisanoside 抑制脂多糖 (LPS) 诱导的 NO、PGE₂、TNF- α 和 IL-1 β 产生的作用机制可能与阻断 NF- κ B 活化以及抑制巨噬细胞中细胞外调节蛋白激酶 (extra cellular regulated protein kinases, ERK)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 磷酸化有关。Jung 等^[13]研究发现 chiisanoside 和 chiisanogenin 能减轻大鼠类风湿性关节炎,降低 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)。此外, Bian 等^[23]发现 chiisanoside 的抗炎活性与 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs) 信号通路的调节有关。

2.4 抗血小板聚集

Jin 等^[9]以乙酰水杨酸为对照,研究化合物 chiisanogenin 和 chiisanoside 对大鼠血小板聚集的抑制作用。研究发现 chiisanogenin 与 chiisanoside 均能抑制由二磷酸腺苷、胶原、肾上腺素、花生四烯酸和 U46619 所诱导的血小板聚集,且抑制活性呈剂量依赖性。chiisanogenin 抑制血小板聚集的活性比乙酰水杨酸强。

2.5 降糖

α -葡萄糖苷酶抑制剂具有抑制 α -葡萄糖苷酶的

活性,可改善糖尿病并发症的发生与发展^[61]。Wang 等^[10]对 chiisanoside 和 22 α -hydroxy-chiisanoside 的生物活性进行研究,发现 22 α -hydroxychiisanoside 可有效抑制 α -葡萄糖苷酶,以上研究结果表明 22 α -hydroxychiisanoside 可能具有降糖作用。

2.6 保肝

Bian 等^[23]对 chiisanoside 的保肝作用进行研究,发现在给予 chiisanoside 治疗后可明显减轻对乙酰氨基酚 (acetaminophen, APAP) 诱导的肝组织病理学改变,显著抑制 APAP 诱导的 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 增加,且能抑制 NF- κ B 的抑制蛋白 α (inhibitor of NF- κ B α , I κ B- α) 磷酸化和 NF- κ B p65 易位。用 chiisanoside 预处理可有效改善 APAP 诱导的 ERK1/2、JNK 和 p38 蛋白磷酸化,提示 chiisanoside 参与抑制 MAPK 活化。Chiisanoside 可预防肝组织损伤,具有肝保护作用,作用机制与其能减轻炎症反应和抑制氧化应激有关。

2.7 抗抑郁

Bian 等^[22]通过强迫游泳试验 (FST) 和悬尾实验 (TST) 评估 chiisanoside 的抗抑郁作用。结果表明,chiisanoside 给药后可显著减少 FST 和 TST 的不动时间,并未改变自主活动。Chiisanoside 还可以有效增加联合治疗组中小鼠大脑的多巴胺和 γ -氨基丁酸水平。对 LPS 诱导的小鼠抑郁样行为,chiisanoside 给药后可有效降低 IL-6 和 TNF- α 的水平;同时,改善了超氧化物歧化酶 (SOD) 和丙二醛 (MDA) 等氧化应激相关指标的变化。此外,chiisanoside 有效下调了海马中的脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、原肌球蛋白相关激酶 B (tropo-myosin-related kinase B, TrkB) 和 NF- κ B。对其抗抑郁作用机制的进一步研究表明,chiisanoside 可能是通过改变动物行为学、海马炎症、氧化应激和神经营养来发挥抗抑郁样作用,与 BDNF/TrkB/NF- κ B 等途径有关。

2.8 抗病毒

Bae 等^[31]测定了 chiisanoside 及其苷元 chiisanogenin 两者的细胞毒性和抗轮状病毒等生物活性。研究发现将 chiisanoside 与人肠道细菌共同孵育 15 h 时,其主要代谢产物是 chiisanogenin。Chiisanoside 在体外的细胞毒作用低于 chiisanogenin,其抗轮状病毒活性强于 chiisanogenin。

2.9 其他作用

Yoshizumi 等^[56]研究发现 chiisanoside 可显著抑

制血浆三酰甘油水平的升高,其作用在给药 4 h 后最为明显。Yoshizumi 等^[17]以大豆皂苷作对照,评估 sessilioside 和 chiisanoside 的溶血活性。结果表明,在剂量为 0.2 mg/mL 时,只有 sessilioside 引起轻微的溶血,而 chiisanoside 则未表现出溶血作用。Jung 等^[13]研究发现 chiisanoside、chiisanogenin 能减轻角叉菜胶大鼠动物模型血浆中的脂质过氧化;同时具有抑制黄嘌呤氧化酶,升高 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶及过氧化氢酶的活性。Bae 等^[31]研究发现化合物 chiisanoside 和 chiisanogenin 对 β -葡萄糖醛酸苷酶有较弱的抑制作用。Chiisanogenin 还能抑制 H^+/K^+-ATP 酶。Choi 等^[62]研究了 chiisanoside 对骨代谢的影响,结果显示 chiisanoside 使碱性磷酸酶 (ALP) 活性、胶原蛋白含量和矿化结节明显升高,显著促进了 MC3T3-E1 成骨细胞的生长。表明 chiisanoside 可刺激 MC3T3-E1 细胞的增殖和分化,具有预防骨质疏松的作用。Kim 等^[8]研究发现 chiisanogenin 对晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 的形成具有很强的抑制活性。使用 50 $\mu\text{mol/L}$ 的 AGE 抑制剂氨基胍 (阳性对照药) 治疗时,chiisanogenin 的抑制活性与之相似,但 chiisanoside 不具有这种活性。

3 其他 3,4-裂环羽扇豆烷型三萜的生物活性研究

Sadhu 等^[46]研究发现 dihydrocanaric acid 可有效抑制人宫颈癌 HeLa 和结肠癌 SW480 细胞的生长, IC_{50} 分别为 (32.8 ± 0.7) 和 (34.1 ± 0.5) $\mu\text{mol/L}$ 。裴英鸽^[42]发现 3,4-*seco*-lupa-4(23),20(29)-dien-24-hydroxy-3-oic acid 对胃癌 SGC-7901 细胞无明显抑制作用。He 等^[48]对 dysoxyhainic acid H 的抗菌活性进行测定,结果显示其具有抑制藤黄微球菌和枯草芽孢杆菌的活性,最小抑菌浓度为 3.12 $\mu\text{g/mL}$,对革兰阳性菌同样具有抑制作用。Maldonado 等^[53]研究发现 lippiolic acid 具有显著的抗炎作用,其对佛波酯 (12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate, TPA) 诱导的小鼠耳肿胀具有抑制作用。Yang 等^[40]以水杨酸为对照,研究了 (1R,11 α)-1,4-epoxy-11-hydroxy-3,4-*seco*-lupane-20(30)-ene-3,28-dioic acid 和 (1R,11 α ,22 α)-1,4-epoxy-11,22-hydroxy-3,4-*seco*-lupane-20(30)-ene-3,28-dioic acid 对大鼠血小板聚集的抑制作用,发现上述 2 个化合物抗血小板聚集的作用与 ASA 相似。宋洋等^[28]同样发现以上 2 个化合物具有显著的体外抗血小板聚集活性。Lee 等^[25]发现化合物 acanthosessiligenin I、acanthosessilioside A、

acanthosessiligenin II、acanthosessilioside B 和 acanthosessilioside D 可有效抑制巨噬细胞中 NO 的生成,且不影响细胞存活率。杜鹏^[39]对 (1R,11 α)-1,4-epoxy-11-hydroxy-3,4-*seco*-lupane-20(30)-ene-3,28-dioic acid 的生物活性进行测定,结果表明该化合物的抗炎活性呈现出剂量相关性,可有效抑制 COX-2 与 iNOS 的基因表达以及炎症细胞内 NO 的释放。Cheng 等^[50]对 3,4-*seco*-4(23),20(29)-lupadiene-3,28-dioic acid 的抗炎活性进行评估,发现其对超氧阴离子的产生具有抑制作用,在 1 $\mu\text{mol/L}$ 时抑制率可达 $(86.9 \pm 2.8)\%$;对弹性蛋白酶的释放同样具有抑制作用。并且发现该化合物没有明显的抗 HIV 作用,A-*seco* 结构的存在会降低抗 HIV 活性。Jiang 等^[7]研究发现 sessilioside 和 chiisanoside 具有较好的体外抑制胰腺脂肪酶的活性。Yoshizumi 等^[17,56]发现 sessilioside 和 chiisanoside 呈剂量相关性抑制脂肪酶的活性, IC_{50} 值分别是 0.36、0.75 mg/mL。Isochiisanoside、11-deoxyisochiisanoside 抑制脂肪酶的活性较弱。

4 结语

3,4-裂环羽扇豆烷型三萜结构新颖,是一类 A 环 3/4 位开裂的三萜类化合物,主要分布在五加属植物中,在大戟属、美登木属、球兰属等植物中也有分布。其现代药理作用研究表明部分化合物药理活性显著,且具有生物活性多样性的特点。关于 3,4-裂环羽扇豆烷型三萜类化合物的研究尚且处于初期阶段,生物活性研究主要集中于单体化合物 chiisanoside 和 chiisanogenin,关于其他单体化合物的生物活性研究相对较少。目前对于 3,4-裂环羽扇豆烷型三萜类化合物的研究仍不全面,分离得到的化合物数量有限,部分该类型化合物的药理作用机制不明确,其潜在药用价值有待进一步的发掘与运用。因此,对该类化合物的开发与利用需建立在大量基础性研究之上,应进一步探索新化合物,深入研究其生物活性。对 3,4-裂环羽扇豆烷型三萜类化合物进行的全面研究,可丰富羽扇豆烷型三萜类化合物的内容,同时加深对五加属植物化学成分的认识,为进一步合理开发利用五加属药用植物资源提供相关依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘向前,邹亲朋,陆昌洙.天然产物中羽扇豆烷型三萜波谱特征[J].湖南中医药大学学报,2013,33(9):10-32.

- [2] Yan W Q, Zhang C Z, Li B, *et al.* A series of oleanolic acid derivatives as anti-hepatitis B virus agents: Design, synthesis, and *in vitro* and *in vivo* biological evaluation [J]. *Molecules*, 2016, 21(4): 402.
- [3] 闵庆喜. 3,4-裂—五环三萜-3,4-内酯的合成及其抗乙肝病毒活性的研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [4] 邹亲朋. 两种五加属植物叶中抗 HMGB1 三萜活性成分研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2012.
- [5] Park S Y, Chang S Y, Yook C S, *et al.* New 3, 4-*seco*-Lupane-type triterpene glycosides from *Acanthopanax senticosus* forma *inermis* [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(12): 1630-1633.
- [6] Jeong M L, Hye M K, Lee S. Quantitative analysis of chiisanoside in *Acanthopanax* species by HPLC [J]. *Nat Prod Sci*, 2007, 13(2): 148-151.
- [7] Jiang W H, Li W, Han L K, *et al.* Biologically active triterpenoid saponins from *Acanthopanax senticosus* [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(11): 1577-1581.
- [8] Kim H Y, Lee D G, Lee K H, *et al.* Protective effects of 3,4-*seco*-lupane type triterpenes from *Acanthopanax senticosus* against advanced glycation endproducts [J]. *Hortic Environ Biotechnol*, 2012, 53(3): 242-246.
- [9] Jin J L, Lee S, Lee Y Y, *et al.* Platelet anti-aggregating triterpenoids from the leaves of *Acanthopanax senticosus* and the fruits of *A. sessiliflorus* [J]. *Planta Med*, 2004, 70(6): 564-566.
- [10] Wang Z B, Jiang H, Xia Y G, *et al.* A-Glucosidase inhibitory constituents from *Acanthopanax senticosus* harm leaves [J]. *Molecules*, 2012, 17(6): 6269-6276.
- [11] Lee S, Shin D S, Oh K B, *et al.* Antibacterial compounds from the leaves of *Acanthopanax senticosus* [J]. *Arch Pharm Res*, 2003, 26(1): 40-42.
- [12] Hahn D, Kasai R, Kim J, *et al.* A new glycosyl ester of a 3,4-*seco*-triterpene from Korean medicinal plant, *Acanthopanax chiisanensis* (Araliaceae) [J]. *Chem Pharm Bull*, 1984, 32(3): 1244-1247.
- [13] Jung H J, Nam J H, Choi J, *et al.* Antiinflammatory effects of chiisanoside and chiisanogenin obtained from the leaves of *Acanthopanax chiisanensis* in the carrageenan-and Freund's complete adjuvant-induced rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 97(2): 359-367.
- [14] Won J H, Park S Y, Nam S G, *et al.* Inhibition of lipopolysaccharide-induced expression of inducible nitric oxide and cyclooxygenase-2 by chiisanoside via suppression of nuclear factor-kappaB activation in RAW 264.7 macrophage cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(10): 1919-1924.
- [15] Kasai R, Matsumoto K, Taniyasu S, *et al.* 3,4-*seco*-Lupane type triterpene glycosyl esters from a Korean medicinal plant, *Acanthopanax chiisanensis* (Araliaceae) [J]. *Chem Pharm Bull*, 1986, 34(8): 3284-3289.
- [16] 杨春娟. 无梗五加果化学成分分析和 chiisanogenin 的药动学研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009.
- [17] Yoshizumi K, Hirano K, Ando H, *et al.* Lupane-type saponins from leaves of *Acanthopanax sessiliflorus* and their inhibitory activity on pancreatic lipase [J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(2): 335-341.
- [18] 王广树, 陈燕萍, 徐景达, 等. 无梗五加叶化学成分的研究 [J]. 中国药学杂志, 1997, doi: CNKI:SUN:ZGYX. 0.1997-01-003.
- [19] 郑颖. 无梗五加叶化学成分的研究 [D]. 北京: 中国农业科学院, 2012.
- [20] Chen C, Zhang D F, Zhao Y, *et al.* A new 3,4-*seco*-lupane triterpenene glycosyl ester from the leaves of *Eleutherococcus sessiliflorus* [J]. *Nat Prod Res*, 2020, 34(13): 1927-1930.
- [21] Bian X B, Zhao Y, Guo X, *et al.* Chiisanoside, a triterpenoid saponin, exhibits anti-tumor activity by promoting apoptosis and inhibiting angiogenesis [J]. *RSC Adv*, 2017, 7(66): 41640-41650.
- [22] Bian X, Liu X, Liu J, *et al.* Study on antidepressant activity of chiisanoside in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 57: 33-42.
- [23] Bian X B, Wang S J, Liu J P, *et al.* Hepatoprotective effect of chiisanoside against acetaminophen-induced acute liver injury in mice [J]. *Nat Prod Res*, 2019, 33(18): 2704-2707.
- [24] Ryoo H S, Park S Y, Chang S Y, *et al.* Triterpene components from the leaves of *Acanthopanax sessiliflorus* seem [J]. *Korean J Pharmacogn*, 2003, 34(4): 269-273.
- [25] Lee D Y, Seo K H, Lee D S, *et al.* Bioactive 3,4-*seco*-triterpenoids from the fruits of *Acanthopanax sessiliflorus* [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75(6): 1138-1144.
- [26] 安琪. 无梗五加果化学成分及质量控制方法研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009.
- [27] 安琪, 杨春娟, 宋洋, 等. 无梗五加果化学成分的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2008, 20(5): 765-769.
- [28] 宋洋, 杨春娟, 安琪, 等. 无梗五加果三萜类成分及其活性的研究 [A]. //第二届中草药提取关键技术与提取物产业应用研讨会论文集 [C]. 北京: 中华中医药学会, 2009: 171-176.
- [29] Shirasuna K, Miyakoshi M, Mimoto S, *et al.* Lupane triterpenoid glycosyl esters from leaves of *Acanthopanax divaricatus* [J]. *Phytochemistry*, 1997, 45(3): 579-584.

- [30] Matsumoto K, Kasai R, Kanamaru F, *et al.* 3,4-seco-Lupane-type triterpene glycosyl esters from leaves of *Acanthopanax divaricatus* Seem [J]. *Chem Pharm Bull*, 1987, 35(1): 413-415.
- [31] Bae E A, Yook C S, Oh O J, *et al.* Metabolism of chiisanoside from *Acanthopanax divaricatus* var. *albeofructus* by human intestinal bacteria and its relation to some biological activities [J]. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24(5): 582-585.
- [32] Park S Y, Yook C S, Nohara T. A novel 3,4-seco-migrated-lupane glycoside with a seven-membered B-ring from *Acanthopanax divaricatus* var. *sachunensis* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42(15): 2825-2828.
- [33] Nam S G, Yook C S, Kim I S, *et al.* Studies on the constituents of the leaves of *Acanthopanax divaricatus* forma *flavi-flos* [J]. *Nat Prod Sci*, 2006, 12(3): 119-121.
- [34] Oh O J, Chang S Y, Yook C S, *et al.* Two 3,4-seco-lupane triterpenes from leaves of *Acanthopanax divaricatus* var. *albeofructus* [J]. *Chem Pharm Bull* (Tokyo), 2000, 48(6): 879-881.
- [35] 吴高松, 王知斌, 杨春娟, 等. HPLC-ELSD 法同时测定无梗五加果中 3 种 3,4-裂环羽扇豆烷型三萜化合物的含量 [J]. *中医药信息*, 2017, 34(1): 36-39.
- [36] 闫兆威. 刺五加果肉化学成分及其药理活性的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2011.
- [37] Yan Z W, Liu J P, Lu D, *et al.* A new 3, 4-seco-lupane-type triterpenoid from the pulp of *Acanthopanax senticosus* (Rupr. et Maxim) Harms [J]. *Nat Prod Res*, 2010, 24(16): 1523-1527.
- [38] Lischewski M, Ty P D, Kutschabsky L, *et al.* Two 24-nor-triterpenoid carboxylic acids from *Acanthopanax trifoliatum* [J]. *Phytochemistry*, 1985, 24(10): 2355-2357.
- [39] 杜鹏. 短梗五加果抗炎活性成分及其药物动力学研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
- [40] Yang C J, An Q, Xiong Z L, *et al.* Triterpenes from *Acanthopanax sessiliflorus* fruits and their antiplatelet aggregation activities [J]. *Planta Med*, 2009, 75(6): 656-659.
- [41] Dallavalle S, Jayasinghe L, Kumarihamy B M, *et al.* A new 3,4-seco-lupane derivative from *Lasianthus gardneri* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(5): 911-913.
- [42] 裴英鸽. 地锦草化学成分及生物活性研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2007.
- [43] Pei Y G, Wu Q X, Shi Y P. Triterpenoids and other constituents from *Euphorbia humifusa* [J]. *J Chin Chem Soc*, 2007, 54(6): 1565-1572.
- [44] Amaral L F G, Leitão S G, Delle Monache F, *et al.* 3,4-seco-Lupanes and other constituents from *Platypodium elegans* [J]. *Fitoterapia*, 2001, 72(4): 441-443.
- [45] Ríos M Y, Ramírez-Cisneros M Á, León-Rivera I, *et al.* Complete NMR assignment of 3,4-seco-lup-20(29)-en-3-oic acid from *Decatropis bicolor* [J]. *Magn Reson Chem*, 2012, 50(4): 329-331.
- [46] Sadhu S K, Khatun A, Ohtsuki T, *et al.* Constituents from *Hoya parasitica* and their cell growth inhibitory activity [J]. *Planta Med*, 2008, 74(7): 760-763.
- [47] Lopes M N, Mazza F C, Young M C M, *et al.* Complete assignments of ¹H and ¹³C-NMR spectra of the 3,4-seco-triterpene canaric acid isolated from *Rudgea jasminoides* [J]. *J Braz Chem Soc*, 1999, 10(3): 237-240.
- [48] He X F, Wang X N, Yin S, *et al.* Ring A-seco triterpenoids with antibacterial activity from *Dysoxylum hainanense* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(1): 125-129.
- [49] Kennedy M L, Llanos G G, Castanys S, *et al.* Terpenoids from *Maytenus* species and assessment of their reversal activity against a multidrug-resistant *Leishmania tropica* line [J]. *Chem Biodivers*, 2011, 8(12): 2291-2298.
- [50] Cheng Y B, Liu F J, Wang C H, *et al.* Bioactive triterpenoids from the leaves and twigs of *Lithocarpus litseifolius* and *L. corneus* [J]. *Planta Med*, 2018, 84(1): 49-58.
- [51] El-Gamal A A. Cytotoxic lupane-, secolupane-, and oleanane-type triterpenes from *Viburnum awabuki* [J]. *Nat Prod Res*, 2008, 22(3): 191-197.
- [52] Vazdekis N E J, Chávez H, Estévez-Braun A, *et al.* Triterpenoids and a lignan from the aerial parts of *Maytenus apurimacensis* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(6): 1045-1048.
- [53] Maldonado E, Díaz-Arúmir H, Toscano R A, *et al.* Lupane triterpenes with a δ -lactone at ring E, from *Lippia mexicana* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(11): 1969-1972.
- [54] Bläs B, Zapp J, Becker H. Ent-clerodane diterpenes and other constituents from the liverwort *Adelanthus lindenbergerianus* (Lehm.) Mitt [J]. *Phytochemistry*, 2004, 65(1): 127-137.
- [55] Baas W J. Naturally occurring seco-ring-A-triterpenoids and their possible biological significance [J]. *Phytochemistry*, 1985, 24(9): 1875-1889.
- [56] Yoshizumi K, Murota K, Watanabe S, *et al.* Chiisanoside is not absorbed but inhibits oil absorption in the small intestine of rodents [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2008, 72(4): 1126-1129.
- [57] 刘恒言, 戴秀珍, 刘向前, 等. 十种五加属植物叶中化学成分的 TLC 分析和三萜 chiisanoside 的 HPLC 含量测定 [A]. //第三届中国中药商品学术年会暨首届中药葛根国际产业发展研讨会论文集 [C]. 北京: 中国商

- 品学会中药商品专业委员会, 2012: 112-117.
- [58] 刘向前, 戴玲, 戴秀珍. RP-HPLC 法同时测定十种五加属植物叶中三萜 chiisanoside 和 chiisanogenin [J]. 天然产物研究与开发, 2013, 25(1): 71-75.
- [59] 戴秀珍. 含 chiisanogenin 和 chiisanoside 活性物质的五加属植物资源的化学筛选 [D]. 长沙: 中南大学, 2011.
- [60] 郭雪. 短梗五加叶活性成分 chiisanoside 抗肝癌作用及其药动学研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2017.
- [61] 董文婷, 霍金海, 张海燕, 等. 刺五加叶的药理作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(23): 220-223.
- [62] Choi E M, Ding Y, Nguyen H T, *et al.* Chiisanoside, a lupane triterpenoid from *Acanthopanax* leaves, stimulates proliferation and differentiation of osteoblastic MC3T3-E1 cells [J]. *Nat Prod Sci*, 2008, 14(1): 1-6.

[责任编辑 王文倩]