

石杉型三萜类化合物及其生物活性研究进展

周文昊¹, 董秋竹¹, 成飞^{2*}, 徐康平^{1*}

1. 中南大学湘雅药学院, 湖南 长沙 410013

2. 湖南省中医药研究院中药研究所, 湖南 长沙 410013

摘要: 石杉型三萜类化合物是石松科植物的特征性成分。目前, 从各种植物中共分离得到 189 个石杉型三萜类化合物, 分为一般结构和特殊结构 2 大类型。一般结构石杉型三萜根据环上氧连接官能团的数量多少可以分为二醇类、三醇类和多醇类。特殊结构石杉型三萜主要有三萜苷类、开环类、环氧类、失碳类、D 环为五元环类及 D/E 环顺式骈合类。其中一些成分在抗肿瘤、细胞毒、抑制胆碱酯酶及 β 位淀粉样前体蛋白裂解酶 1、抑制白色念珠菌分泌型天冬氨酸蛋白酶等方面表现出较好的活性。从石杉型三萜类化合物的植物来源、化学结构和生物活性等方面进行综述, 为该化合物的后续研究提供一定的参考。

关键词: 石松科; 石杉型三萜; 抗肿瘤; 细胞毒; 抑制胆碱酯酶

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)12-3736-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.12.032

Research progress on chemical constituents and their bioactivities of serratene triterpenoids

ZHOU Wen-hao¹, DONG Qiu-zhu¹, CHENG Fei², XU Kang-ping¹

1. Xiangya School of Pharmaceutical Sciences, Central South University, Changsha 410013, China

2. Institute of Chinese Materia Medica, Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410013, China

Abstract: Serratene triterpenoids are the characteristic constituents of Lycopodiaceae. At present, 189 serratene triterpenoids have been isolated from a variety of plants, which are divided into two types: general structures and special structures. General serratene triterpenes can be divided into diols, triols, and polyols types according to the number of oxygen-linked functional groups on the rings. Serratene triterpenes with special structures mainly include saponin type, ring-opening type, epoxy type, carbon-losing type, D ring being five-membered ring type, and D/E rings being *cis*-parallel type. Some of these components show good activities in anti-tumor, cytotoxicity, inhibition of cholinesterase and β -position amyloid precursor protein lyase 1, inhibition of *Candida albicans* secretory aspartic protease, etc. In this paper, the systematic classification, chemical constituents, and biological activities of serratene triterpenoids are summarized, which provides reference values for the further studies of this kind of compounds.

Key words: Lycopodiaceae; serratene triterpenoids; anti-tumor; cytotoxicity; inhibition of cholinesterase

石杉型三萜是一类结构特殊的五环三萜, 其基本骨架由 A、B、C、D、E 5 个环骈合而成, 其中 C 环为七元环, 偶有开环, 且其 C-14/C-15 之间常存在一个双键, 环上含有 7 个角甲基或其氧化形式, C-3 位和 C-21 位多含连氧取代基(图 1)。第 1 个石杉型三萜由 Inubushi 等^[1]从蛇足石杉 *Lycopodium*

serratatum (Thunb.) var. *thunbergii* Makino 中分离得到, 因此而得名; 后来人们又从石松科等植物中分离得到大量石杉型三萜类化合物, 现代药理研究表明这类化合物具有抗肿瘤、抗菌、抗炎、抑制胆碱酯酶等广泛的生物活性。本文对自 1964 年至今分离得到的石杉型三萜类化合物的结构类型、药理活

收稿日期: 2020-09-03

基金项目: 长沙市科技计划重点项目 (kq1801072)

作者简介: 周文昊, 男, 硕士, 从事中药化学成分研究。E-mail: 177211040@csu.edu.cn

*通信作者: 徐康平, 男, 博士生导师, 副教授, 从事中药及天然药物药效物质基础研究。

Tel/Fax: (0731)82650395 E-mail: xukp395@csu.edu.cn

成飞, 男, 助理研究员, 博士, 从事天然产物提取分离及应用研究。Tel/Fax: (0731)88881651 E-mail: chengfei@csu.edu.cn

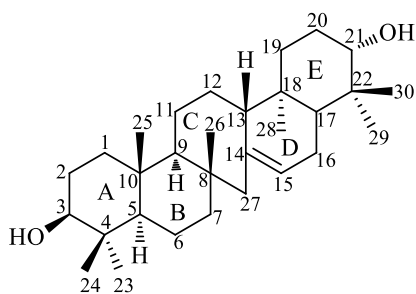


图1 山芝烯二醇的结构

Fig. 1 Structure of serratenediol

性、生源途径及波谱学特征进行归纳总结，以期为该化合物的进一步研究提供参考。

1 结构类型

石杉型三萜类化合物分为一般结构和特殊结构2大类型。一般结构石杉型三萜保持其基本的五元环骨架结构，根据环上氧连接官能团的数量多少可以分为二醇类、三醇类和多醇类。特殊结构类型的石杉型三萜结构多样，主要有三萜苷类、开环类、环氧类、失碳类、D环为五元环类以及一种新的立体构型（D/E环顺式耦合）的石杉型三萜，见表1。

表1 石杉型三萜类化合物的植物来源

Table 1 Plant origin of serratene triterpenoids

编号	类别	化合物名称	氧接官能团位置	植物来源	文献
1	二醇类	山芝烯二醇	3,21	蛇足石杉	1
2		3 α ,21 β -dihydroxy- Δ^{14} -serratene	3,21	北美短叶松 <i>Pinus banksiana</i> Lamb.	2
3		3 β -hydroxy-21-keto- Δ^{14} -serratene	3,21	北美短叶松	2
4		3 β ,21 β -dihydroxy- Δ^{14} -serratene	3,21	北美短叶松	2
5		3 α -hydroxy-14-serratene-21-one	3,21	<i>Pinus monticola</i> Dougl.	3
6		21 β -hydroxyserrat-14-en-3-one	3,21	西伯利亚云杉 <i>Picea obovata</i> Ledb. (Siberian spruce)	4
7		serrat-14-ene-3,21-dione	3,21	<i>Picea jezoensis</i> (Sieb. et Zucc.) Carr. var. <i>jezoensis</i> Mayr	5
8		3 β -hydroxyserrat-14-en-21 β -yl-formate	3,21	石松 <i>L. japonicum</i> Thunb.	6
9		21 β -hydroxyserrat-14-en-3 β -yl-formate	3,21	石松	6
10		21 α -hydroxyserrat-13-en-3-one	3,21	<i>Picea jezoensis</i> (Sieb. et Zucc.) Carr. var. <i>hondoensis</i> (Mayr) Rehder	7
11		3 β -methoxy-21 α -hydroxy- Δ^{14} -serratene	3,21	北美短叶松	2
12		3 β ,21 α -dimethoxy- Δ^{14} -serratene	3,21	北美短叶松	2
13		千层塔烯二醇-3-乙酸酯	3,21	<i>L. megastachyum</i> Baker.	8
14		3 β -methoxy-21-keto- Δ^{14} -serratene	3,21	北美短叶松	2
15		3 β -methoxy-21 β -hydroxy- Δ^{14} -serratene	3,21	<i>Picea sitchensis</i> (Bong.) Carr.	9
16		3 α -methoxy-21 β -hydroxy- Δ^{14} -serratene	3,21	<i>Picea sitchensis</i> (Bong.) Carr.	9
17		3 β -methoxy-21 α -acetoxyserrat-14-ene	3,21	台湾果松 <i>Pinus armandii</i> Franch. var. <i>mastersiana</i> (Hayata) Hayata	10
18		3 α ,21 β -diacetoxyserrat-14-ene	3,21	西伯利亚云杉	4
19		3 α -methoxy-21-acetoxy- Δ^{14} -serratene	3,21	卵果鱼鳞云杉 <i>Picea ajanensis</i> Fisch.	11
20		3 β -methoxy-21-acetoxy- Δ^{14} -serratene	3,21	卵果鱼鳞云杉	11
21		21 β -methoxyserrat-14-en-3-one	3,21	<i>Picea jezoensis</i> var. <i>hondoensis</i>	7
22		3 α -methoxyserrat-14-en-21-one	3,21	<i>Picea jezoensis</i> var. <i>hondoensis</i>	7
23		21-表千层塔烯二醇-3-乙酸酯	3,21	<i>L. megastachyum</i>	8
24		千层塔烯二醇-3,21-二乙酸酯	3,21	<i>L. megastachyum</i>	8
25		serratenediol-21-acetate	3,21	蛇足石杉	12
26		3 α -methoxy-21 β -hydroxy- Δ^{13} -serratene	3,21	<i>Picea sitchensis</i> (Bong.) Carr	13
27		21 α -methoxy- Δ^{13} -serratene-3 β -ol	3,21	<i>Picea glauca</i> var. <i>albertiana</i> Kutney et Westcott	14
28		3 β -methoxy- Δ^{13} -serraten-21-one	3,21	卵果鱼鳞云杉	11
29		3 β -methoxyserrat-13-en-21 β -ol	3,21	<i>Picea jezoensis</i> var. <i>jezoensis</i>	15

续表 1

编号	类别	化合物名称	氧接官能 团位置	植物来源	文献
30	二醇类	21 α -hydroxyserrat-14-en-3 β -yl <i>p</i> -dihydrocoumarate	3,21	蛇足石杉	16
31		21 α -hydroxyserrat-14-en-3 β -yl dihydrocaffeate	3,21	蛇足石杉	16
32		21 α -hydroxyserrat-14-en-3 β -yl propanedioic acid monoester	3,21	蛇足石杉	16
33		千层塔烯二醇-21 β -对二氢香豆酸酯	3,21	蛇足石杉	17
34		21 α -hydroxyserrat-14- β -hydroxy-3 β -yl dihydrocaffeate	3,21	马尾杉 <i>L. phlegmaria</i> L.	18
35	三醇类	lycoclavanol	3,21,24	<i>L. megastachyum</i>	8
36		3-oxo,21,24-dihydroxyserrat-14-ene	3,21,24	石松	19
37		3 α ,21 β ,24-千层塔烯三醇	3,21,24	扁枝石松 <i>L. complanatum</i> L.	20
38		3 α ,21 α -dihydroxyserrat-14-en-24-oic acid	3,21,24	蛇足石杉	16
39		serrat-14-en-3 β ,21 β ,29-triol	3,21,29	蛇足石杉	21
40		山芝三醇	3,14,21	蛇足石杉	22
41		3 β ,14 α ,21 β -trihydroxyserratane	3,14,21	垂穗石松 <i>Palhinhaea cernua</i> L.	23
42		16-oxoserratenediol	3,16,21	石松	24
43		16-oxo-21-episerratenediol	3,16,21	石松	24
44		16-oxidiepiserratenediol	3,16,21	石松	24
45		21 β -hydroxyserrat-14-en-3,16-dione	3,16,21	垂穗石松	25
46		3 α -methoxy-21 β -hydroxyserrat-14-en-16-one	3,16,21	<i>Picea jezoensis</i> var. <i>hondoensis</i>	26
47		21 α -methoxyserrat-13-ene-3,15-dione	3,15,21	<i>Picea jezoensis</i> var. <i>jezoensis</i>	5
48		lycoclavanol triacetate	3,21,24	<i>L. megastachyum</i>	8
49		3 β -methoxyserrat-14-ene-21 α ,30-diol	3,21,30	<i>Pinus monticola</i> Dougl.	27
50		3 β -methoxyserrat-14-ene-21 β ,30-diol	3,21,30	<i>Pinus monticola</i>	27
51		3 β -methoxy-30-hydroxyserrat-14-en-21-one	3,21,30	台湾果松	10
52		3 β -methoxy-21-oxoserrat-14-en-30-al	3,21,30	台湾果松	10
53		3 β -methoxy-21 α -acetoxyserrat-14-en-30-al	3,21,30	台湾果松	10
54		21 α -hydroxy-3 β -methoxyserrat-14-en-29-al	3,21,29	<i>Picea jezoensis</i> var. <i>hondoensis</i>	26
55		29-acetoxy-3 α -methoxyserrat-14-en-21 α -ol	3,21,29	赤松 <i>Pinus densiflora</i> Sieb. et Zucc.	28
56		29-acetoxy-3 β -methoxyserrat-14-en-21 α -ol	3,21,29	赤松	28
57		21 α -hydroxy-3 β -methoxyserrat-14-en-30-al	3,21,30	<i>Picea jezoensis</i> var. <i>jezoensis</i>	29
58		3 β ,21 α -diacetoxyserrat-14 β -ol	3,14,21	垂穗石松	25
59		14 β ,21 α -dihydroxyserrat-3 β -yl dihydrocaffeate	3,14,21	马尾杉	30
60		lycophlegmariol A	3,21,24	马尾杉	31
61		lycophlegmariol C	3,21,24	马尾杉	31
62		3 β ,21 α -dihydroxy-serrat-14-ene-24-yl 4-hydroxycinnamate	3,21,24	石松	19
63		3 α ,21 α -dihydroxyserrat-14-ene-24-yl 4-hydroxycinnamate	3,21,24	石松	19
64		3- <i>O</i> -dihydroferuloyltohogenol	3,14,21	东北石杉 <i>Huperzia miyoshiana</i> (Makino) Ching	32
65		3 β ,21 β ,24-trihydroxyserrat-14-en-24-(4'-hydroxybenzoate)	3,21,24	垂穗石松	33
66		3 β ,21 α ,24-trihydroxyserrat-14-en-3-(4'-hydroxybenzoate)	3,21,24	垂穗石松	33
67	多醇类	tohogeninol	3,14,21,24	马尾杉	18
68		phlegmanol F	3,14,21,30	马尾杉	34
69		3 β ,14 β ,21 β -trihydroxyserratane-24-oic acid	3,14,21,24	垂穗石松	35
70		3 α ,14 α ,21 β ,24-tetrahydroxyserratane	3,14,21,24	垂穗石松	23

续表 1

编号	类别	化合物名称	氧接官能团位置	植物来源	文献
71	多醇类	3 β ,14 α ,21 β ,24-tetrahydroxyserratane	3,14,21,24	垂穗石松	23
72		3 α ,14 α ,21 α ,24-tetrahydroxyserratane	3,14,21,24	垂穗石松	23
73		(3 α ,14 α ,15 α ,21 α)-3,14,15,21,29-pentahydroxyserratane-24-oic acid	3,14,15,21,29	粗糙马尾杉 <i>Phlegmariurus squarrosus</i> (Forst.) L. Love et D. Love	36
74		3 β ,14 α ,15 α ,21 β ,29-pentahydroxyserratane-24-oic acid	3,14,15,21,24,29	垂穗石松	35
75		3 β ,14 α ,15 α ,21 β -tetrahydroxyserratane-24-oic acid	3,14,15,21,24	垂穗石松	35
76		14 β -serratane-3 β ,14 β ,20 β ,21 β ,24-pentol	3,14,20,21,24	<i>L. wightianum</i> Grev et Hook	37
77		(3 α ,21 α)-serrat-14-ene-3,21,24,29-tetraol	3,21,24,30	粗糙马尾杉	36
78		(3 α ,21 β)-serrat-14-ene-3,21,24,29-tetraol	3,21,24,30	粗糙马尾杉	36
79		3-oxo-21 β ,24-dihydroxyserrat-14-ene	3,20,21,24	石松	38
80		3 β ,21 β ,24-千层塔烯三醇	3,20,21,24	石松	38
81		phlegmaric acid	3,20,21,24	石松	38
82		lycernuic acid A	3,20,21,24	石松	38
83		3 β ,21 β ,29-trihydroxyserrat-14-en-24-oic acid	3,21, 24, 29	垂穗石松	35
84		(3 α ,21 β)-serrat-14-ene-3,21,24,30-tetraol	3,21,24,30	粗糙马尾杉	36
85		16-oxoserratriol	3, 16,21,24	石松	39
86		16-oxolycoclavanol	3,16,21,24	石松	39
87		3 β ,21 β ,24-trihydroxyserrat-14-en-16-one	3,16,21,24	石松	40
88		3 β ,21 β ,29-trihydroxy-16-oxoserrat-14-en-24-oic acid	3,16,21,24,29	垂穗石松	41
89		3 α ,21 β ,29-trihydroxy-16-oxoserrat-14-en-24-oic acid	3,16,21,24,29	垂穗石松	41
90		3 α ,21 β ,24,29-tetrahydroxyserrat-14-en-16-one	3,16,21,24,29	垂穗石松	41
91		3 α ,21 β ,30-trihydroxyserrat-14-en-16-one	3,16,21,30	垂穗石松	41
92		3 α ,21 β -dihydroxy-16-oxoserrat-14-en-24-oic acid	3,16,21,24	垂穗石松	25
93		16-羰基-3 α ,21 β ,24-千层塔烯三醇	3,16,21,24	垂穗石松	35
94		3 β ,21 β ,24,29-tetrahydroxy-16-oxoserrat-14-ene	3,16,21,24,29	垂穗石松	42
95		3 α ,21 β ,29-trihydroxyoxyserrat-14-en-16-one	3,16,24,29	垂穗石松	42
96		3 α ,21 α -dihydroxyserrat-14-en-24-oic acid	3,16,24,29	蛇足石杉	16
97		16-oxo-3 α ,21 β -dihydroxyserrat-14-en-24-al	3,16,24,29	蛇足石杉	16
98		16-oxo-3 α ,21 β -dihydroxyserrat-14-en-24-oic acid	3,16,24,29	蛇足石杉	16
99		serrat-14-ene-3 α ,20 β ,21 β ,24-tetrol	3,20,21,24	东北石松 <i>L. clavatum</i> L.	43
100		serrat-14-ene-3 β ,20 β ,21 β ,24-tetrol	3,20,21,24	<i>L. wightianum</i> Grev et Hook	37
101		lycoclavanin	3,16,21,24	东北石松	43
102		16-oxo-lycoclavanol	3,16,21,24,29	东北石松	43
103		serratane-3 α ,14 α ,20 β ,21 β ,24,29-heptol	3,14,20,21,24,29	扁枝石松	44
104		3 α ,20 β ,21 β -trihydroxyserrat-14-en-24-oic acid	3,20,21,24	扁枝石松	44
105		3 β ,20 β ,21 β -trihydroxyserrat-14-en-24-oic acid	3,20,21,24	扁枝石松	44
106		3 α ,20 β ,21 β -trihydroxy-16-oxoserrat-14-en-24-oic acid	3,16,20,21,24	扁枝石松	44
107		3 α ,12 β ,21 β ,24-tetrahydroxyserrat-14-ene	3,12,21,24	石松	45
108		3 α ,12 β ,21 β ,24-tetrahydroxyserrat-14-en-16-one	3,12,16,21,24	石松	45
109		3 α ,12 β ,15 α ,21 β ,24-pentahydroxyserratane	3,12,15,21,24	石松	45
110		14 α ,15 α ,20 β ,21 β ,24,27 α ,29-heptahydroxyserrat-3-one	3,14,15,20,21,24,27,29	扁枝石松	46
111		3 β ,14 α ,15 α ,20 β ,21 β ,24,27 α ,29-octahydroxyserratane	3,14,15,20,21,24,27,29	扁枝石松	46
112		3 α ,14 α ,20 β ,21 β ,24,27 α ,29-heptahydroxyserratane	3,14,20,21,24,27,29	扁枝石松	46

续表 1

编号	类别	化合物名称	氧接官能团位置	植物来源	文献
113	多醇类	3 β ,19 α -dihydroxy-20 β -acetate-serrat-14-en-21 β -ol	3,19,20,21	玉柏石松 <i>L. obscurum</i> L.	47
114		3 α ,24-dihydroxy-serrat-20 β ,21 β -(iospropylidenedioxy)-14-ene	3,20,21,24	石松	19
115		3 β ,21 β ,29-trihydroxy-16-oxoserrat-14-en-24-methyl ester	3,16,21,24	垂穗石松	35
116		3 α ,21 β ,29-trihydroxy-16-oxoserrat-14-en-24-methyl ester	3,16,21,24,29	垂穗石松	35
117		16-oxo-21 β ,24-dihydroxyserrat-14-en-3 α -yl acetate	3,16,21,24	扁枝石松	20
118		16-oxo-21 β -hydroxyserrat-14-en-3 α -yl acetate	3,16,29	蛇足石杉	16
119		16-oxo-lyclanitin 30-yl- <i>p</i> -coumarate	3,16,20,21,24,30	玉柏石松	48
120		16-oxo-diepilycocruptol-30-yl- <i>p</i> -coumarate	3,16,21,24,30	玉柏石松	48
121		diepilycocryptol-30-yl- <i>p</i> -coumarate	3,21,24,30	玉柏石松	48
122		3 β ,21 β ,29-trihydroxyserrat-14-en-24-oic acid-3 β -yl-(7'-hydroxycinnamate)	3,21,24,29	垂穗石松	25
123		3 β ,14 α ,15 α ,21 β -tetrahydroxyserrat-24-oic acid-3 β -yl-(4'-methoxy-5'-hydroxybenzoate)	3,14,15,21,24	垂穗石松	25
124		3 β ,21 β ,29-trihydroxyserrat-14-en-3 β -yl <i>p</i> -dihydrocoumarate	3,21,24,29	垂穗石松	25
125		lycophlegmariol B	3,21,24,29	马尾杉	31
126		lycophlegmariol D	3,14,21,29	马尾杉	31
127		lycernuic A	3,14,15,21,29	垂穗石松	42
128		16-oxo-3 β ,21 β -dihydroxy-serrat-14-en-24-ferulate	3,16,21,24	东北石杉	32
129		16-oxo-3 α ,21 β -dihydroxy-serrat-14-en-24-ferulate	3,16,21,24	东北石杉	32
130		3 α ,21 α -dihydroxy-16-oxoserrat-14-en-24-yl <i>p</i> -coumarate	3,16,21,24	石松	49
131		16-oxolyclanitin-29-yl (<i>E</i>)-4'-hydroxyl-3'-methoxycinnamate	3,16,21,24,29	扁枝石松	44
132		3 β ,14 α ,21 β ,24,27 α -pentahydroxyl-serratane-29-yl (<i>E</i>)- <i>p</i> -coumarate	3,14,21,24,27,29	扁枝石松	46
133		3 β ,21 β ,29-trihydroxyserrat-14-en-24-oic acid 3 β -(4-hydroxybenzoate)	3,21,24,29	垂穗石松	41
134		3 β ,21 β ,29-trihydroxyserrat-14-en-24-oic acid 3 β (4-hydroxy-3-methoxy benzoate)	3,21,24,29	垂穗石松	41
135		3 β ,14 α ,15 α ,21 β ,29-pentahydroxyserrat-14-en-24-oic acid 3 β (4-hydroxy benzoate)	3,14,15,24,29	垂穗石松	41
136		3 β ,14 α ,15 α ,21 α -tetrahydroxyserrat-14-en-3-(3'-methoxy-4'-hydroxybenzoate)	3,14,15,21	垂穗石松	33
137		3 β ,14 α ,15 α ,21 α -tetrahydroxyserrat-14-en-21-acetyl-3-(4'-hydroxybenzoate)	3,14,15,21	垂穗石松	33
138		serratene A	2,3,20,21,24,29	扁枝石松	50
139		serratene B	3,6,20,21,24,29	扁枝石松	50
140		serratene C	3,20,21,24,27,29	扁枝石松	50
141		serratene D	3,20,21,24,27,29	扁枝石松	50
142		serratene E	3,7,20,21,24	扁枝石松	50
143		serratene F	3,20,21,24,29	扁枝石松	50
144		16-oxolyclanitin	3,20,21,24,29	石松科	24
145		3 β ,14 α ,15 α ,20 β ,21 β ,24,27 α ,29-octahydroxyserratane	3,14,15,20,21,24,27,29	扁枝石松	46
146	三萜苷类	inundoside-A	3,21	小石松 <i>L. inundatum</i> L.	51
147		inundoside-B	3,21	小石松	51
148		inundoside-D ₁	3,21	小石松	51
149		inundoside-D ₂	3,21	小石松	51
150		inundoside-E	3,21	小石松	51
151		inundoside-F	3,21	小石松	51

续表 1

编号	类别	化合物名称	氧接官能团 位置	植物来源	文献
152	三萜苷类	inundoside-G	3,21	小石松	51
153		inundoside-C	3,14,21	小石松	51
154	开环类	芒柄花萜醇	3,21	东北石松	52
155		3 β ,21 α -dihydroxy-26-nor-8,14-sekogammaser-14(27)-en-8-one	3,8,21	东北石松	53
156		α -onoceradienedione	3,21	石松	6
157		26-nor-8-oxo-21- <i>epi</i> - α -onocerin	3,8,21	石松	19
158		(3 α ,8 β ,14 α ,21 β)-26,27-dinoronocerane-3,8,14,21-tetrol	3,8,14,21	玉柏石松	54
159		(3 β ,8 β ,14 α ,21 α)-26,27-dinoronocerane-3,8,14,21-tetrol	3,8,14,21	石松	55
160		(3 β ,8 β ,14 α ,21 β)-26,27-dinoronocerane-3,8,14,21-tetrol	3,8,14,21	石松	55
161		26-nor-8 β -hydroxy- α -onocerin	3,8,21	玉柏石松	54
162		26-nor-7(9)-lactone- α -onocerin	3,8,20	石松	19
163		(3 α ,14 α ,21 β)-26,27-dinoronocerane-8-oxo-3,14,21-triol	3,8,14,21	垂穗石松	23
164	环氧类	14 β ,15 β -epoxy-3 α -methoxyserratane-21 β -ol	3,14,15,21	<i>Picea jezoensis</i> var. <i>hondoensis</i>	26
165		14 β ,15 β -epoxy-3 β -methoxyserratane-21 β -ol	3,14,15,21	<i>Picea jezoensis</i> var. <i>jezoensis</i>	15
166		14 β ,15 β -epoxy-3 β -methoxyserratane-21-one	3,14,15,21	<i>Picea jezoensis</i> var. <i>jezoensis</i>	56
167		14 β ,15 β -epoxy-21 β -hydroxyserratane-3-one	3,13,14,21	<i>Picea jezoensis</i> var. <i>jezoensis</i>	57
168		14 β ,15 β -epoxyserratane-3 β ,21 β ,29-triol	3,14,15,21,29	蛇足石杉	21
169		13 α ,14 α -epoxy-21 α -methoxyserratane-3-one	3,13,14,21	<i>Picea jezoensis</i> var. <i>jezoensis</i>	57
170		13 α ,14 α -epoxy-3 β -methoxyserratane-21 β -ol	3,13,14,21	<i>Picea jezoensis</i> var. <i>jezoensis</i>	57
171		13 β ,14 β -epoxy-3 β -methoxyserratane-21 β -ol	3,13,14,21	<i>Picea jezoensis</i> var. <i>jezoensis</i>	15
172		14 β ,26-epoxy-serratane-3,21dione	3,14,21	红樱草 <i>Primula rosea</i> Royle	58
173		21 α -hydroxy-14 β ,26-epoxy-serratane-3-one	3,14,21	红樱草	58
174		21 β -hydroxy-14 β ,26-epoxy-serratane-3-one	3,14,21	红樱草	58
175	失碳类	3 β -methoxy-22 α -methyl-norserrat-14-en-21-one	3,21	<i>Pinus monticola</i> Dongl.	59
176		29-nor-3 α -methoxyserrat-14-en-21-one	3,21	<i>Picea jezoensis</i> var. <i>hondoensis</i>	26
177		lycomplanatum A	3,20,21	扁枝石松	60
178		lycomplanatum B	20,21	扁枝石松	60
179		lycomplanatum C	3,20,21,24	扁枝石松	60
180		lycomplanatum D	3,4,20,21	扁枝石松	60
181	D/E 环顺 式联合类	lycomplanatum F	3,20,21,24,29	扁枝石松	60
182		lycomplanatum G	2,3,21,24,29	扁枝石松	60
183		lycomplanatum H	3,20,21,24,29	扁枝石松	60
184	其他类	jezanans A	3,15,21	<i>Picea jezoensis</i> var. <i>jezoensis</i>	61
185		jezanans B	3,15,21	<i>Picea jezoensis</i> var. <i>jezoensis</i>	61
186		lycopodii A	3,15,21,24	石松	55
187		serratene	无	欧亚多足蕨 <i>Polypodium vulgare</i> L.	62
188		isoserratene	无	欧亚多足蕨	62
189		8 α ,14 β -epoxyonocerane	8,14	伏石蕨 <i>Lemmaphyllum microphyllum</i>	63

C. Presl

1.1 二醇类 (1~34)

二醇类石杉型三萜一般在 C-3 位及 C-21 位有羟基取代, C-14/C-15 位为双键。该类化合物以 serratenediol (1) 为代表, 最早在 1964 年由日本学者 Inubushi 等^[1]从蛇足石杉中分离得到, 很可能是 C 环为七元环的石杉型三萜中最原始的一类化合物。另外, 也有少数 C-13/C-14 位成双键的情况 (10, 26~29), 还存在一些 C-3 或 C-21 位羰基取代的二醇类三萜, 其中 Tanaka 等^[5]从松科植物 *Picea jezoensis* var. *jezoensis* 中分离得到的 serrat-14-ene-3,21-dione (7) C-3 及 C-21 位均被氧化为羰基。此外, 该类型三萜 C-3 或 C-21 位也可以醚或酯的形式存在 (11~29), 还有极少数与芳环成酯 (31~34), 本文将这 2 类化合物仍归入此类。二醇类石杉型三萜的化学结构见图 2。

1.2 三醇类 (35~66)

三醇类石杉型三萜是指含 3 个氧接官能团的一类化合物, 与二醇类三萜相同的是其 C-3 及 C-21 位通常为羟基或其酯取代。该类三萜 C-14/C-15 位若为双键, 则环上 C-24 或 C-29 位常被含氧官能团取代, 如化合物 lycoclavanol (35) 的 C-24 位为羟甲基^[18], 化合物 serrat-14-en-3 β ,21 β ,29-triol (39) 则为 C-29 位被氧化^[21]。同时也有 C-16 位被氧化为羰基而成 α,β 不饱和酮结构, 如 16-oxoserratenediol (42)^[24]。倘若结构中不含双键, 则其 C-14 位常有羟基取代, 取代羟基相对构型可为 α (41) 也可为 β (40)^[22-23]。另外目前仅有 1 个从松科植物 *Picea jezoensis* var.

jezoensis 中分离得到的三醇类化合物 21 α -methoxyserrat-13-ene-3,15-dione (47) 为双键位于 C-13/C-14 位, 羰基位于 C-15 位^[5]。三醇类石杉型三萜的化学结构见图 3。

1.3 多醇类 (67~145)

多醇类统指含有 4 个及以上含氧取代基的石杉型三萜类化合物, 氧取代官能团一般为羟基、羰基、羧基及醛基等, 本文将这些取代基成酯的化合物仍然归入此类。多醇类化合物环上取代基数量及结构的多样性使其为石杉型三萜各类型中数量最多的一类化合物。部分多醇类化合物结构同上述二醇类及三醇类化合物相似的是双键位于 C-14/C-15 位; 还有一部分该类化合物含 α,β 不饱和酮结构 (C-14/C-15/C-16); 另外有部分多醇类三萜结构中不含不饱和键, 但其 C-14 或 C-15 位被羟基取代; 比较特殊的是有少量化合物在除 C-3、C-14、C-15、C-16、C-21、C-24、C-29 位被氧化外, 如 Yan 等^[46]从扁枝石松中分离得到一系列羟基位于 C-20、C-27 位的五羟基甚至六羟基取代型三萜, 如 14 α ,15 α ,20 β ,21 β ,24,27 α ,29-heptahydroxyserrat-3-one (110) 和 3 β ,14 α ,15 α ,20 β ,21 β ,24,27 α ,29-octahydroxyserratane (111), Deng 等^[47]从玉柏石松中分离得到的 C-20 位羟基乙酰化合物 3 β ,19 α -dihydroxy-20 β -acetate-serrat-14-en-21 β -ol (113) 在 C-19 位还有羟基取代, 另有 3 个由石松得到的化合物 (107~109) C-12 位均被羟基取代^[45], 这都丰富了石杉型三萜类化合物的结构多样性。多醇类石杉型三萜的化学结构见图 4。

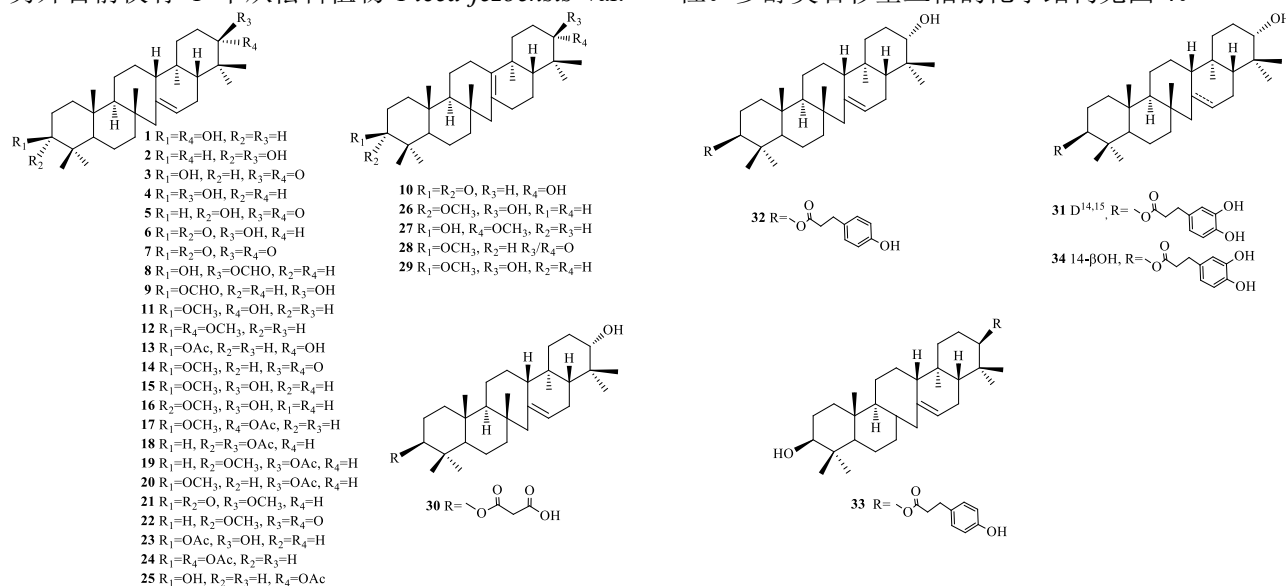


图 2 二醇类石杉型三萜的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of diols substituted serratene triterpenoids

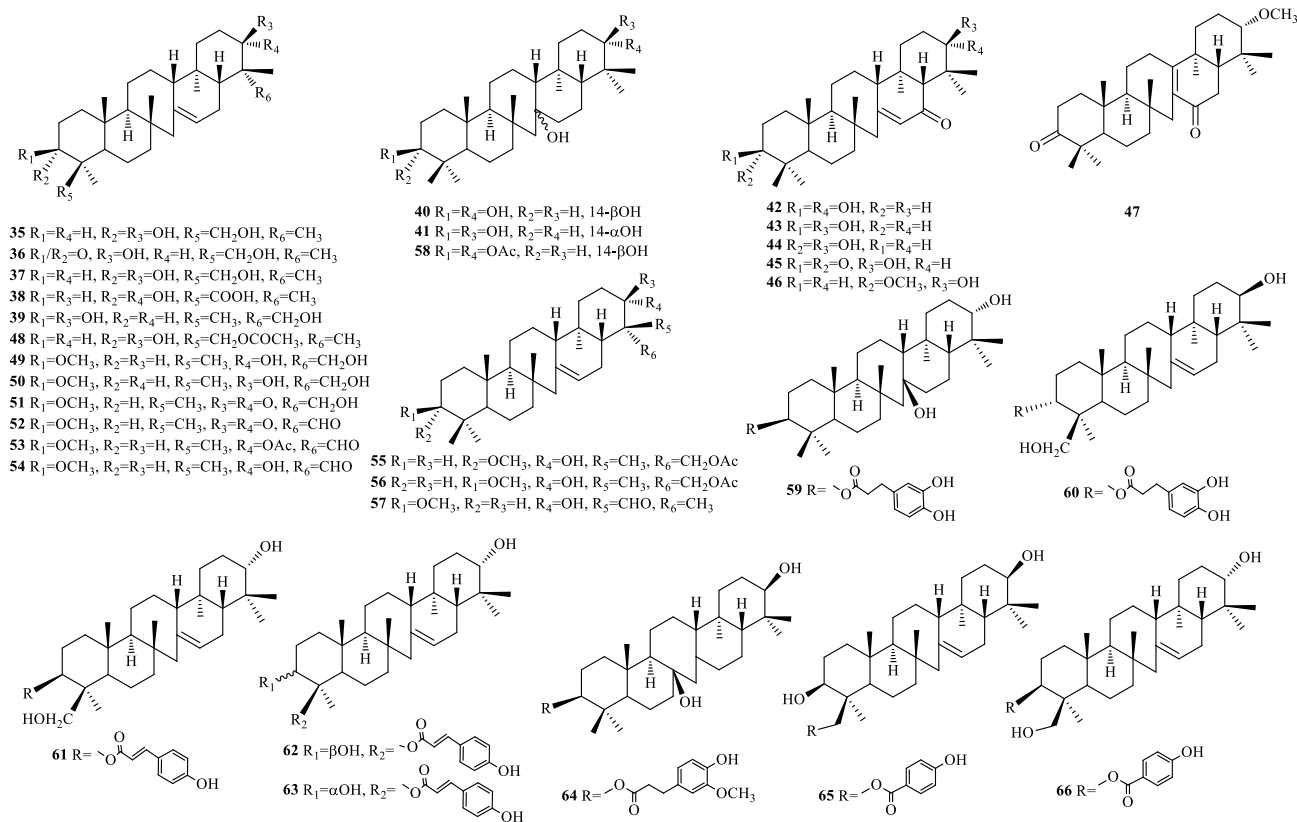


图3 三醇类石杉型三萜的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of triols substituted serratene triterpenoids

1.4 三萜苷类 (146~153)

目前已分离得到的石杉型三萜各类型化合物共计 180 余种,但对石杉型三萜苷类的研究仍非常欠缺。到目前为止,仅有 8 个 3 β -葡萄糖苷类化合物在 20 世纪 90 年代于石松科植物中被发现。不管是从苷元的类型还是成苷方式,亦或是连糖的数量和类型而言,三萜苷类化合物的继续研究都具有重要的意义。三萜苷类石杉型三萜的化学结构见图 5。

1.5 开环类 (154~163)

开环类化合物的结构特征是七元环 (C 环) 裂开, C-8 位常有羟基或羰基取代, C-14 位与 C-27 位成双键或失去 C-27 位碳直接与羟基相连, A 环或 E 环连有羟基。该类化合物以芒柄花萜醇 (154) 为代表^[52],其在石松科及松科植物中都有发现,为开环类三萜的常见化合物。较为特殊的是从石松中发现的 26-nor-7(9)-lactone- α -onocerin (162) B 环为七元内酯环^[19],这种类型的开环三萜也是首次从石松中分离得到。开环类石杉型三萜的化学结构见图 6。

1.6 环氧类 (164~174)

环氧类石杉型三萜是指含有分子内含有氧环结构的一类特殊化合物。目前已分离得到的该类化合物

分子中的氧环位置有 3 处,其一是位于 C 环, C-26 角甲基与 C-14 直接由氧原子相连 (172~174)。Bhutani 等^[58]从红樱草中分离得到 3 个新型三萜类化合物均属于该类型。另外 2 种氧环位于 D 环中不同位置,分别在 C-14/15 (164~168)及 C-13/C-14 (169~171),其中 14 β ,15 β -epoxyserrat-3 β ,21 β ,29-triol (168)源于蛇足石杉^[21],其他化合物则只报道于松科植物。环氧类石杉型三萜的化学结构见图 7。

1.7 失碳类 (175~180)

失碳类在石杉型三萜中较为少见,在松科植物 *Pinus monticola* 和 *Picea jezoensis* var. *hondoensis* 中分别发现了 C-22 位失 1 个碳原子的 3 β -methoxy-22 α -methyl-norserrat-14-en-21-one (175) 和 29-nor-3 α -methoxyserrat-14-en-21-one (176)^[26,59]。另外, Zhou 等^[60]从扁枝石松中分离得到 4 个 C-23 位失碳的石杉型三萜 (177~180)。失碳类石杉型三萜的化学结构见图 8。

1.8 D/E 环顺式联合类 (181~183)

常规的石杉型三萜 5 个环均为反式联合 (图 4),而 Zhou 等^[60]从扁枝石松中分离得到 3 个 D 环/E 环顺式联合的石杉型三萜 (181~183)。通过比较碳谱

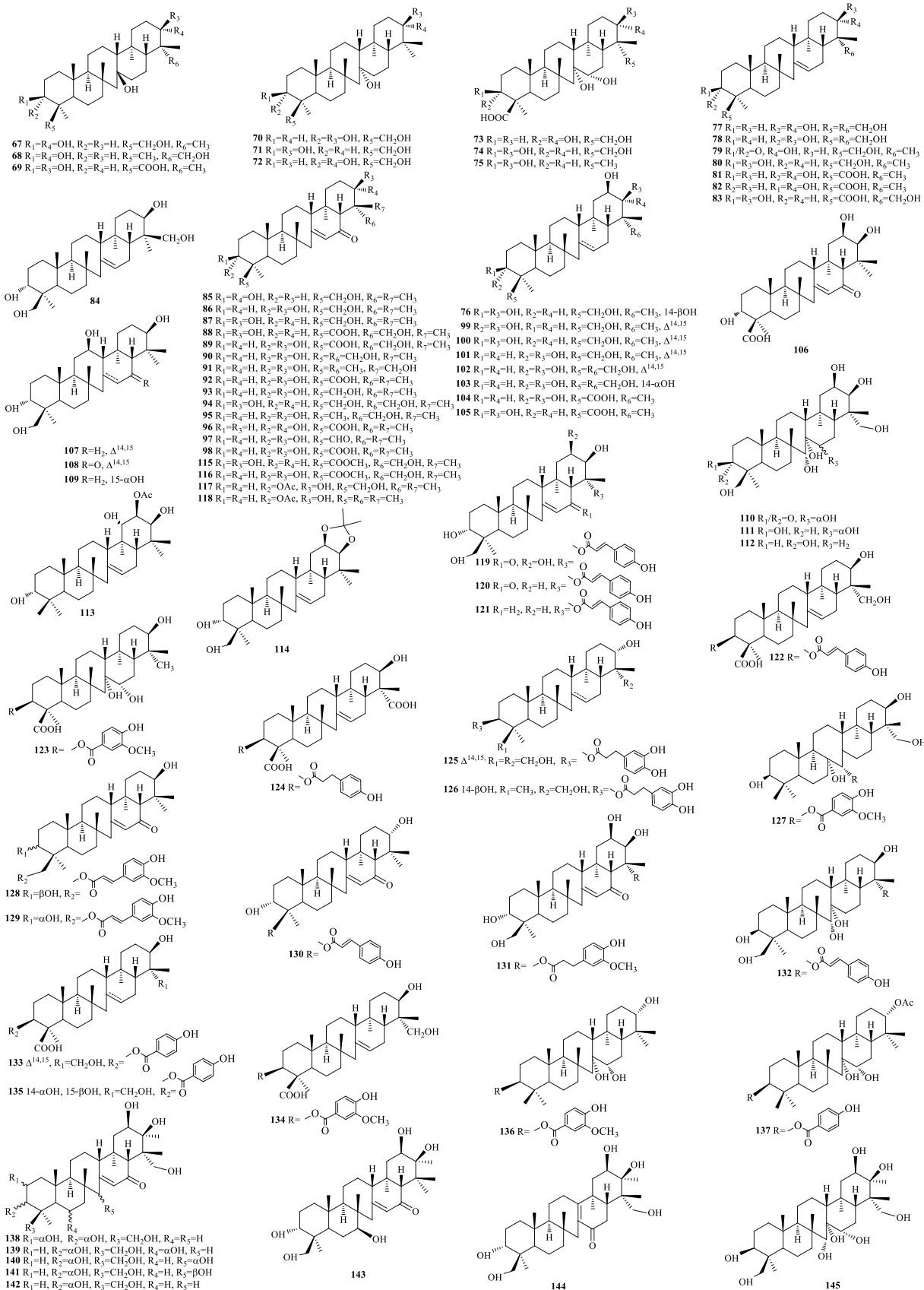


图 4 多醇类石杉型三萜的化学结构

Fig. 4 Chemical structures of multi-alcohols substituted serratene triterpenoids

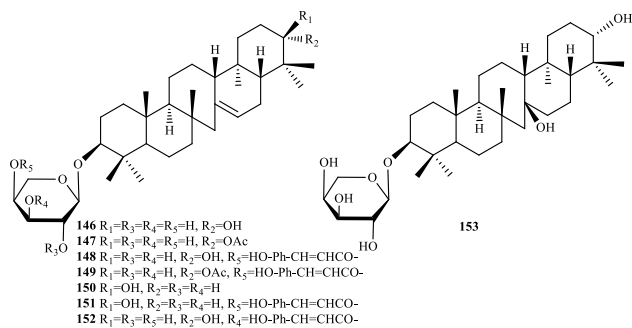


图5 三萜苷类石杉型三萜的化学结构

Fig. 5 Chemical structures of serratene triterpenoid glycosides

数据发现, 它们的 C-13、C-28、C-30 位碳化学位移与已报道的存在显著性差异, 进一步通过计算化学手段确证了这种新的立体构型的存在, 更加丰富了石杉型三萜结构的多样性。目前, 这种类型的石杉型三萜报道的仅 3 个, 有待深入发掘。D/E 环顺式并联类石杉型三萜的化学结构见图 9。

1.9 其他类 (184~189)

除了以上的 8 类石杉型三萜外, 还从松科植物 *Picea jezoensis* var. *jezoensis* 中分离得到 2 个 D 环为五元环及 C-3/C-21 位羟基取代型三萜^[61], 从石松科

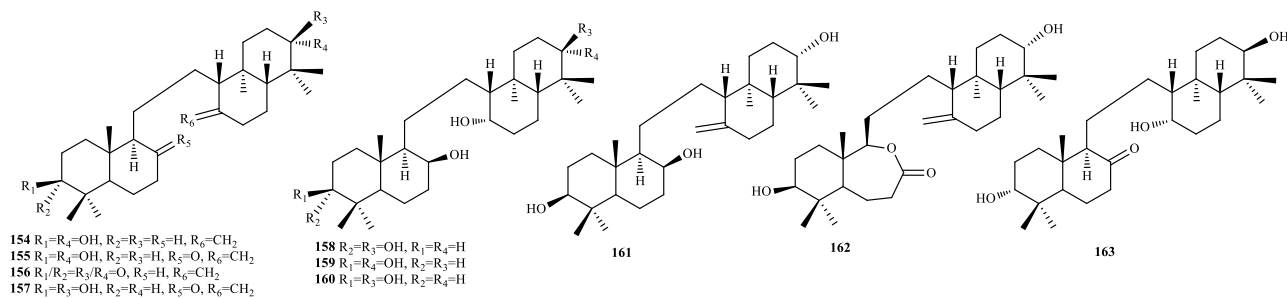


图6 开环类石杉型三萜的化学结构

Fig. 6 Chemical structures of seco-serratene triterpenoids

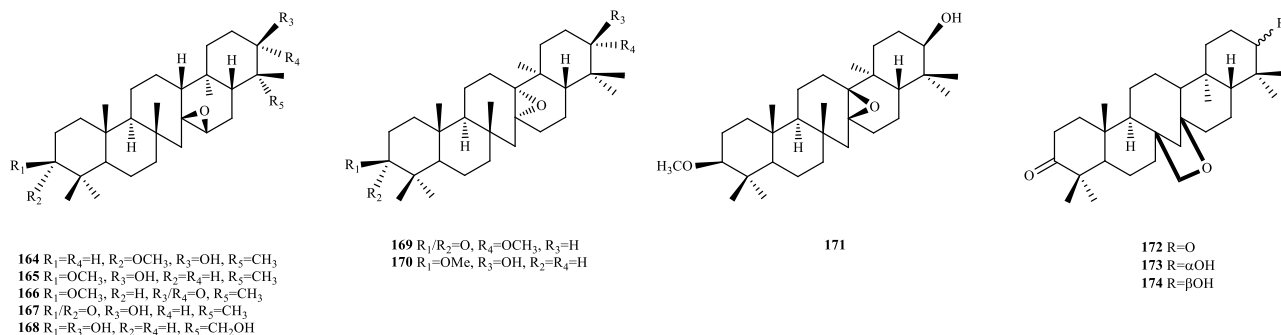


图7 环氧类石杉型三萜的化学结构

Fig. 7 Chemical structures of epoxy-serratene triterpenoids

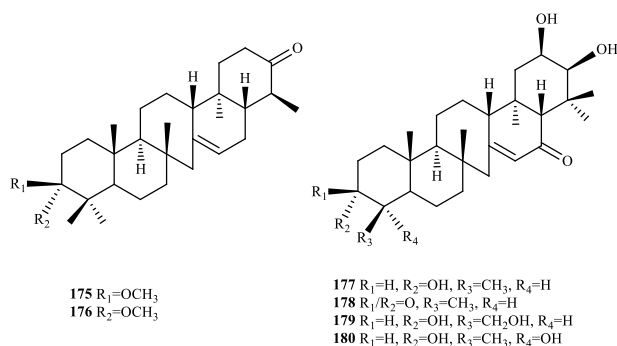


图8 失碳类石杉型三萜的化学结构

Fig. 8 Chemical structures of nor-serratene triterpenoids

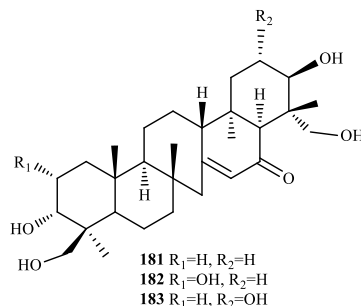


图9 D/E 环顺式并联石杉型三萜的化学结构

Fig. 9 Chemical structures of serratene triterpenoids with cis-parallel D/E rings

植物石松中发现了同样结构的 C-3/C-21/C-24 位氧化合物^[55]。水龙骨科多足蕨属植物欧亚多足蕨中还报道了 2 个无氧接官能团的 Δ^{13-14} 和 Δ^{14-15} 的其他

类型三萜^[54]。另从水龙骨科的伏石蕨中发现了 C 环为七元内酯环的 $8\alpha,14\beta$ -epoxyonoceranane (**189**)^[63]。其他类石杉型三萜的化学结构见图 10。

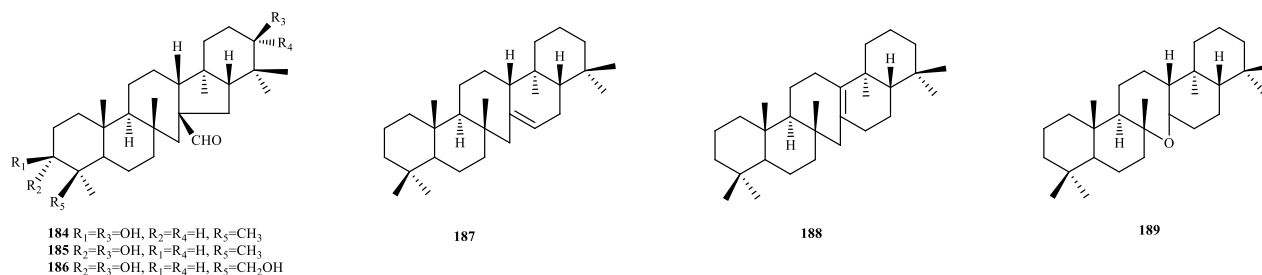


图 10 其他类石杉型三萜的化学结构

Fig. 10 Chemical structures of other serratene triterpenoids

2 药理活性

目前国内外学者对石杉型三萜的研究大多集中于化学结构方面, 对不同结构石杉型三萜的药理活性研究不够深入。而且研究结果显示同种结构类型石杉型三萜的活性也不尽相同, 其活性与结构相关性尚无规律可循。目前对于石杉型三萜的活性研究主要集中于抗肿瘤和细胞毒方面, 偶有关于抑制胆碱酯酶、抑制 β 位淀粉样前体蛋白裂解酶 1 (β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1, BACE-1)、抑制白色念珠菌分泌型天冬氨酸蛋白酶、抗增殖、抗菌、抗炎等作用的研究。

2.1 抗肿瘤作用

石杉型三萜类化合物的抗肿瘤作用一直以来深受广大研究者关注。Tanaka 等^[57,64]评价分离自松科植物的系列石杉型三萜类化合物对 12-O-十四烷酰佛波醇-13-醋酸酯诱导的 Epstein-Barr 病毒早期抗原 (EBV-EA) 激活的体外抑制作用, 结果发现所有化合物均对 EBV-EA 的激活有显著的抑制作用。继而对其 2 个活性最好的化合物 **54**、**170** 进行体内抑制小鼠皮肤癌试验, 结果显示化合物 **170** 具有良好的抗肿瘤活性。针对上述实验结果, Tanaka 等^[64-65]还对石杉型三萜类化合物抗肿瘤活性的构效关系进行了初步探讨, 以及进一步推测部分抗肿瘤促进因子活性得益于 C 环是七元环的柔性结构, C-13/C-14 之间的氧环也有助于增强该类化合物抗肿瘤促进因子活性。此外, C-29 或 C-30 位的醛基也可增强石杉型三萜类化合物的抗肿瘤作用。

Yamaguchi 等^[66]首次使用改良大鼠多器官癌变模型研究化合物 **16** 对以二乙基亚硝胺、1,2-二甲基肼、N-丁基-N-(4-羟丁基)亚硝基胺、N-甲基亚硝基胺、N-亚硝基二异丙醇胺 5 种致癌物预处理的大鼠

内脏器官和组织的潜在化学预防作用。结果表明化合物 **16** 在肺癌的发生发展过程中具有显著的抑制作用, 其机制可能与抑制细胞增殖和解毒系统的活化有关, 但确切机制还需要进一步研究。

2.2 细胞毒作用

Wei 等^[23]对由垂穗石松中分离得到的 5 个多羟基和开环三萜类化合物运用宫颈癌 HeLa⁺细胞坏死和凋亡 2 种细胞死亡模型进行了活性实验。结果表明 3 个 21β -OH 取代化合物 **41**、**70**、**71** 显示出较好的细胞毒作用, 其中化合物 **70** 的半数最大效应浓度 (median effect concentration, EC_{50}) 值为 $(0.28 \pm 0.13) \mu\text{mol/L}$, 低于阳性对照药阿霉素的 $(1.40 \pm 0.07) \mu\text{mol/L}$, 且其是通过细胞凋亡的途径发挥细胞毒作用的。而 21α -OH 取代的化合物 **72** 和开环类化合物 **155** 则没有活性。

Wittayalai 等^[31]研究了源自马尾杉中的石杉型三萜化合物分别对人胆管癌 HuCCA-1 细胞、人肺癌 A549 细胞、人肝癌 HepG2 细胞以及急性淋巴细胞白血病 MOLT-3T 淋巴细胞的细胞毒作用。研究结果显示 2 个多醇酯类化合物 **125**、**126** 及 1 个二醇类化合物 **2** 对 MOLT-3T 淋巴细胞有一定的细胞毒作用。

Yan 等^[46]采用磺酰罗丹明 B 方法检测扁枝石松中一系列的 C-27 位连有羟基的多醇类石杉型三萜对白血病 K562/S 细胞和对阿霉素抵抗的 K562/R 细胞的细胞毒作用, 结果表明化合物 **132** 能够显著抑制这 2 种细胞的增殖, 半抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration, IC_{50}) 值分别为 7.08、7.76 $\mu\text{mol/L}$ 。

Zhang 等^[19]采用 MTT 法研究石松 (伸筋草) 中石杉型三萜类化合物对 A549、HepG2、MCF-7 细胞的细胞毒作用, 结果显示开环类化合物 **157** 对 MCF-7 细胞的细胞毒活性较好, 其 IC_{50} 为 6.13 $\mu\text{g/mL}$,

另外 4 个化合物则对 HepG2 细胞的细胞毒作用较为明显, IC₅₀ 值为 2.28~7.17 μg/mL。

2.3 抑制胆碱酯酶及 BACE-1 作用

有研究表明开环类化合物 **154** 具有较好的乙酰胆碱酯酶抑制作用, 其 IC₅₀ 值为 5.2 μmol/L^[67]。对从垂穗石松中分离得到的石杉型三萜类成分进行体外乙酰胆碱酯酶、丁酰胆碱酯酶及 BACE-1 抑制活性的评价, 结果表明化合物 **58** 对乙酰胆碱酯酶抑制的 IC₅₀ 值为 0.91 μmol/L, 化合物 **124** 对丁酰胆碱酯酶抑制的 IC₅₀ 值仅有 0.42 μmol/L, 化合物 **45** 则显示出更强的 BACE-1 抑制活性, 其 IC₅₀ 值为 0.23 μmol/L^[25]。从扁枝石松中分离得到的 10 个三萜类化合物却没有胆碱酯酶抑制活性, 但是具有 BACE-1 抑制活性^[20]。以上这些活性研究结果提示石杉型三萜类化合物具有治疗阿尔茨海默病的潜在活性, 但其活性研究仍需进一步探索。

2.4 抑制白色念珠菌分泌型天冬氨酸蛋白酶作用

Zhang 等^[35]对分离自石松科垂穗石松属植物垂穗石松中的 10 个石杉型三萜类化合物做了抑制白色念珠菌分泌型天冬氨酸蛋白酶的活性实验, 发现其中 1 个五羟基三萜酸类化合物 **74** 具有很强的天冬氨酸蛋白酶抑制活性, 其 IC₅₀ 值为 20.0 μg/mL。

2.5 抗菌作用

2017 年有学者研究了松科植物赤松中的 3 个石杉型三萜类化合物 **14**、**55**、**56** 对引起疟疾的原生动物、细菌和真菌等的抑制作用, 发现它们均有一定

的抗菌及抗增殖活性^[28]。

2.6 抗炎作用

Jo 等^[68]发现石杉型三萜类化合物 **87** 能够通过细胞外调节蛋白激酶途径抑制环氧合酶-2、诱导型一氧化氮合酶、核因子-κB 的表达, 减少白细胞介素-1β、白细胞介素-8、一氧化氮等炎症因子的产生, 改善炎症水平。

3 生源途径

由于多种石松科植物及松科植物都含有芒柄花萜醇, 因此 Tsuda 等^[69]推测石杉型三萜类化合物可能源于芒柄花萜醇的单质子化反应。此种生源转化假设延续了几十年, 直至 2017 年 Saga 等^[70]成功克隆了石松中一种新的 *onoceroid* 合酶基因, 该基因与先前鉴定的芒柄花萜醇合酶显示出高度的序列同一性。这才在基因水平上确定石杉型三萜合成的前体物质是芒柄花萜醇前体而不是一直推测的芒柄花萜醇。

2,3,22,23-环氧角鲨烯经环化反应后失质子得到前体物质芒柄花萜醇前体, 其环化后得到化合物 A, 化合物 A 可发生脱氢反应得到 C 环开环的芒柄花萜醇。同时化合物 A 也可进行环化反应而使 C 环闭环得到化合物 B。化合物 B 通过脱去 C-15 位质子即可得山芝烯二醇, 而发生水解反应即得山芝三醇。山芝烯二醇是 C-14/C-15 位双键的代表化合物, 山芝三醇则是 C-14 位羟基取代的代表化合物, 具体生源途径见图 11。

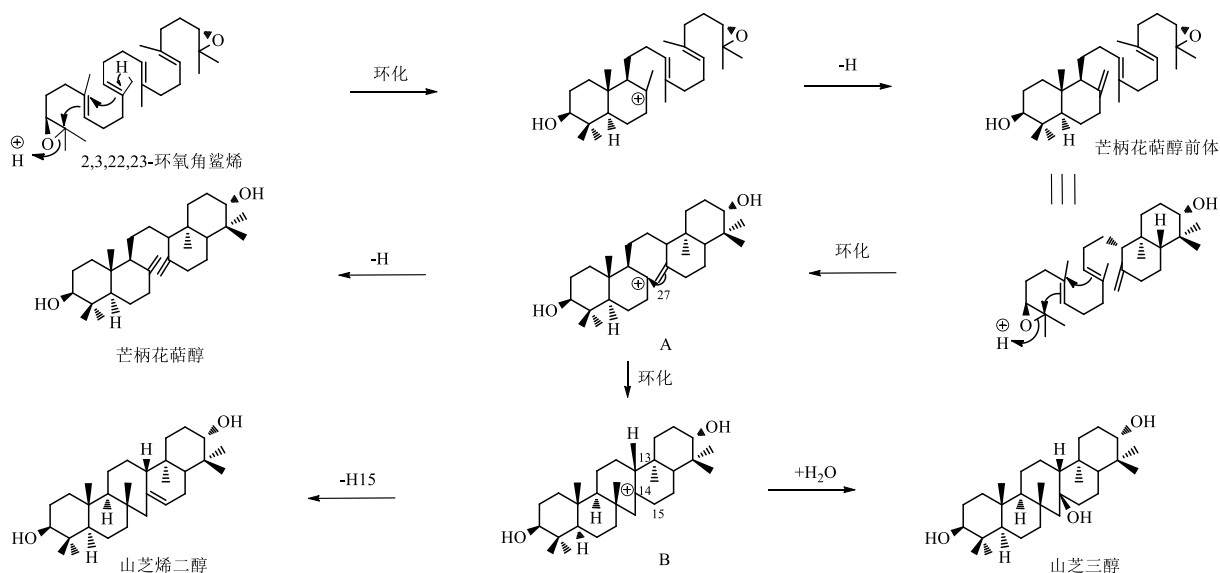


图 11 石杉型三萜类化合物的生源途径

Fig. 11 Biosynthesis pathway of serratene triterpenoids

4 NMR 波谱学特征

常规的石杉型三萜类化合物 5 个环之间均为反式骈合 (化合物 **181**~**183** 除外), 其中 C 环为七元环, 偶有开环, D 环既有双键结构也有非双键结构, 环上常有氧接官能团。基于这 2 类化合物的结构特征, 它们的核磁共振 (NMR) 数据也具有其相应的谱学特征。本文对这 2 种构型的石杉型三萜类化合物的 NMR 特征进行了归纳总结。

4.1 γ -gauche 效应对石杉型三萜类化合物 δ_C 的影响

γ -gauche 效应是指结构中电负性基团使 α 、 β 碳原子的化学位移移向低场, 而使 γ 碳原子的化学位移移向高场的现象。 γ -gauche 效应一般常见于链烃中, 但在六元环固定椅式构象中也会存在。这种现象表现为取代基位于直立键 (a 键) 时, 与 γ 位竖键氢之间存在 C-1、C-3 的空间挤压作用, 化学位移较取代基位于平伏键 (e 键) 时移向高场, 见图 12。

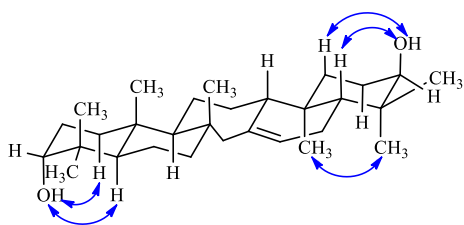


图 12 γ -gauche 效应

Fig. 12 γ -Gauche effects

石杉型三萜类化合物 C-3、C-21 位等常有羟基取代, 羟基构型的变化导致该类化合物常常存在差向异构体, γ -gauche 效应可用于判断石杉型三萜差向异构体中取代基的构型。通过分析比对 ^{13}C -NMR 数据可发现每对差向异构体中碳原子的化学位移存在一定数值的差异, 且 δ_C 差异是由 OH 构型的变化引起的。以 3-OH 异构为例, 3-OH 为 β 构型时, 其位于平伏键 (e 键), C-1、C-5 的化学位移不受 γ 效应影响。反之, 3-OH 为 α 构型时, 其位于直立键 (a 键), 相较于 β 构型而言, 该 OH 会与 H-1 和 H-5 在空间位置上相互接近, 存在排斥作用, 使得电子云密度偏向各自的碳原子, 从而增加了屏蔽效应, 使 γ -C (C-1、C-5) 向高场移动, 化学位移减小约 5^[12,35,38,40,44]。类似地, 21-OH 异构中其为 β 构型即处于直立键 (a 键) 时, C-17、C-19 受 γ -gauche 效应影响, 向高场移动, 化学位移减小约 4^[21,36,39,40,55]。因此在石杉型化合物结构鉴定时, γ -gauche 效应可辅助判断差向异构体的 3-OH 及 21-OH 构型。

4.2 27-OH 取代对石杉型三萜类化合物 δ_C 的影响

对于 C-27 无羟基取代的化合物而言, 其 C-27 的特征亚甲基信号 (δ_C 55 左右) 常作为石杉型三萜类化合物的一个重要的判别标准^[42]。而对于 27-OH 石杉型三萜类化合物, C-27 由亚甲基被氧化为连氧次甲基后, 其化学位移发生变化。到目前为止, 仅报道过 27-OH 为 α 构型的 4 个 tohogenol 型石杉型三萜类化合物, 其化学位移均在 80 以上^[46]。以上结果可为石杉型三萜类化合物的基本类型及相应结构特征提供参考。

4.3 D/E 环顺式骈合的石杉型三萜类化合物

与一般石杉型三萜化合物不同的是, 在化合物 **181**~**183** 中, 它们的 D 环与 E 环变为了顺式骈合, 这种立体构型与齐墩果烷型三萜类化合物一致。这 2 种构型的石杉型三萜类化合物的差别具体表现在 C-13、C-28 和 C-30 位上。Zhou 等^[60]研究发现, 当 D 环与 E 环顺式骈合时 (以化合物 **181** 为例, 图 13), H-13 和 H-30 在空间上十分接近, 由于挤压作用而导致 H-13 的电子云密度偏向 C-13、H-30 的电子云密度偏向于 C-30, 使得 C-13 和 C-30 周围的电子云密度增大, 屏蔽效应增强, 化学位移分别降低了约 13、16。相反, H-28 与 H-29 的空间挤压作用消失, 屏蔽效应减弱, C-28 的化学位移升高了约 10。这种新的立体构型的发现提示该类化合物在结构上还存在着更多的可能性, 也为后续的结构解析提供了借鉴和指导。

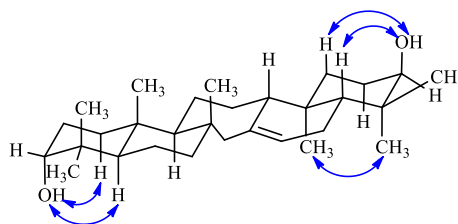


图 13 化合物 **181** 的 γ -gauche 效应

Fig. 13 γ -Gauche effects of compound **181**

5 结语

本文较为全面地综述了石杉型三萜类化合物的结构及相关药理活性的研究现状, 并基于现有研究推导了其可能的生源合成途径, 且对其波谱学特征进行了浅显的表征。自 20 世纪 60 年代至今, 石杉型三萜类化合物的结构研究丰富了其化学成分多样性, 且该类成分在生源合成途径中相关基因和酶的发现也为其在生物合成领域中的研究提供了参考和指导。但是石杉型三萜类化合物相关药理活

性的研究仍远远滞后, 较少涉及深入的机制研究; 同时有关生物合成的研究也相对较少。基于目前研究取得的结果及存在的不足, 期望今后对石杉型三萜类化合物的研究涉及多领域、多方向, 发现更多结构新颖、生物活性显著天然产物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Inubushi Y, Sano T, Tsuda Y. Serratenediol: A new skeletal triterpenoid containing a seven membered ring [J]. *Tetrahedron Lett*, 1964, 5(21): 1303-1310.
- [2] Rowe J W, Bower C L. Triterpenes of pine barks: Naturally occurring derivatives of serratenediol [J]. *Tetrahedron Lett*, 1965, 6(32): 2745-2750.
- [3] Conner A H, Nagasampagi B A, Rowe J W. Terpenoid and other extractives of western white pine bark [J]. *Phytochemistry*, 1980, 19(6): 1121-1131.
- [4] Chernenko G F, Ivanova E E, Gatilov Y V, et al. Extractive substances of the bark of *Picea obovata* [J]. *Chem Nat Compd*, 1992, 28(6): 568-575.
- [5] Tanaka R, Tsujimoto K, In Y, et al. New methoxytriterpene dione from the cuticle of *Picea jezoensis* var. *jezoensis* [J]. *J Nat Prod*, 1997, 60(3): 319-322.
- [6] Wang X J, Yu D Q, Yu S S. Two new triterpenoids from *Lycopodium japonicum* Thunb. [J]. *Chin J Chem*, 2014, 32(10): 1007-1010.
- [7] Tanaka R, Mun C, de Usami Y, et al. 3-Oxo-serratene triterpenoids from the stem bark of *Picea jezoensis* carr. *Hondoensis* [J]. *Phytochemistry*, 1994, 35(6): 1517-1522.
- [8] 郑凯凯, 赵圆圆, 袁谱龙, 等. 蛇足石杉中非生物碱类化学成分研究 [J]. *中草药*, 2016, 47(1): 15-20.
- [9] Kutney J P, Rogers I H. Novel triterpenes from sitka spruce (*Picea sitchensis* [bong.] carr) [J]. *Tetrahedron Lett*, 1968, 9(6): 761-766.
- [10] Fang J M, Tsai W Y, Cheng Y S. Serratene triterpenes from *Pinus armandii* bark [J]. *Phytochemistry*, 1991, 30(4): 1333-1336.
- [11] Chernenko G F, Demenkova K I, Ivanova E E, et al. Extractive substances of the bark of *Picea ajanensis* [J]. *Chem Nat Compd*, 1990, 26(5): 548-551.
- [12] 李军, 韩燕艺, 刘嘉森. 千层塔中三萜成分的研究 [J]. *药学学报*, 1988, 23(7): 549-552.
- [13] Kutney J P, Rogers I H. The neutral triterpenes of the bark of *Picea sitchensis* (Sitka spruce) [J]. *Tetrahedron*, 1969, 25(17): 3731-3751.
- [14] Allen F H, Kennard O, Sheldrick G M. The crystal and molecular structure of 21 α -methoxy- Δ^{13} -serratene-3 β -ol: The conformation of the Δ^{13} -serratene system [J]. *Acta Crystallogr Sect B*, 1977, 33(4): 1230-1235.
- [15] Tanaka R, Ishikawa Y, Minami T, et al. Two new anti-tumor promoting serratane-type triterpenoids from the stem bark of *Picea jezoensis* var. *jezoensis* [J]. *Planta Med*, 2003, 69(11): 1041-1047.
- [16] Zhou H, Tan C H, Jiang S H, et al. Serratene-type triterpenoids from *Huperzia serrata* [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(10): 1328-1332.
- [17] Shi H, Li Z Y, Guo Y W. A new serratane-type triterpene from *Lycopodium phlegmaria* [J]. *Nat Prod Res*, 2005, 19(8): 777-781.
- [18] Miller N, de Hootele C, de Braekman J C. Triterpenoids of *Lycopodium megastachyum* [J]. *Phytochemistry*, 1973, 12(7): 1759-1761.
- [19] Zhang Y, Yi P, Chen Y, et al. Lycojaponicuminal A-F: Cytotoxic serratene triterpenoids from *Lycopodium japonicum* [J]. *Fitoterapia*, 2014, 96: 95-102.
- [20] Nguyen V T, Zhao B T, Seong S H, et al. Inhibitory effects of serratene-type triterpenoids from *Lycopodium complanatum* on cholinesterases and β -secretase 1 [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 274: 150-157.
- [21] Zhou H, Li Y S, Tong X T, et al. Serratane-type triterpenoids from *Huperzia serrata* [J]. *Nat Prod Res*, 2004, 18(5): 453-459.
- [22] Sano T, Tsuda Y, Inubushi Y. Structures of tohogenol and tohogeninol: Triterpenoids of *Lycopodium serratum* [J]. *Tetrahedron*, 1970, 26(12): 2981-2986.
- [23] Wei J J, Wang W Q, Song W B, et al. Serratene-type triterpenoids from *Palhinhaea cernua* [J]. *Fitoterapia*, 2018, 127: 151-158.
- [24] Tsuda Y, Fujimoto T, Isobe K, et al. Chemotaxonomical studies on the triterpenoids of *Lycopodium* plants (author's transl) [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1974, 94(8): 970-990.
- [25] Nguyen V T, To D C, Tran M H, et al. Isolation of cholinesterase and β -secretase 1 inhibiting compounds from *Lycopodiella cernua* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2015, 23(13): 3126-3134.
- [26] Tanaka R, Tsujimoto K, Muraoka O, et al. Two serratane triterpenes from the stem bark of *Picea jezoensis* var. *hondoensis* [J]. *Phytochemistry*, 1998, 47(5): 839-843.
- [27] Conner A H, Nagasampagi B A, Rowe J W. New serratane triterpenes from western white pine bark [J]. *Tetrahedron*, 1984, 40(21): 4217-4226.
- [28] Otake J, Komatsu M, Miyazaki Y, et al. Two new triterpenoids from the roots of *Pinus densiflora* [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2017, 81(3): 449-452.
- [29] Tanaka R, Senba H, Minematsu T, et al. 21 α -hydroxy-3 β -methoxyserrat-14-en-30-al and other triterpenoids from

- the cuticle of *Picea jezoensis* [J]. *Phytochemistry*, 1995, 38(6): 1467-1471.
- [30] Inubushi Y, Harayama T, Hibino T, *et al.* Phlegmanol A, dihydrocaffeic acid ester of the triterpene serratenediol [J]. *J Chem Soc D*, 1970(17): 1118.
- [31] Wittayalai S, Sathalalai S, Thorroad S, *et al.* Lycophlegmariols A-D: Cytotoxic serratene triterpenoids from the club moss *Lycopodium phlegmaria* L [J]. *Phytochemistry*, 2012, 76: 117-123.
- [32] Tong X T, Tan C H, Ma X Q, *et al.* Miyoshianines A and B, two new *Lycopodium* alkaloids from *Huperzia miyoshiana* [J]. *Planta Med*, 2003, 69(6): 576-579.
- [33] Yan J, Zhou Z Y, Zhang M, *et al.* New serratene triterpenoids from *Palhinhaea cernua* and their cytotoxic activity [J]. *Planta Med*, 2012, 78(12): 1387-1391.
- [34] Inubushi Y, Hibino T, Hasegawa T, *et al.* Isolation and structure of phlegmanol F [J]. *Chem Pharm Bull*, 1971, 19(12): 2640-2642.
- [35] Zhang Z Z, ElSohly H N, Jacob M R, *et al.* Natural products inhibiting *Candida albicans* secreted aspartic proteases from *Lycopodium cernuum* [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(7): 979-985.
- [36] Yan J, Cheng B H, Zhang X M, *et al.* Three new serratene triterpenoids from *Phlegmariurus squarrosus* [J]. *Helv Chim Acta*, 2006, 89(12): 2975-2980.
- [37] Tsuda Y, Tabata Y, Ichinohe Y. *Lycopodium* triterpenoids (10). Triterpenoid constituents of *Lycopodium wightianum* collected in Borneo [J]. *Chem Pharm Bull*, 1980, 28(11): 3275-3282.
- [38] 张宇, 田二丽, 陈玉, 等. 石松三萜化学成分研究 [A] // 中国化学会第八届有机化学学术会议暨首届重庆有机化学国际研讨会论文集 [C]. 重庆: 中国化学会, 2013: 1.
- [39] Tsuda Y, Fujimoto T, Kimpara K. *Lycopodium* triterpenoids. The structures and partial syntheses of 16-oxoserratenediol, 16-oxo-21-episerratenediol, 16-oxodiepiseratenediol, 16-oxoserratetriol, 16-oxo-21-episerratetriol, and 16-oxolycoclavanol, ALPHA, BETA. -unsaturated ketones of serratene group [J]. *Chem Pharm Bull*, 1975, 23(6): 1290-1299.
- [40] 殷帅文, 曾建国, 王小夏, 等. 石松非生物碱成分研究 [J]. *热带亚热带植物学报*, 2011, 19(1): 79-83.
- [41] Yan J, Sun L R, Zhang X M, *et al.* Serratene triterpenoids from *Palhinhaea cernua* var. *sikkimensis* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2009, 57(12): 1381-1384.
- [42] Li J, Xu P S, Tan L H, *et al.* Neolignans and serratene triterpenoids with inhibitory effects on xanthine oxidase from *Palhinhaea cernua* [J]. *Fitoterapia*, 2017, 119: 45-50.
- [43] Tsuda Y, Fujimoto T, Morimoto A, *et al.* *Lycopodium* triterpenoids. VIII. The structures of lycoclavanin, a triterpenoid-tetraol possessing conjugated ketone chromophore, and a new tetraol, lycaninol [J]. *Chem Pharm Bull*, 1975, 23(6): 1336-1346.
- [44] Yan J, Yi P, Chen B H, *et al.* Polyhydroxyserratene triterpenoids from *Diphasiastrum complanatum* [J]. *Phytochemistry*, 2008, 69(2): 506-510.
- [45] Li X L, Zhao Y, Cheng X, *et al.* Japonicumins A-D: Four new compounds from *Lycopodium japonicum* [J]. *Helv Chim Acta*, 2006, 89(7): 1467-1473.
- [46] Yan J, Sun L R, Li W, *et al.* Cytotoxic serratene triterpenes from *Diphasiastrum complanatum* with a hydroxy group at C-27 [J]. *Planta Med*, 2010, 76(4): 353-357.
- [47] Deng T Z, Ai Y, Chen Y, *et al.* Triterpenoid from *Lycopodium obscurum* L [J]. *Acta Pharm Sin*, 2009, 44(8): 891-894.
- [48] 蔡雄, 潘德济, 徐光漪, 等. 玉柏石松中新 Δ^{14} -Serratene 型五环三萜酯 [J]. *化学学报*, 1992, 50(1): 60-66.
- [49] Sun Z H, Li W, Tang G H, *et al.* A new serratene triterpenoid from *Lycopodium japonicum* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2017, 19(3): 299-303.
- [50] Dong Q Z, Zou Z X, Jia X H, *et al.* Cytotoxic polyhydroxy serratene triterpenoids from *Lycopodium complanatum* [J]. *Bioorg Chem*, 2019, 87: 373-379.
- [51] Tsuda Y, Kaneda M, Yasufuku N, *et al.* *Lycopodium* triterpenoids. 11. The structures of inundoside-A, -B, -C, -D1, -D2, -E, -F, and -G, triterpenoid-glycosides occurring in *Lycopodium inundatum* L. [J]. *Chem Pharm Bull*, 1981, 29(8): 2123-2134.
- [52] Ageta H, Iwata K, Ootake Y. Isolation of alpha-onocerin from *Lycopodium clavatum* Linn [J]. *Chem Pharm Bull*, 1962, 10: 637.
- [53] Trofimova N N, Gromova A S, Semenov A A. Serratene triterpenoids from *Lycopodium clavatum* L. (Lycopodiaceae) [J]. *Russ Chem Bull*, 1996, 45(4): 961-963.
- [54] Zhao Y H, Deng T Z, Chen Y, *et al.* Two new triterpenoids from *Lycopodium obscurum* L [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2010, 12(8): 666-671.
- [55] Yan J, Zhang X M, Li Z R, *et al.* Three new triterpenoids from *Lycopodium japonicum* Thunb [J]. *ChemInform*, 2005, doi: 10.1002/chin.200527179.
- [56] Tanaka R, Ohmori K, Minoura K, *et al.* Two new epoxyserratanes from the cuticle of *Picea jezoensis* [J]. *J Nat Prod*, 1996, 59(3): 237-241.
- [57] Tanaka R, Tsujimoto K, In Y, *et al.* Structure and stereochemistry of epoxyserratanes from the cuticle of

- Picea jezoensis* var. *jezoensis* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(8): 1044-1047.
- [58] Bhutani K K, Kapoor R, Atal C K. Three bridged 14 β , 26-epoxy-C-homo-pentacyclic triterpenes from *Primula rosea* [J]. *Phytochemistry*, 1984, 23(2): 403-406.
- [59] Haromy T P, Sundaralingam M. Structure of 3 β -methoxy-22 α -methylnorserrat-14-en-21-one [J]. *Acta Crystallogr Sect B*, 1982, 38(4): 1365-1367.
- [60] Zhou W H, Kang F H, Huang L L, et al. Serratane triterpenoids from *Lycopodium complanatum* and their anti-cancer and anti-inflammatory activities [J]. *Bioorg Chem*, 2020, 101: 103959.
- [61] Tanaka R, Tsujimoto K, In Y, et al. Jezanals A and B: Two novel skeletal triterpene aldehydes from the stem bark of *Picea jezoensis* var. *jezoensis* [J]. *Tetrahedron*, 2002, 58(13): 2505-2512.
- [62] Berti G, Bottari F, Marsili A, et al. The isolation of serratene from *Polypodium vulgare* [J]. *Chem Commun*, 1967(1): 50.
- [63] Ageta H, Shiojima K, Masuda K. Fern constituents. Onoceroid, ALPHA. -onoceradiene, serratene and onoceranoxide, isolated from *Lemmaphyllum microphyllum* varieties [J]. *Chem Pharm Bull*, 1982, 30(6): 2272-2274.
- [64] Tanaka R, Minami T, Tsujimoto K, et al. Cancer chemopreventive agents, serratane-type triterpenoids from *Picea jezoensis* [J]. *Cancer Lett*, 2001, 172(2): 119-126.
- [65] Tanaka R, Shanmugasundaram K, Yamaguchi C, et al. Cancer chemopreventive activity of 3 β -methoxyserrat-14-en-21 β -ol and several serratane analogs on two-stage mouse skin carcinogenesis [J]. *Cancer Lett*, 2004, 214(2): 149-156.
- [66] Yamaguchi C, Wanibuchi H, Kakehashi A, et al. Chemopreventive effects of a serratane-type triterpenoid, 3 α -methoxyserrat-14-en-21 β -ol (PJ-1), against rat lung carcinogenesis [J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(6): 1882-1888.
- [67] Rhan I, Terzioglu S, Şener B. A-onocerin: An acetylcholinesterase inhibitor from *Lycopodium clavatum* [J]. *Planta Med*, 2003, 69(3): 265-267.
- [68] Jo A, Eon Kim C, Lee M. Serratane triterpenoids isolated from *Lycopodium clavatum* by bioactivity-guided fractionation attenuate the production of inflammatory mediators [J]. *Bioorg Chem*, 2020, 96: 103632.
- [69] Tsuda Y, Sano T, Kawaguchi K, et al. A-Onoceradiene-serratene isomerization and the configuration of serratenediol [J]. *Tetrahedron Lett*, 1964, 5(20): 1279-1284.
- [70] Saga Y, Araki T, Araya H, et al. Identification of serratane synthase gene from the fern *Lycopodium clavatum* [J]. *Org Lett*, 2017, 19(3): 496-499.

[责任编辑 崔艳丽]