

油茶三萜类成分及其药理活性的研究进展

徐 依^{1,2}, 唐思琪¹, 黄 浩¹, 刘向前³, 李小军¹

1. 赣南医学院药学院 国家中药现代化工程技术研究中心客家中医药资源研究分中心, 江西 赣州 341000

2. 赣南医学院第一附属医院, 江西 赣州 341000

3. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208

摘 要: 油茶 *Camellia oleifera* 是我国重要的木本食用油料树种, 也是世界 4 大木本油料作物之一。大量现代植物化学研究发现油茶中主要含有三萜类、黄酮类及鞣质类等成分, 其中三萜皂苷是油茶中的主要化学成分, 该种植物的皂苷母核多为齐墩果烷型五环三萜, 且具有丰富的药理活性, 如抗肿瘤、心血管系统保护、降血糖、调血脂、杀菌、神经细胞保护、抗炎等活性。对油茶三萜类成分及其药理活性的研究进展进行综述, 同时, 针对其抗肿瘤活性进行构效关系分析, 以期对油茶这一药食两用资源的综合开发利用提供一定的科学依据和理论参考。

关键词: 油茶; 三萜; 三萜皂苷; 抗肿瘤; 心血管系统保护; 降血糖; 调血脂; 杀菌; 抗炎; 构效关系

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)04-1210-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.04.029

Research progress on triterpenoids from *Camellia oleifera* and their pharmacological activities

XU Yi^{1,2}, TANG Si-qi¹, HUANG Hao¹, LIU Xiang-qian³, LI Xiao-jun¹

1. National Engineering Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine - Hakka Medical Resources Branch, School of Pharmacy, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China

2. First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China

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

Abstract: *Camellia oleifera* is an important woody edible oil tree species in China. Also, it is one of the four major woody oil crops in the world. A large number of modern phytochemical studies have found that *C. oleifera* mainly contains triterpenoids, flavonoids, and tannins, and so on. Among them, pentacyclic triterpene saponins with oleanane-type are the main chemical components which possess many pharmacological activities, such as anti-tumor, cardiovascular system protection, hypoglycemic, hypolipidemic, bactericidal, nerve cell protection, and anti-inflammatory activities. Research progress on triterpenoids from *C. oleifera* and their pharmacological activities as well as the structure-activity relationship analysis of anti-tumor activity of these natural products were reviewed in this paper, to provide a certain scientific basis and theoretical reference for the comprehensive development and utilization of *C. oleifera* as a dual-purpose resource of medicine and food.

Key words: *Camellia oleifera* Abel.; triterpenes; triterpene saponins; anti-tumor; cardiovascular system protection; hypoglycemic; regulating blood-lipid; bactericidal activity; anti-inflammation; structure-activity relationship

油茶 *Camellia oleifera* Abel. 为山茶科 (Theaceae) 山茶属 *Camellia* Linn 植物, 狭义上指普通油茶, 广义上则指山茶属植物中油脂含量较高且有栽培经济价值的一类植物的总称^[1]。油茶又名茶

子树、油茶树, 遍布我国 17 个省区, 主要产于我国的西南部和东南部。茶油已被《中国药典》2020 年版收载, 其药用部位主要有茶子心、茶子饼、茶油、油茶叶、油茶根皮等, 同时油茶也是我国基本的木

收稿日期: 2021-07-09

基金项目: 江西省自然科学基金资助项目 (20202BABL216070); 江西省教育厅科研项目 (GJJ201538); 赣南医学院校级科研项目 (QD201905, ZD201911, YB201910)

作者简介: 徐 依, 女, 硕士研究生, 主要从事中药及天然药物活性成分研究。E-mail: 871148129@qq.com

*通信作者: 李小军, 男, 讲师, 硕士生导师, 博士。E-mail: xjli@gmu.edu.cn

本食用油料树种。从南宋年间开始种植，至今已有 2300 多年的历史^[2]，素有“东方橄榄油”“油中珍品”“绿色油库”“铁杆庄稼”“长寿油”“美容酸”之称。与油橄榄、油棕、椰子并称世界 4 大木本油料树种^[3]。其榨取的油色清，味香，营养丰富，耐贮藏，是优质食用油，同时，也可作为润滑油、防锈油用于工业。现有研究表明油茶主要含有皂苷类、黄酮类及鞣质类等成分，具有多种药理活性包括抗菌、抗肿瘤、抗炎、抗突变等。皂苷类化合物在山茶属植物中普遍存在，尤其在种子和叶中含量较高。基于皂苷类化合物具有多种良好的生理活性，近年来，对于新的油茶三萜皂苷的发现及其相关的药理活性研究屡见报道。本文对油茶三萜类成分及其药理活性的研究进展进行综述，以期为进一步综合开发利用提供一定的科学依据和理论参考。

1 化学成分

目前对油茶的研究主要集中在根、籽、饼粕及

茎上，三萜及其皂苷类成分为油茶中最主要的化学成分，本文总结了从油茶中分离并报道的 96 个三萜类化合物，化学成分及结构见图 1 和表 1。分析发现，从油茶中分离到的三萜类成分有很多共同的结构特征。第一，该属植物三萜类成分的母核多为齐墩果烷型的五环三萜，且母核上有多个活性取代位点，主要有 C-3、C-15、C-16、C-21、C-22、C-23、C-28 位。第二，多数油茶皂苷的结构由皂苷元、糖基、有机酸 3 部分组成，且糖基取代基一般在 C-3 位，糖链部分主要包括五碳糖 [阿拉伯糖 (Ara)、木糖 (Xyl)]、六碳糖 [葡萄糖 (Glc)、半乳糖 (Gal)、鼠李糖 (Rha)]、葡萄糖醛酸 (GlcA) 和葡萄糖醛酸甲基酯等。这些糖一般以低聚糖的形式与苷元结合，构成三萜类皂苷。第三，油茶皂苷有机酸的部分主要包括乙酸、当归酸、惕各酸、己烯酸、2-甲基丁酸和肉桂酸等，它们可与皂苷元上的某些活泼羟基缩合成酯。

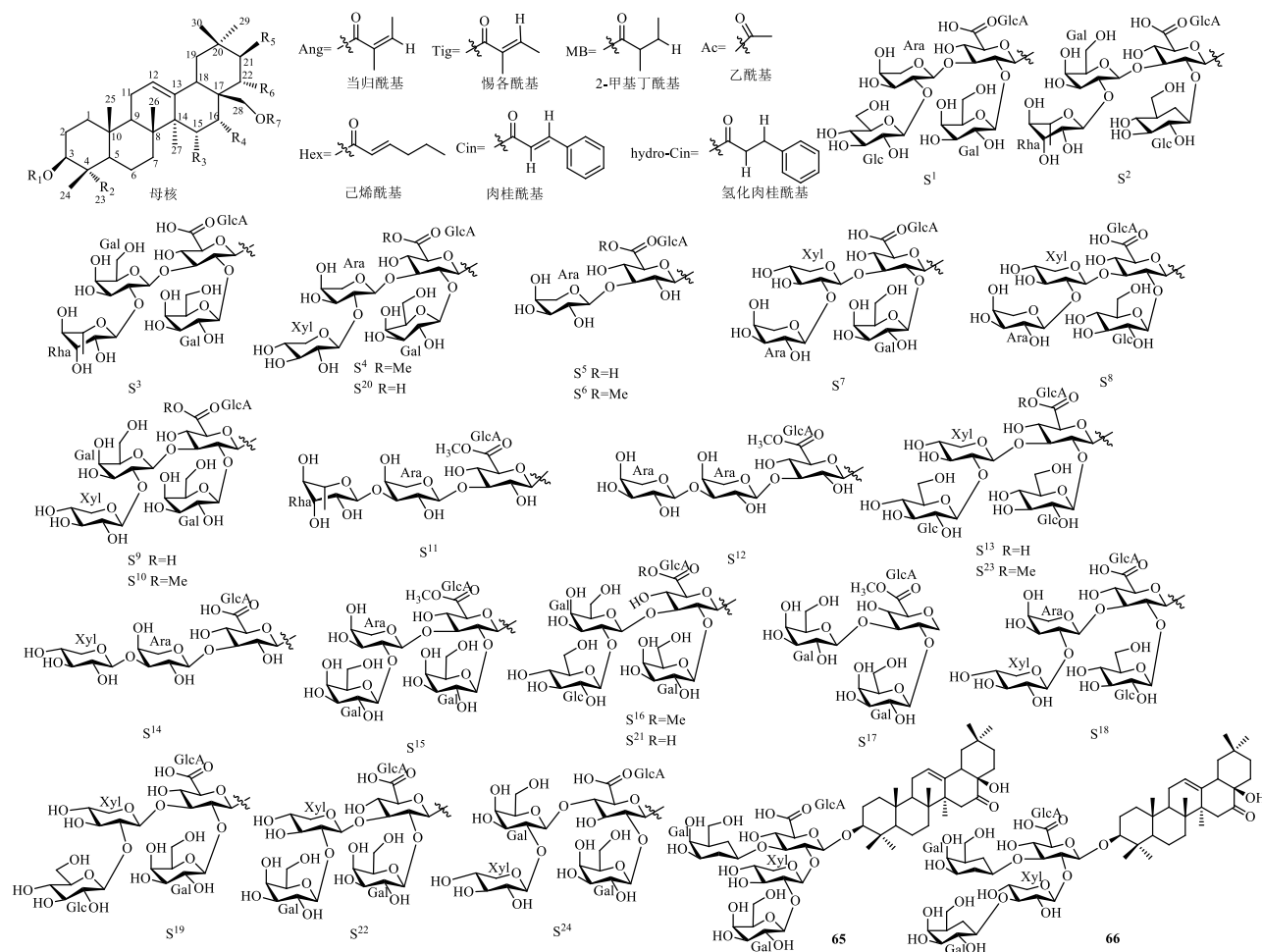


图 1 油茶三萜类化合物的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of triterpenoids in *C. oleifera*

表 1 油茶中的三萜类化合物
Table 1 Triterpenoids in *C. oleifera*

编号	化合物名称	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	部位	文献
1	3 α ,16 α ,22 α ,28-四羟基-12-齐墩果烯	H	H	H	OH	H	OH	H	果仁	4
2	3 β ,16 α ,21 β ,22 α ,28-五羟基-4 β -醛基-齐墩果烯	H	β -CHO	H	OH	OH	OH	H	果仁	4
3	3 β ,16 α ,21 β ,22 α ,28-五羟基-4 α -醛基-齐墩果烯	H	CHO	H	OH	OH	OH	H	果仁	4
4	sasanquasaponin	S ¹	CH ₂ OH	H	OH	H	OAng	H	籽	5
5	yuchasaponin A	S ²	CH ₃	OH	OH	OTig	OTig	H	花	6
6	yuchasaponin B	S ²	CH ₃	H	OH	OTig	OTig	H	花	6
7	yuchasaponin C	S ³	CH ₃	OH	OH	OTig	OTig	H	花	6
8	yuchasaponin D	S ³	CH ₃	H	OH	OTig	OTig	H	花	6
9	jegosaponin B	S ²	CH ₃	H	OH	OTig	OH	Ac	花	6
10	camelliasaponin B ₁	S ¹	CHO	H	OH	H	OAng	H	籽、饼粕、 种子、根	7-10
11	theasaponin E2 methyl ester	S ⁴	CHO	H	OH	OAng	OH	Ac	饼粕	11
12	21,22-二当归酰基山茶皂苷元 E	H	CHO	H	OH	OAng	OAng	H	根	12-14
13	21-当归酰基-22-(2-甲基-丁酰基)山茶皂苷元 E	H	CHO	H	OH	OAng	OMB	H	根	12,14
14	21,22-二当归酰基-R ₁ -玉蕊醇	H	CH ₃	OH	OH	OAng	OAng	H	根	12-15
15	21-当归酰基-22-(2-甲基-丁酰基)-R ₁ -玉蕊醇	H	CH ₃	OH	OH	OAng	OMB	H	根	12-14
16	油茶根素 I	H	CHO	OH	OH	OAng	OAng	H	根	12,14
17	油茶根素 II	H	CHO	OH	OH	OAng	OMB	H	根	12,14
18	22-当归酰基-玉蕊醇 A ₁	H	CH ₃	OH	OH	H	OAng	H	根	12-14
19	21,22-二当归酰基-玉蕊皂苷元 C	H	CH ₃	H	OH	OAng	OAng	H	根	12-14
20	21-当归酰基-22-(2-甲基-丁酰基)玉蕊皂苷元 C	H	CH ₃	H	OH	OAng	OMB	H	根	12-15
21	油茶根素 III	H	CH ₂ OH	OAc	OAc	OAng	OAng	H	根	12
22	油茶根素 IV	H	CH ₂ OH	OAc	OAc	OAng	OMB	H	根	12
23	油茶皂苷 I	S ⁵	CH ₂ OH	OAc	OAc	OAng	OAng	H	根	12
24	油茶皂苷 II	S ⁵	CH ₂ OH	OAc	OAc	OAng	OMB	H	根	12
25	油茶皂苷 III	S ⁶	CH ₂ OH	OAc	OAc	OAng	OAng	H	根	12
26	油茶皂苷 IV	S ⁶	CH ₂ OH	OAc	OAc	OAng	OMB	H	根	12
27	油茶皂苷 V	S ⁵	CH ₂ OH	OH	OH	OAng	OAng	H	根	12,16
28	oleiferasaponin A ₁	S ¹	CHO	H	OH	H	HexO	H	饼粕、种子	9,17
29	21 β ,22 α -diangeloyloxy-3 β ,15 α ,16 α ,28-tetrahydroxyolean-12-en-23-al	H	CHO	OH	OH	OAng	OAng	H	根	13
30	21 β -angeloyloxy-3 β ,15 α ,16 α ,28-tetrahydroxy-22 α -(2-methylbutanoyloxy)-olean-12-en-23-al	H	CHO	OH	OH	OAng	OMB	H	根	13
31	21 β -angeloyloxy-3 β ,16 α ,28-trihydroxy-22 α -(2-methylbutanoyloxy)-olean-12-en-23-al	H	CHO	H	OH	OAng	OMB	H	根	13
32	oleiferasaponin B ₁	S ⁷	CHO	H	OH	CH ₂ OH	OTig	H	籽	18
33	oleiferasaponin B ₂	S ⁸	CHO	H	H	H	hydro- cinO	H	籽	18
34	oleiferoside A	S ⁹	CHO	OH	OH	OAng	OAng	H	根	14,16,19
35	oleiferoside B	S ⁹	CHO	OH	OH	OAng	OMB	H	根	14,16,19

[illegible]

续表 1

编号	化合物名称	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	部位	文献
67	3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -半乳糖(1→2)[β- <i>D</i> -葡萄糖(1→2)-β- <i>D</i> -木糖(1→3)]-β- <i>D</i> -葡萄糖醛酸-15α,16α,28-三羟基-22α-当归酰氧基齐墩果-12-烯	S ¹⁹	CH ₃	OH	OH	H	OAng	H	茎、籽饼	22
68	3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -葡萄糖(1→2)[β- <i>D</i> -木糖(1→2)-α- <i>L</i> -阿拉伯糖(1→3)]-β- <i>D</i> -葡萄糖醛酸-15α,16α,28-三羟基-22α-当归酰氧基齐墩果-12-烯	S ¹⁸	CH ₃	OH	OH	H	OAng	H	茎、籽饼	22
69	3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -半乳糖(1→2)[β- <i>D</i> -木糖(1→2)-α- <i>L</i> -阿拉伯糖(1→3)]-β- <i>D</i> -葡萄糖醛酸-15α,16α,28-三羟基-22α-当归酰氧基齐墩果-12-烯	S ²⁰	CH ₃	OH	OH	H	OAng	H	茎、籽饼	22
70	3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -半乳糖(1→2)[β- <i>D</i> -木糖(1→2)-β- <i>D</i> -半乳糖(1→3)]-β- <i>D</i> -葡萄糖醛酸-16α,28-二羟基-22α-巴豆酰氧基齐墩果-12-烯-23-醛	S ⁹	CHO	H	OH	H	OTig	H	茎、籽饼	22
71	3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -半乳糖(1→2)[β- <i>D</i> -木糖(1→2)-β- <i>D</i> -半乳糖(1→3)]-β- <i>D</i> -葡萄糖醛酸-16α,28-二羟基-22α-当归酰氧基齐墩果-12-烯-23-醛	S ⁹	CHO	H	OH	H	OAng	H	茎、籽饼	22
72	3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -半乳糖(1→2)[β- <i>D</i> -木糖(1→2)-β- <i>D</i> -半乳糖(1→3)]-β- <i>D</i> -葡萄糖醛酸-16α,28-二羟基-22α-当归酰氧基齐墩果-12-烯	S ⁹	CH ₃	H	OH	H	OAng	H	茎、籽饼	22
73	3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -半乳糖(1→2)[β- <i>D</i> -木糖(1→2)-β- <i>D</i> -半乳糖(1→3)]-β- <i>D</i> -葡萄糖醛酸-16α,28-二羟基-22α- <i>O</i> -(2-甲基-丁酰基)齐墩果-12-烯-23-醛	S ⁹	CHO	H	OH	H	OMB	H	茎、籽饼	22
74	3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -半乳糖(1→2)[β- <i>D</i> -葡萄糖(1→2)-β- <i>D</i> -半乳糖(1→3)]-β- <i>D</i> -葡萄糖醛酸-16α,28-二羟基-22α-巴豆酰氧基齐墩果-12-烯-23-醛	S ²¹	CHO	H	OH	H	OTig	H	茎、籽饼	22
75	3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -半乳糖(1→2)[β- <i>D</i> -半乳糖(1→2)-β- <i>D</i> -木糖(1→3)]-β- <i>D</i> -葡萄糖醛酸-15α,16α,28-三羟基-22α-当归酰氧基齐墩果-12-烯	S ²²	CH ₃	OH	OH	H	OAng	H	茎、籽饼	22
76	3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -葡萄糖(1→2)[β- <i>D</i> -葡萄糖(1→2)-β- <i>D</i> -木糖(1→3)]-β- <i>D</i> -葡萄糖醛酸甲酯苷-15α,16α,28-三羟基-22α-当归酰氧基齐墩果-12-烯	S ²³	CH ₃	OH	OH	H	OAng	H	茎、籽饼	22
77	3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -半乳糖(1→2)[β- <i>D</i> -葡萄糖(1→2)-α- <i>L</i> -阿拉伯糖(1→3)]-β- <i>D</i> -葡萄糖醛酸-16α,28-二羟基-22α-巴豆酰氧基齐墩果-12-烯-23-醛	S ¹	CHO	H	OH	H	OTig	H	茎、籽饼	22
78	油茶皂苷 Aa	S ²²	CH ₃	OH	OH	H	OAng	H	茎	26
79	camelliasaponin B ₂	S ¹	CHO	H	OH	H	OTig	H	茎、种子	18,26
80	gordonsaponin H	S ¹⁹	CH ₃	OH	OH	H	OAng	H	茎	26-27
81	oleiferoside W	S ²⁴	CH ₃	OH	OH	H	OAng	H	根	16,28
82	15α,16α-二乙酰基-21β,22α- <i>O</i> -二当归酰基-23,28-二羟基齐墩果-12-烯 3β- <i>O</i> -α- <i>L</i> -阿拉伯糖-(1→3)-β- <i>D</i> -葡萄糖醛酸苷	S ⁵	CH ₂ OH	OAc	OAc	OAng	OAng	H	根	16

续表 1

编号	化合物名称	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	部位	文献
83	15 α ,16 α -二乙酰基-21 β -O-当归酰基-22 α -O-(2-甲基丁酰基)-23,28-二羟基齐墩果-12-烯 3 β -O- α -L-阿拉伯糖-(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-葡萄糖醛酸苷	S ⁵	CH ₂ OH	OAc	OAc	OAng	OMB	H	根	16
84	16 α -乙酰基-21 β -O-当归酰基-22 α -O-(2-甲基丁酰基)-23,28-二羟基齐墩果-12-烯 3 β -O- α -L-阿拉伯糖-(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-葡萄糖醛酸苷	S ⁵	CH ₂ OH	H	OAc	OAng	OMB	H	根	16
85	16 α -乙酰基-21 β -O-当归酰基-22 α -O-(2-甲基丁酰基)-15 α ,23,28-三羟基齐墩果-12-烯 3 β -O- α -L-阿拉伯糖-(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-葡萄糖醛酸苷	S ⁵	CH ₂ OH	OH	OAc	OAng	OMB	H	根	16
86	16 α -乙酰基-21 β ,22 α -O-二当归酰基-23,28-二羟基齐墩果-12-烯 3 β -O- α -L-阿拉伯糖-(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-葡萄糖醛酸苷	S ⁵	CH ₂ OH	H	OAc	OAng	OAng	H	根	16
87	油茶皂苷 Ab	S ²³	CH ₃	OH	OH	H	OAng	H	籽饼	29
88	oleiferasaponin A ₃	S ⁹	CHO	H	OH	OAng	OCin	H	种子	19
89	oleiferasaponin A ₂	S ¹	CHO	H	OH	OAng	OMB	H	饼粕	30
90	oleiferasaponins D ₁	S ⁹	CH ₃	H	OH	H	OAng	H	饼粕	31
91	oleiferasaponins D ₂	S ⁹	CHO	H	OH	H	OAng	H	饼粕	31
92	oleiferasaponins D ₃	S ⁹	CHO	H	OH	H	OTig	H	饼粕	31
93	oleiferasaponins D ₄	S ⁹	CHO	H	OH	H	OMB	H	饼粕	31
94	oleiferasaponins D ₅	S ²¹	CHO	H	OH	H	OTig	H	饼粕	31
95	山茶皂苷 Ac	S ²⁰	CH ₃	OH	OH	OAc	OTig	H	根	10
96	大头茶苷 J	S ²⁰	CH ₃	OH	OH	H	OAng	H	根	10,32

2 药理活性

油茶三萜皂苷具有山茶属植物皂苷的通性，生物活性多样，现代药理学研究表明其主要药理活性为抗肿瘤，另外，还具有心血管保护、降血糖、调血脂、杀菌、神经细胞保护、抗炎等作用。

2.1 抗肿瘤

油茶三萜类化合物具有广泛的抗肿瘤活性，如化合物 **34** 对多种癌细胞的增殖有抑制作用，可通过使 B 淋巴细胞瘤-2 基因表达下调，半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 表达上调诱导非小细胞肺癌 A549 细胞、人肝癌 BEL-7402 细胞发生凋亡^[33]。化合物 **35** 通过调节 p53 蛋白表达和活性氧的释放诱导人肝癌 SMMC-7721 细胞、人乳腺癌 MCF-7 细胞发生凋亡与自噬；在动物实验中，0.5、1.0、2.0 mg/kg 化合物 **35** 显著抑制小鼠肝癌 H₂₂ 移植瘤生长且呈剂量相关性，但是，2.0 mg/kg 化合物 **35** 表现出一定的细胞毒性^[34]。化合物 **4** 抑制人胃癌 MGC803 细胞和人鼻咽癌 CNE1、CNE2 细胞的增殖且呈浓度相关

性，对人胃癌细胞株治疗安全性较大。动物实验中，化合物 **4** 能抑制肉瘤 S₁₈₀ 荷瘤小鼠的肿瘤生长，在 120 mg/kg 剂量时对 S₁₈₀ 荷瘤小鼠的抑瘤率为 41.77%，其抗肿瘤机制可能是增强荷瘤小鼠免疫功能，增加炎症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 (interleukin, IL)-2 的释放^[35]。另外，化合物 **4** 可通过上调 p21 基因表达，下调细胞周期蛋白 D1 基因表达来抑制 MCF-7 细胞增殖，使细胞周期停滞在 G₁ 期，诱导肿瘤细胞凋亡，其机制可能是转录因子 E2F1 介导的非 p53 依赖性途径^[36]。化合物 **10**、**79** 对 A549 细胞有显著的抑制活性，10 μ mol/L 剂量时的抑制率分别为 94.44%、79.12%。化合物 **81** 对 A549 细胞呈现时间和剂量相关性抑制作用，使细胞周期阻滞在 G₂/M 期；可诱导细胞发生凋亡与自噬，凋亡途径与线粒体和活性氧相关^[16]。化合物 **32**、**33** 对人结肠癌 HCT-15 细胞有很强的毒性，半数抑制浓度 (median inhibitory concentration, IC₅₀) 值分别为 (1.6 $\pm$ 0.3)、

(0.80 ± 0.06) $\mu\text{mol/L}$ [对照组米托蒽醌的 IC_{50} 为 (3.8 ± 0.7) $\mu\text{mol/L}$] [13]。化合物 **58**、**59** 分别对人结肠癌 HCT-8、Bel-7402 细胞和人低分化前胃癌 BGC-823、A549 细胞及人卵巢癌 A2780 细胞有抗增殖活性, IC_{50} 值为 $3.15 \sim 7.32 \mu\text{mol/L}$ [24]。化合物 **34**~**41** [19]、**42**~**46** [20]、**50**~**51** [23] 分别对 A549 细胞、小鼠黑色素瘤 B16、BEL-7402 细胞和 MCF-7 细胞表现出不同程度的抗增殖活性, 其中化合物 **36** 的活性最强, $\text{IC}_{50} < 10 \mu\text{mol/L}$ 。化合物 **90**~**94** 分别对 HCT-116 细胞、人肝癌 HepG2、BGC-823 细胞和人肺癌 NCI-H1650、A2780 细胞有毒性, 其中化合物 **90**、**91** 的毒性更强, IC_{50} 为 $3.31 \sim 10.23 \mu\text{mol/L}$ [31]。油茶三萜类化合物可以作为很好的抗肿瘤候选药物, 对于这些活性化合物的抗肿瘤机制研究有待进一步的深入探讨。

2.2 心血管系统保护

研究表明, 化合物 **4** 具有抗异丙肾上腺素 (isoprenaline, ISO) 所致大鼠心肌缺血时氧自由基和脂质过氧化作用, 对缺血心肌线粒体膜的损伤有保护作用, 具体表现为可降低线粒体丙二醛生成量, 提高心肌线粒体超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活力, 增强其清除氧自由基的能力, 并呈现一定的剂量相关性 [37]。同时, 化合物 **4** 具有抗钠钙超载的心肌细胞保护作用, 其作用机制可能是通过提高 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} -ATPase 活性, 维持线粒体结构和功能完整性来发挥抗心肌缺血的保护作用 [38]。化合物 **4** 对 ISO 所致心肌缺血大鼠可产生药理性预适应保护作用, 可能通过以下作用机制: 一是激活一氧化氮合酶, 诱导一氧化氮和腺苷的形成 [39], 二是激活 K_{ATP} 通道引起 K^{+} 外流加速复极, 缩短动作电位时程, 减少 Ca^{2+} 内流而发挥作用 [40]。另外, 化合物 **4** 对热应激所致人脐静脉血管内皮细胞 HUVECs 的损伤具有保护作用, 可抑制热应激诱导内皮细胞与白细胞黏附的增加, 且呈一定的浓度相关性, 作用可能与下调细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 的表达有关 [41]。此外, 对缺氧-复氧诱导的 HUVECs 细胞损伤同样有保护作用, 其机制可能与其抗脂质过氧化和抑制白细胞黏附有关 [42]。化合物 **4** 还可抑制脂多糖诱导的 HUVECs 细胞 ICAM-1 的表达, 其机制可能与丝裂原活化蛋白激酶-细胞外信号调节激酶 1/2 信号转导通路有关 [43]。综上所述, 化合物 **4** 具有潜在的心血管系统保护作用。

2.3 抗菌

油茶皂苷对多种细菌和真菌具有一定的抑制作

用。总皂苷含量为 (95.42 ± 0.10) % 的油茶粕提取物对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、枯草芽孢杆菌、菌毛霉菌、米曲霉、根霉、酵母菌、青霉菌的最低抑菌质量浓度分别为 31.3、31.3、62.5、250、250、250、31.3、125 $\mu\text{g/mL}$ [44]。1、10 mg/mL 纯化油茶籽总皂苷只对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌有弱的抗菌活性, 但对真菌表现出更强的抑制作用, 特别是对玉米小斑病菌和念珠菌, 且 0.1 mg/mL 的皂苷提取物就能显著抑制菌丝体生长, 因此, 油茶籽皂苷提取物有开发为真菌抑制剂的较好前景 [45]。化合物 **10** 在 1×10^{-4} 时对 *R. solani* AG-4RST-04 菌落的抑制率达 63.43%, 其 IC_{50} 值为 5.57×10^{-5} , 可作为植物源农药来抑制蔬菜种子丝核菌的衰减 [46]。

2.4 神经细胞保护

研究表明, 从油茶籽粕中提取的皂苷元对由 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP) 诱导的帕金森小鼠的多巴胺神经细胞具有保护作用。皂苷元及其胺化衍生物通过抗神经炎症作用机制, 能抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 和 $\text{IL-1}\beta$ 在小鼠脑组织中的表达并保护大脑中的多巴胺能神经元免受破坏。此外, 还能改善 MPTP 引起的小鼠运动功能障碍, 其机制是激活多巴胺受体而不是腺苷受体; 和皂苷元相比, 胺化衍生物能更好地改善帕金森症状, 可能是由于其对多巴胺受体有更强的亲和力 [46]。因此, 油茶皂苷有望开发成治疗帕金森病的有效候选药物。oleiferasaponin A₁ (**28**) 可显著降低 H_2O_2 损伤模型的肾上腺髓质嗜铬细胞瘤 PC12 细胞的死亡率, 和实验组 (5 mm/L H_2O_2) 相比, 5 mm/L H_2O_2 + 25 $\mu\text{mol/L}$ oleiferasaponin A₁ 和 5 mm/L H_2O_2 + 125 $\mu\text{mol/L}$ oleiferasaponin A₁ 能显著提高 PC12 细胞的存活率, 表现出神经细胞保护作用 [48]。

2.5 降血糖和调血脂

化合物 **28** 对高血糖造成的胰岛 β 细胞损伤具有一定的保护作用, 且随着浓度 (25、50、100 $\mu\text{mol/L}$) 的升高, 大鼠胰岛 β 细胞瘤细胞 RIN-m5f 分泌的胰岛素水平升高, 即具有潜在的降血糖作用 [9], 因此, 油茶皂苷类化合物具有潜在的糖尿病治疗效果。化合物 **89** 具有抑制 HepG2 细胞脂质聚集的活性, 在浓度为 10 $\mu\text{mol/L}$ 时, 显示出显著的调血脂作用。其机制是通过影响脂肪酸代谢过程中的多种基因和相关蛋白质的表达来调节脂肪酸代谢, 从而抑制 HepG2 细胞的脂质聚集 [30]。

2.6 对烧伤引起的炎症保护作用

化合物 4 可以有效地减轻烧伤引起的炎症反应,能明显降低烧伤大鼠血清中 sICAM-1 的水平,同时能在一定程度上降低大鼠主动脉中的 mICAM-1 表达和转录。此外,还能显著地降低烧伤大鼠皮肤毛细血管通透性且呈剂量相关性,起到抗炎保护作用^[47]。

3 油茶皂苷的抗肿瘤活性构效关系分析

随着油茶皂苷单体化合物及新化合物不断的被分离鉴定,对油茶皂苷的抗肿瘤活性的研究已成为热点,通过系统分析,总结其构效关系,可以大致预测其抗肿瘤活性。

3.1 C-28 位羟基对活性有至关重要的影响

宗建法^[8]把从油茶籽饼粕中分离鉴定出的 7 种皂苷化合物 oleiferasaponins C₁~C₆ (52~57) 对 5 种肿瘤细胞株 (BEL-7402、BGC-823、MCF-7、HL-60 和 KB 细胞) 进行抗癌活性研究,除 oleiferasaponin C₃ (54) 外,其余化合物均表现出很强的抗癌活性。从构效关系分析,除 oleiferasaponin C₃ 的 C-28 位碳连接了肉桂酸基团外,其余化合物的 C-28 位碳连接的都是羟基,大致可以推断 C-28 位取代基类型对活性有重要影响,进一步与结构相似的 oleiferasaponin B₂ (32) 进行比较,oleiferasaponin B₂ 的 C-28 位也为羟基,可以推测 C-28 位碳上的羟基是抗癌活性必需基团,当羟基被取代后,抗癌活性将消失。

3.2 C-16 位上的羟基对抗肿瘤活性有重要影响

Li 等^[20]把从油茶根中分离出的 8 个三萜皂苷 oleiferosides A~H (34~41) 对人的 4 种肿瘤细胞株 (A549、B16、BEL-7402 和 MCF-7 细胞) 进行毒性测试,将 oleiferoside F (39)、oleiferoside G (40)、oleiferoside H (41) 和前面的几种皂苷比较发现,化合物 39~41 对上述 4 种癌细胞的抑制效果更差,从化学结构上分析化合物 39~41 的 C-16 位碳上均无羟基取代,基于此可以推测 C-16 位碳上的羟基对肿瘤细胞抑制活性起到重要的作用。吴江平^[16]检测了从油茶根中分离到的 YW1~8 (82~86、65~66、81) 对 3 种不同的肿瘤细胞 (A549、SMMC-7721 与 MCF-7 细胞) 增殖的影响。结果发现只有 YW8 (81) 表现出很强的细胞毒性。分析其结构发现,只有 YW8 的 C-16 位碳上为羟基,进一步说明 C-16 位碳上的羟基对抗肿瘤活性的重要性。Wu 等^[25]将油茶根中分离到的 5 个油茶皂苷 oleiferosides P~

T (60~64) 对 3 种人肿瘤细胞系 (A549、SMMC-7721 和 MCF-7 细胞) 进行毒性测试,发现除 oleiferosides S (63) 表现出很弱的活性外,其余化合物均无活性。分析结构发现 oleiferosides P~T 的 C-16 位碳上取代基都不是羟基,更明确了 C-16 位碳上的羟基取代对肿瘤细胞抑制活性的重要性。

3.3 C-21 位上取代对活性的影响

Li 等^[20]发现 oleiferoside C (36) 对 4 种肿瘤细胞都有很好的抑制作用,其 IC₅₀ 值均小于 10 μmol/L,然而 oleiferosides A、B、D、E (34、35、37、38) 的抑制活性要稍弱一些。经构效关系分析发现,它们的结构差别主要在 C-21 位碳上连接的基团不同,oleiferoside C 的 C-21 位碳上的氢未被取代,而 oleiferosides A、B、D、E 的 C-21 位碳上的氢被当归酰氧基取代,推测 C-21 位碳上的氢未被其他基团取代的油茶皂苷有更好的抑制肿瘤细胞活性。吴江平^[16]发现 YW8 (81) 有很好的抗癌细胞增殖活性,经构效关系分析发现其 C-21 位碳上的氢也未被其他基团取代,研究结果表明油茶皂苷 C-21 位碳上的氢未被取代时抗癌活性更好。

3.4 C-22 位上取代基类型对活性的影响

连有当归酰氧基 (C-22-O-Ang) 的活性要强于 2-甲基丁酰氧基 (C-22-O-MB) 和惕各酰氧基 (C-22-O-Tig)。将 oleiferoside A (34) 与 oleiferoside B (35)^[19]、oleiferoside J (43) 与 oleiferoside K (44)^[20]、oleiferasaponins D₂ (91) 与 oleiferasaponins D₄ (93)^[31] 的抗癌活性结果进行比较,结果表明连接在 C-22 位碳上的取代基为当归酰氧基时的抗肿瘤效果要强于 2-甲基丁酰氧基;将 oleiferasaponins D₂ (91) 与 oleiferasaponins D₃ (92)^[31]、camelliasaponin B₁ (10) 与 camelliasaponin B₂ (79)^[9] 的抗癌活性结果进行比较,结果表明当母核 C-22 位上的取代基为当归酰氧基时的抑制效果要强于惕各酰氧基。

3.5 C-3 位上连接的糖体部分对活性的影响

将 oleiferoside A (34) 与 oleiferoside D (37)^[19] 的抗癌活性结果进行比较发现,两者的结构区别只在于 C-3 位上连接的糖体部分不同,推测糖体部分的葡萄糖醛酸甲氧化变成葡萄糖醛酸甲基酯之后活性略减弱。

3.6 其他

Zhou 等^[18]把从油茶籽饼粕中分离出的 2 种油茶皂苷 oleiferasaponin B₁ (32)、oleiferasaponin B₂ (33) 对 4 种肿瘤细胞株 (A549、SK-OV-3、SK-MEL-

2 和 HCT15) 进行细胞毒性测试, 实验结果表明这 2 种油茶皂苷都有较好的抗癌活性, 但 oleiferasaponin B₂ 对 4 种癌细胞 IC₅₀ 值都要小于 oleiferasaponin B₁, 说明 oleiferasaponin B₂ 的活性要强于 oleiferasaponin B₁, 从构效关系分析看, 两者的结构区别只在于 oleiferasaponin B₂ 在 C-22 位碳上连接了氢化肉桂酸基团, 而 oleiferasaponin B₁ 连接的是惕各酸基团, 推测带有苯环的取代基的化合物可能具有更大的细胞毒性。

以上构效关系研究都只是通过简单的化合物结构比较分析得出的结论, 实际的抗肿瘤细胞毒活性究竟是哪个部位起关键性作用或还有其他活性部位联合起作用都有待于更深入的探索与研究。

4 结语及展望

随着生活水平的提高, 人们对绿色食品的需求逐渐提高, 越来越关注油茶, 对其研究也逐年增多, 这种发展趋势符合我国人民乃至全人类对绿色食品的认识和研究需求。油茶三萜类成分及其皂苷作为油茶的主要物质基础, 表现出多种生物活性, 特别是其抗肿瘤活性和对心血管系统的保护作用为其开发成药食两用资源奠定了基础, 对其进行深入研究具有一定的社会意义和科学价值。在我国油茶的种植面积广大, 品质繁多, 这为研究油茶提供了天然条件。随着各种现代分离分析技术的应用, 越来越多的油茶皂苷以及油茶中其他生物活性成分被发现, 这为深入研究其药理活性和综合利用油茶创造了条件, 同时也表明油茶皂苷具有广泛的研究前景与药用价值。

另外, 糖萜素是我国首项具有自主知识产权的新饲料添加剂, 其主要有效成分是油茶皂苷和茶籽糖复合物。现有研究表明, 糖萜素和油茶皂苷对猪繁殖与呼吸综合征病毒、伪狂犬病病毒具有显著直接灭活作用和增殖抑制作用, 糖萜素和油茶皂苷对呼吸综合征病毒、伪狂犬病病毒具有一定感染阻断作用; 糖萜素对猪细小病毒有一定直接灭活和增殖抑制作用。糖萜素和油茶皂苷具有明显体外抗病毒活性^[48]。然而, 到目前为止有关油茶皂苷提取物及三萜成分是否也对新型冠状病毒有抑制效果未见任何相关报道, 值得进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Ruter J M. Nursery production of tea oil camellia under different light levels [A] // Janick J, Whipkey A. *Trends in*

New Crops & New Uses [M]. ASHS Press, Alexandria, VA: 2002: 222-224.

- [2] 中国科学院华南植物研究所. 海南植物志 [M]. 北京: 科学出版社, 1964: 10.
- [3] 李远发, 胡灵, 王凌晖. 油茶资源研究利用现状及其展望 [J]. 广西农业科学, 2009, 40(4): 450-454.
- [4] 张友杰, 田世雄, 何坚. 油茶(*Camellia oleifera* Abel)皂苷元的分离及结构的研究 [J]. 武汉生物工程学院学报, 2005(1): 43-45.
- [5] Huang Q R, He M, Chen H P, *et al.* Protective effects of sasanquasaponin on injury of endothelial cells induced by anoxia and reoxygenation *in vitro* [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2007, 101(5): 301-308.
- [6] Sugimoto S, Chi G H, Kato Y, *et al.* Medicinal flowers. XXVI. Structures of acylated oleanane-type triterpene oligoglycosides, yuchasaponins A, B, C, and D, from the flower buds of *Camellia oleifera*-gastroprotective, aldose reductase inhibitory, and radical scavenging effects- [J]. *Chem Pharm Bull*, 2009, 57(3): 269-275.
- [7] Kuo P C, Lin T C, Yang C W, *et al.* Bioactive saponin from tea seed pomace with inhibitory effects against *Rhizoctonia solani* [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(15): 8618-8622.
- [8] 宗建法. 油茶籽皂苷分离鉴定及其抗肿瘤细胞增殖活性初步研究 [D]. 合肥: 安徽农业大学, 2015.
- [9] Di T M, Yang S L, Du F Y, *et al.* Cytotoxic and hypoglycemic activity of triterpenoid saponins from *Camellia oleifera* Abel. seed pomace [J]. *Molecules*, 2017, 22(10): E1562.
- [10] 任琦, 陈冈, 周志强, 等. 油茶根中 1 个新的三萜皂苷 [J]. 中草药, 2019, 50(18): 4261-4265.
- [11] Chen J H, Wu H Y, Liao B C, *et al.* Identification and evaluation of antioxidants defatted *Camellia oleifera* seeds by isopropanol salting-out pretreatment [J]. *Food Chem*, 2010, 121(4): 1246-1254.
- [12] 佟小静. 油茶根化学成分研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2011.
- [13] Wang S L, Chen Z, Tong X J, *et al.* Triterpenoids from the roots of *Camellia oleifera* Abel. and their cytotoxic activities [J]. *Helvetica Chimica Acta*, 2013, 96(6): 1126-1133.
- [14] 李夏. 油茶根化学成分研究(II) [D]. 苏州: 苏州大学, 2014.
- [15] 佟小静, 陈重, 李夏, 等. 油茶根化学成分的研究 [J]. 中草药, 2011, 42(10): 1936-1938.
- [16] 吴江平. 油茶根中皂苷类化学成分及其抗肿瘤活性的研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- [17] Zhang X F, Han Y Y, Bao G H, *et al.* A new saponin from tea seed pomace (*Camellia oleifera* Abel.) and its protective effect on PC12 cells [J]. *Molecules*, 2012, 17(10): 11721-11728.
- [18] Zhou H, Wang C Z, Ye J Z, *et al.* New triterpene saponins

- from the seed cake of *Camellia oleifera* and their cytotoxic activity [J]. *Phytochem Lett*, 2014, 8: 46-51.
- [19] Li X, Zhao J P, Peng C P, *et al*. Cytotoxic triterpenoid glycosides from the roots of *Camellia oleifera* [J]. *Planta Med*, 2014, 80(7): 590-598.
- [20] Li X, Zhao J P, Li X R, *et al*. New triterpenoid glycosides from the roots of *Camellia oleifera* Abel [J]. *Helv Chim Acta*, 2015, 98(4): 496-508.
- [21] 鄢庆伟, 钟瑞建, 周国平, 等. 油茶茎化学成分研究 [J]. 中药材, 2015, 38(10): 2102-2104.
- [22] 鄢庆伟. 油茶化学成分研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2016.
- [23] Yang P, Li X, Liu Y L, *et al*. Two triterpenoid glycosides from the roots of *Camellia oleifera* and their cytotoxic activity [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2015, 17(8): 800-807.
- [24] Yan Q W, Fu H Z, Luo Y H, *et al*. Two new triterpenoid glycosides from the stems of *Camellia oleifera* Abel. [J]. *Nat Prod Res*, 2016, 30(13): 1484-1492.
- [25] Wu J P, Zhao J P, Liu Y L, *et al*. Five new triterpenoid saponins from the roots of *Camellia oleifera* Abel. with cytotoxic activities [J]. *Phytochem Lett*, 2015, 13: 379-385.
- [26] 焦玉兰, 付辉政, 周国平, 等. 油茶茎中 1 个新的三萜皂苷 [J]. 中草药, 2016, 47(15): 2592-2596.
- [27] Fu H Z, Li C J, Yang J Z, *et al*. Triterpenoid glycosides from the stems of *Gordonia kwangsiensis* [J]. *Phytochemistry*, 2013, 85: 167-174.
- [28] Wu J P, Kang N X, Zhang M Y, *et al*. Oleiferoside W from the roots of *Camellia oleifera* Abel., inducing cell cycle arrest and apoptosis in A549 cells [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2018, 20(8): 793-806.
- [29] 熊磊, 付辉政, 鄢庆伟. 油茶枯饼中 1 个新的三萜皂苷 [J]. 中草药, 2017, 48(21): 4375-4380.
- [30] Di T M, Yang S L, Du F Y, *et al*. Oleiferasaponin A₂, a novel saponin from *Camellia oleifera* Abel. seeds, inhibits lipid accumulation of HepG2 cells through regulating fatty acid metabolism [J]. *Molecules*, 2018, 23(12): E3296.
- [31] Fu H Z, Wan K H, Yan Q W, *et al*. Cytotoxic triterpenoid saponins from the defatted seeds of *Camellia oleifera* Abel. [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2018, 20(5): 412-422.
- [32] Fu H Z, Li C J, Yang J Z, *et al*. Potential anti-inflammatory constituents of the stems of *Gordonia chrysandra* [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74(5): 1066-1072.
- [33] 张铁. 油茶皂苷 A 抗肿瘤作用及其机制研究 [D]. 贵州: 贵阳医学院, 2015.
- [34] 杨萍. 油茶皂苷 B 抗肿瘤作用及其机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2015.
- [35] 谭珍媛, 黄慧学, 梁秋云, 等. 油茶皂苷抗肿瘤作用研究 [J]. 中药材, 2015, 38(1): 143-146.
- [36] Chen L Y, Chen J, Xu H H. Sasanquasaponin from *Camellia oleifera* Abel. induces cell cycle arrest and apoptosis in human breast cancer MCF-7 cells [J]. *Fitoterapia*, 2013, 84: 123-129.
- [37] 黄起壬, 何明, 李萍, 等. 油茶皂苷抗心肌缺血大鼠氧自由基和脂质过氧化作用 [J]. 中国药理学通报, 2003, 19(9): 1034-1036.
- [38] 黄起壬, 曹守仪, 万福生, 等. 油茶皂苷对缺血大鼠心肌线粒体 Na⁺、Ca²⁺、Mg²⁺含量及 ATPase 活性的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学杂志, 1999, 4(3): 195-197.
- [39] 黄起壬, 曹守仪, 何明, 等. NO 介导的油茶皂苷对在体大鼠产生的药理性预适应保护作用 [J]. 中草药, 2001, 32(1): 46-48.
- [40] 黄起壬, 曹守仪, 何明, 等. K_{ATP} 通道介导的油茶皂苷对在体大鼠心肌产生的缺血预适应样保护作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2003, 8(2): 170-172.
- [41] 黄起壬, 戴育成, 何明, 等. 热应激诱导内皮细胞与白细胞黏附及油茶皂苷的拮抗作用 [J]. 中国药理学通报, 2005, 21(9): 1092-1095.
- [42] 黄起壬, 何明, 戴育成, 等. 油茶皂苷对缺氧-复氧诱导的内皮细胞损伤及中性粒细胞黏附的影响 [J]. 中草药, 2005, 36(12): 1831-1834.
- [43] 黄起壬, 戴育成, 陈和平, 等. 油茶皂苷对脂多糖诱导人脐静脉内皮细胞 ICAM-1 表达的抑制作用 [J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(22): 1706-1709.
- [44] Hu J L, Nie S P, Huang D F, *et al*. Antimicrobial activity of saponin-rich fraction from *Camellia oleifera* cake and its effect on cell viability of mouse macrophage RAW264.7 [J]. *J Sci Food Agric*, 2012, 92(12): 2443-2449.
- [45] Zhang X F, Yang S L, Han Y Y, *et al*. Qualitative and quantitative analysis of triterpene saponins from tea seed pomace (*Camellia oleifera* Abel.) and their activities against bacteria and fungi [J]. *Molecules*, 2014, 19(6): 7568-7580.
- [46] Ye Y, Fang F, Li Y. Isolation of the sapogenin from defatted seeds of *Camellia oleifera* and its neuroprotective effects on dopaminergic neurons [J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(26): 6175-6182.
- [47] Huang Q R, Shao L J, He M, *et al*. Inhibitory effects of sasanquasaponin on over-expression of ICAM-1 and on enhancement of capillary permeability induced by burns in rats [J]. *Burns*, 2005, 31(5): 637-642.
- [48] 李燕. 糖萜素和油茶皂苷体外抗病毒活性研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2009.

[责任编辑 崔艳丽]