

玄参中环烯醚萜类化合物的研究进展

戴瑶瑶^{1,2,3}, 闫滨滨^{1,2}, 颜雨豪³, 王 升^{1,2*}, 郭兰萍^{2,3*}

1. 德兴市中医研究院 试验培训基地, 江西 德兴 334220

2. 中国中医科学院 中药资源中心 道地药材国家重点实验室培育基地, 北京 100700

3. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 610072

摘 要: 环烯醚萜类化合物是玄参主要活性成分之一, 根据化学结构将其分为环烯醚萜苷和非苷环烯醚萜两大类。并以环烯醚萜苷类化合物的生物合成过程为基础, 推测脱羧环烯醚萜苷途径为玄参中环烯醚萜苷类主要生物合成途径。相关研究表明, 哈巴苷、哈巴俄苷和桃叶珊瑚苷等成分在抗脑缺血、降血糖、保护心肌细胞等方面发挥重要作用, 但仍有大部分环烯醚萜类成分的药理作用并不明晰。通过对玄参中环烯醚萜类化学成分的种类、生物合成技术以及药理作用的相关文献进行综述, 为玄参环烯醚萜类化合物的开发应用提供参考。

关键词: 玄参; 环烯醚萜类; 生物合成; 哈巴苷; 哈巴俄苷; 桃叶珊瑚苷; 降血糖

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)09-2993-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.09.031

Research advances on iridoids of *Scrophularia ningpoensis*

DAI Yao-yao^{1,2,3}, YAN Bin-bin^{1,2}, YAN Yu-hao³, WANG Sheng^{1,2}, GUO Lan-ping^{2,3}

1. Dexing Research and Training Center, Dexing Academy of Traditional Chinese Medicine, Dexing 334220, China

2. State Key Laboratory Breeding Base of Dao-di Herbs, National Resource Center for Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

3. School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

Abstract: Iridoid compounds are one of the main active components of Xuanshen (*Scrophulariae Radix*), which were divided into two categories: iridoid glycosides and non-glucosylated iridoids according to their chemical structures. We speculated the possible biosynthesis pathway of iridoid glycosides in *S. ningpoensis*. It was speculated that the decarboxylated iridoid pathway was the main biosynthesis pathway of iridoid glycosides in *S. ningpoensis*. Relevant studies have shown that components such as harpagide, harpagoside, and aucubin play an important role in anti-cerebral ischemia, hypoglycemia, and the protection of cardiomyocytes. While the pharmacological effects of most iridoid glycosides are still not clear. This paper reviews the literature on types, biosynthesis techniques and pharmacological effects of iridoid compounds in *S. ningpoensis*, in order to provide a reference for its development and application.

Key words: *Scrophularia ningpoensis* Hemsl.; iridoids; biosynthesis; harpagide; harpagoside; aucubin; hypoglycemic action

玄参 *Scrophulariae Radix* 是玄参科植物玄参 *Scrophularia ningpoensis* Hemsl. 的干燥根, 其最早记载于《神农本草经》。玄参味甘、苦、咸, 性微寒, 归肺、胃、肾经, 具有清热凉血、滋阴降火、解毒散结的功效, 可用于热入营血、温毒发斑、津伤便秘、瘰疬、臃肿疮毒等^[1]。

国内外学者对玄参的研究主要以化学成分为主, 截至目前, 从玄参中发现的化学成分已超过 160 种^[2-3], 主要包括环烯醚萜类、苯丙素类、有机酸及挥发油等, 其中环烯醚萜类成分是玄参的主要活性成分。现代药理活性研究表明环烯醚萜类成分具有重要药用价值, 如抗氧化、抗脑缺血、保肝、

收稿日期: 2022-12-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (8217142936); 中央本级重大增减支项目 (2060302)

作者简介: 戴瑶瑶 (2000—), 硕士研究生, 研究方向为中药资源与栽培。E-mail: 947675917@qq.com

*通信作者: 郭兰萍, 博士, 研究员, 从事中药资源生态研究。E-mail: glp01@126.com

王 升, 博士, 副研究员, 从事中药资源生态研究。E-mail: mmcnui@163.com

降血糖、神经保护等^[4]。近年来,随着植物分子生物学和合成生物学对环烯醚萜类成分研究的深入,其生物合成途径正在逐渐被揭示。本文通过对玄参环烯醚萜类化合物的化学成分种类、生物合成技术、药理作用等方面进行综述,为玄参中环烯醚萜类化合物的研究与开发应用提供参考。

1 玄参中环烯醚萜类化学成分

环烯醚萜类化合物是臭蚁二醛的缩醛衍生物,其基本母核为环烯醚萜醇,性质活泼,多以糖苷的形式存在。根据结构,环烯醚萜类可分为环烯醚萜苷类和非苷环烯醚萜类。环烯醚萜苷类根据环戊烷是否裂环,可分为普通环烯醚萜苷和裂环环烯醚萜苷 2 类,其中普通环烯醚萜苷根据结构可再进一步分为环戊烷型、7,8-环戊烯型、7,8-环氧型、变异环烯醚萜(A~D)等^[5],见图 1。目前,玄参中已有 61 种环烯醚萜类成分被确定(图 2),其中环烯醚萜苷 50 种,均为普通环烯醚萜苷,未见裂环环烯醚萜苷的报道,分别为环戊烷型 27 种、7,8-环戊烯型 8 种、7,8-环氧型 13 种、变异环烯醚萜 2 种,见表 1。此外,玄参中被报道的非苷环烯醚萜 11 种。

1.1 环烯醚萜苷类

1.1.1 环戊烷型环烯醚萜苷 环戊烷型环烯醚萜苷是玄参环烯醚萜苷中种类较多的成分,有 27 种(1~27)。其母核为 1 个含有环戊烷结构单元的环境单元,1 位羟基多与六碳糖如葡萄糖结合形成苷。C-4~C-8 上均可发生取代,其中 C-4 可被羧基取代、

C-5~C-7 上的取代基主要为羟基、C-6 也可被糖取代、C-8 可以被酯基、羟基、甲基等取代基取代。该类型的环烯醚萜苷类成分见表 1 和图 3。

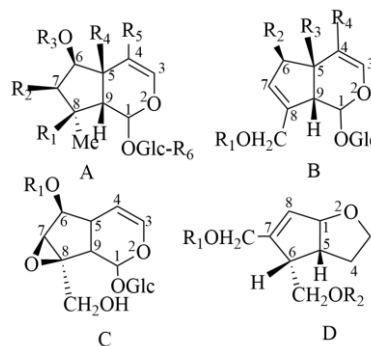


图 1 玄参中环烯醚萜苷类化合物的母核结构

Fig. 1 Parent nucleus structures of iridoid glycosides in *S. Radix*

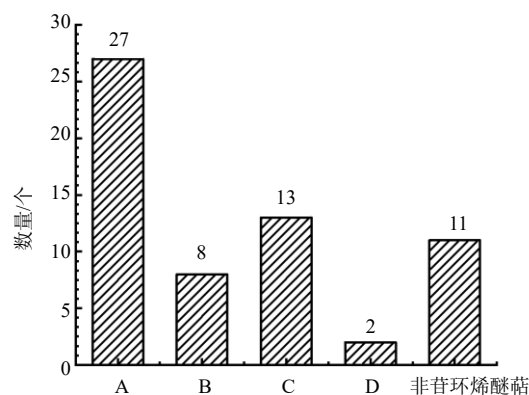


图 2 玄参中各类环烯醚萜类化合物的数量

Fig. 2 Number of various iridoids in *S. Radix*

表 1 玄参中环烯醚萜苷类化合物
Table 1 Iridoids glycosides in *S. Radix*

编号	化合物名称	化学式	文献	编号	化合物名称	化学式	文献
1	哈巴俄苷	C ₂₄ H ₃₀ O ₁₁	2	13	6''-O-β-吡喃葡萄糖哈巴俄苷	C ₃₀ H ₄₀ O ₁₆	13
2	哈巴苷	C ₁₅ H ₂₄ O ₁₀	2	14	6''-O-α-D-吡喃葡萄糖哈巴俄苷	C ₃₀ H ₄₀ O ₁₆	14
3	6-O-α-D-吡喃半乳糖哈巴俄苷	C ₃₀ H ₄₀ O ₁₆	6	15	6''-O-咖啡酰哈巴苷	C ₂₄ H ₃₀ O ₁₃	14
4	8-O-(2-羟基肉桂酸酐)哈巴苷	C ₂₄ H ₃₀ O ₁₂	6	16	6''-O-阿魏酰哈巴苷	C ₂₅ H ₃₂ O ₁₃	14
5	8-O-阿魏酰哈巴苷	C ₂₅ H ₃₂ O ₁₃	6	17	6''-O-对香豆酰哈巴苷	C ₂₄ H ₃₀ O ₁₂	14
6	益母草苷 A	C ₁₅ H ₂₄ O ₉	7	18	6'-O-乙酰基哈巴俄苷	C ₂₆ H ₃₂ O ₁₂	15
7	8-O-(p-coumaroyl) harpagide	C ₂₄ H ₃₀ O ₁₂	8	19	6'-O-肉桂酰哈巴苷	C ₂₄ H ₃₀ O ₁₁	16
8	8-O-(threo-2,3-dihydroxyl-3-phenyl-propionoyl) harpagide	C ₂₄ H ₃₂ O ₁₃	9	20	6'-O-β-glucosylharpagide	C ₂₁ H ₃₄ O ₁₅	11
9	8-O-caffeoylharpagide	C ₂₄ H ₃₀ O ₁₃	10	21	ningposide I	C ₃₀ H ₄₀ O ₁₆	8
10	6-O-β-glucosylharpagide	C ₂₁ H ₃₄ O ₁₅	11	22	ningposide II	C ₃₀ H ₄₀ O ₁₆	8
11	dihydro-harpagide	C ₁₅ H ₂₆ O ₁₀	11	23	8-epiloganin	C ₁₇ H ₂₆ O ₁₀	7
12	8-O-(o-coumaroyl)harpagide	C ₂₄ H ₃₀ O ₁₂	12	24	8-epiloganic acid	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	7
				25	scrophularianoid A	C ₂₄ H ₃₀ O ₁₂	17

续表 1

编号	化合物名称	化学式	文献	编号	化合物名称	化学式	文献
26	stegioside III	C ₁₅ H ₂₄ O ₁₀	18	39	scrophuloside B ₄	C ₄₂ H ₄₈ O ₁₈	24
27	lamiol	C ₁₅ H ₂₂ O ₉	18	40	scrophuloside A ₄	C ₄₃ H ₅₀ O ₁₉	24
28	scrophulariosid	C ₂₄ H ₂₈ O ₁₀	13	41	scropolioside B	C ₄₁ H ₄₆ O ₁₇	24
29	单蜜力特苷	C ₁₅ H ₂₂ O ₁₀	7	42	梓醇	C ₁₅ H ₂₂ O ₁₀	7
30	桃叶珊瑚苷	C ₁₅ H ₂₂ O ₉	7	43	6-O-methylcatalpol	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	11
31	scrophulninoside A	C ₂₀ H ₂₈ O ₁₀	19	44	6-O- α -L-(2"-O-feruloyl) rhamnosylcatalpol	C ₃₁ H ₄₀ O ₁₆	13
32	京尼平苷	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₀	20	45	地黄苷 A	C ₂₁ H ₃₂ O ₁₅	7
33	6-O- α -L-rhamnopyranosylaucubin	C ₂₁ H ₃₂ O ₁₃	20	46	dihydrocatalpol	C ₁₅ H ₂₄ O ₁₀	7
34	6-O-methylaucubin	C ₁₆ H ₂₄ O ₉	21	47	3,4-dihydromethylcatalpol	C ₁₆ H ₂₆ O ₁₀	11
35	eurostoside	C ₂₄ H ₂₈ O ₁₁	22	48	4-hydroxy-6-O-methylcatalpol	C ₁₆ H ₂₆ O ₁₁	11
36	scrophuloside A ₂	C ₃₂ H ₄₀ O ₁₇	11	49	浙玄参苷 A	C ₁₅ H ₂₄ O ₈	25
37	scrophuloside A ₅	C ₃₃ H ₄₂ O ₁₇	11	50	浙玄参苷 B	C ₁₅ H ₂₄ O ₈	25
38	scropolioside A	C ₃₅ H ₄₄ O ₁₈	23				

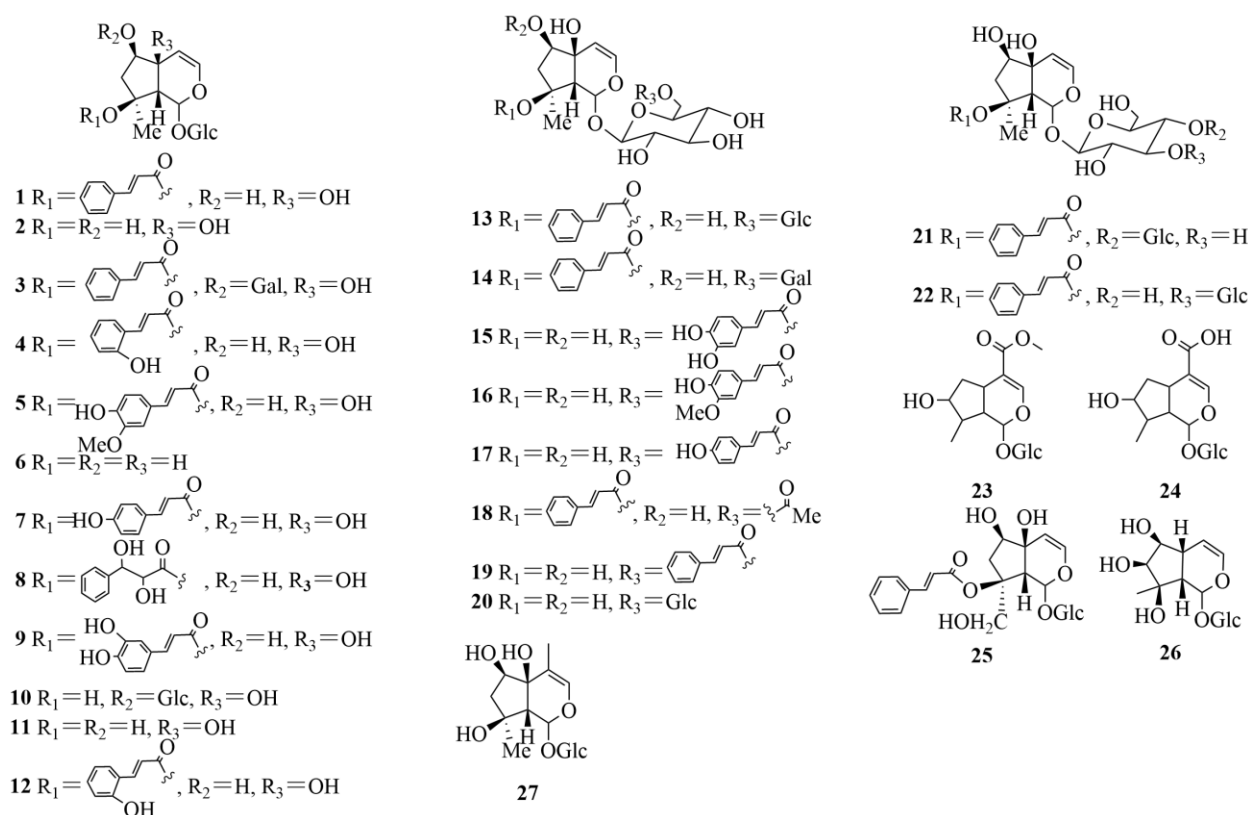


图 3 玄参中环戊烷型环烯醚萜苷类化合物

Fig. 3 Cyclopentane iridoid glycosides in *S. Radix*

1.1.2 7,8-环戊烯型环烯醚萜苷 环戊烯型环烯醚萜苷类结构与环戊烷型环烯醚萜苷类相似, 不同的是环戊烯型的 C-7 和 C-8 位有 1 个双键。其 1 位羟基多与六碳糖如葡萄糖结合形成苷。C-4~C-6、C-

8 上均可发生取代, C-4 可被羧基取代、C-5 可被羟基取代、C-6 的取代基多为羟基、糖基或甲氧基、C-8 的取代基多为酯基、羟甲基等。7,8-环戊烯型环烯醚萜苷类成分 (28~35) 见表 1 和图 4。

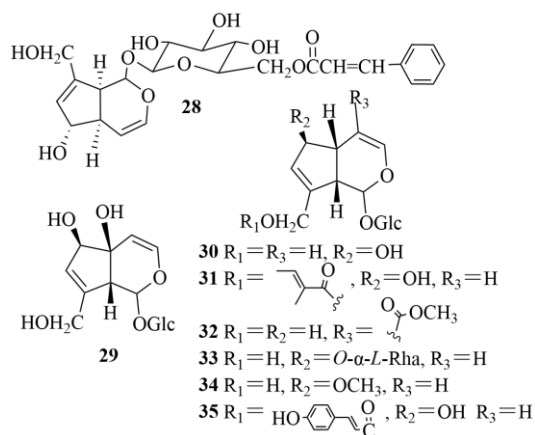


图4 玄参中7,8-环戊烯型环烯醚萜苷类化合物

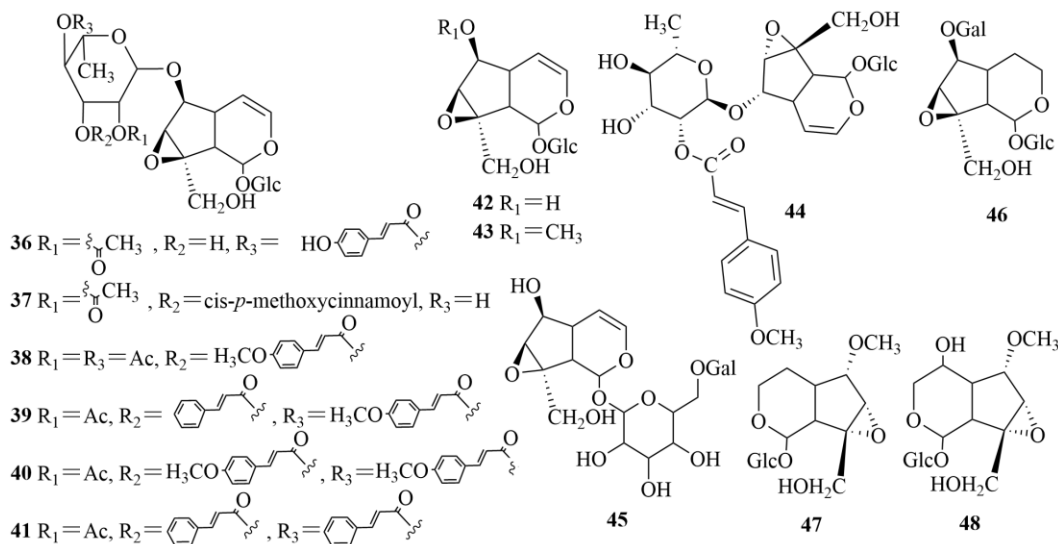
Fig. 4 7,8-Cyclopentene iridoid glycosides in *S. Radix*

图5 玄参中7,8-环氧型环烯醚萜苷类化合物

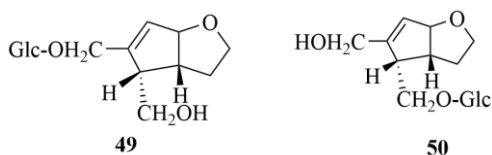
Fig. 5 7,8-Epoxy cyclopentane iridoid glycosides in *S. Radix*

图6 玄参中变异环烯醚萜苷类化合物

Fig. 6 Variant iridoid glycosides in *S. Radix*

1.2 非苷环烯醚萜类

非苷环烯醚萜类成分为无糖基取代的环烯醚萜，其在玄参中的种类较多。从母核结构上进行归类，表2中化合物51可归属为环戊型环烯醚萜。化合物52、58、59、60、61可归属为变异环烯醚萜。化合物53可归属为7,8-环戊烯型环烯醚萜。化合物54为8,9-环戊烯型环烯醚萜类化合物。化合物

1.1.3 7,8-环氧型环烯醚萜苷 7,8-环氧型环烯醚萜苷结构与环戊烷型环烯醚萜苷类相似，不同的是环氧型的C-7和C-8位形成了环氧键。其1位羟基多与六碳糖如葡萄糖结合形成苷。C-4、C-6、C-8上均可发生取代，C-4可被羟基取代，C-6的取代基有甲氧基、糖基、羟基。C-8的取代基多为羟甲基。7,8-环氧型环烯醚萜苷类成分(36~48)见表1和图5。

1.1.4 变异环烯醚萜苷 玄参中变异环烯醚萜苷类成分种类较少，根据目前报道发现的只有2种(49、50)。该类化合物的变异特点是母核含氧六元环变为含氧五元环，糖基连在6位或7位。该类型的环烯醚萜苷类成分见表1和图6。

55、56、57均为7,8-环氧型环烯醚萜。该类型的环烯醚萜类成分见表2和图7。

2 玄参中环烯醚萜苷类化合物的生物合成

环烯醚萜及其苷类化合物是玄参中的主要次生代谢产物，也是主要的药效活性物质，具有抗脑缺血、抗氧化、保肝等药理作用^[27]。因此，为提高玄参中环烯醚萜苷类成分的产量，其生物合成途径的解析十分重要。但目前环烯醚萜苷类成分的生物合成在玄参中研究较少，其主要集中在长春花、喜树、獐芽菜属等少数植物的研究^[28]。故本文通过对其他植物中关于环烯醚萜苷类生物合成的已有研究进行整理归纳，推测玄参中环烯醚萜苷类的生物合成途径，见图8。

表 2 非苷环烯醚萜类化合物

Table 2 Non-glucosylated iridoids

编号	化合物名称	化学式	文献
51	buergerinin B	C ₉ H ₁₄ O ₅	16
52	ningpogenin	C ₉ H ₁₄ O ₃	25
53	iridolactone	C ₉ H ₁₂ O ₄	26
54	ningpogeniridoid	C ₁₁ H ₁₈ O ₅	26
55	1β,6β-dimethoxy-dihydrocatalpolgenin	C ₁₁ H ₁₈ O ₅	26
56	1β-hydroxy-6β-methoxy-dihydrocatalpolgenin	C ₁₀ H ₁₆ O ₅	26
57	1α-hydroxy-6β-methoxy-dihydrocatalpolgenin	C ₁₀ H ₁₆ O ₅	26
58	pedicularis lactone	C ₉ H ₁₂ O ₄	26
59	1-ethoxy-3-hydroxy-2,3-seconingpogenin	C ₁₁ H ₂₀ O ₄	26
60	ningpopyrroside A	C ₁₃ H ₁₉ NO ₄	26
61	ningpopyrroside B	C ₁₃ H ₁₉ NO ₄	26

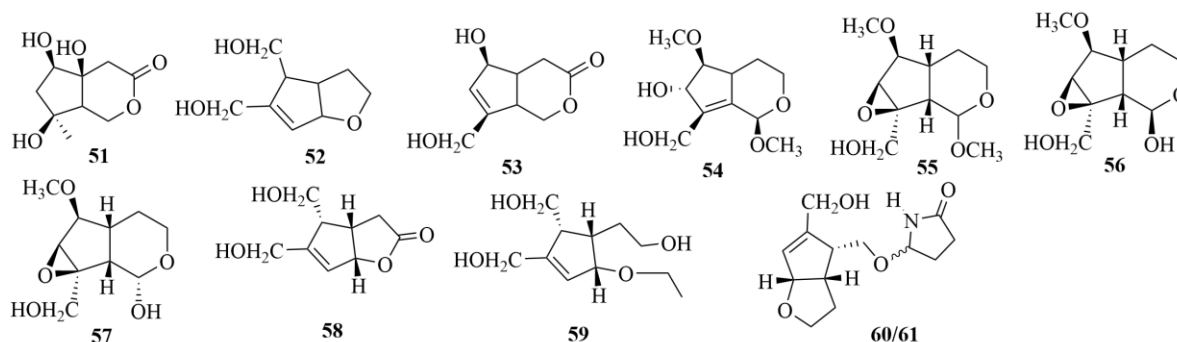


图 7 玄参中非苷环烯醚萜类化合物

Fig. 7 Non-glucosylated iridoids in *S. Radix*

2.2 环烯醚萜的骨架构成

GPP 在香叶醇合酶的作用下脱去磷酸基团生成香叶醇，香叶醇在香叶醇-8-氧化酶或香叶醇-10 羟化酶（10-geraniol hydroxylase, G10H）的作用下，进一步氧化得到 8-羟基香叶醇或 10-羟基香叶醇。8-羟基香叶醇在 8-羟基香叶醇氧化酶（8-hydroxygeraniol oxidoreductase, 8HGO）的作用下得到 8-氧代香叶醛^[28]。8-氧代香叶醛在环烯醚萜合酶（iridoid synthase, IS）在作用下发生环化反应，Hernández 等^[33]研究发现 IS 具有顺式和反式 2 种作用机制。因此 8-氧代香叶醛合成环烯醚萜类成分有 2 条途径：（1）是在 IS 的作用下环化形成 *cis-trans*-nepetalactol，生成裂环烯醚萜类化合物，称之为裂环烯醚萜途径；（2）是在 IS 的作用下环化形成 8-表伊蚊二醛，进而生成桃叶珊瑚苷、哈巴苷、哈巴俄

环烯醚萜苷类化合物的合成过程可分为 3 个阶段：（1）前体化合物的生成，即异戊烯基焦磷酸（isopentenyl pyrophosphate, IPP）和二甲基烯丙基焦磷酸（dimethylallyl pyrophosphate, DMAPP）的生成；（2）环烯醚萜的骨架构成；（3）后修饰阶段。

2.1 前体化合物的生成

IPP 和 DMAPP 是环烯醚萜苷类化合物生物合成的重要前体，其在植物体内生成途径有 2 条：细胞质中的甲羟戊酸途径（mevalonate, MVA）和质体中的 2-*C*-甲基-*D*-赤藓糖醇-4-磷酸途径（2-*C*-methyl-*D*-erythritol 4-phosphate, MEP），其中 MEP 途径在单萜类的生物合成中起主要作用，也是玄参科植物 IPP 的主要来源途径^[29-32]。随后，IPP 和 DMAPP 在香叶基焦磷酸合酶的催化下生成香叶基二磷酸酯（geranyl pyrophosphate, GPP）。

苷、梓醇等化合物，称为脱羧环烯醚萜苷途径^[34]。玄参中环烯醚萜苷类化合物的生成主要经过第 2 条转化途径。

2.3 后修饰阶段

2.3.1 裂环烯醚萜途径 将玄参中已分离鉴定的环烯醚萜苷类与 *cis-trans*-nepetalactol 进行结构比较，发现玄参环烯醚萜苷类化合物 C-8 位的手性与之相反，且截至目前，玄参中仍未发现裂环烯醚萜苷的存在，推测玄参不以该途径为主要修饰途径生成环烯醚萜苷类。

2.3.2 脱羧环烯醚萜苷途径 目前，关于脱羧环烯醚萜苷途径的研究很少，且其关键酶的研究几乎为空白。查阅相关文献，推测玄参中哈巴俄苷、桃叶珊瑚苷、梓醇等的生物合成途径。8-表伊蚊二醛在未知酶的作用下，其 C-4 位甲基氧化成醛基，生成



以保护脑缺血再灌注损伤的原代皮层神经细胞,缓解再灌注导致的脑损伤。Wang 等^[38]研究发现哈巴昔(2)作为玄参主要活性成分,在体外对氧糖剥夺再灌注诱导的原代皮层神经元细胞有保护作用,其作用机制(图 9-A)与内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)介导的细胞凋亡有关,通过下调 C/EBP 同源蛋白(C/EBP homologous protein, *Chop*)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-12(cysteine-aspartate protease-12, *Caspase-12*)、葡萄糖调节蛋白 78(glucose-regulated protein 78, *GRP78*) 基因表达来降低神经细胞凋亡。哈巴昔对体外再灌注损伤

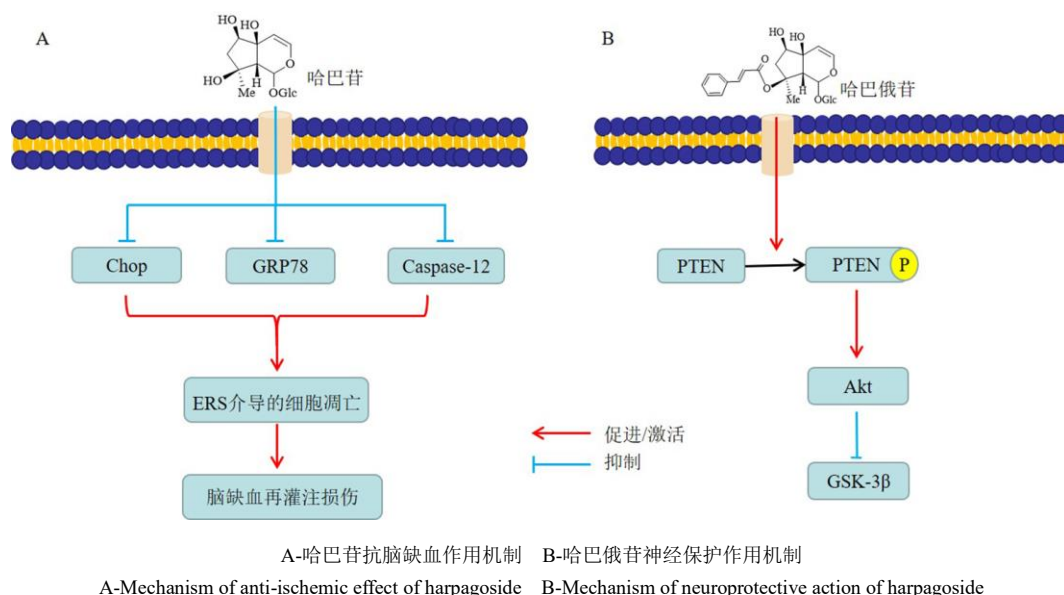


图 9 哈巴苷、哈巴俄苷药理作用机制
Fig. 9 Mechanism of pharmacological action of harpagide and harpagoside

有一定治疗作用，但在体内是否也有相同的抑制细胞凋亡作用仍需进一步验证。

3.2 抗氧化

乐文君等^[39]从玄参中提取出环烯醚萜类成分，发现玄参环烯醚萜类成分可以显著清除 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼自由基、羟自由基及超氧阴离子，此外玄参环烯醚萜类对 H_2O_2 诱导的小鼠血红蛋白氧化溶血有抑制作用，且呈剂量相关性，表明玄参环烯醚萜类成分具有较强的抗氧化活性。Tu 等^[40]以小鼠视网膜 Müller 细胞和 C57BL/6 小鼠建立了体内外糖尿病视网膜病变模型，研究发现京尼平苷（32）在体内外可以通过核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2）抑制活性氧的积聚和核因子- κ B（nuclear factor- κ B, NF- κ B）的激活，保护 Müller 细胞和小鼠免受高血糖诱导的氧化应激。Xue 等^[41]研究发现桃叶珊瑚苷（30）可以通过抑制过氧化氢诱导的大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤 PC12 细胞凋亡，降低细胞内丙二醛的水平，并增强超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）、过氧化氢酶（catalase, CAT）和谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase, GSH-Px）酶活性，见图 10。

3.3 保肝作用

刘青坡等^[7]通过 MTT 法观察发现，玄参中的桃叶珊瑚苷（30）10 μ mol/L 可有效提高人正常肝 HL-7702 细胞的成活率，表明玄参中的桃叶珊瑚苷有一定的肝保护作用。徐星科等^[42]研究发现京尼平苷

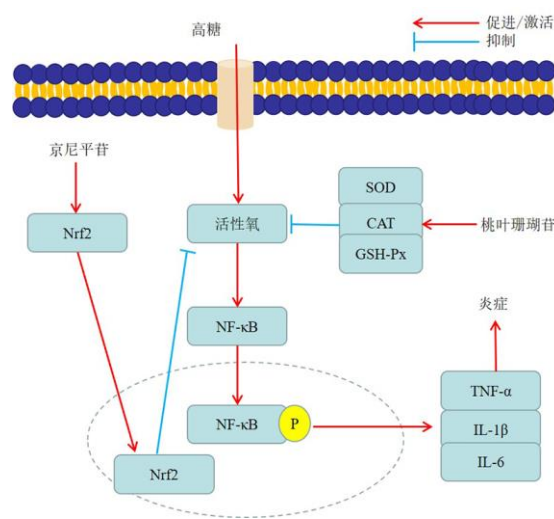


图 10 京尼平苷、桃叶珊瑚苷抗氧化作用机制
Fig. 10 Mechanism of antioxidant action of geniposide and aucubin

（32）在体内外能通过调节脂滴包被蛋白表达进而减少肝细胞中脂滴的数量，改善非酒精性脂肪性肝病的症状。Shen 等^[43]通过建立泰格沙泊诱导的非酒精性脂肪性肝病小鼠模型及载脂蛋白 C-III 诱导的小鼠胚胎成纤维 3T3L1 细胞模型，研究发现桃叶珊瑚可以促进腺苷酸活化蛋白激酶 α （adenosine monophosphate activated protein kinase α , AMPK α ）、AMPK β 、乙酰辅酶 A 羧基酶（acetyl-CoA carboxylase, ACC）和蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）的磷酸化，激活 Nrf2、过氧化物酶体增殖物激

活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)、PPAR γ 和血红素氧合酶-1 (hemeoxygenase-1, HO-1), 抑制脂质堆积、氧化应激, 从而保护肝脏。见图 11^[43]。

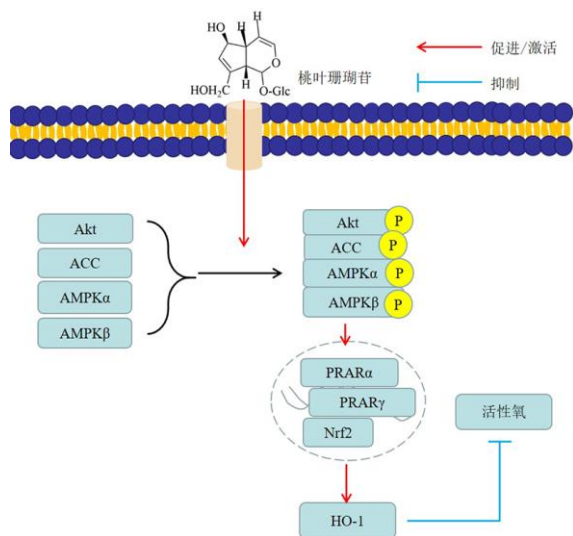


图 11 桃叶珊瑚苷保肝作用机制

Fig. 11 Mechanism of hepatoprotective action of aucubin

3.4 降血糖

张宁等^[44]以通过研究玄参及其拆分组分对 2 型糖尿病大鼠为模型降血糖作用的影响, 发现环烯醚萜组的糖尿病大鼠 C-肽水平提高, 胰岛素总水平提高, 三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平降低, 对糖尿病并发症具有预防作用, 与模型组相比, 环烯醚萜组小鼠的体质量显著增加, 糖化血红蛋白水平也有效降低, 表明玄参环烯醚萜苷成分对 2 型糖尿病具有降血糖的作用, 但具体哪种成分起作用这一方面, 仍需进一步研究。田金凤等^[45]研究发现哈巴俄苷(1)、桃叶珊瑚苷(30)、哈巴苷(2)对人肝癌 HepG2 细胞均有不同程度的降糖活性, 其中哈巴俄苷的降糖活性最好。Hua 等^[8]研究发现 6-O- α -D-吡喃半乳糖哈巴俄苷(3)、8-O-阿魏酰哈巴苷(5)、ningpogenin(52)可以抑制 α -葡萄糖苷酶的活性。Jin 等^[46]以链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠为模型, 发现桃叶珊瑚苷(30)可以降低模型大鼠的血糖浓度, 增加胰岛 β 细胞的数量, 保护糖尿病大鼠的胰腺, 但其作用机制有待进一步研究。

3.5 保护心肌细胞

Ca^{2+} 过度积累会导致各种心肌损伤, Chen 等^[47]研究发现 6''-O-咖啡酰哈巴苷(15)、6''-O-对香豆酰哈巴苷(17)、哈巴俄苷(1)可以显著抑制 100 μL KCl 诱导的大鼠心肌细胞内 Ca^{2+} 浓度升高。梁

俭等^[47]研究发现玄参环烯醚萜苷类成分可以抑制心肌梗死模型大鼠心肌细胞凋亡, 其作用机制(图 12)主要与 3 条凋亡通路有关, 玄参环烯醚萜总苷可以同时抑制 Caspase-8、9、12 的活化, 进而抑制对 Caspase-3 的激活, 减少心肌细胞凋亡, 从而对大鼠心肌缺血性损伤起到保护作用。李春晓等^[48]研究发现桃叶珊瑚苷(30)可以抑制 Caspase-3 表达, 上调 B 淋巴细胞瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2)/Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 的值, 并促进雌激素受体 β 表达, 减少心肌细胞凋亡, 从而改善小鼠心功能。

3.6 神经保护作用

Li 等^[49]研究发现哈巴俄苷(1)可以改善 β -淀粉样蛋白 1-40 引起的空间记忆能力障碍, 提高脑源性神经营养因子表达, 并激活丝裂原活化蛋白激酶/磷酸肌醇 3-激酶。Chen 等^[50]以血管性痴呆大鼠为模型, 发现哈巴俄苷(1)可以恢复模型大鼠的空间记忆以及恐惧导致的记忆障碍, 其可以促进磷酸酯酶与张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 磷酸化, 提高 Akt 的活性, 并抑制糖原合酶激酶-3 β 的活性。见图 9-B。综上, 哈巴俄苷在改善记忆方面有一定的治疗作用, 有望成为阿尔茨海默症和血管性痴呆的治疗药物。

4 结语与展望

玄参是我国的大宗药材, 药用历史悠久, 环烯醚萜类化合物是其主要活性成分之一。本文主要对玄参中环烯醚萜类的化学成分、生物合成、药理作用进行综述。国内外众多学者对玄参中环烯醚萜类化合物的化学成分进行了较多的研究, 目前从玄参中分离得到环烯醚萜类成分有 60 余种, 其结构多样、取代位置多变、可修饰性强。通过对比玄参中 4 种类型的环烯醚萜苷类成分发现, 环戊型环烯醚萜苷类成分是 4 种类型中种类最多的成分, 而变异环烯醚萜苷种类最少。非苷环烯醚萜类化合物根据母核的不同, 可以进一步进行划分。环烯醚萜苷类化合物药理活性多样, 结构多种, 目前关于不同结构的环烯醚萜苷类化合物的药理活性研究较为少见, 后续可以深入研究玄参中环烯醚萜苷类成分的构效关系, 为未来新药研发提供参考。

近年来, 虽然环烯醚萜苷类化合物的生物合成研究不断增加, 但关于玄参中环烯醚萜苷生物合成的研究却较少。其生物合成途径和关键酶都不明确, 所以根据其他植物中环烯醚萜苷的生物合成途径,

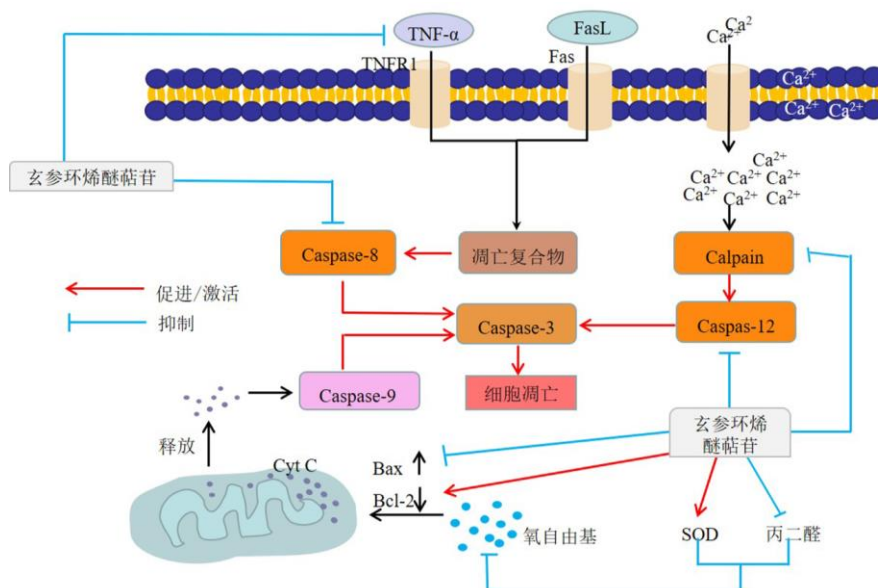


图 12 玄参环烯醚萜总皂苷保护心肌细胞作用机制

Fig. 12 Mechanism of cardiomyocyte protection of total iridoid glycosides from *S. Radix*

来推测玄参中环烯醚萜苷生物合成途径，然而在这方面仍存在诸多尚待解决的问题。首先，在后续的研究中，应对推测的玄参中环烯醚萜苷的生物合成途径进行验证。其次，环烯醚萜苷生物合成的后修饰阶段仍处于起步阶段，后修饰阶段的脱羧环烯醚萜途径中反应酶尚未被发现，后续的研究中需要进一步对这些反应途径进行研究，鉴定出参与反应的关键酶。而环烯醚萜类化合物多具有半缩醛结构，性质活泼，主要与糖结合以苷的形式存在，因此对糖基转移酶的研究尤为重要。

研究发现，玄参中的环烯醚萜类成分具有抗氧化、抗脑缺血、保肝、降血糖、神经保护等药理作用，但其药理活性研究仍不够深入，玄参中大部分环烯醚萜类成分的药理作用还未全面研究，只有少部分环烯醚萜成分的药理作用被确定。在后续的研究中，可以深入研究各化学成分结构与药理作用之间的关系。尽管已经证实玄参中的环烯醚萜类成分具有抗脑缺血、保肝、抗糖尿病、保护心肌细胞、神经保护等药理作用，但其作用机制的研究仍不明确，后续可以对各个化学成分的药理作用的作用机制进行深入研究，特别是哈巴俄苷神经保护的作用机制的研究。阿尔茨海默病的治疗一直是我国的研究难题，哈巴俄苷可以改善阿尔茨海默病的症状，深入研究哈巴俄苷神经保护的作用机制，为治疗阿尔茨海默病的药物研发提供进一步参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 121.
- [2] Kajimoto T, Hidaka M, Shoyama K, *et al.* Iridoids from *Scrophularia ningpoensis* [J]. *Phytochemistry*, 1989, 28(10): 2701-2704.
- [3] Ren D, Shen Z Y, Qin L P, *et al.* Pharmacology, phytochemistry, and traditional uses of *Scrophularia ningpoensis* Hemsl [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 269: 113688.
- [4] Zhang Q, Liu A, Wang Y S. *Scrophularia ningpoensis* Hemsl: A review of its phytochemistry, pharmacology, quality control and pharmacokinetics [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73(5): 573-600.
- [5] 华静, 戚进, 余伯阳. 玄参属植物中的环烯醚萜类化学成分研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(3): 233-239.
- [6] Li Y M, Jiang S H, Gao W J, *et al.* Iridoid glycosides from *Scrophularia ningpoensis* [J]. *Phytochemistry*, 1999, 50(1): 101-104.
- [7] 刘青坡, 甄攀, 冯洁. 玄参的化学成分和生物活性研究 [J]. 海峡药学, 2018, 30(10): 47-50.
- [8] Hua J, Qi J, Yu B Y. Iridoid and phenylpropanoid glycosides from *Scrophularia ningpoensis* Hemsl. and their α -glucosidase inhibitory activities [J]. *Fitoterapia*, 2014, 93: 67-73.
- [9] Zhang J, Ip F C F, Liang Y, *et al.* A new iridoid glycoside and a new cinnamoyl glycoside from *Scrophularia ningpoensis* Hemsl [J]. *Nat Prod Res*, 2017, 31(20): 2361-2368.

- [10] Wu Q, Yuan Q, Liu E H, *et al.* Fragmentation study of iridoid glycosides and phenylpropanoid glycosides in *Radix Scrophulariae* by rapid resolution liquid chromatography with diode-array detection and electrospray ionization time-of-flight mass spectrometry [J]. *Biomed Chromatogr*, 2010, 24(8): 808-819.
- [11] 王静哲, 徐风, 刘震, 等. 玄参化学成分 HPLC-ESI-IT-TOF-MS 分析 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(7): 1257-1268.
- [12] Chen Y H, Qi J, Hua J, *et al.* Structural characterization and identification of major constituents in *Radix Scrophulariae* by HPLC coupled with electrospray ionization quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry [J]. *Chin J Nat Med*, 2014, 12(1): 47-54.
- [13] 霍玉峰, 詹志来, 王怀立, 等. 中药玄参中化学成分及其抗炎活性研究 [J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(14): 1207-1214.
- [14] Chen B, Liu Y, Liu H W, *et al.* Iridoid and aromatic glycosides from *Scrophularia ningpoensis* Hemsl. and their inhibition of $[Ca^{2+}]$ (i) increase induced by KCl [J]. *Chem Biodivers*, 2008, 5(9): 1723-1735.
- [15] 邹臣亭, 杨秀伟. 玄参中一个新的环烯醚萜糖苷化合物 [J]. 中草药, 2000, 31(4): 3-5.
- [16] Niu Z R, Wang R F, Shang M Y, *et al.* A new iridoid glycoside from *Scrophularia ningpoensis* [J]. *Nat Prod Res*, 2009, 23(13): 1181-1188.
- [17] Zhu L J, Qiao C, Shen X Y, *et al.* Iridoid glycosides from the roots of *Scrophularia ningpoensis* Hemsl [J]. *Chin Chemical Lett*, 2014, 25(10): 1354-1356.
- [18] 陈向阳, 翟硕, 徐露露, 等. UPLC-LTQ-Orbitrap HRMS 法结合特征裂解途径分析玄参水提物中化学成分 [J]. 中草药, 2019, 50(12): 2822-2829.
- [19] Chen X, Liu Y H, Chen P. Iridoid glycosyl esters from *Scrophularia ningpoensis* [J]. *Nat Prod Res*, 2007, 21(13): 1187-1190.
- [20] 季新宇, 刘慧, 刘斌. 玄参化学成分研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2014, 26(11): 1775-1779.
- [21] Xie G Y, Jiang Y X, Huang M M, *et al.* Dynamic analysis of secondary metabolites in various parts of *Scrophularia ningpoensis* by liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 186: 113307.
- [22] Li J, Huang X Y, Du X J, *et al.* Study of chemical composition and antimicrobial activity of leaves and roots of *Scrophularia ningpoensis* [J]. *Nat Prod Res*, 2009, 23(8): 775-780.
- [23] 张雯洁, 刘玉青, 李兴从, 等. 中药玄参的化学成分 [J]. 云南植物研究, 1994(4): 407-412.
- [24] Nguyen A T, Fontaine J, Malonne H, *et al.* A sugar ester and an iridoid glycoside from *Scrophularia ningpoensis* [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(10): 1186-1191.
- [25] Qian J F, Hunkler D, Rimpler H. Iridoid-related aglycone and its glycosides from *Scrophularia ningpoensis* [J]. *Phytochemistry*, 1992, 31(3): 905-911.
- [26] Ma Q J, Han L, Mu Y, *et al.* New iridoids from *Scrophularia ningpoensis* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2017, 65(9): 869-873.
- [27] 俞静静, 陈素红, 吕圭源. 玄参“凉血滋阴”药效相关研究概况 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(9): 63-66.
- [28] 吴昕怡, 刘小莉. 环烯醚萜类成分生物合成途径及关键酶基因研究进展 [J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(8): 44-48.
- [29] Li H, Yang S Q, Wang H, *et al.* Biosynthesis of the iridoid glucoside, lamalbid, in *Lamium barbatum* [J]. *Phytochemistry*, 2010, 71(14/15): 1690-1694.
- [30] 赵恒伟, 葛锋, 孙颖, 等. 植物萜类物质生物合成的相关转录因子及其应用前景 [J]. 中草药, 2012, 43(12): 2512-2519.
- [31] Pandit S, Shitiz K, Sood H, *et al.* Expression pattern of fifteen genes of non-mevalonate (MEP) and mevalonate (MVA) pathways in different tissues of endangered medicinal herb *Picrorhiza kurroa* with respect to picrosides content [J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(2): 1053-1063.
- [32] 匡雪君, 王彩霞, 邹丽秋, 等. 长春花萜类生物碱生物合成与调控研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(22): 4129-4137.
- [33] Hernández Lozada N J, Hong B K, Wood J C, *et al.* Biocatalytic routes to stereo-divergent iridoids [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4718.
- [34] Dinda B. *Chemistry and Biosynthesis of Iridoids* [M]. 2019: 119-143.
- [35] Georgiev M I, Ivanovska N, Alipieva K, *et al.* Harpagoside: From Kalahari Desert to pharmacy shelf [J]. *Phytochemistry*, 2013, 92: 8-15.
- [36] Søren, Damtoft, *et al.* Early stages in the biosynthesis of aucubin and harpagide. Deuterium labelling studies [J]. *Phytochemistry*, 1994, 35(3): 621-622.
- [37] 章蕾, 龚恒佩, 钟晓明, 等. 玄参环烯醚萜苷对氧糖剥夺再灌注诱导的原代皮层神经元细胞内质网应激的作用研究 [J]. 中草药, 2019, 50(12): 2934-2940.
- [38] Wang K, Lou Y L, Xu H, *et al.* Harpagide from *Scrophularia* protects rat cortical neurons from oxygen-glucose deprivation and reoxygenation-induced injury by decreasing endoplasmic reticulum stress [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 253: 112614.
- [39] 乐文君. 玄参环烯醚萜类成分的体外抗氧化活性研究

- [J]. 浙江中医药大学学报, 2011, 35(3): 412-414.
- [40] Tu Y Y, Li L L, Zhu L L, *et al.* Geniposide attenuates hyperglycemia-induced oxidative stress and inflammation by activating the Nrf2 signaling pathway in experimental diabetic retinopathy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9247947.
- [41] Xue H Y, Gao G Z, Lin Q Y, *et al.* Protective effects of aucubin on H₂O₂-induced apoptosis in PC12 cells [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(3): 369-374.
- [42] 徐星科, 边阳萍, 赵婉均, 等. 京尼平苷通过调节 Perilipin-2 表达对肝细胞脂滴形成的影响 [J]. 中成药, 2022, 44(6): 1798-1803.
- [43] Shen B Y, Zhao C X, Wang Y, *et al.* Aucubin inhibited lipid accumulation and oxidative stress via Nrf2/HO-1 and AMPK signalling pathways [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(6): 4063-4075.
- [44] 张宁, 李自辉, 于卉, 等. 玄参及其各组分的降血糖作用 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(5): 55-60.
- [45] 田金凤, 尚远宏, 李学刚. 玄参中化学成分的分离鉴定及其降糖活性研究 [J]. 食品工业科技, 2017, 38(13): 25-29.
- [46] Jin L, Xue H Y, Jin L J, *et al.* Antioxidant and pancreas-protective effect of aucubin on rats with streptozotocin-induced diabetes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 582(1/2/3): 162-167.
- [47] 梁俭, 骆杰炉, 蔡庆群, 等. 基于不同 Caspase 凋亡通路的玄参环烯醚萜总苷抑制心肌梗死模型大鼠心肌细胞凋亡的作用机制研究 [J]. 中国药房, 2019, 30(6): 735-740.
- [48] 李春晓, 张璐莎, 张丽媛, 等. 桃叶珊瑚苷通过激活 ER β 途径抑制心肌细胞凋亡 [J]. 中国药理学通报, 2021, 37(1): 68-74.
- [49] Li J, Ding X, Zhang R, *et al.* Harpagoside ameliorates the amyloid- β -induced cognitive impairment in rats via up-regulating BDNF expression and MAPK/PI3K pathways [J]. *Neuroscience*, 2015, 303: 103-114.
- [50] Chen C, Zhang H F, Xu H L, *et al.* Harpagoside rescues the memory impairments in chronic cerebral hypoperfusion rats by inhibiting PTEN activity [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(2): 445-455.

[责任编辑 赵慧亮]