

常春藤皂苷元的研究进展

邢颖¹, 南敏伦², 王雪¹, 赫玉芳², 赵昱玮², 何忠梅^{1*}

(1. 吉林农业大学, 长春 130118; 2. 吉林省中医药科学院, 长春 130012)

[摘要] 常春藤皂苷元(hederagenin)是一种从植物中分离得到的五环三萜类化合物,广泛分布于多种药用植物中,是许多天然产物的主要活性成分。通过整合及分析国内外相关文献,综述了常春藤皂苷元的资源分布、结构修饰及药理作用的最新研究进展,为深入研究常春藤皂苷元的结构修饰及药理作用提供参考依据。研究表明,常春藤皂苷元广泛分布于川续断科、忍冬科、毛茛科、五加科及败酱科等多种药用植物中,自然界中资源较为丰富。常春藤皂苷元具有溶解性差、生物利用度低、口服给药效果差等特点,从而使常春藤皂苷元的临床应用受到限制,为此国内外学者对其进行结构修饰,目前对常春藤皂苷元的结构修饰主要发生在其C-28位,C-3位,C-23位,C-12位,C-13位上,其中C-28位的结构修饰相对较多。药理活性研究表明,常春藤皂苷元具有抗肿瘤、抗抑郁、抗菌抗炎、抗糖尿病等多种药理作用,但是其相关作用机制尚缺乏深入研究。通过对常春藤皂苷元的资源分布、结构修饰及药理作用的系统综述,可以为常春藤皂苷元的深入研究提供参考,为常春藤皂苷元及其衍生物安全有效的应用于临床提供科学依据。

[关键词] 常春藤皂苷元; 资源分布; 结构修饰; 药理作用

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)22-0226-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017220226

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170906.1405.060.html>

[网络出版时间] 2017-09-06 14:05

Research Progress of Hederagenin

XING Ying¹, NAN Min-lun², WANG Xue¹, HE Yu-fang², ZHAO Yu-wei², HE Zhong-mei^{1*}

(1. Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China; 2. Academy of Chinese Medical Sciences of Jilin Province, Changchun 130012, China)

[Abstract] Hederagenin is a pentacyclic triterpenoid isolated from plants. It is widely distributed in a variety of medicinal plants and is the main active ingredient of many natural products. The latest research progress on resource distribution, structural modification and pharmacological action of saponins of hederagenin was reviewed by integrating and analyzing the related literature at home and abroad, which provided the reference for further study on the structural modification and pharmacological action of hederagenin. Studies have shown that hederagenin is widely distributed in Dipsacaceae, Caprifoliaceae, Ranunculaceae, Araliaceae, Patrinia and other medicinal plants, rich in the natural resources. Hederagenin has a poor solubility, low bioavailability, poor oral administration effects and other characteristics, so that the clinical application of hederagenin is limited. Therefore, domestic and foreign scholars have made structural modifications which mainly occur in its C-28 position, C-3 position, C-23 position, C-12 position and C-13 position. The structural modification is more in C-28 position. Pharmacological activity studies have shown that hederagenin has anti-tumor, anti-depression, anti-bacterial, anti-inflammatory, anti-diabetes and other pharmacological effects, but its related mechanism is still lack of in-depth study. Through the systematic review of the resource distribution, structural modification and pharmacological action of the hederagenin, it can provide a reference for the deep research of hederagenin and provide a scientific

[收稿日期] 20170524(005)

[第一作者] 邢颖, 硕士, 从事中药化学成分提取、分离及产品开发, Tel:0431-86058683, E-mail:1356021630@qq.com

[通讯作者] * 何忠梅, 博士, 副教授, 从事中药有效成分、作用机制研究及产品开发, Tel:0431-86058683, E-mail:987329817@qq.com

basis for the safe and effective application of hederagenin and its derivatives.

[Key words] hederagenin; resource distribution; structural modification; pharmacological effects

常春藤皂苷元(hederagenin),别名(3 β ,4 α)-3,23-二羟基齐墩果-12-烯-28-酸,分子式 C₃₀H₄₈O₄,属五环三萜类化合物,广泛分布于多种药用植物中,如续断、威灵仙、白头翁、金银花、预知子等。由于常春藤皂苷元溶解性差、生物利用度低、口服给药效果差等特点,进而现阶段对常春藤皂苷元药物活性的研究相对较少,临床应用也受到相应限制。为此,国内外学者对其进行结构修饰,合成出了一定数量的水溶性增加、生物利用度得到改善的常春藤皂苷元衍生物,对常春藤皂苷元的结构修饰主要发生在 C-28, C-3, C-23 位。目前的药物活性研究表明,常春藤皂苷元具有抗肿瘤、抗抑郁、抗菌抗炎、抗糖尿病等药理作用和生物活性。本文主要对常春藤皂苷元的资源分布、结构修饰和药理作用进行系统的整理与分析,为进一步提高常春藤皂苷元的生物利用度及药物活性奠定基础,为新型常春藤皂苷元相关衍生物的制备及其药物活性的深入研究提供科学依据。

1 资源分布

常春藤皂苷元广泛分布于川续断科、忍冬科、毛茛科、五加科、败酱科等多种植物中,资源较为广泛。见表 1。

2 常春藤皂苷元衍生物

常春藤皂苷元属五环三萜类化合物,其 C-3 位上的羟基, C-12 位和 C-13 位上的双键, C-23 位上的羟基及 C-28 位的羧基可以发生相应的转化反应,制备出许多新的常春藤皂苷元衍生物。

2.1 常春藤皂苷元 C-28 位衍生物 文献中以 K₂CO₃ 为催化剂,以常春藤皂苷元为原料与不同的溴代烷发生反应^[40],见图 1。分别对 C-28 位的羧基进行结构修饰后合成出 23 种烷基酯,产率范围为 35%~90%。孙璐^[41]以 15 mmol 常春藤皂苷元为原料,在无水碳酸钾 37.50 mol,干燥 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)50 mL 条件下,通过与 30 mmol 的碘甲烷反应,对 C-28 位的羧基进行结构修饰,合成常春藤皂苷-28-甲酯。洪开文等^[42]通过常春藤皂苷元与碘甲烷的反应,对 C-28 位上的羧基进行结构修饰,合成出常春藤皂苷-28-甲酯。

文献中^[40]又以常春藤皂苷元为原料,在 *O*-苯并三氮-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸四丁基(TBTU)为偶联催化剂的条件下,与胺类化合物发

生反应,通过对 C-28 位的羧基进行结构修饰,合成出 6 种常春藤皂苷元的酰胺衍生物。王国华等^[43-44]以常春藤皂苷元 0.4 mol 为原料,加入 *N*-羧基琥珀酰亚胺(NHS)0.6 mmol,四氢呋喃(THF)10 mL,搅拌之后,再加入 *N,N'*-二环己基碳二亚胺(DCC)1.2 mmol,NHS 与 C-28 位上的羧基反应,得到的白色粉末状的化合物 1,化合物 1 不稳定,容易变质;立即将得到的化合物 1 缓慢滴加到 1.44 mmol 的 3-二甲氨基丙胺中,再缓慢加入 3 mmol 的三乙胺,3-二甲氨基丙胺又对 C-28 位上进行结构修饰,合成出化合物 2 即 *N*-(3-二甲氨基丙基)-常春藤皂苷元-17-甲酰胺,见图 2。

Himo 等^[45]以常春藤皂苷元为原料分别在 TBTU, *N,N*-二异丙基乙胺, THF 及 K₂CO₃, DMF 的条件下,分别与炔丙基溴或炔丙胺进行反应,所得的产物分别在五水硫酸铜及抗坏血酸钠存在的条件下,采用末端炔烃与苯基叠氮化物的 1,3-偶极环加成反应制备出 31 种 C-28 位修饰的 1,2,3-三唑衍生物,见图 3。

吴耀民等^[46]将常春藤皂苷元 10 mmol 用 95% 乙醇 80 mL 溶解,氢氧化钠 12 mmol 用 70% 乙醇 80 mL 溶解,室温搅拌下,将氢氧化钠的乙醇溶液加入到常春藤皂苷元的乙醇溶液中,15 min 后,反应得到的混合物在 50~60 °C 温度下加热 20 min,减压蒸溶剂,水洗 2 次,95% 乙醇重结晶,得到常春藤皂苷元-28-羧基钠。

2.2 常春藤皂苷元 C-3 位, C-23 位衍生物 孙璐^[41]将上述常春藤皂苷元为原料制备出的常春藤皂苷-28-甲酯 6.21 g 与 4-二甲氨基吡啶(DMAP)1.25 mmol 溶解在 THF 100 mL 中,常温搅拌 30 min,缓慢加入乙酸酐 3 mL,乙酸酐与其 C-3, C-23 位上的羟基发生反应,得到 3,23-二乙酰常春藤皂苷元。

洪开文等^[42]将上述常春藤皂苷元为原料制备出的常春藤皂苷-28-甲酯(3)与吡啶(Py)2 mL 和乙酸酐(Ac₂O)1 mL 反应,对 C-3, C-23 位上的羟基进行结构修饰,得到 3 种新的常春藤皂苷元衍生物 4~6。

将 0.16 mmol 衍生物 3 用无水二氯甲烷(DCM)溶解,冰浴条件下搅拌 10 min,加入碘甲烷 16.06 mmol 和 60% NaH₄ 10 mmol,碘甲烷与其 C-23

表 1 常春藤皂苷元的资源分布

Table 1 Resource distribution of hederagenin

No.	植物名称	拉丁名	药用部位	科属	文献来源
1	威灵仙	<i>Clematis chinensis</i>	根及根茎	毛茛科	[1]
2	忍冬	<i>Lonicera japonica</i>	花蕾或初开花	忍冬科	[2]
3	灰毡毛忍冬	<i>L. macranthoides</i>	花蕾	忍冬科	[3]
4	丝瓜	<i>Luffa cylindrical</i>	根	葫芦科	[4]
5	川续断	<i>Dipsacus asper</i>	根	川续断科	[5]
6	毛刺楸	<i>Kalopanax septemlobus</i> var. <i>magnificus</i>	树皮	五加科	[6]
7	瘤果黑种草	<i>Nigella glandulifera</i>	种子	毛茛科	[7]
8	黄花败酱	<i>Patrinia scabiosaefolia</i>	全草	败酱科	[8]
9	南湖菱	<i>Trapa acornis</i>	果壳	菱科	[9]
10	白头翁	<i>Pulsatilla chinensis</i>	根	毛茛科	[10]
11	木通	<i>Akebia quinata</i>	成熟果实	木通科	[11]
12	三叶木通	<i>A. trifoliata</i>	成熟果实	木通科	[11]
13	白木通	<i>A. trifoliata</i> var. <i>austalis</i>	成熟果实	木通科	[11]
14	东北马兜铃	<i>Aristolochia manshuriensis</i>	藤茎	马兜铃科	[12]
15	白木香	<i>Aquilaria sinensis</i>	含树脂的木材	瑞香科	[13]
16	刺楸	<i>K. septemlobus</i>	树皮	五加科	[14]
17	无患子	<i>Sapindus mukorossi</i>	种子	无患子科	[15]
18	枸骨	<i>Ilex cornuta</i>	根	冬青科	[16]
19	类叶牡丹	<i>Caulophyllum robustum</i>	根状茎及根	小檗科	[17]
20	红毛丹	<i>Nephelium lappaceum</i>	果壳	无患子科	[18]
21	红毛五加	<i>Acanthopanax giraldii</i>	叶	五加科	[19]
22	黄背栎	<i>Quercus pannosa</i>	枝叶	壳斗科	[20]
23	黄花倒水莲	<i>Polygala fallax</i>	根	远志科	[21]
24	瘤果槲寄生	<i>Viscum ovalifolium</i>	除柚树枝外的全株	桑寄生科	[22]
25	芍药	<i>Paeonia mairei</i>	根	芍药科	[23]
26	美洲凌霄花	<i>Campsis radicans</i>	花	紫葳科	[24]
27	棉团铁线莲	<i>Clematis hexapetala</i>	根	毛茛科	[25]
28	紫斑牡丹	<i>P. rockii</i>	含壳榨油剩余部分	芍药科	[26]
29	苜蓿	<i>Medicago sativa</i>	根、茎、叶	豆科	[27]
30	女娄	<i>Clematis apiifolia</i>	根	毛茛科	[28]
31	鹅掌藤	<i>Schefflera arboricola</i>	茎或带叶茎枝	五加科	[29]
32	清明花	<i>Beaumontia grandiflora</i>	枝叶	夹竹桃科	[30]
33	瑞香狼毒	<i>Stellera chamaejasme</i>	根	瑞香科	[31]
34	山苦瓜	<i>Momordica dioica</i>	块根	葫芦科	[32]
35	霞草	<i>Gypsophila oldhamiana</i>	根	石竹科	[33]
36	鼬瓣花	<i>Galeopsis bifida</i>	全草	唇形科	[34]
37	瓜子金	<i>P. japonica</i>	根	远志科	[35]
38	梔子	<i>Gardenia jasminoides</i>	成熟果实	茜草科	[36]
39	苎麻	<i>Boehmeria nivea</i>	根及根茎	荨麻科	[37]
40	紫牡丹	<i>P. delavayi</i>	根	芍药科	[38]
41	紫苏	<i>Perilla frutescens</i>	根	唇形科	[39]

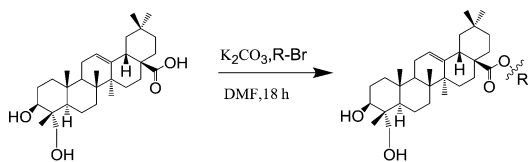


图 1 常春藤皂苷元 C-28 位酯化反应

Fig. 1 Hederagenin C-28 esterification reaction

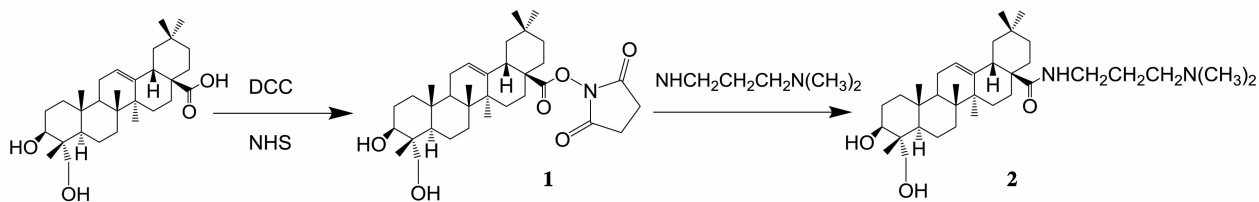


图 2 常春藤皂苷元 C-28 位胺化反应

Fig. 2 Hederagenin C-28 amination reaction

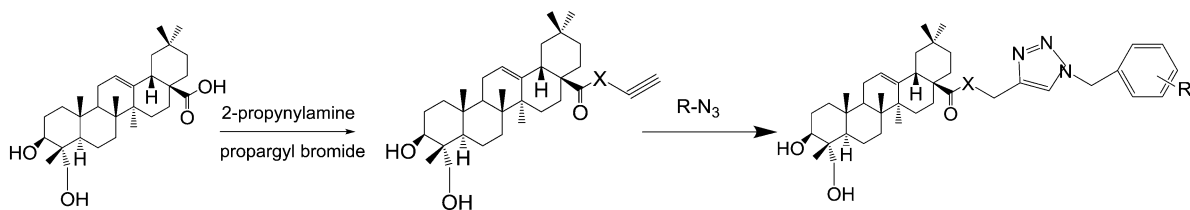


图 3 常春藤皂苷元 C-28 位加成反应

Fig. 3 Hederagenin C-28 addition reaction

对二甲氨基吡啶 10 mg 反应, Ac_2O 与其 C-3 位上的羟基反应, 得到常春藤皂苷元衍生物 8。将 0.09 mmol 衍生物 9 与 Py 2 mL, Ac_2O 1 mL 及 DMAP

12 mg 反应, Ac_2O 与 C-3 位上的羟基发生反应, 得到常春藤皂苷元衍生物 10, 见图 4。

马仁强等^[47]将琥珀酸酐 (Succinic anhydride)

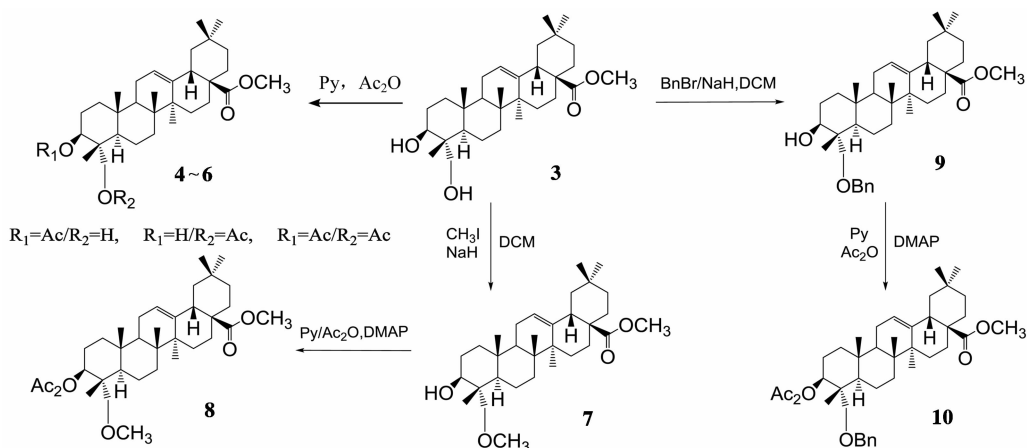


图 4 常春藤皂苷元 C-3 位, C-23 位酰化衍生物的制备

Fig. 4 Preparation of hederagenin C-3, C-23 acylated derivatives

28 mmol 与甲苯 (C_7H_8) 1 000 mL 和三乙胺 (Et_3N) 300 mL 溶解, 搅拌加热, 出现回流时加入常春藤皂苷元 4.65 mmol, 回流 8 h, 琥珀酸酐对 C-3, C-23 位上的羟基进行结构修饰, 得到常春藤皂苷元-3, 23-

二琥珀酸酯。再取该衍生物 10 g 溶于无水乙醇 100 mL 中, 10 °C 左右加入 3% 氢氧化钠溶液, 氢氧化钠再次对该衍生物的 C-3, C-23 位进行结构修饰, 得到常春藤皂苷元-3, 23-二琥珀酸酯的二钠盐, 见图 5。

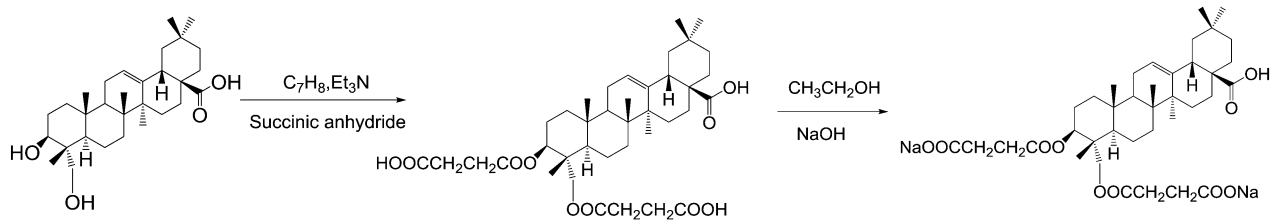


图 5 常春藤皂苷元 C-3 位, C-23 位钠盐生物体的制备

Fig. 5 Preparation of hederagenin C-3, C-23 sodium salt derivatives

2.3 常春藤皂苷元 C-12 位, C-13 位衍生物 孙璐^[41]进行了 C-12 位, C-13 位结构修饰研究, 将 10.5 mmol 衍生物 **11** 和间氯过氧苯甲酸 (3-chloroperbenzoic acid, *m*-CPBA) 21 mmol 分别用三氯甲烷 (CHCl₃) 50 mL 溶解, 将两者放入圆底烧瓶内, 避光保存 2 d 后分别用 5% FeSO₄ 溶液, Na₂CO₃ 溶液, HCl 溶液和水对其洗涤, 干燥及减压蒸馏后, 得到常春藤皂苷元衍生物 **12**。将 7 mmol 衍生物 **12** 用热乙醇 50 mL 溶解, 加入盐酸羟胺 (NH₂OH·HCl)

35 mmol 和无水 CH₃COONa 56 mmol 加热回流 3 h, 溶液冷却后, 用稀盐酸调至酸性后抽滤, 得到常春藤皂苷元衍生物 **13**。将 5 mmol 衍生物 **13** 用干燥吡啶 (Pyridine) 50 mL 溶解, 冰浴条件下缓慢加入 POCl₃ 溶液反应, 溶液冷却后, 用稀盐酸调至酸性后抽滤, 得到常春藤皂苷元衍生物 **14**。将 2 mmol 衍生物 **14** 用干燥苯 (C₆H₆) 50 mL 溶解, 加入劳森试剂 (Lavesson's reagent) 2 mmol 加热回流反应, 得到常春藤皂苷元衍生物 **15**, 见图 6。

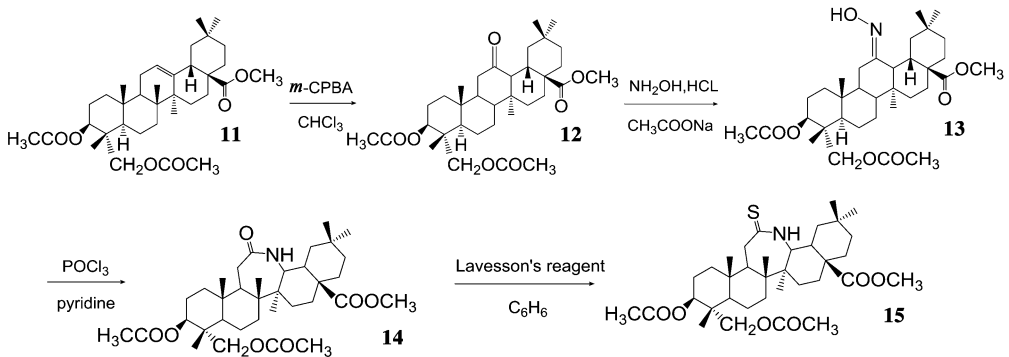


图 6 常春藤皂苷元 C-12 位, C-13 位开环衍生物的制备

Fig. 6 Preparation of hederagenin C-12, C-13 cecaline derivatives

2.4 常春藤皂苷元 C-3 位, C-23 位, C-28 位衍生物 Kim 等^[48]在干燥吡啶的条件下, 用苯甲酰氯 (BzCl) 对 C-23 位的羟基进行苯甲酰化, 用叔丁基二苯基硅烷 (TBDPSCI) 在 DMF 的条件下对 C-28 位的羧基进行结构修饰, 得到双重保护的常春藤皂苷元衍生物 **16**, 总产率为 80%。在 1,8-二氮杂二环 [5,4,0] 十一碳-7-烯 (DBU) 的条件下, 用邻苯二甲酸酐处理三糖, 然后在 -78 °C 下用 2,6 二叔丁基-4-甲基吡啶 (DTBMP) 和三氟甲磺酸酐 (Tf₂O) 作为活化剂处理, 加入受保护的衍生物 **16**, 通过对其 C-3 位的羟基进行结构修饰, 得到收率为 70% 的衍生物 **17**。衍生物 **17** 的叔丁基二苯基硅基 (TBDPS) 保护基用四丁基氟化铵 (TBAF) 除去, 随后在一锅反应中, 苯甲酰基组在 THF 中用叔丁醇钾 (KOt-Bu) 脱保护, 通过对衍生物 **17** 的 C-3 位, C-23 位, C-28 位的

结构修饰, 两步得到收率为 84% 的衍生物 **18**, 见图 7。

TONG 等^[49]研究发现衍生物 **19** 是在干燥吡啶的条件下, 通过与 Ac₂O 发生乙酰化反应合成得到的, 再将其在 DCM 的条件下, 与草酰氯 [(COCl)₂] 反应后, 又与 3-(1-哌嗪基) 丙酸甲酯二盐酸盐 [methyl 3-(1-piperazinyl) propanoate dihydrochloride] 发生胺化, 得到衍生物 **20**。衍生物 **21** 是 **20** 在甲醇/THF/水溶液中水解得到的, 见图 8。

赫玉芳等^[50]将常春藤皂苷元在干燥吡啶中与 Ac₂O 在 80 °C 条件下搅拌反应, Ac₂O 对常春藤皂苷元的 C-3 位, C-23 位进行结构修饰, 得到常春藤皂苷元衍生物 [(3β, 4α)-3, 23-二乙酰基-齐墩果-12-烯-28-酸]; 再将其在二氯甲烷中与 (COCl)₂ 冰浴条件下反应 1 h, 加入二氯甲烷减压回收, 二氯甲烷溶

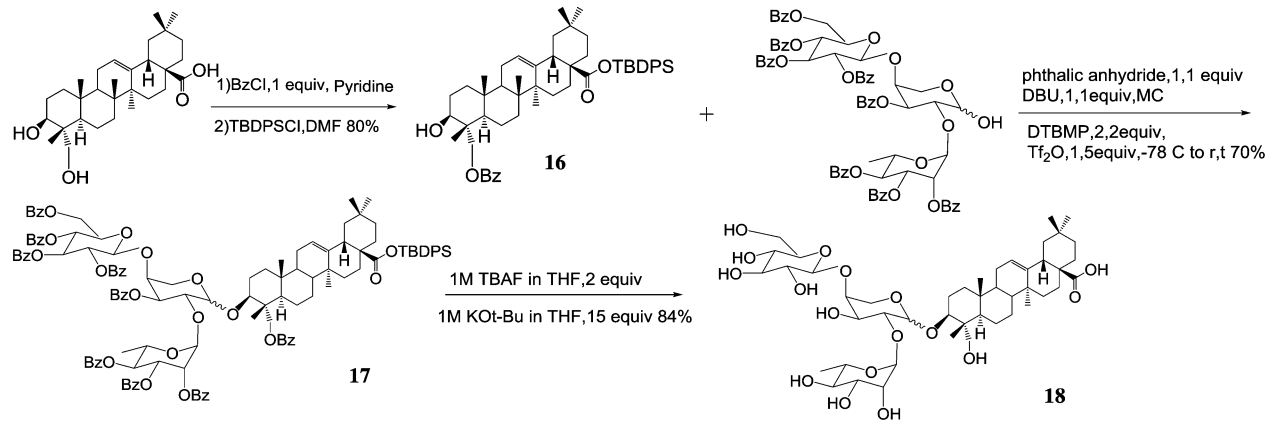


图 7 常春藤皂苷元糖基化衍生物的制备

Fig. 7 Preparation of glycosylation derivatives of hederagenin

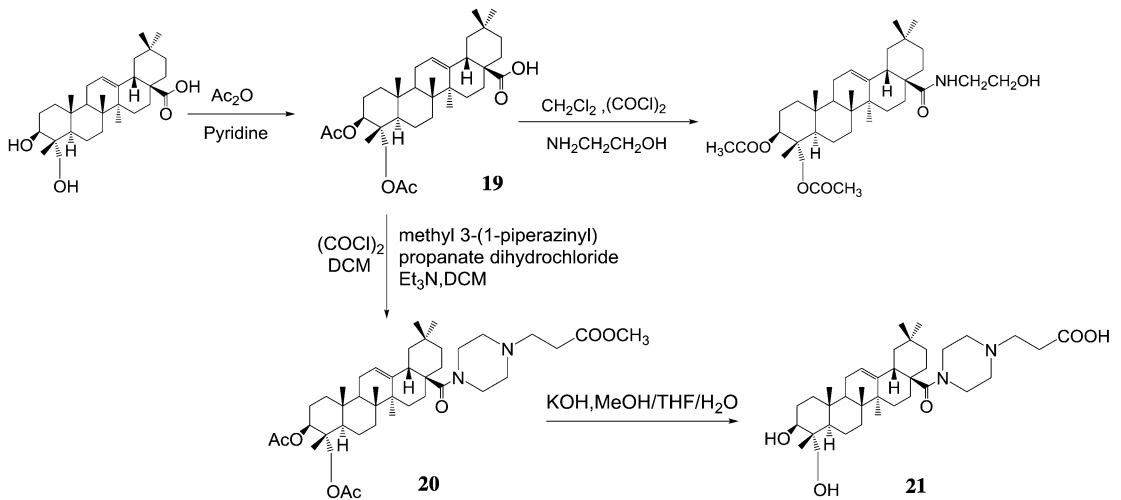


图 8 常春藤皂苷元 C-3 位, C-23 位酰化, C-28 位胺化衍生物的制备

Fig. 8 Preparation of hederagenin C-3, C-23 acylation, C-28 amination derivatives

解后用 Et₃N 调 pH 至 9 ~ 10, 加入乙醇胺 (NH₂CH₂CH₂OH) 反应, 乙醇胺对 C-28 位进行结构修饰, 得到常春藤皂苷元的衍生物 { 2-[(3β, 4α)-3, 23-二乙酰基-齐墩果-12-烯-28-酰基]-氨基乙醇 }, 见图 8。

3 药理作用

常春藤皂苷元广泛分布于多种药用植物中, 但其含量相对较低, 研究发现常春藤皂苷元具有抗肿瘤、抗抑郁、抗菌抗炎、抗糖尿病等多种药理作用。

3.1 抗肿瘤作用 徐福春^[51] 研究发现常春藤皂苷元对人肝癌 HepG2 细胞、人胃腺癌 SGC-7901 细胞和人早幼粒细胞白血病 HL-60 细胞表现出较强的细胞毒性; 对 HL-60 细胞生长状态表现为低浓度抑制, 高浓度致死, 且呈现一定的浓度、时间依赖性; 采用 Hoechst33258 荧光染色和 DNA ladder 电泳进一步研究表明常春藤皂苷元可诱导 HL-60 细胞凋亡致死。刘包欣子等^[52-53] 研究发现常春藤皂苷元对

人结肠癌细胞 LoVo, 胃癌细胞 MGC-803 的增殖、黏附能力、侵袭能力以及迁移能力都随着常春藤皂苷元浓度的升高和作用细胞时间的递增呈显著抑制作用。殷淑媛等^[54] 研究发现随着药物浓度的不断升高, 常春藤皂苷元、氟尿嘧啶、奥沙利铂单药或联合用药对 HT-29 细胞生长的抑制作用也随之增强, 高浓度联合应用效应亦增强; 低浓度的常春藤皂苷元与氟尿嘧啶、奥沙利铂合用时对 HT-29 细胞表现为较好的协同效应; 联合用药组细胞的克隆抑制率相较于单药组明显升高。陈彦等^[55-56] 研究发现常春藤皂苷元对 TGB-β₁ 诱导的 SW480 细胞增殖, SW480 细胞上皮-间质转化及侵袭转移能力均具有显著抑制作用。李欣欣等^[57] 研究发现常春藤皂苷元可显著抑制裸鼠乳腺癌 MCF-7 肿瘤和裸鼠肺癌 A549 肿瘤的生长, 且呈现一定的浓度依赖性。赵振霞等^[58] 研究发现常春藤皂苷元对前列腺癌细胞的增殖、迁移及侵袭能力具有显著的抑制作用, 且表现

出一定的时间和剂量依赖性。杨小林^[59]研究发现常春藤皂苷元对乳腺癌细胞 MCF-7, 肺癌细胞 A549, 肝癌细胞 Hep3B, 胃癌细胞 MGC-803, 结肠癌细胞 LoVo, 卵巢癌细胞 HO-8910PM, 子宫内膜癌细胞 HEC-1 肿瘤, 白血病细胞 K562, 食管鳞癌细胞 Eca-109 具有显著的抑制作用。姜易恒^[60]研究发现常春藤皂苷元对人肝癌细胞 SMMC-7721, Bel-7402, 人卵巢癌细胞 HO8910, 人前列腺癌细胞 PC-3M, 人肺腺癌细胞 A549, 人结肠癌细胞 HCT-8, 人食管癌细胞 CaEs-17, 人脑胶质瘤细胞 U251, 人胃癌细胞 BGC-823, 人胃腺癌细胞 SGC-7901 的细胞增殖具有显著抑制作用, 且 IC_{50} 均 $< 0.01 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

3.2 抗抑郁作用 周丹^[61]研究发现预知子提取物 (FAE) 中的主要成分为常春藤皂苷元, 以 FAE (25, 50, 100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 对行为绝望的小鼠模型、慢性不可预见性轻度应激 (CUMS) 抑郁大鼠模型进行给药后, 结果显示 FAE 对其 2 种抑郁行为均有明显的改善作用。ZHOU 等^[62]在 HPA 轴有关激素的检测实验中发现, FAE 可使 CUMS 刺激的大鼠血浆促肾上腺皮质激素 (ACTH) 和血清皮质醇 (CORT) 的含量明显降低, 表明 FAE 改善抑郁大鼠的 HPA 轴功能恢复至正常水平。梁宝方等^[63]研究发现皮质酮诱导 PC12 细胞损伤模型中, 以 $4.23 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $8.46 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的常春藤皂苷元给药后, 细胞存活率分别上升了 24.60%, 32.74%; 这表明常春藤皂苷元对皮质酮所致的细胞损伤具有显著的抑制作用。

3.3 抗菌抗炎作用 Ndjateu 等^[64]研究发现 *Barteria fistulosa* 中分离得到的常春藤皂苷元对粪肠球菌和金黄色葡萄球菌具有很强的抑制作用, 最小抑菌浓度 (MIC) 均为 $31 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。Choi 等^[65]通过小鼠热板法实验和甩尾实验, 证实了木通科植物 *Akebia quinata* 茎部分离得到的常春藤皂苷元具有镇痛抗炎的作用。Majester-Savornin 等^[66]发现从五加科西洋常春藤的叶中分离得到的常春藤皂苷元对利什曼幼虫和热带利什曼原虫具有杀菌活性, 且常春藤皂苷元对无鞭毛体时期具有显著活性。

3.4 抗糖尿病作用 张显涛^[67]研究发现常春藤皂苷元质量分数达 70% 以上的续断皂苷元, 其对 α -糖苷酶具有显著的抑制活性。赵全成等^[68]研究发现常春藤皂苷元可使正常小鼠的血糖及胰高血糖素的含量降低, 还可促进胰岛素的分泌及肝糖原、肌糖原含量的升高。

3.5 其他作用 WU 等^[69]证实了常春藤皂苷元可改善 PD 小鼠模型的运动障碍, 具有神经保护作用,

此外常春藤皂苷元被视作一种新的自噬增强剂。Choi 等^[70]研究发现常春藤皂苷元的镇痛性质对类风湿性关节炎具有显著抑制作用。赵全成等^[71]研究发现常春藤皂苷元对实验性大鼠、小鼠高脂血症均具有预防作用, 其对实验性大鼠高脂血症的血液流变学特性具有显著的改善作用。

4 讨论

常春藤皂苷元在自然界中资源较为丰富, 广泛分布于川续断科、忍冬科、毛茛科、五加科及败酱科等多种植物中, 具有较好的开发优势。常春藤皂苷元的药理作用目前主要集中于抗肿瘤、抗抑郁、抗菌抗炎等方面, 但是缺乏对其作用机制的系统性研究。常春藤皂苷元还存在溶解性差、生物利用度低、口服效果差等问题^[43], 因此对常春藤皂苷元的结构修饰就显得十分重要, 目前对常春藤皂苷元 C-3 位, C-23 位, C-28 位的结构修饰相对较多, 而对 C-12 位, C-13 位的结构修饰则较为少见, 相关研究显示常春藤皂苷元在进行 C-28 位羧基甲基化或酰化后, 其脂溶性可明显提高, 有利于羟基和糖基对其进一步结构改造^[72]。今后应加强对常春藤皂苷元结构修饰的进一步研究, 来提高其生物利用度及多方面药物活性的研发, 并深入探讨其作用机制, 相信随着常春藤皂苷元衍生物的深入开发及药学技术的不断发展, 常春藤皂苷元一定会发挥出其潜在的巨大临床应用价值。

[参考文献]

- [1] 齐帅, 胡华. HPLC-DAD-ELSD 法同时测定威灵仙药材中齐墩果酸和常春藤皂苷元的含量[J]. 广东药学院学报, 2010, 26(1): 67-69.
- [2] 李会军, 李萍. HPLC-ELSD 法测定金银花中常春藤皂苷元及齐墩果酸的含量[J]. 药物分析杂志, 2006, 26(6): 820-822.
- [3] 刘玉琴, 谢谊, 彭艳梅, 等. HPLC 测定山银花药材中常春藤皂苷元的含量[J]. 湖南中医药大学学报, 2014, 34(3): 28-30.
- [4] 李才堂, 谢欢, 张娣, 等. HPLC 测定丝瓜根药材中常春藤皂苷元的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(18): 145-147.
- [5] 黎菊凤, 陈锦富, 唐少丽, 等. HPLC 法测定不同产地续断中常春藤皂苷元的含量[J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(6): 606-609.
- [6] 谭邬丽, 李敏, 吴蜀瑶. HPLC 法测定川桐皮中常春藤皂苷元的含量[J]. 现代中药研究与实践, 2011, 25(5): 68-70.
- [7] 史荣梅, 耿东升, 李新霞. HPLC 法测定瘤黑种草子中常春藤皂苷元及齐墩果酸的含量[J]. 解放军药理学

- 报,2012,28(3):245-247.
- [8] 万新,石晋丽,刘勇,等. 败酱属植物化学成分与药理作用[J]. 国外医药:植物药分册,2006,21(2):53-59.
- [9] 张倩. 芭蕉根、芭蕉花和南湖菱活性成分研究[D]. 开封:河南大学,2011.
- [10] 关颖丽,刘建宇,许永男. 白头翁属植物三萜皂苷及生物活性研究进展[J]. 沈阳药科大学学报,2009,26(1):80-83.
- [11] 朱金段,袁德俊,吴雪茹. 不同产地预知子药材中常春藤皂苷元的含量测定[J]. 中药材,2013,36(3):426-427.
- [12] 张春红,曹蕊,李虔全,等. 不同炮制方法对关木通减毒存效作用的比较[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(10):149-152.
- [13] 刘军民,高幼衡,徐鸿华,等. 沉香化学成分研究[J]. 中草药,2007,38(8):1138-1140.
- [14] 孙振学. 刺楸的化学成分及总皂苷的含量测定研究[D]. 长春:吉林大学,2008.
- [15] 何宇新,马育彪,李玲,等. 反相高效液相色谱法测定不同产地无患子药材中常春藤皂苷元的含量[J]. 时珍国医国药,2010,21(9):2189-2190.
- [16] 范琳琳,陈重,冯育林,等. 枸骨根的化学成分研究[J]. 中草药,2011,42(2):234-236.
- [17] 奚志芳. 黑龙江产类叶牡丹的化学成分研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2005.
- [18] 梁文娟,马青云,蒋合众,等. 红毛丹果壳的化学成分研究[J]. 中草药,2011,42(7):1271-1275.
- [19] 钟世红,卫莹芳,古锐,等. 红毛五加叶中常春藤皂苷元的高效液相色谱法测定[J]. 时珍国医国药,2010,21(1):6-7.
- [20] 欧莹宝,魏明杰,李贺然. 黄背栎化学成分的研究[J]. 中草药,2013,44(14):1872-1876.
- [21] 朱丹妮,李丽,朱瑶俊,等. 黄花倒水莲化学成分研究[J]. 中国药科大学学报,2003,34(3):222-224.
- [22] 杨燕军,沙聪威,陈梅果. 瘤果槲寄生化学成分的研究[J]. 中国药学杂志,2011,46(1):11-13.
- [23] 石钰,马养民,康永祥,等. 美丽芍药化学成分[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(23):104-106.
- [24] 韩海燕. 美洲凌霄花化学成分研究[D]. 苏州:苏州大学,2013.
- [25] 巴达日呼,房玉良. 蒙药才棉团铁线莲化学成分和药理研究进展[J]. 中国民族民间医药,2009,18(15):129-130.
- [26] 卢宗元. 牡丹花及牡丹籽饼粕化学成分研究[D]. 洛阳:河南科技大学,2014.
- [27] 李小云,刘庆,田光辉. 苜蓿中生物活性成分研究进展[J]. 饮料工业,2012,15(12):8-10.
- [28] 宋龙,张雯,吴靳荣,等. 女娄挥发油成分分析[J]. 上海中医药大学学报,2006,20(4):83-84.
- [29] 卢永翎,于龋,朱婷婷,等. 七叶莲中特征成分常春藤皂苷元及齐墩果酸的测定研究[J]. 药物分析杂志,2012,32(11):1945-1949.
- [30] 王培,宋启示,徐蔚,等. 清明花枝叶化学成分的研究[J]. 中草药,2009,40(10):1549-1551.
- [31] 郭秀杰. 瑞香狼毒与散囊菌化学成分的研究[D]. 保定:河北大学,2014.
- [32] 李祖强,罗蕾,凌敏. 山苦瓜的抗癌活性成分[J]. 中草药,1999,30(6):409-411.
- [33] 武海艳,安琨,李海波,等. 霞草化学成分及药理活性研究进展[J]. 食品与药品,2011,13(5):213-216.
- [34] 张永红,汪涛,芦志刚,等. 鼬瓣花化学成分研究[J]. 中国中药杂志,2002,27(3):206-208.
- [35] 傅晶. 远志属植物瓜子金根的化学成分及生物活性研究[D]. 北京:中国协和医科大学,2006.
- [36] 张忠立,左月明,罗光明,等. 梔子三萜类化学成分研究[J]. 时珍国医国药,2013,24(2):338-339.
- [37] 邵立军. 中药苈麻根抗乙型肝炎病毒活性及其化学成分研究[D]. 北京:中国中医科学院,2010.
- [38] 吴少华,吴大刚,陈有为,等. 紫牡丹的化学成分研究[J]. 中草药,2005,35(5):648-651.
- [39] 宋明明,尚志春,付晓雪,等. 紫苏梗的化学成分研究[J]. 中国药房,2014,25(31):2947-2948.
- [40] Rodríguezhernandez D, Barbosa L C, Demuner A J, et al. Highly potent anti-leishmanial derivatives of hederagenin, a tripeipenoid from *Sapindus saponaria* L [J]. Eur J Med Chem,2016,124: 153-159.
- [41] 孙璐. 维药斯亚旦抗肝癌有效成分研究[D]. 天津:天津理工大学,2014.
- [42] 洪开文,董登祥. 常春藤皂苷元衍生物的合成[J]. 中国民族民间医药,2017,26(2):22-27.
- [43] 王国华. 抗抑郁药物的神经可塑性促进作用及机制研究[D]. 广州:南方医科大学,2013.
- [44] 徐江平,王国华. 一种常春藤皂苷元酰胺衍生物及其制备方法及其应用:中国,201310213019. X [P]. 2013-05-31.
- [45] Himo F, Lovell T, Hilgraf R, et al. Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates[J]. J Am Chem Soc,2010,127(1): 210-216.
- [46] 吴耀民,毛俊琴,李铁军,等. 常春藤皂苷元及其衍生物用于制备抗抑郁产品的用途:中国,200810032325. 2 [P]. 2008-01-07.
- [47] 马仁强,石清慧,周瑞明,等. 一种常春藤皂苷元衍生物及其制备方法和应用:中国,201210157859. 4 [P]. 2012-05-21.
- [48] Kim M, Lim E, Jung M. First total synthesis of natural

- pulsatilla saponin D via highly stereospecific glycosylation [J]. *Tetrahedron*, 2013, 69: 5481-5486.
- [49] TONG X H, HAN L, DUAN H Q, et al. The derivatives of *Pulsatilla* saponin A, a bioactive compound from *Pulsatilla chinensis*: their synthesis, cytotoxicity, haemolytic toxicity and mechanism of action [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 129: 325-336.
- [50] 赫玉芳, 南敏伦, 赵昱玮, 等. 常春藤皂苷元衍生物及其在制备防治老年痴呆的药物中的应用: 中国, 201510813484. 6[P]. 2015-11-21.
- [51] 徐福春. 异叶败酱化学成分及其抗肿瘤活性的研究[D]. 兰州: 西北师范大学, 2007.
- [52] 刘包欣子, 王瑞平, 邹玺, 等. 常春藤皂苷元对结肠癌细胞 LoVo 增殖、黏附、侵袭和迁移能力的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2013, 29(1): 44-47.
- [53] 刘包欣子, 王瑞平, 邹玺, 等. 常春藤皂苷元对胃癌细胞 MGC-803 增殖、黏附、侵袭和迁移能力的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(4): 212-215.
- [54] 殷淑媛, 王瑞平, 邹玺, 等. 常春藤皂苷元与 5-氟尿嘧啶或奥沙利铂联用对人结肠癌 HT-29 细胞增殖的影响[J]. *中医杂志*, 2015, 56(7): 602-606.
- [55] 陈彦. 常春藤皂苷元抑制 TGF- β_1 诱导人肠癌 SW480 细胞上皮-间质转化实验研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [56] 陈彦, 奚松阳, 滕钰浩, 等. 常春藤皂苷元对肠癌 SW480 细胞上皮-间质转化 (EMT) 及侵袭的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(12): 133-138.
- [57] 李欣欣, 杨中林, 杨小林, 等. 常春藤皂苷元抑制人乳腺癌 MCF-7 和肺癌 A549 裸鼠移植瘤生长研究[J]. *海峡药学*, 2016, 28(5): 16-18.
- [58] 赵振霞, 赵振敏, 赵成广. 常春藤皂苷元对前列腺癌 DU145 细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响[J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(1): 37-41.
- [59] 杨小林. 常春藤皂苷元在制备抗肿瘤药物中的应用: 中国, 201310452987. 6[P]. 2015-05-13.
- [60] 姜易恒. 以常春藤皂苷元为有效成分的药物及其在药物方面的应用: 中国, 201210474897. 2[P]. 2012-11-21.
- [61] 周丹. 预知子提取物的制备及其抗抑郁药效学研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2010.
- [62] ZHOU D, JIN H, LIN H B, et al. Antidepressant effect of the extracts from *Fructus Akebiae* [J]. *Pharmacol Biochem Behavior*, 2010, 94(3): 488-495.
- [63] 梁宝方, 程玉芳, 薛天, 等. 常春藤皂苷元的抗抑郁药效学研究[J]. *军事医学*, 2013, 37(4): 286-290.
- [64] Ndjateu F S T, Tsafack R B N, Nganou B K, et al. Antimicrobial and antioxidant activities of extracts and ten compounds from three Cameroonian medicinal plants: *Dissotis perkinsiae* (Melastomaceae), *Adenocarpus mannii* (Fabaceae) and *Barteria fistulosa* (Passifloraceae) [J]. *S Afr J Bot*, 2014, 91(3): 37-42.
- [65] Choi J, Huh K, Kim S H, et al. Antinociceptive and anti-rheumatoid effects of *Kalopanax pictus* extract and its saponin components in experimental animals [J]. *J Ethnopharmacol*, 2002, 79(2): 199-204.
- [66] Majester-Savornin B, Elias R, Diaz-Lanza A M, et al. Saponins of ivy plant, *Hedera helix*, and their leishmanicidal activity [J]. *Planta Med*, 1991, 57: 260.
- [67] 张显涛. 续断皂苷元的制备工艺、质量标准及其作为 α -糖苷酶抑制剂的活性研究[D]. 长春: 吉林大学, 2011.
- [68] 赵全成, 南敏伦, 赫玉芳, 等. 续断皂苷元及单一成分常春藤皂苷元在制备 α -葡萄糖苷酶抑制剂药物中的应用: 中国, 200910067016. 3[P]. 2009-05-26.
- [69] WU A G, ZENG W, Wong V K W, et al. Hederagenin and α -hederin promote degradation of proteins in neurodegenerative diseases and improve motor deficits in MPTP-mice [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 115: 25-44.
- [70] Choi J, Jung H J, Lee K T, et al. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of the saponin and sapogenins obtained from the stem of *Akebia quinata* [J]. *J Med Food*, 2005, 8(1): 78-85.
- [71] 赵全成, 王本祥, 陈声武. 常春藤皂苷元在制备抗高血脂症药物中的应用: 中国, 02109763. 1[P]. 2002-05-20.
- [72] 毛午佳, 贾先生, 董登祥, 等. 黄褐毛忍冬化学成分及先导物的糖基化研究[J]. *中国药业*, 2012, 21(22): 30-31.

[责任编辑 顾雪竹]