

大戟科植物二萜化合物药理活性的研究进展

苏秀芳^{1,2}, 林强, 黄秋焯

(1. 南宁师范高等专科学校化学与生物工程系, 广西龙州 532400; 2. 海南大学热带生物资源教育部重点实验室, 海南海口 570228)

摘要 综述了国内外大戟科植物二萜化合物的活性成分及药理活性的研究进展, 该科植物所含有的二萜类成分具有显著的抗肿瘤、杀虫杀菌、抗溃疡等药理活性, 值得进一步研究。

关键词 大戟科植物二萜化合物; 药理活性; 进展

中图分类号 S567.1⁺9 文献标识码 A 文章编号 0517-6611(2008)09-03740-02

Research Advance in the Pharmacological Action of the Diterpenoids of Euphorbiaceae Species

SU Xiu-fang et al (Department of Chemistry and Biological Engineering, Nanning Teachers College, Longzhou, Guangxi 532400)

Abstract The diterpenoids of Euphorbiaceae species have obvious pharmacological action such as anticancer, insecticidal, sterilization, anti-abscess. In this paper, the research advance in its pharmacological effects and correlative active components was reviewed.

Key words Diterpenoids of Euphorbiaceae species; Pharmacological action; Advance

大戟科植物为双子叶植物纲中一庞大的科属, 主产在热带或亚热带, 约包含300属8000余种, 在我国大戟科约有66属360余种, 主要分布在长江流域以南各省区^[1]。可作为药用植物的据《新华本草纲要》记载, 有36属134种, 主要分布在我国的沿海, 华南及华西地区。该科植物主要的化学成分为生物碱类、二萜及三萜类化合物。多数植物含有具有生理活性的二萜类化合物, 如巴豆烷、巨大戟烷、苦味素、大环大戟醇等。研究表明, 大戟科植物二萜成分普遍具有抗癌、抗菌、抗病毒等功效。二萜化合物是天然药物化学中研究较为活跃的领域, 具有多种生物活性。美国肿瘤研究所的国立肿瘤化疗服务中心通过对大量植物的筛选后认为, 二萜是五类最有希望的抗癌活性成分之一。尤其是美国推出治疗晚期肿瘤药物——二萜类化合物紫杉醇以来, 从天然产物中寻找具有抗癌活性的二萜成分在世界上掀起了高潮。

1 大戟科植物二萜类化合物的主要生理活性

1.1 抗肿瘤活性 1968年Hecker等率先报道大戟属植物具有抗癌和抗白血病活性, 与其含有的二萜酯类密切相关。1970年Kupchan等^[2]从麻疯树属植物 *J. Gossypifolia* 分得活性成分 Jatrophone, 是由五元环与大环骈合成的二萜化合物, 具有抗白血病活性, 12 mg/kg 的剂量对小鼠淋巴细胞白血病 P388 有显著活性, 对人体鼻咽癌(KB)细胞的ED₅₀为0.17 μg/ml^[3]。1976年, Torrance等发现, 大戟科麻疯树属大根麻疯树(*J. Macrohiza*)根的氯仿提取物对小鼠淋巴白血病 P388 (3PS) 有抑制作用, 并从中获得活性成分——二萜 Jatrophatriome。我国学者刘桂芳等^[4]对狼毒大戟(*Euphorbia fischeriana* Seud.)中的活性二萜成分进行了研究, 发现其二萜内酯类均有不同程度抑制S 180、艾氏腹水癌及肝癌腹水等癌细胞生长的活性。研究表明, 甘遂的主要有效成分为二萜酯类成分, 其活性多样, 尤其是巨大戟萜醇(Ingenol)型二萜酯类有显著的抗癌、抗病毒活性等^[5]。贾忠健等^[6]对分布于西北地区的大戟属植物准葛尔大戟 *E. Soongarica* Biss、甘遂大戟 *E. Kansui*、甘青大戟 *E. Microactina* 等6种植物提取分离得到的

千金二萜烷型和巨大戟烷型二萜进行活性研究, 发现其对肝癌SMMC 7721, 肺腺癌L342, 胃腺癌MGC 80-3的癌细胞生长有明显抑制作用。Wan等^[7]从大戟属植物 *Euphorbia prostrata* 中提取的二萜酯类成分 Euphorprolitherin A 和 Euphorprolitherin B, 对肿瘤生长有良好的抑制作用。Saha等从巴豆属植物 *C. tiglium* 中分离的二萜类化合物 12-O-acetylphorbol-13-decanate、12-O-decanoyl phorbol-13-(2-methylbutyrate) 抑制 HIV-1 诱 ME-4 细胞的病变。Boch S等^[8]从巴豆属 *C. Zambesicus* 分离到一种二萜类物质 Erttrachylobal-3-ol, 对人的子宫癌细胞具有毒性。Gang P等^[9]研究, 发现大戟科越南巴豆(*Goton tonkinensis*)提取物具有抗炎和抗癌化疗活性, 可抑制转录因子核因子κB(NF-κB)活化, 并分离得到4个新的ent-贝壳松烷型二萜, 其活性可能与的ent-贝壳松烷型二萜成分有关。

1.2 抗溃疡活性 Kitazaawa发现, 大戟科巴豆属植物 *Goton sublyrathus* Kutz 茎的丙酮提取物有抗消化性溃疡的活性, 并用抗溃疡活性作指导, 从丙酮提取物中分离到抗小白鼠 Shay 溃疡有效的一些新的二萜。从巴豆属植物 *C. cajucara* 提取到的化合物 trans-dehydrocrotonin 可显著抑制大鼠和小鼠的胃溃疡形成^[10], 从巴豆属植物 *C. cajucara* 提取到的化合物 Crotonin 具有更强的抗溃疡活性^[11]。

1.3 抗病毒活性 郑维^[12]研究发现, 大戟科甘遂(*Euphorbia kansui* Liou)醇提物中的4种二萜类化合物: 甘遂大戟萜酯A、13-十一酰基-3-(2,4-二甲基丁酰基)巨大戟萜酯、3-(萜-2,4-二烯酰基)巨大戟萜酯及甘遂萜酯具有一定的体内抗病毒活性。

1.4 抗结核活性 狼毒甲素、狼毒乙素为大戟科植物狼毒大戟和月腺大戟根中提取物, 有较好的抗结核作用。狼毒大戟根的石油醚、氯仿等5种溶剂提取物在1/400稀释度下均有抑菌作用。抑菌作用最强的为石油醚提取物, MC为1/3200^[13]。

1.5 血管活性 研究表明, 从大戟科植物中分离的二萜化合物具有较强的血管松弛活性。Miranda等从大戟属植物 *E. Canariensis* 中分离出4种新的二萜化合物, 分别为 2,3-Diepi-ingol-7, 12-diacetate-8-isobutyrate; Ingenol-3-angelate-17-benzoate; Ingenol-3-angelate-17-benzoate-20-acetate; 3,5,7,8,9,15-hexahydro-xjatropha-6(17), 11-dien-14-one-5,8-bis(2-methylbutyrate), 4

作者简介 苏秀芳(1971-), 女, 广西扶绥人, 硕士, 副教授, 从事天然产物活性成分的提取、分离及鉴定工作。

收稿日期 2008-01-10

个化合物浓度为 $10^{-8} \sim 10^{-4}$ mol/L 时,对静息状态的基底动脉和颈动脉均有浓度相关的收缩作用。

1.6 杀虫、杀菌活性 目前已发现至少有 20 余种大戟科植物具有较强的杀虫、杀菌生物活性。具杀虫活性的大戟科植物有巴豆(*Groton tiglium*)、蓖麻(*Ricinus communis* L.)、大戟(*Euphorbia pekinensis* Rupr.)、狼戟大毒(*Euphorbia fischeriana*)、铁海棠、变叶木、乌桕等;具杀菌活性的大戟科植物有红桑、山麻杆(*Achorrea cordifolia*)等;既能杀虫又能杀菌的大戟科植物有泽漆(*Euphorbia helioscopia* L.)、麻疯树(*Jatropha curcas*)等^[14]。由于大戟科植物种类多、分布广,对多种害虫、线虫和病菌具有毒杀活性,所以作为植物性农药具有广阔的开发应用前景^[15]。

研究表明,巴豆种子的活性成分主要是巴豆酯和巴豆毒素,巴豆酯是一类具有特殊结构的二萜多元醇与甲酸、丁酸及巴豆醇形成的酯。狼戟大毒化学成分主要为二萜醇类化合物,包括岩大戟内酯 A、B,狼戟大毒甲、乙素^[14]。Soonthornchareonnon^[16]发现,泰国药用植物大戟科的 *T. Reidioides* (Kurz) Grab 根具有杀螨活性,并以杀螨活性为导向,从该植物根的己烷提取物中分得 1 个新瑞香烷型二萜 Redioid F 及 3 个已知该类成分 redioid A、C 和 E。Jayasuriya 等^[17]对采自泰国的大戟科三宝木属植物 *T. Reidioides* Grab 根进行了生物活性指导下的分离,分得 4 个新的瑞香烷类成分,并检测了它们的抗跳蚤活性。Mitsuru 等从油桐属植物(*Vernicia fordii* (Hemsl.) Airy-Shaw)中提取的二萜酯类化合物,可用作杀虫剂。

1.7 其他活性 从大戟科巴豆属植物中分得的二萜还具有降血压、降血糖、降血脂等作用。Cuereio 等^[18]发现,克罗烷型二萜对高浓度 K^+ (80 mmol/L) 或苯福林诱导离体小鼠主动脉环收缩具有舒张作用,从巴豆属植物分离得到的化合物 (12R)-12-Hydroxycascailone cis-dehydrocrotonin、5-Hydroxy-cis-dehydrocrotonin、Trans-dehydrocrotonin IC_{50} 分别为 0.3、1.5、96、 $>100 \text{ mmol/L}$,与黄酮类化合物合用具有协同作用。化合物 Trans-dehydrocrotonin 的降血糖作用与优降糖 (2 mg/kg) 相似^[19],通过降血脂来保护心血管,每天口服 25 或 50 mg/kg 可显著抑制因饮食引起的总胆固醇和甘油三酯增高^[20]。

2 小结

大戟科植物具有丰富的二萜类化合物,其类型多样,结构变化繁多。这些二萜单体大多具有抗肿瘤、杀虫杀菌、抗溃疡等药理活性。从大戟科植物的研究现状来看,人们对药理活性的研究主要集中在从巴豆属、大戟属、麻疯树属等植物中分离得到的一些单体化合物,这几个属的某些二萜类成

分具有明显的抗癌作用。

近缘植物化学成分及临床功用相近,在动物界和植物界几乎都有其规律性,因此可根据植物亲缘关系寻找新药或扩大药源^[1]。目前,人们对其他属植物化学成分及其活性研究较少,大戟科植物的开发与研究还具有很大的潜力。因此,应加强对大戟科植物二萜成分进行提取、分离、药理活性及构效关系、结构修饰等方面的研究,以发现新的抗癌活性成分,促进该类化合物的开发与利用,为新药的创制奠定基础。

参考文献

- [1] 李同琴,郭秋红,田质芬.大戟科植物药用历史沿革及价值的探讨[J].中医药学刊,2003,21(8):1349-1350.
- [2] KUPCHANS M, SIGEL C W, MALZ MJ, et al. Jatrophone, a novel macrocyclic diterpenoid tumor inhibitor from *J. gossypifolia* [J]. J Chem Soc, 1970, 92(14):4476.
- [3] KONGLY, JINDZ, MINZ D. The diterpenoids from *Jatropha curcas* [J]. Wild Phyto med, 1993, 8(6):243-245.
- [4] 刘桂芳,付玉琴,杨志强,等.狼毒大戟抗癌活性成分二萜内酯的分离鉴定[J].中药通报,1988,13(5):35-36.
- [5] 潘勤,闵知大.甘遂中巨大戟萜醇型二萜酯类化学成分的研究[J].中草药,2003,34(6):489-492.
- [6] JIA Z J, DING Y L, WANG Q G, et al. Advance in the research of pharmacological actions of Euphorbiaceae [J]. Phytochemistry, 1990, 29(2):343.
- [7] WAN J Z, DAO F C, AI J H. Two novel myrsinoid diterpenes from *Euphorbia prostrata* [J]. Chinese Chemical Letters, 2002, 13(8):744-747.
- [8] BLOCH S, STEIGNY C, DEPAUW G M C, et al. Erttrachyloban-3-ol, a new cytotoxic diterpene from *Groton zantesicus* [J]. Planta Med, 2002, 68(7):647-649.
- [9] QIANG P M, SON P T, LEE J J, et al. Four evertkaurane-type diterpenoids from *Groton tonkinensis* gagep [J]. Chem Pharm Bull, 2004, 52(7):879-882.
- [10] 王媛,邹忠梅.巴豆属植物中二萜类成分研究概况[J].国际中医中药杂志,2006,28(1):17-23.
- [11] ALBNODE A, ANA B, MELOPS, et al. Antitumor effect and cytotoxic activity of semi-synthetic crotonin obtained from *Groton cajucara* Berth [J]. Eur J Pharmacol, 2003, 472(3):205-212.
- [12] 郑维.甘遂醇提取物中4种二萜类化合物的体内抗病毒活性研究[J].中草药,2004,35(1):65-68.
- [13] 陈伟光.中药及有效成分抗结核的研究进展[J].时珍国医国药,2005,16(10):998-999.
- [14] 鞠荣,徐汉虹,周利娟.大戟科杀虫植物生物活性的研究与应用[J].广东农业科学,2005(6):56-59.
- [15] 廖建良,刘志富,廖志文.罗浮山主要药用大戟科植物资源及保护[J].安徽农业科学,2007,35(10):3029-3030.
- [16] SOONTHORNCHAREONNON N. Acaidic daphnane diterpenoids from *Tigonostemon reidioides* (Kurz) Grab roots [J]. Chem Pharm Bull, 2005, 53(2):241-243.
- [17] JAYASURIYA H, ZINK DL, BORRIS R P, et al. Redioides B-E, pterin insecticides from *Tigonostemon reidioides* [J]. J Nat Prod, 2004, 67(2):228-231.
- [18] GUERREO M F, PUEBLA P, CARRON R. Vasorelaxant effect of new neodacane diterpenoids isolated from *Groton schiedeanus* [J]. J Ethnopharmacol, 2004, 94(1):185-189.
- [19] FARIAS R A, RAO V S, MANA G S, et al. Hypoglycemic effect of trans-dehydrocrotonin, a macrodane diterpene from *Groton cajucara* [J]. Planta Med, 1997, 63(6):558-560.
- [20] SILVA R M, SANTOS F A, RAO V S N, et al. The lipid lowering effect of trans-dehydrocrotonin, a macrodane diterpene from *Groton cajucara* Berth, in mice fed a high-fat diet [J]. J Pharm Pharmacol, 2001, 53(4):535-539.