具有生物活性的天然三萜化合物的研究进展

蒙丽丽，黄初升，刘红星

（广西师范学院 化学系，南宁 530001）

摘 要：三萜类化合物是广泛存在于自然界的一类有机化合物，其中很多具有一定的生物活性。该文着重综述了近五年来具有抗炎、抗菌、抗肿瘤生物活性的天然游离三萜化合物的研究进展。

关键词：三萜；生物活性；抗炎活性；抗菌活性；抗肿瘤活性

中图分类号：Q946.85 **文献标识码**：A **文章编号**：1000-3142(2008)06-0856-05

Advances in reseach on natural triterpenoids with bioactivities

MENG Li-Li, HUANG Chu-Sheng, LIU Hong-Xing

(*Department of Chemistry, Guangxi Teachers Education University*, Nanning 530001, China)

Abstract: Triterpenoids are a huge group of organic compounds widely existing in nature. Many of them are possessed of certain bioactivities. The paper makes a review of the past five years' progress in the research on bioactivities of natural triterpenoids with anti-inflammatory activities, antibacterial activities and antitumour activities.

Key words: triterpenoid; bioactivity; anti-inflammatory activity; antibacterial activity; antitumour activity

三萜类化合物是广泛存在于自然界的一类有机化合物，多数三萜由 30 个碳原子组成，可看作由 6 个异戊二烯结构单元联结而成的化合物。三萜及其皂甙在菌类、蕨类、单子叶、双子叶植物、动物及海洋生物中均有分布，尤以双子叶植物中分布最多。游离三萜主要来源于菊科、豆科、大戟科、楝科、卫矛科、茜草科、橄榄科、唇形科等植物。三萜化合物的结构类型丰富，已发现的基本骨架达到 30 余种，除个别是无环三萜、二环三萜及三环三萜外，以四环三萜和五环三萜两大类为主(姚庆生，2002)。研究表明，三萜及其苷类具广泛的生物活性。本文对近五年来天然游离三萜化合物的生物活性研究进展作一综述。

1 抗炎活性

从 *R. sieboldii* Blume 的叶中分离出的 Tormentic acid(TA)(1)和 Euscaphic acid(EA)(2)能抑制由 TPA 诱导产生的老鼠耳部水肿，其中 TA 的抑制率为 93% 强于 EA 的 89% (Chikako 等，2002)。浓度为 0.3 mg/kg，1 mg/kg，3 mg/kg 的 DHCB(3)对由角叉胶诱导产生的老鼠爪部水肿作用 2 h 后抑制率分别为 26%，44%，56%，对胸膜炎也具有抗炎活性(Jarbas 等，2007)。3，30-dihydroxyl-12-oleanen-22-one(6)对 L-929，K-562 细胞有强的抗炎活性(GI_{50} 分别为 9.0、8.5 μg/mL)，而 1α，23-dihydroxy-12-oleanen-29-oicacid-3β-O-2，4-di-acetyl-L-rhamnopyranoside(8)则有中等抗炎活性(Angeh 等，2007)。

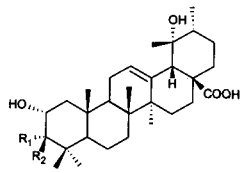
2 抗菌活性

4～8 五种化合物对奥里斯葡萄球菌和大肠杆菌有中到强的抗菌活性(Angeh 等，2007)。从 *Embeliaschimperi* 的树茎的皮分离出的 Embelinone(9)、Aegicerin(10)、Protoprimu- lagenin A(11)对红球菌属表现出抗菌作用。从植物 *C. imberbe* 的叶和 *T. stuhlmannii* 的茎皮中分离出的化合物 1α，3β-dihydroxyolean-12-en-29-oic acid(12)浓度为 1.56 μg/mL 时对偶发分枝杆菌具有抗菌活性，浓度为 3.13 μg/mL 时

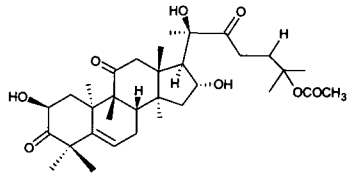
收稿日期：2007-06-16 **修回日期**：2007-12-13

基金项目：广西师范学院青年教师科研基金[Suported by Scientific Research Foundation for Young Teachers of Guangxi Teachers Education University]

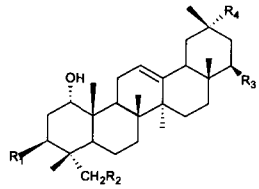
作者简介：蒙丽丽(1972-)，女，广西上林人，硕士研究生，主要从事教学及植物有效成分分离提纯研究工作，(E-mail)menglili@gxtc.edu.cn。



TA R_1=OH, R_2=OH 1
EA R_1=H, R_2=OH 2

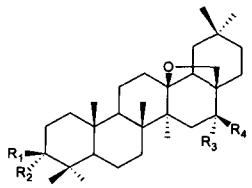


Dihydrocucurbitacin B(DHCB) 3

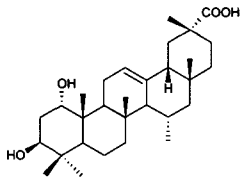


	R_1	R_2	R_3	R_4	
OH	H	H	COOH	4
H	H	H	COOH	5
H	H	=O	CH_2OH	6
H	H	OH	COOH	7
2,4-Di-Ac-Rh OH		H	COOH	8

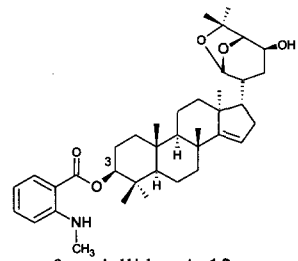
1α, 3β-dihydroxy-12-oleanen-29-oic (4), 1-hydroxy-12-olean-30-oic acid (5)
3,30-dihydroxyl-12-oleanen-22-one (6), 1, 3, 24-trihydroxyl-12-olean-29-oic acid(7)
1α, 23-dihydroxy-12-oleanen-29-oic acid-3β-O-2, 4-di-acetyl-l-rhamnopyranoside (8)



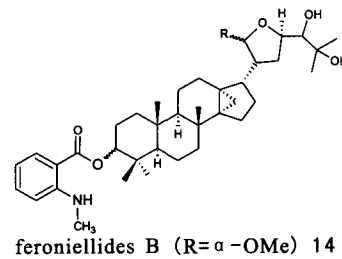
Embelinone: R_1+R_2=O; R_3+R_4=O 9
Aegicerin: R_1=OH; R_2=H; R_3+R_4=O 10
protoprimulagenin A: R_1, R_3=OH; R_2, R_4=H 11



1α, 3β-dihydroxyolean-12-en-29-oic acid 12



feroniellides A 13



feroniellides B (R=α-OMe) 14

对金黄葡萄球菌有抗菌活性(Katerere 等,2003)。

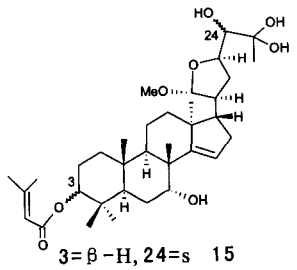
3　抗肿瘤活性

3.1 甘遂型

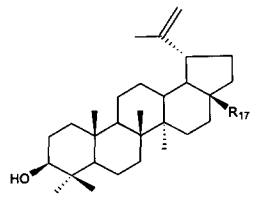
Feroniellides A(13), Feroniellides B(14)对口腔表面癌细胞 KB 具有毒性，IC_{50} 分别 60、49 μg/mL；对人类宫颈表皮癌 Hela 的 IC_{50} 分别为 46，40 μg/mL(Preecha 等，2007)。Kumiko 等(2005)从植物 *Meliaceae* 分离出 23 个三萜化合物，它们对老鼠的白血病细胞 P-388 具有中等的细胞毒性，其中化合物 15 毒性最强(IC_{50} 为 0.26 μg/mL)。

3.2 羽扇豆烷型

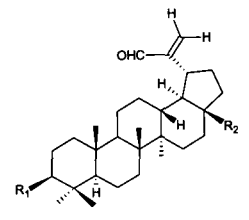
Betulinic acid(16)对人类 HT-29(Chiang 等，2005)细胞株具有细胞毒性。从豆科植物分离出的 28-hydroxy-3-oxo-lup-20-(29)-en-30-al(17)和 3-



3=β-H, 24=s 15



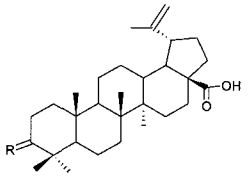
betulinic acid COOH 16



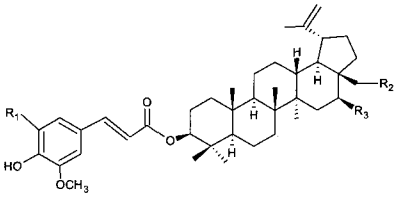
R_1=O, R_2=CH_2OH 17
R_1=βOH, R_2=CH_3 18

hydroxy-lup-20-(29)-en-30-al(18)对人类支气管癌细胞株 NSCLC-N6 具有细胞毒性，它们的 IC_{50} 分别为 15，11 μg/mL(Charles 等，2004)。从 *Ficus-microcarpa* 的根部分离出的 Acetylbetulinic acid(19)和 Betulonic acid(20)对鼻咽癌 HONE-1(IC_{50} 分别为 4.7，4.9 μmol/L)和 KB(IC_{50} 分别为

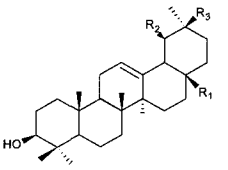
6.7,8.2 μM)具有细胞毒性(Chiang 等,2005)。3β-trans-sinapoyloxylup-20(29)-en-28-ol(21)对人类肺癌 Lul、直肠癌 Col2、前列腺癌 LNCaP 及 KB 等具有毒性,3β-trans-feruloyloxy-16β-hydroxylup-20(29)-ene(22)对 Lul、KB、LNCaP 具有毒性(Bang 等,2003)。



Acetylbetulinic acid R=α-H,β-OH 19
Betulonic acid R=O 20



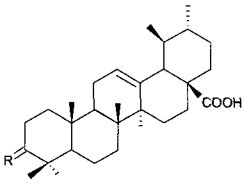
R_1	R_2	R_3	
OCH_3	OH	H	21
H	H	OH	22



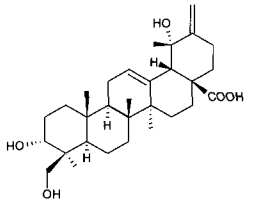
Ursolic acid R_1=COOH,R_2=CH_3,R_3=H 23

3.3 乌苏烷型

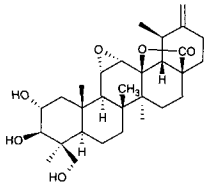
Ursolic acid(23)对人类 HONE-1、KB、HT29(Chiang 等,2005)等具有体外细胞毒性,IC_{50}从 4.7 到 10.1 μmol/L;Chang 等(2003)研究表明它还具有抗白血病细胞活性,对 P3HR1 和 K562 两种白血病细胞抑制作用明显。具有抗炎活性的 TA(1)对人类胃癌细胞株 NUGC-3 生长具有很强的抑制作用,EA(2)和 TA(1)还对人类外周血细胞 BALL-1 的生长都具有抑制作用(Chikako 等,2002)。Acetylursolic acid(24)对 KB 具有细胞毒性,IC_{50}为 8.4 μmol/L;Ursonic acid(25)对 HONE-1、KB、HT29 具有细胞毒性,IC_{50}分别为 5.2,4.0,6.3 μmol/L(Chiang 等,2005)。从植物 *Coussarea brevicaulis* Krause(Rubiaceae)茎中分离出的 Coussaric acid(26)对老鼠的肝细胞瘤 Hepa lclc7 的代谢酶 QR(quinone reductase)具有明显的诱导作用(Su 等,2003)。从腺花香茶菜中分离出的 Sodonadenanthin(27)对人类 K562、A549 和膀胱肿瘤 T24 具有细胞毒性,IC_{50}分别为 16.605,38.135,9.020 μg/mL(姜北等,2002)。



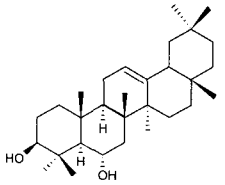
Acetylursolic acid R=α-H,β-OAc 24
Ursonic acid R=O 25



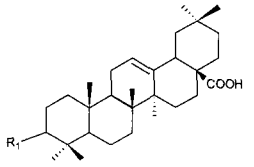
Coussaric acid 26



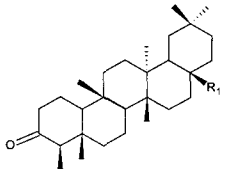
Isodonadenanthin 27



12-oleanene-3β,6α-diol 28



oleanolic acid R_1=βOH 29
oleanonic acid R_1=O 30



Friedelin R_1=CH_3 31
3-oxofriedelan-28-oic acid R_1=COOH 32

3.4 齐墩果烷型

12-oleanene-3β,6α-dio(28)对乳癌细胞,大肠癌细胞,白血病细胞,肝癌细胞具有细胞毒性,IC_{50}分别为 14.6,12.2,11.2,22.69 μg/mL(Wang 等,2006)。齐墩果酸 Oleanolic acid(29)具有抗白血病细胞活性,能抑制 P3HR1 细胞株的生长(Chang 等,2003)。Oleanonic acid(30)对鼻咽癌 HONE-1 及 KB 具有细胞毒性,IC_{50}分别为 7.2,6.3 μmol/L,对 HT29 的 IC_{50}为 9.3 μmol/L(Chiang 等,2005)。

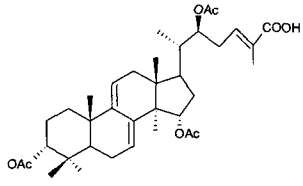
3.5 木栓烷型

Friedelin(31)对人类前列腺 PC3 和中枢神经 U251 肿瘤细胞具有体外毒性,抑制率分别为 61.9%,25.8%(Ricardo 等,2004)。3-oxofriedelan-28-oic acid (32)对 HONE-1、KB 具有细胞毒性,IC_{50}分别为 9.4,

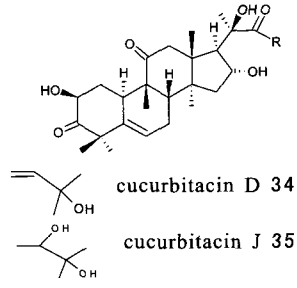
8.3 μmol/L(Chiang 等,2005)。

3.6 其他类型三萜

Ganoderic acid T(GA-T)(33)较强地抑制肺癌细胞 95-D 增生,其 IC_{50} 约为 27.9 μg/mL(Tang 等,2006)。Cucurbitacin D(34)、Cucurbitacin J(35)对肝癌 BEL-7402(IC_{50} 分别为 1.41,1.37 μmol/L)、恶性黑素瘤细胞 SK-MEL-28(IC_{50} 分别为 1.22,1.28 μmol/L)具有较强的体外毒性(Chen 等,2006)。羊毛脂烷 Pachymic acid(PA)(36)能够诱导前列腺癌细胞的凋亡从而抑制肿瘤细胞 LNCaP、DU145 的增生,抑制率与作用时间和浓度有关(Leslie 等,2005)。Reiko 等(2003,2004)发现从云衫属植物中分离出的从 37 到 44 八种三萜化合物能抑制 EBV 病毒抗原的生成,其作用强于典型的抗肿瘤药物齐墩果酸的抑制作用;同时发现 3β-Methoxyserrat -14-en-21β-ol(40)和 21-episerratenediol(42)对由 DMBA 和 TPA 诱导产生的小鼠第二阶段皮肤肿瘤具有抑制作用。

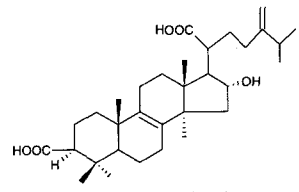


Ganoderic acid T(GA-T) 33

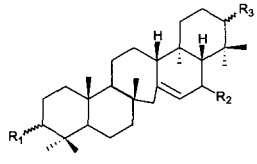


cucurbitacin D 34

cucurbitacin J 35



Pachymic acid (PA) 36

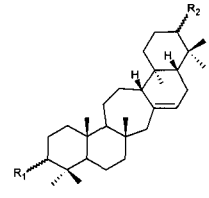


serratenediol R_1=β-OH, R_2=H, R_3=α-OH 37

3β-hydroxyserrat-14-en-21-one R_1=β-OH, R_2=H, R_3=O 38

3α-methoxy-21β-hydroxyserrat-14-en-16-one 39

R_1=α-OMe,R_2=O, R_3=β-OH

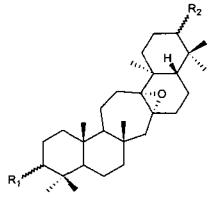


3β-Methoxyserrat-14-en-21β-ol R_1=β-OMe, R_2=β-OH 40

3α-methoxyserrat-14-en-21β-ol R_1=α-OMe, R_2=β-OH 41

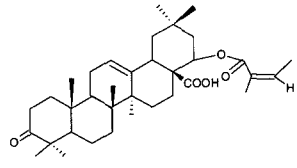
21-episerratenediol R_1=β-OH, R_2=β-OH 42

diepiserratenediol R_1=-OH, R_2=β-OH 43

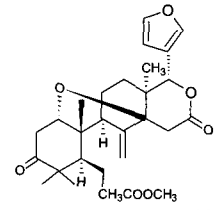


R_1=β-OMe R_2=β-OH

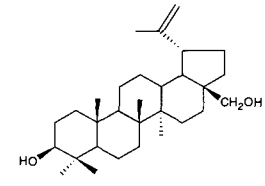
13α,14α-epoxy-3β-methoxyserratan-21β-ol 44



Lantadene A 45



Methyl angolensate 46



betulin 47

4　其他生物活性

Lantana camara Linn 中分离出的 Lantadene A(45)为 5 000 μg/mL 时能抑制 C. tomento- sillis 的繁殖(Majekodunmi 等,2002)。从 *E. angolense* 中分离出的 Methyl angolensate(46)对老鼠中枢神经系统具有有镇静作用:它能减弱老鼠的躁动,延长戊巴比妥睡眠时间,减轻苯丙胺诱导的行为模式等(Samson 等,2002)。研究还发现 Betulin(47)具有抗 HSV-1、HSV-2 型单纯疱疹病毒的能力,EC50 分别为 0.40,4.15 μg/mL(Gong 等,2004)。

5　结语

随着色谱等分离手段、波谱等结构测定技术以及分子和细胞水平的活性测试方法的发展,越来越多的新的三萜将被分离和鉴定,更多的具有生物活性的三萜化合物将被发现。如能对三萜类化合物的构效关系进行系统的研究,将为人们进一步开发、利用天然三萜化合物提供科学依据。

参考文献：

姜北，韩全斌，项伟，等. 2002. 腺花香茶菜中的三萜化合物[J]. 云南植物研究，24(5)：663－666

姚庆生. 2002. 天然药物化学[M]. 第3版. 北京：人民卫生出版社：257－258

Angeh JE, Huang X, Sattler I, *et al*. 2007. Antimicrobial and anti-inflammatory activity of four known and one new triterpenoid from *Combretum imberbe* (Combretaceae)[J]. *J Ethnopharmacol*, **110**(1)：56－60

Bang YH, Chai HB, Leonardus B. S. Kardonob, *et al*. 2003. Cytotoxic triterpenes from the twigs of *Celtis philippinensis*[J]. *Phytochemistry*, **62**：197－201

Chikako M, Kiyomi I, Mitsuru H, *et al*. 2002. Novel anti-inflammatory compounds from *Rubus sieboldii*, triterpenoids, are inhibitors of mammalian DNA polymerases[J]. *Biochim Biophys Acta* (*BBA*), **1 596**：193－200

Charles M, Dennis A, Constantinos V, *et al*. 2004. Cytotoxic lupane-type triterpenoids from *Acacia mellifera*[J]. *Phytochemistry*, **65**：1 159－1 164

Chiang YM, Chang JY, Kuo CC, *et al*. 2005. Cytotoxic triterpenes from the aerial roots of *Ficus microcarpa*[J]. *Phytochemistry*, **66**：495－501

Chang LC, Chiang W, Chang MY. 2003. Antileukemic activity of selected natural products in Taiwan[J]. *Am J Chin Med*, **31**(1)：37－46

Chen WL, Tang WD, Lou LG, *et al*. 2006. Pregnane, coumarin and lupane derivatives and cytotoxic constituents from *Helicteres angustifolia*[J]. *Phytochemistry*, **67**：1 041－1 047

Gong YH, Raj KM, Luscombe CA, *et al*. 2004. The synergistic effects of betulin with acyclovir against herpes simplex viruses[J]. *Antiviral Research*, **64**：127－130

Jarbas Mota Siqueira Jr, Rodrigo Rebelo Peters, Andressa Córneo Gazola, *et al*. 2007. Anti- inflammatory effects of a triterpenoid isolated from *Wilbrandia ebracteata* Cogn[J]. *Life Sciences*, **80**(15)：1 382－1 387

Katerere David R, Gray Alexander I, Nash Robert J, *et al*. 2003. Antimicrobial activity of pentacyclic triterpenes isolated from African Combretaceae[J]. *Phytochemistry*, **63**：81－88

Kumiko M, Masato M, Hiroaki S, *et al*. 2005. Triterpenoids from *Cedrela sinensis*[J]. Tetrahedron, **61**：10 569－10 582

Leslie G, Wang ZS, Jan G, *et al*. 2005. Induction of apoptosis in prostate cancer cells by pachymic acid from *Poria cocos*[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, **332**：1 153－1 161

Machocho AK, Kiprono PC, Grinberg S, *et al*. 2003. Pentacyclic triterpenoids from *Embelia schimperi*[J]. *Phytochemistry*, **62**：573－577

Majekodunmi OF, Labaran S, Stephen KA, *et al*. 2002. Larvicidal activity of extracts and triteroenoids from *Lantana camara*[J]. *Pharm Biol*, **40**(8)：564－567

Preecha P, Serm S, Pongpun S, *et al*. 2007. Feroniellides A and B, apotirucallane triterpenes with novel cyclic acetals from *Feroniella lucida*[J]. *Tetrahedron Letters*, **48**：527－530

Reiko T, Kandasamy S, Chiharu Y, *et al*. 2004. Cancer chemopreventive activity of 3b-methoxyserrat-14-en-21b-ol and several serratane analogs on two-stage mouse skin carcinogenesis [J]. *Cancer Letters*, **214**：149－156

Reiko T, Toshifumi M, Yohei I, *et al*. 2003. Cancer chemopreventive activity of serratane-type triterpenoids on two- stage mouse skin carcinogenesis[J]. *Cancer Letters*, **196**：121－126

Ricardo RC, Elizabet EM, Teresa RA, *et al*. 2004. Cytotoxic effects of mammea type coumarins from *Calophyllum brasiliense*[J]. *Life Sciences*, **75**：1 635－1 647

Su BN, Kang YH, Rosa EP, *et al*. 2003. Isolation and absolute stereochemistry of coussaric acid, a new bioactive triterpenoid from the stems of *Coussarea brevicaulis*[J]. *Phytochemistry*, **64**：293－302

Samson A, Abayomi O, Lucy B, *et al*. 2002. Behavioural effects in rodets of methyl angolensate: a triterpenoid isolated from *Entandrophragma angolense*[J]. *Pharm Toxicol*, **91**：71－76

Tang W, Liu JW, Zhao WM, *et al*. 2006. Ganoderic acid T from *Ganoderma lucidum* mycelia induces mitochondria mediated apoptosis in lung cancer cells[J]. *Life Sciences*, **80**：205－211

Wang KW, Mao JS, Tai YP, *et al*. 2006. Novel skeleton terpenes from *Celastrus hypoleucus* with anti-tumor activities[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, **16**：2 274－2 277

（上接第758页 Continue from page 758）

胡适宜. 1982. 被子植物胚胎学[M]. 北京：人民教育出版社：80－83

黎霜等. 2002. 5种广西产蜘蛛抱蛋中偏诺甾体四糖皂甙含量的比较[J]. 华夏医学，16(2)：166－168

Chen MJ(陈梦菁). 1994. Steroidal glycosides from *Aspidistra leshanensis*(乐山蜘蛛抱蛋的甾体皂甙)[J]. *Acta Bot Sin*(植物学报)，36(7)：568－571

Chen MJ(陈梦菁), Liang SY(梁松筠). 1999. Distribution of steroidal glucosides in *Aspidistra*(蜘蛛抱蛋属中甾体皂甙的分布)[J]. *Chin Bull Bot*(植物学通报)，16(5)：610－613

Eames AJ. 1961. Morphology of the Angiosperms[M]. New York: McGraw-Hill：440－44

Fang D(方鼎). 1993. Two new species of *Aspidistra*(Liliaceae) from Guangxi, China(广西蜘蛛抱蛋属两新种)[J]. *Acta Phytotax Sin*(植物分类学报)，31(2)：180－183

Fang D(方鼎), Yu LY(余丽莹). 2002. Three new species of *Aspidistra* (Liliaceae) from Guangxi, China(广西蜘蛛抱蛋属三新种)[J]. *Acta Phytotax Sin*(植物分类学报)，42(2)：159－163

Lang KY(郎楷永), Li GZ(李光照), *et al*. 1999. Pollen morphology in the subtribe *Aspidistrinae*(Liliaceae, s. l.)(中国蜘蛛抱蛋属植物的分类和植物地理的研究)[J]. *Acta Phytotax Sin*(植物分类学报)，37(5)：229－232

Li FY(李凤英), Tang SQ(唐绍清), Wang RX(王任翔), *et al*. 2004. The anatomy study on nutritive organs of *Aspidistra* plants in China(中国蜘蛛抱蛋属植物营养器官的解剖学研究)[J]. *Guihaia*(广西植物)，24(3)：239－242

Li GZ(李光照), Lang KY(郎楷永), Wang RX(王任翔), *et al*. 2000. On the trends of morphological differentiation and a new system of classification in Chinese *Aspidistra*(Liliaceae)(中国蜘蛛抱蛋属植物形态演化趋势及其新分类系统)[J]. *Guihaia*(广西植物)，20(3)：201－207

Li GZ(李光照), Tang SC(唐赛春). 2002. New taxa of *Aspidistra* from Guangxi, China(广西蜘蛛抱蛋属新分类群)[J]. *Guihaia*(广西植物)，22(4)：289－291

Rao GY(饶广远), Pan KY(潘开玉), Hong DY(洪德元). 1995. Embryological studies on *Convallaria majalis*(铃兰的胚胎学研究)[J]. *Acta Bot Sin*(植物学报)37(12)：963－968

Wang RX(王任翔), Li GZ(李光照), Lang KY(郎楷永), *et al*. 1999. Cytotaxonomy of the genus *Aspidistra* from China I. Karyotypes of four species endemic to Guangxi(国产蜘蛛抱蛋属的细胞分类学研究 I. 四个广西特有种的核型)[J]. *Guihaia*(广西植物)，19(3)：229－232

Wang RX(王任翔), Li GZ(李光照), Lang KY(郎楷永), *et al*. 2000. Cytotaxonomy of the genus *Aspidistra* from China Ⅱ(中国蜘蛛抱蛋属的细胞分类学研究Ⅱ)[J]. *Guihaia*(广西植物)，20(2)：138－143

Wang RX(王任翔), Li GZ(李光照), Lang KY(郎楷永), *et al*. 2001. Pollen mophology of genus *Aspidistra* studied by scanning electron microscope(蜘蛛抱蛋属花粉扫描电镜研究)[J]. *Guihaia*(广西植物)，21(2)：138－142

Wang RX(王任翔), Li GZ(李光照), Lang KY(郎楷永), *et al*. 2002. Pollen morphology of the genus *Aspidistra* and its systematic significance(蜘蛛抱蛋属植物花粉形态及系统学意义)[J]. *Guihaia*(广西植物)，22(2)：154－159