

熊果酸及五环三萜同类物的研究进展

李宏杨¹, 刘国民¹, 刘飞², 张凤琴², 李小龙²

(1. 海南大学农学院, 海南 海口 570228; 2. 湖南工业大学包装与材料工程学院, 湖南 株洲 412007)

摘要: 五环三萜类化合物种类繁多, 广泛分布在植物体中, 且大多具有重要的药理活性, 临床应用前景十分诱人。随着研究的不断深入, 有关五环三萜结构与活性的研究取得了大量进展, 新的同类化合物不断的被发现。就熊果酸及五环三萜同类物结构与分类、在植物中的分布情况和药理作用的研究进展进行了综述。

关键词: 熊果酸; 五环三萜; 抗肿瘤

中图分类号: Q541

文献标志码: A

文章编号: 1673-9833(2009)05-0018-04

Research of Ursolic Acid and Similar Pentacyclic Triterpenoid

Li Hongyang¹, Liu Guomin¹, Liu Fei², Zhang Fengqing², Li Xiaolong²

(1. School of Agriculture, Hainan University, Haikou 570228, China;

2. School of Packaging and Material Engineering, Hunan University of Technology, Zhuzhou Hunan 412007, China)

Abstract: Various pentacyclic triterpenoids, widely distributing in plants, have excellent pharmacological activities. The clinical application of such compounds has attracted much attentions. The research of the structure and classification of Ursolic Acid and similar pentacyclic triterpenoids and their distribution and pharmacological functions are summarized.

Keywords: ursolic Acid; pentacyclic triterpenoids; antitumor

五环三萜类化合物是一类重要的天然产物, 大多以游离形式或者与糖结合成苷的形式广泛存在于自然界中。熊果酸(ursolic acid)又名乌索酸、乌苏酸, 属于 α -香树脂烷(α -amyrin)型五环三萜类化合物。1990年, 日本将熊果酸列为最有希望的癌化学预防药物之一^[1]。大量研究表明, 熊果酸及五环三萜同类物具有抗肿瘤、抗HIV、抗糖尿病、抗菌、抗病毒、增强免疫功能和降血脂等多种生物学活性。近年来, 国内外学者围绕熊果酸及五环三萜同类物的药理学作用、以及新五环三萜结构的发现做了大量的研究工作, 取得了丰硕的成果, 这些成果亦展示了五环三萜广泛的应用前景, 为五环三萜的综合开发利用提供了可靠的实验依据。

1 熊果酸及五环三萜同类物的结构与分类

目前已发现的三萜类化合物多数为四环三萜和五环三萜。五环三萜类成分在药用植物中较为常见, 主要的结构类型有乌苏烷型、齐墩果烷型、羽扇豆烷型和木栓烷型等^[2], 见图1。

乌苏烷(ursane)型又称 α -香树脂烷(α -amyrane)型, 如熊果酸、积雪草酸^[3]、蔷薇酸^[4]、坡模酸^[5]、2 α -羟基乌苏酸^[6]; 齐墩果烷(oleanane)型又称(β -香树脂烷(β -amyrane)型, 如齐墩果酸、甘草酸、甘草次酸^[7]、丝石竹皂苷元^[8]、蒲公英萜醇^[9]、刺囊酸^[10]等; 羽扇豆烷(lupane)型如白桦脂醇、白桦脂酸^[11]、

收稿日期: 2009-08-17

基金项目: 国家科技支撑计划子课题(2007BAD76B05-02)

作者简介: 李宏杨(1983-), 男, 河南信阳人, 海南大学硕士研究生, 主要研究方向为作物种质资源的创新与利用,

E-mail: hyang896@163.com;

刘国民(1955-), 男, 湖南祁东人, 海南大学教授, 博士生导师, 主要研究方向为作物种质资源的创新与利用,

E-mail: kudingcha_nol@yahoo.com.cn

羽扇豆醇、乙酸羽扇豆醇酯^[12]等; 木栓烷 (friedeane) 型如木栓酮^[13]、雷公藤红素、demethylzeylasteral、salaspermic acid、2,3-dihydroxy-friedel-6,9(11)-en-29-oic acid^[14]等。

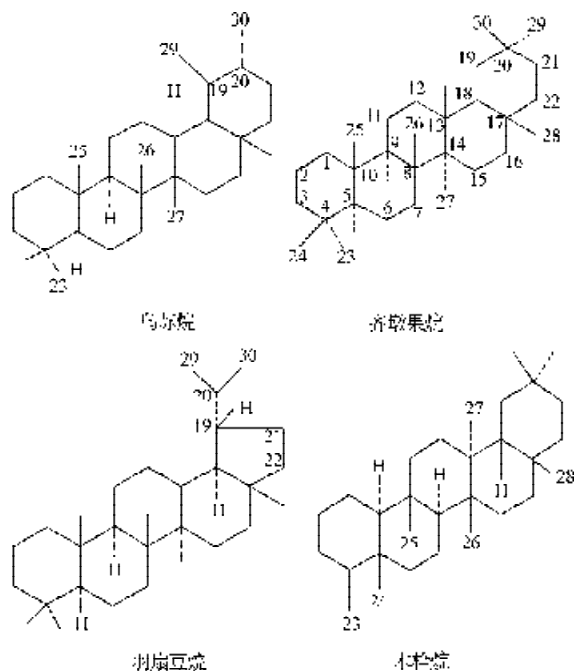


图1 4种类型五环三萜

Fig. 1 Four types of pentacyclic triterpenoids

2 熊果酸及五环三萜同类物在植物中的分布

据不完全统计, 在自然界已有 34 科 108 种植物中能分离得到熊果酸, 主要分布在女贞子、山楂、珍珠菜、夏枯草、车前草、甘草、连翘和苦丁茶等药用植物中。齐墩果酸是一种齐墩果烷型五环三萜类化合物, 广泛分布于约 60 科 190 种植物中, 如: 青叶胆全草、白花蛇舌草、女贞果实等, 以游离形式或与糖结合成苷存在。

就冬青科苦丁茶而言, 目前发现含量最丰富的五环三萜类化合物是熊果酸和齐墩果酸, 主要存在于苦丁茶冬青、大叶冬青的枸骨嫩芽和功能叶之中。除此之外, 冬青科苦丁茶中尚含有若干种含量较低的其它五环三萜类化合物。人们在大叶冬青中分离鉴定了 13 种新型三萜皂苷和 7 种三萜苷元; 在苦丁茶冬青中分离鉴定了 21 种新型三萜皂苷和 18 种三萜苷元。所有 25 种三萜苷元均属于五环三萜, 其中齐墩果烷酸和斯阿树脂酸属于齐墩果烷型, 冬青苦丁醇 C 为羽扇豆烷型, 其余 22 种均为乌苏烷型。在苦丁茶冬青的三萜苷元中, 包括 7 种苦丁内酯 A~G, 冬青苦丁醇 A 为另一种结构的内酯, 而在大叶冬青中尚未见报导上述内酯结构。到目前为止, 人们已经在冬青属药用植物中发现了大约 130 种三萜皂苷化合物, 为开发利用这类植

物打下了良好的基础^[15]。

珍珠菜属植物在我国分布广泛, 资源丰富, 且大多为我国特有种。从珍珠菜属植物中发现的三萜皂苷的苷元均为齐墩果烷型, 根据苷元结构, 可将皂苷分为 13 β , 28-环氧-齐墩果烷型 (I 型) 和 12-烯-齐墩果烷型 (II 型), 其中游离的五环三萜包括矮桃 (*Lysimachia clethroides*) 中的羽扇豆醇 (lupeol)、黄连花 (*Lysimachia clethroides*) 中的齐墩果酸 (oleanolic acid) 和 β -香树脂醇 (β -amyrin)^[16]。

甘草是重要的传统中草药, 甘草属植物中三萜类化学成分具有含量高、生理活性强的特点。由于具有强的生理活性和高的药用价值, 甘草属植物中三萜类化学成分得到了广泛研究和应用。迄今为止, 研究发现, 五环三萜类化合物存在于所有甘草属植物中, 共分离鉴定了 7 种结构类型, 61 种三萜类化合物, 如甘草皂甙、甘草酸、甘草次酸及其衍生物等^[17]。

山楂为蔷薇科植物山楂 (*Crataegus pinnatifida* Bge.) 或山里红 (*Crataegus pinnatifida* Bge. var. major N. E. Br.) 的干燥成熟果实, 具有消食健胃、行气散瘀的作用。山楂含槲皮素、芦丁、金丝桃苷等黄酮类及熊果酸、山楂酸、齐墩果酸等三萜类有效成分, 山楂中熊果酸含量相对较高, 为其主要活性成分^[18]。

3 熊果酸及五环三萜同类物的药理作用

大量研究表明, 含五环三萜母核的萜类化合物具有广泛的药理作用和重要的生物活性, 尤其在抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗 HIV 和护肝等方面显现出令人关注的药理特性, 已被大量进行动物试验和临床预试研究, 并且在治疗肿瘤、肝炎和生产化妆品等方面开发了许多药用产品, 其中, 研究应用较多的是熊果酸和齐墩果酸。

3.1 抗肿瘤活性

五环三萜的抗肿瘤作用机制研究非常广泛, 在抗肿瘤药物的筛选中也获得了不少有活性的化合物, 而且这些化合物抗肿瘤作用呈现多部位、多环节、多靶点的特点, 既能使药物长时间持续发挥效力, 又能使患者带瘤生存时间延长, 使其有望成为新一代的抗肿瘤药物。

研究表明, 熊果酸对小鼠 S₁₈₀ 肿瘤具有明显抑制生长作用, 能抑制白血病细胞 HL-60^[19]、抑制并杀伤人红白血病细胞系 K562 细胞^[20]和人舌鳞癌细胞株 TSCCa 细胞增殖^[21], 其作用机理是抗增殖和诱导肿瘤细胞凋亡。熊果酸对 KB 肿瘤细胞、人结肠癌细胞 HCT-8、乳腺癌细胞 MCF-7 和 CCRF-CEM 同样具有细胞毒性作用^[22]。

雷公藤红素对人纤维肉瘤细胞株 HT-108、肺癌细

胞株LU-1、结肠癌细胞株COL-2等具有细胞毒活性^[23]；丝石竹皂苷元具有抗癌活性，经体外抗癌活性试验，对L1210、CCER-CEM、LS174T这3种癌细胞的IC₅₀均为5 μg/ml^[8]；蒲公英萜醇具有抗溃疡活性，可以作为癌症的化学预防剂^[9]；刺囊酸通过诱导细胞凋亡而表现出细胞毒活性^[10]；2α-羟基乌苏酸对人的各种肿瘤细胞（如KB、A549、HCT-8、P388）均具有较强的抑制活性^[6]。

3.2 抗炎、抗菌作用

大量实验研究表明，大多数五环三萜皂苷具有抗炎作用，并已应用于临床。白桦脂酸及其衍生物能通过抑制炎症过程中具有重要作用的磷脂酶A₂（PLA₂）的活性，从而抑制炎症进展^[24]。H. Ismaili 等的^[25]研究表明，从唇形科百里香属植物（*Thymus broussonetii* 和 *Thymus wilddenowii*）枝叶氯仿提取物中分离得到具有抗炎活性的主要化学成分为齐墩果酸和熊果酸。木栓酮具有抗炎作用，腹腔注射30 mg/kg，对角叉菜胶引起的大鼠足水肿的抑制率为17.0%，其还有抑制真菌生长的作用^[13]。蔷薇科悬钩子属乌泡子（*Rubus parkeri* Hance），其根提取的蔷薇酸具有抗炎和抗菌作用^[4]。从卫矛科雷公藤属植物雷公藤（*Tripterygium wilfordii* Hook. f.）的根皮中得到的五环三萜化合物Demethylzeylasteral具有抗菌和免疫抑制等多种作用，1 000 μg/ml浓度时对107G⁺有抗菌活性^[14]。

3.3 护肝作用

五环三萜类部分化合物具有保肝活性，其中齐墩果烷、甘草酸等已作为保肝药物在临床分别应用于急性黄疸型肝炎和病毒性肝炎的治疗。在20世纪70年代人们便已开始了对齐墩果烷保肝作用的研究，发现经齐墩果烷治疗后的四氯化碳中毒大鼠血清中丙氨酸氨基转移酶（ALT）明显下降。80年代人们又通过组织病理学的检查进一步证实了齐墩果烷的保肝作用^[26]。目前，五环三萜皂苷化合物如熊果酸、齐墩果酸护肝效应的作用具体机制还不甚明确，但其作用机制可能主要与其抗氧化、抗炎效应以及对药物代谢酶的作用有关。

3.4 抗HIV作用

当前有关艾滋病的预防和治疗已成为人类所面临的巨大难题，随着中药的现代化，中医药治疗艾滋病已取得长足的发展，尤其是五环三萜的抗HIV研究在近几十年已有很大进展，大量的研究发现其在抗HIV的治疗上已经可以和目前市面上有效的抗HIV主导药物药效相媲美，是一种非常具有潜力的抗HIV药物，具有广阔的开发和应用前景。

熊果酸对HIV-1蛋白酶活性有强的抑制作用^[27]。对桦木酸进行结构改造，将C₃位羟基改造成酯，提高了抑制HIV-1的活性^[28]。从雷公藤根皮中得到的五环

三萜化合物Salaspermic acid具有抗HIV的活性^[14,29]。

3.5 其它药理活性

T. J. Raphael 等^[30]报道甘草酸、熊果酸、齐墩果酸等具有免疫调节活性，能提高白细胞总数和骨髓细胞数量，并抑制迟发型超敏反应。谭仁祥等^[31]研究证实了熊果酸的抗抑郁作用，并将含有熊果酸的紫苏提取物作为治疗抑郁症的药物。以熊果酸为主要成分的女贞叶提取物制成的胶囊药剂主要用于肝肾阴虚、阴虚阳亢症所致的原发性高脂血症，是我国批准的二类新药^[32]。作为化妆品，熊果酸性质稳定，颜色和气味不随时间改变，而且有很好的触摸感，因此在美容护肤品中有广泛的应用。另外熊果酸作为药引子于常用的局部用药剂型（如：软膏剂、悬浮剂、凝胶剂、溶液剂、贴剂、喷雾剂）中对抗病毒药阿昔洛韦可产生极佳的促进吸收效果^[33]。雷公藤提取物2,3-Dihydroxyfriedel-6,9(11)-en-29-oic acid能用于治疗类风湿、系统性红斑狼疮^[14]。桦木科桦木属植物白桦（*Betula platyphylla* Suk.）树皮中含有的白桦脂酸具镇咳祛痰作用^[11]。羽扇豆醇具有降血压活性，给予大鼠静脉注射5 mg/kg、15 mg/kg，大鼠的平均动脉血压分别降44%、52%，而乙酸羽扇豆醇酯具有更加明显的作用^[12]。

五环三萜类化合物在自然界种类繁多，分布广泛，资源丰富。多年来，关于五环三萜类化合物的结构和活性研究积累了丰富的经验。大量研究表明，含五环三萜母核的萜类化合物具有广泛的药理作用和重要的生物活性，尤其在抗炎、护肝、抗肿瘤以及机体免疫调节等方面已经显现出令人关注的药理特性。尤其是近年来广泛使用紫外与可见光谱、红外光谱、核磁共振氢谱和核磁共振碳谱、质谱等现代仪器分析手段，不少学者整理了大量数据，总结出一些规律，对五环三萜类化合物的结构鉴定研究提供了很大帮助。由于五环三萜生产工艺复杂、药理学作用机制不够明确、体内生物利用度低，使其在临床上运用还不够广泛，因此有必要进行系统而深入的研究，特别是化学成分和药理作用之间关系的研究。随着化学研究的进展，对单体成分生理活性的研究也趋于广泛和深入，相信在不久的将来五环三萜类化合物将成为各种药物中的重要组成部分。

参考文献：

- [1] Muto Y, Ninomya M, Fuiki H. Present Status of Research on Cancer Chemoprevention in Japan[J]. *Jpn. J. Clin Oncol.* 1990, 20(3): 219.
- [2] 孟艳秋, 赵临襄, 王 翥, 等. 五环三萜类化合物的构效关系[J]. *中国新药杂志*, 2004, 13(12): 1098-1102.
Meng Yanqiu, Zhao Linxiang, Wang Zan, et al. Structure-Activity Relationship of Pentacyclic Triterpenes[J]. *Chinese*

- New Drugs Journal, 2004, 13(12): 1098-1102.
- [3] 林启寿. 中草药成分化学[M]. 北京: 科学出版社, 1997.
Lin Qishou. Composition Chemistry of Chinese Herb Medicine [M]. Beijing: Science Press, 1977.
- [4] 陶正明, 丁立生, 彭树林, 等. 乌泡子根的三萜成分[J]. 中药学, 2002, 33(2): 99-101.
Tao Zhengming, Ding Lisheng, Peng Shulin, et al. Triterpenes from *Rubus Parkeri* Root[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2002, 33(2): 99-101.
- [5] 鞠建华, 周 亮, 林 耕, 等. 枇杷叶中三萜酸类成分及其抗炎、镇咳活性研究[J]. 中国药理学杂志, 2003, 38(10): 752-757.
Ju Jianhua, Zhou Liang, Lin Geng, et al. Studies on Constituents of Triterpene Acids from *Eriobotrya Japonica* and Their Anti-Inflammatory and Antitussive Effects[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2003, 38(10): 752-757.
- [6] Yamagishi T, Zhang D C, Chang J J, et al. The Cytotoxic Principles of Hyptis Capitata and the Structures of the New Triterpenes Hyptatic Acid A and B[J]. Phytochemistry, 1988, 27(10): 3213-3216.
- [7] 江苏新医学院. 重要大辞典[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1977: 665-667.
Jiangsu College of New Medicine Science. Thesaurus of Chinese Traditional Medicine[M]. Shanghai: Shanghai Science & Technology Press, 1977: 665-667.
- [8] 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.
Li Zuqiang, Luo Lei, Ling Min. Studies on the Anti-Cancer Active Constituents of Yunnan *Momordica(Momordica dioica)*[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 1999, 30(6): 409-411.
- [9] Takasaki M, Konoshima T, Tokuda H, et al. Biol. Anti-Carcinogenic Activity of *Taraxacum* Plant II[J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 1999, 22(6): 606-610.
- [10] Tong Xuhui, Lin Shigang, Fujii Makoto, et al. Molecular Mechanisms of Echinocystic Acid-Induced Apoptosis in HepG2 Cells[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2004, 321(3): 539-546.
- [11] 王建华, 黄文哲, 张增辉, 等. 桦树皮镇咳祛痰有效成分的研究[J]. 中国药理学杂志, 1994, 29(5): 268-270.
Wang Jianhua, Huang Wenzhe, Zhang Zenghui, et al. Antibehic and Expectorant Constituents of Huashupi(*Betulae cortex*)[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 1994, 29(5): 268-270.
- [12] Saleem R, Ahmad S I, Ahmed M, et al. Hypotensive Activity and Toxicology of Constituents from *Bombax Ceiba* Stem Bark[J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2003, 26(1): 41-46.
- [13] Nes W David, Patterson Glenn W. Effects of Tetracyclic and Pentacyclic Triterpenoids on Growth of *Phytophthora Cactorum*[J]. Journal of Natural Products, 1981, 44(2): 215.
- [14] 苗抗立, 张晓康, 董 颖. 雷公藤根皮三萜成分研究[J]. 天然产物研究与开发, 2000, 12(4): 1-7.
Miao Kangli, Zhang Xiaokang, Dong Yin. Studies on Triterpenoids Constituents of *Tripterygium Wilfordii* Hook. f. [J]. Natural Product Research and Development, 2000, 12(4): 1-7.
- [15] 李建法, 宋湛谦. 冬青属苦丁茶中的三萜及其皂苷类化合物[J]. 中国现代应用药理学杂志, 2006, 23(9): 876-879.
Li Jianfa, Song Zhanqian. Triterpenoid Saponins from Kudingcha Plants of Genus *Ilex*[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2006, 23(9): 876-879.
- [16] 黄新安, 杨仁洲. 珍珠菜属植物三萜类化合物研究进展[J]. 热带亚热带植物学报, 2007, 15(2): 175-182.
Huang Xin'an, Yang Renzhou. Progress in the Triterpenoids from the Genus *Lysimachia* L.[J]. Journal of Tropical and Subtropical Botany, 2007, 15(2): 175-182.
- [17] 谢 彦, 徐淑永, 曾和平. 甘草属植物中三萜类化合物研究概述[J]. 广州化工, 2004, 32(1): 1-5.
Xie Yan, Xu Shuyong, Zeng Heping. A Survey on Triterpenoids of *Glycyrrhiza*[J]. Guang Zhou Chemical Industry and Technology, 2004, 32(1): 1-5.
- [18] 李开泉, 晏细元, 廖婧媛. 山楂中熊果酸的提取及含量分析[J]. 食品研究与开发, 2008, 29(12): 97-100.
Li Kaiquan, Yan Xiyun, Liao Qingyuan. Extraction and Content Analysis of Ursolic Acid from Hawthorn[J]. Food Research and Development, 2008, 29(12): 97-100.
- [19] 黄 镜, 孙 燕, 陆士新, 等. 芦笋有效成分熊果酸诱导 HL-60 细胞凋亡的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(5): 296-298.
Huang Jing, Sun Yan, Lu Shixin, et al. Experimental Study on Apoptosis Induced by Ursolic Acid Isolated from *Asparagus* in HL-60 Cells[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 1999, 19(5): 296-298.
- [20] 张秋萍, 谢珞琨, 邓 涛, 等. 熊果酸促进 K562 细胞凋亡 [J]. 基础医学与研究, 2004, 24(4): 414-417.
Zhang Qiuping, Xie Luokun, Deng Tao, et al. Ursolic Acid Enhances Apoptosis in K562 Cells[J]. Basic Medical Sciences and Clinics, 2004, 24(4): 414-417.
- [21] 樊明文, 王 茜, 边 专, 等. 熊果酸对人舌鳞癌细胞株 TSCCa 的抑制作用及其机制探讨[J]. 武汉大学学报: 医学版, 2004, 25(1): 1-3.
Fan Mingwen, Wang Qian, Bian Zhuan, et al. Effect of Ursolic Acid on the Human Tongue Squamous Carcinoma Cell Line TSCCa and Possible Mechanism[J]. Journal of Hubei Medical University, 2004, 25(1): 1-3.
- [22] Knighion D R, Silver I A, Hunt T K. Regulation of Woundhealing an Giogenesis Effect of Oxygen Gradients and Inspired Oxygen Concentration[J]. Surgery, 1981, 90: 261-264.
- [23] Ngassapa O, Soejarto D D, Pezzuto J M, et al. Quinone-Methide Triterpenes and Salaspermic Acid from *Kokoona-Ochracea*[J]. Journal of natural products, 1994, 57: 1-8.
- [24] Bernard P, Scior T, Didier B, et al. (下转第 51 页)