

- 的作用机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(1): 55-58.
- [49] 张丽华, 曹福敏, 王菁, 等. 珍珠发酵液对人角质形成细胞 HaCaT 增殖和迁移的影响[J]. 药物生物技术, 2022, 29(2): 158-162.
- [50] Chen X, Peng L H, Chee S S, *et al.* Nanoscaled pearl powder accelerates wound repair and regeneration *in vitro* and *in vivo*[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2019, 45(6): 1009-1016.
- [51] 汪爱华, 张飞忠, 王红英. 麝香酮调节 SHH 介导的自噬对卵巢癌细胞恶性进展的影响[J]. 天津医药, 2024, 52(2): 142-148.
- [52] 马伟. 麝香提取物对肺腺癌 GLC-82 细胞增殖的影响[D]. 西宁: 青海大学, 2012.
- [53] 何棣豪. 冰片的纳米化及其诱导肿瘤凋亡、增强索拉非尼抗肿瘤活性的机制研究[D]. 广州: 暨南大学, 2019.
- [54] 袁日明. 天然冰片纳米体系的设计及其在肿瘤治疗方面的应用[D]. 广州: 暨南大学, 2020.
- [55] 李倩, 高瑜, 邹佳, 等. 中药透皮吸收促进剂的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(1): 189-193.
- [56] 方亮, 陶文康, 程红艳, 等. 中药引药上行的作用机制及其靶向制剂研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(10): 3312-3321.
- [57] 李滢, 刘寨东. 基于毒攻疗法论六神丸外用治疗癌性溃疡[J]. 中医学报, 2024, 52(2): 62-65.
- [58] 刘铸源, 罗菊元, 陆洋, 等. 以肿瘤治疗为例探讨中医药传统理论在现代中药纳米制剂中的应用[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(6): 1455-1462.
- [59] Hong J, Chen X Z, Peng Y G, *et al.* Nanoparticle-encapsulated Liushenwan could treat nanodiethylnitrosamine-induced liver cancer in mice by interfering with multiple critical factors for the tumor microenvironment[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10(11): 1052.

泽漆二萜类成分生物活性及其合成路径研究进展

赵珍珠, 梁旭博, 王妍, 吴哲, 黄婷婷, 李玥莹, 冯卫生*
(河南中医药大学药学院, 河南 郑州 450046)

摘要: 结构多样且活性显著的二萜类天然产物广泛分布于自然界的各类生物中, 其中绝大多数来源于植物。大戟属植物富含多种活性二萜, 从该属代表中药之一的泽漆中已报道了一百多个二萜, 结构类型涉及假白榄烷型、松香烷型、巨大戟烷型等。药理研究表明, 部分二萜成分具有显著的抗肿瘤、抗炎等活性, 与泽漆全草的传统功能相呼应。生源合成途径探索能够有益于了解二萜之间的关系和结构鉴定等。因此, 本文对 1989 年至 2021 年泽漆中发现的二萜及其药理活性和生源途径等研究进展进行综述, 以期对泽漆的进一步开发利用提供理论基础。

关键词: 泽漆; 二萜; 化学成分; 生物活性; 生物合成途径

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2024)09-3045-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.09.032

二萜化合物的研究始于松科植物的非挥发性成分松脂酸, 迅速发展则是随着抗肿瘤明星药物紫杉醇的发现。二萜化合物广泛地存在于动物、植物和微生物中, 其中植物来源的二萜最为丰富。二萜化学结构多样, 相应的生物活性也十分广泛, 如抗炎(穿心莲内酯)、抗血小板活化(银杏内酯)、抗菌(丹参酮)、抗肿瘤、杀虫、免疫调节(雷公藤甲素)等^[1-2]。

泽漆 *Euphorbia helioscopia* L. 为大戟科大戟属植物泽漆的干燥全草, 别名猫眼草、五朵云、五灯草、五风草, 生于山沟、路旁、荒野和山坡, 广布于全国各地^[3-4]。临床可用于治疗银屑病^[5]、结核性瘰管、细菌性痢疾、食道癌、

治疗无黄疸型肝炎和防治流行性腮腺炎等^[6]。现代研究表明, 泽漆含有二萜类^[6]、黄酮类^[6-7]、三萜类^[6-9]、多酚类^[6,10-11]、氨基糖苷类^[12]、氨基酸类^[13]化合物, 其中二萜是泽漆的主要生物活性物质, 具有抗肿瘤、抗炎等作用^[6,14-15]。

通过查阅文献发现, 关于大戟属化学成分和生物活性的综述较多^[3,16-19], 而泽漆化学成分和生物活性的相对完整的综述仅有 1 篇, 且发表于 2007 年^[6]。因此, 本文综述了 1989 年至 2021 年泽漆中的二萜类化合物、药理活性和生源途径。

收稿日期: 2023-10-12

基金项目: 国家自然科学基金(82003607); 河南省科技攻关项目(232102310426); 河南省高校科技创新团队支持计划项目(241RTSTHN039)

作者简介: 赵珍珠, 女, 讲师, 硕士生导师, 从事中药活性成分研究。E-mail: zzhenzhu0921@163.com

* **通信作者:** 冯卫生, 男, 教授, 博士生导师, 从事中药活性成分研究。E-mail: fwsh@hactcm.edu.cn

1 化学成分

1.1 假白榄烷型 假(贾)白榄烷骨架类型为五元骈十二元环的大环二萜,最早是从大戟属植物中分离得到,也主要分布在大戟属植物中。文献分析发现,假白榄烷二萜是泽漆中数量最多的二萜类化合物,已超过90个,见图1~2。目前,从泽漆中发现的该类二萜在3位均有苯甲酰基取代(除化合物**82~83**为变型二萜),在氢谱中,(6~8)×10⁻⁶之间呈现典型的单取代苯信号,因此,可以利用该信号特征快速确定以及追踪分离该类二萜;此外,假白榄烷二萜的7、9、14、15位通常有羟基取代,且多被乙酰化。相比于结构相对简单的松香烷、阿替斯和贝壳杉烷二萜,这些取代基的存在(苯甲酰基、乙酰基)使得假白榄烷二萜亲脂性更强。假白榄烷二萜结构中存在多个手性中心,但构型改变主要发生在C-3、C-14、C-15位,化学位移值和构型的关系可参照Su等^[20]发表的文章。

最早在1989年,Yamamura等^[21]从泽漆中分离得到28个假白榄烷型二萜,分别为euphoscopins A~L(**1~12**)、euphornin(**13**)、euphormins A~K(**14~24**)、epieuphoscopin A(**25**)、epieuphoscopin B(**26**)、epieuphoscopin D(**27**)、epieuphoscopin F(**28**)。Zhang等^[22]在2004年从泽漆中鉴定3个新的假白榄烷 euphoheliosnoids A~C(**29~31**),接着在2006年报道了二萜 euphoheliosnoid D(**32**)^[23]。2008年,Barile等^[24]从中鉴定得到 euphoscopin M(**33**)、euphoscopin N(**34**)、euphornin L(**35**)。同年Tao等^[25]也从泽漆中分离到 euphornin L(**35**)。Lu等^[26]在2008年从泽漆中分离得到4个新的假白榄烷二萜(**36~39**)。

Geng等^[27]在2010年从泽漆中分离得到1个新的假白榄烷二萜 euphornin N(**40**)。Chen等^[28]在2014年从泽漆中分离得到3个新的假白榄烷二萜 euphorbiapenes A~C(**41~43**)以及1个核磁数据未报导的假白榄烷二萜 euphorbiapene D(**44**)。Geng等^[29]在2015年从泽漆中分离得到 euphoheliosnoid E(**45**)。

Hua等^[30]在2015年从泽漆中分离纯化7 α ,9 β ,15 β -triacetoxy-3 β -benzoyloxy-14 β -hydroxyjatropa-5E,11E-diene(**46**)。Wang等^[31]在2016年从泽漆中鉴定15-O-acetyl-3-O-benzoylcharaciol(**47**)。Mai等^[32]在2018年报道了17个新的假白榄烷型二萜 helioscopianoids A~Q(**48~64**)。同年,Hua等^[33]报道了 euphoscopoids A~B(**65~66**)。Li等^[34]从泽漆中鉴定 euphopsins A~F(**67~72**)。Zhou等^[35]在2020年从中分离得到 euphoheliphanes A~C(**73~75**)。

近年来,又有多种变形假白榄烷型二萜从泽漆中发现。2017年和2018年,Mai等^[36-38]从泽漆中报道了多种新颖的假白榄烷变形骨架,包括一种5/6/4/6稠合四环骨架二萜(heliosterpenoids A~B)(**76~77**)、7,8-裂假白榄烷骨架(secoheliosphanes A~B)(**78~79**)、9,10-裂-7,10-环氧麻风树烷骨架(secoheliospholane A)(**80**)、1个新的假白榄烷型二萜2-*epi*-euphornin I(**81**)、2个由假白榄烷二萜衍生

的具有反式双环[8.3.0]十三烷核心的新颖二萜 heliojatrones A~B(**84~85**)。2018年,Li等^[39]从泽漆中分离纯化得到4-(5,5-二甲基庚-2-基)-2,7-二甲基双环[4.3.0]壬烷骨架 euphorhelipanes A~B(**82~83**),并提出它的生物合成途径可能来源于假白榄烷二萜。Su等^[20]在2019年也从泽漆中得到反式双环[8.3.0]十三烷骨架二萜 heliojatrone C(**86**)、3个假白榄烷 euphoscopoids D~F(**87~89**)。2020年,Shi等^[40]从泽漆中分离得到2种重排的假白榄烷型新骨架 euphopsias A~B(**90~91**)和 euphopsia C(**92**)。这些新颖化合物的不断发现,说明泽漆具有进一步的研究价值。

1.2 续随子烷型 续随子烷型二萜是由五元、十一元和三元环骈合的大环二萜,见图3,和假白榄烷二萜一样,主要分布在大戟属的植物中。从生源途径上,续随子烷二萜和假白榄烷二萜均来自卡司烷,因此,续随子烷的氢谱中,甲基信号和假白榄烷二萜类似,通常在(0.5~1.5)×10⁻⁶之间呈现2个甲基单峰(18,19-CH₃)、1个甲基宽单峰(17-CH₃)和1个甲基双峰(2-CH₃)。1989年Yamamura等^[21]从泽漆中分离得到3个续随子烷二萜,euphohelionone、euphohelioscopin A、euphohelioscopin B(**93~95**)。Barile等^[24]在2008年从中鉴定得到 euphohelioscopin C(**96**)。Feng等^[41]在2010年从中鉴定得到3 β ,7 β ,15 β -trihydroxy-14-oxolathra-5E,12E-dienyl-16-O- β -D-glucopyran-oside(**97**)。Hua等^[33]在2018年从泽漆中鉴定1个新的续随子烷二萜 euphoscopoid C(**98**)。Wang等^[42]在2018年从泽漆中鉴定2个续随子烷二萜 eupheliotriol A(**99**)、eupheliotriol B(**100**)。

1.3 松香烷型 松香烷二萜在自然界中的数量较多、分布广泛,主要来源于高等植物,类型分为松香烷二萜和对映松香烷二萜。对映松香烷二萜主要来自香茶菜属和大戟属。目前,从泽漆中共分离得到24个高氧化度的对映松香烷二萜,见图4,且结构中均存在五元内酯环,数量仅次于假白榄烷二萜。何江波等^[43]在2010年从泽漆中分离得到 euphorheliosin B(**101**)。Wang等^[42]在2018年从泽漆中分离得到15个松香烷二萜 eupheliololides A~N(**102~115**)和3 α ,7 β -dihydroxyjolklinolide E(**116**)。Zhao等^[44]在2019年鉴定8个松香烷二萜 euphcopenoids A~B(**117~118**)、helioscopinolides A~C、E、I(**119~123**)、2 α -hydroxyhelioscopinolide A(**124**)。

1.4 巨大戟烷型 巨大戟烷二萜从生源上被认为是巴豆烷重排而来,具有5/7/7/3四环体系,也集中分布于大戟科大戟属植物中。目前泽漆中报道的巨大戟烷二萜是3个,分别为16-hydroxyingenol(**125**)^[45]、ingenol monoacetate(**126**)^[27]、ingenol(**127**)^[42],见图5。

1.5 阿替斯烷型 阿替斯(生)烷属于四环二萜,分为对映阿替斯烷和阿替斯烷两种。该类结构在泽漆中的数量较少,报道的仅有2个对映阿替斯烷二萜,是由Wang等^[42]在2018年发现的,分别是 *ent*-16 β ,17-dihydroxyatisan-3-one(**128**)和 eurifoloid Q(**129**),见图6。

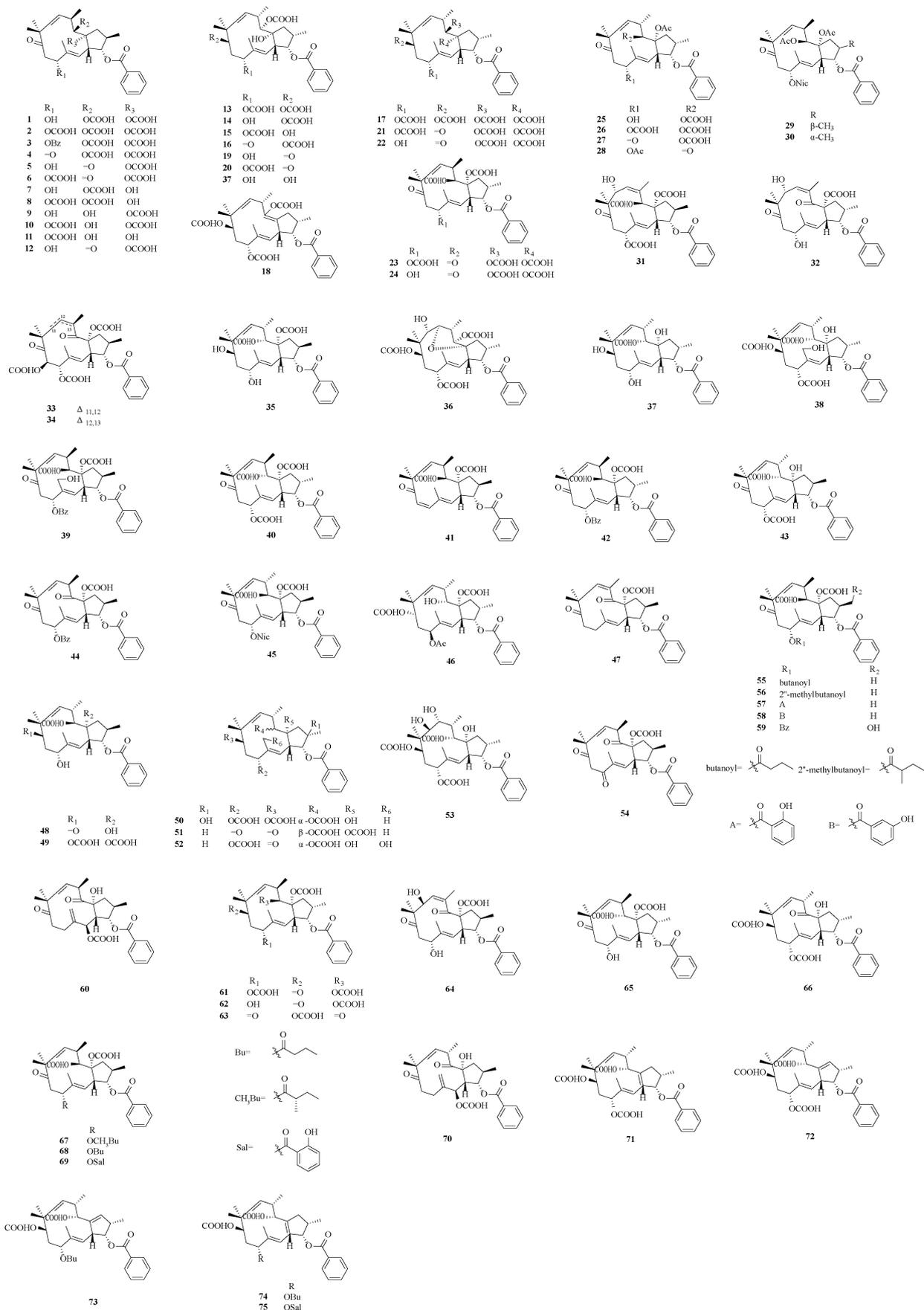


图1 泽漆中假白榄烷二萜化合物结构

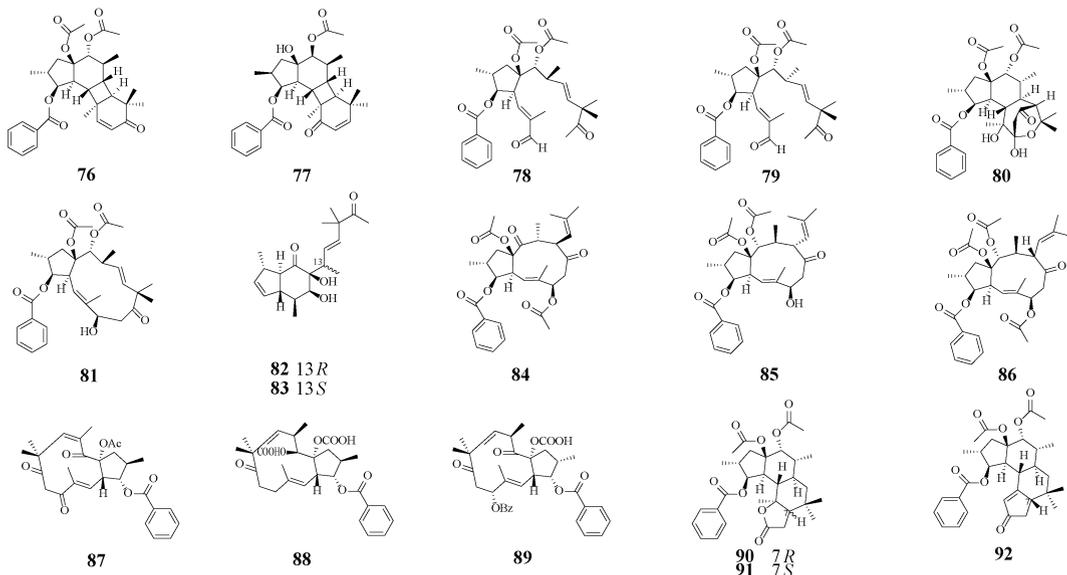


图2 泽漆中基于假白榄烷型骨架变形的二萜化合物结构

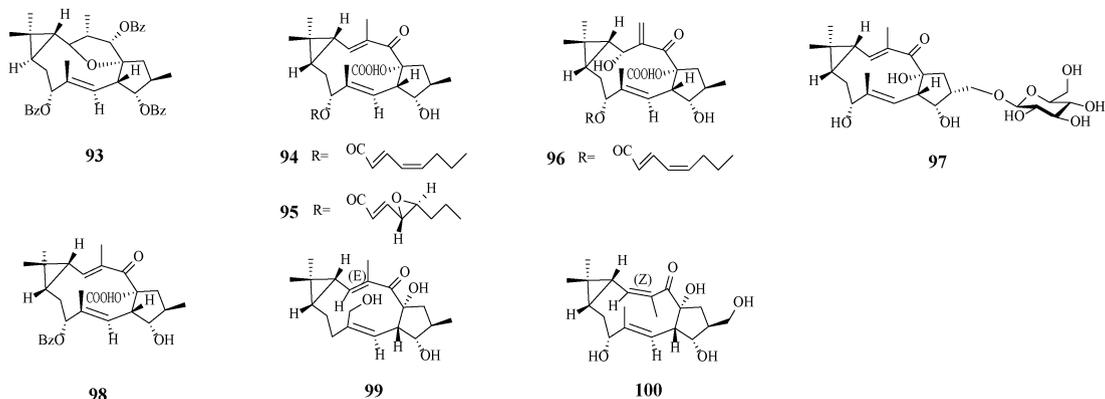


图3 泽漆中续随子烷二萜化合物结构

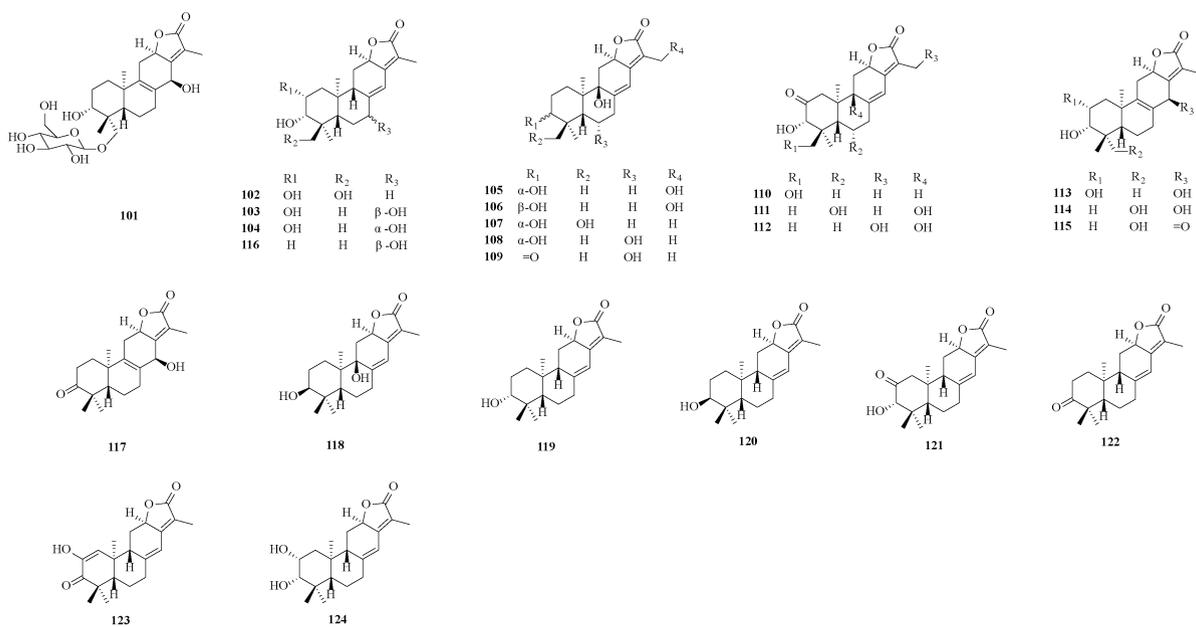


图4 泽漆中松香烷二萜化合物结构

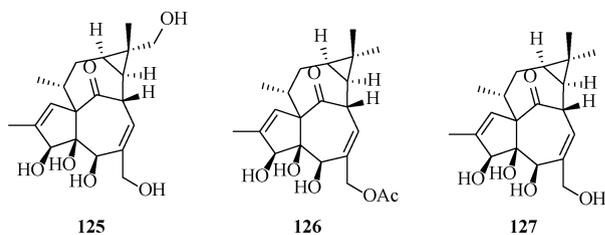


图5 泽漆中巨大戟烷二萜化合物结构

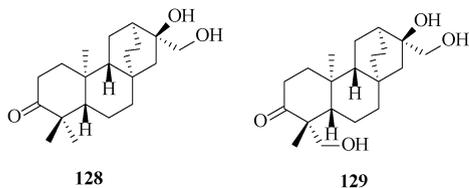


图6 泽漆中阿替斯烷二萜化合物结构

1.6 贝壳杉烷型 贝壳杉烷和阿替斯烷一样，都属于四环二萜，在自然界主要以其对映体存在。目前，从泽漆中报道的对映贝壳杉烷二萜仅有1个，即16-*epi*-18-hydroxy-abbeokutone (130)^[42]，见图7。

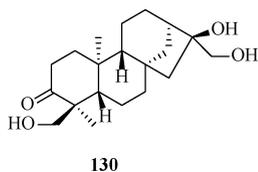


图7 泽漆中松香烷二萜化合物结构

2 生物活性

泽漆作为传统的民间草药，味苦、性微寒、有毒，有利尿消肿、化痰散结、杀虫止痒的功效。泽漆的发挥药效的本质还有丰富结构的化学成分。随着泽漆二萜成分的不断分离鉴定及相应的药理实验，说明二萜是中药泽漆的主要药效物质基础，具有抗肿瘤、抗炎等活性。这也是为什么临床运用泽漆或其复方可以治疗癌症和多种炎症性疾病，例如肺癌、转移性肺肿瘤、哮喘、银屑病等^[5,46]。

2.1 抗肿瘤 恶性肿瘤是一种严重危害人类健康和生命的重大疾病，目前已成为第一号死亡杀手。目前解决肿瘤耐药的重要策略有2个，一是寻找抑制肿瘤耐药相关蛋白如P-糖蛋白、多药耐药相关蛋白的逆转剂；二是从中药或天然药物中寻找作用于新靶点的抗癌药物。中药或天然药物来源的抗肿瘤药物在化学结构方面具有多样性，同时具有独特的作用机制。因此，从传统中药或天然药物中寻找新的作用于各种靶点的抗肿瘤活性物质有巨大的潜力。

2.1.1 P-糖蛋白抑制活性 多药耐药 (multi-drug resistance, MDR) 是引起化疗失败的重要原因之一，P-糖蛋白能将各种化疗药物排出细胞外，导致化疗失败。Barile等^[24]从泽漆分离一系列假白榄烷二萜，发现它们具有潜在的P-糖蛋白 (ABCB1) 抑制作用，但对乳腺癌耐药蛋白 (ABCG2) 没有作用。Mai等^[32]评估了helioscopianoids A~Q对耐药乳腺癌细胞系 (阿霉素诱导的MCF-7/ADR) 中p-

糖蛋白的抑制作用，其中化合物helioscopianoids H (55) 和helioscopianoids P (63) 在20 μmol/L提高了阿霉素在MCF-7/ADR的积累，效果优于环孢素A。此外，大戟属其他植物中的假白榄烷二萜也报道具有P-糖蛋白抑制作用^[47-49]。

2.1.2 肿瘤细胞毒作用 实验结果表明，泽漆汤和泽漆提取液抑制肿瘤细胞的生长，机制为通过影响肿瘤细胞增殖周期，调控肿瘤细胞G₀/S位点，使肿瘤增殖阻滞于G₀期而不能正常进行有丝分裂^[50-51]。研究表明，泽漆中的假白榄烷二萜很有可能是其抗肿瘤的主要药效物质基础。穆淑珍等^[52]对分离到的单体化合物 (euphoscopin、euphoscopin C、euphornin A、helioscopinolide A) 进行了体外抗肿瘤活性的筛选，结果表明helioscopinolide A (119) 在终浓度为1.0×10⁻³、1.0×10⁻⁴、1.0×10⁻⁵ mol/L时，对癌细胞株MCF-7细胞的增殖抑制率分别是84%、75%、39%，弱于阳性对照药阿霉素的效果，它在终浓度1.0×10⁻⁶ mol/L的抑制率为65%。此外，Tao等^[25]发现euphornin L (35)、euphoscopin F (6) 均能抑制HL-60细胞株的增殖，IC₅₀值分别为2.7、9.0 μmol/L，稍弱于阳性药VP-16 (依托泊苷) 的作用 (IC₅₀=0.04 μmol/L)。假白榄烷二萜euphoscopoid B (66) 对癌细胞株NCI-H1975、HepG2、MCF-2具有较弱的细胞毒性，IC₅₀值均在30 μmol/L左右，虽有一定效果但不如阳性对照紫杉醇 (IC₅₀值均小于0.05 μmol/L)^[33]。

2.2 抗炎 炎症是机体对于刺激的一种防御反应。一般情况下，适当的炎症是对机体有利的。但是过度免疫效应引起的炎症反应能够对机体造成严重的危害，如严重的超敏反应炎症、脑炎、心肌炎等。此时，通过使用抗炎药物抑制炎症反应能够减轻身体损伤。从天然产物中寻找新的抑制炎症的物质也是一个重要课题。Shi等^[40]分离得到化合物euphopsias A~C (90~92) 可以抑制NLRP3炎性小体的活化，减少乳酸脱氢酶 (LDH) 的释放 (IC₅₀=11.5、5.4、9.4 μmol/L) 和IL-1β的表达 (IC₅₀=7.6、4.1、10.2 μmol/L)，阻断NLRP3炎性小体引起的焦亡；活性强于阳性药MCC950 (IC₅₀为28.9、15.1 nmol/L)；其中，euphopsia B (91) 通过减轻线粒体损伤中断NLRP3炎性体的激活。Su等^[20]研究发现变形假白榄烷二萜 (84) 能够抑制LPS诱导的小鼠巨噬细胞RAW 264.7的NO产生 [IC₅₀=(7.4±0.6) μmol/L]，通过抑制P65的移位调节NF-κB途径，从而减少细胞因子IL-6和TNF-α的分泌，抗炎效果显著于阳性对cajaninstilbene acid和dexamethasone [15 μmol/L的抑制率为(30.19±4.09)%、(34.25±4.01)%]。此外，Hua等^[30]发现大环二萜euphohelioscopin A (94) 抑制LPS诱导的小鼠巨噬细胞RAW 264.7释放细胞因子TNF-α [IC₅₀=(23.7±1.7) μmol/L]、IL-6 [IC₅₀=(46.1±1.1) μmol/L]、趋化因子MCP-1 [IC₅₀=(33.7±3.8) μmol/L]，且无明显细胞毒性 (IC₅₀>80 μmol/L)。

小胶质细胞属于单核巨噬细胞系统，广泛存在于脑和脊髓中，是中枢神经系统的主要免疫细胞，通过释放细胞因子 (包括NO) 等参与免疫反应，也是引起神经炎症的原

因。Chen 等^[28]从泽漆中鉴定 13 个假白榄烷，能抑制 LPS 诱导的小鼠胶质细胞 BV-2 产生 NO，IC₅₀ 值最小为 17.5 μmol/L，效果弱于阳性药 SMT (iNOS 抑制剂)，其 IC₅₀ 值是 6.3 μmol/L。Wang 等^[31] 则发现 15-*O*-acetyl-3-*O*-benzoylcharaciol (**47**)、helioscopinolid A (**119**) 具有抑制小胶质细胞活化的作用。

2.3 其他 泽漆二萜还显示了一定的抗病毒、神经保护、降脂、拒食活性。2018 年，Mai 等^[36] 发现与阳性对照 acyclovird [IC₅₀ = (0.41±0.15) μmol/L] 比较，7, 8-裂-贾白榄烷二萜 secoheliophane B (**79**) 具有中等强度的抗单纯疱疹病毒 1 型 (HSV-1) 作用，IC₅₀ 值为 6.41 μmol/L。同年，他们又报道一些假白榄烷二萜 helioscopianoids B (**49**)、H (**55**)、L (**59**) 具有神经保护作用，可以减轻鱼藤酮诱导的 PC-12 细胞损伤，在 10 μmol/L 时，细胞存活率提高至 75.4%、74.2%、72.3%，与阳性药神经生长因子 (NGF) 的活性相当 (76.2%)^[32]。Li 等^[34] 对从泽漆中分离得到的 33 个二萜首次筛选了它们的降脂作用，结果发现，泽漆中含量相对较高的化合物 euphornin L (**35**) 在体外具有显著的降脂作用。Hua 等^[33] 报道了 euphoscopoids A~C (**65**~**66**、**98**) 具有一定拒食活性，EC₅₀ 值的范围是 2.05~4.34 μg/cm²，效果优于阳性对照棘树油 (5.62 μg/cm²)。

以上研究表明泽漆中的假白榄烷二萜既是它的药用活性成分，也是植物体内的防御性成分。

3 泽漆二萜的生源关系

二萜类化合物由于结构的独特性及广泛的生物活性，一直是研究的热点。探讨它们的生物合成途径有助于认识、分离和解析各类二萜。二萜在植物体内的生物合成途径主要为甲戊二羧酸途径，首先由 4 个单元的焦磷酸异戊烯酯 (三分子 IPP 和一分子 DMAPP) 缩合而成焦磷酸香叶基香叶酯 (GGPP)，然后在二萜合酶 (diterpene synthase, DTS) 作用下形成高活性的碳正离子中间体，引发环化串联反应形成不同结构的二萜。二萜生物合成可以通过 2 种不同类型的反应中的任一种来启动。虽然两者都涉及碳正离子，但它们的触发方式完全不同，根据碳正离子形成机制将二萜合酶分为 I 型 (去磷酸基起始) 和 II 型 (质子化起始)。见图 8。

在植物中，通过 I 型二萜合酶起始环化的报道相对较少。单功能的 I 型二萜合酶直接催化 GGPP 去二磷酸基团形成二萜骨架，包括红豆杉中特异性的紫杉二烯合酶 (taxadiene synthase, TS)、大戟科卡司烷大环二萜合酶 (casbene synthase, CS) 以及各种植物谱系中的香叶基芳樟醇合酶。大戟属泽漆中的大环二萜均以 I 型二萜合酶催化环合的大戟科卡司烷衍生而成，结构上有相似性，例如偕二甲基和 3-甲基环戊烷的存在，这也是大戟科富含大环二萜的原因。见图 9。

II 型萜类合酶促使 GGPP 质子化环合，环化产物保留二磷酸酯基团，并且可以作为 I 型萜类合酶进一步环化的底物。这种 I 型、II 型萜类合酶的组合使用可以明显增加

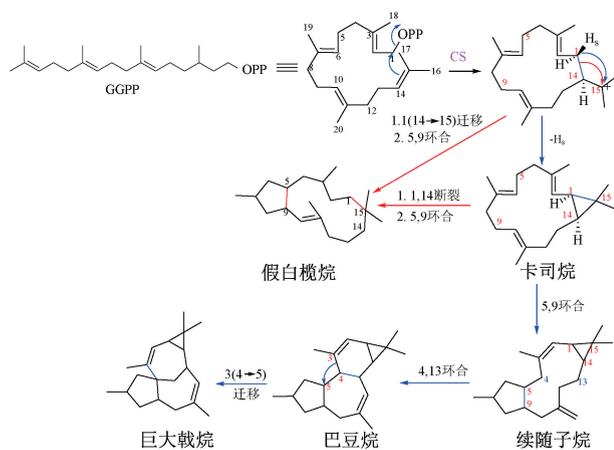


图 8 泽漆中几种大环二萜之间的生源关系 (碳编号基于前体物 GGPP)

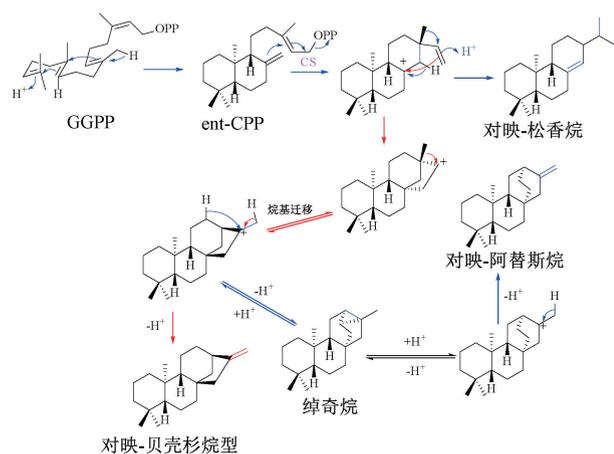


图 9 对映-松香烷、对映-阿替斯烷和对映-贝壳杉烷之间的生源关系

萜类碳骨架的多样性。在植物中，单独使用 II 型二萜合酶生成的萜类化合物相对较少。由 II 型二萜合酶环化产生的碳烃骨架结构中，大多属于双环类萜骨架半日花烷相关的二萜超家族，带有二磷酸基团二萜前体再由相关的 I 型二萜合酶除去二磷酸基团催化环化形成不同骨架的二萜类化合物。与半日花烷相关的二萜类化合物，特点是含有半日花烷双环核心结构，占有所有萜类化合物的 10% 以上。泽漆中的对映松香烷、对映阿替斯烷和对映贝壳杉烷的共同中间体即是半日花烷家族的柯巴基二磷酸 [(-)-copalyl PP, ent-CPP]，因此它们的常规骨架均具有 6/6/6 三环体系，并且 A/B 环为反式^[1-2]。

4 结语与展望

泽漆广泛分布于我国各地，是一种常用的民间中药，二萜是其主要药效物质基础，同时是泽漆的毒性和刺激性成分。根据本文综述，泽漆中的二萜结构种类多样，但假白榄烷二萜数量占比相对最高 (67%)，也是泽漆发挥抗肿瘤抗炎的活性成分。肿瘤多药耐药性是肿瘤治疗失败的主要原因之一，而泽漆中的假白榄烷二萜显示了良好的 P-糖蛋白抑制活性，为联合药物治疗癌症提供候选化合物。炎

症反应与许多疾病的发生发展息息相关,文献调研发现复方泽漆冲剂治疗寻常性银屑病疗效确切,发挥作用的药效物质基础推断是具有抗炎作用的假白榄烷二萜,通过减少炎症因子的释放达到治疗银屑病的目的^[5]。

在自然界中,贝壳杉烷和阿替斯烷主要以它们的对映体形式存在,泽漆中的这2类二萜发现亦说明了这点。从泽漆中发现的二萜氧化度较高且假白榄烷二萜通常含有多个乙酰基,说明泽漆生物体内含有丰富的氧化酶和酰基化酶。这些功能酶的挖掘和评价,可以为合成化学提供帮助。

本文综述了1989年至2021年报道的泽漆中二萜成分、生物活性及二萜之间的生源关系,发现泽漆的化学成分研究相对较为透彻,但其生物活性及作用机制有待于进一步研究。相比于很多药用植物资源稀缺、来源受限的问题,泽漆植物资源丰富、易于取材,对其进行深入研究,一方面可以指导泽漆资源的合理利用和开发,另外一方面也有益于安全合理用药。

参考文献:

[1] 益萱,贺庆利,刘文.植物来源的二萜化合物的生物合成研究[J].生命科学,2019,31(5):458-472.

[2] 孙汉董,黎胜红.二萜化学[M].北京:化学工业出版社,2012.

[3] 杨舜伊,袁纯红,陈业高.大戟属植物二萜化学成分和药理活性研究新进展[J].中国野生植物资源,2020,39(6):53-60.

[4] 中国科学院《中国植物志》编辑委员会.中国植物志(第四十四卷第三分册)[M].北京:科学出版社,1993:71.

[5] 刘涛峰,张虹亚,刘小平,等.复方泽漆冲剂对不同证型寻常性银屑病患者IL-23/Th17细胞轴的影响[J].中国皮肤性病学杂志,2012,26(5):442-444.

[6] 杨莉,陈海霞,高文远.泽漆化学成分及药理作用研究进展[J].中草药,2007,38(10):1585-1589.

[7] 查显进,石强,邵峰,等.泽漆化学成分研究[J].中草药,2021,52(2):341-348.

[8] Li J, Wang W Q, Song W B, et al. (19 α H)-lupane and (9 β H)-lanostane triterpenes from *Euphorbia helioscopia* trigger apoptosis of tumor cell[J]. *Fitoterapia*, 2018, 125: 24-32.

[9] Nazir M, Ahmad W, Rabi N A, et al. Epicuticular leaf wax of *Euphorbia helioscopia* L. (Euphorbiaceae) [J]. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 1993, 48(1): 5-9.

[10] 冯卫生,高丽,郑晓珂,等.泽漆的多酚类成分[J].中国天然药物,2009,7(1):37-39.

[11] Abdulladzhanova N G, Mavlyanov S M, Dalimov D N. Polyphenols of certain plants of the Euphorbiaceae family [J]. *Chem Nat Compd*, 2003, 39(4): 399-400.

[12] Feng W S, Gao L, Zheng X K, et al. A new aryl glycoside from *Euphorbia helioscopia* L [J]. *Chin Chem Lett*, 2008, 20(2): 181-183.

[13] Müller P, Schütte H R. m-Hydroxyphenylglycine and 3, 5-dihydroxyphenylglycine, 2 new amino acids from the latex of *Euphorbia helioscopia* L [J]. *Z Naturforsch B*, 1968, 23(5):

659-663.

[14] 杨莉,陈海霞,高文远.泽漆化学成分及其体外抗肿瘤活性研究[J].天然产物研究与开发,2008,20(4):575-577;595.

[15] 姚学军,孟素蕊,王喆.泽漆的化学成分研究及其抗肿瘤转移活性研究[J].现代药物与临床,2013,28(6):826-829.

[16] 李娟,濮社班.大戟属二萜类化学成分和生物活性研究进展[J].中国野生植物资源,2017,36(6):36-44.

[17] 焦莹,柳江华,刘桂芳,等.大戟属植物主要化学成分及其生理活性的研究进展[J].中草药,1990,21(2):39-44.

[18] 史海明,闵冈大,屠鹏飞,等.中国大戟属植物中二萜成分的化学及生物活性[J].化学进展,2008,20(2/3):375-385.

[19] 胡小华,李国强,贾晓光.泽漆的研究进展[J].新疆中医药,2008,26(2):80-81.

[20] Su J C, Cheng W, Song J G, et al. Macrocyclic diterpenoids from *Euphorbia helioscopia* and their potential anti-inflammatory activity [J]. *J Nat Prod*, 2019, 82(10): 2818-2827.

[21] Yamamura S, Shizuri Y, Kosemura S, et al. Diterpenes from *Euphorbia helioscopia* [J]. *Phytochemistry*, 1989, 28(12): 3421-3436.

[22] Zhang W, Guo Y W. Three new jatrophane-type diterpenoids from *Euphorbia helioscopia* [J]. *Planta Med*, 2005, 71(3): 283-286.

[23] Zhang W, Guo Y W. Chemical studies on the constituents of the Chinese medicinal herb *Euphorbia helioscopia* L [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2006, 54(7): 1037-1039.

[24] Barile E, Borriello M, Pietro A D, et al. Discovery of a new series of jatrophane and lathyrane diterpenes as potent and specific P-glycoprotein modulators [J]. *Org Biomol Chem*, 2008, 6(10): 1756-1762.

[25] Tao H W, Hao X J, Liu P P, et al. Cytotoxic macrocyclic diterpenoids from *Euphorbia helioscopia* [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31(12): 1547-1551.

[26] Lu Z Q, Guan S H, Li X N, et al. Cytotoxic diterpenoids from *Euphorbia helioscopia* [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(5): 873-876.

[27] Geng D, Shi Y, Min Z D, et al. A new diterpenoid from *Euphorbia helioscopia* [J]. *Chin Chem Lett*, 2010, 21(1): 73-75.

[28] Chen H Q, Wang H, Yang B, et al. Diterpenes inhibiting no production from *Euphorbia helioscopia* [J]. *Fitoterapia*, 2014, 95: 133-138.

[29] Geng D, Tao Y L, Shi Y, et al. Structure and antibacterial property of a new diterpenoid from *Euphorbia helioscopia* [J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(9): 704-706.

[30] Hua J, Liu Y C, Jing S X, et al. Macrocyclic diterpenoids from the latex of *Euphorbia helioscopia* [J]. *Nat Prod Commun*, 2015, 10(12): 2037-2039.

[31] Wang H, Liu Y, Zhang J L, et al. 15-O-acetyl-3-O-benzoylcharaciol and helioscopinolide A, two diterpenes isolated from *Euphorbia helioscopia* suppress microglia activation [J].

- Neurosci Lett*, 2016, 612: 149-154.
- [32] Mai Z P, Ni G, Liu Y F, *et al.* Helioscopianoids A-Q, bioactive jatrophone diterpenoid esters from *Euphorbia helioscopia* [J]. *Acta Pharm Sinica B*, 2018, 8(5): 805-817.
- [33] Hua J, Luo S H, Liu Y, *et al.* New bioactive macrocyclic diterpenoids from *Euphorbia helioscopia* [J]. *Chem Biodivers*, 2017, 14(10): e1700327.
- [34] Li J, Li H H, Wang W Q, *et al.* Jatrophone diterpenoids from *Euphorbia helioscopia* and their lipid-lowering activities [J]. *Fitoterapia*, 2018, 128: 102-111.
- [35] Zhou M, Ma Q, He L, *et al.* Cytotoxic jatrophone diterpenoids from the aerial parts of *Euphorbia helioscopia* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2020, 23(7/8): 731-737.
- [36] Mai Z P, Ni G, Liu Y F, *et al.* Secoheliosphanes A and B and secoheliospholane A, three diterpenoids with unusual seco-jatrophone and seco-jatropholane skeletons from *Euphorbia helioscopia* [J]. *J Org Chem*, 2018, 83(1): 167-173.
- [37] Mai Z P, Ni G, Liu Y F, *et al.* Heliosterpenoids A and B, two novel jatrophone-derived diterpenoids with a 5/6/4/6 ring system from *Euphorbia helioscopia* [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4922.
- [38] Mai Z P, Ni G, Liu Y F, *et al.* Heliojatrones A and B, two jatrophone-derived diterpenoids with a 5/10 fused-ring skeleton from *Euphorbia helioscopia*: structural elucidation and biomimetic conversion [J]. *Org Lett*, 2018 20(10): 3124-3127.
- [39] Li W, Tang Y Q, Chen S X, *et al.* Euphorhelipanes A and B, triglyceride-lowering euphorbia diterpenoids with a bicyclo [4.3.0] nonane core from *Euphorbia helioscopia* [J]. *J Nat Prod*, 2019, 82(2): 412-416.
- [40] Shi Q Q, Zhang X J, Wang T T, *et al.* Euphopias A-C: Three rearranged jatrophone diterpenoids with tricyclo [8.3.0.02, 7] tridecane and tetracyclo [11.3.0.02, 10.03, 7] hexadecane cores from *Euphorbia helioscopia* [J]. *Org Lett*, 2020, 22(20): 7820-7824.
- [41] Feng W S, Gao L, Zheng X K, *et al.* A new lathyrane diterpene glycoside from *Euphorbia helioscopia* L [J]. *Chin Chem Lett*, 2010, 21(2): 191-193.
- [42] Wang W P, Jiang K, Zhang P, *et al.* Highly oxygenated and structurally diverse diterpenoids from *Euphorbia helioscopia* [J]. *Phytochemistry*, 2018, 145: 93-102.
- [43] 何江波, 刘光明. 泽漆化学成分初步研究 [J]. 大理学院学报. 2010, 9(6): 5-7.
- [44] Zhao Y, Xie X L, Yuan J, *et al.* Two new *ent*-abietane diterpenoids from *Euphorbia helioscopia* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2020, 22(7): 632-638.
- [45] He J B, Zhu H J, Luo G F, *et al.* New compounds from *Euphorbia helioscopia* and absolute configuration determination by computational methods [J]. *B Korean Chem Soc*, 2010, 31: 2211-2214.
- [46] 全力, 周红光. 泽漆汤临床证治研究总结 [J]. 中国民间疗法, 2021, 29(4): 118-120.
- [47] 刘金辉, 方亚妮, 贺太平. 中药泽漆抗肿瘤作用文献研究 [J]. 现代中医药, 2022, 42(4): 12-15.
- [48] Corea G, Di Pietro A, Dumontet C, *et al.* Jatrophone diterpenes from *Euphorbia* spp. as modulators of multidrug resistance in cancer therapy [J]. *Phytochem Rev*, 2009, 8: 431-447.
- [49] Valente I, Reis M, Duarte N, *et al.* Jatrophone diterpenes from *Euphorbia mellifera* and their activity as P-glycoprotein modulators on multidrug-resistant mouse lymphoma and human colon adenocarcinoma cells [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75(11): 1915-1921.
- [50] Rawal M K, Shokoohinia Y, Chianese G, *et al.* Jatrophanes from *Euphorbia squamosa* as potent inhibitors of *Candida albicans* multidrug transporters [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(12): 2700-2706.
- [51] Zhou M, Ma Q, He L, *et al.* Cytotoxic jatrophone diterpenoids from the aerial parts of *Euphorbia helioscopia* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2021, 23(8): 731-737.
- [52] 穆淑珍, 尚上, 晏晨, 等. 黔产药用植物泽漆中化学成分及其抗肿瘤活性研究 [J]. 中药材, 2013, 36(7): 1092-1096.