

具有抗菌活性的天然二萜类化合物研究进展

韦春玲^{1,2}, 崔培梧^{1,2}, 肖 瑾¹, 罗 姣¹, 蒋诗琴¹, 刘向前^{1*}

(1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208; 2. 国家中医药管理局中药药性与药效三级科研实验室, 湖南 长沙 410208)

摘要: 二萜类化合物结构类型众多, 广泛地存在于昆虫、植物和微生物中, 结构类型的多变性导致其具有丰富的药理活性。目前, 由于抗生素的广泛应用, 加重了细菌耐药问题, 严重影响了抗菌药物的临床疗效。研究发现, 二萜类化合物具有显著的抗菌活性, 具有抗菌谱广、低毒、作用靶位多、抗菌活性较高等特点, 且与抗生素联合使用能增强抗菌效果, 其主要抑菌机制通过破坏细胞壁和细胞膜, 影响其代谢途径, 或与细胞表面的蛋白结合, 阻止营养吸收, 从而抑制生长导致细菌死亡。本文查阅分析了 2016 年至 2021 年文献, 对具有抗菌活性的天然二萜类物质的结构类型、抗菌活性及作用机制进行综述, 以期为二萜类抗菌药物的进一步研究奠定基础, 为解决细菌耐药性问题提供理论依据。

关键词: 天然二萜类化合物; 结构类型; 抗菌活性; 作用机制

中图分类号: R284.1; R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2022)07-2240-10

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.07.030

二萜类化合物是由 4 个异戊二烯单元组成, 由焦磷酸香叶基香叶酯衍生而成, 此类化合物广泛存在于植物界、昆虫、真菌、海洋生物中, 具有抗病毒、抗肿瘤、抗炎、抗菌作用^[1-4]。近年来, 抗生素的广泛应用加重了细菌耐药问题, 天然二萜类化合物具有低毒、抗菌谱广、耐药性低等优点, 且与抗生素联合使用能增强抗菌效果, 本文对二萜类化合物的抗菌谱及其抗菌作用机制研究进展进行综述。

1 结构类型

二萜类化合物包括无环二萜、单环二萜、双环二萜、三环二萜、四环二萜等。双环二萜可再分为半日花烷型、克罗烷型、海兔烷型、细齿烷型、viscidane 烷型等。半日花烷型二萜母核为十氢萘, 结构类型多变, A/B 环呈反式连接, C-5 位为 β -H, C-10 位为 α -甲基^[5]。克罗烷型二萜的基本骨架也为十氢化萘, 是半日花烷二萜的结构重排类型。

三环二萜类化合物可再分为松香烷型、海松烷型、fusicoccane 型等。松香烷二萜基本骨架为氢化菲, A、B、C 环常带有不同的官能团, C-4 位存在 1 个偕二甲基, C-10 位有 1 个甲基, C-13 位有 1 个异丙基^[6]。海松烷二萜最初也是从松香中分离出来的, 根据分子中手性中心的差异, 海松烷二萜又可分为海松烷型、异海松烷型、对映-海松烷型、对映-异海松烷型^[7]。Fusicoccane 型是具有 5/8/5 环系的三环二萜^[8]。

四环二萜类化合物分为贝壳杉烷型、harziane 型、

cyclopiane 烷型。贝壳杉烷型二萜以氮化氢为母核, 该类型各化合物的结构差别主要在于含氧基团取代情况不同^[9]。harzianone 型二萜拥有独特的四环骨架, 融合了四、五、六、七元碳环结构^[8]。

2 抗菌活性

二萜化合物主要通过破坏细胞壁和细胞膜, 影响其代谢途径, 或与细胞表面的蛋白结合, 阻止营养吸收, 从而抑制生长导致细菌死亡。研究发现, 有 117 个代表性二萜化合物具有比较好的抗菌活性 (表 1), 其中半日花烷型和松香烷型抗菌活性较为突出, 半日花烷型结构式见图 1, 松香烷型结构式见图 2。

2.1 金黄色葡萄球菌 金黄色葡萄球菌是人类化脓感染中最常见的病原菌, 可引起局部化脓感染, 也可引起肺炎、心包炎、脓毒症等多种疾病, 是感染重点监测的对象。Jurkaninová 等^[36]对从彩叶草中分离得到的 4 个化合物的抗菌活性进行测定, 其中松香烷型二萜 sincoetsin C 可抑制耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA), 其骨架上羟基的糖基化抑制了抗 MRSA 活性, C-7 位和 C-16 位的甲氧基化作用增强了抗 MRSA 活性, C-13 位的取代基对活性也有影响。Banerjee 等^[10]研究发现, 穿心莲内酯对 MRSA 有较好的抑制作用, 其 MIC 为 100 $\mu\text{g/mL}$, 可以抑制金黄色葡萄球菌细胞内 DNA 生物合成, 并呈剂量依赖性, 其胞外环亚甲基和羧基基团对抗 MRSA 起到重要作用。Siddique 等^[13]从紫色姜根茎分离得到的松香烷型二萜 (E)-8 (17), 12-

收稿日期: 2021-11-23

基金项目: 湖南省自然科学基金项目 (2019JJ40223); 湖南中医药大学生物工程重点学科资助 (校行科学 [2018] 3)

作者简介: 韦春玲 (1997—), 女, 硕士生, 从事中药及天然药物活性成分研究。Tel: 15277697265, E-mail: A15277697265@163.com

* 通信作者: 刘向前 (1967—), 男, 教授, 博士生导师, 从事中药及天然药物活性成分研究。Tel: 13308439949, E-mail: lxq0001cn@163.com

表 1 具有抗菌活性的二萜化合物

编号	分类	化合物	来源	作用菌种	实验结果	文献
1	半日花 烷型	穿心莲内酯	穿心莲	金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、枯草芽孢杆菌、肺炎链球菌	MIC 分别为 100、125、250、250 $\mu\text{g/mL}$	[10]
2		14-deoxy-11, 12-didehydroandrographolide	穿心莲	铜绿假单胞菌	与阿奇霉素或庆大霉素共同作用 48 h, 可协同抑制 92% 的生物膜生成	[11]
3		(E)-labda-8(17), 12-diene-15, 16-dial	黑果山姜	白色念珠菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	质量浓度 $\geq 0.025 \text{ mg/mL}$ 时有抑制作用, MIC 为 32~128 $\mu\text{g/mL}$	[12-13]
4		ent-copalic acid	<i>Copaifera oleoresin</i>	内氏放线菌、厌氧消化链球菌	在 6.25~12.5 $\mu\text{g/mL}$ 之间时, 显示出杀菌活性	[14]
5		泪杉醇	<i>Salvia officinalis</i> L.	牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌	MIC 分别为 50、50 $\mu\text{g/mL}$	[15]
6		cuceolatin A	杉木	芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌	IC ₅₀ 分别为 (8.7 $\pm$ 1.2)、(10.3 $\pm$ 1.6) $\mu\text{mol/L}$	[16]
7		cuceolatin B	杉木	芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌	IC ₅₀ 分别为 (18.6 $\pm$ 2.6)、(11.7 $\pm$ 1.2) $\mu\text{mol/L}$	[16]
8		cuceolatin C	杉木	芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌	IC ₅₀ 分别为 (24.6 $\pm$ 1.6)、(24.7 $\pm$ 2.3) $\mu\text{mol/L}$	[16]
9		8(17), 12, 14-labda-trien-18-oic acid	杉木	芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌	IC ₅₀ 分别为 (12.3 $\pm$ 1.3)、(5.9 $\pm$ 0.3) $\mu\text{mol/L}$	[16]
10		agelasine D	<i>Agelas mauritiana</i>	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	MIC ₉₀ 为 4 $\mu\text{g/mL}$	[17]
11		(-)-polyalthic acid	<i>Copaifera reticulata</i>	粪肠球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、缓症链球菌、变异链球菌、唾液链球菌、血链球菌、粪肠球菌、伴放线放线杆菌、牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌、内氏放线菌、微小消化链球菌、脆弱拟杆菌	IC ₅₀ 分别为 (8.5 $\pm$ 0.4)、(8.9 $\pm$ 0.8) $\mu\text{g/mL}$, MIC 分别为 25、25、50、25、25、25、6.25、25、25、25、50 $\mu\text{g/mL}$	[18-19]
12		eperu-8(20)-15, 18-dioic acid	<i>Copaifera duckei</i> Dwyer	牙龈卟啉单胞菌、微小消化链球菌	MIC 分别为 50、50 $\mu\text{g/mL}$	[18]
13		13-hydroxy-labd-8(17), 14-diene-6 β , 19-olide	<i>Salvia lerifolia</i>	金黄色葡萄球菌	MIC 为 157 $\mu\text{mol/L}$	[20]
14		8(17), 12E, 14-labdatrien-6, 19-olide	<i>Salvia lerifolia</i>	金黄色葡萄球菌、大肠杆菌	MIC 为 213、314 $\mu\text{mol/L}$	[20]
15	海兔烷型	stachtranone B	<i>Stachybotrys chartarum</i>	鲍曼不动杆菌、粪肠球菌	MIC 分别为 16、 $\geq 32 \text{ } \mu\text{g/mL}$	[21]
16		atranone Q	<i>Stachybotrys chartarum</i>	白色念珠菌、粪肠球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	MIC 分别为 8、16、32 $\mu\text{g/mL}$	[21]
17		(1R*, 2E, 4R*, 7E, 10S*, 11S*, 12R*)-10, 18-diacetoxylabellabell-2, 7-dien-6-one	<i>Dactylosporgia elegans</i>	大肠杆菌、枯草芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌	MIC 分别为 32、32、32 $\mu\text{g/mL}$	[22]
18		(1R*, 2E, 4R*, 8E, 10S*, 11S*, 12R*)-10, 18-diacetoxylabellabell-2, 8-dien-6-one	<i>Dactylosporgia elegans</i>	大肠杆菌、枯草芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌	MIC 分别为 64、64、64 $\mu\text{g/mL}$	[22]
19		(1R*, 2E, 4R*, 7Z, 10S*, 11S*, 12R*)-10, 18-diacetoxylabellabell-2, 7-dien-6-one	<i>Dactylosporgia elegans</i>	大肠杆菌、枯草芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌	MIC 分别为 64、64、64 $\mu\text{g/mL}$	[22]
20	克罗烷型	12(S), 16 ξ -dihydroxycleroda-3, 13-dien-15, 16-olide	美洲紫珠	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	MIC 分别为 16 $\mu\text{g/mL}$	[23]
21		16-oxo-cleroda-3, 13(14)-E-Polyalthia diene-15oic acid	<i>longifolia</i> var. <i>pendula</i> (Linn.)	变异链球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	MIC 分别为 20、16 $\mu\text{g/mL}$	[24]
22		16(R and S)-phenylamino-cleroda-3, 13(14)-Z-dien-15, 16 olide	<i>Polyalthia longifolia</i> var. <i>pendula</i> (Linn.)	变异链球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	MIC 分别为 15、10 $\mu\text{g/mL}$	[24]
23		16(R and S)-2'-fluorophenylamino-clerado-3, 13(14)-Z-dien-15, 16 olide	<i>Polyalthia longifolia</i> var. <i>pendula</i> (Linn.)	变异链球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	MIC 分别为 50、45 $\mu\text{g/mL}$	[24]

续表 1

编号	分类	化合物	来源	作用菌种	实验结果	文献
24		16(R and S)-3'-fluorophenylamino-cleroda-3, 13(14)Z-dien-15,16 olide	<i>Polyalthia longifolia</i> var. <i>pendula</i> (Linn.)	变异链球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	MIC 分别为 60、60 μg/mL	[24]
25		14,15-dihydrojugapitin	九味一枝蒿	金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、大肠杆菌、枯草芽孢杆菌、普通变形杆菌、沙门氏菌	抑菌圈为 (23.6±1.2)、(24.5±1.0)、(20.4±0.9)、(25.0±1.4)、(21.4±1.2)、(22.6±0.8)、(24.0±1.0) mm	[25]
26		(+)-agelasine B	<i>Agelas mauritiana</i>	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	MIC ₉₀ 分别为 2 μg/mL	[17]
27	细齿烷型	8, 18, 20-trihydroxy-serrulat-14-en-19-oic acid	光秃爱沙木	表皮葡萄球菌	MIC 为 256 μg/mL	[26]
28		8, 18, 20-triacetoxy-serrulat-14-en-19-oic acid	光秃爱沙木	表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌	MIC 分别为 256、256 μg/mL	[26]
29		18-acetoxy-8-hydroxy-serrulat-14-en-19-oic acid	光秃爱沙木	表皮葡萄球菌	MIC 为 256 μg/mL	[26]
30		20-acetoxy-8-hydroxy-serrulat-14-en-19-oic acid	光秃爱沙木	表皮葡萄球菌	MIC 为 32 μg/mL	[26]
31	viscidane 烷型	5α-hydroxyviscida-3, 14-dien-20-oic acid	<i>Eremophila lucida</i>	金黄色葡萄球菌	MIC 为 62.5 μg/mL	[27]
32	香烷型	鼠尾草酸	鼠尾草	枯草芽孢杆菌	116 μg/mg 对枯草芽孢杆菌的抑制效果最好	[28]
33		鼠尾草酚	鼠尾草	枯草芽孢杆菌	60.6 μg/mg 对枯草芽孢杆菌的抑制效果最好	[28]
34		isosessein	<i>Salvia sessei</i> Benth	溶血性葡萄球菌、粪肠球菌、大肠杆菌	MIC 分别为 12.5、12.5、12.5 μmol/L	[29]
35		sessein	<i>Salvia sessei</i> Benth	金黄色葡萄球菌、溶血链球菌、酿脓链球菌、表皮链球菌	MIC 分别为 100、100、100、100 μmol/L	[29]
36		丹参酮 II _A	康定鼠尾草	金黄色葡萄球菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌	MIC 分别为 25、25、20 μg/mL	[30]
37		丹参酚酮	康定鼠尾草	金黄色葡萄球菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌	MIC 分别为 30、50、30 μg/mL	[30]
38		隐丹参酮	康定鼠尾草	金黄色葡萄球菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌	MIC 分别为 25、25、30 μg/mL	[30]
39		铁锈醇	康定鼠尾草	金黄色葡萄球菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌	MIC 分别为 10、15、15 μg/mL	[30]
40		松香酸	松属木材	鼠伤寒沙门氏菌、表皮葡萄球菌、痤疮丙酸杆菌、变形链球菌	MIC 分别为 31、8、4、64 μg/mL	[31-32]
41		11-oxo-ebracteolatanolide B	狼毒大戟	耻垢分支杆菌	MIC 为 300 μg/mL	[33]
42		7-deoxylanguin B	狼毒大戟	耻垢分支杆菌	MIC 为 200 μg/mL	[33]
43		17-羟-岩大戟内酯 A	狼毒大戟	耻垢分支杆菌	MIC 为 100 μg/mL	[33]
44		岩大戟内酯 B	狼毒大戟	耻垢分支杆菌	MIC 为 25 μg/mL	[33]
45		17-羟-岩大戟内酯 B	狼毒大戟	耻垢分支杆菌	MIC 为 1.5 μg/mL	[33]
46		6β,7β-dihydroxy-12-methylroyleanone	<i>Plectranthus punctatus</i>	沃氏葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、藤黄微球菌、伞菌假单胞菌	抑菌圈分别为 22、20、23、21 mm	[34]
47		6β-acetoxy-6α-methoxy-7-oxoroyleanone	<i>Plectranthus punctatus</i>	藤黄微球菌	抑菌圈为 14 mm	[34]
48		8α,9α-epoxy-6-deoxycoleon U	<i>Plectranthus punctatus</i>	伞菌假单胞菌	抑菌圈为 14 mm	[34]
49		7β-羟基总状土木香酮	<i>Plectranthus punctatus</i>	沃氏葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、藤黄微球菌、伞菌假单胞菌	抑菌圈分别为 26、20、18、23 mm	[34]
50		6β-羟基总状土木香酮	<i>Plectranthus punctatus</i>	沃氏葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、藤黄微球菌、伞菌假单胞菌	抑菌圈分别为 20、19、21、19 mm	[34]
51		6β,7β-dihydroxyroyleanone	<i>Plectranthus punctatus</i>	沃氏葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、伞菌假单胞菌	抑菌圈分别为 28、15、20 mm	[34]
52		7β-acetoxy-6β-hydroxyroyleanone	<i>Plectranthus punctatus</i>	沃氏葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、藤黄微球菌、伞菌假单胞菌	抑菌圈分别为 27、25、25、21 mm	[34]
53		7β-acetoxy-6β-hydroxy-12-o-methylroyleanone	<i>Plectranthus punctatus</i>	沃氏葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、藤黄微球菌、伞菌假单胞菌	抑菌圈分别为 26、25、24、21 mm	[34]

续表 1

编号	分类	化合物	来源	作用菌种	实验结果	文献
54		coleon-U-quinone	<i>Plectranthu spunctatus</i>	沃氏葡萄球菌、藤黄微球菌、	抑菌圈分别为 19、24 mm	[34]
55		demethylinuroyleanol	<i>Plectranthu spunctatus</i>	沃氏葡萄球菌、藤黄微球菌、伞菌假单胞菌	抑菌圈分别为 18、23、16 mm	[34]
56		coleon V	<i>Plectranthu spunctatus</i>	沃氏葡萄球菌、枯草芽胞杆菌、藤黄微球菌、伞菌假单胞菌	抑菌圈分别为 19、14、23、16 mm	[34]
57		脱氢松香酸	湿地松	变形链球菌、轻型链球菌、血链球菌、表兄链球菌、唾液链球菌、	MIC 分别为 50、25、50、100、100 $\mu\text{g/mL}$, MBC 分别为 100、25、50、100、100 $\mu\text{g/mL}$	[35]
58		sincoetsin C	彩叶草	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	MIC 为 128 $\mu\text{g/mL}$	[36]
59		6,7-去氢总土木香醌	<i>Tetradenia riparia</i>	结核分枝杆菌	MIC 为 31.2 $\mu\text{g/mL}$	[37]
60		eupractenoid B	月腺大戟	结核杆菌	IC ₅₀ 为 41.85 $\mu\text{mol/L}$	[38]
61	海松烷型	对映海松二烯酸	<i>Viguiera arenaria</i>	牙龈卟啉单胞菌、黑色普氏菌、中间普氏菌、颊普氏菌、脆弱类杆菌、内氏放线菌、微小消化链球菌、伴放线放线杆菌	MIC 分别为 1.25、2.0、2.0、1.0、4.0、2.0、1.0、4.0、2.0、1.25、0.5、4.0 $\mu\text{g/mL}$, MBC 分别为 10.0、10.0、2.0、1.0、4.0、2.0、10.0、1.0、4.0 $\mu\text{g/mL}$	[39]
62		ent-8 (14), 15-pimaradien-3 β -ol	<i>Viguiera arenaria</i>	牙龈卟啉单胞菌、变黑普氏菌、中间普氏菌、颊普氏菌、脆弱类杆菌、奈氏放线菌、微小消化链球菌、伴放线放线杆菌	MIC 分别为 10.0、10.0、10.0、7.5、4.0、2.5、5.0、6.0、10.0 $\mu\text{g/mL}$, MBC 分别为 10.0、40.0、40.0、40.0、14.0、2.5、5.0、6.0、60.0 $\mu\text{g/mL}$	[39]
63		ent-pimara-8 (14), 15-dien-19-oic acid sodium salt	<i>Viguiera arenaria</i>	牙龈卟啉单胞菌、变黑普氏菌、中间普氏菌、颊普氏菌、脆弱类杆菌、奈氏放线菌、微小消化链球菌、伴放线放线杆菌	MIC 分别为 1.0、1.25、1.5、1.75、2.25、10.0、5.0、8.0、1.25 $\mu\text{g/mL}$, MBC 分别为 8.0、8.0、1.75、2.0、5.0、14.0、5.0、12.0、1.75 $\mu\text{g/mL}$	[39]
64		lyonivaloside C	小果南烛	金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌	10 ⁻⁴ mol/L 下有抑制作用	[40]
65		lyonivaloside D	小果南烛	铜绿假单胞菌	10 ⁻⁴ mol/L 下有抑制作用	[40]
66		lyonivaloside E	小果南烛	肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、屎肠球菌	10 ⁻⁴ mol/L 下有抑制作用	[40]
67		lyonivaloside F	小果南烛	大肠杆菌	10 ⁻⁴ mol/L 下有抑制作用	[40]
68		lyonivaloside G	小果南烛	肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、大肠杆菌、	10 ⁻⁴ mol/L 下有抑制作用	[40]
69		libertellenone M	<i>Eutypella</i> sp. D-1	大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、枯草杆菌、创伤弧菌、溶藻弧菌、嗜水气单胞菌、牛无乳链球菌	MIC 分别为 32、32、64、16、64、64、64 $\mu\text{g/mL}$	[41]
70		libertellenone N	<i>Eutypella</i> sp. D-1	大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、枯草杆菌、创伤弧菌、溶藻弧菌、嗜水气单胞菌、牛无乳链球菌	MIC 分别为 64、64、64、32、64、64、64 $\mu\text{g/mL}$	[41]
71		libertellenones A	<i>Eutypella</i> sp. D-1	大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、枯草杆菌、创伤弧菌、溶藻弧菌、嗜水气单胞菌、牛无乳链球菌	MIC 分别为 16、32、16、16、64、64、64 $\mu\text{g/mL}$	[41]
72		libertellenones B	<i>Eutypella</i> sp. D-1	大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、枯草杆菌、创伤弧菌、溶藻弧菌、嗜水气单胞菌、牛无乳链球菌	MIC 分别为 64、64、64、32、64、64、64 $\mu\text{g/mL}$	[41]
73		libertellenones C	<i>Eutypella</i> sp. D-1	大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、枯草杆菌、创伤弧菌、溶藻弧菌、嗜水气单胞菌、牛无乳链球菌	MIC 分别为 32、32、32、64、64、64、64 $\mu\text{g/mL}$	[41]
74		eutypellone A	<i>Eutypella</i> sp. D-1	大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、枯草杆菌、创伤弧菌、溶藻弧菌、嗜水气单胞菌、牛无乳链球菌	MIC 分别为 64、32、32、64、64、64、64 $\mu\text{g/mL}$	[41]
75		eutypellenoid A	<i>Eutypella</i> sp. D-1	金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、枯草杆菌、溶藻弧菌、创伤弧菌、无乳链球菌、嗜水气单胞菌	MIC 分别为 32、32、64、64、32、64、64 $\mu\text{g/mL}$	[42]
76		eutypellenoid B	<i>Eutypella</i> sp. D-1	金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、枯草杆菌、溶藻弧菌、创伤弧菌、无乳链球菌、嗜水气单胞菌、近平滑念珠菌、白念珠菌、格拉布勒他念珠菌、热带念珠菌	MIC 分别为 8、8、32、32、32、32、8、16、32 $\mu\text{g/mL}$	[42]

续表 1

编号	分类	化合物	来源	作用菌种	实验结果	文献
77		eutypellenoid C	<i>Eutypella</i> sp. D-1	金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、枯草杆菌、溶藻弧菌、创伤弧菌、牛无乳链球菌、嗜水气单胞菌、格拉布勒他念珠菌	MIC 分别为 32、32、32、64、64、64、64 $\mu\text{g/mL}$	[42]
78		eutypenoid C	<i>Eutypella</i> sp. D-1	金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、枯草杆菌、溶藻弧菌、创伤弧菌、牛无乳链球菌、嗜水气单胞菌、格拉布勒他念珠菌	MIC 分别为 32、64、64、64、64、64、64 $\mu\text{g/mL}$	[42]
79	fusiococcane 型	trichocitrin	<i>Trichoderma citrinoviride</i> cf-27	大肠杆菌	抑菌圈为 8.0 mm	[43]
80	贝壳杉烷型	17-hydroxy-ent-kaur-15-en-18-oic acid	蟛蜞菊	金黄色葡萄球菌	MIC ₅₀ 分别为 19.35 $\mu\text{g/mL}$	[44]
81		inunicoside K	旋覆花	金黄色葡萄球菌	IC ₅₀ 为 (29.6 $\pm$ 3.5) $\mu\text{mol/L}$	[45]
82		异贝壳杉烯酸	<i>Mikania glomerata</i>	粪肠球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、伴放线放线杆菌、牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌、内氏放线菌、痤疮丙酸杆菌、产黑素普雷沃菌、变黑普氏菌	IC ₅₀ 分别为 (2.3 $\pm$ 0.2)、(3.4 $\pm$ 0.2) $\mu\text{g/mL}$, MIC 分别为 3.12、12.5、100、25、6.25、6.25、12.5 $\mu\text{g/mL}$, MBC 分别为 3.12、12.5、200、50、6.25、6.25、12.5 $\mu\text{g/mL}$	[19,46]
83		leukamenin E	总序香茶菜	枯草芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌、苏云金芽孢杆菌、大肠杆菌、痢疾杆菌	抑菌圈分别为 (12.8 $\pm$ 0.56)、(10.0 $\pm$ 0.30)、(8.7 $\pm$ 0.38)、(7.0 $\pm$ 0.29)、(7.5 $\pm$ 0.45) mm	[47]
84		wangzaozin A	总序香茶菜	枯草芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌、苏云金芽孢杆菌、大肠杆菌	抑菌圈分别为 (15.5 $\pm$ 0.55)、(10.3 $\pm$ 0.33)、(9.0 $\pm$ 0.40)、(6.8 $\pm$ 0.61) mm	[47]
85		weisiensin B	维西香茶菜	枯草芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌、苏云金芽孢杆菌	抑菌圈分别为 (10.5 $\pm$ 0.85)、(7.3 $\pm$ 0.33)、(8.1 $\pm$ 0.36) mm	[47]
86		毛叶香茶素	蓝萼香茶菜	枯草芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌、苏云金芽孢杆菌	抑菌圈分别为 (9.0 $\pm$ 0.59)、(7.7 $\pm$ 0.69)、(7.0 $\pm$ 0.66) mm	[47]
87		rabdosin B	蓝萼香茶菜	枯草芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌、苏云金芽孢杆菌	抑菌圈分别为 (10.5 $\pm$ 0.33)、(8.4 $\pm$ 0.42)、(8.0 $\pm$ 0.36) mm	[47]
88	yclopiane 烷型	leptosphin C	三七	溶壁微球菌、蜡样芽孢杆菌、藤黄微球菌、金黄色葡萄球菌	MIC 分别为 50、100、50、100 $\mu\text{g/mL}$	[48]
89		conidiogenone F	三七	溶壁微球菌、枯草芽孢杆菌、蜡样芽孢杆菌、藤黄微球菌铜绿假单胞菌、大肠杆菌	MIC 分别为 50、100、25、100、50、50 $\mu\text{g/mL}$	[48]
90		conidiogenone C	三七	溶壁微球菌、枯草芽孢杆菌、蜡样芽孢杆菌、藤黄微球菌、铜绿假单胞菌、大肠杆菌	MIC 分别为 50、100、12.5、100、25、50 $\mu\text{g/mL}$	[48-49]
91		conidiogenone D	三七	溶壁微球菌、枯草芽孢杆菌、蜡样芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌、鼠伤寒沙门氏菌、铜绿假单胞菌、产气肠杆菌	MIC 分别为 50、12.5、6.25、100、100、12.5、25、6.25 $\mu\text{g/mL}$	[48-49]
92		conidiogenone G	三七	溶壁微球菌、枯草芽孢杆菌、蜡样芽孢杆菌、藤黄微球菌、铜绿假单胞菌、大肠杆菌、产气肠杆菌	MIC 分别为 100、50、6.25、100、25、50、100、6.25 $\mu\text{g/mL}$	[48-49]
93	harziane 型	harzianol I	火把花	金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、藤黄微球菌	EC ₅₀ 分别为 (7.7 $\pm$ 0.8)、(7.7 $\pm$ 1.0)、(9.9 $\pm$ 1.5) $\mu\text{g/mL}$	[50]
94	巴豆烷型	4-deoxy-20-oxophorbol tiglyl 13-acetate	12- 巴豆	结核分枝杆菌	IC ₅₀ 为 19.5 $\mu\text{mol/L}$	[51]
95		7-oxo-5-ene-phorbol-13-(2-methylbutyrate)	巴豆	结核分枝杆菌	IC ₅₀ 为 20.9 $\mu\text{mol/L}$	[51]
96		12-o-tiglylphorbol-13-acetate	巴豆	结核分枝杆菌	IC ₅₀ 为 20.5 $\mu\text{mol/L}$	[51]
97		erotignoid F	巴豆	结核分枝杆菌	IC ₅₀ 为 13.4 $\mu\text{mol/L}$	[51]
98	其他	eleganstone A	<i>Dactylosporgia elegans</i>	大肠杆菌、枯草芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌	MIC 分别为 64、64、64 $\mu\text{g/mL}$	[22]
99		sinchiangensine A	新疆乌头	大肠杆菌、金黄色葡萄球菌	MIC 分别为 0.142、0.147 $\mu\text{mol/mL}$	[52]
100		脂型乌头碱	新疆乌头	大肠杆菌	MIC 分别为 0.289 $\mu\text{mol/mL}$	[52]
101		脂型去氧乌头碱	新疆乌头	大肠杆菌、金黄色葡萄球菌	MIC 分别为 0.144、0.144 $\mu\text{mol/mL}$	[52]
102		carmichaedine	乌头	枯草芽孢杆菌	MIC 分别为 8 $\mu\text{g/mL}$	[53]

续表 1

编号	分类	化合物	来源	作用菌种	实验结果	文献
103		(3aR, 5S, 5aR, 6R, 9aS, Salvia sahendica 9bR)-methyl-5-hydroxy-3a, 6, 9a-trimethyl-2-oxododecahydronaphtho [21-b]furan-6-carboxylate		金黄色葡萄球菌、蜡样芽孢杆菌、大肠杆菌	IC ₅₀ 分别为 102.1、384.2、708.4 μmol/L	[54]
104		xeniumbellal	Xenia umbellata	鲍曼不动杆菌、大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肺炎链球菌、白色念珠菌、黑曲霉	MIC 分别为 (0.28 ± 0.051)、(0.56 ± 0.100)、(0.56 ± 0.034)、(0.42 ± 0.044)、(0.42 ± 0.066)、(0.70 ± 0.007)、(0.42 ± 0.067)、(0.56 ± 0.021)、(0.70 ± 0.131) mmol/L	[55]
105		neomacrodione	Neoboutonia macrocalyx Beng	金黄色葡萄球菌、粪肠球菌、鼠伤寒沙门氏菌	MIC 分别为 12.5、25、12.5 μg/mL	[56]
106		波伦鳞花软珊瑚苷 E	波伦鳞花软珊瑚	金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌	MIC 分别为 8.4 μg/mL	[57]
107		波伦鳞花软珊瑚苷 F	波伦鳞花软珊瑚	金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌	MIC 分别为 4.4 μg/mL	[57]
108		波伦鳞花软珊瑚苷 G	波伦鳞花软珊瑚	枯草芽孢杆菌	MIC 为 64 μg/mL	[57]
109		lemnadiolbourside A	波伦鳞花软珊瑚	枯草芽孢杆菌	MIC 为 64 μg/mL	[57]
110		lemnadiolbourside C	波伦鳞花软珊瑚	枯草芽孢杆菌	MIC 为 64 μg/mL	[57]
111		波伦鳞花苷	波伦鳞花软珊瑚	金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌	MIC 分别为 8.4 μg/mL	[57]
112		波伦鳞花软珊瑚苷 C	波伦鳞花软珊瑚	金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌	MIC 分别为 8.8 μg/mL	[57]
113		波伦鳞花软珊瑚苷 B	波伦鳞花软珊瑚	金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌	MIC 分别为 4.4 μg/mL	[57]
114		psathyrin A	白黄小脆柄菇	金黄色葡萄球菌、肠炎沙门氏菌	MIC ₅₀ 分别为 (14.3 ± 0.3)、(77.9 ± 0.2) μg/mL	[58]
115		psathyrins B	白黄小脆柄菇	金黄色葡萄球菌、肠炎沙门氏菌	MIC ₅₀ 分别为 (22.7 ± 0.2)、(101.6 ± 0.1) μg/mL	[58]
116		asperolide D	Aspergillus wentii SD-310	迟钝爱德华氏菌	MIC 为 16 μg/mL	[59]
117		asperolide A	Aspergillus wentii SD-310	迟钝爱德华氏菌	MIC 为 16 μg/mL	[59]

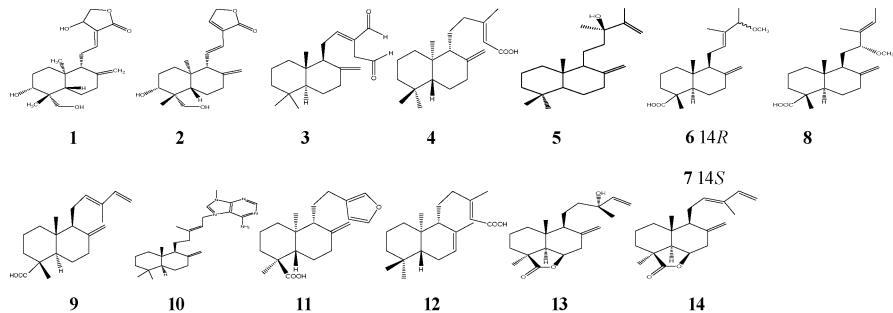


图 1 半日花烷型二萜类化合物结构式

labdadiene-15, 16-dial 对 MRSA 有抑制作用, 其在 C-8 位有环外亚甲基, 在 C-12 位有 1 个烯烃, 在 C-16 位和 C-17 位有 2 个醛基, 这些不饱和的存在对 MRSA 菌株的抗菌活性起到重要作用。

2.2 变形链球菌 变形链球菌是引起口腔疾病的主要成分之一。Ito 等^[32]探讨松香烷型二萜松香酸对致龋细菌变形链球菌体外生长的抑制作用, 通过观察变形链球菌的生长、酸化和生物膜形成, 发现 64、128 μg/mL 松香酸对 ATP 活性的抑制作用约为 80%, 64 μg/mL 松香酸能抑制变形链球菌生物膜的形成。长期使用以松香酸为原料的抑菌剂可能有助于预防变形链球菌生物膜感染, Khan 等^[24]从 *Polyalthia longifolia* var. *pendula* (Linn.) 中分离得到的克罗烷二萜 16-oxo-cleroda-3, 13 (14) *E*-diene-15oic acid 能够降

低变形链球菌的生物膜形成和代谢活性, 其抗生物膜潜力比抗生素 (如头孢克肟、硫酸庆大霉素) 对变形链球菌的抑制能力强 5 倍。16-oxo-cleroda-3, 13 (14) *E*-diene-15oic acid 在 C-12 位有开放链, 存在游离的醛和羧基, 可以很容易地穿透生物膜内的孔和水通道, 杀死细菌细胞, 而细菌细胞反过来又负责停止生物膜的形成。

2.3 结核分枝杆菌 结核分枝杆菌是最致命的传染病病原体之一。Baldin 等^[37]从 *Tetradenia riparia* 分离得到 6, 7-dehydroroleanone 对结核分枝杆菌具有抑制作用, 其特有的疏水性易渗透结核分枝杆菌的细胞膜和细胞壁, 从而影响其代谢途径, 导致细菌死亡。Wei 等^[38]从月腺大戟中分离得到的 eupractenoid B 能抑制结核分枝杆菌 GlmU 的乙酰转移活性 (IC₅₀ = 41.85 μmol/L), 成为新的结核治疗靶点。

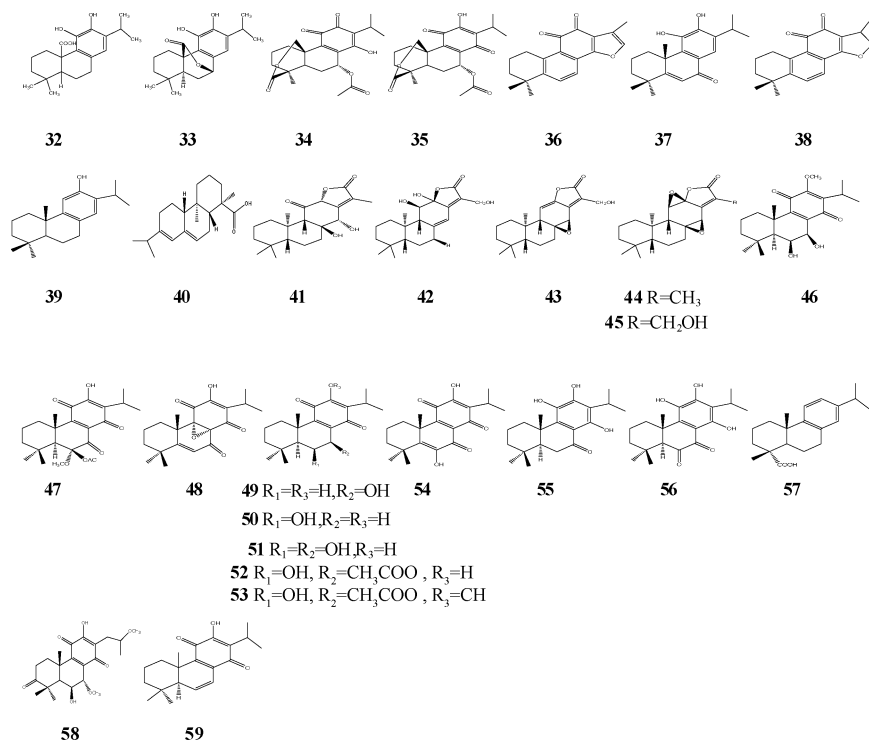


图 2 松香烷型二萜类化合物结构式

Zhao 等^[51]从巴豆分离得到的 4 个巴豆烷型二萜，分别为 4-deoxy-20-oxophorbol-12-tiglyl-13-acetate、7-oxo-5-ene-phorbol-13-(2-methylbutyrate)、12-o-tiglylphorbol-13-acetate、crotignoid F，研究发现，它们对结核分枝杆菌具有抑制作用，MIC 值分别为 19.5、20.9、20.5、13.4 $\mu\text{mol/L}$ 。

2.4 白色念珠菌 白色念珠菌存在于人体阴道、口腔和肠道，当机体免疫功能低下时，该菌会大量繁殖侵入细胞引起疾病。Chakrabarty 等^[12]从黑果山姜中分离得到 (E)-labda-8(17), 12-diene-15, 16-dial，当其质量浓度 $\geq 0.025 \text{ mg/mL}$ 时，对白色念珠菌有抑制作用，可引起细胞裂解，通过抑制底物的吸收，延缓白念珠菌的生长，并呈浓度依赖性。它还与真菌细胞表面的某些转运蛋白结合，阻止其营养吸收，从而抑制其生长。Yang 等^[21]从 *Stachybotrys chartarum* 分离得到的 atranone Q 对白色念珠菌具有抑制作用，经 atranone Q 处理后，细胞形态变形、起皱、不规则，细胞壁呈变薄趋势，细胞膜变形，细胞质中出现液泡，细胞内容物部分或全部渗漏。

2.5 铜绿假单胞菌 铜绿假单胞菌是常见的致病菌之一，可引起褥疮、化脓性中耳炎和尿路感染等多种疾病。Majumdar 等^[11]研究发现，14-deoxy-11, 12-didehydroandrogapholide 与阿奇霉素或庆大霉素在亚抑菌浓度下共同作用 48 h，可协同抑制 92% 铜绿假单胞菌的生物膜生成。原子力显微镜的进一步研究表明，与对照组比较，实验组生物膜的粗糙度和高度都降低。14-deoxy-11, 12-didehydroandrogapholide 可通过抑制铜绿假单胞菌群体感应通路作为抑制生物膜形成的药物分子。Dang 等^[30]从康定鼠尾草分离得到的 4 个松香烷型二萜，分别为丹参酮 II_A、丹参酚酮、隐

丹参酮、铁锈醇，研究发现，它们可以抑制铜绿假单胞菌，MIC 分别为 20、30、30、15 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.6 内氏放线菌 内氏放线菌是引起口腔疾病的主要致病菌之一。Souza 等^[14]研究发现，当 ent-copallic acid 的质量浓度在 6.25~12.538 $\mu\text{g/mL}$ 之间时，孵育 72 h 内可显示出杀菌活性，ent-copallic acid 与盐酸氯己定联合孵育 24 h 后，内氏放线菌微生物的数量减少，并在孵育 48 h 产生杀菌效果，当 ent-copallic acid 的质量浓度为 1 000 $\mu\text{g/mL}$ 时，内氏放线菌生物膜的去除率为 99.9%。Abrão 等^[18]从 *Copaifera duckei* Dwyer 分离得到的 (-)-polyalthic acid 对内氏放线菌的 MIC 为 25 $\mu\text{g/mL}$ ，其胞外亚甲基和羧基对抗菌活性起到重要作用。

2.7 表皮葡萄球菌 表皮葡萄球菌是人体皮肤和黏膜的正常菌群，致病力较低，少引起感染，但在一定条件下，也可致病，引起化脓性感染、前列腺炎等疾病。Helfenstein 等^[31]研究发现，松香酸对表皮葡萄球菌具有抗菌活性，但其对细菌细胞的选择性较差，在高浓度时通过诱导细胞内乳酸脱氢酶泄漏而造成细胞膜损伤。Algreiby 等^[26]从光秃爱沙木中分离得到的 4 个细菌烷型二萜，分别为 8,18,20-trihydroxyserrulat-14-en-19-oic acid、8,18,20-triacetoxyserrulat-14-en-19-oic acid、18-acetoxy-8-hydroxyserrulat-14-en-19-oic acid、20-acetoxy-8-hydroxyserrulat-14-en-19-oic acid，研究发现，它们对表皮葡萄球菌有抑制作用，MIC 分别为 256、256、256、32 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.8 具核梭杆菌 具核梭杆菌是口腔根尖周感染的主要致病菌之一，与口腔内外的多种感染性疾病和与结直肠癌等相关。Moreti 等^[46]从 *Mikania glomerata* 分离得到的异贝壳

杉烯酸对具核梭杆菌具有抑制作用,可以通过抑制生物膜的形成起到预防作用,也可以通过消除已形成的生物膜起到治疗作用。Mendes 等^[15]从 *Salvia officinalis* L. 分离得到的半日花烷型二萜泪杉醇对具核梭杆菌有较强的抑制作用, MIC 为 50 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.9 其他 Pavić 等^[28]研究发现,鼠尾草酸和鼠尾草酚对革兰氏阳性菌(枯草芽孢杆菌)抑菌效果较好,而对革兰氏阴性菌株的活性较低,细菌敏感性差异的主要原因可能是革兰氏阴性菌细胞壁周围的外膜,它限制化合物通过其脂多糖覆盖的扩散。Li 等^[59]从 *Aspergillus wentii* SD-310 分离得到的 asperolide D、asperolide A 对迟钝爱德华氏菌有较强的抑制作用。(–)-polyalthic acid 除了对内氏放线菌有抑制作用外,还可抑制粪肠球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、缓症链球菌、变异链球菌、唾液链球菌、血链球菌、伴放线放线杆菌、牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌、内氏放线菌、微小消化链球菌、脆弱拟杆菌等^[18-19]。二萜类化合物还可抑制鲍曼不动杆菌、溶血性葡萄球菌、鼠伤寒沙门氏菌、痤疮丙酸杆菌、耻垢分支杆菌等。

3 小结

部分二萜类化合物已被临床证实具有抗菌作用,如穿心莲内酯在临床上用于治疗由李斯特菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌引起的细菌性痢疾;丹参酮 II_A 在临床上用于治疗由金黄色葡萄球菌引起的细菌性结膜炎。二萜抗菌的致病菌研究大多集中在口腔疾病的研究,多种二萜类化合物对口腔致病菌具有较强的抑制作用,如(–)-polyalthic acid、松香酸具有抑制口腔致病菌(如伴放线放线杆菌、牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌等)的作用,可用于开发治疗口腔疾病的药物,生产口腔冲洗产品和治疗龋齿的抗菌填充材料。部分二萜类化合物还可以抑制细菌致病性生物膜,这类二萜可能会成为抗厌氧细菌的新制剂来源。不同的取代基对抗菌活性产生不同的影响,甲氧基化作用增强了抗菌活性,亚甲基和羧酸基团对抗菌活性起到重要作用,烯炔、醛基等不饱和基团的存在对抗菌活性也有显著影响,而糖基化则抑制了抗菌活性。在未来的研究中,应结合关注二萜抗菌活性的构效关系,并通过结构修饰对天然二萜进行优化,研发出更高活性的抗菌药物。

4 展望

二萜化合物在自然界分布广泛,具有抗菌谱广、低毒、作用靶位多、抗菌活性较高等特点,对抗菌药物的研发产生重要的作用,但大部分的研究都处于初步阶段,缺乏与抗生素联合使用的研究,缺乏其抑菌活性的深入研究及作用机制全面系统的研究,限制天然二萜类化合物的开发和应用。

耐药菌、真菌感染和条件致病菌的增加成为近年突出的医疗问题之一,研究和开发低毒且不易产生耐药的新型抗菌药物是解决感染问题的重要举措。二萜化合物种类繁多,药理活性显著,是当今药物研究领域的热点,深入研究二萜化合物的抗菌活性,研发新型低毒高效的天然二萜

化合物来替代传统的抗菌药物是未来努力的方向。

参考文献:

- [1] 汪芳,严欢,姚倩文,等.天然罗汉松二萜体外抗登革病毒活性研究[J].药学学报,2021,56(3):793-798.
- [2] 谢日晗.狼毒大戟根中二萜类化合物及其抗肿瘤活性研究[D].广州:暨南大学,2020.
- [3] 黄金迪.小桐子二萜的分离鉴定及其抗肿瘤和抗炎活性研究[D].泉州:华侨大学,2020.
- [4] 刘雪婷,施瑶,梁敬钰,等.中华慈姑中具有抗菌活性的对映-玫瑰烷和对映-贝壳杉烷二萜[J].中国天然药物,2009,7(5):341-345.
- [5] 郝砚彬,巢志茂,魏少荫,等.穿心莲中半日花烷型二萜内酯化学成分和药理活性研究进展[J].国际中医中药杂志,2007,29(2):100-103.
- [6] 张义,李毅,叶江海,等.香茶菜属植物中松香烷二萜的研究概况[J].中国民族民间医药,2019,28(11):40-47.
- [7] 吴亦晴,虞劲祥,程志红.二萜类化合物微生物转化研究进展[J].中国生化药物杂志,2016,36(3):9-15.
- [8] 权晨曦,丁建海.植物内生真菌二萜活性成分的研究进展[J].天然产物研究与开发,2021,33(5):878-891.
- [9] 张德志,李锐,朱廷儒.贝壳杉烷型二萜类化合物光谱研究[J].波谱学杂志,1990,7(3):349-350.
- [10] Banerjee M, Parai D, Chattopadhyay S, et al. Andrographolide: antibacterial activity against common bacteria of human health concern and possible mechanism of action[J]. Folia Microbiol (Praha), 2017, 62(3): 237-244.
- [11] Majumdar M, Misra T K, Roy D N. In vitro anti-biofilm activity of 14-deoxy-11, 12-didehydroandrographolide from *Andrographis paniculata* against *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Braz J Microbiol, 2020, 51(1): 15-27.
- [12] Chakrabarty I, Vijayasekhar A, Rangan L. Therapeutic potential of labdane diterpene isolated from *Alpinia nigra*: detailed hemato-compatibility and antimicrobial studies[J]. Nat Prod Res, 2021, 35(6): 1000-1004.
- [13] Siddique H, Pendry B, Rahman M M. Terpenes from *Zingiber montanum* and their screening against multi-drug resistant and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Molecules, 2019, 24(3): 385.
- [14] Souza M G M, Leandro L F, Moraes T D S, et al. ent-Copalic acid antibacterial and anti-biofilm properties against *Actinomyces naeslundii* and *Peptostreptococcus anaerobius* [J]. Anaerobe, 2018, 52: 43-49.
- [15] Mendes F S F, Garcia L M, Moraes T D S, et al. Antibacterial activity of *Salvia officinalis* L. against periodontopathogens: an in vitro study [J]. Anaerobe, 2020, 63: 102194.
- [16] Yu J H, Yu Z P, Wu D X, et al. Cuceolatin A-D: new bioactive diterpenoids from the leaves of *Cunninghamia lanceolata* [J]. Chem Biodivers, 2019, 16(8): e1900317.
- [17] Hong L L, Sun J B, Yang F, et al. New diterpene alkaloids from the marine sponge *Agelas mauritiana* [J]. RSC Adv, 2022, 12: 2247.

- 2017, 7(39): 23970-23976.
- [18] Abrão F, Alves J A, Andrade G, *et al.* Antibacterial effect of *Copaifera duckei* Dwyer oleoresin and its main diterpenes against oral pathogens and their cytotoxic effect [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 201.
- [19] Çiçek S S, Wenzel-Storjohann A, Girreser U, *et al.* Biological activities of two major copaiba diterpenoids and their semi-synthetic derivatives[J]. *Rev Bras Farmacogn*, 2020, 30(1): 18-27.
- [20] Farimani M M, Taleghani A, Aliabadi A, *et al.* Labdane diterpenoids from *Salvia lerifolia*: absolute configuration, antimicrobial and cytotoxic activities [J]. *Planta Med*, 2016, 82(14): 1279-1285.
- [21] Yang B Y, He Y, Lin S, *et al.* Antimicrobial dolabellanes and atranones from a marine-derived strain of the toxigenic fungus *Stachybotrys chartarum* [J]. *J Nat Prod*, 2019, 82(7): 1923-1929.
- [22] Yu H B, Gu B B, Wang S P, *et al.* New diterpenoids from the marine sponge *Dactylopongia elegans* [J]. *Tetrahedron*, 2017, 73(47): 6657-6661.
- [23] Dettweiler M, Melander R J, Porras G, *et al.* A clerodane diterpene from *Callicarpa americana* resensitizes methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to β -lactam antibiotics[J]. *ACS Infect Dis*, 2020, 6(7): 1667-1673.
- [24] Khan A K, Ahmed A, Hussain M, *et al.* Antibiofilm potential of 16-oxo-cleroda-3, 13 (14) *E*-diene-15 oic acid and its five new γ -amino γ -lactone derivatives against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus mutans*[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 138: 480-490.
- [25] Ganaie H A, Ali M N, Ganai B A, *et al.* Antibacterial activity of 14, 15-dihydroajugapitin and 8-*O*-acetylharpagide isolated from *Ajuga bracteosa* Wall ex. Benth against human pathogenic bacteria [J]. *Microb Pathog*, 2017, 103: 114-118.
- [26] Algreiby A A, Hammer K A, Durmic Z, *et al.* Antibacterial compounds from the Australian native plant *Eremophila glabra* [J]. *Fitoterapia*, 2018, 126: 45-52.
- [27] Biva I J, Ndi C P, Semple S J, *et al.* Antibacterial performance of terpenoids from the Australian plant *Eremophila lucida*[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2019, 8(2): 63.
- [28] Pavić V, Jakovljević M, Molnar M, *et al.* Extraction of carnosic acid and carnosol from sage (*Salvia officinalis* L.) leaves by supercritical fluid extraction and their antioxidant and antibacterial activity[J]. *Plants (Basel)*, 2019, 8(1): 16.
- [29] Gómez-Rivera A, González-Cortazar M, Herrera-Ruiz M, *et al.* Sessein and isosessein with anti-inflammatory, antibacterial and antioxidant activity isolated from *Salvia sessei* Benth [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 217: 212-219.
- [30] Dang J, Cui Y L, Pei J J, *et al.* Efficient separation of four antibacterial diterpenes from the roots of *Salvia prattii* using non-aqueous hydrophilic solid-phase extraction followed by preparative high-performance liquid chromatography [J]. *Molecules*, 2018, 23(3): 623.
- [31] Helfenstein A, Vahermo M, Nawrot D A, *et al.* Antibacterial profiling of abietane-type diterpenoids [J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25(1): 132-137.
- [32] Ito Y, Ito T, Yamashiro K, *et al.* Antimicrobial and antibiofilm effects of abietic acid on cariogenic *Streptococcus mutans*[J]. *Odontology*, 2020, 108(1): 57-65.
- [33] Wang C J, Yan Q L, Ma Y F, *et al.* ent-Abietane and tiglane diterpenoids from the roots of *Euphorbia fischeriana* and their inhibitory effects against *Mycobacterium smegmatis* [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80(5): 1248-1254.
- [34] Abdissa N, Frese M, Sewald N. Antimicrobial abietane-type diterpenoids from *Plectranthus punctatus* [J]. *Molecules*, 2017, 22(11): 1919.
- [35] Silva K R, Damasceno J L, Inácio M O, *et al.* Antibacterial and cytotoxic activities of *Pinus tropicalis* and *Pinus elliottii* resins and of the diterpene dehydroabietic acid against bacteria that cause dental caries[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 987.
- [36] Jurkaninová S, Kubínová R, Nejezchlebová M, *et al.* Anti-MRSA activity of abietane diterpenes from *Coleus blumei* Benth [J]. *Nat Prod Res*, 2021, 35(18): 3033-3039.
- [37] Baldin V P, de Lima Scodro R B, Lopes-Ortiz M A, *et al.* Anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity of essential oil and 6, 7-dehydroroyleanone isolated from leaves of *Tetradenia riparia* (Hochst.) Codd (Lamiaceae) [J]. *Phytomedicine*, 2018, 47: 34-39.
- [38] Wei Y L, Wang C, Cheng Z B, *et al.* Heterodimeric diterpenoids isolated from *Euphorbia ebracteolata* roots and their inhibitory effects on α -glucosidase [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80(12): 3218-3223.
- [39] Marangoni S, Moraes T S, Utrera S H, *et al.* Diterpenes of the pimarane type isolated from *Viguiera arenaria*: promising *in vitro* biological potential as therapeutic agents for endodontics [J]. *J Phar Phytother*, 2018, 10(2): 34-44.
- [40] Lv X J, Li Y, Ma S G, *et al.* Isopimarane and nor-diterpene glucosides from the twigs and leaves of *Lyonia ovalifolia* [J]. *Tetrahedron*, 2017, 73(6): 776-784.
- [41] Wang X L, Sun K L, Wang B. Bioactive pimarane diterpenes from the Arctic fungus *Eutypella* sp. D-1 [J]. *Chem Biodivers*, 2018, 15(2): e1700501.
- [42] Yu H B, Wang X L, Xu W H, *et al.* Eutypellenoids A-C, new pimarane diterpenes from the Arctic fungus *Eutypella* sp. D-1 [J]. *Mar Drugs*, 2018, 16(8): 284.
- [43] Liang X R, Miao F P, Song Y P, *et al.* Trichocitrin, a new fusicoccane diterpene from the marine brown alga-endophytic fungus *Trichoderma citrinoviride* cf-27 [J]. *Nat Prod Res*, 2016, 30(14): 1605-1610.
- [44] Cai C C, Zhang Y, Yang D A, *et al.* Two new kaurane-type diterpenoids from *Wedelia chinensis* (Osbeck.) Merr [J]. *Nat Prod Res*, 2017, 31(21): 2531-2536.
- [45] Yu Z P, Yu J H, Zhang J S, *et al.* Inunicosides A-K, rare polyacylated ent-kaurane diterpenoid glycosides from the flowers

- of *Inula japonica* [J]. *Tetrahedron*, 2019, 75(50): 130732.
- [46] Moreti D L C, Leandro L F, da Silva Moraes T, et al. *Mikania glomerata* Sprengel extract and its major compound entkaurenoic acid display activity against bacteria present in endodontic infections [J]. *Anaerobe*, 2017, 47: 201-208.
- [47] 丁 兰, 李昊聪, 王保强, 等. 甘肃产 4 种香茶菜的主要次生代谢产物的抑菌活性 [J]. 西北师范大学学报 (自然科学版), 2017, 53(2): 82-87.
- [48] Chen H Y, Liu T K, Shi Q, et al. Sesquiterpenoids and diterpenes with antimicrobial activity from *Leptosphaeria* sp. XL026, an endophytic fungus in *Panax notoginseng* [J]. *Fitoterapia*, 2019, 137: 104243.
- [49] 赵 婷. 三株药用植物内生真菌中抗菌活性天然产物研究 [D]. 重庆: 重庆大学, 2019.
- [50] Li W Y, Liu Y, Lin Y T, et al. Antibacterial harziane diterpenoids from a fungal symbiont *Trichoderma atroviride* isolated from *Colquhounia coccinea* var. *mollis* [J]. *Phytochemistry*, 2020, 170: 112198.
- [51] Zhao B Q, Peng S, He W J, et al. Antitubercular and cytotoxic tiglane-type diterpenoids from *Croton tiglium* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(20): 4996-4999.
- [52] Liang X X, Chen L, Song L, et al. Diterpenoid alkaloids from the root of *Aconitum sinchiangense* W. T. Wang with their antitumor and antibacterial activities [J]. *Nat Prod Res*, 2017, 31(17): 2016-2023.
- [53] Yu J, Yin T P, Wang J P, et al. A new C₂₀-diterpenoid alkaloid from the lateral roots of *Aconitum carmichaeli* [J]. *Nat Prod Res*, 2017, 31(2): 228-232.
- [54] Mofidi T S, Salehi P, Moridi F M, et al. A nor-diterpene from *Salvia sahendica* leaves [J]. *Nat Prod Res*, 2017, 31(15): 1758-1765.
- [55] Ayyad S N, Alarif W M, Al-Footy K O, et al. Isolation, antimicrobial and antitumor activities of a new polyhydroxysteroid and a new diterpenoid from the soft coral *Xenia umbellata* [J]. *Z Naturforsch C J Biosci*, 2017, 72(1-2): 27-34.
- [56] Maffo T, Melong R, Nganteng D N D, et al. Neomacrodione: a new degraded diterpenoid from the roots of *Neoboutonia macrocalyx* Beng (Euphorbiaceae) [J]. *Nat Prod Res*, 2018, 32(1): 85-90.
- [57] Yan X, Ouyang H, Li T, et al. Six new diterpene glycosides from the soft coral *Lemnalia bournei* [J]. *Mar Drugs*, 2021, 19(6): 339.
- [58] Liu Y P, Dai Q, Wang W X, et al. Psathyryns: antibacterial diterpenoids from *Psathyrella candolleana* [J]. *J Nat Prod*, 2020, 83(5): 1725-1729.
- [59] Li X D, Li X, Li X M, et al. Tetranorlabdane diterpenoids from the deep sea sediment-derived fungus *Aspergillus wentii* SD-310 [J]. *Planta Med*, 2016, 82(9-10): 877-881.

藏药治疗新型冠状病毒肺炎高频药物的药理作用研究进展

刘冬涵, 钟宛凌, 竺榭银, 武慧超*, 杜守颖*
(北京中医药大学, 北京 100029)

摘要: 2019 年 12 月以来, 全世界累计超过 5 亿人确诊为新型冠状病毒肺炎, 死亡患者达到数百万人, 给我国乃至全世界人民的生命健康带来了极大的威胁, 但目前尚无特效药物。藏医药作为中医学重要组成部分, 在疫病防治方面积累了长期丰富的临床经验, 从藏药中寻找和开发相关治疗药物是可行途径之一, 近权威机构也发布了藏医药防治方案。本文收集整理藏医药治疗新型冠状病毒肺炎方案中推荐的复方, 对使用频数较高的藏药药理作用研究进展进行综述, 分析其可行性及作用机制, 以期对相关藏医药、中西医结合治疗及药物研发提供参考依据。

关键词: 藏药; 新型冠状病毒肺炎; 高频药物; 药理作用

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2022)07-2249-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.07.031

2019 年 12 月以来, 我国湖北省武汉市陆续发现了多例新型冠状病毒 (2019-nCoV) 感染的肺炎患者, 随着疫

情蔓延, 其他地区及境外也相继发现了此类病例。该病以发热、干咳、乏力为主要表现, 少数患者伴有鼻塞、流涕、

收稿日期: 2020-04-28

基金项目: 中国民族医药学会科研项目 (2019KYXM-M101-21)

作者简介: 刘冬涵 (1996—), 女, 硕士生, 从事中药新制剂和新技术研究。E-mail: liudonghan80@163.com

* 通信作者: 武慧超 (1987—), 女, 博士, 助理研究员, 从事民族药学研究。E-mail: wuhuichao1011@126.com

杜守颖 (1960—), 女, 博士, 教授, 从事中药新剂型新技术研究。E-mail: dushouying@263.net

网络出版日期: 2021-07-06

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20210706.0936.002.html>