

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00521

辐肛参中4个抗真菌活性海参皂苷

张宏伟^{1,2}, 易杨华^{1*}, 袁卫华¹, 王增蕾¹, 张诗龙¹, 巩伟¹

1. 第二军医大学药学院海洋药物研究中心, 上海 200433

2. 解放军第八医院, 日喀则 857000

[摘要] **目的** 研究辐肛参 (*Actinopyga* sp.) 中三萜皂苷的抗真菌活性。**方法** 利用大孔树脂柱层析、正相硅胶柱层析、反相硅胶柱层析、Sephadex LH-20 以及 HPLC 等层析手段, 对一种辐肛参的皂苷类成分进行分离, 应用波谱技术和化学方法, 并结合文献对照, 对所得的化合物进行结构鉴定。采用微量液基稀释法对提取分离的化合物进行抗真菌(白念珠菌、新生隐球菌、熏烟曲霉菌)活性测试。**结果** 从该种海参中分离得到4个海参烷型三萜皂苷类化合物, 其结构分别鉴定为 frondoside A (1)、pervicoside C (2)、holothurin A (3) 和 holothurin B (4)。化合物 1 抗真菌活性弱, 化合物 2 对3种真菌的 MIC₈₀ 为 1~4 mg/L, 有较强的抗真菌活性。**结论** 化合物 1 和 2 均系首次从辐肛参 *Actinopyga* sp. 中获得, 4个三萜皂苷都具有抗真菌活性, 其中 pervicoside C 可作为抗真菌药物的先导化合物。

[关键词] 辐肛参; 三萜皂苷; 抗真菌活性

[中图分类号] R 931.77

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2010)05-0521-06

Antifungal activities of four triterpene glycosides derived from sea cucumber *Actinopyga* sp.

ZHANG Hong-wei^{1,2}, YI Yang-hua^{1*}, YUAN Wei-hua¹, WANG Zeng-lei¹, ZHANG Shi-long¹, GONG Wei¹

1. Research Center for Marine Drugs, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. No. 8 Hospital of PLA, PLA Chengdu Military Area Command, Ricaze 857000, Tibet, China

[Abstract] **Objective** To study the antifungal activities of triterpene glycosides derived from the sea cucumber *Actinopyga* sp. **Methods** Triterpene glycosides were isolated and purified by silica gel chromatography, reversed-phase silica gel chromatography, Sephadex LH-20, and RP-HPLC from *Actinopyga* sp. The structures of the triterpene glycosides were elucidated based on spectral data, chemical reactions, and related references. The antifungal activities of the extracts against three strains: *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus fumigatus* were assessed by liquid microdilution method. **Results** Four triterpene glycosides were identified from *Actinopyga* sp.; and they included frondoside A (1), pervicoside C (2), holothurin A (3), and holothurin B (4). The MIC₈₀ of compound 2 and compound 3 for antifungal effect were 1-4 mg/L, showing marked antifungal activities. **Conclusion** Compounds 1 and 2 have been isolated from this halobios for the first time. All the four compounds show considerable antifungal activities, and pervicoside C may be used as a lead compound of antifungal agents.

[Key words] *Actinopyga* sp.; triterpene glycosides; antifungal activity

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(5): 521-526]

近几十年来, 国外关于海参的化学成分、生理和药理等方面的研究非常活跃, 已相继分离获得了包括皂苷、神经节苷酯、甾醇、脂类、多糖、多肽及蛋白质等十几类化学物质。其中, 海参皂苷类化合物经研究表明具有明显的溶血、抗肿瘤、抗真菌、抗病毒等活性^[1]。基于此, 我们课题小组对我国海域的海

参活性成分进行了广泛的研究, 已从数十种海参中得到多个具有抗真菌、抗肿瘤等活性的三萜皂苷类化合物。本课题所研究的海参经鉴定属于棘皮动物门(Echinodermata)、海参纲(Holothuroidea)、楯手目(Aspidochirotida)、海参科(Holothuriidae)、辐肛参属(*Actinopyga*)^[2], 该属动物体形较大, 触手 20~

[收稿日期] 2009-10-13 **[接受日期]** 2010-01-25

[基金项目] 国家高技术研究发展计划(“863”计划, 2006AA09Z417)。Supported by National High-tech R&D Program(“863” Program, 2006AA09Z417)。

[作者简介] 张宏伟, 硕士, 主管药师。E-mail: hanbing1977.88@hotmail.com

* 通讯作者(Corresponding author)。Tel: 021-65384988, E-mail: yiyanghua@hotmail.com

30个,肛门周围有5个钙质齿,石灰环发达,辐板比间腹板大约一倍,主要分布在我国南海海域。

本实验从辐肛参(*Actinopyga* sp.)中分离得到4个海参皂苷,分别确定为 frondoside A (**1**)、pervicoside C (**2**)、holothurin A (**3**)和 holothurin B (**4**),测试显示,这4种化合物均有抗真菌活性。

1 材料和方法

1.1 材料和仪器 辐肛参样品为干品,购自广州。标本现存于第二军医大学药学院海洋药物中心,由中国科学院青岛海洋研究所廖玉麟研究员鉴定为辐肛参。

JMS-300型质谱仪;Bruker AC-300,400,500型核磁共振仪,TMS作内标;HPLC: Aglient 1100 HPLC仪,示差折光(RID)检测器,Zorbax 300-C₁₈柱(250 mm×9.4 mm);层析用硅胶(200~300目,烟台化学工业研究所);Sephadex LH-20(Pharmacia公司)。试剂均为分析纯。

1.2 提取与分离 半干品辐肛参(2.4 kg,净质量),经烘干后粉碎,置于5 L的圆底烧瓶中用65%的甲醇提取6次,减压回收甲醇得流浸膏,水分散后过HP-20大孔树脂柱,分别用50%、70%、95%的乙醇梯度洗脱,分别收集洗脱液,将70%乙醇部分减压蒸干后用水分散,用正丁醇分别萃取6次,每次2 000 ml,得浸膏8.2 g。正丁醇萃取物经硅胶柱层析(CHCl₃-MeOH-H₂O,10:1:0.1~6:4:0.4)梯度洗脱,得总皂苷(460 mg);总皂苷再经RP-18柱层析(MeOH-H₂O梯度洗脱)得3个流份(Fr.1~3);Fr.2(120 mg)过Sephadex LH-20凝胶柱纯化(MeOH-H₂O,1:1洗脱),纯化后再经半制备HPLC分离、纯化(MeOH-H₂O,50%~65%),得化合物**1**(20 mg)、**2**(12 mg)、**3**(32 mg)和**4**(26 mg)。

2 结果和讨论

2.1 化合物的结构鉴定 化合物**1**:白色晶状粉末。m. p. 234~236°C (MeOH-H₂O), Liebermann-Burchard和Molish反应阳性。IR(KBr, cm⁻¹): 3 410(羟基), 1 750(羰基), 1 645(双键), 1 235, 830(硫酸脂基)。由电喷雾-飞行时间-正离子质谱ESI-MS提供的准分子离子峰 m/z 1 357[M+Na]⁺和电喷雾-飞行时间-负离子质谱ESI-MS⁻提供的准分子离子峰 m/z 1 311[M-Na]⁻推测,化合物**1**的相对分子质量为1 334,结合¹H NMR、¹³C NMR和DEPT谱确定

该化合物的分子式为C₆₀H₉₅O₂₉SNa。根据化合物**1**的¹H NMR、¹³C NMR、DEPT,对各个碳及所连接质子的化学位移值进行归属(表1)。化合物**1**的¹H NMR和¹³C NMR谱的高场区显示8个甲基信号,其中根据 δ_H 1.74(d, $J=6.1$ Hz, Qui H-6)的质子信号,推断该甲基为去氧糖上的甲基信号;另外7个甲基信号归属为苷元上的甲基信号。在¹H NMR谱高场区有苷元质子信号,在 δ_H 3~5区域有糖环质子信号, δ_H 5.0左右出现糖环端基氢信号,相应地在¹³C NMR谱高场区有苷元碳信号,在 δ_C 60~80区域有糖环上的碳信号,同时在 δ_C 105.0左右出现糖环端基碳信号,表明此化合物为三萜皂苷类化合物。 δ_C 120.55和 δ_C 145.93表明苷元中存在一个7,8位内环双键,低场区中 δ_C 179.69和 δ_C 169.89信号的存在表明苷元中各存在一个 γ -内脂羰基和乙酰羰基。化合物**1**经三氟乙酸水解后,得糖腈乙酸酯衍生物,采用GC/MS分析,经与标准糖的糖腈乙酸酯衍生物对照,表明存在D-木糖:D-奎诺糖:3-甲氧基-D-葡萄糖,比例为3:1:1^[3]。在¹H NMR谱、¹³C NMR谱的低场区有5个单糖的端基碳和端基质子信号, δ_C 分别为104.97(Xyl I, C-1¹), 102.93(Qui, C-1²), 105.61(Xyl II, C-1³), 105.18(MG1, C-1⁴), 105.81(Xyl III, C-1⁵), δ_H 分别为4.84(1H, d, $J=7.6$ Hz, Xyl I, H-1¹), 5.31(1H, d, $J=7.9$ Hz, Qui, H-1²), 4.87(1H, d, $J=7.6$ Hz, Xyl II, H-1³), 5.34(1H, d, $J=8.0$ Hz, MG1, H-1⁴), 5.31(1H, d, $J=7.6$ Hz, Xyl III, H-1⁵)。这些信号表明化合物的寡糖链由5个单糖组成,根据单糖的端基质子有较大的偶合常数(7.0~8.0),可确定5个单糖均为 β -构型^[4]。综合以上分析,并与文献^[5]数据对照,确定化合物**1**为frondoside A。

化合物**2**:白色结晶粉末。m. p. 250~252°C (MeOH-H₂O), Liebermann-Burchard和Molish反应阳性。IR(KBr, cm⁻¹): 3 429(羟基), 1 750(羰基), 1 637(双键), 1 260, 1 216(硫酸脂基)。由电喷雾-飞行时间-正离子质谱ESI-MS提供的准分子离子峰 m/z 1 213[M+Na]⁺和电喷雾-飞行时间-负离子质谱ESI-MS提供的准分子离子峰 m/z 1 167[M-Na]⁻推测,化合物**2**的相对分子质量为1 190。结合¹H NMR、¹³C NMR和DEPT谱确定该化合物的分子式为C₅₄H₈₇O₂₅SNa。化合物**2**的¹H NMR和¹³C NMR数据分别见表2和表3,说明化合物**2**亦为三萜皂苷类化合物。 δ_C 153.23和 δ_C 116.37信号表

明昔元中存在一个 9,11 位的内环双键,低场区中 δ_c 177.49 信号的存在表明昔元中存在一个 γ -内酯羰基。 δ_c 70.23(C-12, CH), δ_H 4.46(H-12, 1H)表明 12 位上有含氧取代基,结合分子式确定为羟基。用上述对化合物 **1** 糖链分析的方法对化合物 **2** 的寡糖

链进行水解分析,表明化合物 **2** 的糖链由 D-木糖 : D-奎诺糖 : D-葡萄糖 : 3-甲氧基葡萄糖(1 : 1 : 1 : 1)4 个单糖组成,并且均为 β 构型。综合以上分析,并与文献^[6]对照,确定化合物 **2** 为 pervicoside C。

表 1 化合物 **1** 的 NMR 数据Tab 1 NMR data for compound **1** in PYRIDINE-D5

Position	$^{13}\text{CNMR}$	$^1\text{HNMR}(J \text{ in Hz})$	Position	$^{13}\text{CNMR}$	$^1\text{HNMR}(J \text{ in Hz})$
1	36.24	1.42 (2H, m)	Xyl I 1	104.97	4.84 (1H, d, 7.6)
2	27.16	2.02 (1H, m)	2	82.21	4.21 (1H, m)
		1.82 (1H, m)	3	75.60	4.30 (1H, m)
3	89.38	3.16 (1H, dd, 3.9, 11.5)	4	76.30	5.12 (1H, m)
4	39.79		5	64.57	3.96 (1H, m)
5	48.18	1.11 (1H, m)			4.91 (1H, m)
6	23.52	2.04 (2H, m)	Qui 1	102.93	5.31 (1H, d, 7.9)
7	120.55	5.45 (1H, m)	2	83.02	4.12 (1H, m)
8	145.93		3	75.19	4.08 (1H, m)
9	47.31	3.53 (1H, brd)	4	85.55	3.71 (1H, m)
10	35.78		5	71.42	3.72 (1H, m)
11	22.78	1.84 (1H, m)	6	18.12	1.74 (3H, m)
		1.60 (1H, m)	Xyl II 1	105.61	4.87 (1H, d, 7.6)
12	31.61	2.26 (1H, m)	2	73.67	4.02 (1H, m)
		2.29 (1H, m)	3	86.58	4.27 (1H, m)
13	59.48		4	69.19	4.08 (1H, m)
14	47.66		5	65.45	3.81 (1H, m)
15	43.86	2.78 (1H, dd, 7.4, 12.2)			4.33 (1H, m)
		1.76 (1H, dd, 8.6, 12.2)	MeGlc 1	105.18	5.34 (1H, d, 8.0)
16	75.44	5.85 (1H, m)	2	74.68	3.87 (1H, m)
17	54.87	2.74 (1H, d, 9.0)	3	87.44	3.92 (1H, m)
18	179.69		4	70.80	3.96 (1H, m)
19	24.16	1.31 (3H, s)	5	77.41	4.11 (1H, m)
20	85.25		6	62.26	4.14 (1H, m)
21	28.50	1.659 (3H, s)			4.45 (1H, m)
22	39.37	2.40 (1H, m)	OMe	60.91	3.93 (3H, m)
		1.85 (1H, m)	Xyl III 1	105.81	5.31 (1H, d, 7.6)
23	22.77	1.34 (1H, m)	2	75.01	4.06 (1H, m)
		1.25 (1H, m)	3	76.69	4.19 (1H, m)
24	39.85	1.21 (1H, m)	4	70.53	4.22 (1H, m)
		1.08 (1H, m)	5	66.70	3.71 (1H, m)
25	28.41	1.52 (1H, m)			4.43 (1H, m)
26	22.54	0.93 (3H, d, 6.4)			
27	22.99	0.91 (3H, d, 6.4)			
28	32.41	1.28 (3H, s)			
29	17.64	1.13 (3H, s)			
30	28.93	1.31 (3H, s)			
31	169.89				
32	21.45	2.14 (3H, s)			

表 2 化合物 2~4 苷元部分的 NMR 数据

Tab 2 NMR data for aglycone moiety of compounds 2-4 in PYRIDINE-D5

Position	Compound 2		Compound 3		Compound 4	
	¹³ CNMR	¹ HNMR(<i>J</i> in Hz)	¹³ CNMR	¹ HNMR(<i>J</i> in Hz)	¹³ CNMR	¹ HNMR(<i>J</i> in Hz)
1	36.62	1.76 (1H, m)	36.51	1.42 (1H, m)	36.50	1.36 (1H, m)
		1.36 (1H, m)		1.77 (1H, m)		1.78 (1H, m)
2	27.23	2.01 (1H, m)	27.17	1.91 (2H, m)	27.18	1.87 (1H, m)
		1.83 (1H, m)				1.94 (1H, m)
3	88.97	3.21 (1H, m)	88.89	3.12 (1H, m)	88.83	3.20 (1H, dd, 3.9, 10.4)
4	40.16		40.19		39.84	
5	53.00	0.89 (1H, m)	52.83	0.92 (1H, m)	52.81	1.12 (1H, m)
6	21.42	1.67 (1H, m)	21.35	1.46 (2H, m)	21.35	1.55 (1H, m)
		1.44 (1H, m)				1.75 (1H, m)
7	27.23	1.39 (1H, m)	28.47	1.47 (2H, m)	28.28	1.53 (1H, m)
		1.74 (1H, m)				1.74 (1H, m)
8	40.32	3.37 (1H, m)	41.04	3.30 (1H, m)	41.06	3.38 (1H, m)
9	153.23		153.94		153.91	
10	40.13		39.85		40.13	
11	116.37	5.61 (1H, brd, m)	115.71	5.54 (1H, brd, m)	115.74	5.64 (1H, brd, m)
12	70.23	4.46 (1H, brd, m)	71.65	4.89 (1H, m)	71.66	4.96 (1H, brd, m)
13	64.46		58.95		58.95	
14	46.81		46.05		46.06	
15	37.37	1.57 (1H, m)	37.00	1.48 (1H, m)	37.00	1.41 (1H, m)
		1.33 (1H, m)		1.72 (1H, m)		1.84 (1H, m)
16	24.33	1.90 (1H, m)	35.73	2.33 (1H, dd, 7.2, 15.6)	35.73	2.43 (1H, dd, 9.1, 14.3)
				2.87 (1H, dd, 5.4, 15.6)		2.97 (1H, dd, 6.2, 12.5)
17	47.15	3.10 (1H, m)	89.88		89.89	
18	177.49		174.64		174.69	
19	22.66	1.29 (1H, s)	22.66	1.30 (3H, s)	22.68	1.33 (3H, s)
20	84.93		86.78		86.81	
21	18.23	1.50 (1H, s)	18.99	1.67 (3H, s)	19.02	1.77 (3H, s)
22	39.61	1.65 (2H, m)	80.80	4.22 (1H, m)	80.81	4.35 (1H, m)
23	22.42	1.34 (2H, m)	28.26	1.98 (2H, m)	28.48	2.05 (2H, m)
24	39.76	1.07 (1H, m)	38.59	1.52 (1H, m)	38.60	1.54 (2H, m)
		1.12 (1H, m)		1.49 (1H, m)		
25	28.12	1.42 (1H, m)	81.53		81.55	
26	22.60	0.77 (3H, s)	28.81	1.12 (3H, s)	28.79	1.10 (3H, s)
27	22.20	1.10 (3H, s)	27.56	1.09 (3H, s)	27.57	1.06 (3H, s)
30	16.83	0.93 (3H, s)	16.88	1.17 (3H, s)	16.84	1.04 (3H, s)
31	27.92	1.13 (3H, s)	28.21	1.11 (3H, s)	28.23	1.27 (3H, s)
32	21.98	1.21 (3H, s)	20.47	1.60 (3H, s)	20.48	1.64 (3H, s)

化合物 3: 白色结晶粉末。m. p. (214±0.5)°C (MeOH-H₂O), Liebermann-Burchard 和 Molish 反应阳性。IR (KBr, cm⁻¹): 3 417 (羟基), 1 761 (羰基), 1 637 (双键), 1 223 和 1 216 (硫酸脂基)。由电喷雾-飞行时间-正离子质谱 ESI-MS 提供的准分子离子峰 *m/z* 1 243 [M+Na]⁺ 和电喷雾-飞行时间-负离子质谱 ESI-MS 提供的准分子离子峰 *m/z* 1 197 [M-Na]⁻ 推测, 化合物 3 的相对分子质量为 1 220。结合¹HNMR、¹³CNMR 和 DEPT 谱确定该化合物

的分子式为 C₅₄H₈₅O₂₇SnA。化合物 3 的¹HNMR、¹³CNMR(表 2、表 3) 和 DEPT 谱显示, 化合物 3 为三萜皂苷类化合物。与化合物 2 相比较, 化合物 3 苷元和化合物 2 苷元不同, δ_c 71.65 (C-12, CH), δ_H 4.89 (H-12, 1H), δ_c 89.88 (C-17, C) 信号的存在说明 C-12 位和 C-17 位被羟基取代。C-22 (CH), C-25 (C) 分别向低场位移到 80.8 和 81.53, 结合分子式可确定苷元侧链部分为 22, 25-环氧结构^[7]。用同样方法对化合物 3 的糖链结构进行分析, 数据

表明和化合物 **2** 的糖链结构完全一样。综合以上数据,并与文献^[8]对照,确定化合物 **3** 为 holothurin A。

表 3 化合物 2~4 糖基部分的 NMR 数据

Tab 3 NMR data for oligosaccharide moiety of compounds 2-4 in PYRIDINE-D5

Position	Compound 2		Compound 3		Compound 4		
	¹³ CNMR	¹ HNMR(<i>J</i> in Hz)	¹³ CNMR	¹ HNMR(<i>J</i> in Hz)	¹³ CNMR	¹ HNMR(<i>J</i> in Hz)	
Xyl I	1	105.35	4.57 (d, 6.4)	105.37	4.57 (1H, d, 6.8)	105.98	5.03 (1H, d, 7.6)
	2	83.53	3.94 (1H, m)	83.55	3.91 (1H, m)	83.59	4.03 (1H, m)
	3	75.17	4.16 (1H, m)	75.56	4.16 (1H, m)	75.51	4.24 (1H, m)
	4	76.47	4.99 (1H, m)	76.47	4.97 (1H, m)	76.83	3.60 (1H, m)
	5	64.32	3.57 (1H, m)	64.45	3.75 (1H, m)	64.33	3.72 (1H, m)
Qui			4.59 (1H, m)		4.54 (1H, m)		4.61 (1H, m)
	1	105.54	4.90 (d, 7.2)	105.59	5.04 (1H, d, 7.2)	105.35	4.63 (1H, d, 6.0)
	2	75.68	3.90 (1H, m)	75.56	3.96 (1H, m)	75.95	5.01 (1H, m)
	3	75.95	4.01 (1H, m)	75.90	4.03 (1H, m)	77.74	3.94 (1H, m)
	4	87.04	3.56 (1H, m)	86.78	3.66 (1H, m)	73.6	3.65 (1H, m)
	5	72.00	3.60 (1H, m)	71.66	3.73 (1H, m)	76.97	3.97 (1H, m)
Glc	6	18.40	1.59 (d, 5.6)	18.19	1.68 (1H, m)	18.70	1.56 (1H, m)
	1	105.02	4.86 (d, 7.6)	104.96	4.87 (1H, d, 7.2)		
	2	74.05	3.99 (1H, m)	74.19	3.88 (1H, m)		
	3	88.16	4.14 (1H, m)	88.12	3.96 (1H, m)		
	4	69.79	3.98 (1H, m)	69.60	3.48 (1H, m)		
	5	77.92	3.89 (1H, m)	77.79	3.58 (1H, m)		
MeGlc	6	62.09	4.35 (1H, m)	61.92	4.15 (1H, d, 5.6)		
			4.52 (1H, m)		4.45 (1H, d, 5.6)		
	1	105.94	5.19 (1H, d, 7.6)	106.00	5.24 (1H, d, 7.3)		
	2	74.92	3.95 (1H, m)	75.14	3.94 (1H, m)		
	3	87.80	3.57 (1H, m)	88.89	3.72 (1H, m)		
	4	70.75	4.02 (1H, m)	70.74	3.54 (1H, m)		
OMe	5	78.45	3.93 (1H, m)	78.40	3.97 (1H, m)		
	6	62.29	4.32 (1H, m)	62.25	4.14 (1H, m)		
		4.15 (1H, m)		4.33 (1H, m)			
	60.95	3.74 (1H, s)	60.95	3.77 (3H, m)			

化合物 **4**: 白色结晶粉末。m. p. (224±0.5)°C (MeOH-H₂O), Liebermann-Burchard 和 Molish 反应阳性。IR (KBr, cm⁻¹): 3 417 (羟基), 1 761 (羰基), 1 637 (双键), 1 223 和 1 216 (硫酸脂基)。由电喷雾-飞行时间-正离子质谱 ESI-MS 提供的准分子离子峰 *m/z* 905 [M+Na]⁺ 和电喷雾-飞行时间-负离子质谱 ESI-MS⁻ 提供的准分子离子峰 *m/z* 859 [M-Na]⁻ 推测, 化合物 **4** 的相对分子质量为 882。结合¹HNMR、¹³CNMR (表 2、表 3) 和 DEPT 谱确定该化合物的分子式为 C₄₁ H₆₃ O₁₇ SNa。通过¹HNMR、¹³CNMR 和 DEPT 谱数据显示, 确定化合物 **4** 和化合物 **3** 的苷元结构一致, 糖链经水解分析后, 确定化合物 **4** 的糖链是由 D-木糖 : D-奎诺糖 (1 : 1) 组成。经与文献^[9] 对照, 确定化合物 **4** 为 holothurin B。

化合物 **1~4** 的结构见图 1。

2.2 抗真菌活性试验 本实验采用微量液基稀释法, 以特比奈芬 (terbinafine)、酮康唑 (ketoconazole)、两性霉素 B (amphotericin B)、氟康唑 (fluconazole) 等 4 种临床上常用抗真菌药为对照品, 测定了辐肛参中分离得到的 4 个海参皂苷对白色念珠菌 (*Candida albicans*)、新生隐球菌 (*Cryptococcus neoformans*) 和熏烟曲霉菌 (*Aspergillus fumigatus*) 等 3 种菌株的抗真菌活性, 并以 MIC₈₀ (真菌生长 80% 被抑制时的药物浓度) 值作为判定标准。活性测定结果显示, pervicoside C (**2**) 对 3 种真菌的 MIC₈₀ 值为 1~4 mg/L, 均小于 8 mg/L, 表现出了较强的抗真菌活性, 而 frondoside A (**1**) 对 3 种菌株的 MIC₈₀ 值均大于最高浓度 64 mg/L, 抗真菌活性弱, 结果见表 4。

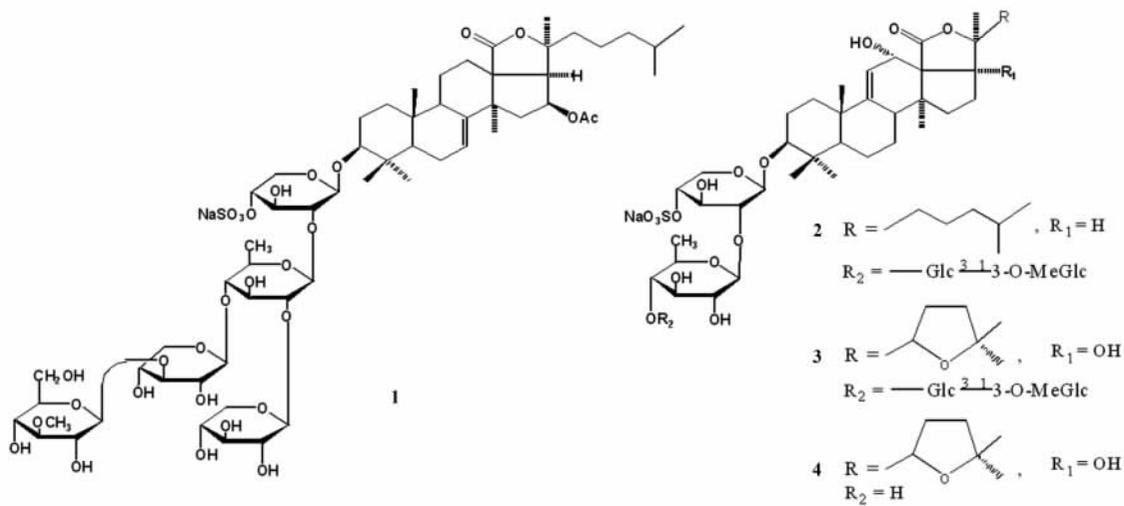


图 1 化合物 1~4 的结构
Fig 1 Structures of compounds 1-4

表 4 化合物 1~4 的抗真菌活性

Tab 4 Antifungal activities of compounds 1-4

[MIC₈₀, ρ_B/(mg · L⁻¹)]

	<i>Candida albicans</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
Compound 1	>64	>64	>64
Compound 2	4	1	4
Compound 3	64	4	16
Compound 4	16	4	16
Terbinafine	4	1	0.062 5
Ketoconazole	0.062 5	0.062 5	1
Amphotericin B	0.25	0.25	4
Fluconazole	0.25	0.25	>64

Compound 1: Frondoside A; Compound 2: Pervicoside C; Compound 3: Holothurin A; Compound 4: Holothurin B

海参皂苷具有广泛的药理活性,如抗肿瘤、抗真菌及溶血活性^[10-11],是一类很有前景的抗肿瘤和抗真菌药物的先导化合物,对其进行深入的构效关系研究,将有助于抗肿瘤新药的研究与开发。本实验首次从辐肛参属海参中得到的化合物 pervicoside C 具有明显的抗真菌活性,可作为抗真菌的先导化合物,具有进一步开发的潜力。

[参考文献]

[1] Kalinin V I, Aminin D L, Avilov G A, Silchenko A S, Stonik V A. Triterpene glycosides from sea cucumbers (holothurioidea, echinodermata). Biological activities and functions[J]. Stud Nat

Prod Chem, 2008, 35: 135-196.

[2] 廖玉麟. 中国动物志棘皮动物门海参纲[M]. 北京: 科学出版社, 1997: 139-140.

[3] Zou Z R, Yi Y H, Wu H M, Yao X S, Du L J, Wu J H, et al. Intercedensides D-I, cytotoxic triterpene glycoside from the sea cucumber *Mensamaria intercedens* Lampert [J]. J Nat Prod, 2005, 68: 540-546.

[4] 于德泉, 杨峻山. 分析化学手册[M]//核磁共振波谱解析. 2版. 北京: 化学工业出版社, 1999: 495.

[5] 喇明平, 易杨华, 李玲, 卢必德, 韩华, 王增蕾, 等. 叶瓜参中的三个海参皂苷[J]. 中国天然药物, 2008, 6: 254-258.

[6] Kitagawa I, Kobayashi M, Son B W, Suzuki S, Kyogoku Y. Marine natural products. XIX. Pervicosides A, B, and C, lanostane-type triterpene-oligoglycoside sulfates from the sea cucumber *holothuria pervicax* [J]. Chem Pharm Bull, 1989, 37: 1230-1234.

[7] Zhang S Y, Yi Y H, Tang H F. Bioactive triterpene glycosides from the sea cucumber *Holothuria fuscocinerea* [J]. J Nat Prod, 2006, 69: 1492-1495.

[8] 翁怡毅, 易杨华, 李玲, 张诗龙, 潘敏翔, 刘宝妹, 等. 沙海参中的三个海参皂苷[J]. 中国天然药物, 2007, 5: 96-100.

[9] Han H, Yi Y H, Li L, Wang X H, Liu B S, Sun P, et al. A new triterpene glycoside from sea cucumber *Holothuria leucospilota* [J]. Chin Chem Lett, 2007, 18: 161-164.

[10] 沈鸣. 海参的化学成分和药理研究进展[J]. 中成药, 2001, 23: 758-761.

[11] 邹峥嵘, 易杨华, 张淑瑜, 周大铮, 汤海峰. 海参皂苷研究进展[J]. 中国海洋药物, 2004, 23: 46-54.

[本文编辑] 尹茶