

# 复印件样张四

## 第八章 第三节 强心苷类化合物

### Chapter 8, Section 3 Cardiac Glycosides

#### Chinese text 中文教材

#### 一、强心苷概述

强心苷 (cardiac glycosides) 是生物界中存在的一类对心脏有显著生理活性的甾体苷类, 是由强心苷元 (cardiac aglycones) 与糖缩合的一类苷。

自 19 世纪初发现洋地黄类强心成分以来, 已从自然界得到千余种强心苷类化合物。它们主要分布于夹竹桃科、玄参科、百合科、萝藦科、十字花科、毛茛科、卫矛科、桑科等十几个科的一百多种植物中。常见的有毛花洋地黄 (*Digitalis lanata*)、紫花洋地黄 (*Digitalis purpurea*)、黄花夹竹桃 (*Peruviana peruviana*)、毒毛旋花子 (*Strophanthus kombe*)、铃兰 (*Convallaria keiskei*)、海葱 (*Scilla maritime*)、羊角拗 (*Strophanthus divaricatus*) 等。

强心苷可以存在于植物体的叶、花、种子、鳞茎、树皮和木质部等不同部位。在同一植物体中往往含有几个或几十个结构类似、理化性质近似的苷, 同时还有相应的水解酶存在。所以, 强心苷结构复杂, 性质不够稳定, 易被水解生成次生苷, 给提取分离工作带来一定的困难。

强心苷是一类选择性作用于心脏的化合物, 能加强心肌收缩性, 减慢窦性频率, 影响心肌电生理特性。临床上主要用于治疗慢性心功能不全, 以及一些心率失常如心房纤颤、心房扑动、阵发性室上性心动过速等心脏疾患。据报道, 某些强心苷有细胞毒活性, 动物试验表明可抑制肿瘤。此外, 强心苷类化合物有一定的毒性, 它能兴奋延髓极后区催吐化学感受区而致恶心、呕吐等胃肠道反应, 能影响中枢神经系统产生眩晕、头痛等症。

动物中至今尚未发现强心苷类成分, 中药蟾酥是一类具有强心作用的甾体化合物, 但不属于苷类, 属于蟾毒配基的脂肪酸酯类。

#### 二、强心苷的结构与分类

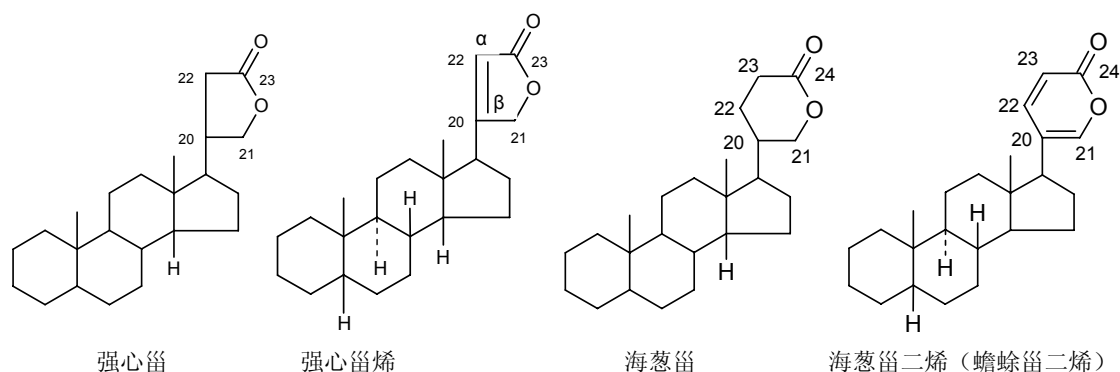
1. 苷元部分的结构 强心苷由强心苷元与糖缩合而成。天然存在的强心苷元是 C<sub>17</sub> 侧链为不饱和内酯环的甾体化合物。其结构特点如下:

(1) 甾体母核 A、B、C、D 四个环的稠合方式为 A/B 环有顺、反两种形式, 但多为顺式; B/C 环均为反式; C/D 环多为顺式。

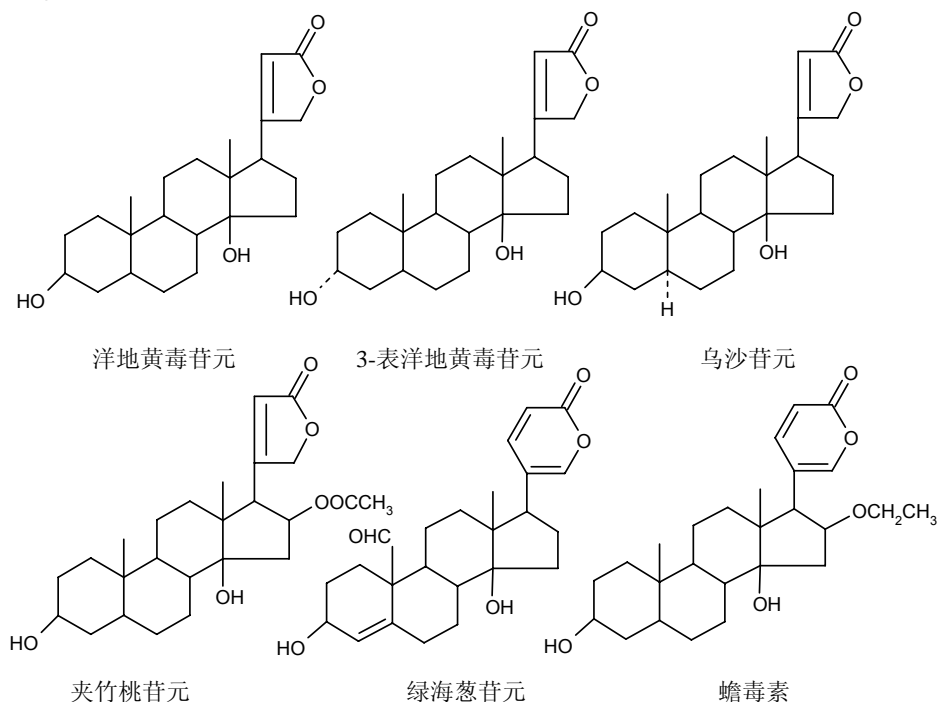
(2) C<sub>10</sub>、C<sub>13</sub>、C<sub>17</sub> 的取代基均为 β 型。C<sub>10</sub> 为甲基或醛基、羟甲基、羧基等含氧基团, C<sub>13</sub> 为甲基取代, C<sub>17</sub> 为不饱和内酯环取代。C<sub>3</sub>、C<sub>14</sub> 位有羟基取代, C<sub>3</sub> 羟基多数是 β 构型, 少数是 α 构型, 强心苷中的糖均是与 C<sub>3</sub> 羟基缩合形成苷。C<sub>14</sub> 羟基为 β 构型。母核其它位置也可能有羟基取代, 一般位于 1β、2α、5β、11α、11β、12α、12β、15β、16β, 其中 16β-OH 有时与小分子有机酸, 如甲酸、乙酸等以酯的形式存在。在 C<sub>11</sub>、C<sub>12</sub> 和 C<sub>19</sub> 位可能出现羰基。有的母核含有双键, 双键常在 C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub> 位或 C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub> 位。

(3) 根据 C<sub>17</sub> 不饱和内酯环的不同, 强心苷元可分为两类。①C<sub>17</sub> 侧链为五元不饱和内酯环 ( $\Delta^{\alpha\beta}$ -γ-内酯), 称强心甾烯类 (cardenolides), 即甲型强心苷元。在已知的强心苷元中, 大多数属于此类。②C<sub>17</sub> 侧链为六元不饱和内酯环 ( $\Delta^{\alpha\beta, \gamma\delta}$ -δ-内酯), 称海葱甾二烯

类(scillanolides)或蟾蜍甙二烯类(bufanolide),即乙型强心苷元。自然界中仅少数苷元属此类,如中药蟾蜍中的强心成分蟾毒配基类。



天然存在的一些强心苷元,如洋地黄毒苷元(digitoxigenin)、3-表洋地黄毒苷元(3-epidigitoxigenin)、乌沙苷元(uzarigenin)、夹竹桃苷元(oleandrigenin)、绿海葱苷元(scilliglaucosidin)、蟾毒素(bufotalin)的结构如下。



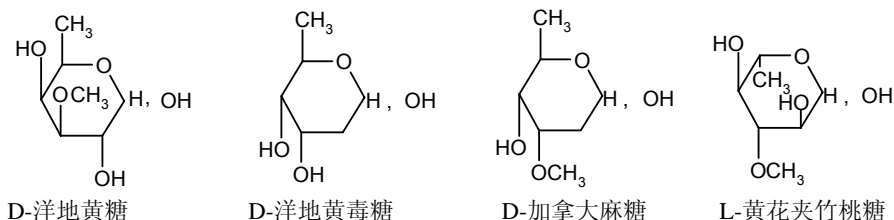
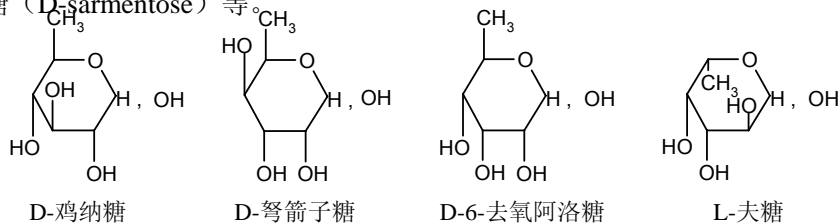
按甙类化合物的命名,甲型强心苷以强心甙为母核命名。例如洋地黄毒苷元的化学名为3 $\beta$ ,14 $\beta$ -二羟基强心甙-20(22)-烯。乙型强心苷元以海葱甙或蟾酥甙为母核命名,例如绿海葱苷元的化学名为3 $\beta$ ,14 $\beta$ -二羟基-19-醛基海葱甙-4,20,22-三烯。

2. 糖部分的结构 构成强心苷的糖有20多种。根据它们C<sub>2</sub>位上有没有羟基可以分成 $\alpha$ -羟基糖(2-羟基糖)和 $\alpha$ -去氧糖(2-去氧糖)两类。 $\alpha$ -去氧糖常见于强心苷类,是区别于其它苷类成分的一个重要特征。

(1)  $\alpha$ -羟基糖: 除D-葡萄糖、L-鼠李糖外,还有6-去氧糖如L-夫糖(L-fucose)、D-鸡纳糖(D-quinovose)、D-弩箭子糖(D-antiarose)、D-6-去氧阿洛糖(D-6-deoxyallose)等;6-去氧糖甲醚如L-黄花夹竹桃糖(L-thevetose)、D-洋地黄糖(D-digitalose)等。

(2)  $\alpha$ -去氧糖: 有2,6-二去氧糖如D-洋地黄毒糖(D-digitoxose)等;2,6-二去氧糖甲醚如L-夹竹桃糖(L-oleandrose)、D-加拿大麻糖(D-cymarose)、D-迪吉糖(D-diginose)等。

和 D-沙门糖 (D-sarmentose) 等



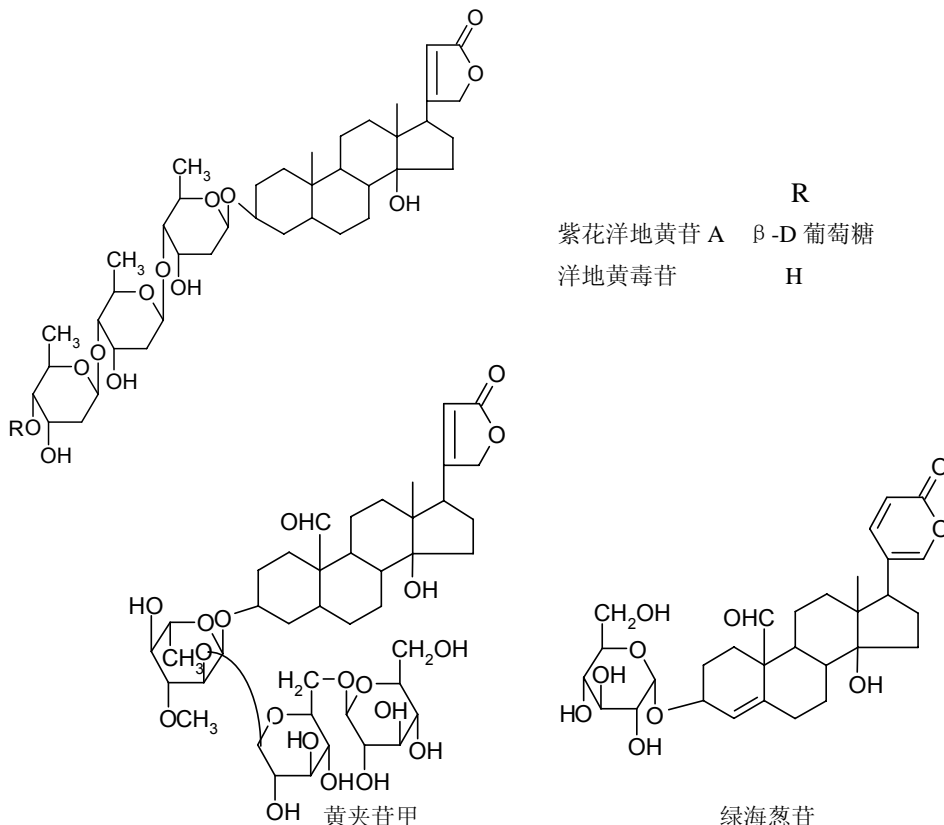
3. 苷元和糖的连接方式 强心苷大多是低聚糖苷，少数是单糖苷或双糖苷。通常按糖的种类以及和苷元的连接方式，可分为以下三种类型：

I 型：苷元-(2, 6-去氧糖)<sub>x</sub>-(D-葡萄糖)<sub>y</sub>，如紫花洋地黄苷 A (purplea glycoside A)。

II 型：苷元-(6-去氧糖)<sub>x</sub>-(D-葡萄糖)<sub>y</sub>，如黄夹苷甲 (thevetin A)。

III 型：苷元-(D-葡萄糖)<sub>y</sub>，如绿海葱苷 (scilliglaucoside)。

植物界存在的强心苷，以 I、II 型较多，III 型较少。



### 三、强心苷的结构与活性的关系

大量的研究证明，强心苷的化学结构对其生理活性有较大影响。强心苷的强心作用取决于苷元部分，主要是甾体母核的立体结构、不饱和内酯环的种类及一些取代基的种类及其构型。糖部分本身不具有强心作用，但可影响强心苷的强心作用强度。强心苷的强心作用强弱常以对动物的毒性（致死量）来表示。

1.甾体母核 甾体母核的立体结构与强心作用关系密切的是 C/D 环须顺式稠合。一旦这种稠合被破坏,将失去强心作用。若 C<sub>14</sub> 羟基为 β 构型时即表明 C/D 环顺式稠合,若为 α 构型或脱水形成脱水苷元,则强心作用消失。A/B 环为顺式稠合的甲型强心苷元,必须具 C<sub>3</sub>-β 羟基,否则无活性。A/B 环为反式稠合的甲型强心苷元,无论 C<sub>3</sub> 是 β-羟基还是 α-羟基均有活性。

2.不饱和内酯环 C<sub>17</sub> 侧链上 α、β-不饱和内酯环为 β-构型时,有活性;为 α 构型时,活性减弱;若 α、β 不饱和键转化为饱和键,活性大为减弱,但毒性也减弱;若内酯环开裂,活性降低或消失。

3.取代基 强心苷元甾核中一些基团的改变亦将对生理活性产生影响。如 C<sub>10</sub> 位的角甲基转化为醛基或羟甲基时,其生理活性增强;C<sub>10</sub> 位的角甲基转为羧基或无角甲基,则生理活性明显减弱。此外,母核上引入 5β、11α、12β-羟基,可增强活性,引入 1β、6β、16β-羟基,可降低活性;引入双键 Δ<sup>4(5)</sup>,活性增强,引入双键 Δ<sup>16(17)</sup> 则活性消失或显著降低。

4.糖部分 强心苷中的糖本身不具有强心作用,但它们的种类、数目对强心苷的毒性会产生一定的影响。一般来说,苷元连接糖形成单糖苷后,毒性增加。随着糖数的增多,分子量增大,苷元相对比例减少,又使毒性减弱。如毒毛旋花子苷元组成的三种苷的毒性比较,结果见表 9-2。

表 9-2 毒毛旋花子苷元组成的三种苷的毒性比较

化合物名称	LD <sub>50</sub> (猫, mg/kg)
毒毛旋花子苷元	0.325
加拿大麻苷 (毒毛旋花子苷元-D-加拿大麻糖)	0.110
k-毒毛旋花子次苷-β (毒毛旋花子苷元-D-加拿大麻糖-D-葡萄糖)	0.128
k-毒毛旋花子苷[毒毛旋花子苷元-D-加拿大麻糖-D-(葡萄糖) <sub>2</sub> ]	0.186

从上表可知,一般甲型强心苷及苷元的毒性规律为:三糖苷<二糖苷<单糖苷>苷元。

在甲型强心苷中,同一苷元的单糖苷,其毒性的强弱取决于糖的种类。如洋地黄毒苷元与不同单糖结合的苷的毒性比较,结果见表 9-3。

表 9-3 洋地黄毒苷元与不同单糖结合的苷的毒性比较

化合物名称	LD <sub>50</sub> (猫, mg/kg)
洋地黄毒苷元	0.459
洋地黄毒苷元-D-葡萄糖	0.125
洋地黄毒苷元-D-洋地黄糖	0.200
洋地黄毒苷元-L-鼠李糖	0.278
洋地黄毒苷元-加拿大麻糖	0.288

由上表可知,单糖苷的毒性次序为:葡萄糖苷>甲氧基糖苷>6-去氧糖苷>2, 6-去氧糖苷。

在乙型强心苷及苷元中,苷元的作用大于苷,其毒性规律为:苷元>单糖苷>二糖苷。比较甲、乙两型强心苷元时发现,通常乙型强心苷元的毒性大于甲型强心苷元。

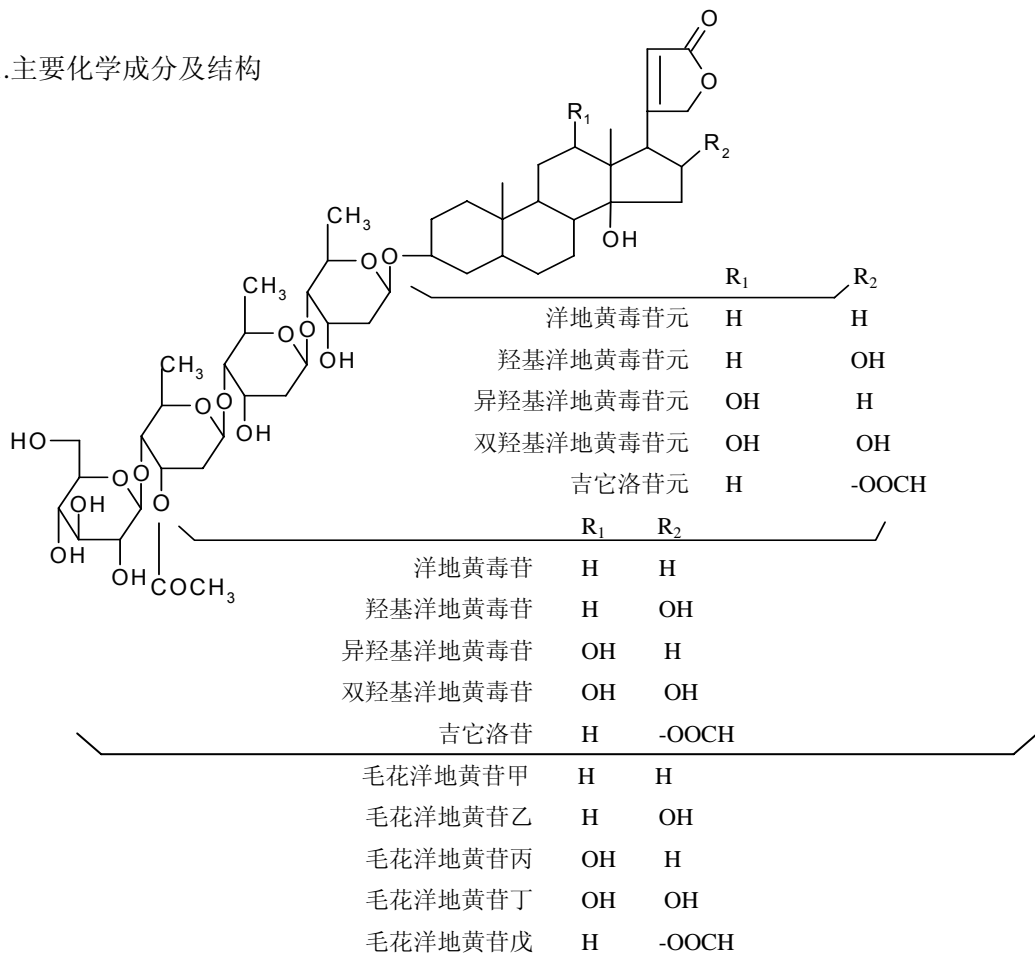
## 九、含强心苷的中药及蟾酥强心成分的举例

### (一) 毛花洋地黄

毛花洋地黄 (*Digitals lanata*) 是玄参科植物,在临床应用已有百年历史,至今仍是治疗心力衰竭的有效药物,其叶富含强心苷类化合物,达 30 余种,多为次生苷。属于原生苷的有毛花洋地黄苷甲、乙、丙、丁和戊 (lanatoside A、B、C、D、E),以苷甲和苷丙的含量较高。此外,还含叶绿素、树脂、皂苷、蛋白质、水溶性色素、糖类杂质和可水解原生苷的酶。

毛花洋地黄是制备强心药西地蓝（cedilanid-D）（又称去乙酰毛花洋地黄苷丙）和地高辛（digoxin）（又称异羟基洋地黄毒苷）的主要原料。

### 1.主要化学成分及结构



#### （四）蟾酥强心成分

蟾酥是蟾蜍科动物中华大蟾蜍（*Bufo bufo gargarizans*）或黑眶蟾蜍（*Bufo bufo melanostictus*）等的耳下腺及皮肤腺分泌的白色浆液，经加工干燥而成。味辛，性温。具解毒、止痛、开窍醒神之功效。临床用于痈疽疔疮，咽喉肿痛，中暑神昏等，是中成药六神丸、喉症丸、救心丸、蟾立苏等多种中药制剂的组成之一。

##### 1. 主要化学成分及结构

（1）蟾蜍甾二烯类 蟾蜍甾二烯类有游离型和结合型之区分。蟾蜍的氯仿提取物中所得成分多具有游离蟾蜍甾二烯即乙型强心苷元的结构，有强心和止痛作用。主要成分为蟾毒灵（bufalin）、华蟾毒精（cinobufagin）、蟾毒它灵（bufotalin）、脂蟾毒配基（resibufogenin）、日蟾毒它灵（gamabufotalin）、蟾毒它里定（bufotalidin）等化合物。

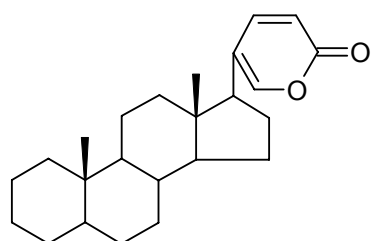
结合型又分蟾毒灵-3-辛酸精氨酸酯。蟾毒配基脂肪酸酯（例如蟾毒灵-3-半辛酸酯）和蟾毒配基硫酸酯（例如蟾毒灵-3-硫酸酯）3 种类型。

蟾毒存在于新鲜的蟾蜍浆中，可被蟾毒体内酶水解或加工成蟾酥过程中被水解或部分水解，蟾酥的化学成分多系蟾毒水解或部分水解产物，从蟾酥中除能分离出蟾毒配基（见表 11-5）外，还能分离出蟾毒它灵-3-半辛酸酯和脂蟾毒配基-3-半丁二酸酯等部分水解产物。



(2) 强心甙烯类 这类化合物在蟾蜍中数量较少，亦以酯的形式存在。例如从新鲜蟾蜍浆中分离出的沙门昔元-3-辛酸精氨酸酯（samentogenin-3-suberoyl-larginine ester）和沙门昔元-3-硫酸酯（sarmentogene-3-sulfate），以及从蟾酥中分离出的沙门昔元-3-半辛酸酯（sarmentogenin-3-hydrogen suberate）等均属此类化合物。

(3) 蟾毒色胺类 (bufotenines): 该类化合物均含有吲哚环，属蟾蜍加工炮制过程中分解产物的水溶性部分，是具有一定生物活性的吲哚类生物碱，已分离出 5-羟色胺、蟾蜍色胺、蟾蜍季胺等近 10 种吲哚类衍生物。

(4) 其它化合物：从蟾蜍中分离的化合物还有吗啡、肾上腺素、胆甾醇、β-谷甾醇类、蝶啶类和多糖类等化合物。



蟾蜍甙二烯

蟾毒灵	3β, 14β-OH
华蟾毒精	3β-OH; 14β 和 15β  ; 16β-OAc
蟾毒它灵	3β, 14β-(OH) <sub>2</sub> ; 16β-OAc
脂蟾毒配基	3β-OH; 14β 和 15β 
日蟾毒它灵	3β, 11α, 14β-三 OH
蟾毒它里定	3β, 5β, 14β-三 OH; 19-CHO

说明：无参考的原版教材。