

第三节 强心苷类

一、定义

- **强心苷**（cardiac glycosides）是存在于植物中具有强心作用的甾体苷类化合物，由强心苷元和糖缩合而产生的一类苷。

- 目前临床应用的有二、三十种，用于治疗充血性心力衰竭及节律障碍等心脏疾病，如西地兰、地高辛、毛地黄毒苷等。
- 但强心苷类能兴奋延髓催吐化学感受区而引起恶心、呕吐等胃肠道反应；且有剧毒，若超过安全剂量时，可使心脏中毒而停止跳动。
- 其中某些强心苷对动物肿瘤有效，主要是细胞毒作用。

- 1785年，国外使用洋地黄叶治疗水肿，到现在已从十几个科一百多种植物中发现强心苷类，主要有夹竹桃科、玄参科、萝藦科、卫矛科、百合科、大戟科等等。
- 较重要的植物有黄花夹竹桃、紫花洋地黄、毛花洋地黄、杠柳、铃蓝、海葱、福寿草、羊角拗等。
- 动物中尚未发现有强心苷类成分，蟾蜍中所含的蟾毒也对心肌有兴奋作用，具强心作用，但其非苷类，而属甾类。

二、生物合成

- 以甾醇为母体经多次转化而逐渐生成，涉及到大约20种酶的作用，如还原酶、氧化还原酶、苷化酶、乙酰化酶等。

三、化学结构和分类

（一）苷元部分

1. 基本结构

- 强心苷是由强心苷元（cardiac aglycone）与糖二部分构成。

(1) 苷元母核

- 苷元母核A,B,C,D四个环的稠合构象对强心苷的理化及生理活性有一定影响。自然界存在的强心苷元B/C环是反式，C/D环是顺式，A/B环大多数为顺式---洋地黄毒苷元(digitoxigenin)，少数为反式---乌沙苷元(uzarigenin)。

(2) 取代基

- 苷元母核上的 C_3, C_{14} 位上都有羟基：

C_3 位-OH多为 β -型---洋地黄毒苷元，少数为 α -型(命名时冠以“表”字)——3-表洋地黄毒苷元(3-epidigitoxigenin)。 C_{14} 位-OH都是 β -型(C/D环顺式)。

- C_{10}, C_{13}, C_{17} 位有侧链， C_{10}, C_{13} 多为 β - CH_3 。

- C_{17} 位侧链为不饱和内酯环。

- C_{11}, C_{12} 和 C_{19} 位可能连羰基； $C_{4,5}$ 、 $C_{5,6}$ 、 $C_{9,11}$ 、 $C_{16,17}$ 可能有双键。

2.结构类型

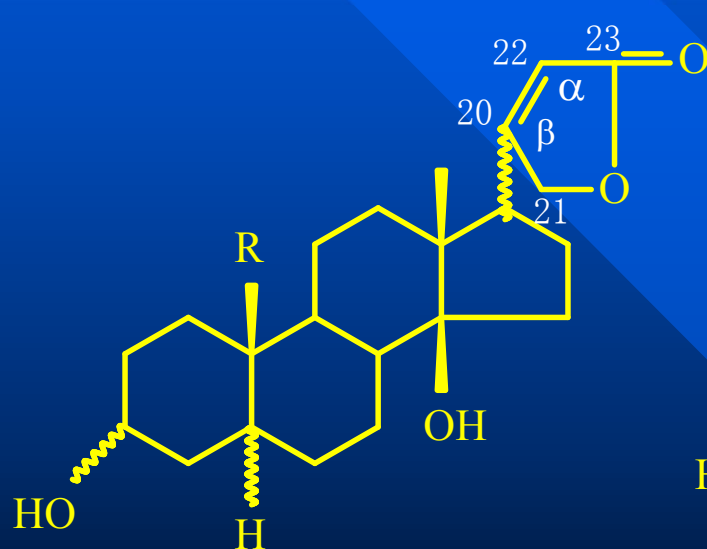
根据C₁₇位侧链的不饱和内酯环不同分为：

- 甲型：C₁₇位侧链为五元环的 $\Delta^{\alpha\beta-\gamma}$ 内酯
- 乙型：C₁₇位侧链为六元环的 $\Delta^{\alpha\beta-\gamma\delta}-\gamma$ 内酯

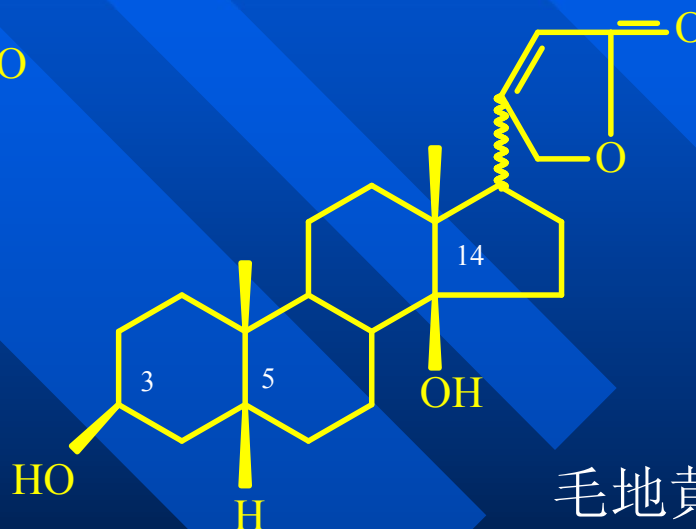
这两类大都是 β -构型，个别为 α -构型， α -型无强心作用。

甲型强心苷元：

- C₁₇位上连五元不饱和内酯环，即 $\Delta^{\alpha\beta}$ - γ -内酯---强心甾烯型。以**强心甾**（cardenolide）为母核命名。



甲型

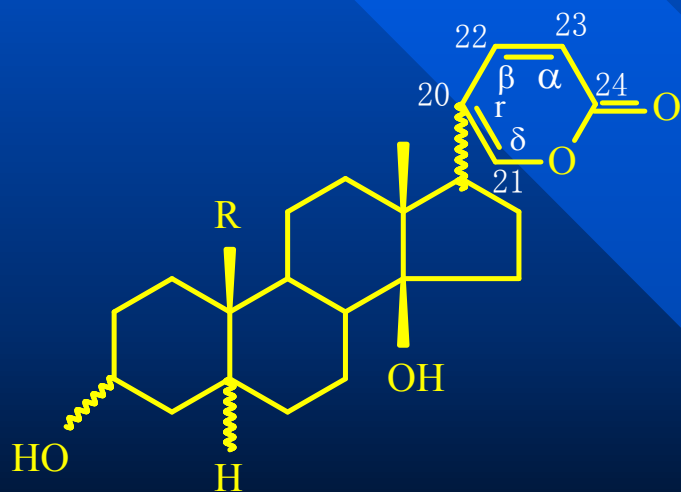


毛地黄毒苷元

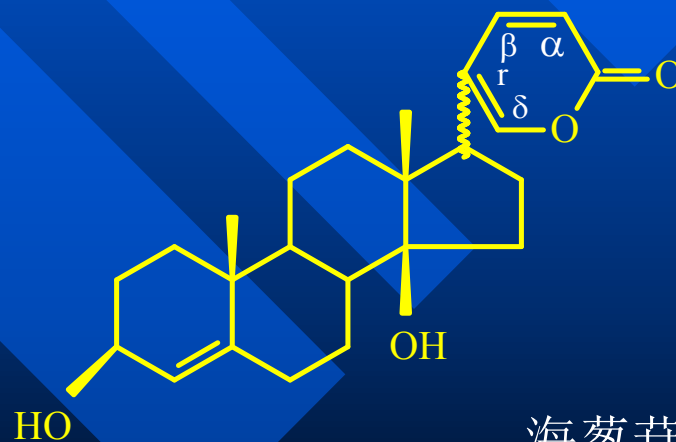
3 β ，14 β -二羟基-5 β -强心甾-20(22)-烯

乙型强心苷元

C₁₇位上连六元不饱和内酯环，即 $\Delta^{\alpha\beta, \gamma\delta}$ ---双烯- δ -内酯，称为海葱甾二烯或蟾蜍甾二烯。以海葱甾(scillanolide)或蟾蜍甾(bufanolide)为母核命名。



乙型



海葱苷元

3 β , 14 β -二羟基海葱甾4,20,22-三烯

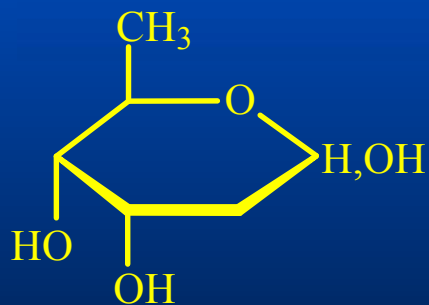
（二）糖部分

- 构成强心苷的糖有20多种，根据C₂位上有无-OH分为 α -OH（2-OH）糖及 α -去氧糖（2-去氧糖）两类。后者主要见于强心苷。
- 1. α -羟基糖
除广泛分布于植物界的D-葡萄糖、L-鼠李糖外，还有：
 - （1）6-去氧糖如：L-夫糖、D-鸡纳糖等。
 - （2）6-去氧糖甲醚如：L-黄夹糖、D-洋地黄糖等。

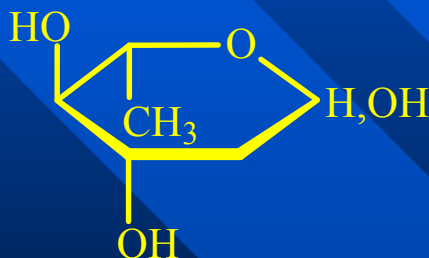
■ 2. α -去氧糖

(1) 2,6-二去氧糖如：D-洋地黄毒糖等。

(2) 2,6-二去氧糖甲醚如：L-夹竹桃糖、D-加拿大麻糖等。



D-洋地黄毒糖



L-夹竹桃糖



D-加拿大麻糖

（三）构成强心苷的糖对强心苷活性的影响

- 构成强心苷的糖数目和种类不同，对强心苷活性影响不同。
- 甲型强心苷元及其苷的毒性规律一般为：
苷元 < 单糖苷 < 二糖苷 < 三糖苷
- 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

- 乙型强心苷元及其苷的毒性规律一般为：
苷元>单糖苷>二糖苷
- 乙型强心苷元的毒性>相应的甲型强心苷元

（四）糖和苷元的连接方式

- 强心苷中，多数是几种糖结合成低聚糖形式再与苷元的C₃-OH结合成苷，少数为双糖苷或单糖苷。糖和苷的连接方式有三种：

I 型: 苷元-(2,6-去氧糖)_X-(D-葡萄糖)_Y

II 型: 苷元-(6-去氧糖)_X-(D-葡萄糖)_Y

III型: 苷元-(D-葡萄糖)_Y

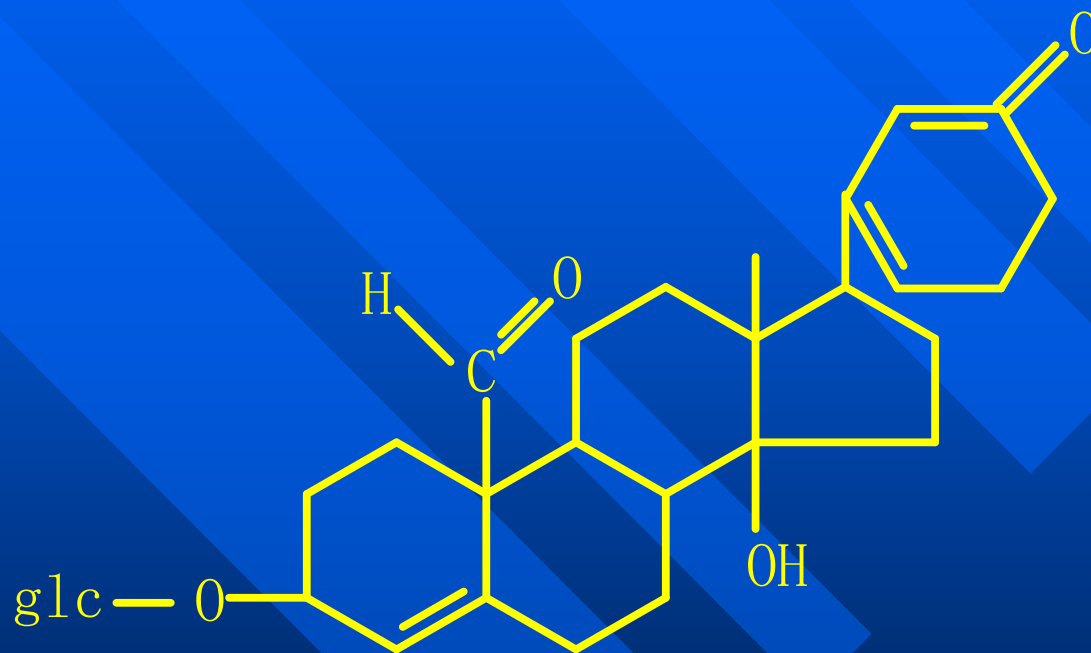
一般初生苷其末端多为葡萄糖。

(五) 结构举例

甲型强心苷



乙型强心苷



绿海葱苷

(scilliglaucoside)

四、强心苷的理化性质

（一）理化性质

1. 性状：强心苷多为无色结晶或无定形粉末，中性物质，有旋光性， C_{17} 侧链为 β -构型的味苦， α -构型味不苦，但无效。对粘膜有刺激性。

2. 溶解度

- 强心苷的溶解性与所连糖的种类和数目有关，一般可溶于水、甲醇、乙醇、丙酮等极性溶剂；难溶于乙醚、苯、石油醚等非极性溶剂。弱亲脂性苷微溶于氯仿-乙醇(2:1)，亲脂性苷微溶于乙酸乙酯、含水氯仿、氯仿-乙醇(3:1)。

• 一般糖基多的原生苷比次生苷或苷元的亲水性强、亲脂性弱，可溶于水等极性溶剂而难溶于低极性溶剂，多为无定形粉末。洋地黄毒苷是一个三糖苷，但3分子糖都是洋地黄毒糖，整个分子只有5个羟基，故在水溶液中溶解度小(1:100000000)，溶于氯仿(1:40)。

洋地黄毒苷

