

## 海参中海参烷型皂苷的研究进展

张淑瑜<sup>1</sup>, 汤海峰<sup>2</sup>, 刘世君<sup>1</sup>, 易杨华<sup>3</sup> (1. 济南军区总医院药剂科, 山东 济南 250031; 2. 第四军医大学西京医院药剂科, 陕西 西安 710032; 3. 第二军医大学药学院海洋药物研究中心, 上海 200433)

**摘要** 本文综述了 2000 年以来海参烷型海参皂苷研究的新进展, 列举了从 21 种海参中鉴定的 59 种新化合物的结构并分析了其结构特点, 简要介绍了相应药理活性研究结果。

**关键词** 海参; 海参烷型; 皂苷; 化学结构; 药理活性

**中图分类号**: R282.77 **文献标识码**: A **文章编号**: 1006-0111(2008)05-0321-06

海参为棘皮动物门 (Echinodermata) 海参纲 (Holothurioidea) 动物的总称, 可分为 6 个目: 楯手目 (Aspidochirotida)、枝手目 (Dendrochirotida)、指手目 (Dactylochirotida)、平足目 (Elasipodida)、芋参目 (Molpadida) 和无足目 (Apodida)。海参种类很多, 全世界有 1 100 多种, 我国有 140 多种<sup>[1]</sup>。海参皂苷是海参的主要次生代谢产物, 也是其进行化学防御的物质基础。海参皂苷是一类三萜皂苷, 三萜皂苷在高等植物中很常见, 但在动物体内却非常少见, 已知的动物主要有海参和少部分海绵<sup>[2]</sup>。20 世纪 40 年代中期, Nigrelli 和 Yamanouchi 就分别从阿氏辐肛参和荡皮海参的体壁中分离到海参皂苷, 并命名为 holotoxin (海参毒素)<sup>[3]</sup>。随着色谱和波谱技术的迅速发展, 目前已对 70 余种海参 (主要为楯手目和枝手目) 进行了化学研究, 分离鉴定了 170 余种海参皂苷<sup>[4-6]</sup>。由于相继发现海参皂苷具有抗肿瘤、抗真菌、抗病毒、细胞毒、免疫调节、溶血等多种生物活性, 引起了药学、生物学和化学研究者的广泛关注。近年来, 对海参皂苷的化学和药理学研究日趋活跃, 获得大量新化合物, 绝大部分属于海参烷型 (holostane type)。虽然已有作者相继对海参化学成分的研究概况作了综述<sup>[4-6]</sup>, 但多不系统, 既使最近

的综述也很少涉及 2000 年以后发现的新皂苷。本文复习并详细综述了 2000 年以来从 21 种海参中鉴定的 59 种新的海参烷型海参皂苷, 并简要介绍了相应药理活性研究结果, 供研究者借鉴。

### 1 海参烷型皂苷的结构和特点

海参皂苷由苷元和寡糖基两部分组成, 苷元均为羊毛甾烷的衍生物, 通常含有 5 个角甲基, 20 位上连接有侧链; 绝大部分属于海参烷型, 即含有 18 (20) 内酯结构, 偶有 18 (16) 内酯环或无内酯环结构者, 称为非海参烷型 (nonholostane) 型。

2000 年以来, 国内外研究者已至少从 21 种海参中分离并鉴定了 59 种新的海参烷型海参皂苷, 它们的结构、来源和药理活性见表 1 和图 1、图 2、图 3。除前述的基本特征外, 这些海参皂苷的结构一般还具有如下特点: ① 苷元母核一般只有一个双键, 位于 7(8) 位 (母核 A) 或 9(11) 位 (母核 B), 唯一的例外是化合物 27, 具有 7(8), 9(11) 共轭双键 (母核 C)<sup>[7]</sup>。② 引起母核结构变化的取代基主要存在于 12, 16 和 17 位, 包括羟基、乙酰氧基和羰基等不同程度的氧化; 单键连接的取代基其相对立体构型是固定的, 即 12 $\alpha$ , 16 $\beta$ , 17 $\alpha$ 。③ 苷元侧链结构变异

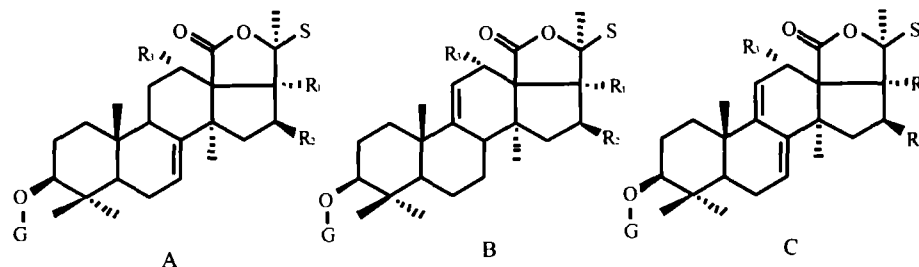


图 1 海参皂苷苷元的母核

基金项目: 国家 863 计划课题 (2006AA090304, 2006AA09Z417)。

作者简介: 张淑瑜 (1977-), 女, 主管药师, 博士。

通讯作者: 汤海峰, Tel: (029)84775471, E-mail: tanghf71@fmmu.edu.cn.

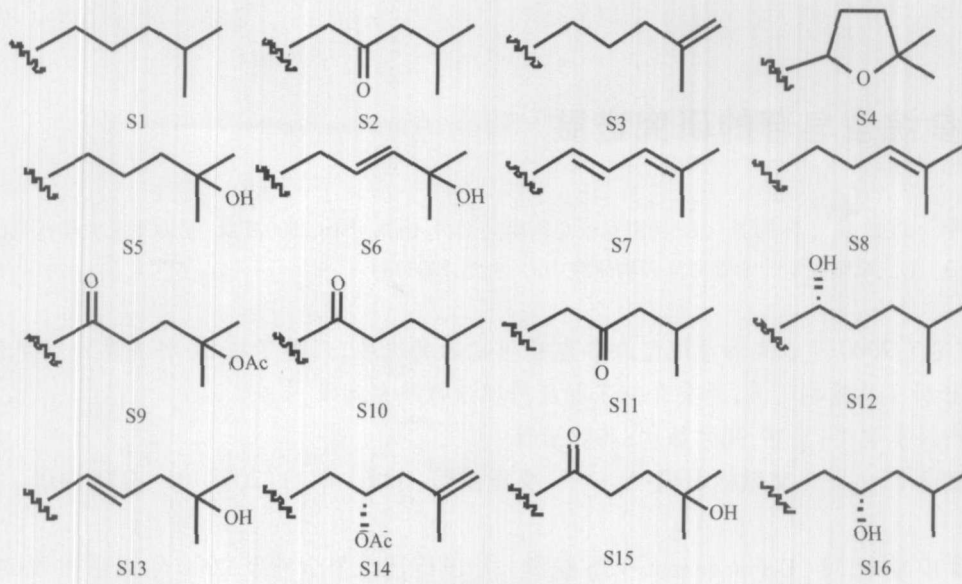


图2 海参皂苷苷元的侧链(S)

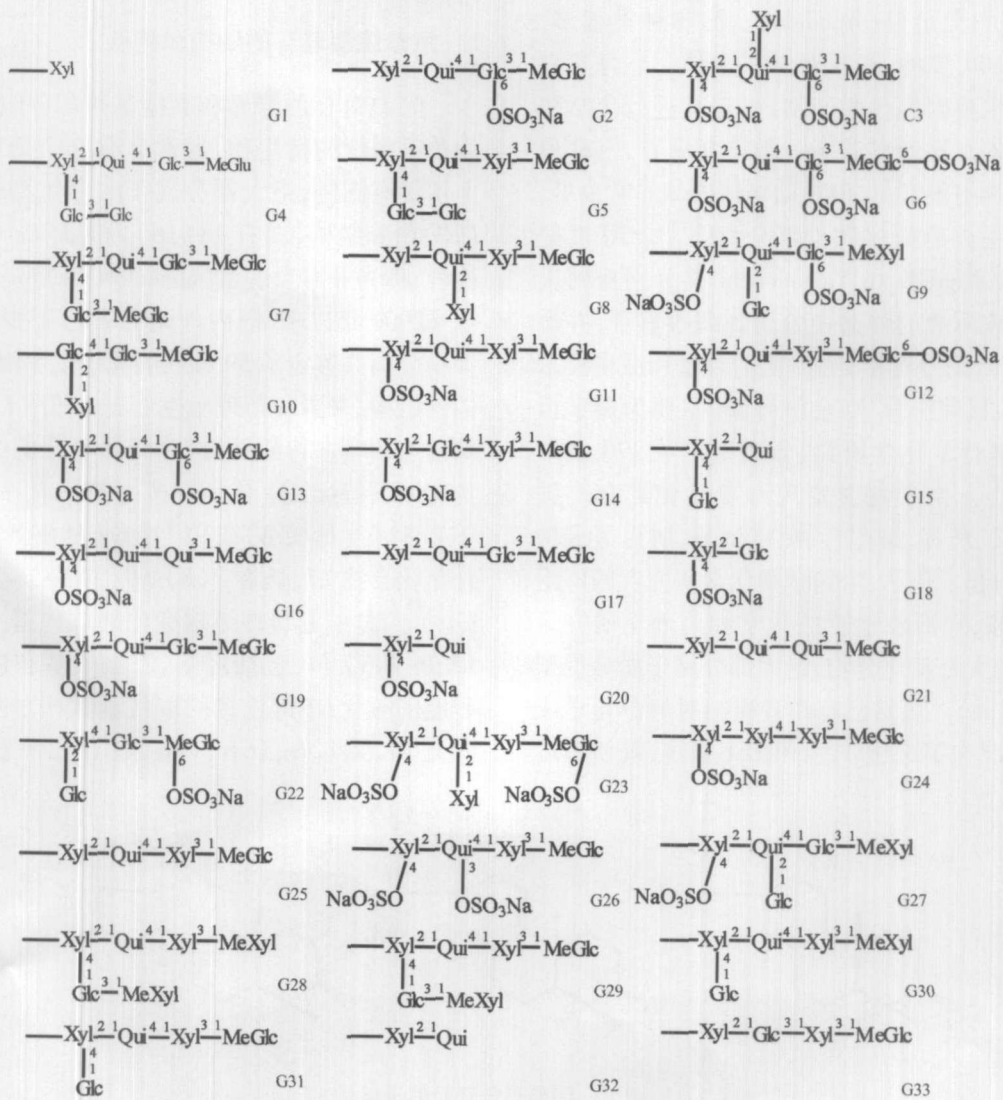


图3 海参皂苷的寡糖基(G)

较大,包括直链和环形、氧化、不饱和化等,见图2。④皂苷的寡糖基均连接在苷元的3β-OH上,由1~6个单糖组成,以4个的情况居多。常见糖的种类为木糖(D-xylose, Xyl)、奎诺糖(D-quinovose, Qui)、葡萄糖(D-glucose, Glc)、甲基葡萄糖(3-O-methyl-D-glucose, MeGlc)和甲基木糖(3-O-methyl-D-xylose, MeXyl),所有糖基的苷键构型均为β。⑤寡糖基具有相似的连接方式。起始糖基基本都为木糖(仅化合物4例外<sup>[8]</sup>),末端糖基一般为甲基葡萄糖或甲基木糖。支链糖基一般从苷元起第1或第2个糖基作为分支点,支链由1~2个单糖组成。除少数例外,每一位置上糖基的苷化位置基本固定,即:主链为苷元<sub>3</sub>-G<sub>2</sub>-G<sub>4</sub>-G<sub>3</sub>-G,支链第1个单糖连接于分支点单糖的2或4位,支链第2糖连接于支链第1糖的3位。⑥寡糖基大多数含有硫酸基取代,取代数目1~3个不等,一般

位于木糖的4位、葡萄糖的6位和甲基葡萄糖的6位,仅化合物46例外<sup>[9]</sup>。

## 2 海参烷型皂苷的生理和药理活性

与植物中的三萜皂苷相似,海参皂苷一般也具有溶血作用。上述列举的59个皂苷大多具有溶血作用,据研究,溶血作用主要取决于苷元的结构,而糖链部分与作用的强弱有关,一般溶血性随着糖数目的增加而相应增强。据认为,海参皂苷能与细胞生物膜上甾醇分子结合形成复合物,在膜上形成单一离子通道和大的水孔,导致生物膜溶解。这是海参皂苷产生溶血作用的原因,也可能部分解释其它生物活性,如抗菌、抗肿瘤、抗病毒等<sup>[36]</sup>;在59个新皂苷中,进行过活性研究的化合物大多具有这些活性(见表1)。

表1 2000年以来新发现的海参烷型皂苷

编号	命名	苷元					寡糖基	药理活性	来源 <sup>1)</sup>	参考文献
		母核	侧链	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>				
1	patagonicoside A	A	S1	OH	H	OH	G1	抗真菌	1	10
2	未命名	A	S1	H	OAc	H	G2	抗真菌	2	11
3	colochiroside A	B	S1	H	=O	H	G3	-	3	12
4	parvimoside A	B	S1	H	=O	H	G4	-	4	8
5	parvimoside B	B	S1	H	=O	H	G5	-	4	8
6	liouvilloside B	A	S1	H	OAc	H	G6	抗病毒	5	13
7	bivittoside D	B	S1	H	H	OH	G7	CCR5受体阻断	6	14
8	okhotosideA <sub>1</sub> -1	A	S2	H	OAc	H	G8	-	7	15
9	calcigeroside D <sub>2</sub>	A	S2	H	H	H	G9	-	8	16
10	okhotosideA <sub>2</sub> -1	A	S3	H	OAc	H	G10	-	7	15
11	violaceside I	A	S3	H	=O	H	G11	抗肿瘤、抗真菌	9	17
12	violaceside II	A	S3	H	=O	H	G12	抗肿瘤、抗真菌	9	17
13	hemoiedemoside A	B	S3	H	=O	H	G13	抗真菌	10	18
14	hemoiedemoside B	B	S3	H	=O	H	G6	抗真菌	10	18
15	mollisoside B <sub>1</sub>	B	S3	H	=O	H	G14	-	11	19
16	mollisoside B <sub>2</sub>	A	S3	H	=O	H	G14	-	11	19
17	未命名	B	S4	OH	H	OH	G15	CCR5受体阻断	6	14
18	ananaside D	B	S5	OH	H	OH	G16	-	6	20
19	nobiliside 2a	B	S4	OH	H	OH	G17	-	12	21
20	nobiliside B	B	S4	OH	H	H	G18	-	12	7
21	nobiliside C	B	S4	OH	OAc	OH	G1	-	12	7
22	arenicolaside A	B	S4	OH	H	OH	G19	-	13	22
23	fuscocineroside C	B	S4	H	H	OH	G19	抗肿瘤、抗真菌	14	23
24	holothurin B <sub>3</sub>	B	S4	H	H	OH	G20	-	15	24
25	nobiliside 1a	B	S5	OH	H	OH	G21	-	12	21
26	calcigeroside E	A	S6		OAc	H	G22	-	8	16

编号	命名	苷元					寡糖基	药理活性	来源 <sup>1)</sup>	参考文献
		母核	侧链	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>				
27	nobiliside A	C	S7	OH	H	H	G1	抗肿瘤、抗真菌	12	7
28	intercedenside A	A	S7	H	OAc	H	G11	抗肿瘤	16	25
29	intercedenside C	A	S7	OH	OAc	H	G23	抗肿瘤	16	25
30	intercedenside D	A	S7	OH	OAc	H	G14	抗肿瘤	16	26
31	intercedenside E	A	S7	OH	OAc	H	G24	抗肿瘤	16	26
32	intercedenside G	A	S7	H	OAc	H	G24	抗肿瘤	16	26
33	intercedenside H	A	S7	OH	OAc	H	G11	抗肿瘤	16	26
34	脱硫 intercedenside A	A	S7	H	OAc	H	G25	抗肿瘤	16	27
35	intercedenside B	A	S8	H	OAc	H	G12	抗肿瘤	16	25
36	intercedenside F	A	S8	OH	OAc	H	G14	抗肿瘤	16	26
37	intercedenside I	A	S8	OH	OAc	H	G11	-	16	26
38	liouvilloside A	A	S8	H	OAc	H	G6	抗病毒	5	13
39	violaceside A	A	S8	H	OAc	H	G11	抗肿瘤、抗真菌	9	28
40	violaceside III	A	S8	H	=O	H	G12	抗肿瘤、抗真菌	9	17
41	未命名	A	S8	H	OAc	H	G23	抗肿瘤、抗真菌	9	29
42	脱硫 intercedenside B	A	S8	H	OAc	H	G25	抗肿瘤	16	27
43	24-dehydroechinoside A	B	S8	OH	H	OH	G19	抗肿瘤、抗真菌	17	30
44	fuscocinoside A	B	S9	H	H	OH	G19	抗肿瘤、抗真菌	14	23
45	fuscocinoside B	B	S10	H	H	OH	G19	抗肿瘤、抗真菌	14	23
46	pseudostichoposide B	A	S10	H	H	H	G26	-	18	9
47	molliside A	A	S10	H	H	H	G19	-	11	19
48	calcigeroside C <sub>2</sub>	A	S11	H	H	H	G27	-	8	31
49	holothurin B <sub>2</sub>	B	S12	OH	H	OH	G20	-	15	24
50	holothurin B <sub>4</sub>	B	S13	OH	H	OH	G20	-	15	24
51	synallactoside A <sub>1</sub>	A	S14	H	H	H	G25	-	19	32
52	synallactoside A <sub>2</sub>	A	S14	H	H	H	G28	-	19	32
53	synallactoside B <sub>1</sub>	A	S14	H	H	H	G29	-	19	32
54	synallactoside B <sub>2</sub>	A	S14	H	H	H	G30	-	19	32
55	synallactoside C	A	S14	H	H	H	G31	-	19	32
56	leucospilotoside A	B	S15	OH	H	OH	G20	-	20	33
57	未命名	B	S15	OH	H	OH	G32	-	20	34
58	variegatuside A	A	S16	H	H	H	G33	-	21	35
59	variegatuside B	B	S16	H	H	H	G33	-	21	35

<sup>1)</sup>来源:1. *Psolus patagonicus*, 2. *Actinopyga lecanora*, 3. *Colochirus anceps*, 4. *Stichopus parvimensis*, 5. *Staurocucumis liouvillei*, 6. *Telenata ananas*, 7. *Cucumaria okhotensis*, 8. *Pentamera calcigera*, 9. *Pseudocolochirus violaceus*, 10. *Hemoiedema spectabilis*, 11. *Australostichopus* (= *stichopus*) *mollis*, 12. *Holothuria nobilis*, 13. *Holothuria arenicola*, 14. *Holothuria fuscocinerea*, 15. *Holothuria* 未定种, 16. *Mensamaria intercedens*, 17. *Holothuria scabra*, 18. *Pseudostichopus trachus*, 19. *Synallactes nozawai*, 20. *Holothuria Leucospilota*, 21. *Stichopus variegatus*

**2.1 抗肿瘤作用** 许多海参皂苷对肿瘤细胞具有抑制或杀灭作用(细胞毒)。对早期发现的海参皂苷如 holothurin 的深入研究认为,它可以抑制肿瘤细胞 DNA 和 RNA 的合成,引起细胞有丝分裂异常,导致细胞死亡<sup>[37]</sup>;亦有研究表明,海参皂苷通过阻碍细胞壁的生物合成,改变细胞壁代谢进程,从而引起

其进行性坏死,导致肿瘤细胞死亡<sup>[38]</sup>。

对于本文综述的具有肿瘤细胞毒性的海参皂苷,大多尚未报道抗肿瘤作用机制,只有对不同肿瘤细胞株细胞毒性的筛选结果。但据了解,多种海参皂苷的抗肿瘤药理研究正在持续深入开展中,未作报道的原因主要涉及知识产权问题。如分离自我国

一种海参的 phillinopside A 已被认为是一种极具开发前景的新生血管抑制剂类抗癌先导化合物。表 2

和表 3 列出公开报道的部分皂苷对不同肿瘤细胞株的细胞毒性 (IC<sub>50</sub>值), 仅供参考。

表 2 部分海参皂苷抑制多种肿瘤细胞株生长的 IC<sub>50</sub>值 (μg/mL) [25, 26, 39]

皂苷	肿瘤细胞株										
	A549	MCF-7	1A9	CAKI-1	U-87-MG	PC-3	KB	KB-VIN	SK-MEL-2	HCT-8	HL-60
27	2.55	3.80	0.10	1.79	-	3.05	3.62	-	-	1.14	3.67
28	1.7	3.5	0.96	1.2	4.0	3.2	3.5	3.5	3.6	2.4	-
29	1.6	3.7	1.5	1.5	3.6	3.0	3.6	3.8	3.4	2.1	-
30	1.8	2.4	2.4	>5	4.1	3.3	3.7	4.3	4.2	2.9	-
31	1.4	1.4	1.7	1.6	2.1	1.7	1.9	2.0	1.6	1.1	-
32	1.6	2.0	1.9	3.8	3.3	2.0	3.3	3.9	2.4	1.8	-
33	1.4	1.8	0.96	1.0	3.2	2.2	3.0	3.7	2.2	1.9	-
35	0.71	1.4	0.61	0.77	1.9	1.5	1.9	2.0	1.9	1.2	-
36	1.7	2.1	1.7	1.7	3.3	2.3	3.2	3.2	2.1	1.9	-

表 3 部分海参皂苷抑制多种肿瘤细胞株生长的 IC<sub>50</sub>值 (μg/mL) [17, 23, 27, 29, 30]

皂苷	肿瘤细胞株					
	MKN-45	HCT-116	HL-60	BEL-7402	P388	A-549
11	0.145	0.068	-	-	-	-
12	0.345	0.188	-	-	-	-
40	0.352	0.077	-	-	-	-
41	0.442	0.052	-	-	-	-
43	1.60	1.46	-	-	-	-
23	-	-0.88	0.58	-	-	-
44	-	-6.21	5.58	-	-	-
45	-	-3.75	2.64	-	-	-
34	-	-	-	-	0.8	1.9
42	-	-	-	-	0.6	1.5

**2.2 抗菌活性** 根据 Tachsche 对海参皂苷的系统研究表明, 抗菌作用特别是抑制真菌活性是海参皂苷的通性<sup>[40]</sup>。作者在对海参皂苷的研究中采用了一种植物真菌稻瘟霉 (*Pyricularia oryzae*) P-2b 菌株进行活性追踪分离, 发现所获得的海参皂苷基本都具有抑制稻瘟霉生长或诱导菌丝变形作用, 8 个新化合物 11、12、23、39~41、44 和 45 对稻瘟霉的 MMDC 值 (最小抑制浓度或最小菌丝变形浓度) 分别为 4、8、4、<8、8、<512、16 和 16 μg/mL<sup>[17, 23, 28, 29]</sup>。另有报道皂苷 43 的 MMDC 值为 <7.9 μg/mL<sup>[30]</sup>。皂苷 1、13 和 14 对真菌 *Cladosporium cucumerinum* 均有显著抑制作用, 其中后两者的 LC<sub>50</sub>值分别为 18.7 μg/L 和 47.5 μg/L<sup>[10, 18]</sup>。Rajesh 等对皂苷 2 进行了系统筛选, 发现它对 6 种真菌 (*Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus funigatus* 和 *Sporothris schenckii*) 均有抑制作用, LC<sub>50</sub>值分别为 50.0、50.0、25.0、25.0、50.0 和 25.0 μg/mL<sup>[11]</sup>。巫军等对皂苷 27 的筛选显示, 它对 7 种真菌 *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis*, *Cr. neoformans*, *A.*

*funigatus*, *T. rubrum* 和 *S. schenckii* 的 MIC<sub>80</sub>值分别为 1.1、1.1、2.2、4.4、2.24、4 和 2.2 μg/mL<sup>[39]</sup>。

海参皂苷的抗菌作用可能与它们能和菌膜的胆固醇形成复合物有关。Tachsche 分析了其构效关系, 指出苷元 16 位的酮羰基被还原和 18(20) 位内酯环打开都会丧失或降低抗菌活性, 而且水解得到的次级苷 (糖链部分不同) 其抗菌谱发生了变化, 认为糖基是海参皂苷进入菌体的基础, 与其抗菌能力关系密切<sup>[40]</sup>。

**2.3 其它生物活性** Vinod 发现皂苷 7 和 17 具有较强的 CCR5 受体阻断作用, Ki 值分别为 5 μmol/L 和 30 μmol/L; CCR5 受体阻断是一种治疗 HIV 的新策略, 已在临床试验中取得了一定的疗效<sup>[14, 36]</sup>。此外, 尚发现皂苷 6 和 38 在小于 10 μg/mL 浓度时即能有效抑制 HSV-1 疱疹病毒<sup>[13]</sup>。

### 3 结语

海参皂苷特别是海参烷型皂苷具有重要的生理作用和多样的药理活性, 作为海洋药物领域一个热点方向, 其热度经久不衰; 对其深入的研究将是一项非常有意义的工作, 有助于探索生物间相互作用的机制及为进一步开发皂苷类新药提供坚实的基础。值得一提的是, 第二军医大学药学院海洋药物研究中心在该领域开展了系统深入的研究, 本文综述的 59 种新化合物中, 约半数为该中心发现, 研究成果完全可以与国外同道相媲美。目前, 在国家重点课题的资助下, 正在将海参皂苷向创新抗癌药物转化。

### 参考文献:

[1] 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: 108.  
 [2] 徐任生. 天然产物化学[M]. 北京: 科学出版社, 1997: 510.  
 [3] Kitagawa I, Inamoto T, Fuchida M, et al. Structure of echino-

- side A and B, two antifungal oligoglycosides from the sea cucumber *Actinopyga echinutes* (Jaeger) [J]. *Chem Pharm Bull*, 1980, 28(5): 1651.
- [4] 邹嵘嵘, 易杨华, 张淑瑜, 等. 海参皂苷研究进展[J]. *中国海洋药物*, 2004, 23(1): 46.
- [5] 李熙灿. 海参及海参与中的化学成分综述[J]. *辽宁中医学院学报*, 2004, 6(4): 341.
- [6] 孙 鹏, 易杨华, 李 玲, 等. 海参皂苷的生源分类和化学结构特征(楯手目)[J]. *中国天然药物*, 2007, 5(6): 463.
- [7] Wu J, Yi YH, Tang HF, et al. Nobilisides A-C, three new triterpene glycosides from the sea cucumber *Holothuria nobilis* [J]. *Planta Med*, 2006, 72(10): 932.
- [8] Iniguez MA, Guerra RG, Rios T, et al. Triterpenoid oligoglycosides from the sea cucumber *Stichopus parvimensis* [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(11): 1669.
- [9] Silchenko AS, Avilov SA, Kalinin VI, et al. Pseudostichoposide B, new triterpene glycoside with unprecedented type of sulfatation from the deep-water North-Pacific sea cucumber *Pseudostichopus trachus* [J]. *Nat Prod Res*, 2004, 18(6): 565.
- [10] Ana PM, Claudia M, Alicia MS. Patagonicoside A: a novel antifungal disulfated triterpene glycoside from the sea cucumber *Psolus patagonicus* [J]. *Tetrahedron*, 2001, 57: 9563.
- [11] Rajesh K, Ashok KC, Praveen KS, et al. Antifungal activity in triterpene glycosides from the sea cucumber *Actinopyga lecanora* [J]. *Bioorg & Med Chem Lett*, 2007, 17: 4387.
- [12] 张永娟, 吕学军, 易杨华. 可疑翼手参中一个新的三萜皂苷[J]. *中国海洋药物*, 2005, 24(2): 13.
- [13] Marta SM, Alejandro JR, Anabel K, et al. Two new cytotoxic and virucidal trisulfated triterpene glycosides from the Antarctic sea cucumber *Staurocucumis liouvillei* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64: 732.
- [14] Vinod RH, Chan TM, Pu HY, et al. Two selective novel triterpene glycosides from sea cucumber *Telenata ananas*: inhibitors of chemokine receptor-5 [J]. *Bioorg & Med Chem Lett*, 2002, 12: 3203.
- [15] Silchenko AS, Avilov SA, Kalinin VI. Monosulfated triterpene glycosides from *Cucumaria okhotsensis* Levin et Stepanov, a new species of sea cucumbers from sea of okhotsk [J]. *Russ J Bioorg Chem*, 2007, 33: 73.
- [16] Sergey AA, Alexander AA, Olga AD, et al. Triterpene glycosides from the far-eastern sea cucumber *Pentamera calaigera*. II. Disulfated glycosides [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63: 1349.
- [17] Zhang SY, Yi YH, Tang HF. Cytotoxic triterpene glycosides from the sea cucumber *Pseudocolochirus violaceus* [J]. *Fitoterapia*, 2007, 78: 283.
- [18] Hugo DC, Claudia CM, Alicia MS, et al. Cytotoxic and antifungal triterpene glycosides from the Patagonian sea cucumber *Hemoidema spectabilis* [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65: 860.
- [19] Moraes G, Northcote PT, Silchenko AS, et al. Mollisides A, B1, and B2: minor triterpene glycosides from the New Zealand and South Australian sea cucumber *Australostichopus mollis* [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(6): 842.
- [20] 巫 军, 易杨华, 吴厚铭, 等. 梅花参化学成分研究(1) [J]. *中国天然药物*, 2005, 3(1): 34.
- [21] 巫 军, 易杨华, 邹嵘嵘, 等. 黑乳海参中两个新的三萜皂苷[J]. *中草药*, 2006, 37(4): 497.
- [22] 翁怡毅, 易杨华, 李 玲, 等. 沙海参中的三个海参皂苷[J]. *中国天然药物*, 2007, 3(2): 96.
- [23] Zhang SY, Yi YH, Tang HF. Bioactive triterpene glycosides from the sea cucumber *Holothuria fuscocinerea* [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69: 1492.
- [24] Silchenko AS, Stonik VA, Avilov SA, et al. Holothurins B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, and B<sub>4</sub>, new triterpene glycosides from Mediterranean sea cucumbers of the genus *Holothuria* [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(4): 564.
- [25] Zou ZR, Yi YH, Wu HM, et al. Intercedensides A-C, three new cytotoxic triterpene glycosides from the sea cucumber *Mensamaria intercedens* Lampert [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66: 1055.
- [26] Zou ZR, Yi YH, Wu HM, et al. Intercedensides D-I, cytotoxic triterpene glycosides from the sea cucumber *Mensamaria intercedens* Lampert [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(4): 540.
- [27] 巫 军, 邹嵘嵘, 易杨华, 等. 二色桌片参中两个新三萜皂苷脱硫衍生物[J]. *第二军医大学学报*, 2005, 26(1): 96.
- [28] Zhang SY, Yi YH, Tang HF. Two new bioactive triterpene glycosides from sea cucumber *Pseudocolochirus violaceus* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2006, 8(1-2): 1.
- [29] Zhang SY, Yi YH, Tang HF. Cytotoxic sulfated triterpene glycosides from the sea cucumber *Pseudocolochirus violaceus* [J]. *Chem & Biodivers*, 2006, 3: 807.
- [30] 闫 冰, 李 玲, 易杨华, 等. 糙海参中三萜皂苷活性成分的研究[J]. *第二军医大学学报*, 2005, 26(6): 626.
- [31] Sergey AA, Alexander SA, Olga AD, et al. Triterpene glycosides from the far-eastern sea cucumber *Pentamera calaigera*. I. Monosulfated glycosides and cytotoxicity of their unsulfated derivatives [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63: 65.
- [32] Silchenko AS, Avilov SA, Antonov AA. Triterpene glycosides from the deep-water North-Pacific sea cucumber *Synallactes nozawai* Mitsukuri [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(12): 1802.
- [33] Han H, Yi YH, Li L, et al. A new triterpene glycoside from sea cucumber *Holothuria leucospilota* [J]. *Chin Chem Lett*, 2007, 18, 161.
- [34] 韩 华, 易杨华, 李 玲, 等. 玉足海参中一个新的三萜皂苷脱硫衍生物[J]. *中国海洋药物*, 2007, 26(5): 21.
- [35] 王晓华, 李 玲, 易杨华, 等. 花刺参中两个新的三萜皂苷[J]. *中国天然药物*, 2006, 4(3): 176.
- [36] 宋杰军, 毛庆武. *海洋生物毒素学* [M]. 北京: 科学出版社, 1996: 495.
- [37] Santhakumari G, Stephen J. Antimitotic effects of holothurin [J]. *Cytologia*, 1998, 53: 163.
- [38] Lory KL, Darah II. Structural and morphological alterations of *Candida albicans* cells after treatment with atratoxin B1 from *Holothuriata* (Jaeger) [J]. *Nat Prod Sci*, 1998, 4(3): 136.
- [39] 巫 军, 易杨华, 吴厚铭, 等. 黑乳海参皂苷 nobiliside A 的体外抗真菌及抗肿瘤活性[J]. *中国药理学通报*, 2007, 23(1): 139.
- [40] Kalinin VI, Prokofieva NG. Hemolytic activities of triterpene glycosides from the holothurian order *Dendrochirotida*: some trends in the evolution of this group of toxins [J]. *Toxicon*, 1996, 34(4): 475.