3-C 位单取代环维黄杨星 D 衍生物的合成及其抗耐缺氧活性研究

向 涛 杨鸿均* 陈 程 冯豫川*

(西南民族大学化学与环境保护工程学院 成都 610041)

摘要 以植物活性单体环维黄杨星 D 为先导物, 设计合成了 7 个新型的含氮杂环的环维黄杨星 D 衍生物, 其结构经 ^1H NMR, HRMS 和 IR 鉴定. 初步的抗耐缺氧活性研究结果表明, 合成的新化合物具有一定的抗耐缺氧活性, 其中含哌嗪基取代的衍生物活性较好.

关键词 环维黄杨星 D; 合成; 抗耐缺氧活性

Synthesis and Anti-anoxia Activities of 3-C Mono-substituted Cyclovirobuxine D Derivatives

Xiang, Tao Yang, Hongjun* Chen, Cheng Feng, Yuchuan*

(College of Chemistry & Environment Protection Engineering, Southwest University for Nationalities, Chengdu 610041)

Abstract Seven novel cyclovirobuxine D derivatives were designed and synthesized by using cyclovirobuxine D as a starting material. All compounds synthesized were confirmed by ^1H NMR, HRMS and IR. Preliminary results of anti-anoxia activity indicated that compounds displayed different degrees of activity, among them the compounds with piperazinyl exhibited higher anti-anoxia activity than others.

Keywords cyclovirobuxine D; synthesis; anti-anoxia activity

环维黄杨星 D (CVB-D) 是一种从黄杨科植物小叶黄杨及同类植物中提取分离得到的具有广泛生理活性的甾体生物碱类化合物^[1](图 1), 对于治疗冠心病、心绞痛及心律失常等心血管疾病具有良好的疗效^[2,3], 已被 2010 年版《中国药典》收录. 近年的研究发现, 环维黄杨星 D 在治疗急性心肌缺血^[4]、抑制人类乳腺癌细胞^[5]、对心力衰竭的保护^[6,7]等方面也发挥重要的作用. 但药理实验及临床研究表明, 环维黄杨星 D 存在以下的缺点: 安全使用范围较窄^[8,9], 水溶性较差, 且对光敏感, 这使得环维黄杨星 D 在医药上的应用受到限制. 因此, 对环维黄杨星 D 进行结构修饰有着重要的药学意义.

目前, 有关环维黄杨星 D 的结构修饰研究较少. 早期, 邓兰等^[10-13]将能增大水溶性的含氮杂环、琥珀酸酯、磷酸酯以及氨基酸酯等结构以酰化反应引入环维黄杨星 D, 合成了一系列环维黄杨星 D 的衍生物. 2006 年, 郭彩虹等^[14,15]将具有亲水基团的聚乙二醇用于修饰环维黄杨星 D, 得到相应的环维黄杨星 D 的衍生

图 1 环维黄杨星 D 的结构

Figure 1 Structure of cyclovirobuxine D

物, 其水溶性得到一定的改善. 此外, 为提高环维黄杨星 D 的生物活性, 延长药物在体内的代谢, 郭彩虹等还将活性官能团磺酰胺基用于环维黄杨星 D 的结构改造, 合成了酰胺类的环维黄杨星 D 的衍生物. 2009 年, 胡翠等^[16]根据药物构效原理, 在 20-C 位氨基与 16-C 位羟基上引入苄基生成噁嗪环以提高药物的疗效、增加脂溶性和脂水分配系数, 得到一系列的环维黄杨星 D 衍生物.

综上所述, 目前对环维黄杨星 D 中的 3-C 位氨基的

* E-mail: yanghj@swun.cn

Received August 30, 2015; revised October 3, 2015; published online October 13, 2015.

Project supported by the Southwest University for Nationalities Graduate Student Innovative Projects (No. CX2014SZ60), and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. 2014NZYQN21).

西南民族大学研究生创新型科研(No. CX2014SZ60)、西南民族大学中央高校基本科研业务费专项资金(No. 2014NZYQN21)资助项目.

单取代衍生物研究较少, 因此我们设想在环维黄杨星 D 的 3-C 位氨基上引入含氮杂环取代基, 考察不同含氮杂环取代基对环维黄杨星 D 抗耐缺氧活性的影响. 含氮杂环以其独特的生物活性, 较低的生物毒性和较高的水溶性, 在药物分子的结构修饰中有着重要的作用. 基于以上的原理, 本实验设计并合成含氮杂环的环维黄杨星 D 的衍生物 **4** (Scheme 1), 并对目标化合物 **4** 进行抗耐缺氧生物活性研究.

1 结果与讨论

1.1 目标化合物 **4** 的合成路线设计

环维黄杨星 D (CVB-D) 结构中存在 3 个活性不同的基团, 其酰化反应的活性大小为: 20-C 位氨基 > 3-C 位氨基 > 16-C 位羟基. 如果直接将环维黄杨星 D 与对氯甲基苯甲酰氯反应, 首先在 20-C 位氨基发生缩合反应, 而很难得到 3-C 位氨基单取代衍生物. 因此, 需要将活性较高的 20-C 位氨基保护, 参考文献[16], 在 20-C 位氨基与 16-C 位羟基引入噁嗪环形成中间体化合物 **1**, 然后与对氯甲基苯甲酰氯反应得到化合物 **2**, 再与含氮杂环反应生成目标化合物 **4**.

1.2 目标化合物 **4** 的合成

1.2.1 目标化合物 **4** 的合成方法

在合成目标化合物 **4** 的过程中, 实验发现中间体 **2**

不稳定, 不易纯化, 因此本实验设计“一锅法”合成目标化合物 **4**. 将未经纯化的化合物 **2** 直接与含氮杂环反应得化合物 **3**, 盐酸水解, 柱层析得到目标化合物 **4**, 这样既能够避免反应中生成双取代副产物, 又可以免去繁杂的实验操作.

1.2.2 中间体 **2** 合成的溶剂选择

在中间体 **2** 的合成中, 当采用 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 作溶剂时有 20-C 位氨基取代的副产物生成, 而改用 THF 作溶剂则可以避免该副产物的产生, 因此本实验采用 THF 作反应溶剂.

1.2.3 中间体 **2** 合成的温度选择

为了提高中间体 **2** 的收率, 我们考察了不同温度对反应收率的影响. 当反应温度大于 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 时, 存在 3-C 位氨基与 20-C 位氨基双取代副产物的产生, 降低了目标化合物 **4** 的收率, 可能的原因是在较高温度时化合物 **2** 结构中的缩醛片段发生了分解, 而使 20-C 位氨基与对氯甲基苯甲酰氯发生缩合反应产生副产物; 当把反应温度降低至 $-10\text{ }^\circ\text{C}$ 时, 反应中无 20-C 位取代的副产物的生成.

1.3 目标化合物 **4** 的结构确定

目标化合物 **4** 与先导化合物比较, 在 IR 谱中 $1615\sim 1684\text{ cm}^{-1}$ 之间出现 $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 特征峰, 是由目标化合

图式 1 目标化合物 **4** 的合成
Scheme 1 Synthesis of compounds **4**

物中酰胺结构中的羰基伸缩振动引起。 ^1H NMR 谱中, 在 δ 6~8 属于苯环的特征峰, δ 3.5 附近单峰属于亚甲基的特征峰, δ 2.8~3.1 的单峰为化合物 **4** 中 NCH_3 的特征峰, δ 4.6~4.8 为 16-H 的特征峰。

1.4 药理实验

ICR 小鼠, 质量 18~22 g, 雌雄各半, 按体质量分层随机分成 9 组, 即正常对照组、环维黄杨星 D 对照组和受试药物 **4a**~**4g** 组。按表 1 设计剂量灌胃给药, 每日 1 次, 连续 7 d。末次给药后 1 h (禁食不禁水 8 h), 将各组小鼠分别放入盛有 25 g 钠石灰的 125 mL 磨口瓶内, 凡士林封瓶, 盖严不漏气, 计时, 以呼吸停止为指标, 观察小鼠因缺氧而引起的死亡时间, 结果见表 1。

表 1 化合物 **4a**~**4g** 对耐缺氧活性的影响

Table 1 The effects of compounds **4a**~**4g** on the oxygen-deficient endurance

分组	剂量/ ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	动物数/ 只	死亡时间/ min	延长率/%
正常对照组		8	15.28 $\pm$ 1.01	
4a	7.5	8	14.68 $\pm$ 0.87	-3.94
4b	7.5	8	16.87 $\pm$ 1.33	10.38
4c	7.5	8	14.35 $\pm$ 1.08	-6.09
4d	7.5	8	13.74 $\pm$ 1.39	-10.06
4e	7.5	8	14.86 $\pm$ 1.14	-2.77
4f	7.5	8	12.97 $\pm$ 1.35	-15.11
4g	7.5	8	12.64 $\pm$ 1.00 ^a	-17.29
CVB-D	7.5	8	17.96 $\pm$ 0.81 ^b	17.52

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$.

由表 1 结果可知, 与正常对照组比较, 受试药物 **4b** 以及 CVB-D 能明显延长小鼠的存活时间(均 $P < 0.05 \sim 0.01$), 显示出一定提高机体耐缺氧能力, 与先导化合物 CVB-D 对照, 受试药物具有一定的差异。

2 结论

以环维黄杨星 D 为先导化合物, 合成了 7 个环维黄杨星 D 的衍生物, 并对其结构进行 ^1H NMR, HRMS 和 IR 表征, 检测了相应的抗耐缺氧生物活性。实验结果表明, 衍生物 **4b** 能延长小鼠存活时间, 与先导化合物 CVB-D 有一定的差异, 为开发寻找新药提供实验依据。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

实验试剂除特别说明外, 均为分析纯试剂。SGW-4 显微熔点测试仪(上海精密科学仪器有限公司); 硅胶 GF254 高效板(烟台江友硅胶开发有限公司); FTS 3000 傅里叶变换红外光谱仪(美国 DIGILAB 公司), KBr 压片; LCQ ADVANTAGE MAX 质谱仪; Agilent-400 (400 MHz)型核磁共振仪, SGW-1 自动旋光仪(上海仪电物理

光学仪器有限公司)。

3.2 实验方法

3.2.1 中间体 **1** 的合成

称取环维黄杨星 D (2.01 g, 5.00 mmol)、苯甲醛 (0.509 mL, 5.00 mmol) 于 100 mL 圆底烧瓶中, 加入 50 mL 无水乙醇, 搅拌回流反应 4 h, 反应完成后减压蒸出溶剂, 所得固体用无水乙醇重结晶, 得化合物 **1**^[16]。白色固体, 产率 86%, m.p. 195~197 °C。

3.2.2 4,4,14 α -三甲基-20 α -甲基氨基-3 β -{N-甲基-N-[(哌啶-1-基)亚甲基苯甲酰基]}氨基-9,19-环-5 α ,9 β -孕甾-16 α -醇(**4a**)的合成

N_2 保护下, 依次将中间体 **1** (0.196 g, 0.400 mmol)、三乙胺(0.110 mL, 0.800 mmol)、四氢呋喃(10 mL)加入到 50 mL 圆底烧瓶中, 降温至 -10 °C, 30 min 内滴加对氯甲基苯甲酰氯的四氢呋喃溶液, 滴毕继续反应。TLC 法跟踪反应至中间体 **1** 消失, 然后依次加入六氢吡啶(1.98 mL, 20.0 mmol)、 K_2CO_3 (2.76 g, 20.0 mmol), 升温至回流, TLC 法跟踪反应至中间体 **2** 消失。停止反应, 过滤, 减压回收溶剂得白色固体。将白色固体用 5 mL 氯仿溶解, 加入 2 mL 乙醇, 10 mL 盐酸, 常温搅拌 30 min, 水层用 NaOH 溶液(2 mol/L)调节 pH 9~10, 氯仿(10 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机层, 无水 MgSO_4 干燥, 减压浓缩得化合物 **4a**, 浅黄色固体 0.133 g, 收率 55%。m.p. 175~178 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -52 (c 0.20, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.51 (d, $J=4$ Hz, 1H, 19- β -H), 0.56 (d, $J=4$ Hz, 1H, 19- α -H), 0.67 (s, 21- CH_3 , 3H), 2.45~2.47 (m, 2- CH_2 , 4H), 2.86 (s, NCH_3 , 3H), 3.01 (s, NCH_3 , 3H), 3.47~3.50 (m, CH_2 , 2H), 4.68~4.72 (m, 16-H, 1H), 7.33~7.46 (m, Ph-H, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 14.03, 17.68, 18.10, 19.14, 19.51, 20.76, 22.59, 24.23, 25.84, 26.41, 29.16, 29.59, 30.11, 30.31, 31.82, 33.03, 33.33, 34.91, 41.85, 42.06, 44.96, 47.10, 48.02, 48.72, 49.57, 58.72, 59.69, 61.38, 63.40, 66.61, 78.25, 126.28, 126.46, 129.01, 129.09, 136.38, 139.62, 172.76; IR (KBr) ν : 3326, 2941, 2867, 1644, 1463, 867 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{39}\text{H}_{62}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 604.4842, found 604.4839。

同法制备化合物 **4b**~**4g**。

4,4,14 α -三甲基-20 α -甲基氨基-3 β -{N-甲基-N-[(哌啶-1-基)亚甲基苯甲酰基]}氨基-9,19-环-5 α ,9 β -孕甾-16 α -醇(**4b**): 浅黄色固体, 收率 60%。m.p. 195~197 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -65 (c 0.20, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.50 (d, $J=4$ Hz, 1H, 19- β -H), 0.55 (d, $J=4$ Hz, 1H, 19- α -H), 0.68 (s, 21- CH_3 , 3H), 2.84 (s, NCH_3 , 3H), 2.86~2.91 (m, piperazine-H, 8H), 3.00 (s, NCH_3 , 3H),

3.49~3.51 (m, CH₂, 2H), 4.64~4.70 (m, 16-H, 1H), 7.33~7.34 (m, Ph-H, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 14.19, 17.88, 18.29, 19.38, 19.86, 21.21, 23.11, 23.85, 26.18, 26.50, 30.34, 31.49, 31.74, 33.21, 33.43, 35.15, 42.07, 42.29, 45.12, 46.06, 47.40, 48.20, 48.94, 49.70, 58.99, 59.95, 61.45, 63.40, 66.88, 68.26, 78.43, 126.60, 126.80, 129.26, 129.27, 136.92, 139.37, 172.92; IR (KBr) ν : 3404, 2938, 2868, 1642, 1463, 861 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₃₈H₆₁N₄O₂ [M + H]⁺ 605.4795, found 605.4788.

4,4,14 α -三甲基-20 α -甲基氨基-3 β -{*N*-甲基-*N*-[(吗啉-1-基)亚甲基苯甲酰基]}氨基-9,19-环-5 α ,9 β -孕甾-16 α -醇 (**4c**): 白色固体, 收率 41%. m.p. 156~159 °C; [α]_D²³ -53 (*c* 0.20, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.49 (d, *J*=4 Hz, 1H, 19- β -H), 0.55 (d, *J*=4 Hz, 1H, 19- α -H), 0.68 (s, 21-CH₃, 3H), 2.85 (s, NCH₃, 3H), 3.00 (s, NCH₃, 3H), 3.52~3.56 (m, CH₂, 2H), 3.56~3.60 (m, 17-H, 1H), 3.68~3.72 (m, morpholine-H, 8H), 4.66~4.70 (m, 16-H, 1H), 7.33~7.34 (m, Ph-H, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 14.12, 16.25, 17.65, 19.25, 19.45, 20.52, 20.99, 22.67, 22.83, 23.42, 25.63, 26.32, 26.45, 29.44, 30.97, 31.78, 32.83, 35.04, 38.65, 38.67, 42.24, 45.61, 46.37, 48.01, 48.52, 49.55, 58.75, 59.77, 63.06, 66.96, 77.20, 126.51, 126.72, 129.00, 129.03, 136.78, 138.86, 172.72; IR (KBr) ν : 3415, 2938, 2868, 1631, 1463, 871 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₃₈H₆₀N₃O₃ [M + H]⁺ 606.4635, found 606.4653.

4,4,14 α -三甲基-20 α -甲基氨基-3 β -{*N*-甲基-*N*-[(4-羟乙基哌嗪-1-基)亚甲基苯甲酰基]}氨基-9,19-环-5 α ,9 β -孕甾-16 α -醇 (**4d**): 浅黄色固体, 收率 56%. m.p. 172~175 °C; [α]_D²³ -43 (*c* 0.20, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.51 (d, *J*=4 Hz, 1H, 19- β -H), 0.55 (d, *J*=4 Hz, 1H, 19- α -H), 0.69 (s, 21-CH₃, 3H), 2.51~2.56 (m, *N*-(2-Hydroxyethyl)piperazine-H, 8H), 2.85 (s, NCH₃, 3H), 3.00 (s, NCH₃, 3H), 3.51~3.53 (m, CH₂, 2H), 3.58~3.67 (m, 2-CH₂, 4H), 4.67~4.70 (m, 16-H, 1H), 7.33~7.34 (m, Ph-H, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 14.25, 17.89, 18.30, 19.36, 19.87, 20.91, 21.02, 26.66, 28.10, 29.82, 30.36, 31.74, 32.05, 33.23, 33.48, 35.14, 42.08, 45.15, 45.28, 47.46, 48.21, 48.96, 49.77, 52.93, 53.22, 53.31, 57.85, 59.03, 59.35, 61.43, 62.81, 66.91, 78.51, 126.63, 126.82, 129.20, 129.25, 136.59, 139.26, 173.27; IR (KBr) ν : 3327, 2953, 2878, 1642, 1463, 842 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₄₀H₆₅N₄O₃ [M + H]⁺ 649.5057, found 649.5054.

4,4,14 α -三甲基-20 α -甲基氨基-3 β -{*N*-甲基-*N*-[(四氢吡咯-1-基)亚甲基苯甲酰基]}氨基-9,19-环-5 α ,9 β -孕甾-16 α -醇 (**4e**): 浅黄色固体, 收率 43%. m.p. 180~182 °C; [α]_D²³ -65 (*c* 0.20, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.50 (d, *J*=4 Hz, 1H, 19- β -H), 0.55 (d, *J*=4 Hz, 1H, 19- α -H), 0.68 (s, 21-CH₃, 3H), 2.84 (s, NCH₃, 3H), 3.00 (s, NCH₃, 3H), 3.63~3.65 (m, CH₂, 2H), 4.67~4.71 (m, 16-H, 1H), 7.33~7.37 (m, Ph-H, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 14.22, 17.08, 17.86, 19.36, 20.80, 21.09, 22.86, 23.52, 26.19, 26.59, 29.78, 30.41, 31.45, 31.83, 33.20, 35.18, 42.05, 45.57, 45.96, 47.50, 48.16, 48.89, 49.67, 54.33, 58.92, 59.71, 60.45, 61.72, 66.82, 72.48, 77.36, 126.57, 126.81, 128.94, 128.98, 136.32, 140.28, 172.90; IR (KBr) ν : 3379, 2939, 2877, 1640, 1462, 842 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₃₈H₆₀N₃O₂ [M + H]⁺ 590.4686, found 590.4682.

4,4,14 α -三甲基-20 α -甲基氨基-3 β -{*N*-甲基-*N*-[(咪唑-1-基)亚甲基苯甲酰基]}氨基-9,19-环-5 α ,9 β -孕甾-16 α -醇 (**4f**): 白色固体, 收率 57%. m.p. 214~216 °C; [α]_D²³ -69 (*c* 0.20, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.57 (d, *J*=4 Hz, 1H, 19- β -H), 0.61 (d, *J*=4 Hz, 1H, 19- α -H), 0.66 (s, 21-CH₃, 3H), 2.82 (s, NCH₃, 3H), 3.00 (s, NCH₃, 3H), 4.66~4.68 (m, 16-H, 1H), 5.13~5.16 (m, CH₂, 2H), 7.09~7.17 (m, 3CH, 3H), 7.30~7.34 (m, Ph-H, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 18.11, 18.14, 19.34, 19.82, 20.91, 21.13, 23.61, 25.65, 26.12, 26.72, 30.41, 31.51, 33.16, 35.04, 42.12, 45.19, 45.27, 47.35, 48.10, 48.92, 49.70, 50.53, 58.94, 60.10, 61.30, 67.01, 78.23, 127.23, 127.39, 128.22, 129.07, 129.81, 134.54, 134.55, 137.14, 138.09, 172.48; IR (KBr) ν : 3413, 2978, 2947, 2867, 1639, 1450, 827 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₃₇H₅₅N₄O₂ [M + H]⁺ 587.4325, found 587.4327.

4,4,14 α -三甲基-20 α -甲基氨基-3 β -{*N*-甲基-*N*-[(二乙醇胺基)亚甲基苯甲酰基]}氨基-9,19-环-5 α ,9 β -孕甾-16 α -醇 (**4g**): 浅黄色固体, 收率 60%. m.p. 200~202 °C; [α]_D²³ -61 (*c* 0.20, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.51 (d, *J*=4 Hz, 1H, 19- β -H), 0.55 (d, *J*=4 Hz, 1H, 19- α -H), 0.69 (s, 21-CH₃, 3H), 2.69~2.73 (m, 2CH₂, 4H), 2.85 (s, NCH₃, 3H), 3.00 (s, NCH₃, 3H), 3.55~3.57 (m, 17-H, 1H), 3.61~3.62 (m, CH₂, 2H), 3.62~3.64 (m, 2CH₂, 4H), 4.66~4.70 (m, 16-H, 1H), 7.33~7.34 (m, Ph-H, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 14.11, 17.82, 18.36, 19.29, 20.94, 23.03, 23.77, 25.63, 26.12, 26.56, 28.96, 30.29, 31.41, 31.70, 33.16, 33.62, 35.08, 38.75, 42.00, 44.92, 45.16, 47.38, 48.13, 48.88, 49.68, 59.06,

59.75, 61.66, 61.68, 66.87, 78.52, 126.81, 126.96, 128.90, 128.99, 136.98, 139.96, 172.68; IR (KBr) ν : 3410, 2938, 2870, 1643, 1465, 753 cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{62}\text{N}_3\text{O}_4[\text{M}+\text{H}]^+$ 624.4740, found 624.4736.

辅助材料(Supporting Information) 目标物的原始谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Liang, B. W.; Deng, C. A.; Wang, X. B.; Hou, X. Q.; Tang, Y. Y. *Chin. Pharmacol. Bull.* **1981**, *16*, 3 (in Chinese).
(梁秉文, 邓晨安, 王学斌, 侯晓清, 唐有元, 中国药学杂志, **1981**, *16*, 3.)
(b) Xu, X. J.; Zhang, Z. X.; Sheng, L. S.; Liu, G. L.; An, D. K. *Acta Pharm. Sin.* **2002**, *37*(5), 395 (in Chinese).
(徐新军, 张正行, 盛龙生, 刘皋林, 安登魁, 药学报, **2002**, *37*(5), 395.)
(c) Xu, X. J.; Zhang, Z. X.; Sheng, L. S.; Liu, G. L.; An, D. K. *J. China Pharm. Univ.* **2002**, *33*(5), 408 (in Chinese).
(徐新军, 张正行, 盛龙生, 刘皋林, 安登魁, 中国药科大学学报, **2002**, *33*(5), 408.)
(d) Hu, G. Q.; Xu, Q. T.; Zhang, B. G.; Huang, W. L. *Chin. J. Nat. Med.* **2004**, *2*(3), 155 (in Chinese).
(胡国强, 许启泰, 张保国, 黄文龙, 中国天然药物, **2004**, *2*(3), 155.)
- [2] Fang, T. H.; Xu, H. Q.; Xu, L.; Jin, S. E. *China. Tradit. Herb. Drugs* **1997**, *28*(7), 413 (in Chinese).
(方泰惠, 许惠琴, 徐立, 金胜娥, 中草药, **1997**, *28*(7), 413.)
- [3] Wang, Y. X.; Deng, Y. M.; Tan, Y. H.; Sheng, B. H. *Acta Pharm. Sin.* **1996**, *31*(7), 481 (in Chinese).
(汪永孝, 郑云敏, 谭月华, 盛宝恒, 药学报, **1996**, *31*(7), 481.)
- [4] Hu, D.; Liu, X. Y.; Wang, Y. Y. *Eur. J. Pharmacol.* **2007**, *569*, 103.
- [5] Lu, J.; Sun, D. P.; Gao, Y.; Ye, J. T. *J. Pharmacol. Sci.* **2014**, *125*, 74.
- [6] Huang, D. D.; Lin, L.; Xu, L. *Drug Res.* **2014**, *23*(19), 26 (in Chinese).
- (黄丹丹, 林玲, 许立, 药物研究, **2014**, *23*(19), 26.)
- [7] Huang, D. D.; Shao, L. J.; Xu, L. *Her. Med.* **2014**, *33*(12), 1562 (in Chinese).
(黄丹丹, 邵靓婧, 许立, 药学导报, **2014**, *33*(12), 1562.)
- [8] LIU, X. J.; Yao, M. H.; Fang, T. H. *Acta Pharmacol. Sin.* **1982**, *3*(2), 101 (in Chinese).
(刘锡玖, 姚明辉, 方泰惠, 中国药理学报, **1982**, *3*(2), 101.)
- [9] HU, S. L.; Zhou, L. H.; Fan, S. P. *Acta Pharmacol. Sin.* **1981**, *2*(2), 101 (in Chinese).
(胡式冷, 周念辉, 范世潘, 中国药理学报, **1981**, *2*(2), 101.)
- [10] Deng, L.; Huang, H.; Xu, M. X. *Acta Pharm. Sin.* **2006**, *41*(2), 121 (in Chinese).
(邓兰, 黄衡, 徐鸣夏, 药学报, **2006**, *41*(2), 121.)
- [11] Deng, L.; Huang, H.; Xu, M. X.; Zhou, S. Q.; Ren, F.; Wang, X. W.; Li, D. Q. *Acta Pharm. Sin.* **2005**, *40*(9), 820 (in Chinese).
(邓兰, 黄衡, 徐鸣夏, 周世清, 任昉, 王兴文, 李岱庆, 药学报, **2005**, *40*(9), 820.)
- [12] Deng, L.; Huang, H.; Xu, M. X.; Zhou, S. Q.; Wang, X. W. *Chem. Res. Appl.* **2005**, *16*(5), 623 (in Chinese).
(邓兰, 黄衡, 徐鸣夏, 周世清, 王兴文, 化学研究与应用, **2005**, *16*(5), 623.)
- [13] Deng, L.; Huang, H.; Xu, M. X.; Zhou, S. Q.; Wang, X. W.; Lu, M.; Ren, F.; Li, D. Q. *Acta Pharm. Sin.* **2004**, *39*(6), 434 (in Chinese).
(邓兰, 黄衡, 徐鸣夏, 周世清, 王兴文, 卢淼, 任昉, 李岱庆, 药学报, **2004**, *39*(6), 434.)
- [14] Guo, C. H.; Yang, D. J.; Dou, H. S.; Fan, C. H.; Gao, N.; Li, Y.; Yin, S. F. *Polym. Mater. Sci. Eng.* **2006**, *22*(4), 72 (in Chinese).
(郭彩虹, 杨定菊, 窦后松, 范辰华, 郜宁, 李颖, 尹述凡, 高分子材料科学与工程, **2006**, *22*(4), 72.)
- [15] Guo, C. H.; Dou, H. S.; Gao, N.; Xiao, P. Y.; Li, Y.; Yin, S. F. *West China J. Pharm. Sci.* **2006**, *21*(6), 511 (in Chinese).
(郭彩虹, 窦后松, 郜宁, 肖佩玉, 李颖, 尹述凡, 华西药科学杂志, **2006**, *21*(6), 511.)
- [16] Hu, C.; Yang, H. J.; Dou, H. S.; Li, Z. B.; Li, Y.; Yin, S. F. *J. China Pharm. Univ.* **2009**, *40*(1), 31 (in Chinese).
(胡翠, 杨鸿均, 窦后松, 李正帮, 李颖, 尹述凡, 中国药科大学学报, **2009**, *40*(1), 31.)

(Li, L.; Lu, Z.)