Ocotillol 型皂苷的合成与生物活性研究进展

徐阳荣 王文智 杨静静 李新利 孟庆国*

(烟台大学药学院 烟台 264005)

摘要 Ocotillol 型皂苷是一类侧链上含有四氢呋喃环的四环三萜类皂苷, 主要存在于人参属植物中, 并具有抗炎、抗菌、拮抗吗啡依赖、预防老年痴呆、保护心脑血管及神经系统等功效. 天然存在的 ocotillol 型皂苷较少, 近年来, 已有较多 20(*S*)-ocotillol 型皂苷的半合成、以 X 射线衍射确证绝对构型、抗心肌缺血和代谢等研究报道, 其中差向异构体的抗心肌缺血活性与代谢呈现立体选择性. 综述了 ocotillol 型皂苷的分离、合成、绝对构型确证、药理活性、代谢等方面的研究进展.

关键词 ocotillol 型皂苷; 合成; 绝对构型确证; 生物活性; 代谢

Advances in the Synthesis and Biological Activities of Ocotillol-Type Saponins

Xu, Yangrong Wang, Wenzhi Yang, Jingjing Li, Xinli Meng, Qingguo*

(School of Pharmacy, Yantai University, Yantai 264005)

Abstract Ocotillol-type saponins are a kind of tetracyclic triterpenoid ginsenoside with a tetrahydrofuran ring in the side chain. Ocotillol-type saponins mainly exist in panax plants and possess anti-inflammatory, antibacterial, morphine-antagonistic, neuroprotective, cardioprotective effects, etc. There are less ocotillol-type saponins in natural plants. Recently, many studies on the semi-synthesis, absolute configuration confirmation using X-ray diffraction, effect of anti-myocardial ischemic and metabolism of 20(*S*)-ocotillol-type saponins have been reported. It was found that 24*R*-epimer and 24*S*-epimer had stereoselectivity in anti-ischemic effect and pharmacokinetics. In this paper, the advances of the separation, synthesis, absolute configuration confirmation, pharmacological activity, metabolism of ocotillol-type saponins are reviewed.

Keywords ocotillol-type ginsenoside; synthesis; absolute configuration confirmation; biological activities; metabolism

Ocotillol 型皂苷是一类侧链含有四氢呋喃环的四环三萜类人参皂苷. 1978 年, Tanaka 等^[1]首次从东喜马拉雅三七变种西域旌节花干燥叶中分离得到 Pseudoginsenoside-F₁₁ (1, PF₁₁), 其皂苷元 ocotillol (2) 化学名为(20*S*,24*R*)-达玛烷-20,24-环氧-3 β ,6 α ,12 β ,25-四醇(图 1). PF₁₁ 在西洋参的花蕾、花柄、果肉、茎叶和根中的含量依次为 2.34%、1.93%、1.54%、0.97%和 0.28%^[2], 是西洋参区别人参的显著标志^[3]. 天然 ocotillol 型皂苷主要有 PF₁₁、RT₅、RT₄、RT₂、24(*S*)-PF₁₁, 越南人参皂苷(vina-ginsenoside) R₁、R₂、R₅、R₆、R₁₃, 珠子参皂苷(majonoside) R₁、R₂, 叶三七皂苷 A、B 和 C 等. 半合成 ocotillol 型皂苷包括 20(*S*)-PGQ、20(*S*)-PHQ、20(*R*)-PGQ

图 1 PF₁₁ (1)和 ocotillol (2)的结构Figure 1 The structures of PF₁₁ (1) and ocotillol (2)

和 20(*R*)-PHQ 等. Ocotillol 皂苷具有抗炎、抗菌、拮抗

* E-mail: qinggmeng@163.com; Tel.: 0535-6706022

Received October 19, 2015; revised November 10, 2015; published online December 10, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81473104), and the Natural Science Foundation of Shandong Province (No. ZR2012HM036).

国家自然科学基金(No. 81473104)、山东省自然科学基金(No. ZR2012HM036)资助项目.

吗啡依赖、促智及预防老年痴呆、调节中枢神经系统, 保护心脑血管系统等作用. 近年来, ocotillol 型皂苷的合成、代谢和药理活性研究取得较大进展. 本文综述了 ocotillol 型皂苷的分离、合成、绝对构型确证、生物活性、代谢等方面的研究进展.

1 天然 ocotillol 型皂苷的发现与分离

1981 年, Tanaka 等^[4]首次从西洋参茎叶中分离出 PF₁₁. 1991 年, 马兴元等^[5]首次从引种西洋参茎叶中分离得拟人参皂苷 RT₅. 2005 年, 刘珂等^[6]从西洋参总皂苷碱降解物中分离得到 ocotillol, 并利用 2D NMR 技术对其 H 和 C 进行了归属. 2011 年, 李平亚等^[7]从西洋红参中提取分离出 20(R)-PF₁₁, 并申请了提取方法和药物用途专利. 2014 年, 李平亚等^[8]从西洋参茎叶中首次发现 ocotillol 的 C₃ 位差向异构体, 命名为 3 α -ocotillol.

1982 年, Tanaka 等^[9]首次从云南珠子参中得到珠子参皂苷 majonoside R₁ (MR₁)和珠子参皂苷 majonoside R₂ (MR₂), 经 ¹³C NMR 和 MS 确证, (20*S*,24*S*)-ocotillol 的 C-6 位羟基分别连接 glc2-1glc 和 glc2-1xyl 二糖链. 2002 年, Komatsu 等^[10]从云南竹节参地下部分得到 3 个 24(*S*)-ocotillol 型皂苷, 分别为叶三七皂苷 A、B 和 C, 同时得到 PF₁₁、RT₄、越南人参皂苷 vina-ginsenoside R₁ (VR₁)、R₂ (VR₂)和 majonoside R₂.

1985 年, Tanaka 等^[11]首次从产自不丹喜马拉雅三七变种西域旌节花茎中获得 ocotillol 型皂苷 RT₂、RT₄和 RT₅. 1985 年, Tanaka 等^[12,13]从尼泊尔中部野生三七亚种植物中首次分离出 24(*S*)-PF₁₁, 同时得到 RT₂、majonoside R₂和 PF₁₁.

1993 年, Tanaka 等^[14]首次从越南人参根茎中分离得到以 24(*S*)-ocotillol 为母核的 vina-ginsenosides R₁和 R₂, 为 24(*S*)-PF₁₁和 majonoside R₂的单乙酰化物. 1994 年, 又分离得到连有 α -葡萄糖链的稀有 ocotillol 型皂苷 vina-ginsenoside R₅、R₆^[15].

2 天然 ocotillol 型皂苷结构特点

天然 ocotillol 型皂苷的苷元为 ocotillol, 其结构特点如下: 3,12 位连有 β -OH, 6 位连有 α -OH, 8,10 位连有 β -CH₃, 17 位 β 侧链含有四氢呋喃环, C-20 为 *S* 型, C₂₄ 构型为 *R/S*. Ocotillol 型皂苷的成苷位置通常在 C₃ 和 C₆ 位. 天然植物中的 ocotillol 型皂苷见表 1.

孟庆国等^[16]以强碱降解 PF₁₁, 得到 ocotillol, 并培养出合适的单晶, 经 X 射线单晶衍射证实为二水合物 (图 2), C₂₀ 为 *S* 构型, C₂₄ 为 *R* 构型, 20 位羟基和 24 位碳形成四氢呋喃环, 25 位羟基与 12 位氧原子形成分子内氢键.

表 1 天然植物中的 ocotillol 型皂苷

Table 1 The ocotillol-type saponins in natural plants

名称	R ¹	R ²	构型	
			C ₂₀	C ₂₄
Ocotillol	H	H	<i>S</i>	<i>R</i>
PF ₁₁	glc ² →rha	H	<i>S</i>	<i>R</i>
24(<i>S</i>)-PF ₁₁	glc ² →rha	H	<i>S</i>	<i>S</i>
RT ₅	glc	H	<i>S</i>	<i>R</i>
RT ₄	glc	H	<i>S</i>	<i>S</i>
RT ₂	glc ² →xyl	H	<i>S</i>	<i>R</i>
Majonoside R ₁	glc ² →glc	H	<i>S</i>	<i>S</i>
Majonoside R ₂	glc ² →xyl	H	<i>S</i>	<i>S</i>
Vina-ginsenoside R ₁	AC← ⁶ glc ² →rha	H	<i>S</i>	<i>S</i>
Vina-ginsenoside R ₂	AC← ⁶ glc ² →xyl	H	<i>S</i>	<i>S</i>
Vina-ginsenoside R ₅	glc ² →xyl ⁴ → α glc	H	<i>S</i>	<i>S</i>
Vina-ginsenoside R ₆	α glc← ⁶ glc ² →xyl	H	<i>S</i>	<i>S</i>
叶三七皂苷 A	AC← ⁶ glc ² →glc	H	<i>S</i>	<i>S</i>
叶三七皂苷 B	α glc← ⁶ glc ² →glc	H	<i>S</i>	<i>S</i>
叶三七皂苷 C	glc ² →glc ² →xyl	H	<i>S</i>	<i>S</i>

图 2 Ocotillol 二水合物的晶体结构

Figure 2 Crystal structure of ocotillol dihydrate

3 Ocotillol 型皂苷的合成研究

天然 ocotillol 型皂苷含量稀少, 王晨晨等^[17]从 4 kg 干燥西洋参茎叶中提取到 11.6 g PF₁₁, 收率 0.29%. 近年来, ocotillol 型皂苷半合成研究进展逐步成为研究热点. 将达玛烷型人参皂苷转化合成 ocotillol 型皂苷的技术日臻成熟, 获得了适量 20(*S*)-ocotillol 型皂苷及新型 ocotillol 皂苷. 李平亚、孟庆国等课题组在该领域开展的研究工作较多, 并发表多篇研究论文.

3.1 李平亚等开展的研究工作

2005 年, 刘金平等^[18]首次半合成了 ocotillol 型皂苷. 利用组合化学方法, 以 20(*S*)-Rg₃、20(*S*)-Rh₂ 和原人参二醇[20(*S*)-PPD]为底物, 在氯仿等弱极性溶剂中, 控制 pH 4~6, 控温 40~80 °C, 与氧化剂(H₂O₂、过氧乙酸、过氧化苯甲酸等)反应 2~8 h, 得到 3 个(20*S*,24*S*)-ocotillol 型皂苷: PGQ (3)、PHQ (4)和 PDQ (5). 在相同的条件下, 20(*R*)-Rg₃ 和 20(*R*)-Rh₂ 经氧化, 分别得到(20*R*,24*R*)-PGQ (6)、(20*R*,24*S*)-PGQ (7)和(20*R*,24*R*)-PHQ (8)、(20*R*,24*S*)-PHQ (9) (Scheme 1). 根据反应结果的差异,

提出了从达玛烷型三萜皂苷合成 ocotillol 型皂苷的反应机理: 20(*S*)-构型达玛烷型二醇组皂苷的反应机理按 S_N2 进行, 20(*R*)-构型的达玛烷型二醇组皂苷的反应机理按 S_N1 进行, 认为 20(*S*)-PPD 和 20(*R*)-PPD 经 *m*-CPBA 氧化, 首先生成 24,25-环氧中间体, 间氯苯甲酸根负离子进攻 24 位碳原子, 分别生成 intermediate A 和 intermediate B, 并列出了 intermediate A 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR.

我们认真比对了 intermediate A 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR, 发现两个图谱基线差, 杂峰多, 且 ^1H NMR 明显有误. 众所周知, 酯基从未作为离去基团出现过, 更不能在 S_N1 机理出现. 为此, 查阅相关文献^[19-22], 结合我们的研究结果, 提出反应机理如 Scheme 2 所述: 20(*S*)-PPD 和 20(*R*)-PPD 经 *m*-CPBA 氧化, 首先生成 24,25-环氧中间体, 并进一步按 Baldwin 规则进行分子内开环-闭环反应, 通过 5-exo-tet 方式环合, 形成四氢呋喃环.

2010 年, 戴璐等^[23]以 20(*S*)-Rg₂ 为原料, 四氢呋喃为溶剂, 滴加浓硫酸至 pH 5.0, 分批加入高锰酸钾, 75 °C 回流 20 min, 经进一步后处理, 得到 PF₁₁ 粗品, 经柱层析分离, 乙醇重结晶, 收率 80% (Eq. 1). 并研究了 PF₁₁ 对垂体后叶素致动物心肌缺血的影响. 发现 PF₁₁ 可

明显减轻垂体后叶素致大鼠急性心肌缺血引起的心率减慢程度, 降低心肌缺血心电图的 T 波抬高, 改善大鼠心肌缺血心电图.

2012 年, 田旭^[24]以西洋参茎叶总皂苷碱降解得到的皂苷为底物, 利用氧化环合方法, 对其侧链进行结构修饰, 合成了系列 ocotillol 型皂苷, 分别得到 4 对 ocotillol 型皂苷异构体: (20*S*,24*R*)-PF₁₁ (**1**) 和 (20*R*,24*R*)-PF₁₁ (**10**)、RT₄ (**11**) 和 RT₅ (**12**)、(20*S*,24*S*)-ocotillol (**13**) 和 ocotillol (**2**)、(20*S*,24*S*)-PHQ (**4**) 和 (20*S*,24*R*)-PHQ (**14**) (Scheme 3).

2012 年, 任媛媛^[25]开展了拟人参皂苷元 DQ (PDQ) 的合成研究, 确定了最佳合成条件. 将碱降解得到的 20(*S*)-PPD 溶于 10 倍体积的 1,4-二氧六环, 滴加 1.2 equiv. 的 *m*-CPBA, 80 °C 反应 2 h. 同时得到 **5** 和 (20*S*,24*R*)-PDQ (**15**) (Eq. 2), 其中 24(*S*)构型占 78.3%.

3.2 孟庆国等开展的研究工作

2010 年, 孟庆国等^[16]以甘油为溶剂, 采用 NaOH 降解 PF₁₁, 得到 ocotillol, 并培养出合适的单晶, X 射线单晶衍射证实为二水合物(图 2), C₂₀ 构型为 *S*, C₂₄ 构型为 *R*, 20 位羟基和 24 位烯碳形成四氢呋喃环, 25 位羟基与 12 位氧原子形成分子内氢键.

图式 1 组合化学法合成 ocotillol 型皂苷

Scheme 1 Combinatorial synthesis of ocotillol-type saponins

图式 2 Ocotillol 型差向异构体中四氢呋喃环的形成机理

Scheme 2 The tetrahydrofuran ring formation mechanism of ocotillol-type epimer

图式 3 Ocotillol 型皂苷合成路线(1)

Scheme 3 The synthesis route (1) of ocotillol-type saponins

2010 年, 孟庆国等^[26,27]以吡啶为溶剂, 4-二甲氨基吡啶(DMAP)为催化剂, 室温条件下, 原人参三醇(20(*S*)-PPT)与乙酸酐反应, 乙酰化物再经 *m*-CPBA 氧化和皂化, 得到 ocotillol (**2**)和 24(*S*)-ocotillol (**13**), 反应路线如 Scheme 4 所示, 并分别培养出合适的单晶. 其结构经 ESI-MS、¹H NMR、¹³C NMR、HSQC、HMBC、DEPT 90 和 DEPE 135 确证, 采用 X 射线单晶衍射分析, 进一步确证了其绝对构型(图 3 和图 4).

图 3 2 的晶体结构

Figure 3 Crystal structure of 2

1、2、12、14、15、16

3、4、5、11、13、24(*S*)-PF₁₁

5, 15: R¹ = H, R² = H; 4, 14: R¹ = H, R² = glc;
3, 16: R¹ = H, R² = glc-glc; 2, 13: R¹ = OH, R² = H;
11, 12: R¹ = O-glc, R² = H; 24(*S*)-PF₁₁: R¹ = O-glc-rha, R² = H.

图式 4 Ocotillol 型皂苷合成路线(2)

Scheme 4 The synthesis route (2) of ocotillol-type saponins

图 4 13 的晶体结构

Figure 4 Crystal structure of 13

采用相同的方法^[28], 20(*S*)-PPD 经乙酰化、*m*-CPBA 氧化和皂化, 得到物质的量比近乎 1 : 1 的 **5** 和 **15**, 反应路线如 Scheme 4 所示. 其结构经 ESI-MS、¹H NMR、¹³C NMR、HSQC、HMBC、DEPT 90 和 DEPE 135 确证, 采用 X 射线单晶衍射分析, 进一步确证了其绝对构型(图 5~7), 分别为 24(*S*)-PDQ (**5**)和 24(*R*)-PDQ (**15**).

图 5 5 的晶体结构

Figure 5 Crystal structure of 5

图6 15的晶体结构
Figure 6 Crystal structure of 15

图7 化合物5中二维网状结构的左手螺旋和右手螺旋手性隧道
Figure 7 The 2D net of right-handed and left-handed chiral channels in 5

并在体外研究了其对培养的心肌细胞缺氧再复氧损伤的保护作用, 结果表明, **15** 较原人参二醇具有更显著的保护心肌细胞的作用, 而 **5** 不但没有心肌保护作用, 反而具有细胞毒性^[29].

2010年, 孟庆国、王天等^[30]探讨了 20(*S*)-PPD、**5** 和 **15** 对大鼠心肌缺血损伤的构效关系(图8)。结果表明, 20(*S*)-PPD 和 **15** 引起肌酸激酶活性的降低, 抑制丙二醛的升高, 超氧化物歧化酶的减少, 抑制谷胱甘肽过氧化物酶的活性。20(*S*)-PPD 和 **15** 改善病理组织的变化。源于 20(*S*)-原人参二醇的 ocotillol 型差向异构体的药理活性与四氢呋喃环 C₂₄ 位的构型密切相关, 呈现立体选择性。

图8 化合物15中从轴向和侧面看形成的一维左手螺旋手性隧道
Figure 8 Top (a) and side (b) view of the 1D left-handed chiral channel in 15

Figure 8 Top (a) and side (b) view of the 1D left-handed chiral channel in 15

2011年, 孟庆国、毕毅等^[31,32]将 20(*S*)-Rg2、20(*S*)-Rg3、20(*S*)-Rh1 和 20(*S*)-Rh2 乙酰化、*m*-CPBA 氧化和皂化, 分别得到 PF11 (**1**)、(20*S*,24*R*)-PGQ (**16**)、RT5 (**12**)和(20*S*,24*R*)-PHQ (**14**), 合成路线如 Scheme 6 所示。研究了 20(*S*)-Rg2、20(*S*)-Rg3、**1**、**16** 对体外培养的 H9C2 心肌细胞缺氧再复氧损伤的保护作用。结果表明, 20(*S*)-Rg2、20(*S*)-Rg3、**1** 和 **16** 对心肌细胞都有保护作用, 其中 **16** 保护作用最强。研究了 **12** 和 **14** 对异丙肾上腺素致大鼠心肌损伤的保护作用。结果表明 **12** 和 **14** 抑制 CK、LDH 和 MDA 活性的升高, 抑制 SOD、GSH-PX 和 T-AOC 的减少。**12** 和 **14** 给药组心脏显示几乎正常的肌原纤维结构, 几乎没有中性粒细胞的浸润。结果表明, ocotillol 型衍生物可能具有抗心肌缺血作用。

近期, 我们课题组又开展了系列 C₂₀ 差向异构 ocotillol 型皂苷的合成研究。已合成出系列 C₂₀、C₂₄ 差向异构 ocotillol 型皂苷, 共得到 **12** 对 C₂₀ 差向异构体, 其中多个化合物未见文献报道, 并培养出 9 颗合适的单晶, 经 X 射线、单晶衍射确定了 C₂₀ 的立体构型为 *R*, 进一步的药理活性和代谢研究工作正在进行中。相关研究结果已整理完毕正准备投稿, 其中(20*R*,24*S*)-ocotillol 与 (20*R*,24*R*)-ocotillol 的 CCDC 编号分别为 1435019 和 1435020。(20*R*,24*S*)-PDQ 与(20*R*,24*R*)-PDQ 的 CCDC 编号分别为 1441863 和 1441864。

3.3 其他合成工作

2007年, 高露莎等^[33]从西洋参总皂苷氧化降解产物中分离鉴定了 4 个主要产物, 分别为 20(*S*)-PPD、ocotillol (**2**)、20(*S*)-PPT 和(20*S*,24*R*)-PDQ (**15**)。2008年^[34], 又对加拿大产西洋参茎叶总皂苷进行氧化碱解, 获得(12*R*,20*S*,24*R*)-20,24;12,24-双环氧达玛烷-3β-醇一(**17**)(图9)和 **15**。

2011年, 王晨晨等^[17]将 PF₁₁ 加入至 10%盐酸的 95%乙醇水溶液, 回流 5 h, 粗品再经柱层析、重结晶, 得到 5 个化合物, 分别是(12*R*,20*S*,24*S*)-20,24;12,24-双环氧达玛烷-3β,6α-二醇(**18**)、ocotillol、(20*R*,24*R*)-ocotillol (**19**)和 RT₅ (**12**)(图9)。

图9 17和18的结构
Figure 9 The structures of 17 and 18

2011年, 钟大放等^[35]以二氯甲烷为溶剂, 以

m-CPBA 氧化 20(*S*)-PPD, 15 min 与 60 min 后的反应液经 LC-MS 分析. 结果显示, 反应 15 min 时, 24*S* 型产物 (**5**) 多于 24*R* 型产物 (**15**), 且含有 24,25-环氧化物. 反应 60 min 时, 24,25-环氧化物消失, 两种构型含量接近 1 : 1. 24*S* 异构体较 24*R* 异构体易生成. 分析了生成 *R* 异构体速率慢的原因: 20 位羟基进攻 24 位环氧时, 受到 24 位氢原子的阻碍. 随着反应时间的延长, 该对差向异构体的摩尔比可达 1 : 1.

3.4 生物合成研究

相对其他人参植物, 越南人参含有较高的 ocotillol 型皂苷, 其中 majonoside R₂ 含量大于 5%. 2015 年, 杨胜超等^[36]对越南人参进行转录分析, 获得三种角鲨烯环氧酶基因的 cDNA 序列, 而且发现了极有可能在越南人参皂苷生物合成途径中起作用的 15 种候选细胞色素 P450 基因和 17 种候选二磷酸尿苷半乳糖转移酶基因, 并对其进行了进一步的分析.

4 药理活性研究

4.1 神经系统作用

4.1.1 拮抗吗啡作用

2000 年, 吴春福等^[37]首次报道, PF₁₁ 显著抑制吗啡诱导的记忆障碍, 明显抑制吗啡引起的条件位置偏爱, 显著拮抗吗啡诱导的镇痛, 显著拮抗吗啡镇痛耐受的发展. 2001 年, 吴春福等^[38]研究发现, PF₁₁ 可以抑制二丙诺啡(DIP)和吗啡在中国仓鼠卵巢(CHO)- μ 细胞的结合能力. PF₁₁ 减轻吗啡刺激的[35S]GTP γ S 的结合, 抑制细胞内 cAMP 的产生. PF₁₁ 可以明显抑制纳洛酮引起 cAMP 的升高, 进而减弱吗啡诱导信号, 认为 PF₁₁ 直接在细胞水平拮抗吗啡刺激阿片受体信号. 2004 年, 朱丹^[39]进行了 PF₁₁ 依赖潜能研究, 动物实验发现, PF₁₁ 未表现出身体依赖和精神依赖潜能. 认为 PF₁₁ 与阿片类、镇静催眠类、中枢兴奋类药物不具有相似作用.

2007 年, 吴春福等^[40]又进一步研究了 PF₁₁ 对吗啡作用的影响与机制, 证实 PF₁₁ 拮抗吗啡引起的行为敏化, 而且发现 PF₁₁ 可以减小小鼠内侧前额叶皮质(mPFC)中吗啡诱导的谷氨酸量. 提出 PF₁₁ 通过降低小鼠内侧前额叶皮质(mPFC)中谷氨酸能水平阻断吗啡引起的行为敏化发展.

4.1.2 神经保护作用

1999 年, 吴春福等^[41]采用跳台实验、避暗回避风险实验和水迷宫实验, 评估 PF₁₁ 对东莨菪碱致小鼠和大鼠记忆损伤的影响. 研究发现 PF₁₁ 可以拮抗东莨菪碱所致的记忆障碍, 具有促进记忆作用.

2003 年, 吴春福等^[42]研究 PF₁₁ 对甲基苯丙胺(MA)

诱导的小鼠行为和神经化学毒性的保护作用, 结果表明, PF₁₁ 对 MA 引起的神经毒性具有有效的保护作用.

2013 年, 吴春福等^[43]又采用 6-羟基多巴胺损毁左侧脑内束建立大鼠 PD 模型, 研究了 PF₁₁ 对帕金森疾病的神经保护作用及可能的机理. 采用免疫组化方法考察黑质内酪氨酸羟化酶的变化, 并利用脑微透析结合高效液相色谱电化学检测方法考察 PF₁₁ 对 PD 大鼠纹状体细胞外液多巴胺、抗坏血酸和羟基自由基水平的影响来探讨其作用机制. 结果表明, PF₁₁ 显著调节 PD 大鼠自主活动以及运动协调能力, 改善阿扑吗啡诱导的大鼠旋转行为. 进一步研究发现 PF₁₁ 可以增强 PD 大鼠黑质内酪氨酸羟化酶的表达, 促进 PD 大鼠纹状体细胞外液 DA 和 AA 的释放, 降低羟自由基的生成. 因此提出 PF₁₁ 通过抑制自由基的形成和刺激内源性抗氧化物质的释放表现出显著的抗帕金森疾病的能力.

2013 年, 吴春福等^[44]采用两种阿尔茨海默氏病小鼠模型研究了 PF₁₁ 的抗遗忘作用. 侧脑室注射 A β 1-42 (410 pmol)小鼠模型和 Tg-APP_{SWE}/PS1_{dE9} (APP/PS1) 小鼠模型. Morris 水迷宫和避暗实验结果发现, PF₁₁ 显著减轻两种模型小鼠学习记忆障碍. 在 APP/PS1 模型组小鼠, PF₁₁ 显著抑制 β 淀粉样前体蛋白(APP)和 A β 1-40 在皮层和海马的表达, 恢复超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性, 并降低皮质内丙二醛(MDA)的产生. 同时观察到皮层和海马区组织病理学变化的明显改善, 海马区 JNK2、p53 和裂解激酶 3 的表达减少.

2011 年, 傅风华等^[45]研究发现, ocotillol 在自主动作电位的激发和 MC 的膜电位的去极化过程中, 显示出兴奋的作用. 通过化学阻断剂实验得出离子型的谷氨酸盐传递作用调节 ocotillol 的神经作用, 谷氨酸盐受体拮抗剂 CNQX 和 D-AP5 能阻断 ocotillol 激发的内电流, 使 ocotillol 引起的自主谷氨酸能 EPSCs 频率降低. Ocotillol 通过增加谷氨酸的释放增强神经元的活动, 从而小鼠自主移动能力增加.

2014 年, 吴春福、王笑笑等^[46]研究 PF₁₁ 对激活的小胶质细胞的作用. 在小胶质细胞系 N9 中, PF₁₁ 显著抑制 ROS(活性氧)的释放, 由 LPS 诱导的促炎症介质也能被 PF₁₁ 显著抑制. 在由 LPS 激活的 N9 细胞中, PF₁₁ 抑制 TLR4 和 MyD88 的表达及其相互之间的联系, 因而抑制 TAK1/IKK/NF- κ B 信号通路, 在 N9 细胞中 PF₁₁ 也可以抑制由 LPS 诱导的 MAPKs 和 Akt 的磷酸化. 在由 LPS 激活的小胶质细胞条件培养基中, PF₁₁ 明显地减少 SH-SY5Y 成神经细胞瘤和原代皮层神经元的死亡. 经老鼠的海马区注射给以 LPS, 发现 PF₁₁ 能缓和和小胶质细胞的激活和促炎症介质的表达, 尤其对老鼠的皮质和海

马区. 表明 PF₁₁ 通过抑制 TLR4 介导的 TAK1/IKK/NF- κ B、MAPKs 和 Akt 信号通路对 LPS(内毒素)激活的小胶质细胞呈现抗神经炎症作用.

4.2 心脑血管系统的保护作用

4.2.1 对心肌损伤的保护作用

2007 年, 傅风华等^[47]通过结扎大鼠左冠状动脉造成急性心肌缺血模型, 观察 ocotillol 对大鼠心肌缺血后梗死范围和血清乳酸脱氢酶(LDH)的影响. 结果表明, ocotillol 可显著减小心肌缺血坏死面积, 降低血清 LDH 的活性; 显著延长小鼠的凝血时间.

2006 年, 刘金平、李铤等^[48]探讨了 PGQ 对异丙肾上腺素致急性心肌缺血大鼠心电图改变的保护作用. 结果表明, PGQ 能明显降低异丙肾上腺素引起的 ST 段抬高, 具有改善大鼠异丙肾上腺素致急性心肌缺血心电图改变的作用.

2007 年, 傅风华、于晨等^[49]研究了 ocotillol 对异丙肾上腺素致大鼠心肌损伤的保护作用. 发现, ocotillol 能够显著降低异丙肾上腺素诱导的心肌损伤后 LDH 的升高; 降低 SOD, 升高 MDA 含量; 改善异丙肾上腺素诱导的病理性变化. 提出 ocotillol 可能是通过提高心脏的抗氧化能力, 对异丙肾上腺素致大鼠心肌损伤产生保护作用.

2013 年, 李平亚等^[50]通过股静脉注射 DOX 建立大鼠急性心肌损伤模型, 以大鼠心脏/体质量(HW/BW)比值, 大鼠心功能和血清肌钙蛋白 1 (TnI)水平, 大鼠心肌组织形态学和超微结构作为评价指标, 研究了 PGQ 对阿霉素致大鼠急性心肌损伤的保护作用. 结果表明, PGQ 能够显著拮抗 DOX 所致的心肌损伤.

2014 年, 傅风华等^[51]研究了 ocotillol 对阿霉素所致急性和慢性心肌损伤的保护作用. 实验发现, 在急性心肌损伤模型中, 提前给以 ocotillol 治疗可以延长存活时间; 在慢性心肌损伤模型中, ocotillol 可抑制阿霉素引起的血清中肌酸激酶(CK)和 CK-MB 活力的升高. Ocotillol 可抑制阿霉素引起的心肌组织 GSP 含量的下降及 MDA 含量的升高, 改善阿霉素降低的谷胱甘肽水平和减少心脏组织中丙二醛的累积, 还可以改善阿霉素所致的白细胞的降低. 结果表明, 阿霉素与 ocotillol 联合用药可以有效减轻其剂量依赖的毒性, 特别是心脏毒性.

4.2.2 脑缺血损伤保护作用

2008 年, 傅风华等^[52]开展了 ocotillol 对大鼠局灶性脑缺血损伤的保护作用与机制研究, 发现 ocotillol 能减少脑梗死面积, 改善缺血损伤所致的脑组织病理形态学改变, 并且降低缺血脑组织中 MDA 含量, 升高 SOD 的活性. Ocotillol 对大鼠局灶性脑缺血损伤具有明显保护作用, 该作用可能与抑制脂质过氧化、提高抗氧化酶

活性有关.

4.2.3 失血性休克复苏

2007 年, 李平亚等^[53]研究了 PGQ 对失血性休克复苏的影响. 结果表明, PGQ 可以显著升高平均动脉压, 增加血液氧含量, 降低血清脂质过氧化物, 升高超氧化物歧化酶(SOD)的活性.

4.3 抗炎作用

2015 年, Kim 等^[54]初步研究发现, MR₂ 具有抑制细胞分化成 Th17 细胞的作用, 由肠道菌群代谢为 RT₄ 后, 最终代谢为 ocotillol (2). 进一步研究了 MR₂、RT₄ 和 2 对 Th17 细胞分化的抑制作用. 体外研究表明, 上述 ocotillol 型皂苷显著抑制白介素(IL)-6/肿瘤生长因子 β 诱导的小鼠脾脏 CD4⁺T 细胞分化成 Th17 细胞, 而且抑制 IL-17 的表达, 且 2 抑制作用最大. 同时研究了 2 对经 2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的小鼠结肠炎的抗炎作用. 口服给药 2 显著抑制 TNBS 诱导的结肠缩短, 抑制髓过氧化物酶活性, 抑制一氧化氮和前列腺素 E₂ 的产生. TNBS 抑制结肠中的紧密连接蛋白 ZO-1、闭合蛋白、闭合蛋白 1 的表达, 给以 2 治疗, 可以增加它们的表达、抑制 TNBS 诱导的肿瘤坏死因子(TNF)- α 和 IL-1 β 的表达、以及活化 NF- κ B 和 MAPKs.

2015 年, Kim 等^[55]前期研究发现, 在人类肠道菌群中 VR₂ 和 MR₂ 代谢为 RT₄ 和 ocotillol. 近期又研究了 VR₂、MR₂ 及其代谢物在脂多糖(LPS)刺激的巨噬细胞中的抗炎作用. 发现, 只有 VR₂ 表现出对腹腔巨噬细胞的细胞毒性, MR₂、RT₄ 和 ocotillol 抑制 LPS 刺激的转录因子(NF)- κ B 的活化、抑制肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素(IL)-1 的表达. 然而, 在巨噬细胞中, 这些 ocotillol 型皂苷不抑制肽聚糖诱导的 NF- κ B 的活化. 在腹膜巨噬细胞中, 这三个 ocotillol 型皂苷也抑制 LPS 刺激的环氧合酶 2 和诱导型 NO 合成酶的表达、抑制 NF- κ B 信号分子 IL-1 受体相关激酶 1 和肿瘤生长因子 β 活化的激酶 1 的磷酸化. 给以 RT₄ 或 ocotillol 治疗, 通过流式细胞仪观察到, LPS 介导的巨噬细胞(采用 Alexa Fluor 488 标记)的转变得到抑制. 在 LPS 刺激的巨噬细胞中, ocotillol 通过抑制 NF- κ B 信号传导途径展示出最强的抗炎活性. 基于这些发现, 口服给药 VR₂ 和 MR₂, 经代谢转变成 RT₄、ocotillol 以及其它代谢产物, 特别是 ocotillol, 可以通过抑制 LPS 与巨噬细胞膜上的 TLR4 的结合而抑制炎症.

4.4 抗菌作用

孟庆国、毕毅等^[56~60]对 (20S,24S)-PDQ (5) 和 (20S,24R)-PDQ (15) 的 3 位和 12 位羟基进行氧化、酯化、硝化等结构修饰, 设计合成了系列 20(S)-ocotillol 型衍生物, 并评价了其对于革兰氏阳性菌、耐甲氧西林金黄色

葡萄球菌(CA-MRSA 和菌株 USA300)等菌株的体外抗菌活性. 多个目标化合物表现出一定的抗菌活性. 同时研究发现, 目标化合物与抗生素卡那霉素和氯霉素联合使用, 显示较强的协同抗菌活性.

4.5 抗肿瘤作用

1999 年, Konoshima 等^[61]使用 *N*-亚硝基二乙胺(DEN)作为小鼠肝肿瘤的引发剂, 苯巴比妥(PB)作为促进剂, 研究表明, MR₂ 对肝细胞的癌变的引发和促进都具有显著抑制作用. 此外, MR₂ 表现对 NO 供体/TPA 或过氧亚硝酸盐/TPA 诱导小鼠皮肤癌的引发和促进具有显著抑制作用. 2000 年, Yamasaki^[62]研究发现, MR₂ 对肿瘤促进剂佛波醇乙酸酯诱导的 Epstein-Barr 病毒早期抗原(EBV-EA)具有显著抑制作用.

2013 年, 王洪波等^[63]利用 MTT 法和异种移植肿瘤模型, 对 ocotillol 对阿霉素的抗肿瘤活性的作用进行评估. 采用流式细胞仪和 Hoechst 染色测定法来评估细胞凋亡, 以蛋白印记法和实时荧光定量 PCR 技术检测 p53 的表达及其靶基因. 结果表明, 与阿霉素单独使用相比, 在 p53 野生型癌细胞株中, ocotillol 可以增强阿霉素诱导更多的细胞凋亡, 进一步升高 p53 基因的表达水平, 进而又显著增加促凋亡基因的表达. 此外, ocotillol 显著增加阿霉素在异种移植裸鼠肿瘤 A549 细胞中的抗肿瘤活性.

2014 年, Nguyen 等^[64,65]研究了越南人参皂苷蒸制后化学成分和抗增殖活性的变化. 在 105 °C 下蒸制 10~14 h 后, 大多数原人参二醇和三醇人参皂苷失去 C-20 位糖, 变为极性较小的类似物. 然而, ocotillol 型皂苷结构在蒸制过程中保持稳定. 蒸制后, 对肺腺癌 A549 细胞的抗增殖活性增加, 推测 ocotillol 没有抗增殖活性.

2015 年, 杨秀伟等^[66]从人参茎叶酸降解产物中分离得到(20*S*,24*R*)-ocotillol (**2**)、(20*S*,24*S*)-ocotillol (**13**)和(20*R*,24*R*)-ocotillol (**19**) (图 10), 并进行了体外细胞毒性研究, 研究发现, 上述三种化合物对 HL-60, NCI-N87

图 10 19 的结构

Figure 10 The structure of 19

和 Hep-G2 肿瘤细胞株的 IC₅₀ 值均大于 200 μmol/L, 推测 ocotillol 型皂苷元本身无抗肿瘤活性.

5 代谢研究

2001 年, 王金辉等^[67]研究发现, PF₁₁ 在胃液中保持稳定, 仍以原形形式经小肠吸收. 腹腔注射给药后, 应用 TLC 分析排泄物中的代谢物, 并利用制备薄层分离代谢产物, 通过波谱解析(MS, ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹H-¹H COSY)确定结构. 从粪便中分离鉴定了 3 种代谢产物, 分别为 RT₅, ocotillol 和 1 个新的代谢产物 F-3-1, 并确定其结构为 6-*O*-α-*L*-吡喃鼠李糖基(1-2)-β-*D*-吡喃葡萄糖基-(20*S*,23*S*,24*R*)-达玛-20,24-环氧-3β,6α,12β,23,25-五醇(**20**) (图 11). 但尿液和胆汁中并未发现任何代谢产物. 结果表明, PF₁₁ 不被肝脏代谢, 但胆汁排泄物可在肠道被代谢为水解和氧化产物.

图 11 20 的结构

Figure 11 The structure of 20

2008 年, 赵春芳等^[68]采用高效液相-蒸发光散射色谱(HPLC-ELSD)法测定大鼠胆汁、粪便和尿中 PGQ, 研究表明, PGQ 大鼠舌下静脉给药后, 主要以胆汁排泄为主, 占总药量的 41.60%, 其次为粪便排泄, 占总药量的 9.97%; 尿液中仅检出少量 PGQ, 在胆汁、尿和粪便排泄物均以原形药物检出, 未发现其它代谢产物.

2014 年, 王文艳等^[69]进行了源于 20(*S*)-原人参二醇的 ocotillol 型差向异构体 **5** 和 **15** 的大鼠排泄研究, 建立了 HPLC-MS/MS 测定大鼠尿液、粪便和胆汁中的 **5** 和 **15**, 口服灌胃给予大鼠 **5** 或 **15** 后, 观察它们在尿液、粪便和胆汁中的排泄情况. 结果显示, **5** 和 **15** 在口服给药后 48 h 内粪便排泄累积量分别为给药剂量的 17.09% 和 17.69%, 基本不经尿排泄. 口服给药后 48 h 内, **5** 和 **15** 胆汁排泄累积量分别为给药剂量的 1.47% 和 8.01%, 后者是前者的 5.4 倍, 具有明显的立体选择性.

2014 年, 孟庆国、王文艳等^[70]又进一步研究了 **5** 和 **15** 的药物动力学特性和吸收机理, 并分析 ocotillol 型侧链和 C₂₄ 立体构型对 P 糖蛋白(P-gp)的选择性作用(体内和体外). 结果表明, **15** 的绝对生物利用度比 **5** 高约 14

倍,连续口服给药两个差向异构体 5~20 mg/kg 得到线性动力学特性.在 Caco-2 细胞渗透模型中,15 的表观渗透系数比 5 高约 5~7 倍.此外,5 和 15 都可以通过增加蜂窝罗丹明 123 在 Caco-2 细胞中的保留和减少地高辛流出单层 Caco-2 细胞,对 P-gp 产生相似的抑制作用.给大鼠单次肠灌注罗丹明 123 原位体内实验表明,15 对 P-gp 的抑制作用比 5 更强. Western 印迹分析表明,这两个差向异构体对 P-gp 在 Caco-2 细胞内的表达没有影响.就立体选择性而言,24S 型 ocotillol 型差向异构体的膜渗透性差,因此可以通过 P-gp 区别两个差向异构体.

2014 年,王文艳等^[71]系统地研究了 5 和 15 在体内和体外的形成和代谢情况,并阐明在人肝微粒体(HLM)中产生选择性代谢的 CYP450 酶亚型.口服给药 PPD 后 5 为大鼠血浆中主要成分.5 和 15 在大鼠肝微粒体(RLM)和 HLM 的形成和消除的酶动力学评价表明,5 比 15 具有较高的形成速率和较低的氧化代谢速率,而且在 HLM 中的立体选择性差异比在 RLM 中更为明显.化学抑制实验表明,CYP3A 是 15 在 HLM 中进一步代谢的主要亚型.大鼠静脉给药后,5-葡萄糖醛酸的胆汁排泄率是 15-葡萄糖醛酸的 28 倍多,这也表明 5 比 15 优先代谢产生葡萄糖醛酸结合物.

2011 年,钟大放等^[35]首次对 20(S)-PPD 在混合人肝微粒体(HLMS)和人肝细胞中的代谢情况进行了研究.采用液相色谱-电喷雾离子阱质谱法,共发现 24 个代谢产物.分离出 4 个代谢物,并根据详细的光谱数据分析分别鉴定为 5、15、(20S,24S)-环氧-达玛-12,25 二醇-3-酮(21)和(20S,24R)-环氧-达玛-12,25 二醇-3-酮(22)(图 22).观察到 20(S)-PPD 的主要代谢途径是 24,25-双键氧化生成 24,25-环氧化物,经水解和重排形成相应的 24,25-邻二醇衍生物和 ocotillol 型差向异构体.两个异构体再经羟基化和脱氢进一步代谢.生物转化后,除了 224,25-环氧化物所有的一相代谢物在侧链的 C-25 位具有一个新生成的羟基.将 5 和 15 与两个葡萄糖苷酸缀合物在人肝细胞中孵育,检测到糖基连接位点在 25 位羟基,暗示 25-羟基的形成对 PPD 的代谢消除非常重要.

图 12 21 和 22 的结构
Figure 12 The structures of 21 and 22

2015 年,王文艳等^[72]研究了 20(S)-PPT 在 HLM 和大鼠中的氧化代谢情况.检测到 26 个 ocotillol 型皂苷代谢物,其中 C₂₄ 差向异构体 2 和 13 为 20(S)-PPT 的主要代谢物,其它代谢物源于 2 和 13 的进一步代谢.20(S)-PPT 在大鼠和人类之间代谢的显著种属差异主要是由于 2 和 13 的形成和进一步的代谢消除的立体选择性导致的.在 HLMS 中 2 的表观形成 V_{max} 比 13 快 10.4 倍,13 的消耗率为 2 的 11.0 倍.然而,在 RLM 中 2 的表观形成速率 V_{max} 比 13 快 2.4 倍,2 的消耗速率和 13 相似.化学抑制剂和重组人 P450 亚型的分析表明,CYP3A4 为参与 2 和 13 的氧化代谢的主要亚型.

6 展望

从西洋参中分离得到的少量天然 20(S)-ocotillol 型皂苷具有抗炎、抗肿瘤、抗菌、拮抗吗啡依赖、预防老年痴呆、保护心脑血管及神经系统等功效,其对中枢神经系统和心脑血管系统的保护作用尤其引人注目.由于天然 ocotillol 型皂苷含量较少,其半合成研究逐步成为该领域的研究热点,半合成得到的 C₂₄ 差向异构 20(S)-ocotillol 型皂苷的抗心肌缺血作用与体内代谢呈现立体选择性,进一步引起研究人员极大的研究兴趣.但是,ocotillol 型皂苷尚有如下具有重要理论意义的研究工作:前期报道的 ocotillol 型皂苷及其衍生物水溶性较差,几乎都不溶于水,因而影响其生物利用度,有必要进一步设计合成水溶性前体化合物;活性与代谢立体选择性作用机理尚不清楚、作用靶点不明确;近几年研究表明,20(R)-人参皂苷具有较好的保护心脑血管和神经系统、抗肿瘤等生物活性,20(R)-ocotillol 型皂苷的研究报道较少.近十几年来,ocotillol 型皂苷的合成、抗心肌缺血作用以及对中枢神经系统的保护作用研究报道呈逐年上升趋势,得出了初步构效关系,为设计出活性更佳的衍生物提供了指导,深入开展 ocotillol 型皂苷的合理结构修饰,探寻活性高效低毒的衍生物是一项非常有意义、有前景的研究工作.

References

- [1] Tanaka, O.; Yahara, S. *Phytochemistry* **1978**, *17*, 1353.
- [2] Li, X.-G.; Zhang, L.-X.; Meng, X.-Y.; Hou, J.-R.; Zhang, J. *J. Jilin Agric. Univ.* **2006**, *27*, 645 (in Chinese).
(李向高, 张连学, 孟祥颖, 侯集瑞, 张晶, 吉林农业大学学报, **2006**, *27*, 645.)
- [3] Li, Y.-X.; Liu, S.-F.; Wang, X.-N. *Chin. Tradit. Herb. Drugs* **1995**, *26*, 540 (in Chinese).
(李义侠, 刘淑芬, 王晓霓, 中草药, **1995**, *26*, 540.)
- [4] Chen, S.; Staba, E.; Taniyasu, S.; Kasai, R.; Tanaka, O. *Planta Med.* **1981**, *42*, 406.
- [5] Ma, X.-Y.; Shao, C.-J.; Xu, J.-D. *Gin. Res.* **1991**, *4*, 9 (in Chinese).
(马兴元, 邵春杰, 徐景达, 人参研究, **1991**, *4*, 9.)
- [6] Ma, S.-G.; Jiang, Y.-T.; Song, S.-J.; Wang, Z.-H.; Bai, J.; Xu,

- S.-X.; Liu, K. *Acta Pharm. Sin.* **2005**, *40*, 924 (in Chinese). (马双刚, 姜永涛, 宋少江, 王振华, 白景, 徐绥绪, 刘珂, 药学报, **2005**, *40*, 924.)
- [7] Liu, J.-P.; Wang, F.; Li, P.-Y.; Lu, D. *Nat. Prod. Res.* **2012**, *26*, 731.
- [8] Han, L.; Lin, M.-Y.; Zheng, Q.; Liu, H.-Y.; Liu, H.-Y.; Dong, G.; Liu, J.-P.; Li, P.-Y. *Nat. Prod. Res.* **2014**, *28*, 935.
- [9] Morita, T.; Kasai, R.; Tanaka, O.; Zhou, J.; Yang, T.-R.; Shoji, J. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 4341.
- [10] Zou, K.; Zhu, S.; Tohda, C.; Cai, S.; Komatsu, K. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 346.
- [11] Tanaka, O.; Morita, T.; Kasai, R.; Kinouchi, J.; Sanada, S.; Ida, Y.; Shoji, J. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 2323.
- [12] Namba, T.; Matsushige, K.; Morita, T.; Tanaka, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 730.
- [13] Morita, T.; Kong, Y.-C.; But, P. P.-P.; Ng, K.-H.; Yip, T.-T.; Kasai, R.; Tanaka, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 4368.
- [14] Nguyen, M.; Nguyen, T.; Kasai, R.; Ito, A.; Yamasaki, K.; Tanaka, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 2010.
- [15] Duc, N. M.; Kasai, R.; Ohtani, K.; Ito, A.; Nham, N. T.; Yamasaki, K.; Tanaka, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 115.
- [16] Meng, Q.-G.; Liu, L.-D.; Guo, H.-M.; Bi, Y.; Wang, L. *Acta Crystallogr., Sect. E Struct. Rep. Online* **2010**, *66*, o3210.
- [17] Wang, C.-C. *M.S. Thesis*, Jilin University, Jilin, **2011** (in Chinese). (王晨晨, 硕士论文, 吉林大学, 吉林, **2011**.)
- [18] Liu, J.-P. *Ph.D. Dissertation*, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, **2005** (in Chinese). (刘金平, 博士论文, 沈阳药科大学, 沈阳, **2005**.)
- [19] Vilotijevic, I.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 5250.
- [20] Koert, U.; Wagner, H.; Matthias, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7629.
- [21] Nacro, K.; Baltas, M.; Zedde, C.; Gorrichon, L.; Jaud, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5129.
- [22] Vilotijevic, I.; Jamison, T. F. *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 763.
- [23] Dai, L. *M. S. Thesis*, Jilin University, Jilin, **2010** (in Chinese). (戴璐, 硕士论文, 吉林大学, 吉林, **2010**.)
- [24] Tian, X. *M. S. Thesis*, Jilin University, Jilin, **2012** (in Chinese). (田旭, 硕士论文, 吉林大学, 吉林, **2012**.)
- [25] Ren, Y.-Y. *M.S. Thesis*, Jilin University, Jilin, **2012** (in Chinese). (任媛媛, 硕士论文, 吉林大学, 吉林, **2012**.)
- [26] Meng, Q.-G.; Bi, Y.; Wang, L.; Jiang, N.-C.; Jiang, Y.-T.; Zhang, J.-F.; Yi, S.-T.; Sun, H.-J. *Lett. Org. Chem.* **2011**, *8*, 682.
- [27] Zhang, L.; Guo, H.-M.; Li, W.-J.; Gao, Y.-J.; Meng, Q.-G. *Acta Crystallogr., Sect. E Struct. Rep. Online* **2011**, *67*, 846.
- [28] Meng, Q.-G.; Tan, W.-J.; Hou, G.-G.; Zhang, X.-Y.; Hu, X.-Y.; Yang, F.; Bai, G.-J.; Zhu, W.-W.; Cai, Y.; Bi, Y. *J. Mol. Struct.* **2013**, *1054*, 1.
- [29] Bi, Y.; Tian, J.; Wang, L.; Zhao, F.-L.; Zhang, J.-F.; Wang, N.; Sun, H.-J.; Meng, Q.-G. *J. Med. Plants Res.* **2011**, *5*, 2424.
- [30] Wang, T.; Meng, Q.-G.; Zhang, J.-F.; Bi, Y.; Jiang, N.-C. *Fitoterapia* **2010**, *81*, 783.
- [31] Bi, Y.; Tian, J.-W.; Ji, C.; Zhang, J.-F.; Wang, N.; Jiang, N.-C.; Sun, H.-J.; Meng, Q.-G. *J. Med. Plants Res.* **2011**, *5*, 6731.
- [32] Bi, Y.; Wang, T.; Meng, Q.-G.; Zhang, J.-F.; Wang, L.; Li, Q.; Zhao, F.-L.; Sun, H.-J. *Rec. Nat. Prod.* **2012**, *6*, 24.
- [33] Gao, L.-S.; Li, N.; Li, X. *J. Shenyang Pharm. Univ.* **2007**, *24*, 552 (in Chinese). (高璐莎, 李宁, 李锐, 沈阳药科大学学报, **2007**, *24*, 552.)
- [34] Huang, Y.; Li, N.; Li, X.; Gao, L.-S.; Meng, D.-L. *Acta Pharm. Sin.* **2008**, *43*, 277 (in Chinese). (黄媛, 李宁, 李锐, 高璐莎, 孟大利, 药学报, **2008**, *43*, 277.)
- [35] Li, L.; Chen, X.-Y.; Li, D.; Zhong, D.-F. *Drug Metab. Dispos.* **2011**, *39*, 472.
- [36] Zhang, G.-H.; Ma, C.-H.; Zhang, J.-J.; Chen, J.-W.; Tang, Q.-Y.; He, M.-H.; Xu, X.-Z.; Jiang, N.-H.; Yang, S.-C. *BMC Genomics* **2015**, *16*, 159.
- [37] Li, Z.; Wu, C.-F.; Pei, G.; Guo, Y.-Y.; Li, X. *Pharmacol., Biochem. Behav.* **2000**, *66*, 595.
- [38] Li, Z.; Xu, N.-J.; Wu, C.-F.; Xiong, Y.; Fan, H.-P.; Zhang, W.-B.; Sun, Y.; Pei, G. *NeuroReport* **2001**, *12*, 1453.
- [39] Zhu, D. *M. S. Thesis*, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, **2004** (in Chinese). (朱丹, 硕士论文, 沈阳药科大学, 沈阳, **2004**.)
- [40] Hao, Y.; Yang, J.-Y.; Wu, C.-F.; Wu, M.-F. *Pharmacol., Biochem. Behav.* **2007**, *86*, 660.
- [41] Li, Z.; Guo, Y.; Wu, C.-F.; Li, X.; Wang, J.-H. *J. Pharm. Pharmacol.* **1999**, *51*, 435.
- [42] Wu, C.-F.; Liu, Y.-L.; Song, M.; Liu, W.; Wang, J.-H.; Li, X.; Yang, J.-Y. *Pharmacol., Biochem. Behav.* **2003**, *76*, 103.
- [43] Wang, J.-Y.; Yang, J.-Y.; Wang, F.; Fu, S.-Y.; Hou, Y.; Jiang, B.; Ma, J.; Song, C.; Wu, C.-F. *J. Evidence-Based Complementary Altern. Med.* **2013**, 2013.
- [44] Wang, C.-M.; Liu, M.-Y.; Wang, F.; Wei, M.-J.; Wang, S.; Wu, C.-F.; Yang, J.-Y. *Pharmacol., Biochem. Behav.* **2013**, *106*, 57.
- [45] Wang, Z.-J.; Sun, L.; Peng, W.; Ma, S.; Zhu, C.; Fu, F.; Heinbockel, T. *Neuroscience* **2011**, *195*, 1.
- [46] Wang, X.-X.; Wang, C.-M.; Wang, J.-M.; Zhao, S.-Q.; Zhang, K.; Wang, J.-M.; Zhang, W.; Wu, C.-F.; Yang, J.-Y. *Neuropharmacology* **2014**, *79*, 642.
- [47] Yu, C.; Fu, F.-H.; Jiang, Y.-T.; Yu, X.; Zhu, M.; Han, B. *Chin. Tradit. Herb. Drugs* **2007**, *38*, 576 (in Chinese). (于晨, 傅风华, 姜永涛, 于昕, 朱梅, 韩冰, 中草药, **2007**, *38*, 576.)
- [48] Liu, J.-P.; Zhao, C.-F.; Li, P.-Y.; Li, X. *J. Jilin Univ. (Med. Ed.)* **2006**, *32*, 64 (in Chinese). (刘金平, 赵春芳, 李平亚, 李锐, 吉林大学学报(医学版), **2006**, *32*, 64.)
- [49] Yu, C.; Fu, F.-H.; Yu, X.; Zhu, M. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **2007**, *42*, S215.
- [50] Jin, X.; Shen, W.-Z.; Jin, L.-F.; Jia, J.-Y.; Li, X.-F.; Wang, X.-L.; Di, X.; Zhang, H.-J.; Li, P.-Y. *J. Jilin Univ. (Med. Ed.)* **2013**, *39*(6), 1164 (in Chinese). (金鑫, 沈卫章, 金立方, 贾姣源, 李小丰, 王秀丽, 邸鑫, 张红娟, 李平亚, 吉林大学学报(医学版), **2013**, *39*(6), 1164.)
- [51] Fu, X.-Y.; Kong, L.; Tang, M.; Zhang, J.-Q.; Zhou, X.-Y.; Li, G.; Wang, H.-B.; Fu, F.-H. *Mol. Med. Rep.* **2014**, *9*, 360.
- [52] Zhao, B.; Fu, F.-H.; Wei, X.-B.; Chen, L.; Zhang, Y.-M. *Chin. Pharmacol. Bull.* **2008**, *24*, 87 (in Chinese). (赵冰, 傅风华, 魏欣冰, 陈琳, 张岫美, 中国药理学通报, **2008**, *24*, 87.)
- [53] Liu, J.-P.; Lu, D.; Zhao, Y.; Li, P.-Y.; Li, X. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2007**, *9*, 103.
- [54] Lee, S.-Y.; Jeong, J.-J.; Le, T. H. V.; Eun, S.-H.; Nguyen, M. D.; Park, J. H.; Kim, D.-H. *J. Agric. Food Chem.* **2015**, *63*, 7024.
- [55] Jeong, J.-J.; Van Le, T.-H.; Lee, S.-Y.; Eun, S.-H.; Nguyen, M.-D.; Park, J.-H.; Kim, D.-H. *Int. Immunopharmacol.* **2015**, *28*, 700.
- [56] Bi, Y.; Ma, C.; Zhang, H.-Y.; Zhou, Z.-W.; Yang, J.; Zhang, Z.-L.; Meng, Q.-G.; Lewis, P. J.; Xu, J.-Y. *Chem. Biol. Drug Des.* **2014**, *84*, 489.
- [57] Bi, Y.; Ma, C.; Zhou, Z.-W.; Zhang, T.-T.; Zhang, H.-Y.; Zhang, X.-C.; Lu, J.; Meng, Q.-G.; Lewis, P. J.; Xu, J.-Y. *Rec. Nat. Prod.* **2015**, 9.
- [58] Bi, Y.; Yang, J.; Ma, C.; Liu, Z.-Y.; Zhang, T.-T.; Zhang, X.-C.;

- Lu, J.; Meng, Q.-G. *Pharmazie* **2015**, *70*, 213.
- [59] Bi, Y.; Yang, X.; Zhang, T.-T.; Liu, Z.-Y.; Zhang, X.-C.; Lu, J.; Cheng, K.-G.; Xu, J.-Y.; Wang, H.-B.; Lv, G.-Y.; Lewis, P. J.; Meng, Q.-G.; Ma, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *101*, 71.
- [60] Zhou, Z.; Ma, C.; Zhang, H.-Y.; Bi, Y.; Chen, X.; Tian, H.; Xie, X.-N.; Meng, Q.-G.; Lewis, P. J.; Xu, J.-Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *68*, 444.
- [61] Konoshima, T.; Takasaki, M.; Ichiishi, E.; Murakami, T.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Duc, N. M.; Kasai, R.; Yamasaki, K. *Cancer Lett.* **1999**, *147*, 11.
- [62] Yamasaki, K. *Pharm. Biol.* **2000**, *38*, 16.
- [63] Wang, H.-B.; Yu, P.-F.; Bai, J.; Zhang, J.-Q.; Kong, L.; Zhang, F.-X.; Du, G.-Y.; Pei, S.; Zhang, L.; Jiang, Y.-T.; Tian, J.-W.; Fu, F.-H. *J. Evidence-Based Complementary Altern. Med.* **2013**, 2013.
- [64] Van Le, T. H.; Lee, S. Y.; Kim, T. R.; Kim, J. Y.; Kwon, S. W.; Nguyen, N. K.; Park, J. H.; Nguyen, M. D. *J. Ginseng Res.* **2014**, *38*, 154.
- [65] Van Le, T. H.; Lee, S. Y.; Lee, G. J.; Nguyen, N. K.; Park, J. H.; Nguyen, M. D. *J. Ginseng Res.* **2015**, *39*, 274.
- [66] Ma, L.-Y.; Yang, X.-W. *Phytochem. Lett.* **2015**, *13*, 406.
- [67] Wang, J.-H.; Li, X. *Acta Pharm. Sin.* **2001**, *36*, 427 (in Chinese). (王金辉, 李锐, 药学报, **2001**, *36*, 427.)
- [68] Zhao, C.-F.; Liu, J.-P.; Zhao, Y.; Li, P.-Y. *China J. Chin. Mater. Med.* **2008**, *33*, 432 (in Chinese). (赵春芳, 刘金平, 赵岩, 李平亚, 中国中药杂志, **2008**, *33*, 432.)
- [69] Wu, X.-M.; Wang, L.; Ni, Y.-Y.; Wang, H.; Wang, W.-Y.; Meng, Q.-G. *China J. Chin. Mater. Med.* **2014**, *39*, 1306 (in Chinese). (吴祥猛, 王莉, 倪莹莹, 王慧, 王文艳, 孟庆国, 中国中药杂志, **2014**, *39*, 1306.)
- [70] Wang, W.-Y.; Wu, X.-M.; Wang, L.; Meng, Q.-G.; Liu, W.-H. *PLoS One* **2014**, *9*, e98887.
- [71] Wang, W.-Y.; Wang, L.; Wu, X.; Xu, L.; Meng, Q.-G.; Liu, W.-H. *Chirality* **2015**, *27*, 170.
- [72] Wang, W.-Y.; Ni, Y.-Y.; Wang, L.; Che, X.; Liu, W.-H.; Meng, Q.-G. *Xenobiotica* **2014**, *45*, 385.

(Qin, X.)