

## · 综述 ·

## 蓝萼甲素的药理活性及其机制和毒理作用的研究进展

迟晴晴<sup>1</sup>, 王 强<sup>2</sup>, 钟延强<sup>3</sup> (1. 大连医科大学, 辽宁 大连 116044; 2. 解放军 202 医院, 辽宁 沈阳 110003; 3. 第二军医大学, 上海 200433)

**[摘要]** 蓝萼甲素(glaucocalyxin A, GLA)是一种具有对映 15-氧-16 贝壳杉烯(ent-15-oxo-16-kaurene)骨架结构的二萜类化合物。其具有心血管保护、内皮保护、抗凝血、抗乙型肝炎病毒、抗肿瘤、抑菌、抗炎、耐缺氧、免疫抑制及调节钙离子浓度等多种药理作用,并且有很高的体内安全性。民间常用蓝萼香茶菜治疗肝炎、胃炎、乳腺炎、腹痛、关节痛等疾病,临床上蓝萼香茶菜主要用于治疗冠心病、心绞痛、脑供血不足等缺血、缺氧性心脑血管疾病。本研究将对蓝萼甲素的药理作用及其机制和毒理学作用做一总结。

**[关键词]** 蓝萼甲素;香茶菜;药理作用;毒理作用

**[中图分类号]** R285

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2016)02-0124-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.02.008

## Advances on the research of the pharmacological activity mechanism and toxicology of Glaucocalyxin A

CHI Qingqing<sup>1</sup>, WANG Qiang<sup>2</sup>, ZHONG Yanqiang<sup>3</sup> (1. Dalian Medical University, Dalian 116044, China; 2. No. 202 Hospital of PLA, Shenyang 110003, China; 3. Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** Glaucocalyxin A (GLA) is a kind of diterpenoid enantiomers with organic chemical structure of en-15-oxo-16-kaurene. It has various pharmacological activities, such as cardiovascular and endothelium cellular protection, anti-blood coagulation, anti-Hepatitis B Virus (HBV), anti-tumor, anti-bacteria, anti-inflammation, hypoxic tolerance, immunomodulation and Ca<sup>2+</sup> concentration regulation effect, where as its *in vivo* safety is quite good. As a folk medicine, it is conventionally used to treat hepatitis, gastritis, mastitis, stomachache and arthralgia. It is also used for ischemic and/or hypoxic cardio-cerebrovascular diseases such as coronary heart diseases, stenocardia and chronic cerebral circulation insufficiency in clinic. This review gives a summary of the pharmacological effects, biological mechanism, and toxicity of Glaucocalyxin A.

**[Key words]** Glaucocalyxin A; *Rabdosia (BI.) Hassk*; pharmacological activity; toxicology

蓝萼甲素为 15-氧-16 贝壳杉烯骨架结构的二萜类化合物,是蓝萼香茶菜二萜类化合物的主要活性成分。蓝萼香茶菜 *Rabdosia japonica* (Burm. f.) Hara var. *glaucocalyx* (Maxim.) Hara 为唇形科香茶菜属植物,多产于辽宁、吉林、黑龙江、山东、河北及山西;少量分布于前苏联远东地区及朝鲜、日本等地。蓝萼香茶菜含有二萜、三萜、黄酮、挥发油、无机化合物等多种活性成分。具有清热解毒、抗菌消炎、活血、健胃等活性,用于治疗胃炎、乳腺炎、肝炎、腹痛、关节痛等疾病。近年来,随着对蓝萼香茶菜的深入研究,大量文献报道香茶菜属植物普遍具

有抗肿瘤活性,贝壳杉烷形二萜类化合物是其活性成分<sup>[1]</sup>。此外,已有大量研究证实蓝萼甲素还具有抗凝血、抑菌、抗乙型肝炎病毒、耐缺氧及心血管保护等作用。为了更好地研究开发和利用蓝萼甲素,本文将对蓝萼甲素的药理作用及其作用机制和其毒理学作用进行综述。

### 1 药理活性及其机制

#### 1.1 心血管作用

**1.1.1 抗动脉粥样硬化** 血小板活化是正常机体内生理性止血的必需步骤,而病理性的血小板活化则可导致血栓等疾病。研究显示,患有栓塞性心脑血管系统疾病(如心肌梗死、冠心病、心绞痛)的患者,其体循环中的血小板对腺苷二磷酸(ADP)、花生四烯酸(AA)诱导的聚集作用明显增高。ADP 与血小板膜上的相应受体结合,激活信号传导系统产生第二

**[作者简介]** 迟晴晴,硕士研究生,研究方向:生物大分子缓控释靶向给药系统.Tel.:15940395925

**[通讯作者]** 王 强,主任药师,研究方向:天然药物药理学.Tel.: (024)28853817;E-mail:wangq202@126.com

信使,引起血小板 GP II<sub>b</sub>/III<sub>a</sub>构型发生改变,其暴露出的纤维蛋白原结合受体通过纤维蛋白原桥接作用使血小板相互连接,即产生血小板聚集;而 AA 代谢导致细胞内产生 PGG<sub>2</sub>、PGH<sub>2</sub> 及 TXA<sub>2</sub>,通过三磷酸肌醇通路使 Ca<sup>2+</sup> 释放,致使 AA 和多种血小板表面受体表达,使血小板聚集。张冰月等<sup>[2]</sup>通过体外实验验证了蓝萼甲素对 ADP 和 AA 所致的血小板聚集有明显的抑制作用,对于 AA 作用的血小板聚集,0.01 mg/ml 的蓝萼甲素能产生有效的抑制作用,而对于 ADP 作用的血小板聚集,2 mg/ml 的蓝萼甲素能进行有效的抑制,并且两者都呈现出浓度依赖性。此外,实验结果表明蓝萼甲素能够抑制环氧化酶活性,并且能够抑制 AA 代谢产生化合物的作用。说明在防止动脉粥样硬化和动脉血栓形成中,蓝萼甲素具有重要意义。

**1.1.2 对心肌缺血/再灌注损伤的保护** 1966年, Jennings 首先提出缺血/再灌注损伤(RPI)的概念:当组织细胞低灌注缺血后获得血液再供应时,不但未能使组织细胞缺血性损害减轻或恢复,反而加重了缺血性损伤。再灌注损伤通常发生于脏器供血梗塞后再通、器官移植以及休克脏器低灌注纠正、心脏手术、冠脉搭桥后等情况。

除中性粒细胞浸润、钙超载及自由基这些经典学说外,近年来已有文献证实,在 RPI 中细胞的凋亡也起着显著作用<sup>[3]</sup>。有资料表明, *Bcl-2* 家族(*Bcl-2* 和 *Bax*)、TNF- $\alpha$  及抑癌基因 *p53*、*Fas* 抗原等可能参与了细胞凋亡的调节。RPI 发病的机制之一是细胞凋亡。在细胞凋亡的 2 个传统途径中,线粒体损伤途径通过过表达 *Bax* 来加速凋亡细胞的死亡。而 *Bcl-2* 在抑制心肌细胞死亡、促进心肌细胞生存中起关键作用<sup>[4]</sup>。在死亡受体途径中, *Fas* 配体系统在诱导心肌梗死后使心肌细胞凋亡。其生化特征是内源性核酸内切酶诱导核小体并使之分解为 DNA 碎片<sup>[5]</sup>。刘明洁等<sup>[6]</sup>进行大量研究后发现,蓝萼香茶菜总二萜抑制细胞凋亡作用主要通过上调 *Bcl-2* 蛋白表达、同时下调 *Bax* 蛋白表达,并且通过蓝萼香茶菜总二萜预处理,可对 RPI 有保护作用。

在正常的心肌细胞、血管平滑肌细胞和内皮细胞中, *C-fos* 基因都参与细胞的生理调节,但是在外界刺激下, *C-fos* 基因中的 mRNA 在胞浆内短时间积累(1~2 h),并翻译出相应的 Fos 蛋白,其过度表达可造成细胞凋亡<sup>[7]</sup>。近年来的研究表明, *C-fos* 基因亦可参与 RPI。刘兰娣等<sup>[8]</sup>研究发现缺血/再灌注组的心肌组织中 *C-fos* 基因表达均高于对照

组。同时证实了预灌蓝萼香茶菜可明显抑制 *C-fos* 基因的表达,从而保护心肌缺血/再灌注引起的损伤。

**1.1.3 对血管内皮细胞的保护** 生理状态下,氧化应激可调节细胞功能、免疫反应和受体信号,但过度氧化应激则会损伤内皮细胞。研究表明<sup>[9]</sup>,内皮素(ET)等毒性物质增多与一氧化氮(NO)等舒张血管物质减少,可导致细胞表面特性发生改变。ET 是调节心血管功能的重要因子,是迄今为止发现的作用最强的收缩血管物质,其过度表达可导致血管损伤。正常生理条件下,血管系统中的 NO 主要源于内皮型一氧化氮合酶(eNOS),主要作用为调节血压、扩张血管、抑制血小板聚集、抗平滑肌细胞增殖等。多种炎症信号可在病理条件下通过诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达上调,从而促进 NO 的合成。而具有强氧化功能的氧自由基(ROS)或神经型一氧化氮合酶(nNOS)能生成大量的 NO,与 O<sub>2</sub> 或过氧化物(O<sub>2</sub><sup>2-</sup>)结合,进一步产生细胞毒作用。夏龙等<sup>[10]</sup>建立氧化损伤模型,通过 RT-PCR 检测内皮细胞 ET-1、iNOS、eNOS 的表达。经 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 处理后,模型组 ET-1 和 iNOS 表达明显较空白组增多, eNOS 表达则明显减少。给予蓝萼甲素作用后,发现 eNOS 表达明显增多,ET-1 及 iNOS 表达减少,验证了蓝萼甲素能够有效改善对于 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 作用的内皮细胞损伤,对内皮细胞起保护作用。

**1.2 抑菌作用** 1954年,日本学者首次从香茶菜属植物的叶片中分离得到对映-贝壳杉烷型二萜延命素,并发现其具有抑制 G<sup>+</sup> 菌生长的作用。随后,越来越多的学者对香茶菜属二萜类化合物的抑菌活性进行了深入研究。

金钟民等<sup>[11]</sup>考察蓝萼香茶菜提取液对 G<sup>-</sup> 菌(如大肠杆菌、变形杆菌),G<sup>+</sup> 菌(如金黄色葡萄球菌等)的抑制效力及最低抑菌浓度,证实其乙醇提取液对几种菌的抑制作用均较强。但是,王保强等<sup>[12]</sup>发现蓝萼甲素对 G<sup>+</sup> 菌具有较好的抑制作用,对 G<sup>-</sup> 菌无抑制作用,而对镰刀菌则有较强的抑菌效果。对于蓝萼甲素的抑菌作用已经得到了明确的证实,但是其具体的机制还有待进一步考察。

**1.3 抗凝血作用** 机体内正常的凝血系统和抗凝系统维持着体内血液流动平衡,过度凝血会导致心肌梗死、血栓等严重疾病。机体的正常凝血不仅依靠完整的血管壁结构和功能,还需要凝血因子和血小板的共同参与。血液凝固途径有:以活化部分凝血酶时间(APTT)表示的内源性凝血途径和以凝血酶原时间(PT)表示的外源性凝血途径。马占强

等<sup>[13]</sup>将蓝萼甲素作用于小鼠体内后,对小鼠毛细血管凝血时间和尾尖出血时间进行体内和体外检测,对凝血酶时间(TT)、PT、APTT、血浆复钙时间(PRT)进行检测并比较后,发现蓝萼甲素能通过干扰内源性凝血因子活性、抑制纤维蛋白的生成,表现为显著延长小鼠毛细血管凝血时间和尾尖出血时间。朱晓红等<sup>[14]</sup>通过探究实验也证实蓝萼甲素有延长凝血时间的作用,并呈剂量依赖性。

血小板凝血的一条途径是通过ADP与血小板膜上的相应受体结合,激活信号传导系统产生第二信使,最终通过桥接作用使血小板聚集;另一途径是通过三磷酸肌醇通路使 $Ca^{2+}$ 释放,致使AA及多种因子和多种血小板表面受体表达,产生血小板聚集。张冰月等<sup>[2]</sup>通过家兔体外实验验证了蓝萼甲素对ADP和AA所致的血小板聚集有抑制作用。

**1.4 耐缺氧作用** 缺血、缺氧是一种劣性刺激,发生缺血、缺氧时,会影响机体内组织、器官的生理功能和能量供应。当机能严重失调出现病理形态时,多种重要生命器官如心、脑等,会因供能不足而死亡。

发生缺氧后,半胱氨酸蛋白酶(caspase)家族中的关键蛋白caspase-3被激活,表达增高进而导致凋亡的发生。汤晓蓉<sup>[15]</sup>研究发现蓝萼甲素可在缺血、缺氧后抑制其表达,通过抑制凋亡发挥神经保护作用。还有研究报道,对于细胞增殖、分化和凋亡的调节,PI3K/AKT信号通路皆参与重要环节<sup>[16]</sup>。AKT的磷酸化水平在机体缺氧、缺血中降低<sup>[17]</sup>,蓝萼甲素能够提高AKT的磷酸化水平,进而起到保护作用。此外,细胞外调节蛋白激酶(ERK<sub>1/2</sub>)参与胞外信号调节,当缺氧发生后,其磷酸化水平升高,蓝萼甲素可有效降低ERK的磷酸化水平,进而抑制其介导的细胞凋亡,从而起到神经保护作用。

**1.5 抗乙肝病毒作用** 刘洪川等<sup>[18]</sup>采用HBV-DNA克隆转染人肝癌细胞系(HepG2215),通过比色法测定后检测部分二萜化合物对HBsAg和HBeAg的影响,证实对映-贝壳杉烯类化合物对乙肝病毒具有较好的抑制作用。

## 1.6 抗肿瘤细胞作用

**1.6.1 抗肝癌 HepG2 细胞** 在细胞内基因及细胞外一些因子的调控下,细胞在生理或病理条件下的一种主动死亡方式称为凋亡。在线粒体凋亡途径中,*Bcl-2*和*Bax*起着重要的调控作用,能够激活caspase-9、活化caspase-3,改变线粒体膜的通透性,使线粒体发生损害,进而导致细胞凋亡。而*C-myc*作为快速早起反应的细胞内信使,可使细胞提前进

入S期,在肿瘤的形成过程中,其一方面改变基因的正常表达调控,另一方面引起DNA扩增活化,导致功能异常<sup>[19]</sup>。实验证明,蓝萼甲素可增加*Bax*的mRNA的表达,减少*Bcl-2* mRNA的表达,同时可减少*C-myc* mRNA的表达,抑制肝癌细胞的增殖。应娜等<sup>[20]</sup>研究发现蓝萼甲素对人肝癌细胞株HepG2有明显的生长抑制作用,且呈浓度时间依赖性。

**1.6.2 抗肺癌 A549 细胞** 李梦娇等<sup>[21]</sup>研究发现,蓝萼甲素可参与caspase-8通路,其裂解的caspase-8激活了caspase-3,后者可诱导人肺癌A549细胞凋亡,且caspase-3的激活可导致下游的PARP蛋白裂解片段增多,进一步增加细胞凋亡。

**1.6.3 抗白血病 HL-60、K562 细胞** 高立文等<sup>[22]</sup>研究蓝萼甲素诱导HL-60细胞凋亡通路发现,经蓝萼甲素处理后,HL-60ROS爆发、线粒体膜电位下降,线粒体细胞色素C释放。进一步研究发现,蓝萼甲素通过内源性途径使*Bcl-2*表达下降、*Bax*表达水平上升,又通过外源性通路使caspase-3、caspase-9活性上升,进而介导对HL-60细胞的凋亡。

氧化应激可在内源性或外源性因素引起的细胞毒过程中产生大量ROS<sup>[23]</sup>。ROS作为细胞凋亡中的第二信使,在接收到促凋亡信号时可升高,进而引起 $Ca^{2+}$ 内流、*Bax*表达上调、线粒体通透性转换孔开放、caspase家族的激活等一系列反应,最终导致细胞凋亡<sup>[24]</sup>。杨文华等<sup>[25]</sup>发现蓝萼甲素作用于白血病K562细胞12、24、48h后,IC<sub>50</sub>分别为6.168、2.968、1.086 mg/L,提示蓝萼甲素对白血病K562细胞具有时间依赖的细胞毒作用。此外研究还发现,蓝萼甲素对白血病K562细胞的阻滞作用主要发生在G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期。

**1.6.4 抗宫颈癌 HeLa、SiHa 细胞** 黄敬敬等<sup>[26]</sup>研究了蓝萼甲素对宫颈癌HeLa细胞的作用。透射电镜观察到,与对照组的HeLa细胞表面微绒毛丰富、细胞核大、核仁明显等特点相比,给药组的HeLa细胞表面微绒毛减少、核染色质改变,呈现典型的细胞凋亡形态。并且Western blot结果显示,给予蓝萼甲素作用后,实验组*Bcl-2*蛋白水平降低,*Bax*、caspase-3、caspase-9蛋白水平增高,推测蓝萼甲素是通过线粒体途径诱导HeLa细胞凋亡的。

在另一种宫颈癌SiHa细胞中也发现了同样的基因表达的改变。夏维等<sup>[27]</sup>采用RT-PCR方法分析蓝萼甲素对宫颈癌SiHa细胞的作用,结果显示,经蓝萼甲素处理后,SiHa细胞的*Bcl-2* mRNA表达

下降,而 *Bax*、*caspase-3*、*caspase-9* mRNA 表达增加,这说明蓝萼甲素能通过下调 *Bcl-2* 基因的表达,同时上调 *Bax*、*caspase-3*、*caspase-9* 基因的表达,从而抑制 SiHa 细胞的生长。

**1.7 其他作用及机制** 研究证实,蓝萼甲素具有显著抑制 ConA 诱导的 Th<sub>1</sub> 和 Th<sub>2</sub> 细胞来源的细胞因子的作用<sup>[28]</sup>,且对于不同细胞来源的细胞因子之间的作用比较,蓝萼甲素对 Th<sub>1</sub> 的抑制作用要强于 Th<sub>2</sub>。而对未经 ConA 活化的小鼠脾细胞,蓝萼甲素对 Th<sub>1</sub> 细胞来源的细胞因子有抑制作用,而对 Th<sub>2</sub> 细胞来源的细胞因子则有促进作用。

还有研究<sup>[29]</sup>发现,经 ConA 活化后,小鼠脾脏淋巴细胞内 Ca<sup>2+</sup> 增高。给予蓝萼甲素处理后, Ca<sup>2+</sup> 浓度降低并接近正常水平,进而抑制 T 细胞增殖。以往有学者研究蓝萼甲素具有免疫抑制作用,其作用机制可能与抑制脾淋巴细胞内 Ca<sup>2+</sup> 释放有关。

余祖胤等<sup>[1]</sup>进行了多种二萜类贝壳杉烯的结构及其活性对比分析。结果表明,化合物结构中  $\alpha$ -亚甲基环戊酮结构为贝壳杉烯型二萜抗肿瘤的必需活性基团。为了进一步验证实验结果,笔者挑选了一种该结构较为典型且含量较多的植物——苞叶香茶菜庚素(MOG),对 10 种不同来源的人肿瘤细胞系进行增殖抑制实验,结果验证了 MOG 能显著抑制人肿瘤细胞增殖,并且对人白血病 HL-60 细胞作用最为显著。进一步探究发现,MOG 促使细胞色素 C 的释放,降低抑制凋亡蛋白的表达水平;另一方面,给予 MOG 处理后,HL-60 细胞内 *caspase-8*、*caspase-9* 活化。MOG 可能同时激活线粒体途径和死亡受体途径,诱导细胞凋亡。

## 2 蓝萼甲素的毒理学研究

**2.1 蓝萼甲素的体内急性毒性与长期毒性** 崔婷婷等<sup>[30]</sup>研究了蓝萼甲素在体内的急性毒性及长期毒性。在急性毒性实验中,一次性灌胃给药的半数致死量(LD<sub>50</sub>)为临床人日常用量的 196 倍,静脉给药的 LD<sub>50</sub> 为临床人日常用量的 30.5 倍,说明蓝萼甲素的口服给药及注射给药安全性均较高。在大鼠长期毒性实验中,口服给药最高剂量为人临床日常用量的 20 倍,长期给药后,大鼠体重、血液、血液生化、病理组织及脏器系数等指标与对照组比较均无显著差异。而对各组犬长期给药后进行血液生化学检查,与对照组比较均无显著差异。说明蓝萼甲素长期给药在体内安全性高。

心脑血管通胶囊的主要成分是蓝萼香茶菜总二萜,其活性结构主要是蓝萼甲素。长期以来,该药疗效已经被临床认可,说明蓝萼甲素有较高的安全性。

**2.2 蓝萼甲素的体外细胞毒性** 沈晓丹等<sup>[32]</sup>对正常肝细胞株及多种癌症细胞株进行细胞毒性实验,用 MTT 法测定各细胞株的抑制率。结果表明,蓝萼甲素对所选用的细胞株均具有较强的浓度剂量依赖的抑制作用。

## 3 展望

近年来,越来越多的香茶菜属植物被研究和开发,其优越的活性成分也更多地应用于临床。随着研究的深入,发现香茶菜属植物中含有大量二萜,其主要活性成分是二萜类化合物中对映-贝壳杉烷骨架结构,该结构中五元环外双键与羰基是活性成分的必需基团,并且酯键的存在部位可以影响活性的大小,如 C-11 位与 C-6 位存在 OAc,可以增强化合物活性,而 C-7 位存在 OAc 则减弱活性。分析蓝萼甲素的构效关系,是一类 C-20 未被氧化的对映-贝壳杉烷骨架结构,这类结构普遍具有较强的活性,其中  $\alpha$ -亚甲基环戊酮起主要作用,而 C-2、C-8 和 C-11 位的多个内酯结构起协同作用。从构效关系分析,这些结构相互协同、互相增强、共同作用,其抗凝血、抑菌、抗乙肝病毒、耐缺氧、免疫抑制、抗肿瘤及心血管保护等诸多药理作用将会有广阔的临床应用前景。

虽然大量研究表明,蓝萼甲素的多种药理作用与 *fos* 基因、*Bcl-2* 基因、*Bax* 基因、*caspase* 通路等表达有关,但是其作用机制及作用靶点尚不明确,并且对于蓝萼甲素的体内分布还未见详细报道。进一步探究蓝萼甲素的作用机制和靶点,以及分析其在体内主要分布与代谢将成为今后的研究方向,以便更安全、更有效地将蓝萼甲素应用于临床。

## 【参考文献】

- [1] 余祖胤.对映贝壳杉烷类二萜化合物抗肿瘤作用及其分子机制研究[D].中国人民解放军军事医学科学院,2007.
- [2] 张冰月,郎铁咏,王强.蓝萼甲素抗血小板聚集的研究[J].中医药信息,2014,31(6):23-26.
- [3] 张雯,宋俊科,杜冠华.缺血再灌注损伤与细胞凋亡信号转导通路[J].中国药理学杂志,2015,50(7):565-569.
- [4] Duan X, Ji BY, Wang XH, et al. Expression of microRNA-1 and microRNA-21 in different protocols of ischemic conditioning in an isolated rat heart model [J]. Cardiology, 2012, 122(1):36-43.
- [5] Kang S, Yang YJ, Wu YL, et al. Myocardium and microvessel endothelium, apoptosis at day 7 following reperfused acute myocardial infarction [J]. Microvasc Res, 2010, 79(1):70-79.
- [6] 刘明洁,孙旗,王强,等.蓝萼香茶菜总二萜预处理对兔心肌缺血/再灌注时心肌细胞凋亡的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(19):229-233.

- [7] 李上海,梁伟钧,孙兴华,等.缺血预处理对心肌缺血再灌注诱发凋亡的保护机制[J].国际心血管病杂志,2014,41(1):48-50.
- [8] 刘兰娣,叶丽卡,潘东军,等.蓝萼香茶菜对大鼠全心缺血-再灌注时心肌 C-fos 基因表达的影响[J].中国中药杂志,2003,28(4):358-361.
- [9] 谷洁,隋海静,李冬梅,等.内皮素与一氧化氮在2型糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤中的变化及意义[J].国际免疫学杂志,2013,36(3):235-238.
- [10] 夏龙,褚纯隼,严彪,等.蓝萼甲素对血管内皮细胞的保护作用[J].中医药导报,2014,20(4):22-24.
- [11] 海广范,张慧,郭兰青.二萜类化合物药理学作用研究进展[J].新乡医学院学报,2015,32(1):77-80.
- [12] 王保强,丁兰,达文燕,等.蓝萼香茶菜叶与茎乙醇提取物的抑菌活性研究[J].安徽农业科学,2010,38(31):17526-17528.
- [13] 马占强,王敏,张健,等.蓝萼甲素抗凝血作用研究[J].云南中医学院学报,2011,34(3):26-29.
- [14] 朱晓红,张冰月,王莹莹,等.蓝萼香茶菜总二萜对小鼠抗凝血作用[J].中国公共卫生,2013,29(1):86-87.
- [15] 汤晓蓉.蓝萼甲素对缺氧缺血性脑损伤保护作用的研究[D].苏州大学,2013.
- [16] Hasegawa Y, Suzuki H, Sozen T, et al. Activation of sphingosine 1-phosphate receptor-1 by FTY720 is neuroprotective after ischemic stroke in rats[J]. Stroke, 2010, 41(2):368-374.
- [17] Zhou Y, Lekic T, Fathali N, et al. Isoflurane posttreatment reduces neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats by the sphingosine-1-phosphate/ phosphatidylinositol-3-kinase/ Akt pathway[J]. Stroke, 2010, 41(7): 1521-1527.
- [18] 刘洪川,项昭保,金永生,等.蓝萼香茶菜化学成分与结构修饰及抗肿瘤和抗乙肝病毒作用研究[C].2013中国药学会暨第十三届中国药师周论文集,2014.
- [19] 王伟超.核仁蛋白 EBP2 反馈调控转录因子 c-Myc 影响 rDNA 转录、细胞增殖以及肿瘤形成[D].华东师范大学,2015.
- [20] 应娜,徐长亮,张健,等.蓝萼甲素对入肝癌细胞 HepG2 细胞株的作用[J].海峡药学,2012,24(1):235-238.
- [21] 李梦姣,顾振纶,董丽霞,等.蓝萼甲素对人肺癌 A549 细胞的作用及其机制[J].中国药理学通报,2013,29(6):882.
- [22] Gao LW, Zhang J, Yang WH. Glaucoalyxin A induces apoptosis in human leukemia HL-60 cells through mitochondria-mediated death pathway[J]. Toxicol in vitro, 2011, 25(1): 51-63.
- [23] 刘学忠,薛彬,袁燕,等.乐果引起大鼠肝细胞凋亡的机理[J].中国兽医学报,2010,30(1):98-101.
- [24] Xiong XX, Liu JM, Qiu XY, et al. Piperlongumine induces apoptotic and autophagic death of the primary myeloid leukemia cells from patients via activation of ROS-p38/JNK pathways[J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36(3):362-374.
- [25] 杨文华,张健,高立文,等.蓝萼甲素诱导 K562 细胞毒作用机制的初步研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(19): 181-184.
- [26] 黄敬敬,王修珍,蒋小岗,等.蓝萼甲素对宫颈 HeLa 细胞的作用及其相关机制研究[J].中国药理学通报,2012,28(3):421-424.
- [27] 夏维,王修珍,蒋小岗,等.蓝萼甲素对人宫颈鳞癌 SiHa 细胞株生长抑制作用[J].中国药理学通报,2011,27(7):1035-1036.
- [28] 陈子珺,李云森,周吉燕,等.蓝萼甲素对小鼠脾细胞 Th1/Th2 型 5 种细胞因子水平的影响[J].中国中药杂志,2006,31(15):1257-1260.
- [29] 陈子珺,李云森,周吉燕,等.蓝萼甲素对小鼠脾细胞内游离钙离子浓度的影响[J].中草药,2006,37(6):908-910.
- [30] 崔婷婷,赵丽娟,刘岩,等.蓝萼香茶菜的毒理学研究[J].中国医药指南,2010,08(19):246-249.
- [31] 沈晓丹,曹莉,董霞,等.蓝萼甲素体外细胞毒活性研究[J].中华中医药学刊,2011,29(6):1334-1335.

[收稿日期] 2015-10-28 [修回日期] 2016-01-25  
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 113 页)

- [20] Na YM. Synthesis and activity of novel 1-halogenobenzylindole linked triazole derivatives as antifungal agents [J]. Bull Korean Chem Soc, 2011, 32(1): 307-310.
- [21] Zhao JX, Cao YY, Quan H, et al. *In vitro* and *in vivo* activities of HQQ-3, a new triazole antifungal agent [J]. Biol Pharm Bull, 2006, 29(10): 2031-2034.
- [22] Xu JM, Cao YB, Zhang J, et al. Design, synthesis and antifungal activities of novel 1,2,4-triazole derivatives [J]. Eur J Med Chem, 2011, 46(7): 3142-3148.
- [23] Jiang YW, Zhang J, Cao YB, et al. Synthesis, *in vitro* evaluation and molecular docking studies of new triazole derivatives as antifungal agents [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2011, 21(15): 4471-4475.
- [24] Tron GC, Pirali T, Billing RA, et al. Click chemistry reaction in medicinal chemistry: applications of the 1,3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes [J]. Med Res Rev, 2008, 28(2): 278-308.
- [25] Wei JJ, Wang Y, Wang XL, et al. Recent advances of 1,2,3-triazole compounds in medicinal chemistry [J]. Chin Pharm J, 2011, 46: 481-485.
- [26] Wang BG, Yu SC, Chai XY, et al. Design synthesis and biological evaluation of 3-substituted triazole derivatives [J]. Chin Chem Lett, 2011, 22(5): 519-522.
- [27] Fang B, Zhou CH, Rao XC. Synthesis and biological activities of novel amine-derived bis-azoles as potential antibacterial and antifungal agents [J]. Eur J Med Chem, 2010, 45(9): 4388-4398.
- [28] Zhou CH, Fang B, Gan LL. Benzyl chloride tertiary amine double azole antimicrobial compounds, preparation and medical use thereof; China, 101323594 (B) [P]. 2011.
- [29] Bendaha H, Yu L, Touzani R, et al. New azole antifungal agents with novel modes of action: synthesis and biological studies of new tridentate ligands based on pyrazole and triazole [J]. Eur J Med Chem, 2011, 46(9): 4117-4124.

[收稿日期] 2015-01-04 [修回日期] 2015-04-24  
[本文编辑] 李睿旻