

咖啡酸及其主要衍生物的研究进展及开发前景

包伊凡, 沈新春, 汪芳*

南京财经大学食品科学与工程学院 江苏省现代粮食流通与安全协同创新中心
江苏高校粮油质量安全控制及深加工重点实验室, 南京 210023

摘要:咖啡酸(caffeic acid)及其衍生物是一类在植物中分布非常广泛的次级代谢产物,它们普遍存在于一些食物中,如水果、蔬菜、谷物等,在一些天然药物中也含有这一类活性成分,如丹参中水溶性的丹酚酸类成分,当归中的阿魏酸、咖啡酸,金银花中的绿原酸等。近年来,咖啡酸及其衍生物的生物活性引起了人们的广泛关注,其新的生物活性正在不断被发现。作为一类普遍存在于植物中的次生代谢产物,咖啡酸及其衍生物的资源丰富,而目前其资源利用率还非常低,一些富含咖啡酸及其衍生物的天然植物没有被充分利用。本文旨在总结近年来国内外对于咖啡酸及其衍生物的生物活性及构效关系的研究进展,分析其开发利用前景。

关键词:咖啡酸;衍生物;合成途径;生物活性;构效关系;开发前景

中图分类号:R931.6

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2018.10.028

The Research Progress and Development Prospects of Biosynthesis, Structure Activity Relationship and Biological Activity of Caffeic Acid and Its Main Types of Derivatives

BAO Yi-fan, SHEN Xin-chun, WANG Fang*

College of Food Science and Engineering, Nanjing University of Finance and Economics/Collaborative Innovation Center for Modern Grain Circulation and Safety/Key Laboratory of Grains and Oils Quality Control and Processing, Nanjing 210023, China

Abstract: Caffeic acid and its derivatives are secondary metabolites which widely distributed in plants. They are widespread in foods, such as fruits, vegetables, grains, etc. these active ingredients were also found in some natural medicines, such as the water-soluble salvianolic acids in *Salvia miltiorrhiza* Bge., ferulic acid, caffeic acid in *Angelica sinensis*, chlorogenic acid in *Lonicera japonica*. In recent years, the bioactivities of coffee acid and its derivatives have attracted wide attention, and its new biological activities are constantly being discovered. As common secondary metabolites in plants, caffeic acid and its derivatives are rich in resources. However, their utilization is not effective enough, some plants contained caffeic acid and its derivatives had not been fully utilized. The purpose of this article is to summarize the domestic and foreign researches of caffeic acid and its derivatives in recent years, the relationship between bioactivity and structure activity of these metabolites will be discussed to analyze its development and utilization prospects.

Key words: caffeic acid; derivatives; biosynthesis pathway; bioactivity; structure activity relationship; development prospects

咖啡酸(Caffeic acid)及其衍生物普遍存在于一些食物和中药中。作为在植物中分布广泛的次级代谢产物,近年来人们对于咖啡酸及其衍生物的生合成途径及其构效关系的研究越来越深入。咖啡酸及其衍生物在植物体内均是通过莽草酸途径合成,由

苯丙氨酸经过脱氨形成桂皮酸,再由桂皮酸衍生而来。苯环上的邻二酚羟基作为活性位点使得咖啡酸及其衍生物具有抗氧化、清除自由基、抗炎、抗癌、抗病毒、抑菌、抗感染等生物活性,苯环上取代基的吸电子能力越强,其生物活性越强。作为一类安全有效的天然化合物,咖啡酸及其衍生物治疗心脑血管疾病、改善糖尿病、抗肝纤维化作用也受到广泛关注,而其作用机制尚待深入研究。本文对近年有关咖啡酸及其衍生物的生合成途径、生物活性、构效关系等方面的研究进展作一综述,并展望其开发利用前景,

收稿日期:2018-01-04 接受日期:2018-05-30

基金项目:国家自然科学基金(31800280, 31271983);江苏省自然科学基金(BK20180817, BK20141484);江苏省高校自然科学基金项目(18KJB550006, 14KJA550002);江苏省高校协同创新中心现代服务业项目(WTTFY01)

* 通信作者 E-mail:wangfang8875@163.com

为未来的研究、开发和利用提供理论基础。

1 咖啡酸及其衍生物的合成途径与研究进展

酚酸类化合物是含有酚羟基和羧基的一类代谢产物,自然界中发现的酚酸类化合物的主要骨架类型有以下两类: C_6-C_1 型,基本骨架是苯甲酸,如原儿茶酸、没食子酸; C_6-C_3 型,基本骨架是桂皮酸,如咖啡酸、阿魏酸、芥子酸等。以上两种骨架的酚酸在植物体内均是通过莽草酸途径合成,其中植物中最多的一种酚类化合物是由苯丙氨酸经过脱氨形成桂皮酸,再由桂皮酸衍生而来^[1]。咖啡酸及其衍生物是这条途径中非常重要的代谢产物,也是植物中广泛存在的次生代谢产物。

1.1 咖啡酸及其衍生物的结构分类

咖啡酸的结构属于羟基苯丙烯酸类化合物。咖啡酸衍生物是指包含咖啡酸结构单元的一大类化合物,主要包含咖啡酸的单倍体、二倍体、三倍体、四倍体及酯类等结构(图1)。主要的咖啡酸单倍体有4位取代的对-香豆酸(*p*-Hydroxycinnamic acid)(图1~1),3,4位取代的咖啡酸(Caffeic acid)(图1~2)、阿魏酸(Ferulic acid)(图1~3)及异阿魏酸(3~Hydroxy~4~methoxycinnamic acid)(图1~4),3,4,5位取代的芥子酸(Sinapic acid)(如图1~6)以及咖啡酸的水解产物丹参素(Danshensu)(图1~5)。迷迭香酸(Rosmarinic acid)(图1~7)、甲基迷迭香酯(Methyl rosmarinate)(图1~8)、原紫草酸(Pro-lithospermic acid)(图1~9)、丹酚酸F(Salvianolic acid F)(图1~10)均为咖啡酸的二倍体。主要的三倍体有紫草酸(Lithospermic acid B)(图1~11)、紫草酸甲酯(Lithospermic acid monomethyl ester)(图1~12)、紫草酸二甲酯(Lithospermic acid dimethyl ester)(图1~13)。咖啡酸四倍体可以看成是迷迭香酸二聚体的衍生物,主要包含丹酚酸A(Salvianolic acid A)(图1~14)、丹酚酸E(Salvianolic acid E)(图1~15)、丹酚酸B(Salvianolic acid B)(图1~16)等。除了上述这些以咖啡酸聚合物为基本结构单元的化合物外,咖啡酸单体与其他化合物形成的酰胺、酯、糖苷等复合结构的化合物也普遍存在于植物中,例如绿原酸(Chlorogenic acid)(图1~18)及其同系物、咖啡酰莽草酸(Caffeoylshikimi acid)、咖啡酰葡萄糖苷(Caffeoyl glycoside)和咖啡酸苯乙酯(Caffeic acid phenethyl ester)(图1~19)等。

1.2 咖啡酸及其衍生物的合成途径及研究进展

基本上高等植物中所有的酚类物质均是由莽草酸途径合成。二氧化碳在植物光合作用下形成初级碳代谢产物——葡萄糖以及其他一些碳水化合物,这些初级代谢产物通过糖酵解等方式生成赤藓糖和磷酸烯醇丙酮酸酯,而后在一系列酶的催化下转化成苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸等芳香族氨基酸^[2]。苯丙氨酸是咖啡酸类化合物形成的主要前体物质,它在苯丙氨酸解氨酶(PAL)的催化下形成肉桂酸,肉桂酸在肉桂酸4-羟化酶(C4H)的催化下形成4-香豆酸,4-香豆酸是酚酸类成分合成路径中的重要中间产物,很多种类的酚酸类化合物均是以4-香豆酸为前体合成的^[3,4]。4-香豆酸在肉桂酸-3-羟化酶(C3H)的催化下形成咖啡酸,咖啡酸又在*O*-甲基转移酶(COMT)的作用下生成阿魏酸。阿魏酸在阿魏酸5-羟化酶(5FH)和*O*-甲基转移酶(COMT)的催化下形成芥子酸^[5]。另一个重要的芳香族氨基酸——酪氨酸是合成丹参素的前体物质,它在酪氨酸氨基转移酶(TAT)及对羟基苯丙酮酸还原酶(HPPR)的催化下生成丹参素的前体物质:4-羟基苯乳酸^[6-8]。

咖啡酸大分子衍生物的生物合成路径主要包含两条:一条是以4-香豆酸和4-羟基苯乳酸为前体合成迷迭香酸及丹酚酸类成分的途径,主要存在于以丹参为代表的唇形科鼠尾草属的植物中;另一条是以奎宁酸和咖啡酸、阿魏酸为前体合成绿原酸类成分,主要存在于以金银花为代表的忍冬科忍冬属的植物中。Di等^[9]利用同位素标记前体饲喂监测代谢流变化,结果发现在丹参中,迷迭香酸积累的过程和已报道的迷迭香酸积累的过程不完全相同,他们对该途径进行了修正:4-香豆酸可能被转化为咖啡酸,咖啡酸被催化生成咖啡酰辅酶A,再与4-羟基苯乳酸经过RAS催化生成咖啡酰-4'-羟基苯乳酸(Caffeoyl-4'-hydroxyphenyllactic acid),之后又经CYP98A14催化生成迷迭香酸。从迷迭香酸到丹酚酸B的生物合成路径目前仍未完全阐述清楚,但在Di等人的研究中,推测了其中可能的合成路径:丹酚酸B是由两分子迷迭香酸直接通过聚合反应生成,这个反应涉及了一种未知的氧化酶催化产生的一种氧化还原反应。Chen等^[10]在对丹参中活性成分合成路径中的关键酶基因进行全面分析后发现,在丹酚酸的合成路径中,有5个编码漆酶(Laccase)的基因被检测到,其中有两个基因与丹酚

酸 B 等大分子丹酚酸的含量有非常密切的关系。因此,他们推测迷迭香酸合成丹酚酸的过程很有可能是在丹参中的漆酶催化下进行的。

绿原酸(Chlorogenic acid)是由咖啡酸与奎尼酸反应生成的酯,其分子中含有酯键、不饱和双键与多元酚等多个不稳定部分,因此,绿原酸在植物中通常是以几种异构体共存的形式存在,平常提取到的是属绿原酸类物质。主要包括咖啡酰奎宁酸(5-Caffeoyl-quinic acids, 5-CQA), 二咖啡酰奎宁酸(Dicaffeoyl-quinic acids, diCQA) 和阿魏酰奎宁酸(Feruloyl-quinic, FQA), 和就是狭义上所说的绿原酸(CGA), 而 CQA 和 diCQA 通常是由 5-CQA 转变而来。

Lepelletier 等^[11]对植物绿原酸代谢途径中涉及到的关键酶进行了较为系统的总结。在植物中绿原酸的合成自 4-香豆酰辅酶 A 开始进入两条分支:其一是生成 4-香豆酸新莽草酸酯,其进一步生成咖啡酰新莽草酸酯,最后生成咖啡酰辅酶 A,控制该途径催化酶的基因有 HCT, CYP98A36, CYP98A35 等;其二是生成反式-5-O 型(4-香豆)三维-奎宁酸,进一步生成反式-5-O 型三维-奎宁酸,其也同时生成咖啡酰辅酶 A,控制该途径催化酶的基因有 HQT, CYP98A35, C3H 及 HCT 等,两分支都是最后生成绿原酸(图 3)。

1.3 咖啡酸及其衍生物的生合成途径关键酶的研究现状

1.3.1 苯丙氨酸解氨酶(PAL)

苯丙氨酸裂解酶(Phenylalanine ammonia-lyase EC 4.3.1.24)它是苯丙烷类代谢、催化苯丙烷类代谢第一步反应的酶,是苯丙烷类化合物代谢的关键酶和限速酶。在丹参迷迭香酸生源途径中 PAL 是生源途径的进入位点酶和限速酶。Song 等^[3]将丹参中 PAL 进行干扰后发现,迷迭香酸和丹酚酸 B 的含量显著下降,且植株的表型发生变化,这也证实了 PAL 在迷迭香酸合成过程中的重要性。在绿原酸合成路径中, PAL 同样是关键基因,有研究表明^[12]将苯基丙氨酸解氨酶基因转入烟草,比较转基因植株与野生型植株发现,在转基因植株中检测到 PAL 基因能过表达,其转录产物苯基丙氨酸解氨酶的含量比野生型植株高 2~5 倍,同时发现转基因植株中叶片绿原酸含量也显著增加。

1.3.2 酪氨酸氨基转移酶基因(TAT)

酪氨酸氨基转移酶(Tyrosine aminotransferase EC:2.6.1.5)是酪氨酸代谢的限速酶,能够将 L-酪

氨酸转化为 4-羟基苯丙酮酸,它也是酪氨酸途径上的第一个关键酶。有研究表明丹参毛状根中过量表达 TAT 能够显著提高迷迭香酸的积累,改变迷迭香酸和丹酚酸 B 的构成比例^[13]。

1.3.3 肉桂酸 4-羟化酶(C4H)

肉桂酸 4-羟化酶(Cinnamate 4-monooxygenase EC 1.14.13.11),是一种 P450 单加氧酶,是第一个既被克隆又确定了功能的植物 P450。C4H 催化反式肉桂酸对位羟基化,与下游产物如木质素、类黄酮等许多代谢物的合成有关。最新研究表明在丹参毛状根中过量表达 C4H 能够显著提高丹酚酸 B 的含量^[14]。

1.3.4 对羟基苯丙酮酸还原酶(HPPR)

对羟基苯丙酮酸还原酶(Hydroxyphenylpyruvate reductase, EC 1.1.1.237)与迷迭香酸生物合成途径相关,被认定为该生物合成途径中第一个使代谢流特异流向迷迭香酸的关键酶。Kim 等对彩叶草悬浮细胞中的 HPPR 蛋白进行分离纯化,并克隆得到该物种中的 HPPR 全长 cDNA 序列,异源表达得到酶蛋白,发现该蛋白不仅可以催化对羟基苯丙酮酸变成对羟基苯乳酸,还可以催化 3,4-二羟基苯丙酮酸转化成 3,4-二羟基苯乳酸。在丹参毛状根中,过量表达 HPPR 及其共表达 TAT-HPPR 均能同时显著提高迷迭香酸和丹酚酸 B 的含量。

1.3.5 迷迭香酸合成酶(RAS)

迷迭香酸合成酶(Rosmarinate synthase EC:2.3.1.140)首次分离于彩叶草,目前的研究比较少,只有菜叶草、熏衣草和蜜蜂花中的迷迭香酸合成酶有报道^[15]。迷迭香酸合成酶将 4-香豆酰 Co A 与 4-羟基苯乳酸催化生成 2-氧-(4-香豆酰)-3-(4-羟基苯)-乳酸,这是迷迭香酸生物合成的关键步骤。Di 等人克隆得到了丹参酚酸类生物合成过程中的关键酶基因 Sm RAS,通过对 Sm RAS 的 RNAi 抑制研究表明,作为酚酸类生源途径上的关键酶,Sm RAS 的表达水平与酚酸类标志成分迷迭香酸和丹酚酸 B 的含量密切相关。

1.3.6 4-香豆酸:辅酶 A 连接酶(4CL)

4-香豆酸:辅酶 A 连接酶(4-Coumarate: Co A ligase EC 6.2.1.12)是植物苯丙酸途径中的关键酶,负责催化肉桂酸及其衍生物产生相应的 Co A 酯,为该途径下游产物如木质素、类黄酮等物质的合成提供活化底物。在丹参中 4CL 以基因家族形式出现,为 4CL1 和 4CL2。对两个 4CL 和不同底物的

亲和性试验表明,4Cl1 对香豆酸亲和性比较高,4Cl2 对咖啡酸亲和性比较高,这也和化合物在不同细胞器及不同时间段积累有关。

从以上对咖啡酸及其衍生物的生物合成路径的研究进展来看,绿原酸类成分的生源合成途径相对清楚,而丹参酚酸类化合物的生源途径还不清楚,只有上游迷迭香酸的生源途径已得到部分阐明。

迷迭香酸下游其它酚酸类成分如丹酚酸 B 等的生源途径还不清楚,目前仅处于初步的探索推测阶段,虽然已经发现了并推测了漆酶在丹酚酸 B 的生成路径中具有重要的作用,但目前仍没有完全克隆该漆酶的基因,也没有进行验证。因此需要继续探索漆酶在催化迷迭香酸合成丹酚酸 B 中的作用并且阐明其机制。

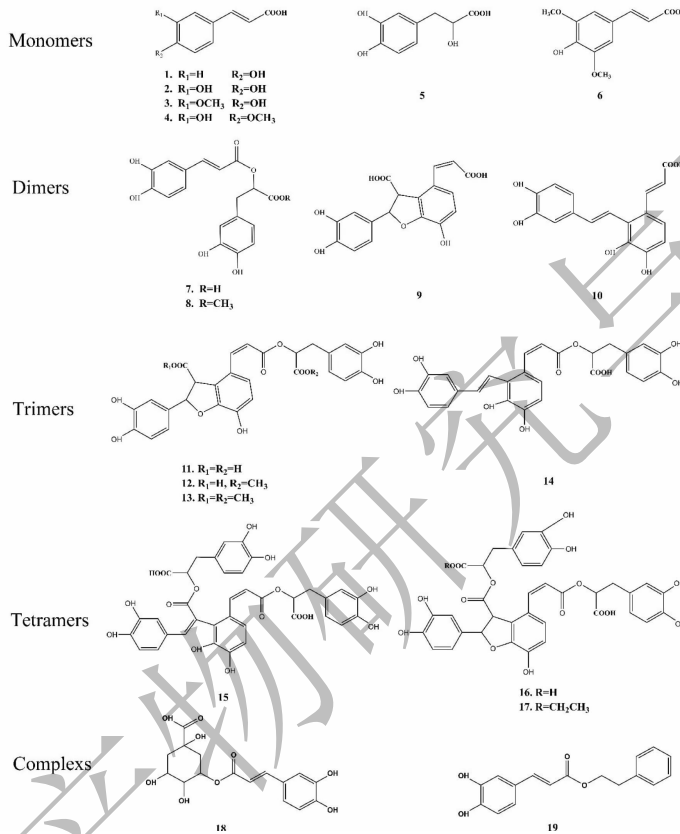


图1 天然咖啡酸及其衍生物的化学结构

Fig. 1 The chemical structure of natural caffeic acid and its derivatives

2 咖啡酸及其衍生物的构效关系研究进展与内在规律性

咖啡酸及其衍生物具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎、免疫调节等多方面的作用。本文针对近年来咖啡酸及其衍生物的构效关系做一综述,意在从中总结咖啡酸及其衍生物作用的内在规律性,为咖啡酸及其衍生物的资源价值发现提供思路。

2.1 邻二苯酚羟基的构效关系

咖啡酸及其衍生物苯环上的邻二酚羟基是其抗氧化、清除自由基的主要活性部位,酚类化合物与自由基反应时会失去一个氢并形成稳定的半醌式结构。Son 等^[16]研究了咖啡酸酯类衍生物对于 2,2-

二苯基-1-苦基肼基自由基 (DPPH) 的清除率并对其构效关系和内在规律性进行了探讨,实验表明咖啡酸酯类衍生物对于自由基的清除率与结构中羟基数目呈正相关,此外供电基团也能增强其抗氧化活性。研究发现^[17,18]邻二苯酚羟基被取代后的咖啡酸衍生物对于口腔鳞状癌细胞(SAS)和正常口腔成纤维细胞的影响,发现当邻二苯酚羟基中的一个羟基被甲氧基所取代时,能增强其抗癌和抗炎活性。

2.2 苯基上的氢原子的构效关系

Chun 等^[19]发现苯基上 5-硝基的取代能增强咖啡酸衍生物的抗癌活性。Wang 等^[20]研究了咖啡酸氟取代衍生物对甲萘醌诱导的人内皮细胞氧化应激的保护作用,结果显示,2-氟的取代比 3-氟的取代更

能增强咖啡酸衍生物的抗癌活性。可见苯环氢被某

些吸电子基团所取代时有利于增强咖啡酸及其

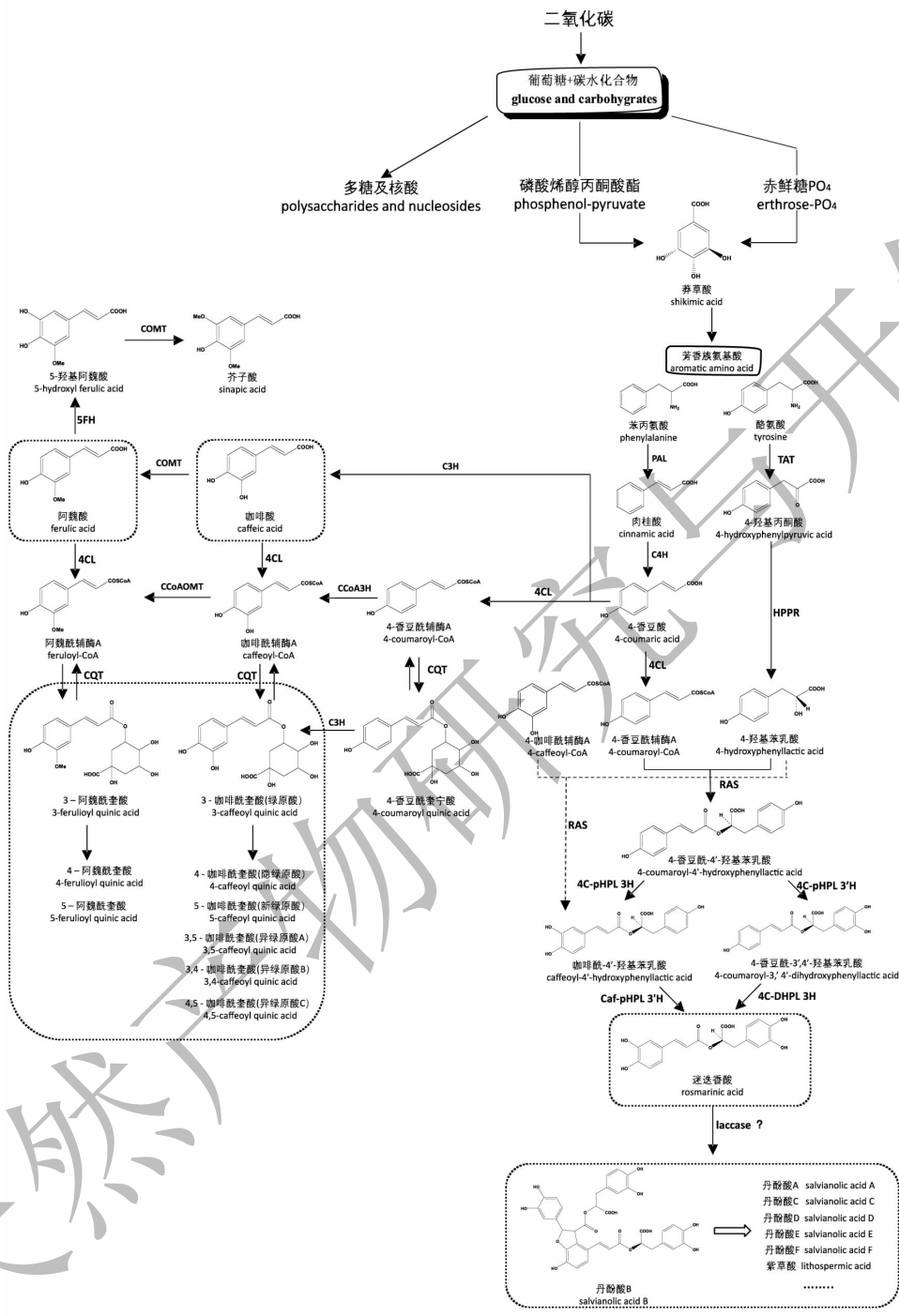


图2 咖啡酸及其衍生物的合成路径

Fig. 2 The biosynthesis pathway of caffeic acid and its derivatives

衍生物的抗癌活性。

苯环上的邻二酚羟基是咖啡酸及其衍生物活性位点,使得咖啡酸及其衍生物具有抗氧化、清除自由基、抗炎、抗癌等生物活性。苯环上的取代基的吸

电子能力越强,越能增强其生物活性。

3 咖啡酸及其衍生物的生物活性

咖啡酸及其衍生物从化学结构上看均属于苯丙

酸类成分,从生源路径上看均是以桂皮酸为前体合成的。此类化学成分在植物界中分布十分广泛,是植物有氧呼吸过程中形成的次生代谢产物。咖啡酸、阿魏酸及其衍生物绿原酸、丹酚酸在中药资源植物类群中分布广泛,是中药中重要的苯丙素类资源性产物。例如桂皮酸富含于中药桂皮中,咖啡酸是蒲公英药材中的主要活性物质之一,阿魏酸为伞形科多种药用植物的主要成分,绿原酸主要存在于忍冬科的药用植物中,丹酚酸类成分则主要分布在中药丹参中,芥子酸在菜籽油和柠檬等柑橘类植物中有很高的含量,苹果、山楂中也含有绿原酸等咖啡酸衍生物。这些天然酚酸类成分在体内具有多种生理活性,是非常好的药物先导化合物。近年来的研究发现,该类化学物质具有较为广泛的生理活性,加之其化学成分结构相对简单、代谢迅速、毒性低等特点,成为一类具有良好开发前景的资源性化学成分。本文针对近年来咖啡酸及其衍生物的生物活性研究进展做一综述,以求从中总结发现该类成分的资源利用价值,为其综合利用提供借鉴和参考。

3.1 抗病毒活性

近年来,流感和艾滋病(HIV)疫情在全球范围内快速蔓延,严重危害着人类的健康,同时也造成了巨大的经济损失。近年来很多研究发现,咖啡酸及其衍生物具有非常好的抗流感病毒和抗 HIV 的活性。Utsunomiya 等^[21]发现咖啡酸能抑制流感 A 病毒的增殖;Tanida 等^[22]发现咖啡酸能在丙肝病毒感染的初始阶段抑制丙肝病毒的传播。咖啡酸的衍生物—咖啡酸苯乙酯是近年来发现的具有非常明显的抗 HIV 的天然物质。此外,紫草酸和丹酚酸 B 具有很强的抑制 I 型人免疫缺陷病毒(HIV-I)整合酶的活性,IC₅₀ 分别为 0.83 和 0.48 mol/L,基于高效性和低毒性,其有望成为新的治疗艾滋病的天然药物^[23]。除了抗 HIV 病毒外,咖啡酸与奎宁酸经酯化反应缩合而成的一系列酚酸类化合物,总称咖啡酰奎尼酸(Caffeoylquinic acids),其中以绿原酸类成分为代表,该类化合物广泛存在于菊科、豆科、伞形科、旋花科等植物中,有研究发现这类物质具有非常好的抗病毒活性,能有效抑制流感病毒、乙肝病毒^[24,25]。近有研究发现,连翘苷中的绿原酸、咖啡酸在猪睾丸细胞(ST)中能够抑制猪传染性胃肠炎病毒(TGEV)的增殖,其中咖啡酸能够最大程度降低病毒活性,有望被开发成抗病毒药物^[26]。

3.2 抑菌、抗感染

咖啡酸及其衍生物是一种天然杀菌剂,能抑制多种真菌及细菌感^[27]。有研究表明咖啡酸类成分的抑菌机制可能与其较强的抗氧化性有关^[28]。张愉等^[29]通过超声提取处理后白花丹参药材中的丹酚酸 A,并发现丹酚酸 A 具有较好的抗炎活性。胡居吾等^[30]发现平卧菊三七、金银花、杜仲中的绿原酸具有较强的抑菌活性,可开发为天然的食品防腐剂。另有研究表明,绿原酸类成分对大肠杆菌的抑制作用是由于该类成分可以破坏细菌的细胞壁、膜的结构,导致细胞通透性增加,进而使细胞内容物外泄,导致细胞死亡^[31]。

3.3 心脑血管疾病

丹参制剂在临床上广泛应用于心脑血管疾病治疗,其发挥药理作用的主要化学成分是丹酚酸等咖啡酸衍生物。有研究发现,丹酚酸类成分对抗脑缺血再灌注损伤有较强的拮抗作用,Ren 等^[32]以结扎双侧颈动脉小鼠为模型研究总丹酚酸对脑缺血再灌注损伤的作用,发现口服总丹酚酸后,脑缺血再灌注损伤的小鼠显著恢复学习和记忆功能,同时超氧化物歧化酶、MDA 以及谷胱甘肽过氧化酶在大脑中的表达水平也被强烈抑制。此外,丹酚酸类成分还能抑制血小板凝聚,具有良好的抗血栓作用。后续研究证明总丹酚酸中起作用的具体化合物是丹酚酸 A 和丹酚酸 B^[33,34]。有研究发现^[35],总丹酚酸能够在脑缺血后抑制血栓形成,降低血浆内皮素和血栓素 B2 的水平。据报道^[36],迷迭香酸也有一定的抗血栓功效,当剂量为 50、100 mg/kg 时,静脉血栓的抑制率分别为 41.9% 和 54.8%,血小板聚合的抑制率分别为 30.4% 和 46.4%。

3.4 抗肝纤维化和保肝作用

肝纤维化是指由各种致病因子所致肝内结缔组织异常增生,它是肝脏薄壁组织和胆道系统损伤的结果。有研究发现,丹酚酸 A 和 B 均表现出较强的保肝活性^[37,38],紫草酸能抵抗氧化应激引起的肝损伤^[39]。彭汝琴等^[40]发现丹参素能够通过 MEK/ERK 信号通路抑制肝纤维化。Li 等^[41]研究发现咖啡酸苯乙酯能够抗氧化应激并且抑制 HSC 的活性,因此具有抗肝纤维化的特点。

3.5 抗肿瘤

咖啡酸及其衍生物的抗肿瘤活性很早就引起了人们的关注,咖啡中的咖啡酸能够抑制乳腺癌细胞的生长^[42],从蜂胶中分离得到了咖啡酸苯乙酯

(CAPE)表现出较强的缩小肿瘤的功能,而且口服CAPE能够显著抑制癌细胞的增殖与迁移^[43]。任为^[44]等人发现迷迭香酸能够诱导凋亡、抑制NF- κ B通路的活性而达到抗肝癌的目的,其低毒的优点有望成为抗肝癌的新药。另有研究表明丹参素具有抗乳腺癌的作用^[45]。阿魏酸能够抗血管瘤的形成^[46];迷迭香酸可能通过PTEN、PI3K/Akt/mTOR信号通路剂量依赖性地抑制鼻咽癌CNE-1细胞增殖并诱导其凋亡^[47]。丹酚酸类成分同样被发现具有抗肿瘤活性,丹酚酸A与其他抗肿瘤药物有协同效应,如5-氟尿嘧啶、丝裂霉素C、氨甲叶酸等^[48]。丹酚酸B同样也有抗肿瘤的活性,可通过调控pSmad3C/pSmad3L发挥抗肝纤维化-肝细胞癌作用^[49]。

3.6 对糖尿病的治疗作用

近年来的研究表明,糖尿病与氧化应激存在一定的联系,而咖啡酸及其衍生物的抗氧化作用也对于糖尿病的治疗起到了积极作用。Natarelli等^[50]发现咖啡酸可以减少内皮细胞对于葡萄糖的吸收, Jacqueline等^[51]研究表明咖啡酸能够促进肝脏糖原的分解, Alonso-Castro等^[52]发现绿原酸可通过增加脂肪细胞的葡萄糖摄入来调节胰岛素的敏感性,从而降低血糖水平, Eid等^[53]发现咖啡酸的衍生物咖啡酸甲酯(CAME)和咖啡酸乙酯(CAEE)咖啡酸苯乙酯(CAPE)能减少C2C12细胞对于葡萄糖的吸收。近年的研究也证实了咖啡酸苯乙酯有显著的抗糖尿病活性^[54,55]。芥子酸可通过抑制PKC/P38激活降低高糖诱导的大鼠血管平滑肌细胞增殖,并促进细胞凋亡,可用于糖尿病并发症的预防和治疗^[56]。丹酚酸A可通过激活AMPK调节线粒体对起到治疗糖尿病的作用^[57]。

4 咖啡酸及其衍生物的开发利用前景展望

4.1 目的地地开发咖啡酸衍生物

已有不少研究得出了咖啡酸及其衍生物的部分生源合成途径,随着科研水平的进步,咖啡酸及其衍生物的生源合成途径的体系将会越来越完善。咖啡酸及其衍生物的构效关系也已经被初步了解,如其生物活性与其苯环上的羟基密切相关,苯环上的氢被某些吸电子基团取代时其生物活性更强,可通过化学合成的方法改变苯环上的取代基来目的地地开发新型的咖啡酸衍生物增强其生物活性。

4.2 寻找咖啡酸及其衍生物的新用途

咖啡酸及其衍生物具有抗病毒、抑菌、抗感染、治疗心脑血管疾病、抗肿瘤等生物活性,在医药领域也已得到了应用,一些抗治疗心脑血管疾病的药物中也含有咖啡酸及其衍生物,如咖啡酸片可用于治疗白细胞减少症,阿魏酸钠可用于治疗动脉粥样硬化。Thiago等^[58]研究发现,咖啡酸通过与铁离子螯合的作用,能够有效清除体内形成的羟基自由基。咖啡酸及其衍生物你除了在医药领域的运用,在其他领域的新用途也将成为新的研究热点。如咖啡酸及其衍生物对于食品乳化体系也具有抗氧化活性,能够延长食品的货架期。咖啡酸及其酯类衍生物在蛋黄酱、牛奶和鱼油形成的乳化体系中起到了抗氧化剂的作用^[59]。Woranuch等^[60]利用阿魏酸的抗氧化活性,将其作为一种抗氧化剂运用到生物可降解的包装薄膜中。咖啡酸及其衍生物的抗氧化活性使之作为一种添加剂运用到食品保鲜储藏中。咖啡酸及其衍生物作为安全有效的天然产物,具有多种生物活性,相信随着研究的深入,将来也能作为食品添加剂在食品领域得到应用。

5 结语

本文综述了(1)咖啡酸及其衍生物的生合成途径,例如绿原酸是由咖啡酸和奎尼酸反应生成的酯。利用咖啡酸进行衍生物的设计,合成新型的具有生理活性的绿色化合物,具有很好的现实意义。(2)咖啡酸及其衍生物的构效关系,例如结构中苯环上的氢被某些吸电子基团所取代时有利于增强咖啡酸及其衍生物的抗癌活性。关于咖啡酸及其衍生物构效关系的研究,为其应用提供了理论基础。(3)咖啡酸及其衍生物的生物活性,例如抗病毒活性,抑菌、抗感染,治疗心脑血管疾病,抗肝纤维化和保肝作用等。关于咖啡酸及其衍生物的生物活性还需进行更多深入研究,了解其作用机制。(4)咖啡酸及其衍生物的开发利用前景,未来可将咖啡酸及其衍生物的生源合成途径体系与其构效关系相结合,目的地地开发功能性的咖啡酸衍生物,并运用到医药、食品等领域中。

咖啡酸及其衍生物在植物中分布非常广泛,具有很多生物活性,化学结构相对简单,代谢迅速,是一类具有良好应用前景的天然活性成分。然而目前对其的开发利用仍不够充分,

相信随着研究的不断深入,咖啡酸衍生物的种类

类将会更加丰富,更多的生物活性将会被发现,其资源价值也会被不断发掘,成为一类具有巨大应用潜力的天然活性成分。

参考文献

- 1 Stumpf W, *et al.* Secondary plant products; a comprehensive treatise [M]. Academic Press, 2013.
- 2 Herrmann K, *et al.* The shikimate pathway [J]. *Annu Rev Plant Biol*, 1999, 50:473-503.
- 3 Song J, *et al.* RNAi-mediated suppression of the phenylalanine ammonia-lyase gene in *Salvia miltiorrhiza* causes abnormal phenotypes and a reduction in rosmarinic acid biosynthesis [J]. *J Plant Res*, 2011, 124:183-192.
- 4 Hu YS (胡永胜), *et al.* Cloning and induction of phenylalanine ammonia-lyase gene from *Salvia miltiorrhiza* and its effect on hydrophilic phenolic acids levels [J]. *Chin J Nat Med* (中国天然药物杂志), 2009, 7:449-457.
- 5 Gallage NJ, *et al.* Vanillin formation from ferulic acid in *Vanilla planifolia* is catalysed by a single enzyme [J]. *Nat Commun*, 2014, 5:4037-4050.
- 6 Li H, *et al.* Transcriptomic analyses reveal biosynthetic genes related to rosmarinic acid in *Dracocephalum tanguticum* [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:74-83.
- 7 Nakamura Y, *et al.* Structural analysis of *Arabidopsis thaliana* chromosome 5. III. sequence features of the regions of 1, 191, 918 bp covered by seventeen physically assigned P1 clones [J]. *Dna Res*, 1997, 4:401-404.
- 8 Zhang S, *et al.* Cloning and characterization of a putative R2R3 MYB transcriptional repressor of the rosmarinic acid biosynthetic pathway from *Salvia miltiorrhiza* [J]. *PLoS One*, 2013, 8:73259-73276.
- 9 Di P, *et al.* 13C tracer reveals phenolic acids biosynthesis in hairy root cultures of *Salvia miltiorrhiza* [J]. *ACS Chem Biol*, 2013, 8:1537-1548.
- 10 Xu Z, *et al.* Global identification of the full-length transcripts and alternative splicing related to phenolic acid biosynthetic genes in *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Front Plant Sci*, 2016, 7:100-110.
- 11 Lepelley M, *et al.* Chlorogenic acid synthesis in coffee: An analysis of CGA content and real-time RT-PCR expression of HCT, HQT, C3H1, and CCoAOMT1 genes during grain development in *C. canephora* [J]. *Plant Sci*, 2007, 172:978-996.
- 12 Jong FD, *et al.* Characterisation of the willow phenylalanine ammonia-lyase (PAL) gene family reveals expression differences compared with poplar [J]. *Phytochemistry*, 2015, 117:90-97.
- 13 Xiao Y, *et al.* The c4h, tat, hppr and hppd genes prompted engineering of rosmarinic acid biosynthetic pathway in *Salvia miltiorrhiza* hairy root cultures [J]. *PLoS One*, 2011, 6:e29713.
- 14 Li H, *et al.* Transcriptomic analyses reveal biosynthetic genes related to rosmarinic acid in *Dracocephalum tanguticum* [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:74-84.
- 15 Petersen M, *et al.* Evolution of rosmarinic acid biosynthesis [J]. *Phytochemistry*, 2009, 70:1663-1679.
- 16 Son S, *et al.* Free radical scavenging and antioxidative activity of caffeic acid amide and ester analogues; structure-activity relationship [J]. *Agric Food Chem*, 2002, 50:468-472.
- 17 Kuo YY, *et al.* Caffeic Acid phenethyl ester is a potential therapeutic agent for oral cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16:10748-10766.
- 18 Lee, *et al.* Effects of phenolic acid esters and amides on stimulus-induced reactive oxygen species production in human neutrophils [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2005, 352:135-141.
- 19 Xiachun N, *et al.* Synthesis of trans-caffeate analogues and their bioactivities against HIV-1 integrase and cancer cell lines [J]. *Bioorg & Med Chem Lett*, 2008, 18:6553-6557.
- 20 Wang X, *et al.* Cytoprotective effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) and catechol ring-fluorinated CAPE derivatives against menadione-induced oxidative stress in human endothelial cells [J]. *Bioorg & Med Chem Lett*, 2006, 14:4879-4887.
- 21 Utsunomiya H, *et al.* Inhibition by caffeic acid of the influenza A virus multiplication *in vitro* [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34:1020-1024.
- 22 Tanida I, *et al.* Inhibitory effects of caffeic acid, a coffee-related organic acid, on the propagation of hepatitis C Virus [J]. *JJ ID*, 2015, 68:268-275.
- 23 Abd IS, *et al.* Isolation of two highly potent and non-toxic inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) integrase from *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Antivir Res*, 2002, 55:91-106.
- 24 Kishimoto N, *et al.* In vitro antibacterial, antimutagenic and anti-influenza virus activity of caffeic acid phenethyl esters [J]. *Biocontrol Sci*, 2005, 10:155-161.
- 25 Wang G, *et al.* Anti-hepatitis B virus activity of chlorogenic acid, quinic acid and caffeic acid *in vivo* and *in vitro* [J]. *Antivir Res*, 2009, 83:186-190.
- 26 Jin XZ (金修哲), *et al.* Effect of six Chinese traditional medicine components on inhibiting swine transmissible gastroenteritis virus *in vitro* [J]. *Sci Agri Sin* (中国农业科学), 2016, 49:2234-2244.
- 27 Karunanidhi A, *et al.* *In vitro* antibacterial and antibiofilm ac-

- tivities of chlorogenic acid against clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* including the trimethoprim/sulfamethoxazole resistant strain[J]. *Biomed Res Int*, 2013; 392058-392064.
- 28 Wood M. Nuts' new aflatoxin fighter; caffeic acid? [J]. *Agric Res*, 2008, 10; 247-263.
- 29 Zhang Y(张愉), et al. Ultrasonic extraction and anti-inflammatory activity of salvianolic acid A from the treated roots of *Salvia miltiorrhiza* var. Alba[J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2016, 28; 2000-2005.
- 30 Hu JW(胡居吾), et al. Antimicrobial and antioxidant effects of 3 chlorogenic acid extracts[J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2017, 29; 1928-1933.
- 31 Lou Z, et al. Antibacterial activity and mechanism of action of chlorogenic acid[J]. *J Food Sci*, 2011, 76; 398-403.
- 32 Cheng D(程德), et al. Protective effects of total salvianolic acid against cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2002, 2; 20-28.
- 33 Du G, et al. Salvianolic acid B protects the memory functions against transient cerebral ischemia in mice[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2000, 2; 145-152.
- 34 Pan H, et al. Salvianolic acid A demonstrates cardioprotective effects in rat hearts and cardiomyocytes after ischemia/reperfusion injury[J]. *J Cardiovasc Pharm*, 2011, 58; 535-542.
- 35 Wang J(王洁), et al. Relations of anticerebral ischemia effect of total salvianolic acid to anti thrombosis formation [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 1999, 15; 237-239.
- 36 Zou Z, et al. Antithrombotic and antiplatelet effects of rosmarinic acid, a water-soluble component isolated from radix *Salviae miltiorrhizae* (danshen) [J]. *Acta pharmaceutica Sinica*, 1992, 28; 241-245.
- 37 Lin Y, et al. Antiproliferative effect of salvianolic acid A on rat hepatic stellate cells [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2006, 58; 933-939.
- 38 Liu P, et al. Clinical observation of salvianolic acid B in treatment of liver fibrosis in chronic hepatitis B [J]. *World J Gastroenterol*, 2002, 8; 679-685.
- 39 Chan KW, et al. Anti-oxidative and hepatoprotective effects of lithospermic acid against carbon tetrachloride-induced liver oxidative damage in vitro and *in vivo* [J]. *Oncol Rep*, 2015, 34; 673-680.
- 40 Peng RQ(彭汝琴), et al. Antifibrotic effects of tanshinol on carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis by targeting MEK/ERK signaling pathway [J]. *Cen Sou Pharm* (中南药学), 2017, 5; 580-586.
- 41 Li M, et al. Caffeic acid phenethyl ester inhibits liver fibrosis in rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21; 3893-3903.
- 42 Rosendahl AH, et al. Caffeine and caffeic acid inhibit growth and modify estrogen receptor and insulin-like growth factor I receptor levels in human breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21; 1877-1890.
- 43 Wang YH(王月华), et al. Comparison of antitumor activity of chrysin and caffeic acid phenethyl ester [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2017, 29; 924-928.
- 44 Ren W(任为), et al. Sodium rosmarinate can inhibit proliferation of hepatocellular carcinoma in mice via inducing apoptosis and downregulation of NF- κ B pathway [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Clin Med* (中药药理与临床), 2016, 2; 31-35.
- 45 Wang L, et al. A novel agent exerts antitumor activity in breast cancer cells by targeting mitochondrial complex II [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22); 32054-32064.
- 46 Guang WY, et al. Ferulic acid exerts anti-angiogenic and anti-tumor activity by targeting fibroblast growth factor receptor 1-mediated angiogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16; 24011-24031.
- 47 Yang PL(杨沛霖), et al. Rosmarinic acid suppresses cell proliferation and induces apoptosis of human nasopharyngeal carcinoma cell line CNE-1 [J]. *Shandong Med J* (山东医药), 2017, 36; 1-4.
- 48 Zhang S, et al. Salvianolic acid A inhibits nucleoside transport and potentiates the antitumor activity of chemotherapeutic drugs [J]. *Acta pharmaceutica Sinica*, 2004, 39; 496-499.
- 49 Ma Y(马滢), et al. Salvianolic acid B exerts anti-hepatic fibrosis-carcinoma effect via mediation of p Smad3C / p Smad3L [J]. *Chin Pharm Bull* (中国药理学通报), 2018, 34; 44-50.
- 50 Natarelli, et al. Nanomolar caffeic acid decreases glucose uptake and the effects of high glucose in endothelial Cells [J]. *PloS One*, 2015, 10; 142421-142430.
- 51 Jacqueline, et al. Antihyperglycemic effect of a natural chicoric acid extract of chicory (*Cichorium intybus* L.); a comparative in vitro study with the effects of caffeic and ferulic acids [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 2; 755-760.
- 52 Alonso, et al. *Cecropia obtusifolia* Bertol and its active compound, chlorogenic acid, stimulate 2-NBDglucose uptake in both insulin-sensitive and insulin-resistant 3T3 adipocytes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 3; 458-464.
- 53 Eid HM, et al. Stimulation of AMP-activated protein kinase and enhancement of basal glucose uptake in muscle cells by quercetin and quercetin glycosides, active principles of the antidiabetic medicinal plant *Vaccinium vitis-idaea* [J]. *Mol Nut & Food Res*, 2010, 54; 991-1003.