

文章编号:1001-6880(2018)Suppl-0231-07

芹菜素结构修饰及其活性研究进展

刘子琪^{1,2,3},邢志华^{1,2,3*},包然^{1,2,3},姜婧雯^{1,2,3},高志伟^{1,2,3},
蒋晨睿^{1,2,3},郭晓丹^{1,2,3},钟雪庆^{1,2,3},程美池^{1,2,3}

¹哈尔滨商业大学 药学院;²中央与地方共建高等学校药学重点实验室;³黑龙江省预防与治疗老年病药物研究重点实验室 哈尔滨 150076

摘要:芹菜素是一种天然黄酮类化合物,具有广泛的药理作用。近年来,人们为开发芹菜素,对其结构进行修饰及改造,以期得到生物利用度高、活性更好的衍生物。本文总结了近年来芹菜素在结构修饰及活性方面的研究进展,对进一步开发芹菜素提供参考。

关键词:芹菜素;结构修饰;生物活性

中图分类号:R282.71

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2018.S.037

Research Progress on Structure Modification and Activity of Apigenin

LIU Zi-qi^{1,2,3}, XING Zhi-hua^{1,2,3*}, BAO Ran^{1,2,3}, JIANG Jing-wen^{1,2,3}, GAO Zhi-wei^{1,2,3},
JIANG Chen-rui^{1,2,3}, GUO Xiao-dan^{1,2,3}, ZHONG Xue-qing^{1,2,3}, CHENG Mei-chi^{1,2,3}

¹School of pharmacy, Harbin University of Commerce;

²Key laboratory of pharmacy constructed by Central and local;

³Key Laboratory for Drug Research on Prevention and Treatment of Geriatric Diseases of Heilongjiang Province, Harbin 150076, China

Abstract: Apigenin, natural flavonoids, had a wide range of pharmacological effects. In recent years, people have modified the structure of apigenin to obtain higher bioavailability and better activity. Therefore, the research progress of the structure modification and activity of apigenin in recent years were summarized, to provide a reference for the further development of apigenin.

Key words: Apigenin; structure modification; biological activity

芹菜素(Apigenin, AP)又称芹黄素、洋芹素,广泛分布于多种蔬菜、水果、豆类、药用植物中,尤以芹菜中含量最高。芹菜素的化学名为5,7,4-三羟基黄酮(5,7,4-trihydroxyflavone),分子式为C₁₅H₁₀O₆,相对分子质量为270.24,呈浅黄色或黄绿色,其化学结构式见图1。芹菜素无毒,药理作用明确且广泛,具有抗肿瘤、抗寄生虫、抗基因毒性、抗动脉粥样硬化、抗炎、抗氧化、降血糖、降血脂等作用。此外,芹菜素还能舒张血管降血压,对骨组织、神经系统、神经损伤也有保护作用^[1-11]。因其水溶性和脂溶性差,使其在体内吸收、分布受到抑制,导致生物利用度低,药效不能完全发挥。为了改善其溶解性,提高

生物利用度,增强其活性,研究人员以芹菜素为先导化合物,对其进行结构修饰及优化。本文围绕芹菜素结构修饰及相应活性进行综述,对开发芹菜素类衍生物为新药研究提供参考。

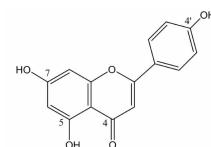


图1 芹菜素的化学结构式
Fig. 1 Chemical structure of apigenin

1 碘化与水溶性

为了增加芹菜素的水溶性,陈平等^[12]在最佳反应条件下(每克芹菜素加入浓硫酸6 mL、温度15℃、反应60 min),将芹菜素B环的3位引入碘酸基(见图2),既保留了芹菜素原结构,又大大增加了水溶性,加速人体的吸收,缩短起效时间,提高生物利

收稿日期:2017-08-24 接受日期:2018-10-09

基金项目:黑龙江省自然科学基金面上项目(H2016001);哈尔滨商业大学博士科研启动项目(92508964);哈尔滨商业大学校级科研项目(18XN082);大学生创新创业训练计划项目(201710240005)

*通信作者 Tel:86-451-84838207;E-mail:xzhb0451@163.com

用度。

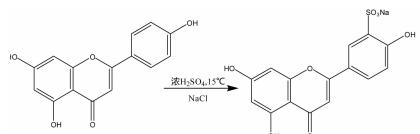


图 2 芹菜素磺化衍生物的合成路线

Fig. 2 Synthesis route of apigenin sulfonated derivative

2 酚化、溴化与抗心律失常作用

2.1 C-5C-7、C-4位酚羟基醚化与钾通道阻断作用

李草^[13]以丙酮(Acetone)为溶剂、以硫酸二甲酯(Me_2SO_4)为甲基化试剂,在 K_2CO_3 的催化下,将芹菜素C-7、C-4位酚羟基甲醚化,生成4',7-二甲基芹菜素(DMA)(见图3),进一步将DMA溶于二甲基甲酰胺(DMF),与4-苯氧丁基溴丁烷(4-PBB)和无水碳酸钾反应生成5-苯氧丁基二甲基芹菜素(5-PBDMA)(见图4)。活性研究证实,5-PBDMA对表达于人胚肾细胞(HEK293)上的人类果蝇相关基因(hERG)钾通道具有电压及浓度依赖性的抑制作用,具有抗心律失常活性。但在使用5-PBDMA可能会引起长QT间期综合症,因此在治疗心血管系统疾病时需慎用。

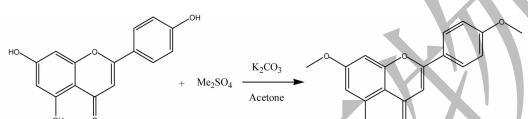


图 3 DMA 的合成路线

Fig. 3 Synthetic route of DMA

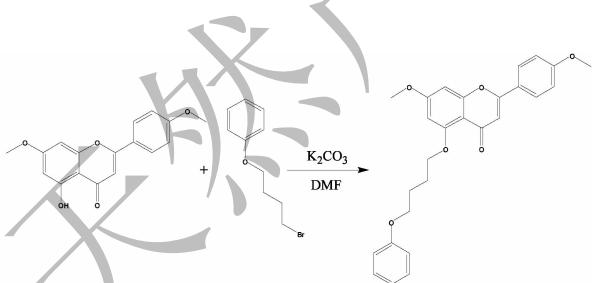


图 4 5-PBDMA 的合成路线

Fig. 4 Synthesis route of 5-PBDMA

2.2 三甲基芹菜素及钠钾通道阻断作用

刘毅^[14]对他人合成的三甲基芹菜素(TMA)(见图5)深入研究了三甲基芹菜素对多种心脏钾离子通道的阻断作用和增加人心房肌细胞及稳定表达于细胞通道迟钠电流的作用,研究发现三甲基芹菜

素对稳定表达于HEK293细胞上的hKv1.5通道具有阻断作用,且表现为浓度和频率依赖性;对人心房肌细胞超速激活延迟整流钾电流(I_{Kur})、乙酰胆碱激活钾电流(I_{KAch})、人心房瞬时外向钾电流(I_{to})、稳定表达于HEK293细胞的hKv4.3通道、hERGK通道、大鼠心室肌 I_{Kl} 均有抑制作用,其中对hKv1.5通道和 I_{KAch} 的抑制作用较强,对hKv4.3的抑制强度与人心房 I_{to} 抑制强度接近,对大鼠心室肌 I_{Kl} 的影响较小,表示三甲基芹菜素有潜在的心房选择性,有可能具有抗房颤作用。对钠通道研究发现三甲基芹菜素对人心房钠电流具有不影响电流峰值但明显减缓电流失活过程的作用。

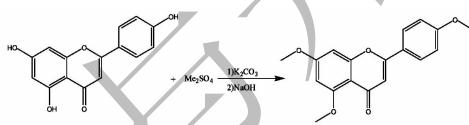


图 5 TMA 的合成路线

Fig. 5 Synthetic route of TMA

3 酚化、溴化及抗肝癌活性

芹菜素具有抗肝癌活性,但因其溶解性低、肠道吸收差,其应用在临幊上受到限制。向红琳等^[15]以芹菜素为先导化合物,与硫酸二甲酯、溴素、一氯二氟甲烷经甲醚化、溴化、二氟甲醚化反应合成出六种芹菜素衍生物(见图6)。活性研究证实,较之芹菜素,芹菜素醚化、溴化衍生物因肠道吸收更好,抗肝癌活性增强,其中甲醚化和溴化的衍生物B(6,8-二溴-7,4'-二甲氧基-5-羟基黄酮)的抗肝癌活性最强,是一个具有开发潜力的抗肝癌新化合物。

4 芹菜素-7-O 糖苷类及抗肿瘤活性

黄酮类化合物在植物中多以糖苷形式存在,陈凌^[16]将柚皮苷(A)脱氢、苄基保护、苷糖水解得中间产物4'-O-苄基芹菜素(B)(见图7),然后以 K_2CO_3 为缩合剂、TABA为相转移催化剂,在 CHCl_3 和 H_2O 的两相体系中进一步与溴代-2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖和溴代-2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃半乳糖反应,最后脱保护基得到芹菜素-7-O- β -D-乙酰葡萄糖苷(C)(见图8)和芹菜素-7-O- β -D-乙酰半乳糖苷(D)(见图9),二者再进一步脱乙酰基得到芹菜素-7-O- β -D葡萄糖苷(E)(见图10)和芹菜素-7-O- β -D-半乳糖苷(F)(见图11)。

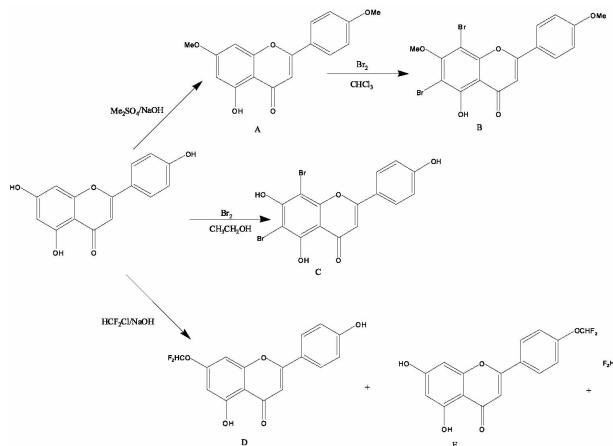


图 6 芹菜素醚化、溴化衍生物的合成路线

Fig. 6 Synthesis route of apigenin-etherification and brominated derivative

体外抗肿瘤活性研究表明,化合物 C、D、E、F 均有一定的抗肿瘤活性,其中芹菜素 7-O- β -D-乙酰半乳糖苷(D)抑制肿瘤作用最显著,对肝癌细胞(SMMC-7721)、肺癌细胞(A-549)、乳腺细胞(MCF-7)、结肠癌细胞(SW480)、白血细胞(HL-60)都有很好的抑制作用。

5 芹菜素-4',7-二葡萄糖苷及抗乙型肝炎和抗中风活性

Gao Q(高崎)等^[17]用亲脂性己酰氯对芹菜素的酚羟基进行保护得到 5,7,4'-O-三己酰芹菜素,然后在混合溶剂(CH_2Cl_2 -MeOH)下与 K_2CO_3 反应,依

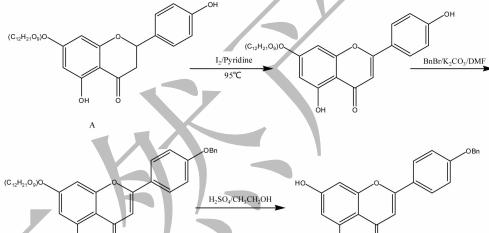


图 7 4'-O-苄基芹菜素的合成路线

Fig. 7 Synthesis route of 4'-O-benzyl apigenin

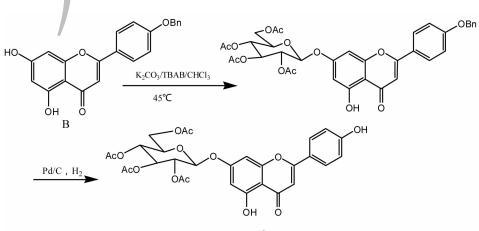
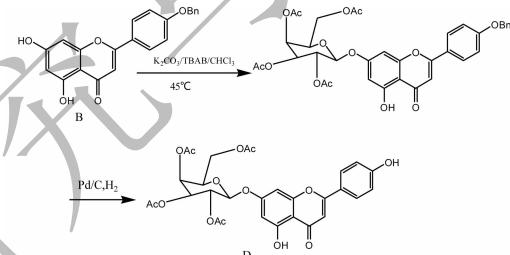
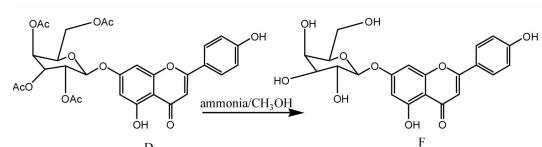
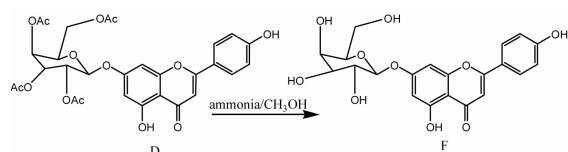
图 8 芹菜素-7-O- β -D-乙酰葡萄糖苷的合成路线Fig. 8 Synthesis route of apigenin-7-O- β -D-acetyl glucoside图 9 芹菜素-7-O- β -D-乙酰半乳糖苷的合成路线Fig. 9 Synthesis route of apigenin-7-O- β -D-acetyl galactose图 10 芹菜素-7-O- β -D-葡萄糖苷的合成路线Fig. 10 Synthesis route of apigenin-7-O- β -D-glucoside

图 11 芹菜素-7-O-β-D-半乳糖苷的合成路线

Fig. 11 Synthesis route of apigenin-7-O- β -D-galactose

次脱 7,4'位的己酰保护基,再糖基化,先后引入 β -D-吡喃葡萄糖和 α -L-吡喃鼠李糖,最后脱 5 位保护基,得到 7-O- β -D-葡萄糖苷-4'-O- α -L-鼠李糖苷芹菜素(见图 12)。活性研究证实,该芹菜素衍生物具有较好的抗乙型肝炎病毒及抗中风活性。

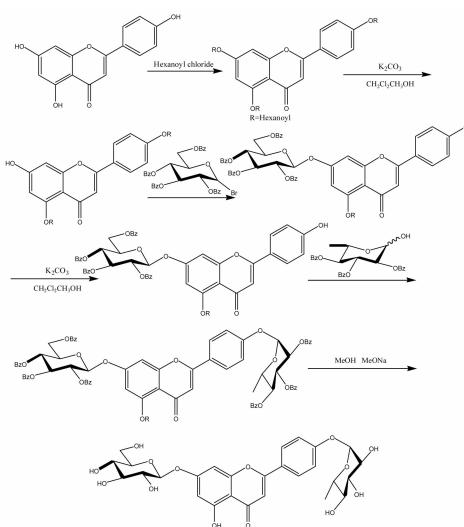


图 12 7-O- β -D-葡萄糖-4'-O- α -L-鼠李糖芹菜素二糖昔的合成路线

Fig. 12 Synthesis route of apigenin 7-O- β -D-glucose-4'-O- α -L-rhamnose two glycoside

6 芹菜素-4',7-二硝氧烷氧羰基衍生物及抗糖尿病及血管并发症活性

王启钦^[18]以芹菜素(A)为初始原料,在无水丙酮溶液中与无水K₂CO₃、溴乙酸乙酯反应得到O⁷,O^{4'}-二乙酰基甲基芹菜素(B),进一步水解生成O⁷,O^{4'}-二羧甲基芹菜素(C),在三乙胺的存在下,O⁷,O^{4'}-二羧甲基芹菜素(C)与二溴代烷反应得到O⁷,O^{4'}-二溴烷氧羰基甲基芹菜素(d,e,f),最后以THF和乙腈为溶液,将O⁷,O^{4'}-二溴烷氧羰基甲基芹菜素(d,e,f)与硝酸银反应得到一氧化氮供体型芹菜素衍生物O⁷,O^{4'}-二硝氧烷氧羰基甲基芹菜素(D,E,F)(见图13)。通过对这些化合物释放NO的能力、抑制非酶糖基化终产物(AGEs)形成的能力、抗氧化能力及抑制 α -葡萄糖苷酶和醛糖还原酶活性的能力的考察,发现化合物D、E、F都能释放NO,抑制非酶糖基化终产物形成、清除ABTS自由基,均可抑制 α -葡萄糖苷酶活性和醛糖还原酶活性且抑制能力强于母体芹菜素,其中化合物D对醛糖还原酶的抑制作用最强,其活性是芹菜素的10.6倍,三种芹菜素衍生物都具有用于治疗糖尿病血管并发症的潜力。

7 芹菜素-7-氨基磷酸酯衍生物及抗宫颈癌活性

为了开发芹菜素类抗肿瘤药物,韩天校^[19]在毗

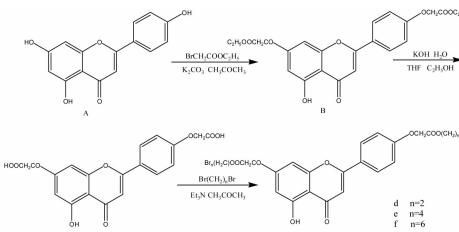


图 13 O⁷,O^{4'}-二硝氧烷氧羰基甲基芹菜素的合成路线

Fig. 13 Synthesis route of O⁷,O^{4'}-two oxygen carbonyl methyl apigenin derivative

啶(Pyridine)和醋酸酐(Ac₂O)的作用下,将芹菜素4',5,7位酚羟基进行乙酰化保护,然后7位脱保护基得到4',5-二乙酰基芹菜素,进一步将4',5-二乙酰基芹菜素溶于丙酮(Acetone),依次加入氨基磷酸酯和无水碳酸钾,生成4',5-二乙酰基芹菜素-7-氨基磷酸酯类衍生物(A、B、C、D、E)(见图14),其中化合物A、B、C、D、E的取代基分别为苯丙氨酸、亮氨酸、甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸。体外抗肿瘤活性研究

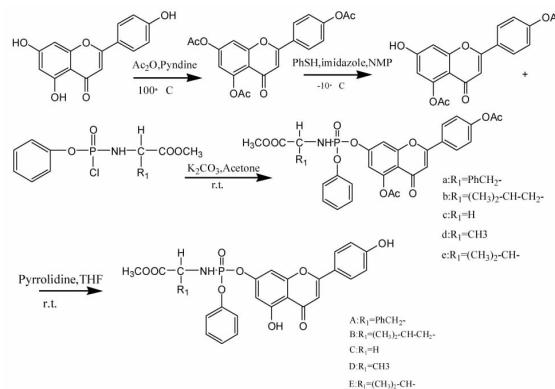


图 14 芹菜素-7-氨基磷酸酯衍生物的合成路线

Fig. 14 Synthesis route of apigenin-7-amino phosphate ester derivative

证实,五种化合物对HeLa宫颈癌细胞的增殖均有一定的抑制作用,且B、D、E的抗肿瘤活性强于A、C和芹菜素。

8 芹菜素的8-异戊二烯基衍生物与抗结肠癌活性

Daskiewicz^[20]等人先将芹菜素7和4'位的酚羟基用氯甲基甲醚保护,再将5位酚羟基醚化引入异

戊二烯基,然后经过 σ 迁移重排,5位的异戊二烯基迁移至骨架上的8位,最后用盐酸与甲醇的水溶液脱除7和4'位的氯甲基甲醚保护基,即得8-异戊二烯基芹菜素(图15)。活性测试表明,该衍生物能抑制人体结肠癌细胞HT-29的增殖并可促进其凋亡。

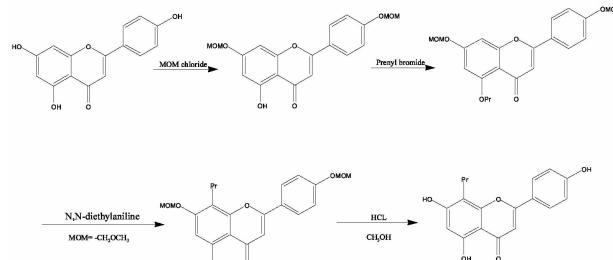


图15 8-异戊二烯基芹菜素的合成路线

Fig. 15 Synthesis route of 8-isoprene apigenin

9 芹菜素稀土配合物

稀土金属具有特殊的电子结构、成键特征以及高配位数,与具有药理活性的天然产物形成配合物后,能增强或拓展原配体的药理作用,同时稀土元素的毒性大大降低。大量的研究实验证明,稀土配合物的毒性比许多有机合成药物或过渡金属配合物的毒性低,通过口服或外用稀土配合物未发现其在体内积累^[21]。研究人员以芹菜素和硝酸镧为原料合成芹菜素-镧配合物(见图16),该配合物在清除超氧自由基和羟自由基的抗氧化活性方面及抗宫颈癌细胞HeLa活性方面均强于配体芹菜素^[22,23]。

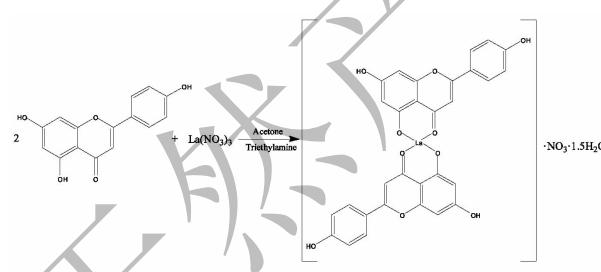


图16 芹菜素-镧配合物的合成路线

Fig. 16 Synthesis route of apigenin-lanthanum complex

马亚梅等^[24]利用紫外可见光谱法研究了芹菜素与稀土铕(III)离子配位的酸度及芹菜素-铕配合物与小牛胸腺DNA(ct-DNA)的相互作用。结果发现,芹菜素与铕(III)离子能形成稳定的配合物,且配合物主要以插入方式与DNA相结合。这在分子水平上,对以核酸为靶点的金属配合物类小分子药物的设计与合成具有重要的理论指导意义。

10 芹菜素其他衍生物与活性

胡艳荣等^[25]以芹菜素为原料,利用Mannich反应与碘化反应对其进行结构修饰,先后合成了两种芹菜素衍生物:8-(N,N-二乙基)-亚甲基氨基-4',5,7-三羟基芹菜素(I)和8-(N,N-二乙基)-亚甲基氨基-4',5,7-三羟基芹菜素-3'-碘酸(II)(见图17)。在分子水平上,考察了两种衍生物与人体血清蛋白结合作用机制,结果表明,这两种芹菜素衍生物均通过疏水作用和氢键与人体血清蛋白相结合,这有助于研究者从分子水平上探究该类药物药理作用发挥的原因,为该类药物在生物化学和药物化学领域的研究提供理论参考。

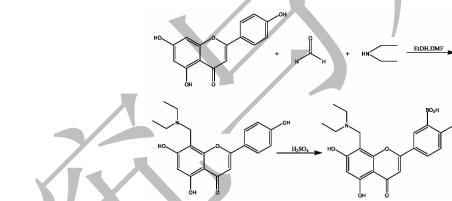


图17 化合物I和II的合成路线

Fig. 17 Synthesis route of complex I and II

邵益丹^[26]将芹菜素在饱和氯化钠溶液中与浓硫酸发生磺化反应,得到芹菜素磺酸钠(A);将芹菜素溶于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)和甲醇(MeOH)的混合溶剂,再分别与甲醛水溶液和二甲胺、甲基哌嗪、吗啉反应得到8-二甲氨基甲基取代芹菜素(B)、8-甲基哌嗪甲基取代芹菜素(C)、6,8-二吗啉甲基取代芹菜素(D)(见图18)。并对芹菜素及衍生物A、B、C、D进行体内外抗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)活性研究。体外对细胞生长抑制率(即细胞毒性)、脂变率、葡萄糖转运、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、胰岛素抵抗等方面的影响进行细胞模型实验研究,结果表明芹菜素衍生物A、B、C、D尤其是衍生物D可在一定程度上降低NASH细胞肿瘤坏死因子(TNF- α)和白介素-8(IL-8)的含量,并提高葡萄糖转运蛋白(Gut4)和胰岛素受体(IR)的含量,从而改善模型细胞的炎症反应水平及胰岛素抵抗现象,并可减少细胞内脂质的沉积。体内对各组大鼠血清和肝脏组织标本多项指标(包括血清生化、血清细胞因子、肝组织匀浆和肝脏病理切片HE染色)检测结果表明,芹菜素及其衍生物可对模型大鼠的部分指标,包括血清胰岛素(INS)/游离脂肪酸(FFA)/丙二醛(MDA)/TNF- α /肝脏超氧化物歧化酶(SOD)及脂肪

沉积等发挥一定程度的改善作用,其中芹菜素和衍生物 A 具有较广泛和突出的抗 NASH 作用,且衍生物 A 效果最为显著。

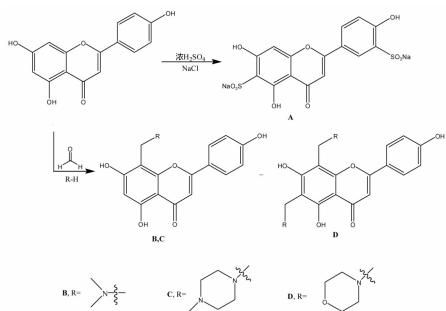


图 18 化合物 A、B、C、D 的合成路线

Fig. 18 Synthesis route of complex A, B, C and D

11 展望

如今人们生活水平大幅度提高,生活节奏加快,膳食偏向高蛋白及高脂肪,饮品偏向各种饮料,出行多以车代步,不爱运动,迷恋手机等电子产品,沉迷游戏,作息不规律如熬夜等,以上不健康的生活方式及不合理的饮食结构,加之空气、水、食物等污染,正愈来愈威胁人类的健康。导致原来的“三高”为“四高”,即在高血压、高血脂、高血糖基础上,又增加了“一高”即高尿酸血症。高尿酸血症及其引发的痛风的发病率成逐年上升趋势,且患病人群出现低龄化。高尿酸血症是因机体嘌呤代谢异常或尿酸排泄障碍而导致血液尿酸水平升高的一种代谢性疾病。研究表明,高尿酸血症是痛风最重要的生化基础,也是诱发痛风最危险的因素,而且还与高血压、肾脏疾病、代谢综合征、高脂血症、糖尿病、胰岛抵抗等多种疾病有关,已成为严重威胁人类健康的代谢性疾病。

芹菜是人们餐桌上常见的蔬菜,能降低“四高”。作为芹菜中最主要的活性成分芹菜素,具有一定的减肥功效,相信若开发以芹菜素衍生物为主要成分的减肥药会大有市场。

芹菜素具有一定的抗痛风作用。芹菜素能抑制黄嘌呤氧化酶的活性,减少体内尿酸的生成量,虽然其降尿酸活性不及临床常用的别嘌醇,但其能显著增强机体总抗氧化和清除氧自由基的能力,减少脂质过氧化。另外因其结构与内源性雌激素有相似之处,属于一种植物雌激素^[27],雌激素有利于尿酸排泄。因此预测,以芹菜素为先导化合物,对其结构进行修饰或改造以期寻找活性好、副作用小的新型抗

痛风药物将是一个有广阔发展前景的研究方向。

参考文献

- Huang JY(黄佳颖), et al. Research progress of apigenin [J]. *Jiangsu sci technol inf*(江苏科技信息), 2015, 4: 57-58.
- Wang HD(王海娣), et al. Research progress of the pharmacological action of apigenin[J]. *Chin J New Drugs*(中国新药杂志), 2008, 17: 1561-1565.
- Li WL(李卫林). Progress in the study of anti-tumor effect and mechanism of apigenin[J]. *Chin Med Herald*(中国医药导报), 2014, 11: 165-168.
- Young-Ah Y, et al. Relationships between the larval growth inhibition of caenorhabditis elegans by apigenin derivatives and their structures [J]. *Archives of Pharmacal Res*, 2006, 29: 582-586.
- Vlad SL, et al. The antigenotoxic potential of dietary flavonoids[J]. *Phytochem Rev*, 2016, 15: 591-625.
- Wang Q(王群). Apigenin suppresses atherosclerosis through regulating macrophages autophagy and apoptosis[D]. Guangzhou: Southern Medical University(南方医科大学), 2015.
- Su JK, et al. Anti-inflammatory effects of flavonoids in Korean chrysanthemum species via suppression of iprucilic nitric Oxide synthase apr cyclooxygenase-2 in LPS-iPruced RAW 264.7 macrophages[J]. *Food Sci Biotechnol*, 2015, 24: 975-985.
- Sim GS, et al. Structure activity relationship of antioxidative property of flavonoids and inhibitory effect on matrix metalloproteinase activity in UVA-irradiated human dermal fibroblast [J]. *Arch Pharmacal Res*, 2007, 30: 290.
- Liu JF(刘俊法). Effect of apigenin on lowering blood sugar, regulating blood lipid and antioxidant capacity of diabetic rats[J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*(中药药理与临床), 2014, 30(5) :44-47.
- Sui HX(隋海霞), et al. Effects of celery on blood pressure and renal angiotensin-converting enzyme 2 expression in hypertensive rats[J]. *J Hyg Res*(卫生研究), 2010, 39: 693-696.
- Sui HX(隋海霞). Experimental study on the safety, blood pressure lowering effect and mechanism of celery element [D]. Beijing: Chinese Center for Disease Control and Prevention(中国疾病预防控制中心), 2009.
- Chen P(陈平), et al. Synthesis of water-soluble apigenin [J]. *Food Sci*(食品科学), 2009, 30(18) :67-70.
- Li C(李草). The structure modification of apigenin and quercetin & 5-PBDMA block the potassium channel, hERG [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technolo-

- gy(华中科技大学),2010.
- 14 Liu Y(刘毅). Trimethylapigenin blocks cardiac potassium channels and increases late sodium current [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology,2012.
- 15 Xiang HL(向红琳),et al. Synthesis and anti-hepatoma activities of apigenin etherified and brominated derivatives[J]. *J Hunan Normal Univ; Med Sc*(湖南师范大学学报:医学版),2009,6(3):26-29.
- 16 Chen L(陈凌). Studies on the synthesis of bioactive apigenin and acacetin glycosides and flavonoids glycoconjugates [D]. Changsha:Hunan University(湖南大学),2012.
- 17 Gao Q,et al. The first total synthesis of 7-O- β -d-glucopyranosy-1,4'-O- α -l-rhamnopyranosyl apigenin via a hexanoyl ester-based protection strategy [J]. *Carbohydr Res*,2009,344:511-515.
- 18 Wang QX(王启钦). In vitro effect of nitric oxide-donor derivatives of apigenin and luteolin on diabetic vascular complications[D]. Xiangtan: Xiangtan University(湘潭大学),2013.
- 19 Han TJ(韩天娇). Design and synthesis of six kinds of flavone-7-phosphoramidate derivatives [D]. Dalian:Dalian University of Technology(大连理工大学),2012.
- 20 Daskiewicz J B,et al. Effects of flavonoids on cell proliferation and caspase activation in a human colonic cell line HT29:an SAR study [J]. *J Med Chem*,2005,48:2790-2804.
- 21 Zhang JC(张金超),et al. Research progress on drugs of rare earth complexes [J]. *Chin J Rare metals(稀有金属)*,2005,29:919-924.
- 22 Yang YS(杨云裳),et al. Structure and biological activity of the La(Ⅲ) complex with apigenin [J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发),2014,26:1402-1406.
- 23 Tao LC(陶莲春). Study on the preparation and activity of celery derivatives[D]. Lanzhou:Lanzhou University of Technology(兰州理工大学),2012.
- 24 Ma YM(马亚梅),et al. Study on the interaction between the Ap-Eu(Ⅲ) complex and ct-DNA by UV-Vis spectrometry [J]. *Guangdong Chem Ind*(广东化工),2013,40:134-135.
- 25 Hu YR(胡艳荣),et al. Study on the interaction of two apigenin derivatives with human serum albumin [J]. *Fine Chemicals*,2015,32:667-673.
- 26 Shao YD(邵益丹). Study of the preparation of apigenin, its derivants and their anti-nanolcoholic steatohepatitis effects [D]. Hangzhou:Zhejiang University(浙江大学),2015.
- 27 Tang X,et al. Phytoestrogens induce differential estrogen receptor beta-mediated responses in transfected MG-63 cells [J]. *Endocrine*,2008,34(1-3):29-35.

(上接第 131 页)

- 12 Fan HY(樊海燕),Na QB(那布其),Chen GL(陈贵林). Spectral analysis of *Cynomorium songaricum* polysaccharides extracted by different method[J]. *Spec Spec Anal*(光谱学与光谱分析),2016,1:89-90.
- 13 Shan MQ(单鸣秋),Yao XD(姚晓东),Chi YM(池玉梅),et al. Common and variant peak ratios in IR fingerprint of *Cacumen Platycladi* with dual-index sequence analysis[J]. *Spec Spec Anal*(光谱学与光谱分析),2009,29:2092-2095.
- 14 Zhou Y(周晔),Li PF(李佩孚),Zhang QW(张庆伟),et al. The research on the identification of some *Polygonatum* crude drugs by FTIR[J]. *Spec Spec Anal*(光谱学与光谱分析),2013,33:1791-1795.
- 15 Yang XZ(杨新周). Common and variation peak ration dual index sequence analysis in IR fingerprint spectra of *Laggera pterodonta*[J]. *Southwest China J Agric Sci*(西南农业学报),2017,30:887-893.
- 16 Wan ZM(万忠民),An K(安坤),Wang JF(王九峰),et al. Dual-index sequence analysis on FTIR fingerprint of *Pseudostellaria heterophylla*[J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发),2013,25:594-599.
- 17 Kong DX(孔德鑫),Tang H(唐辉),Wang ML(王满莲),et al. Comparison research on FTIR fingerprint of *Salvia prionitis* based on fourier transform infrared spectroscopy combined with multi-statistical analysis [J]. *Guizhia(广西植物)*,2016,36:937-942.
- 18 Yang TW(杨天伟),Zhang J(张霁),Li T(李涛),et al. Discrimination of *Boletus Tomentipes* from different region based on infrared spectrum combined with principal component analysis and cluster analysis[J]. *Spec Spec Anal*(光谱学与光谱分析),2016,36:1726-1730.
- 19 Deng J(邓娟). Analysis of FTIR of *Cynomorium songaricum* Rupr. in different population from Alax[D]. Beijing:The University of Chinese Academy of Sciences(中国科学院大学),2017.