

菊科倍半萜二聚体的研究进展

薛贵民^{1,2*}, 薛金凤^{1,2}, 杜 锐^{1,2}

¹河南中医药大学药学院; ²呼吸疾病诊疗与新药研发河南省协同创新中心, 郑州 450046

摘要:倍半萜二聚体是菊科植物中存在的一类结构复杂的天然化学成分,近些年来其日渐成为天然药物化学领域研究的热点。本论文根据倍半萜二聚体连接的方式不同,将其分为环化,酯键,碳-碳单键等聚合方式形成的倍半萜二聚体。药理研究表明,该类化学成分在抗炎,抗肿瘤,神经保护等方面具有显著活性。通过对 2011~2018 年 143 个倍半萜二聚体化学结构和药理活性综述,为该类成分的研究和开发提供参考。

关键词:菊科;倍半萜二聚体;连接方式;药理活性

中图分类号:R91

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2019)12-2189-14

DOI:10.16333/j.1001-6880.2019.12.024

Research progress on sesquiterpenoid dimers from Compositae

XUE Gui-min^{1,2*}, XUE Jin-feng^{1,2}, DU kun^{1,2}

¹College of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine;

²Collaborative Innovation Center for Respiratory Disease Diagnosis and Treatment and Chinese Medicine Development of Henan Province, Zhengzhou 450046, China

Abstract: Sesquiterpenoid dimers are one class of structurally complex constituents in the family of Compositae. In recent years, they have become a hotspot in the field of natural product chemistry. In this paper, sesquiterpenoid dimers were classified into different groups based on the ways of connection of the two sesquiterpenoid monomers, i. e. cyclization, ester bond or C-C bond. Pharmacological studies have shown that these chemical constituents have significant activities in anti-inflammation, anti-tumor and neuroprotection. This review covered 143 sesquiterpenoid dimers and their biological activities reported from 2011 to 2018, which might serve as a reference for further research and investigations.

Key words: Compositae; sesquiterpenoid dimer; connectivity; biological activities

菊科(Compositae)为双子叶植物纲,菊亚纲的第一大科,约有 1 100 属,20 000~25 000 种。该科植物在世界各地均有分布,但是在热带地区种类较少。我国约有 200 余属,2 000 多种,产于全国各地。其中该科植物中含有大量的药用、观赏和经济植物。菊科药用植物大约有 300 种包括艾、蒲公英、佩兰、天名精、青蒿、白术、苍术、牛蒡、红花等^[1]。

研究表明菊科植物中含有多种化学成分,而倍半萜二聚体是菊科植物中一类重要的化学成分,它们是由两个倍半萜连接而成的具有 30 个碳原子的聚合物。其相对于倍半萜单体而言,在植物体内的分布不够广泛,且含量相对较低,因此对该类成分进

行研究具有一定的难度^[2]。但是,研究发现该类成分可由不同的种类倍半萜单体通过不同的连接方式形成了结构复杂新颖的天然产物。并且,该类成分大多数具有抗炎、抗肿瘤、抗菌等药理活性^[3]。因此,对该类成分研究具有重要的意义。

自从 1980 第一个倍半萜内酯二聚体苦艾素(absinthin)被鉴定以来,现已从该科植物中分离得到大量倍半萜内酯二聚体。但是,除去 2011 年的一篇关于自然界中存在的倍半萜二聚体的综述外,至今缺少对该科二聚体成分的系统综合的介绍^[2]。因此,我们希望通过对该科 2011 年来分离鉴定的 143 个二聚体归纳总结,为该类成分的研究和开发提供参考。

1 倍半萜二聚体的分类

倍半萜二聚体(sesquiterpenoid dimer, SD)是由相同或不同种类的倍半萜单体通过不同的连接方式

收稿日期:2019-04-04 接受日期:2019-09-10

基金项目:河南省科技攻关项目(182102310288)

*通信作者 Tel:86-371-6596-2746;E-mail:xueguimin123@126.com

形成的聚合物。2011年发表的关于SD的综述是按照组成SD的倍半萜种类进行分组,由于倍半萜的种类繁多导致分组较多。查阅文献可知,SD在由两个倍半萜形成的过程主要有几种常见的方式。因此,采用倍半萜的连接方式进行分类,使分组数目减少,主要包括环化([4+2],[2+2],[3+2] Diels-Alder等方式),碳-碳单键,酯键等形式连接形成的SD结构。

1.1 环化连接方式形成的倍半萜二聚体

环化连接方式形成的倍半萜二聚体主要是指通过环化反应形成四元环,五元环或者六元环等连接方式形成的倍半萜二聚体,主要包括以下五类:

1.1.1 [4+2] Diels-Alder 加成形成的倍半萜二聚体

该类的SD成分一般是由一个含有共轭双键的

供电子二烯体与另一个亲电的双键片段通过[4+2] Diels-Alder 加成的方式组成。供电子的二烯体一般是指具有C5/C7/C5环系的愈创木烷内酯结构,而缺电子的双键一般为含有相关 α -亚甲基- γ -内酯片段的倍半萜提供。

2009~2010年间,张卫东教授课题组从旋复花属植物旋复花(*Inula japonica*)中分离得到了12个倍半萜内酯二聚体 japonicones A-L^[4,5],在2011年之后的研究中又相继分离得到了类似的二聚体结构 japonicones M-V(**1~10**)^[6-8]。从结构上可以看出,主要可以分成分两类,分别为非裂环桉叶烷和1,10-裂环桉叶烷内酯与愈创木倍半萜内酯的加成形成的SD。另外,其还从该植物中得到一种结构新颖的二聚体 inulanolide E(**11**)^[9],在该结构中桉叶烷内酯

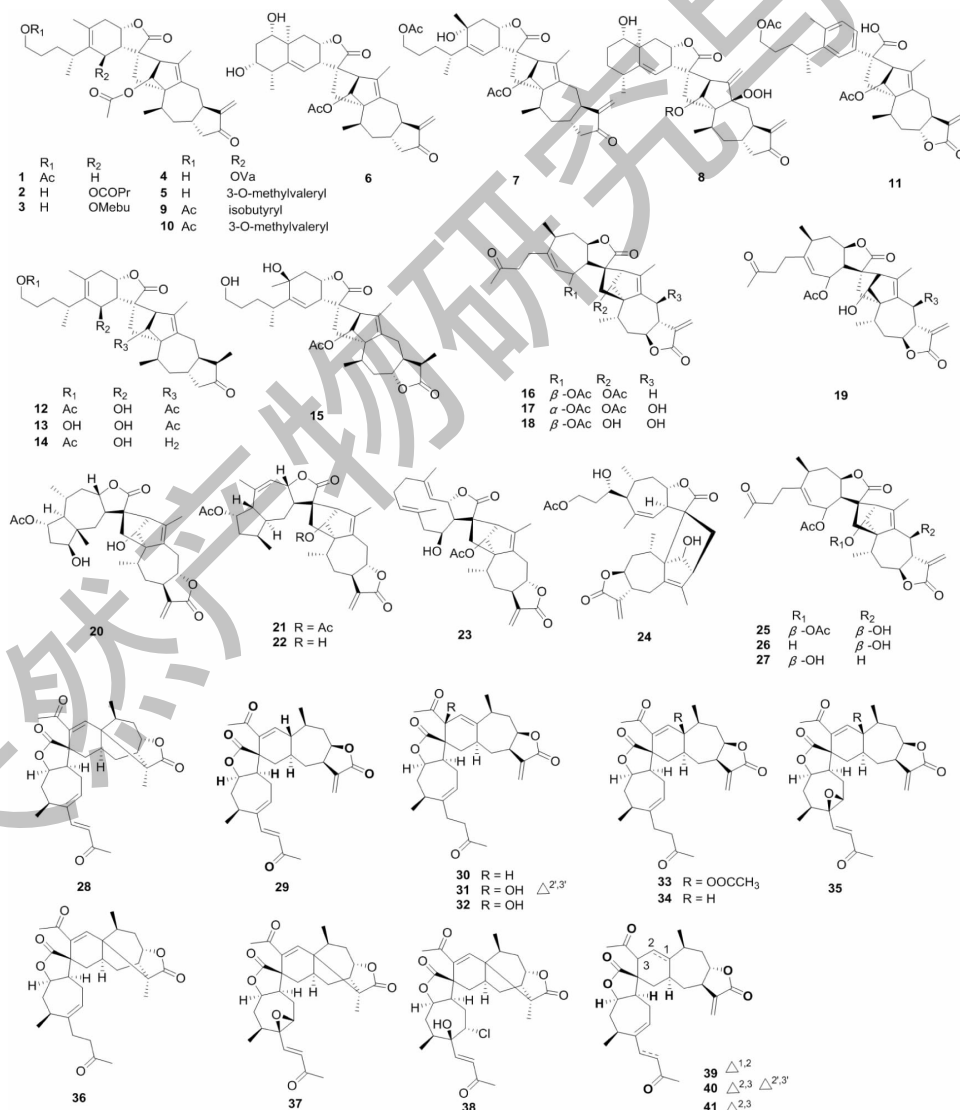


图1 倍半萜二聚体1~41的结构

Fig. 1 Structures of SD 1-41

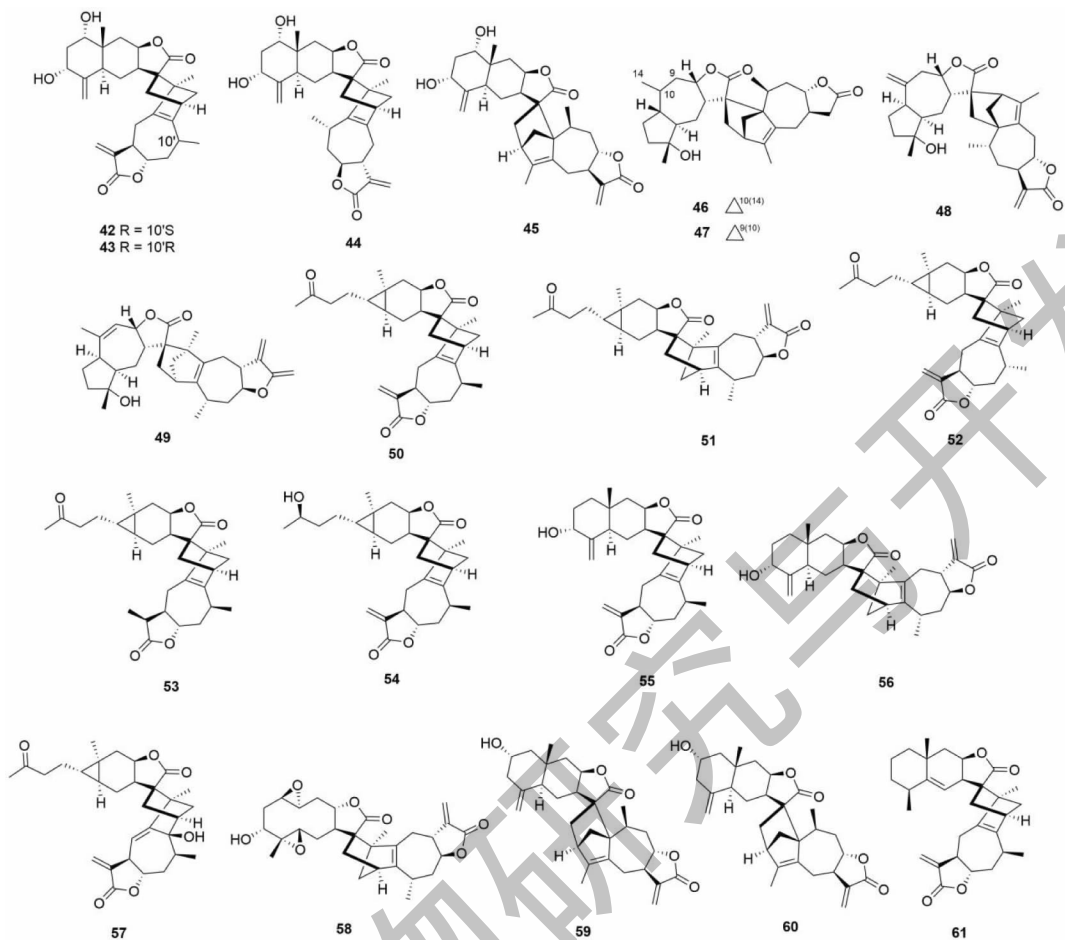


图2 倍半萜二聚体 42~61 的结构

Fig. 2 Structures of SD 42-61

发生了裂解开环和氧化,形成了一个含有苯环结构片段的产物,在该类型结构中并不多见。近些年,通过对旋复花同属植物欧亚旋复花(*Inula britannica*)研究,从中得到了结构新颖的倍半萜二聚体 dibritannilactones B-E(12~15)^[10],其分子结构上的不同是由于C-13位的 α -亚甲基被还原为甲基。化合物及结构见图1和表1。

2012年从旋覆花属植物金沸草(*Inula lineariifolia*)中得到了四个少见的由苍耳烷内酯与愈创木烷内酯加成产物 lineariifolianoids A-D(16~19)^[11],后来又从同植物中分离得到 lineariifolianoids E-L(20~27)^[12,13],这些化合物结构中包括由愈创木烷内酯与吉玛烷内酯参与加成形成的SD。

苍耳(*Xanthium mogolium*)是菊科苍耳属植物,苍耳内酯倍半萜二聚体是此属植物中的特征化学成分。从1990年第一个SD从该属被分离,至2011年间只有为数不多的几个该类型的化合物被分离鉴

定。但近些年有大量的二聚体(pungiolides D-O, 28~38)从该植物分离得到^[14],其中,化合物38是一个含有氯原子的SD^[15]。另外,从其同属植物蒙古苍耳(*Xanthium mogolium* Kitag)中得到了类似的二聚体成分 mogolides B-E(39~41),且有学者以倍半萜苍耳亭为前体对 mogolide B进行了合成^[16,17]。化合物及结构见图1和表1。

天名精属是菊科植物研究的热点,2011~2018年间大量具有新颖骨架的倍半萜二聚体从该属中被分离鉴定。张卫东教授课题组从贵州天名精(*Carpesium faberi*)中分离得到了四个由桉叶烷内酯与愈创木烷内酯形成的新骨架结构 carpedilactones A-D(42~45)^[18],愈创木烷内酯聚合物 guaianodilactones A-D(46~49)^[19],以及 faberidilactones A-H(50~57)^[20,21]。大花金挖耳(*Carpesium macrocephalum*)同为天名精属植物,通过对其分离得到了与从贵州天名精中被分离鉴定类似的二聚体(carpedi-

lactones E-G, 59 ~ 61) [22]。化合物及结构见图 2 和 表 1。

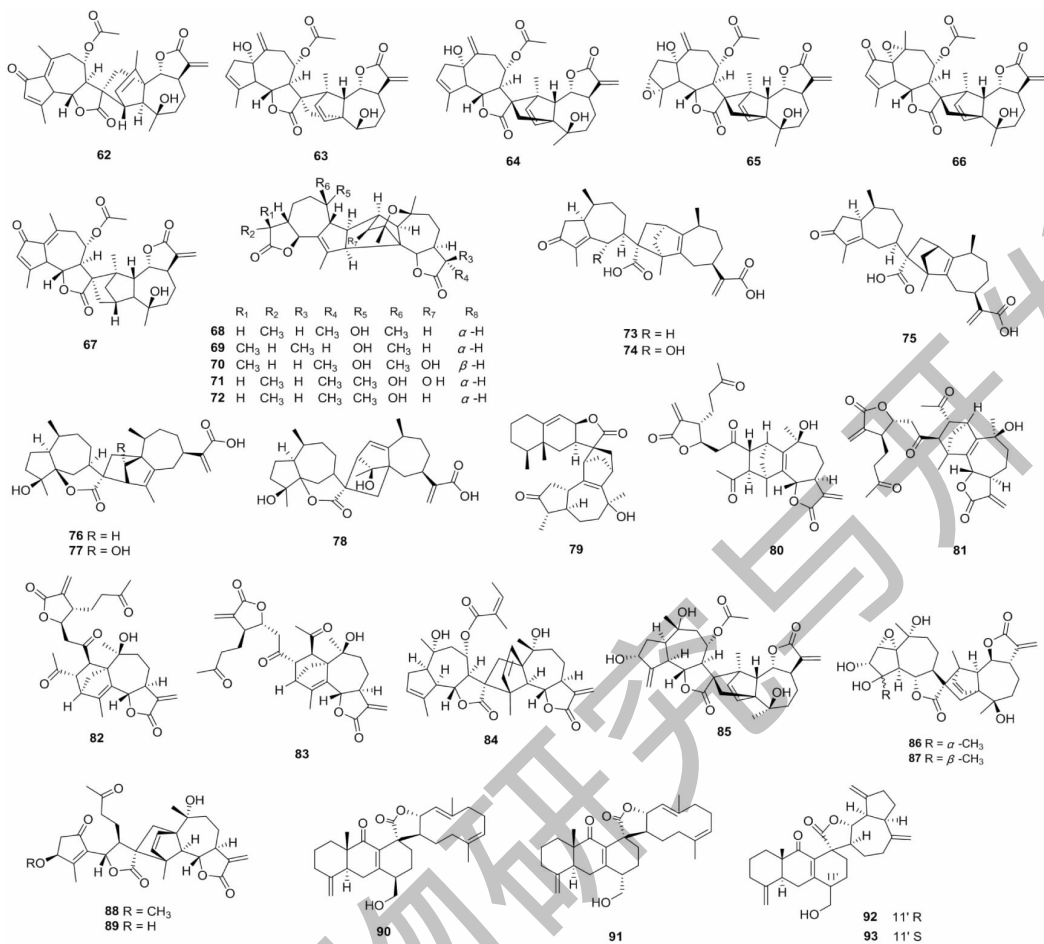


图 3 倍半萜二聚体 62 ~ 93 的结构

Fig. 3 Structures of SD 62-93

蒿属植物中含有丰富的 SD, 自从第一个 SD 从该属被分离, 现已有大量的二聚体被鉴定。总结 2011 年后发表的 SD, 可以发现这些成分多是由两个愈创木烷内酯通过加成的产物。如从奇蒿 (*Artemisia anomala*) 分离得到 6 个新结构二聚体 artanomadimers A-F (62 ~ 67) [23], 从苦艾 (*Artemisia absinthium*) 中得到的 absinthins A-E (68 ~ 72) [24]。屠鹏飞教授课题组从新疆一支蒿 (*Artemisia rupestris*) 中分离得到了二聚体 artepestrins D-I (73 ~ 78) [25]。绿

栉齿叶蒿 (*Artemisia freyniana*) 中还发现了一个由艾里莫芬内酯倍半萜与愈创木烷内酯性形成的二聚体 artefreynisin A (79) [26]。另外, 我们通过对从道地药材产地蕲春产的艾叶 (*Artemisia argyi*) 进行提取分离, 最后鉴定了两对 1,10-4,5 裂环愈创木烷倍半萜参与的头尾加成方式和加成位置均不同的倍半萜二聚体 artemisians A-D (80 ~ 83) [27]。化合物及结构见图 3 和表 1。

表 1 [4+2] Diels-Alder 加成形成的倍半萜二聚体

Table 1 Sesquiterpenoid dimmers formed via [4+2] Diels-Alder addition

编号 No.	化合物 Compound	植物名 Plant	拉丁名 Latin	参考文献 Ref.	年份 Year
1 ~ 4	Japonicones M-P	旋复花	<i>Inula japonica</i>	6	2013
5 ~ 8	Japonicones Q-T	旋复花		7	2013
9 ~ 10	Japonicones U-V	旋复花		8	2015

续表 1 (Continued Tab. 1)

编号 No.	化合物 Compound	植物名 Plant	拉丁名 Latin	参考文献 Ref.	年份 Year
11	Inulanolide E	旋复花		9	2015
12 ~ 15	Dibritannilactones B-E	欧亚旋复花	<i>Inula britannica</i>	10	2015
16 ~ 19	Lineariifolians A-D	金佛草	<i>Inula lineariifolia</i>	11	2012
20 ~ 23	Lineariifolians E-H	金佛草		12	2013
24 ~ 27	Lineariifolians I-L	金佛草		13	2016
28 ~ 38	Pungiolides D-O	苍耳	<i>Xanthium chinense</i>	14, 15	2016, 2018
39	Mogolide B	内蒙苍耳	<i>Xanthium mogolium</i>	17	2014
40 ~ 41	Mogolides D-E	内蒙苍耳		16	2017
42 ~ 45	Carpedilactones A-D	贵州天名精	<i>Carpesium faberi</i>	18	2014
46 ~ 49	Guaianodilactones A-D	贵州天名精		19	2015
50 ~ 54	Faberidilactones A-E	贵州天名精		20	2013
55 ~ 57	Faberidilactones F-H	贵州天名精		21	2016
58	Endodischkuhiolin	贵州天名精		20	2013
59 ~ 61	Carpedilactones E-G	大花金挖耳	<i>Carpesium macrocephalum</i>	22	2016
62 ~ 67	Artanomadimers A-F	奇蒿	<i>Artemisia anomala</i>	23	2012
68 ~ 72	Absinthins A-E	苦艾	<i>Artemisia absinthium</i>	24	2014
73 ~ 78	Artepestrins D-I	一支蒿	<i>Artemisia rupestris</i>	25	2016
79	Artefrynisin A	绿栉齿叶蒿	<i>Artemisia freyniana</i>	26	2018
80 ~ 83	Artemisians A-D	艾叶	<i>Artemisia argyi</i>	27	2017
84	Chrysanolide C	野菊花	<i>Chrysanthemum indicum</i>	28	2013
85	-	野菊花		29	2012
86 ~ 87	Chrysanthemulides I-J	野菊花		30	2018
88 ~ 89	Achillinins B-C	藜	<i>Achillea millefolium</i>	31	2012
90 ~ 91	Vlasoulones A-B	川木香	<i>Vladimiria souliei</i>	32	2018
92 ~ 93	Vlasouliolones A-B	川木香		33	2018
94 ~ 95	Neojaponicones A-B	旋复花	<i>Inula japonica</i>	6, 9	2011, 2015
96	Dicarabrol A	天名精	<i>Carpesium abrotanoides</i>	35	2017
97	Dicarabrone C	天名精		35	2017
98	Latifolanone A	蓝刺头	<i>Echinops latifolius</i>	36	2016
99	Vasouliolione C	川木香	<i>Vladimiria souliei</i>	33	2018

野菊 (*Dendranthema indicum*) 中的化学成分野菊花内酯是一类 SD 类成分, 在之前的研究中, 从该植物中分离得到了具有类似结构的倍半萜二聚以及三聚体, 并完成了相关化合物的合成工作。近几年, 对野菊的研究较多, 有少量的聚合成分被分离鉴定, 这些化合物在结构上类似于之前从蒿属分离得到的

SD 皆为两个愈创木烷内酯聚合产物, 如二聚体 chrysanolide C (**84**)^[28], 野菊花内酯的类似物 **85**^[29], 以及高度氧化的倍半萜内酯 chrysanthemulides I-J (**86 ~ 87**)^[30]。另外, 2012 年, 从藜 (*Achillea millefolium*) 的花朵中首次分离得到了两个 1, 10-裂环愈创木烷内酯参与的倍半萜二聚体 achillinins B-C (**88 ~**

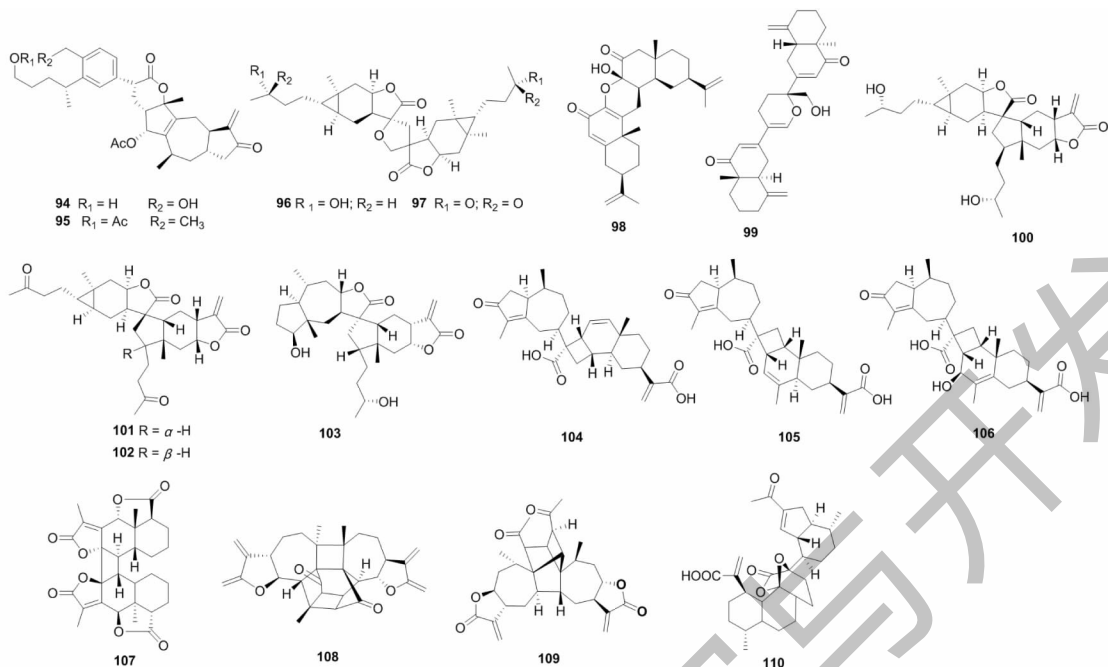


图4 倍半萜二聚体 94~99 的结构

Fig. 4 Structures of SD 94-99

表2 其他 Diels-Alder 加成方式形成的倍半萜二聚体

Table 2 Sesquiterpenoid dimers formed via other Diels-Alder reactions

编号 No.	化合物 Compound	植物 Plant	拉丁名 Latin	参考文献 Ref.	年份 Year
100	Dicarabrol	天名精	<i>Carpesium abrotanoides</i>	37	2015
101~102	Dicarabrones A-B	天名精		38	2015
103	Dipulchellin A	天名精		35	2017
104~106	Artepestrins A-C	新疆一支蒿	<i>Artemisia rupestris</i>	25	2016
107	Biliguhodgsonolide	囊吾	<i>Ligularia hodgsonii</i>	39	2011
108	Artesin A	大籽蒿	<i>Artemisia sieversiana</i>	40	2015
109	Mogolide A	内蒙苍耳	<i>Xanthium mogolium</i>	17	2014
110	Arteannoide A	黄花蒿	<i>Artemisia annua</i>	41	2018

89)^[31]。化合物及结构见图3和表1。

川木香属中的SD类化学成分是近些年研究的热点,主要有张卫东教授课题组研究, vlasoulones A-B(90~91)是从川木香(*Vladimiria souliei*)中分离得到的吉玛烷与桉叶烷型倍半萜通过[4+2] Diels-Alder加成方式连接形成的结构骨架新颖的SD^[32]。Vlasoulioliones A-B(92~93),也是从川木香中分离得到的与之相似的结构,其差异表现在C-11'的立体中心位置^[33]。与vlasoulones A-B相比,除桉叶烷型倍半萜之外,其结构中的另一倍半萜为愈创木烷内酯。

1.1.2 杂氧[4+2] Diels-Alder 加成形成的倍半萜二聚体

氧杂原子参与的[4+2] Diels-Alder反应主要是由具有 α, β 不饱和酮供电子体与缺电子片段 α -亚甲基- γ -内酯片段连接而成^[34]。如从植物旋复花中得到的1,10-裂环的桉叶烷与愈创木烷内酯通过该方式连接的neojaponicones A-B(94~95)^[6,9],这类结构不同于从其他旋复花中分离鉴定的倍半萜二聚体,其不仅有氧杂原子参与了反应,且原有的桉叶烷内酯片段在反应中水解氧化,形成了骨架新颖的

结构。从植物天名精 (*Carpesium abrotanoides*) 中分离得到的化合物 dicarabrol A (**96**) 和 dicarabrone C (**97**)^[35] 是自然界中罕见的由两个天名精内酯通过 [4 + 2] Diels-Alder 加成得到的 SD。另外,从植物蓝刺头 (*Echinops latifolius*) 中分离得到了由两个桉叶烷倍半萜通过氧杂 [4 + 2] Diels-Alder 加成的产物 latifolanone A (**98**)^[36]。Vasouliolone C (**99**) 是从川木香 (*Vladimiria souliei*) 中分离鉴定的一个由两个桉叶烷倍半萜聚合形成的 SD^[33]。化合物及结构见图 4 和表 1。

1.1.3 [3 + 2] Diels-Alder 加成形成的倍半萜二聚体

该类型的倍半萜二聚体只有在天名精属植物中被分离得到,主要由天名精内酯酮结构中的三元环与 α -亚甲基发生加成反应生成。其中 dicarabrol (**100**) 是从天名精 (*Carpesium abrotanoides*) 中得到的第一个天名精内酯酮二聚体^[37]。另外还从该种

中分离得到了由于加成方式不同形成的二聚体 dicarabrones A 和 B (**101 ~ 102**)^[38]。Dipulchellin A (**103**) 是从天名精 (*Carpesium abrotanoides*) 中获得的一个由天名精内酯和愈创木烷内酯通过 [3 + 2] Diels-Alder 加成的产物^[35]。化合物及结构见图 4 和表 2。

1.1.4 [2 + 2] Diels-Alder 加成形成的倍半萜二聚体

[2 + 2] Diels-Alder 反应的 SD 在该科植物中并不多见,屠鹏飞教授课题组从新疆一支蒿 (*Artemisia rupestris*) 中分离得到了三个这种方式加成形成的二聚体 artepestrins A-C (**104 ~ 106**),它们是由桉叶烷与内酯开环的愈创木烷酸通过 [2 + 2] Diels-Alder 加成形成^[25]。化合物 **107** (biliguhodgsonolide) 是从植物囊吾 (*Ligularia hodgsonii* Hook) 中分离得到,其是由两个相同的艾里莫芬内酯聚合而成^[39]。化合物及结构见图 4 和表 2。

表 3 通过酯键连接的倍半萜二聚体

Table 3 Sesquiterpenoid dimers connected through ester bond

编号 No.	化合物 Compound	植物 Plant	拉丁名 Latin	参考文献 Ref.	年份 Year
111 ~ 113	Rupestrinates A-C	一支蒿	<i>Artemisia rupestris</i>	25	2016
114	Artemilinin A	艾叶	<i>Artemisia argyi</i>	42	2013
115	Artefrenyisin A	绿栉齿叶蒿	<i>Artemisia freyniana</i>	26	2018
116	Uvedafolin	雪莲果	<i>Smallanthus sonchifolius</i>	43	2015
117	Enhydrofolin	雪莲果		43	2015
118 ~ 119	Vernodalidimers C-D	驱虫斑鸠菊	<i>Vernonia anthelmintica</i>	44	2015
120 ~ 122	Vernodalidimers F-H	驱虫斑鸠菊		45	2017
123 ~ 124	Millifolides B-C	藜	<i>Achillea millefolium</i>	46	2012
125	Rufescenolide C	—	<i>Piptocomma rufescens</i>	47	2013
126 ~ 127	Ligusaginoids A-B	囊吾	<i>Ligularia sagitta</i>	48	2018

1.1.5 Diels-Alder 加成及其他反应方式形成的倍半萜二聚体

通过连续多次的加成反应,可以形成结构更为复杂的立体网状结构。Artesin A (**108**) 是从大籽蒿 (*Artemisia sieversiana*) 中分离得到的 SD,该结构是由两个愈创木烷内酯通过两次 [2 + 2] Diels-Alder 加成得到^[40]。另外,还从植物蒙古苍耳 (*Xanthium mogolium*) 中得到了一个通过 [4 + 2]/[2 + 2] 两次 Diels-Alder 加成形成的二聚体 mogolide A (**109**),且完成了以苍耳亭为前体的对 mogolide A 的仿生合成^[17]。Arteannoide A (**110**) 是从黄花蒿 (*Artemisia*

annua) 中分离得到一个 SD,其结构首先是一个杜松烷倍半萜与一个重排杜松烷倍半萜通过氧杂 [4 + 2] Diels-Alder 反应,然后进一步通过分子内酯化反应得到^[41]。化合物及结构见图 4 和表 2。

1.2 酯键连接的倍半萜二聚体

屠鹏飞教授课题组从新疆一支蒿 (*Artemisia rupestris*) 中分离得到的二聚体 rupestrinates A-C (**111 ~ 113**),其结构是由桉叶烷倍半萜酸与内酯开环的愈创木烷倍半萜通过酯键连接而成^[31]。从艾叶 (*Artemisia argyi*) 中分离得到了一个桉叶烷与愈创木烷内酯连接的倍半萜二聚体 artemilinin A

(**114**)^[42]。从同属植物绿栉齿叶蒿(*Artemisia freyniana*)中得到了一个由艾里莫芬与愈创木烷内酯通过酯键连接而成的二聚体 *artefreynisin A* (**115**)^[26]。另外,还从雪莲果(*Smallanthus sonchifolius*)中发现了通过脂肪酸链连接两个吉玛烷形成的二聚体 *vedafolin* (**116**)和 *enhydrofolin* (**117**)^[43]。2015-2017年间从驱虫斑鸠菊(*Vernonia anthelmintica*)中获得了 *vernodalidimers C-D* (**118 ~ 119**)和 *F-H* (**120 ~ 122**)^[44,45]。另外,还从蓍草(*Achillea millefolium*)的花朵中分离得到了两个 1,10-裂环愈创木烷内酯

倍半萜二聚体 *millifolides B-C* (**123 ~ 124**),也是通过酯键连接^[46]。*Piptocoma* 是菊科一个小属,在植物 *Piptocoma rufescens* 的叶子中得到的 *rufescenolide C* (**125**)是首个由呋喃大根香叶内酯聚合形成的该类型的化合物^[47]。*Ligusaginoids A-B* (**126 ~ 127**)是从橐吾(*Ligularia sagitta*)中分离得到,其首先由两个艾里莫芬内酯分别与一个四烯碳酸通过[4 + 2] Diels-Alder 加成形成 C19 的结构片段,该片段再通过酯键连接形成了 **126 ~ 127**^[48]。化合物及结构见图 5 和表 3。

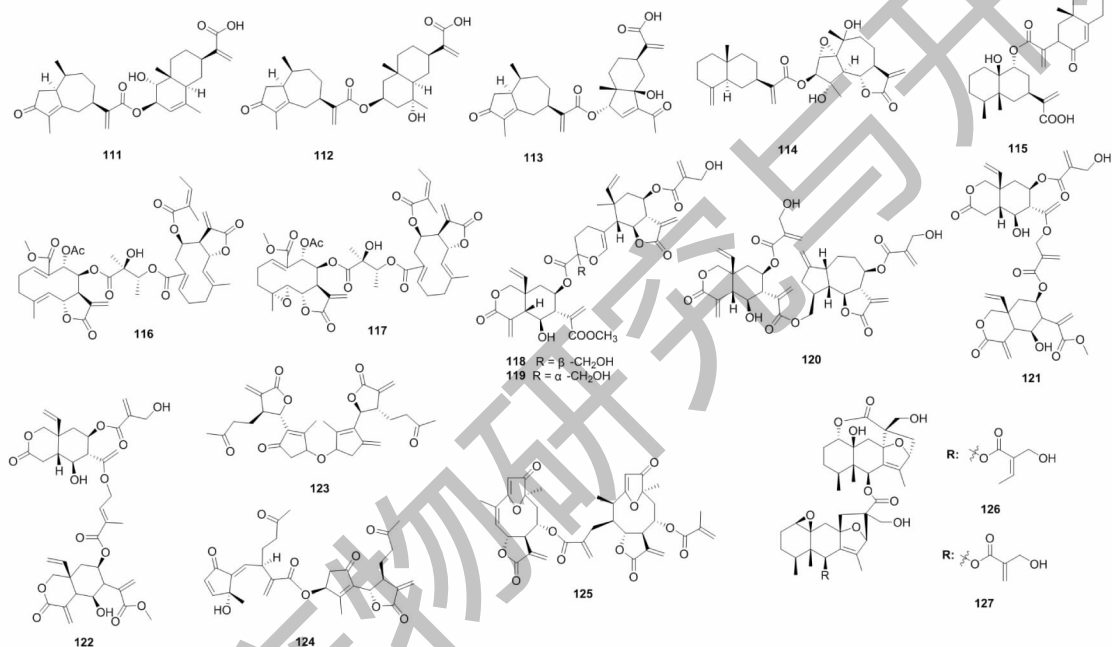


图 5 倍半萜二聚体 **111 ~ 127** 的结构

Fig. 5 Structures of SD **111-127**

1.3 碳-碳单键连接的倍半萜二聚体

该类型 SD 的生物合成路径经推测主要通过自由基反应生成。化合物 *pungiolide F* (**128**)是从苍耳(*Xanthium chinense*)中得到的通过碳-碳单键连接的该类型化合物^[14]。有报道从植物侧茎橐吾(*Ligularia pleurocaulis*)中分离得到了一个艾里莫芬内酯的聚合物 *biligupleurolide* (**129**)^[49]。从驱虫斑鸠菊(*Vernonia anthelmintica*)中得到的 *vernodalidimer E* (**130**)也是通过自由基单键连接^[44](前体为斑鸠菊大苦素)。化合物 **131** 是从贯叶佩兰(*Eupatorium perfoliatum*)中分离得到的一个通过 C-14/C-4 位连接的二聚体^[50]。张卫东教授课题组植物川木香(*Vladimiria souliei*)中分离得到的 *vlasouliolides A-D* (**132 ~ 135**),是首次报道的两个不同碳原子个数

(由 15 与 17 个碳)倍半萜通过单键连接而成^[51],推测 C17 倍半萜结构单元主要是由于乙酰辅酶 A 的催化^[52],在分子结构片段 α -亚甲基- γ -内酯的 C-11 位连接了乙酰基。随后,又从同植物中分离得到了 *vlasouliolides E-K* (**136 ~ 142**),均具有相似的 C15/C17 结构单元^[52,53]。化合物及结构见图 6 和表 4。

1.4 其他方式连接的倍半萜二聚体

Vlasoulamine A (**143**)是一个特殊结构的 SD,其两个愈创木内酯倍半萜之间通过一个 pyrrolo [2,1,5-cd] 中氮茛骨架结构连接,在自然非常少见^[46]。化合物及结构见图 6 和表 4。

2 倍半萜二聚体的活性研究

菊科植物 SD 的药理活性评价,主要针对抗炎,细胞毒,神经保护,抗病毒和抗真菌等活性。一些化

表 4 通过碳-碳单键和其他方式连接的倍半萜二聚体

Table 4 Sesquiterpenoid dimers connected through C-C bond and other forms

编号 No.	化合物 Compound	植物 Plant	拉丁名 Latin	参考文献 Ref.	年份 Year
128	Pungiolide F	苍耳	<i>Xanthium chinense</i>	14	2016
129	Biligupleuroside	侧茎橐吾	<i>Ligularia pleurocaulis</i>	49	2016
130	Vernodalidimer E	驱虫斑鸠菊	<i>Vernonia anthelmintica</i>	44	2015
131	-	贯叶佩兰	<i>Eupatorium perfoliatum</i>	50	2011
132-135	Vlasouliolides A-D	川木香	<i>Vladimiria souliei</i>	51	2017
136-140	Vlasouliolides E-I	川木香		52	2018
141-142	Vlasouliolides J-K	川木香		53	2018
143	Vlasoulamine A	川木香		50	2018

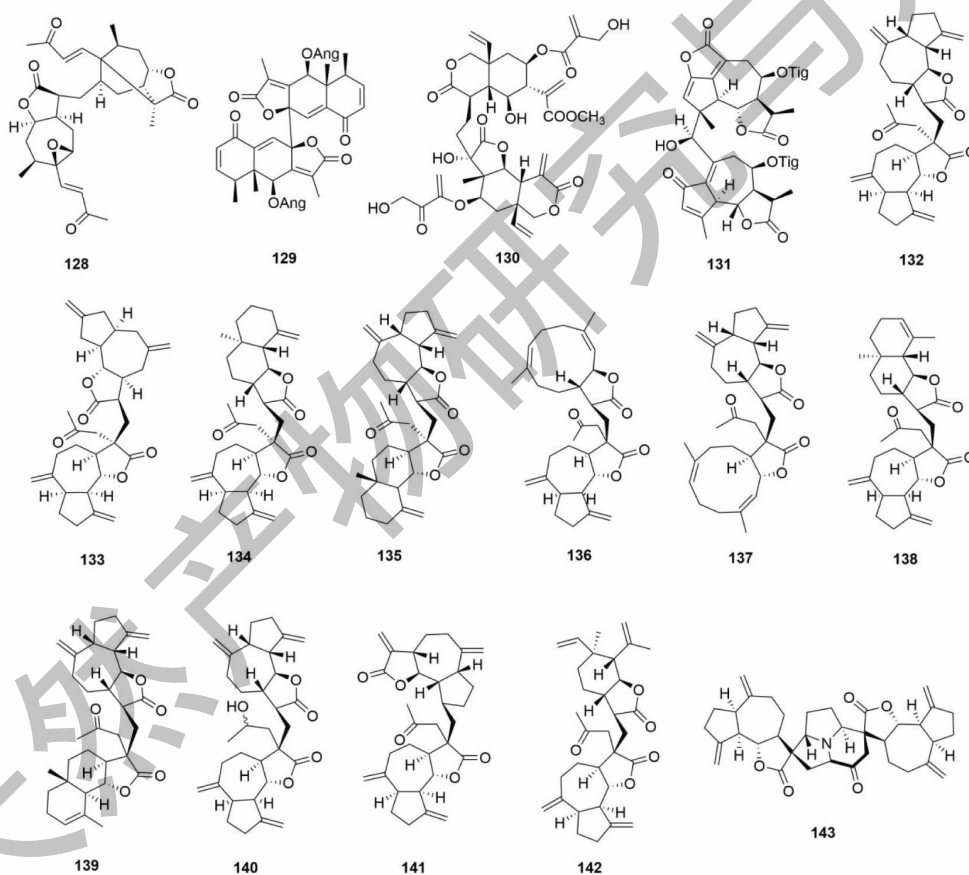


图 6 倍半萜二聚体 128~143 的结构

Fig. 6 Structures of SD 128-143

合物在活性筛选的过程中也显示出了良好的活性。

2.1 抗炎活性

炎症抑制是倍半萜二聚体特征活性,多数化合物在 RAW264.7 上显示较好的 NO 抑制活性,如 japonicones M-P(1~4) 筛选结果显示其中化合物 1 的

IC₅₀ 值为 12.0 μg/mL^[6]。同植物中分离得到的相似成分 japonicones Q-T(5~8) NO 抑制活性显示 IC₅₀ 分别 8.5、8.9、4.3、4.3 μmol/L^[7]。Dibritannilactones B-E(12~15) 显示中等 LPS 诱导的 NO 产生抑制活性 IC₅₀:25.08~49.44 μmol/L^[10]。化合物 24-

25 活性较好 IC_{50} 分别为 1.02 和 1.79 $\mu\text{mol/L}$, **26** 和 **27** 显示中等活性 IC_{50} 分别为 10.02 和 10.16 $\mu\text{mol/L}$ [13]。Artefrenysin A (**79**) 具有中等 NO 抑制活性, 在 RAW264.7 细胞株上 IC_{50} 为 38.3 $\mu\text{mol/L}$, 另外细胞毒活性筛选显示 IC_{50} 均大于 50 $\mu\text{mol/L}$ [26]。Chrysanthemulides I 和 J (**86** 和 **87**) 在 LPS 诱导 NO 的 RAW264.7 细胞株上, 二聚体相对单体活性较差 IC_{50} 大于 50 $\mu\text{mol/L}$ [30]。

另外, 除了在 RAW264.7 细胞株上的抗炎活性筛选外, 抗炎活性的评价还在神经炎症 BV-2 细胞株上进行。如 absinthins A-E (**68** ~ **72**), 在 BV-2 细胞株上, absinthin C 相对于阳性药槲皮素 (IC_{50} 10.01 $\mu\text{mol/L}$) 具有更好的 NO 抑制活性 (IC_{50} 1.5 $\mu\text{mol/L}$) [24]。对从新疆一支蒿的是 12 个倍半萜二聚体 artepestrins A-I (**104** ~ **106**, **73** ~ **78**) 和 rupestrinates A-C (**111** ~ **113**), 在 LPS 诱导的 BV-2 细胞株上 NO 抑制活性筛选显示具有中等抑制活性 IC_{50} 值为 17.0 ~ 71.8 $\mu\text{mol/L}$, 其中化合物 **74**, **76** 和 **104** 活性较好 (IC_{50} 23.0 \pm 1.5、17.0 \pm 0.6 和 27.3 \pm 0.7 $\mu\text{mol/L}$), 初步构效关系研究表明化合物的活性可能与化合物的构型及羟基的取代有关, 这些化合物的抗炎活性说明新疆一支蒿 (*A. rupestris*) 在治疗炎症疾病方面的传统功效 [25]。

Vlasouliolides A-D (**132** ~ **135**) 在 LPS-诱导的 293T 细胞株上显示显著的 NO 抑制活性 IC_{50} 值分别为 1.14、2.53、1.57 和 3.19 $\mu\text{mol/L}$ 。另外, 化合物 **132** 和 **133** 还可抑制 NF- κ B 和 I κ B α 的磷酸化 [51]。Lasouliolides E-I (**136** ~ **140**) 在 LPS 诱导的 RAW 264.7 细胞株上显示出显著的炎症抑制活性, 其中 vlasouliolides E-F, vlasouliolides H-I 的 IC_{50} 值分别为 1.88、4.89、7.24 和 2.46 $\mu\text{mol/L}$, 并且化合物 **136** ~ **137** 在 10 $\mu\text{mol/L}$ 可显著降低 NF- κ B 的磷酸化水平 [52]。

2.2 抗肿瘤活性

分离得到的大部分 SD 都进行了细胞毒活性的评价, 并且多数二聚体对不同肿瘤细胞具有优越的细胞毒活性并且显示出了一定的构效关系。首先在乳腺癌细胞株上, 对化合物 japonicones U-V (**9** ~ **10**) 细胞毒活性的评价, 其中 japonicone V (**10**) 在乳腺癌 MCF-7, MDA-MB-231 细胞株上活性较好 IC_{50} 值分别为 0.20 \pm 0.04 和 6.22 \pm 1.30 $\mu\text{mol/L}$ [8]。另外 lineariifolians E-H (**20** ~ **23**) 在相同两株乳腺癌细胞株上也具有细胞毒活性, 且在正常乳

腺细胞上毒性较弱, 尤其是 **20** IC_{50} 为 1.56 ~ 2.75 $\mu\text{mol/L}$, 显示出了一定的选择性 [13]。化合物 mogolides D 和 E (**40** 和 **41**) 同样具有抑制乳腺癌 MDA-MB-231 的活性 IC_{50} 分别为 8.46 和 19.20 $\mu\text{mol/L}$, 并且化合物 **40** 和 **41** 在 5.0 $\mu\text{mol/L}$ 时, 对 JAK-STAT3 信号通路具有一定的抑制活性 [16]。Artemisians A-D (**80** ~ **83**) 均具有抑制乳腺癌细胞增殖活性, 其中化合物 **80** IC_{50} 为 3.21 $\mu\text{mol/L}$, 可通过抑制细胞 G2/M 阻滞诱导乳腺癌 MDA-MB-468 细胞的凋亡 [27]。

白血病一直是一种难于治愈的疾病, 因此发现具有该疾病抑制活性的先导化合物具有重要意义。Inulanolide E (**11**) 在人白血病细胞株 6T-CEM 和 Jurkat, 相对与 paclitaxel, 都显示出显著的细胞毒活性 IC_{50} 为 2.2 ~ 5.9 $\mu\text{mol/L}$ [9]。另外骨架新颖的 carpedilactones A-D (**42** ~ **45**) 在人白血病 CCRF-CEM 细胞株上具有较好的细胞毒活性 IC_{50} 值分别为 0.14、0.32、0.35、0.16 $\mu\text{mol/L}$, 且相对其倍半萜单体 granilin 细胞毒活性更强 [18]。其类似结构 guanodilactones A-D (**46** ~ **49**) 在 CCRF-CEM 细胞株具有类似的细胞毒活性 IC_{50} 为 2.03 ~ 13.72 $\mu\text{mol/L}$ [19]。Faberidilactones A-E (**50** ~ **54**) 在 CCRF-CEM, K562, HL-60 和 HCT116 具有较强的细胞毒性 IC_{50} 1.11 ~ 8.50 $\mu\text{mol/L}$ 。Faberidilactones F-H (**55** ~ **57**) 在 CCRF-CEM 上, 具有较好的细胞毒性 IC_{50} 值分别为 5.62 和 3.74 $\mu\text{mol/L}$, 并且相对单体 carabrone (IC_{50} 43.66 $\mu\text{mol/L}$), 二聚体活性更好 [20]。

构效关系研究表明一些具有 exo-加成类似物的 SD 具有好的活性。如 lineariifolians A-D (**16** ~ **19**), TNF- α 介导的细胞毒活性筛选显示外向型 exo-加成类似物 lineariifolians D (**19**) 在 2.5 ~ 10.0 $\mu\text{mol/L}$ 显示出剂量依赖活性, endo-加成类似物 **16** ~ **18** 没有细胞毒活性 [12]。另外, exo-二聚体 **50**, **52** 和 **54** (65.98、53.27 和 71.45%) 相对于 endo-二聚体 **51** (38.59%) 对 NF- κ B 具有更好的抑制活性, 并且 **50**, **52** 和 **54** 在 bEnd.3 细胞株上可依赖性抑制 TNF- α 诱导的 NF- κ B 亚基磷酸化和 I κ B α 降解。另外, 二聚体 **50**, **52** 和 **54** 相对与 **53** 具有 α -亚甲基- γ -内酯活性显著, 并且相对与单体 carabrone, 4R-carabrol 活性也较好 [20]。但是 artemilinin A (**114**) 虽然具有 α -亚甲基- γ -内酯活性官能团, 但是对 HL-60、BGC-823、Bel-7402、KB 等肿瘤细胞上均无活性 [42]。

如上描述一些二聚体相对于单体显示出了较好

的活性。Dicarabrones A 和 B (**101** 和 **102**) 在 A549 和 HL-60 具有中等活性的细胞毒活性,但其前体 carabrone 对两种细胞株均无细胞毒活性^[38]。Uvedafolin (**116**) 和 enhydrofolin (**117**) 在 Hela, HL-60, B16-F10 肿瘤细胞株上具有较好的活性 IC₅₀ 0.2 ~ 1.9 μmol/L,相对于一起被分离得到的单体 uvedalin, sonchifolin, enhydrin, 聚合物活性更好,并且 C-9 被乙酰基取代可显著增加细胞毒活性^[43]。Carpedi-lactones E-G (**59** ~ **61**) 具有较好的细胞毒活性,其中 **59** 在 A549、BEL 7404、HCT116 和 MDA-MB-231 细胞株上 IC₅₀ 分别为 2.04、2.27、5.17 和 3.77 μmol/L,且相对前体单体 ivalin 与 alantolactone 具有更好的活性^[41]。

最后,对于分离到的 SD,大部分化合物在不同的肿瘤细胞株上进行细胞毒活性的筛选,且有些化合物对某些细胞株显示出了选择抑制活性。Pungiolides D 和 E (**28** 和 **29**) 在人肝癌细胞株 SNU387 上显示中等活性 IC₅₀ 为 14.6 和 11.7 μmol/L,但是对 A-549 肝癌细胞 (IC₅₀ > 40 μmol/L) 无活性^[14,15]。Dicarabrol A (**96**) 与 dicarabrone C (**97**) 及 dipulchellin A (**103**) 在 A549, HL-60 细胞株上进行活性筛选,显示对 HL-60 细胞株的选择抑制活性,但对 A549 无细胞毒活性 (IC₅₀ > 10 μmol/L)^[35]。Vernodalidimers C-D (**118** ~ **119**) 及 vernodalidimer E (**130**) 在 A-549、HCT-15、PC-3、T47D 细胞株上进行细胞毒活性筛选,vernodalidimers C-E 对 T47D 细胞株显示出选择抑制活性 IC₅₀ 5.58、0.95 和 12.75 μmol/L,阿霉素为阳性药 25.50 μmol/L^[44]。Pungiolides F-N (**30** ~ **38**) 相对于阳性药紫杉醇 (IC₅₀ 0.001 18 ~ 0.067 5 μmol/L) 在 HCT-116、HepG2、BGC-823 等细胞株上显示出了中等的细胞毒活性 (IC₅₀ 0.90 ~ 6.84 μmol/L)^[14]。Artanomadimers A-F (**62** ~ **67**) 在胃腺癌细胞 BGC-823 上显示出了较强的细胞毒活性。对 vernodalidimers F-H (**120** ~ **122**) 在 HCT-15、PC-3、A549 和 Hela 细胞株上进行活性评价,化合物 **120** 和 **122** 显示中等程度的细胞毒活性 IC₅₀ 12.2 ~ 28.6 μmol/L^[45]。Rufescenolide C (**125**) 在 HT-29 结肠癌细胞具有显著的细胞毒活性 IC₅₀ 0.150 μmol/L^[47]。Biligupleuroside (**129**) 在 MCF-7、HepG2 和 A549 显示中等抑制活性 IC₅₀ 为 5.2、5.6 和 8.4 μmol/L^[49]。

2.3 神经保护活性

用 CCK-8 法对化合物 **90**、**91** 和 **143** 在谷氨酸诱导的大鼠嗜铬细胞瘤 PC12 细胞株上进行神经保护

作用活性评价,研究结果显示,vlasoulamine A (**143**) 在 15.0 μmol/L 时显示对 PC12 谷氨酸诱导的细胞毒具有保护作用^[32]。Hoechst 33258 染色表明,谷氨酸盐处理可明显引起细胞核碎片增多,但是在经 **143** (浓度 5、10、15 μmol/L) 处理后,细胞的凋亡率由 59.14% ± 1.9% 下降到 53.17% ± 2.6%, 35.1% ± 2.4% 和 22.2% ± 1.6%。另外,谷氨酸盐处理后的 PC12 细胞活性氧 (ROS) 增多,但是 **143** 可降低活性氧的水平,发挥神经保护活性。Vlasoulioliones A-C (**92**、**93**、**99**) 在如上相同细胞模型上进行活性筛选,该类化学成分也显示出了一定的神经保护活性^[33]。另外,化合物 **141** 可显著降低谷氨酸诱导的 PC-12 神经细胞毒活性 EC₅₀ 值为 2.11 ± 0.35 μmol/L,在 10.0 μmol/L 浓度时,**141** 可显著降低谷氨酸诱导的 PC-12 的细胞内乳酸脱氢酶 (LDH) 的释放发挥神经保护作用^[53]。

2.4 抗病毒与抗菌活性

对 chrysanolide C (**84**) 抗乙型肝炎病毒筛选结果显示,其具有潜在的乙肝表面抗原 (HBsAg, IC₅₀ 33.91 μmol/L) 和乙型肝炎 E 抗原 (HBeAg, IC₅₀ 30.09 μmol/L) 抑制活性^[28]。对 dicarabrol (**100**) 抗病毒活性筛选,发现其具有较好的 H1N1 和 H3N2, IC₅₀ 值分别 15.9 和 30.0 μmol/L,另外其也具有较好抗真菌活性 IC₅₀ 3.7 μmol/L。Ligusaginoids A 和 B (**126** 和 **127**) 抗菌活性筛选结果显示在 *E. coli*, *B. subtilis*, *C. perfringens*, *S. typhimurium* 和 *K. pneumoniae* 菌株上,均显示出较弱的抗菌活性, MIC 值在 80 μg/mL 左右^[48]。

2.5 其他活性

在 B16 黑色素瘤细胞株上,对 vernodalidimers F-H (**120** ~ **122**) 活性筛选,其中 **120** 可增加 B16 细胞内黑色素的含量,且相同浓度下比阳性药 8-methoxypsoralen 细胞内黑色素的量高出 43.6%^[45]。通过抗疟原虫 *P. falciparum*, *L. donovani*, *T. brhodesiense* 和 *T. cruzi* 活性筛选,化合物 **131** 对疟原虫 *P. falciparum* 显示显著的活性 (IC₅₀ 2.0 μmol/L),并且该化合物在 L6 大鼠骨骼肌成肌细胞株上细胞毒活性较弱 (IC₅₀ 16.2 μmol/L,选择指数为 8)^[50]。

3 结语

SD 是菊科植物特征性的化学成分之一,对比 2011 年之前关于 SD 的综述,发现从该科植物分离得到的 SD 主要是两个愈创木烷内酯之间通过加成形成的聚合物。通过总结 2011 年以来该成分的研究

究状况可以发现,不同种类倍半萜通过不同的连接方式形成了结构更为多样,骨架更为新颖的二聚体,这些化合物在抗炎、抗肿瘤、抗菌抗病毒及神经保护等方面显示出了较好的药理作用。通过本论文总结可以发现二聚体分布且研究比较集中的属为旋复花属、天名精属、苍耳属以及之前就开始研究的蒿、菊等属。虽然在菊科其他的种属也有分布,但是分离得到的化合物数量较少。对比倍半萜的综述可以看到倍半萜单体相对于二聚体应具有更广泛的分布^[54,55],但SD一般是由倍半萜单体通过加成反应,自由基反应以及酯化反应等方式形成。这些结构丰富的倍半萜单体,为形成结构复杂的聚合物提供更大的可能性。另外,可以发现这倍半萜通过不同的立体加成反应方式形成了数量更为丰富的立体产物。因此,对于倍半萜含量丰富的植物来说,推测其可能含有SD成分。另一方面也可以推测SD在植物内应具有更广泛的数量和分布,但是相对单体倍半萜成分由于含量较低,不容易被发现,在研究上仍具有一定的难度。但是随着分离分析技术的提高,也将会有更多的二聚体从菊科植物中发现。

另外,SD具有较多的立体中心,尤其是其加成后的产物往往具有立体网状的结构,在对其结构进行鉴定时具有一定的难度,通过其前体倍半萜推测其可能生物路径进行,有助于结构的确证。与此同时,近些年来,通过这些单体,推测其在生物体内的生物转化路径,实现二聚体的仿合成也是非常有效的手段。但是,鉴于二聚体复杂的结构,至今也只有少量的SD被转化合成^[56-58]。因此,通过选择合适的仿生合成手段,实现二聚体的转化合成,无论从结构鉴定,还是合成化学都会是一个非常具有潜力与价值的研究方向。

参考文献

- 1 Tang XH, et al. Analysis of genetic diversity and relationship in medicinal plants of compositae by ISSR [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2018, 30: 105-109.
- 2 Zhan ZJ, et al. Natural disesquiterpenoids [J]. Nat Prod Rep, 2011, 28: 594-629.
- 3 Liao SG, et al. Dimeric sesquiterpenoids, progress in the chemistry of organic natural products [J]. Springer Cham, 2016: 1-112.
- 4 Qin JJ, et al. Japonicones A-D, bioactive dimeric sesquiterpenes from *Inula japonica* Thunb [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19: 710-713.
- 5 Qin JJ, et al. Japonicones E-L, dimeric sesquiterpene lactones from *Inula japonica* Thunb [J]. Planta Med, 2010, 76: 278-283.
- 6 Qin JJ, et al. Neojaponicone A, a bioactive sesquiterpene lactone dimer with an unprecedented carbon skeleton from *Inula japonica* [J]. Chem Commun, 2011, 47: 1222-1224.
- 7 Zhu JX, et al. Japonicones Q-T, four new dimeric sesquiterpene lactones from *Inula japonica* Thunb [J]. Fitoterapia, 2013, 84: 40-46.
- 8 Xie C, et al. Isolation, characterization, and antiproliferative activities of eudesmanolide derivatives from the flowers of *Inula japonica* [J]. J Agr Food Chem, 2015, 63: 9006-9011.
- 9 Xu XY, et al. Cytotoxic sesquiterpene lactone dimers isolated from *Inula japonica* [J]. Fitoterapia, 2015, 101: 218-223.
- 10 Zhang XF, et al. One new unusual sesterterpenoid and four new sesquiterpene dimers from *Inula britannica* [J]. RSC Adv, 2015, 5: 1979-1982.
- 11 Qin JJ, et al. Lineariifolianoids A-D, rare unsymmetrical sesquiterpenoid dimers comprised of xanthane and guaiane framework units from *Inula lineariifolia* [J]. RSC Adv, 2012, 2: 1307-1309.
- 12 Qin JJ, et al. Selective cytotoxicity, inhibition of cell cycle progression, and induction of apoptosis in human breast cancer cells by sesquiterpenoids from *Inula lineariifolia* Turcz [J]. Eur J Med Chem 2013, 68: 473-481.
- 13 Chen LP, et al. Lineariifolianoids I-L, four rare sesquiterpene lactone dimers inhibiting NO production from *Inula lineariifolia* [J]. RSC Adv, 2016, 6: 103296-103298.
- 14 Qu J, et al. Cytotoxic dimeric xanthanolides from fruits of *Xanthium chinense* [J]. Phytochemistry, 2016, 132: 115-122.
- 15 Wang PF, et al. A new dimeric xanthanolide from fruits of *Xanthium chinense* [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2018, 43: 532-534.
- 16 Xu F, et al. Two new dimeric xanthanolides isolated from *Xanthium mogolium* Kitag plant [J]. Tetrahedron Lett, 2017, 58: 1312-1315.
- 17 Shang H, et al. Biomimetic synthesis: discovery of xanthanolide dimers [J]. Angew Chem Int Edit, 2014, 53: 14494-14498.
- 18 Yang YX, et al. Carpedilactones A-D, four new isomeric sesquiterpene lactone dimers with potent cytotoxicity from *Carpesium faberi* [J]. Org Lett, 2014, 16: 4216-4219.
- 19 Xu X, et al. Four new isomeric sesquiterpene lactone dimers from *Carpesium faberi* [J]. Tetrahedron Lett, 2015, 56: 6381-6384.
- 20 Yang Y, et al. Cytotoxic 2,4-linked sesquiterpene lactone dimers from *Carpesium faberi* exhibiting NF- κ B inhibitory ac-

- tivity[J]. RSC Adv, 2015, 5:55285-55289.
- 21 Xu X, et al. Three new sesquiterpene lactone dimers from *Carpesium faberi*[J]. Phytochem Lett, 2016, 16:277-282.
- 22 Zhang J, et al. Three new sesquiterpene lactone dimers from *Carpesium macrocephalum* [J]. Fitoterapia, 2016, 110: 72-76.
- 23 Zan K, et al. Artanomadimers A-F: six new dimeric guaianolides from *Artemisia anomala* [J]. Tetrahedron, 2012, 68: 5060-5065.
- 24 Turak A, et al. Dimeric guaianolides from *Artemisia absinthium*[J]. Phytochemistry, 2014, 105:109-114.
- 25 Zhang C, et al. Nitric oxide inhibitory dimeric sesquiterpenoids from *Artemisia rupestris*[J]. J Nat Prod, 2015, 79:213-223.
- 26 Zhang C, et al. Nitric oxide inhibitory sesquiterpenoids and its dimers from *Artemisia freyniana* [J]. J Nat Prod, 2018, 81:866-878.
- 27 Xue GM, et al. Artemisians A-D, diseco-guaianolide involved heterodimeric[4 + 2] adducts from *Artemisia argyi* [J]. Org Lett, 2017, 19:5410-5413.
- 28 Gu Q, et al. Chrysanolide A, an unprecedented sesquiterpenoid trimer from the flowers of *Chrysanthemum indicum*[J]. RSC Adv, 2013, 3:10168-10172.
- 29 Zhou J, et al. Disesquiterpenoid and sesquiterpenes from the flos of *Chrysanthemum indicum* [J]. Chem Pharm Bull, 2012, 60:1067-1071.
- 30 Xue GM, et al. Highly oxidized guaianolide sesquiterpenoids with potential anti-inflammatory activity from *Chrysanthemum indicum*[J]. J Nat Prod, 2018, 81:378-386.
- 31 Li Y, et al. Achillinin B and C, new sesquiterpene dimers isolated from *Achillea millefolium* [J]. Tetrahedron Lett, 2012, 53:2601-2603.
- 32 Wu ZL, et al. Vlasoulamine A, a neuroprotective[3. 2. 2] cyclazine sesquiterpene lactone dimer from the roots of *Vladimiria souliei*[J]. Org Lett, 2018, 20:567-7570.
- 33 Wu ZL, et al. Five rare dimeric sesquiterpenes exhibiting potential neuroprotection activity from *Vladimiria souliei* [J]. Fitoterapia, 2018, 128: 192-197.
- 34 Wu JL, et al. Synthetic studies toward lindenane-type dimers via Diels-Alder reaction [J]. Tetrahedron, 2018, 76, 6749-6760.
- 35 Wu JW, et al. Dicarabrol A, dicarabrone C and dipulchellin A, unique sesquiterpene lactone dimers from *Carpesium abrotanoides*[J]. RSC Adv, 2017, 7:4639-4644.
- 36 Jin Q, et al. Dimeric sesquiterpene and thiophenes from the roots of *Echinops latifolius*[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2016, 26:5995-5998.
- 37 Wang JF, et al. Dicarabrol, a new dimeric sesquiterpene from *Carpesium abrotanoides* [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2015, 25:4082-4084.
- 38 Wu J, et al. Dicarabrones A and B, a pair of new epimers dimerized from sesquiterpenelactones via a[3 + 2] cycloaddition from *Carpesium abrotanoides* [J]. Org Lett, 2015, 17: 1656-1659.
- 39 Huang HL, et al. Eremophilane-type sesquiterpene lactones from *Ligularia hodgsonii* Hook [J]. Phytochemistry, 2011, 72:514-517.
- 40 Zhou XD, et al. Artesin A, a new cage-shaped dimeric guaianolide from *Artemisia sieversiana* [J]. Tetrahedron Lett, 2015, 56:1141-1143.
- 41 Qin DP, et al. Dimeric cadinane sesquiterpenoid derivatives from *Artemisia annua*[J]. Org Lett, 2018, 20:453-456.
- 42 Wang S, et al. NO inhibitory guaianolide-derived terpenoids from *Artemisia argyi*[J]. Fitoterapia, 2013, 85:169-175.
- 43 Kitai Y, et al. New sesquiterpene lactone dimer, uvedafolin, extracted from eight yacon leaf varieties (*Smallanthus sonchifolius*): cytotoxicity in HeLa, HL-60, and murine B16-F10 melanoma cell lines[J]. J Agr Food Chem, 2015, 63:10856-10861.
- 44 Turak A, et al. Elemanolide dimers from seeds of *Vernonia anthelmintica* [J]. Fitoterapia, 2015, 104:23-30.
- 45 Turak A, et al. Pseudo-disesquiterpenoids from seeds of *Vernonia anthelmintica* and their biological activities[J]. Phytochem Lett, 2017, 21: 163-168.
- 46 Li Y, et al. Millifolides A-C. New 1, 10-seco-guaianolides from the flowers of *Achillea millefolium* [J]. Zeitschrift für Naturforschung B, 2012, 67:438-446.
- 47 Ren Y, et al. A cytotoxic dimeric furanoheliangolide from *Piptocomia rufescens*[J]. Tetrahedron Lett, 2013, 54:5457-5460.
- 48 Li H Y, et al. Ligusaginoids A-D, four eremophilane-type sesquiterpenoid dimers and trimers from *Ligularia sagitta* [J]. Tetrahedron Lett, 2018, 59:3461-3466.
- 49 Xie GB, et al. Cytotoxic sesquiterpenoids from *Ligularia pleurocaulis*[J]. Phytochemistry, 2016, 125:99-105.
- 50 Maas M, et al. An unusual dimeric guaianolide with antiprotozoal activity and further sesquiterpene lactones from *Eupatorium perfoliatum* [J]. Phytochemistry, 2011, 72:635-644.
- 51 Chen LP, et al. Vlasouliolides A-D, four rare C17/C15 sesquiterpene lactone dimers with potential anti-inflammatory activity from *Vladimiria souliei*[J]. Sci Rep, 2017, 7:43837-43843.
- 52 Wu ZL, et al. Five rare C 32, sesquiterpene lactone dimers with anti-inflammation activity from *Vladimiria souliei* [J]. Fitoterapia, 2018, 125:117-122.