

环烯醚萜类化合物的结构及构效关系研究进展

孔媛芳*, 杨彬, 胡玉龙, 董春红*

河南中医药大学, 郑州 450046

摘要:环烯醚萜作为一类重要有效成分,存在多种中草药中,具有抗肿瘤,抗炎,降糖等多种药理活性。环烯醚萜类化合物结构不同,则其生物活性和作用机制也不尽相同,目前国内外对环烯醚萜类化合物结构修饰及其构效关系归纳总结尚未见文献报道。因此对此类化合物结构及构效关系进行系统归纳总结,将对开发此类创新药物具有较高的研究意义。本文通过国内外广泛的文献调研,分析总结此类化合物的结构、活性、作用机制之间的关系,对此类化合物活性预测、结构优化将具有良好的促进作用,为今后开发具有更高活性的新型环烯醚萜类药物提供研究基础。

关键词:环烯醚萜;化学结构;生物活性;构效关系

中图分类号:R284

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2021)7-1236-15

DOI:10.16333/j.1001-6880.2021.7.019

Research advance on structural modification and structure-activity relationship of iridoids

KONG Yuan-fang*, YANG Bin, HU Yu-long, DONG Chun-hong*

Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: Iridoids, important active ingredient, are widely distributed in varieties of Chinese herbal medicines and have varieties of pharmacological activities, such as antitumor, anti-inflammatory, hypoglycemic and so on. It is generally recognized that the biological activity and mechanism of iridoids depended on their structures. At present, there is no reports on the summary of the structure modification and structure-activity relationship of iridoids, so it is very important and significant to summarize in details the structure and structure-activity relationship of iridoids for providing new ideas on the study of the structural activities of iridoids. In this review, the relationship between the chemical structure, biological activity, and the mechanism of iridoids by investigating literature research are analyzed and summarized in the world. It will be beneficial to the activity prediction and structure optimization of iridoids, and will provide a research basis for the new iridoid drugs with higher activity in the future.

Key words: iridoids; chemical structure; biological activity; structure-activity relationship

环烯醚萜类化合物是许多中药有效成分,它存在于玄参科的玄参、地黄,龙胆科的龙胆,茜草科的栀子、鸡屎藤,忍冬科的金银花等多种双子叶植物中^[1]。据不完全统计,已从植物中分离并鉴定结构的环烯醚萜类化合物超过 800 种,其中大多数为苷类成分,非苷类环烯醚萜仅 60 余种,裂环类环烯醚

萜 30 余种。环烯醚萜具有双重生物活性,一是对某些植物物种^[2,3]起防御作用,如地黄属植物中环烯醚萜苷类对尖镰孢菌的防御反应^[4];二是对动物产生多种药理作用,如对神经系统保护作用、抗肝毒性、降血糖、抗炎、抗痉挛、抗肿瘤、抗病毒、免疫调节和通便等生物活性^[5]。

环烯醚萜是萜类化合物中的单萜类成分,为蚁臭二醛的缩醛衍生物,它具有典型的二元环、烯键、醚键,天然存在的环烯醚萜类化合物常与糖相连形成环烯醚萜苷类结构,环烯醚萜类化合物骨架可分为 3 种主要类型:环烯醚萜苷类、裂环烯醚萜苷类和环烯醚萜乙缩醛酯类(环烯醚萜酯类)(见图 1)^[6]。

收稿日期:2020-11-19 接受日期:2021-02-22

基金项目:河南省高等学校重点科研项目(20A350004);河南省科技攻关计划项目(082102310028,212102311125);河南中医药大学仲景高层次人才专项基金(00104311-2020-1)

*通信作者 Tel:86-371-56725598; E-mail: kongyf@hactcm.edu.cn, chunhong_dong@hactcm.edu.cn

环烯醚萜基本骨架经环氧化、羟基化及由莽草酸途径得到的芳香酸的酯化,导致了该类化合物的多样性。结构的多样性导致其植物中环烯醚萜类化合物的生物活性的不同,而对传统中药的活性成分的构效关系的研究是开发拥有自主知识产权创新药物的一条重要途径^[7]。国内外尚未见对环烯醚萜结构修饰及衍生物的生物活性研究进展报道,本文通过查阅国内外大量文献综述了近三十年环烯醚萜的结构修饰改造、生物活性、构效关系和作用机制等,旨在对未知活性的其他环烯醚萜类化合物的活性进行预测,为开发具有更高活性的新型环烯醚萜类药物提供理论依据。

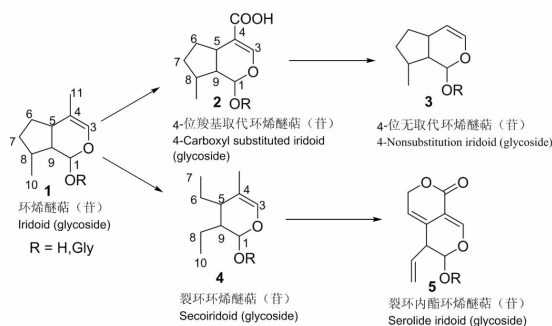


图1 环烯醚萜类化合物的分类及其相互之间的关系

Fig. 1 Classification of iridoids and relationships

1 生物活性及其作用机制

1.1 对中枢神经系统的作用

环烯醚萜类化合物具有潜在的神经保护作用,可用于治疗抑郁症、阿尔茨海默病和帕金森等多种神经系统疾病。Zheng等^[8]报道了山茱萸中的有效成分山茱萸环烯醚萜苷可通过降低脑损伤大鼠的脂质过氧化水平和促炎标志物水平,提高抗氧化水平,从而显著改善脑损伤大鼠的神经炎症,此外,山茱萸环烯醚萜还能显著抑制NF- κ B/STAT3的表达。细胞核因子 κ B(NF- κ B)能在大脑中大量表达,并能对中枢神经系统的谷氨酸能神经元结构性激活,信号转导和转录激活因子3(STAT3)是STAT家族的一种转录因子,介导生长因子和细胞因子诱导的信号转导,导致细胞分化、增殖和凋亡及通过抑制胚胎皮质中的神经元分化促进星形胶质细胞的分化^[9-11]。Zhao等^[12]报道了山茱萸环烯醚萜的治疗可减轻穹窿伞横断小鼠(FFT)的认知或行为损害,其机制可能与山茱萸环烯醚萜促进神经元存活和生长,提高神经营养因子水平,改善突触功能,抑制海马细胞凋亡有关。Meng等^[13]研究山茱萸环烯醚萜

苷能够通过保护神经元和促进乙酰胆碱转移酶(ChAT)表达,改善血管性痴呆大鼠模型的学习记忆能力。

2009年,Yao等^[14]报道了一系列新型环烯醚萜类化合物(见图2),以栀子和玄参为原料,通过多种分离方法得到。这类化合物中C-3-C4、C-6-C7、C-7-C8位为双键、单键或存在三元氧环;糖基为葡萄糖基、半乳糖基、甘露糖基和阿拉伯糖基等。以转基因果蝇进行实验得出该类化合物可用于预防或治疗老年痴呆症、血管性痴呆、学习记忆能力减退等神经系统退行性疾病。



图2 新型环烯醚萜类化合物结构

Fig. 2 Structures of new iridoids

Yan等^[15]于2013年公开了一种从蜘蛛香干燥根茎中提取分离获得的环烯醚萜类新化合物(见图3),命名为蜘蛛香素(valjatrane),这一化合物在其结构中C-3和C-8位以醚键相连,C-4与C-11位间为双键,C-10位为羟基氢被氯取代所形成的一种结构特殊的新型环烯醚萜类化合物。该类化合物可对谷氨酸损伤的PC12细胞有明显的保护作用,且可用于中枢神经系统疾病如脑梗死、阿尔茨海默病、焦虑症等神经症的预防和治疗。

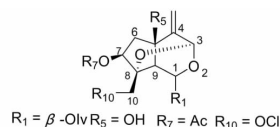


图3 蜘蛛香干燥根茎中分离获得的环烯醚萜类化合物

Fig. 3 Iridoids isolated from dry rhizomes of *V. jatamansi*

Zhang等^[16]于2016年公开发表的从茜草科栀子属植物栀子的干燥成熟果实中提取分离得到的栀子果实30%乙醇洗脱有效部位或有效成分(一种或多种单萜类单体化合物如京尼平苷、去乙酰车叶草苷酸甲酯、栀子苷等)在治疗异质性及多因性阿尔茨海默病药物或辅助改善记忆的功效;因具有抑制 $A\beta$ 纤维形成和阻止其聚集的生物活性。

综上所述,环烯醚萜可通过多种途径起到神经保护作用^[17]。主要通过在大脑中表现抗炎和抗氧

化活性以及提高大脑中 5-羟色胺和脑源性神经营养因子的水平,从而支持其抗抑郁作用。环烯醚萜类化合物通过刺激脑内胆碱乙酰转移酶和 BDNF 水平来增加乙酰胆碱浓度,同时增加纹状体多巴胺浓度和 GDNF 的表达来改善实验性神经系统疾病的作用。

1.2 抗肿瘤作用

环烯醚萜具有多种抗肿瘤活性,对胃癌、肺癌、结肠癌和乳腺癌等均可发挥作用,同时不损害其正常细胞。研究发现环烯醚萜苷本身是一种非活性形式,而由于 β -葡萄糖苷酶水解后的苷元才具有抑制作用,但如果使用化合物的苷元来做对照仍无抑制作用,说明 β -葡萄糖苷酶的水解是化合物显示出生物活性的必要过程^[18]。

Hwang 等^[19]得出环烯醚萜对肿瘤细胞无明显细胞毒作用,而水解环烯醚萜化合物具有明显的细胞毒、抗增殖和 STAT3^[20]抑制作用。京尼平苷的水解产物通过抑制上游蛋白酪氨酸激酶 JAK1 和 c-Src 的表达来抑制 STAT3 的组成性激活,同时通过下调 Bcl-2、Bcl-xl、生存素和细胞周期蛋白 D1 的表达,使细胞在细胞周期的亚 G1 期积聚和诱导凋亡。Galvez 等^[21]研究发现水解梓醇和水解桃叶珊瑚苷通过抑制人慢性粒细胞白血病细胞 Bcr-abl 蛋白的磷酸化和表达以及通过抑制人慢性粒细胞白血病细胞 STAT3 的组成性激活来抑制肿瘤细胞增殖。

Martin 课题组^[22]研究环烯醚萜类化合物的水解产物通过引起拓扑异构酶 I 中毒而使肿瘤细胞的 DNA 损伤。对 Taq DNA 聚合酶的抑制作用,Carlos 课题组^[23-26]做了大量研究,得出这些化合物通过 G0/G1 期阻滞,以剂量依赖的方式抑制癌细胞系的增殖。故环烯醚萜的水解产物可成为有效的肿瘤细胞抑制因子,因此这一水解产物可成为潜在的抗肿瘤药物。

1.3 降糖作用

糖尿病是一种常见的内分泌代谢性疾病,以慢性高血糖及多系统、多器官靶向性损坏为特征,致残率极高。根据中医中药来辨证治疗糖尿病具有一定的优势,而中药是开发各类新型结构药物的重要化合物库,从中药中发现有效成分并加以结构优化是药物研发的重要途径。

Yamabe 等^[27]研究山茱萸中环烯醚萜类化合物(马钱素)对链脲佐菌素诱导的 I 型糖尿病大鼠和饮食诱导的高胆固醇血症大鼠具有降血糖和降胆固醇

的作用;研究发现马钱素可通过减少硫代巴比妥酸反应物(肝和肾)和活性氧(血清、肝和肾)以及增加氧化还原型谷胱甘肽的比例(肝和肾)来减轻氧化应激,还通过抑制脂质合成相关基因的表达,调节核内过氧化物酶体增殖物激活受体 α 和甾醇调节元件结合蛋白的异常表达,对 II 型糖尿病小鼠肝脏具有明显的调脂作用,此外,还通过抑制 db/db 小鼠晚期糖基化终产物的形成及 NF- κ B 诱导的肝组织炎症反应。Cui 等^[28]报道了车前子中环烯醚萜苷类化合物对 PTP1B 有显著抑制作用。Yang 等^[29]也研究表明环烯醚萜类化合物通过抗炎、抗氧化来降低血糖浓度。

1.4 抗炎利胆作用

大量研究表明环烯醚萜类化合物为一种抗炎和抗氧化的分子。因环烯醚萜类化合物在神经退行性疾病、心血管疾病、癌症、肝脏保护作用以及急性胰腺炎、高同型半胱氨酸血症、糖尿病并发症、急性肺损伤、多发性硬化症和各种脂多糖(LPS)诱导的炎症模型中均有显著抗炎作用。

Han 等^[30]研究表明 NO 是一个主要的炎症靶点,在急、慢性炎症过程中,过量的 NO 产生会破坏正常组织的功能。Benito 等^[31]研究选择性抑制血栓素(TXB2)的释放可能是大多数环烯醚萜类化合物的主要作用部位。环烯醚萜通过选择性地阻断血栓素合成酶来减少血栓素释放从而抑制血小板的功能,来介导或调节炎症反应。Li 等^[32]研究苦藤中环烯醚萜类化合物可通过减少醋酸诱导的扭体次数、福尔马林诱导的舔舐次数以及卡拉胶引起的小鼠后爪水肿和二甲苯引起的耳朵肿胀来抑制腹腔毛细血管通透性和白细胞浸润,从而调节镇痛和抗炎作用。

大量研究报道^[33-36]环烯醚萜类化合物(京尼平苷)能够抑制内毒素诱导的小鼠乳腺细胞凋亡;它通过抑制 p53 的表达、下调 Bax 的表达和上调 Bcl-2 的表达来阻断细胞凋亡信号转导;同时降低 LPS 的重要膜识别受体 TLR4 的表达,来削弱 LPS 介导的炎症反应(减少炎症细胞因子、TNF- α 和 IL-1 β 的释放)。Mao 等^[37]认为环烯醚萜苷的抗炎作用与细胞核因子 κ B (NF- κ B) 通路和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路有关,从而对细胞炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 有明显的抑制效果。此外还通过降低诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和环氧合酶 2(COX-2)的表达,来影响 NLRP3、Nrf2/HO-1、PI3K 等通路对炎症的反应。

1.5 其他作用

环烯醚萜类化合物除具有以上的药理活性外还具有其他生物活性,如 Li 等^[32]从 *Lamiophlomis rotata* 中提取的环烯醚萜类化合物具有抗炎、抗利什曼和抗锥虫病的作用,另外 Bello 等^[38]从 *Vitex grandifolia* 中提取出的环烯醚萜类化合物也具有抗利什曼和抗锥虫病的作用。Suzuki 课题组^[39]研究从 *Morinda lucida* Benth. 中提取出的环烯醚萜类化合物具有抗锥虫病的作用;Kwak 课题组^[40]报道了从梔子果实中提取出的环烯醚萜类化合物具有神经系统保护作用;在探索新型植物性免疫佐剂^[41-43]的过程中,通过 B 细胞和 T 细胞增殖实验表明,环烯醚萜类化合物胡黄连苷 I、II 和梓醇、蛇床子苷、尼康多苷等具有免疫增强作用。

2 构效关系

2.1 C-6 位衍生物

Xu 等^[44]从白花蛇舌草中提取出的五种 C-6 位

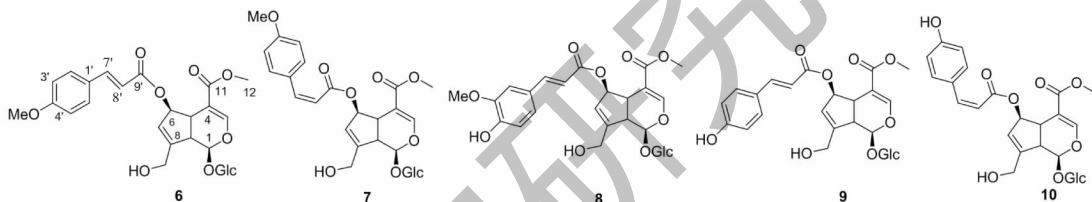


图4 化合物 6~10 的化学结构

Fig. 4 Chemical structures of compounds 6-10

2010 年, Saracoglu 课题组^[45,46]从 *Veronica* 中提取出的化合物 11~21 对癌细胞 Hep-2、RD、L-20B 和非癌细胞 Vero 的细胞毒性实验得出,化合物 11~21 对癌细胞具有双重作用,即细胞抑制活性和细胞毒活性,而这种双重作用主要取决于环烯醚萜苷类化合物的结构以及癌细胞的类型(图 5)。分析可知

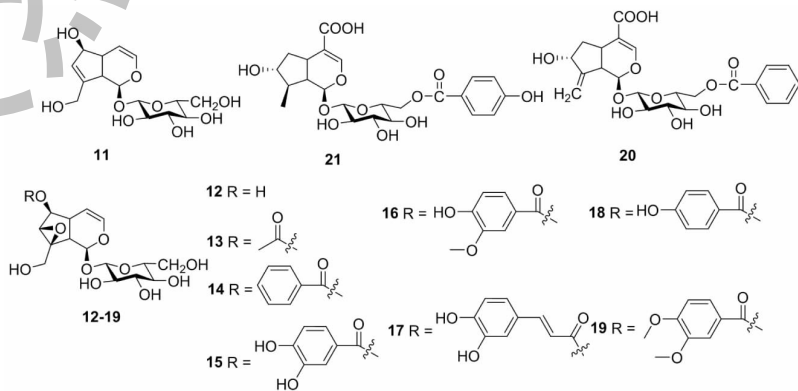


图5 化合物 11~21 的化学结构

Fig. 5 Chemical structures of compounds 11-21

具有酰基取代环烯醚萜苷类化合物(图 4),这些化合物的主要结构差异在于 7'-8' 位之间双键的立体结构以及桂皮烯醛基苯环上甲氧基位置的不同。这 5 个环烯醚萜苷类化合物对中性粒细胞弹性蛋白酶(HNE)的抑制活性的半数抑制浓度(IC₅₀)范围从 1~100 μM 之间,化合物 6 对 HNE 活性有明显的抑制作用,其 IC₅₀ 值为 18.0 μM,与阳性对照 EGCG 相当(IC₅₀ 值为 12.8 μM),其他化合物对 HNE 的抑制作用较弱。表明 C-6 位酰基取代的苯环中对甲氧基的存在和酰基部分的反式双键影响对 HNE 有抑制作用。进一步通过分子对接研究其化合物 6 对抑制中性粒细胞弹性蛋白酶的结构基础得出,C-6 位酰基取代的桂皮烯醛基苯环上对甲氧基与 Arg177 的侧链氮原子形成氢键。因此具有对甲氧基桂皮烯醛基为抗炎作用的活性基团。

仅化合物 14、16、17 显示出对细胞毒性的抑制浓度范围为 70~355 μM,而化合物 12、13、15、19、20、21 显示出细胞抑制活性,化合物 17 显示出对 RD(IC₅₀ 70 μM)和 L-20B(IC₅₀ 103 μM)很强的细胞毒性,分析结构表明 C-6 位咖啡酰基取代的环烯醚萜梓醇衍生物具有对癌细胞抑制作用。

2018年, Han等^[30]从 *Scrophularia umbrosa* 提取出13种环烯醚萜苷类化合物(图6)。这些化合物对脂多糖(LPS)诱导的RAW 264.7巨噬细胞NO的生成, 对其半数抑制浓度(IC₅₀)在9.0~40.3 μM之间, 其中化合物22~24、28、30、33、34与化合物25

~27和31、32相比, C-6位桂皮烯醛基取代的连接位点、桂皮烯醛基数和桂皮烯醛基的异构化可影响其对NO的抑制活性。这表明环烯醚萜苷类化合物中C-6位具有桂皮烯醛基取代的化合物对NO具有较高的抑制活性。

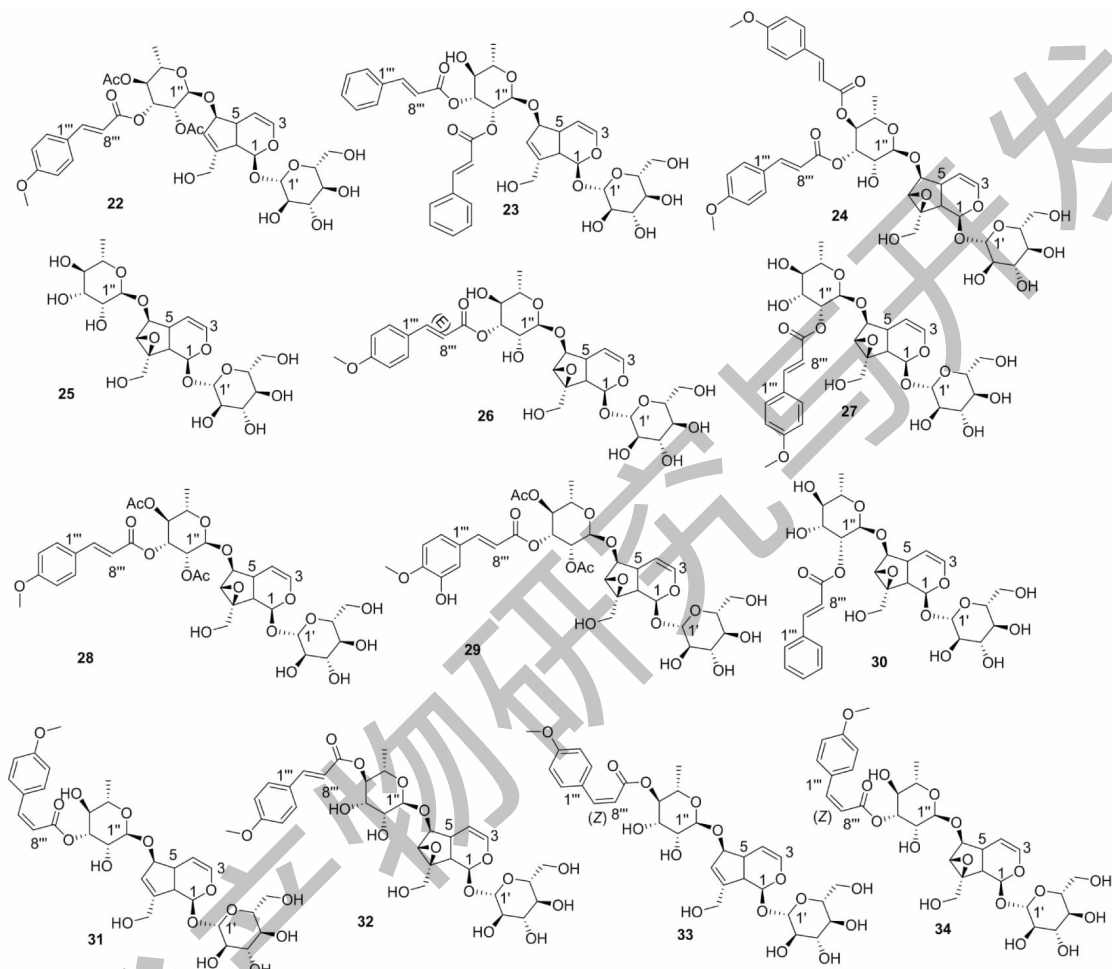


图6 化合物22~34的化学结构

Fig. 6 Chemical structures of compounds 22-34

2015年, Zhu等^[47]从 *Scrophularia dentata* 中提取出八种梓醇衍生物系列的环烯醚萜苷类化合物(图7)。这些梓醇衍生物比梓醇具有更强的抗炎活性, 研究发现无论是C-6位鼠李糖取代的梓醇衍生物还是C-6位甲基取代的梓醇衍生物, 对NF-κB活性的抑制活性均高于梓醇, 表明梓醇C-6位具有低极性取代基的化合物对NF-κB的抑制活性强。此外化合物35显示出更强的抗炎活性(抑制NF-κB活性、抑制IL-1β的表达, 成熟和分泌、抑制IL-8 mRNA的表达和抑制IFN-β mRNA的表达), 分析结构可知该化合物为一个双糖苷环烯醚萜类化合物,

同时在C-6连接的糖环上又有两个桂皮烯醛基取代, 这表明桂皮烯醛基取代的数目对抗炎活性有显著影响。这一结果与之前的研究相符^[48,49]。研究也表明桂皮烯醛基对C'' 2-OH、C'' 3-OH和C'' 4-OH的不同取代位置也与抗炎活性有关。如与C'' 2-OH相连的桂皮烯醛基化合物(化合物40和41)比与C'' 3-OH相连的桂皮烯醛基化合物(化合物36和37)对NF-κB活性的抑制作用更强。有文献报道其他含有肉桂酰基的化合物也显示出增强的抗炎活性^[50-52]。表明桂皮烯醛基取代的数目和结合位点显著影响抗炎活性。

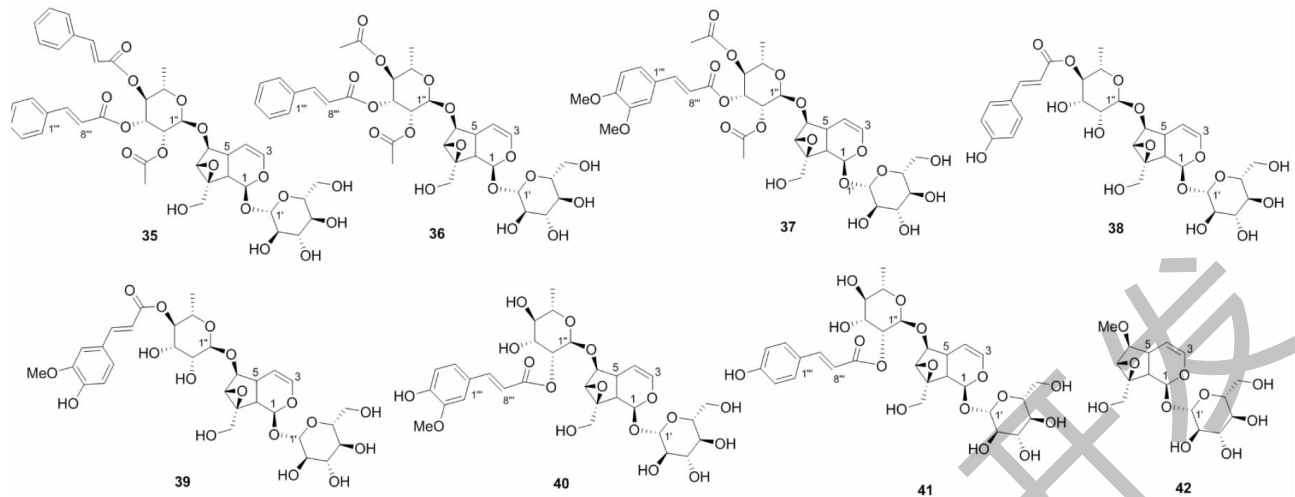


图7 化合物 35 ~ 42 的化学结构

Fig. 7 Chemical structures of compounds 35-42

2.2 C-8 位衍生物

2000年, Benito等^[31]从 *Scrophularia* 中提取分离得到7种环烯醚萜苷类化合物 **11**、**35**、**43** ~ **47** (图8)。实验通过在细胞系统中产生环氧合酶(COX)和脂氧合酶(LOX)代谢的抗炎活性实验来探究结构与活性之间的关系^[53]。化合物 **45** 和 **46** 在 100 μM 浓度时对 PGE₂ 的释放产生 30% ~ 40% 的抑制

率;化合物 **11** 对 LTC₄ 的释放显示出较优的反应活性(IC₅₀ 72 μM);化合物 **43** 相比较于对照品对 TXB₂ 的释放表现出更强的抑制活性(IC₅₀ 43 μM)。分析结构表明 C-7 和 C-8 位之间的双键以及分子骨架中羟基的存在可影响其抗炎活性,同时 C-8 位有取代和 C-6 位无取代基也对抗炎活性有显著影响。

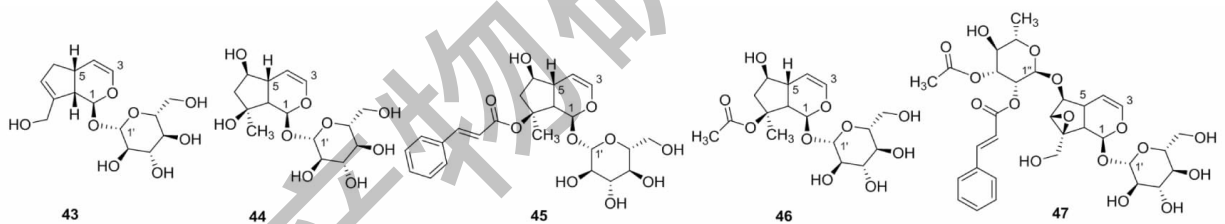


图8 化合物 43 ~ 47 的化学结构

Fig. 8 Chemical structures of compounds 43-47

2015年, Suzuki课题组^[39]从 *Morinda lucida* Benth. 中提取出的一种结构新颖的四环烯醚萜化合物 **48** (图9)。它具有很强的抗锥虫活性(IC₅₀ 1.27 μM), 对两个正常成纤维细胞的选择性指数(SI)大于4.73。化合物 **48** 的结构与抗锥虫活性化合物中芳基丙酮结构相同且是其关键活性部位。

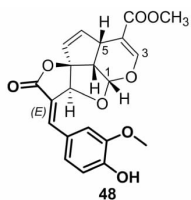


图9 化合物 48 的化学结构

Fig. 9 Chemical structure of compound 48

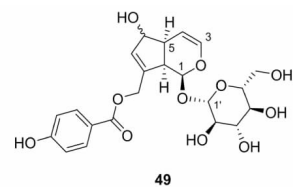


图10 化合物 49 的化学结构

Fig. 10 Chemical structure of compound 49

2.3 C-6 和 C-8 衍生物

2018年, Bello等^[38]从 *Vitex grandifolia* 首次提取分离出两种环烯醚萜类化合物 **43** 和 **49** (图10)。化合物 **43** 对 NF- κ B 的半数抑制浓度(IC₅₀) 仅为 12 $\mu\text{g/mL}$, 而化合物 **49** 对 NF- κ B 的半数抑制浓度

(IC_{50}) 为 $8.9 \mu\text{g/mL}$ 。通过分析结构表明 C-6 位羟基, C7-C8 位的不饱和键以及 C-8 位上有大基团取代对抗炎活性表现出积极反应活性。

2015 年, Kwak 等^[40] 从 *Gardenia jasminoides* 中提取出 9 种环烯醚萜类化合物 **50** ~ **58** (图 11)。化合物 **51** 抗乙酰胆碱酯酶表现出突出的反应活性, 在 $25 \mu\text{g/mL}$ 浓度时, 其抑制率为 $60.23\% \pm 2.12\%$,

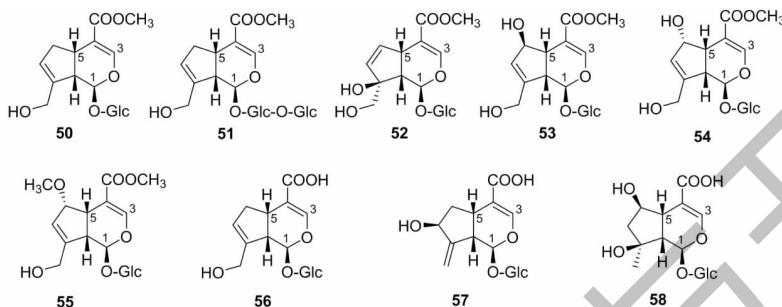


图 11 化合物 **50** ~ **58** 的化学结构

Fig. 11 Chemical structures of compounds **50-58**

2.4 C-6 和 C-10 衍生物以及糖的反应衍生物

2010 年, Rakotondramasy 等^[54] 报道了以天然桃叶珊瑚苷 (**11**) 为原料平行合成的 5 个新型环烯醚萜类化合物 **59** ~ **64** (图 12)。相比较于桃叶珊瑚苷 (**11**), 过氧化物丙戊酰环烯醚萜苷 **59** 和 **60** 对 L1210 和 KB-3-1 细胞均有明显的细胞生长抑制作用; 分析其结构可知, 亚烷基环戊烯酮是与天然抗肿瘤药物 Tei 9826 相似的药效团结构, 是其表现细胞

抑制活性的关键药效团。化合物 **61** 尽管在 C-6 位没有共轭酮基团, 但在 C-6 和 C-10 位含有两个蝶戊酰酯, 其对 KB-3-1 细胞显示出很强的细胞毒活性, 可知其蝶戊酰酯也在表现细胞抑制活性起关键作用。因此结构中糖基的完全酯化确保了天然产物的完全亲脂性; 亚烷基环戊烯酮和蝶戊酰酯是对癌细胞的抗增殖活性有积极作用。

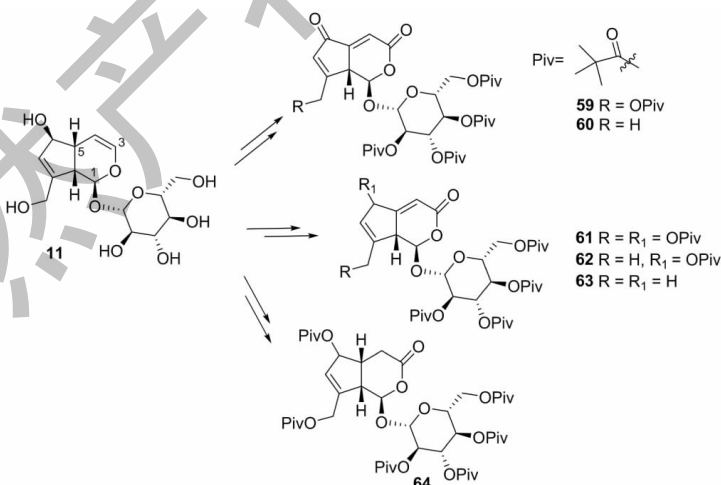


图 12 化合物 **59** ~ **64** 的化学结构

Fig. 12 Chemical structures of compounds **59-64**

2010 年, Kumar 课题组^[55] 从 *Picrorhiza kurroa* 中提取出三种化合物 **12**, **65** 和 **66** (图 13), 然后合成

化合物 **66** 的酰化类似物 **67** ~ **69** (图 13)。通过在弱抗原卵白蛋白存在的情况下进行了免疫佐剂活性实

验,发现化合物 **66** 能刺激抗卵细胞抗体滴度、中和抗体(IgG1 和 IgG2a)滴度,以及 Th1 应答(IL-2 和 IFN- γ)和 Th2 应答(IL-4)的可溶性介质的产生,以及 T 淋巴细胞亚群(CD4/CD8)的增殖。此外,化合

物 **66** 的酰化类似物 **67** ~ **69** 能够诱导抗卵细胞抗体的显著增加。特别是化合物 **68** 和 **69** 是抗原特异性 Th1 和 Th2 免疫应答的有效增强剂,因此糖基中的伯羟基酰化对免疫佐剂有积极的作用。

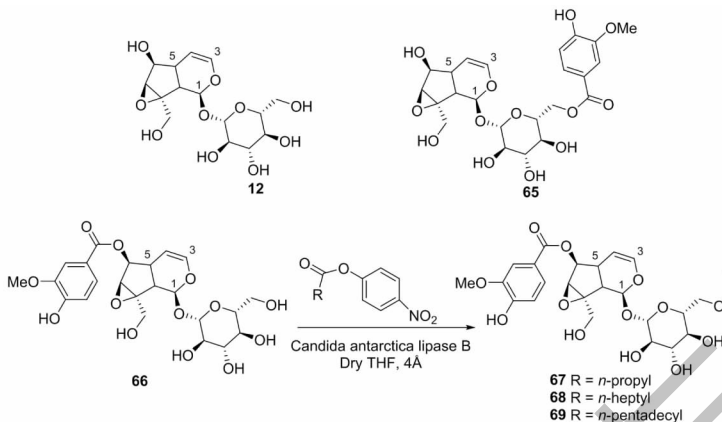


图 13 化合物 **65** ~ **69** 的化学结构

Fig. 13 Chemical structures of compounds **65**~**69**

2013 年, Singh 课题组^[56]相继研究环烯醚萜苷上酰基的存在和位置对免疫佐剂活性的影响。从 *Vitex negundo*. 中提取出两种环烯醚萜苷类化合物 **49** 和 **70**, 然后通过酯化反应在不同位置引入长链不同的衍生物 **71** ~ **76**(图 14)。分析结构化合物 **49** 的 C-10 处有对羟基苯甲酰基, 化合物 **70** 的糖基 C-2' 处有对羟基苯甲酰基, 此外对化合物 **49** 合成的衍生物 **71** ~ **73**, 酰基位于苷元的 C-6 位, 而化合物 **70** 合

成的衍生物 **74** ~ **76**, 酰基位于糖基中的 C-6' 位。化合物 **73** 显著增强小鼠抗卵泡蛋白的 Th2 型应答(以产生 IgG 和 IL-4 为特征)和 Th1 应答(以产生 IgG2a、IFN- γ 和 IL-2 为特征), 表明化合物 **73** 中苷元 C-6 位酰基是体液免疫和细胞免疫的有效增强剂。因此环烯醚萜苷中酰基存在的位置对免疫佐剂活性有重要作用。

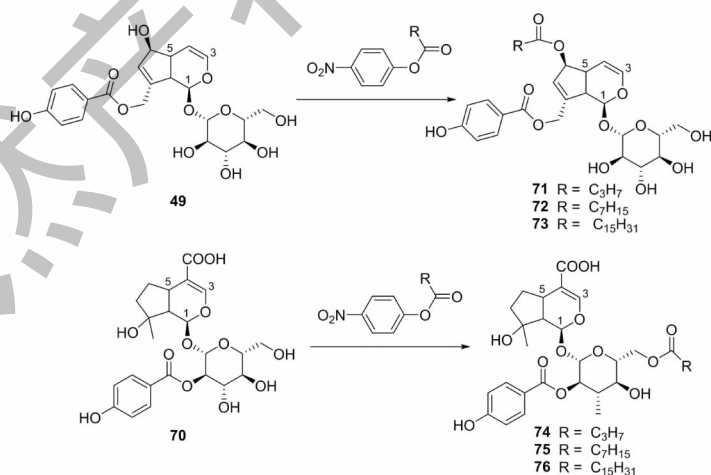


图 14 化合物 **70** ~ **76** 的化学结构

Fig. 14 Chemical structures of compounds **70**~**76**

2.5 苷元衍生物

2006 年, Wang 等^[57]报道了从 *Neopicrorhiza scrophulariiflora* 中提取出的 13 种环烯醚萜化合物

65、**66** 和 **77** ~ **87**(图 15)。7 种非糖苷类化合物 **77** ~ **83** 对 CCl₄ 诱导的体外肝细胞的 IC₅₀ 在 1.7 ~ 3.9 μ M 之间, 而化合物 **85**、**65**、**66** 和 **87** 对 CCl₄ 诱导的

体外肝细胞的 IC_{50} 分别为 7.3、4.7、8.3 和 5.9 μM ，由于化合物 **84** 和 **86** 中 C-3 与 C-10 位之间形成的醚使其具有较弱的抑制活性。C-1 位上具有糖苷键的环烯醚萜类化合物可能比那些非糖苷类环烯醚萜活性低。因此非糖苷类环烯醚萜是其发挥活性的关键药效团。此外, Garg 等^[58] 从 *Scrophularia koelzii* 中提取出的环烯醚萜化合物通过实验来验证其免疫佐

剂活性, 表明环烯醚萜苷的苷元结构影响这种活性。Wei 等^[59] 和 Bianco 等^[60] 提出环烯醚萜苷酸水解的途径, 是通过水合 C-3 和 C-4 双键形成中间产物 1, 5-环戊二醛, 该中间体具有很高的活性, 环烯醚萜化合物(梓醇)中的环氧结构可能会在酸性条件下开环。

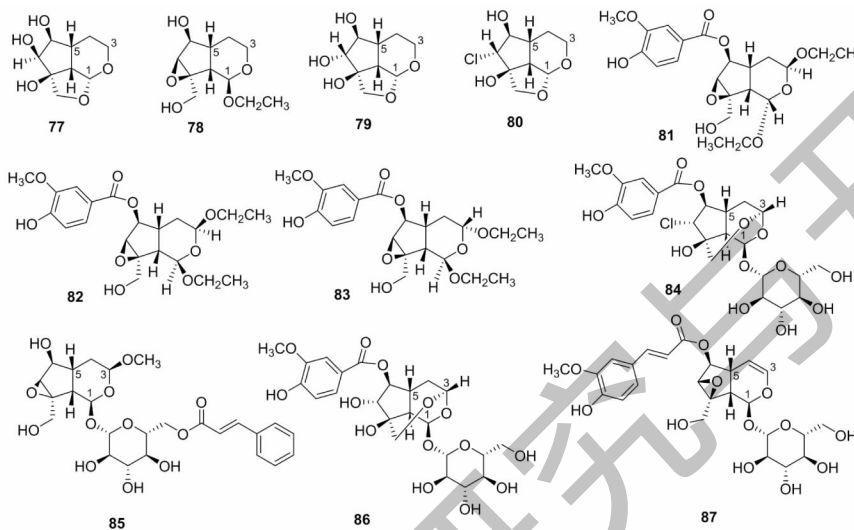


图 15 化合物 77~87 的化学结构

Fig. 15 Chemical structures of compounds 77-87

2007 年, Park 等^[18] 研究了 7 种环烯醚萜类化合物 **11**、**12**、**50**、**56**、**88**~**91** (图 16)。经 β -葡萄糖苷酶处理的化合物 **11** 的水解产物(H-11)对 COX-2 有中度抑制作用(IC_{50} 8.83 μM), 而对 COX-1 的抑制作用较弱(IC_{50} 68.9 μM); 化合物 **88** 和 **49** 的水解产物(H-88、H-49)对 COX-1 的抑制作用较强, IC_{50} 值分别为 3.55 和 5.37 μM 。H-11、H-12、H-49、H-88

对肿瘤坏死因子 α 的 IC_{50} 值分别为 11.2、33.3、58.2 和 154.6 μM 。其他化合物无明显活性; 仅 H-11 对 NO 的生成有明显抑制作用(IC_{50} 14.1 μM)。苷元形式的化合物 **88** 对所有实验模型均无抑制作用, 说明环烯醚萜苷化合物的 β -葡萄糖苷酶的水解是这些化合物产生多种生物活性的先决条件。

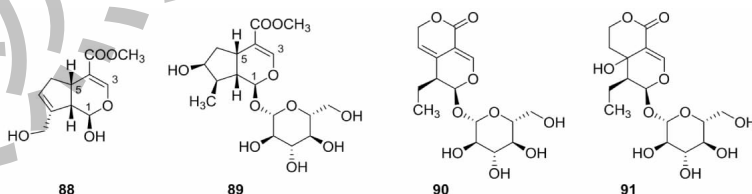


图 16 化合物 88~91 的化学结构

Fig. 16 Chemical structures of compounds 88-91

2005 年, Galvez 课题组^[21] 研究两种环烯醚萜类化合物桃叶珊瑚苷(**11**)和京尼平苷(**50**), 这两种化合物都能稳定拓扑异构酶 I 亚单位在 DNA 链断裂位点与 DNA 的共价结合, 产生类似拓扑异构酶 I 毒物的裂解复合物中间体, 而不是拓扑异构酶 II 的毒

物。其中京尼平苷(**50**)相比较于桃叶珊瑚苷(**11**)表现出较高的抗肿瘤活性, 因化合物 **50** 结构中 C-6 处无羟基, 此外 C-4 中存在甲酯, 这一结构能与 DNA 中的自由氨基相互作用, 从而增加了与肿瘤活性细胞的共价结合作用; 此外这些环烯醚萜中开链

苷元可以通过席夫反应与蛋白质上的亲核位点形成亚胺键,这种不可逆的结合可能促成了这两种化合物的生物学效应。因此环烯醚萜苷类化合物苷元部分发挥作用,其中 C-6 位无羟基以及 C-4 位酯基能增加其抗肿瘤活性。随后, Ahn 课题组于 2012^[19] 和 2015 年^[20] 再次研究表明环烯醚萜苷类化合物水解后产物具有抗肿瘤活性。通过验证环烯醚萜苷类化合物 **11**、**12**、**50**、**56**, 其水解后产物具有显著的细胞毒性、抗增殖和 STAT3 抑制作用, 其中京尼平苷 (**50**) 的水解产物通过抑制上游 JAK1 和 c-Src 而抑制 STAT3 的组成性激活而产生明显的抗肿瘤活性。

2.6 C-10 位及糖基衍生物

2007 年, Es-Safi 等^[61] 从 *Globularia alypum* L. 中

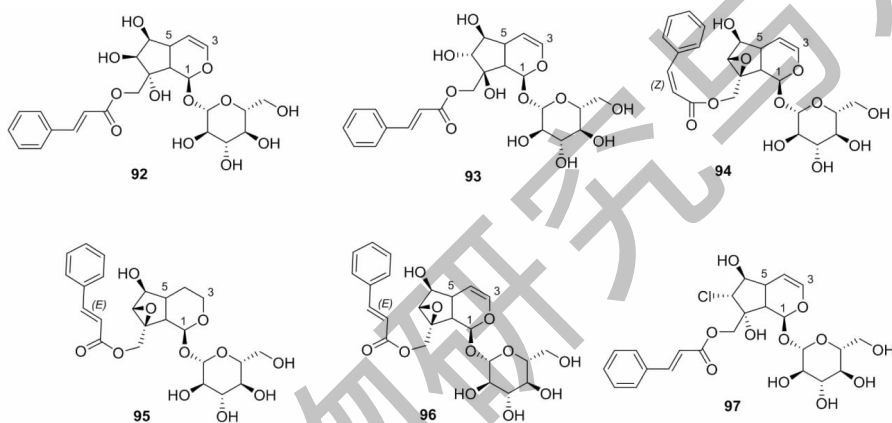


图 17 化合物 **92** ~ **97** 的化学结构

Fig. 17 Chemical structures of compounds **92-97**

2013 年, Gousiadou 等^[62] 从 *Scutellaria albida* 中提取出的环烯醚萜类化合物 **12**、**79**、**96**、**98** ~ **107** (图 18)。化合物 **101** 表现出更强的脂氧合酶抑制作用 (IC_{50} 62.5 μ M); 化合物 **96**、**99** 和 **100** 表现出强的 DPPH 相互作用; 化合物 **102**、**103**、**105** 和 **106** 表现出强的抗氧化活性。分析结构表明化合物 **12**、**96**、**99**、**100** 中酰基的存在对抗氧化活性起决定性作用, 但酰基的存在位置对抗炎活性没有影响; 而且抗氧化活性并不随环烯醚萜骨架中羟基数目的增加而增加; 香豆素酰基的存在增强化合物的抗氧化活性 (化合物 **100**), 苷元本身并不能抑制脂氧合酶活性 (化合物 **105** 和 **106**)。化合物 **79** 和 **107** 由于刚性三环骨架的存在减弱其抑制活性。

2.7 环烯醚萜苷骨架衍生物

1993 年, Recio 等^[53] 通过研究 12 种环烯醚萜类化合物 (图 19) 的抗炎作用, 来探究其结构与活性之

间的关系。化合物 **108** 表现出最强的抗炎活性, 对小鼠足趾水肿的抑制率为 44.4%, 化合物 **11**、**89**、**111**、**114** 对小鼠耳水肿表现出最大抑制率分别为 80.0%、76.8%、72.0% 和 73.4%, 化合物 **109** 表现出较弱的抑制率 (43.5%), 其他化合物未表现出明显的抗炎活性。分析结构表明 C-5 位羟基、C-7-C-8 双键、C-11 位甲基取代、糖基中羟基酯化以及环戊烷环的存在可增强其抗炎活性; 而 C-8 位和 C-6 位羟基的存在降低其抗炎活性。

2013 年, Vaidya 等^[63] 首次报道了环烯醚萜类化合物 (图 20) 的降糖作用靶点是糖原磷酸化酶 a (GPa), 这些化合物对 GPa 的结合亲和力为 -3.82 至 -9.45 kcal/mol, 这一亲和力高于葡萄糖本身 (-5.00 kcal/mol), 仅有化合物 **116** 对 GPa 未显示出抑制活性 (+36.97 kcal/mol), 构效关系表明母环骨架吡喃环是与 GPa 结合的必需环, 此外 C-4 位羧

基取代、C-3 和 C-4 之间的不饱和键、C-8 位的羟甲基可影响其降糖活性。

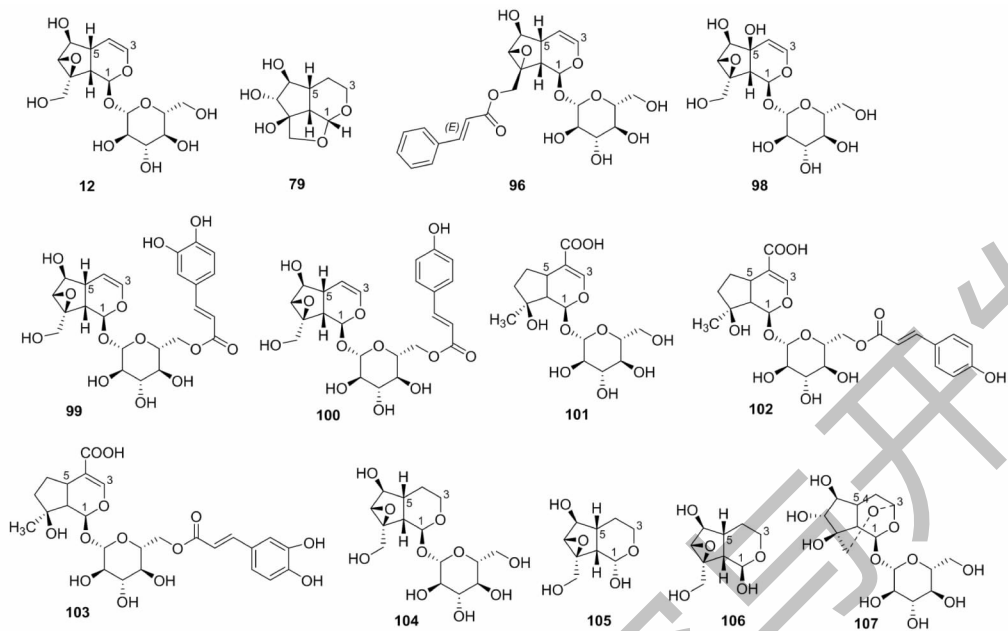


图 18 化合物 12、79、96、98~107 的化学结构

Fig. 18 Chemical structures of compounds 12, 79, 96, 98-107

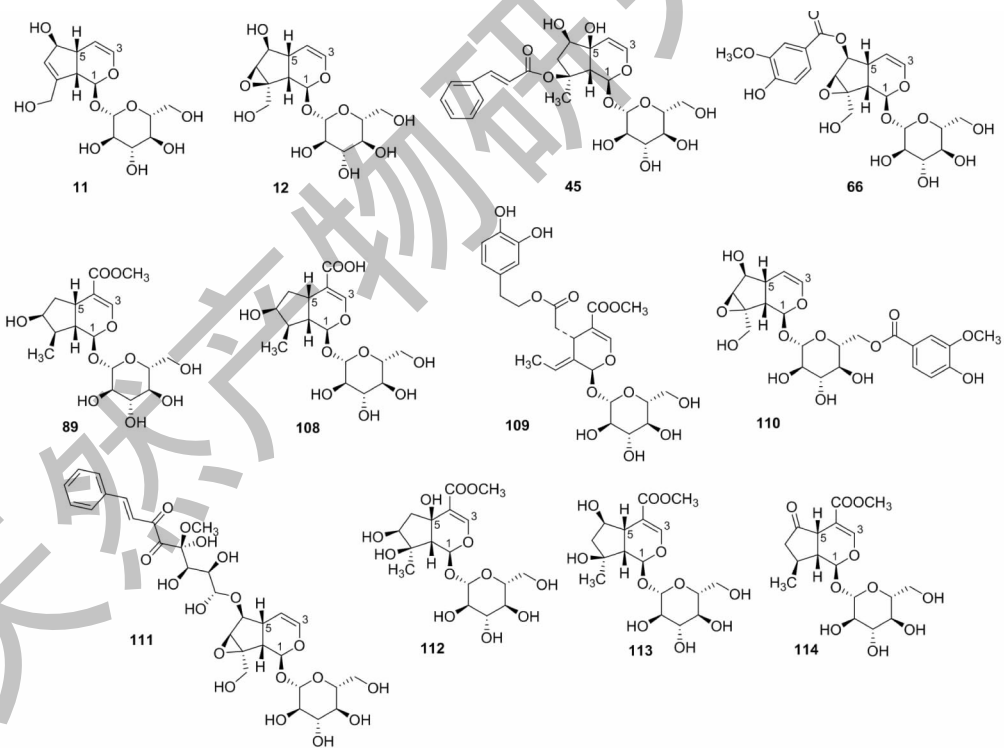


图 19 化合物 11、12、45、66、89、108~114 的化学结构

Fig. 19 Chemical structures of compounds 11, 12, 45, 66, 89, 108-114

Dong 课题组研究发现^[64-66], 环烯醚萜苷类化合物梓醇与丙酸酐发生酯化反应, 使得得到全丙酰化或部分丙酰化的梓醇衍生物(梓醇六个羟基全部或 1

~5 个羟基部分参加酯化反应的酯化产物)(图 21), 这类梓醇衍生物通过 MTT 法分析筛选全丙酰化梓醇衍生物的细胞活力, 结果表明全丙酰化梓醇

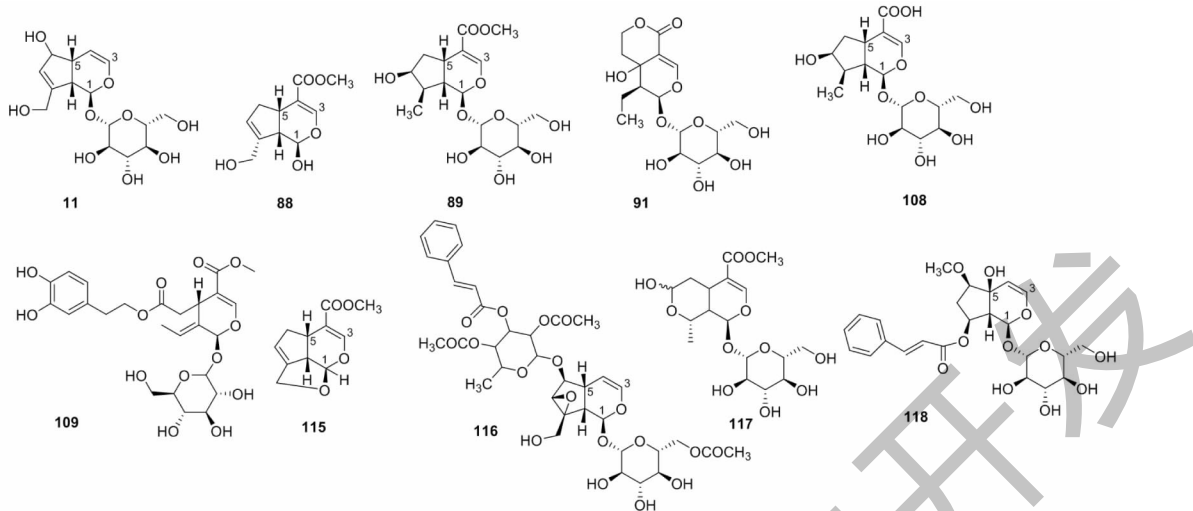


图 20 化合物 11、88、89、91、108、109 和 115~118 的化学结构

Fig. 20 Chemical structures of compounds 11, 88, 89, 91, 108, 109 and 115-118

衍生物可以有效逆转 STZ 诱导的细胞活力值降低,这一结果表明全丙酰化梓醇衍生物对神经元具有保护作用,并且具有潜在的抗衰老活性。此外本课题组^[67]也对环烯醚萜苷类化合物梓醇与巴豆酸酐发生酯化反应,得到全巴豆酰化或部分巴豆酰化的梓

醇衍生物(图 21),通过实验表明全巴豆酰化的梓醇衍生物也具有潜在的抗衰老活性。这些实验结果表明酯化后的梓醇衍生物能提高梓醇的血脑屏障通透性,显著提高其对神经保护作用。

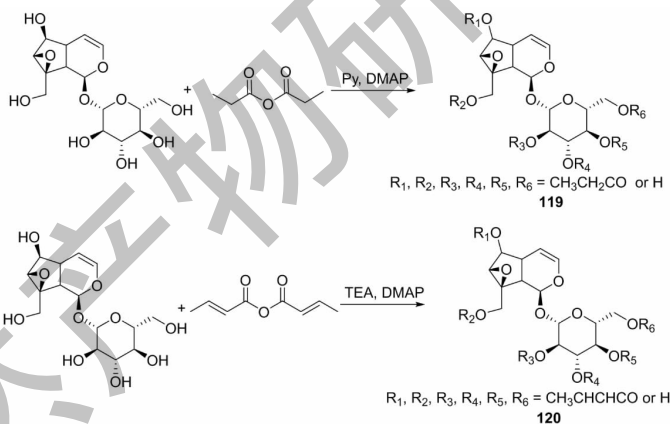


图 21 化合物 119 和 120 的化学结构

Fig. 21 Chemical structures of compounds 119 and 120

2.8 其他

Bhaduri 课题组先后于 1998 年^[42]和 2001 年^[68]通过对环烯醚萜类化合物进行结构修饰研究其对免疫增强剂的反应活性以及在体外防止细胞黏附、防止胚胎宫内植入和体内皮下植入的一系列化合物,得出环烯醚萜苷的 C-7 位羟基的存在和 C-6' 位醛基修饰对免疫刺激活性起着调控作用。

3 构效关系总结

环烯醚萜类化合物的母核内含有环烯醚萜醇,

其基本骨架可分为环状烯醚母核(A 区域)、C-4 位甲基取代的 C-11 位结构(B 区域)、C-8 位甲基取代的 C-10 位结构(C 区域)和 C-1 位结构(D 区域)四部分组成,根据对已有的环烯醚萜类化合物(包括天然来源及人工合成或半合成)进行的体内及体外药理活性评价的结果,对其药理活性的构效关系总结如下:

A 区域:如图 22 中的环烯醚萜为其基本骨架结构,母核中含有环戊烷结构单元。化合物由一个五

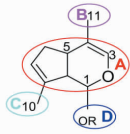


图 22 环烯醚萜类化合物的构效关系

Fig. 22 Structure-activity relationship of iridoids

元环和一个环烯醚环组成,是环烯醚萜发挥抗炎、免疫调节、抗肿瘤和降糖作用的必需药效基团。研究表明,五元环 C-6、C-7、C-8 位均可有取代基;分子中的环戊烷部分可呈现不同的氧化状态, C5-C6、C6-C7、C8-C9 间均可形成双键, C7-C8 可存在环氧结构, C-6 或 C-7 可形成环酮结构。其中 C-6 位上连接有羟基、咖啡酰基、香豆素酰基和蝶戊酰基等可提高抗肿瘤、抗炎和免疫佐剂的作用。C-8 位上连接有羟甲基、桂皮烯醛基或甲氧基桂皮烯醛基等可提高其抗锥虫作用。此外母核中醇羟基的存在数量也会对抗氧化活性有影响。B 区域: C4-CH₃ 易氧化成 -CH₂OH、-CH₂OR、-COOH、-COOR 等, 若为 -COOR (C-11 位酯化) 能保持有较好抑制活性, 如抗炎、抗乙酰胆碱酯酶和抗肿瘤作用。C 区域: C8-CH₃ 也易氧化成 -CH₂OH、-CH₂OR、-COOH、-COOR 等, 同样若为 -COOR (C-10 位酯化 (如乙酰基或蝶戊酰基等)) 可影响其抗肿瘤活性。D 区域: C-1 位上多有取代基如羟基, 甲氧基等; C-1 位羟基很活泼多与糖成苷, 多为 β-D-葡萄糖苷, 且多为单糖苷, 葡萄糖 C-6 位上羟基再与一分子葡萄糖成苷时形成特殊的双糖苷; 若为单糖苷, 其葡萄糖中羟基可与其他基团 (如乙酰基、不同长链的酰基或蝶戊酰基等) 部分或完全酯化可影响其抗肿瘤, 免疫佐剂及抗氧化的作用。

4 前景与展望

环烯醚萜类化合物作为单萜类化合物, 具有多种重要的药理活性, 构效关系错综复杂, 在自然界中储量丰富, 提取工艺简单, 可通过化学合成获得此原料。但是, 目前对于大部分环烯醚萜类化合物的研究还停留在对其结构的确定和对某些活性的分析上, 其脂溶性低以及血浆半衰期短, 使其在临床应用中, 受到很大的限制。通过对环烯醚萜类化合物的结构和构效关系进行分析总结归纳, 能充分挖掘其多靶点调控作用机制, 改进其生物利用度、提高药物活性, 为未来研制开发相关新药提供重要的途径。

参考文献

1 Du FL, et al. Research progress on iridoids from *Lonicera*

- Linn. [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发) 2015, 27: 1296-1307.
- 2 Engel SR, et al. 5-HT₃ receptor over-expression decreases ethanol self administration in transgenic mice [J]. Psychopharmacology (Berl), 1998, 140: 243-248.
- 3 Konno K, et al. Enzymatic activation of oleuropein: a protein crosslinker used as a chemical defense in the privet tree [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96: 9159-9164.
- 4 Wu W. Component analyse of iridoid glycosides in *Rehmannia* species and the chemical defense of *R. glutinosa* against *Fusarium oxysporum* [D]. Shanghai: East China Normal University (华东师范大学), 2006.
- 5 Wang FF, et al. Research progress of the structure and biological activities of iridoids compounds [J]. Chin Pharm Affairs (中国药事), 2019, 33: 323-330.
- 6 Dong TJ, et al. Advances in studies on natural iridoids [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2011, 42: 185-194.
- 7 Zhang YH, et al. Strengthening study on structure-activity relationship of natural active constitue so as to enhance study and production of new drugs of traditional Chinese medicine [J]. Wold Sci Technol Mod Tradit Chin Med (世界科学技术-中药现代化), 2002, 4(4): 32-34.
- 8 Zheng T, et al. Cornel iridoid glycoside exerts a neuroprotective effect on neuroinflammation in rats with brain injury by inhibiting NF-kappa B and STAT3 [J]. 3 Biotech, 2019, 9(5): 195.
- 9 Wen S, et al. Dynamic signaling for neural stem cell fate determination [J]. Cell Adh Migr, 2009, 3(1): 107-117.
- 10 Shih RH, et al. NF-kappa B signaling pathways in neurological inflammation: A mini review [J]. Front Mol Neurosci, 2015, 8: 77.
- 11 Chikuma S, et al. Suppressors of cytokine signaling: potential immune checkpoint molecules for cancer immunotherapy [J]. Cancer Sci, 2017, 108: 574-580.
- 12 Zhao LH, et al. Cornel iridoid glycoside improves memory ability and promotes neuronal survival in fimbria-fornix transected rats [J]. Eur J Pharmacol, 2010, 647(1-3): 68-74.
- 13 Meng M, et al. Effects of cornus iridoid glycoside on learning and memory function in vascular dementia rats [J]. Acta Neuropharmacol (神经药理学报), 2017, 7(2): 58.
- 14 Yao XS, et al. New iridoid compounds with anti-senile dementia effect (具有抗老年痴呆症作用的新环烯醚萜类化合物): CN200810056456. 4 [P]. 2009-07-22.
- 15 Yan ZY, et al. A new iridoid compound and its neuroprotective effect (一种环烯醚萜类新化合物及其神经保护作用): CN201310077809. X [P]. 2013-06-12.
- 16 Zhang ZL, et al. Application of gardenia effective parts or ac-

- tive ingredients in preparing medicines or health foods for treating heterogeneity and multi-cause Alzheimer's disease (栀子有效部位或有效成分在制备治疗异质性及多因性阿尔茨海默病药物或保健食品中的应用): CN201610848914. 2[P]. 2017-05-10.
- 17 Zheng X, et al. Neuroprotection of catalpol for experimental acute focal ischemic stroke: Preclinical evidence and possible mechanisms of antioxidation, anti-inflammation, and anti-apoptosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 5058609.
- 18 Park KS, et al. Inhibitory potencies of several iridoids on cyclooxygenase-1, cyclooxygenase-2 enzymes activities, tumor necrosis factor-alpha and nitric oxide production *in vitro*[J]. *Evid-based Compl Alt*, 2010, 7(1): 41-45.
- 19 Hwang H, et al. The hydrolyzed products of iridoid glycoside with beta-glucosidase treatment exert anti-proliferative effects through suppression of STAT3 activation and STAT3-regulated gene products in several human cancer cells[J]. *Pharm Biol*, 2012, 50(1): 8-17.
- 20 Kim MB, et al. The hydrolysed products of iridoid glycosides can enhance imatinib mesylate-induced apoptosis in human myeloid leukaemia cells[J]. *Phytother Res*, 2015, 29: 434-443.
- 21 Galvez M, et al. Iridoids as DNA topoisomerase I poisons[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2005, 20: 389-392.
- 22 Martin OA, et al. In silico study of the inhibition of DNA polymerase by a novel catalpol derivative[J]. *J Mol Model*, 2011, 17: 2717-2723.
- 23 Pungitore CR, et al. Iridoids as allelochemicals and DNA polymerase inhibitors[J]. *J Nat Prod*, 2004, 67: 357-361.
- 24 Pungitore CR, et al. Novel antiproliferative analogs of the Taq DNA polymerase inhibitor catalpol[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17: 1332-1335.
- 25 Garro HA, et al. Inhibition of reverse transcriptase and Taq DNA polymerase by compounds possessing the coumarin framework[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 760-764.
- 26 Bruna-Haupt E, et al. Collection of alkenylcoumarin derivatives as Taq DNA polymerase inhibitors: SAR and in silico simulations[J]. *Med Chem Res*, 2018, 27: 1432-1442.
- 27 Yamabe N, et al. Evaluation of loganin, iridoid glycoside from *Corni Fructus*, on hepatic and renal glucolipototoxicity and inflammation in type 2 diabetic db/db mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 648(1-3): 179-187.
- 28 Cui L, et al. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity of iridoid glucosides isolated from *Plantago asiatica*[J]. *J Yanbian Univ: Nat Sci (延边大学学报: 自科版)*, 2011, 37: 180-183.
- 29 Yang CH, et al. Advances in recent research on protection against diabetes mellitus of iridoids[J]. *Chem Ind Eng(化学工业与工程)*, 2011, 28(6): 68-73.
- 30 Han M, et al. Iridoid and phenylethanol glycosides from *Scrophularia umbrosa* with inhibitory activity on nitric oxide production[J]. *Phytochem Lett*, 2018, 28: 37-41.
- 31 Benito BP, et al. Effects of some iridoids from plant origin on arachidonic acid metabolism in cellular systems[J]. *Planta Med*, 2000, 66: 324-328.
- 32 Li M, et al. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of iridoid glycosides extract of *Lamiophlomis rotata* (Benth.) Kudo[J]. *Fitoterapia*, 2010, 81: 167-172.
- 33 Kuo WH, et al. Differential induction of the expression of GST subunits by geniposide in rat hepatocytes. [J]. *Pharmacology*, 2004, 70(1): 15-22.
- 34 Koo HJ, et al. Anti-inflammatory evaluation of gardenia extract, geniposide and genipin[J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 103: 496-500.
- 35 Yang XF, et al. Geniposide, an iridoid glucoside derived from *Gardenia jasminoides*, protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. *Planta Med*, 2012, 78: 557-564.
- 36 Song X, et al. Geniposide inhibited lipopolysaccharide-induced apoptosis by modulating TLR4 and apoptosis-related factors in mouse mammary glands[J]. *Life Sci*, 2014, 119(1-2): 9-17.
- 37 Mao GH, et al. Research progress on anti-inflammatory activity of three kinds of iridoid glycosides in Chinese materia medica[J]. *Chin Tradit Herb Drugs (中草药)*, 2019, 50: 225-233.
- 38 Bello OM, et al. Iridoid glucosides from *Vitex grandifolia* displayed anti-inflammatory and antileishmania effects and structure activity relationship[J]. *J Appl Sci Environ Manage*, 2018, 22: 373-378.
- 39 Suzuki M, et al. New anti-trypanosomal active tetracyclic iridoid isolated from *Morinda lucida* Benth. [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25: 3030-3033.
- 40 Kwak JH, et al. Structure-anti-amnesic activity relationship of iridoid glycosides from gardenia fruits[J]. *Chem Lett*, 2015, 44: 837-839.
- 41 Sharma ML, et al. Immunostimulatory activity of *Picrorhiza kurroa* leaf extract[J]. *J Ethnopharmacol*. 1994, 41: 185-192.
- 42 Mathad VT, et al. Studies on the profile of immunostimulant activities of modified iridoid glycosides[J]. *Bioorg Med Chem*, 1998, 6: 605-611.
- 43 Gupta A, et al. Immunomodulatory activity of biopolymeric fraction RLJ-NE-205 from *Picrorhiza kurroa*[J]. *Int Immu*

- nopharmacol,2006,6:1543-1549.
- 44 Xu GH, et al. Evaluation of human neutrophil elastase inhibitory effect of iridoid glycosides from *Hedyotis diffusa* [J]. Bioorg Med Chem Lett,2010,20:513-515.
- 45 Saracoglu I, et al. Iridoid content and biological activities of *Veronica cuneifolia* subsp. *cuneifolia* and *V. cymbalaria* [J]. Pharm Biol,2011,49:1150-1157.
- 46 Saracoglu I, et al. *In vitro* cytotoxic activity and structure activity relationships of iridoid glucosides derived from *Veronica* species [J]. Phytother Res,2012,26(1):148-152.
- 47 Zhu T, et al. Anti-inflammatory activity comparison among scropoliosides-catalpol derivatives with 6-*O*-substituted cinnamyl moieties [J]. Molecules,2015,20:19823-19836.
- 48 Ahmed B, et al. Scropolioside-D2 and harpagoside-B; two new iridoid glycosides from *Scrophularia deserti* and their antidiabetic and antiinflammatory activity [J]. Biol Pharm Bull, 2003,26:462-467.
- 49 Zhu T, et al. Scropolioside B inhibits IL-1 β and cytokines expression through NF-kappa B and inflammasome NLRP3 pathways [J]. Mediators Inflamm,2014,2014:819053.
- 50 Cartron E, et al. Specific antioxidant activity of caffeoyl derivatives and other natural phenolic compounds: LDL protection against oxidation and decrease in the proinflammatory lysophosphatidylcholine production [J]. J Nat Prod,2001,64:480-486.
- 51 Kurokawa M, et al. Cytokine-regulatory activity and therapeutic efficacy of cinnamyl derivatives in endotoxin shock [J]. Eur J Pharmacol,2003,474:283-293.
- 52 Sa RDDE, et al. A review on anti-inflammatory activity of phenylpropanoids found in essential oils [J]. Molecules, 2014,19:1459-1480.
- 53 Recio MC, et al. Structural considerations on the iridoids as anti-inflammatory agents [J]. Planta Med, 1994,60:232-234.
- 54 Rakotondramasy VC, et al. A novel series of cytotoxic iridoid glucosides derived from aucubin; design, synthesis and structure-activity relationships [J]. Eur J Med Chem,2010,45:2314-2320.
- 55 Kumar HM, et al. Development of novel lipidated analogs of picroside as vaccine adjuvants; acylated analogs of picroside-II elicit strong Th1 and Th2 response to ovalbumin in mice [J]. Vaccine,2010,28:8327-8337.
- 56 Singh PP, et al. Synthesis of novel lipidated iridoid glycosides as vaccine adjuvants; 6-*O*-palmitoyl agnuside elicit strong Th1 and Th2 response to ovalbumin in mice [J]. Int Immunopharmacol,2013,17:593-600.
- 57 Wang H, et al. Iridoids from *Neopicrorhiza scrophulariiflora* and their hepatoprotective activities *in vitro* [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo),2006,54:1144-1149.
- 58 Garg HS, et al. Antihepatotoxic and immunostimulant properties of iridoid glycosides of *Scrophularia koelzii* [J]. Phytotherapy Res,1994,8:224-228.
- 59 Wei Gd, et al. Characteristics and kinetics of catalpol degradation and the effect of its degradation products on free radical scavenging [J]. Pharmacogn Mag,2014,10:S122-S129.
- 60 Bianco A, et al. Acid rearrangement of secoiridoids related to oleuropein and secologanin [J]. Eur J Org Chem,2003,2003:4349-4354.
- 61 Es-Safi NE, et al. Antioxidative effect of compounds isolated from *Globularia alypum* L. structure-activity relationship [J]. LWT Food Sci Technol,2007,40:1246-1252.
- 62 Gousiadou C, et al. Minor iridoids from *Scutellaria albida* ssp. *albida*. Inhibitory potencies on lipoxygenase, linoleic acid lipid peroxidation and antioxidant activity of iridoids from *Scutellaria* sp. [J]. J Enzyme Inhib Med Chem,2013,28:704-710.
- 63 Vaidya HB, et al. Glycogen phosphorylase-a is a common target for anti-diabetic effect of iridoid and secoiridoid glycosides [J]. J Pharm Pharm Sci,2013,16:530-540.
- 64 Wang GQ, et al. Application of ESI-HRMS method in analysis of the synthesis process of catalpol propionylated products [J]. J Light Ind (轻工学报),2018,33(3):1-7.
- 65 Dong CH, et al. A propionylated catalpol derivative and its preparation method and application (一种丙酰化的梓醇衍生物及其制备方法和应用): CN201710974075. 3 [P]. 2018-02-27.
- 66 Dong CH, et al. Design, synthesis, and preliminary biological evaluation of catalpol propionates as antiaging drugs [J]. BMC Chem,2019,13(1):109.
- 67 Dong CH, et al. A kind of crotonylated catalpol derivative and its preparation method and application (一种巴豆酰化的梓醇衍生物及其制备方法和应用): CN201810734124. 0 [P]. 2018-11-30.
- 68 Misra AP, et al. Modified iridoid glycosides as anti-implantation agents; inhibition of cell adhesion as an approach for developing pregnancy interceptive agents [J]. Bioorg Med Chem,2001,9:2763-2772.