

茺蔚子中 8-O-4' 新木脂素类化学成分研究

彭 芳^{1,2}, 熊 亮^{1,2}, 何育霖^{1,2}, 刘 菲^{1,2*}, 彭 成^{1*}

¹成都中医药大学药学院 中药材标准化教育部重点实验室 中药资源系统研究与开发利用省部共建国家重点实验室;

²成都中医药大学 西南特色药材创新药物成分研究所, 成都 611137

摘要:对茺蔚子(*Leonuri Fructus*)的化学成分及其抑制肝癌细胞增殖和肝细胞保护活性研究。综合运用D-101型大孔树脂柱色谱、硅胶柱色谱、反相C₁₈柱色谱以及高效液相色谱等方法进行分离纯化,有机波谱学方法鉴定各化合物的结构。从茺蔚子中分离得到3个8-O-4'新木脂素类化合物,分别为(+)-(7S,8S,7'E)-4,9,9'-三羟基-3,3',7-三甲氧基-8-O-4'-新木脂素(1)、苏式-甲基4-[2-羟基-2-(4-羟基-3-甲氧苯基)-1-(羟甲基)烷]阿魏酸(2)、赤式-甲基4-[2-羟基-2-(4-羟基-3-甲氧苯基)-1-(羟甲基)烷]阿魏酸(3)。首次确定了化合物1的绝对构型。化合物3是一个新的天然产物,化合物1、2和3均为首次从茺蔚子中分离得到。进一步运用噻唑蓝(MTT)法测试各化合物的活性。3个化合物在给药浓度为50 μmol/L时对SMMC-7721人肝癌细胞增殖无明显抑制作用,对对乙酰氨基酚损伤的两株人肝正常细胞Chang、HL-7702也无明显保护作用。

关键词:茺蔚子;8-O-4'新木脂素;分离鉴定;绝对构型

中图分类号:R284.1

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2021)8-1320-06

DOI:10.16333/j.1001-6880.2021.8.007

8-O-4' Neolignans from the fruits of *Leonurus japonicus*

PENG Fang^{1,2}, XIONG Liang^{1,2}, HE Yu-lin^{1,2}, LIU Fei^{1,2*}, PENG Cheng^{1*}

¹Pharmacy College, Chengdu University of TCM, The Ministry of Education Key Laboratory of Standardization of Chinese Herbal Medicine, State Key Laboratory of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources;

²Institute of Innovative Medicine Ingredients of Southwest Specialty Medicinal Materials, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Abstract: To study the compounds from the fruits of *Leonurus japonicus* and their anti-proliferation of liver cancer cells and hepatocyte protection activities. Macroporous adsorbent resin (D-101) column chromatography, silica gel column chromatography, reversed phase C₁₈ column chromatography, and high performance liquid chromatography were used for separation and purification of the compounds. The structure of each compound was identified by organic spectroscopy. Three 8-O-4' neolignans were isolated from the fruits of *L. japonicus*, which are (+)-(7S,8S,7'E)-4,9,9'-trihydroxy-3,3',7-trimethoxy-8-O-4'-neolignan (1), 7,8-threo-methyl-4-[2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(hydroxymethyl)ethyl] ferulate (2), 7,8-erythro-methyl-4-[2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(hydroxymethyl)ethyl] ferulate (3). We first reported the absolute configuration of compound 1. Compound 3 is a new natural product. Both compounds 1,2 and 3 were isolated from the fruits of *L. japonicus* for the first time. The anti-proliferation of liver cancer cells and hepatocyte protection activities of each compound were investigated by the MTT method. When the three compounds were administered at a concentration of 50 μmol/L, they had no obvious inhibitory effect on inhibition proliferation of SMMC-7721 liver cancer cells and no obvious protective effect on acetaminophen-injured Chang and HL-7702 liver cells.

Key words: the fruits of *Leonurus japonicus*; 8-O-4' neolignan; isolation and identification; absolute configuration

收稿日期:2020-09-21 接受日期:2021-03-05

基金项目:国家自然科学基金(82022072, 81872991); 国家自然科学基金联合基金重点支持项目(U19A2010); 四川省应用基础研究项目(2019YJ0334)

*通信作者 E-mail:feifeifly555@126.com, pengchengchengdu@126.com

茺蔚子为唇形科植物益母草(*Leonurus japonicus*)的果实,“益母”之名最早载于《广雅》:“益母,茺蔚也”,作为药用始载于《神农本草经》:“茺蔚子”“味辛、微温。主明目益精,除水气。久服轻身,茎主瘾疹痒,可作浴汤……”;前人多将益母草和茺蔚

子混用,直至《本草纲目》记载“若治手、足厥阴血分风热,清泻肝热,明目益精,调女人经脉,则单用莞蔚子为良。若治肿毒疮疡,消水行血,妇人胎产诸病,则宜并用为良……”^[1],莞蔚子和益母草最终发展成2个独立的中药,根据各自的侧重优势用于不同的临床症候。

目前,对于益母草的植物化学研究较多,而对莞蔚子研究甚少。从莞蔚子中分离的化合物非常少,主要包含三萜、甾体、环肽及芳香族化合物等^[2-7]。此外,一些文献利用气相色谱-质谱联用仪(GC-MS)对其成分进行了分析,发现莞蔚子含有大量的脂肪族、单萜类等化合物^[8-10]。但整体而言,对于莞蔚子化学成分的研究还较为匮乏。莞蔚子临床用于治疗月经不调、经闭、痛经、产后瘀血腹痛、目赤肿痛、目暗不明、头晕胀痛和原发性高血压等^[7],其药效物质基础尚不明。本实验利用现代分离手段对莞蔚子的化学成分进行了研究。同时,通过查阅文献发现,此类化合物具有抗肿瘤、抗炎、抗病毒、保肝及抑制血小板活化因子(PAF)等生物活性^[11,12]。故本实验结合莞蔚子的传统清肝功效,对其进行抗肝癌和肝细胞保护活性筛选。以期阐明与莞蔚子传统功效相关的现代药效物质基础,为莞蔚子临床用药提供更多的理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

Synapt G₂ HDMS型高分辨质谱仪(美国 Waters公司);Burker-AVIIHD-600型核磁共振波谱仪[测定温度297 K(24 °C),四甲基硅烷(TMS)为内标,德国 Bruker公司];341 plus型旋光仪[珀金埃尔默仪器(上海)有限公司];Agilent Cary 600 FT-IR型红外光谱仪和1220型高效液相色谱仪(美国 Agilent公司);Chirascan-plus circular dichroism型光谱仪(英国应用光物理公司);Büchi Rotavapor R-205型旋转蒸发仪和Büchi Gradient Former B-687型中压液相色谱仪(瑞士 Büchi公司);ZF-90型多功能暗箱式紫外透射仪(上海宝山顾村电光仪器厂);Milli-Q Reference型超纯水仪(德国默克集团);AL 104型电子天平(瑞士 Mettler Toled公司);Multiskan MK 3型酶标仪和Series II Water Jacket型CO₂孵箱(美国 Thermo公司);Allegra X-12R型离心机(美国 Beckman Coulter公司);AE 2000型电子显微镜(厦门 Motic公司)。

十八烷基硅烷键合硅胶色谱柱[月旭科技(上

海)股份公司,40~60 μm];D101型大孔吸附树脂(安徽三星树脂科技有限公司);柱色谱硅胶H和薄层色谱硅胶GF254(青岛海洋化工厂);对乙酰氨基酚(成都克洛玛生物科技有限公司,批号CHB180228);DMEM培养基[赛默飞世尔科技(中国)有限公司,批号2003938];青霉素-链霉素溶液(100X,上海碧云天生物技术);新生牛血清(浙江天杭生物科技股份有限公司,批号18060403);胰蛋白酶(1:250,北京索莱宝科技有限公司,批号920T042);噻唑蓝(MTT,北京金泰宏达生物科技有限公司,CAS 298-93-1);氘代甲醇(CD₃OD)、氘代丙酮[(CD₃)₂CO]和氘代氯仿(CDCl₃)[美国剑桥CIL(同位素标准品)公司];色谱甲醇(美国Sigma公司)、二甲基亚砜、二氯甲烷(分析纯,成都市科隆化学品有限公司)。

SMMC-7721人肝癌细胞、HL-7702人肝正常细胞、Chang人肝正常细胞均由美国博士德生物科技有限公司提供;莞蔚子药材于2016年9月购自四川省成都市荷花池药材市场,由成都中医药大学中药鉴定教研室高继海副教授鉴定为唇形科植物益母草 *Leonurus japonicus* 的果实,标本现存于成都中医药大学西南特色药材创新药物成分研究所,标本号SCWZ-0917。

1.2 方法

1.2.1 提取与分离

称取莞蔚子药材60 kg,加8倍量70%乙醇回流提取3次,每次2 h,将提取液合并,减压回收溶剂后,得到浸膏3.5 kg。将浸膏分散于水中,再用乙酸乙酯萃取,回收溶剂得乙酸乙酯部位0.9 kg。剩余水部位用正丁醇萃取,回收溶剂得正丁醇提取物1.8 kg。正丁醇部位用D101型大孔树脂进行分离,以不同体积分数乙醇(10%、30%、50%、70%、95%)进行梯度洗脱,回收溶剂得到5个洗脱部分(F1~F5)。采用碱性硅胶柱色谱(1% NaOH)对F2进行色谱分离,以二氯甲烷-甲醇(50:1~0:1)为流动相进行梯度洗脱,洗脱液经薄层色谱检测,合并显色相似的馏分,回收溶剂得到17个洗脱部分(F2-a~F2-q)。F2-o(23.0 g)通过反相中压液相色谱以5%~100%甲醇-水溶液进行梯度洗脱,得到17个洗脱部分(F2-o-1~F2-o-17)。F2-o-12(1.1 g)经硅胶柱色谱,以二氯甲烷-甲醇-水(50:1:0~3:2:0.25)为流动相进行梯度洗脱,洗脱液经薄层色谱检测,合并组成相似的馏分,回收溶剂得到12个洗

脱部分(F2-o-12-1~F2-o-12-12)。F2-o-12-4再经反相半制备液相色谱,以37%甲醇-水溶液洗脱,分离得到化合物2(2.3 mg, $t_R = 50$ min),化合物3(1.7 mg, $t_R = 69$ min)。F2-o-12-6再经反相半制备液相色谱,以42%甲醇-水溶液洗脱,分离得到化合物1(2.0 mg, $t_R = 52$ min)。

1.2.2 药理活性筛选

SMMC-7721、Chang、HL-7702细胞用含10%灭活新生牛血清,1%青霉素-链霉素的DMEM完全培养基培养。取对数生长期的SMMC-7721、Chang、HL-7702细胞株悬液,按 3×10^3 个/孔,每孔100 μL接种至96孔板,置于37 °C, 5% CO₂, 95%空气的培养箱中。待细胞贴壁后,将孔板中的细胞分为空白组、模型组和给药组(SMMC-7721不设模型组),每组设6个复孔。空白组为含有1%新生牛血清的DMEM培养基;模型组为经文献^[13]及预试验确定的30 mmol/L对乙酰氨基酚,诱导损伤时间4 h;给药组为30 mmol/L对乙酰氨基酚诱导损伤4 h后移去细胞上清液,加入浓度为50 μmol/L的待测成分(化合物1、2和3),设6个复孔。继续孵育24 h后每孔分别加入5 mg/mL MTT 20 μL。继续孵育4 h后吸走上清液,每孔加入二甲基亚砜(DMSO)180 μL,充分震荡,使紫色结晶充分溶解,在490 nm处测定吸光度(OD值)。分别按公式细胞抑制率=[(空白组OD值-给药组OD值)/空白组OD值]×100%和细胞保护率=[(给药组OD值-模型组OD值)/(空白组OD值-模型组OD值)]×100%计算细胞抑制率和细胞保护率。

2 实验结果

2.1 结构鉴定

化合物1 白色无定形固体; $[\alpha]_D^{25} + 4.9$ (*c* 0.03, CH₃OH); UV(MeCN) λ_{max} (log ε) 202 (3.4), 271 (4.1) nm; IR(ATR) ν_{max} : 3 356, 2 923, 2 851, 1 660, 1 597, 1 511, 1 424, 1 270, 1 222, 1 130, 1 086, 1 031, 971, 857, 816 cm⁻¹。高分辨质谱(HR-ESI-MS)给出准分子离子峰 m/z 413.156 6 [$M + Na$]⁺ (calcd for C₂₁H₂₆O₇Na, 413.157 6), 提示其分子组成为C₂₁H₂₆O₇, 不饱和度9。化合物1的波谱数据与文献^[14]报道的4,7,9,9'-四羟基-3,3'-二甲氧基-8-O-4'-新木脂素的波谱数据相似, 氢谱(¹H NMR)中低场信号提示该化合物同样具有2个特征的ABX取代苯环和1个双键信号。H-7'与H-8'的耦合常数 $J_{7',8'} = 15.8$ Hz, 提示双键构型为E。两者不同之处为化合

物1多1个甲氧基信号[δ_H 3.25 (3H, s, 7-OMe)],且H-7化学位移往高场移动[δ_H 4.36 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, H-7)]。其碳谱(¹³C NMR)在 δ_C 57.2 处的信号提示脂肪链甲氧基的存在。综上所述, 推测该化合物可能是C-7位连有1个甲氧基的新木脂素, 这一推测由¹H的异核多碳相关谱(HMBC)中7-OCH₃与C-7的相关而得到证实(见图1)。同时, 化合物1在CDCl₃的¹H NMR中 $J_{7,8} = 6.8$ Hz (>6.0 Hz), 结合文献^[15]确定该化合物苯丙三醇单元为苏式构型。对比发现化合物1的平面结构与文献^[16]一致, 但文献中没有相关的核磁、旋光及ECD数据, 也未确定其绝对构型。在此基础上, 测定化合物1的电子圆二色谱(ECD)在228 nm处有正的Cotton效应(见图2), 提示C-8的绝对构型为S。并通过与文献对比旋光, 确定其绝对构型与文献一致, 即7S,8S^[15]。因此, 化合物1可鉴定为(+)-7S,8S,7'E-4,9,9'-三羟基-3,3',7-三甲氧基-8-O-4'-新木脂素, 结构式见图1。具体波谱数据见表1。

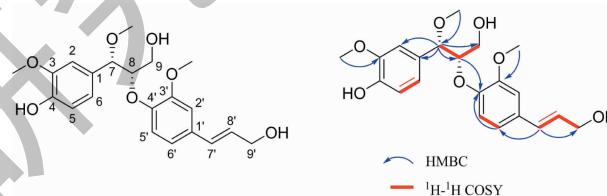


图1 化合物1的结构式和HMBC、¹H-¹H COSY关键信号

Fig. 1 The structure, key HMBC and ¹H-¹H COSY correlations of compound 1

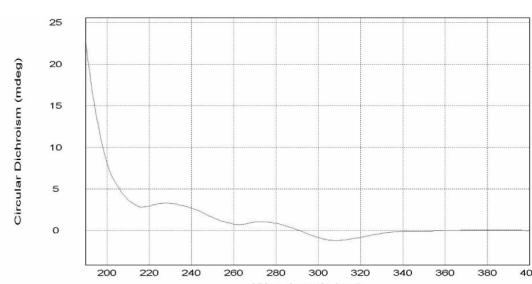


图2 化合物1的ECD图

Fig. 2 The ECD spectroscopic data of compound 1

化合物2 白色粉末; 易溶于二氯甲烷, 薄层色谱(TLC)检测有强暗斑, 碘蒸熏显黄色, 10%硫酸乙醇溶液显色呈紫红色。ESI-MS: m/z 427.1 [$M + Na$]⁺; ¹H NMR(600 MHz, (CD₃)₂CO), δ : 7.60 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, H-7'), 7.36 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-2'), 7.21 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, H-6'), 7.17 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-5), 7.11 (1H, d, $J = 1.8$ Hz,

表 1 化合物 1 的¹H NMR(600 MHz) 和¹³C NMR(150 MHz) 数据
Table 1 ¹H NMR (600 MHz) and ¹³C NMR (150 MHz) data of 1 in CDCl₃ (δ in ppm)

Position	δ_{H} (J in Hz)	δ_{C}	Position	δ_{H} (J in Hz)	δ_{C}
1	-	130.6	2'	6.84, 1H, d (1.9)	109.9
2	6.84, 1H, d (1.9)	110.1	3'	-	151.0
3	-	146.8	4'	-	147.4
4	-	145.5	5'	6.49, 1H, d (8.3)	119.6
5	6.82, 1H, overlapped	114.3	6'	6.75, 1H, dd (8.3, 1.9)	120.0
6	6.82, 1H, overlapped	120.9	7'	6.45, 1H, d (15.8)	130.7
7	4.36, 1H, d (6.8)	83.0	8'	6.17, 1H, dt (15.8, 5.8)	127.8
8	4.09, 1H, m	86.2	9'	4.21, 2H, d (5.8)	63.5
9a	3.86, 1H, dd (12.0, 5.0)	61.7	3'-OMe	3.81, 3H, s	56.0
9b	3.78, 1H, dd (12.0, 5.0)	61.7	3'-OMe	3.78, 3H, s	56.1
1'	-	132.3	7'-OMe	3.25, 3H, s	57.2

H-2), 6.90 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-5'), 6.77 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, H-6), 6.45 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, H-8'), 4.90 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-7), 4.38 (1H, dtd, $J = 15.6, 6.0, 3.6$ Hz, H-8), 3.94 (3H, s, 3-OMe), 3.82 (3H, s, 5'-OMe), 3.73 (3H, s, 9'-OMe), 3.53 (1H, dt, $J = 12.0, 6.0$ Hz, H-9); ¹³C NMR (150 MHz, (CD₃)₂CO) δ : 167.7 (C-9'), 152.0 (C-3'), 151.7 (C-4'), 148.0 (C-3), 146.8 (C-4), 145.3 (C-7'), 133.8 (C-1), 129.3 (C-1'), 123.3 (C-6'), 120.5 (C-6), 118.2 (C-5'), 116.7 (C-8'), 115.1 (C-5), 112.0 (C-2'), 111.4 (C-2), 87.4 (C-8), 73.6 (C-7), 61.9 (C-9), 56.4 (5'-OMe), 56.2 (3-OMe), 51.6 (9'-OMe)。以上数据与文献^[17]报道的基本一致, 鉴定为苏式-甲基 4-[2-羟基-2-(4-羟基-3-甲氧苯基)-1-(羟甲基)烷]阿魏酸。

化合物 3 白色粉末; 易溶于二氯甲烷, TLC 检测有强暗斑, 碘蒸熏显黄色, 10% 硫酸乙醇溶液显色呈紫红色。ESI-MS: m/z 427.1 [M + Na]⁺; ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ : 7.59 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, H-7'), 7.15 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-2'), 7.07 (1H, dd, J

= 8.4, 1.9 Hz, H-6), 7.02 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-2), 6.95 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-5), 6.84 (1H, dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, H-6'), 6.70 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-5'), 6.38 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, H-8'), 4.81 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, H-7), 4.49 (1H, td, $J = 5.7, 4.0$ Hz, H-8), 3.79 ~ 3.84 (4H, overlapped, H-9, H-7', H-8', H-9'), 3.82 (3H, s, 3-OMe), 3.79 (3H, s, 5'-OMe), 3.76 (3H, s, 9'-OMe); ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) δ : 169.5 (C-9'), 151.8 (C-3'), 148.7 (C-4'), 147.1 (C-3), 146.3 (C-4), 144.7 (C-7'), 134.0 (C-1), 129.5 (C-1'), 123.5 (C-6'), 121.1 (C-6), 117.6 (C-5'), 116.5 (C-8'), 115.6 (C-5), 112.4 (C-2'), 112.0 (C-2), 85.5 (C-8), 74.1 (C-7), 62.4 (C-9), 56.6 (5'-OMe), 56.3 (3-OMe), 52.0 (9'-OMe)。以上数据与文献^[17]报道的基本一致, 鉴定为赤式-甲基 4-[2-羟基-2-(4-羟基-3-甲氧苯基)-1-(羟甲基)烷]阿魏酸。

2.2 药理活性筛选结果

结果发现各化合物在给药浓度为 50 $\mu\text{mol/L}$ 时未表现出明显抗肝癌活性, 也无明显肝细胞保护活性(见表 2)。

表 2 各个化合物细胞抑制率或保护率($\bar{x} \pm s, n = 3$)
Table 2 Cell inhibition rate or protection rate of each compound ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

化合物 Compound	浓度 Concentration ($\mu\text{mol/L}$)	人肝癌细胞抑制率 Inhibition rate of SMMC-7721 liver cancer cells (%)	人肝正常细胞保护率 Protection rate of HL-7702 liver cells (%)	人肝正常细胞保护率 Protection rate of Chang liver cells (%)
1	50	6.68 ± 1.10	2.10 ± 1.09	3.95 ± 0.83
2	50	3.75 ± 0.72	4.38 ± 0.98	2.45 ± 1.42
3	50	13.7 ± 1.33	7.35 ± 2.04	4.93 ± 1.07

3 讨论与结论

本实验研究了茺蔚子中的 8-O-4' 新木脂素类成分及其抑制肝癌细胞和肝细胞保护活性, 经硅胶、凝胶柱色谱和反相中压液相色谱等方法分离, 再根据波谱数据分析鉴定出 3 个 8-O-4' 新木脂素类化合物, 首次确定了化合物 **1** 的绝对构型, 化合物 **3** 是一个新的天然产物, 化合物 **1**、**2** 和 **3** 均为首次从茺蔚子中分离得到。此研究丰富了茺蔚子的化学成分类型。

8-O-4' 新木脂素类化合物的相对构型主要依靠¹H NMR 中 H-7 与 H-8 的耦合常数来确定, 该方法源于 Wallis 等^[18]通过合成的方式得到的一对差向异构体及其乙酰化产物, 它们在 CDCl₃ 中 H-7 与 H-8 的耦合常数差别很大, 赤式为 2.5 ~ 3.5 Hz, 而苏式为 6.8 ~ 8.4 Hz。然而, Gan 等^[19]提出在使用此方法时, 必须考虑溶剂的影响。绝对构型确证方法主要借助 ECD 法, 其依据来源于 Arnoldi 等^[20]合成的氧木脂素类似物(2R,3S)-3-methyl-2-phenyl-1,4-benzodioxane 等, 在 210 ~ 250 nm 处均有正的 Cotton 效应。本文分离得到的化合物 **1** 在 228 nm 处有正的 Cotton 效应(图 2), 并与文献化合物的旋光进行对比确定其绝对构型。此外, 本实验采用 MTT 法筛选了分离所得化合物对 SMMC-7721 肝癌细胞的抑制作用及其对对乙酰氨基酚所致 HL-7702、Chang 肝细胞的保护作用, 在 50 μmol/L 时 3 个化合物均未表现出明显的抗肝癌和肝细胞保护活性, 但并不能由此得出茺蔚子中的木脂素无抗肝癌和肝细胞保护活性, 研究者还将继续研究其化学成分, 以期获得更多的化合物数量, 进一步寻求其清肝明目功效的物质基础。

参考文献

- Zhong L, Wang YW, Du D, et al. Herbalogical study of *Leonurus japonicus* Houtt. [J]. *Pharm Clin Chin Mater Med*(中药与临床), 2014, 5(1):37-39.
- Kinoshita K, Tanaka J, Kuroda K, et al. Cycloleonurinin, a cyclic peptide from Leonuri Fructus[J]. *Chem Pharm Bull*, 1991, 39:712-715.
- Ye M. Isolation and bioactivities of the natural products from several plants[D]. Shanghai: East China Normal University(华东师范大学), 2013.
- Liu Y, Kubo M, Fukuyama Y. Spirocyclic nortriterpenoids with NGF-potentiating activity from the fruits of *Leonurus heterophyllus*[J]. *J Nat Prod*, 2012, 75(7):1353.
- Peng WW, Huo GH, Zheng LX, et al. Two new oleanane derivatives from the fruits of *Leonurus japonicus* and their cytotoxic activities[J]. *J Nat Med*, 2019, 73:252-256.
- Ye M, Ma GL, Su JJ, et al. Leonurosides A-D: steroid N-acetylglucosaminides from the fruits of *Leonurus japonicus* [J]. *Phytochem Lett*, 2014, 10:287-290.
- Zheng YQ, Yan H, Han J, et al. A new C-28 nortriterpenoid from fruits of *Leonurus japonicus*[J]. *Chin J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2012, 37:2088-2091.
- Zhou QM. Studies on chemical constituents of *Leonurus japonicus* Houtt. [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine(成都中医药大学), 2014.
- Lin WQ, Chen HJ, Chen Z. Studies on the chemical components of *Leonurus artemisia*(Lour.) S. Y. Hu seed[J]. *J Fujian Norm Univ: Nat Sci*(福建师范大学学报: 自科版), 2001, 17(2):84-87.
- Kang C, Zhang Q, Tong HJ, et al. Identification chemical constituents of volatile oil in *Leonurus japonicus* Houtt. by GC-MS[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学), 2010, 16(3):36-38.
- Liu JX, Dou FM, Wang YP. Insecticidal components of lignans in stems of *Schisandra chinensis*[J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发), 2017, 29:1210-1217.
- Zhang GL, Li N, Lin L, et al. Recent progresses in studies on bioactive lignans from plants[J]. *Chin J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2007, 32:2089-2094.
- Zhang WX, Lin T, Dong JL, et al. Protective effects of kaempferol against acetaminophen in hepatocytes-induced injury[J]. *World Chin Med*(世界中医药), 2019, 14(1):39-43.
- Gan M, Zhang Y, Lin S, et al. Glycosides from the root of *Iodes cirrhosa*[J]. *J Nat Prod*, 2008, 71:647-654.
- Xiong L, Zhu C, Li Y, et al. Lignans and neolignans from *Sinocalamus affinis* and their absolute configurations[J]. *J Nat Prod*, 2011, 74:1188-1200.
- Chioccaro F, Poli S, Rindone B, et al. Regio- and diastereoselective synthesis of dimeric lignans using oxidative coupling[J]. *Acta Chem Scand*, 1993, 47:610-616.
- Helm RF, Ralph J. Lignin-hydroxycinnamyl model compounds related to forage cell wall structure. 1. Ether-linked structures[J]. *J Agr Food Chem*, 1992, 40:2167-2175.
- Wallis AFA. Oxidation of (*E*)- and (*Z*)-2,6-dimethoxy-4-propenylphenol with ferric chloride-a facile route to the 2-ar-

- yl ethers of 1-arylpropan-1,2-diols [J]. Aust J Chem, 1973, 26:585-594.
- 19 Gan ML. Study on the chemical constituents of *Iodes cirrhosa* and *Machilus yaoshensis* [D]. Beijing: Chinese Academy of Medical Science & Pecking Union Medical College (中国医学科学院 & 中国协和医科大学), 2008.
- 20 Arnaldi A, Merlini L. Asymmetric synthesis of 3-methyl-2-phenyl-1,4-benzodioxanes. Absolute configuration of the neolignans eusiderin and eusiderin C and D [J]. Chem Inform, 1985, 17:2555-2557.

异鼠李素通过增加 YAP1 表达保护阿霉素诱导的心脏毒性

多柔比星(Dox)属于蒽环类药物,是最常用的化疗药物之一,可用于治疗多种恶性肿瘤,例如乳腺癌和血液系统癌症。然而,Dox 的临床应用受到其致死性心肌病的限制,其能够以时间和剂量依赖性方式诱导不可逆的心肌细胞凋亡、活性氧(ROS)产生、呼吸受损和线粒体功能障碍。一些 ROS 清除剂可以缓解 Dox 诱导的心肌病,但临床结果并不令人满意。因此,迫切需要寻找新的策略来对抗 Dox 诱发的心肌病。YAP1 在心脏发育、心肌梗死(MI)和纤维化中发挥着重要作用。胚胎心脏中 YAP1 的缺失会抑制心肌细胞增殖并导致产前致死。在慢性 MI 中,YAP1 的心肌细胞特异性缺失会加剧 MI 诱导的心肌细胞凋亡和心脏功能障碍。然而,YAP1 的作用及其在 Dox 诱导的心肌病中的药理干预尚未见报道。

异鼠李素(Isor)是一种新的二苯乙烯衍生物,其化学结构与白藜芦醇相似。据报道,Isor 参与了广泛的生物过程,包括抗氧化、抗炎、抗血小板活化和心脏保护。Isor 可通过降低 ROS 和阻断 MAPK/NF- κ B 信号通路来预防心肌肥大,但 Isor 对 Dox 诱导的心肌病的心脏保护作用及其潜在机制尚未评估。来自中山大学药学院的刘培庆团队对此问题进行了研究,他们发现 YAP1 在临床人类扩张型心肌病衰竭的心脏和 Dox 诱导的心脏毒性中表达减少,YAP1 的过量表达以时间-剂量(TEAD1)依赖的方式保护心肌细胞免受 Dox 诱导的损伤,YAP1 可能是 Dox 诱导的心脏毒性的一个新靶点。此外,Isor 有效地提高了 Dox 抑制的 YAP1 水平,减少了体内和体外的心肌细胞凋亡、心脏损伤和心脏功能紊乱。敲除或抑制 YAP1 阻止了 Isor 对 Dox 诱导的心脏毒性的保护作用。研究结果可能对通过靶向 Isor-YAP1-TEAD1 轴来克服 Dox 诱导的心脏毒性的新治疗策略的开发产生直接影响。相关研究发表在《Acta Pharmaceutica Sinica B》杂志上。

胡乃华编译自:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7982427/>

原文标题: Isorhapontigenin protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity via increasing YAP1 expression