

## 薯蓣皂苷元衍生物的合成及其抗血栓形成活性

付晓丽, 韩英梅\*, 张士俊

天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

**摘要:** 目的 设计合成薯蓣皂苷元衍生物, 并评价其体内抗血栓形成活性。方法 以薯蓣皂苷元为先导物, 经过酯化等反应得到薯蓣皂苷元酯类衍生物, 选择动静脉旁路血栓形成模型, 评价体内抗血栓形成活性。结果 合成了 6 个目标化合物, 结构经过  $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、MS 确证。抗血栓形成活性筛选结果显示, 目标化合物 3 $\beta$ -薯蓣皂苷元丁二酸单酯具有较好的抗血栓形成活性。结论 C-3 位适当亲水性基团的引入, 有助于增强薯蓣皂苷元的抗血栓形成活性。

**关键词:** 薯蓣皂苷元; 薯蓣皂苷元衍生物; 薯蓣皂苷元丁二酸单酯; 合成; 抗血栓

中图分类号: R284.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2011)01-0046-04

## Synthesis of diosgenin derivatives and their antithrombotic activity

FU Xiao-li, HAN Ying-mei, ZHANG Shi-jun

Tianjin Key Laboratory of Molecular Design & Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

**Abstract: Objective** To design and synthesize diosgenin derivative, and to evaluate their antithrombotic activity *in vivo*. **Methods** Taking diosgenin as lead compound, diosgenin derivatives were obtained by esterification reactions, and the antithrombotic effect of synthesized compounds was evaluated with the thrombogenesis model of artery-vein bypass in rats. **Results** Six target compounds were prepared and their structures were confirmed by  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , and MS. Among these compounds, 3 $\beta$ -diosgeninyl monosuccinate showed promising antithrombotic activity in screening experiment. **Conclusion** A proper hydrophilic substitution on C-3 of diosgenin should be possible to improve the antithrombotic activity of diosgenin.

**Key words:** diosgenin; diosgenin derivatives; diosgeninyl monosuccinate; synthesis; antithrombotic activity

天然产物中的甾体皂苷类化学成分普遍具有抗血小板聚集及抗血栓等心血管药理作用, 一些以该类化合物为有效成分群的中成药在临床上取得了比较肯定的疗效<sup>[1]</sup>。薯蓣皂苷是螺甾烷型甾体皂苷中最为典型的一类, 广泛分布于薯蓣科、百合科和豆科植物中。药理实验研究已经发现薯蓣皂苷及其苷元具有抗血小板聚集及抗血栓活性<sup>[2-4]</sup>, 并确证薯蓣皂苷元为体内发挥作用的活性成分。本实验以薯蓣皂苷元为先导化合物, 从改善溶解性的角度, 对其结构中 C-3 位羟基进行修饰, 评价了这些衍生物的抗血栓形成活性, 为进一步探究甾体类化合物抗血栓作用奠定了基础。

### 1 仪器与材料

Heidolph Laborota 4000 旋转蒸发仪、85—2 型恒温磁力搅拌器 (巩义市予华仪器有限责任公司);

AV400 型核磁共振仪 (Bruker)、Thermo finnigan LCQ Advantage MAX 型液相色谱/质谱联用仪、HzS—D 水浴震荡器 (哈尔滨东联电子技术开发有限公司产品)。

薄层色谱硅胶 G (10~40  $\mu\text{m}$ ) 及柱色谱硅胶 H (200~300 目) (青岛海洋化工厂); 石油醚、醋酸乙酯、吡啶等试剂为分析纯, 水为蒸馏水; 肝素钠 (天津市化学试剂批发部经销, 批号 891125); 薯蓣皂苷元, 质量分数为 95%, 购自西安小草有限公司。

Wistar 大鼠, 雄性, 体质量 260~320 g, 购自中国医学科学院放射医学研究所实验动物中心, 许可证号 SCXK 津 2005-0001。

### 2 薯蓣皂苷元衍生物合成及结构鉴定

#### 2.1 3 $\beta$ -苯甲酰薯蓣皂苷元酯的合成与鉴定

取薯蓣皂苷元 10.4 g (25 mmol), 冰水浴下溶

收稿日期: 2010-09-13

基金项目: 天津市自然科学基金资助项目 (07TCZDJC05300)

\* 通讯作者 韩英梅 Tel: (022)23006959 E-mail: hanyingmei@163.com

于 200 mL 吡啶, 置于 500 mL 三颈瓶中, 电磁搅拌下滴加苯甲酰氯 5.8 mL (50 mmol), 自然升至室温, 反应 24 h。将反应溶液倒入 1 000 mL 水中, 用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 依次用水、稀盐酸、饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 无水硫酸镁干燥, 滤过, 减压蒸干滤液, 得到略带黄色的产物。用无水乙醇重结晶, 干燥, 称定质量, 得 10.6 g 产物, 收率 81.8%。<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、MS 光谱数据如下: ESI-MS  $m/z$ : 519[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub>)  $\delta$ : 0.85 (3H, s, H-18), 1.02 (3H, s, H-19), 1.15 (3H, d,  $J=7.2$  Hz, H-21), 0.69 (3H, d,  $J=6.0$  Hz, H-27), 5.03 (1H, m, H-3), 5.38 (1H, d,  $J=4.8$  Hz, H-6), 4.54 (1H, q, H-16), 3.58 (1H, dd,  $J=10.4, 3.2$  Hz, 26- $\alpha$ H), 3.50 (1H, t, 26- $\beta$ H), 苯甲酰基: 8.25 (2H, dd,  $J=8, 1.2$  Hz, H-3', 7'), 7.56 (1H, t, H-5'), 7.47 (2H, t,  $J=8, 7.2$  Hz, H-4', 6'); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub>)  $\delta$ : 37.2 (C-1), 29.3 (C-2), 74.8 (C-3), 38.5 (C-4), 139.9 (C-5), 122.8 (C-6), 32.2 (C-7), 31.8 (C-8), 50.1 (C-9), 37.0 (C-10), 21.1 (C-11), 39.8 (C-12), 40.5 (C-13), 56.6 (C-14), 32.2 (C-15), 81.1 (C-16), 62.9 (C-17), 16.4 (C-18), 15.0 (C-21), 109.3 (C-22), 31.6 (C-23), 28.1 (C-24), 30.6 (C-25), 66.9 (C-26), 17.3 (C-27), 苯甲酰基: 166.0 (C-1'), 131.4 (C-2'), 128.9 (C-3', 6'), 129.9 (C-4', 7'), 133.3 (C-5')。结构式见图 1。

## 2.2 3 $\beta$ -薯蓣皂苷元丁二酸单酯的合成与鉴定

称取薯蓣皂苷元 4.14 g (10 mmol)、丁二酸酐 2 g (20 mmol), 置 250 mL 三颈瓶中, 溶解于 50 mL 吡啶。置于带电磁搅拌装置水浴锅中, 80 °C 油浴温度下反应, 以石油醚-醋酸乙酯 (3:1) 为展开剂, TLC 法检测反应进程, 显示反应物基本上不再转化时, 停止反应。将反应液于减压蒸出大量吡啶, 溶液呈红棕色, 加入适量丙酮, 置冰箱中冷藏, 放置半日, 有略带棕黄色的结晶析出, 以石油醚-醋酸乙酯 (5:1) 为洗脱剂, 采用常压硅胶柱色谱法分离纯化, 得 0.79 g 产物, 收率为 15.4%。<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、MS 光谱数据如下: ESI-MS  $m/z$ : 515 [M+H]<sup>+</sup>, 537[M+Na]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub>)  $\delta$ : 0.83 (3H, s, H-18), 0.94 (3H, s, H-19), 1.13 (3H, d,  $J=7.2$  Hz, H-21), 0.69 (3H, d,  $J=6.8$  Hz, H-27), 4.84 (1H, m, H-3), 5.29 (1H, d,  $J=4.8$  Hz, H-6), 4.54 (1H, q, H-16),

3.58 (1H, dd,  $J=10.4, 3.2$  Hz, 26- $\alpha$ H), 3.49 (1H, t, 26- $\beta$ H), 2.91 (4H, m, H-2', 3'); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub>)  $\delta$ : 37.2 (C-1), 29.3 (C-2), 74.2 (C-3), 38.5 (C-4), 140.0 (C-5), 122.6 (C-6), 32.2 (C-7), 31.8 (C-8), 50.1 (C-9), 36.9 (C-10), 21.0 (C-11), 39.9 (C-12), 40.5 (C-13), 56.6 (C-14), 32.2 (C-15), 81.1 (C-16), 62.9 (C-17), 16.4 (C-18), 19.3 (C-19), 42.0 (C-20), 15.1 (C-21), 109.3 (C-22), 31.6 (C-23), 28.1 (C-24), 30.6 (C-25), 66.9 (C-26), 17.3 (C-27), 174.9 (C-1'), 30.2 (C-2'), 29.9 (C-3'), 172.4 (C-4')。结构式见图 1。

## 2.3 3 $\beta$ -薯蓣皂苷元磺酸酯的合成与鉴定

在装有电动搅拌和冷凝管的 250 mL 三颈瓶中加入 1.2 g 薯蓣皂苷元, 40 mL 新蒸吡啶, 水浴加热, 搅拌, 使完全溶解, 在搅拌下, 向瓶中滴入 4 mL 氯磺酸, 20 min 滴完, 反应剧烈, 产生大量白色烟雾, 用碱液回收, 加毕, 继续搅拌, 以二氯甲烷-甲醇-水 (10:2:1, 加入 1 滴甲酸) 为展开剂, TLC 法检测反应进程, 反应 30 min 左右。置冰箱内冷藏过夜, 析出白色结晶, 滤过, 冰水洗, 干燥, 称定质量, 得 0.3 g 产物, 收率 21%。<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、MS 光谱数据如下: ESI-MS  $m/z$ : 493[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub>)  $\delta$ : 0.81 (3H, s, H-18), 0.94 (3H, s, H-19), 1.13 (3H, d,  $J=7.2$  Hz, H-21), 0.68 (3H, d,  $J=6.8$  Hz, H-27), 4.82 (1H, m, H-3), 5.30 (1H, d,  $J=4.8$  Hz, H-6), 4.54 (1H, q, H-16), 3.58 (1H, dd,  $J=10.4, 3.2$  Hz, 26- $\alpha$ H), 3.49 (1H, t, 26- $\beta$ H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub>)  $\delta$ : 37.6 (C-1), 29.9 (C-2), 77.6 (C-3), 39.9 (C-4), 141.0 (C-5), 121.9 (C-6), 32.3 (C-7), 31.8 (C-8), 50.2 (C-9), 36.9 (C-10), 21.1 (C-11), 40.4 (C-12), 40.5 (C-13), 56.6 (C-14), 32.2 (C-15), 81.1 (C-16), 62.9 (C-17), 16.4 (C-18), 19.4 (C-19), 42.0 (C-20), 15.0 (C-21), 109.3 (C-22), 31.7 (C-23), 29.3 (C-24), 30.6 (C-25), 66.9 (C-26), 17.3 (C-27)。结构式见图 1。

## 2.4 3 $\beta$ -薯蓣皂苷元乙酸酯的合成与鉴定

称取薯蓣皂苷元 10.4 g (25 mmol), 置于三颈瓶中, 加入 200 mL 吡啶, 于 70 °C 的水浴锅中滴加乙酸酐 4.7 mL (50 mmol), 以石油醚-醋酸乙酯 (9:1) 为展开剂, TLC 法检测反应进程, 反应时间约为 14 h。将反应液倾入适量冰水中, 溶液呈白色混悬状, 抽滤, 得灰白色粉末, 用冰水洗至无吡

啉味。二氯甲烷-乙醇重结晶, 得到白色粒状结晶, 干燥, 称定质量, 得 7.6 g 产物, 收率为 66.3%。<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、MS 光谱数据如下: ESI-MS  $m/z$ : 457[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub>)  $\delta$ : 0.84 (3H, s, H-18), 0.97 (3H, s, H-19), 1.18 (3H, d,  $J=7.2$  Hz, H-21), 0.69 (3H, d,  $J=6.0$  Hz, H-27), 4.77 (1H, m, H-3), 5.38 (1H, d,  $J=4.8$  Hz, H-6), 4.54 (1H, q, H-16), 3.58 (1H, dd,  $J=10.4, 3.2$  Hz, 26- $\alpha$ H), 3.49 (1H, t, 26- $\beta$ H), 乙酰基: 2.05(3H, sh); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub>)  $\delta$ : 37.2 (C-1), 29.3 (C-2), 74.0 (C-3), 38.5 (C-4), 140.0 (C-5), 122.6 (C-6), 32.2 (C-7), 31.8 (C-8), 50.1 (C-9), 36.9 (C-10), 21.0 (C-11), 39.9 (C-12), 40.5 (C-13), 56.6 (C-14), 32.2 (C-15), 81.1 (C-16), 62.9 (C-17), 16.4 (C-18), 19.3 (C-19), 42.0 (C-20), 15.0 (C-21), 109.3 (C-22), 31.6 (C-23), 28.1 (C-24), 30.6 (C-25), 66.9 (C-26), 17.3 (C-27), 乙酰基: 170.2 (C-1'), 21.3 (C-2')。结构式见图 1。

### 2.5 $\beta$ -薯蓣皂苷元氯乙酸酯的合成与鉴定

称取薯蓣皂苷元 6.21 g (15 mmol)、一氯乙酸 4.3 g (45 mmol), 置于 500 mL 圆底烧瓶中, 加入 200 mL 无水二氯甲烷, 溶解, 在冰浴冷却下, 加入 7.0 g (30 mmol) *N,N'*-二环己基碳二亚胺 (DDC) 和 20 mg 二甲氨基吡啶 (DMAP), 升至室温搅拌, 反应过夜, 停止搅拌, 滤过。滤液用 2% 氢氧化钠萃取 2 次 (60 mL), 水洗 3 次 (60 mL), 二氯甲烷层用无水硫酸镁干燥, 滤过, 滤液浓缩至干, 无水乙醇重结晶, 减压干燥, 称定质量, 得 2 g 产物, 收率为 81.6%。<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、MS 光谱数据如下: ESI-MS  $m/z$ : 491[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub>)  $\delta$ : 0.767 (3H, s, H-18), 1.03 (3H, s, H-19), 0.96 (3H, d,  $J=7.2$  Hz, H-21), 0.765 (3H, d,  $J=6.8$  Hz, H-27), 4.68 (1H, m, H-3), 5.37 (1H, d,  $J=4.8$  Hz, H-6), 4.39 (1H, q, H-16), 3.45 (1H, dd,  $J=10.4, 3.2$  Hz, 26- $\alpha$ H), 3.33 (1H, t, 26- $\beta$ H), 4.00 (2H, s, H-2'); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub>)  $\delta$ : 37.8 (C-1), 28.8 (C-2), 76.1 (C-3), 39.7 (C-4), 139.2 (C-5), 122.8 (C-6), 32.0 (C-7), 31.4 (C-8), 50.0 (C-9), 36.7 (C-10), 20.8 (C-11), 40.3 (C-12), 41.2 (C-13), 56.4 (C-14), 31.8 (C-15), 80.8 (C-16), 62.1 (C-17), 16.3 (C-18), 19.3 (C-19), 41.6 (C-20), 14.5 (C-21), 109.3 (C-22), 31.4 (C-23), 27.6 (C-24), 30.3 (C-25), 66.8 (C-26), 17.1 (C-27),

166.7 (C-1'), 36.8 (C-2')。结构式见图 1。

### 2.6 $\beta$ -萜萹乙酸薯蓣皂苷元酯的合成与鉴定<sup>[5]</sup>

称取 0.49 g (1 mmol)  $\beta$ -薯蓣皂苷元氯乙酸酯、六水萜萹 1.95 g (10 mmol), 置于 250 mL 圆底烧瓶中, 加丙酮 25 mL, 置于带有电磁搅拌装置和冷凝管的水浴锅中, 回流搅拌, 以二氯甲烷-甲醇 (10:1) 为展开剂, TLC 法检测反应进程, 反应 25 min, 停止反应, 冷却, 常压滤过, 蒸干滤液, 残渣加入 50 mL 水, 超声溶解, 放置, 析出白色粉末状沉淀, 抽滤, 得白色粉末, 减压干燥, 称定质量, 得 0.3 g 产物, 收率为 45%。<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、MS 光谱数据如下: ESI-MS  $m/z$ : 541[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub>)  $\delta$ : 0.767 (3H, s, H-18), 1.02 (3H, s, H-19), 0.94 (3H, d,  $J=7.2$  Hz, H-21), 0.765 (3H, d,  $J=6.8$  Hz, H-27), 4.63 (1H, m, H-3), 5.34 (1H, d,  $J=4.8$  Hz, H-6), 4.38 (1H, q, H-16), 3.44 (1H, dd,  $J=10.4, 3.2$  Hz, 26- $\alpha$ H), 3.35 (1H, t, 26- $\beta$ H), 3.15 (2H, s, H-2'), 2.94 (4H, m, H-1'', 4''), 2.56 (4H, m, H-2'', 3''); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, pyridine-*d*<sub>5</sub>)  $\delta$ : 36.9 (C-1), 28.8 (C-2), 74.3 (C-3), 38.1 (C-4), 139.5 (C-5), 122.5 (C-6), 32.0 (C-7), 31.4 (C-8), 49.9 (C-9), 36.7 (C-10), 20.8 (C-11), 39.8 (C-12), 40.2 (C-13), 56.4 (C-14), 31.8 (C-15), 80.8 (C-16), 62.1 (C-17), 16.3 (C-18), 19.3 (C-19), 41.6 (C-20), 14.5 (C-21), 109.2 (C-22), 31.6 (C-23), 27.8 (C-24), 30.3 (C-25), 66.8 (C-26), 17.2 (C-27), 169.6 (C-1'), 60.1 (C-2'), 53.6 (C-1'' 4''), 45.6 (C-2'' 3'')。结构式见图 1。

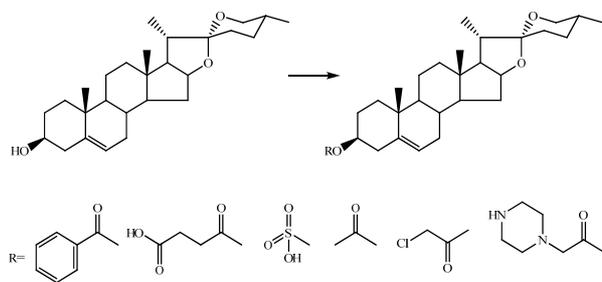


图 1 6 个化合物的合成

Fig. 1 Synthesis of six compounds

### 3 薯蓣皂苷元衍生物对血栓形成影响

将 54 只大鼠按体质量平均分为 9 组, 每组 6 只, 分别为空白对照组、阳性药阿司匹林组、不同受试药组。空白对照组给予同体积 CMC-Na, 药物

以 1% CMC-Na 混悬至 10 mg/mL, 给药容量为 10 mL/kg, 相当于 100 mg/kg, 口服给药剂量 100 mg/(kg·d), 连续给药 3 d, 于末次给药后 1 h 麻醉动物 (戊巴比妥钠, 54 mg/kg, ip), 仰卧位固定, 分离右颈总动脉和左颈外静脉。在聚四氟乙烯管 (内径 1.2 mm、外径 1.5 mm) 的中段放入一根长 6 cm 的丝线。以肝素生理盐水溶液 (50 U/mL) 充满聚四氟乙烯管。当聚四氟乙烯管的一端插入左颈外静脉后, 由聚四氟乙烯管准确地注入 50 U/kg 的肝素抗凝, 然后再将聚四氟乙烯管的另一端插入右颈总动脉。打开动脉夹, 血液从右颈总动脉流至聚四氟乙烯管内, 返回左颈外静脉。开放血流 15 min 后中断血流, 迅速取出丝线称定质量, 总质量减去丝线质量即得血栓湿质量。结果见表 1。与空白对照组比较, 阳性药阿司匹林在所试剂量下显示了显著的抗血栓形成活性 ( $P < 0.05$ )。所试系列样品中, 3 $\beta$ -薯蓣皂苷元丁二酸单酯显示一定的活性, 而苷元以及其他化合物未显示活性。

表 1 薯蓣皂苷元衍生物对大鼠动静脉旁路血栓形成影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 1 Effect of diosgenin derivatives on thrombogenesis model of artery-vein bypass in rats ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量/ (mg·kg <sup>-1</sup> )	血栓质量 /mg
模型	—	30.6 ± 7.2
阿司匹林	100	15.4 ± 8.1*
薯蓣皂苷元	100	25.9 ± 6.1
3 $\beta$ -苯甲酰薯蓣皂苷元酯	100	26.9 ± 3.3
3 $\beta$ -薯蓣皂苷元丁二酸单酯	100	18.7 ± 9.3*
3 $\beta$ -薯蓣皂苷元磺酸酯	100	29.9 ± 6.4
3 $\beta$ -薯蓣皂苷元乙酸酯	100	29.3 ± 11.2
3 $\beta$ -薯蓣皂苷元氯乙酸酯	100	23.3 ± 8.4
3 $\beta$ -哌嗪乙酸薯蓣皂苷元酯	100	25.4 ± 8.3

与模型组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs model group

### 3 讨论

笔者以薯蓣皂苷元为先导化合物, 对其 C-3 位羟基, 以极性、体积和酸碱性不同的基团进行修饰, 考察了化合物溶解性和酸碱性的变化对活性的影响。对所合成的衍生物进行在体动物模型抗血栓形成活性的初步评价, 发现在同等剂量下 3 $\beta$ -薯蓣皂苷元丁二酸单酯显示了与对照药阿司匹林相似的活性。磺酸基的引入虽大幅增加溶解性, 活性却无改善, 可能是化合物脂水分系数的大幅改变反而影响其过膜吸收之故。碱性基团的引入 (3 $\beta$ -哌嗪乙酸薯蓣皂苷元酯) 未对活性产生影响, 亲脂性基团无论体积大小均未发现与原化合物的活性差别。先导化合物薯蓣皂苷元在所试剂量下未显示活性, 这与文献报道中药物配制方法不同有关。薯蓣皂苷元系亲脂性化合物, 不溶于水, 不采取适当增溶措施很难被吸收发挥应有疗效。在本课题组前期研究中发现其糖苷显示较强的抗血栓形成活性, 推测糖苷结构中的糖链起到增溶作用而助其吸收。本研究结果提示 C-3 位羟基上适当亲水性基团的修饰有助于改善薯蓣皂苷元抗血栓形成活性, 这在一定程度上证实了前述推测, 提示根据化合物 pKa 值和脂水分系数的变化开展更深入的研究, 有可能发现理想的抗血栓形成活性化合物。

### 参考文献

- [1] 马海英, 周秋丽, 王本祥. 黄山药总皂苷和薯蓣皂苷元抗高血脂血症及体外抗血小板聚集比较 [J]. 中国医院药学杂志, 2002, 26(2): 323-325.
- [2] 陈虹, 朱鲲鹏, 张真, 等. 地奥心血康对心肌缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究 [J]. 中草药, 2010, 41(12): 2018-2023.
- [3] 李自民, 徐先俊, 殷昌好. 地奥心血康抗血栓形成实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2002, 13(7): 390-391.
- [4] 田友清, 丁平, 寇俊萍, 等. 薯蓣皂苷元对小鼠下腔静脉结扎血栓形成及相关因子的影响 [J]. 现代中药研究与实践, 2007, 21(1): 32-34.
- [5] 郑虎, 陈建, 翁玲玲. 甾体哌嗪化合物的合成及其初步生理活性 [J]. 中国药物化学杂志, 1998, 30(4): 260-264.