

## 绿原酸酰胺二聚体的合成及体外抗脂质代谢紊乱活性研究

田 瑜<sup>1</sup>, 王文倩<sup>2</sup>, 李永胜<sup>1</sup>, 王 丹<sup>1</sup>, 郭 鹏<sup>1</sup>, 许旭东<sup>1\*</sup>

1. 中国医学科学院 北京协和医学院 药用植物研究所, 北京 100193

2. 天津药物研究院, 天津 300193

**摘要:** **目的** 设计合成绿原酸的酰胺二聚体衍生物, 并对其进行体外抗脂质代谢紊乱活性的研究。**方法** 以绿原酸为起始原料经 3 步反应制得目标化合物, 利用 HepG2 细胞株评价该类化合物的调血脂活性。**结果** 设计并合成 8 个绿原酸酰胺二聚体衍生物 CGA-2a~2d 及 CGA-3a~3d, 均经波谱技术确证结构。药理实验结果表明, 衍生物 CGA-2d 和 CGA-3a~3d 具有不同程度的调血脂活性。**结论** 绿原酸二聚体化合物 CGA-2a~2d 及 CGA-3a~3d 均为未见文献报道的新化合物, 部分化合物具有潜在的调脂生物活性, 具有深入研究价值。

**关键词:** 绿原酸; 酰胺二聚体; 调脂

中图分类号: R284.3; R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2015)05-0487-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.05.003

## Synthesis of chlorogenic acid amide dimers and their anti-lipid metabolic disorder activities *in vitro*

TIAN Yu<sup>1</sup>, WANG Wen-qian<sup>2</sup>, LI Yong-sheng<sup>1</sup>, WANG Dan<sup>1</sup>, GUO Peng<sup>1</sup>, XU Xu-dong<sup>1</sup>

1. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

**Abstract: Objective** To design and synthesize the derivatives of chlorogenic acid amide dimers, and to study anti-lipid metabolic disorder activities *in vitro*. **Methods** Chlorogenic acid was used as starting material to synthesize the target compounds by three steps. The lipid-regulating activities of the compounds were tested by HepG2 cells. **Results** Eight chlorogenic acid dimers CGA-2a~2d and CGA-3a~3d were synthesized. The structures of the target compounds were identified by spectrum. Pharmacological results showed that compounds CGA-2d and CGA-3a~3d had different levels potency of lipid-regulating effects in cells. **Conclusion** The dimers CGA-2a~2d and CGA-3a~3d are new compounds, some of which have potential lipid-regulating biological activities, worthy of further development.

**Key words:** chlorogenic acid; amide dimers; lipid-regulating

绿原酸 (CGA), 又称咖啡鞣酸, 是由咖啡酸与奎宁酸缩合而成的咖啡酰奎宁酸类化合物, 是植物体在有氧呼吸过程中经莽草酸途径产生的一种苯丙素类化合物, 广泛存在于多种植物中<sup>[1-4]</sup>。绿原酸具有多种药理活性, 如抗肿瘤、抗菌、抗病毒、抗氧化、抗衰老、抗肌肉骨骼老化、降脂、降压、降糖、心血管保护、补肾及增强机体免疫作用等<sup>[5-11]</sup>。但绿原酸的口服生物利用度较低, 化合物极性较大,

不易吸收, 且大部分通过肠菌群后被代谢<sup>[12]</sup>。绿原酸天然存在的咖啡酰奎宁酸类化合物以单咖啡酰奎宁酸、双咖啡酰奎宁酸和三咖啡酰奎宁酸类结构形式存在, 均通过一个至多个咖啡酸以酯键连接在奎宁酸的不同位羟基上。而通过酰胺键连接两个咖啡酰奎宁酸的化合物在自然界中是不存在的, 同时对该类咖啡酰奎宁酸二聚物相关活性的研究也均未报道。本研究选取绿原酸为研究对象, 设计并合成了

收稿日期: 2015-04-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81302656)

作者简介: 田 瑜 (1983—), 女, 辽宁大连人, 博士, 助理研究员, 主要从事天然产物结构修饰与活性研究。E-mail: ytian@imiplad.ac.cn

\*通信作者 许旭东 (1968—), 男, 北京市人, 博士, 研究员, 博士生导师, 主要从事中药及天然药物研究与开发。E-mail: xdxu@imiplad.ac.cn

一系列绿原酸酰胺二聚体类衍生物 CGA-2a~2d 及 CGA-3a~3d, 所合成得到的二聚体化合物均为未见文献报道的咖啡酰奎宁酸类新化合物; 同时采用 HepG2 为测试细胞株对这些衍生物进行体外抗脂代谢紊乱活性评价, 以期为进一步发现调脂活性良好的化合物, 为中药新药的研究与开发奠定实验基础。

## 1 仪器与试剂

艾卡 (IKA) C-MAG HS 7 型磁力搅拌器; IKA RV10 基本型旋转蒸发仪; 梅特勒-托利多 AL104 电子天平; Bruker Avance III 600 型核磁共振波谱仪; 赛默飞世尔 LTQ-Orbitrap XL 液质联用仪; Analect RFX-65A 型红外光谱仪; BYLABUV-III 紫外灯 (北京炳洋科技有限公司), 37 °C、5%CO<sub>2</sub> 恒温培养箱 (日本 Sanoy 公司); IX51 倒置荧光显微镜 (Olympus 公司); KC junior 微孔板分光光度计 (BioTek 公司)。

绿原酸, 质量分数为 98%, 购自四川省中药标准中心; 辛伐他汀 (质量分数为 98%)、胰蛋白酶、四甲基氮唑蓝 (MTT)、油红 O 染料、油酸 (OA)、青霉素、链霉素均购自 Sigma 公司; DMEM 高糖培养基购自 Gibco 公司; 2,2-二甲氧基丙烷 (DMP)、*N,N*-二异丙基乙胺 (DIEA)、卡特缩合剂 (BOP)、三氟乙酸 (TFA)、对甲苯磺酸一水 (TsOH), 均购自安耐吉化学公司; 柱色谱用硅胶及薄层色谱用硅胶 G、H、GF254 均购自青岛海洋化工有限公司; 人肝癌 HepG2 细胞购自北京协和医学院基础医学研究所细胞中心。常规试剂为市售分析纯和化学纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 合成部分

**2.1.1 4',5'-*O*-丙叉基-3'-*O*-咖啡酰奎宁酸 (CGA-1) 的合成** 参考文献的合成方法<sup>[9]</sup>, 于 500 mL 的圆底烧瓶中加入绿原酸 (14.0 g, 39.6 mmol), 然后加入 120 mL 无水丙酮和 80 mL DMP, 搅拌反应呈悬浊液。向反应液中加入催化量的 TsOH (100 mg), 搅拌反应至反应液澄清, 于室温下反应, 展开剂为醋酸乙酯-甲酸 (100:1), TLC 监测反应结束后, 用无水 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 中和至 pH 值为 5~6, 抽滤, 减压蒸除溶剂, 残余物通过硅胶柱色谱纯化, 石油醚-醋酸乙酯 (1:1) 洗脱得淡黄色粉末, 收率为 90.1%。HR-ESI-MS *m/z*: 417.116 7 [M+Na]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9.58 (1H, s), 9.14 (1H, s), 7.48 (1H, d, *J*=15.8 Hz), 7.05 (1H, d, *J*=1.5 Hz),

7.00 (1H, dd, *J*=1.4 Hz, 8.2 Hz), 6.77 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 6.23 (1H, d, *J*=15.9 Hz), 5.34~5.30 (1H, m), 4.39~4.38 (1H, m), 4.11~4.09 (1H, m), 2.20~2.16 (1H, m), 2.03~2.01 (1H, m), 1.92~1.89 (1H, m), 1.83~1.79 (1H, m), 1.40 (3H, s), 1.25 (3H, s)。

**2.1.2 4',5'-*O*-丙叉基-3'-*O*-咖啡酰奎宁酸乙二酰胺二聚体衍生物 (CGA-2a) 的合成** 参考文献的合成方法<sup>[9]</sup>, 于 500 mL 圆底烧瓶中, 准确称取衍生物 CGA-1 (2.4 g, 6 mmol) 和 BOP (3.0 g, 6 mmol), 在氩气保护的条件下, 加入 140 mL 无水混合溶剂 THF-CH<sub>3</sub>CN (1:1) 搅拌至溶解。加入 DIEA (2.0 g, 15 mmol) 后, 向反应液中滴加乙二胺 (0.22 g, 3.6 mmol), 展开剂为二氯甲烷-甲醇 (10:1), 直到 TLC 监测反应结束。减压蒸除溶剂, 残余物通过硅胶柱色谱纯化, 二氯甲烷-甲醇 (20:1) 洗脱得淡黄色粉末, 收率为 21.3%。HR-ESI-MS *m/z*: 811.293 0 [M-H]<sup>-</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.56 (2H, d, *J*=16.0 Hz), 7.04 (2H, d, *J*=1.9 Hz), 6.93 (2H, dd, *J*=1.9 Hz, 8.2 Hz), 6.78 (2H, d, *J*=8.2 Hz), 6.26 (2H, d, *J*=15.9 Hz), 5.45~5.41 (2H, m), 4.56~4.54 (2H, m), 4.20~4.18 (2H, m), 3.38~3.33 (4H, m), 2.38~2.34 (2H, m), 2.14~2.11 (2H, m), 1.97~1.95 (2H, m), 1.92~1.88 (2H, m), 1.52 (6H, s), 1.33 (6H, m)。

**2.1.3 4',5'-*O*-丙叉基-3'-*O*-咖啡酰奎宁酸丙二酰胺二聚体衍生物 (CGA-2b) 的合成** 按照化合物 CGA-2a 的合成及纯化方法, 由化合物 CGA-1 和丙二胺 (0.27 g, 3.6 mmol) 反应。减压蒸除溶剂, 残余物通过硅胶柱色谱纯化, 二氯甲烷-甲醇 (20:1) 洗脱得淡黄色粉末, 收率为 18.8%。HR-ESI-MS *m/z*: 825.307 0 [M-H]<sup>-</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.56 (2H, d, *J*=16.0 Hz), 7.05 (2H, d, *J*=1.8 Hz), 6.95 (2H, dd, *J*=1.8 Hz, 8.0 Hz), 6.78 (2H, d, *J*=8.0 Hz), 6.27 (2H, d, *J*=16.0 Hz), 5.47~5.43 (2H, m), 4.57~4.53 (2H, m), 4.22~4.18 (2H, m), 3.25~3.23 (4H, m), 2.38~2.34 (2H, m), 2.15~2.12 (2H, m), 1.95~1.93 (4H, m), 1.70~1.68 (2H, m), 1.53 (6H, s), 1.34 (6H, m)。

**2.1.4 4',5'-*O*-丙叉基-3'-*O*-咖啡酰奎宁酸丁二酰胺二聚体衍生物 (CGA-2c) 的合成** 按照化合物 CGA-2a 的合成及纯化方法, 由化合物 CGA-1 和丁

二胺 (0.32 g, 3.6 mmol) 反应。减压蒸除溶剂, 残余物通过硅胶柱色谱纯化, 二氯甲烷 - 甲醇(20 : 1) 洗脱得淡黄色粉末, 收率为 25.0%。HR-ESI-MS  $m/z$ : 839.323 0 [M-H]<sup>-</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 9.59 (2H, s), 9.15 (2H, s), 7.75 (2H, t,  $J=5.7$  Hz), 7.47 (2H, d,  $J=16.0$  Hz), 7.04 (2H, d,  $J=1.8$  Hz), 7.00 (2H, dd,  $J=1.8, 8.2$  Hz), 6.76 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 6.24 (2H, d,  $J=15.9$  Hz), 5.42 (2H, s), 5.36~5.32 (2H, m), 4.43~4.36 (2H, m), 4.12~4.09 (2H, m), 3.09~3.01 (4H, m), 2.24~2.21 (2H, m), 1.97~1.94 (2H, m), 1.75~1.74 (4H, m), 1.41 (6H, s), 1.39~1.34 (4H, s), 1.25 (6H, m)。

**2.1.5** 4',5'-*O*-丙叉基-3'-*O*-咖啡酰奎宁酸丁二酰胺二聚体衍生物 (CGA-2d) 的合成 按照化合物 CGA-2a 的合成及纯化方法, 由化合物 CGA-1 和己二胺 (0.42 g, 3.6 mmol) 反应。减压蒸除溶剂, 残余物通过硅胶柱色谱纯化, 二氯甲烷 - 甲醇(20 : 1) 洗脱得淡黄色粉末, 收率为 20.3%。HR-ESI-MS  $m/z$ : 867.354 8 [M-H]<sup>-</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 7.56 (2H, d,  $J=15.8$  Hz), 7.04 (2H, d,  $J=1.8$  Hz), 6.94 (2H, dd,  $J=1.8$  Hz, 8.0 Hz), 6.78 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 6.27 (2H, d,  $J=15.8$  Hz), 5.46~5.42 (2H, m), 4.55~4.50 (2H, m), 4.22~4.15 (2H, m), 3.22~3.17 (4H, m), 2.37~2.33 (2H, m), 2.13~2.08 (2H, m), 1.95~1.90 (4H, m), 1.54~1.49 (10H, m), 1.35~1.32 (10H, m)。

**2.1.6** 3'-*O*-咖啡酰奎宁酸乙二酰胺二聚体衍生物 (CGA-3a) 的合成 参考文献的合成方法<sup>[13]</sup>, 于 50 mL 圆底烧瓶中, 准确称取衍生物 CGA-2a (0.81 g, 1 mmol), 加入 TFA-DCM-H<sub>2</sub>O 的混合溶液 (9 : 1 : 1) 15 mL, 室温下搅拌反应, 展开剂为二氯甲烷 - 甲醇 (10 : 1), 至 TLC 监测反应结束。反复减压蒸除溶剂, 残余物通过硅胶柱色谱纯化, 二氯甲烷 - 甲醇 (15 : 1) 洗脱得淡黄色粉末, 收率为 54.4%。HR-ESI-MS  $m/z$ : 731.230 5 [M-H]<sup>-</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 7.58 (2H, d,  $J=16.0$  Hz), 7.09 (2H, d,  $J=1.9$  Hz), 6.95 (2H, dd,  $J=1.9$  Hz, 8.1 Hz), 6.78 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 6.29 (2H, d,  $J=15.8$  Hz), 5.38~5.30 (2H, m), 4.29~4.22 (2H, m), 3.73~3.71 (2H, m), 3.68~3.58 (4H, m), 2.14~2.13 (2H, m), 2.12~2.08 (2H, m), 2.05~2.01 (2H, m), 1.97~1.94 (2H, m)。

**2.1.7** 3'-*O*-咖啡酰奎宁酸丙二酰胺二聚体衍生物 (CGA-3b) 的合成 按照化合物 CGA-3a 的合成及纯化方法, 由衍生物 CGA-2b (0.83 g, 1 mmol) 脱保护得淡黄色粉, 收率为 60.2%。HR-ESI-MS  $m/z$ : 745.244 6 [M-H]<sup>-</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 7.57 (2H, d,  $J=15.8$  Hz), 7.05 (2H, d,  $J=2.1$  Hz), 6.94 (2H, dd,  $J=2.0$  Hz, 8.1 Hz), 6.78 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 6.29 (2H, d,  $J=15.8$  Hz), 5.43~5.39 (2H, m), 4.24~4.23 (2H, m), 3.71~3.70 (2H, m), 3.24~3.22 (4H, m), 2.15~2.12 (2H, m), 2.10~2.07 (2H, m), 2.05~2.01 (2H, m), 1.98~1.95 (2H, m), 1.70~1.66 (2H, m)。

**2.1.8** 3'-*O*-咖啡酰奎宁酸丁二酰胺二聚体衍生物 (CGA-3c) 的合成 按照化合物 CGA-3a 的合成及纯化方法, 由衍生物 CGA-2c (0.83 g, 1 mmol) 脱保护得淡黄色粉末, 收率为 59.7%。HR-ESI-MS  $m/z$ : 759.261 5 [M-H]<sup>-</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 7.58 (2H, d,  $J=16.0$  Hz), 7.06 (2H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J=16.0$  Hz), 7.06 (2H, d,  $J=2.0$  Hz), 6.95 (2H, dd,  $J=2.0$  Hz, 8.2 Hz), 6.79 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 6.30 (2H, d,  $J=16.0$  Hz), 5.42~5.38 (2H, m), 4.24~4.22 (2H, m), 3.71~3.70 (2H, m), 3.24~3.19 (4H, m), 2.13~2.07 (4H, m), 2.05~2.01 (2H, m), 1.97~1.93 (2H, m), 1.54~1.50 (4H, m)。

**2.1.9** 3'-*O*-咖啡酰奎宁酸己二酰胺二聚体衍生物 (CGA-3d) 的合成 按照化合物 CGA-3a 的合成及纯化方法, 由衍生物 CGA-2d (0.83 g, 1 mmol) 脱保护得淡黄色粉末, 收率为 51.1%。HR-ESI-MS  $m/z$ : 787.292 3 [M-H]<sup>-</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 7.57 (2H, d,  $J=15.9$  Hz), 7.05 (2H, d,  $J=2.0$  Hz), 6.94 (2H, dd,  $J=1.9$  Hz, 8.2 Hz), 6.78 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 6.30 (2H, d,  $J=15.9$  Hz), 5.42~5.38 (2H, m), 4.25~4.22 (2H, m), 3.72~3.70 (2H, m), 3.19~3.17 (4H, m), 2.13~2.07 (4H, m), 2.05~2.01 (2H, m), 1.94~1.92 (2H, m), 1.52~1.47 (4H, m), 1.33~1.30 (4H, m)。

绿原酸酰胺二聚体衍生物的合成路线见图 1。

## 2.2 体外活性研究

人肝 HepG2 细胞系采用含 10%胎牛血清和青霉素/链霉素 (100  $\mu$ g/mL) 的 DMEM 培养基, 于 37  $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 的培养箱中培养。细胞长至培养皿 70%~80%时, 使用 100  $\mu$ mol/L 油酸和棕榈酸混合液刺激细胞 12 h, 制成脂质堆积模型; 随后给予不

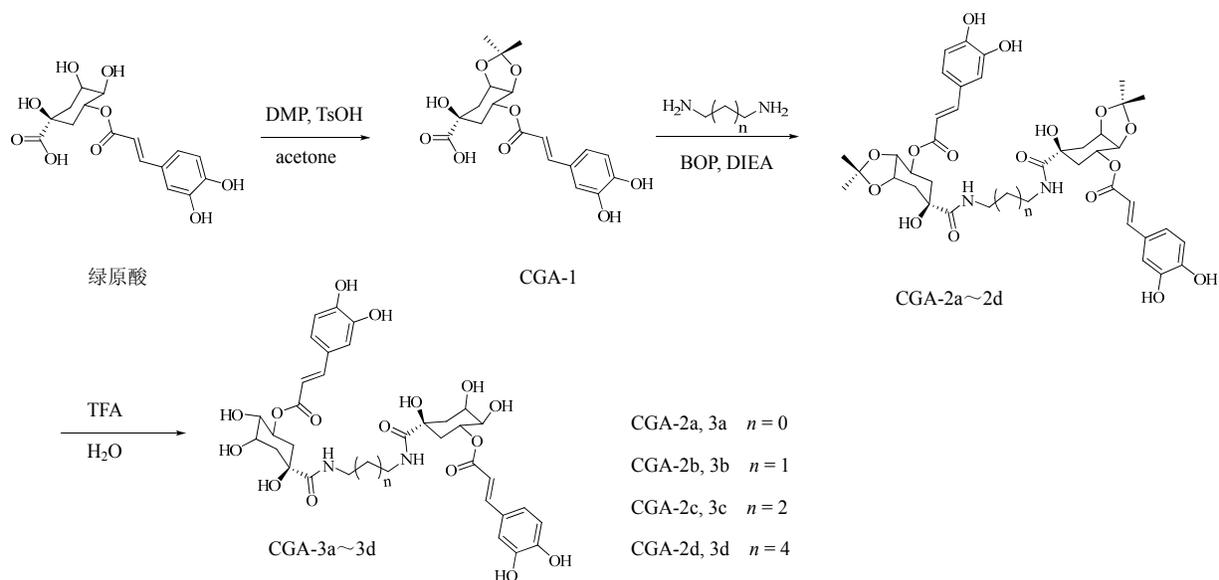


图 1 绿原酸酰胺二聚体的合成路线

Fig. 1 Synthetic routes of chlorogenic acid amide dimers

同的绿原酸酰胺二聚体 (10  $\mu\text{mol/L}$ ) 以及同等浓度的绿原酸和辛伐他汀阳性对照, 外加一个空白对照组, 均孵育 6 h。实验结束后使用油红 O 染色, 通过分光光度仪在 358 nm 下测定吸光度 ( $A$ ) 值, 观察绿原酸酰胺二聚体中具有抑制脂质堆积的有效化合物。每个实验均重复 3 次<sup>[14]</sup>。

以绿原酸和调脂药物辛伐他汀为阳性对照, 在 10  $\mu\text{mol/L}$  的浓度下, 通过细胞学实验考察了衍生物 CGA-2a~2d 及 CGA-3a~3d 对 HepG2 细胞脂质代谢紊乱的抑制作用, 见表 1。

### 3 讨论

#### 3.1 合成部分

本实验以绿原酸为起始原料, 通过对甲苯磺酸催化, 在干燥丙酮中将其绿原酸部分的 4、5 位羟基与 DMP 反应, 得到中间体 CGA-1; 中间体 CGA-1 再在 BOP 和 DIEA 的缩合条件下, 在无水乙腈和无水四氢呋喃混合溶剂中, 与不同长度的脂肪二胺发生缩合反应, 得到衍生物 CGA-2a~2d; 衍生物 CGA-2a~2d 再在含水的三氟乙酸二氯甲烷溶剂中脱去丙酮叉保护, 最终得到衍生物 CGA-3a~3d。化合物 CGA-1 的 1 位羧基分别与不同链长的二胺以酰胺键相连生成绿原酸二聚体化合物, 亚甲基碳数分别为 0 (化合物 CGA-2a、3a)、1 (化合物 CGA-2b、3b)、2 (化合物 CGA-2c、3c)、4 (化合物 CGA-2d、3d)。

表 1 绿原酸酰胺二聚体的调脂活性

Table 1 Lipid-regulating activities of chlorogenic acid amide dimers

化合物	$A$ 值
对照	0.210 $\pm$ 0.004
模型	0.254 $\pm$ 0.006 <sup>***</sup>
辛伐他汀	0.239 $\pm$ 0.005 <sup>▲▲</sup>
绿原酸	0.250 $\pm$ 0.008
CGA-2a	0.254 $\pm$ 0.010
CGA-2b	0.252 $\pm$ 0.009
CGA-2c	0.252 $\pm$ 0.011
CGA-2d	0.244 $\pm$ 0.008 <sup>▲</sup>
CGA-3a	0.249 $\pm$ 0.008
CGA-3b	0.249 $\pm$ 0.007
CGA-3c	0.245 $\pm$ 0.006
CGA-3d	0.244 $\pm$ 0.006

与对照组比较: <sup>\*\*\*</sup> $P < 0.001$ ; 与模型组比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$  <sup>▲▲</sup> $P < 0.01$   
<sup>\*\*\*</sup> $P < 0.001$  vs control group; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  <sup>▲▲</sup> $P < 0.01$  vs model group

#### 3.2 体外活性研究

在设计合成的 8 个连有不同连接链长度的酰胺二聚体衍生物中, 有 7 个化合物呈现出了不同程度的调脂作用, 虽然未出现活性优于阳性对照药辛伐他汀的化合物, 但衍生物 CGA-2d 和 CGA-3a~3d 的调脂活性均优于先导化合物绿原酸, 其中 CGA-2d 的活性结果具有显著性意义, 值得深入研

究。初步的构效关系总结如下：(1) 连接链的长度对活性具有一定的影响，碳数越大调脂活性越好，如化合物 CGA-2a、2d；(2) 4'及 5'位丙叉基脱去保护的衍生物，活性整体优于未脱保护的衍生物。上述研究结果，为深入开展绿原酸酰胺二聚体抗脂质代谢紊乱活性研究奠定基础。

#### 参考文献

- [1] 吴卫华, 康 楨, 欧阳冬生, 等. 绿原酸的药理学研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2006, 18(4): 691-694.
- [2] 张鞍灵, 马 琼, 高锦明, 等. 绿原酸及其类似物与生物活性 [J]. 中草药, 2001, 32(2): 173-175.
- [3] 吕沅珊, 李棣华, 刘俊红. HPLC-ELSD 法测定杜仲中绿原酸和鹅掌楸苷 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(3): 344-346.
- [4] 李小贝, 贺石麟, 彭照琪, 等. HPLC 法测定还阳参药材中绿原酸 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(3): 194-196.
- [5] Huang M, Richards W G, Grant G H. Diketoacid HIV-1 integrase inhibitors: an ab initio study [J]. *J Phys Chem A*, 2005, 109(23): 5195-5202.
- [6] Matsunaga K, Katayama M, Sakata K, et al. Inhibitory effects of chlorogenic acid on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2002, 3(2):163-166.
- [7] Rodriguez de Sotillo D V, Hadley M. Chlorogenic acid modifies plasma and liver concentrations of: cholesterol, triacylglycerol, and minerals in (fa/fa) Zucker rats [J]. *J Nutr Biochem*, 2002, 13(12): 717-726.
- [8] Frank J, Kamal-Eldin A, Razdan A, et al. The dietary hydroxycinnamate caffeic acid and its conjugate chlorogenic acid increase vitamin E and cholesterol concentrations in Sprague-Dawley rats [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51(9): 2526-2531.
- [9] Ma C M, Kully M, Khan J K, et al. Synthesis of chlorogenic acid derivatives with promising antifungal activity [J]. *Bioorgan Med Chem*, 2007, 15(21): 6830-6833.
- [10] Ma C M, Hattori M, Daneshtalab M, et al. Chlorogenic acid derivatives with alkyl chains of different lengths and orientations: potent  $\alpha$ -glucosidase inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(19): 6188-6194.
- [11] Metaferia B B, Chen L, Baker H L, et al. Synthetic macrolides that inhibit breast cancer cell migration *in vitro* [J]. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(9): 2434-2435.
- [12] Zhang X, Wu C, Wu H F, et al. Anti-hyperlipidemic effects and potential mechanisms of action of the caffeoylquinic acid-rich andanus tectorius fruit extract in hamsters fed a high fat-diet [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4), e61922.
- [13] Metaferia B B, Chen L, Baker H L, et al. Synthetic macrolides that inhibit breast cancer cell migration *in vitro* [J]. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(9): 2434-2435.
- [14] Li Y, Wu C M, Liu D, et al. Chartaractams A-P, phenylspirodrimanones from the sponge-associated fungus *stachybotrys chartarum* with antihyperlipidemic activities [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(1): 138-147.