

8-烷基黄连碱同系物的合成及体外降糖作用

蒋小飞^{1,2}, 李学刚^{1*}, 汤琳¹, 叶小利³

1. 西南大学药学院药用资源化学研究所, 重庆 400716

2. 重庆三峡学院化学与环境工程学院, 重庆 404100

3. 西南大学生命科学学院, 重庆 400715

摘要: 目的 合成 8-烷基黄连碱同系物并研究其在体外对细胞糖代谢的影响。方法 采用与人肝细胞表型相似的 HepG2 细胞, 检测 24 h 后培养液中葡萄糖消耗量, 用 MTT 法观察细胞增殖情况。结果 8-烷基黄连碱同系物在葡萄糖浓度为 10 mmol/L 时可使 HepG2 细胞的葡萄糖消耗量有不同程度的增加, 其中以 8-己基黄连碱最为显著。8-烷基黄连碱同系物对 HepG2 细胞增殖有显著的抑制作用。结论 首次合成 8-烷基黄连碱同系物。8-烷基黄连碱同系物随着其烷基碳链的延长, 细胞的葡萄糖消耗量先是增大, 当 8 位烷基链碳原子数超过 6 时, 葡萄糖消耗量逐渐减小。8-己基黄连碱是具有一定潜力的降血糖先导化合物。

关键词: 8-烷基黄连碱; 合成; HepG2 细胞; 葡萄糖消耗; 8-烷基黄连碱同系物

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)04-0640-05

Synthesis and *in vitro* glucose-lowering effect of 8-alkyl-coptisine

JIANG Xiao-fei^{1,2}, LI Xue-gang¹, TANG Lin¹, YE Xiao-li³

1. School of Pharmaceutical Science, Southwest University, Chongqing 400716, China

2. College of Chemical and Environmental Engineering, Chongqing Three Gorges University, Chongqing 404100, China

3. School of Life Science, Southwest University, Chongqing 400715, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of 8-alkyl-coptisine on glycometabolism *in vitro*. **Methods** HepG2 cells similar to human hepatic cells were used to test the glucose consumption (GC) in cultural solution in 24 h and MTT assay was used to monitor the proliferation of HepG2 cells. **Results** The results indicated that 8-alkyl-coptisine could increase the amounts of GC of HepG2 cells. In glucose concentration (10 mmol/L), 8-hexyl-coptisine was the most significant. 8-Alkyl-coptisine had notable inhibition in proliferation of HepG2 cells. **Conclusion** 8-Alkyl-coptisine was successfully synthesized. GC could increase as the length of the aliphatic chain increases firstly and the GC could decrease when the length of the aliphatic chain exceeds six atoms. 8-Hexyl-coptisine is a potential hypoglycemic leading compound.

Key words: 8-alkyl-coptisine; synthesis; HepG2 cell; glucose consumption (GC); 8-alkyl-coptisine homolog

黄连是一种众所周知的药用植物, 广泛分布在中国南方。黄连碱是一种异喹啉类季胺生物碱^[1], 是黄连中主要的活性成分之一, 黄连碱具有降低血糖^[2]、清除自由基、抗氧化^[3]、抗肿瘤^[4]、保护胃黏膜^[5]、抗菌、降血糖等生理活性^[6-8]。Iwasa 等^[9-10]报道了黄连碱类似物小檗碱 8 位烷基和 13 位烷基取代增加了抗菌活性, 但 13 位羟基取代减少了小檗碱的

抗菌活性。Park 等^[11]报道了在小檗碱和 9-去甲小檗碱的 13 位引入苄基能增加抗真菌活性。丁阳平等^[12]报道了在 8 个碳原子以内, 随着溴代小檗碱侧链的增长, 抗癌活性增强。8-烷基小檗碱衍生物的抗菌活性随着碳链的增加逐渐增加, 当碳链超过 8 个碳原子时, 又逐渐减少^[13]。而黄连碱的结构修饰尚未见报道, 在本研究中, 通过在黄连碱的 8 位引入

收稿日期: 2010-12-24

基金项目: 重庆市科委重大专项“黄连综合利用”资助项目 (CSTC2008AA5021); 重庆市科委攻关项目“平抑舒降糖胶囊对不同症候糖尿病疗效及安全性研究”资助 (CSTC 2010AC5007); 科技部新药创制项目“黄连治疗糖尿病型高血脂并发症中药新药研究”资助 (2010ZX09401-306-3-10)

作者简介: 蒋小飞, 男, 壮族, 云南蒙自人, 重庆三峡学院化学与环境工程学院讲师, 西南大学药学院博士研究生, 研究方向为天然产物提取分离及结构修饰。

*通讯作者 李学刚 E-mail: xuegangli2000@yahoo.com.cn

一系列烷基,成功合成了 8-烷基黄连碱系列衍生物。为评价 8-烷基黄连碱系列衍生物的构效关系,本实验测试了 8-烷基黄连碱系列衍生物对细胞糖代谢的影响,并通过 MTT 法测试了其对 HepG2 细胞增殖的影响。结果表明,8-烷基黄连碱同系物随着其烷基碳链的延长,其降糖效果先是增大,当烷基链碳原子数超过 6 时,降糖作用逐渐减小,8-己基黄连碱表现出最高的降糖作用,8-烷基黄连碱同系物对 HepG2 细胞的增殖有显著的抑制作用,细胞毒性随

着烷基链的增长先增大后减小。

1 8-烷基黄连碱衍生物的合成

因为黄连碱和小檗碱同属于异喹啉类季胺型生物碱,参考 8-烷基小檗碱的合成方法^[14],为了获得高产率的长链 8-烷基黄连碱衍生物,THF 作为优选的反应溶剂,本实验成功合成了 8-烷基黄连碱系列衍生物:8-丁基黄连碱(4a)、8-己基黄连碱(4b)、8-辛基黄连碱(4c)、8-癸基黄连碱(4d)、8-月桂基黄连碱(4e),合成路线见图 1。

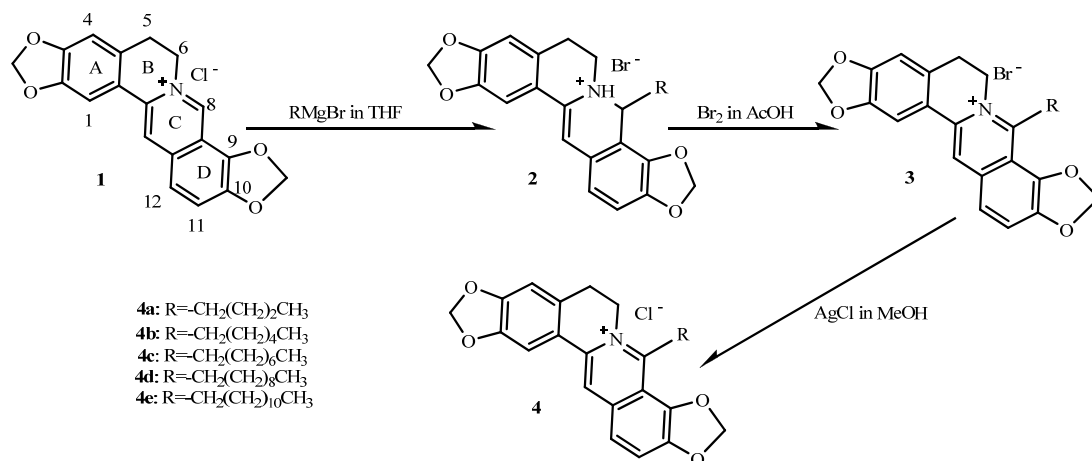


图 1 化合物 4a~4e 的合成路线

Fig. 1 Synthetic route for compounds 4a—4e

1.1 仪器和试剂

RE—52AA 旋转蒸发器, Bruker 300 型核磁共振仪, TMS 为内标, 溶剂均为 DMSO-*d*₆, LC—20A 液相色谱系统, Hypersil BDS C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 试剂均为分析纯, 黄连碱为自制 (质量分数 98%)。Silica gel F₂₅₄ 薄层板, 展开剂为苯-醋酸乙酯-异丙醇-甲醇-氨水 (6 : 3 : 1.5 : 1.5 : 0.5)。

1.2 格氏试剂的制备

用不同碳链长度的溴代烷 (4C、6C、8C、10C、12C) 在 THF 中制备相应格氏试剂, 干燥所有反应玻璃仪器, 称取干燥后的镁屑 2.88 g (0.12 mol), 置于 250 mL 三颈烧瓶中, 在三颈烧瓶中加入四氢呋喃 100 mL, 在氮气 (浓 H₂SO₄ 干燥) 保护下和磁力搅拌条件下分别加入 0.1 mol 的相应溴代烷, 得到相应的格氏试剂 RMgX。

1.3 中间体 8-烷基二氢黄连碱 (2) 的合成

称取 9.6 g (0.03 mol) 干燥后的黄连碱置于 500 mL 三颈烧瓶中, 加入无水四氢呋喃 100 mL, 使黄连

碱成混悬液后在氮气 (浓 H₂SO₄ 干燥) 保护下冰浴到 0 °C。将相应制备的格氏试剂缓慢加入黄连碱混悬液的三颈烧瓶中, 加入的同时进行磁力搅拌, 格氏试剂加完以后去除冰浴, 使反应体系温度回到室温, 水浴加热促进反应进行。薄层色谱跟踪体系反应进程, 1 h 后反应完毕。缓慢加少量水消除剩余的格氏试剂, 将反应混合液用醋酸乙酯萃取, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 减压浓缩, 用甲醇重结晶得到与溴代烷相应的 8-烷基二氢黄连碱溴化物中间体。

1.4 终产物 8-烷基黄连碱盐酸盐 (4) 的合成

用移液管量取 1.60 g (0.01 mol) Br₂ 溶于 10 mL 冰醋酸中, 称取 0.01 mol 相应的 8-烷基二氢黄连碱中间体溶于 100 mL 冰醋酸后将两液混合, 加热回流 1 h。反应液冷却后滤过, 沉淀用 10% Na₂S₂O₅ 溶液洗涤, 水洗。再将沉淀用甲醇重结晶, 即得相应的 8-烷基黄连碱溴化物 (3), 将 8-烷基黄连碱溴化物在 AgCl 的热甲醇溶液中转化为相应的 8-烷基黄连碱盐酸盐。

1.5 结构鉴定

黄连碱 (1): 黄色粉末, 产率 65%, Rf: 0.81。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.91 (1H, s, H-8), 8.92 (1H, s, H-13), 8.02 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-11), 7.81 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-12), 7.77 (1H, s, H-1), 7.07 (1H, s, H-4), 6.52 (2H, s, -OCH₂O-), 6.16 (2H, s, -OCH₂O-), 4.86 (2H, m, H-6), 3.18 (2H, m, H-5)。¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 147.1 (C-10), 149.8 (C-3), 147.7 (C-2), 144.6 (C-8), 143.9 (C-9), 136.9 (C-13a), 132.4 (C-12a), 130.6 (C-4a), 121.8 (C-12), 120.5 (C-13b), 121.1 (C-13), 121.0 (C-11), 111.7 (C-8a), 108.5 (C-4), 105.4 (C-1), 104.05 (-OCH₂O-), 102.1 (-OCH₂O-), 55.2 (C-6), 26.3 (C-5)。DEPT135 显示 4 个亚甲基信号: 104.05 (-OCH₂O-), 102.1 (-OCH₂O-), 55.2 (C-6), 26.3 (C-5), 6 个次亚甲基信号: 108.5 (C-4), 144.6 (C-8), 121.0 (C-11), 121.8 (C-12), 105.4 (C-1), 121.1 (C-13)。ESI-MS *m/z*: 319.66 [M+1]⁺。

8-丁基黄连碱 (4a): 黄色结晶, 产率 60%, Rf: 0.81。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.16 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, -CH₃), 1.55 (2H, m, -CH₂-), 1.74 (2H, m, -CH₂-), 3.15 (2H, t, 5-CH₂-), 3.71 (2H, t, Ar-CH₂-), 4.78 (2H, t, 6-CH₂-), 6.16 (2H, s, -OCH₂O-), 6.48 (2H, s, -OCH₂O-), 7.10 (1H, s, 4-Ar-H), 7.72 (1H, s, -Ar-H), 7.83 (1H, d, 11-Ar-H), 8.02 (1H, d, 12-Ar-H), 8.79 (1H, s, 13-Ar-H)。¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13.49 (-CH₃), 22.21 (-CH₂-), 26.47 (C-5), 29.54 (-CH₂-), 31.54 (-CH₂-), 49.29 (C-6), 101.96 (-OCH₂O-), 103.46 (-OCH₂O-), 105.64 (C-1), 107.77 (C-4), 113.39 (C-8a), 120.25 (C-11), 120.29 (C-13b), 121.39 (C-13), 122.67 (C-12), 130.61 (C-4a), 131.98 (C-12a), 137.34 (C-13a), 144.09 (C-9), 147.58 (C-8), 147.60 (C-10), 149.51 (C-2), 160.08 (C-3)。

8-己基黄连碱 (4b): 黄色结晶, 产率 52%, Rf: 0.84。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0.93 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, -CH₃), 1.35 [4H, m, -(CH₂)₂-], 1.55 (2H, m, 6-CH₂-), 1.76 (2H, m, -CH₂-), 3.16 (2H, t, 5-CH₂-), 3.70 (2H, t, Ar-CH₂-), 4.79 (2H, t, -CH₂-), 6.17 (2H, s, -OCH₂O-), 6.48 (2H, s, -OCH₂O-), 7.10 (1H, s, 4-Ar-H), 7.72 (1H, s, -Ar-H), 7.84 (1H, d, 11-Ar-H), 8.02 (1H, d, 12-Ar-H), 8.80 (1H, s, 13-Ar-H)。¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13.95 (-CH₃), 21.99 (-CH₂-), 26.56 (C-5), 27.57 (-CH₂-), 28.72 (-CH₂-), 30.74 (-CH₂-), 31.90 (-CH₂-), 49.39

(C-6), 102.03 (-OCH₂O-), 103.52 (-OCH₂O-), 105.72 (C-1), 107.83 (C-4), 113.44 (C-8a), 120.29 (C-11), 120.35 (C-13b), 121.45 (C-13), 122.79 (C-12), 130.67 (C-4a), 132.04 (C-12a), 137.40 (C-13a), 144.13 (C-9), 147.62 (C-8), 147.66 (C-10), 149.57 (C-2), 160.12 (C-3)。

8-辛基黄连碱 (4c): 黄色结晶, 产率 47%, Rf: 0.86。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0.86 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, -CH₃), 1.23 [8H, m, -(CH₂)₄-], 1.55 (2H, m, -CH₂-), 1.76 (m, 2H, -CH₂-), 3.16 (2H, t, 5-CH₂-), 3.70 (2H, t, Ar-CH₂-), 4.79 (2H, t, 6-CH₂-), 6.17 (2H, s, -OCH₂O-), 6.48 (2H, s, -OCH₂O-), 7.11 (1H, s, 4-Ar-H), 7.73 (1H, s, -Ar-H), 7.84 (1H, d, 11-Ar-H), 8.03 (1H, d, 12-Ar-H), 8.79 (1H, s, 13-Ar-H)。¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13.96 (-CH₃), 22.09 (-CH₂-), 26.51 (C-5), 27.60 (-CH₂-), 28.55 (-CH₂-), 29.05 (-CH₂-), 30.66 (-CH₂-), 31.26 (-CH₂-), 31.84 (-CH₂-), 49.37 (C-6), 102.00 (-OCH₂O-), 103.49 (-OCH₂O-), 105.69 (C-1), 107.81 (C-4), 113.41 (C-8a), 120.27 (C-11), 120.34 (C-13b), 121.42 (C-13), 122.74 (C-12), 130.66 (C-4a), 132.02 (C-12a), 137.38 (C-13a), 144.10 (C-9), 147.57 (C-8), 147.61 (C-10), 149.56 (C-2), 160.11 (C-3)。

8-癸基黄连碱 (4d): 黄色结晶, 产率 40%, Rf: 0.88。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0.86 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, -CH₃) 1.22 [12H, m, -(CH₂)₆-], 1.54 (m, 2H, -CH₂-), 1.75 (2H, m, -CH₂-), 3.14 (2H, t, 5-CH₂-), 3.70 (2H, t, Ar-CH₂-), 4.79 (2H, t, 6-CH₂-), 6.17 (2H, s, -OCH₂O-), 6.48 (2H, s, -OCH₂O-), 7.11 (1H, s, 4-Ar-H), 7.73 (1H, s, -Ar-H), 7.85 (1H, d, 11-Ar-H), 8.03 (1H, d, 12-Ar-H), 8.81 (1H, s, 13-Ar-H)。¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13.98 (-CH₃), 22.13 (-CH₂-), 26.57 (C-5), 27.65 (-CH₂-), 28.60 (-CH₂-), 28.74 (-CH₂-), 28.93 (-CH₂-), 29.05 (-CH₂-), 29.09 (-CH₂-), 31.33 (-CH₂-), 31.89 (-CH₂-), 49.40 (C-6), 102.03 (-OCH₂O-), 103.51 (-OCH₂O-), 105.72 (C-1), 107.82 (C-4), 113.43 (C-8a), 120.28 (C-11), 120.35 (C-13b), 121.44 (C-13), 122.80 (C-12), 130.65 (C-4a), 132.04 (C-12a), 137.39 (C-13a), 144.11 (C-9), 147.58 (C-8), 147.61 (C-10), 149.57 (C-2), 160.11 (C-3)。

8-月桂基黄连碱 (4e): 黄色结晶, 产率 36.5%, Rf: 0.91。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0.84 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, -CH₃), 1.23 [16H, m, -(CH₂)₈-],

1.53 (2H, m, -CH₂), 1.74 (2H, m, -CH₂-), 3.14 (2H, t, 5-CH₂-), 3.69 (2H, t, Ar-CH₂-), 4.78 (2H, t, 6-CH₂-), 6.16 (2H, s, -OCH₂O-), 6.47 (2H, s, -OCH₂O-), 7.09 (1H, s, 4-Ar-H), 7.83 (1H, s, -Ar-H), 7.98 (1H, d, 11-Ar-H), 8.01 (1H, d, 12-Ar-H), 8.79 (1H, s, 13-Ar-H)。¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.98 (-CH₃), 22.12 (-CH₂-), 26.55 (C-5), 27.63 (-CH₂-), 28.59 (-CH₂-), 28.72 (-CH₂-), 28.93 (-CH₂-), 28.99 (-CH₂-), 29.06 (-CH₂-), 30.82 (-CH₂-), 30.84 (-CH₂-), 31.32 (-CH₂-), 31.78 (-CH₂-), 31.88 (-CH₂-), 49.39 (C-6), 102.03 (-OCH₂O-), 103.50 (-OCH₂O-), 105.73 (C-1), 107.83 (C-4), 113.45 (C-8a), 120.29 (C-11), 120.35 (C-13b), 121.46 (C-13), 122.79 (C-12), 130.67 (C-4a), 132.04 (C-12a), 137.41 (C-13a), 144.14 (C-9), 147.62 (C-8), 147.66 (C-10), 149.58 (C-2), 160.14 (C-3)。

从化合物的波谱数据可以看出, 黄连碱 8 位的氢信号消失, 在 δ 3 以上的高场黄连碱没有氢信号, 黄连碱衍生物 (4a~4e) 在 δ 0.8~3 的区域出现烷基氢信号, 烷基氢的数目正好与接入 8 位黄连碱烷基碳的数目一致, 化合物在 δ 13~55 区域增加了烷基碳的信号, 增加的数目正好与接入 8 位黄连碱的烷基碳数目一致, 因此, 可以推测化合物 4a~4e 被成功地合成。

2 8-烷基黄连碱的体外降糖活性^[15]

2.1 仪器与试剂

Thermo 6500 二氧化碳培养箱, Eos Bravo W 全自动生化分析仪, BioTek ELX800 酶标仪。

人肝癌胚胎瘤细胞 HepG2 购自中国典型培养物保藏中心。特级胎牛血清、RPMI 1640 培养基, Gibco 公司。葡萄糖酶法测定试剂盒, 购自南京建成生物工程研究所。四甲基偶氮唑盐 (MTT)、胰蛋白酶, 购自 Sigma 公司。8-烷基黄连碱同系物, 自制, 质量分数 98%。

2.2 方法与结果^[14]

2.2.1 药物制备 MTT、8-烷基黄连碱同系物均用 PBS 缓冲液配制, 滤过除菌。使用时与不含血清的培养基按 1:9 混溶, 药物终浓度为 10 μmol/L; MTT 质量浓度为 5 g/L。

2.2.2 HepG2 细胞的培养 将细胞用含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养液培养, 5% CO₂ 并保持饱和湿度, 对增殖状况良好的细胞用 0.25% 胰酶消化并

传代。

2.2.3 HepG2 细胞的葡萄糖消耗及 MTT 试验 将生长状况良好、铺满率达 80% 的细胞用胰酶消化, 并稀释后加入到 96 孔板中, 待细胞铺满率达 80%, 换掉原培养基, 用 PBS 缓冲液清洗 1 次, 将细胞分为对照组和各 8-烷基黄连碱同系物 (10 μmol/L) 组, 加入无血清的含药或不含药的培养基。24 h 后取出培养基, 用全自动生化分析仪利用酶法测定, 利用终点法在 505 nm 波长下检测培养液中葡萄糖剩余量, 以未接种细胞的空白孔的葡萄糖量均值为基础值, 计算出各组细胞葡萄糖消耗量 (GC)。将各孔的培养基吸出, PBS 缓冲液清洗 1 次, 换上含 MTT 的培养基 (MTT 用 PBS 溶解至 5 g/L, 滤过除菌, 与上述无血清的培养基按 1:9 互溶), 放回培养箱培养。4 h 后取出, 小心吸弃培养基后, 每孔加入 200 μL DMSO 溶解, 于水平震荡器上震荡 5 min 至溶解均匀, 混匀后置酶标仪上于 490 nm 处测吸光度 (A) 值, 结果见表 1。

表 1 黄连碱及其衍生物葡萄糖消耗量和 MTT 试验结果

Table 1 GC and MTT test of coptisine and its derivatives

组别	C/ (μmol·L ⁻¹)	GC/ (mmol·L ⁻¹)	A ₄₉₀	GC/ A ₄₉₀
对照	—	3.011±0.174	0.602	5.001
黄连碱	10	3.374±0.201 [▲]	0.562	6.004
4a	10	3.883±0.233 [▲]	0.272	14.275
4b	10	5.032±0.217 [▲]	0.312	16.128
4c	10	5.592±0.460 [▲]	0.379	14.754
4d	10	6.002±0.390 [▲]	0.463	12.963
4e	10	5.438±0.599 [▲]	0.532	10.220
二甲双胍	10	4.875±0.292	0.591	8.240

与对照组比较: [▲]P<0.01

[▲]P<0.01 vs control group

2.3 讨论

由于 8-烷基黄连碱同系物对细胞增殖有显著的抑制作用, 扣除细胞增殖的抑制作用对培养液中葡萄糖消耗的影响, 用 MTT 法正后, 8-烷基黄连碱同系物可增加单位细胞的葡萄糖消耗。随着烷基链的增加 8-烷基黄连碱的降糖能力增加, 并在 8-己基黄连碱 (4b) 时达到最大值, 随后逐渐下降, 在对细胞增殖的影响方面, 8-丁基黄连碱对细胞增殖抑制作用最明显, 而后随烷基链的增加, 对细胞增殖的抑制作用逐渐减弱, 8-月桂基黄连碱与黄连碱的细胞增殖抑制作用基本相当。

参考文献

- [1] Lenka G, Dosta J, Marek R. Quaternary protoberberine alkaloids [J]. *Phytochemistry*, 2007, 68(2): 150-175.
- [2] Jung H A, Yoon N Y, Bae H J, *et al.* Inhibitory activities of the alkaloids from *Coptidis Rhizoma* against aldose reductase [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31(11): 1405-1412.
- [3] Yuan L J, Tu D W, Ye X L, *et al.* Hypoglycemic and hypocholesterolemic effects of *Coptis chinensis* Franch inflorescence [J]. *Plant Foods Hum Nutr*, 2006, 61(3): 139-144.
- [4] Račková L, Májeková M, Košťálová D, *et al.* Antiradical and antioxidant activities of alkaloids isolated from *Mahonia aquifolium* structural aspects [J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12(17): 4709-4715.
- [5] Hirano H, Osawa E, Yamaoka Y, *et al.* Gastric-mucous membrane protection activity of coptisine derivatives [J]. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24(11): 1277-1281.
- [6] 杨 勇, 叶小利, 李学刚. 四种黄连生物碱的抑菌作用 [J]. *时珍国医国药*, 2007, 18(12): 3013-3014.
- [7] Iwasa K, Nishiyama Y, Ichimaru M, *et al.* Structure-activity relationships of quaternary protoberberine alkaloids having an antimalarial activity [J]. *Eur J Med Chem*, 1999, 34(12): 1077-1083.
- [8] 邹晨辉, 申竹芳. 黄连生物碱抗糖尿病机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2004, 35(11): 1002-1005.
- [9] Iwasa K, Kamigauchi M, Sugiura M, *et al.* Antimicrobial activity of some 13-alkyl substituted protoberberinium salts [J]. *Planta Med*, 1997, 63(3): 196-198.
- [10] Iwasa K, Lee D U, Kang S I, *et al.* Antimicrobial activity of 8-alkyl- and 8-phenyl-substituted berberines and their 12-bromo derivatives [J]. *J Nat Prod*, 1998, 61(9): 1150-1153.
- [11] Park K D, Lee J H, Kim S H, *et al.* Synthesis of 13-(substituted benzyl) berberine and berberrubine derivatives as antifungal agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16: 3913-3916.
- [12] 丁阳平, 叶小利, 朱家颖, 等. 8-烷基-13-溴代盐酸小檗碱合成及对人肝癌细胞株增殖的影响 [J]. *中草药*, 2010, 41(11): 1765-1770.
- [13] Yang Y, Ye X L, Li X G, *et al.* Synthesis and antimicrobial activity of 8-alkylberine derivatives with a long aliphatic chain [J]. *Planta Med*, 2007, 73(6): 602-604.
- [14] 杨 勇, 叶小利, 郑 静, 等. 8-烷基小檗碱的合成 [J]. *有机化学*, 2007, 27(11): 1438-1440.
- [15] Chen Q, Xia Y P, Qiu Z Y. Effect of ecdysterone on glucose metabolism *in vitro* [J]. *Life Sci*, 2006, 78(10): 1108-1113.

《中草药》杂志最新佳绩

《中国科技期刊引证报告》2010年11月26日发布:《中草药》杂志2009年总被引频次5631,名列我国科技期刊第16名,中医中药类期刊第1名;影响因子0.627,基金论文比0.620,他引率0.890,权威因子2202.980;连续6年(2005—2010年)荣获“百种中国杰出学术期刊”称号。

《中草药》杂志2009年12月荣获“新中国60年有影响力的期刊”,执行主编陈常青研究员荣获“新中国60年有影响力的期刊人”。

《中草药》杂志荣获第二届中国出版政府奖,中国出版政府奖是国家新闻出版行业的最高奖,第二届中国出版政府奖首次设立期刊奖,《中草药》等10种科技期刊获此殊荣。2011年3月18日于北京举行了盛大的颁奖典礼。