

根皮素衍生化的研究进展

张宏宇¹, 周武喜¹, 赵余庆^{1,2*}

1. 沈阳药科大学中药学院, 辽宁 沈阳 110016

2. 沈阳药科大学 基于靶点的药物设计与研究教育部重点实验室, 辽宁 沈阳 110016

摘要: 根皮素是一种从苹果树根皮、果实及叶中分离得到的天然二氢查耳酮类化合物, 在多种植物中也有发现。根皮素具有抗炎、抑菌、抗肿瘤、降血糖等药理活性, 有广泛的应用前景。根皮素的衍生化有助于提高其生物活性及改善水溶性。对根皮素衍生化的研究进展进行综述, 为根皮素衍生物的研究利用提供参考。

关键词: 根皮素; 衍生物; 结构修饰; 二氢查耳酮; 抗炎活性; 抑菌活性; 抗肿瘤活性

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)20-4353-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.20.033

Research progress on synthesis of phloretin derivatives

ZHANG Hong-yu¹, ZHOU Wu-xi¹, ZHAO Yu-qing^{1,2}

1. School of Traditional Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. Key Laboratory of Structure-based Drug Design and Discovery, Ministry of Education, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

Abstract: Phloretin is a kind of natural dihydrochalcone from the root bark, fruits, and leaves of the apple tree. It's also found in a variety of plants. Phloretin has remarkable curative effect in anti-inflammatory, antibacterial, antitumor, and other biological activities. So it has a wide range of application prospects. The derivatization of phloretin contributes to the improvement of its biological activity and water solubility. This paper reviews the progress of the derivatization of phloretin and provides a reference for its research and utilization.

Key words: phloretin; derivatives; structural modification; dihydrochalcone; anti-inflammatory activity; antibacterial activity; antitumor activity

根皮素 (phloretin, **1**, 图 1) 最早发现于 1835 年^[1], 是从苹果树的根皮、果实及叶中^[2-4]分离得到的天然二氢查耳酮类化合物。在杜梨^[5]、多穗柯叶^[6]、锁阳^[7]、山茶^[8]、山荆子^[9]、草莓^[10]、枸杞^[11]等植物中也有发现。药理研究表明, 根皮素及其衍生物具有抗氧化^[12]、抑菌^[13]、抑制癌细胞增殖^[14-18]、降血糖^[19-21]、抑制酪氨酸酶和黑色素细胞^[22]等作用, 目前根皮素主要用于化妆品添加剂。尽管根皮素有多种药理活性, 但其较差的水溶性和生物利用度, 及其衍生物如根皮苷 (phlorizin) 较差的肠道稳定性^[23-24]限制了其临床应用。因此, 对根皮素进行结构衍生化^[25], 研制具有应用价值的衍生物具

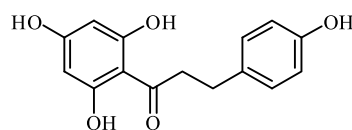


图 1 根皮素的结构

Fig. 1 Structure of phloretin

有重要意义。通过整理国内外文献, 本文对根皮素的衍生化的研究进展进行综述, 为相关药物开发提供研究思路。

1 化学衍生化

根皮素有诸多的药理作用, 但其较高的脂溶性、较低的生物利用度限制了其临床应用, 因此研究者

收稿日期: 2017-05-15

作者简介: 张宏宇 (1992—), 男, 在读硕士。E-mail: hy.seeker@hotmail.com

*通信作者 赵余庆, 教授, 博士生导师, 研究方向为天然药物、药食同源品抗肿瘤、降血糖成分的发现及构效关系研究。

Tel: (024)23986523 E-mail: zyx4885@126.com

以根皮素为原料,对根皮素的 A、B 环的酚羟基以及酮羰基进行衍生化,以获得更有价值的衍生物,为根皮素的进一步研究利用提供思路。目前,根皮素的化学衍生化主要有糖苷化、烷基醚化、酰基酯化、酮羰基 Schiff 碱化等方法。

1.1 糖苷化

20 世纪 60 年代,研究者通过体内研究发现根皮素的葡萄糖糖苷——根皮苷大剂量使用可作为糖转运的竞争性抑制剂^[26],同时随着葡萄糖重吸收转运机制的阐明,根皮素糖苷类衍生物作为糖尿病的治疗药物成为可能,对根皮素进行糖苷化修饰从而提高其降血糖作用成为研究的热点。

20 世纪 90 年代,Esaki 等^[27]研究了根皮素糖苷化衍生物的降血糖作用,以根皮素为原料糖苷化修饰得到了一系列根皮素的糖苷类衍生物:根皮素-2'-O-(6-脱氧-β-L-半乳糖苷)、根皮素-2'-O-β-L-葡萄糖苷以及根皮素 2'-O-(6-脱氧-α-L-吡喃甘露糖苷),这些糖苷化产物对 Na⁺共转运蛋白具有很强的选择

性抑制作用。

为了寻找活性更强的根皮素衍生物,同时克服其糖苷化衍生物在肠道内的水解问题^[24],Tsujiyara 等^[28-29]和 Hongu 等^[30-31]在 1996—1999 年分别合成了一系列 A 环或者 B 环衍生化的根皮素糖苷类似物 **2**~**42** (图 2),其中糖苷衍生物对 Na⁺-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 显示出了强烈的抑制作用,化合物 **2**、**8**、**22**、**39** 作用最为显著,而没有糖苷化的衍生物只有很弱的抑制作用,通过测定小鼠尿糖量以及对 SGLT2 靶点的选择性作用筛选出了具有治疗 2 型糖尿病潜力的候选药物 T1095 (**39**)。

体内研究表明, T1095 (**39**) 的稳定性及选择性^[32-33]问题依然没能得到很好解决,但分析构效关系后认为,苯环以及糖苷为其活性必要结构,研究者采用全合成得到了稳定性好、选择性高的根皮素碳苷类似物 (**43**~**46**, 图 3)^[34-38],它们作为治疗 2 型糖尿病的药物已经在欧美日等国家上市^[39-40],其中达格列

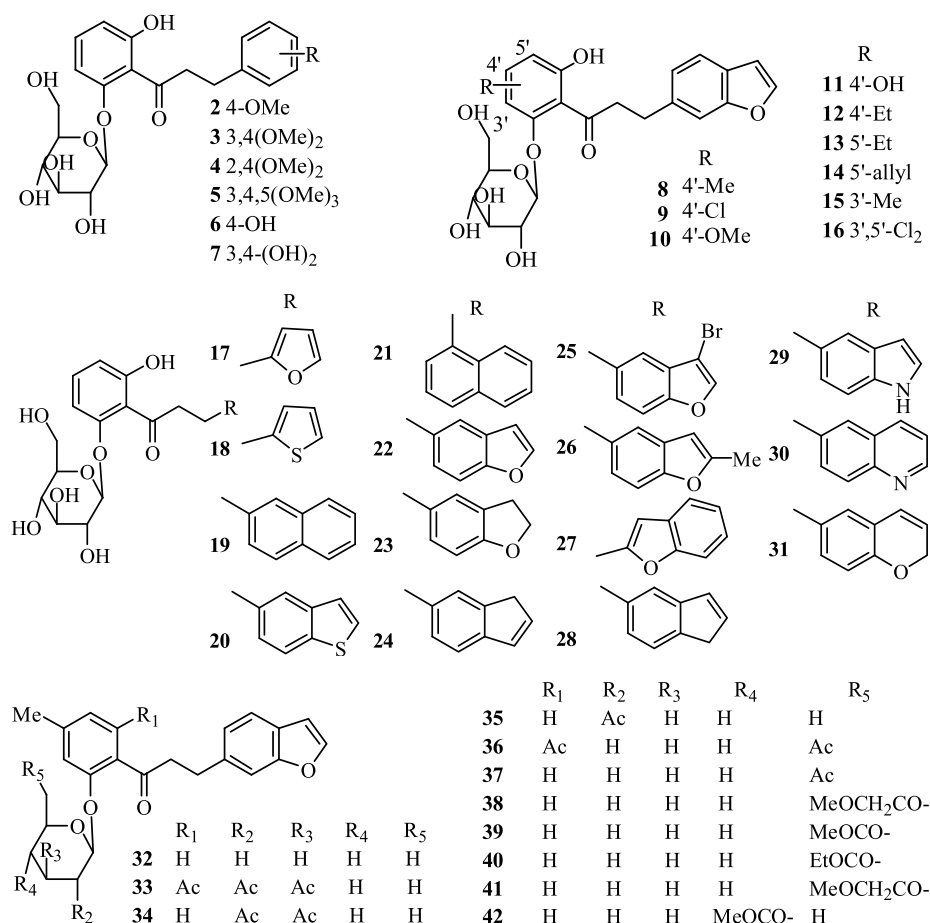


图 2 根皮素糖苷化衍生物的结构

Fig. 2 Structures of phloretin glycosylation derivatives

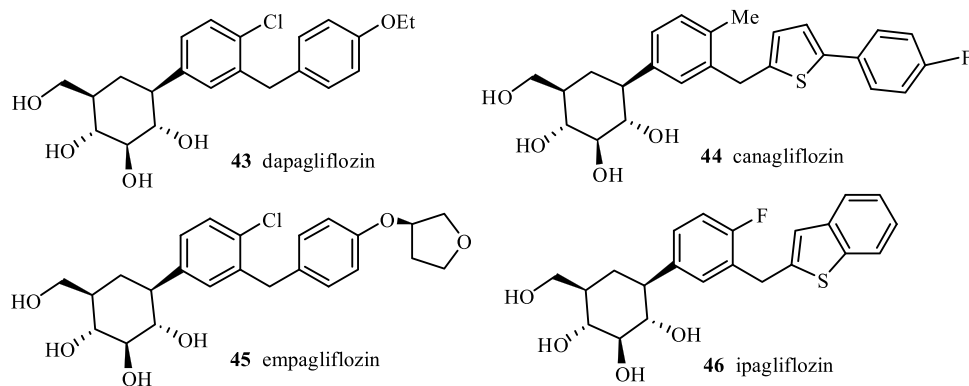


图 3 上市的根皮素糖苷化衍生物

Fig. 3 Listed glycosylation derivatives of phloretin

净(43)于2017年3月获得CFDA批准在中国上市,成为中国上市的第1个SGLT2抑制剂类降糖药。

1.2 烷基醚化

根皮素和青蒿素(artemisinin)一样具有多方面的药理作用。Wang等^[41]以根皮素为原料,进行烷基醚化修饰得到化合物47~57(图4)。采用MTT法研究了它们对人肺癌细胞株SPC-A1、人乳腺癌细胞株MDA-MB-231、人乳腺癌细胞株MCF-7、人食道癌细胞株EC109、人非小细胞肺癌细胞株A549 5种细胞系的抗肿瘤活性,该类衍生物显现出很好的抑制肿瘤细胞增殖的活性,甚至优于多烯紫杉醇。构效关系(SAR)分析表明,酚羟基为2~3个时该类衍生物抗肿瘤活性较强,引入F、Cl等原子可以增强其抗肿瘤活性。

此外,魏丽娜等^[42]为了改善根皮素的水溶性,以根皮素为原料合成了一种根皮素4'-O-胺乙基化产物(58,图4),显著提高了根皮素的水溶性,并且具有明显的抗氧化、抑菌和抑制酪氨酸酶活性。

在其他科研工作者将根皮素衍生化研究转向其他药理活性研究的时候,Ikumi等^[43]开展了一项以根皮素2'-O-葡萄糖苷为原料改善其肠道稳定性来提高其降糖活性的研究,使其4'位羟基烷基醚化,连接ω-氨基三乙二醇,然后在氨基上连接多聚γ谷氨(γ-PGA),得到了更为稳定的γ-PGA-根皮苷的酚偶联物(PGA-PRZ,59,图4)。体内研究表明化合物59具有良好的体内稳定性,具有作为口服抗糖尿病药物的潜力。

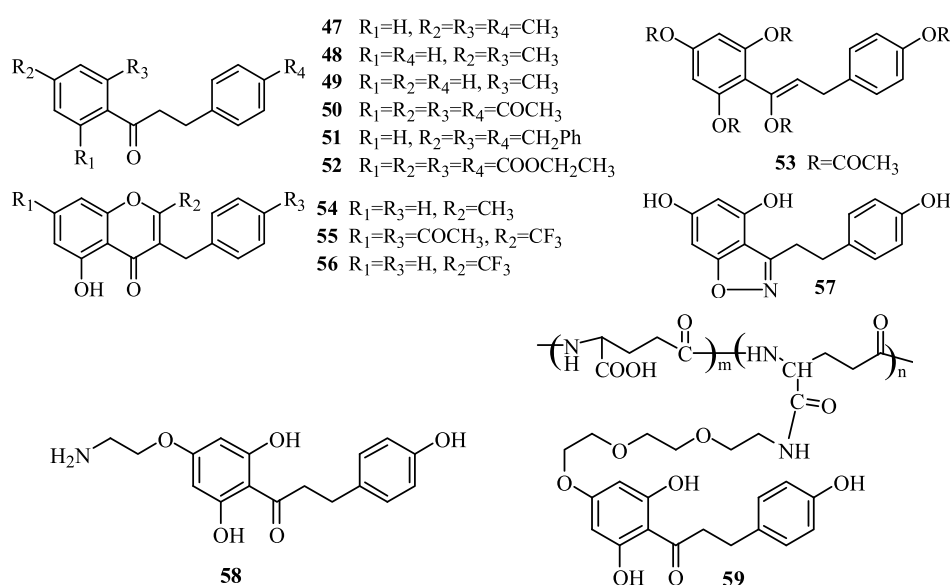


图 4 根皮素的烷基醚化衍生物

Fig. 4 Alkyl ether derivatives of phloretin

1.3 酰基酯化

为了获得具有抗氧化活性的衍生物, 李翠苹等^[44]以根皮素为原料, 获得了 3 种根皮素乙酰阿魏酸酯衍生物 (60~62, 图 5), 体外研究表明, 这些化合物的抗氧化活性得到了明显提高。Baldiasserotto 等^[45]以根皮素 2'-*O*-葡萄糖苷为原料,

丙酰氯为取代基, 获得亲脂性更强的糖上羟基全取代产物, 研究表明常温条件下其具有更好的稳定性和抗氧化活性。董华强等^[46]以根皮素 2'-*O*-葡萄糖苷为原料, 水杨酸为配基, 获得根皮苷的水杨酸酯衍生物 (63, 图 5), 其降血糖活性和抗氧化活性都得到了明显提高。

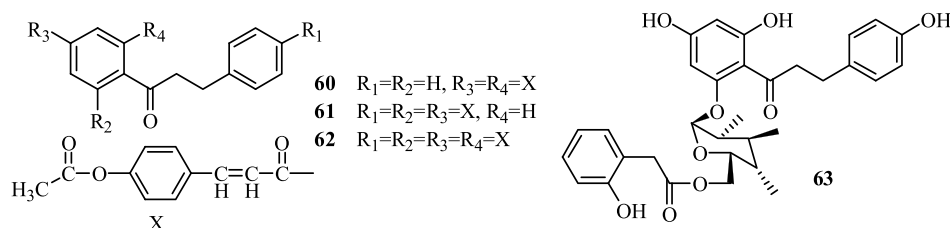


图 5 根皮素的酰基酯化衍生物

Fig. 5 Acyl ester derivatives of phloretin

1.4 Schiff 碱衍生化

研究显示, 根皮素具有抑制酪氨酸酶活性^[47], 根皮素的衍生化修饰中, 利用衍生化引入 Schiff 碱, 从而形成特殊的活性基团以增强其抗氧化活性和酪氨酸酶抑制活性。研究者以根皮素为原料, 以具有抗氧化活性的蛋氨酸^[48]和具有抑制酪氨酸酶活性的缩氨基硫脲类^[49]等为配基, 合成了根皮素 Schiff 碱化衍生物 (64~69, 图 6), 体外研究表明, 化合物 64、65 的抗氧化活性和化合物 66~69 的酪氨酸酶抑制活性明显优于根皮素^[50-53]。此外, 化合物 64

的溶解度较根皮素提升了近 20 倍。SAR 分析表明, 芳酰基苯环上羟基数目和位置对此类化合物的活性发挥了非常重要的作用。

该研究进一步合成了 4-甲基氨基硫脲以及 4-苯基-3-氨基硫脲^[54], 对比研究 2 种化合物和根皮素缩氨基硫脲的水溶性和酪氨酸酶抑制活性, 根皮素缩氨基硫脲在 25 °C 下具有最佳溶解度和酪氨酸酶抑制活性, 其可以作为一种有效的酪氨酸酶抑制剂和抗氧化剂。根皮素此类衍生化使其抗氧化活性和酪氨酸酶抑制活性明显提高, 为药物的研发提供依据。

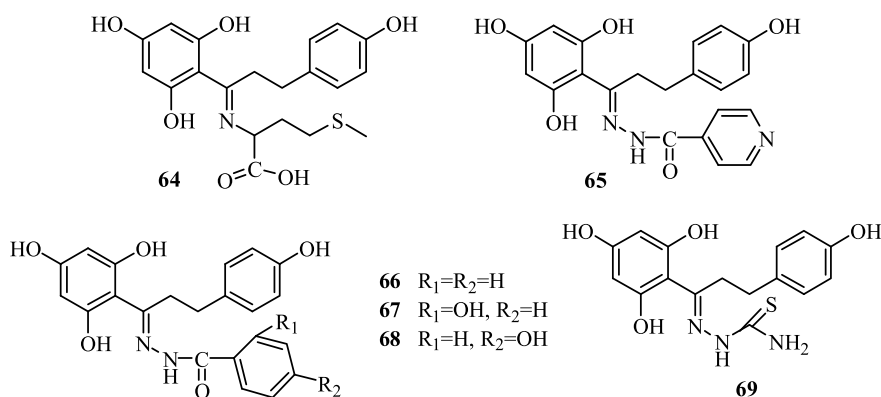


图 6 根皮素的 Schiff 碱化衍生物

Fig. 6 Schiff base derivatives of phloretin

1.5 成盐反应

Shin 等^[55]以根皮素为母体, 将根皮素用硫酸 (98%) 磺化, 获得根皮素 3',3'-二磺酸盐, 从而增加了其水溶性, 并对其应用于化妆品的潜力进行探究。结果表明, 根皮素 3',3'-二磺酸盐能减弱谷胱甘肽

(GSH) 消耗和由紫外线 (UVB) 诱导的细胞凋亡, 其光保护作用与核苷酸切除修复 (NER) 基因表达的增强紧密相关, 对 UVB 诱导的炎症介质, 如白细胞介素-6 (IL-6) 和前列腺素 E₂ 的释放具有抑制作用。并且验证了其在皮肤上应用的安全性, 使其

在化妆品方面展现出潜在价值。

Peerce 等^[56]合成了 2'-磷酸盐根皮素, 研究表明这种衍生物是一种 Na-磷酸盐共转运蛋白抑制剂, 可以影响肠磷酸盐吸收。外部磷酸盐的浓度从 50 $\mu\text{mol/L}$ 增加到 250 $\mu\text{mol/L}$ 时, 可减少 2'-磷酸盐根皮素抑制 Na-依赖性磷酸盐摄取, 其存在浓度依赖性的竞争抑制关系, 并且 2'-磷酸盐根皮素的作用对于 Na-依赖性磷酸盐摄取是特异性的。

根皮素的成盐反应增加了其在水中的溶解度, 同时研究者也对根皮素成盐衍生化的活性进行了探究, 为其成盐衍生物的应用奠定了基础。

2 生物转化

2.1 酶转化

在根皮素的酶转化研究中, 南极假丝酵母脂肪酶 B (Novozym 435) 表现出了良好的酰化选择性。Stevenson 等^[57]用 Novozym 435 催化根皮素葡萄糖糖苷-根皮苷 (70, 图 7) 的酰基酯化反应, 得单酯化产物, 提高了 70 的脂溶性以及在溶剂中的溶解度。Ziaullah 等^[58-59]以根皮苷为原料, 长链脂肪酸 ($\text{C}_{18}\sim\text{C}_{22}$) 为配基, Novozym 435 为催化剂, 微波

辅助研究根皮苷的酯化反应, 获得根皮苷糖苷上羧基取代酯化产物 (71~76, 图 7), 其抗氧化活性和酪氨酸酶的抑制活性得到了显著提升。Enaud 等^[60]将 Novozym 435 固定在大孔丙烯酸树脂上, 用于根皮苷酰化衍生物根皮苷-6-O-肉桂酸酯 (77, 图 7) 的酶促合成。

其他酶在根皮素的结构修饰中也有报道, 如 Gosch 等^[61]以根皮素为原料, 以苹果属和梨属植物细胞中得到的糖基转移酶 (UGT71A15、UGT88F2) 为催化剂, UDP-葡萄糖为配基, 生成了根皮素 4'-O-糖苷、根皮素 2'-O-糖苷 (根皮苷)、根皮素 4-O-糖苷。Bungarung 等^[62]报道了通过葡萄糖基转移酶串联反应合成 nothofagin (78, 南非有机茶中的一种生物活性成分, 图 7)。研究者为了提高根皮素转化率, 用 β -环糊精包合成根皮素络合物, 将根皮素在水中的有效浓度从 0.2 mmol/L 提升至 50 mmol/L, 并且不影响酶活性和稳定性。

此方法修饰具有专属性强、作用条件温和和可控, 以及催化效率高等优点, 能实现常规化学方法无法完成的合成反应。

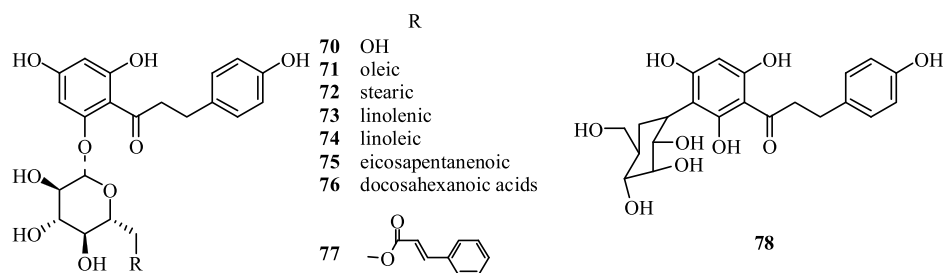


图 7 根皮素生物转化衍生物

Fig. 7 Bioconversion derivatives of phloretin

2.2 微生物转化

在根皮素的微生物转化中, 崔雨等^[63]分别利用对根皮素有转化作用的 4 种真菌 (中科院微生物菌种库) AS3.2450、AS3.1858、AS3.2882、AS3.510 接种在适当浓度的根皮素培养基中进行培养, 运用高效液相检测根皮素剩余量, 结果根皮素的转化率分别为 60.46%、43.67%、91.63%、40.32%。梅建凤等^[64]从苹果皮富集培养物中筛选出了一株能转化根皮苷为根皮素的菌株——紫变青霉菌 *Penicillium purpurescens* QL-9204, 在产酶培养基中 30 $^{\circ}\text{C}$ 培养 5 h 后, 获得含酶培养液, 将其加入到 80 g/mL 的根皮苷中转化 14 h, 转化率达 90.3%。Schoefer 等^[65]运用从人体肠道中分离的厌氧菌 *Clostridium*

orbiscindens 转化芹菜素和木犀草素降解为柚皮素和圣草酚, 然后这 2 个物质都被转化成根皮素, 最后转化成间苯三酚和对羟基苯丙酸。

微生物转化是利用微生物代谢过程产生的酶作用, 在温和的环境中现实化学反应中难以完成的反应过程, 从而得到化合物的衍生物以增加其生物活性和生物利用度。微生物转化具有反应步骤少、转化率高、环境污染小等优点, 在某些特殊的反应过程中能大大降低生产成本, 减少环境污染, 是一种较为绿色经济的生产方法。

3 其他修饰

天然产物在研究中有时也需要特殊的处理, 如根皮素氘代处理, 可以使研究工作易于进行。Comeskey

等^[66]使用 *d*1-甲醇作为氘源, Pd/C 作为催化剂, 进行氘交换, 获得了可以用于生物活性研究根皮素及根皮苷的氘代衍生物。范新景等^[67]用冻干法制备根皮素 2'-*O*-葡萄糖苷和麦芽糖基- β -环糊精 (G_2 - β -CD) 复合物, 其中根皮苷 A 环进入 G_2 - β -CD 的内部, 而 B 环和糖基在 G_2 - β -CD 的开口处, 分子间以氢键结合, 从而提高了根皮苷的溶解度和稳定性。

4 结语

近年来, 随着根皮素衍生化研究的开展, 其糖苷类衍生物作用于 2 型糖尿病的作用靶点以及构效关系已经阐明, 根皮素糖苷化衍生物作为 SGLT2 抑制剂治疗 2 型糖尿病的新药已经进入临床应用。根皮素衍生物在抗炎、抑菌、抗肿瘤等方面的活性明显优于母核结构, 随着研究的不断深入, 其在抗炎、抑菌、抗肿瘤方面会有更多的活性靶点被发现, 使其活性研究开启新的篇章。目前, 虽然根皮素糖苷类衍生物的药物已经上市, 但根皮素衍生化改善其水溶性和生物利用度, 改善其在抗炎、抑菌、抗肿瘤等方面的生物活性尚处于研究阶段, 将其衍生物研发成抑菌、抗癌药物或者辅助治疗药物依然具有广阔的前景, 通过科研工作者的努力, 这种从苹果树中得到的天然产物会有更加广泛的应用前景。

参考文献

- [1] Petersen C. Analyse des phloridzins [J]. *Eur J Org Chem*, 1835, 15(2): 178.
- [2] Oleszek W, Chang Y L, Jaworski A W, *et al.* Identification of some phenolic compounds in apples [J]. *J Agric Food Chem*, 1988, 36(3): 430-432.
- [3] Tsao R, Yang R, Young J C, *et al.* Polyphenolic profiles in eight apple cultivars using high-performance liquid chromatography (HPLC) [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51(21): 6347-6353.
- [4] Lee K W, Kim Y J, Kim D O, *et al.* Major phenolics in apple and their contribution to the total antioxidant capacity [J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 51(22): 6516-6520.
- [5] 殷法杰, 秦国培, 蒋海强, 等. 杜梨叶中根皮苷含量测定 [J]. 山东中医药杂志, 2011, 30(3): 200.
- [6] Sun Y, Li W, Liu Z. Preparative isolation, quantification and antioxidant activity of dihydrochalcones from sweet tea (*Lithocarpus polystachyus* Rehd.) [J]. *J Chromatogr B*, 2015, 1002: 372-378.
- [7] 李 辰, 陈卫林, 郭 玫, 等. 锁阳中儿茶素、根皮苷的提取及含量测定 [J]. 五邑大学学报: 自然科学版, 2011, 25(1): 23-28.
- [8] Cho J Y, Ji S H, Moon J H, *et al.* A novel benzoyl glucoside and phenolic compounds from the leaves of *Camellia japonica* [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2008, 17(5): 1060-1065.
- [9] 丁传波, 赵 婷, 董 岭, 等. 山荆子中根皮苷和黄酮含量的测定及其乙醇提取物的抗氧化活性 [J]. 西北农林科技大学学报: 自然科学版, 2014, 42(6): 161-167.
- [10] Hilt P, Schieber A, Yildirim C, *et al.* Detection of phloridzin in strawberries (*Fragaria x ananassa* Duch.) by HPLC-PDA-MS/MS and NMR spectroscopy [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51(10): 2896-2899.
- [11] Williams A H. Dihydrochalcones: Their occurrence and use as indicators in chemical plant taxonomy [J]. *Nature*, 1964, 202(4934): 824-825.
- [12] Vasantha R H P, Yasmin A. Inhibition of oxidation of aqueous emulsions of omega-3 fatty acids and fish oil by phloretin and phloridzin [J]. *Molecules*, 2010, 15(1): 251-257.
- [13] Macdonald R E, Bishop C J. Phloretin: An antibacterial substance obtained from apple leaves [J]. *Canadian J Bot*, 2011, 30(4): 486-489.
- [14] Kobori M, Iwashita K, Shinmoto H, *et al.* Phloretin-induced apoptosis in B16 melanoma 4A5 cells and HL60 human leukemia cells [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1999, 63(4): 719-725.
- [15] Kim M S, Kwon J Y, Kang N J, *et al.* Phloretin induces apoptosis in H-Ras MCF10A human breast tumor cells through the activation of p53 via JNK and p38 mitogen-activated protein kinase signaling [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2009, 1171(1): 479-493.
- [16] Yang K C, Chiayi T, Wang Y J, *et al.* Apple polyphenol phloretin potentiates the anticancer actions of paclitaxel through induction of apoptosis in human Hep G2 cells [J]. *Mol Carcinog*, 2009, 48(5): 420-431.
- [17] Park S Y, Kim E J, Shin H K, *et al.* Induction of apoptosis in HT-29 colon cancer cells by phloretin [J]. *J Med Food*, 2008, 10(4): 581-586.
- [18] Zhu S P, Liu G, Wu X T, *et al.* The effect of phloretin on human gamma delta T cells killing colon, cancer SW-1116 cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 15(1): 6-14.
- [19] Lin H, Fang C, Zhu R, *et al.* Inhibitory effect of phloretin on α -glucosidase: Kinetics, interaction mechanism and molecular docking [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 95: 520-527.
- [20] Shu G, Lu N S, Zhu X T, *et al.* Phloretin promotes adipocyte differentiation *in vitro* and improves glucose homeostasis *in vivo* [J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(12): 1060-1065.

- 1296-1308.
- [21] Shen X, Zhou N, Mi L, *et al.* Phloretin exerts hypoglycemic effect in streptozotocin-induced diabetic rats and improves insulin resistance *in vitro* [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 313-324.
- [22] Lin Y P, Hsu F L, Chen C S, *et al.* Constituents from the Formosan apple reduce tyrosinase activity in human epidermal melanocytes [J]. *Phytochemistry*, 2007, 68(8): 1189-1199.
- [23] Ehrenkranz J R, Lewis N G, Kahn C R, *et al.* Phlorizin: A review [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2005, 21(1): 31-38.
- [24] Zhang L Q, Yang X W, Zhang Y B, *et al.* Biotransformation of phlorizin by human intestinal flora and inhibition of biotransformation products on tyrosinase activity [J]. *Food Chem*, 2012, 132(2): 936-942.
- [25] Stella V J, Ntiaddae K W. Prodrug strategies to overcome poor water solubility [J]. *Adv Drug Del Rev*, 2007, 59(7): 677-694.
- [26] Alvarado F, Crane R K. Phlorizin as a competitive inhibitor of the active transport of sugars by hamster small intestine, *in vitro* [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1962, 56: 170-172.
- [27] Esaki S, Goda T, Takase S, *et al.* Synthesis of phloretin 2'-O- β -L-glycosides and their inhibitory action against sugar transport in rat small intestine [J]. *Agric Biol Chem*, 1991, 55(11): 2855-2860.
- [28] Tsujihara K, Hongu M, Saito K, *et al.* Na (+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetics. I. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives based on a new concept [J]. *Chem Pharm Bull*, 1996, 44(6): 1174-1180.
- [29] Tsujihara K, Hongu M, Saito K, *et al.* Na (+)-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors as antidiabetic agents. 4. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives substituted on the B ring [J]. *J Med Chem*, 1999, 31(13): 5311-5324.
- [30] Hongu M, Tanaka T, Funami N, *et al.* Na (+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetic agents. II. Synthesis and structure-activity relationships of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives [J]. *Chem Pharm Bull*, 1998, 46(1): 22-33.
- [31] Hongu M, Funami N, Takahashi Y, *et al.* Na (+)-glucose cotransporter inhibitors as antidiabetic agents. III. Synthesis and pharmacological properties of 4'-dehydroxyphlorizin derivatives modified at the OH groups of the glucose moiety [J]. *Chem Pharm Bull*, 1998, 46(10): 1545-1555.
- [32] Wright E M, Hirayama B A, Loo D F. Active sugar transport in health and disease [J]. *J Int Med*, 2007, 261(1): 32-43.
- [33] Isaji M. Sodium-glucose cotransporter inhibitors for diabetes [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2007, 8(4): 285-292.
- [34] Nomura S, Sakamaki S, Hongu M, *et al.* Discovery of canagliflozin, a novel C-glucoside with thiophene ring, as sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(17): 6355-6360.
- [35] Meng W, Ellsworth B A, Nirschl A A, *et al.* Discovery of dapagliflozin: A potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(5): 1145-1149.
- [36] Calado J. Dapagliflozin, an oral sodium glucose cotransporter type 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *IDrugs*, 2009, 12(12): 785-798.
- [37] Imamura M, Nakanishi K, Suzuki T, *et al.* Discovery of ipragliflozin (ASP1941): A novel C-glucoside with benzothiophene structure as a potent and selective sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Biorg Med Chem*, 2012, 20(10): 3263-3279.
- [38] Hrapchak M, Latli B, Wang X J, *et al.* Synthesis of empagliflozin, a novel and selective sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, labeled with carbon-14 and carbon-13 [J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2014, 57(12): 687-694.
- [39] Hasan F M, Alsahli M, Gerich J E. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 104(3): 297-322.
- [40] 郭宗儒. 由根皮苷到坎格列净的上市 [J]. *药学学报*, 2015, 50(5): 633-634.
- [41] Wang L, Li Z W, Zhang W, *et al.* Synthesis, crystal structure, and biological evaluation of a series of phloretin derivatives [J]. *Molecules*, 2014, 19(10): 16447-16457.
- [42] 魏丽娜, 孟永宏, 郭玉蓉, 等. 一种水溶性根皮素衍生物及其制备方法: 中国, CN103936606A [P]. 2014-07-23.
- [43] Ikumi Y, Kida T, Sakuma S, *et al.* Polymer-phloridzin conjugates as an anti-diabetic drug that Inhibits glucose absorption through the Na⁺/glucose cotransporter (SGLT1) in the small intestine [J]. *J Controll Rel*, 2008, 125(1): 42-49.
- [44] 李翠苹, 余燕影, 曹树稳. 根皮素乙酰阿魏酸酯的合成及抗氧化活性研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2012, 24(3): 316-320.

- [45] Baldisserotto A, Malisardi G, Scalambra E, *et al.* Synthesis, antioxidant and antimicrobial activity of a new phloridzin derivative for dermo-cosmetic applications [J]. *Molecules*, 2012, 17(11): 13275-13289.
- [46] 董华强, 李梅, 吴剑峰, 等. 多穗柯根皮苷水杨酸酯抗氧化和降血糖活性研究 [J]. 食品科学, 2009, 30(19): 279-282.
- [47] 王建新, 周忠, 王建国. 根皮素抑制酪氨酸酶活性研究 [J]. 香料香精化妆品, 2002(2): 4-5.
- [48] Stadtman E R, Moskovitz J, Berlett B S, *et al.* Cyclic oxidation and reduction of protein methionine residues is an important antioxidant mechanism [J]. *Mol Cell Biochem*, 2002, 234/235(1): 3-9.
- [49] Zhu Y J, Song K K, Li Z C, *et al.* Antityrosinase and antimicrobial activities of *trans*-cinnamaldehyde thiosemicarbazone [J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(12): 5518-5523.
- [50] 李静, 余燕影, 曹树稳. 根皮素异烟酰基脲的合成、表征及抗氧化活性研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2011, 23(5): 824-827.
- [51] 杜鹏, 余燕影, 曹树稳. 3种根皮素酰脲衍生物的合成及抑制酪氨酸酶和抗氧化活性 [J]. 天然产物研究与开发, 2013, 25(4): 525-529.
- [52] 许宾宾, 曹树稳, 余燕影. 根皮素缩氨基硫脲合成及其抑制酪氨酸酶活性作用 [J]. 南昌大学学报: 理科版, 2013, 37(1): 51-54.
- [53] 万平红, 余燕影, 樊柏林, 等. 根皮素蛋氨酸希夫碱的合成及其性质研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2014, 26(12): 1907-1911.
- [54] Xu B, Yu Y, Wan P, *et al.* Synthesis and antityrosinase, antioxidant activities of phloretin thiosemicarbazones [J]. *Res Chem Intermed*, 2013, 40(8): 3095-3107.
- [55] Shin S, Kum H, Ryu D, *et al.* Protective effects of a new phloretin derivative against UVB-induced damage in skin cell model and human volunteers [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(10): 18919-18940.
- [56] Pearce B E, Clarke R. A phosphorylated phloretin derivative. Synthesis and effect on intestinal Na^+ -dependent phosphate absorption [J]. *Am J Physiol-Gastroint Liver Physiol*, 2002, 283(4): 848-855.
- [57] Stevenson D E, Wibisono R, Jensen D J, *et al.* Direct acylation of flavonoid glycosides with phenolic acids catalysed by *Candida antarctica* lipase B (Novozym 435[®]) [J]. *Enzyme Microb Technol*, 2006, 39(6): 1236-1241.
- [58] Ziaullah, Rupasinghe H P V. An efficient microwave-assisted enzyme-catalyzed regioselective synthesis of long chain acylated derivatives of flavonoid glycosides [J]. *Tetrahedron Lett*, 2013, 54(15): 1933-1937.
- [59] Ziaullah, Bhullar K S, Warnakulasuriya S N, *et al.* Biocatalytic synthesis, structural elucidation, antioxidant capacity and tyrosinase inhibition activity of long chain fatty acid acylated derivatives of phloridzin and isoquercitrin [J]. *Biorg Med Chem*, 2013, 21(3): 684-692.
- [60] Enaud E, Humeau C, Piffaut B, *et al.* Enzymatic synthesis of new aromatic esters of phloridzin [J]. *J Mole Cataly B Enzy*, 2004, 27(1): 1-6.
- [61] Gosch C, Halbwirth H, Schneider B. Cloning and heterologous expression of glycosyltransferases from *Malus x domestica* and *Pyrus communis*, which convert phloretin to phloretin 2'-O-glucoside (phloridzin) [J]. *Plant Sci*, 2010, 178(3): 299-306.
- [62] Bungaruang L, Gutmann A, Nidetzky B. β -Cyclodextrin improves solubility and enzymatic C-glucosylation of the flavonoid phloretin [J]. *Adv Synth Catal*, 2016, 358(3): 486-493.
- [63] 崔雨, 赵艳敏, 魏小聪, 等. 根皮素的微生物转化筛选及消耗率的测定 [J]. 食品研究与开发, 2016, 37(8): 166-169.
- [64] 梅建凤, 李靓, 易喻, 等. 紫变青霉生物转化根皮苷制备根皮素的研究 [J]. 浙江工业大学学报, 2016, 44(6): 660-664.
- [65] Schoefer L, Mohan R, Schwiertz A, *et al.* Anaerobic degradation of flavonoids by *clostridium orbiscindens* [J]. *Arch Microbiol*, 2000, 173(1): 71-75.
- [66] Comeskey D J, Cooney J M, Rowan D D. Synthesis of deuterated dihydrochalcones [J]. *J Labelled Comp*, 2010, 49(6): 479-487.
- [67] 范新景, 袁超, 李嘉琪, 等. 根皮苷与麦芽糖基- β -环糊精复合物的理化性质研究 [J]. 现代食品科技, 2016, 32(3): 106-112.