

磷酸二酯酶天然抑制剂的研究进展

雷 玉¹, 梁津豪¹, 罗海彬², 何细新^{1*}

1. 广州中医药大学中药学院, 广东 广州 510006

2. 中山大学药学院, 广东 广州 510006

摘 要: 磷酸二酯酶 (PDEs) 是一类多基因大家族酶, 包括 11 型, 可以通过水解细胞内第二信使环磷酸腺苷和环磷酸鸟苷调节细胞内的多种信号传递和生理活动。研究表明, PDEs 参与了炎症、抑郁、哮喘等多种病理过程的发生发展, 是新药研究的热门靶点。近年来, 从天然产物中发现了一些特异性强、活性高的 PDEs 抑制成分。对 PDEs 各家族的生物学特点、生理病理学意义及其天然抑制剂的研究进展进行综述, 以期对 PDEs 抑制剂新药的研发提供参考。

关键词: 磷酸二酯酶; 抑制剂; 天然产物; 炎症; 抑郁; 哮喘

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)19-4694-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.19.033

Research progress on natural inhibitors towards phosphodiesterases

LEI Yu¹, LIANG Jin-hao¹, LUO Hai-bin², HE Xi-xin¹

1. School of Pharmaceutical Sciences, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China

2. School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510006, China

Abstract: Phosphodiesterases (PDEs) represent an important enzyme class constituted by 11 isozymes (PDE1 to PDE11). They can regulate gene expression and nucleotide signaling pathway through the hydrolysis of cAMP and cGMP. Studies showed that PDEs have become one of the most popular research topics in the new drug development because they involved in the development of many pathological processes, such as inflammation, depression, asthma and so on. In recent years, many specific and efficient PDEs inhibitors derived from natural products have been reported. This paper reviews the biochemical properties, physiological functions, and their natural inhibitors of the PDEs families for providing a solid support for the further new drug development of selective PDEs inhibitors.

Key words: phosphodiesterases; inhibitors; natural products; inflammation; depression; asthma

磷酸二酯酶 (phosphodiesterases, PDEs) 是一类可水解细胞内第二信使环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 和环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 的酶类, 参与了多种信号传递和生理活动^[1]。PDEs 由 21 个基因编码组成, 根据其对抑制剂敏感性和氨基酸序列的不同分为 11 个家族 (PDE1~11)。PDE 家族基因的多样性及其复杂的表达方式, 提示其不同的亚型可能具有不同的病理和生理机制^[2]。PDEs 参与了炎症、哮喘、抑郁等多种疾病病理过程的发生和发展^[3], 可作为治疗各类复杂疾病的重要靶点。因此, 着力于发现包括合成类和天然来源的 PDEs 抑制剂

先导化合物, 是促进该类抑制剂新药研发的关键。

目前, 合成的 PDEs 抑制剂药物虽然在治疗炎症、哮喘、神经退行性疾病、银屑病等疾病方面具有良好的效果, 但同时也存在一系列不良反应。如 PDE4 抑制剂罗氟司特^[4], 临床上用于慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的治疗, 伴随的副作用主要表现为恶心、头痛、腹泻甚至失眠和抑郁等。用于治疗斑块型银屑病的药物阿普斯特 (Apremilast), 可以选择性抑制 PDE4A1A, 进而改善银屑病关节炎患者的体征和症状, 其半数抑制浓度 (IC₅₀) 为 14 μmol/L^[5]。但其也具有一定的不良反应, 如恶心、呕吐、腹泻、上呼吸道感染、紧张性头痛, 甚至抑郁等^[6]。PDE3

收稿日期: 2018-07-03

基金项目: 广州市科技计划项目 (201607010293)

作者简介: 雷 玉 (1994—), 女, 陕西渭南人, 硕士在读, 从事中药及天然药物活性成分研究。E-mail: 2638372126@qq.com

*通信作者 何细新, 男, 教授, 从事天然药物化学研究。Tel: (020)39358073 E-mail: mark07@gzucm.edu.cn

选择性抑制剂米力农^[1]存在心脏毒性。因此, 这些副作用极大地限制了 PDEs 抑制剂临床应用范围和治疗前景。

天然产物一直是防病、治病药物的主要来源, 在神经退行性疾病治疗方面有悠久的历史 and 坚实的基础。尽管人工合成的药物在药物研发中占有相当大的比重, 但是临床上应用的很多药物都是直接或间接来源于天然产物。天然产物依然是治疗重大疾病的药物或先导化合物的主要源泉之一^[7]。因此, 从天然产物中寻找高效低毒且选择性强的 PDEs 活性抑制成分越来越受到科学家的重视。本文介绍了天然产物中对各 PDEs 亚型具有抑制作用的活性成分, 以期针对该靶点的新药研发提供参考。

1 PDE1 及其天然抑制剂

细胞内 Ca^{2+} 浓度的升高会引起细胞无序死亡及循环系统紊乱, 进而导致神经退行性疾病如阿尔茨海默病、帕金森病、卒中以及心肌梗死^[8]。20 世纪 70 年代, 科学家们分别通过对鼠脑和牛脑组织的研究首次证明了钙离子激动的 PDE1 的存在。PDE1 家族代表了环核苷酸和细胞内钙离子之间的调控关系, 已被证明能够调节 Ca^{2+} 以及环状核苷酸 cAMP 和 cGMP 的细胞内信号转导途径。研究发现, PDE1 主要存在于脑、心脏组织、平滑肌和心肌组织中, 并在运动行为、学习和记忆功能区扮演了重要的角色。包括 3 个已知的钙调蛋白依赖型磷酸二酯酶 (CaM-PDEs) 基因 PDE1A、PDE1B、PDE1C, 在中枢神经系统的组织中调节信号传导发挥了关键的作用^[1-2]。

从夹竹桃科蔓长春花属多年生藤本植物小蔓长春花 *Vinca minor* L. 中分离得到的长春胺 (1, 图 1), 可以在一定程度上调节脑循环, 维持神经动态平衡^[9]。覃文才等^[10]研究发现, 长春胺对由樟柳碱和亚硝酸钠引起的记忆巩固不良具有一定程度的改善作用。长春胺可以诱导生成前列腺素并同时改变膜通量和膜内 Ca^{2+} 的分布, 从而影响 Ca^{2+} 介导的平滑肌收缩及舒张^[11]。通过结构修饰, 比长春胺更加高效低毒的衍生物相继被合成出来, 其中作用最著名的是阿朴长春胺酸乙酯, 也被称为长春西汀^[12]。临床上可以选择性地增加脑血流量, 改善脑部微循环和脑代谢^[13]。此外, 该药物对抑郁症也具有辅助治疗作用。

2 PDE2 及其天然抑制剂

PDE2 主要分布在大脑、神经元、心脏中, 在肝

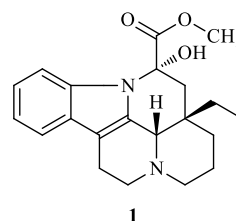


图 1 长春胺化学结构

Fig. 1 Structure of vincamine

脏、胎盘、骨骼肌中也有分布。其 4 个亚型 (PDE2A1、PDE2A2、PDE2A3、PDE2A4) 具有高度的同源性^[2]。PDE2 不仅能水解 cGMP 和 cAMP, 而且对 cGMP 的选择性是对 cAMP 的 30 倍。其抑制剂可以用来治疗心脏病、改善记忆力以及抑制血栓的形成等^[14-15]。Erthro-9-[2-hydroxyl-3-nonyl] adenosine (EHNA) 是 PDE2 抑制剂 ($\text{IC}_{50}=0.8 \mu\text{mol/L}$)^[16], 常作为参照物用于 PDE2 抑制活性检测, 但由于其抑制腺苷脱氨酶的活性非常好, 因此在应用上受到很多限制。

豆科蝶形花亚科 (Papilionoideae) 植物中广泛存在的一种异黄酮类成分金雀异黄素 (2, 图 2), 对 PDE2 具有良好的抑制活性, IC_{50} 为 $(1.7 \pm 0.2) \mu\text{mol/L}$ ^[17]。目前国内已经批准多种以金雀异黄素为主要成分的功能性保健品用于临床^[18]。

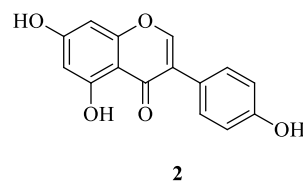


图 2 金雀异黄素化学结构

Fig. 2 Structure of genistein

3 PDE3 及其天然抑制剂

PDE3 可以同时水解 cAMP 和 cGMP, 主要分布在血管、心脏、肾脏集合管上皮细胞、脑内纹状体和海马中^[2], 有 PDE3A 和 PDE3B 2 个亚型。PDE3 参与体内多种生理活动的调节, 如舒张血管平滑肌、抗血小板凝聚、抗血栓形成、强心以及抗细胞增殖等, 在心力衰竭等症的治疗中也具有临床应用价值^[2,4]。目前市场上应用的 PDE3 抑制剂米力农可以升高心肌细胞内的 Ca^{2+} , 增强心肌细胞收缩力, 从而减轻心负荷, 显著改善心力衰竭患者的临床症状。但由于长期服用该药可能导致头痛、室性心律失常, 过量时可有低血压、心动过速等不良反应, 极大地限制了其临床应用^[19]。近年来, 对于天然产物在 PDE3 抑制作用方面的研究逐渐增加。谭萍等^[20]对银杏叶

中单体成分的 PDE3 抑制活性做了研究,结果显示,3 种浓度 (1、10、100 $\mu\text{mol/L}$) 下,单体成分槲皮素 (3)、山柰酚 (4)、银杏内酯 A (5) 对 ADP 诱导的血小板凝聚均有一定程度的抑制效果。目前银杏叶提取物被广泛用于治疗外周动脉阻塞性疾病、脑缺血性疾病和相关的神经性疾病^[21]。台中鼠李

Rhamnus nakaharai (Hayata) Hayata 产于我国台湾中部,作为传统中药用于治疗哮喘、肿瘤及炎症系统疾病。台中鼠李的主要成分 3-*O*-methylquercetin (6) 对于豚鼠肺部和心脏上的 PDE3 具有一定程度的抑制作用, IC_{50} 为 $(1.60 \pm 0.75) \mu\text{mol/L}$ ^[22]。PDE3 天然抑制剂结构见图 3。

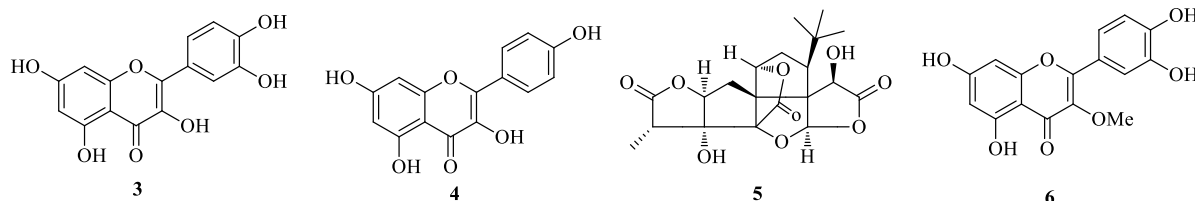


图 3 PDE3 天然抑制剂化学结构

Fig. 3 Structures of nature inhibitors of PDE3

4 PDE4 及其天然抑制剂

PDE4 对细胞内 cAMP 浓度及其下游信号传导具有重要的调控作用,其 4 个亚型(PDE4A、PDE4B、PDE4C、PDE4D)在中枢神经系统中的分布浓度不同,也提示其具有独特的生理活性^[1-2]。PDE4 主要分布在各种炎症细胞内,其抑制剂研究多集中于哮喘、关节炎、COPD 以及自身免疫性疾病等方面^[23]。PDE4 抑制剂阿普斯特可抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-23 (IL-23) 和其他多种促炎介质的生成,从而达到抗炎作用^[24]。多项临床试验证实,该药对中、重度斑块状银屑病患者疗效非常显著,已被美国食品药品监督管理局批准用于治疗成人活动性银屑病关节炎。近年来,PDE4 对于中枢神经系统相关疾病的调节功能也逐渐受到关注。研究发现,PDE4 与抑郁、认知功能障碍、神经损伤等疾病的发病进程密切相关^[3]。目前临床上的一些 PDE4 抑制剂大多具有一定程度的副作用,如恶心、呕吐等胃肠道反应,甚至抑郁^[4]。因此,从天然产物中寻找具有 PDE4 抑制作用的活性成分具有重要的意义。

天然产物中具有 PDE4 抑制作用的结构类型十分丰富。中山大学罗海彬教授团队以 PDE4 为靶标,对一系列天然药用植物进行化学成分研究。芸香科植物飞龙掌血 *Toddalia asiatica* (L.) Lam. 中的活性成分 taddalin B (7)、toddacoumalone (8)、norbraylin (9) 对 PDE4 具有抑制作用,其 IC_{50} 均低于 10 $\mu\text{mol/L}$ 。其中, toddacoumalone 活性最为显著 ($\text{IC}_{50} = 0.14$

$\mu\text{mol/L}$)^[25]。从库拉索芦荟 *Aloe vera* (L.) Burm. f. 中分离得到的一组顺反异构体 elgonicai-dimer A (10a) 和 elgonicai-dimer B (10b), IC_{50} 分别为 9.25、4.42 $\mu\text{mol/L}$ ^[26]。从豆科植物假地蓝 *Crotalaria ferruginea* Grah. ex Benth. 中分离得到的大豆异黄酮 (11a, $\text{IC}_{50} = 2.57 \mu\text{mol/L}$)、4'-羟基-2'-甲氧基异黄酮 (11b, $\text{IC}_{50} = 4.59 \mu\text{mol/L}$)、6,7,4'-三羟基异黄酮 (12, $\text{IC}_{50} = 8.94 \mu\text{mol/L}$) 和 黄体酮 (13, $\text{IC}_{50} = 8.74 \mu\text{mol/L}$), 显示了良好的 PDE4 抑制作用^[27]。从肉芝软珊瑚 *Sarcophyton ehrenbergi* von Marenzeller 中分离得到的前列腺素类天然产物 sarcoehrendin B (14)、sarcoehrendin J (15), IC_{50} 值均低于 10 $\mu\text{mol/L}$ ^[28]。从卷柏科植物垫状卷柏 *Selaginella pulvinata* (Hook. et Grev.) Maxim. 中分离得到 4 种新型结构,命名为 selaginpulvin A~D (16a~16d), 具有显著的 PDE4 抑制活性, IC_{50} 在 0.11~5.13 $\mu\text{mol/L}$ ^[29]。

连翘 *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl 是木犀科连翘属植物的干燥果实,具有清热解毒、消肿散结之功效,临床上用于治疗丹毒、痈疽、风热感冒、温病初起等症,素有“疮家圣药”之称。连翘木脂素类活性化合物连翘苷 (17) 具有 PDE4 抑制活性 ($\text{IC}_{50} = 8 \mu\text{mol/L}$)^[30]。桑 *Morus alba* L. 的干燥根皮作为传统平喘类中药广泛应用于临床中。研究表明其黄酮类成分 R-环桑色烯 (18)、S-环桑色烯 (19)、14-methoxy-dihydromorusin (20)、cyclcommumol (21)、cyclomulberrin (22)、morunigrol A (23)、

sanggenonel J (24)、kuwanon C (25)、cudraflavone C (26) 对 PDE4D2 的 IC_{50} 为 0.005 4~0.40 $\mu\text{mol/L}$ ，与咯利普兰 ($IC_{50}=0.62 \mu\text{mol/L}$) 比较显示了较强的 PDE4D2 抑制作用^[31]。桑中的苯并呋喃类成分桑辛素 M (27) 具有显著的抑制 PDE4D2、PDE4B2 作用， IC_{50} 分别为 2.9、4.5 $\mu\text{mol/L}$ ^[32]。藤黄科藤黄属山竹 *Garcinia mangostana* L. 具有清热生津、止咳止呕的功效。从中分离得到的 α -倒捻子素 (28) 具有显著的 PDE4D2 抑制作用 ($IC_{50}=0.62 \mu\text{mol/L}$)^[33]。PDE4 天然抑制剂结构见图 4。

近来，还有大量关于中药粗提取物对 PDE4 抑制作用的研究报道。姜代勋等^[34]对 22 味扶正固本类中药进行 PDE4 抑制活性筛选，结果显示在质量

浓度为 1 g/mL 时，13 味中药提取物对 PDE4 显示了抑制活性，其中白芍提取物的抑制率为 97.42%。在 11 味祛风湿类中药中，青风藤的 PDE4 抑制率最高，为 64.29%。本课题组研究了银杏叶等 10 种常用平喘药提取物对 PDE4 的抑制作用，结果显示桑白皮 *Mori Cortex*、款冬花 *Farfarae Flos*、枇杷叶 *Eriobotryae Folium* 和马兜铃 *Aristolochiae Fructus* 的粗提物对 PDE4D2 的抑制作用最为显著^[35]。马鞭科紫珠属植物具有散瘀止血、清热消肿的功效。现代药理学研究表明，该属植物可抗炎、抗菌、止血、护肝，以及对神经系统具有一定程度的保护作用^[36]。研究发现，14 种紫珠属植物醇提取物在质量浓度为 0.2 g/L 时，对 PDE4D2 的抑制率均在 80% 以上，

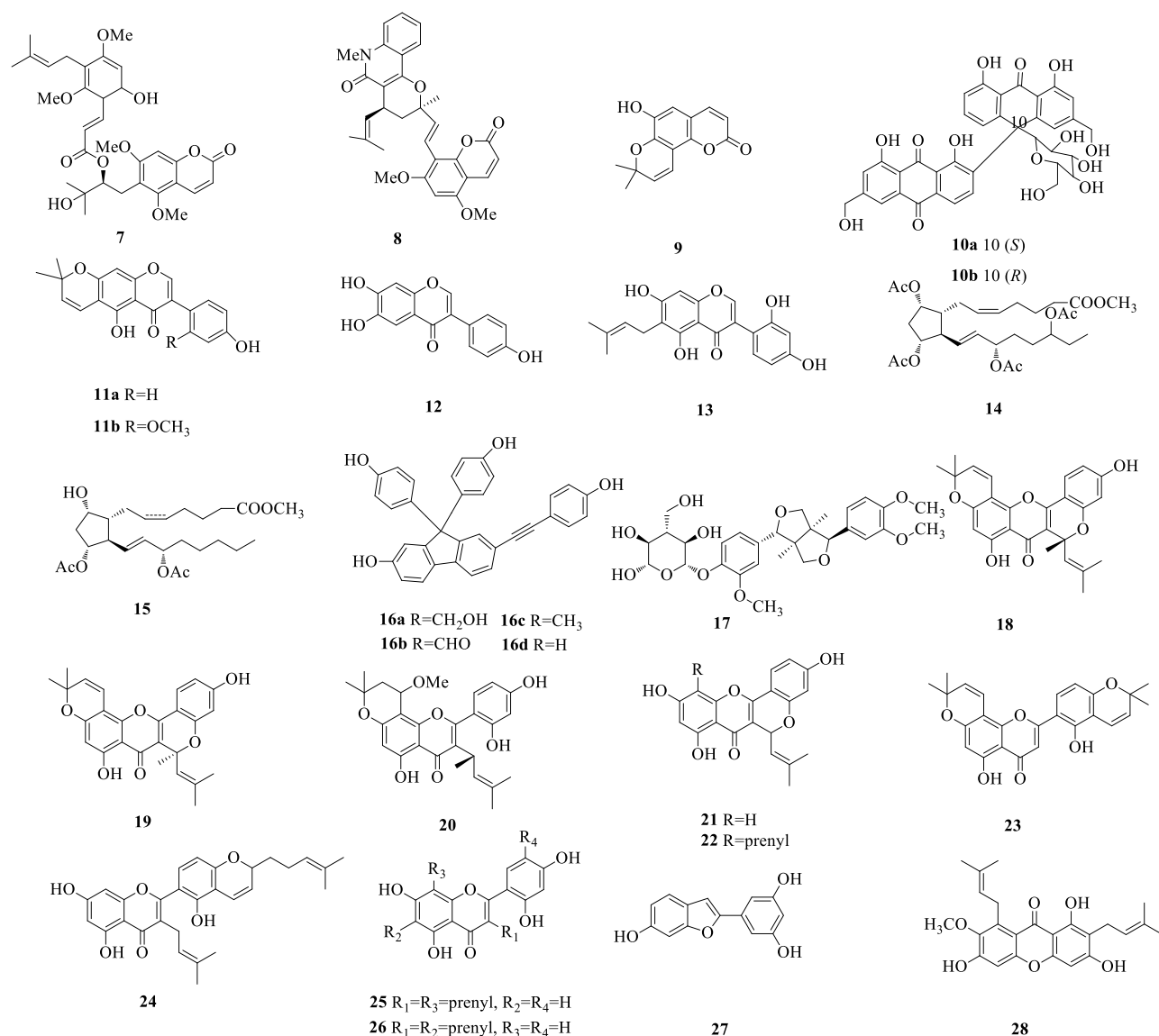


图 4 PDE4 天然抑制剂化学结构
Fig. 4 Structures of nature inhibitors of PDE4

其中大叶紫珠 *Callicarpa macrophylla* Vahl 的抑制率为 98.63%^[37], 提示可进一步对这些中药进行分离, 确定其活性物质结构, 从中寻找新型 PDE4 抑制剂。

由此可以看出, 天然抑制剂在针对 PDE4 靶点的抑制作用方面有很大的优势, 值得科研工作者开展更深入的研究。

5 PDE5 及其天然抑制剂

PDE5 在阴茎海绵体和血管平滑肌细胞中特异性高度表达, 同时也在肺、胰腺、血小板、骨骼肌和心肌细胞中分布^[2]。研究表明, PDE5 抑制剂在增强一线抗肿瘤药物杀伤肿瘤细胞方面效果显著, 是潜在的化疗药物^[38]。与此同时, PDE5 抑制剂还具有神经保护作用, 可以修复脑卒中后的神经血管、抗氧化、改善认知功能障碍等^[1]。目前市场上应用的 PDE5 抑制剂有西地那非、伐地那非、他达那非等, 在治疗男性勃起功能障碍方面具有不错的治疗效果。西地那非对 PDE5 具有高度选择性, 但仍存在对其他 PDE 的交叉抑制作用, 部分患者在服用该药后, 会出现头痛、面部潮红、鼻塞等不良反应^[39]。因此, 研究 PDE5 天然抑制剂具有一定的价值。小檗科植物淫羊藿 *Epimedium brevicornu* Maxim. 具有补肾壮阳、祛风除湿的功效, 在传统医学上用于治疗阳痿早泄、腰酸腿痛、神经衰弱、头晕目眩等症。从中分离出的单体成分淫羊藿苷 (29, 图 5) 具有保护心血管系统、调节免疫、抗癌、抗骨质疏松和改善性功能紊乱等多种重要的生物活性, 作为治疗男性功能障碍药物的先导化合物, 其对 PDE5 的 IC₅₀ 值为 5.9 μmol/L^[38]。辛钟成等^[40]研究了淫羊藿苷对家兔阴茎平滑肌的松弛作用, 作用机制可能与影响 NO-cAMP 通路活性有关。

6 PDE7 及其天然抑制剂

PDE7 有 PDE7A、PDE7B 2 种亚型, 主要分布在脑、胰腺、胸腺、淋巴细胞和巨噬细胞^[2]。研究

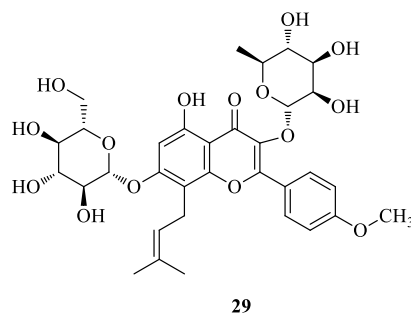


图 5 淫羊藿苷化学结构

Fig. 5 Structure of icaritin

表明, PDE7 抑制剂在治疗动脉粥样硬化及 COPD 等免疫炎症类疾病方面具有重要意义^[41]。PDE7 的生物学功能与 PDE4 类似, 其抑制剂治疗炎症系统疾病的疗效优于 PDE4 抑制剂, 且副作用更小, 因此 PDE7 可能成为新型抗炎药物的潜在靶点^[42]。PDE7 特异性抑制剂苯基-2-硫-1 (1*H*)-喹唑啉-4-酮对 PDE7 的 IC₅₀ 为 5.5 μmol/L^[41]。付源等^[43]从玄参科植物胡黄连 *Picrorhiza scrophulariiflora* Pennell. 和菊科植物牛蒡子 *Fructus Arctii* L. 中分离得到的 4 种单体成分胡黄连苷 II (30)、β-谷甾醇 (31)、牛蒡子苷 (32) 和绿原酸 (33), 研究了其对 PDE7A2 的抑制作用。结果显示, 在浓度为 50 μmol/L 时, 胡黄连苷 II 和 β-谷甾醇对 PDE7A2 的最高抑制率接近 100%, IC₅₀ 低于 1 μmol/L, 而牛蒡子苷和绿原酸对 PDE7A2 的最高抑制率为 88.27% 和 68.52%, IC₅₀ 接近 5 μmol/L。以此为基础, 有望开发出以这些中药单体成分为主的选择性 PDE7 抑制剂。PDE7 天然抑制剂结构见图 6。

7 其他 PDE 家族的天然抑制剂

目前对于 PDE6、PDE8、PDE11 家族的研究尚不深入, 关于天然抑制剂方面的相关报道也较少, 在此不做深入阐述。PDE6 对 cGMP 具有特异性, 广泛分布于视网膜杆状光感受器细胞中, 在治疗遗

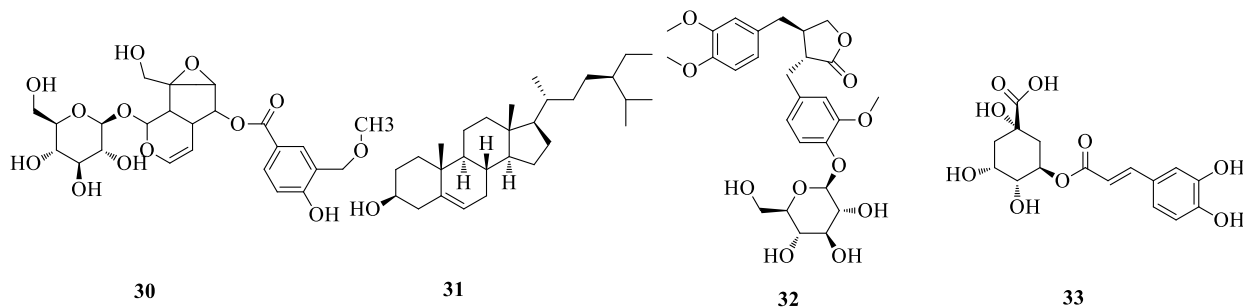


图 6 PDE7 天然抑制剂化学结构

Fig. 6 Structures of nature inhibitors of PDE7

传性色盲、视网膜色素变性等疾病方面具有重要作用。PDE8 是 cAMP 特异性水解酶, 在 T 细胞活化、睾酮的分泌、肾上腺皮质增生、甲状腺功能方面发挥了重要作用^[1-2]。

PDE9 只有 PDE9A 1 种亚型, 可高特异性地水解 cGMP。其抑制剂用于治疗外周和中枢神经系统失调、泌尿系统疾病、癌症、心血管疾病以及肥胖症^[1-2]。从红豆杉科云南榧树 *Torreya yunnanensis* Cheng et L. K. Fu 中分离得到 4 对旋光异构体 (±)-torreyunligan A~H (34~41), 针对 PDE9A 靶标的活性测试结果显示, 这些化合物的 IC₅₀ 均在

5.6~15.0 μmol/L, 与阳性对照 BAY73-6691 (IC₅₀=49.7 nmol/L) 相比显示了中等强度的抑制作用^[44]。

PDE10 是一种双重特异性磷酸二酯酶, 其抑制剂对精神分裂症具有很好的治疗作用^[45]。芍药苷 (42) 来源于芍药科, 是一种镇痛镇静、解热解痉的重要成分。该成分可以通过调控不同底物分解酶的表达, 影响 2 种核苷酸的含量, 从而明显上调 PDE10A 蛋白的表达^[46]。PDE11 可能与睾丸和肾上腺素的发生存在一定关系, 目前尚无特异性抑制剂^[1]。其他 PDE 家族天然抑制剂结构见图 7。

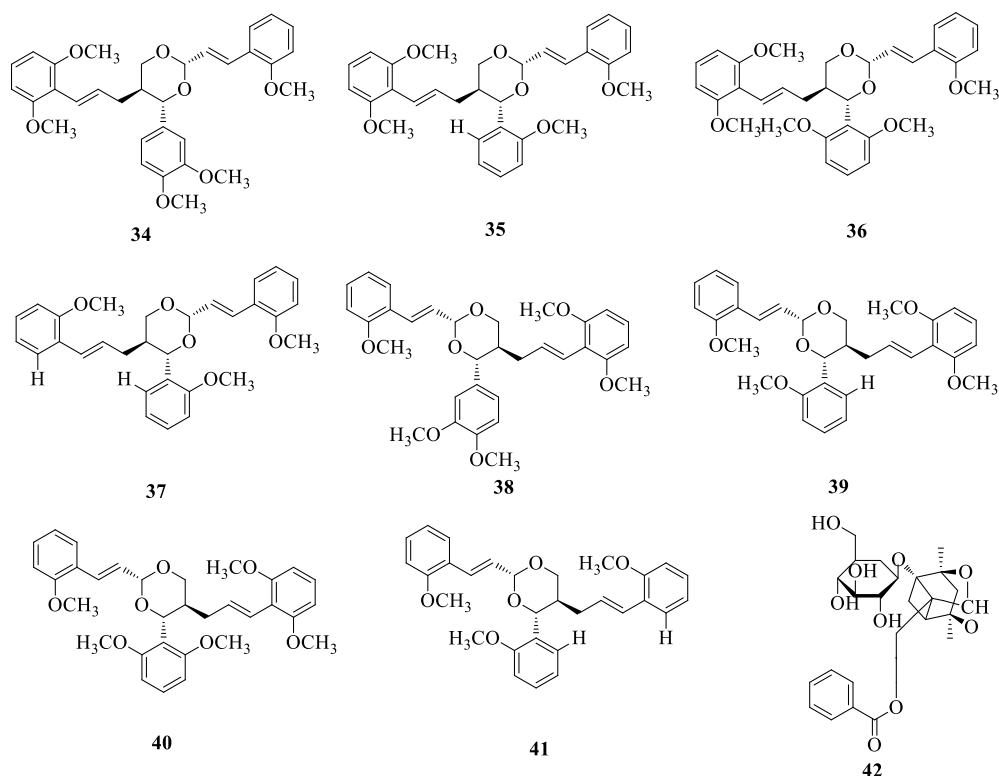


图7 其他 PDE 家族天然抑制剂化学结构

Fig. 7 Structures of nature inhibitors of other PDEs family

8 结语

本文综述了对 PDEs 各个亚型具有抑制作用的天然产物。PDEs 是一个庞大的酶家族, 其各个亚型在不同细胞中均有不同程度的表达, 是治疗一些复杂疾病的重要靶标。科研工作者通过对天然产物中作用于 PDEs 各个亚型的有效成分进行分离, 发现了一系列结构新颖、活性优良的天然成分, 为 PDEs 选择性抑制剂的研发提供先导化合物。

目前针对 PDE4 靶标的天然抑制剂报道最多, 其他家族的研究相对较少。但由于这些化合物调控

机体生理活动的作用机制仍不明确, 部分化合物仅进行了简单的体外活性筛选, 并未深入进行体内药理效应和毒性反应研究。未来需要将体内、体外活性测试相结合, 进行全面、客观的活性评价。在筛选药材选择方面, 可充分利用中药及天然药物的临床经验, 以提高筛选的命中率, 如针对 PDE4 抑制剂筛选, 可选择一些清热解毒或止咳平喘类中药, 同时, 应加大针对靶标有效成分的研究力度, 不能局限于粗提物活性研究层面, 应充分利用现代分离手段结合活性跟踪分离法, 更加高效的明确药效物

质。此外,虽然天然产物结构多样,但其活性、药动学、理化性质以及安全性等方面并未满足成药性要求,可选择部分活性好的化合物进行结构修饰和构效关系研究,为天然的 PDEs 抑制剂药物研发提供有力的支撑。

参考文献

- [1] 陈昌亮,黄爽.磷酸二酯酶及其抑制剂的研究进展[J].中国药理学通报,2014,30(2):283-286.
- [2] Keravis T, Lugnier C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) isozymes as targets of the intracellular signalling network: Benefits of PDE inhibitors in various diseases and perspectives for future therapeutic developments [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(5): 1288-1305.
- [3] 陈玲,徐英,潘建春.磷酸二酯酶参与认知与情绪调节的研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2012,26(3):357-362.
- [4] Garnock-Jones K P. Roflumilast: A review in COPD [J]. *Drugs*, 2015, 75(14): 1645-1656.
- [5] Schafer P H, Parton A, Capone L, et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity [J]. *Cell Signal*, 2014, 26(9): 2016-2029.
- [6] Qu X Y, Zhang S X, Tao L N, et al. A meta-analysis of apremilast on psoriatic arthritis long-term assessment of clinical efficacy (PALACE) [J]. *Expert Rev Clin Phar*, 2016, 9(6): 799-805.
- [7] 郭瑞霞,李力更,王于方,等.天然药物化学史话:天然产物化学研究的魅力[J].中草药,2015,46(14):2019-2033.
- [8] Kumar A, Singh A, Ekavali. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: An update [J]. *Pharmacol Rep*, 2015, 67(2): 195-203.
- [9] 胡昌奇.脑血管病治疗药长春胺的研究概况[J].国外医学:药学分册,1979,7(4):219-222.
- [10] 覃文才,张均田.尼莫地平、硝苯吡啶和长春胺对大鼠与小鼠化学性记忆障碍的改善作用[J].中国医学科学院学报,1986,8(5):366-370.
- [11] Ren N, Liu J J, Yang D L, et al. Identification of vincamine indole alkaloids producing endophytic fungi isolated from *Nerium indicum*, apocynaceae [J]. *Microbiol Res*, 2016, doi: 10.1016/j.micres.2016.06.008.
- [12] Gupta S, Singh P, Sharma B M, et al. Neuroprotective effects of agomelatine and vinpocetine against chronic cerebral hypoperfusion induced vascular dementia [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2015, 12(3): 240-252.
- [13] 任骞,张杰.长春西汀药理作用机制研究进展[J].中草药,2013,44(11):1517-1520.
- [14] Weber S, Zeller M, Guan K, et al. PDE2 at the crossway between cAMP and cGMP signalling in the heart [J]. *Cell Signal*, 2017, doi: 10.1016/j.cellsig.2017.06.020.
- [15] Gomez L, Breitenbucher J G. PDE2 inhibition: Potential for the treatment of cognitive disorders [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(24): 6522-6527.
- [16] 杨楠,贾晓斌,张振海,等.黄酮类化合物抗肿瘤活性及机制研究进展[J].中国中药杂志,2015,40(3):373-381.
- [17] 赵新筠,陈喜,湛昌国.磷酸二酯酶2(PDE2)结构及其选择性抑制剂的研究进展[J].有机化学,2009,29(2):159-165.
- [18] 宋笑丹,马满玲.金雀异黄酮的药学研究进展及临床应用[J].沈阳药科大学学报,2009(S1):127.
- [19] 张博,尤启冬,高署.磷酸二酯酶3抑制剂的功能和临床应用[J].安徽医药,2010,14(10):1220-1221.
- [20] 谭萍,郝勇,刘雁,等.银杏叶提取物单体成分对血小板磷酸二酯酶3活性的作用研究[J].中华临床医师杂志:电子版,2013,7(24):11569-11573.
- [21] Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, doi: 10.1002/14651858.CD002309.pub4.
- [22] Ko W C, Chen M C, Wang S H, et al. 3-O-methylquercetin more selectively inhibits phosphodiesterase subtype 3 [J]. *Plant Med*, 2003, 69(4): 310-315.
- [23] Spadaccini M, D'Alessio S, Peyrin-Biroulet L, et al. PDE4 inhibition and inflammatory bowel disease: A novel therapeutic avenue [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): E1276.
- [24] Mease P J. Apremilast: A Phosphodiesterase 4 Inhibitor for the treatment of psoriatic arthritis [J]. *Rheumatol Ther*, 2014, doi: 10.1007/s40744-014-0005-4.
- [25] Lin T T, Huang Y Y, Tang G H, et al. Prenylated coumarins: Natural phosphodiesterase-4 inhibitors from *Toddalia asiatica* [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(4): 955-962.
- [26] Zhong J S, Huang Y Y, Zhang T H, et al. Natural phosphodiesterase-4 inhibitors from the leaf skin of *Aloe barbadensis* Miller [J]. *Fitoterapia*, 2015, doi: 10.1016/j.fitote.2014.11.018.
- [27] Liu Y N, Huang Y Y, Bao J M, et al. Natural phosphodiesterase-4 (PDE4) inhibitors from *Crotalaria ferruginea* [J]. *Fitoterapia*, 2014, doi: 10.1016/j.fitote.2014.02.010.
- [28] Cheng Z B, Deng Y L, Han Q H, et al. Prostaglandin derivatives: Nonaromatic phosphodiesterase-4 inhibitors from the soft coral *Sarcophyton ehrenbergi* [J]. *J Nat*

- Prod*, 2014, 770(8): 1928-1936.
- [29] Huang Y, Liu X, Wu D, *et al.* The discovery, complex crystal structure, and recognition mechanism of a novel natural PDE4 inhibitor from *Selaginella pulvinata* [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 130(15): 51-59.
- [30] Coon T A, Mckelvey A C, Weathington N M, *et al.* Novel PDE4 inhibitors derived from chinese medicine *Forsythia* [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115937.
- [31] Guo Y Q, Tang G H, Lou L L, *et al.* Prenylated flavonoid as potent phosphodiesterase-4 inhibitors from *Morus alba*: Isolation, modification, and structure-activity relationship study [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 144(20): 758-766.
- [32] Chen S K, Zhao P, Shao Y X, *et al.* Moracin M from *Morus alba* L. is a natural phosphodiesterase-4 inhibitor [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(9): 3261-3264.
- [33] 何细新, 罗海彬, 谭冰心, 等. α -倒捻子素作为磷酸二酯酶 4 的抑制剂的用途: 中国, CN 107224433 A [P]. 2017-10-03.
- [34] 姜代勋, 陈武, 于同泉, 等. 中草药对磷酸二酯酶 4 活性影响的初步研究 [J]. 北京农学院学报, 2006, 21(1): 7-9.
- [35] 蔡颖红, 曹志远, 谢丽霞, 等. 10 种常用平喘中药对磷酸二酯酶 4 抑制作用的研究 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(5): 345-347.
- [36] 孙美, 王立波, 吴立军. 药用紫珠属植物的研究进展 [J]. 安徽农业科学, 2015, 43(13): 101-104.
- [37] 杨璐, 张天华, 白旭, 等. 14 种紫珠属植物醇提取物抑制磷酸二酯酶 4 活性初探 [J]. 广东药学院学报, 2015, 31(3): 328-331.
- [38] Barone I, Giordano C, Bonofiglio D, *et al.* Phosphodiesterase type 5 and cancers: Progress and challenges [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(58): 99179-99202.
- [39] 姜睿, 吴邦财. PDE5 抑制剂治疗 ED 的不良反应及防治措施 [J]. 中华男科学杂志, 2016, 11(2): 99-103.
- [40] 辛钟成, 田贞姬, 林桂婷, 等. 淫羊藿甙对阴茎海绵体的松弛效应及其作用机制 [J]. 科学通报, 2001, 46(6): 485-489.
- [41] 饶勇, 龚晓华, 马卫列, 等. 磷酸二酯酶 7 及其抑制剂 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2012, 28(10): 906-912.
- [42] 高庆平, 吴倩, 孟丹丹, 等. 噻吩并嘧啶酮类 PDE7 抑制剂的特征结构及作用机制研究 [J]. 化学试剂, 2017, 39(10): 1054-1058.
- [43] 付源, 李佳, 孙胜永, 等. 胡黄连与牛蒡子有效成分对猪磷酸二酯酶 7A2 活性的影响 [J]. 北京农学院学报, 2014, 29(4): 65-68.
- [44] Cheng Z B, Lu X, Bao J M, *et al.* ($\pm$)-Torreyunlignans A-D, rare 8-9' linked neolignan enantiomers as phosphodiesterase-9A inhibitors from *Torreya yunnanensis* [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(12): 2651-2657.
- [45] 闫军浩, 沈倩诚, 王争. 磷酸二酯酶 10A 及其研究进展 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2015, 35(12): 1904-1910.
- [46] 周恬恬, 王林元, 王景霞, 等. 芍药苷对血虚肝郁证大鼠海马磷酸二酯酶不同亚型的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(4): 288-292.