

## 代表性木脂素类化合物的结构修饰研究概况

金鑫, 祝洪艳\*, 张荻, 赵岩, 何忠梅, 郜玉钢

吉林农业大学中药材学院, 吉林 长春 130118

**摘要:** 木脂素是由2分子及以上苯丙素衍生物聚合而成的一类天然化合物, 多存在于植物的木质部和树脂中, 具有抗肿瘤、抗人类免疫缺陷病毒(HIV)、降血糖、抗氧化、保护心血管和肝脏等广泛的生物活性。但该类化合物溶解度差, 导致其临床应用受限, 因此, 研究者多采用化学方法对其结构进行改造与修饰。对近年来几种代表性木脂素类成分牛蒡苷元、鬼臼毒素、五味子木脂素、厚朴酚、和厚朴酚等的化学结构修饰及衍生物的药理活性研究进行综述, 以期对木脂素类化合物的深入研究和开发利用提供依据。

**关键词:** 木脂素; 结构修饰; 衍生物; 牛蒡苷元; 鬼臼毒素; 五味子木脂素; 厚朴酚; 和厚朴酚; 抗肿瘤活性

**中图分类号:** R284      **文献标志码:** A      **文章编号:** 0253-2670(2018)23-5724-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.23.035

## Progress in structural modification of representative lignan compounds

JIN Xin, ZHU Hong-yan, ZHANG Di, ZHAO Yan, HE Zhong-mei, GAO Yu-gang

College of Chinese Medicinal Materials, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China

**Abstract:** Lignans which are polymerized by two or more phenylpropanoids derivatives were mostly found in the xylem and resin of plants. Modern pharmacological studies have shown that lignans have extensive biological activities, such as anti-tumor, anti-HIV, antidiabetics, anti-oxidant, cardiovascular and liver protections and so on. However, owing to the poor solubility of structures, its clinical application is still limited. Therefore, chemical modification methods are usually used by domestic and overseas researchers in order to improve their solubility. In this paper, a series of typical lignans such as arctigenin, podophyllotoxin, schisandrin, magnolol, and honokiol were taken as examples to summarize their structural modification methods and different biological activities, aiming to provide scientific basis for further exploitation and studies of lignans.

**Key words:** lignan; structural modification; derivatives; arctigenin; podophyllotoxin; lignans of *Schisandra chinensis*; magnolol; honokiol; antitumor activity

木脂素广泛存在于植物体的木质部和树脂中, 种类繁多, 按照结构可以分为简单型、单环氧型、双环氧型、木脂内酯、环木脂素、环木脂内酯、联苯环辛烯型和联苯型等。药理研究表明, 木脂素具有抗肿瘤<sup>[1]</sup>、抗炎<sup>[2-3]</sup>、镇静<sup>[4]</sup>、保肝<sup>[5-6]</sup>、保护心血管系统<sup>[7-8]</sup>等多种生物活性。研究其化学结构发现, 大多数木脂素类成分均为脂溶性化合物, 导致其不易被人体吸收, 生物利用度低, 无法充分地发挥其作用。因此, 不少研究者常选择天然木脂素类成分作为先导化合物, 采用酯化、中和、取代、酰化等化学方法对其结构进行衍生化, 以改善化合物的溶

解度, 扩大其临床应用范围, 开发了一大批结构新颖的木脂素类衍生物。本文总结了近年来国内外学者对牛蒡苷元、鬼臼毒素、厚朴酚、和厚朴酚等几种代表性的木脂素类成分所进行的结构修饰及各衍生物的生物活性, 旨在为木脂素类成分的研究与开发提供思路。

### 1 牛蒡苷元的结构修饰

牛蒡子为菊科草本植物牛蒡 *Arctium lappa* L. 的干燥成熟果实, 属于解表药中的发散风热药, 具有疏散风热、宣肺透疹、消肿解毒之功效<sup>[9]</sup>。牛蒡苷元是牛蒡子中的代表性木脂素类成分, 是牛蒡苷在

收稿日期: 2018-09-14

基金项目: 教育部重点研发计划项目(2016YFC0500300); 吉林省科技发展计划项目(20180520060JH); 吉林省教育厅“十三五”项目(JJKH20170321KJ); 吉林省科技厅重点科技攻关项目(20170204017YY)

作者简介: 金鑫(1993—), 女, 回族, 硕士, 研究方向为生药学。Tel: 18088678755 E-mail: 18088678755@163.com

\*通信作者 祝洪艳(1982—), 女, 博士, 副教授, 研究方向为天然产物研究与开发。Tel: 15584448501 E-mail: popzhy@163.com

胃肠内的代谢物<sup>[10]</sup>, 具有抗炎<sup>[11]</sup>、抗病毒<sup>[12]</sup>、抗肿瘤<sup>[13]</sup>等作用。因此, 国内外研究者以牛蒡苷元为先导化合物, 根据其理化性质, 采取氨解、酯化、氧化等不同方法对其结构进行了衍生化, 得到一系列新的化合物。

### 1.1 氨解反应

陈桂荣等<sup>[14]</sup>和张辉等<sup>[15]</sup>对牛蒡苷元进行了氨解反应, 得到氨解衍生物(1, 图 1)和 *N*-苯甲基-2-(4'-羟基-3'-甲氧基苯甲基)-3-(3'',4''-二甲氧基苯甲基)丁酰胺(2), 其溶解性高于牛蒡苷元, 但抗癌活性略低于牛蒡苷元。

### 1.2 酯化反应

Cai 等<sup>[16]</sup>和 Chen 等<sup>[17]</sup>将牛蒡苷元与氨基酸(Boc-甘氨酸、Boc-丙氨酸、Boc-缬氨酸、Boc-亮氨酸和 Boc-异亮氨酸)及小分子有机酸(巴豆酸、糠

酸、2-萘酸和 3-吡啶乙酸)进行酯化反应, 得到一系列牛蒡苷元酯衍生物, 其中衍生物 3 和 4 的抗肿瘤活性强于牛蒡苷元, 衍生物 5 的活性强、刺激性小、毒性弱, 有进一步研究开发价值。

### 1.3 其他反应

徐煜彬等<sup>[18]</sup>通过 Mannich 反应对牛蒡苷元进行了衍生化, 得到产率高达 91.2% 的 4-(3'',4''-二甲氧基)-3-[4'-羟基-3'-甲氧基-5'-(哌啶-1-甲基)-苯甲基]-二氢呋喃-2(3*H*)-酮(6, 图 1); Kudou 等<sup>[19]</sup>得到了一系列 *O*-烷基(-)-牛蒡子苷元衍生物, 体外活性测试显示单乙氧基(7)、二乙氧基(8)和三乙氧基(9)衍生物对人胰腺癌 PANC-1 细胞增殖抑制作用高于牛蒡苷元; 体内活性测试显示三乙氧基衍生物(9)的抗肿瘤活性高于牛蒡苷元, 结构见图 1。

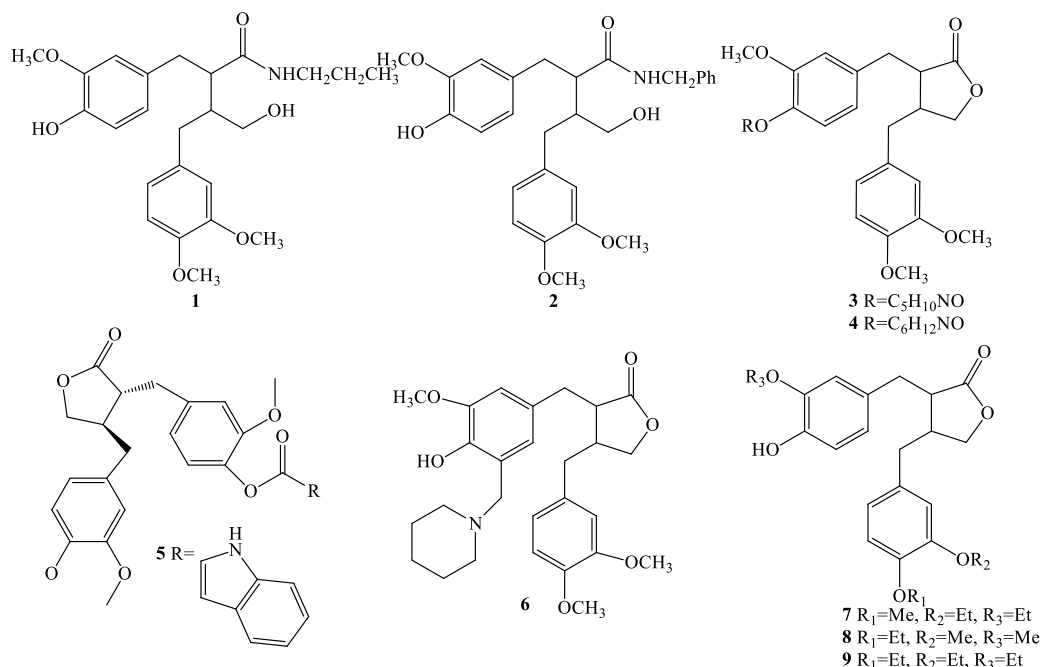


图 1 牛蒡苷元衍生物结构

Fig. 1 Structures of arctigenin derivatives

## 2 鬼臼毒素的结构修饰

鬼臼毒素最早是在盾叶鬼臼 *Dyosma versipellis* (Hance.) M. Cheng 中发现的一种重要的木脂素类成分, 之后又从八角莲、西藏鬼臼和山荷叶中提取得到<sup>[20]</sup>, 具有抗肿瘤<sup>[21-22]</sup>、抗病毒<sup>[23]</sup>、抗炎<sup>[24]</sup>等作用。但其水溶性差, 易产生骨髓抑制现象, 还会严重影响胃肠功能, 不宜直接应用于临床<sup>[25]</sup>。为了改善其溶解性和降低毒性, 研究人员对其结构进行了修饰。据文献报道<sup>[26-27]</sup>, 对鬼臼毒素的修饰大

多发生在 A、C、D 环的官能团上。临床常用于抗肿瘤的依托泊苷和替尼泊苷就是对鬼臼毒素 C 环 4 位羟基进行衍生化得到的产物。

### 2.1 对 C 环的衍生

鬼臼毒素 C 环上的羟基极其活泼, 易通过不同的方法及引入不同的基团进行结构修饰。如引入噻吩结构合成了噻吩甲酸酯类鬼臼毒素衍生物<sup>[28]</sup>; 引入五元氮杂环合成五元氮杂环类衍生物<sup>[29]</sup>; 引入吡啶类化合物生成吡啶类鬼臼毒素衍生物<sup>[30]</sup>; 引入三

氮唑形成三氮唑化合物<sup>[31]</sup>；引入咪喃环形成咪喃鬼臼毒素衍生物<sup>[32]</sup>；通过酶解糖基化法生成糖基化鬼臼毒素衍生物<sup>[33]</sup>；与青蒿琥酯反应<sup>[34]</sup>；采用超声分

散法与甘草酸（GA）结合<sup>[35]</sup>等多种方式。各衍生物的体外抗肿瘤实验结果表明，大多数化合物具有很好的抗肿瘤作用，其中化合物 **10**（图 2）对人慢

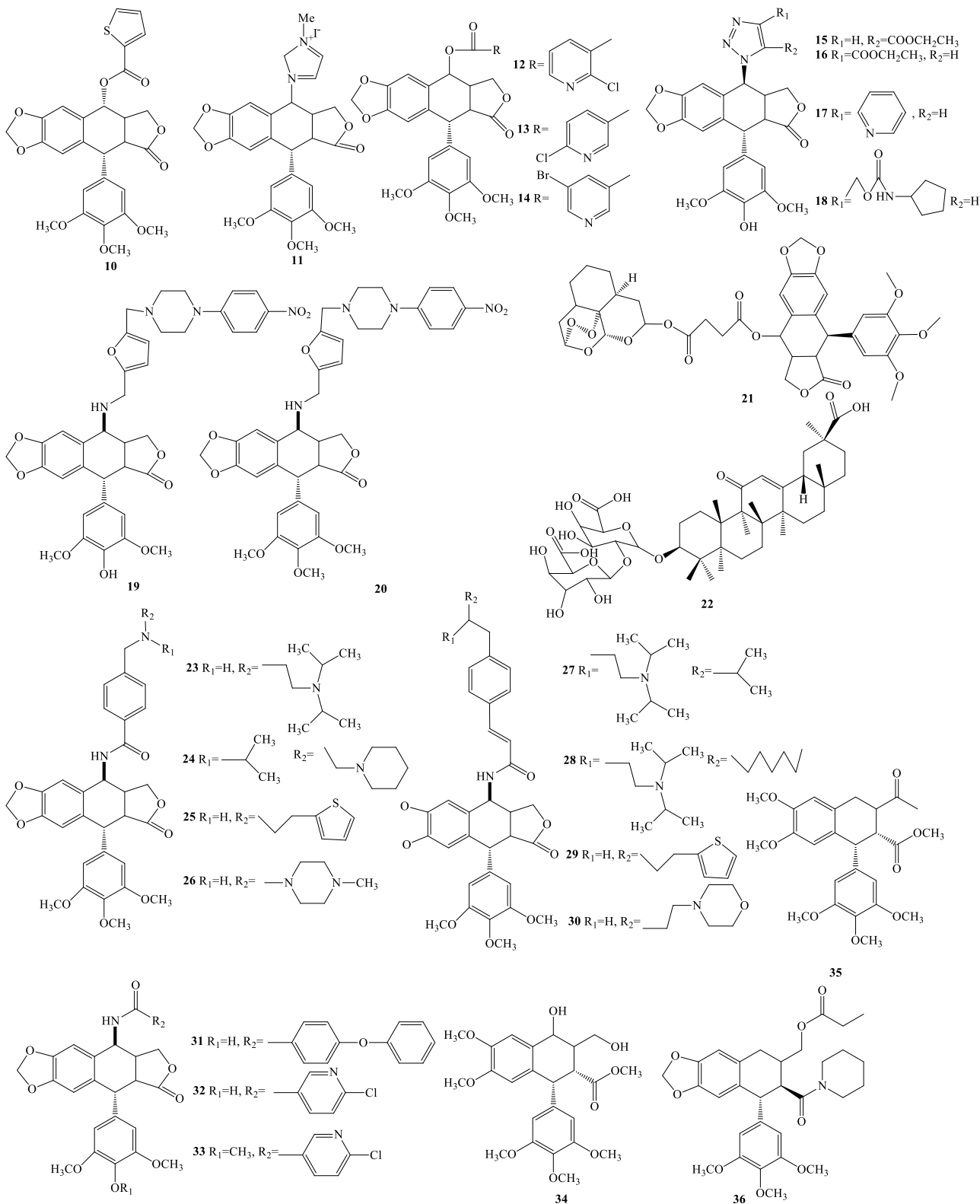


图 2 鬼臼毒素衍生物结构

Fig. 2 Structures of podophyllotoxin derivatives

性髓系白血病 K562 细胞和耐药 K562/ADR 细胞增殖有极强的抑制作用,同时其还可逆转 K562/ADR 细胞的耐药性。化合物 **11** 对人肝癌 SMMC-7221 细胞、人肺癌 A549 细胞、人乳腺癌 MCF-7 细胞和人结肠癌 SW480 细胞的增殖抑制作用强于顺铂。化合物 **12~14** 对 3 龄淡色库蚊幼虫毒杀作用强于其他衍生物。化合物 **15~20** 对人白血病耐药细胞 K562/A02 和口腔上皮癌耐药细胞 KBV 增殖抑制作用明显优于阳性对照药依托泊苷。化合物 **21** 具有很好的细胞毒活性,可诱导细胞凋亡,下调 K562/ADR 细胞中 P-糖蛋白的表达。在药物释放方面化合物 **22** 作用时间比鬼臼毒素的作用时间更长,并能降低白细胞介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的表达。

除直接对鬼臼毒素的 C 环进行结构修饰外,还可以将其羟基转化为氨基,得到 4 $\beta$ -氨基-4-脱氧表鬼臼毒素后,再与其他化合物进行反应。孙强稳等<sup>[36]</sup>以 4 $\beta$ -氨基-4-脱氧表鬼臼毒素为原料分别与苯甲酸和肉桂酸反应,得到了活性明显高于鬼臼毒素的甲酰基苯甲酸类 (**23~26**) 和甲酰基肉桂酸类 (**27~30**) 鬼臼毒素衍生物。金跃等<sup>[37]</sup>以 4 $\beta$ -氨基-4-脱氧表鬼臼毒素和 4'-去甲基-4 $\beta$ -氨基-4-脱氧表鬼臼毒素为原料,与不同种类的活性小分子如 2-氯异烟酸、6-氯吡啶-3-乙酸、4-苯氧基苯甲酸以及 4-苯氧基苯乙酸等反应,得到的衍生物 **31~33** 对 K562 细胞和人宫颈癌 HeLa 细胞的抑制活性优于依托泊苷。

## 2.2 对 A 环和 D 环的衍生化

李杰等<sup>[38]</sup>通过醚键断裂、甲基化、水解等方法对鬼臼毒素的 A 和 D 环进行衍生,形成一系列新的衍生物,并通过人肝癌 HepG2 细胞、MCF-7 细胞和 A549 细胞检验化合物的细胞毒活性,结果发现化合物 **34**、**35** 对 MCF-7 细胞的生长有抑制作用。Chen 等<sup>[39]</sup>对鬼臼毒素的 D 环上的酯键进行开环裂解,生成新的化合物 **36**, MTT 法和 Western blotting 法检测结果发现,化合物 **36** 可以抑制 HeLa 和 A549 细胞的增殖,且对正常细胞的毒性较低,可以使 HeLa 细胞繁殖周期停滞在 G<sub>2</sub>/M 期,并增加 CDC2 的磷酸化 (Tyr 15),导致 CDC2 的失活,加强对游离的微管蛋白二聚体的聚集。

## 3 五味子木脂素的结构修饰

五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill 中含有多种木脂素类成分,如五味子醇甲、五味子醇乙、

五味子甲素、五味子乙素、五味子酚等<sup>[40]</sup>,现代药理研究表明,五味子木脂素具有保肝<sup>[41]</sup>、抗肿瘤<sup>[42]</sup>、调节神经系统<sup>[43]</sup>、促进消化及代谢<sup>[44]</sup>等多种生物活性。研究者对几种代表性五味子木脂素进行了结构衍生化研究。

### 3.1 五味子醇甲

Amujuri 等<sup>[45]</sup>先将五味子醇甲的 12 位甲氧基转化为羰基,再与 SeO<sub>2</sub>、1,4-dioxane 反应,使 7 位的羟基转移到 9 位上,之后与多种酰氯发生酰化反应,生成了一系列衍生物,其中化合物 **37~40** (图 3) 能明显抑制 HeLa、A549、MCF-7 和人前列腺癌 DU-145 细胞增殖。Blunder 等<sup>[46]</sup>以五味子醇甲为原料,与不同比例的 BBr<sub>3</sub> 和 9-iodo-9-BBN 反应,得到 4 种新化合物,其中化合物 **41**、**42** 可抑制白三烯 B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) 和环氧化酶-2 (COX-2) 的生成。

### 3.2 其他五味子木脂素

He 等<sup>[47]</sup>对五味子醇甲、五味子乙素和五味子酚进行了卤化和氧化反应,得到了一系列衍生物,四氯化碳导致的肝细胞损伤模型显示各卤化衍生物均具有保肝作用,其中五味子酚衍生物 **43** 的保肝作用最强。Wang 等<sup>[48]</sup>以五味子酚为原料,通过卤化、氧化、酯化等反应,生成一系列新化合物,活性测试结果发现大多数衍生物均具有抗烟草花病毒的活性。其中,化合物 **44**、**45** 的活性强于阳性药宁南霉素。

此外, Kuo 等<sup>[49]</sup>对 (+)-戈米辛 K<sub>3</sub> 的 14 位羟基进行了酰化反应,分别与各种酰氯和磺酰氯反应,合成了 8 种新化合物。药理毒理研究显示该衍生物均可用于治疗 B 型肝炎。其中化合物 **46~52** 具有较强的抗乙肝表面抗原 (HBsAg) 作用,而且较 (+)-戈米辛 K<sub>3</sub> 的毒性明显降低。Liu 等<sup>[50]</sup>对五味子酯甲进行了酰化反应修饰,共得到 10 种新的衍生物,体外抗肿瘤作用筛选结果显示,化合物 **53** 和 **54** 对人胶质瘤 U87 细胞具有细胞毒作用。

## 4 厚朴酚与和厚朴酚的结构修饰

厚朴酚与和厚朴酚为厚朴中 2 种主要的木脂素类成分,具有抗菌<sup>[51]</sup>、抗炎<sup>[52]</sup>、抗肿瘤<sup>[53-54]</sup>、神经保护<sup>[55]</sup>等作用。

### 4.1 酰化反应

Maioli 等<sup>[56]</sup>通过酰化修饰得到了一系列厚朴酚与和厚朴酚的衍生物,活性测试结果显示,化合物 **55** 和 **56** (图 4) 在较低浓度下可以使处理后的纤维细胞存活率增加,活性强于和厚朴酚。Kim 等<sup>[57]</sup>

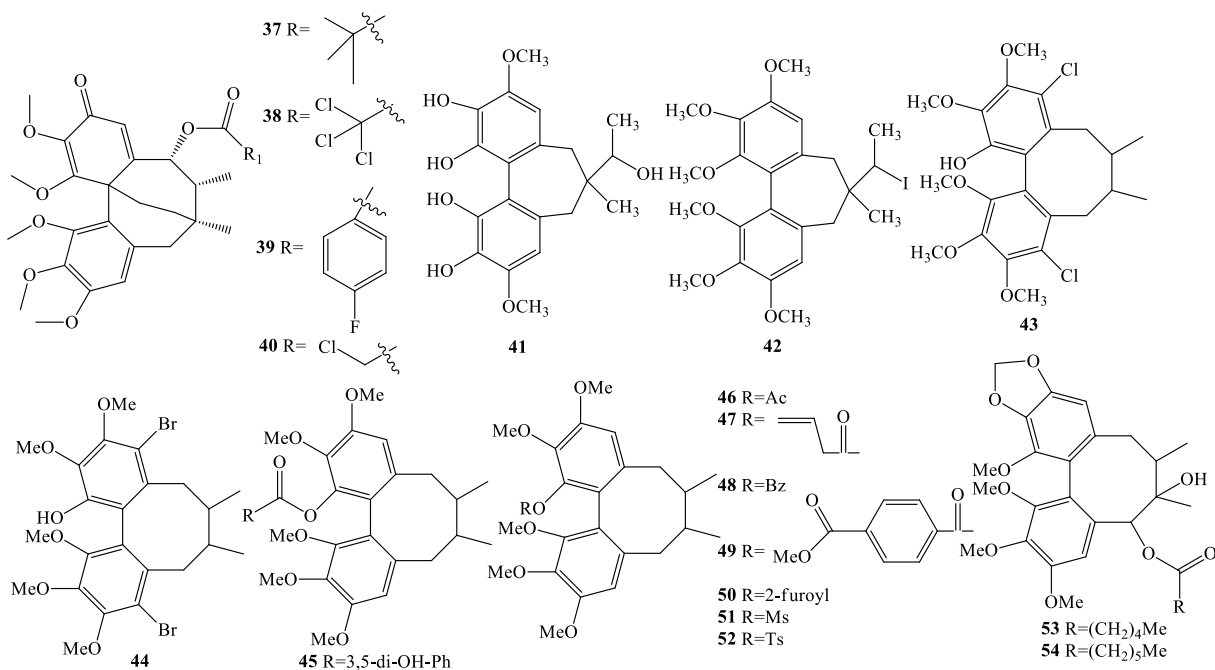


图 3 五味子木脂素衍生物结构

Fig. 3 Structures of schisandrins derivatives

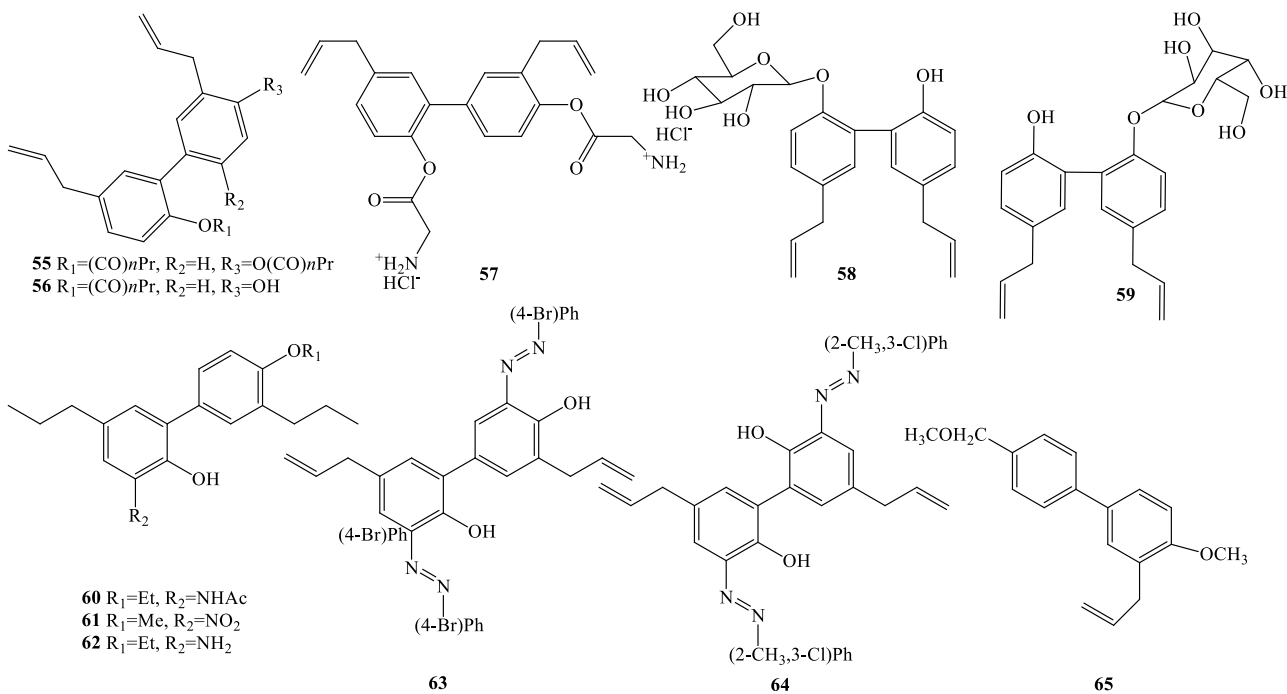


图 4 厚朴酚与和厚朴酚衍生物结构

Fig. 4 Structures of magnolol and honkiol derivatives

将和厚朴酚与琥珀酸、丙三醇、甘氨酸、葡萄糖和甘露糖进行衍生化，共得到 6 种新的化合物，通过水溶性和抗菌测试发现，与和厚朴酚相比，和厚朴酚-甘氨酸（**57**）的水溶性明显增强，且对大肠杆菌和绿脓杆菌具有明显抗菌作用。

#### 4.2 其他反应

李红梅等<sup>[58]</sup>分别以厚朴酚与和厚朴酚为原料，采用酶法糖基化法得到 2 种糖基化衍生物 **58** 和 **59**，其水溶性有了明显的提高，且对人乳腺癌 MDA-MB-231、人肝癌 SMMC-7721、HepG2、SW480

等细胞增殖有明显的抑制作用; Bernaskova 等<sup>[59]</sup>对厚朴酚进行氮化修饰得到的衍生物 **60~62** 具有显著的  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 受体激动作用。Yang 等<sup>[60]</sup>制备了一系列偶氮厚朴酚和厚朴酚, 其中化合物 **63** 和 **64** 对 3 龄东方粘虫的杀虫作用优于厚朴酚、和厚朴酚和川楝素。李笑迪等<sup>[61]</sup>通过 Claisen 重排反应和 Suzuki 偶联反应得到 5 种厚朴酚和厚朴酚衍生物, 体外活性测试表明化合物 **65** 对  $A\beta$  蛋白、Tau 蛋白的聚集有很好的抑制作用。

### 5 其他木脂素类化合物

Yamauchi 等<sup>[62]</sup>对  $\alpha,\beta$ -dibenzyl- $\gamma$ -butyrolactone 进行了结构修饰, 得到 42 种新的衍生物, 体外抗肿瘤实验结果显示衍生物 **66** 和 **67** (图 5) 对人骨髓细胞白血病 HL-60 细胞增殖具有明显抑制作用。史玲等<sup>[63]</sup>应用 Mannich 反应得到 11 种新的苯并二氢呋喃新木脂素衍生物, MTT 法检测衍生物 **68** 和 **69** 对 HeLa 细胞增殖具有显著的抑制作用。赵育等<sup>[64]</sup>以山荷叶素为原料, 合成了 4 种异羟肟酸类衍生物和 3 种硫醇类衍生物, 其中 4-山荷叶素氧基己酸羟

胺 (**70**) 对人结肠癌 HCT116、A549 和 A549/T 细胞增殖具有明显的抑制作用。Rifai 等<sup>[65]</sup>对一种新的环氧木脂素 3',6-dimethoxy-3,4-(methylenedioxy)-2,5-epoxylignan-4'-ol 进行了结构修饰, 得到的化合物 **71** 具有 PANC-1 细胞增殖抑制作用, 机制研究发现其在血液中吸收快, 通过抑制蛋白修复同源物 (Ptch) 的 mRNA 表达产生抗肿瘤作用。

Morax 等<sup>[66]</sup>对 7-hydroxy-matairesinol 结构中的 7'位羟基进行了酯化修饰, 生成的酯化物 (**72~74**) 脂溶性增强, 抗氧化活性与阳性药抗坏血酸和  $\alpha$ -生育酚作用相当。汪秋安等<sup>[67]</sup>对通过乙酰化、DDQ 氧化脱氢、Pd/C 催化氢化、氢化铝锂还原等一系列反应, 得到 5 种苯并呋喃新木脂素类衍生物和 3 种苯并二氧六环新木脂素类衍生物。MTT 结果显示化合物 **75~77** 对 HL-60、A549、MCF-7、人结肠癌 SW-480 和 SMMC-7721 等细胞增殖均具有抑制作用。郭琪等<sup>[68]</sup>和张秀云等<sup>[69]</sup>对 prinsepiol 进行了酰化反应修饰, 得到的衍生物 **78~81** 能明显抑制番茄灰霉病菌和玉米大斑病菌孢子的萌发, 活

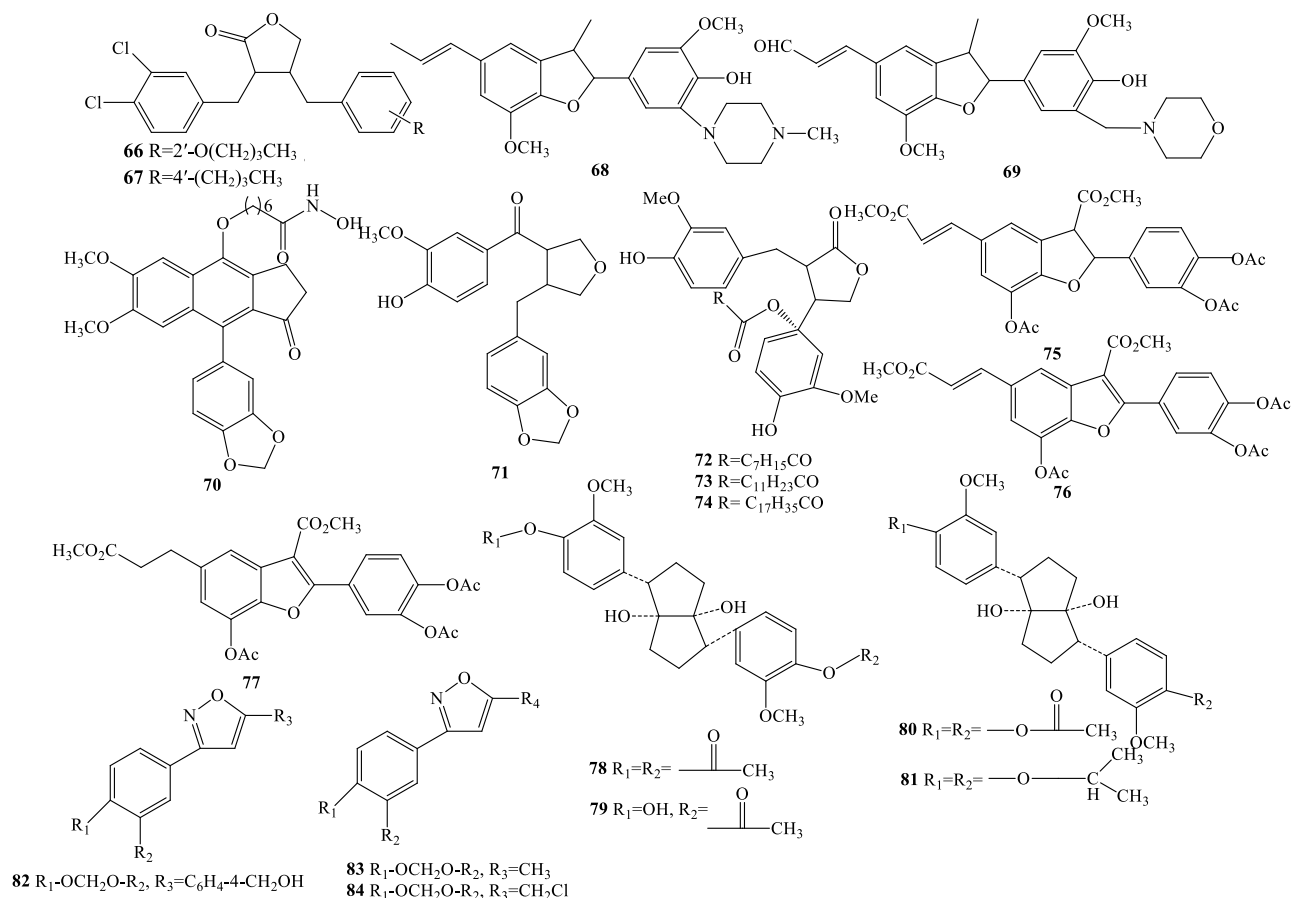


图 5 其他木脂素衍生物结构

Fig. 5 Structures of derivatives of other lignans

性优于 prinsepiol。da Rosa 等<sup>[70]</sup>用芳香异恶唑环取代 grandisin 和 veraguensin 结构中的四氢呋喃环, 生成的新化合物 **82~83** 对克锥虫具有明显的杀灭作用, 化合物 **84** 对克锥虫和利士曼原虫均有较强的活性。

## 6 结语与展望

总结近年来研究者对木脂素类成分的衍生化方法, 可以发现大多数木脂素的化学修饰主要是对其分子结构中的羟基通过酯化、酰化等方式来完成的, 通过修饰化合物增加化合物的水溶性、增强药理活性如抗肿瘤、保肝等, 但目前对衍生物的活性筛选多局限于体外水平, 缺少体内活性评价, 缺乏对衍生物药理活性作用机制方面的研究。对木脂素进行化学修饰后, 得到的衍生物往往比母体具有更好的生物活性和溶解性。因此, 以天然木脂素类化合物为母体, 对其分子结构进行衍生化修饰, 可得到多种更好药理活性的特殊结构化合物, 将其研发成新的抗癌药物或辅助治疗药物具有广阔的应用前景。

## 参考文献

- [1] 祁英文, 彭超, 夏亚穆, 等. 木脂素 1 抑制肝癌 HepG2 细胞的增殖并诱导其凋亡 [J]. 肿瘤, 2017, 37(2): 143-148.
- [2] Pietrofesa R A, Velapoulou A, Arguiri E, *et al.* Flaxseed lignans enriched in secoisolariciresinol diglucoside prevent acute asbestos-induced peritoneal inflammation in mice [J]. *Carcinogenesis*, 2016, 37(2): 177-187.
- [3] 张慧, 王静, 袁子民, 等. 肉豆蔻总木脂素纯化工艺及其抗炎活性研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(6): 83-86.
- [4] 石绘, 万丽华, 李贺, 等. 北五味子木脂素对小鼠镇静催眠作用的实验研究 [J]. 中国老年保健医学, 2012, 10(5): 27-28.
- [5] 顾健, 李佳川, 樊利娜. 藏药波棱瓜子总木脂素对刀豆球蛋白 (ConA) 致免疫性肝损伤小鼠保护作用及其机制探讨 [J]. 西南民族大学学报: 自然科学版, 2014, 40(3): 375-387.
- [6] Li J, Meng A P, Guan X L, *et al.* Anti-hepatitis B virus lignans from the root of *Streblus asper* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 44(31): 2238-2244.
- [7] Peterson J, Dietary J, Adlercreutz H, *et al.* Dittary lignans: Physiology and potential for cardiovascular disease risk reduction [J]. *Nutr Rev*, 2010, 68(10): 571-603.
- [8] Chun J N, Cho M, So I, *et al.* The protective effects of *Schisandra chinensis*, fruit extract and its lignans against cardiovascular disease: A review of the molecular mechanisms [J]. *Fitoterapia*, 2014, 97(17): 224-233.
- [9] 李燕, 孙敬勇, 武海燕, 等. 牛蒡子化学成分及药理作用研究进展 [J]. 药学研究, 2009, 28(12): 738-740.
- [10] 王潞, 赵烽, 刘珂. 牛蒡子昔及牛蒡子苷元的药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2008, 39(3): 467-470
- [11] 王潞. 牛蒡子昔元的生物活性研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2008.
- [12] Hayashi K, Narutaki K, Nagaoka Y, *et al.* Therapeutic effect of arctiin and arctigenin in immunocompetent and immunocompromised mice infected with influenza A virus [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(7): 1199-1205.
- [13] 陆征. 牛蒡子昔元的制备及其抗肿瘤作用机制 [D]. 武汉: 华中农业大学, 2015.
- [14] 陈桂荣, 徐煜彬, 窦德强, 等. 牛蒡子昔元氨解衍生物的合成及其抗肿瘤活性研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(7): 25-27.
- [15] 张辉, 陈桂荣, 窦德强, 等. 牛蒡子昔元氨解衍生物的合成 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(6): 53-54.
- [16] Cai E B, Yang L M, Jia C X, *et al.* The synthesis and evaluation of arctigenin amino acid ester derivatives [J]. *Chem Pharm Bull*, 2016, 64(10): 1466-1473.
- [17] Chen Q, Yang L, Mei H, *et al.* Synthesis and pharmacological activity evaluation of arctigenin monoester derivatives [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, doi: 10.1016/j.biopha.2016.10.093.
- [18] 徐煜彬, 窦德强. 牛蒡子昔元曼尼希反应产物的合成 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(7): 64-65.
- [19] Kudou N, Taniguchi A, Sugimoto K, *et al.* Synthesis and antitumor evaluation of arctigenin derivatives based on antiausterity strategy [J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 60(5): 76-88.
- [20] 王晓玲, 杨伯伦, 刘谦光, 等. 鬼臼毒素的提取及其溶剂加合物的表征 [J]. 中草药, 2003, 34(4): 330-331.
- [21] Giri A, Narasu M L. Production of podophyllotoxin from *Podophyllum hexandrum*: A potential natural product for clinically useful anticancer drugs [J]. *Cytotechnology*, 2000, 34(1/2): 17-26.
- [22] 李晶, 李成义, 李硕, 等. 纳米二氧化硅搭载 4'-去甲基表鬼臼毒素对人宫颈癌 HeLa 细胞的增殖抑制作用研究 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(1): 28-36.
- [23] Zhu X K, Guan J, Xiao Z, *et al.* Anti-AIDS agents. Part 61: Anti-HIV activity of new podophyllotoxin derivatives [J]. *Bioorgan Med Chem*, 2004, 12(15): 4267-4273.
- [24] Estela G, Andres A, Gisela M, *et al.* Analgesic and anti-inflammatory activity of podophyllotoxin derivatives [J]. *Pharmaceut Biol*, 2013, doi: 10.3109/13880209.2012.749921.
- [25] 许晓辉, 孙陶利, 许莉莉, 等. 鬼臼毒素类新药的研发

- 思路 [J]. 转化医学杂志, 2014, 3(3): 162-165.
- [26] 陈利标. C环不同构型及杂环取代鬼臼类化合物合成及拒食活性研究 [D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2007.
- [27] Abad A, López-Pérez J L, Del O E, *et al.* Synthesis and antimetabolic and tubulin interaction profiles of novel pinacol derivatives of podophyllotoxins [J]. *J Med Chem*, 2012, 55(15): 6724-6737.
- [28] 张磊, 张泽国, 陈凡, 等. 噻吩甲酸酯类鬼臼毒素衍生物的合成及抗肿瘤细胞增殖活性研究 [J]. 广东化工, 2016, 43(15): 54.
- [29] 朱培芳, 赵静峰, 羊晓东, 等. 鬼臼毒素五元氮杂环类衍生物的合成及细胞毒活性研究 [J]. 有机化学, 2014(6): 1167-1171.
- [30] 刘艳青, 张守刚, 程洁, 等. 新型吡啶类鬼臼毒素衍生物对淡色库蚊的生物活性研究 [J]. 实验动物与比较医学, 2006, 26(3): 144-147.
- [31] 赵明, 郑奕, 孙淑霞, 等. 鬼臼毒素三氮唑衍生物的合成及其抗肿瘤活性 [J]. 武警后勤学院学报: 医学版, 2013, 22(7): 606-608.
- [32] 成伟华, 牛聪, 孙强稳, 等. 咪喃鬼臼毒素衍生物及其抗肿瘤活性研究 [J]. 天津医科大学学报, 2016, 22(5): 381-385.
- [33] 解可波, 陈日道, 张玉娇, 等. 4'-去甲基表鬼臼毒素的酶法糖基化 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(12): 2323-2328.
- [34] Zhang L, Chen F, Zhang Z, *et al.* Synthesis and biological evaluation of a novel artesunate-podophyllotoxin conjugate as anticancer agent [J]. *Bioorgan Med Chem Lett*, 2016, 26(1): 38-42.
- [35] Wang Y, Zhao B, Wang S, *et al.* Formulation and evaluation of novel glycyrrhizic acid micelles for transdermal delivery of podophyllotoxin [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(5): 1-13.
- [36] 孙强稳, 王杰, 陈守强, 等. 新型酰胺类鬼臼毒素衍生物的合成及体外抗肿瘤活性 [J]. 天津医科大学学报, 2015, 21(4): 282-286.
- [37] 金跃, 陈素芹, 孙强稳, 等. 4β-芳香酰胺类鬼臼毒素衍生物的合成及体外抗肿瘤活性研究 [J]. 武警后勤学院学报: 医学版, 2015, 24(7): 522-525.
- [38] Li J, Hua H M, Sun H, *et al.* Synthesis, stereochemical characterization and cytotoxicity of novel podophyllotoxin analogs [J]. *Chin J Med Chem*, 2011, 21(4): 273-279.
- [39] Chen C, Wang C C, Wang Z, *et al.* Cytotoxic activity of a synthetic deoxypodophyllotoxin derivative with an opened D-ring [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2016, 18(5): 486-494.
- [40] 官艳丽, 曹沛, 郁开北, 等. 北五味子化学成分的研  
究 [J]. 中草药, 2006, 37(2): 185-187.
- [41] Chang H F, Lin Y H, Chu C C, *et al.* Protective effects of *Ginkgo biloba*, *Panax ginseng*, and *Schizandra chinensis* extract on liver injury in rats [J]. *Am J Chinese Med*, 2007, 35(6): 995-1009.
- [42] Min H Y, Pank E J, Hong J Y, *et al.* Antiproliferative effects of dibenzocyclooctadiene lignans isolated from *Schizandra chinensis* in human cancer cells [J]. *Bioorgan Med Chem Lett*, 2008, 18(2): 523-526.
- [43] Hu D, Cao Y F, He R R, *et al.* Schizandrin, an antioxidant lignan from *Schizandra chinensis*, ameliorates Aβ<sub>1-42</sub>-induced memory impairment in mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2012, doi: 10.1155/2012/721721.
- [44] Cui Y Y, Wang M Z. Aspects of schizandrin metabolism *in vitro* and *in vivo* [J]. *Eur J Drug Metab Ph*, 1993, 18(2): 155-160.
- [45] Amujuri D, Siva B, Poornima B, *et al.* Synthesis and biological evaluation of schizandrin derivatives as potential anti-cancer agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 149(4): 182-192.
- [46] Blunder M, Pferschy-Wenzig E M, Fabian W M, *et al.* Derivatives of schizandrin with increased in E(2) and leukotriene B(4) formation *in vitro* [J]. *Bioorgan Med Chem*, 2010, 18(7): 2809-2815.
- [47] He T, Wang Q Y, Shi J Z, *et al.* Synthesis and the hepatoprotective activity of dibenzocyclooctadiene lignan derivatives [J]. *Bioorgan Med Chem Lett*, 2014, 24(7): 1808-1811.
- [48] Wang Q Y, Deng L L, Liu J J, *et al.* Schisanhenol derivatives and their biological evaluation against tobacco mosaic virus (TMV) [J]. *Fitoterapia*, 2015, doi: 10.1016/j.fitote.2015.01.006.
- [49] Kuo, Y H, Wu M D, Hung C C, *et al.* Syntheses of C<sub>18</sub> dibenzocyclooctadiene lignan derivatives as anti-HBsAg and anti-HBeAg agents [J]. *Bioorgan Med Chem*, 2005, 13(5): 1555-1561.
- [50] Liu H W, Yu X Z, Padula D, *et al.* Lignans from *Schizandra sphenanthera* Rehd. et Wils. and semisynthetic schisantherin A analogues: Absolute configuration, and their estrogenic and anti-proliferative activity [J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 59(20): 265-273.
- [51] Ho K Y, Tsai C C, Chen C P, *et al.* Antimicrobial activity of honokiol and magnolol isolated from *Magnolia officinalis* [J]. *Phytotherapy Research* *Ptr*, 2001, 15(2): 139-141.
- [52] Wang J P, Hsu M F, Raung S L, *et al.* Anti-inflammatory and analgesic effects of magnolol [J]. *N-S Arch Pharmacol*, 1992, 346(6): 707-712.



- [53] Lin S Y, Liu J D, Chang H C, *et al.* Magnolol suppresses proliferation of cultured human colon and liver cancer cells by inhibiting DNA synthesis and activating apoptosis [J]. *J Cell Biochem*, 2002, 84(3): 532-544.
- [54] 国瑞琪, 王秋红, 王向涛, 等. 和厚朴酚脂质体的制备及其体内外抗乳腺癌作用研究 [J]. *药物评价研究*, 2017, 40(1): 48-53.
- [55] Lin Y R, Chen H H, Ko C H, *et al.* Neuroprotective activity of honokiol and magnolol in cerebellar granule cell damage [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 537(1): 64-69.
- [56] Maioli M, Basoli V, Carta P, *et al.* Synthesis of magnolol and honokiol derivatives and their effect against hepatocarcinoma cells [J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0192178.
- [57] Kim Y S, Lee J Y, Park J, *et al.* Synthesis and microbiological evaluation of honokiol derivatives as new antimicrobial agents [J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(1): 61-65.
- [58] 李红梅, 李静, 靳伟, 等. 新木脂素的酶法糖基化及抗肿瘤活性 [J]. *南方医科大学学报*, 2015, 35(11): 1570-1574.
- [59] Bernaskova M, Schoeffmann A, Schuechly W, *et al.* Nitrogenated honokiol derivatives allosterically modulate GABAA receptors and act as strong partial agonists [J]. *Bio Med Chem*, 2015, 23(20): 6757-6762.
- [60] Yang C, Zhi X, Li J, *et al.* Natural products-based insecticidal agents 20. Design, synthesis and insecticidal activity of novel honokiol/magnolol azo derivatives [J]. *Ind Crop Prod*, 2015, doi: 10.1016/j.indcrop.2015.08.003.
- [61] 李笑迪, 郭兴龙, 戴荣继, 等. 厚朴酚与和厚朴酚衍生物的合成及其生物活性 [J]. *中国药科大学学报: 英文版*, 2017, 48(5): 536-542.
- [62] Yamauchi S, Wukirsari T, Ochi Y, *et al.* Syntheses of cytotoxic novel arctigenin derivatives bearing halogen and alkyl groups on aromatic rings [J]. *Bio Med Chem Lett*, 2017, doi: 10.1016/j.bmcl.2017.06.070.
- [63] 史玲, 王彩芳, 徐雨, 等. 苯并二氢呋喃新木脂素 Mannich 碱衍生物的合成及生物活性研究 [J]. *有机化学*, 2015, 35(7): 537-1543.
- [64] 赵育, 倪春燕, 张虞婷, 等. 山荷叶素异羟肟酸和硫醇衍生物的合成与抑制肿瘤细胞增殖活性 [J]. *有机化学*, 2013, 33(1): 169-173.
- [65] Rifai Y, Tani H B, Nur M, *et al.* Synthesis, molecular mechanism and pharmacokinetic studies of new epoxy lignan-based derivatives [J]. *Archiv Der Pharmazie*, 2016, 349(11): 848-852.
- [66] Moraux T, Dumarçay S, Gérardin P, *et al.* Derivatives of the lignan 7'-hydroxymatairesinol with antioxidant properties and enhanced lipophilicity [J]. *J Nat Prod*, 2017, doi: 10.1016/j.bmcl.2017.06.070.
- [67] 汪秋安, 徐雨, 余玲敏, 等. 苯并呋喃与苯并二氧六环类新木脂素及其衍生物的合成与生物活性研究 [J]. *湖南大学学报: 自然科学版*, 2014, 41(7): 90-96.
- [68] 郭琪, 冯俊涛, 方香玲, 等. 双四氢呋喃木脂素 Prinsepiol 酰化衍生物的合成及其抑菌活性研究 [J]. *西北农林科技大学学报: 自然科学版*, 2008, 36(12): 223-228.
- [69] 张秀云, 陆德玲, 郭琪, 等. Prinsepiol 衍生物的合成及其抑菌活性 [J]. *西北农业学报*, 2010, 19(5): 186-190.
- [70] da Rosa R, de Moraes M H, Zimmermann L A, *et al.* Design and synthesis of a new series of 3,5-disubstituted isoxazoles active against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania amazonensis* [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, doi: 10.1016/j.ejmech.2017.01.029.