

倍半萜类化合物生物学活性研究进展

杨立苑¹, 程菊², 陈建军³, 陈晓峰¹, 石小艺¹,

Rasheed Amna², 史文静², 刘秀珠¹, 谢小冬^{1,2*}

(1. 甘肃中医药大学, 兰州 730000; 2. 兰州大学基础医学院, 遗传学研究所, 兰州 730000;

3. 兰州大学功能有机分子化学国家重点实验室, 兰州 730000)

[摘要] 倍半萜化合物是由15个碳原子组成的天然存在的化合物,按照含氧基团可分为倍半萜醇、酮、内酯、醛、羧酸等,该化合物在自然界中分布广泛,其生理活性也多种多样,例如在抗肿瘤方面,发现了很多具有潜在抗癌作用的倍半萜类化合物,包括细胞毒、抗氧化、免疫调节、细胞增殖等。此外,一些倍半萜类化合物在抗菌、抗炎和抗心血管疾病等方面也有较好的应用前景。恶性肿瘤、炎症、细菌性疾病与心血管疾病都是导致人类死亡的主要疾病,而天然产物对治疗这些疾病都有独到的优势,因此,开发新的易于推广的药物成为新的研究热点。该文针对具有抗肿瘤、抗炎、抗菌及抗心血管疾病活性,在中草药和植物天然成分,如菊科苍耳属、苍术属、旋复花属、云木香属、地胆草属、蒿属、千里光属、橐吾属、唇形科薄荷属、地笋属、姜科姜黄属、姜属等中草药和植物中提取出来的倍半萜化合物,综述了该化合物的生物学活性及其相关机制,为倍半萜的进一步研究和临床合理应用提供参考依据。

[关键词] 倍半萜类化合物; 中药; 天然化合物; 生物学活性; 机制

[中图分类号] R284.2; R285; R289; R287; R22; R2-031; R33; R24 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903 (2024)05-0289-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20231412 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20231023.1413.002>

[网络出版日期] 2023-10-23 17:48:18

Biological Activities of Sesquiterpenoids: A Review

YANG Liyuan¹, CHENG Ju², CHEN Jianjun³, CHEN Xiaozheng¹, SHI Xiaoyi¹, Rasheed Amna²,

SHI Wenjing², LIU Xiuzhu¹, XIE Xiaodong^{1,2*}

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2. Institute of Genetics, School of Basic Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;

3. State Key Laboratory of Applied Organic Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] Sesquiterpenoids are natural compounds composed of 15 carbon atoms, which can be divided into sesquiterpene alcohols, ketones, lactones, aldehydes, and carboxylic acids according to oxygen groups. These compounds are widely distributed in nature, and their physiological activities are diverse. For example, many sesquiterpenes with potential anticancer effects have been found for anti-tumor effects, including cytotoxicity, antioxidant, immune regulation, cell proliferation, and so on. In addition, some sesquiterpenoids have good application prospects in antibacterial, anti-inflammatory, and anti-cardiovascular diseases. Malignant tumors, inflammation, bacterial diseases, and cardiovascular diseases are the main diseases that cause human death, and natural products have unique advantages in the treatment of these diseases. Therefore, the development of new drugs that are easy to promote has become a new research hotspot. In this paper, the

[收稿日期] 2023-05-15

[基金项目] 兰州市科技局新冠肺炎防控技术研究项目(2020-XG-37);甘肃省科技重大专项(22ZD1FA001)

[第一作者] 杨立苑,在读硕士,从事小分子化合物抗肿瘤研究, E-mail: 825398599@qq.com

[通信作者] * 谢小冬,教授,博士生导师,从事转化医学和中西医结合基础研究, E-mail: xdxie@lzu.edu.cn

sesquiterpenes extracted from the natural components of Chinese herbs and plants with anti-tumor, anti-inflammatory, antibacterial, and anti-cardiovascular activities, such as *Xanthium*, *Atractylodes*, *Convolvulus*, *Acanthium*, *Ligularia*, *Artemisia*, *Ligularia*, *Ligularia*, Labiaceae *Mint*, *Acanthophyllum*, *Turmeria*, *Ginger*, and other Chinese herbs and plants, were discussed. The biological activities and related mechanisms of this compound were reviewed, which provided a reference for further research and clinical application of sesquiterpenes.

[Keywords] sesquiterpenoids; traditional Chinese medicine; natural compounds; biological activity; mechanism

来自传统中药的天然化合物被认为是最有希望的生物活性物质和创新药物的来源之一^[1]。萜类是天然有机化合物中的重要组成部分,已报道的萜类化合物的结构目前有 50 000 余种^[2]。已经发现某些天然萜类化合物具有较强的抗肿瘤、抗炎和抗菌活性,这些具有生物学活性的天然萜类化合物包括倍半萜类、二萜类,单萜类、二倍半萜类和三萜类,其中倍半萜类化合物无论就其数目还是结构骨架类型而言,都是萜类化合物中分布最多的一类^[3],其结构含有一个或多个碳原子的双键碳原子或三键碳原子,广泛存在于植物、微生物、海洋生物及某些昆虫体内。其中,倍半萜含量最高的植物为桦木科桦木属的白桦树和白桦树脂,而传统药材中倍半萜含量较高的有菊科植物苍耳属中的苍耳子、菊科苍术属中的苍术、菊科旋复花属中的旋覆花;唇形科薄荷属中的薄荷、唇形科地笋属中的泽兰;马鞭草科马鞭草属中的马鞭草和龙胆科龙胆属中的龙胆等。倍半萜不仅是一类重要的生物活性物质,也是许多中药的有效成分,在医学、农业和化工等领域具有广泛的应用价值。倍半萜化合物在中药及植物中分布尤为广泛,1975年,从已知结构 325 种高等植物分离的化合物中,生物碱为生物活性最多的化合物(73 种),其次就是倍半萜(47 种)。

肿瘤、心血管等相关疾病是威胁人类健康的重大疾病,且死亡率逐年升高,但是现代医学治疗手段不仅费用高,且不良反应多。经研究发现,倍半萜化合物具有较强的生物学活性,因此,笔者通过查阅近年来国内外文献,综述了在中草药和植物中提取出来的倍半萜化合物的生物学活性及其相关机制,为该药物的临床防治疾病提供科学依据。

1 倍半萜的分类

1970年,统计的倍半萜类化合物基本结构骨架主要类型有 30 多种,包括 1 000 多种化合物^[4];迄今为止,倍半萜结构骨架的类型约有 200 多种,包含 1 000 多种化合物。倍半萜类化合物结构中含有

15 个碳原子,其分类可根据碳环数分为单环型、双环型、三环型和四环型等;也可以根据构成环的碳原子数分为五元环、六元环和七元环倍半萜等;还可以根据含氧基团不同分为倍半萜醇、倍半萜酮、倍半萜内酯^[1]等,且倍半萜的骨架类型多数存在于脂溶性部位^[5]。倍半萜类及其衍生物具有抗肿瘤、抗心血管疾病、抗菌、抗炎等方面疗效显著^[6],尤其是抗肿瘤活性尤为突出。

1.1 倍半萜醇 倍半萜醇是由醇羟基组成的结构,都有 1 个共同的单位(-OH),倍半萜醇的官能团具有 15 个碳原子结构^[7]。其中最常见的六大倍半萜醇为金合欢醇、橙花叔醇、岩兰草醇、广藿香醇、檀香醇和桉叶醇^[8]。倍半萜醇有多种生物学活性。CHAN等^[9]研究表明从橙花叔醇中分离出来的倍半萜醇具有杀虫活性和抗肿瘤活性。余章昕等^[10]发现从沉香属白木香含有树脂的木材沉香中提取出来的白木香醇等一些倍半萜醇类单体化合物对 RAW264.7 巨噬细胞中脂多糖(LPS)诱导的一氧化氮(NO)释放有抑制作用,说明该化合物有较好的抗炎活性。肖增丽等^[8]研究表明从苍术属苍术中提取出来的倍半萜醇茅术醇、 β -桉叶醇、 γ -桉叶醇、榄香醇等具有抑制胃酸分泌、幽门螺旋杆菌的活性及促进消化性溃疡愈合的作用。鉴于此,倍半萜醇可能是治疗炎症、肿瘤具有良好应用前景药物。

1.2 倍半萜酮 酮基是组成倍半萜酮的含氧基团,酮的官能团基是羰基,且 CO 的两端都接原子团,亦即所有酮类的化学结构都具有 1 个共同的单位(C=O);然后 R 与 R'代表官能团,而倍半萜酮的(R+R')通常是有 15 个碳原子的结构,因为超过 10 个但不足 15 个碳原子结构的特性比较接近,也会归类在倍半萜酮内。常见的倍半萜酮包括素馨酮、大马士革酮、紫罗兰酮、印蒿酮、大西洋酮和缬草酮等^[11]。研究表明,倍半萜酮结构中的 α 、 β 不饱和酮有较强的抗肿瘤作用^[12]。中药莪术是姜黄属植物莪术、广西莪术和温郁金的根茎,王佳丽等^[13]研究结果显示

莪术提取物中倍半萜酮吉马酮对肝癌细胞 HepG2 有呈时间剂量依赖性的抑制作用。除抗肿瘤外,倍半萜酮还有其他生物学活性,王莉^[14]发现了从莪术中提取的吉马酮可以显著减轻 LPS 诱导的急性肺损伤小鼠的损伤程度,作用机制可能为促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型极化和抑制 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎性体激活,证明吉马酮有较强抗炎作用。综上,倍半萜酮在治疗肿瘤方面疗效显著。

1.3 倍半萜内酯 倍半萜内酯是目前研究最多的倍半萜类化合物,倍半萜环是由 15 个碳原子组成的环状结构,而内酯环则是由 5 个碳原子和 1 个氧原子组成的环状结构,这种结构的独特性使得倍半萜内酯具有多种生物学活性^[15]。已有的研究表明该类化合物的 α -亚甲基- γ -内酯具有抗肿瘤活性、而 α 、 β 不饱和和 γ -内酯具有较强的抗炎活性。李姿瑶等^[16]总结了雪莲果叶中的 9 个倍半萜内酯的抗肿瘤活性,其中 3 个倍半萜内酯 enhydrin、uvedalin 和 sonchifolin 可通过诱导细胞凋亡而抑制人宫颈癌细胞株 (HeLa 细胞) 的增殖; 6 个倍半萜内酯 uvedafofin、enhydrofofin、polymatin B、enhydrin、uvedalin、sonchifolin, 对 HeLa、人早幼粒急性白血病细胞 (HL-60) 和小鼠黑色素瘤细胞 (B16-F10) 3 种细胞系均有不同程度的细胞增殖抑制作用。胡祖艳等^[17]从菊科云木香属云木香中分离鉴定 1 个新倍半萜内酯,命名为云木香素 A,并证明了该化合物对细菌 LPS 诱导 RAW264.7 细胞释放 NO 显示出抑制作用。从菊科地胆草属地胆草中提取出的 4 种倍半萜内酯氧地胆草素、异去氧苦地胆素、异地胆草种内酯和地胆草种内酯能够显著抑制人非小细胞肺癌增殖活性^[18]。

1.4 其他类型 除此之外,还有其他含氧官能团的倍半萜分类,如倍半萜醛、倍半萜羧酸等。除按照含氧基团分类之外,还有一类倍半萜被称为倍半萜烯,根据其结构又可分为愈创木烷型、杜松烷型和其他类型的倍半萜。该种倍半萜主要存在于药用植物中,如木贼科、五加科、豆科和菊科等植物中。愈创木烷型倍半萜是从愈创木属植物的叶和茎中分离得到的一类倍半萜化合物,其是由 3 个或 3 个以上的倍半萜稀组成的聚合体,有 17 个环系,是 1 个碳原子连接 2 个碳原子的双环结构,具有抗病毒、抗肿瘤和抗炎等多种生物活性。目前,已从杜松属植物中分离得到多个杜松烷型倍半萜,其结构都含有 1 个碳原子。此外,还从愈创木烷型和杜松烷型倍半萜中分离得到其他类型的倍半萜化

合物^[19]。

2 倍半萜的生物学活性

2.1 抗肿瘤 近年来,我国肿瘤发病率和死亡率逐年上升,恶性肿瘤的目前常规疗法主要有手术治疗、化学治疗、放射性治疗、免疫治疗等^[20]。但现代医学治疗治疗费用高昂,且复发转移率高,而天然小分子化合物治疗恶性肿瘤除了具有抗肿瘤还具有不良反应少等独到的优势。蓝功财^[21]研究了倍半萜中最常见的内酯活性基团,发现 α -亚甲基- γ -内酯是其具有较高抗癌活性的活性基团,这种结构可与谷胱甘肽进行特异性反应,降低细胞中谷胱甘肽的浓度水平,从而使活性氧 (ROS) 的水平升高,诱导细胞凋亡,表现出良好的抗癌活性。黄伟婷等^[22]指出 α 、 β 不饱和酮也有较强的抗肿瘤作用,如 α -亚甲基- γ -内酯和 α - β 不饱和酮并存则作用更强。

2.1.1 乳腺癌 在全球女性肿瘤中乳腺癌发病率高居首位^[23]。BAI 等^[24]研究了海绵倍半萜衍生物倍半萜酮伊利马啉酮对人乳腺癌细胞的抗肿瘤作用机制。证实了伊利马啉酮可引起乳腺癌细胞的 S 期阻滞、凋亡、ROS 生成和自噬,且与乳腺癌细胞系 (MCF7) 相比,伊利马啉酮对非致瘤性人乳腺上皮细胞的敏感性较低。

异去氧苦地胆苦素 (IDET) 是从地胆草中提取出来的倍半萜内酯,原草具有清热、凉血、解毒、利湿的功效,IDET 含有 α -亚甲基- γ -内酯,可增强其细胞增殖抑制作用^[25]。VERMA 等^[26]研究发现 IDET 可以通过核转录因子 (NF)- κ B 失活和长链非编码 RNA (lncRNA) 表达失调,在乳腺癌细胞 (MDA-MB-231) 中发挥抗致癌、促凋亡和抗增殖的活性。

中药香附具有疏肝解郁,理气宽中,调经止痛的功效,从莎草科沙草属香附中分离得到的倍半萜内酯^[27]香附酸,是一种低毒的天然化合物,在乳腺癌 (MDA-MB-231) 细胞中可以通过减弱血管内皮细胞生长因子受体 2 (VEGFR2) 信号通路抑制血管生成,从而抑制肿瘤生长^[28],但对人脐静脉血管内皮细胞 (HUVECs) 的增殖抑制作用较小。

2.1.2 肝癌 肝癌是世界上癌症相关死亡的第三大常见原因^[29]。菊科蒿属青蒿作为著名的传统中药,用于治疗多种疾病,包括疟疾、肝炎、癌症、湿疹、腹泻、瘀伤和风湿症等^[30]。SU 等^[31]从青蒿中分离出含有大量倍半萜内酯——愈创木内酯及其二聚体,并将其作用于 3 种肝癌细胞。结果显示,其中愈创木内酯二聚体倍半萜 Lavandiolide H 对 3 株不同的人肝癌细胞 (HepG2、SMMC-7721 和 Huh7) 均

具有显著的细胞增殖抑制作用,半抑制浓度(IC_{50})分别为3.8、4.6、4.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,且呈剂量依赖性。该倍半萜还诱导 HepG2 细胞在 G_2/M 期阻滞和细胞凋亡,下调 B 细胞淋巴瘤(Bcl)-2 原癌基因的编码产物和聚 ADP-核糖聚合酶-1(PARP-1)的表达,并上调裂解的 PARP-1 表达^[32]。该研究结果表明愈创木内酯二聚体具有作为治疗肝癌的候选天然小分子化合物的潜力。

Bigelovin(BigV)是从旋覆花中分离得到的一种倍半萜内酯,具有诱导细胞凋亡、抗炎和抑制血管生成的活性。WANG 等^[33]研究发现 BigV 在体外和体内对人类肝癌具有潜在的抗肿瘤活性。BigV 抑制细胞增殖和集落形成。BigV 通过促进胱天蛋白酶-3(Caspase-3)和 PARP-1 的裂解诱导细胞凋亡,这一过程也伴随着自噬的激活,表现为自噬小体增多、微管相关蛋白 1 轻链 3B II(LC3B II)和自噬关键分子酵母 Atg6 同系物 1(Beclin-1)及泛素结合蛋白 p62 表达减少。此外, BigV 治疗使蛋白激酶 B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/核糖体蛋白 S6 激酶(p70S6K)的靶向通路失活。值得注意的是, BigV 诱导的细胞死亡通过过度表达 mTOR 的磷酸化而被消除。且 ROS 清除剂 *N*-乙酰-*L*-半胱氨酸(NAC)的预处理消除了细胞凋亡和自噬的诱导,表明 ROS 在 BigV 诱导的细胞死亡的调节中起着重要作用。最后,体内研究表明, BigV 通过激活细胞凋亡和自噬以剂量依赖性方式显著抑制 HepG2 癌症异种移植肿瘤的生长,且全身毒性较低。总之,结果表明, BigV 对人肝癌有明显的抗肿瘤作用,有望成为一种新型的抗肝癌药物。

中药莪术为姜科植物^[34]。王佳丽等^[13]提取了莪术油中 3 种倍半萜——分别为倍半萜酮莪术二酮、吉马酮和倍半萜醇莪术醇,研究其对肝癌 HepG2 细胞增殖的影响,结果显示该 3 种倍半萜化合物对肝癌细胞 HepG2 均呈时间剂量依赖性的抑制作用,其中,吉马酮抑制细胞增殖的作用最强;流式细胞术检测结果显示,莪术醇和吉马酮能使得细胞周期在 G_0/G_1 -S 期和 S- G_2/M 期阻滞^[16],莪术二酮仅表现为 S- G_2/M 期阻滞。该研究表明这 3 种倍半萜化合物可以抑制肝癌细胞 HepG₂ 的增殖,可能与莪术发挥抗肿瘤作用的活性成分有关。

2.1.3 结肠癌 结肠癌是常见的癌症之一,被列为最致命和最易增殖的癌症。

中药中常用的肉豆蔻(MEO)具有显著抑制肿瘤细胞增殖的活性。LANGHAN SOVA 等^[35]用全二

维气相色谱飞行时间质谱(GC×GC-TOF-MS)分析确定了肉豆蔻科肉豆蔻属 MEO 中主要成分——倍半萜 β -石竹烯、 α -胡萝卜烯(HUM)、胡萝卜烯环氧化物 I、Valenene(Val)、 Ei - α -Selinene、 γ -Murolene、 β -石竹烯-氧化物(CAO)和反式橙花油醇(NER)。AMBROŽ 等^[36]研究发现了倍半萜类 HUM、CAO、NER 和 Val 对结肠癌细胞线粒体膜电位的影响及其对 5-氟尿嘧啶(5-FU)和奥沙利铂(OxPT)药效的影响。结果表明,倍半萜醇 HUM 能明显增强 5-FU 和 OxPt 对结肠癌细胞 Caco-2 和 SW-620 的抗增殖作用,CAO 尤其能增强 5-FU 和 OxPt 的抗增殖作用。CAO 的作用可能部分基于其破坏线粒体膜电位和激活启动 Caspases 的能力。基于这些结果,CAO 似乎具有联合治疗结肠癌的潜力,值得进一步研究。

姜黄醇是从中草药姜科姜黄属郁金中分离得到的一种具有天然生物活性的倍半萜醇。WANG 等^[37]发现在实验的结直肠癌细胞株 LoVo 中,姜黄醇可诱导细胞凋亡,并呈浓度和时间依赖性。另外,姜黄醇还可以降低 CREB1(cAMP 反应元件结合蛋白 1)、增殖细胞的抗原(Ki-67)和 Bcl-2 的表达,从而进一步上调蛋白激酶 p38 蛋白的磷酸化和兔抗人单克隆抗体 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)的表达。总的来说,体内外实验结果证实姜黄醇通过激活胰岛素样生长因子 1 受体(IGF-1R)/p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路诱导 LoVo 细胞凋亡,发挥抗肿瘤作用。

倍半萜醇紫杉醇是一种从裸子植物红豆杉的树皮分离提纯的天然次生代谢产物,经临床验证,具有良好的抗肿瘤作用^[38]。为了证实细胞凋亡导致的肿瘤细胞死亡,BARCELLOS 等^[39]用 1、10、100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度的紫杉醇处理结肠癌 COLO-205 细胞后,用流式细胞术检测细胞周期。发现在细胞凋亡过程中,发生寡核体 DNA 片段的形成。在所测试的所有浓度下,紫杉醇使 COLO-205 细胞周期停滞于 G_2/M 期,细胞比例为 66%。

2.1.4 其他癌症 从天然资源中筛选抗黑素物质过程中,CHOO 等^[40]研究发现旋覆花干花的甲醇提取物可以抑制 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(IBMx)刺激培养的黑色素瘤细胞黑素合成。生物测定引导下分离三氯甲烷部分,用体外黑素合成抑制法分离得到倍半萜类化合物 1-*O*-乙酰基丁香内酯、丁香内酯和新丁香内酯 B。结果表明,化合物 1-*O*-乙酰基丁香内酯通过激活细胞外调节蛋白激酶(ERK)和 Akt 信号进而下调黑色素合成蛋白来抑制黑色素合成。

银杏内酯B是一种从银杏科银杏属银杏叶中分离出来的倍半萜内酯,可能被用作治疗肺癌,靳彩玲等^[41]评估了银杏内酯B对肺癌细胞A549的治疗潜力及其作用机制。结果表明银杏内酯B可以降低A549细胞活力、增殖细胞的抗原(Ki67)和增殖细胞核抗原(PCNA)蛋白水平、侵袭细胞数和划痕愈合率、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)蛋白表达水平和磷酸化信号传导与转录激活因子3(p-STAT3)/STAT3值,升高细胞凋亡率、Bax/Bcl-2、剪切的胱天蛋白酶(cleaved Caspase)/Caspase-3的值。表明该化合物可通过调控MMP-9/STAT3通路抑制肺癌细胞A549。

小白菊内酯是从伞形科茴香属小茴香中分离出来的一种倍半萜内酯,对多种癌症具有强大的抗癌作用^[3]。LIU等^[42]探讨了小白菊内酯对人胰腺癌PANC-1和BxPC3细胞的作用及其机制。结果表明,小白菊内酯可以抑制PANC-1和BxPC3胰腺癌细胞的生长并诱导其凋亡,且呈浓度依赖性,并显著增加PANC-1细胞中p62/Sequestosome 1(SQSTM1)、Beclin 1和LC3 II的表达水平。此外,通过氯喹、3-甲基肾上腺素或LC3 II小干扰RNA

(siRNA)抑制自噬可显著阻断小白菊内酯诱导的细胞凋亡,表明小白菊内酯通过自噬诱导细胞凋亡。总之,这些研究证实小白菊内酯可以通过自噬介导的凋亡抑制胰腺细胞生长。

青蒿琥酯是从中药青蒿中分离得到的一种倍半萜内酯,是一种抗癌药物^[24]。WANG等^[43]研究并阐明了雄激素受体(AR)参与青蒿琥酯抗前列腺癌的机制,体内和体外使用前列腺癌细胞22rv1,分别用噻唑蓝(MTT)比色法和原位末端标记法(TUNEL)检测22rv1细胞的存活率和凋亡。青蒿琥酯剂量依赖性地抑制移植小鼠或体外22rv1细胞的生长、增强凋亡、降低AR表达,并增加(DNA甲基转移酶3B)DNMT3b的表达和催化活性。此外,AR下调DNMT3b的表达,AR的过度表达或DNMT3b的干扰可以逆转青蒿琥酯诱导的22rv1细胞的细胞增殖抑制作用和凋亡,而DNMT3b的过度表达不能改变青蒿琥酯对细胞的作用模式。结果表明,青蒿琥酯通过AR-DNMT3b途径抑制前列腺癌细胞的肿瘤生长,青蒿琥酯的潜在应用将为该中药治疗前列腺癌提供可能。见表1和增强出版附加材料。

表1 倍半萜的抗肿瘤活性小结

Table 1 Summary of antitumor activity of sesquiterpenes

分类	化合物	癌症	植物/中药	机制	文献
倍半萜酮	伊利马嗉酮	乳腺癌	海绵	引起细胞s期阻滞、凋亡、ROS生成和自噬	[24]
倍半萜内酯	IDET		地胆草	NF-κB失活和lncRNA表达失调	[26]
倍半萜内酯	香附酸		香附	减弱VEGFR2信号通路	[28]
倍半萜内酯	愈创木内酯	肝癌	青蒿	抑制细胞在G ₂ /M期阻滞,下调Bcl-2和PARP-1,上调cleaved-PARP-1	[31-32]
倍半萜内酯	BigV		旋覆花	诱导细胞凋亡和自噬,使Akt/mTOR/P70S6K通路失活	[33]
倍半萜酮	吉马酮		莪术	使细胞在G ₀ /G ₁ -S期和S-G ₂ /M期阻滞	[13,16]
倍半萜醇	HUM、CAO	结肠癌	肉豆蔻	释放细胞色素C(Cyt-C),破坏线粒体膜,释放ROS,导致凋亡	[36]
倍半萜醇	姜黄醇		郁金	激活IGF-1R/p38 MAPK信号通路诱导细胞凋亡	[37]
倍半萜醇	紫杉醇		红豆杉	使细胞阻滞在G ₂ /M期	[39]
倍半萜内酯	1-O-乙酰基丁香内酯	黑色素瘤	旋覆花	激活ERK和Akt信号,抑制其下游的CAMP相关蛋白	[40]
倍半萜内酯	银杏内酯	膀胱癌	银杏叶	调节Bcl-2和ADP使细胞凋亡,使细胞周期阻滞在G ₁ 期	[41]
倍半萜内酯	小白菊内酯	胰腺癌	小白菊花	增加细胞自噬和凋亡,上调p62/SQSTM1、LC3 II、Beclin 1的表达	[42]
倍半萜内酯	青蒿琥酯	前列腺癌	青蒿叶	通过AR-Dnmt3b途径抑制细胞增长	[43]

2.2 抗炎 炎症是机体的自我防御反应,然而机体的一系列异常应激反应是由过度的炎症引起的,且会导致多种疾病的发生^[44]。目前,临床常用的抗炎药物的副作用及不良反应较多,因此,寻找高效低毒的抗炎药很有必要。由于天然药物活性好、毒副作用小,目前从天然药物中发现新型抗炎药成为国际上药物的重点研究方向之一^[45]。倍半萜及其衍生物具有广泛的消炎作用,α,β不饱和γ-内酯是倍

半萜具有抗炎作用的必需基团^[3]。

千里光为菊科中的一个属,其性寒、味苦、有毒,具有清热解毒、明目、止痒等功效,《藏药志》记载其可用于治疗跌打损伤、伤口发炎、皮炎、急性结膜炎等^[46],其可以通过NF-κB在炎症反应、免疫反应和抑制癌症中起关键调节作用。MITSUI等^[47]使用宫颈癌HeLa NF-κB-3细胞评估了千里光中的艾里莫芬烷型倍半萜化合物E-J对NF-κB调节的基因

表达的抑制作用,该细胞在NF- κ B响应启动子的控制下表达分泌型碱性磷酸酶(SEAP)报告酶。其中,化合物E、H和I可强效抑制NF- κ B应答基因的表
达,且这3种倍半萜都含有 α,β -不饱和 γ -内酯^[48]。

GOU等^[49]在海洋真菌菌株青霉TW58-16中分离鉴定了18个化合物,其中2个为新的倍半萜酮,分别命名为(4*S*,5*R*,9*S*,10*R*)-11,13-二羟基-7-烯-6-酮和(4*S*,5*R*,9*S*,10*R*)-11-羟基-13-羧基-7-烯-6-酮,发现这两种化合物对LPS诱导小鼠巨噬细胞RAW264.7细胞产生NO的抑制作用。结果表明,这两种化合物显著抑制了内毒素诱导的巨噬细胞中LPS刺激的NO产生,说明这些化合物能够抑制炎症的发生^[50]。

KO等^[51]研究报道从中药甘松香中分离出4个倍半萜酮,分别为杜松酮、异杜松酮、甘参酮E和甘参酮B,并研究了他们在LPS诱导的BV2小胶质细胞中的抗神经炎性作用。结果表明,这些倍半萜酮能显著抑制BV2小胶质细胞中c-Jun氨基末端激酶(JNK)、ERK和p38 MAPK的磷酸化,还抑制了NF- κ B和MAPK介导的炎症通路,证明了其治疗

神经炎症中的潜在作用。

张馨方等^[52]从红菇科乳菇属红汁乳菇中提取出来的倍半萜内酯化合物——愈创木烷型倍半萜化合物,发现该化合物具有较强的抗炎活性,可以抑制炎症因子白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、一氧化氮合酶(iNOS)的分泌与表达;同时,可以降低p44/42、p38和JNK 3种蛋白激酶的磷酸化水平,通过抑制MAPK通路的活性下调炎症因子的表达,具有良好的抗炎活性^[35]。

沉香是常用名贵药材,被广泛用于治疗消化系统疾病和炎症相关的疾病,如胃溃疡、风湿病、疼痛、哮喘等。有研究报道,沉香精油中所含有的倍半萜成分具有良好的抗炎和免疫调节活性^[53],高小力等^[54]沉香精油中的沉香螺旋醇类倍半萜的抗炎作用及其潜在的作用机制,结果表明,该倍半萜醇灌胃给药后具有显著的抗炎活性,其抗炎信号通路可能是通过抑制p-STAT3的表达,进而降低前炎症细胞因子IL-1 β 和IL-6的产生和释放从而产生抗炎作用。见表2和增强出版附加材料。

表2 倍半萜的抗炎活性小结

Table 2 Summary of anti-inflammatory activity of sesquiterpenes

分类	化合物	植物/中药	机制	源自
倍半萜内酯	艾里莫芬烷型倍半萜E、H和I	千里光	抑制NF- κ B应答基因的表达	[47-48]
	愈创木烷型	红汁乳菇	抑制MAPKs信号通路	[35,52]
倍半萜酮	杜松酮、异杜松酮、甘参酮E和甘参酮B	甘松香	抑制NF- κ B和MAPKs信号通路	[51]
	(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-11,13-二羟基-7-烯-6-酮和(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i>)-11-羟基-13-羧基-7-烯-6-酮	真菌菌株青霉TW58-16	抑制内毒素诱导的巨噬细胞中LPS刺激的NO产生	[49-50]
倍半萜醇	沉香螺旋醇类倍半萜	沉香	抑制p-STAT3的表达	[54]

2.3 抗菌 细菌感染是致病菌侵入血循环中生长繁殖后产生毒素和其他代谢产物所引起的急性全身性感染。现代医学治疗细菌感染性疾病的主要手段是抗生素等药物,但随着细菌耐药性的增加,抗菌治疗在临床上面临重大挑战。天然小分子化合物作为一种既能安全高效灭活细菌又不易产生耐药性的抗菌新方法,对于治疗细菌感染性疾病具有极大的发展前景^[55]。CHEN等^[56]研究比较了从箭叶橐吾中分离出来的倍半萜的抗菌活性,最终发现其中5种倍半萜的抗菌活性最强,而这5种化合物均有1 β ,10 β -环氧基团的存在,因此认为该基团的存在对倍半萜抗菌作用至关重要。

箭叶橐吾(*Ligularia sagitta*)主要分布于中国西部^[57-58]。生物学和植物化学研究表明,菊科橐吾属植物能产生多种代谢产物,这些代谢产物结构新

颖、生物学活性独特^[59]。CHEN等^[56]研究并从其根中分离得到新化合物——艾里莫芬烷型倍半萜内酯类化合物,并观察其抗菌活性。结果表明,化合物对金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌均有抑制作用。

密蒙花又名染饭花、九里香、小锦花、蒙花、黄饭花、疙瘩皮树花、鸡骨头花,具有祛风、凉血、润肝、明目作用。有研究从玄参科醉鱼草属密蒙花种子丙酮提取物中分离得到2个倍半萜酮——双氧基苯和7*R*,10*S*-2-羟基钙烯^[59],并用微量稀释法研究这两种化合物对7种细菌(枯草杆菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、伤寒沙门氏菌、志贺氏菌、金黄色葡萄球菌、霍乱弧菌)的抗菌性能,发现对枯草芽孢杆菌最低抑菌浓度(MIC 28 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)有显著抗菌活性,对其他受试细菌则表现出较弱的抗菌活性^[50]。

从生姜的生姜精油中提取出倍半萜酮姜烯酮

被证明能够导致大肠埃希菌的死亡,WANG等^[60]研究了其对金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌的抗菌活性及其相关机制,该化合物在一定浓度下直接作用于细胞膜,破坏细胞膜结构,进而增加细胞膜通透性,从而使大肠埃希菌失去基本结构功能,最终导致细菌细胞死亡。

倍半萜内酯青蒿琥酯能够抑制金黄色葡萄球

菌的生成,QIAN等^[61]探讨了青蒿琥酯对金黄色葡萄球菌生物膜形成的抑制作用及其可能机制。结果表明,青蒿琥酯可以抑制细菌的初始粘附分子和生物膜的形成。降低 α -溶血素毒素的表达,说明 α -溶血素毒素分泌的减少可能是青蒿琥酯抑制金黄色葡萄球菌的重要原因。见表3和增强出版附加材料。

表3 倍半萜的抗菌活性

Table 3 Antibacterial activity of sesquiterpenes

分类	化合物	细菌	植物/中药	机制	文献
倍半萜内酯	艾里莫芬烷型倍半萜内酯	金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌	箭叶橐吾	-	[56]
	青蒿琥酯	金黄色葡萄球菌	青蒿素	降低 α -溶血素毒素的表达	[61]
倍半萜酮	双氧基苯、7R,10S-2-羟基钙烯	枯草芽孢杆菌	密蒙花	-	[50]
	姜烯酮	大肠埃希菌	生姜	破坏细胞膜结构	[60]

2.4 抗心血管疾病 心脏血管和脑血管疾病统称为心血管疾病,全世界每年死于心血管疾病的人可达1 500多万^[62]。因此,开发有效、廉价、不良反应小的药物用于心血管疾病的治疗仍然是一个全球性的挑战^[63]。研究发现倍半萜内酯化合物可以从多种中药中被提取,且在治疗心血管疾病中扮演着重要作用。

从菊科细叶堆心菊中提取出来的倍半萜内酯化合物堆心菊素(helealin)、2,3-环氧-异细叶堆心菊素(2,3-epoxy-isotenulin)和从地胆草中提取出来的倍半萜内酯去氧地胆草素(deoxyelephantopin)等类似物有抗高血脂的作用^[4]。该类化合物可以降低超过30%的血清胆固醇,降低25%左右的甘油三脂。研究表明,倍半萜中的 α -亚甲基- γ -内酯部分、 β -非取代环戊烯酮环、 α -环氧戊烷酮系统是能够降血脂的主要原因^[4]。

在特色药材山沉香中提取的倍半萜酮化合物花姜酮具有抗心肌缺血的作用,进一步的研究发现花姜酮类似物有体外抗炎和抗心肌细胞缺氧损伤的活性^[64],其机制是通过下调环氧化物水解酶1(COX-1)和环氧化物水解酶2(COX-2)的表达,并通过调节缺血诱导的6酮前列腺素_{1 α} (6-keto-PGF_{1 α})和血栓素B₂(TXB₂)之间的失衡,对心肌缺血具有保护作用^[65]。

从中药莪术中提取出来的愈创木烷型倍半萜化合物(ZGS)能够修复血管内皮的损伤和抑制支架血管段血管平滑肌细胞(VSMC)增殖、防治管腔再狭窄的作用^[66]。基于此,崔源源^[67]研究并证实了ZGS可上调收缩蛋白,下调合成蛋白表达,通过小

窝蛋白-1(Cav-1)/Stat3/细胞周期蛋白D₁(CyclinD₁)信号通路抑制人结肠平滑肌细胞HCSMCs增殖迁移,这对防止血管再狭窄具有重要意义。

青蒿素及其衍生物除了具有抗疟活性外,还通过其抗炎,抗纤维化,抗增殖和抗迁移作用在心血管疾病中发挥保护作用^[68]。在此基础上,LIU等^[69]发现倍半萜内酯青蒿素可降低自发性高血压患者的心率和基础血管张力,改善减弱的内皮依赖性血管舒张,这可能通过抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶活性衍生的ROS生成和增加内皮细胞的一氧化氮复合酶(eNOS)激活NO释放来实现。这项研究提示青蒿素可能在治疗高血压病患者血管内皮功能障碍中发挥重要作用。

豆科合欢属合欢花常用于治疗小儿囟口风、中风挛缩等,从中提取的法尼醇(FAR)是一种倍半萜醇,具有心脏保护、抗氧化和抗心律失常等多种生物学作用。SILVA等^[63]研究评价和表征FAR单独作用的心血管效应,并探讨FAR与 β -环糊精(β -CD)复合的大鼠降压作用。结果表明FAR可能通过毒蕈碱和烟碱受体诱导与心动过缓相关的低血压。与包含 β -CD的复合物改善了FAR的降压作用,这可能与改善目前使用挥发性天然成分的心血管治疗有关。

3 小结与展望

本文总结了近年来倍半萜化合物生物学活性的分子机制,旨在揭示在各种中药及植物中倍半萜化合物的生物学活性。截至目前,已在多种中药及植物如菊科、唇形科、马鞭草科、龙胆科、卫矛科、瑞香科、姜科、败酱草科、桦木科、莎草科、肉豆蔻科、

表4 倍半萜的抗心血管疾病活性

Table 4 Summary of anticardiovascular activity of sesquiterpenes

心血管疾病	分类	化合物	植物/中药	机制	文献
高血脂	倍半萜内酯	堆心菊素、2,3-环氧-异细叶堆心菊素和去地胆素	细叶堆心菊、地胆草	—	[4]
高血压		青蒿	青蒿素	抑制ROS生成	[69]
心肌缺血	倍半萜酮	花姜酮	山沉香	下调COX-1和COX-2	[65]
动脉粥样硬化		愈创木烷型	莪术	抑制Cav-1/Stat3/CyclinD ₁ 信号通路	[66]
低血压	倍半萜醇	FAR	合欢花	抑制毒蕈碱和烟碱受体	[63]

银杏科、伞形科、红菇科、玄参科、豆科等中发现多种倍半萜化合物^[2],各种研究表明倍半萜在抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗心血管疾病等方面有潜在的治疗作用,且有更多新的成分及生理活性待发掘。其中,倍半萜使癌细胞发生凋亡、自噬等,导致癌细胞的死亡;抑制炎症因子相关信号通路,从而达到抗炎作用;降低溶 α -溶血素毒的表达、破坏细胞膜结构,从而发挥抑菌作用;在抗心血管方面,倍半萜可以抑制相关通路,下调相关蛋白的表达。本文总结可得在3种倍半萜中,倍半萜醇的生物学活性不及倍半萜内酯及倍半萜酮的活性,今后可对倍半萜醇结构的化合物加以修饰,加强构效关系。

目前对同一来源的倍半萜研究颇为丰富,但对不同来源的倍半萜的不同功效缺乏一定的研究,今后可以对不同来源化合物的不同或相同功效进行研究。且许多倍半萜的活性研究仅局限于体外试验及动物研究,对于此类化合物的体内药效评价、作用机制、构效关系,以及临床应用有待进一步研究,为开发新一代安全有效的天然小分子化合物提供合理可靠的科学依据,推动临床应用。

[参考文献]

[1] ATANASOV A G, ZOTCHEV S B, DIRSCH V M, et al. Natural products in drug discovery: Advances and opportunities[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(3): 200-216.

[2] 孙丽超,李淑英,王凤忠,等. 萜类化合物的合成生物学研究进展[J]. 生物技术通报,2017,33(1):64-75.

[3] 梁旭,杨新洲,江姗,等. 杜松烷型倍半萜及其药理活性研究进展[J]. 中草药,2021,52(19):6121-6134.

[4] 赵爱华,魏均娴. 倍半萜类化合物生理活性研究进展[J]. 天然产物研究与开发,1995(4):65-70.

[5] 袁谱龙,范秋领,李言郡,等. 13种茄属植物倍半萜类成分和药理活性研究进展[J]. 中成药,2020,42(2): 439-445.

[6] ABU-IZNEID T, RAUF A, SHARIATI M A, et al. Sesquiterpenes and their derivatives-natural anticancer

compounds: An update [J]. Pharmacol Res, 2020, 161: 105165.

[7] 洪达城. 天然产物 Arnamial 和 Altercrasin A 的全合成研究[D]. 厦门:厦门大学, 2020. 003680.

[8] 肖增丽,梁慧,康晖,等. 五类新药苍术总萜醇的化学成分[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(13): 100-102.

[9] CHAN W K, TAN L T, CHAN K G, et al. Nerolidol: A sesquiterpene alcohol with multi-faceted pharmacological and biological activities [J]. Molecules,2016,21(5):529.

[10] 余章昕,王灿红,陈德力,等. 通体结香技术产沉香的倍半萜及其抗炎活性研究[J]. 中国中药杂志,2019, 44(19):4196-4202.

[11] 解茜. 芳香疗法全书[M]. 广州:广州出版社,2005.

[12] 姚子蔚,边丽华,李秋雨,等. 甘松新酮、去氢木香内酯和甘松香酮H—3个倍半萜类成分的电喷雾质谱裂解规律研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021,23(7):2353-2360.

[13] 王佳丽,王秀,夏泉,等. 莪术油中3种倍半萜类化合物对肝癌 HepG2 细胞增殖抑制作用的研究[J]. 中成药,2014,36(7):1535-1539.

[14] 王莉. 吉马酮通过调节 NLRP3 炎症体组装及巨噬细胞极化治疗急性肺损伤的研究[D]. 青岛:青岛大学, 2020.

[15] 李晔. 倍半萜内酯的结构修饰及抗癌活性研究[D]. 天津:南开大学, 2018.

[16] 李姿瑶,丁小倩,王艳,等. 雪莲果成分及药理活性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(11): 217-226.

[17] 胡祖艳,刀建华,赵旻. 云木香中1个新愈创木烷型倍半萜内酯[J]. 中草药,2021,52(14):4136-4140.

[18] 贾灿潮,李玲杰,曾志浩,等. 基于地胆草指纹图谱、含量测定及体外抑癌活性的质量标志物预测分析[J]. 中国中药杂志,2023,48(16):4421-4428.

[19] 姜龙瑜,温艳华,彭雨,等. 杜松烷型倍半萜天然产物的研究进展[J]. 生物工程学报, 2021, 37(6): 1952-1967.

[20] CHEN E X, JONKER D J, LOREE J M, et al. Effect of

- combined immune checkpoint inhibition vs best supportive care alone in patients with advanced colorectal cancer: The canadian cancer trials group CO. 26 study[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(6): 831-838.
- [21] 蓝功财. α -亚甲基- γ -内酯类化合物和 α -吡啶亚甲基环庚酮类化合物的抗癌作用机制研究[D]. 广州: 广东药科大学, 2018.
- [22] 黄伟婷, 何露欣, 李世晓, 等. 含氮芥和蒽环的新型 α , β -不饱和酮的合成、表征与抗肿瘤活性[J]. 合成化学, 2023, 31(2): 154-160.
- [23] SUN L, LEGOOD R, DOS-SANTOS-SILVA I, et al. Global treatment costs of breast cancer by stage: A systematic review [J]. PLoS One, 2018, 13 (11) : e0207993.
- [24] BAI L Y, SU J H, CHIU C F, et al. Antitumor effects of a sesquiterpene derivative from marine sponge in human breast cancer cells [J]. Mar Drugs, 2021, 19 (5): 244.
- [25] QUINTANA J, ESTÉVEZ F. Recent advances on cytotoxic sesquiterpene lactones[J]. Curr Pharm Des, 2018, 24(36): 4355-4361.
- [26] VERMA S S, RAI V, AWASTHEE N, et al. Isodeoxyelephantopin, a sesquiterpene lactone induces ROS generation, suppresses NF- κ B activation, modulates LncRNA expression and exhibit activities against breast cancer[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 17980.
- [27] 王凤霞, 钱琪, 李葆林, 等. 香附化学成分和药理作用研究进展及质量标志物(Q-Marker)预测分析[J]. 中草药, 2022, 53(16): 5225-5234.
- [28] HUANG W, LIANG Y, CHUNG H Y, et al. Cyperenoic acid, a sesquiterpene derivative from *Croton crassifolius*, inhibits tumor growth through anti-angiogenesis by attenuating VEGFR2 signal pathway in breast cancer[J]. Phytomedicine, 2020, 76: 153253.
- [29] 张杨, 倩雯. 肝胆肿瘤类器官中铁死亡抵抗相关基因DIS3L2的筛选及作用机制研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2022.
- [30] 潘巍, 沈燕, 骆波, 等. 双氢青蒿素通过激活氧化应激诱导急性髓系白血病细胞自噬性死亡[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(4): 1011-1017.
- [31] SU L, ZHANG X, MA Y, et al. New guaiane-type sesquiterpenoid dimers from *Artemisia atrovirens* and their antihepatoma activity [J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(6): 1648-1666.
- [32] 胡乃华. 暗绿蒿中的新型愈创木烷型倍半萜二聚体及其抗肝癌活性[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33 (8): 1381.
- [33] WANG B, ZHOU T Y, NIE C H, et al. Bigelovin, a sesquiterpene lactone, suppresses tumor growth through inducing apoptosis and autophagy via the inhibition of mTOR pathway regulated by ROS generation in liver cancer [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 499(2): 156-163.
- [34] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 三部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [35] LANGHANISOVA L, HANUSOVA V, REŽEK J, et al. Essential oil from *Myrica rubra* leaves inhibits cancer cell proliferation and induces apoptosis in several human intestinal lines, Ind [J]. Crops Prod, 2014(59): 20-26.
- [36] AMBROŽ M, ŠMATOVÁ M, ŠADIBOLOVÁ M, et al. Sesquiterpenes α -humulene and β -caryophyllene oxide enhance the efficacy of 5-fluorouracil and oxaliplatin in colon cancer cells[J]. Acta Pharm, 2019, 69(1): 121-128.
- [37] WANG J, LI X M, BAI Z, et al. Curcumol induces cell cycle arrest in colon cancer cells via reactive oxygen species and Akt/GSK-3 β /Cyclin D₁ pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2018, 210: 1-9.
- [38] SUN C, LIU P, PEI L, et al. Propofol inhibits proliferation and augments the anti-tumor effect of doxorubicin and paclitaxel partly through promoting ferroptosis in triple-negative breast cancer cells [J]. Front Oncol, 2022, 12: 837974.
- [39] BARCELLOS MARINI M, RODRIGUES DE FREITAS W, LACERDA DA SILVA MACHADO F, et al. Cytotoxic activity of halogenated sesquiterpenes from *Laurencia dendroidea* [J]. Phytother Res, 2018, 32(6): 1119-1125.
- [40] CHOO S J, RYOO I J, KIM K C, et al. Hypo-pigmenting effect of sesquiterpenes from *Inula britannica* in B16 melanoma cells [J]. Arch Pharm Res, 2014, 37(5): 567-574.
- [41] 靳彩玲, 赵树鹏, 姬颖华, 等. 银杏内酯B通过MMP9/STAT3信号通路对肺癌细胞A549增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响[J]. 中医药信息, 2022, 39(1): 19-23, 28.
- [42] LIU W, WANG X, SUN J, et al. Parthenolide suppresses pancreatic cell growth by autophagy-mediated apoptosis [J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 453-461.
- [43] WANG Z, WANG C, WU Z, et al. Artesunate suppresses the growth of prostatic cancer cells through inhibiting androgen receptor [J]. Biol Pharm Bull, 2017, 40(4): 479-485.
- [44] 保超宇, 潘斯学, 夏吉良, 等. 离子通道在骨关节炎发

- 病机制中的作用研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(1): 74-78.
- [45] 郭立敏, 吕洁丽, 张来宾. 天然倍半萜类化合物抗炎作用机制的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(20): 3989-3999.
- [46] 中国科学院西北高原生物研究所. 藏药志[M]. 西宁: 青海人民出版社有限责任公司, 1991.
- [47] MITSUI T, HAYASHI K, KAWAI M, et al. Culcitiolides E-J, six new eremophilane-type sesquiterpene derivatives from *Senecio culcitioides*[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2013, 61(8): 816-822.
- [48] WANG Q, LIU J, YIN W, et al. Generation of multicellular tumor spheroids with micro-well array for anticancer drug combination screening based on a valuable biomarker of hepatocellular carcinoma [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 10: 1087656.
- [49] GOU X, TIAN D, WEI J, et al. New drimane sesquiterpenes and polyketides from marine-derived fungus *Penicillium* sp. TW58-16 and their anti-inflammatory and α -glucosidase inhibitory effects[J]. Mar Drugs, 2021, 19(8): 416.
- [50] YANG L, WANG X, HOU A, et al. A review of the botany, traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of the Flos Inulae [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 276: 114125.
- [51] KO W, PARK J S, KIM K W, et al. Nardosinone-type sesquiterpenes from the hexane fraction of *Nardostachys jatamansi* attenuate NF- κ B and MAPK signaling pathways in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglial cells[J]. Inflammation, 2018, 41(4): 1215-1228.
- [52] 张馨方, 杨亚兰, 张慧, 等. 红汁乳菇中愈创木烷型倍半萜化合物的抗炎活性[J]. 食品科学, 2022, 43(13): 48-54.
- [53] 张婷, 姜海慧, 冯石卜, 等. 山茱萸果核不同产地间的抗氧化活性研究[J]. 陕西中医药大学学报, 2023, 46(2): 23-26.
- [54] 高小力, 张倩, 霍会霞, 等. 沉香精油通过抑制 p-STAT3 和 IL-1 β /IL-6 产生抗炎作用[J]. 中国药学杂志, 2019, 54(23): 1951-1957.
- [55] 王瑞凤, 刘旭旭, 李芳, 等. 抗菌蓝光在治疗细菌感染性疾病中应用的研究进展[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2022, 48(1): 249-255.
- [56] CHEN J J, CHEN C J, YAO X J, et al. Eremophilane-type sesquiterpenoids with diverse skeletons from *Ligularia sagitta* [J]. J Nat Prod, 2014, 77(6): 1329-1335.
- [57] 闫海忠. 《云南高等植物电子辞典》印象[J]. 植物分类与资源学报, 2012, 34(3): 314-316.
- [58] 李晶, 李娜, 丁品, 等. 3种橐吾属植物提取物的杀虫抑菌活性[J]. 草业科学, 2022, 39(5): 899-906.
- [59] DHARMAYANI N, YOSHIMURA T, HERMAWATI E, et al. Antibacterial and antifungal two phenolic sesquiterpenes from *Dysoxylum densiflorum* [J]. Z Naturforsch C J Biosci, 2020, 75(1/2): 1-5.
- [60] WANG X, SHEN Y, THAKUR K, et al. Antibacterial activity and mechanism of ginger essential oil against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* [J]. Molecules, 2020, 25(17): 3955.
- [61] QIAN Y, XIA L, WEI L, et al. Artesunate inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation by reducing alpha-toxin synthesis [J]. Arch Microbiol, 2021, 203(2): 707-717.
- [62] 陶俐均, 陈润霖, 何土凤, 等. 心血管病低风险群体颈动脉斑块危险因素及预测模型构建[J]. 中国预防医学杂志, 2023(9): 24.
- [63] SILVA E, CARVALHO J S, DOS SANTOS D M, et al. Cardiovascular effects of farnesol and its β -cyclodextrin complex in normotensive and hypertensive rats [J]. Eur J Pharmacol, 2021, 901: 174060.
- [64] ZHANG R, FENG X, SU G, et al. Bioactive Sesquiterpenoids from the Peeled Stems of *Syringa pinnatifolia* [J]. J Nat Prod, 2018, 81(8): 1711-1720.
- [65] 焦顺刚, 张瑞飞, 李俊俊, 等. 蛇麻烷型倍半萜及其药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(22): 4380-4390.
- [66] 别玉龙, 宋博策, 谢蓓莉, 等. 莜术愈创木烷型倍半萜化合物改善高脂饲料 ApoE^{-/-}小鼠脂质代谢和肝脏脂肪变性的机制研究[J]. 环球中医药, 2022, 15(3): 384-389.
- [67] 崔源源. 莜术愈创木烷型倍半萜化合物干预介入后再狭窄的机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2018.
- [68] CAO Q, DU H, FU X, et al. Artemisinin attenuated atherosclerosis in high-fat diet-fed ApoE^{-/-} mice by promoting macrophage autophagy through the AMPK/mTOR/ULK1 pathway [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2020, 75(4): 321-332.
- [69] LIU X, WANG X, PAN Y, et al. Artemisinin improves acetylcholine-induced vasodilatation in rats with primary hypertension [J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 4489-4502.

[责任编辑 顾雪竹]