

## 灯盏乙素苷元衍生物合成及对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导 PC12 细胞损伤的保护作用

周雯<sup>1,2</sup>, 李靖<sup>1,2</sup>, 刘影<sup>1</sup>, 傅晓钟<sup>1,2</sup>, 欧瑜<sup>3</sup>, 兰燕宇<sup>1,2</sup>, 王永林<sup>1,2\*</sup>

(1. 贵阳医学院药学院, 贵阳 550004; 2. 贵州省药物制剂重点实验室, 贵阳 550004;  
3. 贵阳市妇幼保健院, 贵阳 550001)

**[摘要]** 目的:研究灯盏乙素苷元 4'-N,N-双取代氨基苯甲酸酯类衍生物的合成方法及其对 PC12 细胞的保护作用。方法:以灯盏乙素苷元为原料,通过缩合反应、酰氯反应等,经乙酰氯/甲醇体系脱去保护基后获得灯盏乙素苷元 4'-N,N-双取代氨基苯甲酸酯类衍生物(8a~8f);采用 MTT 及 LDH 漏出率法研究化合物对 PC12 细胞的保护作用。结果:合成的化合物能较强抑制 PC12 细胞所受的氧化损伤,其中化合物 8e, 8f 对 PC12 细胞的保护作用显著优于阳性对照药维生素 E [8e, 8f 分别为(40.87 ± 1.12), (41.73 ± 0.61), VE 为(45.61 ± 0.82), P < 0.05], 结论:合成方法方便可行,灯盏乙素苷元 4'-N,N-双取代氨基苯甲酸酯类衍生物有较好的体外活性,具有进一步开发前景。

**[关键词]** 灯盏乙素苷元; 氨基苯甲酸; 前药; PC12 细胞

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)21-0072-05

**[doi]** 10.11653/syfy2013210072

## Synthesis and Protection Against PC12 Cell Damage of Scutellarein Derivatives Induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

ZHOU Wen<sup>1,2</sup>, LI Jing<sup>1,2</sup>, LIU Ying<sup>1</sup>, FU Xiao-zhong<sup>1,2</sup>, OU Yu<sup>3</sup>, LAN Yan-yu<sup>1,2</sup>, WANG Yong-lin<sup>1,2\*</sup>

(1. School of Pharmacy, Guiyang Medical College, Guiyang 550004, China;

2. Key Laboratory of Pharmaceutics of Guizhou Province, Guiyang 550004, China;

3. Guiyang Women and Children's Hospital and Health Institute, Guiyang 550001, China)

**[Abstract]** **Objective:** To synthesis 4'-N, N-Bis-substituted (aminomethyl) benzoate ether derivatives of scutellarein with improved anti-oxidative activity, and investigation of their protection against nerve cells oxidative damage. **Method:** Scutellarein 2-bromoethyl ether (4) was synthesized in the presence of 1, 8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ene (DBU) with scutellarein and 2-bromoethanol as starting materials. N-substituted (aminomethyl) benzoic acids (5a-c) were converted to benzoic chloride (6a-c) by using oxalyl chloride, then the latter coupled with 4 in the presence of 4 Å MS to obtained compounds (7a-f), then diphenyl ketal protecting group of the above compounds was removed by using acetic acid chloride/methanol system to obtain target compounds (8a-f), prodrugs were tested for their cytotoxicity and antioxidant activity in PC12 cells by MTT and LDH leakage rate assay. **Result:** The structure of synthesized compounds 8a-f was confirmed by the methods of <sup>1</sup>H-NMR, ESI-MS. The results indicated that compound 8e and 8f have more potent anti-oxidative activity than positive control Vitamin E. **Conclusion:** The synthetic method we used has preferable practicality and can be used in synthesizing

**[收稿日期]** 20130227(027)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81260473);贵州省中药现代化科技产业研究开发专项项目(黔科合中药字[2010]5019号);贵州省社会发展攻关计划项目(黔科合SY[2010]3046号);贵州省科技计划项目(黔科合计工字[2009]4001号);贵州省科技厅攻关计划项目(黔科合GY字[2008]3028)

**[第一作者]** 周雯, 硕士, 讲师, 从事中药新药研究, Tel:0851-6908468, E-mail: yvonneerran@hotmail.com

**[通讯作者]** \*王永林, 教授, 博士生导师, 从事中药新药研究, Tel:0851-6908899, E-mail: gywyl@gmc.edu.cn

scutellarein 4'-*N*, *N*-bissubstituted (aminomethyl) benzoate ether derivatives, bioactivity evaluation results suggested that the kind of prodrugs are worthy of further investigation to discover new anti-oxidative agents.

[ **Key words** ] scutellarein; (aminomethyl) benzoic acids; prodrug; PC12 cell

灯盏乙素 (scutellarin) 是存在于菊科飞蓬属植物灯盏细辛中的主要黄酮类活性成分,有抑制活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 堆积造成的细胞氧化损伤作用,对神经退行性疾病的治疗具有重要价值<sup>[1-2]</sup>。研究表明,口服灯盏乙素后其体内真正的吸收与药效形式是灯盏乙素苷元 (scutellarein),但是灯盏乙素苷元存在绝对生物利用度低、不易透肠吸收等缺陷<sup>[3-6]</sup>。报道显示<sup>[7-8]</sup>, *N,N*-双取代氨基苯甲酸前药由于在氨基酸结构的氨基和羧基之间引入苯环,能有效克服氨基酸衍生物在弱酸环境下易于水解的特点,提高了前药的化学稳定性,同时该类型前药能通过酶促降解迅速释放出原药,从而发挥较高的生物活性。本研究以灯盏乙素苷元为先导化合物进行结构修饰,在苷元结构 4'-位引入胃肠道内稳定并具较高生物活性的 *N,N*-双取代氨基苯甲酸结构片段,合成灯盏乙素苷元 4'-*N,N* 双取代氨基苯甲酸醚类衍生物,观察其对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导 PC12 细胞氧化损伤模型的保护作用,为设计合成较高口服生物利用度与抗氧化损伤活性的灯盏乙素苷元类化合物提供实验依据。

## 1 材料

Mercury 400 型核磁共振波谱仪 (Varian), ACQUITY TQD system 高效液相色谱-质谱联用仪 (Waters), LC-10AVP 高效液相色谱仪 (Shimadzu), CO<sub>2</sub> 细胞培养箱 (Thermo scientific), 超低温冰箱 (Thermo Flesher Scientifics), 680 型酶标仪 (伯乐生命科学产品有限公司)。

灯盏乙素 (纯度 90%) 由本研究室制备; 4-氯甲基苯甲酸, 二氯二苯甲烷 (南京康满林化工有限公司); DMAP, 二乙胺, 苄胺, 吗啉, 吡咯, 4-甲基哌嗪, 哌啶均为分析纯 (国药集团上海化学试剂有限公司); 分离用硅胶 (青岛海洋化工厂, 批号 0100569) 为 200 ~ 300 目。大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞 (PC12) (贵州省中国科学院天然产物化学重点实验室), DMEM 培养基 (Gibco), 胎牛血清 (FBS) (天津市灏洋生物制品科技有限公司), 马血清 (HS) (中美合资兰州民海生物工程有限公司), 四甲基偶氮唑试剂 (MTT 试剂), 维生素 E (VE, 西格玛奥德里奇 (上海) 贸易有限公司), 乳酸脱氢酶 (LDH) 试剂盒 (南京建成生物工程研究所)。

## 2 方法

**2.1 合成方法** 灯盏乙素 (**1**) 为反应原料经过稀硫酸回流水解, 冷置、抽滤, 不溶物干燥后用溶剂提取, 获得高纯度灯盏乙素苷元 (**2**), 所得物与二氯二苯甲烷经缩合反应, 获得 6,7-二苯缩酮保护灯盏乙素苷元 (**3**)<sup>[9-10]</sup>。将 (**3**) 与等摩尔量的 2-溴乙醇共置于干燥 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 中, 加入催化量的 1.8-二氮杂二环 (5.4.0) 十一稀-7 (DBU), 加热至 80 °C, 反应 6 h, 反应体系蒸干, 柱层析得缩酮保护灯盏乙素苷元 4'-羟乙基醚 (**4**)。将 *N*-取代氨基苯甲酸 (**5a ~ 5c**) 与 2 倍摩尔数的草酰氯置于干燥处理的二氯甲烷中, 室温搅拌反应 4 h 至酰氯反应完全后, 蒸干体系, 得到白色 *N*-取代氨基苯甲酰氯 (**6a ~ 6c**)。将 **4** 溶解于 5 mL 干燥氯仿中加入适量 (数粒) 4 Å 分子筛, 后滴加含有等摩尔 **6a ~ 6c** 的氯仿溶液, 滴毕, 体系 50 °C 反应 15 h, 体系蒸出溶剂后, 柱层析分离得到缩酮保护灯盏乙素苷元 4'-*N,N*-双取代氨基苯甲酸醚类衍生物 (**7a ~ 7f**)。于 25 mL 干燥的茄形瓶中, 加入 3 mL 乙酸乙酯, 冰盐浴 (-5 °C) 搅拌下, 依次加入甲醇 (0.03 mL, 0.7 mmol), 乙酰氯 (0.028 mL, 0.4 mmol), 保温反应 3 h, 滴加入含有上步所得产物 (**7a ~ 7f**) 的 2 mL 乙酸乙酯溶液, 在低温下 (0 ~ 5 °C) 脱去二苯缩酮保护基得到目标化合物 (**8a ~ 8f**)<sup>[11-12]</sup>。合成路线见图 1。

**2.2 化合物的配制与保存** 各化合物样品均用 DMSO 配置成 50 mmol · L<sup>-1</sup> 储备液, 避光保存于 -20 °C。临用时用 PBS 缓冲液稀释到相应浓度进行实验。DMSO 的终浓度为 ≤ 0.1%。

**2.3 细胞存活率的测定** MTT 分析法<sup>[13]</sup> 取对数生长期 PC12 细胞, 以 3 × 10<sup>5</sup> cells/mL 接种于 96 孔板内, 每孔 100 μL, 细胞贴壁培养 24 h 后换成无血清的新鲜培养液, 加药处理。药物浓度设置为 1, 10, 20 μmol · L<sup>-1</sup> 单独或与 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1 000 μmol · L<sup>-1</sup>) 共同作用, 同时设空白及阳性对照 (VE, 20 μmol · L<sup>-1</sup>) 对照。每个浓度设 4 个平行孔。细胞加药后继续培养 6 h 后, 向细胞培养液中每孔加入 MTT 溶液 10 μL, 于 37 °C 下共同孵育 4 h, 吸除培养液, 然后每孔加 100 μL 的 DMSO 震荡 10 min, 490 nm 处测定其吸光度, 计算细胞半数中毒浓度 (TC<sub>50</sub>)。

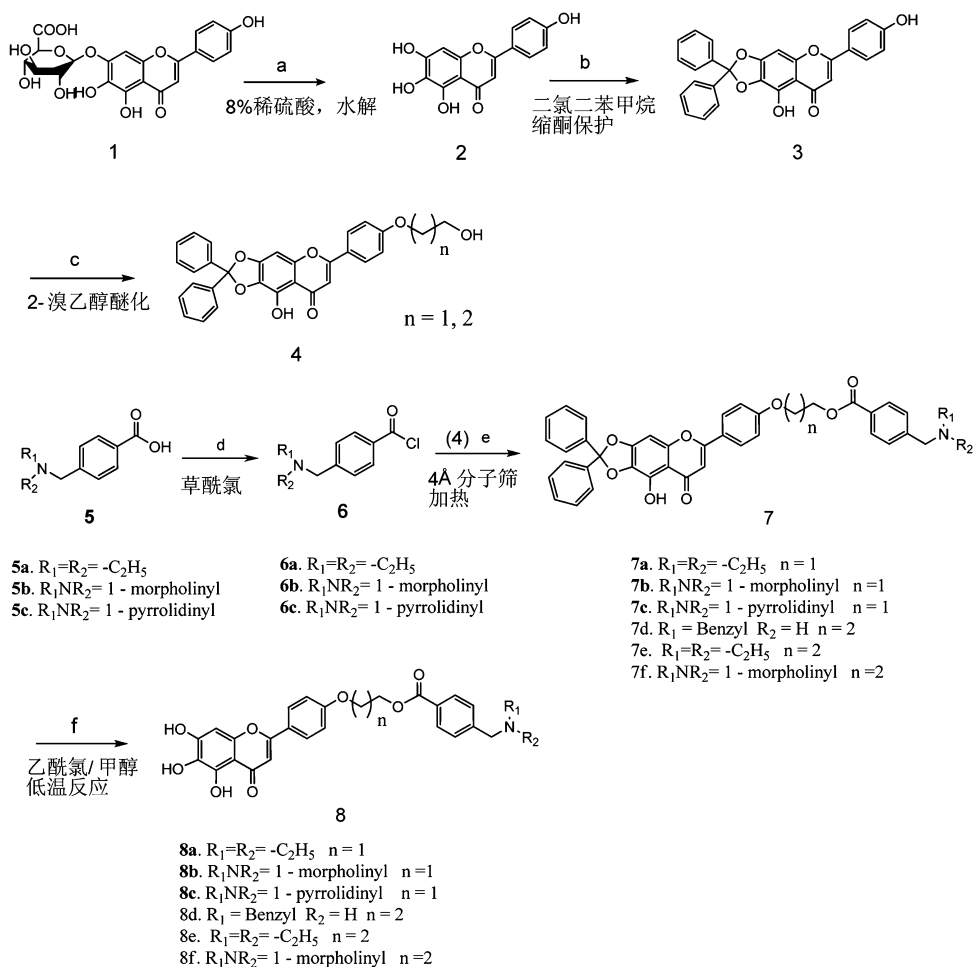


图 1 灯笼乙素苷元 4'-N,N-双取代氨基苯甲酸酯类衍生物的合成路线

**2.4 细胞 LDH 漏出率的测定**<sup>[14]</sup> 选取对数生长期 PC12 细胞,以细胞密度  $5 \sim 10 \times 10^4/\text{mL}$  种植于 96 孔培养板中孵育 24 h 后换成无血清的新鲜培养液,加药处理。药物浓度设置为  $1, 10, 20 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  单独或与  $\text{H}_2\text{O}_2$  ( $1\ 000 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 共同作用,同时设空白及阳性对照 (VE,  $20 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 对照。每个浓度设 4 个平行孔。细胞加药后继续培养 6 h 后用 LDH 试剂盒按照说明书进行检测,实验重复 3 次。

**2.5 统计学方法** 采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。结果用  $\bar{x} \pm s$  表示。单因素方差分析后,用 Dunnett's test 分析方法比较组间差异。两组间比较采用 *T*-test 法。

### 3 结果

**3.1 合成的化合物理化及波谱数据** 合成的化合物经  $^1\text{H-NMR}$ , ESI-MS 结构鉴定与目标产物结构一致(表 1)。

表 1 目标化合物的理化及波谱数据

化合物	总收率/%	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$	ESI-MS ( $m/z$ )
8a	41.9	12.74 (brs, 1H, 5-OH), 8.36 (brs, 1H, 6-OH), 8.09-8.03 (m, 4H, Ar'-H <sub>3,5</sub> , Ar''-H <sub>3,5</sub> ), 7.74 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar'-H <sub>2,6</sub> ), 7.18 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar''-H <sub>2,6</sub> ), 6.85 (s, 1H, Ar-H <sub>8</sub> ), 6.62 (s, 1H, Ar-H <sub>3</sub> ), 4.67 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, Ar'-OCH <sub>2</sub> ), 4.48 (s, 2H, Ar''-CH <sub>2</sub> N), 4.38 (t, $J=6.8$ Hz, 2H, CH <sub>2</sub> OCO), 3.18-3.05 (m, 4H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.21 (t, $J=7.6$ Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3$ )	520.2 [M + H] <sup>+</sup>
8b	33.6	12.65 (s, 1H, 5-OH), 10.65 (s, 1H, 7-OH), 8.76 (brs, 1H, 6-OH), 8.02-7.98 (m, 4H, Ar'-H <sub>3,5</sub> , Ar''-H <sub>3,5</sub> ), 7.70 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar'-H <sub>2,6</sub> ), 7.14 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar''-H <sub>2,6</sub> ), 6.81 (s, 1H, Ar-H <sub>8</sub> ), 6.58 (s, 1H, Ar-H <sub>3</sub> ), 4.63 (m, 2H, Ar'-OCH <sub>2</sub> ), 4.44 (s, 2H, PhCH <sub>2</sub> N), 4.37 (m, 2H, CH <sub>2</sub> OCO), 3.51-3.28 (m, 4H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.26-3.13 (m, 4H, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_3$ )	534.1 [M + H] <sup>+</sup>

续表 1

化合物	总收率/%	<sup>1</sup> H-NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ	ESI-MS( <i>m/z</i> )
<b>8c</b>	45.5	12.72 (brs, 1H, 5-OH), 10.81 (brs, 1H, 7-OH), 9.16 (brs, 1H, 6-OH), 8.03-7.99 (m, 4H, Ar'-H <sub>3,5</sub> , Ar''-H <sub>3,5</sub> ), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, Ar'-H <sub>2,6</sub> ), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, Ar''-H <sub>2,6</sub> ), 6.83 (s, 1H, Ar-H <sub>8</sub> ), 6.62 (s, 1H, Ar-H <sub>3</sub> ), 4.65 (s, 2H, Ar'-CH <sub>2</sub> N), 4.20 (m, 2H, Ar'-OCH <sub>2</sub> ), 4.05-4.01 (m, 2H, CH <sub>2</sub> OCO), 3.15-3.04 (m, 4H, 2 × CH <sub>2</sub> N), 2.54-2.50 (m, 4H, 2 × CH <sub>2</sub> N), 1.89-1.83 (m, 4H, 2 × NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )	518.1 [M + H] <sup>+</sup>
<b>8d</b>	44.9	12.68 (brs, 1H, 5-OH), 10.64 (brs, 1H, 7-OH), 8.32 (brs, 1H, 6-OH), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H, Ar'-H <sub>3,5</sub> ), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H, Ar''-H <sub>3,5</sub> ), 7.62-7.47 (m, 5H, Ph-5H), 7.38-7.31 (m, 4H, Ar'-H <sub>2,6</sub> , Ar''-H <sub>2,6</sub> ), 6.97 (s, 1H, Ar-H <sub>8</sub> ), 6.61 (s, 1H, Ar-H <sub>3</sub> ), 4.54 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H, Ar'-OCH <sub>2</sub> ), 4.32 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> OCO), 3.83 (s, 2H, PhCH <sub>2</sub> N), 3.72 (s, 2H, NCH <sub>2</sub> Ph), 2.19 (m, 2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O)	568.2 [M + H] <sup>+</sup>
<b>8e</b>	41.9	12.74 (brs, 1H, 5-OH), 8.36 (brs, 1H, 6-OH), 8.09-8.03 (m, 4H, Ar'-H <sub>3,5</sub> , Ar''-H <sub>3,5</sub> ), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H, Ar'-H <sub>2,6</sub> ), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H, Ar''-H <sub>2,6</sub> ), 6.85 (s, 1H, Ar-H <sub>8</sub> ), 6.62 (s, 1H, Ar-H <sub>3</sub> ), 4.67 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H, Ar'-OCH <sub>2</sub> ), 4.48 (s, 2H, Ar''-CH <sub>2</sub> N), 4.38 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> OCO), 3.18-3.05 (m, 4H, 2 × NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.21 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 6H, 2 × CH <sub>3</sub> )	520.2 [M + H] <sup>+</sup>
<b>8f</b>	44.3	12.85 (s, 1H, 5-OH), 10.65 (s, 1H, 7-OH), 8.05-7.98 (m, 4H, Ar'-H <sub>3,5</sub> , Ar''-H <sub>3,5</sub> ), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H, Ar'-H <sub>2,6</sub> ), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H, Ar''-H <sub>2,6</sub> ), 6.82 (s, 1H, Ar-H <sub>8</sub> ), 6.61 (s, 1H, Ar-H <sub>3</sub> ), 4.47 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H, Ar'-OCH <sub>2</sub> ), 4.40 (s, 2H, PhCH <sub>2</sub> N), 4.25 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> OCO), 3.78-3.66 (m, 4H, 2 × OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 3.17-3.14 (m, 4H, 2 × NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2.21-2.18 (m, 2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O)	548.2 [M + H] <sup>+</sup>

**3.2 对 PC12 细胞的细胞毒性及保护作用** 实验结果显示,受试化合物对 PC12 细胞几乎无毒性,TC<sub>50</sub>均大于 1 000 μmol·L<sup>-1</sup>。以 LDH 漏出率为考察指标,通过已被广泛用于体外实验模拟过氧化损伤细胞模型筛选目标化合物,可以发现受试化合物均可以显著减少 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导 PC12 细胞氧化损伤后释

放的 LDH。其中在 20 μmol·L<sup>-1</sup>时,化合物 **8e**, **8f** 对 PC12 细胞的保护作用显著优于阳性对照药 VE [**8e**, **8f** 分别为 (40.87 ± 1.12), (41.73 ± 0.61), VE 为 (45.61 ± 0.82), *P* < 0.05], 其 LDH 漏出率抑制活性与灯盏乙素 (38.70 ± 1.94) 相当。见表 2。

表 2 化合物 **8a** ~ **8f** 的细胞毒性及抗氧化损伤测定 ( $\bar{x} \pm s, n = 4$ )

化合物	MTT 分析	PC12 细胞药物作用 6 h 后 LDH 漏出率 (药物浓度)		
	TC <sub>50</sub> /μmol·L <sup>-1</sup>	1 μmol·L <sup>-1</sup>	10 μmol·L <sup>-1</sup>	20 μmol·L <sup>-1</sup>
对照	-		31.60 ± 1.22	
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /1 000 μmol·L <sup>-1</sup>	-		80.47 ± 1.13 <sup>1)</sup>	
VE/20 μmol·L <sup>-1</sup>	-		45.61 ± 0.82	
灯盏乙素	> 1 000	47.67 ± 3.15	41.47 ± 1.56	38.70 ± 1.94
<b>8a</b>	> 1 000	54.18 ± 1.08	46.21 ± 1.01	43.92 ± 1.06
<b>8b</b>	> 1 000	59.14 ± 6.78	46.09 ± 3.04	46.27 ± 0.89
<b>8b</b>	> 1 000	58.69 ± 3.67	55.79 ± 2.52	50.44 ± 1.62
<b>8d</b>	> 1 000	58.64 ± 2.86	55.37 ± 2.65	49.76 ± 1.46
<b>8e</b>	> 1 000	57.45 ± 1.79	45.24 ± 4.97	40.87 ± 1.12 <sup>2)</sup>
<b>8f</b>	> 1 000	48.28 ± 2.87	46.41 ± 6.28	41.73 ± 0.61 <sup>2)</sup>

注:与对照组比较,<sup>1)</sup>*P* < 0.001;与 VE(20 μmol·L<sup>-1</sup>)组比较<sup>2)</sup>*P* < 0.05。

#### 4 讨论

6,7-二苯缩酮保护灯盏乙素苷元 4'-*N,N*-双取代氨基苯甲酸乙醚 (**7a** ~ **f**) 的制备中,若采用缩酮保护灯盏乙素苷元与 *N,N*-双取代氨基苯甲酸 2-溴乙基酯缩合反应制备则化合物 **7a** ~ **f** 收率仅 5% ~ 20%。这可能是由于灯盏乙素苷元 4'-羟基的亲核性较弱,并且两个反应物结构片段的空间位阻较大,发生正向碰撞的概率较低,导致反应很难进行。将条件改为 4'-*N,N*-双取代氨基苯甲酰氯与 6,7-二苯缩酮保护灯盏乙素苷元 4'-羟乙基酯缩合时,**7a** ~ **f** 收率明显增加(45% ~ 57%) 并且副产物减少。缚酸剂的选择上采用 1,8-二氮杂二环(5.4.0)十一稀-7(DBU)时制备化合物的收率高于用其他缚酸剂,如三乙胺、4-二甲氨基吡啶等。6,7-二苯缩酮保护灯盏乙素苷元 4'-*N,N*-双取代氨基苯甲酸乙醚脱保护基获得最终产物时,选择乙酰氯/甲醇体系低温下反应能有效脱去二苯缩酮基,若采用其他脱保护试剂如三氟乙酸,85% 磷酸则目标化合物收率明显降低,杂质增加。

按照参考文献 [15] 方法,采用过氧化氢致 PC12 细胞氧化损伤模型评价所合成化合物细胞毒性及对 PC12 细胞氧化损伤的保护效果。结果表明所设计的化合物细胞毒性小,且均能抑制 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的 PC12 细胞损伤,其中化合物 **8e**, **8f** 的保护作用优于阳性对照药 VE。

#### [参考文献]

[ 1 ] Liu H, Yang X L, Wang Y, et al. Protective effects of scutellarin on superoxide-induced oxidative stress in rat cortical synaptosomes [J]. Acta Pharmacol Sin, 2003 (24):1113.  
[ 2 ] 刘建明,熊玉卿. 灯盏乙素及其苷元药代动力学特征的研究进展[J]. 中国中药杂志,2009,34(24):3165.  
[ 3 ] Ge Q H, Zhou Z, Zhi X J, et al. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of breviscapine in beagle dogs [J]. Chi J Pharm, 2003(34):618.  
[ 4 ] Birger B, Nielsen C U, Steffansen B, et al. Transport of peptidomimetic drugs by the intestinal di/tri-peptide

transporter PepT1 [J]. Pharmacol Toxicol, 2002 (90):285.  
[ 5 ] 傅晓钟,张伟,王永林,等. 灯盏乙素苷元 4'-*L*-氨基酸衍生物的设计、合成与抗氧化活性[J]. 药学报, 2011,46(5):548.  
[ 6 ] 傅晓钟,邢凤晶,兰燕宇,等. 灯盏乙素苷元 4'-*N*-取代氨基苯甲酸酯的合成及体外抗氧化活性研究[J]. 有机化学,2011,31(7):1043.  
[ 7 ] Bundgaard H, Jensen E, Falch E. Water-soluble, solution-stable, and biolabile *N*-substituted (aminomethyl)benzoate ester prodrugs of acyclovir [J]. Pharm Res,1991, 8(9):1087.  
[ 8 ] Biasutto L, Marotta E, De Marchi U, et al. Ester-based precursors to increase the bioavailability of quercetin [J]. J Med Chem, 2007, 50(2):241.  
[ 9 ] 车庆明. 一种制备灯盏乙素苷元的方法[P]. 中国专利:CN1683357A,2005:10.  
[ 10 ] Chen Z W, Hu Y Z, Wu H H, et al. Synthesis and vasorelaxation action of flavonoid [J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2005 (40):1001.  
[ 11 ] Li D, Yang H S, Xie L G, et al. Synthesis of *N*-[2-(1*H*-Indol-3-yl) ethyl]-2-acetyl thiazole-4-carboxamide and its analogues [J]. Chinese J Org Chem, 2010 (30):238.  
[ 12 ] Abu T Khan, Ejabul Mondal. A highly efficient and useful synthetic protocol for the cleavage of tert-butyl dimethylsilyl (TBS) ethers using a catalytic amount of acetyl chloride in dry methanol [J]. Synlett, 2003 (5):694.  
[ 13 ] Chang J Y, Chavis J A, Liu L Z, et al. Cholesterol oxides induce programmed cell death in microglial cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 249:817.  
[ 14 ] 叶锦霞,王岚,杨滨,等. 红花水提液对乳鼠心肌细胞 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 所致损伤的保护作用及 ESR 谱研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(2):56.  
[ 15 ] Hong H, Liu G Q. Protection against hydrogen peroxide induced cytotoxicity in PC12 cells by scutellarin [J]. Life Sci, 2004, 74:2959.

[责任编辑 邹晓翠]