

6-羟基染料木素与8-羟基染料木素的制备及生物活性研究进展

张朋朋^{1,2} 张洁^{1,2} 马慧萍^{1,2*} 景临林^{3*}

¹甘肃中医药大学药学院 兰州 730030; ²联勤保障部队第九四〇医院药剂科 兰州 730050;

³西安交通大学第一附属医院脑科学研究中心 西安 710061)

摘要 6-羟基染料木素(6-OHG)和8-羟基染料木素(8-OHG)是染料木素A环上C6或C8位发生羟基化反应生成的衍生物,其分子中有更多酚羟基,同时含有邻二酚羟基结构,这也使它们的生物活性与染料木素相比发生了显著变化。研究表明,6-OHG和8-OHG具有抗氧化、抗诱变、抑制磷酸二酯酶3B活性、抗糖化、保肝、抗黑色素生成作用、改善记忆力等广泛的药理活性。本文将对6-OHG和8-OHG的来源、制备方法和生物活性研究进行综述,以期对两个化合物的开发利用提供参考。

关键词 6-羟基染料木素 8-羟基染料木素 制备 生物活性

Progress in the Preparations and Bioactivities of 6-Hydroxygenistein and 8-Hydroxygenistein

Zhang Pengpeng^{1,2}, Zhang Jie^{1,2}, Ma Huiping^{1,2*}, Jing Linlin^{3*}

(¹ College of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, 730030; ² Department of Pharmacy, The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of PLA, Lanzhou, 730050;

³ Center for Brain Science, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710061)

Abstract 6-hydroxygenistein (6-OHG) and 8-hydroxygenistein (8-OHG) are derivatives generated by hydroxylation at the C6 or C8 position on the A ring of genistein. They exhibited biological activities significantly different from those of genistein due to the increased number of phenolic hydroxyl groups and the existence of *o*-diphenol hydroxyl structure. Several studies have shown that 6-OHG and 8-OHG own a wide range of pharmacological activities such as antioxidant, antimutagenic, inhibition of phosphodiesterase 3B activity, antiglycation, hepatoprotective, antimelanogenic effects, and memory improvement etc. This article reviews the sources, preparation methods and biological activities of 6-OHG and 8-OHG, in order to provide references for the development and utilization of the two compounds.

Keywords 6-Hydroxygenistein, 8-Hydroxygenistein, Preparation, Biological activity

染料木素(genistein)即4',5,7-三羟基异黄酮,主要存在于豆科(*Leguminosae*)植物之中,在抗缺氧^[1]、抗糖尿病^[2]、神经保护^[3]、抗癌^[4]等方面有着突出效果,但存在脂溶解度低、水溶性差、靶向性差等缺点^[5]。6-OHG和8-OHG是染料木素A环上C6或C8位发生羟基化生成的衍生物,其生物活性也因酚羟基的增加以及邻二酚羟基结构的引入而发生了显著变化。本文将针对这两个化合物的来源、制备和生物活性进行综述,为其进

一步开发利用提供借鉴。

1 来源

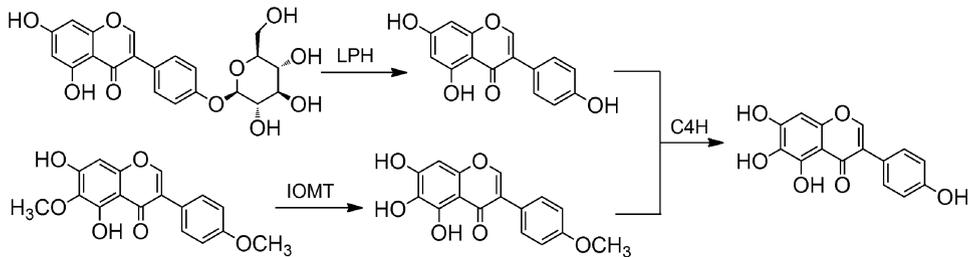
染料木素在众多植物中广泛存在,但其羟基化衍生物在植物中分布十分有限。1968年,Markham等^[6]从豆科植物长柄巴戟中首次发现6-OHG。2010年,Serrilli等^[7]从加拿大蜡菊的干燥地上部分的乙醇提取物中分离得到了6-OHG,但是含量极低。而关于8-OHG,迄今尚

* 联系人,马慧萍 E-mail:mahuiping2022@aliyun.com;景临林 E-mail:ljinglinlin@163.com

国家自然科学基金项目(81872796, 81571847)、军队后勤科研计划(CWH17J010)、甘肃省自然科学基金项目(18JR3RA408)和甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWSKY-2019-62)资助

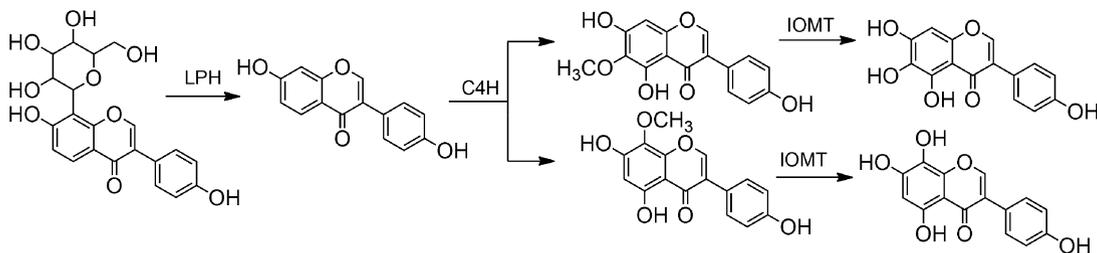
未有从天然植物中提取分离的报道。研究指出,6-OHG 和 8-OHG 主要来源于异黄酮在微生物和动物体内代谢形成的次级代谢产物。槐角苷和葛花苷元是两个具有类似结构的异黄酮类化合物(图式 1),它们在水解酶、基化酶、*O*-甲基转移酶等作用下,通过水解、羟基化和去甲基化过程,能够代谢为 6-OHG。例如,Zhang 等^[8]将槐角苷以灌胃方式给予大鼠,在其血浆、尿

液、粪便以及胆汁中发现含有 6-OHG。葛花苷元经过人、鼠粪便制备的肠道菌群溶液代谢,也会生成 6-OHG^[9]。Baranowska 等^[10]给志愿者摄入大量富含异黄酮的食物,并口服异黄酮片,在给药后 4h 和 6h 的志愿者尿样中可以检测出 8-OHG。葛根素经过在小鼠体内代谢,在动物的血浆和尿液中可以同时发现 6-OHG 和 8-OHG^[11](图式 2)。



图式 1 槐角苷和葛花苷元在体内的代谢途径

Scheme 1 Metabolic pathways of Sophoricoside and Irisolidone *in vivo*



图式 2 葛根素在体内可能的代谢途径

Scheme 2 Possible metabolic pathways of Puerarin *in vivo*

异黄酮类化合物能够经生物代谢生成 6-OHG 和 8-OHG,该过程与微生物和动物体内含有细胞色素 P450(CYP)特异性酶有关。CYPs 是存在于动物、植物、微生物中的含血红素单加氧酶,主要参与次生代谢途径^[12]。CYPs 能对异黄酮底物进行 A 环邻位羟基化反应,从而转化成邻羟基衍生物。但植物来源的 CYPs 不具备这种能力,这也就解释了在植物中很难发现 6-OHG 和 8-OHG 的原因^[13]。

2 制备

由于 6-OHG 和 8-OHG 在天然产物中的含量较低,难以通过提取分离纯化的方法大量获取,目前有关它们的制备手段主要有微生物发酵法和化学合成法。

2.1 微生物发酵法

微生物发酵法是利用微生物代谢过程中产生的酶类,对添加的外源性化合物进行结构改造或

修饰,从而转化为新的物质。利用微生物发酵法可在常温常压下对底物进行修饰,使其发生氧化、歧化、异构化、脂化、消旋化,从而转化为价值更高的新化合物,增强生物活性^[14]。目前,多以曲霉属的米曲霉和棘孢曲霉为工程菌,发酵制备 6-OHG 和 8-OHG。

米曲霉多用于食品与生工行业的发酵制曲,具有单位体积生产效率高、无废水污染的优点。Ezaki 等^[15]以曲霉为工程菌,以大豆中提取的异黄酮混合物为底物进行发酵,得到产物 8-OHG,其浓度为 41.8mg/L。该方法选择了异黄酮混合物为原料,增加了产物种类,但是加大了后期分离纯化的难度。陈育如等^[16]以棘孢曲霉为工程菌、槐角的粉末提取液为底物发酵 96h,6-OHG 产率达 1.83%,产物纯度达 98%。该方法中,槐角价格低廉且染料木素含量高,但发酵时间过长,效率低。Wu 等^[17]将米曲霉作为工程菌,以 0.2g/L 染料木素为底物进行发

醇,能够得到 77.76mg/L 的 8-OHG,这也是目前所得最高浓度。该研究采用中心组合设计方法,优化了葡萄糖、麦芽提取物及大豆蛋白胨的浓度,提高了 8-OHG 的产率。

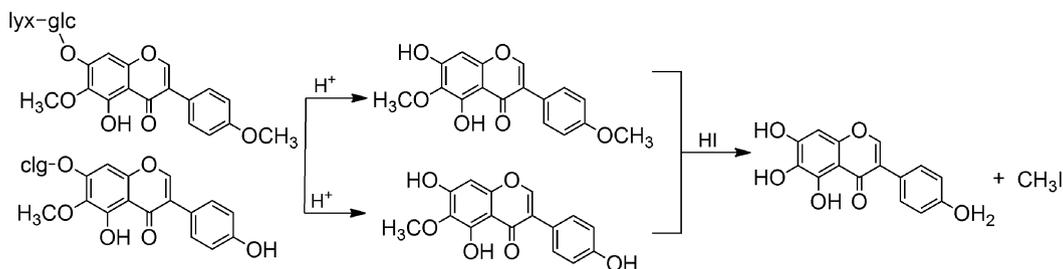
米曲霉也是制备 6-OHG 最常用的工程菌,而 CYPs 是发酵过程中最主要的催化酶。最新研究发现^[18],传统的细菌来源的单加氧酶 CYPs 只能催化一种黄酮,且水溶性较高,难以催化水溶性较差的底物染料木素;而真核细胞来源的单加氧酶 CYP57B3 具有一定的脂溶性,更容易与染料木素结合,并且 CYP57B3 能对染料木素、黄酮柚皮素等多种黄酮进行催化,相较于 CYPs,其对底物的选择性更高。Nazir 等^[19]通过向酿酒酵母引入含 CYP57B3 功能基因的质粒,以改造后的酿酒酵母为工程菌,染料木素为底物进行发酵,最终得 6-OHG,浓度高达 9.1mg/L。该研究通过对酿酒

酵母进行基因改造,得到了具有生产 6-OHG 能力的菌株,其产率远远大于传统工程菌发酵,并且酿酒酵母的成本低于米曲霉及棘孢曲霉。该研究为以后 6-OHG 的生产提供了新思路,具有重要的意义。

2.2 化学合成法

微生物发酵在近年来得到了快速发展,但化学合成法仍然是目前获得 6-OHG 和 8-OHG 的最有效手段之一。相比于微生物发酵法,化学合成法具有产率高、成本低、反应可控等优点。

袁崇均等^[20]以射干苷元、葛花苷元、射干苷和葛花苷为原料,在氢碘酸作用下一次性去除分子结构中甲基和糖苷制备 6-OHG,收率分别为 85%、80%、70% 和 75% (图式 3)。该制备方法仅有一步反应,操作简便,收率较高,但是受到原料来源限制,成本较高,不适合大量获取。

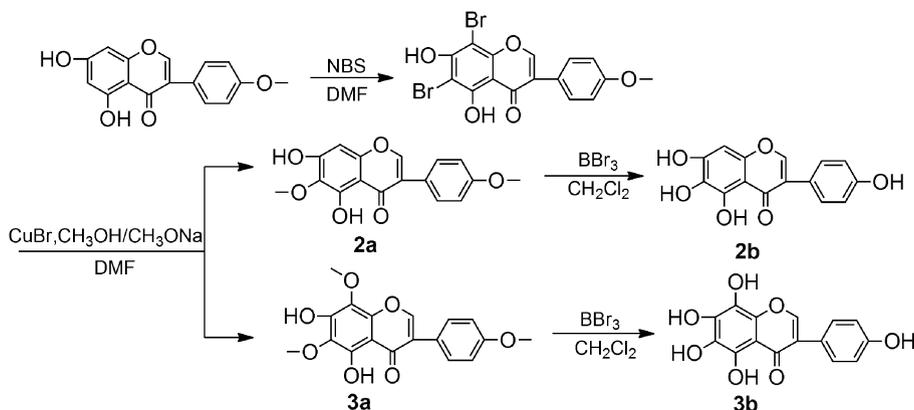


图式 3 射干苷、射干苷元、葛花苷元及葛花苷为原料合成 6-OHG^[20]

Scheme 3 6-OHG was synthesized from tectoridin, tectorigenin, irisolidone and kakkalide^[20]

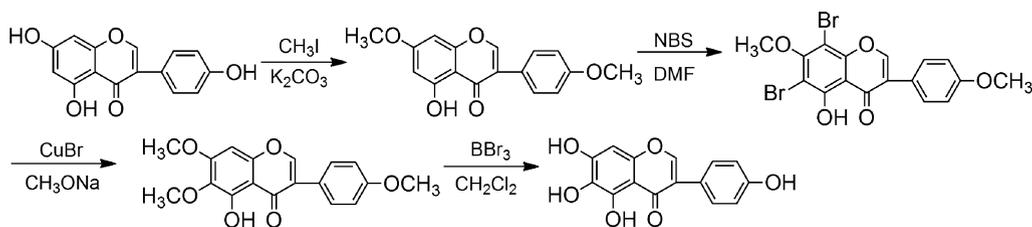
邵瑾等^[21]以鹰嘴豆芽素 A 为原料,通过溴化、甲氧基化和去甲基化等步骤,分别以 33.2% 和 16.4% 的总收率得到了 6,8-二羟基染料木素(3b)和 6-OHG(2b) (图式 4)。为了提高 6-OHG 的产率,邵瑾等^[22]对合成路线进行改进,首先对鹰嘴豆芽素 A 进行选择性甲基化处理,得到 5-羟基-4',7-二甲氧基

异黄酮,再通过溴化反应得到 6,8-二溴-5-羟基-4',7-二甲氧基异黄酮,随后进行甲氧基化反应得到的 5-羟基-4',6,7-三甲氧基异黄酮,最后在 BBr₃ 作用下去除甲基,得到 6-OHG,总产率为 38.4% (图式 5)。该路线起始原料廉价易得,反应条件温和,且收率高,是较理想的合成 6-OHG 的方法之一。

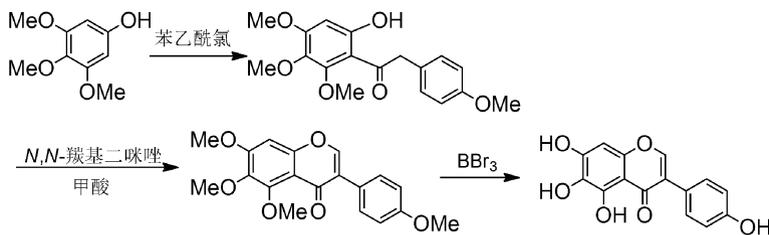
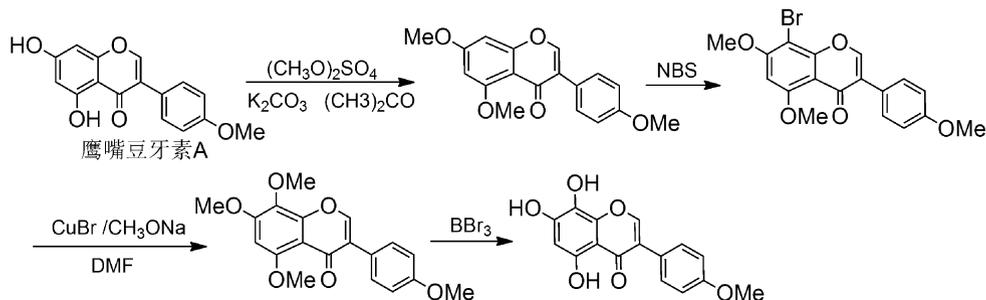


图式 4 6,8-二羟基染料木素和 6-OHG 的合成路线^[21]

Scheme 4 Synthesis route of 6,8-dihydroxygenistein and 6-OHG^[21]

图式 5 邵瑾^[22]改造的 6-OHG 的合成路线Scheme 5 Synthesis route of 6-OHG improved by shao et al.^[22]

以天然产物为起始原料往往受到其在自然界中分布和含量的制约,为了避免这种情况,Gao 等^[23]选择以 3,4,5-三甲氧基苯酚为原料,首先与苯乙酰氯进行傅-克酰基化反应得 6-羟基-2,3,4-三甲氧基苯基苄基酮,再经过 *N,N*-羰基二咪唑作用下进行环合得 5,6,7-三甲氧基异黄酮,最后用 BBr_3 脱去甲基得到 6-OHG,总收率为 79% (图式 6),但是该路线中的使用的一些价格昂贵的化学试剂,成本较高。

图式 6 Gao 等^[23]的 6-OHG 的合成路线Scheme 6 The synthesis route of 6-OHG by Gao et al.^[23]图式 7 8-OHG 的合成路线^[24]Scheme 7 Synthetic route of 8-OHG^[24]

3 生物活性

3.1 抗氧化作用

构效关系研究表明异黄酮的抗氧化活性与其分子结构中酚羟基数量和位置有关^[25],6-OHG 和 8-OHG 分子结构中都含有 4 个酚羟基,同时具有邻二羟基结构,理论上具有较好抗氧化活性。Chen 等^[26]通过 DPPH (1,1-二苯基-2-三硝基苯

有关合成 8-OHG 的方法报道较少,邵瑾等^[24]以鹰嘴豆芽素 A 为原料,以硫酸二甲酯为甲基化试剂,得到 4',5,7-二甲氧基异黄酮;再以 NBS 为溴代试剂选择性得到 8-溴-4',5,7-三甲氧基异黄酮,随后通过甲氧基化反应得到 4',5,7,8-二甲氧基异黄酮,最后经去甲基化处理得 8-OHG,四步反应总收率为 47.7%,纯度大于 95% (图式 7)。这也是目前唯一报道的化学合成 8-OHG 的方法。

肼)自由基清除实验,发现 8-OHG ($\text{ED}_{50} = 21 \mu\text{mol/L}$) 对 DPPH 的清除能力与维生素 E ($\text{ED}_{50} = 24 \mu\text{mol/L}$) 相当。同时,其对大豆脂氧合酶具有良好的抑制作用,活力与曲酸相当。

邵瑾等^[24]运用 DPPH 自由基清除实验、ABTS (2,2'-联氮双(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)二铵盐) 自由基清除实验、一氧化氮清除实验、超氧阴离子清除实验、还原力测定以及总抗氧化能

力测定等6种方法考察6-OHG和8-OHG的体外抗氧化活性。结果表明,两个化合物均表现出与阳性药抗坏血酸(VC)相当的抗氧化活性^[9],其中,8-OHG对ABTS的清除作用显著优于VC。

3.2 抗缺氧活性

异黄酮类成分具有显著的抗缺氧活性,临床上可用于心脑血管疾病及高原病的防治。袁崇均等^[20]利用H₂O₂诱导PC12细胞损伤模型、常压密闭诱导小鼠缺氧模型以及腹腔注射NaNO₂诱导小鼠急性脑缺血模型考察6-OHG的抗缺氧活性。研究发现,6-OHG能将H₂O₂损伤细胞的存活率显著提高24.01%($P < 0.01$)。常压密闭缺氧实验以及急性脑缺血实验结果显示,6-OHG能够显著延长常压密闭缺氧小鼠和急性NaNO₂中毒小鼠的存活时间,延长率分别为65.7%和43.2%,其常压耐缺氧效果显著优于阳性药尼莫地平(延长率37.4%)。上述实验结果表明,6-OHG具有优异的抗缺氧活性,可将其用于缺氧损伤防护药物的研究。

3.3 抗诱变活性

随着现代技术的发展,人类接触诱变物的种类日益增加如食品添加剂、放化疗或职业性接触等,长期接触会引起遗传缺陷、畸胎、肿瘤等疾病。异黄酮类具有类雌激素作用及抗氧化作用,能抑制一些依赖于雌激素生长的肿瘤的增殖、减轻自由基损伤机体导致的细胞突变等。为了探究8-OHG对诱变剂Trp-P-1诱导的鼠伤寒沙门氏菌发生SOS反应(SOS response,是指染色体DNA受到严重损伤时细胞做出的应激反应)的 umu 基因表达是否具有的抑制作用,Chen等^[27]选取了鼠伤寒沙门氏菌TA98和TA100,加入诱变剂(AF-2、MNNG和Trp-P-1)以及异戊二烯,以儿茶素作为阳性药等进行试验。结果显示,8-OHG对SOS反应的 umu 基因表达的抑制程度分别为64%和100%,儿茶素为68%和69%。由此可见,8-OHG抗诱变活性显著。此外,Hirota等^[28]还发现8-OHG具有显著的抗突变活性,对人早幼粒白血病细胞具有抗增殖活性。

3.4 抑制磷酸二酯酶3B的活性

磷酸二酯酶3B(PDE3B)主要存在于血小板和心血管平滑肌中。作为其抑制剂,能够抑制磷酸二酯酶3水解环磷酸腺苷和环磷酸鸟苷,进而对心脑血管疾病和认知功能障碍起到治疗作用。Kamiya等^[29]使用PBE3B检测试剂盒检测6-OHG

对磷酸二酯酶3B的抑制活性,结果显示,6-OHG($IC_{50} = 1.43 \mu\text{mol/L}$)的活性高于阳性药槲皮素($IC_{50} = 11.3 \mu\text{mol/L}$)。之所以会有抑制磷酸二酯酶3B的活性,依赖于黄酮-蛋白质复合物的立体结构及静电作用。黄酮类结构中,A环的5-羟基、7-羟基的电负性最高,可与蛋白质进行稳定结合;同时C环的4'-羟基、C-7羟基对PDE3具有较强的抑制作用^[30,31]。

3.5 抗糖化作用

糖化反应生成的稳定共价加成物被统称为晚期糖基化终末产物(Advanced glycation end products, AGEs),该反应过程成为Maillard反应。AGEs与糖尿病并发症、阿尔茨海默症、皮肤衰老肌肤色暗沉有着密切联系。Ezaki等^[15]向溶有牛胎儿血清蛋白和D-果糖的磷酸缓冲液中加入8-OHG,检测糖基化最终产物AGEs的荧光强度,结果显示0.5mg/mL给药组5.8d时的荧光强度仅为0d的1.2倍,而空白对照组增加了11.1倍,给药组的荧光强度远低于对照组,具有良好的抗糖化能力。研究发现,氧化应激对Maillard反应具有促进作用,在其前期反应中,生成了较多的活性自由基^[32],故推测8-OHG可能是通过抑制前期反应的氧化应激从而发挥抗糖化作用。

3.6 保肝作用

肝脏是体内的解毒器官,导致肝损伤的因素众多,其中最常见的是氧化应激与脂质过氧化。当机体发生氧化应激与脂质过氧化时,肝脏内谷胱甘肽被大量消耗,进而抗氧化能力减弱,活性氧攻击细胞导致肝损伤。异黄酮类具有优异的抗氧化活性,在保肝方面具有一定潜力。Tsuchihashi等^[33]采用叔丁基过氧化氢($t\text{-BuOOH}$)对人肝源性HepG2细胞的毒性定量检测的方法,对6-OHG的保肝活性进行检测。结果显示,6-OHG给药组的 EC_{50} 值为 $18.3 \mu\text{mol/L}$,鸢尾异黄酮给药组和鸢尾黄素给药组分别为118.4和 $129.7 \mu\text{mol/L}$ 。6-OHG给药组的肝脏损伤程度均低于其他给药组,表现出了优异的保肝活性。研究发现,6-OHG具有拟雌激素的作用,且雌激素可以抑制肝纤维化的形成^[34],此外肝损伤机制与自由基损伤存在共同的通路^[35],由此推测,6-OHG的保肝作用与其拟雌激素作用及抗氧化作用有关。

3.7 抗黑色素生成的作用

黑色素过度沉着是引起一系列美容问题的重要原因,酪氨酸酶是催化黑色素第一步生成的催

化酶,具有十分重要的作用^[36]。因此,下调酪氨酸酶的活性能够抑制黑色素的生成。研究发现,8-OHG 属于酪氨酸酶的自杀底物,能够使酶不可逆的失活,具有低的米氏常数($7.81 \pm 0.05 \mu\text{mol/L}$)和较高的最大失活速率常数($1.01 \pm 0.04 \text{min}^{-1}$),其作为皮肤美白剂具有很高的应用潜力^[37]。由于酪氨酸酶是一种含铜需氧酶,氧自由基的参与对其催化功能十分重要。因此,选择合适的自由基清除剂可以减弱或阻断酪氨酸酶的催化反应。这就解释了作为自由基清除剂的 8-OHG 具有抗黑色素作用的原因。

3.8 改善记忆力

雌激素对记忆力和认知功能具有改善作用,而 8-OHG 与雌激素成分均具备双酚结构,具有一定的拟雌激素作用,在改善记忆力方面有一定的应用潜力。Kimata^[38]采用主被动回避实验研究 8-OHG 对小鼠记忆力的改善作用,将在明室停留 300s 以上作为阳性结果的评判标准。结果显示,空白给药组中只有 25% 的小鼠达到标准,而 8-OHG 给药组中有 63% 的小鼠达到标准。结果证明,8-OHG 对记忆力有一定的改善作用。

3.9 其他活性

Janus 激酶(JAK)是一种能够抑制毛囊关键种群激活的酶,它能控制完全诱导的毛乳头信号分子来提高毛乳头细胞的诱导能力,促进毛发生长。Fujita 等^[39]以 JAK2 作为受体,运用软件进行分子对接和分子建模来研究含 6-OHG 在内的 15 种天然药物成分对 JAK 的作用。结果显示,8-OHG 具有较强范德华力,能够较为容易地溶解在脂质配体中,脂质配体可以透过细胞膜与受体结合,并且其键能较低与 JAK 受体结合更加容易,所以 6-OHG 与 JAK2 具有很好的结合作用,有望用作抗脱发剂。但仍需要通过动物实验来进一步验证。

雌激素受体(ER) α 主要存在于乳腺组织、卵巢、中枢神经系统和肝脏中。它在雌性生殖以及刺激这些器官组织的细胞增殖中起关键作用^[40]。研究发现,雌激素类物质的羟基数量和位置影响着与受体 ER α 的结合能力,例如三羟基苯酚-4-乙基吡啶结合能力要大于二羟基同源物,并且前二者大于一羟基同源物。这可能是因为三羟基同源物羟基处于与 ER α LBC 形成氢键的最佳位置^[41]。因此推测,含有四个羟基的 6-OHG 和 8-

OHG 与 ER α LBC 形成氢键的最佳位置的可能性更大,这为未来的拟雌激素作用药物研究提供了方向。

4 展望

6-OHG 和 8-OHG 具有广泛且优异的药理作用,因此具有非常大的应用和研究价值,未来在医药、护肤品及保健品市场具有良好的发展前景。然而,6-OHG 和 8-OHG 的作用机制和毒理学研究还需要进一步的阐明。有研究就指出,当 6-OHG 在体内大量蓄积会对机体存在着一定的副作用,例如,6-OHG 对拓扑异构酶 II 具有抑制作用,会使转录复制过程中的 DNA 发生断裂,这与婴儿白血病存在潜在的联系^[42]。

目前,6-OHG 和 8-OHG 的来源比较单一,主要来自动物的次生代谢产物,且含量较低,难以大量获取,制约了 6-OHG 和 8-OHG 的深入研究,生物合成和化学合成是解决这一问题的的重要途径。6-OHG 的生物合成和化学合成技术较为成熟,而 8-OHG 的合成有待深入探索。同时,需要加强两种化合物的药物代谢研究,为其药效发现、作用机制阐明奠定基础。

参 考 文 献

- [1] Rumman M, Pandey S, Singh B, et al. *Neurotox. Res.*, 2021, 39(4): 1123~1133.
- [2] Elizabeth R G, Dongmin L. *Food Funct.*, 2013, 4(2): 200~212.
- [3] Duan X, Li Y, Xu F, et al. *Brain Behav.*, 2021, 11(5): e02100.
- [4] Ferrado J B, Perez A A, Baravalle M E, et al. *Colloids Surf. B*, 2021, 204: 111777.
- [5] Wu J G, Ge J, Zhang Y P, et al. *J. Chem. Eng. Data*, 2010, 55(11): 5286~5288.
- [6] Markham K, Mabry T, Swift III T. *Phytochemistry*, 1968, 7(5): 803~808.
- [7] Serrilli A M, Graziosi V, Ballero M, et al. *Nat. Prod. Res.*, 2010, 24(10): 942~947.
- [8] Zhang X, Yin J, Liang C, et al. *J. Chromatogr. B*, 2017, 1061~1062: 193~208.
- [9] Zhang G, Gong T, Kano Y, et al. *J. Chromatogr. B*, 2014, 947: 117~124.
- [10] Baranowska I, Magiera S, Baranowski J. *Chromatogr. B*, 2011, 879(9-10): 615~626.
- [11] Shang Z, Xin Q, Zhao W, et al. *J. Chromatogr. B*, 2017, 1068: 180~192.
- [12] Ohta Y, Kazuki K, Abe S et al. *BMC Biotechnol.*, 2020, 20(1): 44.

- [20] Zhong S F, Liang L, Liu B, et al. *J. CO₂ Util.*, 2014, 6: 75~79.
- [21] Ma D, Liu K, Li J, et al. *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 2018, 6: 15050~15055.
- [22] 李婷婷, 李永萍, 靳耀强, 等. *山东化工*, 2022, 51(05): 37~40.
- [23] Li R, Zhang W, Zhou K. *Adv. Mater.*, 2018, 30(35): 1705512.
- [24] Lan J W, Liu M S, Lu X Y, et al. *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 2018, 6(7): 8727~8735.
- [25] Babu R, Kathalikkattil A C, Roshan R, et al. *Green Chem.*, 2016, 18: 232~242.
- [26] Li P Z, Wang X J, Liu J, et al. *Chem. Mater.*, 2017, 29: 9256~9261.
- [27] Llpez-Maya E, Padial N M, Castells-Gil J, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, 60: 11868~11873.
- [28] 李美燕, 陈紫娟, 汪淑华, 等. *高等学校化学学报*, 2021, 42(08): 2474~2482.
- [29] Dai W L, Mao P, Liu Y, et al. *J. CO₂ Util.*, 2020, 36: 295~305.
- [30] Miralda C M, Zhu M Q, Macias E E, et al. *ACS Catal.*, 2011, 2(1): 180~183.
- [31] Zhou F Y, Deng Q W, Huang N Y. *ChemistrySelect*, 2020, 5(34): 10516~10520.
- [32] Zou R Y, Li P Z, Zeng Y F, et al. *Small*, 2016, 12(17): 2334~2343.
- [33] Kurisingal J F, Rachuri Y, Gu Y J, et al. *App. Catal. A-Gen.*, 2019, 571: 1~11.
- [34] Hu L H, Yan Z C, Mo X H, et al. *Micropor. Mesopor. Mater.*, 2020, 294: 109917.
- [35] Wang C H, Kim J H, Xu Q, et al. *Chem*, 2020, 6(1): 19~40.
- [36] Zhang S Q, Jang M S, Lee J W, et al. *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 2020, 8(18): 7078~7086.
- [37] Ma D X, L B Yi, Liu K, et al. *J. Mater. Chem. A*, 2015, 3(46): 23136~23142.
- [38] Jiang Y C, Wang Z J, Xu P, et al. *Cryst. Growth Des.*, 2021, 21(7): 3689~3698.
- [39] Xiang W L, Sun Z Y, Wu Y R, et al. *Catal. Today*, 2020, 339: 337~343.
- [40] Ji J H, Liu H, Chen Z W, et al. *Chem. Eur. J.*, 2021, 27(43): 1~9.
- [41] Chaemchuen S, Xiao X, Ghadamyari M, et al. *J. Catal.*, 2019, 370: 38~45.
- [42] Zhai G Y, Liu Y Y, Mao Y Y, et al. *Appl. Catal. B*, 2022, 301:120793.
- [43] Yang Q H, Yang C C, Lin C H, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, 58(11): 3511~3515.

(上接第 194 页)

- [13] Atherton KM, Mutch E. *Ford-Biochemical Pharmacology D. Biochem. Pharmacol.* 2006, 72(5): 624~631.
- [14] Zhao S, Wu X, Duan X, et al. *PeerJ*, 2021, 9: e11223.
- [15] Ezaki H, Suzuki D. *JP*: 2008056576A.
- [16] 陈育如, 张玉千, 玄燕, 等. *CN*: 102277304A.
- [17] Wu S C, Chang C W. *Chem. Eng. Commun.*, 2016, 203(8): 1125~1130.
- [18] Hatakeyama M, Kitaoka T, Ichinose H. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2017, 364(11).
- [19] Nazir K N H, Ichinose H, Wariishi H. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2011, 77(9): 3147~3150.
- [20] 袁崇均, 谭正怀, 陈帅, 等. *CN*: 107441079A.
- [21] 邵瑾, 杨颖, 何蕾, 等. *合成化学*, 2020, 28(11): 998~1002.
- [22] Shao J, Zhao T, Ma H-P, et al. *Chem. Nat. Compd.*, 2020, 56(5): 821~826.
- [23] Gao H, Kawabata J. *Bioorg. Med. Chem.*, 2005, 13(5): 1661~1671.
- [24] Shao J, Zhao T, Ma H P, et al. *Nat. Prod. Commun.*, 2020, 15(1): 1934578X20901399.
- [25] Chen J, Yang J, Ma L et al. *Sci. Rep.*, 2020, 10(1): 2611.
- [26] Chen Y C, Sugiyama Y, Abe N, et al. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2005, 69(5): 999~1006.
- [27] Chen Y C, Inaba M, Abe N, et al. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2003, 67(4): 903~906.
- [28] Hirota A, Taki S, Kawaii S, et al. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2000, 64(5): 1038~1040.
- [29] Kamiya T, Takano A, Matsuzuka Y. *JP*: 2013155154A.
- [30] Nichols M R, Morimoto B H. *Mol. Pharmacol.*, 2000, 57(4): 738~745.
- [31] Ko W C, Shih C M, Lai Y H, et al. *Biochem. Pharmacol.*, 2004, 68(10): 2087~2094.
- [32] Baynes J W, Thorpe S R. *Diabetes*, 1999, 48(1): 1~9.
- [33] Tsuchihashi R, Kodera M, Sakamoto S, et al. *J. Nat. Med.*, 2009, 63(3): 254~260.
- [34] 谢建萍, 龚先琼, 谭德明, 等. *中南大学学报(医学版)*, 2006(03): 379~382.
- [35] 马喜桃. 柴胡愈肝汤的保肝作用及抗氧化机制探讨. 成都中医药大学硕士研究生学位论文, 2010.
- [36] Chang T S. *Int. J. Mol. Sci.*, 2009, 10(6): 2440~2475.
- [37] Chang T S. *J. Agric. Food Chem.*, 2007, 55(5): 2010~2015.
- [38] Kimata M. *JP*: 2020074729A.
- [39] Fujita T, Okada T. *JP*: 2018052928A.
- [40] Ye H, Shaw I C. *Food Chem. Toxicol.*, 2020, 145: 111743.
- [41] Stauffer S R, Coletta C J, Tedesco R, et al. *J. Med. Chem.*, 2000, 43(26): 4934~4947.
- [42] Schroeter A, Aichinger G, Stornig K, et al. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2019, 63(2): 1800635.