

• 综 述 •

天然过氧化物的来源与药理活性研究进展*

陈剑虹¹, 张晓梅², 黄之镭², 王文辉², 左笑菲², 赵 庆^{2△}

(1. 解放军940医院机关门诊部, 甘肃 兰州 730000; 2. 云南中医学院, 云南 昆明 650500)

摘要: 对植物、海洋生物及微生物中过氧化物的来源与药理活性进行综述, 并对天然过氧化物抗肿瘤、抗疟疾活性作用机制进行总结和分析。

关键词: 天然过氧化物; 青蒿素; 药理活性; 抗肿瘤; 抗疟疾

中图分类号: R284; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2018)05-0096-07

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2018.05.023

Advances in Resources of Natural Peroxides and Their Pharmacological Activities

CHEN Jianhong¹, ZHANG Xiaomei², HUANG Zhipu², WANG Wenhui², ZUO Xiaofei², ZHAO Qing²

(1. Outpatient Department of Military Region Organs of 940 Hospital of PLA, Lanzhou 730000, China;

2. Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

ABSTRACT: Peroxides derived from plants, marine organisms and microorganisms, as well as their pharmacological activities, were reviewed. Furthermore, mechanisms of antitumor and antimalaria activities of natural peroxides were summarized and analyzed.

KEY WORDS: natural peroxide; artemisinin; pharmacological activity; antitumor; antimalaria

“呦呦鹿鸣, 食野之蒿”。著名科学家屠呦呦的名字就来自于《诗经》中的这一句诗词, 这似乎预示着 she 将与青蒿结下不解之缘。青蒿素的发现, 在全球范围内挽救了数百万疟疾患者的生命, 屠呦呦也因此荣获2015年度诺贝尔生理学或医学奖, 全国人民为之振奋。

青蒿素结构独特之处在于: 分子中存在一个过氧键, 过氧键使得青蒿素具有氧化性; 而正是青蒿素的氧化性赋予了青蒿素与众不同的特性, 因为具有氧化性的天然产物是十分少见的。现代药理学研究已证明, 过氧键是青蒿素发挥抗疟作用的关键药效团^[1], 如果把过氧键除去, 那么它的抗疟作用便消失了。在发现青蒿素之后, 天然过氧化物引起了人们越来越多

的重视, 天然药物化学家们又从陆生植物、海洋生物及微生物中得到很多具有抗疟、抗肿瘤等活性的过氧化物。本文对天然过氧化物及其药理活性的研究进展进行综述。

1 天然过氧化物及其药理活性

1.1 青蒿素类化合物 青蒿素类化合物, 特别是青蒿素、二氢青蒿素、蒿甲醚、青蒿琥酯(见图1)等, 在临床上已作为安全性高的抗疟疾药物使用^[2]。抗耐药性优于其它类型抗疟药物, 因为疟原虫噬血的本性, 使其不可避免地成为青蒿素攻击的目标。但由于青蒿素类成分用于治疗疟疾已有数十年, 在东南亚等地区, 疟原虫对其已产生了耐药性^[3]。如何应对疟原虫对青蒿素类成分的耐药性是亟待解决的问题。

收稿日期: 2018-10-06

* 基金项目: 国家自然科学基金(81460533, 81060262), 云南省科技厅-云南中医学院应用基础研究联合专项基金[2017FF116(-011)]

第一作者简介: 陈剑虹(1967-), 男, 副主任医师, 从事临床医疗工作。

△通信作者: 赵庆, E-mail: qingzhaokm2008@126.com

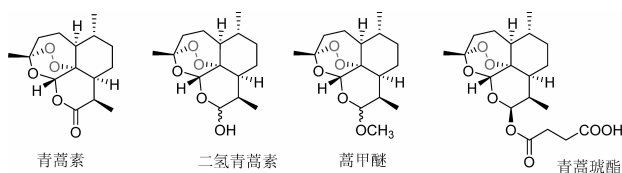


图1 青蒿素、二氢青蒿素、蒿甲醚和青蒿琥酯化学结构

上海生命科学研究院学者采用分子对接技术和3D-QSAR, 阐明了青蒿素类似物的三维结构和抗疟疾活性之间的定量构效关系^[4]。上述研究成果可让人们更好地了解青蒿素类成分的抗疟机制, 并且为新的青蒿素类似物的设计提供指导。

以青蒿素为代表的有机过氧化物除了具有抗疟疾活性之外, 还常常具有很好的抗其它寄生虫(如血吸虫、弓形虫、球虫等)的作用^[5]。青蒿素类成分还具有多种药理活性, 如包括细胞毒或抗肿瘤活性, 抗菌活性, 治疗免疫性疾病等^[4, 6-7]。目前, 对青蒿素类成分在抗癌方面的研究, 国内外已开展了大量的工作, 涉及到白血病、肝癌、肺癌、乳腺癌、结肠癌、宫颈癌、黑色素瘤等恶性肿瘤, 研究工作也较为深入^[6]。迄今为止, 大量的体外和体内抗肿瘤活性实验均给出了令人振奋的结果, 已开展的临床试验大多在1期和2期进行。

1.2 海生生物海绵中的天然过氧化物 从上世纪70年代开始, 人们陆续从海生生物海绵中发现了大量具有六员环过氧环或五员过氧环的聚酮等类型化学成分^[8-10], 很多成分具有抗癌、抗菌、抗疟疾、免疫抑制、治疗生理失调等活性^[10]。

波多黎各和美国学者曾从 *Plakortis halichondrioides*-*Xestospongia deweerdtae* 中分离得到3个五员环状过氧化物(见图2), 其中化合物1与2的混合物对黑色素瘤细胞株 A2058 与前列腺癌细胞株 DU-145 具有较强的细胞毒活性, IC₅₀ 值分别是 0.3 和 0.5 μM ^[11]。

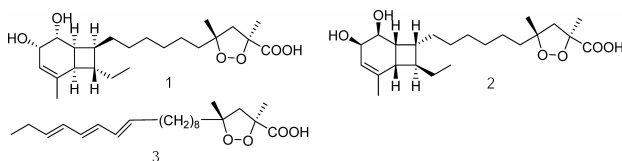


图2 三个五员环状过氧化物化学结构

美国学者从 *Plakortis zyggompha* 和 *Plakortis halichondrioides*-*Xestospongia deweerdtae* 中分离得

到18个具有六员过氧环或五员过氧环的化合物, 其中3个成分对2种隐球菌属真菌和2种念珠菌属真菌具有显著的抗菌活性, 其MIC在2.4至36 μM 之间^[12]。

德国与意大利学者从加勒比海绵中分离到4个过氧化物, 并制备3个衍生物, 并对它们进行体外细胞毒活性测试。细胞毒活性测试结果表明, 其中3个化合物对两种耐药白血病细胞株 CCRF-CEM 和 CEM/ADR5000 具有不同程度的细胞毒活性, 其中一个化合物的活性较强, 其IC₅₀值均为0.20 μM ^[13]。

中国学者从西沙海绵 *Diacarnus megaspinorhabdosa* 中分离到7个具有六员过氧环的成分, 所有7个成分均具有显著的抗疟疾活性, 其IC₅₀值在1.6至8.6 μM 之间^[14]。

1.3 姜科植物中的天然过氧化物 目前已从姜科植物中发现了很多萜类过氧化物, 其中不乏具有显著药理活性的化学成分。日本学者从姜花中发现2个具有七元过氧环的二萜, 其中化合物 coronarin B 对 V-79 细胞株具有显著的细胞毒活性, IC₅₀ 值为 2.70 $\mu\text{g/mL}$ ^[15-16]。香港大学学者曾从山姜属植物华山姜中分离到2个含有六员过氧环及1个含有七员过氧环的二萜成分^[17]。河北中医药大学学者曾从高良姜中分离到1个结构新颖的具有七员过氧环的二芳基庚烷型成分^[18]。山姜属植物中还发现多个结构较为新颖的倍半萜过氧化物^[19-21]。

姜黄属 (*Curcuma* genus) 植物中亦发现多个萜类过氧化物^[22-25]。其中, 从蓬莪术中得到的一个五员环状过氧化物在LPS诱导的NO生成实验中显示了较强的抑制活性, 其IC₅₀值是6.05 μM ^[23]。从温莪术中得到的一个具有过氧桥倍半萜成分具有很好的抗流感病毒活性, 其中的过氧桥可能对活性的增加起到了关键的作用^[24]。日本学者在研究姜黄素抗脂质氧化机理的过程中, 得到了一个具有过氧环的姜黄素与脂肪酸酯偶联的产物^[26]。从白豆蔻属植物 *Amomum kravanh* 中得到的一个过氧二聚单萜成分, 具有较强的抗疟疾活性^[27]。非洲白豆蔻属 (*Aframomum* genus) 植物中亦发现有抗疟疾活性的过氧二萜成分^[28]。

云南中医药大学赵庆课题组曾从姜科植物圆瓣姜花中分离得到2个结构新颖的降二萜过氧化物^[29]

(见图 3 中的化合物 4 和 5),其中化合物 5 对宣威肺癌细胞株 XWLC-05 与肝癌细胞株 HepG2 有显著的细胞毒活性,IC₅₀ 分别为 8.0 和 19.7 μM 。

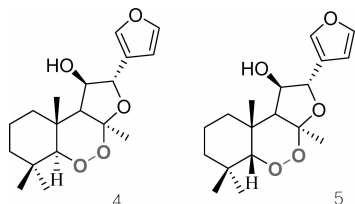


图 3 圆瓣姜花中的两个新颖降二萜过氧化物

赵庆课题组以姜科植物滇姜花中的倍半萜成分 α -桉醇为原料,经光敏氧化反应得到 1 个倍半萜过氧化物 6(见图 4)^[30]。化合物 6 对 5 种肿瘤细胞株均显示了抑制活性(见表 1)。化合物 6 的过氧羟基可能是该分子产生细胞毒活性的关键基团。

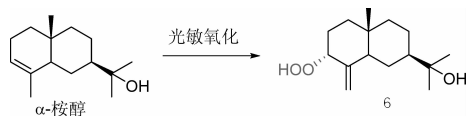


图 4 α -桉醇光敏氧化制备倍半萜过氧化物 6

表 1 化合物 6 对不同肿瘤细胞株的半数生长抑制浓度 IC₅₀(μM)

化合物	白血病 HL-60	肝癌 SMMC-7721	肺癌 A-549	乳腺癌 MCF-7	结肠癌 SW480
6	18.74	27.72	19.75	5.68	11.60
顺铂	1.05	6.76	6.01	15.38	16.31

1.4 其它天然过氧化物 天然过氧化物存在于很多陆生植物、微生物中,鹰爪甲素、过氧麦角甾醇和驱蛔素等成分是被研究得较多的过氧化物。

鹰爪(*Artabotrys hexapetalus*)是番荔枝科鹰爪属植物,民间用于治疗疟疾等疾病。梁晓天研究组从鹰爪根中分离出的具有过氧基团的倍半萜成分鹰爪甲素(yingzhaosu A)。药理实验表明,鹰爪甲素及其类似物具有显著的抗疟疾和细胞毒活性^[31-32]。

麦角甾醇是微生物细胞膜的重要组成部分,而过氧麦角甾醇(见图 5)很容易由麦角甾醇与单线态氧反应而得到^[33],因此过氧麦角甾醇广泛存在于真菌(特别是高等真菌)中。以过氧麦角甾醇为代表的过氧甾醇类化合物具有抗肿瘤^[34-37]、抗结核^[33]、抗菌^[38]等活性。

土荆芥(*Ysophania ambrosioides*, 藜科植物)具有

抗菌、消炎及抗肿瘤等活性,其中的驱蛔素(见图 5)为土荆芥油杀蛔虫的主要成分。驱蛔素也很容易由广泛分布于多种植物中的萜品烯,经光敏氧化而得到。驱蛔素具有抗寄生虫^[39]、细胞毒^[40]等活性,但直接服用毒性较大,致使其应用受到了一定的限制。

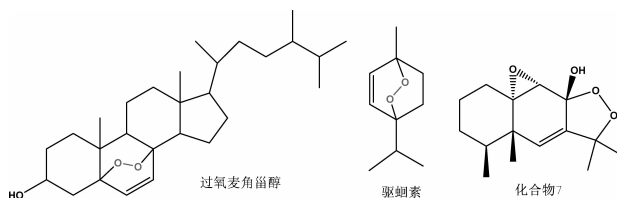


图 5 过氧麦角甾醇、驱蛔素和倍半萜过氧化物 7 的化学结构

华东师大学者曾从楝科植物川楝中分离到 9 个含过氧羟基的三萜和 2 个过氧甾醇,大部分过氧三萜对人骨肉瘤细胞株 U20S 和人乳腺癌细胞株 MCF-7 具有显著的细胞毒活性^[41]。

兰州大学贾忠建课题组曾从中药千里光(菊科植物)中分离得到 1 个过氧倍半萜成分(见图 5 中的化合物 7),该成分对人肝癌细胞株 SMMC-7721 和人卵巢癌细胞株 HO-8910 均具有较好的细胞毒活性^[42]。

2 天然过氧化物的抗疟疾、抗肿瘤活性机制研究进展

2.1 天然过氧化物抗疟疾的机制 已发现天然过氧化物具有多种生物活性,目前人们对天然过氧化物的生物活性研究主要聚焦于抗疟疾和抗肿瘤活性两个方面。天然过氧化物抗疟活性的作用机制已研究得较为清楚。疟原虫寄生在宿主红细胞中,通过分解血红蛋白产生维持自身生长发育所需氨基酸等营养物质,同时产生大量的亚铁血红素。血红素中的亚铁离子与青蒿素等过氧化物的过氧键起氧化还原反应,生成活性中间体(如氧自由基、碳自由基等);活性中间体与疟原虫体内的蛋白质等生物大分子发生烷基化等化学反应,导致疟原虫代谢紊乱而死亡^[43-45]。与此相对应的是,正常红细胞中的血红素由于被牢牢地结合在血红蛋白中而难以激活青蒿素。因此,青蒿素对于正常细胞的毒副作用很小。

分子对接的研究结果还显示:血红素与青蒿素类成分络合物的结合力,主要是过氧键与亚铁离子之间的静电力。而在络合物中,青蒿素类成分的过氧键正是指向铁卟啉分子中的亚铁离子,这样的结合模式非

常有利于过氧键的电子向亚铁离子转移,从而导致过氧键的断裂及自由基的形成^[4]。新加坡学者与中国学者采用炔基标记的青蒿素衍生物与生物素结合的方式,在血红素存在的情况下,从疟原虫细胞中“钓取”并鉴定了多达 124 个与青蒿素共价结合的靶蛋白,其中许多靶蛋白参与了疟原虫的必要代谢过程。存在如此众多的靶点,使得疟原虫通过个别靶蛋白的突变产生耐药性变得非常困难。此外采用炔基标记的青蒿素衍生物与荧光染料结合的方式,证明:主要是血红素结合的亚铁离子(而不是游离态的亚铁离子)起到了激活青蒿素的作用^[46]。

2.2 天然过氧化物抗肿瘤的机制 关于青蒿素等过氧化物的抗肿瘤作用机制,目前学术界的主流观点认为与其抗疟作用类似,即:血红素中的亚铁离子与有机过氧化物反应生成氧自由基,继而重排生成碳自由基,后者对肿瘤细胞内的大分子进行烷基化;要么这些自由基在体内转化成活性氧簇(ROS),造成肿瘤细胞的氧化应激,诱导其凋亡或坏死^[2,47-52]。抗肿瘤的机制概括如下:氧化应激作用,诱导癌细胞凋亡,抑制肿瘤新生血管生成,细胞周期 G₀/G₁ 阻滞,铁死亡,等等。癌细胞由于生长代谢旺盛,需要更多更快的铁元素摄入,过氧化物针对癌细胞的这一属性共价结合多个靶标蛋白,扰乱癌细胞的多个正常生理途径,从而抑制癌细胞的生长和增殖^[53-54]。亚铁离子与锰离子均具有还原性,均容易被有机过氧化物所氧化(注:过氧化物其实就是一种氧化剂);如果采用锰离子代替亚铁离子去诱导青蒿素的过氧键断裂,则可产生更强的抗肿瘤活性,但同时毒性也增大了^[48]。

有研究组通过设计合成的以青蒿素为骨架的小分子探针,利用化学蛋白质组学策略,借助于青蒿素小分子探针对其作用靶点蛋白的识别和共价结合修饰的生物活性,从 HeLa 癌细胞蛋白质组中成功“捕获”并鉴定了 79 个可与青蒿素共价结合的蛋白^[55]。这表明:以青蒿素为代表的过氧化物,其过氧键断裂产生的活性中间体与靶蛋白的共价结合,乃是其发挥抗肿瘤作用的关键。

另一些研究则表明:过氧键的断裂并非有机过氧化物产生抗肿瘤活性的唯一因素。有学者发现,鹰爪甲素与其差向异构体均为过氧化物,它们的结构差别

很小,仅仅是 C-14 位的羟基取向不同(见图 6),而 C-14 位羟基远离活性基团—过氧键。但是鹰爪甲素与其差向异构体相比,抗肿瘤活性差异非常大(鹰爪甲素对 KB 细胞的 ED₅₀ 值为 36.6 μg/mL,而它的差向异构体的 ED₅₀ 值为 0.57 μg/mL)^[31]。显然,这不能仅仅用过氧键的断裂来解释上述 2 个化合物抗肿瘤活性的差异。

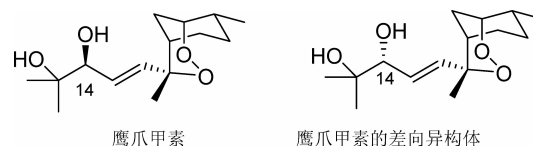


图 6 鹰爪甲素和其差向异构体化学结构

有学者将海生海绵中的 10 个环状过氧化物对 3 种肿瘤细胞株的细胞毒活性作了构效关系分析,发现含五元过氧环结构的成分细胞毒活性远远低于含六元过氧环结构的成分;而不同类型的取代基及取代基的构型对活性也有显著影响^[56]。显然,过氧环的大小与分子中的取代基对抗肿瘤活性也产生很大影响。

前面提到的 2 个降二萜过氧化物 4 和 5^[29](见图 3)的结构差别很小,唯一差别是:化合物 4 的 A、B 环为反式稠环,而化合物 5 为顺式稠环。但化合物 5 对宣威肺癌细胞株 XWLC-05 与肝癌细胞株 HepG2 具有较好的细胞毒活性,而化合物 4 没有活性。由此可见,过氧环的不同稠环方式也会成为影响化合物抗肿瘤活性的重要原因,如何影响值得进一步探讨。

由此可见,过氧化物的抗肿瘤作用机制比较复杂,除了“过氧键断裂”这个因素之外,尚存在其它影响因素(包括取代基的位置和取向、过氧环的大小、过氧环的稠环方式等等)。因此,有机过氧化物抗肿瘤的构效关系还需要进一步的研究和阐明。还需要指出:虽然过氧化物产生的抗疟疾与抗肿瘤活性的机制是相似的,但并非完全一致。例如前面所述的鹰爪甲素与其差向异构体(见图 6),虽然二者的抗肿瘤活性差异巨大,但是二者的抗疟疾活性差别却很小。

3 总结

自从青蒿素及其强大的抗疟疾活性被发现以来,天然过氧化物越来越引起国内外学者的关注,人们从陆生植物、海洋生物及微生物中发现了大量具有多种药理活性的天然过氧化物。天然过氧化物

分子中存在独特的过氧键,它在被亚铁血红素等还原性物质激活以后,产生活性中间体。而该活性中间体与受体蛋白的作用方式,与不含有过氧键的天然产物迥异。与其它类型的天然产物相比,天然过氧化物的药理作用机制可谓是独树一帜。有机过氧化物抗肿瘤等活性的构效关系仍非十分明了,还需要进一步的研究和阐明。

参考文献:

- [1] 程思佳,符林春. 青蒿素类药物治疗疟疾研究进展[J]. 中国热带医学,2018,18(7):670-674.
- [2] LI Z,LI Q,WU J,et al. Artemisinin and its derivatives as a repurposing anticancer agent:what else do we need to do?[J]. Molecules,2016,21(10):1331.
- [3] 牟响珊,李璐杰,吴银娟,等. 疟原虫青蒿素耐药分子机制探索 [J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2018,36(6):636-642.
- [4] CHENG F,SHEN J,LUO X,et al. Molecular docking and 3-D-QSAR studies on the possible antimalarial mechanism of artemisinin analogues [J]. Bioorganic Medicinal Chemistry,2002,10(9):2883-2891.
- [5] MURALEEDHARAN K M,MITCHELL A A. Progress in the development of peroxide-based anti-parasitic agents [J]. Drug Discovery Today,2009,14(15):793-803.
- [6] 王旭,何林. 青蒿素类化合物对疟疾外其他疾病药效作用研究进展[J]. 中国新药杂志,2018,27(19):2258-2263.
- [7] 王子见,李怡瑞,吴文成,等. 青蒿素及其衍生物的药理学作用研究进展[J]. 广西医药,2018,40(10):1222-1224.
- [8] ERNESTO F,ORAZIO T S. Marine endoperoxides as anti-malarial lead compounds [J]. Phytochem Review,2010,9:515-524.
- [9] 甘建红,于豪冰,王书一,等. 谢晶中国南海简易扁板海绵 *Plakortis simplex* 的化学成分研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(8):99-102.
- [10] MATTHEW D N,MICHAEL V P. Structural diversity and chemical synthesis of peroxide and peroxide-derived polyketide metabolites from marine sponges [J]. Natural Product Reports,2015,33(7):861-880.
- [11] JIMÉNEZ-ROMERO C,RODRÍGUEZ A D,NAM S. Plakortinic acids A and B:Cytotoxic cycloperoxides with a bicyclo[4. 2. 0] octene unit from sponges of the genera *Plakortis* and *Xestospongia* [J]. Organic Letters,2017,19(6):1486-1489.
- [12] JAMISON M T,DALISAY D S,MOLINSKI T F. Peroxide natural products from *plakortis zyggompha* and the sponge association *Plakortis halichondrioides*-*Xestospongia deweerdtiae*, antifungal activity against *Cryptococcus gattii* [J]. Journal of Natural Products,2016,79(3):555-563.
- [13] SCHIRMEISTER T,OLI S,WU H,et al. Cytotoxicity of endoperoxides from the caribbean sponge *Plakortis halichondrioides* towards sensitive and multidrug-resistant leukemia cells:Acids vs. esters activity evaluation [J]. Marine Drugs,2017,15(3):63.
- [14] YANG F,WANG R P,XU B,et al. New antimalarial norterpene cyclic peroxides from Xisha Islands sponge *Diacarnus megaspinorhabdosa*[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,2016,26(8):2084-2087.
- [15] ITOKAWA H,MORITA H,KATOU I,et al. Cytotoxic diterpenes from the rhizomes of *Hedychium coronarium* [J]. Planta Medica,1988,54:311-315.
- [16] NAKATANI N,KIKUZAKI H,YAMAJI H,et al. Labdane diterpenes from rhizomes of *Hedychium coronarium* [J]. Phytochemistry,1994,37:1383-1388.
- [17] SY L K,BROWN G D. Labdane diterpenoids from *Alpinia chinensis* [J]. Journal of Natural Products,1997,60:904-908.
- [18] LIU D,LIANG J Y,LIU Y W. A new diarylheptanoid from the rhizomes of *Alpinia officinarum*[J]. Chemistry of Natural Compounds,2016,52(5):824-826.
- [19] LI Q M,LUO J G,YANG M H,et al. Terpenoids from rhizomes of *Alpinia japonica* inhibiting nitric oxide production[J]. Chemistry & Biodiversity,2015,12:388-396.
- [20] SY L K,BROWN G D. Oxygenated bisabolanes from *Alpinia densibracteata* [J]. Phytochemistry,1997,45(3):531-544.
- [21] ITOKAWA H,MORITA H,OSAWA K,et al. Novel guaiane- and secoguaiane-type sesquiterpenes from *Alpinia japonica* (THUNB.)MIQ.[J]. Chemical and Pharmaceutical Bulletin,1987,35(7):2849-2859.
- [22] ALAN SHEEJA D B,NAIR M S. Phytochemical constituents of *Curcuma amada* [J]. Biochemical Systematics and Ecology,2012,44:264-266.
- [23] MA J H,WANG Y,LIU Y,et al. Four new sesquiter-

- penes from the rhizomes of *Curcuma phaeocaulis* and their iNOS inhibitory activities[J]. Journal of Asian Natural Products Research, 2015, 17(5):532–540.
- [24] DONG J Y, MA X Y, CAI X Q, et al. Sesquiterpenoids from *Curcuma wenyujin* with anti-influenza viral activities[J]. Phytochemistry, 2013, 85:122–128.
- [25] GAO J F, XIE J H, HARIMAYA K, et al. The absolute structure and synthesis of wenjine isolated from *Curcuma wenyujin*[J]. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1991, 39(4):854–856.
- [26] MASUDA T, BANDO H, MAEKAWA T, et al. A novel radical terminated compound produced in the antioxidant process of curcumin against oxidation of a fatty acid ester[J]. Tetrahedron Letters, 2000, 41:2157–2160.
- [27] KAMCHONWONGPAISAN S, NILANONTA C, TARN-CHOMPOO B, et al. An antimalarial peroxide from *Aframomum krervanh* Pierre [J]. Tetrahedron Letters, 1995, 36(11):1821–1824.
- [28] DUKER-ESHUN G, JAROSZEWSKI J W, ASOMANING W A, et al. Antiplasmodial activity of labdanes from *Aframomum latifolium* and *Aframomum sceptrum*[J]. Planta Medica, 2002, 68(7):642–644.
- [29] ZHAO Q, GAO J J, QIN X J, et al. Hedychins A and B, 6,7-dinorlabdane diterpenoids with a peroxide bridge from *Hedychium forrestii* [J]. Organic Letters, 2018, 20:704–707.
- [30] 赵映梅, 张滢, 邹澄, 等. α 桉醇光敏氧化及抗肿瘤活性研究[J]. 云南中医学院学报, 2015, 38(2):18–20.
- [31] SZPILMAN A M, KORSHIN E E, ROZENBERG H, et al. Total syntheses of yingzhaosu A and of its C(14)-epimer including the first evaluation of their antimalarial and cytotoxic activities[J]. Journal of Organic Chemistry, 2005, 70(9):3618–3632.
- [32] TOKUYASU T, KUNIKAWA S, ABE M, et al. Synthesis of antimalarial yingzhaosu A analogues by the peroxidation of dienes with Co (II)/O₂/Et₃SiH [J]. Journal of Organic Chemistry, 2003, 68(19):7361–7367.
- [33] 魏丹丹, 许琼明, 孙晓飞. 胶陀螺中麦角甾醇的结构修饰及抗结核作用的研究 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(9):2312–2314.
- [34] SORRES J, NIRMA C, TOURÉ S, et al. Two new isopimarane diterpenoids from the endophytic fungus *Xylaria* sp. SNB-GTC2501[J]. Tetrahedron Letters, 2015, 56(31):4596–4598.
- [35] 张磊, 杨薇, 吴瑕, 等. 过氧麦角甾醇对人卵巢癌 SKOV3 细胞增殖的影响及机制 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(2):17–19.
- [36] 罗禹, 周静, 吴瑕, 等. 橙盖鹅膏菌中过氧麦角甾醇对人卵巢癌 A2780S 细胞增殖的影响[J]. 应用与环境生物学报, 2016, 22(6):1108–1112.
- [37] BU M, CAO T, LI H, et al. Synthesis of 5 α , 8 α -Ergosterol Peroxide 3-Carbamate Derivatives and a Fluorescent Mitochondria-Targeting Conjugate for Enhanced Anticancer Activities [J]. ChemMedChem, 2017, 12(6):466–474.
- [38] 麻兵继, 文春南, 吴婷婷, 等. 麦角甾醇过氧化物的抑菌活性研究[J]. 食品研究与开发, 2012, 33(7):42–44.
- [39] GEROLDINGER G, TONNER M, HETTEGGER H, et al. Mechanism of ascaridole activation in Leishmania [J]. Biochemical Pharmacology, 2017, 132:48–62.
- [40] ABBASI R, EFFERTH T, KUHMANN C, et al. The endoperoxide ascaridol shows strong differential cytotoxicity in nucleotide excision repair-deficient cells [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2012, 259(3):302–310.
- [41] WU S B, SU J J, SUN L H, et al. Triterpenoids and steroids from the fruits of *Melia toosendan* and their cytotoxic effects on two human cancer cell lines[J]. Journal of Natural Products, 2010, 73:1898–1906.
- [42] 杨华, 王春明, 贾忠建. 千里光中四个新倍半萜的结构[J]. 化学学报, 2001, 59(10):1686–1690.
- [43] 张雪飞, 王宏伟, 韩少杰, 等. 青蒿素及其衍生物抗寄生虫研究进展[J]. 动物医学进展, 2018, 39(7):93–97.
- [44] MARCO P, ROBERTO F, ORAZIO T S, et al. The interaction of heme with plakortin and a synthetic endoperoxide analogue: new insights into the heme-activated antimalarial mechanism[J]. Scientific Reports, 2017, 7:45485.
- [45] MEUNIER B, ROBERT A. Heme as trigger and target for trioxane-containing antimalarial drugs [J]. Accounts of Chemical Research, 2010, 43(11), 1444–1451.
- [46] WANG J, ZHANG C J, CHIA W N, et al. Haem-activated promiscuous targeting of artemisinin in *Plasmodium falciparum*[J]. Nature Communications, 2015, 6(1):1–11.
- [47] ZHOU Y Q, LI W C, XIAO Y L. Profiling of multiple

- targets of artemisinin activated by hemin in cancer cell proteome[J]. *ACS Chemical Biology*, 2016, 11(4):882–888.
- [48] DAI Y F, ZHOU W W, MENG J, et al. The pharmacological activities and mechanisms of artemisinin and its derivatives: a systematic review[J]. *Medicinal Chemistry Research*, 2017, 26(5):867–880.
- [49] SILVIA S, JANA R K. Anticancer activity of Artemisinin and its derivatives [J]. *Anticancer Research*, 2017, 37(11):5995–6003.
- [50] ZYAD A, TILAOUI M, JAAFARI A, et al. More insights into the pharmacological effects of artemisinin [J]. *Phytotherapy Research*, 2018, 32(2):216–229.
- [51] ABBASI R, EFFERTH T, KUHMANN C, et al. The endoperoxide ascaridol shows strong differential cytotoxicity in nucleotide excision repair-deficient cells [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2012, 259(3):302–310.
- [52] WU H Y, YANG F L, LI L H, et al. Ergosterol peroxide from marine fungus *Phoma* sp. induces ROS-dependent apoptosis and autophagy in human lung adenocarcinoma cells[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1):17956.
- [53] KRISHNA S, BUSTAMANTE L, HAYNES R K, et al. Artemisinins: their growing importance in medicine [J]. *Trends Pharmacological Sciences*, 2008, 29(10):520–527.
- [54] DAS A K. Anticancer effect of antimalarial artemisinin compounds [J]. *Annals of Medical and Health Science Research*, 2015, 5(2):93–102.
- [55] ZHOU Y, LI W, XIAO Y. Profiling of multiple targets of artemisinin activated by hemin in cancer cell proteome [J]. *ACS Chemical Biology*, 2016, 11(4):882–888.
- [56] SANTOS E A, QUINTELA A L, FERREIRA E G, et al. Cytotoxic plakortides from the Brazilian marine sponge *Plakortis angulospiculatus* [J]. *Journal of Natural Products*, 2015, 78(5):996–1004.
-
- (上接第 87 页)
- [3] KANCHERLA V, AMENDAH D D, GROSSE S D, et al. Medical expenditures attributable to cerebral palsy and intellectual disability among Medicaid-enrolled children [J]. *Res Dev Disabil*, 2012, 33(3):832–840.
- [4] 于海波, 刘永锋, 何玉海, 等. 小儿脑瘫的中医康复治疗最新研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2015, 17(4):14–16.
- [5] 骆竞洪. 中华推拿医学志 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 1987:7.
- [6] 冀斌. 明清小儿推拿文献研究与阐微[D]. 南京: 南京中医药大学, 2011.
- [7] 顾晓旭, 李军, 顾旺军. 小儿推拿文献学术发展探析 [J]. *中医外治杂志*, 2012, 21(6):53–54.
- [8] 于娟. 小儿推拿的古代文献研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2006.
- [9] 喻闽凤, 刘英, 余红英, 等. 中医综合治疗小儿脑性瘫痪 272 例临床分析[J]. *中国中西医结合儿科学*, 2009, 1(5):472–474.
- [10] 姜姗, 孙海舒, 张华敏. 《新刻幼科百效全书》及其小儿杂症推拿治疗 [J]. *广州中医药大学学报*, 2015, 32(6):1128–1130.
- [11] 邵先桃, 熊磊. 小儿推拿学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011:20.
- [12] 王柏清, 吴运畴, 路军锋. 小儿脑性瘫痪的中医治疗近况 [J]. *中医临床研究*, 2015(25):141–143.
- [13] 刘振寰, 赵勇, 罗冠君, 等. 中医推拿治疗小儿脑性瘫痪 266 例的临床研究[J]. *世界中医药*, 2010, 5(1):50–52.
- [14] 邵先桃, 丁建伟, 杨晓娇, 等. 推拿康复治疗脑性瘫痪的炎症细胞因子调节机制 [J]. *成都医学院学报*, 2012, 7(4):527–532.
- [15] 邓多喜, 谢辉, 陈英, 等. 推拿治疗小儿脑瘫的临床应用近况[J]. *中医药导报*, 2017, 23(11):86–89.
- [16] 马书杰, 严隽陶. 由小儿推拿特定穴探讨人体经络发育 [J]. *江苏中医药*, 2014(3):11–13.