

鼠尾草属植物中松香烷型和意烯萜烷型二萜及其生物活性的研究进展*

夏 凡, 汤楚明, 赵建军, 许 刚[△]

(中国科学院昆明植物研究所, 云南 昆明 650201)

摘要: 鼠尾草属(*Salvia*)植物在传统医学上广泛用于治疗多种疾病。该属植物富含松香烷型和意烯萜烷型二萜类成分, 此类成分不仅化学结构多变而且生物活性广泛。本综述对 2012–2022 年从鼠尾草属植物中发现的 139 个新松香烷型和意烯萜烷型二萜及其生物活性进行总结。

关键词: 鼠尾草属; 松香烷型二萜; 意烯萜烷型二萜; 生物活性; 丹参

中图分类号: R284.1; R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000–2723(2023)01–0096–15

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000–2723.2023.01.017

Advances in Abietane and Icetexane Type Diterpenoids of *Salvia* Species and Their Biological Activities

XIA Fan, TANG Chuming, ZHAO Jianjun, XU Gang

(Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650201, China)

ABSTRACT: *Salvia* species have been used in traditional medicine all around the world for treating various diseases. The genus *Salvia* is a rich source of abietane and icetexane type diterpenoids with structural diversity and extensive biological activities. This review reported 139 new abietane and icetexane diterpenoids and their bioactivities from *Salvia* species during 2012 to 2022.

KEY WORDS: *Salvia*; abietane diterpenoids; icetexane diterpenoids; biological activities; *Salvia miltiorrhiza*

鼠尾草属名“*Salvia*”源于拉丁语“salvare”, 寓意治愈、安全^[1]。鼠尾草属隶属于唇形科(Lamiaceae), 全世界约 1 000 种, 遍布全球, 有中南美洲、中亚—地中海和东亚 3 个主要的多样性分布中心^[2]。鼠尾草属植物具有广泛的生物活性, 如抗菌、解痉、止血等, 在世界各地的民间医学中普遍使用^[1]。我国有 82 种鼠尾草, 是东亚的多样性分布中心, 分布于全国各地, 尤以西南地区最多^[2]。该属植物是我国治疗心脑血管疾病最著名的药用植物类群之一, 其中丹参(*S. miltiorrhiza*)是应用最早、最广的一种, 记载于我国第一本中药书籍《神农本草经》, 具有清肝热、活血祛瘀、安神宁心和排脓止痛等功效^[3]。甘西鼠尾草(*S. przewalskii*)、毛地黄鼠尾草(*S. digitaloides*)、云南鼠尾草(*S. yunnanensis*)、南丹参(*S. bowleyana*)作为丹参的替代品被广泛应用^[4]。丹参、复方丹参片及复方丹参滴丸自 2000 年起均被《中国药典》收录, 用于活血祛瘀、通经止痛^[5]。

鉴于鼠尾草属植物的药用背景, 该属植物的化学成分研究一直是国际研究的热点之一, 其化学成分主要是二萜类和多酚类化合物。鼠尾草属植物中二萜的结构类型主要包括松香烷型(abietane)、克罗登烷型(clerodane)、半日花烷型(labdane)、海松烷型(pimarane)和意烯萜烷型(icetexane)。多样的化学结构, 赋予这些二萜类天然产物广泛而显著的生物活性。例如: 丹参的活血化瘀活性成分丹参酮 II A(tanshinone II A), 其磺酸钠盐在临床上用于治疗冠心病、心绞痛及心肌梗死^[6]; 从丹参中发现的抗肿瘤活性成分

收稿日期: 2022–11–02

* 基金项目: 国家自然科学基金青年项目(82104041)

第一作者简介: 夏凡(1990–), 男, 助理研究员, 研究方向: 天然药物化学。

[△]通信作者: 许刚, E-mail: xugang008@mail.kib.ac.cn

neotanshinlactone 对乳腺癌表现出选择性抑制作用^[7];从红根草(*S. prionitis*)中分离得到的 saprothoquinone^[8]经结构修饰得到了抗肿瘤活性显著的 salvicine^[9],其对多种实体瘤均表现出显著的抑制活性,为新的

DNA 拓扑异构酶 II 抑制剂;从产自墨西哥的 *S. divinorum* 中分离得到的化合物 salvinorin A 为吗啡受体 κ 亚型的选择性激动剂,是罕见的非含氮型阿片受体激动剂^[10](图 1)。

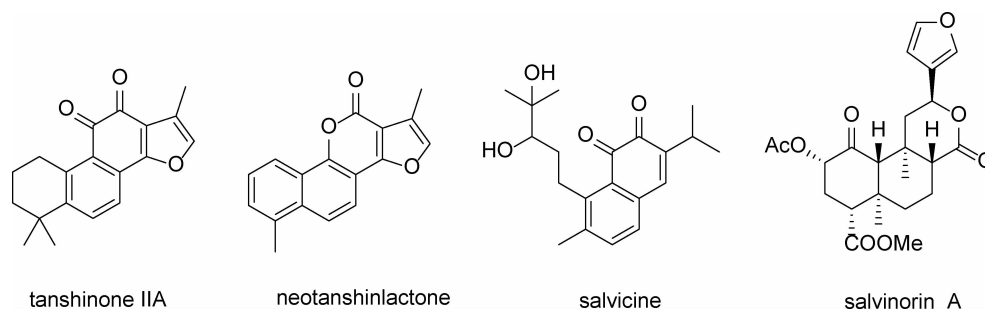


图 1 从鼠尾草属植物中分离得到的代表性活性二萜类成分

松香烷二萜类化合物的研究最早追溯到公元 19 世纪,人们从松香中得到了一种酸性化合物 abietic acid(松香酸)^[11]。日本化学家 Fujita 于 1968 年首次化学全合成了该类化合物,并第一次以 abietane 命名其中的一个产物^[12]。松香烷型二萜为具有 6/6/6 环系的三环二萜,其基本骨架为氢化菲,C-4

位存在 1 组偕二甲基,C-10 位连接 1 个角甲基,C-13 位连接 1 个异丙基(图 2)。1968–2011 年间从鼠尾草属植物中分离鉴定了 545 个二萜,包含了 365 个松香烷二萜^[1]。松香烷二萜结构多变,包括在基本骨架上形成内酯环、醚环、呋喃环,或衍生出裂环、重排、降碳、增碳及二聚等^[11]。

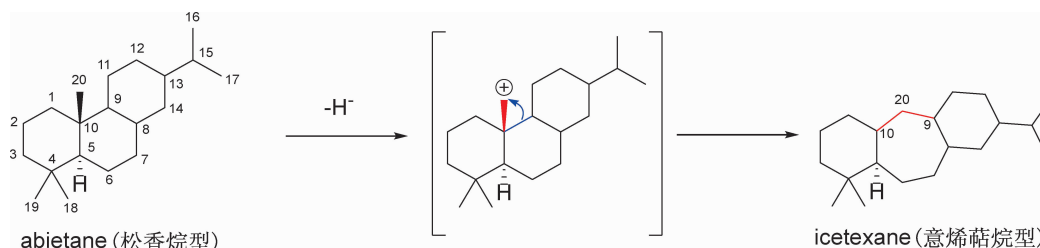


图 2 松香烷和意烯萜烷型二萜的基本骨架和生源关系

意烯萜烷型二萜具有 6/7/6 环系,生源上认为意烯萜烷源于松香烷,由松香烷的 C-9 迁移至 C-20 位形成了七元的 B 环^[13](图 2)。上述生源途径得到了化学合成的佐证,如,鼠尾草酸衍生物通过 PPh₃/DIAD(diisopropyl azodicarboxylate)介导的 Mitsunobu 重排反应可以顺利扩环得到意烯萜烷型二萜^[14–15]。本文对 2012–2022 年间从鼠尾草属植物中发现的 139 个新松香烷型和意烯萜烷型二萜(表 1–6)及其生物活性(表 7 和表 8)进行归纳,以期为该属植物的深入研究和利用提供参考。

1 松香烷型二萜(abietane)及其生物活性

1.1 常规松香烷二萜及其生物活性 常规骨架的松香烷二萜在鼠尾草属植物中最为常见。2012–

2022 年从中发现了 38 个新常规松香烷二萜,其呈现出高氧化度的特点,氧化位点多位于 C-7/C-17/C-19/C-20(表 1,图 3)。其中,化合物 **5**、**7**、**16**、**19**、**25**、**33** 和 **36** 对不同的肿瘤细胞株表现出较显著的细胞毒活性,IC₅₀ 多小于 10 μ M(表 7)。此外,化合物 **28** 和 **29** 具有显著的抗氧化活性,对脂质氧化的抑制作用优于 α -生育酚,IC₅₀ 分别为 5.9 和 2.7 μ M(表 8)。

1.2 A 环裂环型松香烷二萜及其生物活性 A 环裂环型松香烷是松香烷二萜家族中的小众成员,类型包括 C-2/C-3、C-3/C-4、C-4/C-5 和 C-1/C-10 裂环型松香烷。其中,C-4/C-5 裂环型松香烷二萜占多数:(1)在生源途径上,其由常规松香烷衍生而

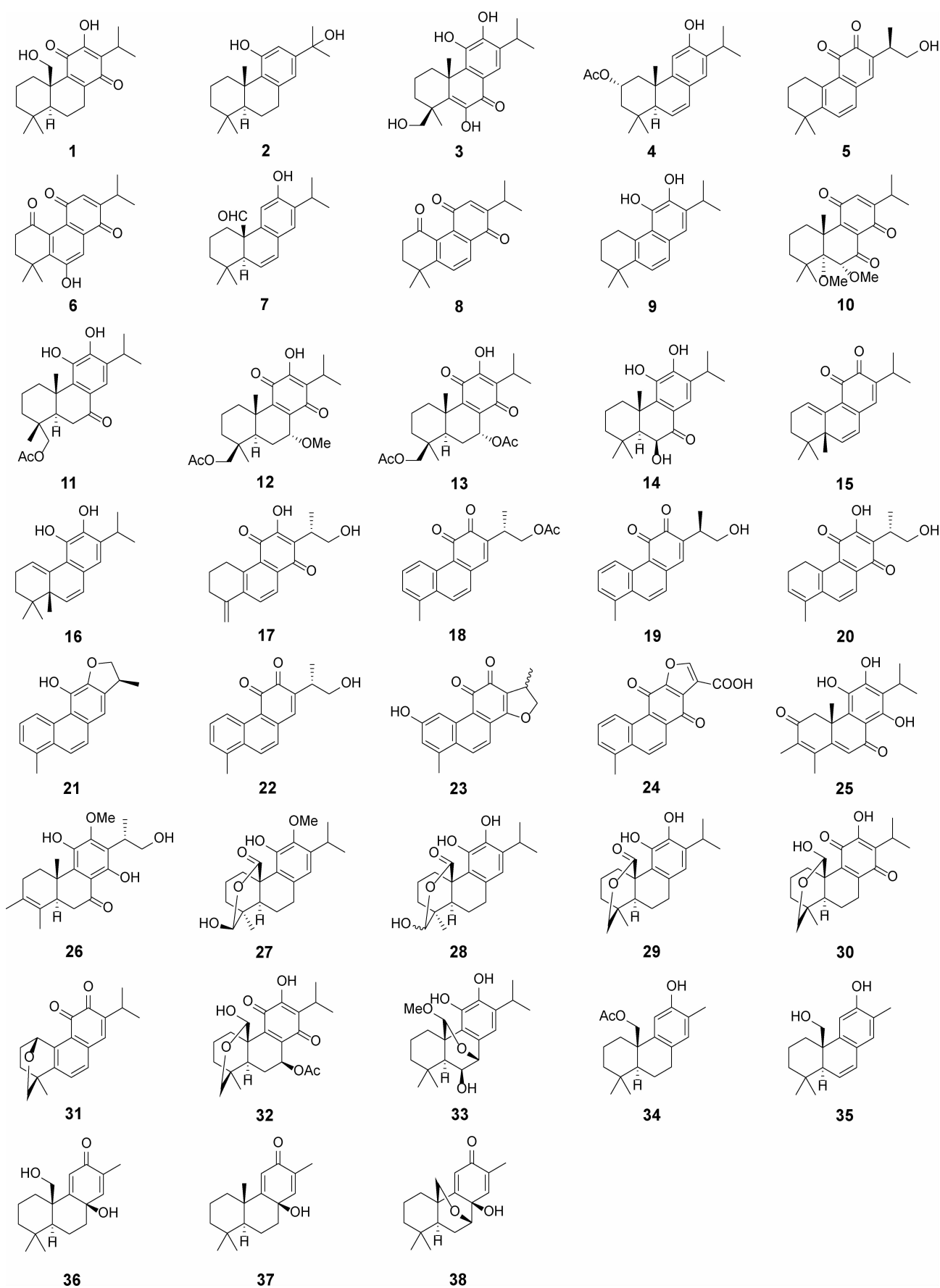


图 3 鼠尾草属植物中常规松香烷二萜类成分

表 1 鼠尾草属植物中常规松香烷二萜类成分

编号	化合物名称	植物拉丁学名	文献	编号	化合物名称	植物拉丁学名	文献
1	(+)-(10 <i>R</i>)-11,14-dioxabieta-8,12-diene-12,20-diol	<i>S. officinalis</i>	16	21	salmiltiorin B	<i>S. miltiorrhiza</i>	19
2	salviskin A	<i>S. przewarskii</i>	17	22	salmiltiorin E	<i>S. miltiorrhiza</i>	19
3	salviadesertin J	<i>S. deserta</i>	18	23	2-hydroxydihydrotanshinone I	<i>S. miltiorrhiza</i>	30
4	salmiltiorin F	<i>S. miltiorrhiza</i>	19	24	isoganxinonic acid	<i>S. przewalskii</i>	31
5	<i>R</i> -(+)-grandifolia D	<i>S. miltiorrhiza</i>	20,21	25	salvimulticanol	<i>S. multicaulis</i>	32
6	6-hydroxy-1-keto-sibiriquinone B	<i>S. leriifolia</i>	22	26	leucansalvialin J	<i>S. leucantha</i>	33
7	6,7-dehydropisiferal	<i>S. leriifolia</i>	22	27	clinopodiolide A	<i>S. clinopodioides</i>	34
8	2-isopropyl-8,8-dimethyl-7,8-dihydrophenanthrene-1,4,5(6 <i>H</i>)-trione	<i>S. leriifolia</i>	23	28	clinopodiolide B	<i>S. clinopodioides</i>	34
9	1-deoxoarucadiol	<i>S. rhytidea</i>	24	29	clinopodiolide C	<i>S. clinopodioides</i>	34
10	xantoquinone	<i>S. xanthocheila</i>	25	30	7-dehydroxy-conacytone	<i>S. corrugata</i>	27
11	18-acetoxy-11-hydroxysugiol	<i>S. ballotiflora</i>	26	31	salviadionether	<i>S. miltiorrhiza</i>	21
12	7 <i>α</i> -methoxy-19-acetoxy-royleanone	<i>S. corrugata</i>	27	32	7 <i>β</i> -acetoxy-20-hydroxy-19,20-epoxyroyleanone	<i>S. corrugata</i>	35
13	7 <i>α</i> ,19-diacetoxy-royleanone	<i>S. corrugata</i>	27	33	2 <i>H</i> -9,4 <i>a</i> -(epoxymethano)phenanthrene-5,6,10-triol,1,3,4,9,10,10 <i>a</i> -hexahydro-12-methoxy-1,1-dimethyl-7-(1-methylethyl)- (9 <i>CI</i>)	<i>S. leriifolia</i>	22
14	salviadesertin I	<i>S. deserta</i>	18	34	salyunnanin F	<i>S. yunnanensis</i>	36
15	viridoquinone	<i>S. viridis</i>	28	35	grandifolia C	<i>S. grandifolia</i>	20
16	prattinin A	<i>S. prattii</i>	29	36	militibetin A	<i>S. miltiorrhiza</i>	37
17	danshenxinkun F	<i>S. miltiorrhiza</i>	21	37	normiltioane	<i>S. miltiorrhiza</i>	38,39
18	neodanshenxinkun A	<i>S. miltiorrhiza</i>	21	38	normiltioane B	<i>S. miltiorrhiza</i>	21
19	<i>R</i> -(+)-salmiltiorin E	<i>S. miltiorrhiza</i>	21				
20	danshenxinkun G	<i>S. miltiorrhiza</i>	21				

来。常规松香烷二萜在 C-5 位形成碳正离子,驱动 Me-20 从 C-10 迁移到 C-5。随后 C-4/C-5 键断裂,并经进一步转化得到 C-4/C-5 裂环型松香烷二萜,化学合成也佐证了这一生源途径^[40-41]。(2)A 环裂环后容易形成新的环系,如五元、六元、七元、八元氧环或碳环等。见图 4。

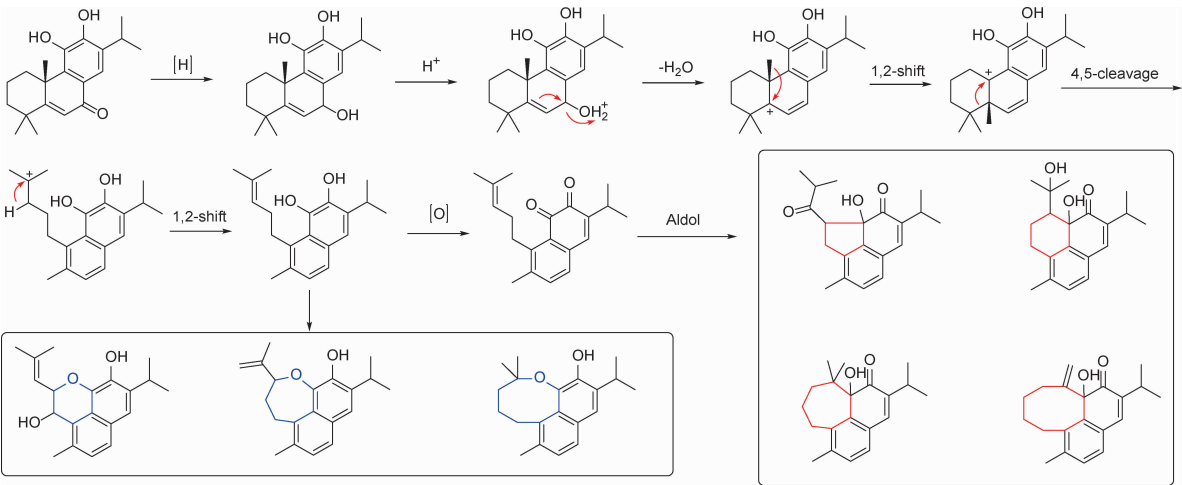


图 4 A 环 C-4/5 位裂环型松香烷二萜可能的生源途径

从鼠尾草属植物中分离鉴定了 9 个 C-4/C-5 (39–46)、2 个 C-1/C-10 (47–48) 以及 1 个 C-2/C-3 (49) 裂环型松香烷二萜(表 2, 图 5)。其中, 化合物 47 和 48 可能的生源途径是松香烷前体的 C-5 位形成碳正离子, 驱动 C-1/C-10 位裂环重排, 经过电子的转移, C-4 进一步与 C-6 环合形成新的 6/6/6 环系^[42]。化合物 44a 和 44b 是一对对映异构体, 通过手性拆分, 进一步 ECD 计算确定其绝对构型^[46]。生物活性方面, 化合物 48 对 MCF-7(人乳腺癌细胞)、B16F10(小鼠皮肤黑色素瘤细胞)、

PC-3(人前列腺癌细胞)和 C26(小鼠结肠癌细胞)具有潜在的细胞毒活性, IC₅₀ 在 5.4~10.3 μM 之间^[48](表 7)。

1.3 B 环裂环型松香烷二萜及其生物活性 目前, 关于 B 环裂环型松香烷二萜的报道较少, 结构涉及 C-6/C-7、C-7/C-8 和 C-9/C-10 裂环型。化合物 50–53 和 55–57 属于 C-6/C-7 裂环型松香烷二萜; 58 属于 C-9/C-10 裂环型松香烷二萜, 均是从 *S. deserta* 中分离得到的。化合物 54 为 C-7/C-8 裂环型松香烷二萜。见表 2 和图 6。

表 2 鼠尾草属植物中裂环型松香烷二萜类成分

编号	化合物名称	植物拉丁学名	文献	编号	化合物名称	植物拉丁学名	文献
39	atropatanene	<i>S. atropatana</i>	43	62	4-methyl-9-(ethoxycarbonyl)-8-naphthoic acid	<i>S. miltiorrhiza</i>	52
40	salpratrin B	<i>S. prattii</i>	44	63	(+)-salvianolactone acid E	<i>S. miltiorrhiza</i>	21
41	salpratrin D	<i>S. prattii</i>	44	64	tanshinolic acid A	<i>S. miltiorrhiza</i>	53
42	viroxocin	<i>S. viridis</i>	28	65	tanshinolic acid B	<i>S. miltiorrhiza</i>	53
43	salviapritin A	<i>S. prionitis</i>	45	66	tanshinolic acid C	<i>S. miltiorrhiza</i>	53
44a	(+)-salviaprine	<i>S. prionitis</i>	46	67	ganxincastanic acid A	<i>S. przewalskii</i>	54
44b	(-)-salviaprine	<i>S. prionitis</i>	46	68	salyunnanin D	<i>S. yunnanensis</i>	36
45	salyunnanin J	<i>S. yunnanensis</i>	47	69	salyunnanin E	<i>S. yunnanensis</i>	36
46	1-oxomicrostegiol	<i>S. viridis</i>	28	70	salpratrolactone C	<i>S. prattii</i>	55
47	tebesinone A	<i>S. tebesana</i>	48	71	(+)-miltiorolide A	<i>S. miltiorrhiza</i>	56
48	tebesinone B	<i>S. tebesana</i>	48	72	grandifolia G	<i>S. grandifolia</i>	57
49	salvimulticaolic acid	<i>S. multicaulis</i>	32	73	salprzelactone C	<i>S. miltiorrhiza</i>	21
50	salviadesertin A	<i>S. deserta</i>	18	74	epi-danshenspiroketallactone A	<i>S. miltiorrhiza</i>	38
51	salviadesertin B	<i>S. deserta</i>	18	75	salmiltiorin A	<i>S. miltiorrhiza</i>	19
52	salviadesertin C	<i>S. deserta</i>	18	76	salprzelactone	<i>S. przewalskii</i>	50
53	salviadesertin D	<i>S. deserta</i>	18	77	salprzelactone B	<i>S. miltiorrhiza</i>	21
54	(5S,10R)-16,17-dinor-7,8-seco-abiet-8,11,13-triene-11,18-hydrofuran	<i>S. abrotanoides</i>	49	78	tricusponone	<i>S. tricuspis</i>	58
55	salviadesertin E	<i>S. deserta</i>	18	79	salvianone ester A	<i>S. miltiorrhiza</i>	21
56	salviadesertin F	<i>S. deserta</i>	18	80	salvianone ester B	<i>S. miltiorrhiza</i>	21
57	salviadesertin G	<i>S. deserta</i>	18	81	salvialba acid	<i>S. miltiorrhiza</i>	30
58	salviadesertin H	<i>S. deserta</i>	18	82	salpratrolactone A	<i>S. prattii</i>	55
59	deacetylsalvianonol	<i>S. przewalskii</i>	50	83	salpratrolactone B	<i>S. prattii</i>	55
60	lachnostachyone	<i>S. lachnostachys</i>	51	84	salviyunnanone A	<i>S. yunnanensis</i>	59
61	5,6,7,8-tetrahydro-5,5-dimethyl-8-oxo-2-naphthaleneacetic acid	<i>S. abrotanoides</i>	49	85	salviapritin B	<i>S. prionitis</i>	45
				86	salpratrin A	<i>S. prattii</i>	44

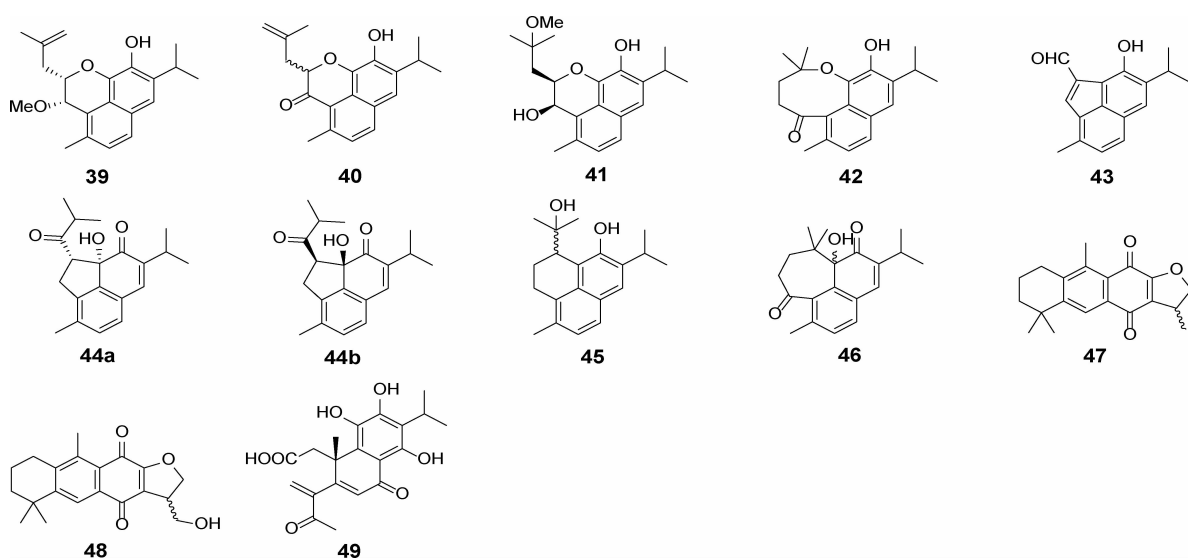


图5 鼠尾草属植物中A环裂环型松香烷二萜类成分

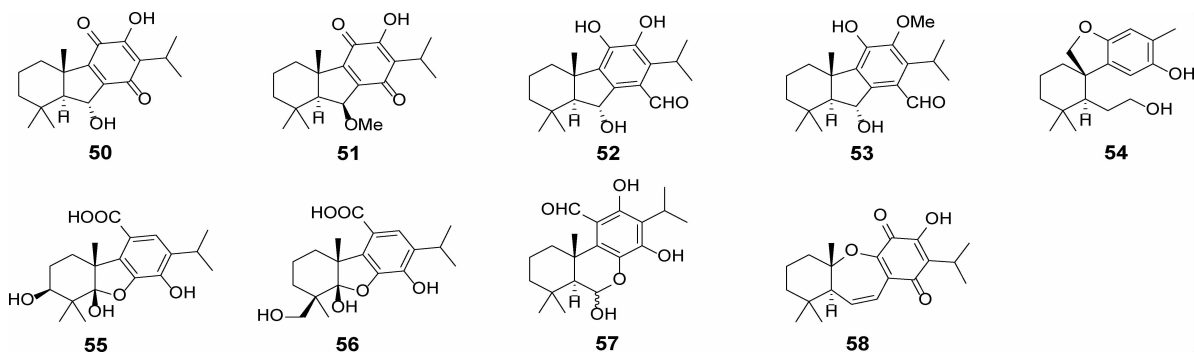


图6 鼠尾草属植物中B环裂环型松香烷二萜类成分

1.4 C环裂环型松香烷二萜及其生物活性 C环裂环型松香烷二萜分为C-9/C-11、C-11/C-12、C-12/C-13以及C-8/C-14裂环型。其中,C-11/C-12裂环型松香烷占多数,生源上可能由松香烷二萜的

C-11/C-12位双键氧化断裂形成羧基转化而来。若发生脱羧,则进一步形成C-11或C-12降碳型内酯;若羧基与其它位置的羟基或羰基缩合,则形成多种不同的环系(图7)。

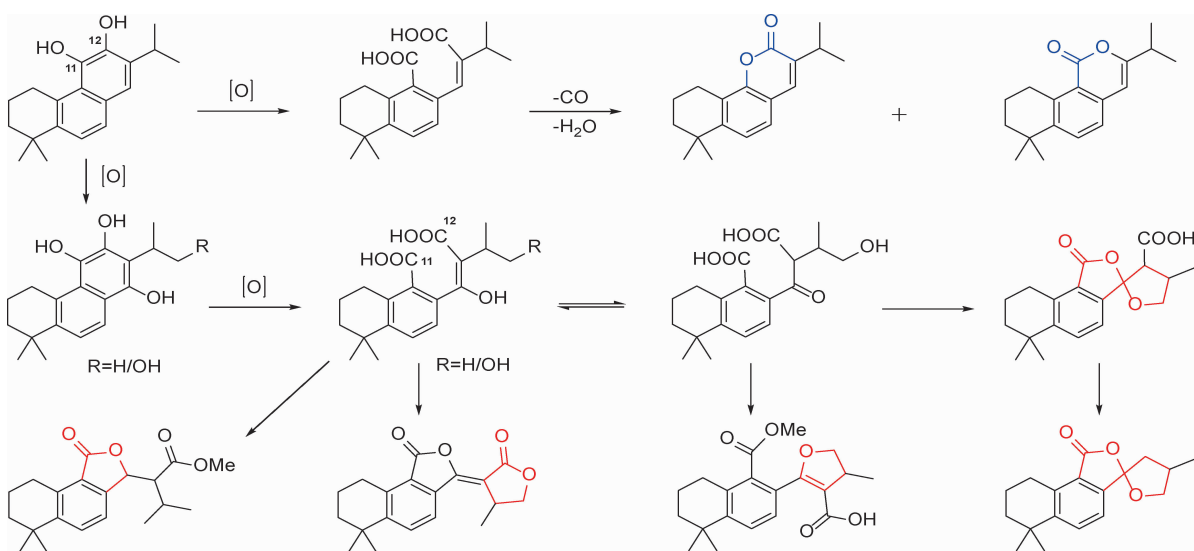


图7 C环C-11/12位裂环型松香烷二萜可能的生源途径

从鼠尾草属植物中分离鉴定了 23 个新 C 环裂环型松香烷二萜(表 2, 图 8)。化合物 **64**–**77** 属于 C-11/C-12 裂环型, 其中 **70** 是 C-11/C-12 裂环后 C-12 与 C-7 进一步环合产物。**78**–**81** 为 C-12/C-13

裂环型, 裂环后进一步形成了新的环系。化合物 **69** 对 HeLa(人宫颈癌细胞)表现出显著的细胞毒活性, IC_{50} 为 $0.8 \mu M$ ^[36]。抗菌活性方面, **76** 对菌株 *Aerobacter aerogenes* 具有微弱的抑制活性^[50]。

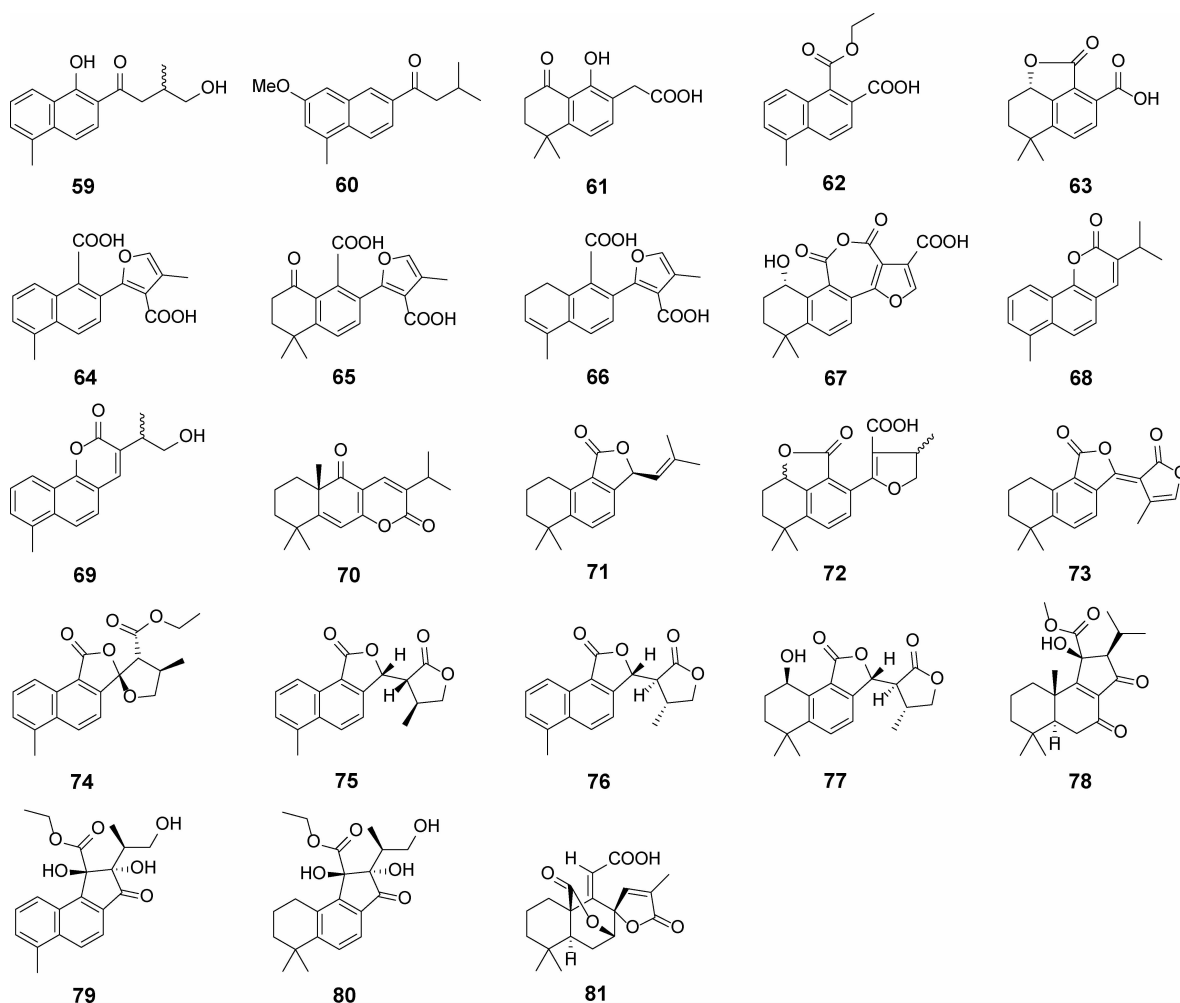


图 8 鼠尾草属植物中 C 环裂环型松香烷二萜类成分

1.5 双裂环型松香烷二萜及其生物活性 从鼠尾草属植物中报道了 5 个双裂环型松香烷二萜(表 2, 图 9)。**82** 和 **83** 为双键顺反互变异构体, 它们在质子溶剂(如甲醇)中会相互转化。**82** 和 **83** 及其混合物能同等程度增强 $Ca_v3.1$ T-型钙通道(TTCC)峰值电流, 是首次发现的 $Ca_v3.1$ TTCC 天然激活剂。其中, **82** 对 $Ca_v3.1$ TTCC 电流的增强作用在 $1 \mu M$ 至 $100 \mu M$ 浓度范围内成剂量效应关系, EC_{50} 为 $12.48 \mu M$ ^[55](表 8)。化合物 **84** 具有罕见的 7/5/6 环系, 生源上可能源于常规松香烷二萜的 C-5 和 C-6 双羟化, 再经频哪醇重排而来。另外, **84** 具有较显著的肿瘤细胞毒活性, 对 MCF-7、SMMC-7721(人肝癌细

胞)、HL-60(人急性早幼粒白血病细胞)、SW-480(人结肠腺癌细胞)和 A-549(人非小细胞肺癌细胞)的 IC_{50} 在 $1.1 \sim 4.8 \mu M$ 之间^[59]。

1.6 C_{23} 型松香烷二萜及其生物活性 C_{23} 萜类化合物是一类由二萜与其它小分子加合而得到的具有 23 个骨架碳原子的化合物, 在天然产物中较少见。2012–2022 年间, 从鼠尾草属植物中分离鉴定了 9 个 C_{23} 型萜类分子(表 3, 图 10)。该类分子形成过程中常伴随着缩合、氧化、重排等反应, 倾向于形成新的骨架^[60–61], 如 **92**–**95** 形成了新的七元 C 环。化合物 **95** 对菌株 *Bacillus subtilis* 具有一定的抑制作用^[50]。

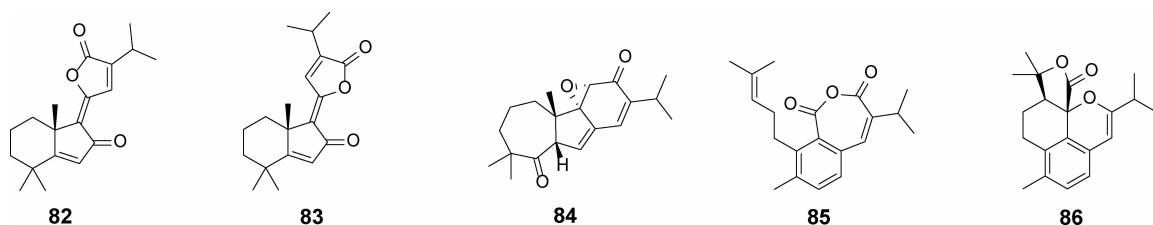
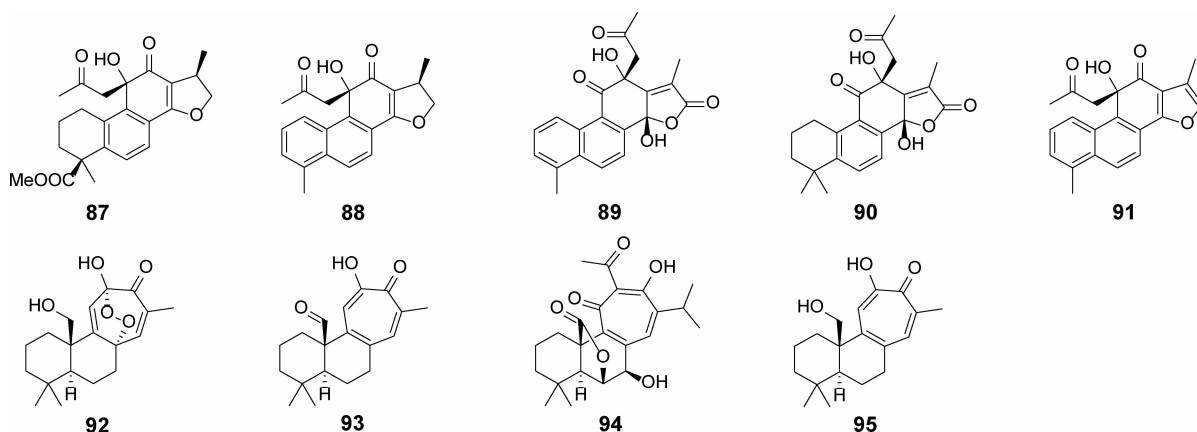


图9 鼠尾草属植物中双裂环型松香烷二萜类成分

图10 鼠尾草属植物中C₂₃型松香烷二萜类成分表3 鼠尾草属植物中C₂₃型松香烷二萜类成分

编号	化合物名称	植物拉丁学名	文献
87	salmiltiorin D	<i>S. miltiorrhiza</i>	19
88	salmiltiorin C	<i>S. miltiorrhiza</i>	19
89	salviprzol A	<i>S. przewalskii</i>	62
90	salviprzol B	<i>S. przewalskii</i>	62
91	dehydrodanshenol A	<i>S. przewalskii</i>	50
92	grandifolia A	<i>S. grandifolia</i>	20
93	grandifolia B	<i>S. grandifolia</i>	20
94	salyunnanin A	<i>S. yunnanensis</i>	36
95	isograndifoliol	<i>S. przewalskii</i>	50

1.7 含氮型松香烷二萜及其生物活性 从鼠尾草属植物中分离鉴定了7个松香烷型二萜生物碱(表4,图11),其结构特点为C-11和C-12参与形成噁唑环。化合物**97**对Wild-Type HIV-1(wild-type human immunodeficiency virus-1)、VSVG/HIV-1(vesicular stomatitis virus glycoprotein/human immunodeficiency virus-1)、HIV-1(NL4-3 strain)和VSVG/MLV(vesicular stomatitis virus glycoprotein/murine leukemia virus)具有显著的抑制活性,IC₅₀分别为0.03、0.03、5.4和0.15 μM^[63]。**98**对Wild-Type HIV-

1病毒的IC₅₀为1.2 μM^[63];**102**对HSV-1(herpes simplex virus 1)和influenza virus A/Hanfang/359/95(H3N2)病毒表现出潜在的抑制作用,IC₅₀分别为11.1和8.6 μM^[52]。

表4 鼠尾草属植物中含氮型松香烷二萜类成分

编号	化合物名称	植物拉丁学名	文献
96	salvianan A	<i>S. miltiorrhiza</i>	63
97	salvianan B	<i>S. miltiorrhiza</i>	63
98	salvianan C	<i>S. miltiorrhiza</i>	63
99	salvianan D	<i>S. miltiorrhiza</i>	63
100	salyunnanin B	<i>S. yunnanensis</i>	36
101	salyunnanin C	<i>S. yunnanensis</i>	36
102	salviamine G	<i>S. miltiorrhiza</i>	52

1.8 松香烷型二萜二聚体及其生物活性 2012-2022年间报道了6个松香烷型二萜二聚体,其聚合方式包括松香烷单体间聚合、松香烷与意烯萜单体聚合(表5,图12)。生源上推测二聚体可能由分子间的Diels-Alder加成反应构建,形成新的碳碳键或碳氧键。化合物**105**对HL-60、SMMC-7721、A-549、MCF-7和SW-480表现出显著的增殖抑制活性,IC₅₀分别为0.6、2.3、1.8、0.9和0.7 μM^[23](表7)。

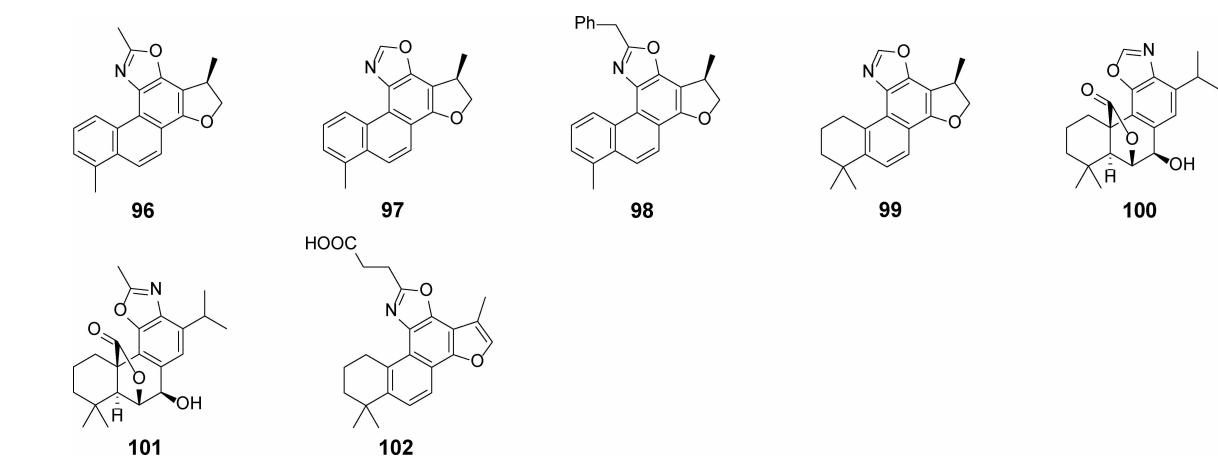


图 11 鼠尾草属植物中含氮型松香烷二萜类成分

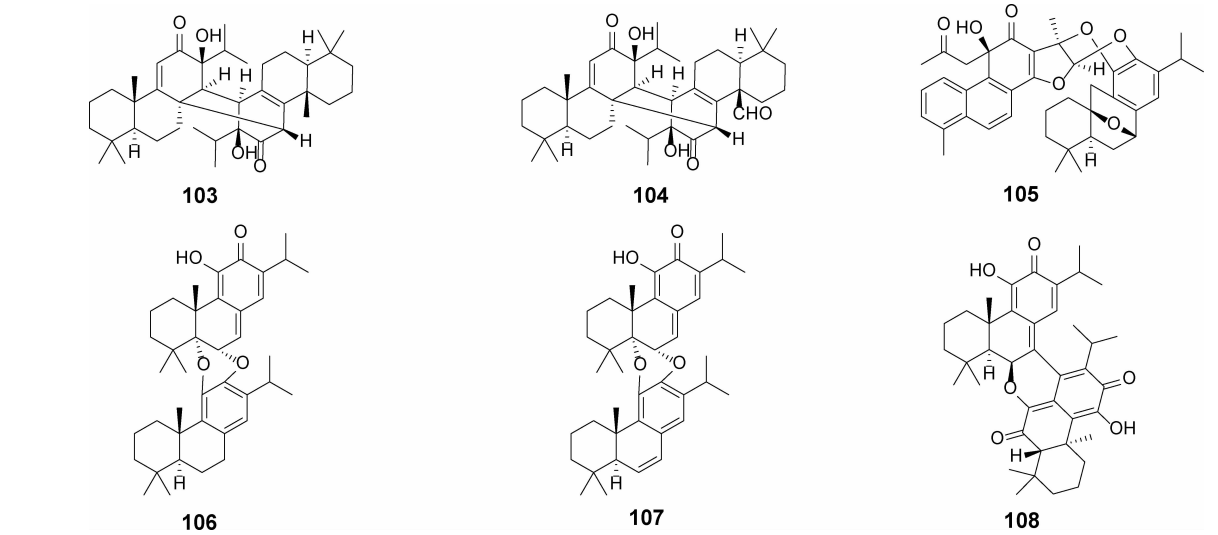


图 12 鼠尾草属植物中松香烷型二萜二聚体

表 5 鼠尾草属植物中松香烷型二萜二聚体			
编号	化合物名称	植物拉丁学名	文献
103	broussonetone A	<i>S. broussonetii</i>	64
104	broussonetone B	<i>S. broussonetii</i>	64
105	przewalskone	<i>S. przewalskii</i>	65
106	salviwardin A	<i>S. wardii</i>	66
107	salviwardin B	<i>S. wardii</i>	66
108	salvialeriicone	<i>S. leriiifolia</i>	23

2 意烯萜烷型二萜(icetexane)及其生物活性

从鼠尾草属植物中发现了 29 个新意烯萜烷型二萜(表 6,图 13),包括首次发现的 C-6/C-7 裂环意烯萜烷型二萜(131–133)以及 C₂₃ 增碳型意烯萜烷型二萜 (137 和 138)。化合物 118、127、131、132 和 135 具有潜在的抗肿瘤活性(表 7)。其中,127 活

性最显著,对 U251(人胶质瘤细胞)、SKLU-1(人低分化肺腺癌细胞)和 COS-7(非洲绿猴 SV40 转化的肾细胞)的 IC₅₀ 分别为 1.4、0.8 和 1.6 μM^[26]。109 和 110 表现出一定的抗血管新生活性,IC₅₀ 分别为 13.4 和 39.3 μM^[67]。137 和 138 可显著抑制脂多糖诱导的一氧化氮释放,IC₅₀ 分别为 2.0 和 6.3 μM^[71]。此外,意烯萜烷型二萜对离子通道具有调节活性。126、134 和 136 对 Ca_v3.1 型离子通道具有显著的抑制作用,IC₅₀ 在 7.0~11.7 μM 之间^[70](表 8);115 和 121 对 Ca_v3.2 具有显著的抑制作用,IC₅₀ 分别为 2.9 和 5.1 μM^[68]。并且,115 和 121 的合成衍生物在小鼠醋酸扭体实验中,表现出呈剂量依赖性的止痛效果,与药物临床试验中的 T 型钙离子通道抑制剂 Z944 活性相当^[68]。

表 6 鼠尾草属植物中意烯萜烷型二萜类成分

编号	化合物名称	植物拉丁学名	文献	编号	化合物名称	植物拉丁学名	文献
109	salpreside A	<i>S. przewalskii</i>	67	124	salpratin G	<i>S. prattii</i>	68
110	salpreside B	<i>S. przewalskii</i>	67	125	clinopodiolide D	<i>S. clinopodioides</i>	34
111	salpratin H	<i>S. prattii</i>	68	126	saldigitin B	<i>S. digitaloides</i>	70
112	salpratin I	<i>S. prattii</i>	68	127	7 α -acetoxy-6,7-dihydroicetexone	<i>S. ballotiflora</i>	26
113	salviadenone D	<i>S. deserta</i>	69	128	6,7,11,14-tetrahydro-7-oxoicetexone	<i>S. ballotiflora</i>	26
114	salpratin J	<i>S. prattii</i>	68	129	ballotiquinone	<i>S. ballotiflora</i>	26
115	salpratin K	<i>S. prattii</i>	68	130	6,7-anhydroballotiquinone	<i>S. ballotiflora</i>	26
116	salpratin L	<i>S. prattii</i>	68	131	spirodesertol A	<i>S. deserta</i>	69
117	salpratin M	<i>S. prattii</i>	68	132	spirodesertol B	<i>S. deserta</i>	69
118	salviadenone A	<i>S. deserta</i>	69	133	salpratin F	<i>S. prattii</i>	68
119	salviadenone B	<i>S. deserta</i>	69	134	saldigitin A	<i>S. digitaloides</i>	70
120	salviadenone C	<i>S. deserta</i>	69	135	salviskin B	<i>S. przewarskii</i>	17
121	salpratin E	<i>S. prattii</i>	68	136	saldigitin C	<i>S. digitaloides</i>	70
122	isofruticulin A	<i>S. lachnostachys</i>	51	137	officinalin A	<i>S. officinalis</i>	71
123	fruticulin C	<i>S. corrugata</i>	27	138	officinalin B	<i>S. officinalis</i>	71

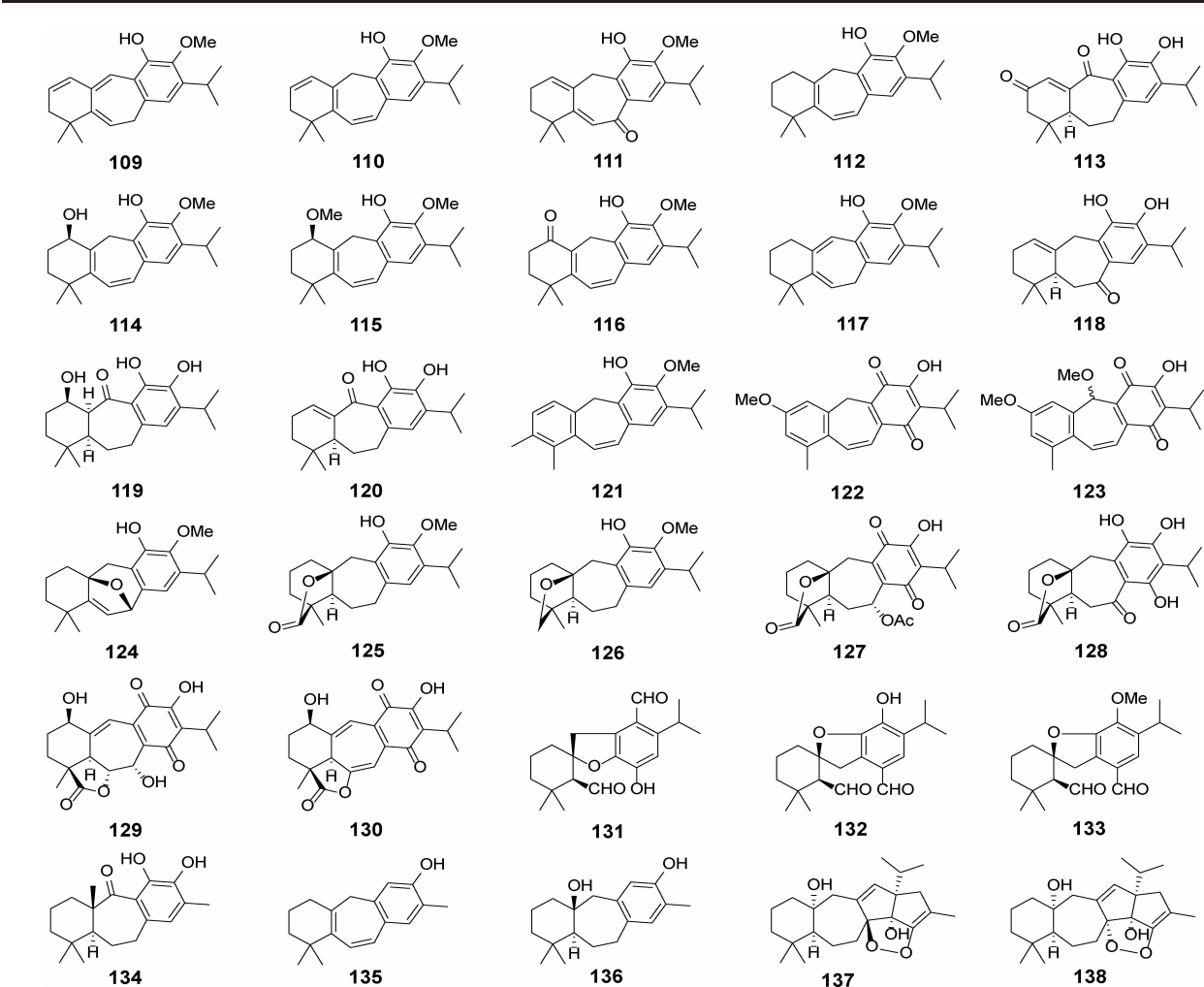


图 13 鼠尾草属植物中意烯萜烷型二萜类成分

表 7 二萜类成分的肿瘤细胞毒活性

编号	细胞株	IC ₅₀	编号	细胞株	IC ₅₀	编号	细胞株	IC ₅₀
5 ^[20-21]	BGC-823	1.8 μM	49 ^[32]	CCRF-CEM	28.2 μM	122 ^[51]	U251	4.6 μM
	HepG2	5.2 μM		CEM-ADR5000	21.6 μM		MCF-7	3.7 μM
	A-549	5.2 μM	68 ^[36]	HeLa	7.9 μM		NCI-ADR/Res	5.6 μM
	MCF-7	6.9 μM	69 ^[36]	HeLa	0.8 μM		786-O	4.6 μM
	HCT-116	16.9 μM		KB-3-1	8.4 μM		NCI-H460	5.2 μM
7 ^[22]	HeLa	12.2 μM	84 ^[59]	MCF-7	1.1 μM		PC-3	3.7 μM
16 ^[29]	HL-60	2.6 μM		SMMC-7721	2.5 μM		OVCAR-3	3.8 μM
	HeLa	29.6 μM		HL-60	2.6 μM		HaCat	6.5 μM
19 ^[21]	BGC-823	2.2 μM		SW-480	3.2 μM	127 ^[26]	U251	1.4 μM
	HepG2	4.2 μM		A-549	4.8 μM		SKLU-1	0.8 μM
	A-549	2.8 μM	105 ^[65]	HL-60	0.6 μM		COS-7	1.6 μM
	MCF-7	3.0 μM		SMMC-7721	2.3 μM	131 ^[69]	A-549	6.6 μM
	HCT-116	3.1 μM		A-549	1.8 μM		SMMC-7721	7.1 μM
25 ^[32]	CCRF-CEM	15.3 μM		MCF-7	0.9 μM		HL-60	11.3 μM
	CEM-ADR5000	8.3 μM		SW-480	0.7 μM		MCF-7	11.5 μM
33 ^[36]	HeLa	12.2 μM		Beas-2B	21.2 μM		SW-480	18.2 μM
	AGS	10.0 μM	118 ^[69]	SMMC-7721	31.9 μM	132 ^[69]	A-549	18.0 μM
36 ^[37]	P-388	3.1 μg/mL		HL-60	17.7 μM		SMMC-7721	13.6 μM
	HONE-1	2.9 μg/mL		MCF-7	26.9 μM		HL-60	18.4 μM
	HT-29	3.3 μg/mL		SW-480	28.7 μM		MCF-7	18.2 μM
48 ^[48]	MCF-7	7.5 μM					SW-480	21.6 μM
	B16F10	10.3 μM				135 ^[17]	HeLa	35.4 μM
	PC-3	5.4 μM					HL-60	11.0 μM
	C26	5.4 μM						

表 8 二萜类成分的其它生物活性

编号	生物活性	活性类别	活性结果
109 ^[67]	抗血管生成活性	antiangiogenic effect	13.4 μM(IC ₅₀)
110 ^[67]	抗血管生成活性	antiangiogenic effect	39.3 μM(IC ₅₀)
137 ^[71]	抗炎活性	NO production in LPS-induced RAW264.7 cells	2.0 μM(IC ₅₀)
138 ^[71]	抗炎活性	NO production in LPS-induced RAW264.7 cells	6.3 μM(IC ₅₀)
28 ^[34]	抗氧化活性	DPPH	24.8 μM(IC ₅₀)
	抗氧化活性	TBARS	5.9 μM(IC ₅₀)
29 ^[34]	抗氧化活性	DPPH	29.9 μM(IC ₅₀)
	抗氧化活性	TBARS	2.7 μM(IC ₅₀)
97 ^[63]	抗 HIV 病毒活性	wild-Type HIV-1	0.03 μM(IC ₅₀)
	抗 HIV 病毒活性	VSVG/HIV-1	0.03 μM(IC ₅₀)
	抗 HIV 病毒活性	HIV-1(NL4-3)	5.4 μM(IC ₅₀)
	抗鼠白血病病毒	VSVG/MLV	0.15 μM(IC ₅₀)

续表 8

编号	生物活性	活性类别	活性结果
98 ^[63]	抗 HIV 病毒活性	Wild-Type HIV-1	1.2 μM (IC ₅₀)
102 ^[52]	抗单纯疱疹病毒活性	Anti-HSV-1	11.1 μM (IC ₅₀)
	抗流感病毒活性	Anti-influenza A(H3N2)	8.6 μM (IC ₅₀)
76 ^[50]	抗菌活性	<i>Aerobacter aerogenes</i>	62.5 $\mu\text{g/mL}$ (MIC)
95 ^[50]	抗菌活性	<i>Bacillus subtilis</i>	31.3 $\mu\text{g/mL}$ (MIC)
82 ^[55]	离子通道调节活性	stimulating effect on Ca _v 3.1	12.4 μM (EC ₅₀)
115 ^[68]	离子通道调节活性	inhibitions on Ca _v 3.2	5.1 μM (IC ₅₀)
121 ^[68]	离子通道调节活性	inhibitions on Ca _v 3.2	2.9 μM (IC ₅₀)
126 ^[70]	离子通道调节活性	inhibitions on Ca _v 3.1	10.0 μM (IC ₅₀)
134 ^[70]	离子通道调节活性	inhibitions on Ca _v 3.1	7.0 μM (IC ₅₀)
136 ^[70]	离子通道调节活性	inhibitions on Ca _v 3.1	11.7 μM (IC ₅₀)

3 总结与展望

本文对 2012–2022 年间从鼠尾草属植物中分离鉴定的 139 个新松香烷型和意烯萜烷型二萜及其生物活性进行了归纳总结。结合松香烷和意烯萜烷型二萜可能的生源途径,分类阐述了其结构类型,包括常规松香烷、开环型松香烷、增碳型松香烷、松香烷型含氮生物碱、松香烷型二聚体和意烯萜烷型二萜。松香烷和意烯萜烷型二萜的生物活性研究相对不足,主要集中于肿瘤细胞毒活性研究,在抗炎、抗氧化、抗 HIV 和离子通道调节活性方面也有所涉及。虽然发现了少数分子具有显著的抗肿瘤和抗 HIV 活性,但都缺乏深入的机制研究及药效学验证,具有成药前景的二萜鲜有发现,制约着鼠尾草属植物及二萜类成分的开发和应用。鼠尾草属植物是经典的活血化痰类传统中药,其化学成分应该多围绕心脑血管药物靶点进行活性探索,如:PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)^[72]、Factor Xa (blood coagulation factor Xa)^[73]、P2Y12 (Purinergic P2Y 12 receptor)^[74]、ACLY(ATP citrate lyase)^[75]、GDF-15 (growth differentiation factor-15)^[76]、NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1)^[77]、GLP-1 (glucagon-like peptide-1)^[78]等,以期发现药物先导分子。

参考文献:

[1] WU Y B, NI Z Y, SHI Q W, et al. Constituents from

Salvia species and their biological activities[J]. Chem Rev, 2012, 112(11):5967–6026.

[2] 魏宇昆,王琦,黄艳波. 唇形科鼠尾草属的物种多样性与分布[J]. 生物多样性, 2015, 23(1):3–10.

[3] 江苏新医学院. 中药大辞典[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1986:478–482.

[4] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志(第 66 卷)[M]. 北京:科学出版社, 1977:70–196.

[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020:77–79, 1306–1311.

[6] 杨艳,韦炎龙,方峰. 丹参中活性成分在心血管疾病中的研究进展[J]. 中医临床研究, 2020, 12(21):37–41.

[7] WANG X, BASTOW K F, SUN C M, et al. Antitumor agents. 239. Isolation, structure elucidation, total synthesis and anti-breast cancer activity of neo-tanshinlactone from *Salvia miltiorrhiza*[J]. J Med Chem, 2004, 47(23):5816–5819.

[8] 杨保津,黄秀兰,黄勇,等. 红根草化学成分的研究[J]. 植物学报, 1988, 30(5):524–527.

[9] MENG L H, ZHANG J S, DING J. Salvicine, a novel DNA topoisomerase II inhibitor, exerting its effects by trapping enzyme-DNA cleavage complexes[J]. Biochem Pharmacol, 2001, 62(6):733–741.

[10] MUNRO T A, RIZZACASA M A, ROTH B L, et al. Studies toward the pharmacophore of salvinorin A, a potent kappa opioid receptor agonist[J]. J Med Chem, 2005, 48(2):345–348.

[11] 孙汉董,黎胜红. 二萜化学[M]. 北京:化学工业出版社,

- 2001;129–130.
- [12] FUJITA E, FUJITA T, KATAYAMA H, et al. Terpenoids —X: chemical conversion of enmein into *enantio*-abietane and total synthesis of abietane[J]. Tetrahedron, 1969,25(6):1335–1348.
- [13] SIMMONS E M, SARPONG R. Structure, biosynthetic relationships and chemical synthesis of the icetexane diterpenoids[J]. Nat Prod Rep, 2009,26(9):1195–1217.
- [14] CAO W, LIU T, YANG S, et al. Efficient synthesis of icetexane diterpenes and apoptosis inducing effect by upregulating BiP-ATF4-CHOP axis in colorectal cells[J]. J Nat Prod, 2021,84(7):2012–2019.
- [15] THOMMEN C, NEUBURGER M, GADEMANN K. Collective syntheses of icetexane natural products based on biogenetic hypotheses[J]. Chem Eur J, 2017,23(1):120–127.
- [16] NISHINO K, SOMEYA K, KSOURI R, et al. Abietane diterpenoids from *Salvia officinalis* leaves as aryl hydrocarbon receptor ligands[J]. Phytochem Lett, 2021,41:78–82.
- [17] TSUKADA H, KAWABE H, OHTAKA A, et al. Two new diterpenoids from *Salvia przewalskii*[J]. Nat Prod Commun, 2016,11(2):159–161.
- [18] KADIR A, ZHENG G, ZHENG X, et al. Structurally diverse diterpenoids from the roots of *Salvia deserta* based on nine different skeletal types[J]. J Nat Prod, 2021,84(5):1442–1452.
- [19] WEI W J, ZHOU P P, LIN C J, et al. Diterpenoids from *Salvia miltiorrhiza* and their immune-modulating activity [J]. J Agric Food Chem, 2017,65(29):5985–5993.
- [20] KANG J, LI L, WANG D, et al. Isolation and bioactivity of diterpenoids from the roots of *Salvia grandifolia* [J]. Phytochemistry, 2015,116:337–348.
- [21] YIN Z K, LIU Z Z, YUAN X, et al. Thirteen undescribed diterpenoid quinones derived from the rhizomes of *Salvia miltiorrhiza* and their anti-tumor activities [J]. Phytochemistry, 2021,191:112902.
- [22] SARHADI E, NEJAD EBRAHIMI S, HADJIAKHOONDI A, et al. Cytotoxic abietane diterpenoids from *Salvia leriifolia* Benth.[J]. Phytochemistry, 2022,202:113310.
- [23] HUSSAIN A, ADHIKARI A, IQBAL CHOUDHARY M, et al. New adduct of abietane-type diterpene from *Salvia leriifolia* Benth.[J]. Nat Prod Res, 2016,30(13):1511–1516.
- [24] EGHTESEADI F, MORIDI FARIMANI M, HAZERI N, et al. Abietane and *nor*-abietane diterpenoids from the roots of *Salvia rhytidia*[J]. Springerplus, 2016,5(1):1068.
- [25] HABIBI Z, GANDOMKAR S, YOUSEFI M, et al. A new abietane diterpenoid from *Salvia xanthocheila* Boiss.[J]. Nat Prod Res, 2013,27(3):266–269.
- [26] ESQUIVEL B, BUSTOS-BRITO C, SANCHEZ-CASTEL-LANOS M, et al. Structure, absolute configuration, and antiproliferative activity of abietane and icetexane diterpenoids from *Salvia ballotiflora* [J]. Molecules, 2017,22(10):1690.
- [27] GIACOMELLI E, BERTRAND S, NIEVERGELT A, et al. Cancer chemopreventive diterpenes from *Salvia corrugata* [J]. Phytochemistry, 2013,96:257–264.
- [28] RUNGSIMAKAN S, ROWAN M G. Terpenoids, flavonoids and caffeic acid derivatives from *Salvia viridis* L. cvar. Blue Jeans[J]. Phytochemistry, 2014,108:177–188.
- [29] KAWABE H, SUZUKI R, HIROTA H, et al. A new diterpenoid with a rearranged skeleton from *Salvia prattii*[J]. Nat Prod Commun, 2017,12(8):1177–1179.
- [30] XIE T, MA S, LOU H, et al. Two novel abietane norditerpenoids with anti-inflammatory properties from the roots of *Salvia miltiorrhiza* var. *alba*[J]. Tetrahedron Lett, 2014,55(51):7106–7109.
- [31] YANG Y, BING Z, SUN L, et al. Chemical constituents of *Salvia przewalskii* Maxim[J]. Asian J Chem, 2013,25(3):1747–1748.
- [32] HEGAZY M E F, HAMED A R, EI-HALAWANY A M, et al. Cytotoxicity of abietane diterpenoids from *Salvia multicaulis* towards multidrug-resistant cancer cells [J]. Fitoterapia, 2018,130:54–60.
- [33] LI L W, QI Y Y, LIU S X, et al. *Neo*-clerodane and abietane diterpenoids with neurotrophic activities from the aerial parts of *Salvia leucantha* Cav.[J]. Fitoterapia, 2018,127:367–374.
- [34] BUSTOS-BRITO C, JOSEPH-NATHAN P, BURGUEÑO-TAPIA E, et al. Structure and absolute configuration of abietane diterpenoids from *Salvia clinopodioides*: antioxidant, antiprotozoal, and antipropulsive activities[J]. J Nat Prod, 2019,82(5):1207–1216.
- [35] CORTESE K, MARCONI S, D'ALESIO C, et al. The novel diterpene 7 β -acetoxy-20-hydroxy-19,20-epoxy-

- royleanone from *Salvia corrugata* shows complex cytotoxic activities against human breast epithelial cells[J]. Life Sci, 2019, 232: 116610.
- [36] WU C Y, LIAO Y, YANG Z G, et al. Cytotoxic diterpenoids from *Salvia yunnanensis*[J]. Phytochemistry, 2014, 106: 171–177.
- [37] YAO F, ZHANG D W, QU G W, et al. New abietane norditerpenoid from *Salvia miltiorrhiza* with cytotoxic activities[J]. J Asian Nat Prod Res, 2012, 14(9): 913–917.
- [38] ZHANG D W, LIU X, XIE D, et al. Two new diterpenoids from cell cultures of *Salvia miltiorrhiza*[J]. Chem Pharm Bull, 2013, 61(5): 576–580.
- [39] 赵建军, 夏凡, 向春雷, 等. 粘毛鼠尾草的二萜类化学成分研究[J]. 云南中医学院学报, 2022, 45(5): 59–63.
- [40] SIMOES F, MICHAVIDA A, RODRIGUEZ B, et al. A quinone methide diterpenoid from the root of *Salvia morcroftiana*[J]. Phytochemistry, 1986, 25(3): 755–756.
- [41] MATSUMOTO T, TANAKA Y, TERAOKA H, et al. The synthesis of salvinolone, saprothoquinone, and 4-hydroxyapripaquinone from (+)-dehydroabietic acid [J]. Bull Chem Soc Jpn, 1993, 66(10): 3053–3057.
- [42] MATSUMOTO T, TAKEDA Y, SOH K, et al. Synthesis of pygmaecine E, a linear abietane diterpene from *Pygmaeopremna herbacea* (ROXB.) MOLDENKE[J]. Chem Pharm Bull, 1996, 44(7): 1318–1325.
- [43] SHAKERI A, FARAHMAND S S, TAYARANI NAJARAN Z, et al. 4,5-Seco-5,10-friedo-abietane-type diterpenoids with anticancer activity from *Salvia atropatana* Bunge[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2021, 394(2): 241–248.
- [44] XIA F, LUO D, WANG T, et al. Vasorelaxant 4,5-seco-abietane diterpenoids with diverse 6/6/6, 6/6/7, and 6/6/8 architectures from *Salvia prattii* Hemsl.[J]. Fitoterapia, 2020, 142: 104521.
- [45] JIANG X J, LI X M, WANG L X, et al. Novel abietane diterpenoids from *Salvia prionitis* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2020, 22(10): 989–994.
- [46] JIANG Y J, ZHANG Y, HE J, et al. (±)-Salviaprione, a pair of unprecedented abietane-type diterpenoids from *Salvia prionitis*[J]. Tetrahedron Lett, 2015, 56(40): 5457–5459.
- [47] XIA F, WU C Y, YANG X W, et al. Diterpenoids from the roots of *Salvia yunnanensis*[J]. Nat Prod Bioprospect, 2015, 5(6): 307–312.
- [48] EGHBALIFERIZ S, EMAMI S A, TAYARANI-NAJARAN Z, et al. Cytotoxic diterpene quinones from *Salvia tebesana* Bunge[J]. Fitoterapia, 2018, 128: 97–101.
- [49] ALIZADEH Z, DONADIO G, FARIMANI M M, et al. Two seco-norabietane diterpenoids with unprecedented skeletons from the roots of *Salvia abrotanoides* (Kar.) Sytsma [J]. Phytochemistry, 2021, 191: 112926.
- [50] JIANG H L, WANG X Z, XIAO J, et al. New abietane diterpenoids from the roots of *Salvia przewalskii* [J]. Tetrahedron, 2013, 69(32): 6687–6692.
- [51] OLIVEIRA C S, SALVADOR M J, DE CARVALHO J E, et al. Cytotoxic abietane-derivative diterpenoids of *Salvia lachnostachys*[J]. Phytochem Lett, 2016, 17: 140–143.
- [52] YIN Z K, FENG Z M, JIANG J S, et al. Two new tanshinone derivatives from the rhizomes of *Salvia miltiorrhiza* and their antiviral activities[J]. J Asian Nat Prods Res, 2020, 22(1): 24–29.
- [53] GU Q C, YIN Z K, FENG Z M, et al. Three 11,12-seco-tanshinone derivatives from the rhizomes of *Salvia miltiorrhiza*[J]. J Asian Nat Prod Res, 2020, 22(10): 935–940.
- [54] YANG Y, LU W, WU Z, et al. A new diterpenoid from *Salvia przewalskii* [J]. Rec Nat Prod, 2017, 11(4): 416–420.
- [55] XIA F, LI W Y, YANG X W, et al. Salpratolactones A and B: a pair of *cis-trans* tautomeric abietanes as Ca_v3.1 T-type calcium channel agonists from *Salvia prattii*[J]. Org Lett, 2019, 21(14): 5670–5674.
- [56] Pan X G, HE J, WANG X X, et al. An unusual racemic C₁₂-norabietane diterpene and a new abietane diterpene alkaloid from *Salvia miltiorrhiza* Bunge[J]. Fitoterapia, 2018, 125: 240–244.
- [57] KANG J, ZHANG T, LI L, et al. Hepatoprotective diterpenoids from the roots of *Salvia grandifolia*[J]. J Asian Nat Prod Res, 2016, 18(5): 504–508.
- [58] ZHENG H B, ZHANG T, ROW K H, et al. Tricusponone, a rearranged diterpenoid from *Salvia tricuspis*[J]. Bull Korean Chem Soc, 2012, 33(4): 1360–1362.
- [59] XIA F, ZHANG D W, WU C Y, et al. Isolation, structural elucidation, and synthetic study of salviyunanone A, an abietane derived diterpenoid with a 7/5/6/3 ring system from *Salvia yunnanensis*[J]. Org Chem Front, 2018, 5(8):

- 1262–1266.
- [60] XU G, HOU A J, WANG R R, et al. Przewalskin A: a new C₂₃ terpenoid with a 6/6/7 carbon ring skeleton from *Salvia przewalskii* Maxim.[J]. Org Lett, 2006, 8 (20): 4453–4456.
- [61] LUIS J G, LAHLOU E H, ANDRES L S, et al. Apiananes: C₂₃ terpenoids with a new type of skeleton from *Salvia apiana*[J]. Tetrahedron Lett, 1996, 37 (24): 4213–4216.
- [62] XUE Y, WU Y, ZHU H, et al. Salviprzsols A and B, C₂₁- and C₂₂-terpenoids from the roots of *Salvia przewalskii* Maxim.[J]. Fitoterapia, 2014, 99: 204–210.
- [63] ZHANG D, GUO J, ZHNAG M, et al. Oxazole-containing diterpenoids from cell cultures of *Salvia miltiorrhiza* and their anti-HIV-1 activities[J]. J Nat Prod, 2017, 80(12): 3241–3246.
- [64] FRAGA B M, DIAZ C E, LOPEZ-RODRIGUEZ M. Two novel abietane dimers from transformed root cultures of *Salvia broussonetii* [J]. Tetrahedron Lett, 2014, 55 (4): 877–879.
- [65] XU G, YANG X W, WU C Y, et al. Przewalskone: a cytotoxic adduct of a danshenol type terpenoid and an icetexane diterpenoid via hetero-Diels-Alder reaction from *Salvia przewalskii*[J]. Chem Commun, 2012, 48 (37): 4438–4440.
- [66] QIAO Q L, XIA F, YANG X W, et al. New dimeric and seco-abietane diterpenoids from *Salvia wardii*[J]. Nat Prod Bioprospect, 2015, 5(2): 77–82.
- [67] QIU B M, WANG P, LI J. Salpresides A and B: two novel icetexane diterpenes with antiangiogenic activity from *Salvia przewalskii* Maxim[J]. Nat Prod Res, 2022, 36 (10): 2479–2485.
- [68] XIA F, DU S Z, WU M K, et al. Icetexane diterpenoids as Ca_v3.2 T-type calcium channel inhibitors from *Salvia prattii* and analgesic effect of their semi-synthesized derivatives[J]. Bioorg Chem, 2022, 128: 106059.
- [69] ZHENG G, KADIR A, ZHENG X, et al. Spirodesertols A and B, two highly modified spirocyclic diterpenoids with an unprecedented 6-isopropyl-3*H*-spiro [benzofuran-2,1'-cyclohexane] motif from *Salvia deserta* [J]. Org Chem Front, 2020, 7(20): 3137–3145.
- [70] ZHAO J, DU S, HU K, et al. Abietane derived diterpenoids as Ca_v3.1 antagonists from *Salvia digitaloides*[J]. Chin Chem Lett, 2023, 33(4): 107737.
- [71] LI L N, LIU X Q, ZHU D R, et al. Officinalins A and B, a pair of C₂₃ terpenoid epimers with a tetracyclic 6/7/5/5 system from *Salvia officinalis*[J]. Org Chem Front, 2019, 6(19): 3369–3373.
- [72] SABATINE M S. PCSK9 inhibitors: clinical evidence and implementation[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16 (3): 155–165.
- [73] TEN CATE H, GUZIK T J, EIKELBOOM J, et al. Pleiotropic actions of factor Xa inhibition in cardiovascular prevention: mechanistic insights and implications for anti-thrombotic treatment[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(9): 2030–2044.
- [74] YEUNG J, LI W, HOLINSTAT M. Platelet signaling and disease: targeted therapy for thrombosis and other related diseases[J]. Pharmacol Rev, 2018, 70(3): 526–548.
- [75] FENG X, ZHANG L, XU S, et al. ATP-citrate lyase (ACLY) in lipid metabolism and atherosclerosis: an updated review[J]. Prog Lipid Res, 2020, 77: 101006.
- [76] EDDY A C, TRASK A J. Growth differentiation factor-15 and its role in diabetes and cardiovascular disease[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2021, 57: 11–18.
- [77] PIRILLO A, CATAPANO A L, NORATA G D. Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) inhibition and cardiovascular diseases[J]. Curr Med Chem, 2016, 23(10): 983–999.
- [78] MA X, LIU Z, ILYAS I, et al. GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs): cardiovascular actions and therapeutic potential[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(8): 2050–2068.