

文章编号 1006-8147(2014)01-0004-04

论著

牛磺酸对大鼠缺血心肌血管新生作用的研究

王亚霓¹, 刘欣¹, 张颖², 张曦², 王意涵³, 徐哲龙¹

(1.天津医科大学病理生理学教研室,天津 300070;2.天津医科大学药理学教研室,天津 300070;3.天津医科大学第二医院泌尿外科,天津 300211)

摘要 目的:研究牛磺酸对大鼠缺血心肌血管新生的作用并探讨其作用机制。方法:选用健康雄性 Wistar 大鼠 80 只,随机分为 4 组,每组 20 只;缺血再灌注模型组,低、中、高剂量牛磺酸处理组。缺血再灌注模型组口服生理盐水 10 mL/kg,每日 1 次,连续 7 d。低、中、高剂量牛磺酸处理组牛磺酸 200、400、800 mg/kg,每日 1 次,口服给药,连续 7 d。采用大鼠心脏冠状动脉缺血再灌注的方法,连续监测心电图,观察牛磺酸对大鼠心肌缺血再灌注后心律失常、心肌梗死范围的影响,并观察牛磺酸对血清中血管内皮生长因子(VEGF)、低氧诱导因子- α (HIF- α)、血小板-内皮细胞粘附分子(CD34)以及心肌组织中 VEGF 含量的影响。结果:与对照组比较,随着牛磺酸剂量的增高可明显降低动物室性早搏(VPC)和室性心动过速(VT)的发生率,心肌梗死范围也显著减小,同时在光镜下观察各组随牛磺酸剂量的递增可促进心肌间的血管新生。牛磺酸高、中、低剂量组大鼠血清中 VEGF、HIF- α 、CD34 与心肌中的 VEGF 活性明显升高($P < 0.01$)。结论:牛磺酸对大鼠缺血心肌血管新生具有促进作用。

关键词 牛磺酸;心肌新生血管;缺血/再灌注;血小板-内皮细胞粘附分子;血管内皮生长因子;大鼠

中图分类号 R363.1+3

文献标志码 A

Effects of taurine on ischemia-reperfusion myocardium angiogenesis in rats

WANG Ya-ni¹, LIU Xin¹, ZHANG Ying², ZHANG Xi², WANG Yi-han³, XU Zhe-long¹

(1.Department of Pathophysiology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2.Department of Pharmacology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 3. Department of Urology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

Abstract Objective: To study the effects of taurine on ischemia-reperfusion (I/R) myocardium angiogenesis in rats. **Methods:** Eighty healthy male Wistar rats were randomly divided into four groups, with $n=20$ in each group: The I/R group and the taurine of 3 dosages groups. The I/R group was directly given normal saline 10 mL/kg with oral administration once a day for one week. Each of taurine group was given oral administration 200 mg/kg, 400 mg/kg, 800 mg/kg, respectively, once a day for one week. The model of myocardial I/R injury was established in all of the groups. Blood pressure and ECG were obtained. Myocardial infarct size was examined. Activities of VEGF, HIF- α and CD34 were detected. **Results:** Compared with the control group, taurine significantly decreased the incidence of ventricular premature contraction (VPC) and ventricular tachycardia (VT) in rats during ischemia, and the myocardial infarction was alleviated in each taurine group in dosage-dependent manner. The levels of VEGF, HIF- α , CD34 and myocardium level of VEGF significantly increased, and infarct size of myocardial was significantly reduced. **Conclusion:** The myocardial angiogenesis may be involved in the mechanism of taurine in protecting myocardium against I/R injury.

Key words taurine; angiogenesis; ischemia/reperfusion; CD34; VEGF; rat

牛磺酸(taurine, Tau)是心肌细胞内含量最为丰富的游离氨基酸^[1],具有调节细胞钙稳定,清除自由基和稳定细胞膜等功能。研究发现,牛磺酸在心血管方面具有心肌保护抗心律失常、抗高血压和抗动脉粥样硬化、降低血脂、抑制血小板凝集与血栓形成,抗心力衰竭等多种心血管药理作用^[2]。外源性刺激或促进缺血组织的血管新生(亦称治疗性血管新生),是近年来治疗缺血性心脏病的研究热点之一。血管新生方法可通过血管生长因子调节蛋白的参

与促进血管生成,建立有效的侧支循环以改善心肌缺血状态。新近的研究表明:内皮细胞特异的血管内皮生长因子(VEGF)、低氧诱导因子(HIF)等对缺血心肌血管新生有益,有助于促进缺血周边组织侧支循环的建立,参与治疗缺血性心脏病。本实验研究了心肌保护物质牛磺酸对缺血再灌(I/R)损伤大鼠心肌促进血管新生的作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 试剂与药品 牛磺酸(天津联星生物工程研究所进口分装)、乌拉坦、肝素钠注射剂、10%福尔马林、生理盐水、2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC)、

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81200534)

作者简介 王亚霓(1989-),女,硕士在读,研究方向:心血管病理生理学;通信作者:刘欣, E-mail:liuxin@tjmu.edu.cn。

台盼蓝、VEGF 试剂盒、HIF- α 试剂盒、血小板-内皮细胞粘附分子(CD34)试剂盒(天津联星生物工程研究所)。

1.1.2 仪器和设备 小动物呼吸机(成都泰盟科技有限公司)、血压传感器、心电传感器、BL-420E 生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司)、电子天平、肝素化试管、1.5 mL 离心管、10 mL 离心管、20 °C 冰箱、-80 °C 冰箱、组织研磨器、低温离心机。

1.2 实验动物 健康的 Wistar 大鼠(中国人民解放军军事医学院实验动物中心, 许可证号:SCXK(军)2007-004), 雄性, 体质量 220~250 g, 大鼠适应性喂养 1 周, 标准饲料和自来水置于动物房饲养。

1.3 实验模型的建立

1.3.1 分组及动物模型 Wistar 大鼠分为 4 组, 每组 20 只。各组给药途径均为口服。缺血再灌注模型组(I/R):生理盐水(NS)10 mL/kg, 每天 1 次, 连续 7 d; 牛磺酸低剂量组(L):牛磺酸 200 mg/kg, 每天 1 次, 连续 7 d; 牛磺酸中剂量组(M):牛磺酸 400 mg/kg, 每天 1 次, 连续 7 d; 牛磺酸高剂量组(H):牛磺酸 800 mg/kg, 每天 1 次, 连续 7 d。

1.3.2 I/R 损伤模型 大鼠给药 7 d 后, 以 25%氨基甲基乙酰(乌拉坦 4 mL/kg)腹腔注射大鼠体内进行麻醉, 背部固定于手术台, 四肢皮下连接电机, 气管、颈动脉插管, 连接 BL-420E 生物机能实验系统连续监测血压及 II 导心电图, 连接呼吸机。备皮, 进行常规消毒, 于胸骨左缘 2 mm 纵行剪断第 3~4 胸肋关节开胸, 刺破胸膜和心包膜, 暴露心脏。以左冠状静脉为标志, 用 4×10 号缝合针穿 000 号丝线, 从左心耳下缘约 1 mm 处水平进针, 经冠状动脉左前降支(LAD)下方, 于肺动脉圆锥旁出针, 术后稳定 15 min。丝线两端共同交叉穿过一段为球形的聚乙烯小管形成活结, 拉紧活结造成 LAD 供血区心肌缺血, 以左室前壁呈紫绀蓝或紫色及 II 导联 S-T 段弓背上抬高大于 0.1mV 并持续 30 min 为结扎成功。30 min 后, 放松活结, 心肌恢复血流灌注 2 h, 此为心肌 I/R 损伤模型。

心肌再灌注标志: 抬高的 S-T 段逐步恢复; 平均动脉压(MAP)逐步恢复; 左心室颜色转红。具有下列情况之一者退出实验: 术中出血过多; 在稳定过程中, 动物出现较严重的心律失常; 结扎冠状动脉失败或未发生再灌注; 呼吸心跳停止超过 30 s 者; 出现自发性室颤, 60 s 内未自行转复者。

1.4 标本收集 大鼠行 I/R 模型结束, 腹主动脉取血, 制备血清, 立即处死动物取出心脏, NS 冲洗, 用滤纸吸干后称重, 在冰浴中取出心室部分和心尖部

分。心室部分用 NS 制备心脏匀浆, 4 000 r/min(-4 °C)离心 10 min, 取上清测生化指标。心尖固定于 10% 福尔马林, 做 HE 染色。每组取部分大鼠心脏做 TTC 染色。

1.5 观察指标

1.5.1 血压和心率 于缺血前 30 min、缺血后立即、15 min 和 30 min, 再灌注 30 min 和 2 h 用 BL-420E 生物机能实验系统记录收缩压、舒张压和心率(HR), 并计算 MAP。

1.5.2 心电图 (1)ST-段: 观察时间段心电图 ST 段抬高振幅(mV)。(2)心律失常: 记录缺血再灌期间心律失常发生的类型, 包括室早(VPC)出现时间、持续时间, 室速(VT)和室颤(VF)发生率。持续时间是指 VPC 首次出现至消失的时间间隔。

1.5.3 心肌梗死面积 2 h 再灌注结束结扎 LAD, 由下腔静脉注射 0.6% 台盼蓝 2 mL, 迅速将大鼠心脏剪下, 用生理盐水洗净, 滤纸吸干, 置于 -20 °C 冰箱冷冻 20 min。由心尖部向心脏基底部将心脏切成厚度约 0.1 cm 薄片, 分离出不同着色的危险区(AAR)部分, 放置于 pH7.4 的 1% TTC 染液中避光放置, 37 °C 孵育 20 min, 然后放入 10% 甲醛溶液中固定 24 h。在分离出的危险区部分, 濒死区心肌部分被染成砖红色, 而梗死区(IS)心肌呈灰白色。固定 24 h 后将梗死区从危险区中分离, 用电子天平精确称重, 心肌梗死面积为 IS 与 AAR 重量比值(即 IS/AAR)。

1.5.4 光镜观察 取心尖部分以 10% 甲醛固定, 乙醇脱水后石蜡包埋, 常规制片, HE 染色: 石蜡切片经二甲苯 I 脱蜡→酒精梯度脱水→自来水洗→苏木精染色→自来水洗→1% 盐酸酒精分化→自来水洗→1% 稀氨水反蓝→自来水洗→伊红染色→自来水洗→酒精梯度脱水→二甲苯 I→二甲苯 II→中性树胶封片→光镜观察。

1.5.5 血清 VEGF、HIF- α 、CD34 含量 再灌注结束时经腹主动脉采血, 3 000 r/min 离心 15 min, 分离血清。按说明书利用分光光度仪测定血清 VEGF、HIF- α 、CD34 的含量。

1.5.6 心肌匀浆液 VEGF 含量的测定 实验结束后立即取下心脏, 用滤纸吸干水分, 取心室前壁组织约 0.1 g, 制成 10% 心肌组织匀浆, 采用 ELISA 法, 按试剂盒说明书要求测定组织 VEGF 的含量。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 16.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 因各组样本含量相等, 故多组间比较采用单因素方差分析, 两两相比采用 LSD 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血压与心率 与缺血前比较, I/R 模型组, Tau 低、中和高剂量组 MAP 和 HR 呈显著降低趋势($P < 0.01$), 再灌后有所回升, 但均低于缺血前水平, 4 组之间无显著性差异。

2.2 ST 段 与缺血前比较, 缺血期每组的 ST 段均显著抬高($P < 0.01$), 至缺血 15 min 达峰值, 与 I/R 模型组比较, Tau 低、中、高剂量组 ST 段抬高幅度显著降低($P < 0.01$)。再灌注后, 各组 ST 段均逐渐降低, 至再灌注 30 min 后恢复至结扎前水平(图 1)。

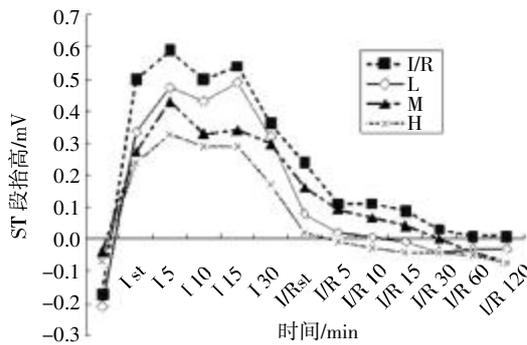
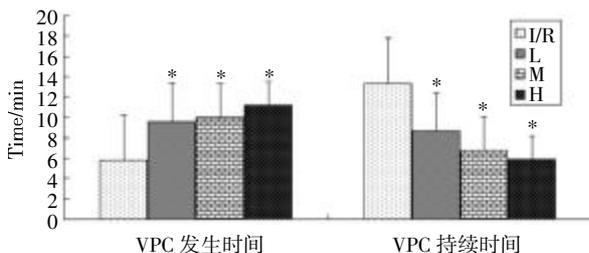


图 1 牛磺酸对缺血大鼠 ST 段的影响($n=8$)

Fig 1 The effects of taurine on ST segment during I/R in rats($n=8$)

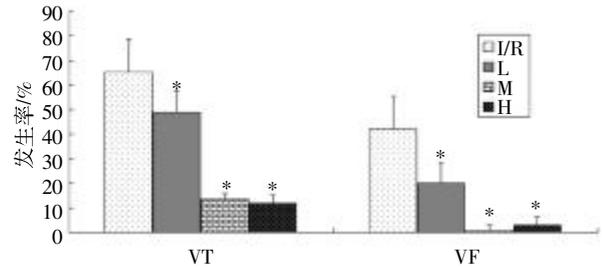
2.3 心律失常 在缺血期, I/R 模型组 VPC 出现时间为(5.8 ± 2.9)min, 持续时间为(13.3 ± 5.6)min。与 I/R 组比较, Tau 低、中、高剂量组 VPC 出现时间分别推迟 65.4%、71.9%、93.7% ($P < 0.01$), 持续时间分别缩短 34.8%、49.5%、55.6% ($P < 0.01$), 低、中和高剂量组之间比较差异无统计学意义(图 2)。I/R 组 VT、VF 发生率分别为 65.7%、42.3%, 与 I/R 组比较, 高、中和低剂量组 VT、VF 发生率明显降低($P < 0.05$), 高、中和低剂量组之间比较差异无统计学意义(图 3)。再灌注期间, I/R 组有 VPC 发生, 但出现频率明显少于缺血期, 高、中和低剂量组仅偶见 VPC 出现; I/R 组偶有 VT 发生; 各组均无 VF 发生。故未对再灌注期间室性心律失常做统计学处理。



* 与 I/R 模型组比较, $P < 0.01$

图 2 牛磺酸对缺血大鼠 VPC 的影响($n=8$)

Fig 2 The effects of taurine on VPC during I/R in rats ($n=8$)



* 与 I/R 模型组比较, $P < 0.05$

图 3 牛磺酸对缺血 VT、VF 发生率的影响($n=8$)

Fig 3 The effects of taurine on the incidence of ventricular arrhythmia during ischemia in rats with different time($n=8$)

2.4 心肌梗死评价 4 组 AAR 差异无统计学意义, 但与 I/R 模型组比较, 不同剂量牛磺酸处理组 IS/AAR 比值显著降低(表 1)。

表 1 牛磺酸对缺血/再灌注梗死面积的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

Tab 1 The effects of taurine on infarcted area in myocardial I/R injury rats ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	IS/mg	AAR/mg	心肌梗死面积/%
I/R 模型组	78.2±25.4	237.4±53.2	32.9±11.1
Tau 低剂量组	52.8±19.8*	198.2±39.1	26.6± 8.9*
Tau 中剂量组	47.4±31.5**	227.8±44.7	20.8±13.2**
Tau 高剂量组	34.1±28.3**b	227.1±29.3	15.0± 7.3**b

与 I/R 模型组比较, * $P < 0.05$; 与 Tau 低剂量组比较, * $P < 0.05$; 与 Tau 中剂量组比较, ^b $P < 0.05$

2.5 心肌形态学指标 光镜下观察可见, 肌纤维完整, 心肌细胞形态规则, I/R 模型组间质无毛细血管新生; Tau 低剂量组间质未见新生毛细血管; Tau 中剂量组可见少量的新生毛细血管, Tau 高剂量组间质可见较多新生的毛细血管(图 4)。

2.6 牛磺酸对心肌组织指标浓度的影响 与 I/R 模型组比较, Tau 高、中、低剂量组心肌组织各指标含量上升显著($P < 0.01$), 且随剂量增加作用明显(表 2)。

表 2 牛磺酸对缺血/再灌注心肌组织各指标浓度的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

Tab 2 The effects of taurine on concentration of myocardial indexes during I/R ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	VEGF/(pg·mL ⁻¹)	HIF- α /(ng·mL ⁻¹)	CD34/(ng·mL ⁻¹)
I/R 模型组	24.41±5.24	0.07±0.02	0.09±0.02
Tau 低剂量组	109.72±23.24*	0.32±0.12*	1.70±0.49*
Tau 中剂量组	155.54±29.30**	0.94±0.19**	4.79±0.53**
Tau 高剂量组	246.60±22.97**ab	2.13±0.23**ab	9.13±1.53**ab

与 I/R 模型组比较, * $P < 0.01$; 与 Tau 低剂量组比较, * $P < 0.01$; 与 Tau 中剂量组比较, ^b $P < 0.01$

2.7 牛磺酸对大鼠血清 VEGF 浓度的影响 与 I/R 模型组比较, Tau 高、中、低剂量组血清 VEGF 含量上升显著($P < 0.01$), 且随剂量增加作用明显(表 3)。

表3 牛磺酸对缺血/再灌注各组大鼠血清 VEGF 浓度的影响($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

Tab 3 The effects of taurine on serum concentration VEGF during I/R for the groups($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	VEGF/(pg·mL ⁻¹)
I/R 模型组	0.99± 0.24
Tau 低剂量组	62.15±11.17*
Tau 中剂量组	132.38± 9.88**
Tau 高剂量组	228.32±32.92* ^{ab}

与 I/R 模型组比较, * $P<0.01$; 与 Tau 低剂量组比较, * $P<0.01$; 与 Tau 中剂量组比较, ^b $P<0.01$

3 讨论

心肌缺血/再灌注损伤即缺血心肌在成功恢复血液供应后, 引起心肌损伤进一步加重的情况, 包括梗死面积扩大、心律失常等^[3]。大量研究表明, 在长时间缺血再灌注损伤前, 经历多次反复给予某些药物处理可以增加心肌对损伤的耐受性。牛磺酸是维持机体自稳态的重要细胞保护物质之一, 能调节心血管系统的功能, 保护心血管免于多种不良因素的影响与损害, 其作用靶点十分广泛^[4-6]。本研究采用在体大鼠心肌缺血再灌注损伤模型, 研究多次反复给予牛磺酸对缺血心肌血管新生的作用。

血管新生是指从现有血管滋生出新的血管, 在心脏中建立侧支循环, 从而减轻心肌缺血、防止细胞坏死、达到预防和延缓缺血性心肌病的目的^[7-9]。研究表明以下指标可反映血管新生状况: (1) VEGF: 是目前发现最强烈的血管生成因子, 既能增加内皮细胞胞浆内 Ca^{2+} 的浓度使毛细血管对大分子物质的通透性增高, 又能从多种途径使内皮细胞状态呈细长状并刺激复制, 并促进内皮细胞内的葡萄糖转运使其发生移位, 诱导其他内皮细胞蛋白酶的表达^[10]。(2) HIF- α : 在缺氧环境下广泛存在于人体和哺乳动物细胞中, 可以启动多种基因的转录, 促进血管生成, 调控细胞增殖和凋亡^[11]。(3) CD34: 最常用的血管内皮标志物, 是高度糖基化的 i 型跨膜糖蛋白, 选择性地表达于人类及其他哺乳动物造血干细胞表面, 对处于激活的或者是处于增殖状态的小血管内皮细胞染色具有很高的敏感性^[12]。实验结果表明, 给药组 VEGF 的表达远远高于模型组, 且

给药浓度越高, 越明显; HIF- α 在给药组的表达明显高于对照组, 随给药浓度增加, HIF- α 表达也增加; 给药后 CD34 含量有所增加, 且随剂量呈递增趋势, 高剂量给药组最为明显。

牛磺酸对心血管系统作用广泛, 机制复杂, 而就本实验而言牛磺酸可以刺激 VEGF 生成、促进 HIF- α 表达、增高 CD34 含量, 从而促进缺血心肌血管新生, 达到心肌保护作用。

(本文图 4 见封三)

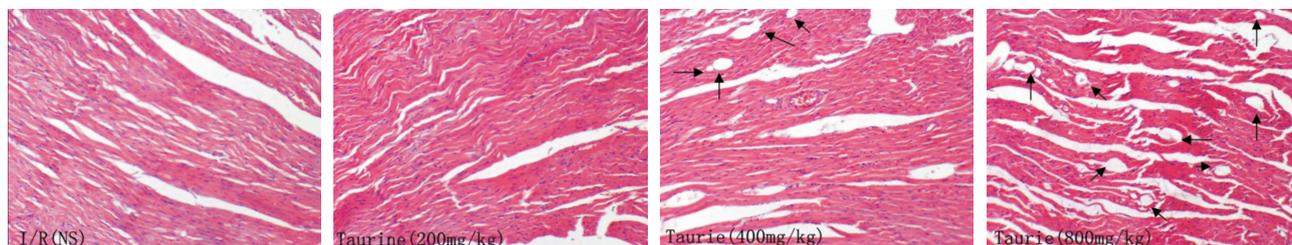
参考文献:

- [1] Li X L, Yin Q M, Jiao L L, et al. A convenient synthesis of novel thiazolidin -4 -one -linked pseudodisaccharides by tandem staudinger/aza-wittig/cyclization and their biological evaluation [J]. Carbohydr Res, 2011, 346(3): 401
- [2] 李大庆, 吴明均, 胡晓华, 等. 牛磺酸研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2011, 2(11): 390
- [3] Heusch G. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic[J]. Lancet, 2013, 381 (9861): 166
- [4] 范谦, 杨新春, 王树岩, 等. “渐处理”降低了犬心肌缺血/再灌注损伤[J]. 中华心血管病杂志, 2006, 34(4): 363
- [5] Wu Q, Li H, Wu Y, et al. Protective effects of muscone on ischemia-reperfusion injury in cardiac myocytes[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 138(1): 34
- [6] Musiolik J, van Caster P, Skyschally A, et al. Reduction of infarct size by gentle reperfusion without activation of reperfusion injury salvage kinases in pigs[J]. Cardiovasc Res, 2010, 85(1) : 110
- [7] Beyersdorf F. The use of controlled reperfusion strategies in cardiac-surgery to minimize ischaemia /reperfusion damage[J]. Cardiovasc Res, 2009, 83(2) : 262
- [8] 徐波华, 许立. 中药抗心肌缺血作用机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(15): 265
- [9] Miyamoto T A, Ueno T, Iguro Y, et al. Taurine-mediated cardioprotection is greater when administered upon reperfusion than prior to ischemia[J]. Adv Exp Med Biol, 2009, 643: 27
- [10] Sahin M A, Yucel O, Guler A, et al. Is there any cardioprotective role of taurine during cold ischemic period following global myocardial ischemia? [J]. J Cardiothorac Surg, 2011, 6(31) : 1
- [11] Mabjeesh N J, Willard M T, Frederickson C E, et al. Androgens stimulate hypoxia inducible factor activation via autocrine loop of tyrosine kinase receptor/phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B in prostate cancer cells[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(7): 2416
- [12] A kagi K, Ikeda Y, Sumiyoshi Y, et al. Estimation of angiogenesis with anti-CD105 immunostaining in the process of colorectal cancer development[J]. Surgery, 2002, 131(Suppl1): S109

(2013-05-20 收稿)

牛磺酸对大鼠缺血心肌血管新生作用的研究

(正文见第 4 页)



黑色箭头所指均为标本 HE 染色后新生毛细血管横切面

图 4 各组大鼠心肌梗区一般组织形态学观察(HE ×400)

Fig 4 Morphology changes in myocardium infarction for the groups(HE ×400)

(上接第 70 页)

角度出发,本研究选用 1:1 的物料当量比为优选反应条件。同时溴代试剂 PHT 的滴加浓度对产率也有影响,试验结果表明,0.06 mmol/mL 的 PHT 滴加浓度为优选浓度,低浓度时反应慢产率低,高浓度时反应迅速,同时副产物较多而产率较低。

最后一步醚化反应为亲核取代反应,山萘酚中有 4 个酚羟基,其中 5 位酚羟基与羰基形成稳定的氢键很难发生亲核取代反应,3 位、7 位和 4' 位羟基反应活性各不相同,3 位羟基反应活性大于 7 位羟基,而 4' 位羟基反应活性最弱。3、7 位羟基的竞争反应是决定反应条件的关键因素。单因素考察试验的结果也证实了上述推断:较高的温度虽然加快了反应速度,但是副产物也更容易生成。进一步对反应物的当量比进行考察发现,山萘酚稍过量时反应产率较好。同样,过量或高浓度的中间体 2 会增加副产物,降低反应收率。

综合上述结果,结合生产成本的考虑,本文建立的 Fla-CN 的合成工艺为:吗啉三氟乙酸盐做催化剂,以丙酮为溶剂回流反应 24 h,合成中间体 1。30 °C 温度条件下,中间体 1 与 PHT 当量比为 1:1, PHT 滴加浓度为 0.06 mmol/mL 反应 24 h,合成中间体 2。80 °C 温度条件下,山萘酚与中间体 2 的当量比为 1.2:1,中间体 2 在反应液中浓度为 0.08 mmol/mL 反应 8 h,合成 Fla-CN。

参考文献:

- [1] 赵川, 乔卫, 张彦文, 等. 委陵菜抗糖尿病有效部位及有效成分的研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(6): 680
- [2] 齐悦, 唐斌, 段宏泉. 委陵菜黄酮在大鼠体内的药动学研究[J]. 药物评价研究, 2010, 33(3): 187
- [3] Qin N, Li C B, Jin M N, et al. Synthesis and biological activity of novel tilirosidederivants[J]. Eur J Med Chem, 2011, 46(10): 5189
- [4] Shi L H, Qin N, Hu L J, et al. Tiliroside -derivatives enhance GLUT4 translocation via AMPK in muscle cells[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 92(2): e41
- [5] Babu K S, Li X C, Jacob M R, et al. Synthesis, antifungal activity, and structure-activity relationships of coruscanone A analogues[J]. J Med Chem, 2006, 49(26): 7877
- [6] Tatsuzaki J, Bastow K F, Nakagawa -Goto K, et al. Dehydrozingerone, chalcone, and isoeugenol analogues as in vitro anti-cancer agents[J]. J Nat Prod, 2006, 69(10): 1445
- [7] Zumbansen K, Doehring A, List B. Morpholiniumtrifluoroacetate -catalyzed aldol condensation of acetone with both aromatic and aliphatic aldehydes[J]. Adv Synth Catal, 2010, 352(7): 1135
- [8] Cromwell N H. α, β -Unsaturated aminoketones V. reaction of pyrrolidine and tetrahydroquinoline with bromine derivatives of benzalacetophenone[J]. J Am Chem Soc, 1941, 63(11): 2984
- [9] Harvey R G, Jung T H, Bukowska M. A new chromone and flavone synthesis and its utilization for the synthesis of potentially antitumorogenic polycyclic chromones and flavones[J]. J Org Chem, 1990, 55(25): 6161
- [10] Kreis L M, Carreira E M. Total synthesis of (-)-dendrobine[J]. Angew Chem Int Ed, 2012, 51(14): 3436

(2013-09-24 收稿)