

# 薯蓣皂苷元氨基酸衍生物的制备及其 抗肿瘤作用研究

何忠梅, 徐冰芳, 李 阔, 杨 鹤, 祝洪艳, 郜玉钢, 赵 岩, 张连学\*

(吉林农业大学中药材学院, 长春 130018)

**摘 要:** **目的** 制备薯蓣皂苷元氨基酸衍生物, 考查衍生物的抗肿瘤作用, 并初步探讨其作用机制。**方法** 利用酯化反应制备衍生物, 核磁检测确定衍生物化学结构, 噻唑蓝(MTT)法检测衍生物对人肿瘤细胞增殖的抑制作用, 利用流式细胞术检测缬氨酸薯蓣皂苷元酯对人结肠癌 Caco-2 肿瘤细胞周期影响。**结果** 成功制备了 4 个衍生物, 分别为苯丙氨酸薯蓣皂苷元酯、丙氨酸薯蓣皂苷元酯、脯氨酸薯蓣皂苷元酯和缬氨酸薯蓣皂苷元酯, 其中缬氨酸薯蓣皂苷元酯为新化合物, 其对培养的人结肠癌 Caco-2、人胃腺癌 MGC-709、人肺腺癌细胞 SPC-A-1 和人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 4 种细胞增殖均表现出明显的抑制作用, 而另外 3 个衍生物抑制作用不明显。缬氨酸薯蓣皂苷元酯能明显影响 Caco-2 细胞周期, 使 S 期细胞增加, G<sub>2</sub>/M 期细胞减少。**结论** 制备合成的新化合物缬氨酸薯蓣皂苷元酯在体外对人肿瘤细胞生长具有明显抑制作用, 能明显影响 Caco-2 细胞周期。**关键词:** 薯蓣皂苷元; 氨基酸; 酯化反应; 抗肿瘤

## Research on the preparation of amino acid derivatives of diosgenin and its anti-tumor effect

HE Zhong-Mei, XU Bing-Fang, LI Kuo, YANG He, ZHU Hong-Yan, GAO Yu-Gang,  
ZHAO Yan, ZHANG Lian-Xue\*

(College of Chinese Medicine Materials, Jilin Agricultural University, Changchun 130018, China)

**ABSTRACT: Objective** To synthesize the amino acid derivatives of diosgenin, investigate the effect of derivatives on inhibition of human tumor cell growth and study its antitumor mechanism preliminarily. **Methods** The derivatives of amino acid from diosgenin were prepared by esterification reaction. The chemical structure of derivatives was determined by nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy. The inhibitive effect of cell growth of derivatives was measured by MTT assay. Flow cytometric analysis was used to detect cell phase distribution of Caco-2 cell. **Results** Four amino acid derivatives from diosgenin were synthesized successfully, including phenylalanine, alanine, proline and valine diosgenin ester. Valine diosgenin ester was a new compound, and it had a clear growth inhibition in 4 tumor cell lines including Caco-2, MGC-709, SPC-A-1 and SH-SY5Y *in vitro*, but the others had not. Caco-2 cells treated with valine diosgenin ester showed an obvious effect on the cell cycle, and an increase of cell in S phase and a decrease in G<sub>2</sub>/M phase were found.

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(31100250)、吉林省教育厅“十二五”科技项目(2014 第 42 号)

**Fund:** Supported by the National Natural Science Foundation of China (31100250) and the ‘Twelfth Five’ Scientific and Technological Research Projects of Education Department of Jilin Province (2014-42)

\*通讯作者: 张连学, 教授, 主要研究方向为药用植物栽培、育种与资源保护和利用。E-mail: 435398002@qq.com

\*Corresponding author: ZHANG Lian-Xue, Professor, College of Chinese Medicine Materials, Jilin Agricultural University, No.2888, Metro Street, Changchun 130116, China. E-mail: 435398002@qq.com

**Conclusions** Novel derivatives-valine diosgenin ester synthesized has an obvious growth inhibition effect to tumor cell lines in vitro, and it also has an effect on the cell cycle of Caco-2.

**KEY WORDS:** diosgenin; amino acid; esterification reaction; anti-tumor

## 1 引言

薯蓣皂苷元(diosgenin, Dio)是一种重要的甾体皂苷元,广泛存在于薯蓣属和葫芦巴属等植物中<sup>[1]</sup>,具有抗肿瘤<sup>[2]</sup>、降血糖<sup>[3]</sup>、降血脂<sup>[4]</sup>和抗炎<sup>[5,6]</sup>等显著的药理活性,特别是它的抗肿瘤作用引起了国内外学者的关注。薯蓣皂苷元从多个途径、多个角度发挥抗肿瘤作用<sup>[7-10]</sup>,最新研究表明薯蓣皂苷元通过抑制 Vav2 肿瘤细胞转移从而发挥其抗肿瘤活性<sup>[11]</sup>。然而药代动力学研究表明薯蓣皂苷元由于具有强疏水性,口服给药在消化液中的溶出非常差,生物利用度极低<sup>[12]</sup>,几乎不吸收入血,这在很大程度上限制了薯蓣皂苷元及其制剂在临床上的应用。如何提高薯蓣皂苷元口服给药的溶出度和生物利用度成为薯蓣皂苷元开发和利用的关键所在。

氨基酸是一种两性化合物,引入到药物分子结构中可能会加强药物主动转运,促进药物吸收,提高药物口服生物利用度<sup>[13,14]</sup>。研究表明薯蓣皂苷元经过衍生化后溶解性会提高,抗肿瘤活性会增强<sup>[15,16]</sup>,但薯蓣皂苷元氨基酸衍生化抗肿瘤活性会如何变化,口服生物利用度能否提高,至今尚未见报道。因此本文选取几种常见氨基酸对薯蓣皂苷元进行了衍生物的制备,采用 MTT 法检测了薯蓣皂苷元氨基酸衍生物的体外抗肿瘤作用,采用流式细胞术检测了新化合物对肿瘤细胞细胞周期的影响,以期为薯蓣皂苷元氨基酸衍生化及衍生物的开发研究提供科学依据。

## 2 材料与方法

### 2.1 实验材料与试剂

薯蓣皂苷元原料药(批号:20102026,南京泽朗医药科技有限公司)。

人胃腺癌细胞 MGC-709、人结肠癌细胞 Caco-2、人神经母细胞瘤 SH-SY5Y、人肺腺癌细胞 SPC-A-1(吉林省肿瘤医院)。

N-BOC-L 苯丙氨酸、N-BOC-L-丙氨酸、N-BOC-L-脯氨酸、N-BOC-L-缬氨酸(ACCELA 韶远化学科技有限公司);二环己基碳二亚胺(DCC)(阿法

埃莎(中国)化学有限公司);石油醚、乙酸乙酯、二氯甲烷、三氯甲烷、四氢呋喃(国药集团化学试剂有限公司);甲醇(北京化工厂)。噻唑蓝和胰蛋白酶(美国 Sigma 公司);碘化丙啶(海门市碧云天生物技术研究所以);核糖核酸酶(海门市碧云天生物技术研究所以);DMEM 培养液(美国 Invitrogen 公司);胎牛血清(北京元亨金马生物科技技术股份有限公司)。

### 2.2 实验仪器与设备

HJ-6 多联磁力加热搅拌器(上海越众仪器设备有限公司);紫外分光光度计(上海精科仪器);RE 2000E 旋转蒸发仪(西安安泰仪器科技有限公司);HH-6 数显恒温水浴锅(江苏省金坛市环宇科学仪器厂);美国 NUAIRE CO<sub>2</sub> 培养箱(上海凌仪实业有限公司);酶标仪(美国 MD 公司);CKX41 倒置生物显微镜(日本奥林帕斯);BCN-B60B 生物超净工作台(北京东联哈尔仪器制造有限公司);96 孔培养板(美国 Coring 公司);小型台式高速离心机 5415D(研域上海化学试剂有限公司);流式细胞仪(BECKMAN-COULTER 公司)。

### 2.3 L-氨基酸薯蓣皂苷元酯的制备

以 L-脯氨酸薯蓣皂苷元酯的制备<sup>[17]</sup>为例说明 L-氨基酸薯蓣皂苷元酯的制备、纯化和结构表征过程:取 0.1000 g (0.24 mmol) 薯蓣皂苷元、0.0908 g (0.48 mmol) N-BOC-L 脯氨酸、0.1000 g (0.48 mmol) N,N'-二环己基碳酰亚胺(DCC)、0.058 g (0.48 mmol) 4-(N,N-二甲基)氨基吡啶(DMAP)、适量的分子筛加入到反应瓶中,加入 25 mL 二氯甲烷,室温磁力搅拌 24 h 后停止反应,过滤,滤液减压回收溶剂,柱层析(展开剂为石油醚:乙酸乙酯=4:1)得纯品。将纯品溶解于 5 mL 二氯甲烷中,加入 2 mol/L 的三氟乙酸,反应 1 h 后停止反应,过滤,滤液减压蒸除溶剂,柱层析(展开剂为氯仿:甲醇=95:5)得目标产物。核磁氢谱和碳谱测定衍生物化学结构。

### 2.4 MTT 法检测 L-氨基酸薯蓣皂苷元酯对肿瘤细胞增殖的抑制作用

取对数生长期细胞消化处理,调整细胞浓度为

1×10<sup>5</sup> 个/mL, 接种于 96 孔培养板, 每孔 100 μL, 培养 24 h, 实验组分别加入 1.875、3.75、7.5、15、30、60 μg/mL 的 L-氨基酸薯蓣皂苷元酯, 另设对照组(不加药)和空白组(只有培养基), 阳性药为氟尿嘧啶, 以同样浓度加入 96 孔板中, 每组处理均设 4 个复孔, 培养 20 h, 加入 MTT(5 mg/mL), 继续培养 4 h 后弃上清, 每孔加入 150 μL 二甲基亚砷, 避光振荡 10 min, 用全自动酶联免疫检测仪于 492 nm 处测定吸光度值。

2.5 流式细胞术检测 L-氨基酸薯蓣皂苷元酯对人结肠癌(Caco-2)细胞 DNA 合成和细胞周期的影响

Caco-2 细胞单层接种在 60 mm×15 mm 培养皿中, 细胞数为 1×10<sup>6</sup> 个, 培养 24 h 后加入浓度为 30 μg/mL 的 L-氨基酸薯蓣皂苷元酯, 分别培养 0、12、24、36 h 后, 收集贴壁及悬浮细胞, 1000 r/min 离心 5 min, 磷酸盐缓冲液(0.01 mol/L, pH7.4)洗 1 次, 70%冰乙醇 4 ℃固定 18 h, 用冷 PBS 洗 2 次, 1000 r/min 离心 5 min, 弃上清, 悬于 0.5 mL 含 50 g/L 碘化丙啶, 100 mg/L 核糖核酸酶的染液中, 4 ℃避光染色 30 min, 500 mm 筛网过滤后, 用流式细胞仪 FACSCalibur(美国 BD 公司)测定, 计算机软件处理, 得出各细胞周期及凋亡细胞百分比。

3 结果与分析

3.1 氨基酸薯蓣皂苷元酯的制备及结构表征结果

本研究共得到 4 种氨基酸薯蓣皂苷元酯, 经核磁测定结构分别为苯丙氨酸薯蓣皂苷元酯, 丙氨酸薯蓣皂苷元酯, 脯氨酸薯蓣皂苷元酯和缬氨酸薯蓣皂苷元酯。四种化合物的收率和核磁数据见表 1。

3.2 氨基酸薯蓣皂苷元酯对肿瘤细胞增殖的抑制作用

采用 MTT 法检测了 4 种氨基酸薯蓣皂苷元酯对人胃腺癌细胞(MGC-709)、人结肠癌细胞(Caco-2)、人神经母细胞瘤(SH-SY5Y)、人肺癌细胞(SPC-A-1)增殖的抑制作用。缬氨酸薯蓣皂苷元酯作用于肿瘤细胞 24 h, 细胞生长均受到明显抑制。在较高作用浓度 60 μg/mL 时, 缬氨酸薯蓣皂苷元酯对 MGC-709、Caco-2、SH-SY5Y、SPC-A-1 细胞生长的抑制率分别为 70.15%、65.26%、59.26%、72.36%。而且随着作用浓度的增大, 缬氨酸薯蓣皂苷元酯对细胞生长的抑制率也增加, 呈现明显的量效关系, 对 MGC-709、Caco-2、SH-SY5Y、SPC-A-1 细胞生长的 IC<sub>50</sub> 值分别为 20.94 μg/mL、31.90 μg/mL、35.35 μg/mL、27.44 μg/mL。其他三种氨基酸薯蓣皂苷元酯对这 4 种肿瘤细胞生长没有明显的抑制作用。

表 1 四种化合物的收率和核磁数据  
Table 1 The recovery and NMR data of four compounds

| 化合物   | 收率     | <sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz)                                                                                                                                                                                                                  | <sup>13</sup> CNMR(CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz)                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 苯丙氨酸酯 | 75.82% | 5.39 (m,1H), 4.61(m, 1H), δ7.31(m, 2H), 7.21(m,3H), 4.45~4.39(dd, J=7.2 Hz, 1H), 3.72~3.69(J=6.3 Hz, 1H), 3.47(m,1H), 3.41~3.36(J=10.7 Hz, 1H), 3.10~3.05(m, 1H), 2.91(m, 1H), 2.23(m, 2H), 1.97(m,2H), 1.85(m,3H), 1.03(s,3H), 0.99~0.97(J=6.8Hz, 3H), 79(m,6H) | δ174.61, 139.48, 137.24, 129.31, 128.46, 126.72, 122.46, 109.22, 80.73, 74.48, 66.79, 62.03, 56.37, 55.89, 49.87, 41.56, 41.18, 40.20, 39.66, 37.88, 36.88, 36.87, 31.99, 31.79, 31.34, 30.24, 29.65, 28.76, 27.65, 20.76, 19.27, 17.09, 16.23, 14.48                                        |
|       |        |                                                                                                                                                                                                                                                                  | δ174.90, 139.47, 122.46, 109.20, 105.30, 84.86, 80.74, 74.32, 70.34, 66.73, 62.01, 56.37, 55.66, 49.87, 46.13, 41.55, 42.18, 40.59, 40.20, 39.67, 37.95, 36.86, 36.67, 36.12, 34.20, 33.85, 31.98, 31.78, 31.33, 30.22, 28.74, 27.64, 26.44, 24.88, 21.16, 20.58, 19.31, 17.07, 16.21, 14.47 |
| 丙氨酸酯  | 75.53% | δ5.36(m,1H), 4.61(s, 1H), 4.43~4.37(dd, J=7.1 Hz, 1H), 3.45(m,2H), 3.33(J=10.8, 1H), 2.30(d, 1H), 1.23(q, 3H), 1.04(s, 2H), 0.96(s,3H), 0.97~0.94(q, J=3.1 Hz, 3H), 0.69 (m, 6H )                                                                                | δ174.58, 139.48, 122.48, 109.22, 80.75, 74.47, 66.80, 62.06, 59.83, 56.40, 49.89, 46.99, 41.58, 40.22, 39.68, 37.97, 36.89, 36.69, 32.01, 31.81, 31.36, 30.35, 30.26, 28.78, 27.66, 25.39, 20.79, 19.31, 17.12, 16.25, 14.49                                                                 |
| 脯氨酸酯  | 93.0%  | δ5.35(m,1H), 4.61(s,1H), 4.42~4.36(dd, J=7.2 Hz, 1H), 3.69(J=6.8, 1H), 3.43(m, 1H), 3.38~3.32(J=10.7 Hz, 1H), 3.04(m, 1H), 2.84(m, 1H), 2.29(d, 3H), 2.09(m, 1H), 1.93(m, 1H), 1.01(s, 3H), 0.94(J=6.7 Hz, H), 0.76(m, 6H)                                       | 174.72, 139.44, 122.43, 109.16, 80.70, 77.32, 77.00, 76.69, 74.14, 66.74, 62.03, 59.82, 56.36, 49.87, 41.53, 40.17, 39.64, 38.05, 36.86, 32.05, 31.76, 31.32, 30.21, 28.74, 27.70, 20.74, 19.25, 19.20, 17.10, 17.07, 16.20, 14.45                                                           |
| 缬氨酸酯  | 89.7%  |                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

3.3 缬氨酸薯蓣皂苷元酯对结肠癌 Caco-2 细胞周期的影响

缬氨酸薯蓣皂苷元酯作用于结肠癌 Caco-2 后, 随着作用时间的延长,  $G_0/G_1$  期细胞所占比例分别为 47.62%、53.73%、57.70%、59.34%, 所占比例逐渐增加。S 期细胞所占比例分别为 34.37%、32.49%、

30.73%、28.14%, 所占比例逐渐下降。细胞增殖指数 PI 逐渐下降, 由对照组 54.17%降为 40.66%。细胞凋亡率 AI%从无到有, 比例逐渐增高。缬氨酸薯蓣皂苷元酯能明显影响 Caco-2 细胞周期, 使 S 期细胞增加,  $G_2/M$  期细胞减少, 部分细胞发生凋亡。结果见图 1。

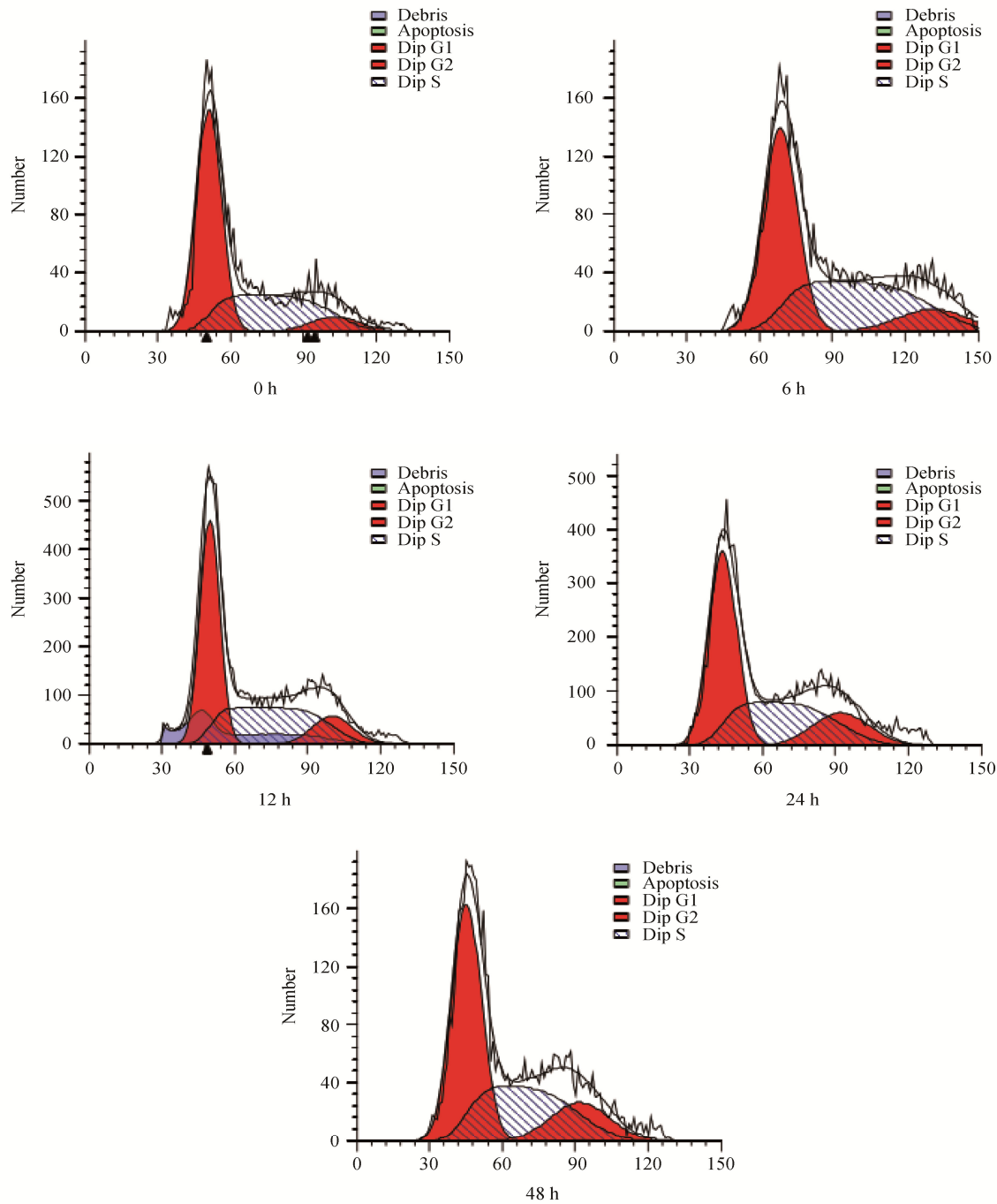


图 1 流式细胞检测缬氨酸薯蓣皂苷元酯处理 Caco-2 细胞后的周期变化  
Fig. 1 Cycle of caco-2 cell treated with valine diosgenin ester detected by flow cytometry

## 4 讨 论

近年研究表明,我国40%以上中药的主要药效成分均属于难溶性成分,并且这类成分具有广泛的药理活性,尤其对当今常见病具有显著的治疗作用,如抗肿瘤、抗炎、抗病毒、抗氧化、抗血栓等。但因其溶解性低、胃肠吸收差、血药浓度易出现峰谷、口服生物利用度低等现象,严重限制了它们的临床疗效。为了提高中药难溶性有效成分的临床治疗效果,人们发现将氨基酸作为载体引入药物中,不仅可以改善其溶解性差等问题,还能提高其相应的药理活性,可见氨基酸的引入将对中药难溶性有效成分的发展起到重要作用<sup>[18-21]</sup>。本文以薯蓣皂苷元 and 不同氨基酸为原料,共合成得到了4种衍生物,其中缬氨酸薯蓣皂苷元酯为新化合物,体外对4种人肿瘤细胞的生长具有显著抑制作用,通过诱导人Caco-2肿瘤细胞凋亡而发挥抗肿瘤作用。薯蓣皂苷元氨基酸衍生化后体内抗肿瘤作用如何,其口服生物利用度是否有所提高还需要进一步深入研究和探讨。

## 参考文献

- [1] Adham NZ, Zaki RA, Naim N. Microbial transformation of diosgenin and its precursor furostanol glycosides [J]. World J Microb Biot, 2009, 25(3): 481-487.
- [2] Hu K, Yao X. Protodioscin(NSC-698 796): its spectrum of cytotoxicity against sixty human cancer cell lines in an anticancer drug screen panel [J]. Planta Med, 2002, 68(4): 297-301.
- [3] McAnuff MA, Omoruyi FO, Morrison ES, et al. Changes in some liver enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats fed sapogenin extract from bitter yam (*Dioscorea polygonoides*) or commercial diosgenin [J]. West Indian Med J, 2005, 54(2): 97-101.
- [4] 马海英, 赵志涛, 王本祥, 等. 薯蓣皂苷元和黄山药总皂苷抗高血脂症作用比较[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(7): 528-531.  
Ma HY, Zhao ZT, Wang BX, et al. Comparative study on anti-hypercholesterolemia activity of diosgenin and total saponin of *Dioscorea panthaica* [J]. China J Chin Mater Med, 2002, 27(7): 528-531.
- [5] Huang CH, Ku CY, Jan TR. Diosgenin attenuates allergen-induced intestinal inflammation and IgE production in a murine model of food allergy [J]. Planta Med, 2009, 75(12): 1300-1305.
- [6] Yamada T, Hoshino M, Hayakawa T, et al. Dietary diosgenin attenuates subacute intestinal inflammation associated with indomethacin in rats [J]. Am J Physiol, 1997, 273(2): 355-364.
- [7] He ZM, Tian YD, Zhang XT, et al. Anti-tumour and immunomodulating activities of diosgenin, a naturally occurring steroidal saponin [J]. Nat Prod Res, 2012, 26(23): 2243-2246.
- [8] Huo R, Zhou QL, Wang BX, et al. Diosgenin induces apo-ptosis in Hela cells via activation of caspase path way [J]. Acta Pharm Sin, 2004, 25(8): 1079.
- [9] 王丽娟, 王岩, 陈声武, 等. 薯蓣皂苷元体内外的抗肿瘤作用[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(10): 777-779.  
Wang LJ, Wang Y, Chen SW, et al. The antitumor activity of diosgenin *in vivo* and *in vitro* [J]. China J Chin Mater Med, 2002, 27(10): 777-779.
- [10] 宋宇, 梁长青, 何忠梅, 等. 薯蓣皂苷元体外抗肿瘤作用的研究[J]. 中国肿瘤, 2004, 13(10): 651-653.  
Song Y, Liang CQ, He ZM, et al. The study of anti-tumor effect of diosgenin *in vitro* [J]. China Tumor, 2004, 13(10): 651-653.
- [11] He ZM, Chen HY, Li GF, et al. Diosgenin inhibits the migration of human breastcancer MDA-MB-231 cells by suppressing Vav2 activity [J]. Phytomedicine, 2014, 21(6): 874.
- [12] 刘丽健, 刘永强, 常艳茹, 等. GC-MS 法测定薯蓣皂苷元大鼠血药浓度[J]. 药物分析杂志, 2006, 26(2): 177-180.  
Liu LJ, Liu YQ, Chang YR, et al. GC-MS determination of diosgenin in rats plasma [J]. Chin J Pharm Anal 2006, 26(2): 177-180.
- [13] Meredith D, Temple CS, Guha N, et al. Modified amino acids and peptides as substrates for the intestinal peptide transporter Pep T<sub>1</sub> [J]. Eur J Biochem, 2000, 267: 3723-3728.
- [14] Nielsen CU, Andersen R, Brodin B, et al. Dipeptides model prodrugs for the intestinal oligopeptide transporter: affinity for and transport via h Pep T<sub>1</sub> in the human intestinal Caco-2 cell line [J]. J Cont Rel, 2001, 76: 129-138.
- [15] 丁晓勇, 何谷, 蒋红平, 等. 薯蓣皂苷元抗肿瘤衍生物的设计、合成与抗肿瘤活性[J]. 药学报, 2012, 47(4): 479-485.  
Ding XY, He G, Jiang HP, et al. Novel derivatives of diosgenin: design, synthesis and anti-tumor activity [J]. Acta Pharm Sinica, 2012, 47(4): 479-485.
- [16] 蒋红平, 吴亚克, 郑微, 等. 薯蓣皂苷元衍生物抗肿瘤的构效关系研究[J]. 药学报, 2011, 46(5): 539-547.  
Jiang HP, Wu YK, Zheng W, et al. Structure-activity relationship of diosgenin derivatives as Bcl-2 antagonists [J]. Acta Pharm Sinica, 2011, 46(5): 539-547.
- [17] 耿倩, 曾春玲, 傅微微, 等. 薯蓣皂苷元衍生物的制备及其抗

- 肿瘤活性[J]. 华西药杂志, 2009, 24(5): 475–478.
- Geng Q, Zeng CL, Fu WW, *et al.* Preparation of diosgenin derivatives and their antitumor activities [J]. West China J Pharm Sci, 2009, 24(5): 475–478.
- [18] Malgorzata DZ, Julita K, Jolanta S, *et al.* Esters of betulin and betulinic acid with amino acids have improved water solubility and are selectively cytotoxic toward cancer cells [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19(16): 4814–4817.
- [19] Lin JC, Cherng JM, Hung MS, *et al.* Inhibitory effects of some derivatives of glycyrrhizic acid against epstein-barrvirus infection: Structure–activity relationships [J]. Antivir Res, 2008, 79(1): 6–11.
- [20] Schwarz S, Csuk R. Synthesis and antitumour activity of glycyrrhetinic acid derivatives [J]. Bioorgan Med Chem, 2010, 18(21): 7458–7474.
- [21] Li JF, Zhao Y, Cai MM, *et al.* Synthesis and evaluation of a

novel series of heterocyclic oleanolic acid derivatives with anti-osteoclast formation activity [J]. J Med Chem, 2009, 44(7): 2796–2806.

(责任编辑: 杨翠娜)

## 作者简介



何忠梅, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要研究方向为天然药物有效成分作用机理研究及产品开发。

E-mail: hezm439@nenu.edu.cn



张连学, 博士, 教授, 博士生导师, 主要研究方向为药用植物栽培、育种与资源保护和利用。

E-mail: 435398002@qq.com