

β -紫罗兰酮的生物活性与其衍生物的 构效关系研究进展

祝纤纤¹, 全涛^{1,2,3*}

[1. 中国农业大学食品科学与营养工程学院, 精准营养与食品质量重点实验室, 教育部功能乳品重点实验室, 北京 100083; 2. 农业农村部农业转基因生物安全评价(食用)重点实验室, 北京 100083; 3. 食品质量与安全北京实验室, 北京 100083]

摘要: β -紫罗兰酮是形成维甲酸、视黄醇、 β -胡萝卜素和维生素 A 基本核结构的环萜化合物, 主要来源于天然食物中。 β -紫罗兰酮具有抗癌、抗炎、抗氧化、抗锥虫、驱虫等多种生物活性, β -紫罗兰酮衍生物的化学结构与其活性关系密切, β -紫罗兰酮衍生物邻间对位会影响其活性, 不同位点的不同的取代基也会影响其活性。本文综述了 β -紫罗兰酮的理化性质、生理活性及其衍生物构效关系的研究进展, 发现 β -紫罗兰酮在抗癌方面作用和机制研究领域较为成熟, 其生理活性可以通过化学修饰得以加强, 未来可以作为新型抗癌食品、药物原料进行开发, 亦具有开发为抗氧化剂的潜力和可能, 本文可为 β -紫罗兰酮深层次开发和应用提供理论参考和研究方向。

关键词: β -紫罗兰酮; 生物活性; 衍生物; 构效关系

Research progress on bioactivities of β -ionone and structure-function relationship of its derivatives

ZHU Qian-Qian¹, TONG Tao^{1,2,3*}

[1. College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, Key Laboratory of Precision Nutrition and Food Quality, Key Laboratory of Functional Dairy, Ministry of Education, Beijing 100083, China; 2. Key Laboratory of Safety Evaluation of Agricultural Genetically Modified Organisms (Edible), Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Beijing 100083, China; 3. Beijing Laboratory for Food Quality and Safety, Beijing 100083, China]

ABSTRACT: β -ionone is a cycloterpene compound that forms the basic nuclear structure of retinoic acid, retinol, β -carotene, and vitamin A. It is mainly derived from natural foods. β -ionone has a variety of biological activities, such as anti-cancer, anti-inflammatory, anti-oxidation, anti-trypanosoma, and deworming. The activity of β -ionone derivatives is closely related to their chemical structures. Its neighbor, interposition and counterpart will affect its activity, and different substituents at different sites will also affect its activity. This paper summarized the research progress on the physicochemical property, physiological activity of β -ionone and structure-activity relationship of its derivatives. It has been discovered that β -ionone is relatively mature in the research field of anti-cancer action and

基金项目: 山东省自然科学基金项目(ZR2021QC118)、北京市自然科学基金项目(7222249)、中国农业大学 2115 人才工程资助项目

Fund: Supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2021QC118), the Natural Science Foundation of Beijing Municipality (7222249), and the Talent Project of China Agricultural University (2115)

*通信作者: 全涛, 博士, 副教授, 主要研究方向为营养与食品安全。E-mail: tongtao1028@cau.edu.cn

*Corresponding author: TONG Tao, Ph.D, Associate Professor, College of Food Science and Nutrition Engineering, China Agricultural University, No.17, Qinghua Road, Haidian District, Beijing 100083, China. E-mail: tongtao1028@cau.edu.cn

mechanism, moreover, its physiological activity can be enhanced by chemical modification, which can be used as new anti-cancer food and drug raw materials in the future and has the potential to be developed as an antioxidant. This paper can provide theoretical references as well as a research direction for the future development and application of β -ionone.

KEY WORDS: β -ionone; bioactivities; derivatives; structure-function relationship

0 引言

β -紫罗兰酮, 是十三碳的酮类化合物, 具有一个单环萜类的主干^[1], 属于类胡萝卜素裂解产物, 与甲羟戊酸有共同前体物质^[2-3]。 β -紫罗兰酮广泛存在于含有 β -胡萝卜素的水果和蔬菜中, 并存在于植物油中^[4]。 β -紫罗兰酮带有紫罗兰花香, 是一种商业价值较高的香料, 在食品工业中常常用于改善食品的风味。在 2014 年颁布的 GB 2760—2014《食品安全国家标准 食品添加剂使用标准》中, β -紫罗兰酮被归类于食品用合成香料。美国香精和提取物制造商协会认为 β -紫罗兰酮在用作调味剂时是安全的, 美国食品和药品监督管理局也已经批准 β -紫罗兰酮可作为香料使用^[5]。 β -紫罗兰酮还用于化妆品、高级香水、洗发水、香皂和其他洗浴用品及家用清洁剂和洗涤剂等非化妆品中, 它每年在全球范围内的使用量在 $1\sim 10\times 10^5$ kg 的范围内^[5]。

β -紫罗兰酮具有抗癌、抗炎、抗氧化、抗锥虫和驱虫等多种生物活性, 近年来在食品、药品、化妆品和生物学等领域备受关注^[2]。目前, 虽然 β -紫罗兰酮的抗癌生理活性和机制已经有较多研究^[6], 但对于 β -紫罗兰酮的其他生理活性及其衍生物的构效关系的研究仍处于起步阶段, 缺少回顾与总结。本文综述了 β -紫罗兰酮的理化性质和来源, 并分析了 β -紫罗兰酮的生理活性及其衍生物的构效关系, 旨在为 β -紫罗兰酮在食品、生物和医学等领域的应用提供更多的理论参考和研究方向。

1 β -紫罗兰酮的基本性质

1.1 β -紫罗兰酮的理化性质

β -紫罗兰酮($C_{13}H_{20}O$)全称 4-(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-基)-3-丁烯-2-酮, 是形成维甲酸、视黄醇、 β -胡萝卜素和维生素 A 的基本核结构的环萜化合物^[2], 分子量为 192.3, 其化学结构式见图 1。 β -紫罗兰酮的沸点约为 257.6°C, 闪点大于 93.3°C, 蒸气压(计算值)为 0.0006 mmHg (20°C), 正辛醇/水分配系数(计算值)为 4.42^[5]。 β -紫罗兰酮是一种浅黄至无色液体的粘稠状液体, 具有紫罗兰香味, 但以木香香气更为突出, 易溶于乙醇、乙醚、丙二醇, 微溶于水和甘油。

1.2 β -紫罗兰酮的来源与含量

β -紫罗兰酮是一种常见的天然植物挥发性物质, 存在

于多种植物中。表 1 列举了 β -紫罗兰酮的来源和含量的最新报道。分析表 1 可知, β -紫罗兰酮主要存在于散发甜花香的植物精油中, 特别是玫瑰油中^[19]。 β -紫罗兰酮还存在于含有 β -胡萝卜素的各种食物中, 包括胡萝卜、覆盆子和杏仁中^[4]。 β -紫罗兰酮的另一主要来源为动物性食品——牛奶, 当奶牛食用牧草(紫花苜蓿)后, 通过肠道的消化吸收, 一部分在小肠和肝内进行修饰转变成维生素 A, 另一部分则转移到牛奶中^[20]。

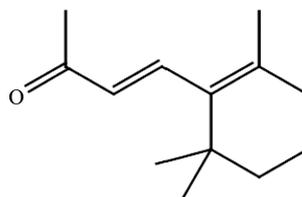


图 1 β -紫罗兰酮化学结构式
Fig.1 Chemical structure of β -ionone

表 1 β -紫罗兰酮的来源与含量
Table 1 Source and content of β -ionone

来源	产地	含量	参考文献
Jambolan 酒	印度	12.0 $\mu\text{g/L}$	[7]
番茄	中国河南省	0.289 $\mu\text{g/kg}$	[8]
百香果	中国福建省	700~3770 $\mu\text{g/kg}$	[9]
绿茶	中国贵州省	0.1~0.6%	[10]
白茶	中国广西省	0.064 $\mu\text{g/kg}$	[11]
红茶	中国云南省	7.86~20.19 ng/g	[12]
玫瑰花	中国云南省	0.84%	[13]
红树莓	中国河北省	66.6 $\mu\text{g/kg}$	[14]
墨西哥芙蓉花萼热饮	墨西哥	0.04 $\mu\text{g/kg}$	[15]
桂花纯露	中国湖北省	10.30%	[16]
南方山薄荷	美国	2200 $\mu\text{g/kg}$	[17]
米汉薄荷	美国	688 $\mu\text{g/kg}$	[18]

β -紫罗兰酮含量在不同植物中差异很大。例如, 产于中国福建省的百香果中的 β -紫罗兰酮相对含量高达 3770 $\mu\text{g/kg}$ ^[9], 然而产于中国广西省的白茶中的 β -紫罗兰酮的含量却仅有 0.064 $\mu\text{g/kg}$ ^[11]。同一植物品种不同, 其 β -紫罗兰酮的含量也不同。例如, 采用气相色谱-质谱法检测我国福建省 4 个品种百香果中的 β -紫罗兰酮发现, “紫香”品种中 β -紫罗兰酮含量最高, 为 3766.5 $\mu\text{g/kg}$, 而“台农”品

种中检测出的 β -紫罗兰酮含量最少, 为 701.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 而在“满天星”品种中未检测到 β -紫罗兰酮^[9]。同一植物同一品种, 因加工工艺不同, β -紫罗兰酮含量也不同。例如, 采用 4 种制茶工艺将凌云白毫茶叶制成白茶、乌龙茶、黄茶、红茶后, 只能在白茶中检测到 β -紫罗兰酮^[11]。这可能与白茶加工工艺只涉及萎凋、干燥, 利于 β -紫罗兰酮的保留, 而乌龙茶(做青、杀青、揉捻和发酵)、黄茶(杀青、揉捻和闷黄)、红茶(揉捻和发酵)加工工艺相对较复杂, β -紫罗兰酮大量分解和转化, 保留相对较少有关。

2 β -紫罗兰酮的生理活性

早期研究人员更多关注于 β -紫罗兰酮在香精香料和食品添加剂方面的用途, 随着研究的深入, 除了改善风味的作用外, β -紫罗兰酮的生理功能引起了医学、生物学、食品营养和植物保护学等领域的广泛关注。大量文献证实 β -紫罗兰酮具有抗癌、抗炎、抗氧化、抗锥虫、驱虫等作用^[2,4,6]。

2.1 抗癌

癌症是全世界所有收入水平国家的主要死亡原因。随着人口的增长、老龄化和具有癌症风险的生活方式行为的增加, 预计癌症病例和死亡人数将迅速增长。在男性中, 最常见的癌症包括肺癌、肝癌、胃癌、结肠直肠癌和前列腺癌, 其中前列腺癌是 87 个国家男性中最常见的癌症^[21]。在女性中, 乳腺癌和肺癌是最常见的癌症^[21]。以下将针对男性女性最常见的癌症来综述 β -紫罗兰酮的抗癌生理活性。

β -紫罗兰酮在男性常见癌症的药物治疗中表现出巨大潜力。对于肺癌, β -紫罗兰酮具有抑制苯并(a)芘诱导的实验性肺癌变的强大能力, 这种抑制部分归因于抗氧化酶活性的改善和细胞增殖的抑制^[22]。对于肝癌, β -紫罗兰酮可以抑制肝癌细胞增殖, 其机制是通过消除肿瘤坏死因子相关细胞凋亡诱导配体诱导的核因子- κB 活化和降低抗凋亡蛋白的表达^[23]。MIRANDA 等^[24]首先发现了 β -紫罗兰酮对肝癌的有效抑制作用, 该研究用雄性 Wistar 大鼠(体重 90~110 g)进行体内实验, 发现 β -紫罗兰酮减少了持续性癌前病变占据的肝脏切片区域的数量和百分比, 以及癌细胞增殖和椭圆形癌细胞的数量。这些指标均被认为是肝细胞癌发展的潜在靶标。CARDOZO 等^[25]进一步研究 β -紫罗兰酮抗癌机制, 让雄性 Wistar 大鼠(体重 45~50 g)连续 8 周每天接受 16 mg/100 g 体重的 β -紫罗兰酮, 发现 β -紫罗兰酮可以抑制肝癌细胞增殖并使 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 mRNA 水平升高。KIM 等^[23]进一步研究其分子机制发现, 用亚毒性浓度的 β -紫罗兰酮和肿瘤坏死因子相关细胞凋亡诱导的配体处理有效地抑制了肝癌细胞系 Hep3B 的增殖, 此外, 该研究发现了上文所述机制, 显著提高了肝癌细胞对肿瘤坏死因子相关细胞凋亡诱导配体的敏感性。最终证实了 β -紫罗兰酮对肿瘤坏死因子相关细胞凋亡

诱导配体的分子机制。综上, β -紫罗兰酮对肝癌具有化学预防活性。

对于胃癌, β -紫罗兰酮可显著降低细胞外信号调控激酶蛋白的表达, 显著提高 p38 和应激活化蛋白激酶蛋白的表达水平($P < 0.01$)^[26]。这表明 β -紫罗兰酮能有效阻断人胃腺癌细胞系的细胞周期并且具有减少癌细胞增殖的能力。对于结肠癌, 植物性饮食可以减少结肠癌发生的可能^[27], β -紫罗兰酮作为已知植物中具有抗癌生理活性的成分, 则被关注是否也能对结肠癌的治疗有益: β -紫罗兰酮可以通过在人结肠癌细胞中的类视黄醇 X 受体 α 处充当配体来诱导细胞凋亡^[28], 但此报道缺少以 β -紫罗兰酮作为终点标志物进行长期预防疗效研究。对于前列腺癌, 前列腺特异性 G 蛋白偶联受体是一种 A 类 G 蛋白偶联受体, 前列腺上皮细胞中的特异性表达与前列腺癌进展有关^[29]。前列腺特异性 G 蛋白偶联受体与其配体 β -紫罗兰酮的激活可以在体外和体内模型中抑制前列腺癌细胞生长^[30]。 β -紫罗兰酮可以激活丝裂原活化蛋白激酶家族成员和抑制前列腺癌细胞增殖^[31-32]。目前主流治疗前列腺癌晚期的方法具有耐药性增加和副作用大的缺点^[33], 因为只有前列腺表达前列腺特异性 G 蛋白偶联受体, 所以未来运用 β -紫罗兰酮开发出的靶向药物可能有效果较好、副作用较小等优点。

综上所述, β -紫罗兰酮对于多种男性常见的癌症在细胞、动物水平上均有一定的改善作用, 未来可以针对 β -紫罗兰酮天然产物进行药物开发, 开发出针对男性常见癌症有预防、治疗作用的广谱药物。

β -紫罗兰酮在女性常患的乳腺癌的预防和治疗中也表现出巨大潜力。 β -紫罗兰酮对乳腺癌有显著的化学预防作用, 其机制是阻断乳腺癌细胞的细胞周期。DONG 等^[34]观察到 β -紫罗兰酮能显著抑制癌细胞增殖和 DNA 合成, 阻断 S 期细胞周期分布或细胞周期蛋白 D1、周期蛋白依赖性激酶 4 等细胞周期相关蛋白减少, 最终发现 β -紫罗兰酮是通过下调环氧合酶-2 活性, 诱导细胞凋亡来抑制乳腺癌细胞的增殖。LIU 等^[35]运用不同剂量的膳食 β -紫罗兰酮喂食 7,12-二甲基苯并(a)蒽诱导的雌性 SD 大鼠(30 日龄), 观察乳腺肿瘤的发展和生长, 发现 β -紫罗兰酮对 7,12-二甲基苯并(a)蒽诱导的乳腺肿瘤具有化学预防作用。综上, 已有较充分的证据证明 β -紫罗兰酮具有防治乳腺癌的潜力, 这为乳腺癌药物的开发提供了新的可能。

综上所述, β -紫罗兰酮对于多种常见的癌症都有通过不同的机制抑制癌细胞增殖的作用, 但研究多停留于细胞实验和动物实验, 缺少临床证据, 且都停留于理论研究, 较少针对 β -紫罗兰酮进行抗癌药物的开发研究。事实上, 与传统合成抗癌药物相比, 植物源性药物通常具有毒性小、耐受性好、价格低、易于获得的特点^[36], 且 β -紫罗兰酮在抗癌方面作用和机制研究领域较为成熟, 以 β -紫罗兰酮开发新型抗癌保健食品及抗癌药物的潜力巨大, 为治疗

常见癌症提供新的可能。

2.2 抗氧化

活性氧在有氧生物的新陈代谢和呼吸过程中自然产生,过量活性氧则会导致机体发生氧化应激,从而导致许多非传染性慢性疾病的发生,同时活性氧引起的脂质过氧化是食品中脂质降解的主要原因之一^[37]。因此,抗氧化保健食品和外源性抗氧化食品添加剂的需求日益增加。ASOKKUMAR 等^[22]采用苯并(a)芘诱导的患实验性肺癌的雄性瑞士白化小鼠(6~8 周龄)口服 60 mg/kg 的 β -紫罗兰酮进行治疗,结果显示多种抗氧化酶的活性水平显著增加。LIU 等^[35]研究了不同剂量的膳食 β -紫罗兰酮对 7,12-二甲基苯并(a)蒽诱导的雌性 SD 大鼠(30 日龄)的血浆抗氧化状态的影响,发现膳食 β -紫罗兰酮具有生物学相关的抗氧化活性。综上, β -紫罗兰酮具有一定的抗氧化的作用,但由于相关研究较少尚不能得出普遍性结论,未来仍需更多动物实验和临床研究,着重探讨 β -紫罗兰酮在人体抗氧化的效果和作用机制。

2.3 抗炎

炎症是一种免疫应激反应,是机体对外界刺激、感染、内源组织损伤等做出的保护性反应,广泛发生于机体的细胞、组织和器官等中。临床上常用的抗炎药物存在一定的副作用^[38],因此寻求天然抗炎药物是一条有效途径。KANG 等^[39]的研究表明, β -紫罗兰酮具有抑制脂多糖诱导的促炎介质表达的作用。在 BV2 小胶质细胞中, β -紫罗兰酮可减弱一氧化氮、前列腺素 E2 和肿瘤坏死因子- α 的表达。此外, β -紫罗兰酮还能显著抑制丝裂原活化蛋白激酶的磷酸化,包括与促炎介质分泌的调节密切相关的细胞外调节蛋白激酶、p38 和应激活化蛋白激酶。最后,研究证明 β -紫罗兰酮可抑制蛋白激酶 B 和丝裂原活化蛋白激酶活化,调节脂多糖诱导的核因子- κ B 依赖性炎症途径,从而抑制细胞炎症因子的表达。但目前研究不能排除其他转录因子调节促炎基因的可能性,而且没有阐明苏氨酸激酶和丝裂原活化蛋白激酶途径之间的相互作用是否参与到了脂多糖诱导的炎症中 β -紫罗兰酮的抑制作用。因此需要未来研究人员进一步研究其具体机制。

2.4 抗锥虫

非洲人类锥虫病是一种寄生虫感染病,在 20 世纪 90 年代造成数十万人死亡^[40]。刚果锥虫是一种致病性的非洲动物锥虫物种,可引起非洲锥虫病,甚至导致宿主死亡^[41]。AMINU 等^[42]发现,将 15 和 30 mg/kg 的 β -紫罗兰酮口服给药给刚果锥虫感染的大鼠,在 15 mg/kg 的 β -紫罗兰酮处理的动物中观察到寄生虫血症显著减少($P < 0.05$),大鼠存活率提高,达到了用 β -紫罗兰酮抑制刚果锥虫的增殖的目的。锥虫的生存完全依赖糖酵解途径,该途径将葡

萄糖分解为能量。在这一途径中,甘油醛-3-磷酸脱氢酶是最为重要的酶之一。因此,抑制甘油醛-3-磷酸脱氢酶活性的化合物具有抗锥虫的活性。 β -紫罗兰酮[半抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC_{50})=10.5 μ g/mL]被证明是锥虫白桦糖酵解酶甘油醛-3-磷酸脱氢酶的抑制剂,解释了 β -紫罗兰酮抗锥虫活性^[43]。因此,开发 β -紫罗兰酮作为抗锥虫药物具有很大前景。

2.5 驱虫

以天然驱虫剂替代化学合成驱虫剂有利于环境可持续发展,寻找天然驱虫剂已成为热点之一。WANG 等^[44]发现从三叶腺螨和狭叶三叶螨的叶子中释放的 β -紫罗兰酮具有对红腿土螨的摄食有抑制作用。同时, β -紫罗兰酮是油菜籽、芸苔属油菜诱导防御的一部分,可在被动物摄食后释放。CACERES 等^[45]通过生物测定表明了 β -紫罗兰酮抑制银叶粉虱的产卵能力,还对跳蚤、甲虫和蜘蛛螨都具有很强的驱卵作用。WEI 等^[46]采用过表达的类胡萝卜素切割双加氧酶 1 基因的拟南芥转基因植物作为观察对象,发现增强 β -紫罗兰酮的排放可控制十字花科跳蚤甲虫的摄食。这提示 β -紫罗兰酮作为害虫防治方法在温室生长的芸苔属作物上应用成为可能。此外, β -紫罗兰酮能够吸引寄生菌寄生在害虫中,对于害虫具有生物控制的潜力^[47]。

综上所述,鉴于 β -紫罗兰酮可以吸引多种蜜蜂以增加植物授粉^[48],其在农业生产中具有潜在的应用价值。例如,如果 β -紫罗兰酮可以制备成产品并喷洒在卷心菜或油菜田地上,不仅可以吸引天敌类寄生虫,促进生物防治,减少过度使用杀虫剂对环境的污染,还可以吸引蜜蜂授粉并阻止粉虱产卵,这无疑是一举多得的生物防治类产物。

3 β -紫罗兰酮衍生物的构效关系

天然产物是药物发现的重要来源,天然产物的结构修饰是药物发现的重要策略。结构改造可有效提高天然产物的生物利用度^[49-50],例如,通过两种分子的不同药效团共价连接形成杂化衍生物,可改善其药效学和治疗特征。 β -紫罗兰酮衍生物结构简单,易于改造。

3.1 β -紫罗兰酮的姜黄素类衍生物

姜黄素是一种天然存在的黄色色素,存在于姜黄的根茎中,具有抗炎、抗氧化、抗癌和心血管保护等多种药理活性^[51]。姜黄素中的 β -二酮结构不稳定,使得姜黄素的生物利用度较差^[52]。对于姜黄素,采用单酮取代 β -二酮结构的方法,可以提高其在预防或治疗疾病方面的生物活性^[53]。因此可通过将 β -紫罗兰酮作为单酮替代姜黄素的 β -二酮,来组合生成更稳定、更具生物活性的化合物(图 2)。YANG 等^[54]在苯基环的邻位、间位和对位合成了一系列具有不同吸电子基团(羟基、甲氧基、氟、三氟甲基和三氟甲氧基)的 β -紫罗兰酮-姜黄素杂化衍生物,并系统研究了这

些衍生物的抗癌活性, 发现邻位取代衍生物的癌细胞抗增殖活性最佳。MA 等^[55]设计和选择了 13 种 β -紫罗兰酮-姜黄素杂交衍生物, 在脂多糖诱导的 Raw264.7 巨噬细胞和葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠溃疡性结肠炎模型中研究了衍生物的抗炎活性, 发现间位取代衍生物的抑制活性优于邻位取代衍生物, 邻位取代衍生物优于对位取代衍生物。HU 等^[56]研究了一系列 β -紫罗兰酮的姜黄素类衍生物对促炎细胞因子肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 的体外抗炎活性, 发现任意取代基在 β -紫罗兰酮的姜黄素类衍生物苯基的第二位点都会对炎症细胞的正常活性产生影响, 而取代基在苯基第四位会降低化合物的活性。根据以上研究可以得出, β -紫罗兰酮的姜黄素类杂交衍生物的间位取代衍生物与邻位取代衍生物的生物活性优于对位取代衍生物, 且 β -紫罗兰酮的姜黄素类衍生物的苯基的第二位取代基对生物活性有较大影响。因此, 开发 β -紫罗兰酮的姜黄素类衍生物药物时可以优先考虑间位、邻位取代衍生物和替换苯基的第二位取代基, 来从而获取更佳生物活性。而目前许多研究虽证明了 β -紫罗兰酮的姜黄素类衍生物有抑制癌细胞增殖的作用, 但对于抗癌细胞转移和诱导癌细胞凋亡的分子通路尚不明确, 未来仍需要进一步探究。

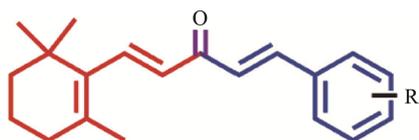


图 2 β -紫罗兰酮的姜黄素类衍生物化学结构式

Fig.2 Chemical structure of β -ionone-curcumin hybrid derivatives

3.2 β -紫罗兰酮的查尔酮类衍生物

查尔酮是一种类黄酮, 因具有抗癌^[57]等广泛的生物活性而被广泛研究。基于查尔酮和 β -紫罗兰酮的抗癌活性, 将两者组合可产生更稳定、更具生物活性的化合物(图 3)。SHARMA 等^[58]评估了所有 β -紫罗兰酮的查尔酮衍生物的体外细胞毒性潜力和对各种人类癌细胞系的抑制活性, 发现芳环上的不同取代基对生物活性有较大的影响: 含吸电子基团的化合物表现出较强的对各种人类癌细胞系的活性抑制能力, 而含电子供体基团的化合物表现出较低的对各种人类癌细胞系抑制活性, 刘长辉等^[59]也发现了化合物的生物活性与紫罗兰酮结构及查尔酮环上的取代基电子效应有关。SAXENA 等^[57]还发现了具有吡啶基部分的化合物比含有呋喃基部分的化合物更具活性, 取代基在芳环上从对位移动到邻位也显著影响其细胞活性, 对位取代化合物比邻位取代化合物表现出更强的抑制细胞活性的能力。这种变化可归因于取代基在对位处比在邻位处更明显的共轭电子效应^[60]。此外, SHARMA 等^[58]使用包括金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌和鼠伤寒沙门氏菌在内的革兰氏阴性和革兰氏阳性细菌菌株进行 β -紫

罗兰酮的查尔酮衍生物的体外抗菌活性研究, 并将其与阿莫西林(5 μ g)和环丙沙星(10 μ g)的标准抗生素盘相比较。发现带有电子褪色亲脂基团的化合物, 如-Cl 和-NO, 与芳环上带有电子释放基团的化合物相比, 芳环上的取代基具有更高的抗菌活性。此外, 研究还发现, 用吡啶基替换芳基部分可显著增强抗菌活性, 这项研究为进一步开发具有更强抗菌活性的化合物提供了重要的线索和方向。

从以上研究可以推出, β -紫罗兰酮的查尔酮类衍生物芳环上含吸电子基团的化合物表现出更高的生物活性, 开发 β -紫罗兰酮的查尔酮类衍生物药物时可优先考虑在芳环上含吸电子基团的化合物。

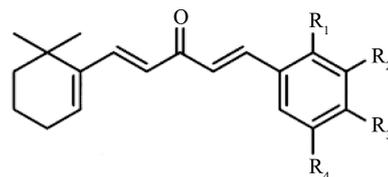


图 3 β -紫罗兰酮的查尔酮类衍生物化学结构式

Fig.3 Chemical structure of β -ionone-chalconeshybrid derivatives

3.3 β -紫罗兰酮的生物碱类衍生物

生物碱是天然存在于植物中的特殊代谢物, 氮是其化学结构中的特征元素, 生物碱常常具有多种生物活性, 如抗癌、抗氧化等^[61]。同样地, 基于 β -紫罗兰酮与生物碱的抗癌活性, 将两者结合也有望产生具有更强抗癌活性的化合物, 并具有开发新型生物活性化合物的潜力(图 4)。LIU 等^[62]合成了新型手性紫罗兰酮生物碱衍生物, 并采用趋化性测定法评估了其在人乳腺癌细胞中的抗侵袭作用。结果表明, 酰胺类、酯类和酸类衍生物的活性较低, 炔基衍生物表现出良好的抗侵袭作用, 缺乏电子的芳香族衍生物表现出更好的抗侵袭活性, 腈基团在抗侵袭作用中起关键作用。马胜男^[63]通过分析紫罗兰酮型生物碱的构效关系, 认为紫罗兰酮型生物碱具有双键结构是其有活性的必要条件。在制备紫罗兰酮的基础上, 贾美琪等^[64]通过 11 步有机合成反应制备了紫罗兰酮生物碱异噁唑衍生物, 并进行了人乳腺癌细胞趋化迁移实验, 以筛选具有抗肿瘤转移活性的衍生物。在这些衍生物中, 异噁唑芳基取代基 R_2 对活性具有一定的影响。相比于取代基电负性, 取代基 R_2 的体积对活性影响更为显著。只有当取代基 R_2 的体积适中时, 化合物才能体现出不同程度的抗肿瘤转移活性, 且当取代基为氰基时, 其效果最佳。这很可能与化合物和靶点结合方式有关。此研究还表明, 芳基取代异噁唑片段很可能是深入靶点结合口袋的片段。当这个片段的体积过小时, 就会缺少必要的相互作用, 导致化合物的活性不足。相反, 当这个片段的体积过大时, 会改变化合物与靶点的结合方式, 从而降低其活性。另外, 具有苯甲腈取代的异噁唑化

合物显示出了较强的活性,表明在紫罗兰酮生物碱异噁唑类衍生物,苯甲腈可能是一个关键的活性基团。这一结论为设计更具活性的化合物提供了重要的理论支持。

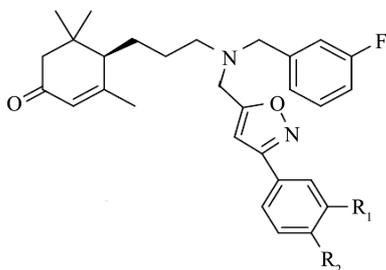


图 4 β -紫罗兰酮异噁唑衍生物化学结构式

Fig.4 Chemical structure of β -ionone-alkaloid-isoxazolehybrid derivative

4 总结与展望

β -紫罗兰酮在植物界中分布广泛,具有抗癌、抗炎、抗氧化、抗锥虫、驱虫等多种生物活性。 β -紫罗兰酮衍生物的化学结构与活性关系密切, β -紫罗兰酮衍生物邻间对位会影响生物活性,在不同位点的不同的取代基也有影响。但 β -紫罗兰酮的衍生物的研究并不完善,有关其功能活性、构效关系和应用等方面仍存在以下问题:(1)样本量过少,现有的研究和报道仅使用了少量的化合物进行活性筛选,没有涵盖足够多的化合物结构,难以得到充分的结论。(2)缺乏机理探究,尽管以上研究发现一些结构的改变可以提高生物活性,但是未对其作用机制进行深入探究,如其与靶标的结合方式、影响途径等。

未来关于 β -紫罗兰酮的研究与应用可从以下几个方面展开:(1)关于 β -紫罗兰酮的抗癌活性和其他生物活性,尽管已经有大量的体内和体外实验对其进行了研究,但是临床实验仍然是评估其对人体影响的最直接途径。因此,未来需要更多的临床实验来验证并评估其 β -紫罗兰酮对人体的功效,并探究其在生物医药领域的应用潜力。此外,需要对 β -紫罗兰酮对癌细胞的作用方式和影响机制展开更深入的研究,为其在临床治疗中的应用提供更加坚实的科学依据。(2) β -紫罗兰酮及其衍生物的构效关系是深入研究的另一个方向。通过对其结构进行化学修饰,可以获得更高效的抗癌抗菌产物,从而推动其在生物医药领域的应用。此外, β -紫罗兰酮的衍生物在进行抗肿瘤、抗炎、抗氧化等药理活性研究的同时,需要进行药效学和毒性学研究,以评估其对人体的药效和毒副作用,为其临床应用提供科学依据。对于其在生物体内的代谢和转化机制也需要进一步研究,以更好地了解其生物学特性和药理学效应。(3)目前, β -紫罗兰酮主要以增加香味作为食品添加剂应用于食品工业领域,而其在抗氧化等营养保健方面也有显著作用。未来可以根据 β -紫罗兰酮多种生理活性在营养领域进

一步探索 β -紫罗兰酮的应用,以提高食品的营养价值和保健功能。

随着对于天然产物 β -紫罗兰酮的了解不断深入,可以预料到未来 β -紫罗兰酮的应用前景十分广阔,未来的研究可以从更广更深的层面挖掘 β -紫罗兰酮的价值,研究 β -紫罗兰酮的提取、加工,将其充分应用于食品、医药等领域。

参考文献

- [1] PINTO F, DE-CARVALHO RR, DE-OLIVEIRA A, *et al.* Study on the developmental toxicity of beta-ionone in the rat [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2018, 97: 110-119.
- [2] ALOUM L, ALEFISHAT E, ADEM A, *et al.* Ionone is more than a violet's fragrance: A review [J]. *Molecules*, 2020, 25(24): 5822.
- [3] TIMMINS J, KROUKAMP H, PAULSEN IT, *et al.* The sensory significance of apocarotenoids in wine: Importance of carotenoid cleavage dioxygenase 1 (CCD1) in the production of beta-ionone [J]. *Molecules*, 2020, 25(12): 2779.
- [4] PAPARELLA A, SHALTIEL-HARPAZA L, IBDAH M. Beta-ionone: Its occurrence and biological function and metabolic engineering [J]. *Plants (Basel)*, 2021, 10(4): 754.
- [5] LALKO J, LAPCZYNSKI A, MCGINTY D, *et al.* Fragrance material review on beta-ionone [J]. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45(Suppl 1): S241-S247.
- [6] ANSARI M, EMAMI S. Beta-ionone and its analogs as promising anticancer agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 123: 141-154.
- [7] PINO JA, ESPINOSA S, DUARTE C. Characterization of odor-active volatile compounds of jambolan [*Syzygium cumini* (L.) Skeels] wine [J]. *J Food Sci Technol*, 2022, 59(4): 1529-1537.
- [8] 项攀, 邱建华, 付瑜锋, 等. GC-O-MS 结合 OAV 表征番茄提取物关键香气成分[J]. *美食研究*, 2022, 39(3): 81-86.
- [9] XIANG P, QIU JH, FU YF, *et al.* Characterization of key aroma components of tomato extract by GC-O-MS combined with oav [J]. *J Res Diet Sci Cult*, 2022, 39(3): 81-86.
- [9] 潘葳, 刘文静, 韦航, 等. 不同品种百香果果汁营养与香气成分的比较[J]. *食品科学*, 2019, 40(22): 277-286.
- [10] PAN W, LIU WJ, WEI H, *et al.* Comparison of nutrition and aroma components in fruit juice of different varieties of passion fruit [J]. *Food Sci*, 2019, 40(22): 277-286.
- [10] 潘思竹. GC-MS 技术分析贵州产嫩栗香型绿茶的香气成分[J]. *云南化工*, 2022, 49(11): 66-69.
- [11] PAN SZ. Analysis of aroma components of green tea with tender chestnut flavor from Guizhou by GC-MS [J]. *Yunnan Chem Ind*, 2022, 49(11): 66-69.
- [11] 阳景阳, 梁光志, 李子平, 等. 基于气味活度值法的凌云白毫发酵茶香气特征分析[J]. *食品科学*: 1-12. [2023-03-23]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2206.TS.20221110.2139.046.html>
- [12] YANG JY, LIANG GZ, LI ZP, *et al.* Analysis of aroma characteristics of fermented Lingyun pekoe tea based on odor activity value method [J]. *Food Sci*: 1-12. [2023-03-23]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2206.TS.20221110.2139.046.html>
- [12] 谭文涵, 毛静春, 满红平, 等. 普洱大叶种红茶和熟茶中 20 种挥发性组分对比研究[J]. *食品安全质量检测学报*, 2020, 11(10): 3141-3148.

- TAN WH, MAO JC, MAN HP, *et al.* Comparative study on 20 volatile components in Pu'er big leaf black tea and cooked tea [J]. *J Food Saf Qual*, 2020, 11(10): 3141–3148.
- [13] 安皓南, 张凤梅, 李振杰, 等. 玫瑰提取物特征香气成分分析及其在卷烟中的应用[J]. 云南民族大学学报(自然科学版), 2023, (5): 1–11.
- AN HN, ZHANG FM, LI ZJ, *et al.* Analysis of characteristic aroma components of rose extract and its application in cigarette [J]. *J Yunnan Minzu Univ (Nat Sci Ed)*, 2023, (5): 1–11.
- [14] ZHANG W, LAO F, BI S, *et al.* Insights into the major aroma-active compounds in clear red raspberry juice (*Rubus idaeus* L. cv. Heritage) by molecular sensory science approaches [J]. *Food Chem*, 2021, 336: 127721.
- [15] AVALOS-MARTINEZ E, PINO JA, SAYAGO-AYERDI S, *et al.* Assessment of volatile compounds and sensory characteristics of Mexican hibiscus (*Hibiscus sabdariffa* L.) calyces hot beverages [J]. *J Food Sci Technol*, 2019, 56(1): 360–366.
- [16] 胡晶鼎. 桂花纯露香气成分分析及芳樟醇的抗菌活性研究[D]. 咸宁: 湖北科技学院, 2022.
- HU JD. Analysis of aroma components of *Osmanthus* hydrosol and study on antibacterial activity of Linalool [D]. Xianning: Hubei University of Science and Technology, 2022.
- [17] DEIN M, MUNAFO JJ. Characterization of odorants in Southern Mountain Mint, *pycnanthemum pycnanthemoides* [J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(31): 9722–9729.
- [18] DEIN M, WICKRAMASINGHE P, MUNAFO JJ. Characterization of key odorants in Meehan's Mint, *Meehania cordata* [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(38): 10388–10396.
- [19] XIAO Z, LI J, NIU Y, *et al.* Verification of key odorants in rose oil by gas chromatography-olfactometry/aroma extract dilution analysis, odour activity value and aroma recombination [J]. *Nat Prod Res*, 2017, 31(19): 2294–2302.
- [20] LIU Q, DONG HW, SUN WG, *et al.* Apoptosis initiation of beta-ionone in SGC-7901 gastric carcinoma cancer cells via a PI3K-AKT pathway [J]. *Arch Toxicol*, 2013, 87(3): 481–490.
- [21] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [22] ASOKKUMAR S, NAVEENKUMAR C, RAGHUNANDHAKUMAR S, *et al.* Antiproliferative and antioxidant potential of beta-ionone against benzo(a)pyrene-induced lung carcinogenesis in Swiss albino mice [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 363(1–2): 335–345.
- [23] KIM MO, MOON DO, KANG CH, *et al.* beta-Ionone enhances TRAIL-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma cells through Sp1-dependent upregulation of DR5 and downregulation of NF-kappaB activity [J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(4): 833–843.
- [24] MIRANDA M, FURTADO KS, OLIVEIRA AF, *et al.* beta-ionone inhibits nonalcoholic fatty liver disease and its association with hepatocarcinogenesis in male Wistar rats [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 308: 377–384.
- [25] CARDOZO MT, CONTI A, ONG TP, *et al.* Chemopreventive effects of beta-ionone and geraniol during rat hepatocarcinogenesis promotion: Distinct actions on cell proliferation, apoptosis, HMGCoA reductase, and RhoA [J]. *J Nutr Biochem*, 2011, 22(2): 130–135.
- [26] DONG HW, ZHANG S, SUN WG, *et al.* beta-Ionone arrests cell cycle of gastric carcinoma cancer cells by a MAPK pathway [J]. *Arch Toxicol*, 2013, 87(10): 1797–1808.
- [27] MANN SD, SIDHU MD, GOWIN KD. Understanding the mechanisms of diet and outcomes in colon, prostate, and breast cancer; malignant gliomas; and cancer patients on immunotherapy [J]. *Nutrients*, 2020, 12(8): 2226.
- [28] JANAKIRAM NB, COOMA I, MOHAMMED A, *et al.* Beta-ionone inhibits colonic aberrant crypt foci formation in rats, suppresses cell growth, and induces retinoid X receptor-alpha in human colon cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(1): 181–190.
- [29] LI Y, LI Q, GU J, *et al.* Exosomal prostate-specific G-protein-coupled receptor induces osteoblast activity to promote the osteoblastic metastasis of prostate cancer [J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(10): 5857–5867.
- [30] XIE H, LIU T, CHEN J, *et al.* Activation of PSGR with beta-ionone suppresses prostate cancer progression by blocking androgen receptor nuclear translocation [J]. *Cancer Lett*, 2019, 453: 193–205.
- [31] NEUHAUS EM, ZHANG W, GELIS L, *et al.* Activation of an olfactory receptor inhibits proliferation of prostate cancer cells [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(24): 16218–16225.
- [32] FANG Q, QUE T, LIU B, *et al.* Beta-ionone inhibits epithelial-mesenchymal transition (EMT) in prostate cancer cells by negatively regulating the wnt/beta-catenin pathway [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27(12): 335.
- [33] GILLESSEN S, BOSSI A, DAVIS ID, *et al.* Management of patients with advanced prostate cancer. part I: Intermediate-/high-risk and locally advanced disease, biochemical relapse, and side effects of hormonal treatment: Report of the advanced prostate cancer consensus conference 2022 [J]. *Eur Urol*, 2023, 83(3): 267–293.
- [34] DONG HW, WANG K, CHANG XX, *et al.* Beta-ionone-inhibited proliferation of breast cancer cells by inhibited COX-2 activity [J]. *Arch Toxicol*, 2019, 93(10): 2993–3003.
- [35] LIU JR, DONG HW, SUN XR, *et al.* Effects of beta-ionone on mammary carcinogenesis and antioxidant status in rats treated with DMBA [J]. *Nutr Cancer*, 2010, 62(1): 58–65.
- [36] KALHORI MR, KHODAYARI H, KHODAYARI S, *et al.* Regulation of long non-coding RNAs by plant secondary metabolites: A novel anticancer therapeutic approach [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(6): 1274.
- [37] 张红玉, 李会珍, 张天伟, 等. 抗氧化肽作用机制研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2022, 13(12): 3981–3988.
- ZHANG HY, LI HZ, ZHANG TW, *et al.* Research progress on the mechanism of antioxidant peptides [J]. *J Food Saf Qual*, 2022, 13(12): 3981–3988.
- [38] 傅丽娟, 邢路娟, 张万刚. 食源性抗炎活性肽的研究进展[J]. 中国食品学报, 2022, 22(8): 343–352.
- FU LJ, XING LJ, ZHANG WG. Research progress of foodborne anti-inflammatory peptides [J]. *J Chin Inst Food Sci Technol*, 2022, 22(8): 343–352.
- [39] KANG CH, JAYASOORIYA RG, CHOI YH, *et al.* beta-Ionone attenuates LPS-induced pro-inflammatory mediators such as NO, PGE2 and TNF-alpha in BV2 microglial cells via suppression of the NF-kappaB and MAPK pathway [J]. *Toxicol In Vitro*, 2013, 27(2): 782–787.
- [40] HASKER E, HOPE A, BOTTIEAU E. Gambiense human African trypanosomiasis: The bumpy road to elimination [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2022, 35(5): 384–389.

- [41] GIBSON W, KAY C, PEACOCK L. Trypanosoma congolense: Molecular toolkit and resources for studying a major livestock pathogen and model trypanosome [J]. *Adv Parasitol*, 2017, 98: 283–309.
- [42] AMINU S, IBRAHIM MA, DADA CG, *et al.* Chemotherapeutic potentials of beta-ionone against trypanosoma congolense infection: Inhibition of parasite proliferation, anemia development, trans-sialidase (TconTS3 and TconTS4) gene expressions, and phospholipase A₂ [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2022, 99(6): 908–922.
- [43] BERO J, BEAUFAY C, HANNAERT V, *et al.* Antitrypanosomal compounds from the essential oil and extracts of *Keetia leucantha* leaves with inhibitor activity on trypanosoma brucei glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(3–4): 270–274.
- [44] WANG SF, RIDSDILL-SMITH TJ, GHISALBERTI EL. Chemical defenses of trifolium glanduliferum against redlegged earth mite halotydeus destructor [J]. *J Agric Food Chem*, 2005, 53(16): 6240–6245.
- [45] CACERES LA, LAKSHMINARAYAN S, YEUNG KK, *et al.* Repellent and attractive effects of alpha-, beta-, and dihydro-beta- ionone to generalist and specialist herbivores [J]. *J Chem Ecol*, 2016, 42(2): 107–117.
- [46] WEI S, HANNOUFA A, SOROKA J, *et al.* Enhanced beta-ionone emission in arabidopsis over-expressing AtCCD1 reduces feeding damage *in vivo* by the crucifer flea beetle [J]. *Environ Entomol*, 2011, 40(6): 1622–1630.
- [47] ZHANG H, WANG J, CHEN Y, *et al.* Beta-ionone is a functional plant volatile that attracts the parasitic wasp, *Microplitis pallidipes* [J]. *BioControl*, 2022, 67(1): 1–13.
- [48] RABESCHINI G, JOAQUIM BP, NUNES C. Meaningful words in crowd noise: Searching for volatiles relevant to carpenter bees among the diverse scent blends of bee flowers [J]. *J Chem Ecol*, 2021, 47(4–5): 444–454.
- [49] LUNDQVIST J, TRINGALI C, OSKARSSON A. Resveratrol, piceatannol and analogs inhibit activation of both wild-type and T877A mutant androgen receptor [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 174: 161–168.
- [50] WANG J, ZHANG X, YAN J, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of curcumin analogues as novel LSD1 inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2019, 29(23): 126683.
- [51] CHEN T, ZHU G, MENG X, *et al.* Recent developments of small molecules with anti-inflammatory activities for the treatment of acute lung injury [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 207: 112660.
- [52] SINGH A, SINGH JV, RANA A, *et al.* Monocarbonyl curcumin-based molecular hybrids as potent antibacterial agents [J]. *ACS Omega*, 2019, 4(7): 11673–11684.
- [53] WANG Z, MU W, LI P, *et al.* Anti-inflammatory activity of ortho-trifluoromethoxy-substituted 4-piperidone-containing mono-carbonyl curcumin derivatives *in vitro* and *in vivo* [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 160: 105756.
- [54] YANG J, MU WW, CAO YX, *et al.* Synthesis and biological evaluation of beta-ionone oriented proapoptosis agents by enhancing the ROS generation [J]. *Bioorg Chem*, 2020, 104: 104273.
- [55] MA Y, GUO X, WANG Q, *et al.* Anti-inflammatory effects of beta-ionone-curcumin hybrid derivatives against ulcerative colitis [J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 367: 110189.
- [56] HU W, CAI M, QI D, *et al.* β -ionone-derived curcumin analogs as potent anti-inflammatory agents [J]. *Pharm Chem J*, 2018, 51(10): 902–906.
- [57] SAXENA HO, FARIDI U, KUMAR JK, *et al.* Synthesis of chalcone derivatives on steroidal framework and their anticancer activities [J]. *Steroids*, 2007, 72(13): 892–900.
- [58] SHARMA V, SINGH G, KAUR H, *et al.* Synthesis of beta-ionone derived chalcones as potent antimicrobial agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(20): 6343–6346.
- [59] 刘长辉, 文瑞明, 贺森, 等. 新型紫罗兰酮基双查尔酮缩氨基硫脲的合成及抗肿瘤活性[J]. *应用化学*, 2017, 34(8): 899–904.
- LIU CH, WEN RM, HE M, *et al.* Synthesis and antitumor activity of a novel ionone-based bischalcone thiosemicarbazone [J]. *Appl Chem*, 2017, 34(8): 899–904.
- [60] SHARMA V, CHAUDHARY A, ARORA S, *et al.* beta-Ionone derived chalcones as potent antiproliferative agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 69: 310–315.
- [61] BHAMBHANI S, KONDHARE KR, GIRI AP. Diversity in chemical structures and biological properties of plant alkaloids [J]. *Molecules*, 2021, 26(11): 3374.
- [62] LIU JJ, LIU XY, NIE JP, *et al.* Discovery of antimetastatic chiral ionone alkaloid derivatives targeting HIF-1 α /VEGF/VEGFR2 pathway [J]. *Chem Med Chem*, 2021, 16(13): 2130–2145.
- [63] 马胜男. 转筋草紫罗兰酮型生物碱的抗肿瘤转移活性及作用机制[D]. 天津: 天津医科大学, 2013.
- MA SN. Antitumor metastasis activity and mechanism of violone alkaloids in the grass of Zingjin [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2013.
- [64] 贾美琪, 刘菁菁, 聂江平, 等. 紫罗兰酮生物碱异噁唑衍生物的合成及其抗肿瘤转移活性研究[J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(11): 2109–2116.
- JIA MQ, LIU JJ, NIE JP, *et al.* Synthesis of isooxazole derivatives of ionone alkaloids and their antitumor metastases [J]. *Mod Med Clin*, 2020, 35(11): 2109–2110.

(责任编辑: 郑丽 韩晓红)

作者简介

祝纤纤, 主要研究方向为食品质量与安全。

E-mail: zhuqianqian0304@qq.com

全涛, 博士, 副教授, 主要研究方向为营养与食品安全。

E-mail: tongtao1028@cau.edu.cn