

文章编号: 1004-0374(2009)02-0264-06

山楂酸的研究进展

王 博, 仇文卫*, 喻艳华, 杨 帆, 汤 杰

(华东师范大学化学系药物化学研究所, 上海 200062)

摘 要: 山楂酸是一种五环三萜酸, 存在于多种天然植物、特别是油橄榄中, 对人体具有高安全性。近年来发现山楂酸具有抗癌、抗氧化、抗艾滋病、抗菌、抗糖尿病等多种生物活性, 从而引起了人们的研究兴趣。本文对山楂酸的来源和药理活性进行了简要综述。

关键词: 山楂酸; 五环三萜酸; 药理活性; 抗癌; 抗糖尿病

中图分类号: R915 **文献标识码:** A

Progress of study on maslinic acid

WANG Bo, QIU Wen-wei*, YU Yan-hua, YANG Fan, TANG Jie

(Institute of Medicinal Chemistry, Department of Chemistry, East China Normal University, Shanghai 200062, China)

Abstract: The maslinic acid (MA), a type of pentacyclic triterpene acid, is a natural compound which presents in many plant species, especially in olive. And it has many kinds of pharmacological activities, such as anti-tumor, antioxidant, anti-HIV, antimicrobial, and anti-diabetic activity etc. In this paper, the preparation and bioactivities of maslinic acid are reviewed.

Key words: maslinic acid; pentacyclic triterpene acid; pharmacological activity; anti-tumor; anti-diabetes

山楂酸(maslinic acid, MA)是一种五环三萜酸, (分子结构见图1)主要存在于油橄榄、蛇麻草、水杨梅、薄荷、丁香、红枣、山楂、石榴和鼠尾草等天然植物中。近年来的研究表明MA具有诸多药理活性, 如抗癌、抗氧化、抗艾滋病、抗菌、抗炎、抗2型糖尿病等。MA具有如此众多的药理活性, 加之对于人体较高的安全性引起了人们广泛的研究兴趣。然而, 截至目前, 国内外尚未见有关MA研究的综述性报道。本文将重点对MA的来源、药理活性方面的研究新进展作一简要综述。

1 MA的来源

MA的来源主要有两个: (1)从天然植物中提取, 目前主要从油橄榄中提取; (2)以商品化大量供应、价格低廉的齐墩果酸为原料, 经半合成路线制备。到目前为止MA还没有实现大量商品化供应。

1.1 从植物中提取MA 油橄榄中富含MA, 橄榄

油是地中海沿岸各国人民传统食用油, 具有非常好的营养保健作用, 此外还被广泛应用于美容保健, 这也说明了MA对人体具有很高的安全性。Pérez-Camino和Cert^[1]对不同分级的橄榄油中MA含量进行了测定, 发现不同产地的特级初榨橄榄油中MA含量从20—98mg/kg不等, 不同产地的高酸值橄榄油中含MA 212—356mg/kg, 橄榄果渣油中MA的含量最高, 不同产地的橄榄果渣油中MA含量高达212—1485mg/kg。日清奥利友集团株式会社(Nisshin Oilio, Ltd.)的Yokosuka等^[2]报道了利用橄榄果榨油后的渣料为原料, 使用水和有机溶剂来提取MA及齐墩果酸(oleanolic acid, OA, 分子结构见图1)的工艺, 其工艺流程如图2所示。以1kg榨取橄榄油后

收稿日期: 2008-10-07; 修回日期: 2008-11-20

基金项目: 国家自然科学基金(20802020)

*通讯作者: wwqiu@chem.ecnu.edu.cn

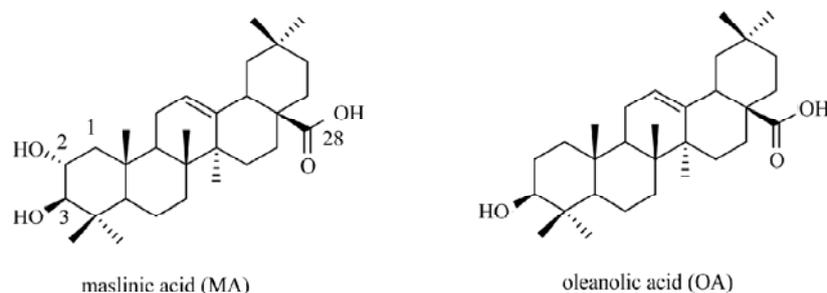


图1 MA和OA的分子结构图

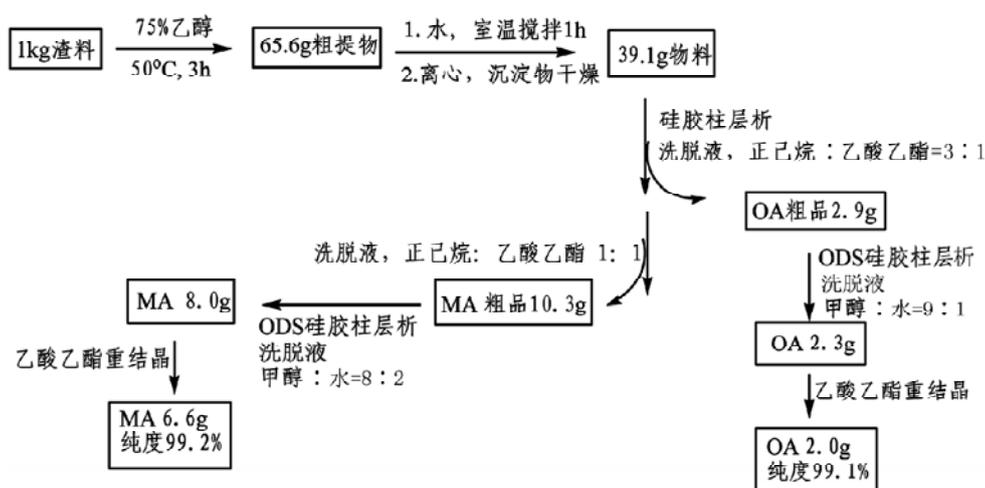


图2 从橄榄果榨油后的渣料中提取MA的工艺流程

的渣料为原料,用75%的乙醇溶液,常压,50℃提取3h,得65.6g粗提物;粗提物在脱除乙醇溶剂后加入一定量水,室温快速搅拌1h,离心,沉淀物干燥后得39.1g物料;硅胶柱层析,首先用洗脱液(正己烷:乙酸乙酯=3:1)洗脱得到2.9g OA粗提物;接着用洗脱液(正己烷:乙酸乙酯=1:1)洗脱得到10.3g MA粗提物;MA与OA粗提物分别用一定比例的甲醇、水混合溶剂经反相硅胶ODS柱层析得到MA(8.0g)与OA(2.3g);最后分别用乙酸乙酯重结晶得到MA纯品6.6g(99.2%),OA纯品2.0g(99.1%)。该工艺虽具有潜在的工业化价值,但由于原料来源有一定限制、提取工艺复杂、生产成本高,因而还没有形成商品化供应。

除油橄榄外,从其他植物中提取MA的方法也已见诸报道,如从水杨梅中用甲醇提取^[3]、从石榴花中提取^[4]、从藿香根^[5]和委陵菜^[6]中提取、从金虎尾科树叶^[7]以及从苹果皮中提取^[8]等,但这些方法所用植物中MA含量很低,提取工艺复杂,没有潜在的工业化价值。

1.2 半合成法制备MA 中国药科大学Wen等^[9-11]先后报道了两条相对经济的MA半合成路线(图3)。两条路线都是以国内大量商品化供应、廉价的OA为起始原料,先将C-28羧酸用苄酯保护得到化合物1,接着将C-3位羟基通过PCC氧化为羰基得到化合物2。第一条路线是先将化合物2的C-3位羰基烯醚化得化合物3,然后将化合物3环氧化, BH_3 还原得到化合物5,化合物5经Pd/C脱苄后得到MA;第二条路线是将化合物2直接用mCPBA氧化,在C-2位引入 α -羟基得到化合物4,然后将化合物4通过 NaBH_4 还原得到化合物5,再经Pd/C脱苄后得到MA。这两条路线的总收率分别为27.4%与46.8%,显然第二条路线更具工业化前景。

2 MA的药理活性

2.1 抗肿瘤 近年来科学工作者选择多种肿瘤细胞株对MA进行了抗肿瘤活性测试,并对其作用机制进行了初步的研究。

对于MA抗肿瘤活性研究较早的是日本的Numata等,他们发现MA对白血病P-38肿瘤细胞

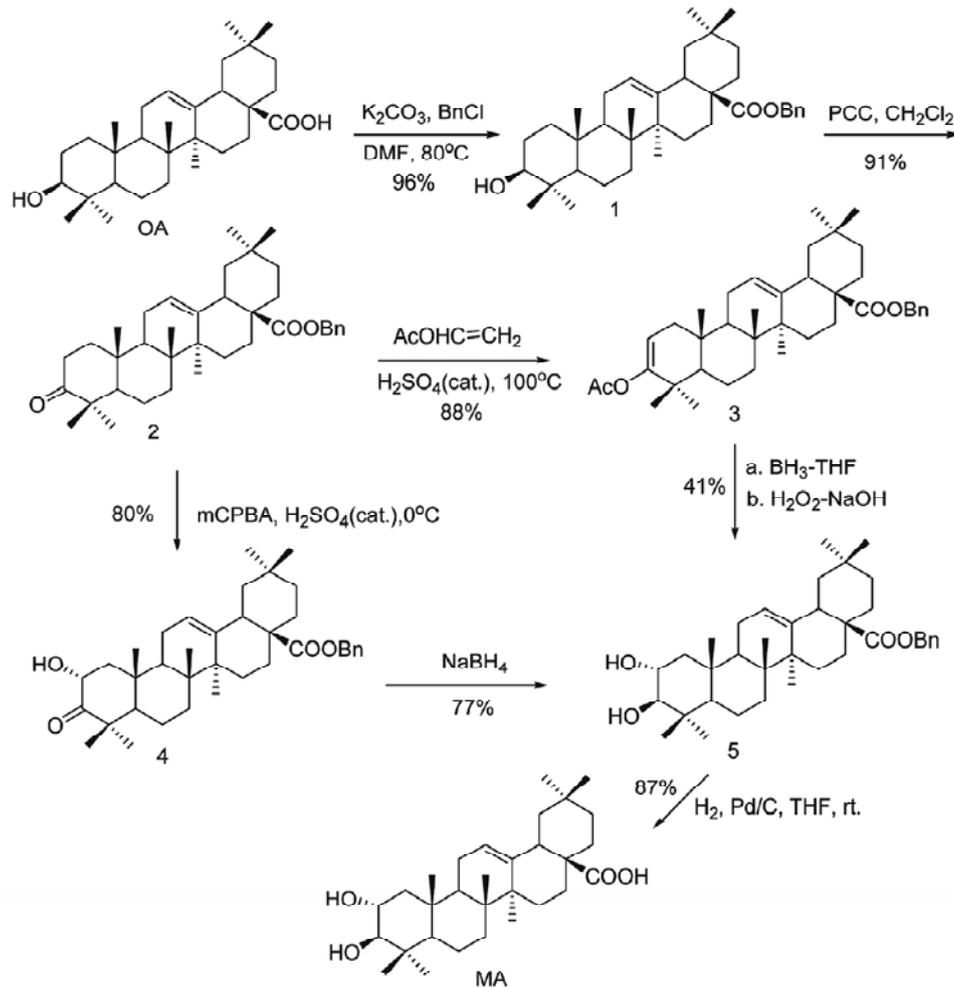


图 3 以 OA 为原料经半合成方法制备 MA

株具有细胞毒性，其抑制活性为 $ED_{50} = 13.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ ^[12]。我国学者 Wang 等^[13]对从水清树中提取得到的 MA，针对白血病细胞株 CCRF-CEM 及其多药耐药株 CEM/ADR5000 进行了抑制活性测试，其 IC_{50} 分别为 7.1 与 $9.0 \mu\text{mol}/\text{L}$ 。蔷薇科植物在中国、韩国、日本广泛分布，Kim 等^[14]从其树皮提取物中分离出包括 MA 在内的 7 个三萜类化合物，并对这些化合物进行了细胞毒测试，发现 MA 对非小细胞肺癌细胞株 A549、卵巢癌细胞株 SK-OV-3、黑色素瘤细胞株 SK-MEL-2、人结直肠腺癌细胞株 HCT-15 等均有抑制作用，其 ED_{50} 分别为 19.4、18.4、19.8、15.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Taniguchi 等^[15]从枇杷愈伤组织中分离出包括 MA 在内的 9 个具有生理活性的三萜化合物，并对一些肿瘤细胞株进行了细胞毒活性测试，发现所有这些三萜化合物对人口腔癌细胞株均具有细胞毒性，其中 MA 对人口腔鳞癌细胞 HSC-2、人唾液瘤细胞 HSG、人牙靛成纤维细胞 (HGF) 的抑制活性

CC_{50} 分别为 21、26、24 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。榆树是在东亚广泛分布的落叶树，其干枯的树枝与树根皮常被用作中药，用于治疗浮肿、乳腺炎、胃癌、炎症等。Wang 等^[16]从其树根中分离出一些三萜化合物，并对人宫颈癌细胞 HeLa、恶性黑色素瘤细胞 A375、乳腺癌细胞 MCF-7 进行细胞毒活性测试，MA 的细胞毒活性 IC_{50} 分别为 38.5、26.4、34.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。苹果是人们日常食物的重要组成部分，经常食用苹果可以预防包括一些癌症在内的多种疾病，Braca 等^[7]从苹果皮中分离出包括 MA 在内的 13 种三萜酸，并对其抗癌活性进行了测试，发现 MA 对人肝癌细胞 HepG2、乳腺癌细胞 MCF-7、结肠癌细胞 Caco-2 的 EC_{50} 分别为 69.1、136.0、15.4 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。

由于 MA 具有广泛的抗肿瘤活性，最近一些科学工作者对其作用机制进行了初步研究。星形细胞瘤是恶性度最高的肿瘤之一，Martín 等^[17]发现从橄榄中提取出来的 OA 与 MA 均能抑制 DNA 的合成，

并诱导 1321N1 星形细胞瘤凋亡, 其 IC_{50} 约为 $25 \mu\text{mol/L}$ 。他们发现在肿瘤细胞凋亡过程中, 细胞凋亡的关键酶天冬氨酸蛋白酶 caspase-3 被激活, 细胞内的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 大量增加, 线粒体膜失去完整性。Juan 等^[18, 19]对 MA 抑制肿瘤细胞增殖的机制作了更为深入的研究, 他们发现橄榄果皮的提取物 (主要成分为 73.25% 的 MA 与 25.75% 的 OA), 对结肠癌细胞株 HT-29 具有抗增殖与凋亡作用。这两个五环三萜酸的抗增殖活性分别为 73.96 (MA)、 26.56 (OA) $\mu\text{mol/L}$ 。提取物与 HT-29 孵育 24h 后大约 40% 的细胞凋亡, 并检测到 DNA 断裂片段, 一定浓度的提取物可使 caspase-3 的活性增强 6 倍, 并使线粒体产生超氧负离子, 诱导细胞程序性死亡。通过进一步的研究, 他们发现虽然 OA 与 MA 的区别仅在于 2 位少一个 α - 取代的羟基, 但 OA 不能激活 caspase-3, 而 $50 \mu\text{mol/L}$ 的 MA 能使 caspase-3 的活性增强 5 倍, 并在线粒体中产生大量 ROS, 而在 OA 作用下没有检测到这些变化。因此 Juan 等^[18, 19]认为橄榄果皮提取物的抗癌活性主要是 MA 的作用, MA 可能是一个很有希望的治疗结肠癌的化合物。Reyes 等^[20]对 MA 的抗癌机制也进行了研究, 发现 MA 可以强烈诱导癌细胞 G0/G1 周期阻滞、DNA 断裂及通过 p53 依赖的机制激活 caspase-3, 诱导细胞凋亡; 然而对于非肿瘤正常细胞株 IEC-6、IEC-18, MA 不影响其细胞周期, 也不会诱导其凋亡。因此, MA 是一个肿瘤抑制物, 同时也是一个潜在的治疗细胞异常增殖的化合物。

2.2 抗氧化 氧化作用在一些退行性疾病, 如动脉硬化症、生物过程的老化等病理过程中扮演着重要的角色^[21, 22]。Montilla 等^[23]发现 MA 能抑制由羟基自由基诱导的血浆、肝细胞膜中的脂质过氧化。因此, 他们认为 MA 或许可以抵抗生物体内的氧化应激作用, 避免细胞受到损伤。Xu 等^[3]从石榴花中分离得到包括 MA 在内的 6 个已知化合物, 并通过测试低密度脂蛋白的氧化易感性评价了这些化合物的抗氧化活性, 发现 MA 能强烈抑制低密度脂蛋白中共轭二烯产物, 显示出很强的抗氧化活性。Martín 等^[24]对 MA 的抗氧化作用进行了更为深入的研究, 发现 MA 能强烈抑制脂多糖诱导的 NO 的产生 ($IC_{50}=25.4 \mu\text{mol/L}$), 强烈抑制脂多糖诱导的小鼠巨噬细胞中炎症因子 IL-6 与肿瘤坏死因子 TNF- α 的分泌, 同时还能剂量依赖性的抑制巨噬细胞中过氧化氢的产生 ($IC_{50}=43.6 \mu\text{mol/L}$), 但对于超氧离子的

产生则没有抑制作用。这些结果表明 MA 可以预防氧化应激作用及抑制前炎症细胞因子的表达。

2.3 抗艾滋病病毒 艾滋病的流行严重威胁着人类的安全与健康, 引起这种疾病的病原体是人免疫缺陷病毒-1 (human immunodeficiency virus-1, HIV-1)。HIV 病毒利用丝氨酸蛋白酶将自身从被感染的细胞中释放出来, 继续发动对其他细胞的进攻。Carciá-Granados 等^[25]发现 MA 能抑制丝氨酸蛋白酶 (serin-protease) 的活性, 使艾滋病病毒在体内扩散的几率降低 80%。Xu 等^[3]从水杨梅中分离出包括 MA 在内的 6 个三萜化合物, 发现其中的一些化合物对 HIV-1 蛋白酶显示出很强的抑制活性, 特别是 MA, 当其浓度为 $17.9 \mu\text{g/mL}$ 时对 HIV-1 蛋白酶的活性抑制为 100%。因此, MA 为人们寻找新的抗 HIV-1 药物提供了一类有用的活性化合物。

2.4 抗菌 细菌耐药性的问题正在威胁着人们的健康, 由于细菌耐药性问题, 曾经能够控制的疾病, 如淋病、伤寒、肺结核等的治疗难度越来越大。世界卫生组织 (WHO) 针对这一问题给出了多项建议, 其中一个重要方面就是开发新型抗感染药物。Braca 等^[7]从利堪蔷薇属植物中分离得到包括 MA 在内的 6 个三萜化合物, 并对这些化合物的抗菌活性进行了评价, 发现这些化合物对革兰氏阳性菌有较强的抑制活性而对革兰氏阴性菌则没有抑制活性。其中 MA 的抑菌活性较强, 对表皮葡萄球菌 (*S. aureus*)、链球菌 (*S. agalacticae*)、白色念珠菌 (*C. albicans*) 的最小抑菌浓度 (minimal inhibitory concentration, MIC) 分别为 25、100、 $25 \mu\text{g/mL}$ 。

2.5 抗 2 型糖尿病 糖尿病是由胰岛素功能减退而引起碳水化合物代谢紊乱的代谢障碍性疾病, 是由遗传和环境因素所致的以高血糖为主的一组异质性综合征。随着人们生活方式的改变和肥胖发生率的不断上升, 糖尿病发病率逐年增长。糖原磷酸酶 (glycogen phosphorylase, GP) 是负责将糖原降解成葡萄糖的关键酶。因 GP 在调节糖原代谢中的关键作用, 其抑制剂被认为可以治疗糖原代谢失常导致的一些疾病, 如 2 型糖尿病^[26, 27]。中国药科大学 Wen 等^[10]发现 MA 对 GP 有中等强度的抑制作用, 其 IC_{50} 为 $28 \mu\text{mol/L}$ 。他们同时合成了一系列 MA 的衍生物, 并测试了对 GP 的抑制活性, 其中活性最好的化合物比 MA 提高了 4 倍。中国药科大学 Liu 等^[28]测试了 MA 对于 2 型糖尿病模型动物 KK-A γ 小鼠的降血糖作用。KK-A γ 小鼠每天口服 MA $10 \mu\text{g/kg}$ 或 $30 \mu\text{g/kg}$

的剂量,连续服用2周后发现血糖水平大大降低。进一步的研究发现MA降血糖作用的部分原因可能是MA降低了KK-A^y小鼠的胰岛素抵抗,所以他们认为MA可能是一个非常有前景的治疗2型糖尿病的天然药物。

2.6 其他 许多心血管疾病,如高血压、心脏病等均与削弱内皮依赖性血管舒张有关。Rodriguez-Rodriguez等^[29]研究发现橄榄油中的三萜类化合物MA等有很强的动脉血管舒张作用。他们发现MA可以浓度依赖性的诱导从自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)中分离得到的动脉进行血管舒张作用。这种舒张作用是内皮依赖性舒张,与内皮细胞中NO的释放与利用有关,如果预先加入NO合酶抑制剂L-Name或去除内皮细胞层,这种舒张作用将消失。

人酰基辅酶A:胆固醇酰基转移酶-1(human acyl-CoA: cholesterol acyltransferase-1, hACAT-1)能催化胆固醇与长链脂肪酸经酰基化反应成胆固醇酯,是治疗高胆固醇血症与动脉硬化症的理想靶点^[30]。正常生理条件下, hACAT-1可避免由于游离胆固醇过多对细胞造成伤害,对胆固醇吸收和代谢起重要作用。但是在病理条件下,它会造造成过多的胆固醇酯被动脉壁巨噬细胞和平滑肌细胞无限制的摄取堆积,在动脉粥样硬化的早期过程中起着重要作用。因而,寻找其抑制剂作为降血胆固醇及抗动脉粥样硬化药物受到人们的广泛重视。Kim等^[31]从紫微科植物凌霄花中分离出包括MA在内的7个三萜化合物,发现MA在100 μ g/mL时对hACAT-1的抑制率为46.2%。

酪氨酸酶是黑素代谢中目前唯一已知的酶,它是一种含铜的金属酶,是由黑素细胞合成的,临床上酪氨酸酶抑制剂可用于治疗色素增加性皮肤病。Ullah等^[32]从杜鹃花科植物中分离出包括MA在内的9个三萜类化合物,活性测试表明MA对酪氨酸酶的抑制活性IC₅₀为1.7 μ mol/L。

饲料添加剂在淡水养殖中发挥着日趋重要的作用,它们可以提高饲料转化率,促进鱼类生长。Fernández-Navarro等^[33]发现在虹鳟鱼的饲料中添加MA能够促进其生长及肝脏蛋白质的合成。他们在虹鳟的饲料中添加MA 0、1、5、25、250mg/kg,发现当每公斤的饲料中MA为25、250 mg时,225d后虹鳟的体重分别比对照组(0 mg MA/kg 饲料)增重19.05%、29.22%;肝脏重量分别比对照组增重52.1%、

39.6%;肝细胞增生分别比对照组增加37%、68%。他们还发现MA能促进葡萄糖经生物合成转化成糖原,大大增加肝脏中的糖原水平,这可能与Wen等^[10]报道的MA能抑制GP的活性有关。他们认为这一研究结果表明当被用作饲料添加剂时MA可以作为生长刺激因子,促进蛋白质的合成与肝细胞的增生,同时不会导致肝脏发生病理性变化。

3 结语

橄榄油中富含MA,是最有益于人类健康长寿的油脂,是地中海沿岸各国人民传统食用油,此外还被广泛用于美容保健。世界橄榄油产量的95%以上来自地中海地区,地中海沿岸居民的体质强壮、寿命长,那里的心血管病、癌症、老年痴呆症,三大疾病的发病率非常低。MA对人体的高安全性及多种生物活性,引起了人们极大的研究兴趣。近年来的研究表明,MA具有诸多药理活性,如抗癌、抗氧化、抗艾滋病病毒、抗菌、抗糖尿病以及血管舒张、降胆固醇等作用,科学工作者也对某些相应的药理活性进行了初步的作用机制研究,在一定程度上探讨了某些药理活性的机制。

显然MA是一个非常具有研究价值的天然产物,它可以作为深入研究诸多药理活性的工具化合物,具有广阔的应用前景;但如果希望对MA进行更为深入、有效的研究还需解决两个方面的问题:(1)截至目前,MA还没有形成商品化供应,研究者还不能方便、廉价地从市场上获得。从橄榄果榨油后的渣料中提取MA或许具有工业化的前景,但还需改进繁琐的提取工艺,同时降低提取成本。OA是一个与MA类似的、大量商品化供应的化合物。中国药科大学Wen等^[9,10]报道的半合成路线以OA为起始原料,极具工业化价值,但要真正实现市场化供应还需在合成工艺方面进行改进。(2)截至目前,MA在生物体内的作用靶标还没有阐明,不利于对其进行更深入的研究。MA具有诸多的药理活性,在体内作用很可能是多靶标的,如能利用光亲和标记技术^[34]与“click”化学^[35]相结合,设计、合成小分子探针进行标记实验,将有利于对体内作用靶标的阐明,为研究者提供更为直接、有用的信息

[参 考 文 献]

- [1] Pérez-Camino MC, Cert A. Quantitative determination of hydroxypentacyclitriterpeneacids in vegetable oils. *J Agric Food Chem*, 1999, 47: 1558-62
- [2] Yokosuka NK, Yokosuka GS. Method for the preparation

- of oleanolic acid and/or maslinic acid. USA, US 6740778 [P]. 2004-5-25
- [3] Xu HX, Zeng FQ, Wan M, et al. Anti-HIV triterpene acids from *Geum japonicum*. J Nat Prod, 1996, 59(7): 643-5
- [4] Wang RF, Wang W, Wang L, et al. Constituents of the flowers of *Punica granatum*. Fitoterapia, 2006, 77: 534-7
- [5] 邹忠梅, 丛浦珠. 藜香根的化学研究. 药学报, 1991, 26(12): 906-10
- [6] 刘 普, 短宏泉, 潘勤. 委陵菜三萜成分研究. 中国中药杂志, 2006, 31(22): 1875-9
- [7] Braca A, Morelli I, Mendez J, et al. Antimicrobial triterpenoids from *Licania heteromorpha*. Planta Med, 2000, 66: 768-9
- [8] He X, Liu RH. Triterpenoids isolated from apple peels have potent antiproliferative activity and may be partially responsible for apple's anticancer activity. J Agric Food Chem, 2007, 55: 4366-70
- [9] Wen XA, Sun HB, Liu J, et al. Pentacyclic triterpenes. part 1: the first examples of naturally occurring pentacyclic triterpenes as a new class of inhibitors of glycogen phosphorylases. Bioorg Med Chem Lett, 2005, 15: 4944-8
- [10] Wen XA, Zhang P, Liu J, et al. Pentacyclic triterpenes. part 2: synthesis and biological evaluation of maslinic acid derivatives as glycogen phosphorylase inhibitors. Bioorg Med Chem Lett, 2006, 16: 722-6
- [11] 孙宏斌, 温小安, 倪沛洲. 科罗索酸和山楂酸的制备方法. 中国, CN 1634971 [P]. 2005-7-6
- [12] Numata A, Yang P, Takahashi C, et al. Cytotoxic triterpenes from a Chinese medicine, goreishi. Chem Pharm Bull, 1989, 37(3): 648-51
- [13] Wang YF, Lai GF, Efferth T, et al. New glycosides from *Tetracentron sinense* and their cytotoxic activity. Chem Biodivers, 2006, 3: 1023-30
- [14] Kim YK, Yoon SK, Ryu SY. Cytotoxic triterpenes from stem bark of *Physocarpus intermedius*. Planta Med, 2000, 66: 485-6
- [15] Taniguchi S, Imayoshi Y, Kobayashi E, et al. Production of bioactive triterpenes by *Eriobotrya japonica* calli. Phytochemistry, 2002, 59: 315-23
- [16] Wang D, Xia MG, Cui A. New triterpenoids isolated from the root bark of *Ulmus pumila* L. Chem Pharm Bull, 2006, 54(6): 775-8
- [17] Martín R, Carvalho J, Ibeas E, et al. Acidic triterpenes compromise growth and survival of astrocytoma cell lines by regulating reactive oxygen species accumulation. Cancer Res, 2007, 67(8): 3741-51
- [18] Juan ME, Wenzel U, Ruiz-Gutierrez V, et al. Olive fruit extract inhibit proliferation and induce apoptosis in HT-29 human colon cancer cells. J Nutr, 2006, 136(10): 2553-7
- [19] Juan ME, Planas JM, Ruiz-Gutierrez V, et al. Antiproliferative and apoptosis-inducing effects of maslinic and oleanolic acids, two pentacyclic triterpenes from olives, on HT-29 colon cancer cells. Br J Nutr, 2008, 100(1): 36-43
- [20] Reyes FJ, Centelles JJ, Lupiáñez JA, et al. (2a, 3b)-2,3-dihydroxyolean-12-en-28-oic acid, a new natural triterpene from *Olea europaea*, induces caspase dependent apoptosis selective in colon adenocarcinoma cells. FEBS Lett, 2006, 580(27): 6302-10
- [21] Agil A, Fuller CJ, Jialal I. Susceptibility of plasma to ferrous iron/hydrogen peroxide-mediated oxidation: demonstration of a possible fenton reaction. Clin Chem, 1995, 41: 220-5
- [22] Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. Nature, 2000, 408: 239-47
- [23] Montilla MP, Agil A, Navarro MC, et al. Antioxidant activity of maslinic acid, a triterpene derivative obtained from *Olea europaea*. Planta Med, 2003, 69(5): 472-4
- [24] Martín AM, Vázquez RDL, Fernández-arche A. Suppressive effect of maslinic acid from pomace olive oil on oxidative stress and cytokine production in stimulated murine macrophages. Free Radic Res, 2006, 40(3): 295-302
- [25] Carciá-Granados A, et al. Use of maslinic acid as a protease inhibitor for the treatment of the disease caused by acquired immunodeficiency viruses. ES 2140329
- [26] Oikonomakos NG. Glycogen phosphorylase as a molecular target for type 2 diabetes therapy. Curr Protein Pept Sci, 2002, 3(6): 561-86
- [27] Somsák L, Nagya V, Hadady Z, et al. Glucose analog inhibitors of glycogen phosphorylases as potential antidiabetic agents: recent developments. Curr Pharm Des, 2003, 9(15): 1177-89
- [28] Liu J, Sun HB, Duan WG, et al. Maslinic acid reduces blood glucose in KK-A^y mice. Biol Pharm Bull, 2007, 30(11): 2075-8
- [29] Rodríguez-Rodríguez R, Perona JS, Herrera MD, et al. Triterpenic compounds from "orujo" olive oil elicit vasorelaxation in aorta from spontaneously hypertensive rats. J Agric Food Chem, 2006, 54(6): 2096-102
- [30] Brown MS, Dana SE, Goldstein JL. Cholesterol ester formation in cultured human fibroblasts. J Biol Chem, 1975, 250: 4025-7
- [31] Kim DH, Han KM, Chung IS, et al. Triterpenoids from the flower of *Campsis grandiflora* K. Schum. as human acyl-CoA:cholesterol acyltransferase inhibitors. Arch Pharm Res, 2005, 28(5): 550-6
- [32] Ullah F, Hussain H, Hussain J, et al. Tyrosinase inhibitory pentacyclic triterpenes and analgesic and spasmolytic activities of methanol extracts of *Rhododendron collettianum*. Phytother Res, 2007, 21(11): 1076-81
- [33] Fernández-Navarro M, Peragón J, Esteban FJ, et al. Maslinic acid as a feed additive to stimulate growth and hepatic protein-turnover rates in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol, 2006, 144(2): 130-40
- [34] 仇文卫, 李静雅, 李 佳, 等. 光亲和标记技术在药物发现中的应用. 生命科学, 2005, 17(4): 296-303
- [35] 仇文卫, 李静雅, 李 佳, 等. "Click"化学在药物发现中的应用. 生命科学, 2006, 18(3): 295-302