

异甾体生物碱类化合物及药理活性研究进展

王安汶¹, 刘玉明^{1,2*}

¹天津理工大学化学化工学院;²天津市药物靶向与生物成像重点实验室, 天津 300384

摘要:异甾体生物碱类结构多变, 药理活性多样, 主要分布于百合科贝母属和藜芦属植物中。近十五年内共报道了 80 个新发现的异甾体生物碱类成分, 药理活性涉及抗炎、镇痛、降压、平喘、抗血栓、胆碱酯酶抑制、抗病毒和抗肿瘤等作用。本文综述了 2006 至 2020 年间该类化合物的植物来源、化学结构及药理活性, 并对该类化合物的未来研究探索进行了讨论与展望。

关键词:异甾体生物碱; 化学结构; 药理活性

中图分类号: R284

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2022)1-0164-12

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2022.1.020

Research progress of isosteroidal alkaloids and their pharmacological activities

WANG An-wen¹, LIU Yu-ming^{1,2*}

¹School of Chemistry and Chemical Engineering, Tianjin University of Technology;

²Tianjin Key Laboratory of Drug Targeting and Bioimaging, Tianjin 300384, China

Abstract: Isosteroidal alkaloids have variable structures and diverse pharmacological activities, and are mainly distributed in the genera *Fritillaria* and *Veratrum* in Liliaceae. In the past 15 years, relevant literatures have reported 80 novel isosteroidal alkaloids. Their pharmacological activities include anti-inflammatory, analgesic, antihypertensive, antiasthmatic, antithrombotic, cholinesterase inhibition, antiviral and antitumor effects. This paper summarized botanical sources, chemical structures and bioactivities of isosteroidal alkaloids from 2006 to 2020. The future research and exploration of isosteroidal alkaloids were discussed and prospected.

Key words: isosteroidal alkaloids; chemical structure; pharmacological activity

异甾体生物碱(isosteroidal alkaloids)是属于甾体生物碱中一类结构多样并具广泛药理活性的生物碱, 主要分布于百合科贝母属 *Fritillaria* 和藜芦属 *Veratrum* 植物中, 为两属植物发挥药理活性的主要成分。异甾体生物碱结构小众, 数量不多, 但是其独特的结构及药理活性持续引起国内外学者关注。鉴于 2006 年前有关天然来源异甾体生物碱类研究已有总结^[1,2], 因此本文综述了十五年间(2006~2020 年)新发现异甾体生物碱(共 80 个)的植物来源、化学结构及药理活性, 以期对异甾体生物碱类成分的进一步研发提供科学依据。

1 异甾体生物碱分类

异甾体生物碱通常具有 C₂₇ 骨架体系, 基本骨架

结构具有 5~6 个碳环, 其特征环型为 C-nor-D-homo-[14(13→12)-abeo] 环系, 其中包含哌啶环单元。其化学结构复杂多变, 可因羟基、羰基、双键等取代基团的位置和个数或构型、20 或 25 位上的甲基构型、是否 N-氧化物、D/E 等环顺反异构、环系开裂或新环系形成等因素而使活性产生明显差别。现根据骨架结构主要分为西藜芦碱型(cevanine type)、藜芦胺型(veratramine type)和介藜芦型(jervine type)三类(见图 1)。

1.1 Cevanine(A)型生物碱

该类型生物碱的骨架为六个环共同骈合而成, 其中 A/B/D 环为六元环, C 环为五元环, E 环或 F 环的 18-、22-和 26-位碳与同一氮原子相连。Cevanine 型生物碱在贝母属植物和藜芦属植物中所占比例为最多, 近十五年间新发现的 cevanine 型生物碱共有 35 种, 其化学结构见图 2, 名称及来源见表 1。

收稿日期: 2021-04-29 接受日期: 2021-11-17

基金项目: 国家自然科学基金(31970373); 天津市高校创新团队培育项目(TD13-5020)

* 通信作者 Tel: 86-015522902706; E-mail: liuyuming@tjut.edu.cn

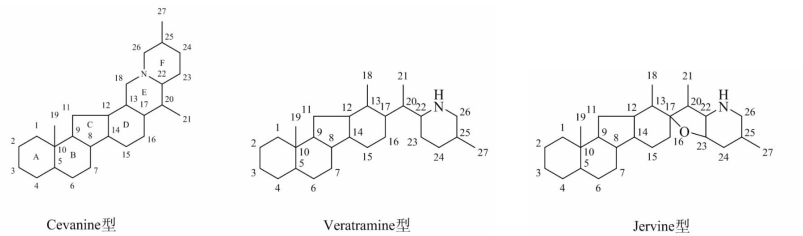
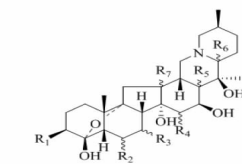
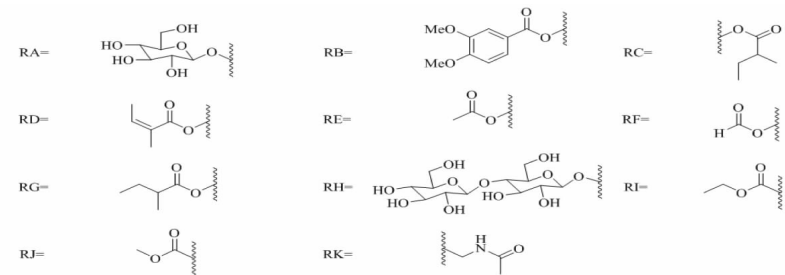


图 1 异甾体生物碱骨架结构

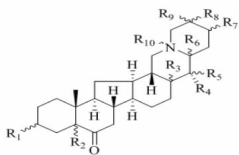
Fig. 1 Basic skeletons of isosteroidal alkaloids



A1~A10

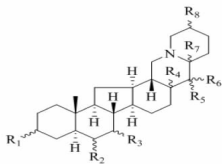
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
A1	RB	α -OH	α -OH	RC	H	α -H	H
A2	RB	H ₂	α -OH	H ₂	α -H	α -H	α -H
A3	OH	H ₂	α -H	H ₂	α -H	α -H	α -H
A4	RD	H ₂	H ₂	RE	β -H	α -H	β -H
A5	RB	H ₂	H ₂	α -OH	α -H	α -H	β -OH
A6	RE	H ₂	α -RE	α -RD	α -H	H	H
A7	RB	H ₂	α -OH	α -OH	α -H	H	H
A8	RE	H ₂	α -OH	α -RD	α -H	H	H
A9	RB	H ₂	α -OH	α -RD	α -H	H	H
A10	OH	H ₂	α -OH	α -RG	α -H	α -H	α -H

注：表格横列为取代基编号，竖列为化合物编号
Note: The table shows the substituent number in the horizontal column and the compound number in the vertical column



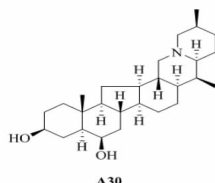
A19~A29

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀
A19	β -RA	α -H	α -H	Me	H	α -H	H ₂	α -Me	H	-
A20	α -OH	β -H	β -H	Me	β -OH	α -H	H ₂	β -Me	H	-
A21	β -RA	α -H	β -H	Me	β -OH	α -H	H ₂	β -Me	H	O
A22	β -OH	α -H	α -H	Me	β -OH	β -H	H ₂	α -Me	H	-
A23	β -RA	α -H	α -H	OH	β -Me	β -H	H ₂	α -Me	H	-
A24	β -RH	α -H	β -H	Me	H	α -H	H ₂	β -Me	H	-
A25	β -OH	α -H	α -H	Me	β -OH	β -H	H ₂	α -Me	H	-
A26	β -RA	α -H	β -H	Me	β -H	α -H	H ₂	β -Me	H	-
A27	β -RE	α -H	α -H	Me	β -H	α -H	H ₂	β -Me	H	-
A28	β -OH	α -H	β -H	Me	β -OH	α -H	H ₂	β -Me	α -OH	-
A29	β -OH	α -H	β -H	Me	β -OH	α -H	β -OH	β -Me	α -H	-

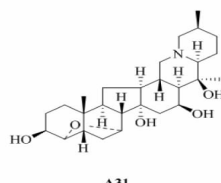


A11~A18

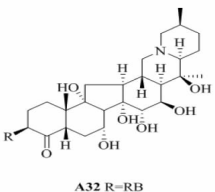
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈
A11	β -OH	β -OH	H ₂	α -H	α -Me	H	α -H	α -Me
A12	α -OH	β -OH	α -H	α -H	α -Me	H	α -H	α -Me
A13	β -OH	β -OH	H ₂	α -H	α -H	β -Me	α -H	α -Me
A14	β -OH	β -OH	H ₂	α -H	α -Me	β -OH	β -H	β -Me
A15	β -RA	β -OH	H ₂	β -H	β -Me	H	β -H	β -Me
A16	β -OH	α -OH	H ₂	β -H	β -Me	H	β -H	β -Me
A17	β -RA	α -OH	H ₂	β -H	β -Me	H	α -H	β -Me
A18	RE	α -OH	H ₂	α -H	α -Me	β -OH	α -H	β -Me



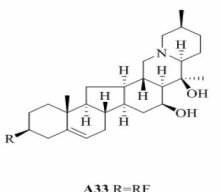
A30



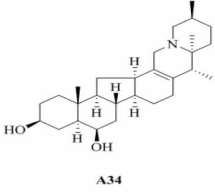
A31



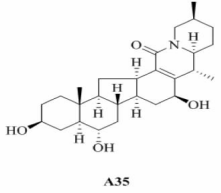
A32 R=RB



A33 R=RF



A34



A35

图 2 新发现 cevanine 型生物碱的化学结构

Fig. 2 Structures of new cevanine-type alkaloids

表 1 新发现 cevanine 型生物碱的名称及来源
Table 1 Name and source of new cevanine-type alkaloids

序号 No.	化合物名称 Chemical name	来源植物 Source	采集部位 Harvest parts	收集地区 Area of source	参考文献 Ref.
A1	15- <i>O</i> -(2-Methylbutanoyl)-3- <i>O</i> -veratroylprotoverine	<i>V. nigrum</i>	全植株	陕西太白	3
A2	Veramadine A	<i>V. maackii</i> var. <i>japonicum</i>	地上部分	日本	4
A3	Veramadine B	<i>V. maackii</i> var. <i>japonicum</i>	地上部分	日本	4
A4	(3 <i>S</i> ,15 <i>S</i>)-3 β -Angeloyl-15 α -acetylzygadenine	<i>V. grandiflorum</i>	根、根茎	四川成都	5
A5	12 β -Hydroxylveratrolyzygadenine	<i>V. nigrum</i>	根、根茎	辽宁沈阳	6
A6	(3 β ,4 <i>S</i> ,7 α ,9 <i>R</i> ,14 α ,15 α ,16 β)-3,7-Diacetoxy-4,9-epoxy-15- { [(2 <i>Z</i>)-2-methylbut-2-enoyl]oxy}cevine-4,14,16,20-tetrol	<i>V. dahuricum</i>	根茎	吉林延边	7
A7	(3 β ,4 <i>S</i> ,7 α ,9 <i>R</i> ,14 α ,15 α ,16 β)-3-[(3,4-Dimethoxybenzoyl)oxy]- 4,9-epoxycevine-4,7,14,15,16,20-hexol	<i>V. dahuricum</i>	根茎	吉林延边	7
A8	(3 β ,4 <i>S</i> ,7 α ,9 <i>R</i> ,14 α ,15 α ,16 β)-3-Acetoxy-4,9-epoxy-15- [(2 <i>Z</i>)-2-methylbut-2-enoyl]oxy}-cevine-4,7,14,16,20-pentol	<i>V. dahuricum</i>	根茎	吉林延边	7
A9	(3 β ,4 <i>S</i> ,7 α ,9 <i>R</i> ,14 α ,15 α ,16 β)-3-[(3,4- Dimethoxybenzoyl)oxy]-4,9-epoxy-15- { [(2 <i>Z</i>)-2-methylbut-2-enoyl]oxy}cevine-4,7,14,16,20-pentol	<i>V. dahuricum</i>	根茎	吉林延边	7
A10	Puqiedine	<i>F. puqiensis</i>	鳞茎	湖北蒲圻	8
A11	3 α -Puqiedin-7-ol	<i>F. puqiensis</i>	鳞茎	湖北蒲圻	8
A12	Lichuanine	<i>F. lichuanensis</i>	鳞茎	湖北利川	9
A13	Yibeirine	<i>F. pallidiflora</i>	鳞茎	新疆昌吉	10
A14	Walujewine B	<i>F. walujewii</i>	鳞茎	新疆伊犁	11
A15	Walujewine C	<i>F. walujewii</i>	鳞茎	新疆伊犁	11
A16	Walujewine D	<i>F. walujewii</i>	鳞茎	新疆伊犁	11
A17	3- <i>O</i> -Acetylverticine	<i>F. hupehensis</i>	鳞茎	湖北恩施	12
A18	Puqiedinone-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	<i>F. unibracteata</i>	鳞茎	四川若尔盖	13
A19	Frititorine A	<i>F. tortifolia</i>	鳞茎	新疆伊犁	14
A20	Frititorine B	<i>F. tortifolia</i>	鳞茎	新疆伊犁	14
A21	Yibeinone C	<i>F. pallidiflora</i>	鳞茎	新疆	15
A22	Yibeinone D	<i>F. pallidiflora</i>	鳞茎	新疆	15
A23	Walujewine E	<i>F. walujewii</i>	鳞茎	新疆伊犁	11
A24	Yibeinone E	<i>F. pallidiflora</i>	鳞茎	新疆伊犁	16
A25	Hupeheniziosiside	<i>F. lichuanensis</i>	鳞茎	湖北利川	17
A26	3- <i>O</i> -Acetoxyverticinone	<i>F. hupehensis</i>	鳞茎	湖北恩施	12
A27	Yibeisine	<i>F. pallidiflora</i>	鳞茎	新疆昌吉	10
A28	5 α ,14 α ,17 β -Cevanin-6-oxo-3 β ,20 β ,24 β -triol	<i>F. pallidiflora</i>	鳞茎	新疆	18
A29	($\pm$)-15- <i>O</i> -(2-Methylbutyroyl)germine	<i>V. lobelianum</i> and <i>V. nigrum</i>	根、根茎	蒙古国	19
A30	Lichuanisinine	<i>F. lichuanensis</i>	鳞茎	湖北利川	9
A31	Neogermine	<i>V. japonicum</i>	根、根茎	湖南	20
A32	9-Hydroxy-4-one derivative of 3-veratroylgermine	<i>V. nigrum</i>	根茎	云南	21
A33	Veramarine-3-yl formate	<i>V. nigrum</i>	根、根茎	韩国大德	22
A34	27-Epiebeienine	<i>F. karelinii</i>	鳞茎	新疆伊犁	23
A35	Frithunbol A	<i>F. thunbergii</i>	鳞茎	韩国	24

1.2 Veratramine (B) 型生物碱

Veratramine 类型生物碱为五环架构,与 cevaine 型异甾体生物碱的区别在于其 E 环的 C-N 键

断裂。在新发现的异甾体生物碱中所占比例最低,有 20 种,其化学结构见图 3,名称及来源见表 2。

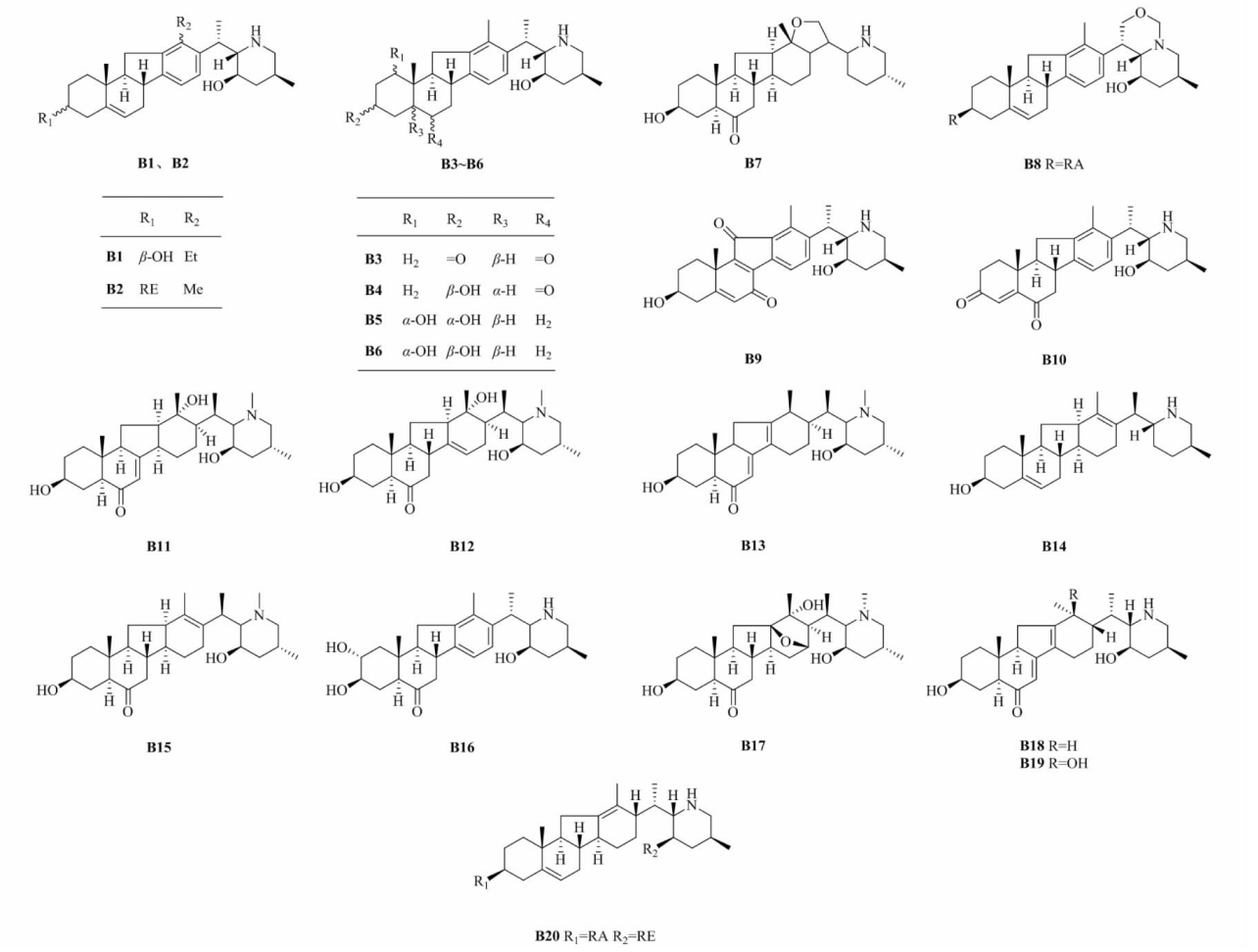


图 3 新发现 veratramine 型生物碱的化学结构

Fig. 3 Structures of new veratramine-type alkaloids

表 2 新发现 veratramine 型生物碱的名称及来源

Table 2 Name and source of new veratramine-type alkaloids

序号 No.	化合物名称 Chemical name	来源植物 Source	采集部位 Harvest part	收集地区 Area of source	参考文献 Ref.
B1	Veratravine E	<i>V. taliense</i>	根、根茎	云南大理	25
B2	Veratramine-3-yl acetate	<i>V. nigrum</i>	根、根茎	韩国大德	22
B3	Veratravine C	<i>V. taliense</i>	根、根茎	云南大理	25
B4	Yibeinone B	<i>F. pallidiflora</i>	鳞茎	新疆	15
B5	Suchengbeisine	<i>F. shuchengensis</i>	鳞茎	安徽亳州	26,27
B6	Veratravine A	<i>V. taliense</i>	根、根茎	云南大理	25
B7	Veratravine B	<i>V. taliense</i>	根、根茎	云南大理	25
B8	Veratravine D	<i>V. taliense</i>	根、根茎	云南大理	25
B9	Veratravine F	<i>V. taliense</i>	根、根茎	云南大理	25
B10	Veratravine G	<i>V. taliense</i>	根、根茎	云南大理	25
B11	Puqienine C	<i>F. puqienis</i>	鳞茎	湖北蒲圻	8

续表 2(Continued Tab. 2)

序号 No.	化合物名称 Chemical name	来源植物 Source	采集部位 Harvest part	收集地区 Area of source	参考文献 Ref.
B12	Puqienine D	<i>F. puqiensis</i>	鳞茎	湖北蒲圻	8
B13	Puqienine E	<i>F. puqiensis</i>	鳞茎	湖北蒲圻	8
B14	(20 <i>R</i> ,22 <i>S</i> ,25 <i>S</i>)-Veratra-5,13-dien-3 <i>β</i> -ol	<i>V. dahuricum</i>	根、根茎	河北安国	28
B15	(20 <i>R</i> ,22 <i>R</i> ,23 <i>R</i> ,25 <i>R</i>)-3 <i>β</i> ,23-Dihydroxy- <i>N</i> -methyl-veratram-13(17)-en-6-one	<i>F. pallidiflora</i>	鳞茎	新疆伊宁	29
B16	Pingbeimunone A	<i>F. ussuriensis</i>	鳞茎	甘肃兰州	30
B17	Puqienine F	<i>F. puqiensis</i>	鳞茎	湖北蒲圻	31
B18	(3 <i>β</i> ,5 <i>α</i> ,13 <i>α</i> ,23 <i>β</i>)-7,8,12,14-Tetradehydro-5,6,12,13-tetrahydro-3,23-dihydroxyveratraman-6-one	<i>F. hupehensis</i>	鳞茎	湖北恩施	12,32
B19	(3 <i>β</i> ,5 <i>α</i> ,13 <i>α</i> ,23 <i>β</i>)-7,8,12,14-Tetradehydro-5,6,12,13-tetrahydro-3,13,23-trihydroxyver-atraman-6-one	<i>F. hupehensis</i>	鳞茎	湖北恩施	12,32
B20	Veratramanol A	<i>V. maackii</i> var. <i>jaonicum</i>	根	韩国平昌	33

1.3 Jervine(C)型生物碱

Jervine 型生物碱骨架与 cevanine 型骨架相似，区别为 E 环为四氢呋喃环。在新发现的异甾体生

物碱中,数量少于 cevanine 型结构,为 25 种,其化学结构见图 4,名称及来源见表 3。

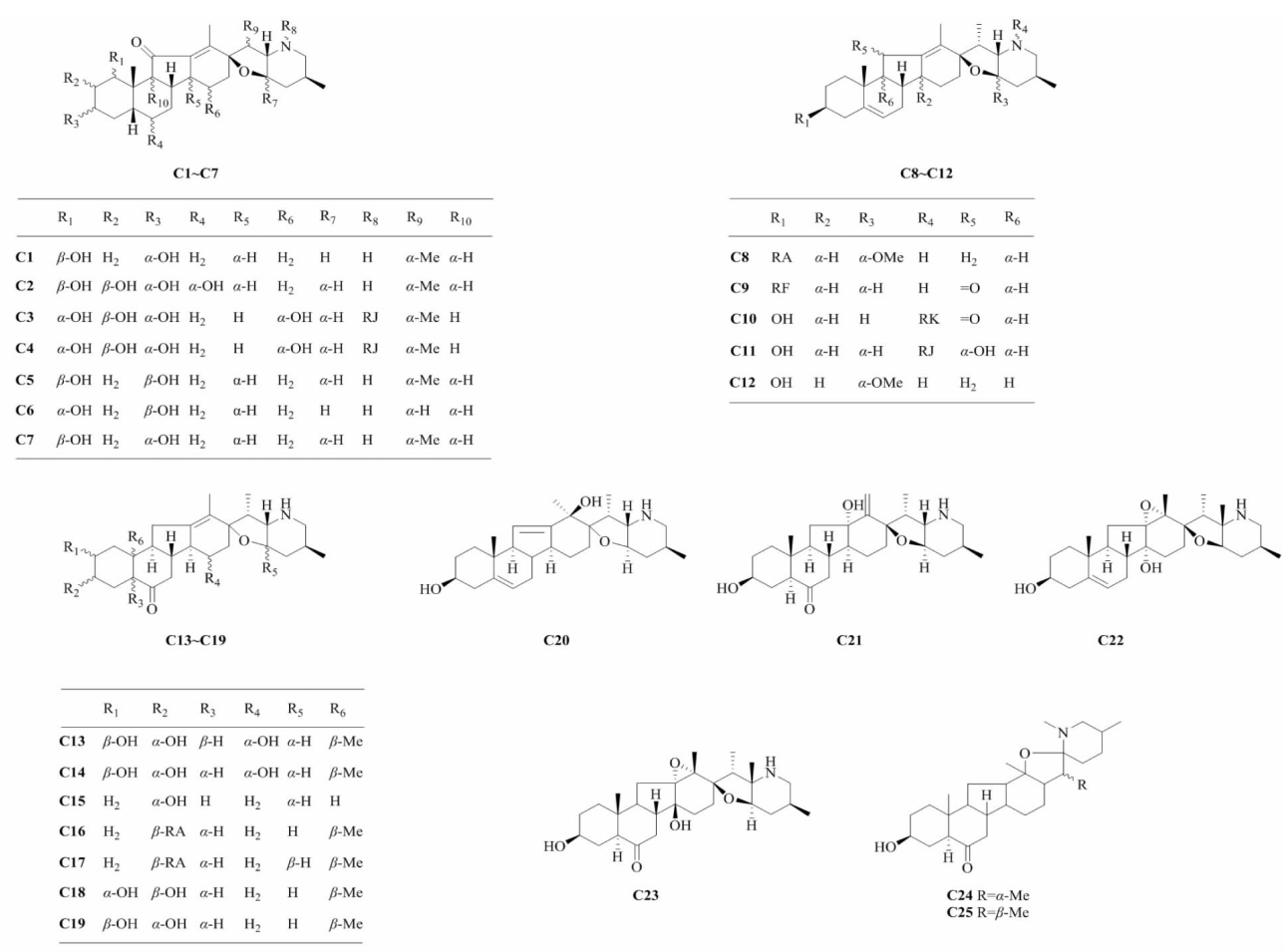


图 4 新发现 jervine 型生物碱的化学结构

Fig. 4 Structures of new jervine-type alkaloids

表 3 新发现 jervine 型生物碱的名称及来源
Table 3 Name and source of new jervine-type alkaloids

序号 No.	化合物名称 Chemical name	来源植物 Source	采集部位 Harvest part	收集地区 Area of source	参考文献 Ref.
C1	6,7-Epoxyverdine	<i>V. taliense</i>	全植株	云南大理	34
C2	2 β -Hydroxyverdine	<i>V. dahuricum</i>	根、根茎	辽宁	35
C3	Veraussine A	<i>V. nigrum</i> var. <i>ussuriense</i>	根、根茎	辽宁海城	36
C4	Veraussine B	<i>V. nigrum</i> var. <i>ussuriense</i>	根、根茎	辽宁海城	36
C5	(1 β ,3 β ,5 β)-1,3-Dihydroxyjervanin-12(13)-en-11-one	<i>V. nigrum</i>	根、根茎	韩国大德	22
C6	Veratraline C	<i>V. taliense</i>	根、根茎	云南大理	37
C7	(1 β ,3 α ,5 β)-1,3-Dihydroxyjervanin-12-en-11-one	<i>V. nigrum</i>	根、根茎	湖南	38
C8	23-Methoxycyclopamine-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	<i>V. maackii</i>	根、根茎	河南	39
C9	Jervine-3-yl formate	<i>V. nigrum</i>	根、根茎	韩国大德	22
C10	Veratraline A	<i>V. taliense</i>	根、根茎	云南大理	37
C11	Neoverapatuline	<i>V. nigrum</i>	根、根茎	湖南	38
C12	23-Methoxycyclopamine	<i>V. nigrum</i>	全植株	陕西太白	3
C13	Karelinine	<i>F. karelinii</i>	鳞茎	新疆伊犁	23
C14	5-Epikarelinine	<i>F. karelinii</i>	鳞茎	新疆伊犁	23
C15	Frititorine C	<i>F. tortifolia</i>	鳞茎	新疆伊犁	14
C16	Peimisine-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	<i>F. unibracteata</i>	鳞茎	四川若尔盖	13
C17	Frithunbol B	<i>F. thunbergii</i>	鳞茎	韩国	24
C18	Pengbeisine A	<i>F. monatha</i>	鳞茎	江西九江	40
C19	Pengbeisine B	<i>F. monatha</i>	鳞茎	江西九江	40
C20	Jerv-5,11-diene-3 β ,13 β -diol	<i>V. nigrum</i>	根、根茎	韩国大德	22
C21	Walujewine A	<i>F. walujewii</i>	鳞茎	新疆伊犁	11
C22	Veratraline B	<i>V. taliense</i>	根、根茎	云南大理	37
C23	Yibeinone A	<i>F. pallidiflora</i>	鳞茎	新疆	15
C24	<i>N</i> -Methyl-22,26-imino-13,22-oxido-5 α ,20 α -jervine-3 β -ol-6-one	<i>F. monatha</i>	鳞茎	江西九江	41
C25	<i>N</i> -Methyl-22,26-imino-13,22-oxido-5 α ,20 β -jervine-3 β -ol-6-one	<i>F. monatha</i>	鳞茎	江西九江	41

植物中异甾体生物碱的含量受多种因素影响,包括温度、产地、部位和种类等。研究表明暗紫贝母随着海拔升高,生物碱含量随之上升,温度的降低有利于植物体内生物碱含量的积累,但超过一定范围后不利于植物的生长^[42]。除温度外,不同产地同种植物中生物碱含量亦有不同,在六个浙贝母产区中,磐安(0.53%)、缙云(0.52%)、象山(0.52%)产区生物碱含量较高,而东阳(0.44%)、鄞州(0.41%)、舟山(0.38%)产区较低,且差距达到0.15%^[43]。此外,浙贝母不同部位含生物碱总量也有差别,Chen等^[44]测定和比较了浙贝母花、茎、鳞茎的总生物碱含量,结果显示花为0.182%,茎为0.047%,鳞茎为0.341%,这也与大多采用贝母鳞茎作为药用部位相符。还有不同种类贝母所含生物碱总量有着极大的差异,相关研究^[45]比较了平贝母、太白贝

母、松贝、青贝、炉贝的总生物碱含量,测定结果显示太白贝母(野生)>平贝母>青贝>松贝>炉贝>太白贝母(栽培),其中太白贝母的野生品种(0.2218%)与栽培品种(0.0576%)的差距近四倍。总之,植物中异甾体生物碱含量稀少,且受内部因素与外部因素影响而差异不小,了解这种差异对品种选育和栽培研究极具价值。目前未见对藜芦属植物的相关研究报道。

2 异甾体生物碱的化学合成

部分异甾体生物碱对肿瘤干细胞有抑制作用,其中最著名的当为 Hedgehog (Hh) 信号途径传导抑制剂环巴胺。天然异甾体生物碱几乎都来源于贝母属和藜芦属植物,而从中提取分离困难重重,得率不尽如人意,这使得异甾体生物碱的合成成为必然。异甾体生物碱本身的 C-nor-*D*-homo-[14(13→12)-

abeo]环型对合成有着相当大的难度,藜芦属植物中异甾体生物碱的生源途径决定了工业合成几乎难以做到^[46]。目前合成研究最多的是环巴胺及其相关衍生物,早前 Giannis 等^[47]便使用去氢表雄酮为原料合成环巴胺,反应过程共有 20 步,接近 1% 的总产率。Mousavizadeh 等^[48]重复了该过程,得到了相同的结果。此外 Mousavizadeh 及其同事还使用了路易斯酸介导的 Nazarov Cyclization 法,用以 [C-nor-D-homo]-生物碱的一般合成以及相关转化方法(图 5)。值得注意的是,反应最后一步转化使用的路易斯酸仅 TiCl_4 取得成功,其他如 FeCl_3 、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 、 AlCl_3 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 及 Brønsted 酸 (TsOH 、 TFA) 均以失败告终。在此之前,Heretsch 等^[49]便介绍了另一种合成 [C-nor-D-homo]-生物碱的方法(图 6),区别在于使用 Schönecker's C-H 活化/羟化手段

脱去原料中的 C-12 羟基,重排形成 C-nor-D-homo-环结构,并在 C-12 与 C-13 间形成碳碳双键,其他相似物质的合成结果表明该方法同样适用。C/D 环的构建是异甾体生物碱合成的关键,Heretsch 的方法针对具有特定结构的底物,而 Mousavizadeh 等给出的转化方法采用简单的双环结构,在异甾体生物碱的合成上具有一定意义。环巴胺的合成也可以从已知相似结构的生物碱修饰得到,如将贝母辛转化为环巴胺(图 7),其过程简单,并且反应条件温和,产率高,转化率可达 93%,原料获取较为容易^[50]。还有研究报道^[51]以 $\text{ketone}(\pm)-4$ 化合物为原料,合成去氢表雄酮,这不仅为环巴胺的合成原料提供了一种解决方案,也为环巴胺的工艺路线提供了新的思路。

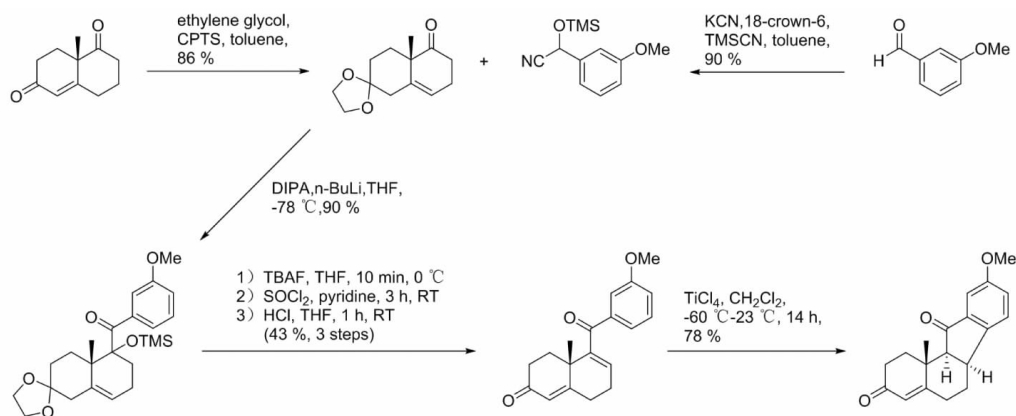


图 5 [C-nor-D-homo]-生物碱的合成

Fig. 5 Synthesis of a C-nor-D-homo-steroid

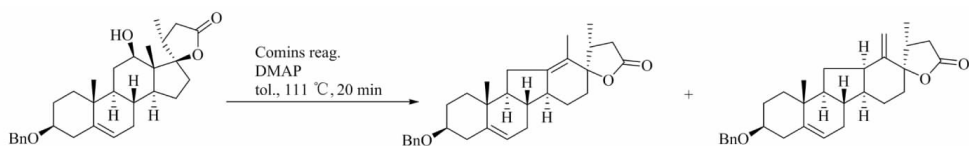


图 6 C-nor-D-homo-环合成

Fig. 6 C-nor-D-homo-cyclosynthesis

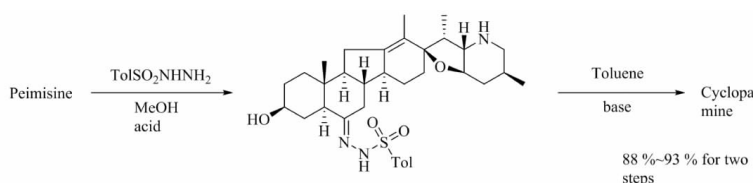


图 7 贝母辛转化为环巴胺

Fig. 7 The conversion of peimisine to cyclopamine

Hh 信号途径被发现后,环巴胺一直是备受关注的抗癌候选物,而对其相似化合物亦多有研究。环巴胺的缺点是酸不耐受、易水解成有毒的藜芦胺。鉴于此 Rabe 等^[52]设计了对 Hh 信号途径有着类似作用活性的类似结构,与环巴胺不同的是 F 环采用的是哌啶结构,并去除了 C-21 甲基,同样经由去氢表雄酮原料合成得到。另为寻找酸耐受的环巴胺类似物,在环巴胺 C-13 位进行改性研究,其合成的类似物 bis-exo-cyclopamine 在 C-13 和 C-25 位均改为碳碳双键,其余与环巴胺相同,在 pH = 1 的酸性条件下,24 h 后结构依然稳定,总产率可达 18%^[53]。

3 药理活性

3.1 抗炎作用

炎症症状程度分轻度与重度,严重的炎症反应会引起病理改变,给人带来红肿热痛等痛苦,甚至造成脏器功能受损和破坏,故关于炎症的治疗研究意义重大。NF- κ B 是已知炎症相关的重要因素,调控着不同促炎蛋白的表达。Zhou 等^[54]使用基于 UP-LC-Q/TOF MS 的综合策略,通过 PCA 和 ANN 分析方法对五种贝母属植物(浙贝、松贝、平贝、青贝、炉贝)的生物碱进行研究,发现浙贝中生物碱可有效抑制炎症反应,在高剂量 10 mg/mL 和中剂量 3 mg/mL 的情况下,能够有效抑制 TNF- α 诱导的 HEK 293 细胞中的 NF- κ B 信号通路的表达,且剂量越高,效果越明显,并优于其他贝母组。其分析结果表明 cevanine 型生物碱 C-6 羟基、C-20 羟基和 C-6 羰基是抑制 NF- κ B 信号通路的有效基团。Wu 等^[55]对 RAW 264.7 巨噬细胞促炎性介质的研究发现,川贝中西贝素和贝母素乙能够抑制 NF- κ B 信号通路,从而达到抑制 NO 的产生和促炎因子的过表达,其机制在于两化合物可以通过抑制 I κ B α 磷酸化来抑制 NF- κ B 的核转录和转录活性,实验表明两化合物活性在 0 ~ 150 μ M 浓度范围内呈正量效关系。值得关注的是西贝素和贝母素乙两者都有 C-6 羰基和 C-20 羟基取代,差别在于前者为 D/E 顺式构型,后者是反式构型,但在抑制 NO、TNF- α 、IL-1 β 、COX-2 及 I κ B α 等促炎因子活性上无明显差异。另在脂多糖(LPS)诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞研究^[56]表明:五种异甾体生物碱(imperialine、verticinone、verticine、delavine 和 peimisine)均能减少 NO、TNF- α 和 IL-6 产生,抑制 TNF- α 和 IL-6 的 mRNA 转录,同时这五种异甾体生物碱抗炎机制还与抑制丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)信号通路磷酸化有关。其中 ce-

vanine 型生物碱因同时具有 C-6 羰基和 C-20 羟基而具有较好的抗炎效果,且强于 jervine 型生物碱,同样其 D/E 顺反异构对抗炎作用没有明显影响。

3.2 镇痛作用

镇痛药能为患者缓释痛苦、减轻疼痛,是临床常用药物,但含异甾体生物碱成分的止痛药少见。近年研究发现异甾体生物碱具有良好的止痛效果。Li 等^[25,37]对藜芦属植物大理藜芦中提取出的异甾体生物碱进行了抗炎止痛研究,所得到的异甾体生物碱均显示出良好的止痛作用,发现五种异甾体生物碱的镇痛效果强于常用药哌替啶。其中 jervine 型生物碱的镇痛效果均好于哌替啶,C-1 和 C-3 羟基取代可能对抑制活性有较大影响,如失去两个羟基基团的 dihydrojervine 镇痛活性低于其他同类生物碱,不过 C-6 位上羟基取代后会使活性减弱;而在 veratramine 型生物碱中 C-3 取代基种类及构型、C-6 羰基取代及其共轭体系可能起主要作用。

3.3 降压作用

血管紧张素转化酶(ACE)普遍存在于人身体多个部位,位于肺部的 ACE 含量丰富且活性最高,其可强烈收缩血管,增高血压。An 等^[57]评估蒲圻贝母中异甾体生物碱降压作用时,发现 veratramine 型生物碱对 ACE 具有一定的抑制作用,其中 C-6 位羰基与双键 C-7(8)及 C-14(12)形成的长共轭体系应是发挥 ACE 抑制作用的关键因素。另有研究^[58]表明实验中 jervine 型生物碱均有一定的降压效果,A 环和 B 环中羟基较多的 verdine 生物碱显示出更强的降压作用,尤其是 B 环 6 位羟基存在时降压效果显著;而相比较 cevanine 型生物碱的降压活性不明显。

3.4 平喘作用

哮喘是全球人群饱受折磨的呼吸道疾病,可由多种因素引起,病情顽固且难以根除,严重时可能造成生命危险,如何有效改善和解决哮喘疾病是目前世界性难题之一。Wnt/ β -catenin 信号通路是参与哮喘发生的重要通路,Wnt 信号通路的配体 Wnt5a 和 Wnt7b 在调控气管及肺部平滑肌中必不可少,而 β -catenin 在细胞的生长、增殖以及稳态维持起着重要作用。当支气管过度收缩或拉伸时,会激活 β -catenin 进而促进气道上皮细胞增殖、分化和细胞外基质生产,使组织修复、纤维化以及哮喘气道重塑^[59]。近年发现伊贝母内异甾体生物碱 A22 和

A23 均有良好的平喘作用,其平喘能力强弱为氨茶碱($pA_2 = 7.32 \pm 0.08$; $EC_{50} = 0.05 \pm 0.00 \mu M$) > A22(6.19 ± 0.02 ; $0.65 \pm 0.02 \mu M$) > A23(5.58 ± 0.09 ; $3.00 \pm 0.68 \mu M$) > 硝苯地平(5.22 ± 0.08 ; $6.50 \pm 1.00 \mu M$),其可能的平喘作用机制即是通过抑制 Wnt5a 或者 Wnt7b 的蛋白表达,从而抑制 β -catenin 激活,进而阻止了哮喘气道炎症和气道重塑的发生发展^[15,59]。还有托里贝母中新发现的异甾体生物碱 A20 对 ACE 诱导的气管收缩表现出明显的舒张作用,其 pA_2 值为 $5.97 \pm 0.92 \mu M$, EC_{50} 值为 $3.40 \pm 4.90 \mu M$,舒张能力与氨茶碱相当^[14]。另外 Cui 等^[60]采用网络药理学结合分子对接的研究方法,发现浙贝母花中异甾体生物碱贝母素甲和贝母素乙可通过作用于 PTGS2、AKT1 等靶点而抑制呼吸道炎症,减少黏液分泌,抑制气管重塑。以上表明,cevanine 型生物碱应是异甾体生物碱中具有抗哮喘功效的主要结构类型,C-6 位羰基以及 C-20 位羟基结构应是发挥抗哮喘活性不可或缺的存在,而 3 位羟基的糖苷化会使得活性减弱,氮氧化物的存在也会削弱其平喘作用。

3.5 抗血栓作用

Song 等^[61]发现黑藜芦总生物碱有着不俗的抗血栓能力,其中分出的藜芦酰基棋盘花胺是唯一在各个剂量都强于总生物碱的化合物,可能为总生物碱中起抗血栓活性的主要成分。值得注意的是,cevanine 型生物碱都表现出或强或弱的抗血栓活性。从初步构效关系来看,cevanine 型骨架可能是抗血栓活性所必需,而 C-3 位酯基的取代能够增强其抗血栓作用。鉴于血栓与血小板的血管聚集程度相关,Tang 等^[62]对兴安藜芦进行了研究,从中得到的五种 cevanine 型生物碱都表现出抑制血小板聚集活性,其中 15-angyloylgermine 生物碱在花生四烯酸诱导的培养基上显示了最强的抑制作用(200 μM 时为 100%,100 μM 时为 95.4%)。与之对应的 veratramine 型生物碱抑制率较低,仅介藜芦胺的抑制率略高。故 cevanine 型生物碱可能具有普遍的抗血栓活性,可进一步作为抗血栓药物的先导物开发,不过目前尚缺乏后续的药代动力学和临床数据。

3.6 胆碱酯酶抑制作用

乙酰胆碱酯酶(AChE)与丁酰胆碱酯酶(BChE)活性的增加是反映阿尔茨海默病(AD)的重要指标。AChE 抑制剂是目前临床主要使用的抗 AD 药物,而对 AD 中后期来说 BChE 则是更有价值

的药物作用靶标。近年研究^[11]发现 cevanine 型生物碱对 BChE 的抑制活性强于 AChE,不过对这两种酶抑制活性的强弱顺序一致;与之相反 jervine 型生物碱则为选择性 AChE 抑制剂。值得注意的是,cevanine 型生物碱 C-6 位 β 羟基取代后的抑制活性强于 α 羟基取代,而 C-20 位羟基取代会导致其抑制活性消失。另外 jervine 型生物碱中 N- α H 取向、末端双键和 C-12 羟基的存在对 AChE 选择性抑制具有重要影响。再有研究表明^[63]cevanine 型生物碱 hupeheninoside 和 chuanbeinone 均为选择性 BChE 抑制剂($IC_{50} = 2.1 \mu M$ 和 $0.7 \mu M$),而 C-20 羟基取代的 cevanine 型生物碱均未表现出 ChE 抑制作用,N-甲基化后也极大地削弱了其抑制活性。比较特殊的是,sinpeinine A 和 chuanbeinone 结构相近,其为 cevanine 型生物碱 E/F 环的顺反异构体,但结果表明 chuanbeinone 抑制活性远高于 sinpeinine A,提示 E/F 顺式构型(22- β H)有利于胆碱酯酶抑制作用。

3.7 抗病毒作用

流感病毒可引起具高发病率和高死亡率的呼吸系统疾病。Kim 等^[64]评估了 *F. thunbergii* 提取物对流感病毒(H1N1)感染的治疗效果,体外研究结果表明:与 oseltamivir 对照相比(CC_{50} : 733 $\mu g/mL$; EC_{50} : 3.3 $\mu g/mL$),*F. thunbergii* 提取物 CC_{50} 值高达 7 500 $\mu g/mL$, EC_{50} 为 148.2 $\mu g/mL$,说明其具有中等抗流感 H1N1 病毒效果,且毒性很低。且在以网络药理学预测 *F. thunbergii* 治疗流感的潜在成分中,确立了两个化合物天竺葵色素和 β -谷甾醇及其与流感相关的九个靶基因(BCL2、CASP3、HSP90AA1、ICAM1、JUN、NOS2、PPARG、PTGS1 和 PTGS2)之间的相互关系,建立了成分-流感等网络,揭示了 *F. thunbergii* 成分发挥流感治疗作用的内在联系^[65]。除流感病毒外,Li 等^[21]报道了异甾体生物碱抗番茄黄化曲叶病毒(TYLCV)的活性,显示 40 $\mu g/mL$ 时 3-angeloylzygermine 和 3-angeloylgermine 对 TYLCV 抑制率分别为 74.6% 和 63.4%,强于阳性对照宁南霉素(51.4%)。

3.8 抗肿瘤作用

转录因子激活蛋白 1(AP-1)调节多种蛋白质编码基因,参与许多细胞功能,包括增殖、转化、上皮间质转化和凋亡。研究表明,veratramine 型生物碱能对 AP-1 信号传导途径选择性抑制或直接与 AP-1 中目标 DNA 序列的特定位点结合。AP-1 下游基因位点 Cd14、Mmp9、Il6 等在 AP-1 蛋白被激活时,可受

到 veratramine 型生物碱的抑制;而其他基因位点 Fos、Jun 和 Myc 等则受其调节激活,即 veratramine 型生物碱与 AP-1 位点的竞争结合,调控着 AP-1 家族蛋白的表达。而且 veratramine 型生物碱也能有效抑制 SUV(太阳紫外线)诱导的 AP-1 活化,可在 UV 诱导的皮肤炎症和致癌中起着重要作用^[66]。天目贝母中 veratramine 型生物碱 B18 和 B19 均对 HepG2 细胞增殖有抑制作用(B18:IC₅₀ = 1.73 μM; B19:IC₅₀ = 1.41 μM),且 B19 也显著抑制 Hela 细胞增殖(IC₅₀ = 0.23 μM)^[12]。另外环巴胺及其衍生物的肿瘤抑制与 NF-κB 信号通路、Shh 信号通路和 Bcl-2 的下调等相关,并能通过拮抗 Smo 受体阻断 Hh 通路达到抗癌效果。环巴胺及其衍生物 CUR0199691 能够抑制雌激素受体(ER)的阳性细胞或 ER 阴性乳腺癌细胞两者之一的增殖揭示了其多靶向性抗癌优势^[67]。目前研究发现异甾体类生物碱抗肿瘤的作用机制多与 Hedgehog 信号通路、caspase-3 凋亡、细胞周期和自噬有关^[68]。

3.9 其他生物活性

除上述药理活性外,异甾体生物碱还具有抗糖尿病^[22]、抑制氧化应激^[69]、抗锥虫^[70]等生物活性。

4 结语与展望

异甾体生物碱是百合科贝母属和藜芦属植物的主要次生代谢产物,其在抗炎、镇痛、降压、平喘、抗血栓、胆碱酯酶抑制、抗病毒和抗肿瘤等方面具有广泛的应用前景。但多数异甾体生物碱类成分在植物中含量过低、分离难度大制约着异甾体生物碱构效关系的深入开展;还有研究内容大多停留于单一靶点和单一活性,缺乏对其多靶向作用机制的系统研究。为此,笔者建议以下几个研究方向的探索需加以深究:(1)继续对成分不明的同属植物开展化学研究,提升异甾体生物碱结构多样性;探讨同种植物不同部位化学成分及其药用价值,尤其是贝母属药材的研究部位几乎都是鳞茎、花、果、茎、叶等其他部位研究鲜见涉及;基于 molecular networking、LC-MS、ligand fishing 等技术手段进行目标化合物群的精准分离。(2)有效异甾体生物碱(如环巴胺)的简短全合成路线和方法亟需攻克,高含量异甾体生物碱与高活性异甾体生物碱间半合成的转化修饰值得研究。(3)加强异甾体生物碱其他药理活性的筛选,扩大该类成分的应用范围,实行“一物多筛”;对具抗炎、抗肿瘤等多种药理作用的单一成分进行共同作用机制沟通环节的探究,以利发现新颖靶标或未

知活性。目前异甾体生物碱的研究仍处于初级阶段,随着新发现的异甾体生物碱不断增多和药理活性的再评价,异甾体生物碱的药用价值定能得以充分开发和利用。

参考文献

- Li H, et al. Chemistry, bioactivity and geographical diversity of steroidal alkaloids from the Liliaceae family [J]. Nat Prod Rep, 2006, 23: 735-752.
- Zhu WF, et al. Progress of the research on the steroidal alkaloid [J]. Asia-Pac Tradit Med (亚太传统医药), 2008, 4 (1): 40-43.
- Wang B, et al. Two new steroidal alkaloids from *Veratrum nigrum* L [J]. Helv Chim Acta, 2008, 91: 244-248.
- Tanaka N, et al. Veramadines A and B, new steroidal alkaloids from *Veratrum maackii* var. *japonicum* [J]. Chem Pharm Bull, 2011, 59: 909-912.
- Shi JM, et al. A new alkaloid from *Veratrum grandiflorum* [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2020, 51: 3365-3371.
- Cong Y, et al. A study on the chemical constituents of *Veratrum nigrum* L. processed by rice vinegar [J]. J Asian Nat Prod Res, 2008, 10: 616-621.
- Tang J, et al. Four new germine esters from *Veratrum dahuricum* [J]. Helv Chim Acta, 2007, 90: 769-775.
- Jiang Y, et al. New steroidal alkaloids from the bulbs of *Fritillaria puguensis* [J]. Steroids, 2006, 71: 843-848.
- Pi HF, et al. Two new steroidal alkaloids from bulbs of *Fritillaria lichuanensis* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2006, 8: 253-257.
- Liu M, et al. Two new steroidal alkaloids from bulbs of *Fritillaria pallidiflora* [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2016, 47: 876-880.
- Liu YM, et al. Isosteroidal alkaloids as potent dual-binding site inhibitors of both acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase from the bulbs of *Fritillaria walujewii* [J]. Eur J Med Chem, 2017, 137: 280-291.
- Zhang YH, et al. Cytotoxic alkaloids from the bulbs of *Fritillaria hupehensis* [J]. Chem Biodivers, 2008, 5: 259-266.
- Zhang Q, et al. Steroidal alkaloids from the bulbs of *Fritillaria unibracteata* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2011, 13: 1098-1103.
- Hu Z, et al. Isosteroidal alkaloids from the bulbs of *Fritillaria tortifolia* [J]. Fitoterapia, 2018, 131: 112-118.
- Li Y, et al. New isosteroidal alkaloids with tracheal relaxant effect from the bulbs of *Fritillaria pallidiflora* Schrenk [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2016, 26: 1983-1987.

- 16 Li Y, et al. A new alkaloid with tracheal relaxant effect from the bulbs of *Fritillaria pallidiflora* [J]. Chem Nat Compd, 2017, 53: 926-928.
- 17 Pi H, et al. Steroidal alkaloids from bulbs of *Fritillaria lichuanensis* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2006, 8 (1-2): 133-136.
- 18 Xu W, et al. Chemical constituents from bulbs of *Fritillaria pallidiflora* Schrenk [J]. Biochem Syst Ecol, 2014, 57: 198-202.
- 19 Christov V, et al. Steroidal alkaloids of *Veratrum lobelianum* Bernh. and *Veratrum nigrum* L [J]. Z Naturforsch C, 2010, 65(3-4): 195.
- 20 Cong Y, et al. Steroidal alkaloids from *Veratrum japonicum* with genotoxicity on brain cell DNA of the cerebellum and cerebral cortex in mice [J]. Planta Med, 2007, 73: 1588-1591.
- 21 Li Y, et al. Two new steroidal alkaloids from the rhizomes of *Veratrum nigrum* L. and their anti-TYLCV activity [J]. Fitoterapia, 2020, 147: 104731.
- 22 Kang C, et al. Steroidal alkaloids from *Veratrum nigrum* enhance glucose uptake in skeletal muscle cells [J]. J Nat Prod, 2015, 78: 803-810.
- 23 Huang JC, et al. Isosteroidal alkaloids from *Fritillaria karelinii* [J]. Chin J Org Chem (有机化学), 2019, 39: 842-847.
- 24 Suh WS, et al. Two new steroidal alkaloids from the bulbs of *Fritillaria thunbergii* [J]. Heterocycles, 2018, 96: 921-930.
- 25 Li Q, et al. Seven new veratramine-type alkaloids with potent analgesic effect from *Veratrum taliense* [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 244: 112137.
- 26 Wen J. Isosteroidal alkaloids from *Fritillaria shuchengsis* and synthesis of wanpeinine A derivatives [D]. Chengdu: Southwest Jiaotong University (西南交通大学), 2010.
- 27 Huang S, et al. A novel steroidal alkaloid from *Fritillaria shuchengsis* [J]. J Nat Med, 2013, 67: 647-651.
- 28 Zhao L, et al. Steroidal alkaloids of from *Veratrum dahuricum* [J]. Chin J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2009, 34 (23): 3039-3042.
- 29 Shen S, et al. Chemical constituents from *Fritillaria pallidiflora* Schrenk [J]. Biochem Syst Ecol, 2012, 45: 183-187.
- 30 Yang Z, et al. A new alkaloid from *Fritillaria ussuriensis* Maxim [J]. Fitoterapia, 2012, 83(1): 137-141.
- 31 Li H J, et al. Puqienine F, a novel veratramine alkaloid from the bulbs of *Fritillaria puqiensis* [J]. Chem Pharm Bull, 2006, 54: 722-724.
- 32 Zhang YH, et al. A new veratramine alkaloid from the bulbs of *Fritillaria hupehensis* [J]. Chin Chem Lett, 2007, 18: 175-177.
- 33 Kim J, et al. One new veratramine-type alkaloid from *Veratrum maackii* var. *japonicum* and antioxidative activities of isolated compounds [J]. Nat Prod Commun, 2020, 15 (7): 1-5.
- 34 Sun Y, et al. Three new pregnane alkaloids from *Veratrum taliense* [J]. Helv Chim Acta, 2012, 95: 1114-1120.
- 35 Cong Y, et al. Steroidal alkaloids from *Veratrum dahuricum* (Turcz.) Loes. f. with genotoxicity on brain cell DNA in mice [J]. Helv Chim Acta, 2015, 98(1): 85-91.
- 36 Zhou XF, et al. Two new steroidal alkaloids from *Veratrum nigrum* var. *ussuriense* [J]. Chin Chem Lett, 2010, 21: 1209-1212.
- 37 Li Q, et al. Potent anti-inflammatory and analgesic steroidal alkaloids from *Veratrum taliense* [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 179: 274-279.
- 38 Cong Y, et al. Steroidal alkaloids from the roots and rhizomes of *Veratrum nigrum* L [J]. Helv Chim Acta, 2007, 90: 1038-1042.
- 39 Cong Y, et al. Steroidal alkaloids from *Veratrum maackii* Regel with genotoxicity on brain-cell DNA in mice [J]. Helv Chim Acta, 2015, 98: 539-545.
- 40 Liu HN, et al. Steroidal alkaloids from the bulbs of *Fritillaria monatha* [J]. Chin Chem Lett, 2008, 19: 544-546.
- 41 Liu HN, et al. Two novel isosteroid alkaloids from *Fritillaria monatha* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2007, 9: 563-567.
- 42 Zhang L, et al. Variation of seedling growth and the content of total alkaloid of *Fritillaria unibracteata* along altitudinal gradients [J]. J Sichuan Sci Tech (四川林业科技), 2016, 37 (02): 80-83.
- 43 Yao DZ, et al. Determination and comparison of total alkaloids content of *Fritillariae Thunbergii* bulb from different habitats [J]. Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药理学), 2014, 31: 1249-1251.
- 44 Chen WJ, et al. Content measurement of bulb total alkaloid and saponin in Zhejiang *Fritillariae* and *Thuubergii* [J]. J Zhejiang Coll Tradit Chin Med (浙江中医药大学学报), 2008, 32: 530-531.
- 45 Chen HZ, et al. Comparative study on the content determination and the anti-tussive and anti-inflammatory effects of the total alkaloids of Pingbeimu and Chuanbeimu [J]. Sci Technol Food Ind (食品工业科技), 2017, 38(15): 63-67.
- 46 Szeliga M, et al. Identification of candidate genes involved in steroidal alkaloids biosynthesis in organ-specific transcriptomes of *Veratrum nigrum* L [J]. Gene, 2019, 712: 143962.
- 47 Giannis A, et al. Synthesis of cyclopamine using a biomimetic and diastereoselective approach [J]. Angew Chem Int Edit, 2009, 48: 7911-7914.

- 48 Mousavizadeh F, et al. Synthesis of C-Nor-D-homo-steroidal alkaloids and their derivatives [J]. Synthesis (Stuttgart), 2018, 50:1587-1600.
- 49 Heretsch P, et al. A biomimetic approach to C-nor-D-homo-steroids [J]. J Am Chem Soc, 2010, 132:9968-9969.
- 50 Zheng SY, et al. A convenient and efficient one-pot conversion of peimisine into cyclopamine [J]. Fitoterapia, 2012, 83:1238-1241.
- 51 Zhang X, et al. Synthesis of A B C-ring subunit of C-nor-D-homo-steroidal alkaloids: towards the total synthesis of cyclopamine [J]. Chin J Nat Med, 2013, 11:277-283.
- 52 Rabe S, et al. C-H-Functionalization logic guides the synthesis of a carbacyclopamine analog [J]. Beilstein J Org Chem, 2014, 10:1564-1569.
- 53 Moschner J, et al. Cyclopamine analogs bearing exocyclic methylenes are highly potent and acid-stable inhibitors of hedgehog signaling [J]. Beilstein J Org Chem, 2013, 9:2328-2335.
- 54 Zhou M, et al. Comparison and evaluation of antimuscarinic and anti-inflammatory effects of five bulbous fritillariae species based on UPLC-Q/TOF integrated dual-luciferase reporter assay, PCA and ANN analysis [J]. J Chromatogr B, 2017, 1041-1042:60-69.
- 55 Wu K, et al. Imperialine and verticinone from bulbs of *Fritillaria wabuensis* inhibit pro-inflammatory mediators in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages [J]. Planta Med, 2015, 81:821-829.
- 56 Liu S, et al. Isosteroid alkaloids with different chemical structures from *Fritillariae cirrhosae* bulbous alleviate LPS-induced inflammatory response in RAW 264.7 cells by MAPK signaling pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 78:106047.
- 57 An J, et al. Puqienine E: An angiotensin converting enzyme inhibitory steroidal alkaloid from *Fritillaria puiensis* [J]. Fitoterapia, 2010, 81(3):149-152.
- 58 Cong Y, et al. A structure-activity relationship between the veratrum alkaloids on the antihypertension and DNA damage activity in mice [J]. Chem Biodivers, 2020, 17(2):e1900473.
- 59 Jiao HJ, et al. Isosteroidal alkaloids from *Fritillariae pallidi-florae* bulbous inhibit airway inflammation and remodeling by modulating wnt/ β -catenin signal pathway in asthma rats [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Tech(世界科学技术-中医药现代化), 2020, 22:1871-1876.
- 60 Cui MC, et al. Antitussive and expectant mechanism of *Fritillariae Thunbergii* Flos and *Eriobotryae* Flos based on network pharmacology and molecular docking [J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2021, 33:282-290.
- 61 Song QL, et al. Study on antithrombotic activities and structure-activity relationships of *Veratrum nigrum* alkaloids [J]. J Chin Med Mater(中药材), 2014, 37:2034-2038.
- 62 Tang J, et al. Antitumor and antiplatelet activity of alkaloids from *Veratrum dahuricum* [J]. Phytother Res, 2010, 24:821-826.
- 63 Lin BQ, et al. Inhibitors of acetylcholine esterase in vitro screening of steroidal alkaloids from *Fritillaria* species [J]. Planta Med, 2006, 72:814-818.
- 64 Kim M, et al. Antiviral activity of *Fritillaria thunbergii* extract against human influenza virus H1N1 (PR8) *in vitro*, *in ovo* and *in vivo* [J]. J microbiol biotechnol, 2020, 30:172-177.
- 65 Minjee K, et al. A network-based pharmacology study of active compounds and targets of *Fritillaria thunbergii* against influenza [J]. Comput Biol Chem, 2020, 89:107375.
- 66 Bai F, et al. Veratramine modulates AP-1-dependent gene transcription by directly binding to programmable DNA [J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46:546-557.
- 67 Jiang QW, et al. Therapeutic potential of steroidal alkaloids in cancer and other diseases [J]. Med Res Rev, 2016, 36(1):119-143.
- 68 Shang Y, et al. Antitumor activity of isosteroidal alkaloids from the plants in the genus *Veratrum* and *Fritillaria* [J]. Curr Protein Pept Sc, 2018, 19:302-310.
- 69 Liu S, et al. Isosteroid alkaloids from *Fritillaria cirrhosa* bulbous as inhibitors of cigarette smoke-induced oxidative stress [J]. Fitoterapia, 2020, 140:104434.
- 70 Rosenkranz V, et al. Alkaloids induce programmed cell death in bloodstream forms of trypanosomes (*Trypanosoma b. brucei*) [J]. Molecules, 2008, 13:2462-2473.