

酮洛芬丹皮酚酯及其类似物的合成及抗炎活性研究

姜玉才¹, 黄爱文², 彭永练³, 朱春梅¹, 林美珍¹, 陈莉敏^{3*} (1.中国人民解放军第九五医院药学科, 福建 莆田 351100; 2.南京军区福州总医院药学科, 福州 350025, 3.福建医科大学药学院药物化学系, 福州 350004)

摘要: 目的 合成 5 种酮洛芬酯类化合物, 并研究其抗炎活性和胃肠道不良反应。方法 以丹皮酚及结构类似物和酮洛芬为原料, 通过碳二亚胺法合成 5 种化合物; 采用二甲苯致小鼠耳廓肿胀模型和角叉菜胶致大鼠足趾肿胀试验对化合物抗炎活性做了初步的药理学筛选; 同时考察化合物对胃肠道不良反应的影响。结果 化合物的结构经 ¹H-NMR 及 MS 得到确证; 5 个目标化合物均能显著地减轻小鼠的耳肿胀和大鼠的足趾肿胀程度, 与其相应的阳性和阴性对照组相比, 都具有良好的抗炎效果; 同时, 5 个目标化合物对胃肠损伤面积明显小于阳性组和阴性组, 能够明显地减轻胃肠道的不良反应。结论 合成了 5 种酮洛芬酯类化合物; 抗炎活性均明显强于酮洛芬; 且对胃肠道的不良反应明显地减轻。

关键词: 丹皮酚; 结构类似物; 酮洛芬; 抗炎活性

中图分类号: R914.5

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2017)03-0370-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.03.014

Synthesis and Anti-inflammatory Activity of Ketoprofen Esters of Paeonol and Its Analogues

JIANG Yucui¹, HUANG Aiwen², PENG Yonglian³, ZHU Chunmei¹, LIN Meizhen¹, CHEN Limin^{3*}
(1.Department of Pharmacy, the 95th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Putian 351100, China; 2.Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Fuzhou 350025, China; 3.Department of Medical Chemistry, School of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesize five esters of ketoprofen and study their anti-inflammatory activities and gastrointestinal side effects. **METHODS** Five compounds were synthesized by paeonol and its structural analogues with ketoprofen by DCC method; anti-inflammatory activities of the compounds were evaluated with xylene-induced mice ear swelling model and carrageenan-induced rat paw swelling test; the research about the mice gastrointestinal side effects also was explored. **RESULTS** Five compounds were synthesized and their structures were confirmed by ¹H-NMR and MS. Compared with the corresponding positive and negative control group, the five target compounds could significantly reduce the mice ear swelling and rat paw swelling, all compounds showed anti-inflammatory activities. Five target compounds on gastrointestinal lesion area were significantly less than positive and negative groups and significantly reduced gastrointestinal side effects. **CONCLUSION** Five esters of ketoprofen are synthesized. Compared with the ketoprofen, they show significant anti-inflammatory activity and obviously reduce gastrointestinal side effects.

KEY WORDS: paeonol; structural analogs; ketoprofen; anti-inflammatory

丹皮酚又称牡丹酚, 化学名 2-羟基-4-甲氧基-苯乙酮, 主要是从萝藦科植物徐长卿干燥根或全草和毛茛科植物牡丹根皮中提取分离出来的一种小分子的酚类化合物^[1]。现代医学研究证明, 丹皮酚具有广泛的生物活性, 例如抑菌抗炎^[2]、抗氧化^[3]、降压利尿^[4]、抗凝血^[5]、抗过敏^[6]、抗肿瘤^[7]、增加巨噬细胞吞噬细胞的活性^[8]等作用^[9]。同时关于丹皮酚及丹皮酚结构类似物例如 2-羟基-5-甲氧基-苯乙酮、3-羟基苯乙酮、2-羟基苯乙酮和 3-甲氧基苯酚等均有类似的生物活性^[10]。非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)是临床普遍应用的一大类药物, 但其频繁使用可引起胃肠道损害, 据统计有 15%~20%服用 NSAIDs

的患者可发生消化性溃疡^[11]。本实验利用拼合原理将临床上常用酮洛芬与丹皮酚及结构类似物偶联制成挛药, 期望偶联的化合物能增强其解热镇痛抗炎的活性, 同时减少或缓解其对胃肠道的直接刺激作用。

1 材料

AVATR330FT-IR 红外光谱仪(美国 Thermo Nicolet 公司), KBr 压片法; 三重串联四级杆质谱仪(美国 G6410B); 核磁共振波谱仪(BRUKER, BIOSPIN, AVANCEIII), TMS 为内标, CDCl₃ 为溶剂; WRS-1B 数字熔点仪(上海精密科学仪器有限公司); BS110S 电子分析天平(Sartorius 公司); PHS-3C 酸度计(上海雷磁仪器厂)。

作者简介: 姜玉才, 男, 硕士, 药师 Tel: 15859063525 E-mail: taiwanhuigui2030@sina.com
13635275696 E-mail: chenlm5696@163.com

*通信作者: 陈莉敏, 女, 副教授 Tel:

酮洛芬(国药集团化学试剂有限公司, 批号: 20140412, 纯度: 99%); 丹皮酚(批号: BD100095, 纯度: 99%)、2-羟基苯乙酮(批号: D1303022, 纯度: 99%)、3-羟基苯乙酮(批号: 41972, 纯度: 98%)、2-羟基-5-甲氧基苯乙酮(批号: 20130823, 纯度: 99%)、3-甲氧基苯酚(批号: L1331007)、4-二甲氨基吡啶(DMAP, 批号: P88428, 纯度: 99%); 二环己基碳二亚胺(DCC, 批号: B1327002, 纯度: 99%)均购自上海晶纯生化科技股份有限公司; 其余试剂均为分析纯。

动物: ICR 小鼠, SPF 级, ♀♂各半, 体质量(20±2)g; Sprague-Dawley 大鼠, ♀♂各半, 体质量(160±10)g, 购自福建医科大学实验动物中心,

许可证号: SCXK(闽)2012-0001, 合格证号: 0001357。

2 方法

2.1 酮洛芬衍生物(A1~A5)的合成^[12]

将 5.0 mmol 酮洛芬溶于 10 mL 氯仿, 置于 50 mL 单颈瓶中, 加入 DCC 5 mmol, 室温搅拌 0.5 h, 加入 DMAP 100 mg, 搅拌至溶解。室温继续搅拌 0.5 h, 加入丹皮酚或 2-羟基苯乙酮、3-羟基苯乙酮、2-羟基-5-甲氧基-苯乙酮、3-甲氧基苯酚 5 mmol, 反应 48 h, 过滤, 滤液浓缩, 用 200~300 目柱层析硅胶进行柱层析, 油泵抽干, 得到目标化合物。合成路线见图 1。柱层析条件和产率, 见表 1。

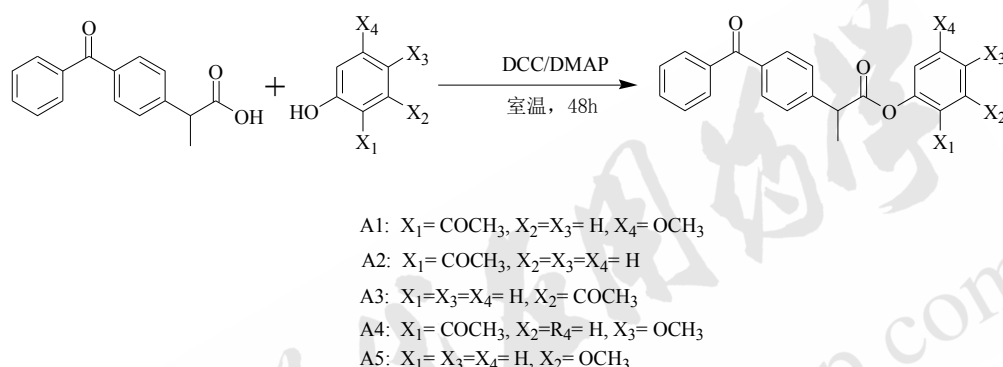


图 1 酮洛芬衍生物合成路线

Fig. 1 Synthetic routes of ketoprofen analogues

2.2 抗炎活性的测定

2.2.1 二甲苯致小鼠耳廓肿胀试验^[13-14] 受试化合物 A1、A2、A3、A4、A5 和酮洛芬均用 0.5% CMC-Na 溶液配制成 $1.59 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的混悬液, 油状物溶于总体积 5% 的二甲亚砷后混悬于 0.5% CMC-Na 溶液中。取健康 ICR 小鼠 90 只, 体质量(20±2)g, ♀♂各半, 分为 9 组, 每组 10 只, 分别为阴性组(CMC-Na), 阳性药组(酮洛芬), 丹皮酚组, 丹皮酚+酮洛芬组, 受试化合物组。给药前禁食 12 h, 自由饮水。小鼠灌胃给药, 给药量为 $0.2 \text{ mL} \cdot (10 \text{ g})^{-1}$ 。给药 1 h 后将小鼠右耳廓两侧用微量进样器均匀涂布二甲苯 20 μL 致炎, 左耳廓做对照。致炎 1 h 后将小鼠脱颈椎处死, 沿耳廓基线取下两耳, 用 7 mm 打孔器于同一部位各取耳片用电子天平称重, 致炎耳片质量减去对照耳片质量即为肿胀度。将各组数据进行 *t* 检验, 比较组间差异的显著性。并将对照组与给药组进行统计学分析处理。按下式计算抑制率(%): 抑制率%=(对

照组平均肿胀度-给药组平均肿胀度)/对照组平均肿胀度 $\times 100\%$ 。

2.2.2 角叉菜胶致大鼠足跖肿胀试验^[14-15] 受试化合物用 0.5% CMC-Na 溶液配制成 $3.18 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的混悬液, 油状物溶于总体积 5% 的二甲亚砷后混悬于 0.5% CMC-Na 溶液中。健康大鼠 90 只, 分为 9 组, 每组 10 只, 分别为阴性组(CMC-Na), 阳性药组(酮洛芬), 丹皮酚, 丹皮酚+酮洛芬, 受试化合物组。给药前禁食 12 h, 自由饮水。灌胃给药, 给药量为 $5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。给药 1 h 后大鼠右后足跖腱膜下注射 1%角叉菜胶(灭菌生理盐水配制)0.05 mL。测定致炎前和致炎后 3 h 大鼠右后足跖体积, 以其致炎前、后的足跖体积差值为肿胀度。将各组数据进行 *t* 检验, 比较组间差异的显著性。

2.3 对大鼠胃肠道的影响试验^[16-17]

二甲苯致小鼠耳肿胀试验所测得的绝大部分活性化合物作为受试药物, 给药剂量及药物配制

方法与角叉菜胶致大鼠足跖肿胀试验相同,健康大鼠 90 只,体质量(160±10)g,♀♂各半,分为 9 组,每组 10 只,分别为阴性组(CMC-Na),阳性药组(酮洛芬),丹皮酚组,丹皮酚+酮洛芬,受试化合物组。给药前禁食 12 h,灌胃给药,给药量为 10 mL·kg⁻¹,自由饮水,连续灌胃给药 7 d,于末次给药后观察并比较药物对大鼠胃肠道的影。所有大鼠禁食 12 h,给药 1 h 后颈椎脱臼处死,立即打开腹腔,在距幽门 2 cm 处结扎,从贲门注入 10 mL 10%甲醛固定 10 min 后沿胃大弯剪开,取出胃及十二指肠,以 0.9%生理盐水冲洗,展平,置解剖显微镜下测量溃疡面积。

3 结果

3.1 柱层析条件和产率

柱层析条件和产率见表 1。

表 1 柱层析条件和产率

Tab. 1 The condition of column chromatography and yield

目标化合物	柱层析条件	产率/%
A1	石油醚:乙酸乙酯=10:1	80.8
A2	石油醚:乙酸乙酯=9:1	71.7
A3	二氯甲烷:甲醇=40:1	65.2
A4	二氯甲烷:乙酸乙酯=150:1	71.9
A5	石油醚:乙酸乙酯=10:1	75.2

3.2 化合物的结构表征

化合物 A1,浅黄色油状物;IR(KBr, cm⁻¹) $\nu_{\max}$ 1 762.09(-COO-); 1 681.74(-C=O); 1 654.96(-C=O); ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.89(1H, s, ArH), 7.84(3H, dd, $J=5.1$ Hz, $J=8.0$ Hz, ArH), 7.75(1H, d, $J=7.7$ Hz, ArH), 7.70(1H, d, $J=7.8$ Hz, ArH), 7.61(1H, t, $J=7.4$ Hz, ArH), 7.51(3H, q, $J=7.8$ Hz, ArH), 6.83(1H, dd, $J=2.5$ Hz, $J=8.8$ Hz, ArH), 6.50(1H, d, $J=2.5$ Hz, ArH), 4.16(1H, q, $J=7.4$ Hz, -CH(CH₃)-), 3.84(3H, s, -OCH₃), 2.45(3H, s, -COCH₃), 1.74(3H, d, $J=7.4$ Hz, -CH₃); EI-MS[[M+Na]⁺] m/z 425.2(calcd for C₂₅H₂₂O₅, 402.4)。

化合物 A2,浅黄色固体粉末;mp. 62.1~62.5 °C IR(KBr, cm⁻¹) $\nu_{\max}$ 1 758.59(-COO-); 1 685.97(-C=O); 1 656.38(-C=O); ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃, TMS) δ 7.89(1H, s, ArH), 7.84(2H, d, $J=7.7$ Hz, ArH), 7.80(1H, dd, $J=1.3$ Hz, $J=7.8$ Hz, ArH), 7.75(1H, d, $J=7.7$ Hz, ArH), 7.69(1H, d, $J=7.8$ Hz, ArH), 7.62(1H, t, $J=7.4$ Hz, ArH),

7.57~7.46(4H, m, ArH), 7.33(1H, t, $J=7.6$ Hz, ArH), 7.02(1H, d, $J=8.1$ Hz, ArH), 4.14(1H, q, $J=7.4$ Hz, -CH(CH₃)-), 2.47(3H, s, -COCH₃), 1.73(3H, d, $J=7.4$ Hz, -CH₃); EI-MS[[M+Na]⁺] m/z 395.2(calcd for C₂₄H₂₀O₄, 372.4)。

化合物 A3,白色固体;mp.42.1~42.8°C;IR(KBr, cm⁻¹) $\nu_{\max}$ 1 752.75(-COO-); 1 685.47(-C=O); 1 653.19(-C=O); ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.89(1H, s, ArH), 7.83(3H, m, ArH), 7.76(1H, dd, $J=1.3$ Hz, $J=7.7$ Hz, ArH), 7.68(1H, m, ArH), 7.63(2H, m, ArH), 7.56~7.45(4H, m, ArH), 7.45(1H, dd, $J=2.3$ Hz, $J=8.1$ Hz, ArH), 4.09(1H, q, $J=7.4$ Hz, -CH(CH₃)-), 2.60(3H, s, -COCH₃), 1.70(3H, d, $J=7.4$ Hz, -CH₃); EI-MS[[M+Na]⁺] m/z 395.2(calcd for C₂₄H₂₀O₄, 372.4)。

化合物 A4,黄色油状物;IR(KBr, cm⁻¹) $\nu_{\max}$ 1 747.83(-COO-); 1 677.90(-C=O); 1 652.56(-C=O); ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.88(1H, s, ArH), 7.84(2H, d, $J=7.9$ Hz, ArH), 7.75(1H, dd, $J=1.1$ Hz, $J=7.7$ Hz, ArH), 7.67(1H, m, ArH), 7.61(1H, dd, $J=4.1$ Hz, $J=10.6$ Hz, ArH), 7.51(3H, q, $J=7.4$ Hz, ArH), 7.47(1H, d, $J=3.0$ Hz, ArH), 7.03(1H, dd, $J=3.0$ Hz, $J=8.8$ Hz, ArH), 6.92(1H, d, $J=8.9$ Hz, ArH), 4.19(1H, q, -CH(CH₃)-), 3.84(3H, s, -OCH₃), 2.41(3H, s, -COCH₃), 1.71(3H, d, $J=7.4$ Hz, CH₃); EI-MS[[M+Na]⁺] m/z 425.2(calcd for C₂₅H₂₂O₅, 402.4)。

化合物 A5,棕红色的黏稠物;IR(KBr, cm⁻¹) $\nu_{\max}$ 1 755.90(-COO-); 1 656.38(-C=O); ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.88(1H, s, ArH), 7.84(2H, d, $J=7.4$ Hz, ArH), 7.76(1H, d, $J=7.7$ Hz, ArH), 7.69~7.59(2H, m, ArH), 7.51(3H, q, $J=7.5$ Hz, ArH), 7.46(1H, d, $J=8.2$ Hz, ArH), 6.79(1H, dd, $J=2.4$ Hz, $J=8.4$ Hz, ArH), 6.62(2H, m, ArH), 4.06(1H, q, $J=7.1$ Hz, -CH(CH₃)-), 3.80(3H, s, -OCH₃), 1.68(3H, d, $J=7.4$ Hz, -CH₃); EI-MS[[M+Na]⁺] m/z 383.2(calcd for C₂₃H₂₀O₄, 360.4)。

3.3 抗炎活性试验结果

3.3.1 二甲苯致小鼠耳肿胀试验结果 阳性组和阴性组比较,差异具有显著性($P<0.05$),说明造模成功。与阳性组和丹皮酚+酮洛芬物理混合组比较,化合物 A1~A5 对二甲苯致炎小鼠耳肿胀显

著降低($P<0.05$)。因此,化合物 A1~A5 的抗炎活性均强于阴性组和阳性组。见表 2。

表 2 目标化合物对二甲苯致炎小鼠耳肿胀的影响($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Effects of target compounds on ear-swelling of mice induced by xylene($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

目标化合物	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	肿胀度/ mg	抑制率/%
CMC-Na(阴性组)	—	9.5±2.2	—
酮洛芬(阳性组)	8.1	6.1±1.6 ¹⁾	35.8
丹皮酚	5.2	7.4±1.2 ¹⁾	22.1
丹皮酚+酮洛芬	5.2+8.1	6.5±1.8	31.6
A1	12.8	3.7±1.4 ²⁾³⁾⁴⁾	61.1
A2	11.8	5.1±1.8 ²⁾³⁾⁴⁾	46.3
A3	11.8	5.3±1.6 ²⁾³⁾⁴⁾	44.2
A4	12.8	4.1±1.9 ²⁾³⁾⁴⁾	56.8
A5	11.5	5.5±1.8 ²⁾³⁾⁴⁾	42.1

注:与阴性组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$;与阳性组比较, ³⁾ $P<0.05$;与丹皮酚+酮洛芬组比较, ⁴⁾ $P<0.05$ 。
Note: Compared with negative group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; compared with positive group, ³⁾ $P<0.05$; compared with paeonol+ketoprofen group, ⁴⁾ $P<0.05$.

3.3.2 角叉菜胶大鼠足趾肿胀试验结果 阳性组和阴性组比较,差异具有显著性($P<0.05$),说明造模成功。与阳性组和丹皮酚+酮洛芬物理混合组比较,化合物 A1~A5 对大鼠足趾肿胀显著降低($P<0.05$)。因此,化合物 A1~A5 的抗炎活性均强于阴性组和阳性组。见表 3。

表 3 目标化合物对角叉菜胶致大鼠足趾肿胀的影响($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Effect of target compounds on carrageenin-induced paw edema in rats($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

目标化合物	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	肿胀/ mL	抑制率/%
CMC-Na(阴性组)	—	0.78±0.18	—
酮洛芬(阳性组)	4.1	0.63±0.11 ¹⁾	19.2
丹皮酚	2.6	0.71±0.14 ¹⁾	9.0
丹皮酚+酮洛芬	2.6+4.1	0.67±0.12	14.1
A1	6.4	0.41±0.14 ²⁾³⁾⁴⁾	47.4
A2	5.9	0.55±0.13 ²⁾³⁾⁴⁾	29.5
A3	5.9	0.51±0.12 ²⁾³⁾⁴⁾	34.6
A4	6.4	0.45±0.15 ²⁾³⁾⁴⁾	42.3
A5	5.7	6.1±0.10 ²⁾³⁾⁴⁾	21.8

注:与阴性组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$;与阳性组比较, ³⁾ $P<0.05$;与丹皮酚+酮洛芬组比较, ⁴⁾ $P<0.05$ 。
Note: Compared with negative group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; compared with positive group, ³⁾ $P<0.05$; compared with paeonol+ketoprofen group, ⁴⁾ $P<0.05$.

3.4 对大鼠胃肠道的影响

阳性组与阴性组比较,阳性组大鼠有溃疡面积,而阴性组没有,具有显著差异($P<0.05$),说明造模成功。与阳性组和丹皮酚+酮洛芬物理混合组比较,化合物 A1~A5 能显著降低大鼠胃及十二直肠溃疡面积($P<0.05$)。因此,目标化合物 A1~A5 对大鼠胃肠损伤面积明显小于阴性组和阳性组。见表 4。

表 4 目标化合物对大鼠胃肠道的影响($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Effects of the target compounds on rat gastrointestinal($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

目标化合物	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	大鼠溃疡面积/ mm^2
CMC-Na(阴性组)	—	—
酮洛芬(阳性组)	4.1	5.34±3.17 ¹⁾
丹皮酚	2.6	6.51±2.17 ¹⁾
丹皮酚+酮洛芬	2.6+4.1	5.78±1.73
A1	6.4	2.23±0.98 ²⁾³⁾⁴⁾
A2	5.9	3.61±1.78 ²⁾³⁾⁴⁾
A3	5.9	3.12±1.91 ²⁾³⁾⁴⁾
A4	6.4	2.69±1.12 ²⁾³⁾⁴⁾
A5	5.7	3.71±1.84 ²⁾³⁾⁴⁾

注:与阴性组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$;与阳性组比较, ³⁾ $P<0.05$;与丹皮酚+酮洛芬组比较, ⁴⁾ $P<0.05$ 。
Note: Compared with negative group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; compared with positive group, ³⁾ $P<0.05$; compared with paeonol+ketoprofen group, ⁴⁾ $P<0.05$.

4 讨论

4.1 合成路线的选择

酚羟基与羧基的缩合方式有很多,较常用的有酰氯法和 DCC 法。其中酰氯法产物除了酰氯外均为气体,往往不需提纯即可应用,纯度好,产率高。但是如果所生成酰氯的沸点与氯化亚砷的沸点相近,则与氯化亚砷不易分离;另外此方法的氯化亚砷对设备腐蚀严重,生成的酸对环境污染大。而采用 DCC 法,用 DCC 为脱水剂,DMAP 为催化剂,可以直接与酚制备得到酯,条件温和,简单方便,产率高。而且生成产物除了酯外,即为双环己基脲,它以固体状态析出,经过滤即可除去,通过对 2 种方法的尝试,选用了 DCC 法。

4.2 抗炎活性

酮洛芬引发胃肠道黏膜损伤的机制主要分为 2 个方面,一方面是指抑制前列腺素的合成,另一方面是直接的局部胃肠道黏膜刺激作用。酮洛芬是脂溶性有机酸类非甾体抗炎药,它可以直接穿过胃肠道黏膜屏障,导致 H^+ 反向弥散,从而引发

胃肠道黏膜损伤,同时又抑制胃肠道黏膜保护因子前列腺素的合成,从而加速了溃疡出血的形成。据本研究数据分析,具有抗炎活性的丹皮酚及其结构类似物与酮洛芬通过用拼合原理,缩合成酯类化合物,化合物 A1~A5 对二甲苯致小鼠耳肿胀程度和角叉菜胶致大鼠足跖肿胀程度有显著的抑制作用,目标化合物抗炎活性强于物理混合组,说明他们并不是简单活性叠加。同时,化合物的胃肠道的不良反应的考察,结果显示,化合物均可以减少大鼠的胃肠道溃疡面积,可以推测酮洛芬以酯缩合的形式可以减轻酮洛芬的胃肠道的不良反应,可见,本研究对于增强 NSAIDs 的活性并降低其不良反应有一定的研究价值。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 一部[S]. 2015: 172.
- [2] KIM H S, KIM A S, LEE J M, et al. A mixture of *trachelospermi caulis* and *Moutan cortexradicis* extracts suppresses collagen-induced arthritis in mice by inhibiting NF- κ B and AP-1 [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64(3): 420-429.
- [3] PENG L H, LIU S, XU S Y, et al. Inhibitory effects of salidroside and paeonol on tyrosinase activity and melanin synthesis in mouse B16F10 melanoma cells and ultravioletB-induced pigmentation in guinea pig skin [J]. *Phytochemistry*, 2013, 20(12): 1082-1087.
- [4] ZHANG J Z, CHEN X Y, JIN W X, et al. Effects of paeonol on activity and changes of HUVEC-C in patients with blood stasis syndrome of hypertension [J]. *J Liaoning Univ TCM*(辽宁中医药大学学报), 2012, 14(6): 29-31.
- [5] FU P K, WU C L, TSAI T H, et al. Anti-inflammatory and anticoagulative effects of paeonol on LPS-induced acute lung injury in rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012: 837513. Doi: 10.1155/2012/837513.
- [6] KIM S H, KIM S A, PARK M K, et al. Paeonol inhibits anaphylactic reaction by regulating histamine and TNF- α [J]. *Int Immunopharmacol*, 2004, 4(2): 279-287.
- [7] WANG B, YAN G. Structure and antitumor(LOVO)activity of Cortex Moutan Heteroglycan and Curcumin [J]. *Carbohydr Polym*, 2011, 86(2): 520-525.
- [8] CHEN B D, NING M L, YANG G S. Effect of paeonol on antioxidant and immune regulatory activity in hepatocellular carcinoma rats [J]. *Molecules*, 2012, 17(4): 4672-4683.
- [9] GEN S, ZHAO Y L, ZENG K, et al. Research progress of paeonol [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*(中国新药与临床杂志), 2016, 35(5): 310-313.
- [10] CHEN B Y, YUE R C, LIU F, et al. Acetophenones and antioxidant activity in *Cynanchum auriculatum* Royle ex Wight [J]. *J Pharm Sci*, 2013, 31(5): 351-354.
- [11] CHEN L M, JIANG Y C, PENG Y. Synthesis of twin drugs of paeonol and study on their degradation dynamics properties and anti-inflammatory activities [J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志), 2016, 51(1): 61-64.
- [12] PENG Y L, HU D W, JIANG Y C, et al. Synthesis and anti-inflammatory activity of ester double condensation compounds [J]. *Chin J Hosp Pharm*(中国医院药学杂志), 2016, 36(8): 625-629.
- [13] PANG X J, HE X K. Study on anti-inflammatory effects of water soluble substance with low molecular weight from *Angelica sinensis* [J]. *Chin J Hosp Pharm*(中国医院药学杂志), 2016, 36(6): 447-450.
- [14] ZHONG M J, LIAN B, WANG H, et al. Effects of Fengre extracts on anti-inflammatory analgesic and antipyretic [J]. *West China J Pharm Sci*(华西药理学杂志), 2015, 30(2): 203-206.
- [15] ZHANG Y, ZHU Z J, LI P, et al. Study on the anti-inflammatory and analgesic effects of Zhuanggu Shenjin capsule [J]. *Chin Pharm*(中国药房), 2016, 27(1): 35-38.
- [16] 肖志彬, 刘小雷, 成日青, 等. β -谷甾醇对阿司匹林致胃黏膜损伤副作用及其药理作用的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(1): 148-152.
- [17] ZHAO Y S, MAO F Y, ZHAO Q P, et al. Study on the anti-inflammatory and anti-gastric ulcer effect of *Glycyrrhiza polysaccharide* [J]. *Asia-Pacific Tradit Med*(亚太传统医药), 2015, 11(9): 12-14.

收稿日期: 2016-09-14

(本文责编: 曹粤锋)