·综　述·

氨基酸及短肽对天然药物的结构修饰

王军[1,2]，胡小丽[1]，文伟河[1]，杨雷雷[1]，徐松[1]，朱玉亮[1](1.南京工业大学生物与制药工程学院，南京 210009；2.江苏警官学院，南京 210012)

摘要：氨基酸、肽是生命活动的基础物质，有着特殊的生理功能。近来关于氨基酸和短肽用于天然药物结构修饰的研究报道越来越多。本文综述了氨基酸、短肽对一些溶解性差、不良反应大的天然药物如桦木酸、3-氧代齐墩果酸、喜树碱、长春碱、甘草酸、甘草次酸等化学结构的修饰及其药理活性的研究进展。

关键词：氨基酸；短肽；天然药物；药理活性；结构修饰

中图分类号：R284.3　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1007-7693(2011)12-1095-06

Chemical Modification of Natural Medicines by Amino Acids and Oligopeptides

WANG Jun[1,2], HU Xiaoli[1], WEN Weihe[1], YANG Leilei[1], XU Song[1], ZHU Yuliang[1](*1.College of Biotechnology and Pharmaceutical Engineering, Nanjing University of Technology, Nanjing 210009, China; 2.Jiangsu Police Institute, Nanjing 210012, China*)

ABSTRACT: Amino acids and peptids are the basic substance in life activities, and have special physiological functions. Recently, there have been more and more researches on the structural modification of natural medicines by amino acids or oligopeptides. In this paper, the natural medicines modified with amino acids or oligopeptides and their pharmacological activities were summarized. Topics covered included the natural medicines with poor solubility and high side effects, such as betulinic acid, 3-oxo-oleanolic acid, camptothecine, vincristine, glycyrrhizic acid, glycyrrhetinic acid, and so on.

KEY WORDS: amino acid; oligopeptides; natural medicine; pharmacological activities; structural modification

中草药是天然活性化合物的主要源泉[1]，许多天然活性化合物在开发成药物的过程中，常发现一些影响药物疗效的因素如化合物溶解性差、不良反应大，阻碍了他们在临床上的应用。因此需要对药物的化学结构进行修饰，克服药物化学结构中影响药物疗效的缺陷，降低药物不良反应、提高药物活性，增强药物疗效[2]。许多研究[3-7]发现在一些天然药物中引入氨基酸或短肽后，使其成为盐类，很大程度上增加其溶解性，从而提高了他们的抗炎、抗菌、抗病毒、抗肿瘤效果，并降低其不良反应，近年来这方面研究已取得相当成效。

1　氨基酸及短肽对天然药物的结构修饰

1.1　桦木酸的氨基酸衍生物

桦木酸(betulinic acid)是羽扇豆烷型五环三萜类化合物，具有多方面药理活性，其中桦木酸对黑色素瘤细胞具有极强选择性细胞毒性，在体外就能抑制 TPA 诱导的小鼠黑色素瘤。研究报道[8]，桦木酸对其他肿瘤细胞也有较为广谱的活性作用，如神经母细胞瘤、成神经细胞瘤、成胶质细胞瘤等，结构见图 1。

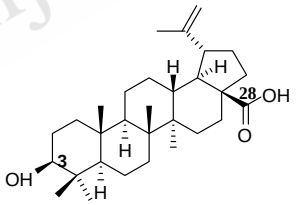

图 1　桦木酸

Fig 1　Betulinic acid

根据桦木酸的结构特点，修饰主要集中在 3 位羟基和 28 位羧基[9]，其 28 位羧基取代衍生物的结构见图 2 和表 1。

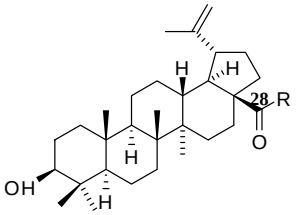

图 2　桦木酸的氨基酸衍生物

Fig 2　Betulinic acid amino acid derivatives

作者简介：王军，男，博士，副教授　　Tel: (025)83587330　　E-mail: kwangjun@163.com

桦木酸 28 位与氨基酸的偶联物具有抗肿瘤药效，能抵御人类的细胞黑色素癌和人口腔鳞癌细胞(KB)，还能改变水溶性和选择毒性[10]。另外药理实验[11]发现桦木酸与裸露羧基的氨基酸结合，其抗 KB 和 MEL-2 细胞毒性明显提高，见表 1。

表 1 桦木酸的氨基酸衍生物的结构式和生物活性

Tab 1 Structures and bioactivities of betulinic acid and its derivatives

化合物	R	MEL-2(ED_{50}, μg·mL^{-1})	KB(ED_{50}, μg·mL^{-1})	水溶性/倍
Ⅰ	OH	4.2	>20	<<5
Ⅱ	$NHCH_2COOH$	4.2	>20	100
Ⅲ	$NHCH(CH_3)COOH$	1.5	4.6	50
Ⅳ	$NHC(CH_3)_2COOH$	9.0	9.0	20

由表 1 可知，引入丙氨酸后其对 KB 半数有效浓度降低了近 5 倍，对 MEL-2 的半数有效浓度降低了近 3 倍，水溶性比桦木酸提高了近 20 倍。从偶联的氨基酸结构看，随着氨基酸碳链的增长其水溶性呈逐渐降低的趋势，其半数有效浓度也在增加，因此在选择氨基酸碳链长短时要适中才能充分发挥桦木酸的药效。

1.2 3-氧代齐墩果酸的氨基酸衍生物

齐墩果酸(oleanolic acid)是从女贞子等植物中分离得到的五环三萜类化合物，具有多种药理活性[12-13]。齐墩果酸经氧化得到 3-氧代齐墩果酸后抗肿瘤活性明显提高，对 KB 也具有较高选择性，并且对正常细胞毒性较小[14]，但 3-氧代齐墩果酸水溶性差，限制其生物利用度[15]，为了提高 3-氧代齐墩果酸的水溶性，人们设计[16]并合成了一系列 3-氧代齐墩果酸氨基酸偶联物，结构见图 3 和表 2。

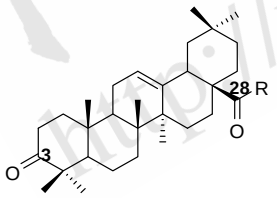

图 3 3-氧代齐墩果酸

Fig 3 3-oxo-oleanolic acid amino acid derivatives

由表 2 可知，3-氧代齐墩果酸 28 位的羧基被氨基酸取代后，其水溶性和抗瘤活性得到明显提高，从物质结构看，偶联的氨基酸外露羧基和羟基越多，其水溶性和抗肿瘤活性越好。裸露 1 个或者 2 个羧基氨基酸衍生物的水溶性是未裸露羧基衍生物的 4~6 倍，如在 3-氧代齐墩果酸上引入天门冬氨酸后其水溶性提高了 5 倍，在进行体外药理实验中发现水溶性越好的 3-氧代齐墩果酸的氨基酸衍生物其对 KB 和 KB/V 两种肿瘤细胞抑制率也越大，由上可知其水溶性和生物活性在一定程度上呈相关性。

表 2 3-氧代齐墩果酸氨基酸衍生物的结构式和生物活性

Tab 2 Structures and bioactivities of 3-oxo-oleanolic acid and its derivatives

化合物	R	水溶性	浓度/mol·L^{-1}	抑制率/%	
				KB	KB/V
Ⅰ	OH	<1.000	—	—	—
Ⅱ	$NHCH(CH_2OH)COOH$	1.777	1×10^{-5}	10.17	12.15
Ⅲ	$NHCH(COOH)CH_2COOH$	9.0675	1×10^{-5}	3.65	−2.48
Ⅳ	$NH(CH_2)_2COOH$	3.207	1×10^{-5}	10.47	2.43

1.3 喜树碱的氨基酸衍生物

自 1966 年 Wall 等[17]第一次从中国珙桐科植物喜树分离出喜树碱(camptohecin，CPT)已有 40 多年历史。结构见图 4。

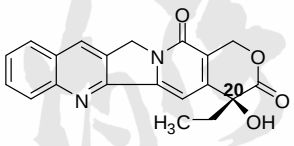

图 4 喜树碱

Fig 4 Camptothecine

由于天然喜树碱溶解性差，毒性大且抗肿瘤活性低，于临床时中断研究。至 20 世纪 80 年代后期，发现喜树碱抗肿瘤活性机制是通过作用于拓扑异构酶Ⅰ(top-oisomerase Ⅰ)，抑制 DNA 复制和转录，重新引起人们的兴趣，使得喜树碱研究进入一个全新阶段[18]。构效关系研究显示[19-20]喜树碱内酯环在体内的稳定性是影响抗肿瘤活性的重要因素，喜树碱分子中存在 1 个分子内氢键，它不仅活化了内酯而且也削弱了羟基和酶的相互作用，20-位羟基酯化，消除喜树碱分子内氢键，增加邻近羰基位阻，降低羰基活性，使亲核试剂不易进攻羰基，从而使内酯环在体内缓慢开环而发挥抗肿瘤作用。在 20 位引入一些氨基酸糖轭合物其药理活性发生很大的改变[21]，结构见图 5 和表 3。

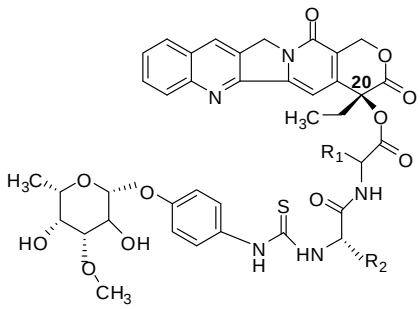

图 5 喜树碱的氨基酸衍生物

Fig 5 Camptothecine amino acid derivatives

表 3 喜树碱及其氨基酸衍生物的结构式和生物活性

Tab 3 Structures and bioactivities of Camptothecine and its derivatives

化合物	R_1	R_2	在人结肠癌细胞培养基培养 24 h 后稳定率 喜树碱/%/轭合物/%	抗癌细胞活性 (IC_{50}/nmol·L^{-1}) HT29	SW480	B16F10
Ⅰ	Val	His	7/84	60	100	250
Ⅱ	Val	Lys	3/91	150	170	700

注：Val-缬氨酸；His-组氨酸；Lys-赖氨酸；IC_{50}-半数有效浓度

Note: Val-valine; His-histidine; Lys-lysine; IC_{50}-half maximal (50%) inhibiting concentration

由表 3 可知，其氨基酸糖轭合物能提高喜树碱的内酯环的稳定性，这两种糖轭合物的环内酯的水解残渣中，被分解的环基内酯少于 20%，而且在体外实验中这两种化合物与其他抗肿瘤药物相比，能显著降低细胞毒性。在乳腺细胞移植模型 MX-1 中，表中化合物Ⅱ能够抑制 96%肿瘤细胞生长，而且这种效果在其它很多肿瘤细胞模型中都得到了认证。

1.4 长春碱的氨基酸衍生物

长春碱和长春新碱(vincristine，VCR9)均是从夹竹桃科植物长春花 [*Catharanthus roseus* (L.) G. Don]中提取分离得到的双分子吲哚类生物碱[22]，是治疗恶性肿瘤的细胞毒药物，但是治疗过程中经常会出现骨髓抑制、肌痛、恶心呕吐等不良反应[23]，限制了其临床上的应用。一些肿瘤组织病理研究表明[24]，在恶性肿瘤组织中经常有一些酶过表达，将长春碱与能被这些酶特异性水解多肽底物偶联，多肽载体能够被肿瘤组织中酶特异性水解，靶向释放出细胞毒药物，从而达到降低长春碱不良反应、提高其治疗指数的目的。应用这一原理，Brady 等[25]设计并合成了一系列长春碱-氨基酸连接寡肽前药，该前药在前列腺癌模型体外和体内试验均示出较好的活性和特异性[26]。结构见图 6 和表 4。

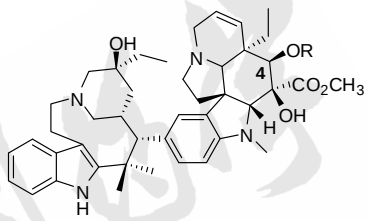

图 6 长春碱的氨基酸衍生物

Fig 6 Vinblastine amino acid derivative

表 4 长春碱的氨基酸衍生物的结构式和生物活性

Tab 4 Structures and bioactivities of vinblastine and its derivatives

	化合物	VIN	4-*O*-(Pro-)-dAc-VIN	4-*O*-(Ac-Hyp–Ser-Ser-Chg-Gln-Ser-Pro-)-dAc-VIN
体外 IC_{50}/μmol·L^{-1}	LNCaP	0.5	1.0	1.6
	Colo320	—	3.0	14
	T47D	—	1.6	>50
体内 IC_{50}/μmol·L^{-1}	前列腺特异性抗原减少率/%	—	33	99
	肿瘤重量减少率/%	—	60	85
	剂量/μmol·kg^{-1}	—	4.6	15.3
	最大耐受药物剂量/μmol·kg^{-1}	—	4.6	21.4

注：VIN-长春碱；Pro-脯氨酸；Hyp-羟脯氨酸；Ser-丝氨酸；Chg-葡萄糖酸氯已定；Gln-谷氨酰胺

Note: VIN-vinblastine; Pro-proline; Hyp-hydroxyproline; Ser-serine; Chg-chlorhexidine gluconate; Gln-glutamine

长春碱本身对前列腺癌细胞系(LNCaP)，结肠癌细胞系(Colo320)，乳腺癌细胞系(T47D)等癌细胞系在体外几乎没什么抑制作用，而研究表明[21, 27]对 4 位羟基活性位点修饰可以提高其抗肿瘤效果。由表 4 可知，在 4 位引入乙酰基后，发现其对上述癌细胞系体外抑制作用从无到有，接着在 4 位引入短肽，其半数有效浓度比 4 位引入乙酰基明显提高。其中 4-*O*-(Ac-Hyp–Ser-Ser-Chg-Gln-Ser-Pro-)-dAc-VIN，它能在人体血浆内稳定存在 6 h，显著的降低人前列腺癌细胞丝氨酸蛋白酶的表达，从而有效的减少肿瘤重量。在体内试验中，4 位引入短肽长春碱类衍生物对前列腺特异性抗原抑制率比 4 位引入乙酰基长春碱类衍生物提高 2 倍，最大耐药剂量(MTD)也比 4 位引入乙酰基长春碱类衍生物提高 4 倍左右，由上述可知引入短肽后，长春碱类衍生物药效明显提高。

1.5 甘草酸的氨基酸衍生物

豆科植物甘草(glycyrrhizic acid)是我国一味传统中药，其成分中以甘草酸作用最强，研究也最为深入[28]。甘草酸是一种五环三萜类化合物，分为 α、β 两种异构体，一般对 β 构型研究较多，结构见图 7。

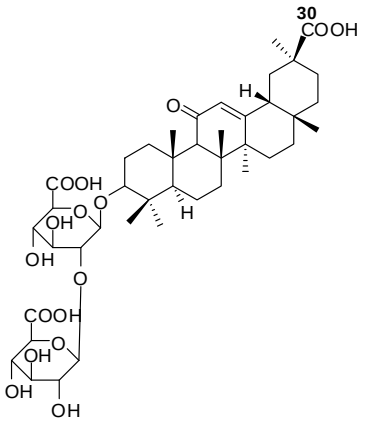

图 7 18β-甘草酸

Fig 7 18β-Glycyrrhizic acid

甘草酸临床上具有抗炎、镇痛、抗过敏、抗溃疡、抗病毒、提高机体免疫力等诸多方面作用[29-30]。研究人员发现在糖配体上引入甘氨酸乙酯，其凝血素和溶血素分别提高了近 3 倍和 2 倍，而保持 30 位羧基裸露，在糖苷上引入缬氨酸叔丁基后，其溶血素类水平比 30 位羧基保护提高了 50%[31]，甘草酸的糖配体上引入氨基酸和短肽后其抗 SARS 病毒的效果比甘草酸平均提高 10 倍左右，特别是在糖苷键引入甘氨酸和赖氨酸短肽，其抗 SARS 病毒的效果比甘草酸提高 70 倍，但同时增加了对正常细胞毒性从而导致其选择性指数降低[32]。甘草酸氨基酸衍生物结构见图 8 和表 5。

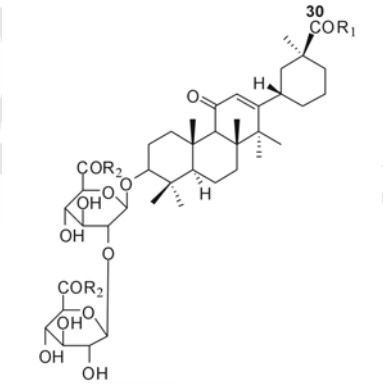

图 8 甘草酸的氨基酸衍生物

Fig 8 Glycyrrhizic acid amino acid derivatives

由表 5 可知，在糖配体上引入单个氨基酸衍生物后，其半数有效浓度比母体降了 10 倍，对 SARS 冠状病毒细胞半数有效浓度降低了 16 倍，引入短肽后，其半数有效浓度比母体降低了 2.5 倍，对 SARS 冠状病毒细胞半数有效浓度降低了近 100 倍，可知短肽的引入更大程度改变甘草酸活性。

表 5 甘草酸的氨基酸衍生物的结构式和生物活性

Tab 5 Structures and bioactivities of glycyrrhizic acid and its derivatives

化合物	R_1	R_2	IC_{50}/ μmol·L^{-1}	CC_{50}/ μmol·L^{-1}
Ⅰ	OH	OH	365±12	>24 000
Ⅱ	$NHCH(COOH)CH_2SCH_3C_6H_5$	OH	35±7	1 462±50
Ⅲ	Gly-Leu	OH	139±20	215±18

注：Gly−甘氨酸；Leu−亮氨；CC_{50}−药物对 50%细胞发生细胞毒性反应浓度

Note: Gly−glycine; Leu−leucine; CC_{50}−the median cytotoxic concentration

1.6 甘草次酸的氨基酸和短肽衍生物

现代医药研究证明，甘草的主要有效成分是甘草酸及其盐(即甘草甜素)，他们在人体体内经胃酸水解为甘草次酸(glycyrrhetinic acid)，然后经由小肠吸收进入血液，最终发挥药效的是甘草次酸[33]。甘草次酸具有抗炎、抗溃疡、抗病毒(肝炎病毒、艾滋病毒等)、降血脂、防治肿瘤、促进胰岛素吸收等多方面作用[34]，但是水溶性差以及高浓度时对正常细胞的毒性制约了其在临床上的应用。为了克服和减轻这些副作用以及改善溶解性、吸收性和有利于制成合适的剂型，国内外学者对其结构进行修饰和改造，设计了一系列甘草次酸衍生物[35]。鉴于甘草次酸的抗炎，抗病毒，抗肿瘤，抗过敏活性以及甘草次酸衍生物的抗艾滋病毒高效作用，开始合成了一些潜在的新药，近年来杨晓辉等[36]结合甘草次酸的构效关系，在 3 位引入了氨基酸化合物，合成了一些化合物，结构见图 9 和表 6。

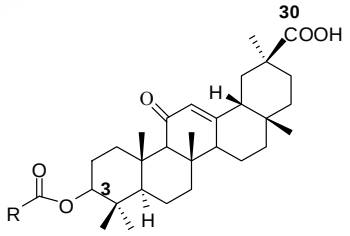

图 9 甘草次酸的氨基酸衍生物

Fig 9 Glycyrrhetinic acid amino acid derivatives

通过甘草次酸 3-位氨基酸酯类衍生物对二甲苯致小鼠耳肿胀的抑制作用，由表 6 可知，3 种化合物对小鼠耳肿胀的抑制率分别为 41.24%，44.28%，43.81%，比甘草次酸(抑制率 38.51%)分别提高了 7%，15%，14%，他们的抑制效果甚至高于具有高抗炎活性的氢化可的松(抑制率为 41.05%)，甘草次酸 3 位被氨基酸修饰后，其抗炎效果明显提高，这也为抗炎活性药物的筛选提供了新的候选化合物。

表 6 甘草次酸氨基酸衍生物的结构式和生物活性

Tab 6 Structures and bioactivities of glycyrrhetinic acid and its derivatives

化合物	R	抑制率/%
Ⅰ	H	38.51
Ⅱ	$CH_2(NHCOCH_3)$	41.24
Ⅲ	$CH_3CH_2(NHCOCH_3)$	44.28
Ⅳ	$CH_3SCH_2CH_2(NHCOCH_3)$	43.18

2 结论与展望

综上所述，氨基酸、短肽对天然药物活性基团进行修饰，不仅改善它们的水溶性问题，而且提高了其抗肿瘤和抗炎效果。目前国内有大量天然药物因水溶性问题限制了其临床应用，长春碱、桦木酸、3-氧代齐墩果酸、喜树碱、甘草酸、甘草次酸是代表性的化合物，它们在自然界中分布较广，个别化合物的衍生药物已进入Ⅰ期临床，但由于水溶性和一些毒副作用，限制了它们的进一步研究应用。氨基酸和一些短肽的引入很好的解决了这一问题，而且一些氨基酸和短肽本身就具有很好的药效，引入后不但提高了天然药物的水溶性还增强了它们原来的药效同时降低了不良反应。相信在不久将来，氨基酸对天然药物的结构修饰将得到更深入广泛的应用，将会为抗肿瘤、抗炎新药的研发开辟一个新的天地。

REFERENCES

[1] LEE K H. Current developments in the discovery and design of new drug candidates from plant natural product leads [J]. J Nat Prod, 2004, 67(2): 273-283.

[2] LIU Y W, LI J, XIA C K. Research modification and transformation of acitive structure in natural drug [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2009, 20(6): 1553-1555.

[3] MALGORZATA D Z, 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.

[4] LIN J C, CHERNG J M, HUNG M S, 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.

[5] SCHWARZ S, CSUK R. Synthesis and antitumour activity of glycyrrhetinic acid derivatives [J]. Bioorgan Med Chem, 2010, 18(21): 7458-7474.

[6] LI J F, ZHAO Y, CAI M M, 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.

[7] LIU J H, LIU J P, LU D, et al. The synthesis of 20(*S*)-protopanaxadiol amino acid derivatives [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2010, 27(10): 916-920.

[8] PISHA E, CAHI H, LEE IS. Discovery of betulinic as a selective inhibitor of human melanoma that functions byinduction of apoptosis [J]. J Nature Med, 1995, 1(10): 1046-1051.

[9] LIU D, MENG Y Q, CHEN L G. Advances in studies on three pentacyclic triterpenoids and their derivatives against ADIS [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2008, 39(9):1432-1438.

[10] JEONG J H, CHAI H B, PAKE S Y, et al. Preparation of amino acidconjugates of betulinic acid with activity against humanmelanoma [J]. Bioorg Med Chem Lett, 1999, 9(8):1201-1204.

[11] LI D, ZHOU J P, WU X M. Recent advances of betulinic acid and its derivatives [J]. Prog Pharm Sci(药学进展), 2004, 28(3): 121-125.

[12] SUN H, FANG W S, WANG W Z, et al. Chemistry and pharmacological activity of oleanane and ursane-type triterpenoids [J]. J Botan Stud, 2006, 47(4): 339-368.

[13] SUN J P, ZHANG J, QIN X M, et al. A pre-column derivatization HPLC-UV method for the determination of oleanolic acid in *Achyranthes bidentata* Bl. [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2010, 27(1): 49-53.

[14] HUANG D, DING Y, LI Y, et al. Antitumor activity of a 3-oxo-derivative of oleanolic acid [J]. J Cancer Lett, 2006, 23(2):289-296.

[15] SUN H, HU C, FANG W S. Synthesis, water solubility and antitumor activity of amino acid conjugates of 3-oxooleanolic acid [J]. Chin J Med Chem(中国药物化学杂志), 2008, 18(1):12-15.

[16] MA C, NAKAMURA N, HATTORI M, et al. Inhibitory effects on HIV- 1 protease of constituents from the wood of *Xanthoceras sorbifolia* [J]. J Nat Prot, 2000, 63(2): 238-242.

[17] WALL M E, WANI M C, COOK C E, et al. Plant antitumor agents: 1, the isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata* [J]. J Am Chem Soc, 1966, 88(16): 3888-3890.

[18] O'LEARY J, MUGGIA F M. Camptothecins: A review of their development and schedules of administration [J]. Eur J Cancer, 1998, 34(10): 1500-1508.

[19] LI Y Y, YOU Q D, CHEN S, et al. Synthesis and antitumor activity of camptothecin-20-*O*-*β*-aminopropionates [J]. J China Pharm Univ(中国药科大学学报), 2009, 40(2): 110-115.

[20] PAN Y Q, YAN W H. Research development of drug-related genes on clinical oncology treatment [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2010, 27(9): 785-791.

[21] LERCHEN H G, BAUMGARTEN J, BRUCH K V D, et al. Design and optimization of 20-*O*-linked camptothecin glycoconjugates as anticancer agents [J]. J Med Chem, 2001, 44(24): 4186-4195.

[22] XIE J, TAN F. Advances in studies on antitumor drugs originated from plant [J], Chin Tradit Herb Drug(中草药), 2007, 38(2): 285-290.

[23] MARANTZ R, VENTI L M, SHELAN S. Vinblastine induced precipitation of microtubule protein [J]. Science, 1969, 165(3892): 498-499.

[24] ZHANG A H, ZHONG B H. Synthesis of 4-deacetylvinblastine amino acid analogues [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2010, 19(1): 64-71

[25] BRADY S F, PAWLUCZYK J M, LUMMA P K, et al. Design and synthesis of a pro-drug of vinblastine targeted at treatment of prostate cancer with enhanced efficacy and reduced systemic toxicity [J]. J Med Chem, 2002, 45(21): 4706-4715.

[26] DEBORAH D J, STEPHEN F B, FENG D M, et al. A prostate specific antigen (PSA) activated vinblastin prodrug selectively

kills PSA secreting cells *in vivo* [J]. Mol Cancer Ther, 2002, 1(7): 451-459.

[27] WANG C Y, PANG X D, WEI X Y. Research progress on structure-activity relationship of vinblastine derivatives [J]. Bull Med Res(医学研究通讯), 2004, 33(4): 38-40.

[28] YAN M, LI L F, LI H D. Research progress and compared of 18-ismoers of glycyrrhizic acid glycyrrhetinic acid [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharm(中药新药与临床药理), 2010, 21(5): 562-565.

[29] SUO T D, ZHANG J L, GUO Y W, et, al. Research progress on glycyrrhizic acid and its derivatives [J]. Fine Spe Chem(精细与专用化学品), 2006, 14(7): 13-28.

[30] KONDRATENKO R M, BALTINA L A, VASIL'EVA E V, et al. Synthesis and immunomodulating activity of new amino acid derivatives of glycyrrhizic acid and its methyl ester [J]. Bioorg Khim, 2004, 30(2):148-153.

[31] HOEVER G, BALTINA L, MICHAELIS M, et al. Antiviral activity of glycyrrhizic acid derivatives against SARS-coronavirus [J]. J Med Chem, 2005, 48(4): 1256-1259.

[32] CHEN C Y, SHAN L, LI Q. Determination of Dissolution of Compound Glycyrrhizin Tablets by HPLC [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2009, 26(7): 598-791.

[33] GONG X L, LUO Y, TANG D C, et, al. Research progress in glycyrrhetic acid and its derivatives [J]. Strait Pharm J(海峡药学), 2008, 20(9): 4-7.

[34] YONG J P, WANG J W, AISA H A, et al. Synthesis of glycyrrhetic acid derivatives [J]. J Chem Nat Compd, 2008, 44(2): 194-196.

[35] YAO X C, TIAN C X, CHEN W. Research progress in glycyrrhetic acid and its derivatives [J]. Arg Recl Med(农垦医学), 2004, 26(4): 304-306.

[36] YANG X H, LIU L J, REN B B, et al. Synthesis and ant-inflammatory activity of 3-esterified derivatives of glycyrrhetinic acid [J]. West China J Pharm Sci(华西药学杂志), 2009, 24(3): 221-223.

收稿日期：2011-04-22