DOI:10.3969/j.issn. 1673-1689.2017.11.001

绿原酸的研究进展

王玲娜[1,2]，　姚佳欢[1]，　马超美[*1]

（1. 内蒙古大学 生命科学学院，内蒙古 呼和浩特 010021；2. 呼和浩特职业学院 生物化学工程学院，内蒙古 呼和浩特 010058）

摘要：绿原酸（Chlorogenic acid，CGA）是由咖啡酸的1位羧基和奎尼酸的3位羟基缩合成酯的天然产物，在医药、化工和食品等领域具有广泛的应用。本文拟从理化性质、生物活性、衍生化及体内代谢等几个方面对绿原酸的国内外研究进行综述，目的是为绿原酸的研究及资源的合理开发利用提供理论依据。

关键词：绿原酸；绿原酸衍生物；生物活性；体内代谢

中图分类号：Q 946.82　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1673—1689(2017)11—1121—10

Advances in Research on Chlorogenic Acid

WANG Lingna[1,2]，　*YAO Jiahuan*[1]，　*MA Chaomei*[*1]

（1. School of Life Sciences，Inner Mongolia University，Huhhot 010021，China；2. College of Biochemical Engineering，Huhhot Vocational College，Huhhot 010058，China）

Abstract: Chlorogenic acid （CGA），an ester of caffeic acid and quinic acid，is a natural product widely used in pharmaceutical，chemical，food and other fields. This article is to review the research progress of chlorogenic acid，such as its physical and chemical properties，biological activity，synthesis methods and metabolism in vivo. The paper could serve as a reference for the research and the rational development and utilization of chlorogenic acid.

Keywords: chlorogenic acid，chlorogenic acid analogues，biological activity，metabolism in vivo

绿原酸（Chlorogenic acid，CGA）是由咖啡酸的1位羧基和奎尼酸的3位羟基缩合成酯的天然产物，是许多中药材和蔬菜水果的有效成分，具有清除自由基、抗氧化、抗炎症等多种生理活性，对II-型糖尿病、心血管疾病及一些与衰老相关的疾病也有预防或治疗作用[1-4]。绿原酸被德国 Free 大学 E. Eich 教授认为是有希望成为抗艾滋病病毒（HIV）的先导化合物，因为他在研究中发现有些植物的次生代谢产物具有抗逆转录病毒活性[5]。在挪威和英国，绿原酸以商品名“Svetol”出售，作为添加剂加入咖啡和口香糖等食品中用于减肥[6]。总之，绿原酸在医药、化工和食品等领域都具有光明的应用前景。本文作者

收稿日期：2016-08-29

基金项目：国家自然科学基金项目（81360474）。

作者简介：王玲娜（1981—），女，内蒙古呼和浩特人，讲师，理学博士，主要从事天然药物与功能食品的研究。E-mail：shxywln@163.com

*** 通信作者：**马超美（1962—），女，陕西西安人，教授，理学博士，博士研究生导师，主要从事天然药物与功能食品的研究。E-mail：cmma@imu.edu.cn

引用本文：王玲娜，姚佳欢，马超美. 绿原酸的研究进展[J]. 食品与生物技术学报，2017，36(11)：1121-1130.

拟从理化性质、生物活性、合成方法及体内代谢等几个方面对绿原酸的国内外研究进行了综述,目的是为绿原酸的研究及资源的合理开发利用提供理论依据。

1 绿原酸

绿原酸,又称3-O-咖啡酰奎尼酸(3-O-caffeoylquinic acid),相对分子质量354.31,熔点208 ℃,半水合物为针状结晶,$[\alpha]^{20}_D$=-37(C=2.8),可溶于甲醇、乙醇,微溶于水、醚、乙酸乙酯,在氯仿、苯中溶解度较差。

1837年,Robiquet[7]第一次在咖啡豆中发现绿原酸,但那时并没有"绿原酸"这个概念,直到1846年Payen[1]在描述绿色的咖啡豆中的酚类物质时首次提出"绿原酸"的概念。又经过半个世纪的探索,1897年Campbell和Osbome 2位科学家在向日葵籽中共同发现了一种名为:heli-anthotannic acid的物质,并指出该物质是向日葵籽蛋白变黑的根本原因;1909年,Gorter等人确认该化合物为绿原酸;1947年,Rudkin和Nelson初次确定了绿原酸的化学结构,即奎尼酸与咖啡酸缩合而成的一种酯[8](结构见图1)。

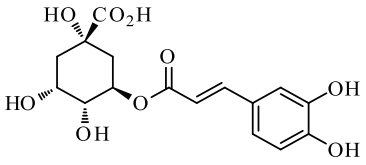


图1 绿原酸化学结构

Fig. 1 Chemical structure of chlorogenic acid

2 绿原酸及其天然类似物的分布

咖啡豆是富含绿原酸的饮食资源之一,咖啡豆品种不同,所含绿原酸的量也大不相同。绿色咖啡豆的干物质中,绿原酸的质量分数是6%~10%[1]。随着研究的深入,科学家发现绿原酸分布广泛,从高等双子叶植物到蕨类植物都有,其中金银花、杜仲叶、葵花籽、咖啡豆、茵陈、蓝盆花等植物中含有较多绿原酸[9-10]。在金银花和杜仲叶这2种中药材中,绿原酸是其主要有效成分之一,以此同时,在我国,绿原酸的质量分数还被国家药典规定为评价金银花和绵茵陈等重要生药的质量标准[11]。金银花即"银翘解毒片"、"银黄口服液"和"双黄连口服液"等临床用清热解毒药的主要原料。

在植物中,除了含有绿原酸(chlorogenic acid,1)之外,还天然存在着许多绿原酸的类似物[12]。例如:绿原酸甲酯(methyl chlorogenate,2),绿原酸乙酯(ethyl chlorogenate,3),隐绿原酸(4-caffeoylquinic acid,4),新绿原酸(5-caffeoylquinic acid,5),异绿原酸A(3,5-dicaffeoylquinic acid,6),异绿原酸B(3,4-dicaffeoylquinic acid,7),异绿原酸C(4,5-dicaffeoylquinic acid,8),莱蓟素(1,3-dicaffeoyl-quinic acid,9),1,5-二咖啡酰奎尼酸(1,5-dicaffeoylquinic acid,10)

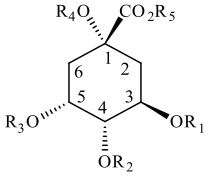
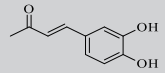
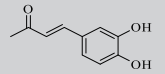
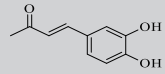
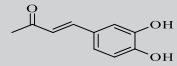
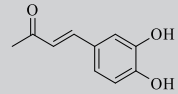


表1 天然存在绿原酸的成分

Table 1 Naturally occurring chlorogenic acid analogues acid

序号	名称	结构	来源	参考文献
1	绿原酸	R_1= R_2=R_3=R_4=R_5=H	广泛存在	9-10
2	绿原酸甲酯	R_1= R_2=R_3=R_4=H R_5=CH_3	杜仲	9-10
3	绿原酸乙酯	R_1= R_2=R_3=R_4=H R_5=CH_2CH_3	西南忍冬	9-10
4	隐绿原酸	R_1=R_3=R_4=R_5=H R_2=	莱蓟 苹果	1, 9-10
5	新绿原酸	R_1=R_2=R_4=R_5=H R_3=	莱蓟 豆类	1, 9-10

续表 1

序号	名称	结构	来源	参考文献
6	异绿原酸 A	$R_2=R_4=R_5=H$ $R_1=R_3=$ 	金银花 栀子	9–10
7	异绿原酸 B	$R_3=R_4=R_5=H$ $R_1=R_2=$ 	金银花	9–10
8	异绿原酸 C	$R_1=R_4=R_5=H$ $R_2=R_3=$ 	金银花 蓝盆花 梨	1, 9–10
9	莱蓟素	$R_2=R_3=R_5=H$ $R_1=R_4=$ 	林荫千里光	9–10
10	1, 5–二咖啡酰奎尼酸	$R_1=R_2=R_5=H$ $R_3=R_4=$ 	菊科蔬菜	1

3 绿原酸的分离提取和检测

绿原酸类物质的提取方法包括:水提法、有机溶剂浸提法、酶解法、超临界流体萃取法、微波辅助法、超声波辅助法等多种方法[12]。但鉴于绿原酸分子中存在 5 个羟基和 1 个羧基,在水中溶解度达 4%,在中药加工时多采用水为溶剂,加热煮沸提取,以便提高绿原酸的浸出率,但相应地也增加了蛋白质、多糖等杂质的溶出。随着科学技术的发展和研究的深入,李丹等[13]利用 NKA–9 树脂对元宝枫中的绿原酸进行了分离,该树脂具有较大的吸附容量,且易被解吸附,洗脱峰集中,分离效果较好。Sun Lijun 等[14]有选择性地采用 X–5 和聚酰胺树脂分离和纯化绿原酸,回收率达到 89.16%,这种方法的开发将在工业和制药业有非常广阔的应用前景。Saleh [15]利用超声波辅助技术从洋蓟(朝鲜蓟)中提取绿原酸,绿原酸的提取率高达 50%,比单独利用甲醇提取的提取率显著增加。田龙[16]利用超高压液相技术提取杜仲叶中绿原酸,与传统方法相比,该法大大缩短了提取时间,提高了提取率。Hao Yi 等[17]通过渗透实验证明,发明了一种新型亲水性磁性纳米颗粒,这种颗粒具有选择性吸附水性果汁中绿原酸的能力,因此可用于选择性的分离和测定绿原酸。

绿原酸的含量测定多使用传统方法[18],如:紫外分光光度法(UV)、高效液相色谱(HPLC);高效毛细管电泳(HPCE)等传统的方法。但绿原酸的含量测定主要挑战就是绿原酸同分异构体和类似物。这些物质结构相似,而且常常同时存在于同一种植物或同一药材中,特别是对中药复方成分进行含量测定时容易形成干扰,因此科学家不断地进行研究、创新,发明了许多测定绿原酸类物质的新方法。Ma JN 等用超高效液相–串联四极杆质谱的多重反应动态监测模式对蒙药蓝盆花的绿原酸及 3 种二咖啡奎尼酸异构体进行了定量分析[19]。Ribeiro[20]研制出一种新型的碳纳米分子印迹溶胶凝胶电化学传感器,该传感器应用于咖啡和番茄中绿原酸的测定,回收率分别是 99.3%和 108.6%,在食品检测中显示出良好的应用潜力。Zhang ShuiHan 等[21]利用高效液相色谱串联四极杆飞行时间质谱法(HPLC–Q–TOF–MS/MS)技术,对灰毡毛忍冬的花蕾中的绿原酸进行了全面分析,这种方法在检测天然产物中的同分异构体时效果很好。Tomac[22]根据绿原酸的电化学性能,尤其是分子结构中的羟基(–OH)、碳碳双键(–CH=CH)和酯基(–COOR))的电子效应,用微分脉冲伏安法(DPV)测定其在咖啡中的含量,结果表明:这种方法对绿原酸非常敏感且具有很好的选择性。

4 绿原酸及其类似物的化学合成

4.1 绿原酸的合成

绿原酸在人类健康中发挥着重要的作用,由于其含量低、提取分离困难,很难大量获得,因此越来越多的人希望通过化学合成的方法得到这类化合物。然而,由于分子中有多个羟基和羧基及酯键的存在,使绿原酸的合成困难重重,进展缓慢。绿原酸本身的全合成早在 50 年代就有报道,羟基和羧基均需要使用几个保护基团并需要酸和碱处理去保护,使得绿原酸的产率不高。1998 年 Rohloff[23]报道了用丙酮与 2,2–二甲氧基丙烷(DMP)的混合物可

将奎尼酸转化为 B 和微量的 AOH(见图 2 合成路线中相应的结构)。化合物 AOH 是 1,7 和 4,5 位被保护，只有 3-位为游离羟基的奎尼酸二缩酮中间体。2001 年,Michael Sefkow[24]也成功合成了绿原酸,他指出,反应的关键是合成中间产物二缩丙酮。二缩丙酮合成主要是使用动力学的缩化作用,先将奎尼酸用三甲基氯硅烷(Me_3SiCl)转化为五硅烷化奎尼酸,在丙酮和 DMP 的混合溶液中,降低温度并相对增加催化剂 TMS-OTf 的量可以减少副产物的生成,同时大量生成 3 位羟基游离的二缩丙酮 AOH。化合物 AOH 再与乙酰咖啡酰氯反应后去保护得到收率较好的绿原酸(合成路线 1)。2008 年,Smarrito 等[25]通过奎尼酸马龙酸酯与阿魏醛进行 Knoevenagel 缩合反应,合成了 3-O-阿魏酰奎尼酸,即 3′-O-甲基化绿原酸。

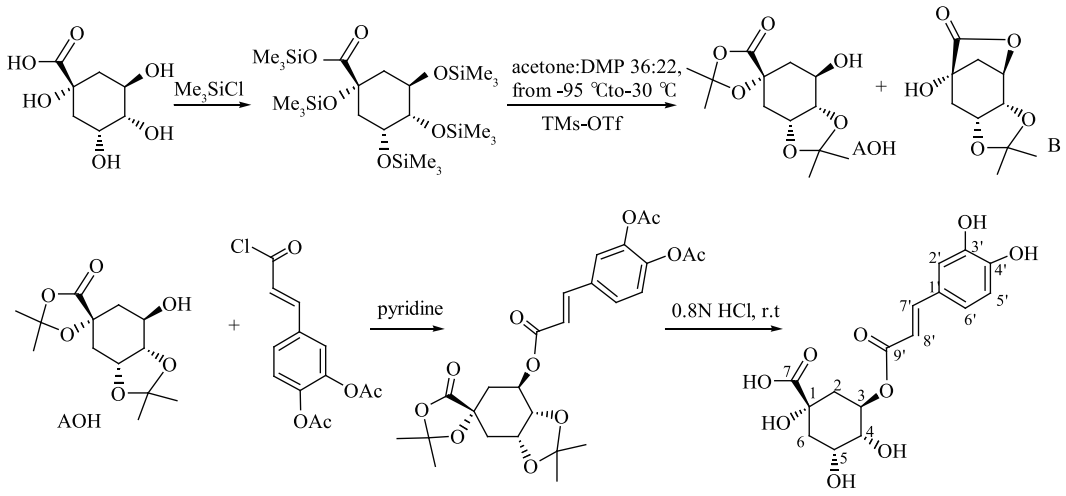


图 2　绿原酸的合成路线

Fig. 2　Synthetic route of chlorogenic acid

4.2　绿原酸衍生物的合成

由于绿原酸的分子结构中含有多个羟基和羧基,因此可以作为原料来合成活性更强或有新活性的衍生物。在绿原酸的 7 位引入亲脂性基团后,生成有抗深部真菌作用的衍生物[26](见图 3(a))。在绿原酸 1,7 和 3,4 位通过缩酮或缩醛键引入亲脂性基团的化合物对 α-葡萄糖苷酶有很强抑制作用,α-葡萄糖苷酶抑制剂可以延缓胃肠道对碳水化合物的消化和吸收,降低餐后高血糖,也是用来研发抗 II-型糖尿病药物的重要物质[27](见图 3(b))。以奎尼酸二缩酮中间体(AOH)为起始原料,合成一系列 2,3 脱水的咖啡奎尼酸衍生物,其中 2,3 脱水的单咖啡酰奎尼酸具有良好的抗 HIV 病毒活性。2,3 脱水的 4,5 二咖啡酰奎尼酸的抗 HIV 病毒活性是 3,5 二咖啡酰奎尼酸的 2 倍[28](见图 3(c))。在绿原酸 1 位引入氨基酸侧链形成带有酰胺键的衍生物,该物质具有抑制真菌 1,3-β-D-葡聚糖合成酶的活性[29](见图 3(d))。

5　绿原酸生物活性

5.1　抗氧化活性

氧化应激(Oxidative Stress,OS)是指机体在遭受各种有害刺激时,体内高活性分子如活性氧自由基 (reactive oxygen species,ROS) 和活性氮自由基(reactive nitrogen species,RNS)产生过多,导致氧化系统和抗氧化系统失衡,这种负面反应是导致衰老和疾病的一个重要因素。同样,在伤口愈合过程中,一旦氧化应激发生,伤口的愈合也被延迟。Bagdas[30]研究发现,绿原酸具有非常强的抗氧化作用,能加速糖尿病大鼠创面修复,同时还不影响伤口超氧化物歧化酶和过氧化氢酶水平。氧化应激和炎症反应发生的过程中伴随着肝功能和肾功能下降。Li Shiyong 等[31]研究发现,绿原酸能促进蛋白激酶 B(Akt)的磷酸化,增加 FOXO 家族基因和抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达来抑制活性氧对骨髓干细胞的损伤。Zhou Yan[32] 研究了绿原酸对线粒体的保护作

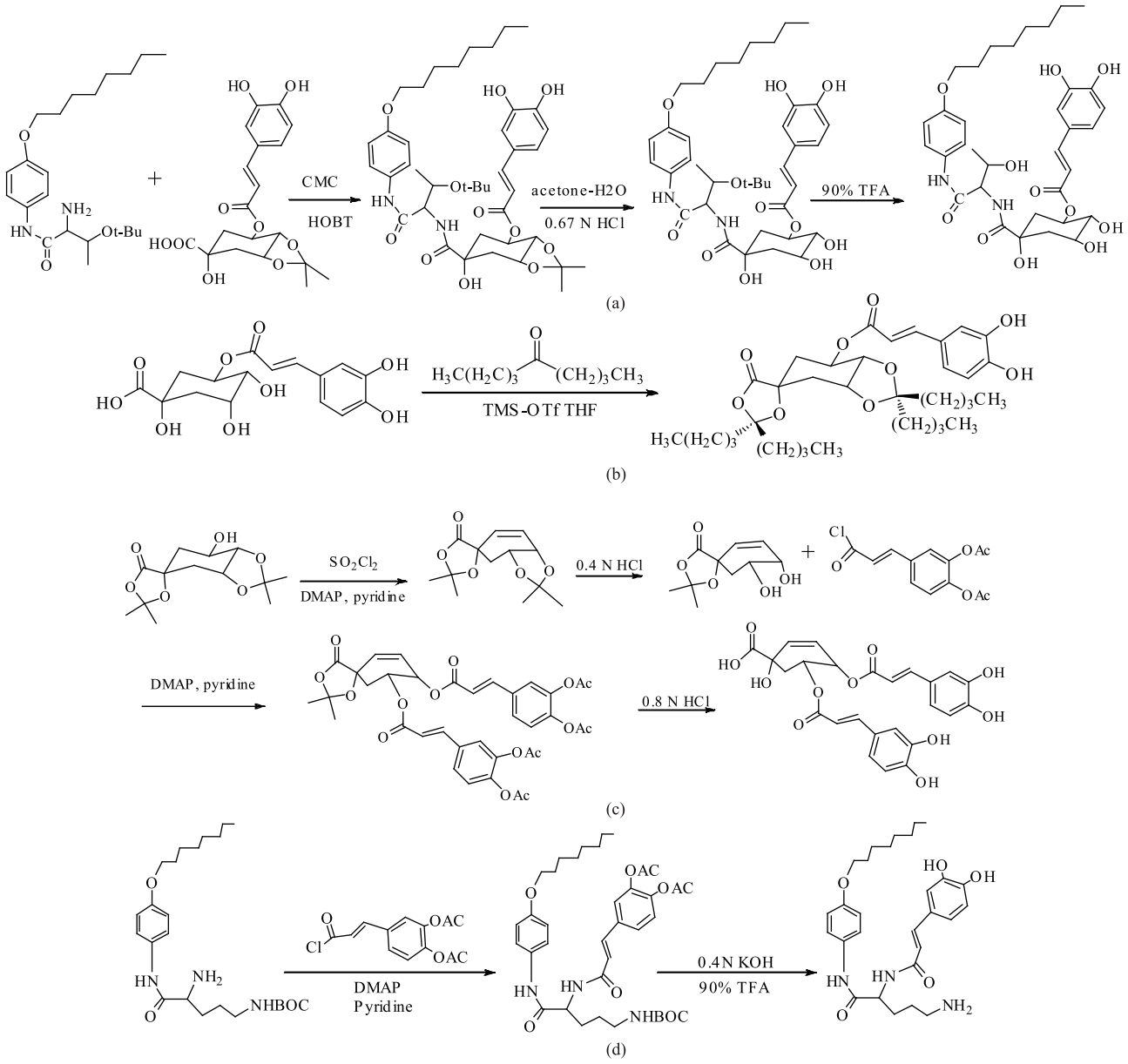


图 3　绿原酸衍生物的合成路线

Fig. 3　Synthetic route of Chlorogenic acid derivatives

用,通过绿原酸可以改善 H_2O_2 诱导损伤的肠道线粒体,使其呼吸链复合物 I、IV、V 的活性增加,还可以改变三硝基苯磺酸诱导的结肠炎大鼠的线粒体超微结构和线粒体损伤的事实,因此,证明绿原酸是一种可以通过改善和治疗线粒体氧化损伤的防治肠道疾病的很有前途的药物。Ferlemi 等[33]用亚硒酸钠诱导大鼠白内障形成,然后采用含有绿原酸等强生物活性的多酚物质的蓝莓叶提取物进行体外实验,发现其可以通过直接或间接抑制钙蛋白酶的活性来防止白内障的发生。

5.2　绿原酸的消炎和抗菌活性

炎症反应是由外源性或内源性因素所引起组织损伤的一种生理反应。肠道炎症是一种慢性复发性疾病,可使肠道上皮细胞损伤。绿原酸可以通过调节白细胞介素-8(IL8)来抑制由 TNF-α 和 H_2O_2 所引起的肠上皮细胞炎症反应[34]。Feng Yan 等人[35]考察了绿原酸在体内、体外的抗氧化作用,结果表明绿原酸对 D-半乳糖(D-galactose)所诱导的慢性肝、肾损伤有保护作用,这种保护作用是由于其具有抗氧化和抗炎活性。Lou Lixia 等[36]通过白细胞介

素诱导成纤维样滑膜细胞(RSC-364)的发生炎症反应,通过流式细胞仪和 Western blot 检测发现,绿原酸能够抑制细胞 JAK/STAT and NF-kappa B 信号通路中的关键分子的表达水平,并抑制这些信号通路在炎症反应中的激活,从而抑制滑膜细胞增殖。绿原酸在治疗类风湿关节炎中显示出较好的的治疗潜力。

绿原酸类化合物对多种病毒有较强的抑制和杀灭作用[9,37]。董俊兴等[38]通过病毒、细胞和动物实验发现二咖啡酰奎尼酸及咖啡酰奎尼酸衍生物对乙型肝炎病毒及逆转录病毒抗原的表达、DNA 的复制有良好的抑制作用,从而可以治疗乙型肝炎及逆转录病毒的相关疾病。甲型流感病毒也严重威胁着人类的健康,各种亚型的病毒更是严重制约了药物的开发。Karar 等[39]通过酶的抑制实验证明:绿原酸及其衍生物能够抑制神经酰胺酶的活性从而具有抗病毒活性。同时,Liu Zekun[40]利用计算机程序也计算出这些小分子与神经氨酸酶有较强的结合能力,有助于进一步设计和开发出治疗 H1N1 及其他抗病毒的药物。绿原酸和 3,5-二咖啡酰奎尼酸也显示出细胞水平的抗丙型肝炎病毒作用[19]。

绿原酸对植物病害也有抑制作用。玉米抗穗腐病是由禾谷镰刀菌(*Fusarium graminearum*)和单端孢菌(*Trichothecium spp*)等多种病原菌侵染而引起的,Atanasova-Penichon 等人[41]在为期 2 年的实地研究中发现,绿原酸含量高的品种中玉米抗穗腐病的发病率较低,这可能是因为绿原酸对单端孢菌的积累有抑制作用,以此达到抗病的效果。

5.3 绿原酸的保肝作用

内毒素是革兰氏阴性细菌细胞壁中的一种成分,它可诱导代谢异常,如血脂异常、高脂血症。Zhou Yan 等[42]通过腹腔注射内毒素造成大鼠的脂代谢紊乱,而后每日灌胃给予绿原酸,一段时间后发现给予绿原酸的大鼠与损伤组大鼠相比内脏脂肪细胞的面积减少,肝损伤改善。这些结果表明绿原酸通过调节脂肪酸代谢酶有效地改善大鼠肝脏脂质紊乱,并刺激腺苷酸活化蛋白激酶的活化,调节肝脂肪酸水平。永久性胆管结扎也可致肝损伤,Wu Duohu 等[43]通过肝指数、肝功能及病理学观察,口服绿原酸治疗 3 周明显减弱肝肿胀和纤维化。血生化结果显示绿原酸可降低谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶、总胆红素、直接胆红素和总胆汁酸。

5.4 绿原酸的其他生物活性

杜仲是中国著名滋补药材,绿原酸是杜仲中的重要化合物,它具有改善认知能力的药理作用。Wu Jianming 等[44]第一次报道绿原酸抗抑郁的药理作用,其过程是绿原酸穿过血-脑脊液屏障对神经元起到保护作用,同时还促进血清素释放来提高体外胚胎大鼠中缝神经元细胞 I 的表达,达到抗抑郁的效果。因此,该项研究证明杜仲可作为治疗抑郁症的天然药物。绿原酸能够维持血糖浓度,Peng Bingjie 等[45]利用高脂饮食引起大鼠小肠葡萄糖代谢紊乱,破坏血糖平衡。通过在高脂饮食中添加绿原酸,利用实时定量聚合酶链反应分析葡萄糖转运蛋白的胰高血糖素原 mRNA 在不同肠段(十二指肠、空肠、回肠、结肠)的表达水平,由此得出,绿原酸可以通过调节肠道内葡萄糖转运蛋白和胰高血糖素原的表达,来影响葡萄糖代谢,从而控制血糖和胰岛素来维持血糖平衡。绿原酸是忍冬藤的主要成分,中药用于治疗类风湿关节炎(RA)。在日常生活中,酒精是最常见的滥用精神药物之一,对中枢神经系统有不良影响,最不利的结果就是海马和新皮质脑区的神经元丢失,这可能与细胞凋亡和坏死的氧化应激介导相关。最近的研究表明,许多植物的天然产物对神经细胞的损伤起着重要的保护作用。有报道称,绿原酸对氧化应激有神经保护作用。PC12 细胞与神经元相似,因此研究人员利用 PC12 细胞,研究了绿原酸对乙醇诱导的大鼠 PC12 细胞凋亡的影响,结果表明:绿原酸可以增加细胞的活力,促进细胞分化,防止乙醇诱导的细胞凋亡,其机制可能与 GAP-43 的表达增强和线粒体凋亡途径的抑制有关[46]。

6 绿原酸的吸收与代谢

6.1 绿原酸的吸收

Azuma 等[47]以 248 mg/kg 的绿原酸灌胃大鼠,结果只在血浆中检测到少量咖啡酸和阿魏酸的结合物,并未检测到原形药物。以同样剂量咖啡酸灌胃大鼠,结果在血浆中不仅可以检测到原形药物,还可以检测到多种代谢产物。因此推测咖啡酸口服效果好,而绿原酸口服效果差,究其原因可能是绿原酸分子中有化学性质不稳定的酯键存在,绿原酸口服后仅有微量可被完整吸收(见图 4),绝大部分绿原酸在体内会发生酯键断裂,水解释放出咖啡

酸[48-51]。而酯键断裂后,绿原酸的一些生理活性消失,如绿原酸有抑制肝脏葡萄糖-6-磷酸酶作用,而绿原酸的水解产物咖啡酸和奎尼酸则无此作用。Khan 等[52]为了提高绿原酸的口服生物利用度和药效活性,开发了一种可口服的纳米脂质载体(NLC),评估其体外释放。Wang Lingna 等[53]合成了化学性质相对稳定的酰胺键代替酯键的绿原酸类似物,该化合物不仅抗氧化性强于绿原酸,同时还具有抗 HCV 病毒活性,代谢稳定性也大幅增加。

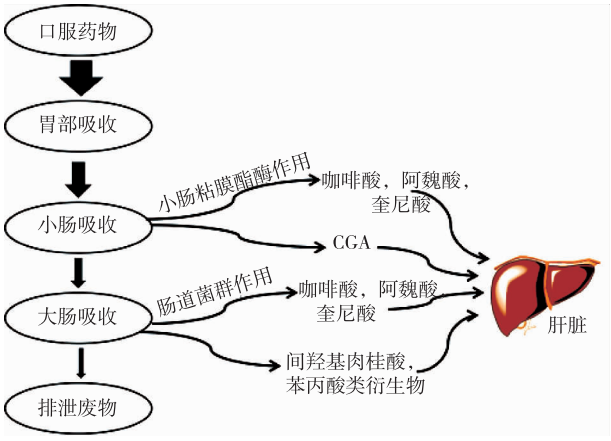


图 4　绿原酸的吸收

Fig. 4　Absorption of chlorogenic acid

6.2　绿原酸的代谢

绿原酸的吸收主要在小肠和结肠,在微生物的作用下转化成多种代谢产物。Tomas-Barberan 等[54]将 9 个供试者的粪便样品与绿原酸共孵育,利用四极杆串联质谱检测微生物转化结果,结果显示绿原酸可代谢为咖啡酸等几个化合物。Goodwin[55]比较了大鼠肠道中的微生物对绿原酸代谢的影响,结果无菌大鼠给药后,绿原酸以原型存在;而普通大鼠给药后,很快能检测到咖啡酸。体内外实验表明肠道菌群是造成绿原酸水解的主要因素。

透过肠道屏障的绿原酸、咖啡酸和奎尼酸进一步在肝脏中代谢[56],当研究人员把咖啡酸给予肠道中无菌的大鼠时,可在尿液中可检测到咖啡酸和阿魏酸,因此证明,甲基化发生于肝脏。其原理是咖啡酸的羟基在儿茶酚邻位甲基转移酶的作用下,发生甲基化,转化为阿魏酸和异阿魏酸;肝脏中也可发生氧化还原反应,阿魏酸的侧链被氧化,生成香草酸;或者侧链的不饱和键被还原,还原成二氢阿魏酸、二氢咖啡酸、二氢异阿魏酸;咖啡酸还可发生酯化反应,例如:咖啡酸与硫酸结合形成 3-或 4-O-硫酸酯;阿魏酸与硫酸结合形成阿魏酸-4-O-硫酸酯[57];马尿酸与甘氨酸结合形成马尿酸甘氨酰酯[58]。

7　结语与展望

在卫生部《药品标准》中收录了 170 种中成药,其中在清热解毒、抗菌消炎的药物中多以绿原酸为主要成分。绿原酸等多酚类物质也被称为“第七类营养素”,因此被广泛用于保健行业,添加了绿原酸的保健药品具有清热解毒、养颜润肤等特点[59]。在食品行业中,绿原酸具有增香和护色作用,在食品和果品的保鲜中应用广泛。绿原酸还能有效防止紫外线对人体皮肤产生的伤害作用,因此研究人员将绿原酸添加到化妆品中,研发出各种皮肤防晒剂和保护染发剂对头发损伤的洗发水[60]。

我国拥有丰富的富含绿原酸的植物资源,如金银花、杜仲、蓝盆花等。目前,我国对于绿原酸开发利用,主要依靠天然植物资源,但是对于任何一种天然化合物来讲均不利于其可持续发展。因此,提高绿原酸的生物利用度,扩展其开发利用途径势在必行。目前本实验室针对提高绿原酸的生物利用度开展了一系列的实验,目的是在保持原有生物活性的基础上增加其稳定性,为新药开发提供有效途径。

参考文献:

[1] CLIFFORD M N. Chlorogenic acids and other cinnamates-nature,occurrence and dietary burden [J]. **Science of Food Agriculture**,1999,79(3):362-372.

[2] JOHNSTON K L,CLIFFORD M N,MORGAN L M. Coffee acutely modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in humans:glycemic effects of chlorogenic acid and caffeine [J]. **American Journal of Clinical Nutrition**,2003,78(4):728-733.

[3] MORTON L W,CACCETTAH R A,PUDDEY I B,et al. Chemistry and biological effects of dietary phenolic compounds:relevance to cardiovascular disease[J]. **Clinical and Experiment pharmacology Physiology**,2000,27(3):152-159.

[4] JASSIM S A A, NAJI M A. Novel antiviral agents: a medicinal plant perspective[J]. **Journal of Applied Microbiology**, 2003, 95(3): 412-427.
[5] LIU Yunxi. European botanical medicine conference[J]. **Foreign Medicine Plant Medicine**, 1997, 12(6): 257-260.(in Chinese)
[6] Chlorogenic Acid[DB/OL]. [2011-02-22]http://en.wikipedia.org/wiki/Chlorogenic acid.
[7] ROBIQUET. Ueber den kaffee[J]. **Annalen der Pharmacie**, 1837, 23(1): 93-95.
[8] SHAMANTHAKA S M C, NARASINGA R M S. Binding of chlorogenic acid by the isolated polyphenol-free 11s protein of sunflower(helianthus annuus) seed[J]. **Agriculture Food and Chemistry**, 1990, 38(12): 2103-2110.
[9] 林启寿. 中草药成分化学[M]. 北京: 科学出版社, 1977: 146.
[10] 周荣汉. 中药资源学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1993: 426-433, 179, 85.
[11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 205-206.
[12] GAO Jinming, ZHANG Anling, ZHAO Xiaoming, et al. Advances in the researches of distribution, extraction and bioactives of chlorogenic acid[J]. **Journal of Northwest Forestry University**, 1999, 14(2): 73-82.(in Chinese)
[13] LI Dan, LIU Bo, SI Huiqing. Research on the performance of adsorption and desorption for chiorogenic acid with NKA-9 resins [J]. **Journal of Food Science and Biotechnology**, 2009, 28(1): 136-139.(in Chinese)
[14] SUN L J, GUO Y R, FU C C, et al. Simultaneous separation and purification of total polyphenols, chlorogenic acid and phlorizin from thinned young apples[J]. **Food Chemistry**, 2013, 136(2): 1022-1029.
[15] SALEH I A, VINATORU M, MASON T J, et al. A possible general mechanism for ultrasound-assisted extraction (UAE) suggested from the results of uae of chlorogenic acid from Cynara Scolymus L. (Artichoke) leaves [J]. **Ultrasonics Sonochemistry**, 2016, (31): 330-336.
[16] TIAN Long. Study of on the effective extracting chlorogenic acid from eucommia ulmoides by ultrahigh_pressure extraction[J]. **Journal of Food Science and Biotechnology**, 2008, 27(6): 68-72.(in Chinese)
[17] HAO Y, GAO R X, LIU D C, et al. Selective extraction and determination of chlorogenic acid in fruit juices using hydrophilic magnetic imprinted nanoparticles[J]. **Food Chemistry**, 2016, 200: 215-222.
[18] LUO Siqi. The overview of the content determination of active components in Chinese herbal medicine [J]. **Chinese Herbal Medicine**, 1989, 20(9): 19-26.(in Chinese)
[19] MA J N, BOLRAA S, JI M, et al. Quantification and antioxidant and anti-HCV activities of the constituents from the inflorescences of Scabiosa comosa and S. tschilliensis[J]. **Natural Product Research**, 2016, 30: 590-594.
[20] RIBEIRO C M, MIGUEL E M, SILVA J D, et al. Application of a nanostructured plat form and imprinted sol-gel film for determination of chlorogenic acid in food samples[J]. **Talanta**, 2016, 156-157: 119-125.
[21] ZHANG S H, HU X, SHI S Y, et al. Typical ultraviolet spectra in combination with diagnostic mass fragmentation analysis for the rapid and comprehensive profiling of chlorogenic acids in the buds of Lonicera Macranthoides[J]. **Analytical And Bioanalytical Chemistry**, 2016, 408(13): 3659-3672.
[22] TOMAC I, SERUGA M. Electrochemical properties of chlorogenic acids and determination of their content in coffee using differential pulse voltammetry[J]. **International Journal Of Electrochemical Science**, 2016, 11(4): 2854-2876.
[23] ROHLOFF J C, KENT K M, POSTICH M J, et al. Practical total synthesis of the anti-influenza drug GS-4104 [J]. **Journal of Organic Chemistry**, 1998, 63(13): 4545-4550.
[24] SEFKOW M. First efficient synthesis of chlorogenic acid[J]. Eur J Org Chem 2001, 1137-1141.
[25] SMARRITO C M, MUNARI C, ROBERT F, et al. A novel efficient and versatile route to the synthesis of 5-o-feruloylquinic acids [J]. **Organic & Biomolecular Chemistry**, 2008, 6(6): 986-987.
[26] MA C M, KULLY M, KHAN J K, et al. Synthesis of chlorogenic acid derivatives with promising antifungal activity [J]. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 2007, 15(21): 6830-6833.
[27] MA C M, HATTORI M, DANESHTALAB M, et al. Chlorogenic acid derivatives with alkyl chains of different lengths and orientations: potent α-glucosidase inhibitors[J]. **Journal of Medicinal Chemistry**, 2008, 51(19): 6188-6194.
[28] MA C M, KAWAHATA T, HATTORI M, et al. Synthesis, Anti-HIV and anti-oxidant activities of caffeoyl 5, 6-anhydroquinic acid derivatives[J]. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 2010, 18(2): 863-869.
[29] MA C M, TAKASHI A, KOMIYAMA M, et al. Synthesis, anti-fungal and 1, 3-β-d-glucan synthase inhibitory activities of caffeic

and quinic acid derivatives[J]. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**,2010,18(2):7009-7014.

[30] BAGDAS D,ETOZ B C,ZULFIYE G Z,et.al. In vivo systemic chlorogenic acid therapy under diabetic conditions:wound healing effects and cytotoxicity/genotoxicity profile[J]. **Food and Chemical Toxicology**,2015,81:54-61.

[31] LI S Y,BIAN H T,LIU Z,et al. Chlorogenic acid protects MSCs against oxidative stress by altering FOXO family genes and activating intrinsic pathway[J]. **European Journal of Pharmacology**,2012,674(2):65-72.

[32] ZHOU Y,ZHOU L L,RUAN Z,et al. Chlorogenic acid ameliorates intestinal mitochondrial injury by increasing antioxidant effects and activity of respiratory complexes[J]. **Bioscience Biotechnology And Biochemistry**,2016,80(5):926-971.

[33] FERLEMI A V,MAKRI O E,MERMIGKI P G,et al. Quercetin glycosides and chlorogenic acid in highbush blueberry leaf decoction prevent cataractogenesis in vivo and in vitro:investigation of the effect on calpains,antioxidant and metal chelating properties[J]. **Experimental Eye Research**,2016,145:258-268.

[34] SHIN H S,SATSU H,BAE M J,et al. Anti-Inflammatory effect of chlorogenic acid on the il-8 production in caco-2 cells and the dextran sulphate sodium-induced colitis symptoms in c57bl/6 mice[J]. **Food Chemistry**,2015,168:167-175.

[35] FENG Y,YU Y H,WANG S T,et al. Chlorogenic acid protects d-galactose-induced liver and kidney injury via antioxidation and anti-inflammation effects in mice[J]. **Pharmaceutical Biology**,2016,54(6):1027-1034.

[36] LOU L X,ZHOU J W,LIU Y J,et al. Chlorogenic acid induces apoptosis to inhibit inflammatory proliferation of il-6-induced fibroblast-like synoviocytes through modulating the activation of jak/stat and nf-kappa b signaling pathways[J]. **Experimental and Therapeutic Medicine**,2016,11(5):2054-2060.

[37] 柯铭清. 中草药有效成分理化与药理特性[M]. 长沙:湖南科学技术出版社,1982:225.

[38] 董俊兴,汤仲明,米志宝,等. 二咖啡酰奎尼酸在治疗乙型肝炎及与逆转录病毒有关疾病中的用途及新咖啡酰奎尼酸衍生物:中国,CN 1087608 C[P]. 2002.

[39] KARAR M G E,MATEI M F,JAISWAL R,et al. Neuraminidase inhibition of dietary chlorogenic acids and derivatives-potential antivirals from dietary sources[J]. **Food & Function**,2016,7(4):2052-2059.

[40] LIU Z K,ZHAO J P,LI W C,et al. Computational screen and experimental validation of antiinfluenza effects of quercetin and chlorogenic acid from traditional chinese medicine[J]. **Science Report**,2016,6:19095.

[41] ATANASOVA P V,PONS S,PINSON G L,et al. Chlorogenic acid and maize ear rot resistance:a dynamic study investigating fusarium graminearum development,deoxynivalenol production and phenolic acid accumulation[J]. **Molecular Plant–Microbe Interactions**,2012,25(12):1605-1616.

[42] ZHOU Y,RUAN Z,WEN Y M,et al. Chlorogenic acid from honeysuckle improves hepatic lipid dysregulation and modulates hepatic fatty acid composition in rats with chronic endotoxin infusion[J]. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**,2016,58(2):146-155.

[43] WU D H,BAO C Y,LI L H. Chlorogenic acid protects against cholestatic liver injury in rats[J]. **Journal of Pharmacological**,2015,129(3):177-182.

[44] WU J M,CHEN H X,LI H,et al. Antidepressant potential of chlorogenic acid-enriched extract fromeucommia ulmoides oliver bark with neuron protection and promotion of serotonin release through enhancing synapsin i expression[J]. **Molecules**,2016,21(3):260-277.

[45] PENG B J,ZHU Q,ZHONG Y L,et al. Chlorogenic acid maintains glucose homeostasisi through modulating the expression of sglt-1,glut-2,and plg in different intestinal segments of sprague-dawley rats fed high-fat diet[J]. **Biomedical and Environmental Science**,2015,28(12):894-903.

[46] FANG S Q,WANG Y T,WEI J X,et al. Beneficial effects of chlorogenic acid on alcohol-induced damage in pc12 cells[J]. **Biomedicine & Pharmacotherapy**,2016,79(4):254-262.

[47] AZUMA K,IPPOUSHI K,NAKAYAMA M,et al. Absorption of chlorogenic acid and caffeic acid in rats after oral administration[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**,2000,48(11):5496-5500.

[48] NARDINI M,CIRILLO E,NATELLA F,et al. Absorption of phenolic acids in humans after coffee consumption[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**,2002,50(20):5735-5741.

[49] LAFAY S,GIL I A,MANACH C,et al. Chlorogenic acid is absorbed in its intact form in the stomach of rats[J]. **Journal of Nutrition**,2006,136(5):1192-1197.

[50] SCHINDLER P W, BELOW P, HEMMERLE H, et al. Identification of two new inhibitors of hepatic glucose-6-phosphate translocase[J]. **Drug Development Research**, 1998, 44(1): 34-40.
[51] WANG W, HE X L, MA C M. Metabolism schemes of chlorogenic, quinic and caffeic acid derivatives in rats deduced by molecular fragments detected with optimized UPLC-APCI-MS/MS conditions[J]. **International Journal of Mass Spectrometry**, 2013, 337: 34-42.
[52] KHAN S, BABOOTA S, ALI J, et al. Chlorogenic acid stabilized nanostructured lipid carriers (nlc) of atorvastatin: formulation, design and in vivo evaluation[J]. **Drug Developmen and Industrial Pharmacy**, 2016, 42(2): 209-220.
[53] WANG L N, WANG W, HATTORI M, et al. Synthesis, anti-hcv, antioxidant and reduction of intracellular reactive oxygen species generation of a chlorogenic acid analogue with an amide bond replacing the ester bond[J]. **Molecules**, 2016, 21: 737.
[54] TOMAS B F, GARCIA V R, QUARTIERI A, et al. In vitro transformation of chlorogenic acid by human gut microbiota [J]. **Molecular Nutrition & Food Research**, 2014, 58(5): 1122-1131.
[55] GOODWIN B L, RUTHVEN C R, SANDLER M. Gut flora and the origin of some urinary aromatic phenolic compounds [J]. **Biochemical Pharmacology**, 1994, 47(12): 2294-2297.
[56] GAO Ru, LIN Yining, LIANG Ge, et al. Absorption and metabolism of chlorogenic Acid[J]. **Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae**, 2012, 18(10): 316-319.(in Chinese)
[57] STALMACH A, STEILING H, WILLIAMSON G, et al. Bioavailability of chlorogenic acids following acute ingestion of coffee by humans with an ileostomy[J]. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, 2010, 501(1): 98-105.
[58] GONTHIER M P, VERNY M A, BESSON C, et al. Chlorogenic acid bioavailability largely depends on its metabolism by the gut microflora in rats[J]. **Journal of Nutrition**, 2003, 133(6): 1853-1859.
[59] LAN Xiaoyan, ZHANG Xuejun, GONG Guizhen, et al. The progress of chlorogenic acid in Eucommia Leaf[J]. **Chinese Agricultural Science Bulletin**, 2009, 25(21): 86-89.(in Chinese)
[60] CHEN Shaozhou, LV Feijie, TAI Jianxiang. The research progress and applied prospect of chlorogenic acid from sunflower meal [J]. **Food and Fermentation Industries**, 2002, 28(11): 51-54.(in Chinese)

会　议　消　息

会议名称(中文):"基因修饰动物开发和应用"学术研讨会

所属学科:动植物微生物学,遗传与发育生物学
开始日期:2017-12-08
所在城市:陕西省　西安市
具体地点:西安阳光国际酒店　　主办单位:陕西省实验动物学会
联系人:白 亮　　联系电话:(029)82655363,18192228953
E-MAIL:bailiang0922@xjtu.edu.cn　　会议网站:http://www.lascn.net/Item/30876.aspx

会议背景介绍:近年来随着基因编辑技术的发展和完善,尤其是 CRISPR/Cas9 技术为基因编辑带来的历史变革,通过基因编辑方法建立的基因修饰动物为生物医学研究提供了重要工具,这些动物模型极大地促进了人们对基因、蛋白的认识,加速了人们对疾病发病机理探讨和新药研发的进度。 为加强同行间学术交流,提高科技人员技术水平,推广基因编辑技术在基因修饰动物研究中的应用,陕西省实验动物学会拟在 2017 年 12 月 8 日于西安阳光国际酒店举办"基因修饰动物开发和应用"学术研讨会,会议将邀请日本山梨大学范江霖教授、中国科学院广州生物医药健康研究院赖良学研究员、中国医学科学院张连峰研究员、百奥赛图基因生物技术有限公司沈月雷博士等进行有关基因修饰动物的专题讲座;来自国内专家、教授结合各自专业特长也会就基因修饰动物开发和应用进行学术研讨。此次会议将展示基因编辑技术和模式动物前沿进展,期待来自不同领域的研究人员在学术会议中进行广泛交流与合作,为大会带来全新的见解和广阔的思路,共同推动基因修饰动物模型的研究工作。

会议设以下议题: 1.基因编辑相关技术; 2.基因修饰动物开发与应用; 3.基因修饰动物基因型和表型检测; 4.基因修饰动物质量控制