

# 苦参碱及其类似物的农用生物活性及结构修饰研究进展

章冰川<sup>1,2</sup>, 徐 晖<sup>\*2</sup>

(1. 宁波大学 海洋学院, 浙江 宁波 315832; 2. 西北农林科技大学 植物保护学院, 陕西 杨凌 712100)

**摘要:** 苦参碱及其类似物是一类来源于苦参和苦豆子的生物碱, 具有抗癌、消炎、抗病毒、杀虫、杀螨和抑菌等广泛的医用及农用生物活性。本文概述了近 10 年来苦参碱及其类似物的农用生物活性研究进展, 重点总结了近 4 年来苦参碱及其类似物在结构改造方面的研究情况, 对其构效关系进行了分析, 以期为今后更好地开发利用苦参碱及其类似物提供参考。

**关键词:** 苦参碱; 苦参碱类似物; 结构修饰; 生物活性; 农用活性; 构效关系; 研究进展

中图分类号: O629.3; S482

文献标志码: A

文章编号: 1008-7303(2019)5-6-0609-18

## Research progress of agricultural bioactivities and structural modifications of matrine and its analogues

ZHANG Bingchuan<sup>1,2</sup>, XU Hui<sup>\*2</sup>

(1. School of Marine Science, Ningbo University, Ningbo 315832, Zhejiang Province, China; 2. College of Plant Protection, Northwest A&F University, Yangling 712100, Shaanxi Province, China)

**Abstract:** Matrine and its analogues are a kind of alkaloids isolated from *Sophora flavescens* and *Sophora alopecuroides*. They have exhibited a broad scope of medical (e.g., anticancer, anti-inflammatory and antiviral activities) and agricultural properties (e.g., insecticidal, acaricidal and antifungal activities). Firstly, advances on the agricultural bioactivities of matrine and its analogues in recent ten years have been reviewed. Then structural modifications of matrine and its analogues in recent four years have been summarized. We hope that it will pave a way for future development and application of matrine and its analogues.

**Keywords:** matrine; matrine analogues; structural modification; bioactivity; agricultural activity; structure-activity relationship; research progress

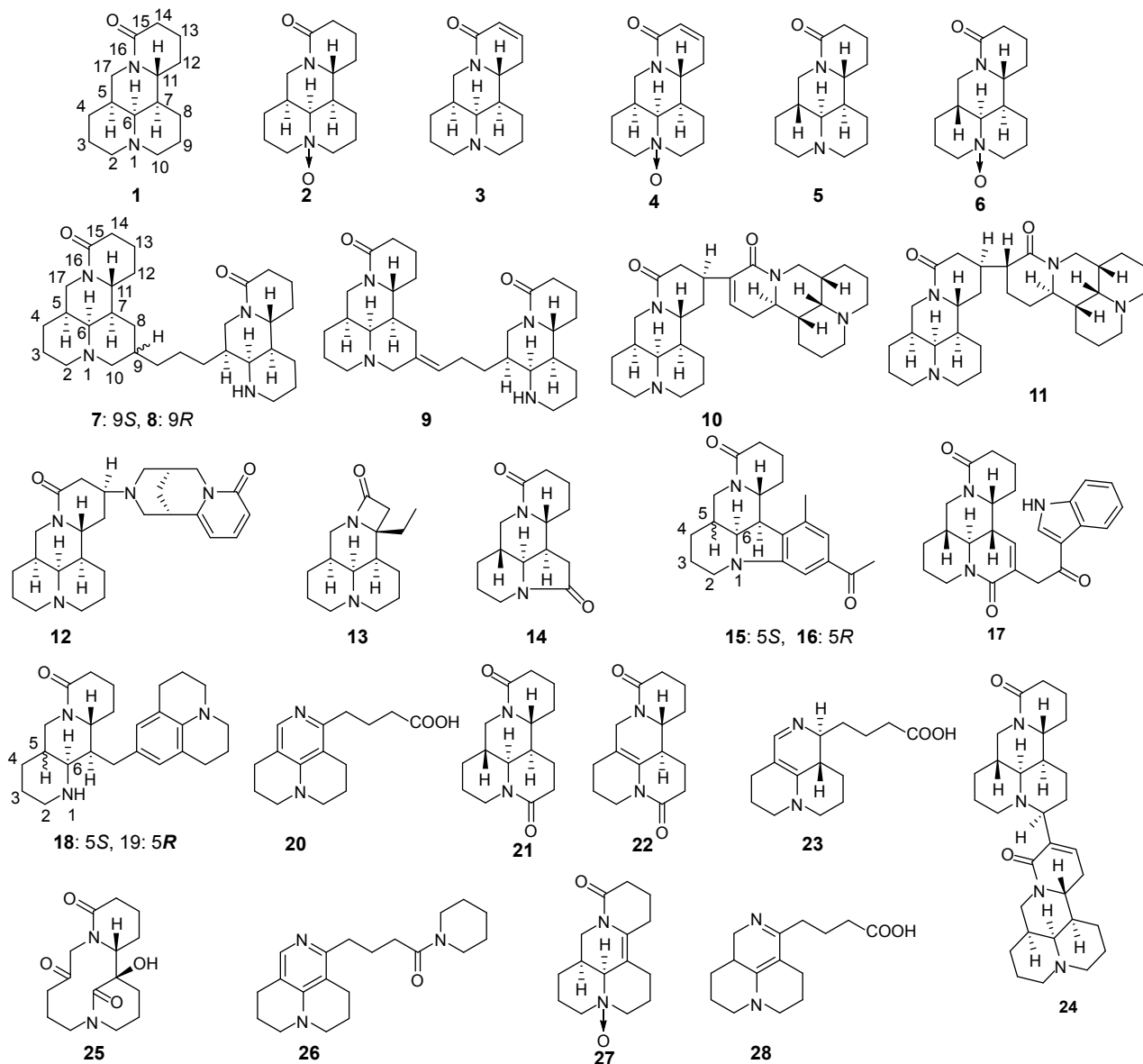
苦参碱 (matrine, **1**) 及其类似物是一类从苦参 *Sophora flavescens* 和苦豆子 *Sophora alopecuroides* 等植物中分离出的喹诺里西啶 (quinolizidine) 类生物碱, 其结构如图式 1 所示, 其中研究发现比较早的主要有氧化苦参碱 (oxymatrine, **2**)、槐果碱

(sophocarpine, **3**)、氧化槐果碱 (oxysophocarpine, **4**)、槐定碱 (sophoridine, **5**) 和氧化槐定碱 (oxysophoridine, **6**)<sup>[1]</sup>。近年来, 研究者们陆续从苦参和苦豆子中分离出多种与苦参碱结构相似的生物碱 (**7~28**)<sup>[2-5]</sup>。

收稿日期: 2019-07-29; 录用日期: 2019-09-06.

基金项目: 国家自然科学基金 (21877090).

作者简介: 章冰川, 男, 博士, 助理研究员, 主要从事天然产物农药的创制研究, E-mail: zhangbingchuan@nbu.edu.cn; \*徐晖, 通信作者 (Author for correspondence), 男, 博士, 教授, 主要从事天然产物农药的创制研究, E-mail: orgxuhui@nwsuaf.edu.cn



图式 1 苦参碱 (1) 及其类似物 (2-28) 的化学结构

Scheme 1 Structural formula of matrine (1) and its analogues (2-28)

苦参碱及其类似物具有抗癌、抗炎、抗病毒、镇痛、抗纤维化等多种医用活性<sup>[4-9]</sup>和杀虫、杀螨、抑菌等农用生物活性<sup>[10-17]</sup>, 目前, 已有多种其医药和农药制剂应用于医疗和农业相关领域<sup>[18-21]</sup>, 是一类具有较大开发潜力的天然先导化合物。据中国农药信息网 (<http://www.icama.org.cn/hysj/index.jhtml>) 显示: 截至目前已经登记且在专利保护期的苦参碱农药品种超过 100 种, 其母药的有效成份含量一般为 5%; 登记剂型有 0.3% 水剂、0.5% 水剂、0.3% 可湿性粉剂等, 有效成份含量均在 0.3%~3% 之间; 登记的苦参碱农药类别主要有杀虫剂、杀菌剂和少量杀螨剂, 防治对

象主要有蚜虫 Aphidoidea、菜青虫 *Pieris rapae*、朱砂叶螨 *Tetranychus cinnbarinus* 和番茄灰霉病 *Botrytis cinerea* 等。

目前, 已有少量关于苦参碱及其类似物农用活性研究的综述。袁静等<sup>[22]</sup> 2000 年综述了苦参碱制剂的登记情况和田间应用情况; 王玉龙等<sup>[23]</sup> 2012 年总结了苦参碱防治不同口器害虫的情况; 程杏安课题组<sup>[24]</sup> 从杀虫活性, 抑制真菌、细菌活性以及生长调节活性等方面总结了苦参碱的农用活性, 但未对苦参碱及其类似物的杀螨活性进行总结; 本课题组已对苦参碱在 2010 至 2015 年间的结构修饰和活性研究进展进行过总结<sup>[1]</sup>。本文在

对国内外相关文献调研的基础上, 针对苦参碱及其类似物近 10 年来在农用活性方面, 着重对近 4 年来在结构修饰方面的研究进展进行综述, 以期为今后更好地开发与利用苦参碱及其类似物提供依据。

## 1 农用生物活性研究现状

### 1.1 杀虫活性

有研究表明: 苦参碱可以在微藻培养中有效地杀死轮虫 *Rotifer*<sup>[25]</sup>; 苦参碱和氧化苦参碱对白点虫 *Cryptocaryon irritans* 表现出显著的抗寄生虫效应<sup>[26]</sup>, 连续 3 d 用含苦参碱的饲料 (0.5 g/kg) 饲喂红真鲷 *Pagrus major*, 可使寄生虫的数量减少 35%。Zhang 等<sup>[27]</sup> 研究证实了氧化苦参碱和苦参碱对弓形虫 *Toxoplasma gondii* 的显著抗寄生虫效应, 这推进了抗弓形虫病新药的研发。苦参碱原药对淡色库蚊 *Culex pipiens pallens*、桃蚜 *Myzus persicae*、蚕豆蚜 *Aphis laburni* 和朱砂叶螨 *Tetranychus cinnabarinus* 等的活性明显低于 3% 苦参碱水剂, 同时对鳞翅目昆虫的杀幼虫活性较低<sup>[28]</sup>。苦参碱制剂对茶网蝽 *Stephanitis chinensis*、茶尺蠖 *Ectropis oblique hypulina*、菜青虫 *Pieris rapae*、韭蛆 *Bradysia odoriphaga*、稻水象甲 *Lissorhoptrus oryzophilus* 及白背飞虱 *Sogatella furcifera* 等害虫均有较好的防治效果<sup>[20-21, 29-32]</sup>。0.5% 苦参碱水剂对稻纵卷叶螟 *Cnaphalocrocis medinalis* 卵和幼虫具有理想的杀虫效果<sup>[33]</sup>, 在有效剂量 2.25 和 3.00 kg/hm<sup>2</sup> 条件下施药后 5 d 防效均高于 90%。1.2% 苦参·烟碱烟剂可应用于落叶松毛虫 *Dendrolimus superans* 和马尾松毛虫 *Dendrolimus punctatus* 的防治<sup>[34-35]</sup>。苦参碱与杀蝗绿僵菌 *Metarhizium anisopliae* 混合施用对亚洲小车蝗 *Oedaleus asiaticus* 的防效显著增强, 表现出明显的协同作用, 具有良好的市场前景<sup>[36]</sup>。苦参碱和氧化苦参碱均对舞毒蛾 *Lymantria dispar* 幼虫表现出良好的毒杀和拒食活性, 其中苦参碱在 2 mg/mL 下对舞毒蛾幼虫 72 h 致死率达到 71.67%<sup>[37]</sup>。也有研究表明, 0.5% 苦参碱水剂对沙棘绕实蝇 *Rhagoletis batava obseuriosa* 成虫的 12 h LC<sub>50</sub> 值为 0.042 mg/mL<sup>[38]</sup>, 75% 苦参碱的 800 倍稀释液对松沫蝉 *Aphrophora flavipes* 的 72 h 校正致死率达 68.5%<sup>[39]</sup>。

### 1.2 杀螨活性

刘双弟等<sup>[40]</sup> 研究了苦参碱、印楝素与矿物油 2 种复合液防治小绿叶蝉 *Empoasca vitis*、跗线螨

*Polyphagotarsonemus latus* 的药效。结果表明, 500 倍 0.3% 苦参碱水剂与 300 倍矿物油复合液比单剂显示出更好的防治小绿叶蝉及跗线螨的效果, 且具有更长的持效期。0.6% 苦参碱水剂 2 000 倍液对柑橘全爪螨 *Panonychus citri* 的防治有速效性, 药后 1 d 的防效为 98.57%<sup>[41]</sup>。苦参碱对刘氏短须螨 *Brevipalpus lewisi* 的 LC<sub>50</sub> 值为 7.18 mg/L, 且能对其成螨体内的过氧化物酶、谷胱甘肽-S-转移酶和乙酰胆碱酯酶活性产生不同程度的诱导效应<sup>[42]</sup>。司嘉怡等<sup>[43]</sup> 测定了苦参碱与天敌黄瓜新小绥螨 *Neoseiulus cucumeris* 对棉田朱砂叶螨 *T. cinnabarinus* 的联合防治效果, 在用 0.5% 苦参碱水剂 (1:2 000) 处理 6 d 后释放黄瓜新小绥螨, 20 d 后相对防治效果达到 82.65%。0.6% 印楝素·苦参碱乳油对二斑叶螨 *Tetranychus urticae* 的防效较为理想, 药后 7 d 的防效超过 94.3%<sup>[44]</sup>。侯启昌等<sup>[45]</sup> 测定了苦参的有效成分对二斑叶螨的杀螨活性。结果表明, 苦参碱、氧化苦参碱和苦参总碱药后 7 d 的校正死亡率分别为 89.9%、56.1% 和 100%。谢道燕等<sup>[46]</sup> 研究发现, 1.3% 苦参碱水剂对朱砂叶螨 *T. cinnabarinus* 雌成螨和卵的毒杀 LC<sub>50</sub> 值分别为 0.659 与 35.0 mg/L。

### 1.3 抑菌活性

曾令达等<sup>[47]</sup> 测定发现, 苦参碱对荔枝霜疫霉 *Peronophythora litchi* 的 7 d EC<sub>50</sub> 值为 105.01 mg/mL。潘佳亮等<sup>[48]</sup> 用共毒系数法定量分析发现, 当苦参碱与甲基硫菌灵复配质量比为 5:5 和 6:4 时, 其共毒系数值分别为 197.6 和 186.2, 增效作用显著, 对山核桃干腐病 *Botryosphaeria dothidea* 抑菌效果明显优于单剂使用。严清平等<sup>[49]</sup> 测定了苦参总碱 (混和生物碱) 及其单体苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱、槐定碱和野靛碱等 6 个样品对 11 种植物病原真菌和 3 种细菌的离体抗菌活性。结果表明, 苦参总碱和槐定碱对黄瓜疫霉病菌 *Phytophthora melonis* 的 EC<sub>50</sub> 值分别为 178.21 和 162.13 mg/L。吴红玉等<sup>[50]</sup> 采用菌丝生长速率法和常规喷雾法, 对 3% 苦参碱水剂进行的室内毒力测定和田间药效试验结果表明: 苦参碱水剂对黄瓜灰霉病菌的毒力较强, EC<sub>50</sub> 值为 4.687 5 mg/L, 仅为对照药剂腐霉利 EC<sub>50</sub> 值的 1/30。此外, 苦参碱对樱桃茎腐病菌 *Phytophthora nicotianae* 和苹果树腐烂病菌 *Valsa mali* 也有抑制效果<sup>[51-53]</sup>。

### 1.4 其他农用活性

苦参碱对玉米种子萌发和幼苗生长具有一定

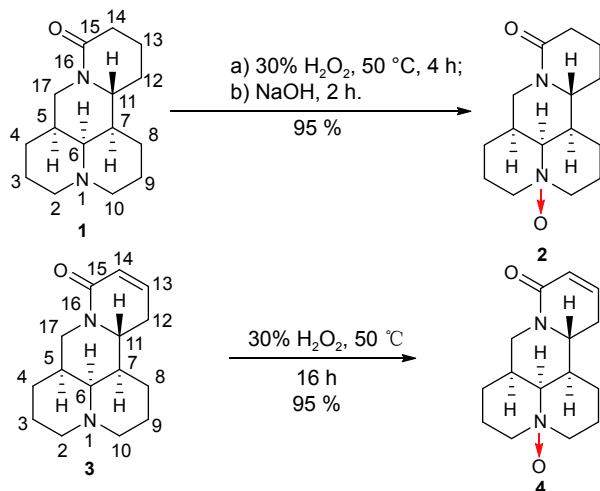
的促进作用,随着苦参碱浓度的增加,玉米种子的发芽势、发芽率,以及幼苗根长、叶长、鲜质量、干质量、叶绿素含量和可溶性糖含量均出现先增大后减小的现象<sup>[54]</sup>。蒋雨等<sup>[55]</sup>研究发现,中草药狼毒苦参碱拌种剂可促进大豆、玉米生长发育,用其处理种子后植株根系发达,生长健壮,结实率高,籽粒饱满。吕建洲课题组<sup>[56-57]</sup>研究表明,苦参碱能促进绿豆种子萌发及幼苗生长,对大麦种子的发芽率、苗高、根长都有影响。王柯等<sup>[58]</sup>研究了添加苦参碱对苹果连作土中种植平邑甜茶幼苗生长状况及土壤微生物群落的影响,结果表明,0.1‰的苦参碱稀释液处理土壤能显著促进平邑甜茶幼苗的生长,并改善土壤环境,从而减轻平邑甜茶的连作障碍。此外,富含苦参碱的苦豆子生物制品具有营养、抗逆、生防、抑菌、驱虫、活土和提质等功效,是一种新型生防型微生物肥料<sup>[59]</sup>。

## 2 结构修饰研究概况

虽然苦参碱类化合物表现出多种生物活性,但部分活性并未达到人们的预期,近年来对苦参碱类化合物 *N*-1 位和内酰胺环的结构修饰已成为发掘其药用及农用价值的重要手段。

### 2.1 *N*-1 位的结构修饰

如图式 2 所示:顾宏霞等<sup>[60]</sup>利用 30% 双氧水在 50 °C 条件下将苦参碱 (1) 氧化为氧化苦参碱 (2); Gao 等利用相同的条件将槐果碱 (3) 氧化得到氧化槐果碱 (4)<sup>[61]</sup>。

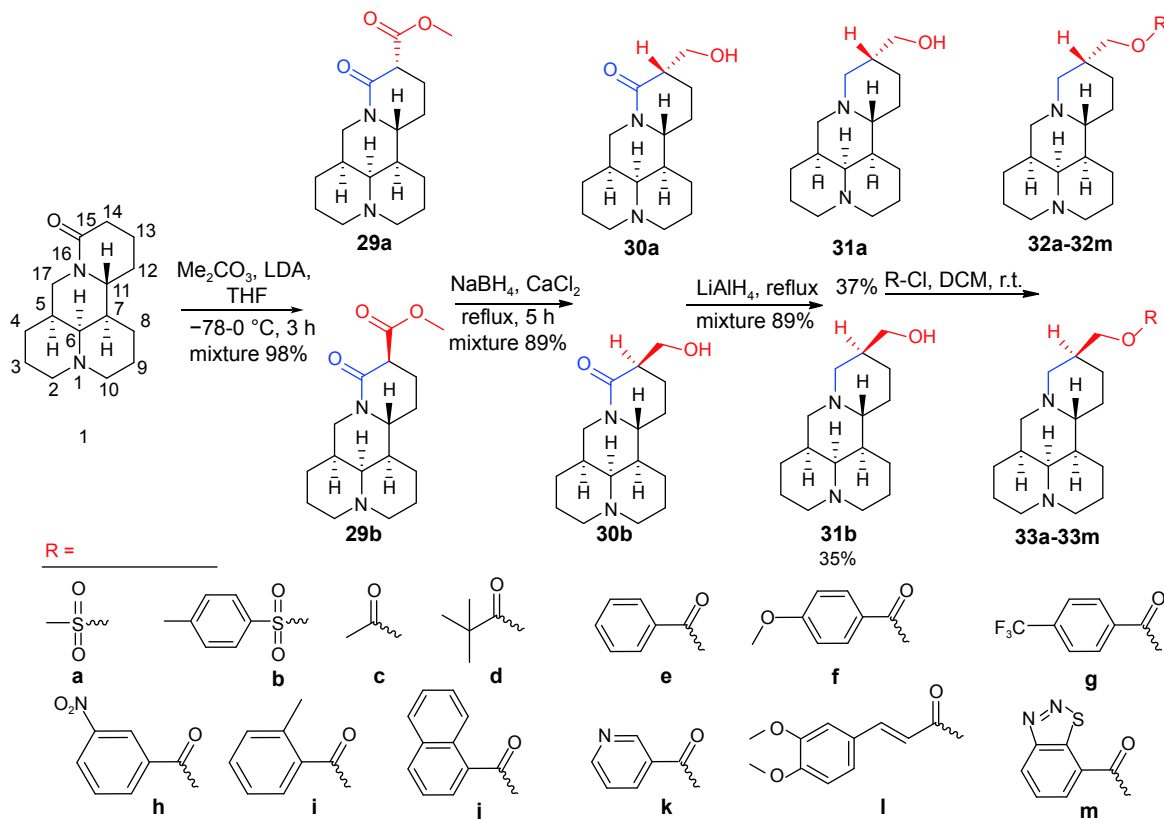


图式 2 氧化苦参碱 (2) 和氧化槐果碱 (4) 的合成

Scheme 2 Synthesis of oxymatrine (2) and oxysophocarpine (4)

### 2.2 C-14 或 C-15 位的结构修饰

如图式 3 所示, Ni 等<sup>[17]</sup>将苦参碱在 -78~0 °C 条件通过二异丙基氨基锂 (lithium diisopropylamide,



图式 3 化合物 29~33 的合成

Scheme 3 Synthesis of compounds 29-33

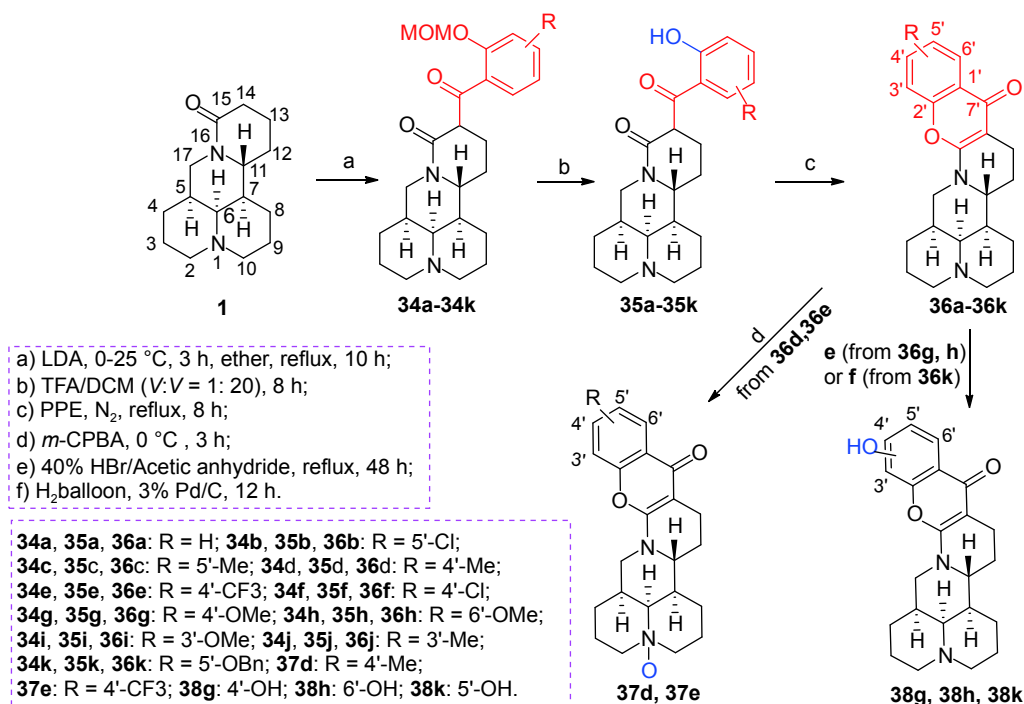


LDA) 反应生成非对映异构体 **29a** 和 **29b** 混合物, 再经硼氢化钠和氢化铝锂 2 步还原分别得到 **30** 和 **31**, 最后与酰氯发生取代反应分别生成 **32a~32m** 和 **33a~33m**。

对产物进行抗烟草花叶病毒活性测试, 发现化合物 **30a** (500  $\mu\text{g/mL}$  体外活性、治疗和体内保护作用的抑制率分别为 67.3%、63.7% 和 63.0%) 的抗 TMV 活性比阳性对照利巴韦林 (500  $\mu\text{g/mL}$  抑制率为 40.8%、38.2% 和 37.7%) 的活性高, 与 NK-007 (500  $\mu\text{g/mL}$  抑制率为 70.3%、68.4% 和 67.5%) 的活性相当。与此同时, 研究还发现, 所有产物均具有广谱抗菌活性, 特别是化合物 **33m** 在 50  $\mu\text{g/mL}$  下对辣椒疫霉 *Phytophthora*

*capsici* 的抑制率达到 96.4%。在杀虫活性测试中, 化合物 **33h** 在 1  $\mu\text{g/mL}$  时对淡色库蚊 *Culex pipiens pallens* 幼虫的致死率达到 70%。

Wu 等<sup>[62]</sup> 研究发现, 苦参碱的 C-14 位能够在 LDA 的作用下反应生成中间体 **34a~34k**, 在三氟乙酸作用下去保护基后得到化合物 **35a~35k**, 进一步在多聚磷酸酯 (PPE) 作用下脱水关环得到 **36a~36k**; 化合物 **36d** 和 **36e** 可以在间氯过氧苯甲酸 (3-chloroperbenzoic acid, *m*-CPBA) 作用下被氧化分别生成 **37d** 和 **37e**, 化合物 **36g** 和 **36h** 可以在 40% HBr/乙酸酐作用下去甲基化得到 **38g** 和 **38h**, 由 **36k** 脱去叔丁基则得到 **38k** (图式 4)。



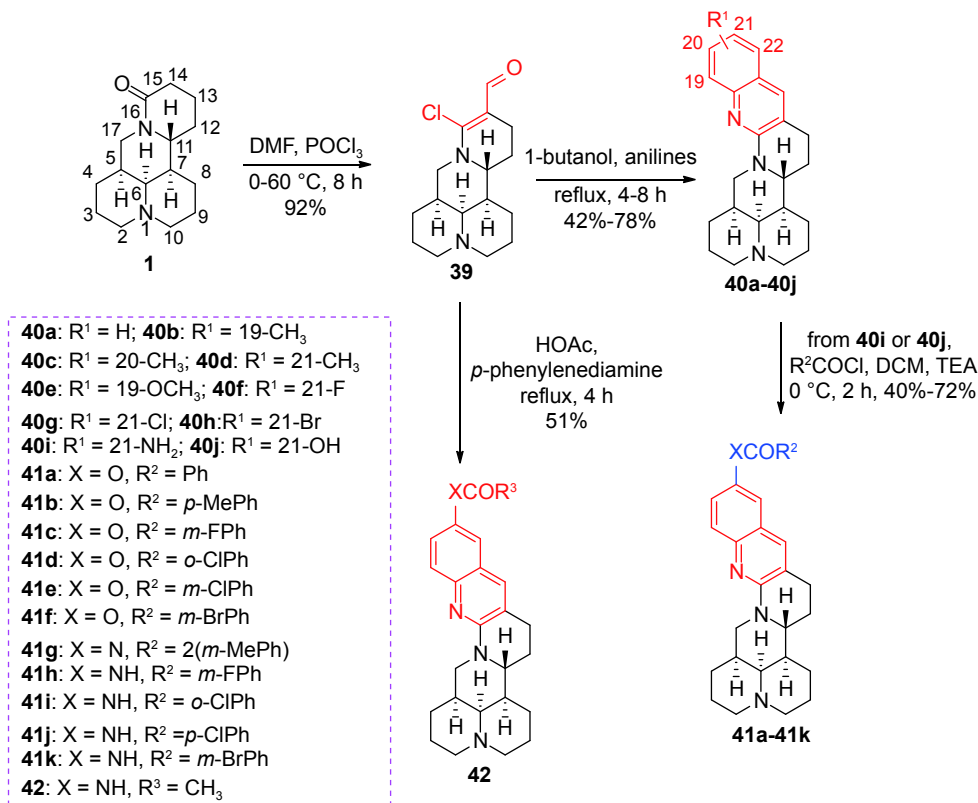
图式 4 化合物 **34~38** 的合成

Scheme 4 Synthesis of compounds 34-38

本课题组<sup>[10]</sup> 采用 Vilsmeier 试剂在干燥的二氯甲烷中将苦参碱氯甲酰化, 得到了关键的中间体 **39**, 化合物 **39** 与苯胺类化合物在正丁醇中加热发生关环反应得到化合物 **40a~40j**, 其中 **40i** 和 **40j** 再分别和苯甲酰氯类化合物发生取代反应得到 **41a~41k**, 化合物 **39** 与对苯二胺在冰醋酸中回流得到化合物 **42** (图式 5)。生物活性测定结果表明, 化合物 **40g** (21-氯喹啉基苦参碱) 对东方黏虫

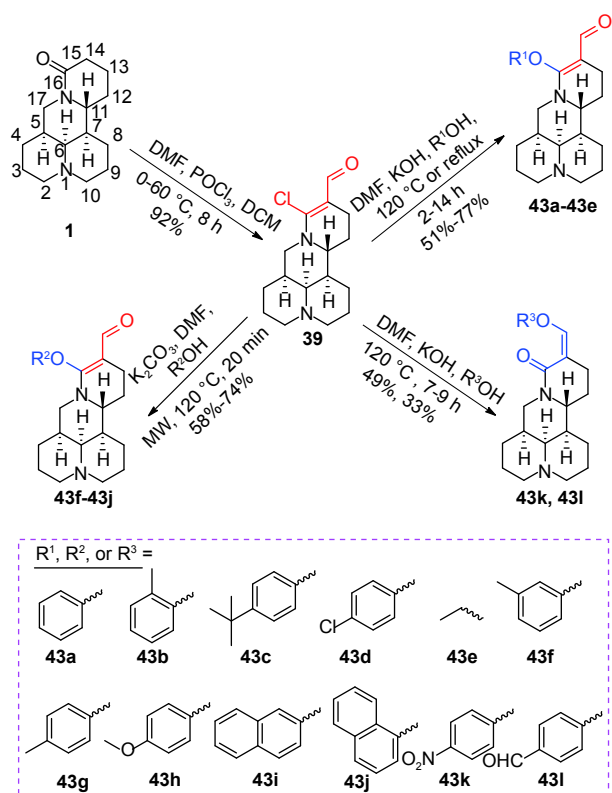
*Mythimna separata* 和朱砂叶螨 *T. cinnabarinus* 表现出最有效的杀虫和杀螨活性, 说明在喹啉并苦参碱的 C-21 位置引入氯原子对其杀虫和杀螨活性非常重要。

此外, 我们用中间体 **39** 与醇或酚类化合物在碱性 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 条件下加热, 可得到化合物 **43a~43l** (图式 6)<sup>[11]</sup>。对小菜蛾和东方黏虫生物活性测定结果表明, 化合物 **43i** 和 **43k** 表



图式 5 化合物 39~42 的合成

Scheme 5 Synthesis of compounds 39-42

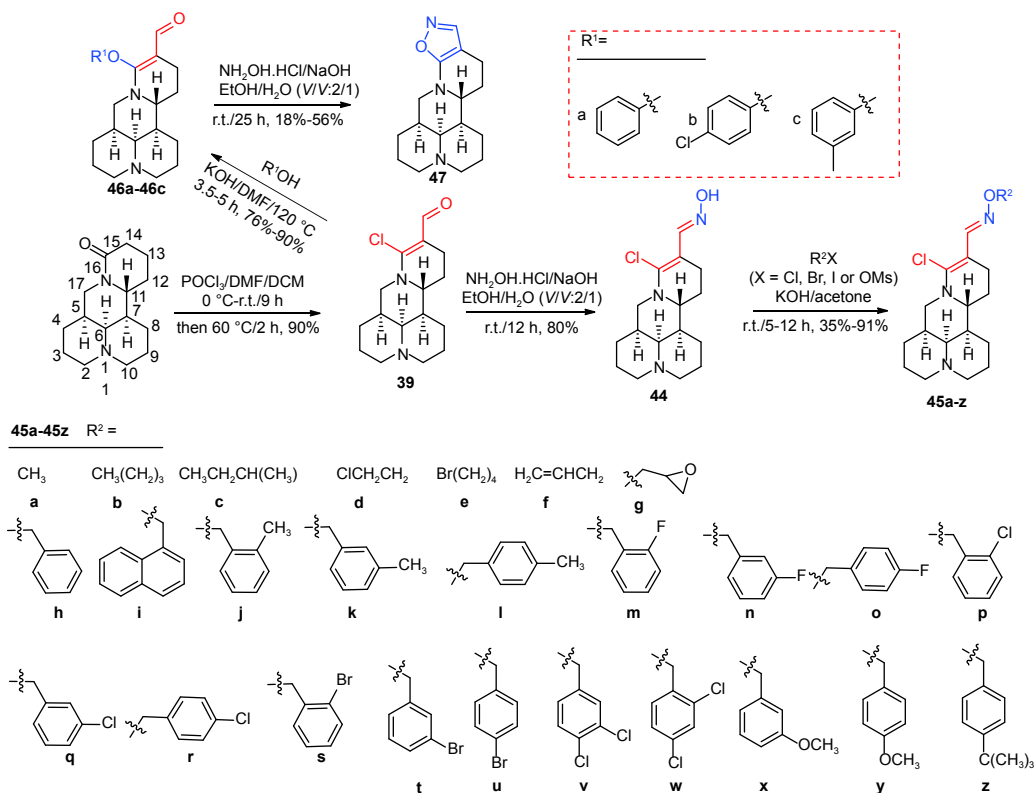


图式 6 化合物 43a~43l 的合成

Scheme 6 Synthesis of compounds 43a-43l

现出比苦参碱更强的胃毒活性；与苦参碱相比，所有衍生物对东方黏虫 3 龄幼虫表现出生长抑制特性，特别是化合物 43i~43k 显示出比川楝素更好的杀黏虫活性，其在 1 mg/mL 时对东方黏虫幼虫的致死率分别为 62.1%、58.6% 和 55.2%，远高于母体化合物苦参碱（24.2%）。这一研究结果表明，在 14-甲酰基-15-苯氧基苦参碱的苯环上引入吸电子基团或者多环芳族烃氧基都能得到具有更高杀虫活性的化合物<sup>[11]</sup>。

本课题组<sup>[13]</sup>用同样的方法获得 39 后，将 39 与盐酸羟胺反应生成 44，再用卤代物与 44 的脲羟基发生取代反应生成 45a~45z；另外，39 与取代酚反应生成了 46a~46c，而 46a~46c 与盐酸羟胺反应均生成 47（图式 7）。生物测定结果表明，化合物 45m、45o、45q、45s 和 45t 均显示出较强的杀黏虫 *M. separata* 活性，其在 1 mg/mL 质量浓度下最终致死率分别为 66.7%、73.3%、70.0%、60.0% 和 66.7%，远高于苦参碱（26.7%）；而化合物 45b 和 45l 对朱砂叶螨 *T. cinnabarinus* 表现出较强的触杀活性，其 72 h LC<sub>50</sub> 值分别为 0.55 和



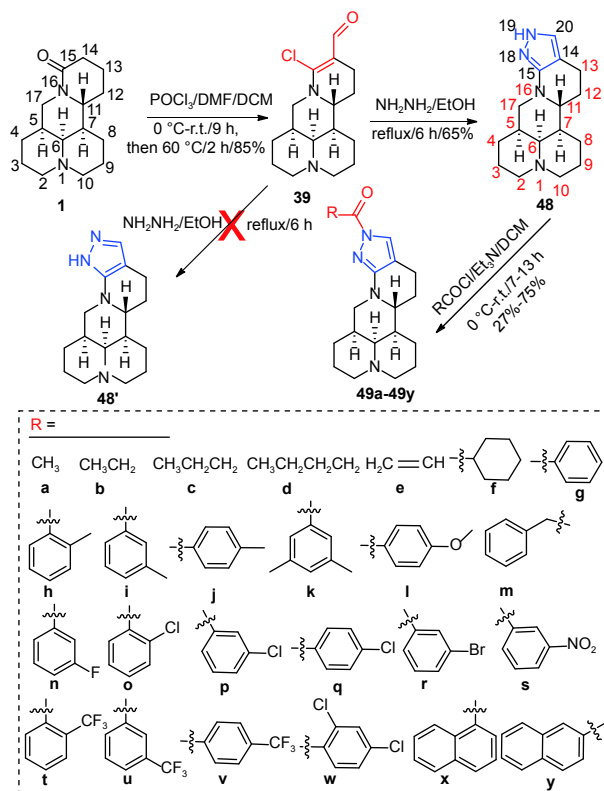
图式 7 化合物 44~47 的合成

Scheme 7 Synthesis of compounds 44-47

0.58 mg/mL, 相对毒力是苦参碱 (LC<sub>50</sub> 值为 3.7 mg/mL) 的 6 倍以上。

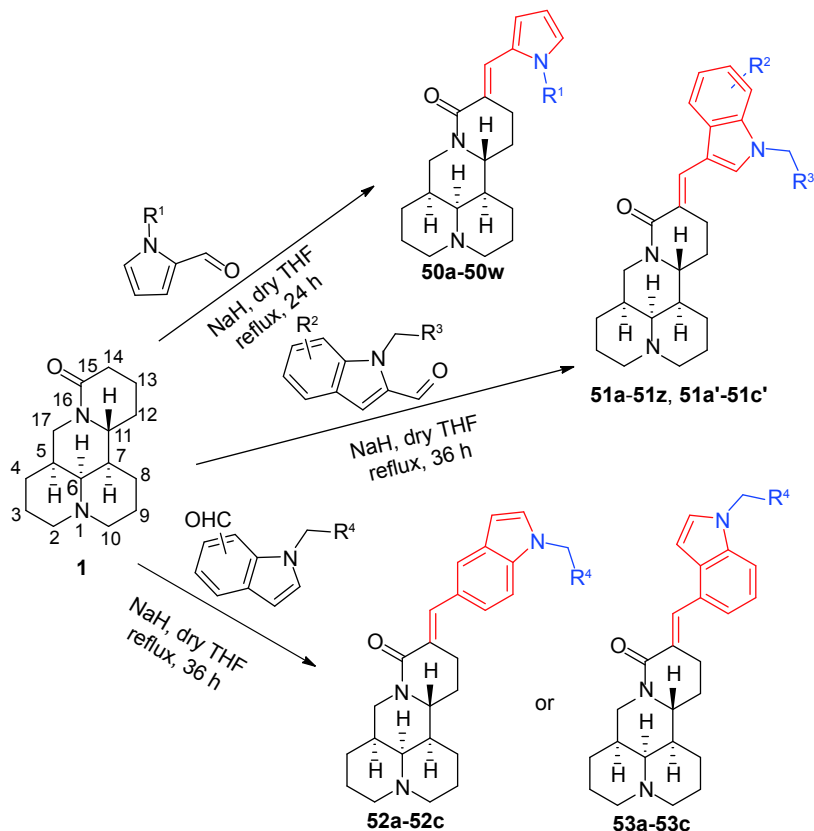
此外, 本课题组<sup>[14]</sup>还研究发现, 化合物 39 与水合肼反应生成了 48 却没有生成 48', 再用 48 与酰氯反应得到了化合物 49a~49y (图式 8)。生物测定结果表明, 化合物 49d、49n、49r、49t、49v 和 49y 的杀螨活性优于苦参碱, 其中 49y 的杀螨活性最为显著, 其相对毒力 (LC<sub>50</sub> 值 0.463 mg/mL) 是苦参碱 (LC<sub>50</sub> 值 1.437 mg/mL) 的 3.1 倍。杀蚜虫活性测定结果表明, 化合物 49j 和 49k 对苹果黄蚜 *Aphis citricola* 无翅成蚜 48 h 的杀蚜虫活性最好, 0.04 μg 剂量下 48 h 校正死亡率分别为 62.5% 和 60.2%。初步构效关系表明: 当取代基 R 的苯基上含有 F、Cl、Br 和 CF<sub>3</sub> 等吸电子基团时, 有利于杀螨活性的提高; 取代基 R 中苯基上的甲基及其位置对化合物的杀蚜活性非常重要。

将苦参碱与醛基化合物用 NaH 在干燥四氢呋喃中回流反应, 得到化合物 50~53 (图式 9), 并评价了这些化合物对 3 种人类癌细胞系 (SMMC-



图式 8 化合物 49a~49y 的合成

Scheme 8 Synthesis of compounds 49a-49y



$R^1 =$

**a:** Me; **b:** Bn; **c:** 3-OMeBn; **d:** 4-OMeBn; **e:** 2-Br-3-OMeBn; **f:** 3,5-di-OMeBn

**g:** 3,4,5-tri-OMeBn; **h:** 2-MeBn; **i:** 3-MeBn; **j:** 4-MeBn; **k:** 3,5-di-MeBn; **l:** 4-tBuBn

**m:** 3,5-di-tBuBn; **n:** 2-ClBn; **o:** 3-ClBn; **p:** 4-ClBn; **q:** 2-BrBn; **r:** 3-BrBn; **s:** 4-BrBn

**t:** 4-FBn; **u:** 4-OCF<sub>3</sub>Bn; **v:** 4-BnOBn; **w:** 2-Naphthalenylmethyl

$R^2, R^3 =$

**a:**  $R^2 = H, R^3 = Ph$

**b:**  $R^2 = H, R^3 = 3-OMePh$

**c:**  $R^2 = H, R^3 = 4-OMePh$

**d:**  $R^2 = H, R^3 = 3,5-di-OMePh$

**e:**  $R^2 = H, R^3 = 3,4,5-tri-OMePh$

**f:**  $R^2 = H, R^3 = 2-MePh$

**g:**  $R^2 = H, R^3 = 3-MePh$

**h:**  $R^2 = H, R^3 = 4-MePh$

**i:**  $R^2 = H, R^3 = 4-tBuPh$

**j:**  $R^2 = H, R^3 = 2-ClPh$

**k:**  $R^2 = H, R^3 = 3-ClPh$

**l:**  $R^2 = H, R^3 = 4-ClPh$

**m:**  $R^2 = H, R^3 = 4-BrPh$

**n:**  $R^2 = H, R^3 = 4-OCF_3Ph$

**o:**  $R^2 = H, R^3 = 4-BnOPh$

**p:**  $R^2 = H, R^3 = 2-naphthy$

**q:**  $R^2 = 5-Br, R^3 = 3-ClPh$

**r:**  $R^2 = 5-Br, R^3 = 2-naphthy$

**s:**  $R^2 = 5-Br, R^3 = 4-OCF_3Ph$

**t:**  $R^2 = 5-OMe, R^3 = 2-ClPh$

**u:**  $R^2 = 5-OMe, R^3 = 3-ClPh$

**v:**  $R^2 = 5-OMe, R^3 = 4-ClPh$

**w:**  $R^2 = 5-OMe, R^3 = 2-naphthy$

**x:**  $R^2 = 5-Me, R^3 = 3-ClPh$

**y:**  $R^2 = 5-Me, R^3 = 2-naphthy$

**z:**  $R^2 = 6-Cl, R^3 = 3-ClPh$

**a':**  $R^2 = 6-Cl, R^3 = 4-OCF_3Ph$

**b':**  $R^2 = 6-OMe, R^3 = 4-ClPh$

**c':**  $R^2 = 6-OMe, R^3 = 2-naphthy$

$R^4 =$

**52a:** 3-CiPh; **52b:** 4-OMePh; **52c:** 4-tBuPh; **53a:** 3-CiPh; **53b:** 4-tBuPh; **53c:** 2-naphthy

图式 9 化合物 50~53 的合成

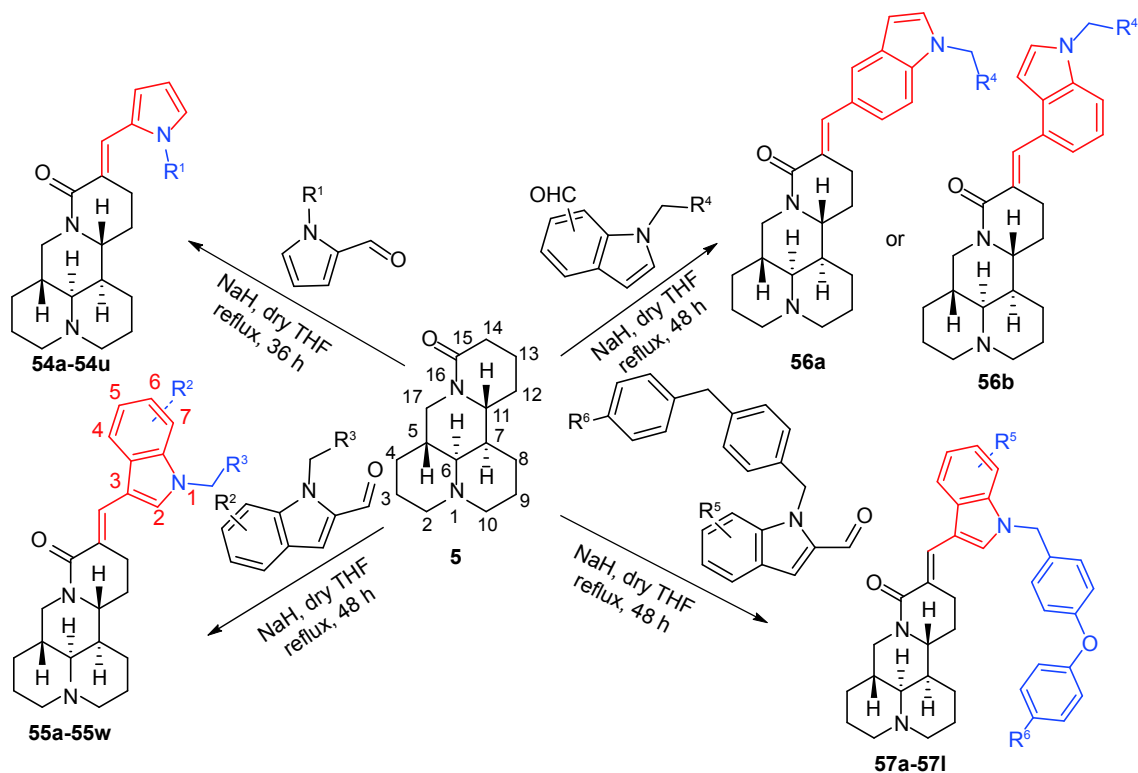
Scheme 9 Synthesis of compounds 50-53

7721、A549 和 CNE2) 的生长抑制活性<sup>[63]</sup>。结果表明, 所有化合物的活性都较母体苦参碱有显著提高, 其中 **50f** 和 **51u** 对 3 种人类癌细胞系表现出最优活性, **50f** 对 3 种细胞系 SMMC-7721、A549 和 CNE2 的 IC<sub>50</sub> 值分别为 (4.65 ± 0.23)、(8.05 ± 0.56) 和 (3.55 ± 0.18) mmol/L, 而 **51u** 对 3 种细胞系 SMMC-7721、A549 和 CNE2 的 IC<sub>50</sub> 值分别为

(3.95 ± 0.34)、(4.96 ± 0.54) 和 (3.42 ± 0.23) mmol/L。

类似的方法, Li 等<sup>[64]</sup> 用槐定碱与醛基化合物在四氢呋喃中用 NaH 反应可得到化合物 **54~57** (图式 10), 并评价了它们对 6 种癌细胞系 (HepG2、SMMC-7721、Hela、CNE1、CNE2 和 MCF7) 的抗增殖活性。结果显示, 化合物 **55w** 在所有测试细胞系中显示出强大的抗增殖活性, IC<sub>50</sub> 值在





$R^1 =$

a: Me; b: Bn; c: 2-MeBn; d: 3-MeBn; e: 4-MeBn; f: 3,5-*di*-MeBn; g: 4-*t*BuBn; h: 3,5-*di*-*t*BuBn; i: 4-FBn; j: 2-ClBn  
 k: 3-ClBn; l: 4-ClBn; m: 2-BrBn; n: 4-BrBn; o: 3-OMeBn; p: 4-OMeBn; q: 3,5-*di*-OMeBn; r: 2-Br-5-OMeBn  
 s: Naphthalenylmethyl; t: 4-BnOBn; u: 4-OCF<sub>3</sub>Bn

$R^2, R^3 =$

a: $R^2 = H, R^3 = Ph$	i: $R^2 = H, R^3 = 2,6\text{-}di\text{-ClPh}$	q: $R^2 = H, R^3 = \text{Naphthalenylmethyl}$
b: $R^2 = H, R^3 = 2\text{-MePh}$	j: $R^2 = H, R^3 = 2\text{-BrPh}$	r: $R^2 = H, R^3 = 4\text{-BnOPh}$
c: $R^2 = H, R^3 = 3\text{-MePh}$	k: $R^2 = H, R^3 = 3\text{-BrPh}$	s: $R^2 = H, R^3 = 4\text{-OCF}_3\text{Ph}$
d: $R^2 = H, R^3 = 4\text{-MePh}$	l: $R^2 = H, R^3 = 4\text{-BrPh}$	t: $R^2 = 5\text{-Me}, R^3 = 4\text{-BnOPh}$
e: $R^2 = H, R^3 = 3,5\text{-}di\text{-MePh}$	m: $R^2 = H, R^3 = 3\text{-OMePh}$	u: $R^2 = 6\text{-Cl}, R^3 = 4\text{-BnOPh}$
f: $R^2 = H, R^3 = 4\text{-}t\text{BuPh}$	n: $R^2 = H, R^3 = 4\text{-OMePh}$	v: $R^2 = 5\text{-Br}, R^3 = 4\text{-BnOPh}$
g: $R^2 = H, R^3 = 2\text{-ClPh}$	o: $R^2 = H, R^3 = 3,5\text{-}di\text{-OMePh}$	w: $R^2 = 5\text{-OMe}, R^3 = 4\text{-BnOPh}$
h: $R^2 = H, R^3 = 4\text{-ClPh}$	p: $R^2 = H, R^3 = 2\text{-Br-5-OMePh}$	

$R^4 =$

a,b: 4-BnOPh

$R^5, R^6 =$

a:  $R^5 = H, R^6 = Me$ ; b:  $R^5 = OMe, R^6 = Me$ ; c:  $R^5 = H, R^6 = tBu$ ; d:  $R^5 = OMe, R^6 = tBu$ ; e:  $R^5 = H, R^6 = F$ ; f:  $R^5 = OMe, R^6 = F$   
 g:  $R^5 = H, R^6 = Cl$ ; h:  $R^5 = OMe, R^6 = Cl$ ; i:  $R^5 = H, R^6 = Br$ ; j:  $R^5 = OMe, R^6 = Br$ ; k:  $R^5 = H, R^6 = OCF_3$ ; l:  $R^5 = OMe, R^6 = OCF_3$

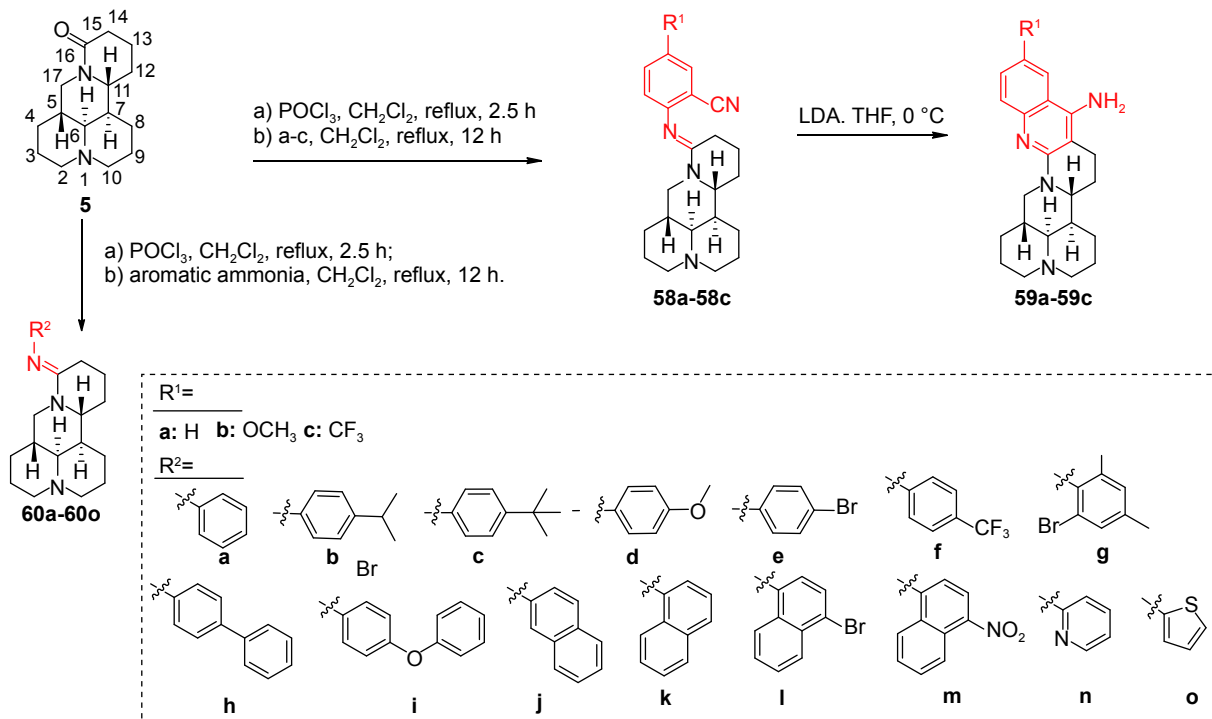
图式 10 化合物 54~57 的合成

Scheme 10 Synthesis of compounds 54-57

0.93~89 mmol/L 范围内, 远低于槐定碱。这表明在槐定碱的 14 碳原子上引入 *N*-苄基吲哚基团可以显著增强抗增殖活性。

Xu 等<sup>[65]</sup> 设计合成了一系列具有共轭平面结构

的新型槐定碱亚胺衍生物 58~60 (图式 11), 并测试了它们的体外抗癌活性。结果表明, 大多数衍生物显示出较好抗癌活性, 其中化合物 59b 表现出优异的抗增殖活性, 对 HepG-2 和 HeLa 细胞系



图式 11 化合物 58-60 的合成

Scheme 11 Synthesis of compounds 58-60

的  $IC_{50}$  值分别为  $5.7 \mu\text{mol/L}$  和  $8.5 \mu\text{mol/L}$ 。分子对接研究表明,  $\pi$ - $\pi$  共轭平面结构的引入可以与 DNA 形成相互作用, 从而改善生物活性。

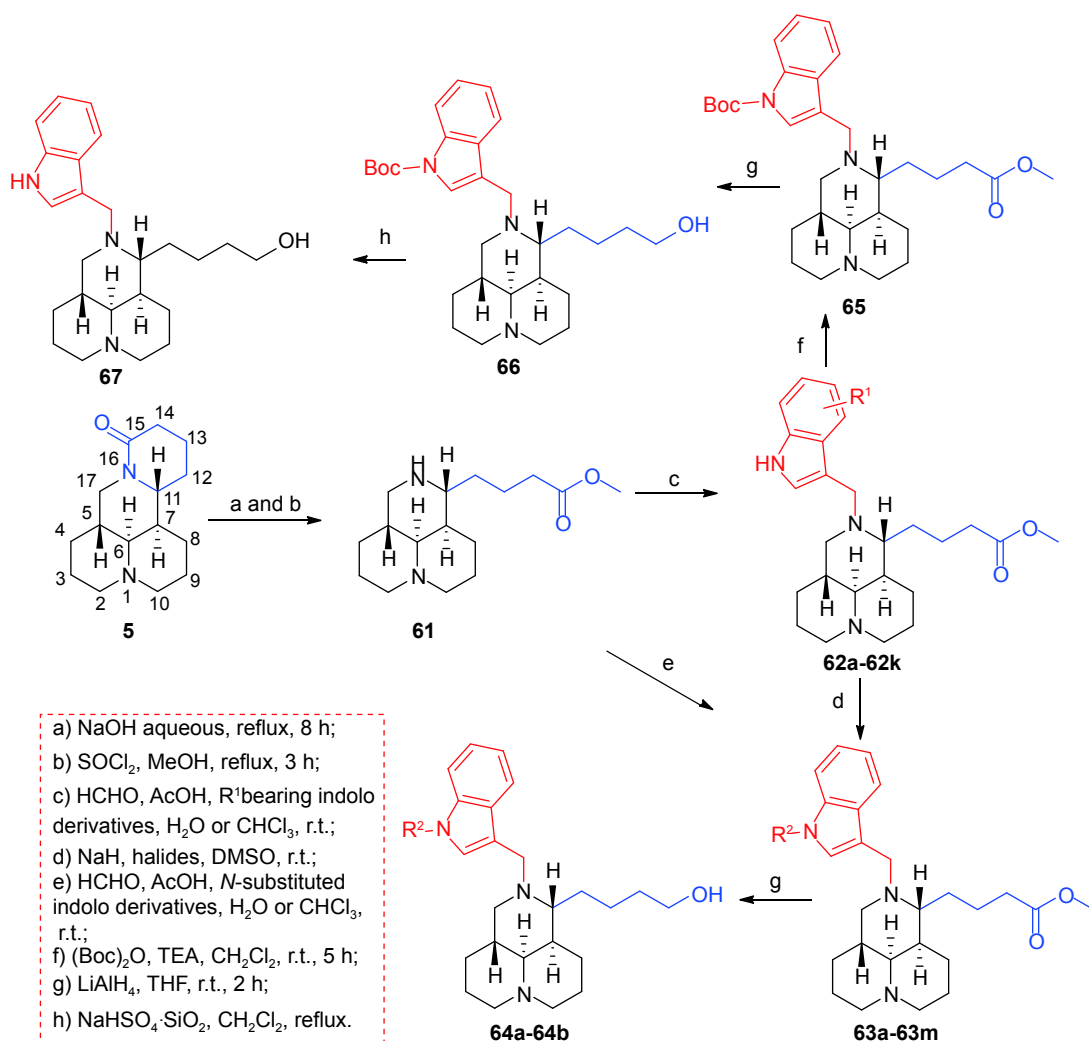
### 2.3 C-15 和 N-16 位的结构修饰

Xu 等<sup>[66]</sup> 基于槐定碱设计合成了含有吡啶结构的 Topo I 抑制剂 **61~67** (图式 12), 通过筛选化合物的抗增殖和酶抑制活性, 显示化合物 **64b** 能显著引起细胞周期 S 期停滞并显著抑制 HepG2 细胞衍生的小鼠模型中的肿瘤生长。如图式 13 所示, Wu 等<sup>[67]</sup> 用 20% KOH 水溶液将苦参碱的内酰胺环打开, 然后用 20%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  调节 pH 值得到化合物 **68**, 化合物 **68** 与二碳酸二叔丁酯在三乙胺存在的条件下反应生成化合物 **69**。接着化合物 **69** 再与多种新戊酰氯反应得到化合物 **70a~70h**, 其再与二氮杂二环 (DBU) 在甲苯中回流反应得到化合物 **71a~71h**。化合物 **71a~71h** 被间氯过氧苯甲酸氧化为 **72a~72c**, 与氯化氢反应生成苦参碱盐类化合物 **73a~73f**。这些衍生物的杀虫、杀螨和杀菌等农用生物活性尚需进一步评价。

本课题组<sup>[15]</sup> 设计合成了一系列含有 1,3,4-噻二唑结构的苦参碱衍生物 **75a~75x** (图式 14), 部分

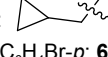
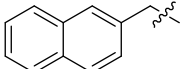
化合物对东方黏虫 *M. separata* 和对朱砂叶螨 *T. cinnabarinus* 表现出较好的杀虫和杀螨活性, 其中化合物 **75w** 表现出最好的杀黏虫活性, 在质量浓度  $1 \text{ mg/mL}$  下的最终致死率达 65.5%, 显著高于苦参碱 (27.6%)。构效分析表明,  $\text{R}^1$  为硝基、 $\text{R}^2$  为氟原子时对杀虫活性很重要;  $\text{R}^1$  为给电子基团和  $\text{R}^2$  为甲基时杀螨活性最好。

如图式 15, 本课题组<sup>[16]</sup> 用  $6 \text{ mol/L}$  的盐酸将苦参碱在高温条件下水解, 用无水甲醇酯化制得苦参酸甲酯 **76**, 经 *N*-苄基化得中间体 **77a~77f**, 再经饱和氢氧化钠甲醇溶液水解得到 *N*-苄基苦参酸 **78a~8f**, 或者用四氢铝锂将中间体 **77a~77f** 还原得到 **79a~79f**, 最后分别用醇或羧酸在 DIC 和 DMAP 条件下酯化得到 *N*-苄基苦参碱酯类化合物 (**80a~80l** 和 **81a~81z**, **81a'~81z'**, **81a''**, **81b''**)。活性测定结果表明: 在所有衍生物中有 16 个化合物在  $0.5 \text{ mg/mL}$  下对朱砂叶螨 72 h 致死率在 75.4%~89.5% 之间, 显著高于先导化合物苦参碱 (27.9%), 其中 **81b''** 对朱砂叶螨雌成螨 72 h 致死中浓度为  $0.19 \text{ mg/mL}$ , 相对毒力是苦参 ( $1.45 \text{ mg/mL}$ ) 的 7.6 倍。构效关系分析表明, 将苦参碱的内酰胺打开生成的 *N*-苄基

R<sup>1</sup>=

**62a:** H; **62b:** 5-CH<sub>3</sub>; **62c:** 5-OCH<sub>3</sub>; **62d:** 5-CN; **62e:** 5-NO<sub>2</sub>; **62f:** 5-Cl; **62g:** 5-Br; **62h:** 5-F; **62i:** 4-F; **62j:** 6-F;  
**62k:** 2-COOCH<sub>3</sub>; **64a:** CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **64b:** CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-*p*

R<sup>2</sup>=

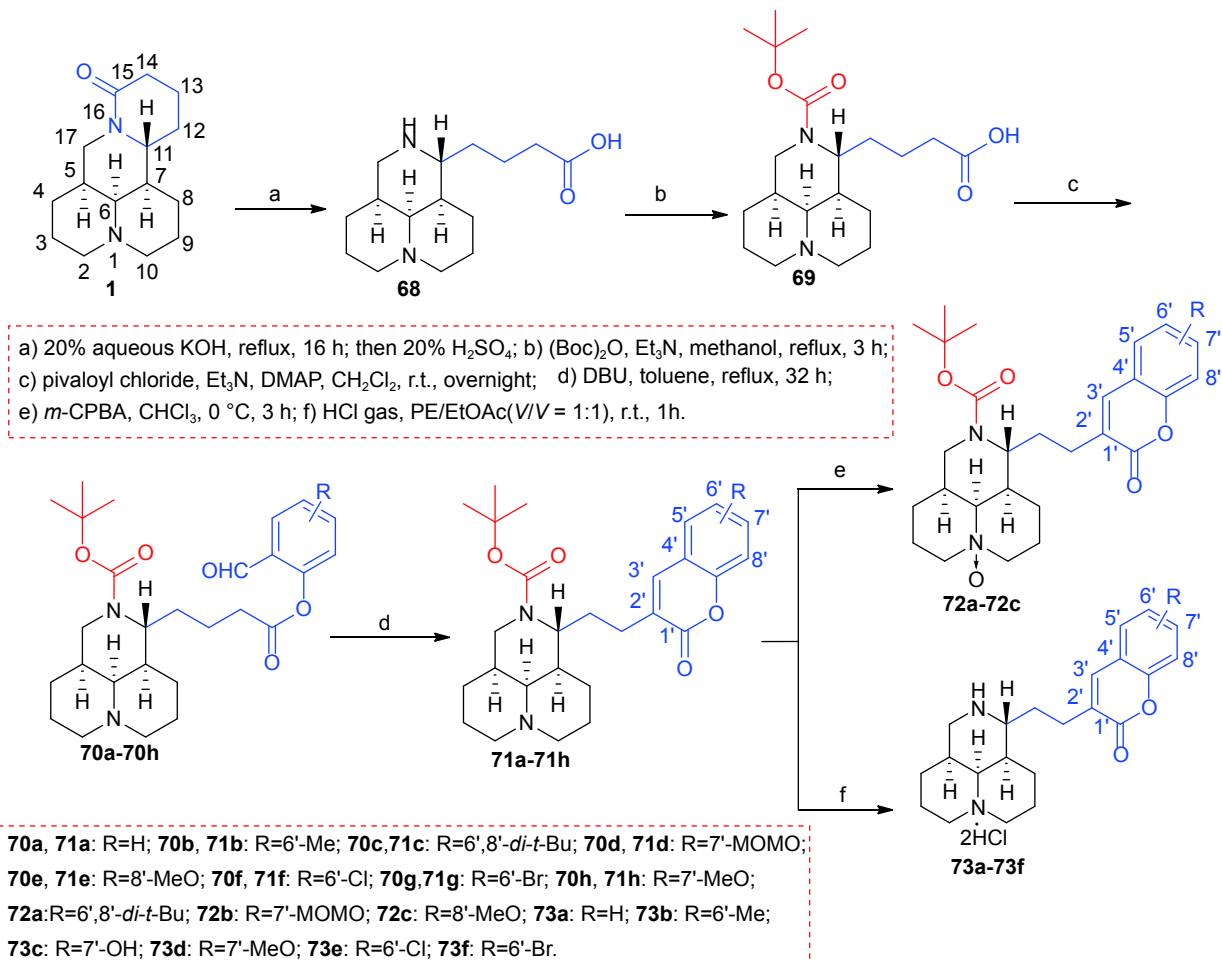
**63a:** CH<sub>3</sub>; **63b:** CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; **63c:** (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>; **63d:** ; **63e:** CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **63f:** CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F-*o*; **63g:** CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F-*m*;  
**63h:** CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F-*p*; **63i:** CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-*p*; **63j:** CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-*p*; **63k:** CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>-*p*; **63l:** CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(2,6-di-Cl);  
**63m:** 

图式 12 化合物 61~67 的合成

Scheme 12 Synthesis of compounds 61-67

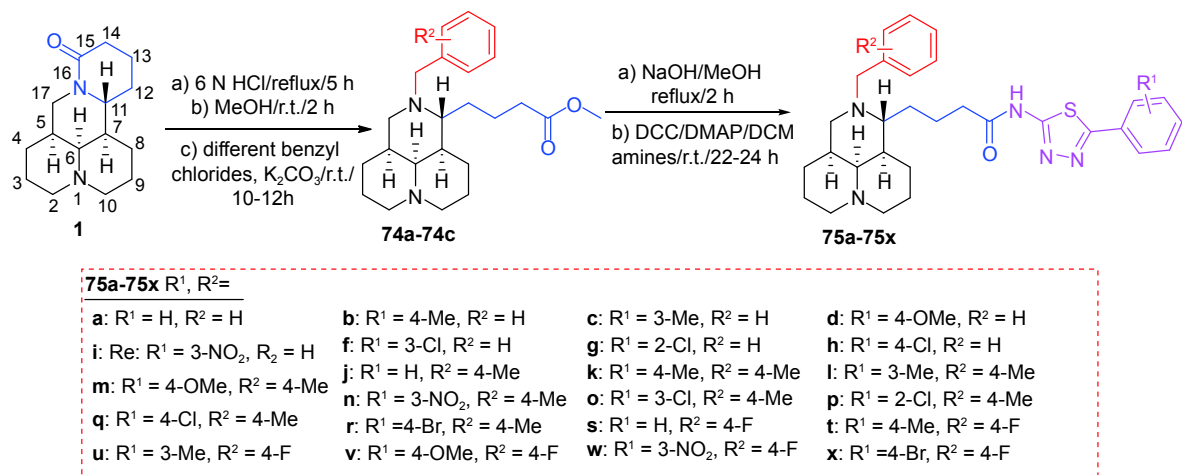
苦参碱类衍生物, 其杀虫及杀螨活性均有所提高, 其中苄基取代基为吸电子基团时能显著提高其杀虫活性。对于杀螨活性, *N*-苄基苦参酸均表现出较好的活性, 而当羧基与醇缩合后, 活性反而降低, 说明此结构中的羧基对其杀螨活性贡

献较大, 而当 *N*-苄基苦参酸甲酯还原为亚甲醇与长脂肪酸缩合时, 表现出更好优秀的杀螨活性, 这说明此结构中酯键的位置对其杀螨活性影响较大。



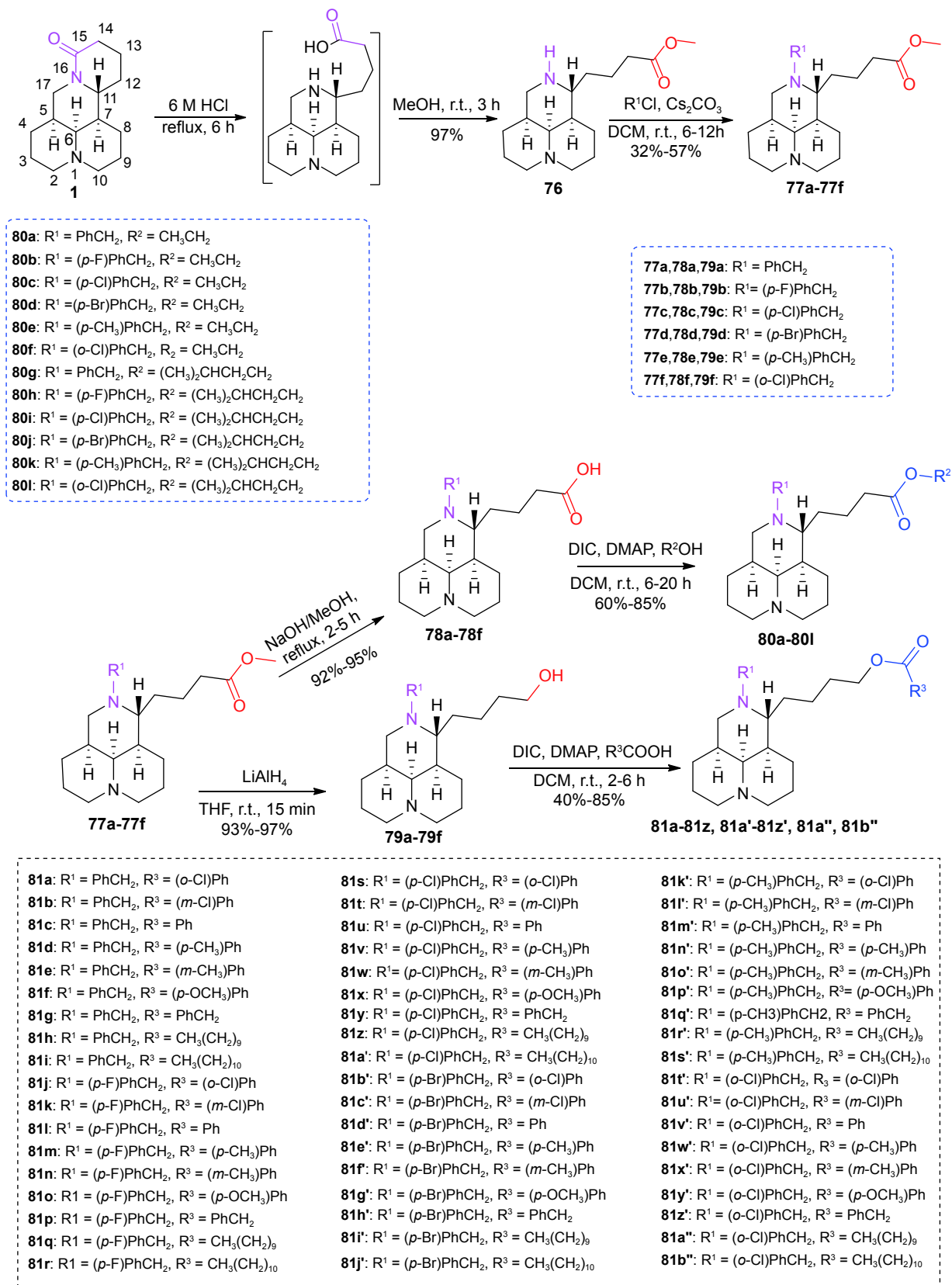
图式 13 化合物 68~73 的合成

Scheme 13 Synthesis of compounds 68-73



图式 14 化合物 74~75 的合成

Scheme 14 Synthesis of compounds 74-75



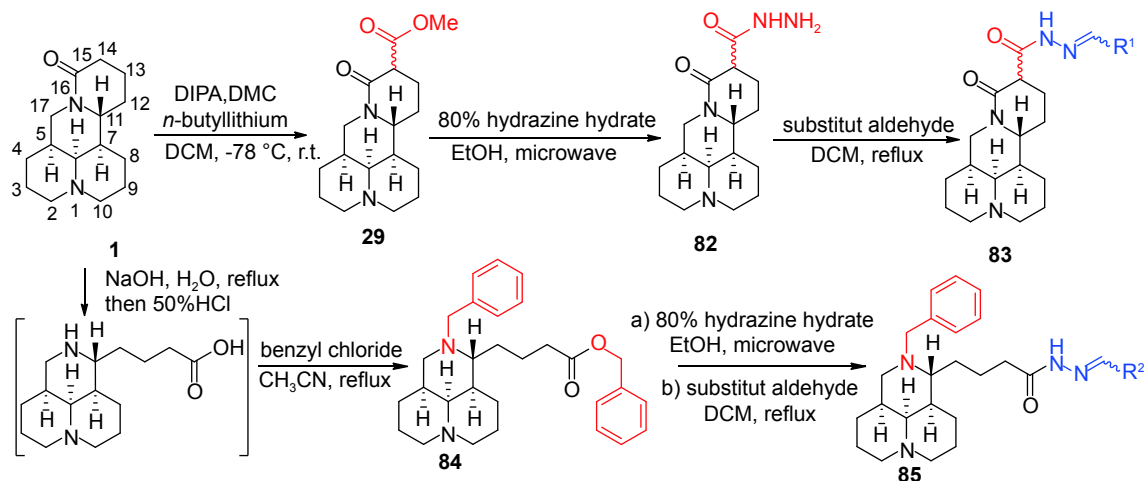
图式 15 化合物 76-81 的合成

Scheme 15 Synthesis of compounds 76-81

此外, 如图式 16 和图式 17 所示, 汪清民课题组先后设计合成了苦参碱酰胺类衍生物和 *N*-取

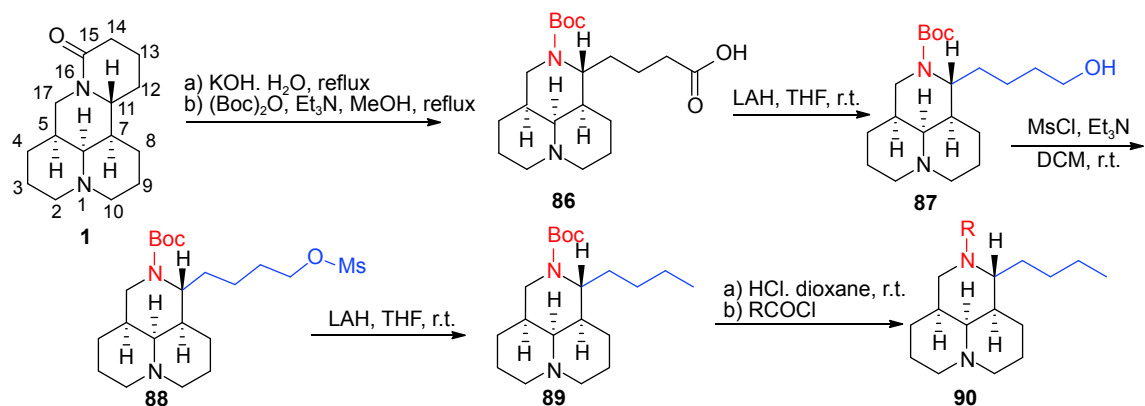
代-11-取代苦参碱衍生物, 并证明所有衍生物具有较好的杀虫、杀菌和抗病毒活性, 部分化合物对





图式 16 化合物 82~85 的合成

Scheme 16 Synthesis of compounds 82-85



图式 17 化合物 86~90 的合成

Scheme 17 Synthesis of compounds 86-90

烟草花叶病毒的活体活性高于商品化药剂病毒唑<sup>[68-69]</sup>。

### 3 具有农用活性的构效关系

苦参碱及其衍生物具有农用活性的构效关系分析如图 1 所示<sup>[10-11, 13-17]</sup>。可见: 15-羰基的存在对其抗 TMV 活性不利, C-14 的手性也能影响其抗 TMV 活性, 14S 构型的化合物比 14R 构型的相应化合物具有更好的抗 TMV 活性(图 1-A)<sup>[17]</sup>。在苦参碱 C-14,15 位并入喹啉或吡啶能提高其杀虫/螨活性(图 1-B 和 1-C)<sup>[10, 14]</sup>, C-15 接入氯原子或引入醚键对其杀螨活性有显著提高(图 1-D)<sup>[11]</sup>。在苦参碱 C-14 位引入脲醚结构能提高其杀螨活性, 特别是正丁基醚和对甲基苯醚(图 1-E)<sup>[13]</sup>。打开内酰胺环能提高其杀虫/螨活性, 在 N-16 位置加入取代苄基可显著提高杀虫/螨活性, 其中开环后形成的羧基对其杀螨活性较为重要(图 1-F)<sup>[16]</sup>。当羧基变为含噻二唑环的酰胺后, 其杀螨活性没有提升,

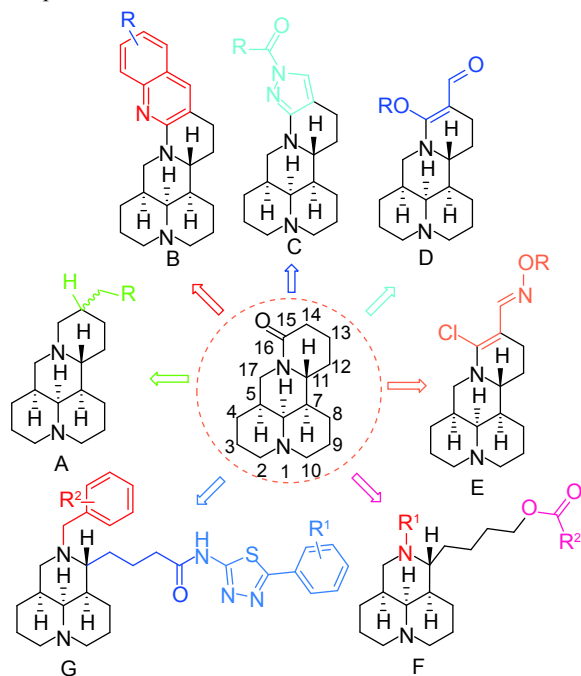


图 1 苦参碱及其衍生物具农用活性的构效关系

Fig. 1 Relationship of structures and agricultural activity of matrine and its derivatives

而当羧基变为羟基与羧酸缩后, 杀螨活性有显著提升(图 1-G)<sup>[15]</sup>。

## 4 总结与展望

在苦参碱及其类似物中, 苦参碱是被研究最多、应用范围最广的生物碱。在医药领域, 已有苦参碱栓、苦参碱胶囊、苦参注射液等多种药剂上市应用。在农药领域, 苦参碱是登记数量最多的植物源农药, 也是应用较广的植物源农药之一。

综上所述, 苦参碱及其类似物具有广泛的医用和农用生物活性, 而它们的结构特点决定了其具有多个结构改造位点, 这就使得苦参碱及其类似物是一类具有重要研究价值的先导化合物。前人不仅做了大量的研究工作验证苦参碱及其类似物的生物活性, 同时也对其进行结构修饰以提高应用价值。本文中所综述的研究文献虽然对苦参碱及其类似物的多个位点进行了结构修饰报道, 但部分衍生物的活性研究仅限于医用活性, 其农用活性有待评价, 而部分衍生物也只做了部分农用活性评价(如仅评价杀虫活性), 其余活性也有待拓展。今后, 随着苦参碱及其类似物在生物活性、作用机理、结构改造以及构效关系等方面研究的深入, 将为更好地开发利用苦参碱及其类似物奠定基础。

### 作者简介:



章冰川, 男, 博士, 助理研究员。2019年毕业于西北农林科技大学农药学专业, 获农学博士学位。现为宁波大学海洋学院助理研究员, 主要从事天然产物农药的创制研究。



徐晖, 男, 教授, 博士生导师。2003年毕业于浙江大学有机化学专业, 获理学博士学位。现为西北农林科技大学植保学院教授, 教育部新世纪优秀人才, 中国药学会-施维雅青年药物化学奖获得者, 主要从事天然产物农药的创制研究。现任中国植保学会植物化感作用专委会副主任委员, 中国化工

学会农药专委会委员。为《农药学报》及 *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 期刊编委。研究成果获陕西省高等学校科技奖一等奖及陕西省科技奖二等奖各 1 项。

## 参考文献 (References):

- [1] HUANG J L, XU H. Matrine: bioactivities and structural modifications[J/OL]. *Current Topics Med Chem*, 2016, 16(28): 3365-3378[2019-07-02]. <http://www.eurekaselect.com/141856/article>. DOI: 10.2174/1568026616666160506131012.
- [2] ZHANG Y B, ZHAN L Q, LI G Q, et al. Dimeric matrine-type alkaloids from the roots of *Sophora flavescens* and their anti-hepatitis B virus activities[J/OL]. *J Org Chem*, 2016, 81(15): 6273-6280[2019-07-02]. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.6b00804>.
- [3] ZHANG Y B, ZHANG X L, CHEN N H, et al. Four matrine-based alkaloids with antiviral activities against HBV from the seeds of *Sophora alopecuroides*[J/OL]. *Org Lett*, 2017, 19(2): 424-427[2019-07-02]. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.6b03685>.
- [4] ZHANG Y B, LUO D, YANG L, et al. Matrine-type alkaloids from the roots of *Sophora flavescens* and their antiviral activities against the hepatitis B virus[J/OL]. *J Nat Prod*, 2018, 81(10): 2259-2265[2019-07-02]. <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.jnatprod.8b00576>.
- [5] ZHANG Y B, YANG L, LUO D, et al. Sophalines E-I, five quinolizidine-based alkaloids with antiviral activities against the hepatitis B virus from the seeds of *Sophora alopecuroides*[J/OL]. *Org Lett*, 2018, 20(18): 5942-5946[2019-07-02]. <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.orglett.8b02637>.
- [6] RASHID H U, XU Y M, MUHAMMAD Y, et al. Research advances on anticancer activities of matrine and its derivatives: an updated overview[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2019: 205-238[2019-07-02]. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.10.037>.
- [7] HUANG W C, CHAN C C, WU S J, et al. Matrine attenuates allergic airway inflammation and eosinophil infiltration by suppressing eotaxin and Th2 cytokine production in asthmatic mice[J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151: 470-477[2019-07-02]. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.10.065>.
- [8] GENG X, SHI H, YE F, et al. Matrine inhibits itching by lowering the activity of calcium channel[J/OL]. *Scientific Reports*, 2018, 8, 11328[2019-07-02]. <https://www.nature.com/articles/s41598-018-28661-x.pdf>. DOI: 10.1038/s41598-018-28661-x.
- [9] LIU P, ZHU L H, ZOU G H, et al. Matrine suppresses pancreatic fibrosis by regulating TGF- $\beta$ /smad signaling in rats[J/OL]. *Yonsei Med J*, 2019, 60(1): 79-87[2019-07-02]. <https://www.eymj.org/Synapse/Data/PDFData/0069YMJ/ymj-60-79.pdf>. DOI: 10.3349/ymj.2019.60.1.79.
- [10] HUANG J L, LV M, THAPA S, et al. Synthesis of novel quinolinomatrine derivatives and their insecticidal/acaricidal activities[J/OL]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(10): 1753-1757.
- [11] HUANG J L, LV M, Xu H, et al. Semisynthesis of some matrine ether derivatives as insecticidal agents[J]. *RSC Adv*, 2017, 7(26): 15997-16004.
- [12] HUANG J L, XIANG S Y, LV M, et al. 14-formyl-15-aryloxy/methoxymatrine and 14-aryloxymethylidenylmatrine derivatives as anti-HIV-1 agents[J/OL]. *Med Chem*, 2017, 14(3) [2019-07-02]. <http://www.eurekaselect.com/156037/article>. DOI: 10.2174/1573406413666171002120310.

- [13] LI S C, SUN Z Q, ZHANG B C, et al. Non-food bioactive products: semisynthesis, biological activities, and mechanisms of action of oximinoether derivatives of matrine from *Sophora flavescens*[J]. *Ind Crops Prod*, 2019: 134-141.
- [14] KONG W L, BAO Y H, MA Q J, et al. Synthesis and biological activities of novel pyrazolomatrine derivatives[J]. *Bioorg & Med Chem Lett*, 2018, 28(20): 3338-3341.
- [15] LV M, LIU G C, JIA M H, et al. Synthesis of matrinic amide derivatives containing 1, 3, 4-thiadiazole scaffold as insecticidal/acaricidal agents[J]. *Bioorg Chem*, 2018, 81: 88-92.
- [16] ZHANG B C, SUN Z Q, LV M, et al. Semisynthesis of matrinic acid/alcohol/ester derivatives, their pesticidal activities, and investigation of mechanisms of action against *Tetranychus cinnabarinus*[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(49): 12898-12910.
- [17] NI W J, LI C J, LIU Y X, et al. Various bioactivity and relationship of structure-activity of matrine analogues[J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(10): 2039-2047.
- [18] 林丽珠, 周岱翰, 陈瑶, 等. 复方苦参注射液对肺癌和肝癌细胞抑瘤作用研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2009, 20(1): 21-23.
- LIN L Z, ZHOU D H, CHEN Y, et al. Experimental study of anti-tumor effect of compound radix sophorae flavescens injection on lung cancer cells and hepatic carcinoma cells[J]. *Tradit Chinese Drug Res Clinical Pharmacol*, 2009, 20(1): 21-23.
- [19] 孙婧, 许鹏, 鱼麦侠, 等. 复方苦参注射液联合胸腔灌注治疗恶性胸腔积液的临床效果[J]. *临床医学研究与实践*, 2019, 4(13): 48-49.
- SUN J, XU P, YU M X, et al. Clinical effect of compound sophora flavescens injection combined with pleural infusion chemotherapy in the treatment of malignant pleural effusion[J]. *Clinical Res Pract*, 2019, 4(13): 48-49.
- [20] 于忠明, 李瑞清, 甘立奎, 等. 5种杀虫剂防控茶树茶网蝽试验初报[J]. *农药科学与管理*, 2016, 37(7): 48-50.
- YU Z M, LI R Q, GAN L K, et al. Preliminary report on the efficacies of 5 insecticides against tea lacebug[J]. *Pestic Sci Admin*, 2016, 37(7): 48-50.
- [21] 安哲, 胡元文, 段巧枝, 等. 0.6%苦参碱水剂防治茶尺蠖田间防效[J]. *湖北农业科学*, 2017, 56(10): 1866-1868.
- AN Z, HU Y Y, DUAN Q Z, et al. The field effects of 0.6% soluble matrine formulation on *Ectopis oblique hypulina* Wehrli[J]. *Hubei Agric Sci*, 2017, 56(10): 1866-1868.
- [22] 袁静, 张宗俭, 丛斌. 苦参碱的生物活性及其研究进展[J]. *农药*, 2003, 42(7): 1-4.
- YUAN J, ZHANG Z J, CONG B. Advances and bioactivities of matrine[J]. *Pesticides*, 2003, 42(7): 1-4.
- [23] 王玉龙, 关扎根, 贾学思, 等. 苦参碱在农业害虫防治中的应用研究进展[J]. *山西农业科学*, 2012, 40(4): 424-428.
- WANG Y L, GUAN Z G, JIA X S, et al. Study progress of matrine application in farming pest control[J]. *J Shanxi Agric Sci*, 2012, 40(4): 424-428.
- [24] 吴波, 程杏安, 蒋旭红, 等. 苦参碱农用活性及其结构修饰研究进展[J]. *江苏农业科学*, 2019, 47(8): 123-129.
- WU B, CHENG X A, JIANG X H, et al. Advances on agricultural activity and structural modification of matrine[J]. *Jiangsu Agric Sci*, 2019, 47(8): 123-129.
- [25] HUANG Y, LIU J G, LI L, et al. Efficacy of binary combinations of botanical pesticides for rotifer elimination in microalgal cultivation[J/OL]. *Bioresource Technol*, 2014, 154(2): 67-73[2019-07-02]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biortech.2013.11.098>.
- [26] GOTO T, HIRAZAWA N, TAKAISHI Y, et al. Antiparasitic effect of matrine and oxymatrine (quinolizidine alkaloids) on the ciliate *Cryptocaryon irritans* in the red sea bream *Pagrus major*[J]. *Aquaculture*, 2015, 437: 339-343.
- [27] ZHANG X C, JIN L L, CUI Z, et al. Antiparasitic effects of oxymatrine and matrine against *Toxoplasma gondii* *in vitro* and *in vivo*[J]. *Experimental Parasitology*, 2016, 165: 95-102.
- [28] 袁静, 吕良忠, 丛斌, 等. 苦参生物碱杀虫生物活性测定[J]. *农药*, 2004, 43(6): 284-287.
- YUAN J, LV L Z, CONG B, et al. Biological activity of alkaloids from *Sophora flavescens* Ait to pests[J]. *Pesticides*, 2004, 43(6): 284-287.
- [29] 田本志, 赵奇, 胡兰, 等. 生物农药2%苦参碱水剂对菜青虫的防治效果[J]. *世界农药*, 2009, 31(6): 34-35.
- TIAN B Z, ZHAO Q, HU L, et al. Field experiment of 2% matrine SL against imported cabbage worm, *Pieris rapae* in cabbage[J]. *World Pestic*, 2009, 31(6): 34-35.
- [30] 郑方强, 刘忠德, 裴翠花. 无公害杀虫剂防治韭蛆的药效试验及苦参碱杀虫作用的研究[J]. *农药*, 2002, 41(6): 26-28.
- ZHENG F Q, LIU Z D, PEI C H. Studies on the control of Chinese chive maggot by some insecticides and the insecticidal action on the pest[J]. *Pesticides*, 2002, 41(6): 26-28.
- [31] 王小武, 丁新华, 吐尔逊·阿合买提, 等. 不同生物药剂对稻水象甲的毒力、拒食活性及防效分析[J]. *生物安全学报*, 2017, 26(1): 68-74.
- WANG X W, DING X H, TURSUN A, et al. Toxicity antifeedant activity and control effect of different biological insecticides to *Lissorhoptrus oryzophilus* Kuschel[J]. *J Biosafety*, 2017, 26(1): 68-74.
- [32] 李世广, 花日茂, 林华峰, 等. 四种生物农药及其与二种化学农药混配对稻飞虱混合种群的防治效果[J]. *昆虫知识*, 2010, 47(4): 768-772.
- LI S G, HUA R M, LIN H F, et al. Control effects of four biological pesticides and two chemical pesticides and their mixtures against mixed population of *Nilaparvata lugens* and *Sogatella furcifera*[J]. *Chinese Bull Entomol*, 2010, 47(4): 768-772.
- [33] 冯成玉, 吉用铨. 几种杀虫剂对稻纵卷叶螟的防治效果[J]. *作物杂志*, 2014, 163(6): 135-139.
- FENG C Y, JI Y Q. Effects of insecticides on the control of *Cnaphalocrocis medialis* (Guenee)[J]. *Crops*, 2014, 163(6): 135-139.
- [34] 滕文霞, 刘荣, 胡立清, 等. 利用生物制剂大面积防治落叶松毛虫的研究[J]. *林业科技*, 2005, 30(4): 25-27.
- TENG W X, LIU R, HU L Q, et al. Research on pesticide of nicotine + matrine and AV bacteriophage against *Dendrolimus superans*[J]. *For Sci Technol*, 2005, 30(4): 25-27.
- [35] 黄恒献. 应用苦参·烟碱烟剂防治马尾松毛虫的初步研究[J]. *福建林业科技*, 2006, 33(4): 131-132.
- HUANG H X. Study on matrine and nicotine smoking agent for controlling *Dendrolimus punctatus*[J]. *J Fujian For Sci Tech*, 2006, 33(4): 131-132.
- [36] 高书晶, 刘爱萍, 徐林波, 等. 杀蝗绿僵菌与植物源农药混用对亚洲小车蝗的杀虫效果[J]. *农药*, 2010, 49(10): 757-759.
- GAO S J, LIU A P, XU L B, et al. Insecticidal effect of *Metarhizium anisopliae* mixed with the pesticide stemming from botany for control of *Oedaleus asiaticus*[J]. *Agrochemicals*, 2010, 49(10): 757-759.
- [37] 王亚军, 邹传山, 杨璟, 等. 3种植物次生代谢物质对舞毒蛾生长发育的影响[J]. *吉林农业大学学报*, 2018, 40(2): 145-151.
- WANG Y J, ZOU C S, YANG J, et al. Effects of three plant secondary metabolites on growth and development of *Lymantria dispar*[J]. *J Jilin Agric Univ*, 2018, 40(2): 145-151.

- [38] 李莎莎, 李臻, 程志明, 等. 4种药剂对沙棘绕实蝇成虫的触杀活性[J]. 林业科学研究, 2018, 31(6): 98-104.  
LI S S, LI Z, CHENG T M, et al. Contact lethal activity of four environmental friendly pesticides to *Rhagoletis batava obseuriosa* (Diptera: Tephritidae) adults, a serious fruit fly of seabuckthorn[J]. For Res, 2018, 31(6): 98-104.
- [39] 高宇, 张睿, 遇文婧. 不同药剂对樟子松沫蝉防治效果[J]. 东北林业大学学报, 2018, 46(9): 93-97.  
GAO Y, ZHANG R, YU W J. Control effect of different pesticide on *Aphrophora flavipes* Uhler attacking *Pinus sylvestris* var. *Mongolica* Litv.[J]. J Northeast For Univ, 2018, 46(9): 93-97.
- [40] 刘双弟. 苦参碱、印楝素与矿物油两种复合液防治小绿叶蝉、耐线螨的药效试验研究[J]. 中国农学通报, 2010, 26(24): 238-242.  
LIU S D. Study on the efficacy of two complex liquid of matrine, azadirachtin and mineral oil against *Empoasca vitis* and *Tarsonemid mites*[J]. Chin Agric Sci Bull, 2010, 26(24): 238-242.
- [41] 熊忠华, 席运官, 陈小俊, 等. 4种天然源农药对有机橘园柑橘全爪螨的防治技术研究[J]. 江西农业大学学报, 2013, 35(1): 97-101.  
XIONG Z H, XI Y G, CHEN X J, et al. A study on the control technologies for 4 kinds of natural pesticides against *Panonychus citri* (McGregor) in organic citrus orchard[J]. Acta Agriculturae Universitatis Jiangxiensis, 2013, 35(1): 97-101.
- [42] 苏鹏, 樊斌琦, 王焱, 等. 4种生物农药对刘氏短须螨的毒力及苦参碱对相关酶活性的影响[J]. 中国森林病虫害, 2015, 34(3): 41-43.  
SU P, FAN B Q, WANG Y, et al. Toxicity of four biological agents to *Brevipalpus lewisi* McGregor and the effect of matrine on the related enzyme activities of the mite[J]. ForPest Dis, 2015, 34(3): 41-43.
- [43] 司嘉怡, 袁准, 冯睿, 等. 5种杀虫剂和黄瓜新小绥螨对棉田朱砂叶螨的协调防治[J]. 植物保护, 2016, 42(3): 229-235.  
SI J Y, YUAN Z, FENG R, et al. Integrated control of carmine spider mite by five kinds of pesticides combined with *Neoseiulus cucumeris*[J]. Plant Prot, 2016, 42(3): 229-235.
- [44] 郭建明. 几种药剂防治二斑叶螨试验[J]. 农药, 2006, 45(11): 788-789.  
GUO J M. Control effect of several pesticides on *Tetranychus urticae* Koch[J]. Agrochemicals, 2006, 45(11): 788-789.
- [45] 侯启昌, 杨凤威, 钟英. 利用两种中草药的有效成分防治二斑叶螨的实验研究[J]. 河南林业科技, 2017, 37(2): 8-9.  
HOU Q C, YANG F W, ZHONG Y. Study on the control of *Tetranychus urticae* Koch by 2 species of Chinese herbal medicine and its effective component[J]. J Henan For Sci Technol, 2017, 37(2): 8-9.
- [46] 谢道燕, 杨振国, 柴建萍, 等. 8种杀虫剂对朱砂叶螨毒力及家蚕的急性毒性比较[J]. 浙江农业学报, 2018, 30(3): 420-425.  
XIE D Y, YANG Z G, CHAI J P, et al. Toxicities of eight insecticides against *Tetranychus cinnabarinus* and their acute toxicities to *Bombyx mori*[J]. Acta Agriculturae Zhejiangensis, 2018, 30(3): 420-425.
- [47] 曾令达, 陆飞莹, 宋冠华, 等. 丁香酚、小檗碱及苦参碱对荔枝霜疫霉的抑制作用[J]. 广东农业科学, 2017, 44(5): 106-111.  
ZENG L D, LU F Y, SONG G H, et al. Inhibitory effects of eugenol, berberine and matrine on *Peronophythora litchi*[J]. Guangdong Agric Sci, 2017, 44(5): 106-111.
- [48] 潘佳亮, 姚翰文, 耿征, 等. 苦参碱对杀菌剂抗山核桃干腐病的增效作用[J]. 东北林业大学学报, 2018, 46(1): 101-104.  
PAN J L, YAO H W, GENG Z, et al. Synergistic effect of matrine compound with fungicides against *Botryosphaeria dothidea*[J]. J Northeast For Univ, 2018, 46(1): 101-104.
- [49] 严清平, 袁善奎, 姜辉, 等. 苦参生物碱对植物病原菌的离体抗菌活性研究[J]. 农药科学与管理, 2007, 28(12): 46-19.  
YAN Q P, YUAN S K, JIANG H, et al. Study on the antimicrobial activity of alkaloids from *Sophora flavescens* on plant pathogens *in vitro*[J]. Pestic Sci Admin, 2007, 28(12): 46-19.
- [50] 吴红玉, 陈泽林, 侯满芝, 等. 3%苦参碱水剂对黄瓜灰霉病的室内毒力测定和田间防治效果[J]. 山西农业大学学报(自然科学版), 2015, 35(6): 630-633.  
WU H Y, CHEN Z L, HOU M Z, et al. Toxicity test and field efficacy of 3% matrine AS against cucumber gray mold[J]. J Shanxi Agric Univ(Nat Sci Ed), 2015, 35(6): 630-633.
- [51] 孟晶岩, 高忠东, 王贤苹, 等. 0.5%苦参碱水剂对苹果树腐烂病菌的室内毒力测定和田间药效试验[J]. 山西农业科学, 2009, 37(2): 47-49.  
MENG J Y, GAO Z D, WANG X P, et al. Toxicity test and field effect of 0.5% *Sophora flavescens* Ait against *Valsa mali* Miyabe et Yamada[J]. J Shanxi Agric Sci, 2009, 37(2): 47-49.
- [52] 林霞, 于晓丽, 王群青, 等. 9种生物杀菌剂对樱桃茎腐菌的室内毒力测定[J]. 安徽农业科学, 2019, 47(2): 129-131.  
LIN X, YU X L, WANG Q Q, et al. Toxicity test of nine bio-fungicides to *Phytophthora nicotianae* in laboratory[J]. J Anhui Agric Sci, 2019, 47(2): 129-131.
- [53] 王帅, 刘召阳, 高小宁, 等. 10种生物源杀菌剂对苹果树腐烂病菌的室内活性评价[J]. 西北林学院学报, 2019, 34(1): 150-156.  
WANG S, LIU Z Y, GAO X N, et al. Antifungal activity of 10 biological fungicides against *Valsa mali*[J]. J Northwest For Univ, 2019, 34(1): 150-156.
- [54] 郭美薇, 吕建洲. 苦参碱制剂作为生物刺激素对玉米种子萌发和幼苗生长的影响[J]. 磷肥与复肥, 2019, 34(6): 42-43.  
GUO M W, LYU J Z. Effect of matrine preparation as bio-stimulant on maize seed germination and seedling growth[J]. Phosphate & Compound Fertilizer, 2019, 34(6): 42-43.
- [55] 蒋雨, 张玉山, 刘宜新, 等. 大豆和玉米应用中草药狼毒苦参碱拌种剂试验效果[J]. 黑龙江农业科学, 2009(6): 74-75.  
JIANG Y, ZHANG Y S, LIU Y X, et al. Effect of seed dressing agent on soybean and maize applying Chinese medicine *Euphorbia fisheriana Sophora flavescens* matrine[J]. Heilongjiang Agric Sci, 2009(6): 74-75.
- [56] 余妙, 秦想, 张文琦, 等. 苦参碱对绿豆种子萌发及幼苗生长的影响[J]. 天津农业科学, 2016, 22(7): 126-128.  
YU M, QIN X, ZHANG W Q, et al. Effects of matrine on seed germination and seedling growth of wheat[J]. Tianjin Agric Sci, 2016, 22(7): 126-128.
- [57] 查佳雪, 林文忠, 吕建洲. 苦参碱对大麦种子萌发及幼苗生长的影响[J]. 磷肥与复肥, 2017, 32(6): 39-41.  
ZHA J X, LIN W Z, Lü J Z. Effects of matrine on seed germination and seedling growth of barley[J]. Phosphate & Compound Fertilizer, 2017, 32(6): 39-41.
- [58] 王柯, 王艳芳, 陈学森, 等. 苦参碱对连作土壤环境及平邑甜茶幼苗的影响[J]. 园艺学报, 2019, 46(3): 405-414.  
WANG K, WANG Y F, CHEN X S, et al. Effects of matrine on soil environment under replant condition and the *Malus hupehensis* Rehd. seedlings[J]. Acta Horticulturae Sinica, 2019, 46(3): 405-414.
- [59] 高亮, 伏国, 伏民. 苦豆子及其生物制品在农业上的综合应用[J]. 现代农业科技, 2017(24): 49-51.  
GAO L, FU G, FU M. Comprehensive utilization on agriculture of *Sophora alopecurides* L. and its biological products[J]. Mod Agric Sci Technol, 2017(24): 49-51.



- [60] 顾宏霞, 刘婧, 何黎琴, 等. 氧化苦参碱的合成[J]. *化学世界*, 2009, 50(5): 297-298.  
GU H X, LIU J, HE L Q, et al. Synthesis of oxymatrine[J]. *Chemical World*, 2009, 50(5): 297-298.
- [61] GAO L M, HAN Y X, WANG Y P, et al. Design and synthesis of oxymatrine analogues overcoming drug resistance in hepatitis B virus through targeting host heat stress cognate 70[J]. *J Med Chem*, 2011, 54(3): 869-876.
- [62] WU L C, LIU S B, WEI J R, et al. Synthesis and biological evaluation of matrine derivatives as anti-hepatocellular cancer agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(17): 4267-4271.
- [63] LI Z, LUO M Y, CAI B, et al. Design, synthesis and biological evaluation of matrine derivatives as potential anticancer agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(4): 677-683.
- [64] LI Z, LUO M Y, CAI B, et al. Design, synthesis, biological evaluation and structure-activity relationship of sophoridine derivatives bearing pyrrole or indole scaffold as potential antitumor agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 157: 665-682.
- [65] XU Y M, JING D W, CHEN R, et al. Design, synthesis and evaluation of novel sophoridinic imine derivatives containing conjugated planar structure as potent anticancer agents[J]. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26: 4136-4144.
- [66] XU Y M, WU L C, RASHID H U, et al. Novel indolo-sophoridinic scaffold as Topo I inhibitors: design, synthesis and biological evaluation as anticancer agents [J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2018, 156: 479-472[2019-07-02]. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.07.028>.
- [67] WU L C, WANG G Z, LIU S B, et al. Synthesis and biological evaluation of matrine derivatives containing benzo- $\alpha$ -pyrone structure as potent anti-lung cancer agents[J/OL]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 35918[2019-07-02]. <http://dx.doi.org/10.1038/srep35918>.
- [68] 汪清民, 倪婉君, 刘玉秀, 等. 苦参碱酰胺衍生物及其制备和在防治植物病虫害方面的应用: 201710728144.2[P]. 2019-03-05.  
WANG Q M, NI W J, LIU Y X, et al. Preparation of matrine acylhydrazone derivatives and their application in the control of plant pests: 201710728144.2[P]. 2019-03-05.
- [69] 汪清民, 倪婉君, 刘玉秀, 等. 苦参碱衍生物及其合成和在防治植物病虫害方面的应用: 2017107281457[P]. 2019-03-05.  
WANG Q M, NI W J, LIU Y X, et al. Synthesis of matrine derivatives and their application in the control of plant pests: 2017107281457[P]. 2019-03-05.

(责任编辑: 金淑惠)

## 欢迎订阅 2020 年《农药学学报》

《农药学学报》是由中国农业大学主办、国内外公开发行的农药学综合性学术期刊, 曾荣获“百种中国杰出学术期刊”“中国精品科技期刊”“中国高校百佳科技期刊”“中国国际影响力优秀学术期刊”等称号, 现已入选“中国科技核心期刊”“中文核心期刊要目总览”(北京大学图书馆编)、“中国科技引文数据库”源刊及“RCCSE 中国核心学术期刊(A)”及“中文精品学术期刊外文版数字出版工程”。主要面向农药和植保专业科研工作者及大专院校师生, 旨在及时、全面报道农药学各分支学科有创造性的最新研究成果与综合评述, 促进农药的原始创新绿色生产及合理使用, 是了解我国农药学研究动态的理想园地。

本刊现设 3 个栏目: 专论与综述、研究论文和研究简报。所发表的论文几乎涵盖了农药学所有分支领域, 主要包括合成与构效关系、分析与残留、环境与毒理、作用机制研究、制剂加工及应用等。

本刊先后被美国《化学文摘, CA》和 EBSCO 出版集团、英国《动物学记录, ZR》、俄罗斯《文摘杂志》和日本“科学技术振兴集团(中国)数据库”(JSTChina)等国际重要检索机构收录; 同时是《中国科学引文数据库》等多家国内重要数据库的来源期刊。据“中国知网”和“中国科技期刊引证报告(核心版)”2019 年最新数据显示, 《农药学学报》2019 年影响因子在植物保护类和应用化学工程类期刊中均排名第一。另据“中国科学文献计量评价研究中心”发布的“世界学术期刊影响力指数 WAJCI 年报(2019)”, 《农药学学报》成功入选为 Q2 区科技期刊。

《农药学学报》现为 A4 开本, 双月刊。全国统一邮政发行(邮发代号 2-949), 国内定价 30 元/期, 全年 6 期共 180 元。订户可通过当地邮局订阅, 也可直接汇款到本刊编辑部订阅(1999—2019 年已出版期刊, 本编辑部还有少量库存, 欢迎联系购买)。

编辑部地址: 北京海淀区圆明园西路 2 号中国农业大学西校区理学院 340 室

邮 编: 100193 联系人: 唐 静 电 话: 010-62733003

网 址: <http://www.nyxxb.cn> E-mail: nyxuebao@263.net

**欢迎投稿! 欢迎订阅!**  
**欢迎刊登广告及发布企事业单位或科研团队形象宣传!**