

综述与专论

REVIEW AND MONOGRAPH



甜菊苷及其衍生物的生物活性研究进展

余双双, 张大永*

(中国药科大学新药研究中心, 江苏 南京 210009)

[摘要] 甜菊苷是一种常用天然甜味剂, 属于四环二萜糖苷类。药理学研究表明, 甜菊苷及其水解产物甜菊醇、异甜菊醇和甜菊双糖苷等具有降血糖、降血压、抗炎、抗肿瘤、止泻、抗菌和免疫调节等多种生物活性。综述甜菊苷、甜菊醇、异甜菊醇、甜菊双糖苷及相关衍生物的生物活性研究进展。

[关键词] 甜菊苷; 甜菊醇; 异甜菊醇; 甜菊双糖苷; 衍生物; 生物活性

[中图分类号] R284

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2014) 08-0577-08

Research Progress in Biological Activities of Stevioside and Its Derivatives

YU Shuangshuang, ZHANG Dayong

(Center of Drug Discovery, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] Stevioside, a common natural sweetener, belongs to tetracyclic diterpene glycosides. The pharmacology researches have suggested that stevioside and its hydrolysis products, steviol, isosteviol and steviolbioside, have many biological activities, such as reducing blood glucose, lowering blood pressure, anti-inflammation, anti-tumor, anti-diarrhea, antibacterium, immunoregulation, etc. The progress in biological activities of stevioside, steviol, isosteviol, steviolbioside and their related derivatives was summarized.

[Key words] stevioside; steviol; isosteviol; steviolbioside; derivative; biological activity

甜菊苷(1)是从甜叶菊(*Stevia rebaudiana*)中提取的一种天然甜味剂, 其甜度为蔗糖的300倍, 长期的临床实践表明其安全性较高, 在我国、日本及南美其作为一种低热量甜味剂广泛应用于食品和饮料中^[1]。甜菊苷以不同方式水解后可得到不同产物: 其先经高碘酸钠或四醋酸铅氧化, 再经碱性溶液水解, 能得到甜菊醇(2); 而经48%氢溴酸直接水解, 则得到异甜菊醇(3)^[2]; 若在10%氢氧化钾溶液中加热回流1h, 可得到甜菊双糖苷(4)(Wood等, *J Org Chem*, 1955年)(见图1)。目前的研究已表明甜菊苷及其水解产物甜菊醇、异甜菊醇、甜菊双糖苷等具有多种生物活性, 为了进一步提高甜菊苷的生物活性, 对其结构的改造主要围绕糖配基和苷元的修饰, 针对糖配基的修饰是为了提高其甜味, 而对苷元的修饰则是为了改善其抗菌、抗肿瘤、

抗高血压以及调节植物生长等活性^[3]。本文概述甜菊苷、甜菊醇、异甜菊醇、甜菊双糖苷及相关衍生物的生物活性研究进展。

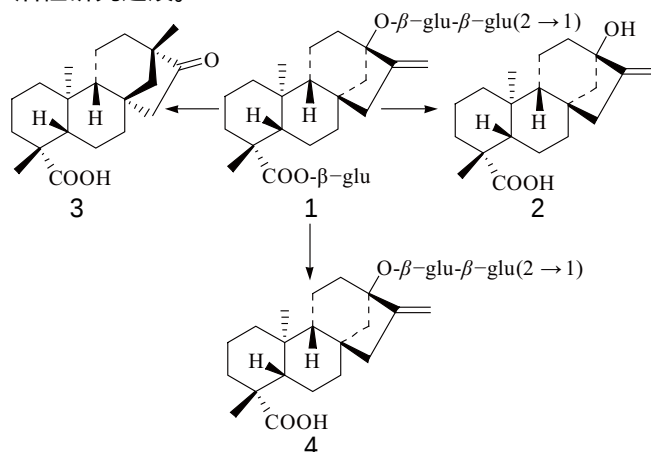


图1 甜菊苷的不同水解方式

Figure 1 Different ways to hydrolyze stevioside

1 降血糖作用

最新的研究表明, 甜叶菊提取物对糖尿病有一定治

接受日期: 2014-03-03

项目资助: 国家自然科学基金资助项目 (No. 30973607; No. 81172934)

* 通讯作者: 张大永, 教授;

研究方向: 抗肿瘤药物、心血管药物及农药研究;

Tel: 025-83271315; E-mail: zhangdayong@cpu.edu.cn

疗作用, 可用于糖尿病的辅助治疗, 其中主要成分甜菊苷是通过促进胰岛素释放而发挥降血糖作用^[4]; 甜菊苷与纳米材料形成复合物后, 可增强其在肠道上皮细胞的吸附, 延长吸收时间, 进而提高其生物利用度, 改善降血糖效果^[5]。

Wang 等^[6]以高脂肪饮食小鼠为研究对象, 经口给予甜菊苷, 持续 1 个月。结果, 小鼠的空腹血糖和基础胰岛素水平、葡萄糖耐受性以及胰岛素敏感性均显著改善; 脂肪组织中, 巨噬细胞浸润现象得以缓解, 核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路活性显著抑制, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6)、IL-10、IL-1 β 、巨噬细胞炎性蛋白-1 α (MIP-1 α)、细胞黏附因子 CD11b 和 CD-14 等促炎性细胞因子水平降低。由于脂肪组织中的促炎性细胞因子往往是导致个体产生胰岛素抵抗的主要原因, 因此, 甜菊苷可改善高脂肪饮食小鼠的胰岛素抵抗现象。

甜菊苷在酸性条件下的水解产物异甜菊醇也有降血糖作用。Xu 等^[7]把高糖高脂饮食小鼠随机分成 4 组, 其中 3 组小鼠分别连续 7 d 经口给予异甜菊醇 0.2、1.0、5.0 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹, 而另设的空白对照组小鼠同时经口给予生理盐水 10 mL $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹。结果, 异甜菊醇 3 个剂量组小鼠的空腹血糖和血清胰岛素、总胆固醇、三酰甘油、低密度蛋白水平以及胰岛素抵抗指数都明显低于对照组, 且各组小鼠静脉葡萄糖耐量实验结果对比显示, 异甜菊醇可通过提高外周组织对葡萄糖的摄取和利用以及减少由血脂异常引起的 β 细胞损伤而发挥降血糖作用。

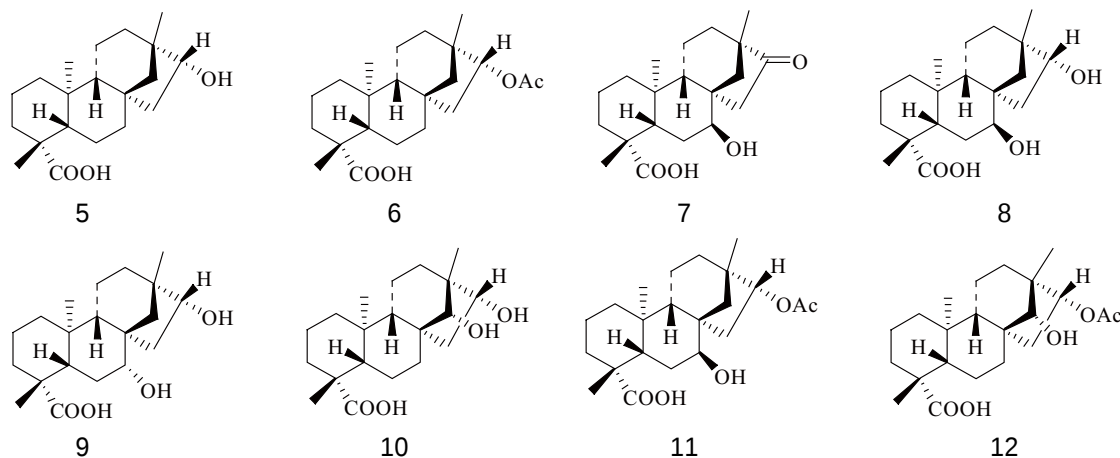
2 对心血管系统的作用

Hsieh 等 (*Clin Ther*, 2003 年) 采用随机分组、安

慰剂对照的方法, 在轻度原发性高血压病人中进行了一项长期的甜菊苷临床试验, 并对 174 名受试者进行了持续 2 年的跟踪研究。结果发现, 与安慰剂对照组相比, 甜菊苷胶囊 (500 mg, tid, po) 治疗组受试者的收缩压和舒张压都显著降低, 且无明显不良反应。提示, 甜菊苷可用于高血压的辅助治疗。

而且, 异甜菊醇也有降血压作用。Wong 等^[8]在离体 Wistar 鼠大动脉中进行的实验研究显示, 异甜菊醇可有效致使由加压素诱导收缩的无内皮细胞的主动脉环舒张, 表明其具有降血压活性; 异甜菊醇的舒血管作用是通过降低细胞内游离钙离子浓度而实现, 其对细胞内钙离子浓度的调节作用不仅依赖于 ATP 敏感性钾通道 (K_{ATP}), 还依赖于小电导钙激活钾通道 (SK_{Ca}) 和电压依赖性钾通道 (K_v), 即通过激活 K_{ATP} 、 SK_{Ca} 和 K_v , 再通过一系列的信号转导, 最终引起细胞内钙离子浓度降低及血管舒张, 从而发挥降血压作用。

Wonganan 等^[9]以异甜菊醇为原料, 通过生物转化和化学修饰的方法得到一系列衍生物 (5~12), 并测试了其对大鼠主动脉的舒张作用, 与碘化乙酰胆碱进行比较, 结果显示, 除化合物 10 (EC_{50} =303.40 nmol $\cdot$ L⁻¹) 外, 该系列衍生物的舒血管活性均强于碘化乙酰胆碱 (EC_{50} =65.00 nmol $\cdot$ L⁻¹)。构效关系研究表明, 把异甜菊醇的 C16 羰基还原为羟甲基所得化合物 5 (二氢异甜菊醇) 及化合物 6, 其舒血管活性增强, 特别是化合物 6 的活性 (EC_{50} =4.88 nmol $\cdot$ L⁻¹) 显著提高, 为先导化合物异甜菊醇 (EC_{50} =57.41 nmol $\cdot$ L⁻¹) 的 12 倍; 而在异甜菊醇的 C7 位直接引入羟基所得化合物 7, 其舒血管活性更好, EC_{50} 达 3.46 nmol $\cdot$ L⁻¹, 故可作为抗高血压候选药物加以深入研究。



异甜菊醇不仅具有舒血管活性,对缺血心脏也有一定的保护作用。Xu 等^[10]进行的实验研究发现,使用异甜菊醇($1\sim 10\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)进行预灌注,可有效缓解豚鼠离体心肌缺血复灌引起的左心室收缩功能下降,降低冠脉流出液中乳酸脱氢酶和肌酸激酶含量,减轻缺血复灌引起的心肌纤维和线粒体损伤,推迟停灌后心脏发生挛缩的时间,从而保护缺血心脏。该研究小组还证实,异甜菊醇保护缺血心脏的作用机制与川芎嗪相似,即通过开放线粒体 K_{ATP} (mito- K_{ATP}) 而发挥作用^[11]。但是,在之前的 2004 年, Wong 等^[8]曾报道,异甜菊醇可有效降低离体主动脉平滑肌细胞内钙离子浓度,膜片钳实验显示异甜菊醇可阻断心肌细胞钙通道^[8]。因此,关于心肌细胞钙通道是否参与异甜菊醇的心脏保护作用以及异甜菊醇对 mito- K_{ATP} 和钙通道作用之间的关系,还有待进一步探讨。

3 抗炎作用

Li 等^[12]研究发现,在脂多糖刺激的 RAW264.7 细胞中,甜菊苷能通过抑制 NF- κ B 通路和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路而抑制促炎性细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等的释放,进而发挥抗炎作用;此外,甜菊苷水解产物甜菊醇对结肠上皮细胞也有抗炎作用,它通过抑制 TNF- α 诱导的 IL-8 释放而呈现抗炎活性。

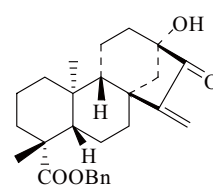
有研究表明,甜菊苷对脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤有一定治疗作用,这是因为其不仅可抑制环氧合酶-2 (COX-2)、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和一些促炎性细胞因子的产生,而且可显著降低小鼠肺组织湿干比重,小鼠支气管肺泡灌洗液中的细胞总数、中性粒细胞、巨噬细胞数量也随之减少;进一步的蛋白免疫印迹实验显示,甜菊苷可抑制脂多糖诱导的 NF- κ B 抑制蛋白 I κ B α 降解,进而影响 NF- κ B 通路活性。可见,甜菊苷的抗炎作用是通过抑制 NF- κ B 信号通路而实现^[13]。

4 抗肿瘤作用

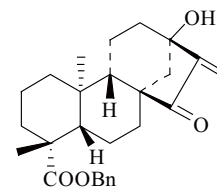
Paul 等^[14]在实验研究中发现,甜菊苷可经线粒体途径诱导由活性氧簇 (ROS) 介导的人乳腺癌细胞 MCF-7 凋亡,即甜菊苷作为细胞凋亡诱导剂,通过细胞间产生的 ROS 作为启动分子,经历一系列信号转导,引起线粒体膜电位变化,导致膜通透性发生改变,最终致使凋亡蛋白 Bax、Bcl-2 和 Caspase-9 的表达上调,

从而引发细胞凋亡。这是首次阐明甜菊苷通过 ROS 诱导 MCF-7 细胞凋亡的机制,也为研究甜菊苷抗肿瘤作用机制开拓了新方向。

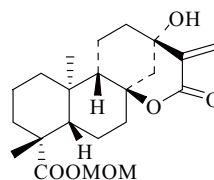
笔者所在课题组先以甜菊苷为原料,水解得到苷元甜菊醇和异甜菊醇,然后对其进行一系列结构改造,包括在 D 环引入 *exo*- 亚甲基环戊酮结构或 α - 亚甲基内酯药效团以及 C19 位羧基还原、酯化和糖基化修饰等,获得系列衍生物 (13~23),同时通过 MTT 实验考察了这些化合物对人类不同肿瘤细胞系 (如 HepG2、MGC-803、MDA-MB-231 等) 的抑制作用。结果发现,其中化合物 13、14、15、17、18、20 和 22 的抗肿瘤活性较强,与阳性对照药阿霉素相当 (见表 1)。构效关系分析表明,以甜菊醇为母体合成的衍生物在 D 环构建的 *exo*- 亚甲基环戊酮结构为关键药效团,其无论为 15- 亚甲基-16- 环戊酮还是 16- 亚甲基-15- 环戊酮,均可使化合物具有较好的细胞毒活性;同样,以甜菊醇为起始物,在 D 环引入 α - 亚甲基内酯药效团所得衍生物的细胞毒活性也相对较好;而以异甜菊醇为母核,无论是在 D 环构建 *exo*- 亚甲基环戊酮还是 α - 亚甲基内酯结构,得到的化合物 19、21、23 活性都不理想。因此,可以初步推断甜菊醇衍生物的细胞毒活性相对高于异甜菊醇衍生物^[15-18]。



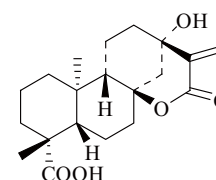
13



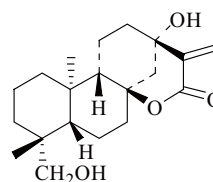
14



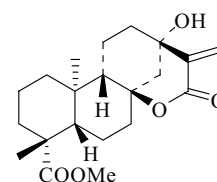
15



16



17



18

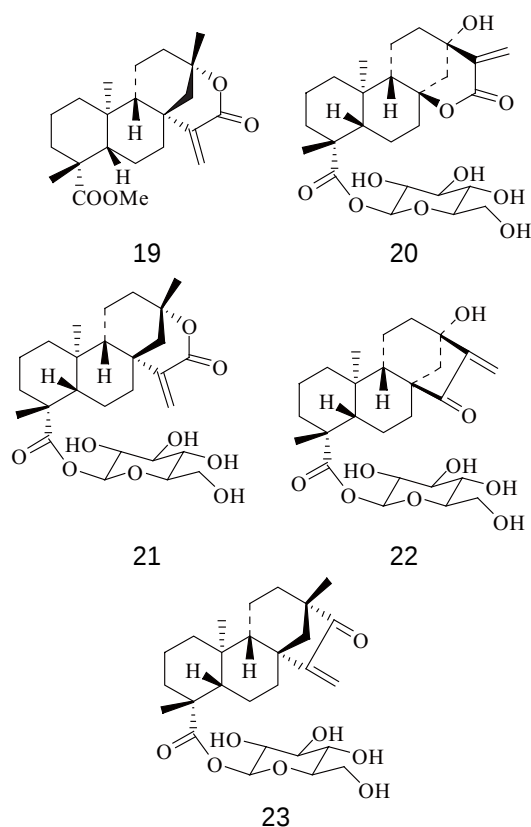


表 1 甜菊醇和异甜菊醇衍生物对人类不同肿瘤细胞系的细胞毒活性比较

Table 1 Comparison of cytotoxic activities of the steviol and isosteviol derivatives on human tumor cell lines

化合物	处理 48 h 后的细胞毒性 [IC ₅₀ /(μmol · L ⁻¹)]		
	HepG2	MGC-803	MDA-MB-231
13	0.95	2.41	1.24
14	2.70	1.80	2.51
15	0.38	2.23	0.78
16	5.68	3.23	21.10
17	0.09	1.26	0.22
18	0.16	1.21	0.56
19	35.24	11.23	22.87
20	0.23		4.98
21	34.33		56.90
22	0.12		0.07
23	34.21		56.90
阿霉素	1.09	2.56	1.45

此类甜菊醇和异甜菊醇衍生物属于 *ent*- 贝壳杉烷类化合物, 其作用机制主要是经 Ras/Raf/ERK、Akt 或 NF-κB 等信号通路, 诱导肿瘤细胞凋亡^[19]。对这类化合物的结构分析可见, 它们都含有 *exo*- 亚甲基环戊酮或 α - 亚甲基内酯结构, 这些药效团能与生物体内酶的活性巯基结合, 发生迈克尔加成反应, 使巯基失活, 从而发挥细胞毒活性^[20]。早在 20 世纪 80 年代, 我国学者陈元柱等 (有机化学, 1987 年) 便研究了 α - 亚甲基环戊酮、 α - 亚甲基五元内酯环、 α - 亚甲基六元内酯环以及含有 2 个 sp^2 杂化碳原子的五元环等结构, 认为由于这些药效团具有一定的内应力而导致化合物的化学活性提高, 并证实这与化合物的抗肿瘤活性具有一定关联。

5 止泻作用

Shiozaki 等^[21] 研究发现, 甜菊苷可抑制肠道平滑肌收缩: 其不仅可对抗由组胺引起的平滑肌收缩, 还可缓解由乙酰胆碱引起的组织收缩; 虽然组胺和乙酰胆碱在不同平滑肌上的受体不同, 但它们引起组织收缩的途径是相同的, 即激活磷脂酶 C, 提高三磷酸肌醇浓度, 致使细胞外钙离子回流至细胞内, 引起组织收缩, 而甜菊苷则能充当钙通道阻滞剂, 阻止钙离子回流, 从而舒张收缩的平滑肌。提示, 甜菊苷可缓解肠道运动过强而引起的腹泻。

囊性纤维化跨膜传导调节因子 (CFTR) 存在于哺乳动物呼吸道、肠、胰脏和睾丸上皮细胞中环磷酸腺苷 (cAMP) 激活的氯通道上, 负责 cAMP 介导的氯离子分泌。当细胞中 cAMP 水平升高, 激活 cAMP 依赖的蛋白激酶, 即可开放氯通道, 从而通过促进水盐转运而控制上皮细胞分泌物的量与组成。因此, CFTR 抑制剂可有效治疗分泌性腹泻^[22]。已有研究表明, 二氢异甜菊醇对肠道上皮细胞中 CFTR 有较强的抑制作用, 很有希望开发成为一类新型 CFTR 抑制剂。而且, 其作用机制也引起更多学者的关注, 最近 Muanprasat 等^[23] 研究发现, 二氢异甜菊醇能抑制人结肠上皮细胞 T84 中 CFTR 介导的氯离子分泌, 并能减少由霍乱毒素引起的小肠液体分泌; 且蛋白免疫印迹分析结果表明, 二氢异甜菊醇的作用靶点是 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK), 用 AMPK 抑制剂预处理上皮细胞 T84, 可显著减弱二氢异甜菊醇对 AMPK 的激活作用以及对 CFTR 的抑制作用。可见, 二氢异甜菊醇并不直接作用于 CFTR, 而是

通过激活 AMPK, 进而对 CFTR 产生间接调节作用, 因此, 可将二氢异甜菊醇作为一类新型 AMPK 激活剂进行深入研究。

6 对肾脏的作用

人有机阴离子转运蛋白 1 (hOAT1) 和 hOAT3 分布在肾小管上皮细胞基底膜侧, 主要负责将血液中的有机阴离子转运到近端小管上皮细胞内, 而许多药物都是有机阴离子, 并通过 hOAT1 和 hOAT3 在肾脏进行转运, 因此 hOAT1 和 hOAT3 在肾脏药物消除的过程中担任重要角色^[24]。Srimaroeng 等^[25] 研究发现, 甜菊醇可有效抑制 hOAT1 标准底物对氨基马尿酸 (PAH) 的跨上皮转运, 其作用强弱主要与 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP 酶活性和 ATP 含量有关; 且动力学分析表明, 甜菊醇可竞争性和剂量依赖性抑制 PAH 和 hOAT3 标准底物雌激素硫酸盐 (ES) 的转运, 对 PAH 和 ES 转运的 IC_{50} 分别为 11.1 和 $62.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。由此推测, 甜菊醇在药物的肾脏转运和清除过程中起重要作用。

最新的研究显示, 甜菊醇不仅可影响肾脏功能, 还对某些肾脏疾病有一定的治疗作用。Yua-jit 等^[26] 在人常染色体显性遗传型多囊肾病 (ADPKD) 模型小鼠实验中发现, 与空白对照组模型小鼠相比, 摄取 $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 甜菊醇的实验组小鼠其肾脏质量和囊性指数都明显下降, 血液尿素氮和肌酐含量也明显下降; 而且, 甜菊醇可通过减少 CFTR 和 mTOR/S6K 在肾上皮细胞中的表达和抑制上皮细胞增殖而有效阻抑肾脏囊肿的生长; 更重要的是, 甜菊醇还可激活 AMPK。提示, 甜菊醇既可通过激活 AMPK 来抑制 CFTR 的表达, 还能通过 mTOR/S6K 途径抑制肾上皮细胞增殖, 从而减缓 ADPKD 模型小鼠肾脏囊肿化进程。因此, 甜菊醇有望成为治疗多囊性肾病的候选药物。

7 抗菌作用

甜叶菊提取物具有抗菌活性, 已为众人所知, 但甜菊苷能否抗菌一直没有定论。2011 年 Puri 等^[27] 报道称, 在考察甜菊苷对食源性致病菌的抑制活性时发现, 甜菊苷对常见致病菌 *B.subtilis*、*K.pneumoniae* 和 *S.typhimurium* 均有较强的抑制作用, 因此推测甜菊苷可用于食品防腐。但对于甜菊苷抗菌的具体作用机制, 目前尚未见报道。

也有学者以异甜菊醇为原料, 通过对其 D 环的结

构改造, 合成了一系列衍生物 (24~36), 并测试了这些化合物对 *Bacillus subtilis*、*Staphylococcus aureus* 和 *Shigella flexneri* 等 3 种细菌的抑制活性。结果表明, 这些化合物对革兰阳性菌的抑制作用强于对革兰阴性菌, 但对 *Shigella flexneri* 均无抑制作用, 而多数化合物对 *Bacillus subtilis* 表现出较强的抑菌活性, 其中化合物 31 对 *Bacillus subtilis* 表现出最强的抑制作用, 可作为抗菌候选药物加以深入研究 (见表 2)^[28]。

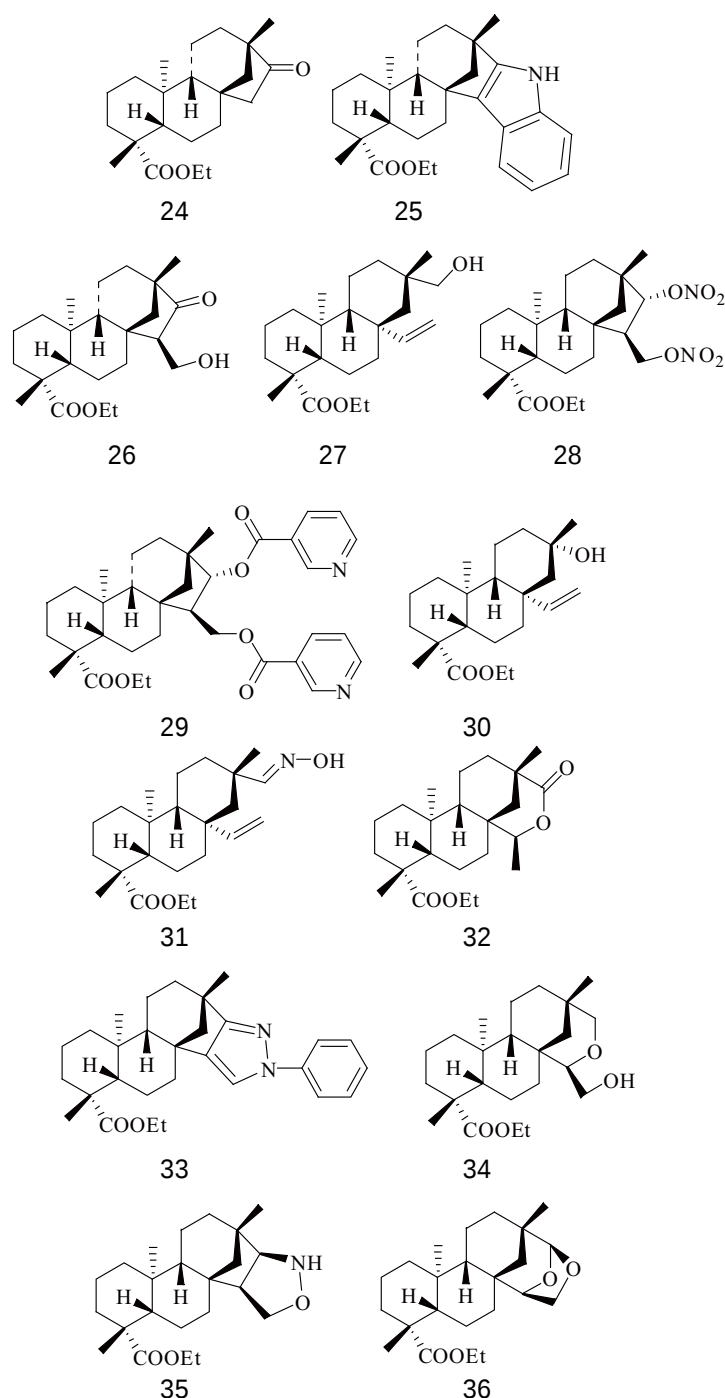


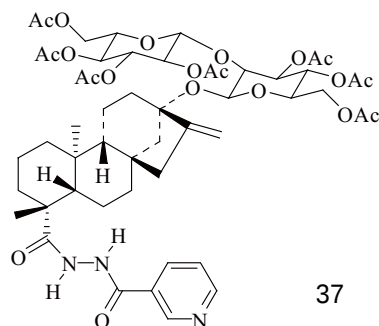
表 2 异甜菊醇衍生物抗菌活性比较

Table 2 Comparison of antibacterial activities of isosteviol derivatives

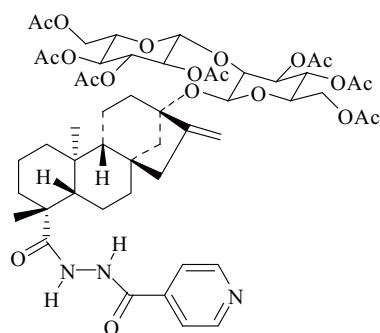
化合物	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Saphylococcus aureus</i>	<i>Sigella flexneri</i>
24	100 ^a	>100 ^a /17% ^b	NI ^c
25	200 ^a	>100 ^a /18% ^b	NI ^c
26	12.5 ^a	>100 ^a /47% ^b	NI ^c
27	6.25 ^a	>100 ^a /59% ^b	NI ^c
28	12.5 ^a	>100 ^a /75% ^b	NI ^c
29	3.125 ^a	>100 ^a /58% ^b	NI ^c
30	12.5 ^a	NI ^c	NI ^c
31	1.56 ^a	>100 ^a /40% ^b	NI ^c
32	3.125 ^a	>100 ^a /52% ^b	NI ^c
33	NI ^c	NI ^c	NI ^c
34	6.25 ^a	>100 ^a /71% ^b	NI ^c
35	>200 ^a	100 ^a	NI ^c
36	>200 ^a	>100 ^a /21% ^b	NI ^c

^a 化合物最小抑菌浓度 [MIC/(mg·L⁻¹)]; ^b 化合物质量浓度为 100 mg·L⁻¹ 时的抑菌百分数; ^c NI: 化合物质量浓度为 100 mg·L⁻¹ 时无抑菌作用。

甜菊苷及其水解产物甜菊醇和甜菊双糖苷对结核分枝杆菌 H37R_v 的生长都有一定的抑制活性, MIC 分别为 7.5、50 和 3.8 mg·L⁻¹, 其中甜菊醇的活性最弱, 而甜菊双糖苷活性最强。Kataev 等^[29] 以甜菊双糖苷为原料, 首先将 C13 位葡萄糖羟基全部用乙酰基保护, 然后把 C19 位羧基制成相应的酰氯, 再分别与烟肼和异烟肼发生缩合反应, 得到化合物 37 和 38, 并以吡嗪酰胺为阳性对照药, 考察了它们对 H37R_v 菌株生长的抑制作用。结果显示, 化合物 37 和 38 对 H37R_v 的 MIC 分别为 10 和 5 mg·L⁻¹, 抑菌活性均强于临床常用药吡嗪酰胺 (MIC=20 mg·L⁻¹)。

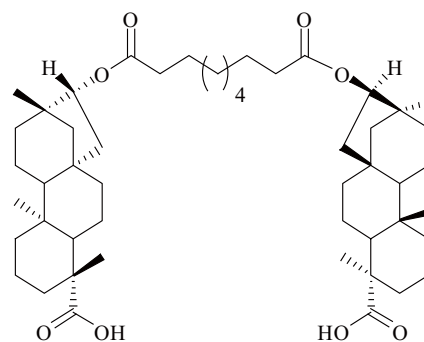


37

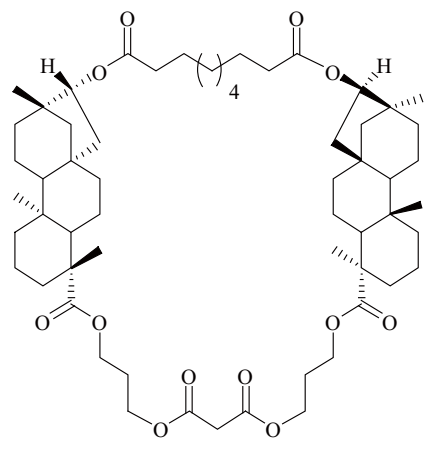


38

Khaybullin 等^[30] 则以异甜菊醇为先导化合物, 设计并合成了 2 个衍生物 (39~40), 即把两分子异甜菊醇通过双酯键连接, 其中化合物 40 对 H37R_v 的抑制活性最好, MIC 达 1 mg·L⁻¹, 活性强于阳性对照药吡嗪酰胺, 而化合物 39 对 H37R_v 的 MIC 为 12.5 mg·L⁻¹, 活性也略强于吡嗪酰胺。与目前临床使用的抗结核药物相比, 这 2 个衍生物并不含有氮原子, 但抗结核活性却更强。不过, 此类化合物的作用机制是否与临床常用抗结核药物相同, 还有待进一步研究与验证。



39



40

8 其他

Daneshyar 等^[31]报道称,在肉用仔鸡的饲料中添加一定量的甜菊苷,可增强仔鸡的免疫力,因为甜菊苷能激发机体先天免疫应答反应,从而抑制促炎性细胞因子释放。后来,Boonkaewwan 等^[32]研究发现,甜菊苷是通过抑制 I κ B α 降解而抑制 NF- κ B 通路活性,进而发挥免疫调节作用。Timofeeva 等^[33]则报道称,甜菊醇对植物生长具有调节作用,还可提高小麦抗霜冻能力。

9 展望

目前来说,从天然产物中寻找有效成分,进而发现

有潜力的先导化合物,已成为新药研究与开发的一个热门领域。甜菊苷,作为一种天然甜味剂,具有原料易得、成本低、毒副作用小等优点,其水解产物甜菊醇、异甜菊醇及甜菊双糖苷在降血糖、降血压、抗炎、抗肿瘤、抗腹泻、抗菌和免疫调节等方面均具有良好活性。因此,以甜菊醇、异甜菊醇和甜菊双糖苷为先导化合物,通过药理毒理学和构效关系研究,设计与开发更具生物活性的相关衍生物,可为新药发现开辟新途径。

[参考文献]

- [1] Goyal S K, Goyal R K. Stevia (Stevia rebaudiana) a bio-sweetener: a review[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2010, 61(1): 1-10.
- [2] 张大永, 汤湧, 王可, 等. ent- 贝壳杉烯类化合物的合成及其抗肿瘤活性[J]. *中国药科大学学报*, 2010, 41(1): 20-25.
- [3] 毛近隆. 天然活性成分甜菊苷化学结构修饰的研究进展[J]. *北京联合大学学报*, 2011, 25(1): 70-74.
- [4] Suanarunsawat T, Klongpanichapak S, Rungseesantivanon S, et al. Glycemic effect of stevioside and Stevia rebaudiana in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Eastern J Med*, 2013, 9(2): 51-56.
- [5] Barwal I, Sood A, Sharma M, et al. Development of stevioside Pluronic-F-68 copolymer based PLA-nanoparticles as an antidiabetic nanomedicine[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2013, 101: 510-516.
- [6] Wang Z, Xue L, Guo C, et al. Stevioside ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance and adipose tissue inflammation by downregulating the NF- κ B pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 417(4): 1280-1285.
- [7] Xu D Y, Xu M, Lin L, et al. The effect of isosteviol on hyperglycemia and dyslipidemia induced by lipotoxicity in rats fed with high-fat emulsion[J]. *Life Sci*, 2012, 90(1): 30-38.
- [8] Wong K L, Yang H Y, Chan P, et al. Isosteviol as a potassium channel opener to lower intracellular calcium concentrations in cultured aortic smooth muscle cells[J]. *Planta Med*, 2004, 70(2): 108-112.
- [9] Wonganan O, Tocharus C, Pudsing C, et al. Potent vasorelaxant analogs from chemical modification and biotransformation of isosteviol[J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 62: 771-776.
- [10] Xu D Y, Li Y F, Wang J P, et al. The cardioprotective effect of isosteviol on rats with heart ischemia-reperfusion injury[J]. *Life Sci*, 2007, 80(4): 269-274.
- [11] Xu D, Du W, Zhao L, et al. The neuroprotective effects of isosteviol against focal cerebral ischemia injury induced by middle cerebral artery occlusion in rats[J]. *Planta Med*, 2008, 74(8): 816-821.
- [12] Li F Y, Fu Y H, Liu B, et al. Stevioside suppressed inflammatory cytokine secretion by downregulation of NF- κ B and MAPK signaling pathways in LPS-stimulated RAW264.7 cells[J]. *Inflammation*, 2012, 35(5): 1669-1675.
- [13] Nie Y, Wang Z, Lin J, et al. Stevioside protects LPS-induced acute lung injury in mice[J]. *Inflammation*, 2013, 36(1): 242-250.
- [14] Paul S, Sengupta S, Bandyopadhyay T K, et al. Stevioside induced ROS-mediated apoptosis through mitochondrial pathway in human breast cancer cell line MCF-7[J]. *Nutr Cancer*, 2012, 64(7): 1087-1094.
- [15] Li J, Zhang D Y, Wu X M. Synthesis and biological evaluation of novel exo-methylene cyclopentanone tetracyclic diterpenoids as antitumor agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(1): 130-132.
- [16] Li Y, Wang K, Zhang D Y, et al. A new ent-kaurenoid derivative CPUK02 notably inhibits tumor growth through induction of apoptosis[J]. *中国天然药物*, 2012, 10(6): 429-435.
- [17] Zeng Y F, Wu J Q, Shi L Y, et al. Synthesis and evaluation of cytotoxic effects of novel α -methylenelactone tetracyclic diterpenoids[J]. *Bioorg*

- Med Chem Lett*, 2012, 22(5): 1922-1925.
- [18] Zou M, Yu S S, Wang K, *et al.* Glycosylation of *ent*-kaurene derivatives and an evaluation of their cytotoxic activities[J]. *中国天然药物*, 2013, 11(3): 289-295.
- [19] Wang L, Li D, Wang C, *et al.* Recent progress in the development of natural *ent*-kaurane diterpenoids with anti-tumor activity[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2011, 11(10): 910-919.
- [20] Kondoh M, Suzuki I, Harada M, *et al.* Activation of p38 mitogen-activated protein kinase during *ent*-11 α -hydroxy-16-kauran-15-one-induced apoptosis in human leukemia HL-60 cells[J]. *Planta Med*, 2005, 71(3): 275-277.
- [21] Shiozaki K, Fujii A, Nakano T, *et al.* Inhibitory effects of hot water extract of the *Stevia* stem on the contractile response of the smooth muscle of the guinea pig ileum[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2006, 70(2): 489-494.
- [22] Thiagarajah J R, Verkman A S. CFTR inhibitors for treating diarrheal disease[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(3): 287-290.
- [23] Muanprasat C, Sirianant L, Sawasvirojwong S, *et al.* Activation of AMP-activated protein kinase by a plant-derived dihydroisosteviol in human intestinal epithelial cell[J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 36(4): 522-528.
- [24] Wei Y, Xi L, Yao X, *et al.* Quantitative structure-activity relationship analysis of a series of human renal organic anion transporter inhibitors[J]. *Arch Pharm*, 2012, 345(10): 759-766.
- [25] Srimaroeng C, Chatsudthipong V, Aslamkhan A G, *et al.* Transport of the natural sweetener stevioside and its aglycone steviol by human organic anion transporter (hOAT1; SLC22A6) and hOAT3 (SLC22A8) [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 313(2): 621-628.
- [26] Yuajit C, Muanprasat C, Gallagher A R, *et al.* Steviol retards renal cyst growth through reduction of CFTR expression and inhibition of epithelial cell proliferation in a mouse model of polycystic kidney disease[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(3): 412-421.
- [27] Puri M, Sharma D. Antibacterial activity of stevioside towards foodborne pathogenic bacteria[J]. *Eng Life Sci*, 2011, 11(3): 326-329.
- [28] Wu Y, Liu C J, Liu X, *et al.* Stereoselective synthesis, characterization, and antibacterial activities of novel isosteviol derivatives with D-ring modification[J]. *Helv Chim Acta*, 2010, 93(10): 2052-2069.
- [29] Kataev V E, Strobykina I Y, Andreeva O V, *et al.* Synthesis and antituberculosis activity of derivatives of *Stevia rebaudiana* glycoside steviolbioside and diterpenoid isosteviol containing hydrazone, hydrazide, and pyridinoyl moieties[J]. *Russ J Bioorg Chem*, 2011, 37(4): 483-491.
- [30] Khaybullin R N, Strobykina I Y, Gubskaya V P, *et al.* New malolate macrocycle bearing two isosteviol moieties and its adduct with fullerene C₆₀[J]. *Mendeleev Commun*, 2011, 21(3): 134-136.
- [31] Daneshyar M, Geuns J M C, Willemsen H, *et al.* Evaluation of dietary stevioside supplementation on anti-human serum albumin immunoglobulin G, alpha-1-glycoprotein, body weight and thyroid hormones in broiler chickens[J]. *J Anim Physiol Anim Nutr*, 2012, 96(4): 627-633.
- [32] Boonkaewwan C, Burodom A. Anti-inflammatory and immunomodulatory activities of stevioside and steviol on colonic epithelial cells[J]. *J Sci Food Agric*, 2013, 93(15): 3820-3825.
- [33] Timofeeva O A, Nevmerzhitskaya Y Y, Miftakhova I G, *et al.* Diterpenoid steviol derivatives regulate the growth of winter wheat and improve its frost resistance[J]. *Dokl Biol Sci*, 2010, 435(1): 411-414.