

N-烷基酰胺类衍生物的质谱裂解机制研究

全庆华, 张伽妹, 郭晓宇, 孙倩倩, 田婧莹, 宋星卓,

蒋坤秀, 刘永刚, 高增平

(北京中医药大学中药学院, 北京 100102)

摘要:以阿纳其根中的 *N*-烷基类化合物(NAAs)为先导化合物,以对羟基苯乙胺和系列脂肪酸为原料, HATU 为缩合剂,合成了 *N*-烷基酰胺酯类(A)、*N*-烷基酰胺类(B)两类共 20 种新化合物,并用 UPLC-Q-TOF-MS 技术获取裂解数据,探讨其质谱裂解规律。在 ESI⁺ 模式下,这 20 种化合物均易形成 [M+H]⁺ 准分子离子。A 类化合物首先发生羰基 α 断裂,即 C—O 键断裂,再发生 *N*-位 α 裂解,分别形成 4-羟基苯乙胺离子 [M+H]⁺ (m/z 138.091 2) 和 4-羟基苯乙基离子 (m/z 121.063 0); B 类化合物仅发生 *N*-位 α 裂解。通过多巴速率氧化法评价了 NAAs 衍生物的体外酪氨酸酶激活活性,结果表明,该类化合物具有较好的激活体外酪氨酸酶活性,其中 H-2 优于阳性对照药 8-MOP。该研究可为 NAAs 类化合物的结构分析及开发应用提供参考依据。

关键词:阿纳其根; *N*-烷基类似物; 合成; 质谱裂解规律; 酪氨酸酶

中图分类号: O657.63

文献标志码: A

文章编号: 1004-2997(2020)05-0402-09

doi: 10.7538/zpxb.2019.0059

Fragmentation Pathways and Patterns of *N*-Alkylamides Derivatives

QUAN Qing-hua, ZHANG Jia-mei, GUO Xiao-yu, SUN Qian-qian,

TIAN Jing-yun, SONG Xing-zhuo, JIANG Kun-xiu, LIU Yong-gang, GAO Zeng-ping

(School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract: Twenty kinds of *N*-alkylamides analogues of *N*-alkylamide esters (A) and *N*-alkylamides (B) were synthesized by condensation reaction with the *N*-alkylamides from the root of *Anacyclus pyrethrum* (L) DC as the lead compounds, HATU as condensation agent, tyramine and faseries of fatty acids as raw material and all of them were new compounds. The results showed that the synthetic route was mild, stable and reliable, and could be used as a way to obtain NAAs derivatives. In order to provide data support for the structure identification of *N*-alkylamides, mass fragmentation mechanism of 20 *N*-alkylamides was studied. All the 20 compounds were easy to obtain [M+

收稿日期: 2019-05-08; 修回日期: 2019-07-18

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(201318101-5)资助

作者简介: 全庆华(1993—), 女(壮族), 广西桂林人, 硕士研究生, 中药化学专业。E-mail: quanquan0922@163.com

通信作者: 刘永刚(1981—), 男(汉族), 山东临沂人, 教授, 从事中药有效物质基础研究。E-mail: liuyg0228@163.com

高增平(1965—), 女(汉族), 河北张家口人, 教授, 从事中药有效物质基础研究。E-mail: gaozp@bucm.edu.cn

网络出版时间: 2020-09-02; 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2979.TH.20200901.1746.012.html>

$H]^+$ at positive ion mode. Class A compounds lost carbonyl alpha at the first, followed by *N*-position alpha cleavage to form m/z 138.091 2 and m/z 121.063 0, respectively. However, class B compounds were characterized only by *N*-position alpha cleavage. *In vitro* tyrosine activation of NAAs derivatives was evaluated by dopa rate oxidation method. The results showed that these compounds had better activity of tyrosinase *in vitro*, and H-2 was superior to 8-MOP. And it was found that the compounds with phenolic hydroxyl had a greater effect on the activation of mushroom tyrosinase, indicating that phenolic hydroxyl might be the active group for the activation of mushroom tyrosinase. Moreover, from compound H-1 to H-20, the carbon chain increased gradually, and the activation of mushroom tyrosinase decreased gradually, which indicated that the carbon chain length of naas derivatives would affect the activation of mushroom tyrosinase, and the longer the carbon chain, the weaker the activation. The study can provide some references for the structural analysis and application of NAAs.

Key words: *Anacyclus pyrethrum*; *N*-alkylamide analogues; synthesis; fragmentation pathways; tyrosinase

阿纳其根为菊科植物罗马除虫菊 *Anacyclus pyrethrum* (L) DC 的干燥根, 是新疆维吾尔族治疗白癜风的代表药材^[1-2]。白癜风是一种易诊断、难治疗的色素障碍缺失病。酪氨酸酶是黑色素合成途径中的关键酶, 是治疗白癜风疾病的重要靶标^[3-4]。本课题组前期对阿纳其根二氯甲烷和乙酸乙酯提取部位进行系统分离, 得到 7 个 *N*-烷基酰胺类化合物 (*N*-Alkylamides, NAAs) 类单体成分^[5], 并发现 NAAs 多是由直链 (主要是不饱和脂肪酸) 与各种胺通过酰胺键连接形成酰胺结构^[6]。同时发现, 阿纳其根中的 NAAs 有激活蘑菇酪氨酸酶的作用^[7], 与维药阿纳其根的功效相似, 推测其可能是阿纳其根治疗白癜风的药效物质基础。除此之外, 有报道表明该类化合物有抗肿瘤^[5]、镇痛^[8-9]、杀菌^[10-11]、抗炎^[12-14] 等生物活性, 具有极高的开发价值^[15-19]。

中药的化学成分复杂, 传统的分离分析手段耗时费力, 且溶剂消耗量大、效率低。超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱 (UPLC-Q-TOF-MS) 法能够在短时间快速有效分离的基础上, 获得大量的化合物结构信息, 在中药化学成分分析中发挥了重要作用。本文拟探索一种合成阿纳其根 NAAs 衍生物的方法, 并利用 UPLC-Q-TOF-MS 技术对所制备的 NAAs 衍生物的质谱裂解机制进行探讨, 通过多巴速率氧化法评价 NAAs 衍生物的体外酪氨酸酶激

活能力, 希望为 NAAs 衍生物的结构鉴定和开发应用提供数据支持。

1 实验部分

1.1 仪器与装置

Sartorius 十万分之一电子天平、BT125D 十万分之一型电子天平: 德国 Sartorius 公司产品; 旋转蒸发器: 上海亚荣生化仪器厂产品; 水浴锅: 北京科伟仪器有限公司产品; Waters ACQUITY I-CLASS UPLC 液相系统TM、SYNAPT G2 SI 高分辨飞行时间质谱TM: Waters 公司产品; KH-250 型速控超声波清洗器: 昆山禾创超声仪器有限公司产品; Multiskan MK3 型酶标仪: 美国 Fisher Scientific 公司产品; 96 孔细胞培养板: 美国 Coning 公司产品。

1.2 样品与试剂

对羟基苯乙胺: 上海源叶生物科技有限公司产品; HATU: 阿拉丁试剂有限公司产品; *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF)、乙酸乙酯、石油醚、碳酸氢钠、氯化钠: 北京化工厂产品; 三乙胺: 天津福晨化学试剂有限公司产品; 山梨酸: 天津市光复精细化工研究所产品; 2-庚烯酸: Matrix Scientific 公司产品; 2-壬烯酸: 百奥百乐生物科技有限公司产品; 1, 1-二苯基-2-三硝基苯胍、3-辛烯酸、反-2-辛烯酸、2-癸烯酸、4-癸烯酸、9-癸烯酸: 上海梯希爱化成工业发展有限公司产品; 10-十一烯酸: 上海迈瑞尔化学技术

有限公司产品;十二烷酸、十四烷酸:上海麦克林生化科技有限公司产品;乙腈:质谱级,美国 Fisher Scientific 公司产品;甲酸、蘑菇酪氨酸酶(965 U/mg):美国 Sigma 公司产品;屈臣氏蒸馏水:屈臣氏公司产品;左旋多巴(L-DO-PA):美国 Boston Biomedical 公司产品;10X PBS:自制;二甲基亚砜(DMSO):美国 Sigma 公司产品。

1.3 样品制备

以阿纳其根中的 *N*-烷基类化合物为先导化合物,以对羟基苯乙胺和系列脂肪酸为原料, HATU 为缩合剂,合成 *N*-烷基酰胺酯类(A类)、*N*-烷基酰胺类(B类)两类共 20 种新化合物,结构示于图 1。

1.4 实验条件

1.4.1 色谱条件 色谱柱:ACQUITY UP-
LC™ HSS C18 柱(100 mm × 2.1 mm × 1.8
μm);流速 0.25 mL/min;进样量 2 μL;流动
相:A 为 0.1%甲酸水溶液,B 为乙腈;等度洗
脱:75%A;柱温 40 °C;样品室温度 4 °C。

1.4.2 质谱条件 采用 ESI 离子源正离子模

式检测;使用亮氨酸脑啡肽作为校正液;毛细管
电压 3.0 kV;样品锥孔电压 40 V;源偏移 80;
源温度 100 °C;脱溶剂化温度 400 °C;锥孔气流
速 50 L/h;脱溶剂气流速 800 L/h;低能通道碰
撞电压 6 V;高能通道碰撞电压 10~40 V;质量
扫描范围 m/z 100~1 000;采用 MassLynx
V4.1 数据处理工作站进行数据分析。

1.5 多巴氧化法评价 *N*-烷基酰胺衍生物对体外酪氨酸酶活性的影响

参考古丽娜尔·卡斯木等^[7,20]提供的方法
进行化合物体外激活酪氨酸酶活性作用的测
定。在 96 孔培养板中进行反应,总反应体系
为 200 μL:70 μL 1×磷酸缓冲盐溶液(PBS 缓
冲液);40 μL 25 U/mL 酪氨酸酶溶液;60 μL
2.5 mmol/L 左旋多巴;30 μL 不同浓度的样品
溶液;调零孔仅加 200 μL 1×PBS 缓冲液。加
样完毕后,混匀,置于 37 °C 水浴孵箱中孵育
20 min,用酶联免疫检测仪检测反应产物在
475 nm 波长处的特异性吸光值(A_{475}),重复
测试 4 次。按照式(1)计算化合物对酪氨酸
酶的抑制率。

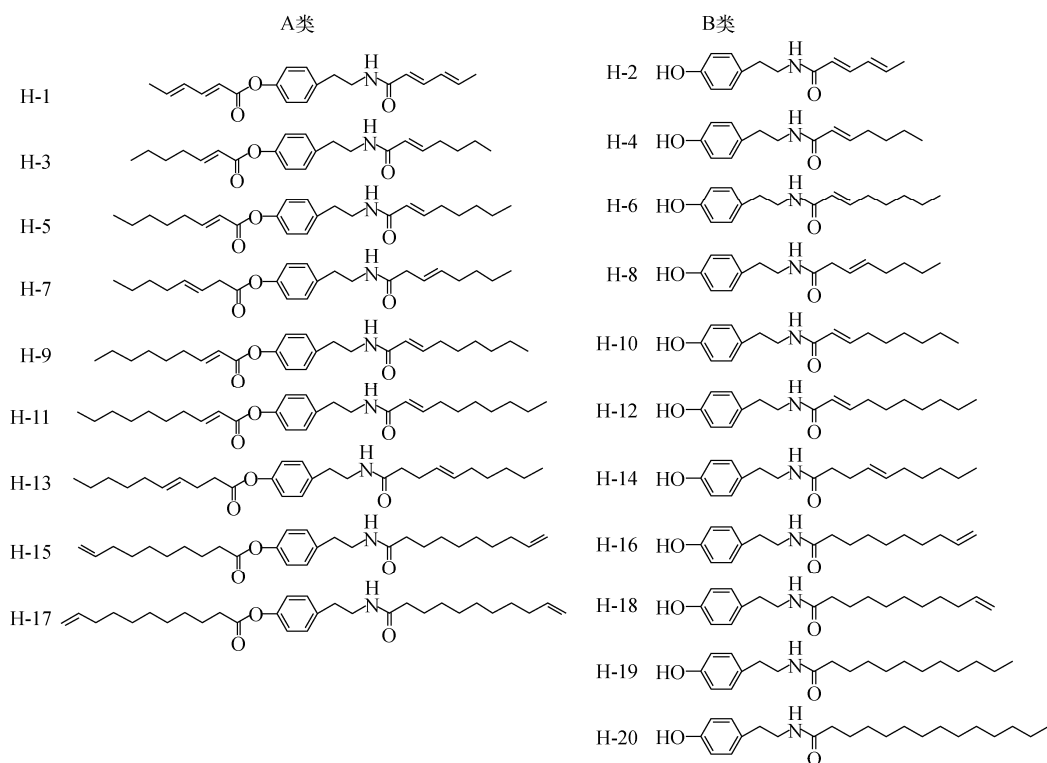


图 1 NAAs 衍生物化学结构式

Fig. 1 Chemical structural formulas of *N*-alkylamides derivatives

酪氨酸酶抑制率(%) = $[(C-D) - (A-B)] / (A-B) \times 100\%$

式中, $A = A_{475-药+酶}$; $B = A_{475-药-酶}$; $C = A_{475+药+酶}$; $D = A_{475+药-酶}$ 。

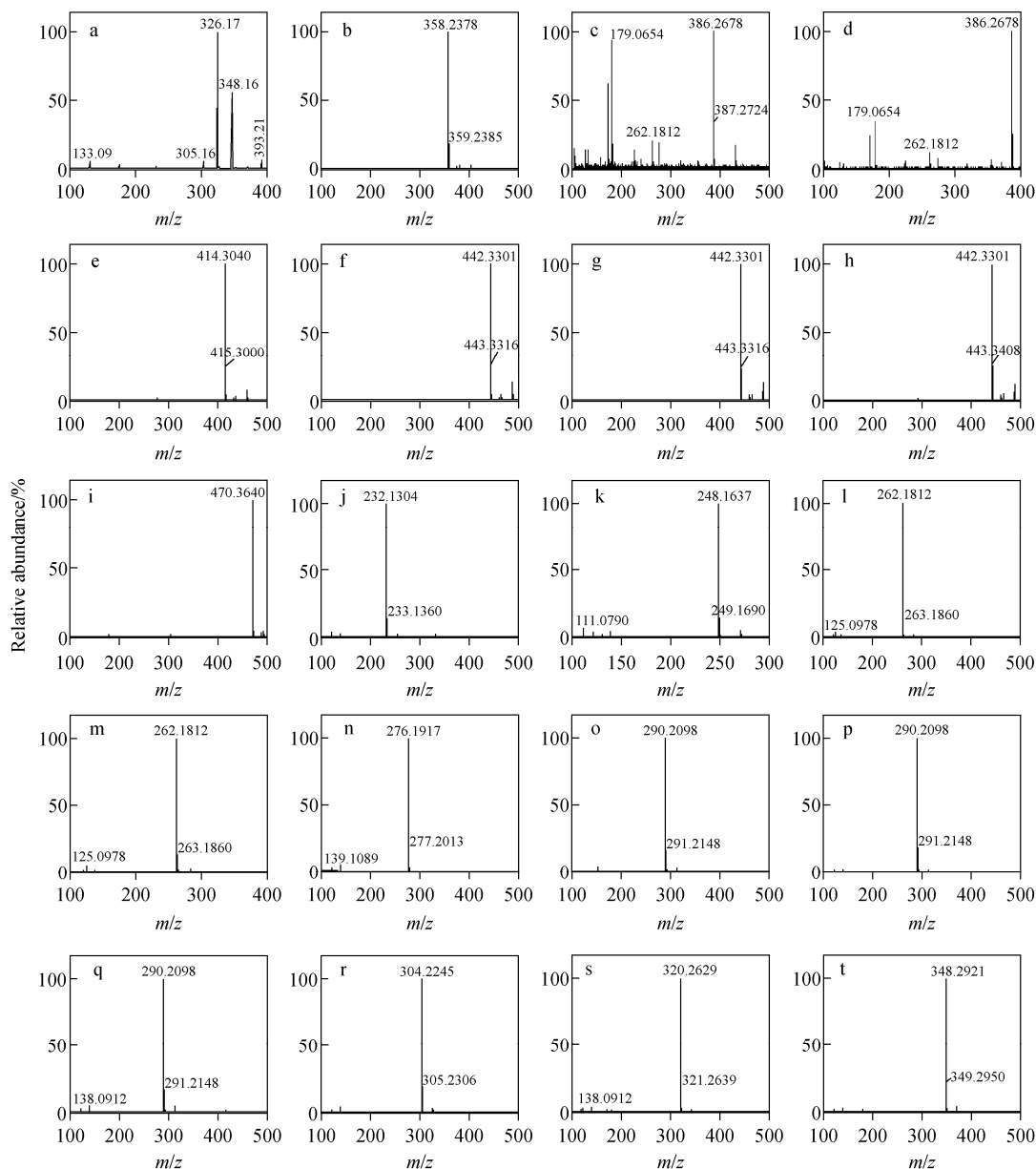
采用 SPSS 20.0 和 Graphpad Prism 7.0 进行数据统计分析, 当数据符合正态分布且方差齐时, 采用单因素方差分析 (One-Way ANOVA) 进行多组间比较, LSD 法计算差异显著性以进行各组间多重比较, 且当 $P < 0.05$ 时, 差异具

有统计学意义。实验结果均以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 设置 3 组平行对照。

2 结果与讨论

2.1 一级质谱分析

在正离子模式下, 20 个单体化合物均以 $[M+H]^+$ 准分子离子形式存在, 几乎没有碎片离子, 有助于确定化合物的相对分子质量。20 个 NAAs 衍生物的一级质谱图示于图 2。



注: A 类: a. H-1; b. H-3; c. H-5; d. H-7; e. H-9; f. H-11; g. H-13; h. H-15; i. H-17;

B 类: j. H-2; k. H-4; l. H-6; m. H-8; n. H-10; o. H-12; p. H-14; q. H-16; r. H-18; s. H-19; t. H-20

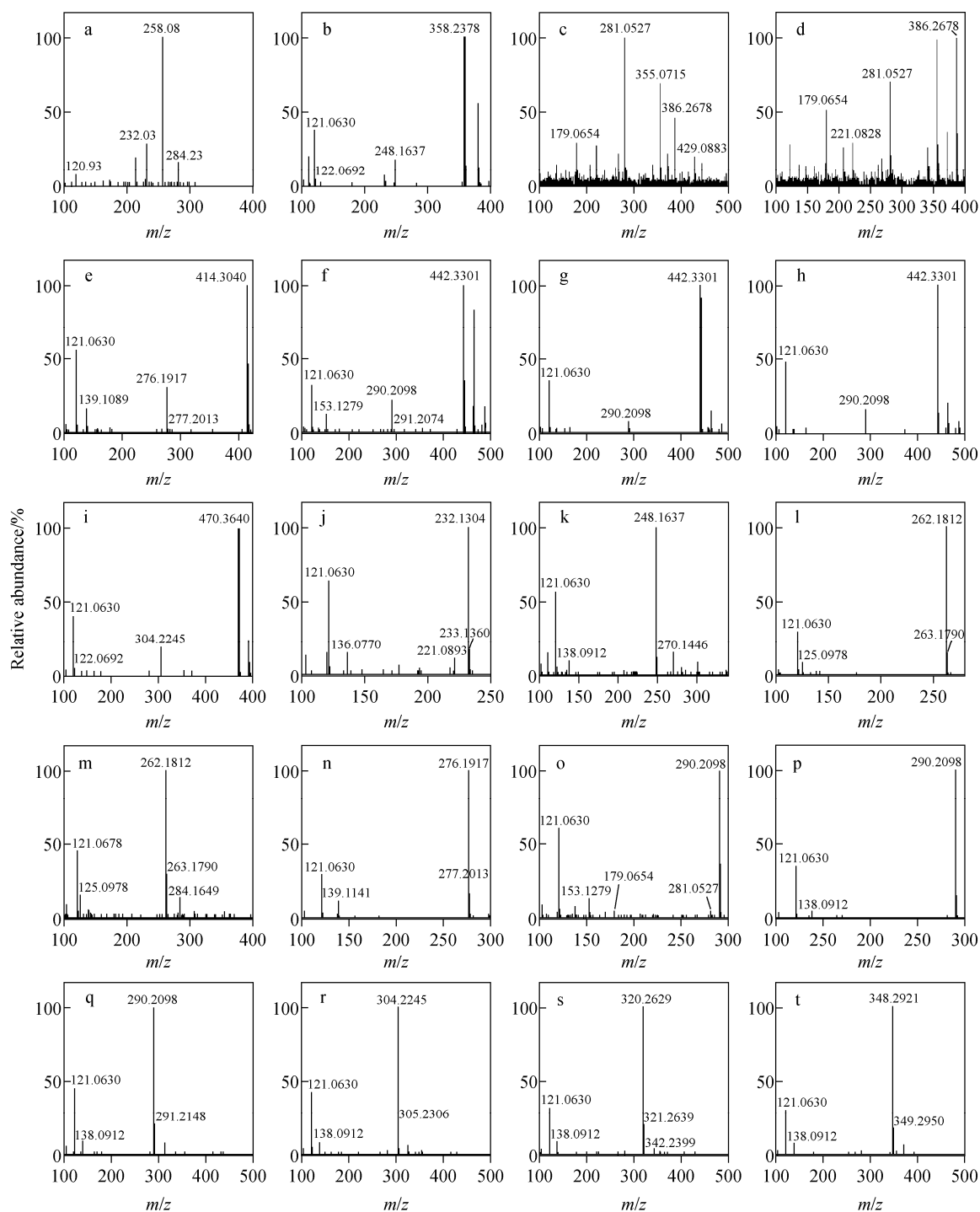
图 2 NAAs 衍生物的一级质谱图

Fig. 2 Mass spectra of *N*-alkylamides derivatives

2.2 二级质谱分析

为进一步探究 NAAs 类化合物物质谱裂解

规律,对 20 种化合物进行了二级质谱分析,结果示于图 3,主要碎片离子列于表 1。



注: A类: a. H-1; b. H-3; c. H-5; d. H-7; e. H-9; f. H-11; g. H-13; h. H-15; i. H-17;

B类: j. H-2; k. H-4; l. H-6; m. H-8; n. H-10; o. H-12; p. H-14; q. H-16; r. H-18; s. H-19; t. H-20

图 3 NAAs 衍生物的 MS² 图

Fig. 3 MS² spectra of N-alkylamides derivatives

表 1 正离子模式下, 20 个 NAAs 衍生生物的多级碎片信息
Table 1 Fragments of 20 *N*-alkylamides derivatives at positive ion mode

化合物 Compounds	分子式 Molecular formulas	准分子离子 [M+H] ⁺ (<i>m/z</i>)	碎片离子 Fragment ions(<i>m/z</i>)
H-1	C ₂₀ H ₂₃ NO ₃	326.1700	120.93, 214.93, 232.03, 258.08
H-2	C ₁₄ H ₁₇ NO ₂	232.1304	121.0630, 136.0770
H-3	C ₂₂ H ₃₁ NO ₃	358.2378	111.0790, 121.0630, 231.1403, 248.1637
H-4	C ₁₅ H ₂₁ NO ₂	248.1637	111.0790, 121.0630, 138.0912
H-5	C ₂₄ H ₃₅ NO ₃	386.2678	121.0630, 179.0654, 262.1812
H-6	C ₁₆ H ₂₃ NO ₂	262.1812	121.0630, 125.0978, 138.0912, 142.1221
H-7	C ₂₄ H ₃₅ NO ₃	386.2678	121.0630, 136.0210, 179.0654, 262.1812
H-8	C ₁₆ H ₂₃ NO ₂	262.1741	121.0630, 125.0978, 138.0912, 142.1221
H-9	C ₂₆ H ₃₉ NO ₃	414.3040	121.063, 139.1089, 276.1917
H-10	C ₁₇ H ₂₅ NO ₂	276.1917	121.0630, 139.1141
H-11	C ₂₈ H ₄₃ NO ₃	442.3301	121.0630, 153.1279, 138.0912, 290.2098
H-12	C ₁₈ H ₂₇ NO ₂	290.2098	121.0630, 138.0912, 153.1279
H-13	C ₂₈ H ₄₃ NO ₃	442.3301	121.0630, 290.2098
H-14	C ₁₈ H ₂₇ NO ₂	290.2098	121.0630, 138.0912
H-15	C ₂₈ H ₄₃ NO ₃	442.3301	121.0630, 290.2098
H-16	C ₁₈ H ₂₇ NO ₂	290.2098	121.0630, 138.0912
H-17	C ₃₀ H ₄₇ NO ₃	470.3640	121.0630, 304.2245
H-18	C ₁₉ H ₂₉ NO ₂	304.2245	121.0630, 138.0912
H-19	C ₂₀ H ₃₃ NO ₂	320.2629	121.0630, 138.0912
H-20	C ₂₂ H ₃₇ NO ₂	348.2921	121.0630, 138.0912

2.2.1 A类 NAAs 化合物的质谱裂解规律分析 该类化合物化学结构的两端分别以酯键和酰胺键与脂肪酸连接。首先发生羰基 α 位的 C—O 断裂, 再发生 *N* 位 α 裂解丢失胺部分形成酰阳离子。以化合物 H-11 为例, 该化合物准分子离子为 $[M+H]^+$ m/z 442.3301, 其二级质谱图中出现 m/z 121.0630、153.1279、138.0912、290.2098 等主要碎片离子。其中 m/z 290.2098 为酯基上羰基发生 α 键断裂, 即 C—O 键断裂, 丢失脂肪酸碳链部分离子 (m/z 153.1279) 而形成的 $[M+H]^+$ 。之后母离子 m/z 290.2098 继续发生 *N* 位 α 裂解, 形成 4-羟基苯乙胺 $[M+H]^+$ 离子即 m/z 138.0912 和脂肪酸碳链部分碎片离子 m/z 153.1279。 m/z 121.0630 为母离子 m/z 290.2098 发生 *N* 位 α 裂解丢失十-2-烯酸酰

胺片段而形成 4-羟基苯乙基, 其质谱裂解途径示于图 4。

2.2.2 B类 NAAs 化合物的质谱裂解规律分析 与 A 类化合物相比, B 类化合物结构上保留了酚羟基, 仅在 *N* 位上与脂肪酸结合形成酰胺键。在正离子模式下, 该类化合物仅以发生 *N* 位 α 裂解丢失胺部分形成酰阳离子为特征^[21]。以 H-12 为例, 母离子为 $[M+H]^+$ m/z 290.2098, 其二级质谱图中出现 m/z 121.0630、153.1279、138.0912 等主要碎片离子。 m/z 153.1279 为母离子 m/z 290.2098 发生 *N* 位 α 裂解丢失 4-羟基苯乙胺 $[M+H]^+$ 离子 (m/z 138.0912) 后生成的, m/z 121.0630 为母离子发生 *N* 位 α 裂解生成的 4-羟基苯乙基离子碎片, 其具体裂解途径示于图 5。

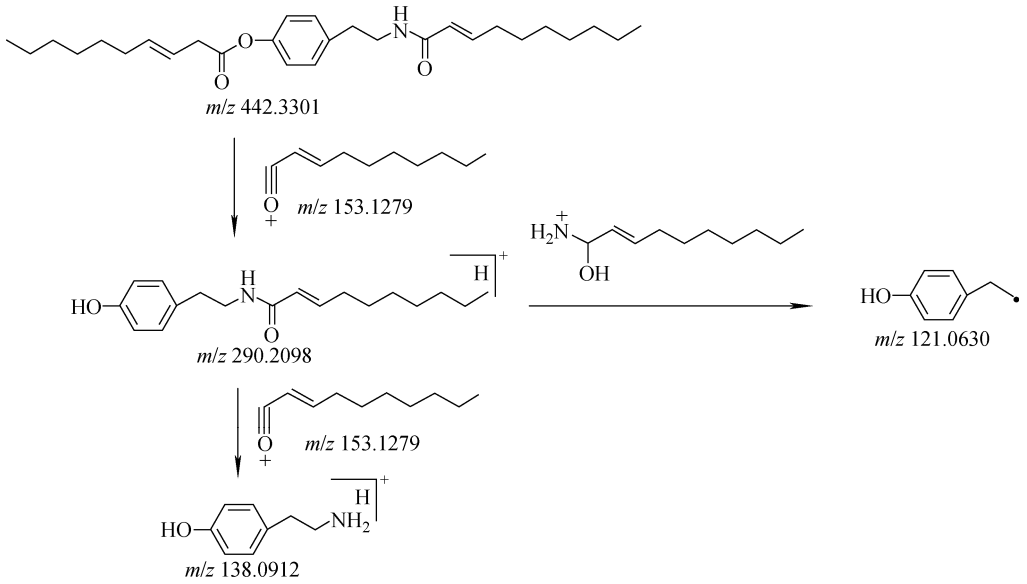


图4 化合物 H-11 质谱裂解途径

Fig. 4 Fragmentation patterns of compound H-11

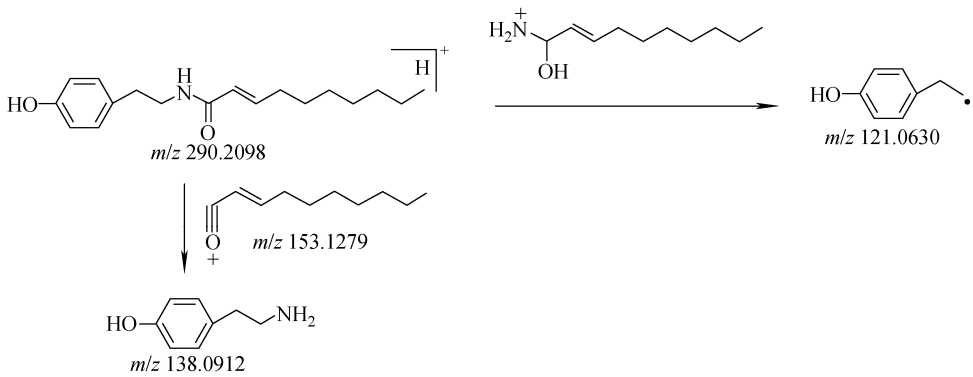


图5 化合物 H-12 质谱裂解途径

Fig. 5 Fragmentation patterns of compound H-12

2.3 多巴氧化法评价 *N*-烷基酰胺衍生物对体外酪氨酸酶活性的影响

在不同浓度下,各化合物对蘑菇酪氨酸酶的激活率列于表 2,大多为正值,表明与空白对照相比,这类化合物对蘑菇酪氨酸酶均有不同程度的激活作用,且呈现剂量依赖的趋势,尤其是 B 类化合物(酚羟基没有被取代)对蘑菇酪氨酸酶的激活作用明显高于 A 类化合物(酚羟基被脂肪酸取代)。结合 A、B 两类化合物的结构特点发现,对羟基苯乙胺上的羟基是否被取代,对蘑菇酪氨酸酶的激活作用影响很大,且带有酚羟基的化合物具有更好的激活蘑菇酪氨酸酶的作用,表明酚羟基

可能是激活蘑菇酪氨酸酶活性的基团。而且,从化合物 H-1 到 H-20,碳链逐渐增长,对蘑菇酪氨酸酶的激活作用逐渐降低,表明 NAAs 衍生物的碳链长短会影响化合物对蘑菇酪氨酸酶的激活作用,且碳链越长,激活作用越弱。与阳性对照药 8-甲氧补骨脂素(8-MOP)相比,化合物 H-6、8、14 对蘑菇酪氨酸酶的激活作用与之相当,化合物 H-2 对体外蘑菇酪氨酸酶的激活作用优于 8-MOP,在最高浓度 $250.00 \mu\text{mol/L}$ 下的激活率比 8-MOP 高 28.67%。以上结果表明,化合物 H-6、8、14、2 有望用于治疗酪氨酸酶表达或活性异常所致的白癜风等色素障碍与减退性疾病。

表 2 在不同浓度下,各化合物对蘑菇酪氨酸酶的激活率(%) ($\bar{x} \pm s, n=3$)Table 2 Activation rate of various compounds to mushroom tyrosinase in different concentrations (%) ($\bar{x} \pm s, n=3$)

样品编号 No.	浓度 Concentration/($\mu\text{mol/L}$)				
	15.625	31.25	62.5	125	250
8-MOP	12.82 \pm 3.63	19.25 \pm 2.53	27.19 \pm 0.88	35.09 \pm 6.14	46.88 \pm 7.23
H-1	-4.54 \pm 1.01	0.04 \pm 4.68	2.95 \pm 4.03	9.94 \pm 7.32	13.3 \pm 5.11
H-2	25.49 \pm 3.19**	39.25 \pm 8.27**	46.81 \pm 5.84**	65.41 \pm 4.58**	75.55 \pm 0.77**
H-3	0.42 \pm 1.03	1.97 \pm 0.93	5.6 \pm 2.02	9.41 \pm 3.57	13.05 \pm 3.37
H-4	-2.45 \pm 1.93	13.56 \pm 7.55	21.86 \pm 3.66	36.92 \pm 1.29	41.3 \pm 4.76
H-5	0.25 \pm 2.22	0.61 \pm 0.5	6.61 \pm 0.57	13.04 \pm 0.54	21.87 \pm 1
H-6	15.22 \pm 6.66	27.67 \pm 3.6*	38.04 \pm 4.35**	41.64 \pm 4.28	47.26 \pm 3.97
H-7	1.27 \pm 7.8	10.54 \pm 5.36	19.23 \pm 7.65	27.78 \pm 3.14	30.95 \pm 12.85
H-8	20.86 \pm 3.39*	32.61 \pm 1.07**	39.55 \pm 3**	49.81 \pm 5.82**	52.97 \pm 1.91
H-9	-3.74 \pm 5.39	13.83 \pm 2.81	17.66 \pm 1.62	22.75 \pm 0.74	28.96 \pm 2.6
H-10	6.99 \pm 3.48	15.84 \pm 6.3	22.68 \pm 0.62	25.2 \pm 2.79	31.86 \pm 7.79
H-11	5.93 \pm 0.83	10.71 \pm 9.49	15.94 \pm 2.49	23.13 \pm 3.99	26.5 \pm 5.54
H-12	9.7 \pm 2.24	20.59 \pm 5.19	30.07 \pm 6.99	31.89 \pm 1.61	33.84 \pm 7.62
H-13	-9.62 \pm 2.95	-4.3 \pm 2.41	2.42 \pm 1.75	18.57 \pm 3.3	28.14 \pm 3.66
H-14	20.85 \pm 3.13*	32.26 \pm 9.99**	35.58 \pm 4.88*	42.69 \pm 6.87	46.16 \pm 7.1
H-15	-6.34 \pm 3.28	-0.7 \pm 1.41	7.44 \pm 3.81	10.83 \pm 4.68	11.8 \pm 3.66
H-16	8.75 \pm 4.24	13.1 \pm 3.88	23.74 \pm 0.84	26.12 \pm 3.41	26.43 \pm 3.23
H-17	-3.58 \pm 2.92	-2.61 \pm 3.33	3.92 \pm 1.05	9.71 \pm 0.77	11.93 \pm 2.33
H-18	1.41 \pm 1.76	2.64 \pm 3.96	18.42 \pm 1.05	24.56 \pm 0.08	28.89 \pm 3.84
H-19	0.95 \pm 2.45	1.34 \pm 0.21	3.95 \pm 1.7	6.67 \pm 0.99	9.38 \pm 0.41
H-20	-1 \pm 2.11	-0.04 \pm 1.29	3.09 \pm 1.05	9.71 \pm 0.77	11.93 \pm 2.33

注:与阳性对照 8-MOP 组比较,* $P<0.05$; ** $P<0.01$

3 结论

本研究以阿纳其根中的 NAAs 类化合物为先导化合物,以对羟基苯乙胺和系列脂肪酸为原料,HATU 为缩合剂,合成 20 种 *N*-烷基类似物,该反应温和、步骤简单、产率较高。采用 UPLC-Q-TOF-MS 技术在正离子模式下进行检测,发现 20 种 *N*-烷基类成分均易形成 $[M+H]^+$ 准分子离子,几乎没有碎片离子,易于确定化合物的相对分子质量。在化合物的二级质谱图中,A 类化合物首先发生羰基 α 断裂,即 C—O 键断裂,再发生 *N* 位 α 裂解,分别形成 4-羟基苯乙胺 $[M+H]^+$ 离子 m/z 138.091 2 和 4-羟基苯乙基离子 m/z 121.063 0; B 类化合物仅发生 *N* 位 α 裂解,分别形成 4-羟基苯乙胺 $[M+H]^+$ 离子 m/z 138.091 2 和 4-羟基苯乙基离子碎片 m/z 121.063 0。通过研究这 20 种 *N*-烷基酰胺类成分的质谱裂解机制,希望为 *N*-烷基酰胺类成分的结构鉴定提供数据支持。另外,本研究合成的 NAAs 类衍生物表现出显

著的对酪氨酸酶的激活作用,且部分化合物的激活作用高于阳性对照药(8-MOP),提示该类化合物可以作为抗白癜风的候选药物之一。

参考文献:

- [1] 刘勇民. 新疆维吾尔药志:下册[M]. 乌鲁木齐:新疆人民出版社,1999:434.
- [2] 热娜古丽·阿布拉,买热木·多力坤. 关于治疗白癜风的初探[J]. 中国民族医药杂志,2011(9):45. Renaguli · Abula, Mairemu · Duolikun. On the treatment of vitiligo[J]. Journal of pharmacy of Chinese minorities, 2011(9): 45(in Chinese).
- [3] CHAO N, AISA H A. Upregulation of melanogenesis and tyrosinase activity: potential agents for vitiligo[J]. Molecules, 2017, 22(8): 1 303.
- [4] 何渊民. 氧化应激诱导自噬在白癜风发病中的作用及机制研究[D]. 西安:第四军医大学,2017.
- [5] 董洁,袁将,王加利,姬瑞芳,全庆华,郭晓宇,高简,刘永刚. 维药阿纳其根抗肿瘤活性部位筛选及其化学成分的分鉴定[J]. 中国中药杂志, 2017,42(20):3 932-3 937.

- DONG Jie, YUAN Jiang, WANG Jiali, JI Ruifang, QUAN Qinghua, GUO Xiaoyu, GAO Jian, LIU Yonggang. Study on screening antitumor active fractions and chemical components in active fractions from root[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2017, 42(20): 3 932-3 937(in Chinese).
- [6] GREGER H. Alkamides; a critical reconsideration of a multifunctional class of unsaturated fatty acid amides[J]. Phytochemistry Reviews, 2016, 15(5): 729-770.
- [7] 古丽娜尔·卡斯木. 阿纳其根化学成分及其酪氨酸酶活性筛选研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2014.
- [8] RIOS M Y, OLIVO H F. Chapter 3-natural and synthetic alkamides: applications in pain therapy [J]. Studies in Natural Products Chemistry, 2014, 43: 79-121.
- [9] BOYD K, SHEA S M, PATTERSON J W. The role of capsaicin in dermatology[J]. Prog Drug Res, 2014, 68: 293-306.
- [10] MOLINA-TORRES J, SALAZAR-CABRERA C J, CONCEPCIÓN A S. Fungistatic and bacteriostatic activities of alkamides from heliopsis longipes roots: affin and reduced amides[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2004, 52(15): 4 700-4 704.
- [11] CRUZ I, CHEETHAM J J, ARNASON J T, YACK J E, SMITH M L. Alkamides from Echinacea disrupt the fungal cell wall-membrane complex[J]. Phytomedicine, 2014, 21(4): 435-442.
- [12] LALONE C A, RIZSHSKY L, HAMMER K D, WU L, SOLCO A K, YUM M, NIKOLAU B J, WURTELE E S, MURPHY P A, KIM M, BIRT D F. Endogenous levels of echinacea alkylamides and ketones are important contributors to the inhibition of prostaglandin E2 and nitric oxide production in cultured macrophages[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2009, 57(19): 8 820-8 830.
- [13] HINZ B, WOELKART K, BAUER R. Alkamides from Echinacea inhibit cyclooxygenase-2 activity in human neuroglioma cells[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2007, 360(2): 441-446.
- [14] CECH N B, TUTOR K, DOTY B A, SPELMAN K, SASAGAWA M, RANER G M, WENNER C A. Liver enzyme-mediated oxidation of echinacea purpurea alkylamides; production of novel metabolites and changes in immunomodulatory activity[J]. Planta Medica, 2007, 72(15): 1 372-1 377.
- [15] BOONEN J, BRONSELAER A, NIELANDT J, VERYSER L, DE TRÉ G, DE SPIEGELEER B. Alkamid database: chemistry, occurrence and functionality of plant *N*-alkylamides[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2012, 142(3): 563-590.
- [16] MARÍA Y R. Natural alkamides: pharmacology, chemistry and distribution[M]. Drug Discovery Research in Pharmacognosy, 2012: 109.
- [17] SHARMA V, BOONEN J, CHAUHAN N S, THAKUR M, de SPIEGELEER B, DIXIT V K. Spilanthes acmella ethanolic flower extract: LC-MS alkylamide profiling and its effects on sexual behavior in male rats[J]. Phytomedicine International Journal of Phytotherapy & Phytopharmacology, 2011, 18(13): 1 161-1 169.
- [18] ARTARIA C, MARAMALDI G, BONFIGLI A, RIGANO L, APPENDINO G. Lifting properties of the alkamide fraction from the fruit husks of *Zanthoxylum bungeanum* [J]. International Journal of Cosmetic Science, 2011, 33(4): 328-333.
- [19] CASTRO-RUIZ J E, ROJAS-MOLINA A, LUNA-VÁZQUEZ F J, RIVERO-CRUZ F, GARCÍA-GASCA T, IBARRA-ALVARADO C. Affinin (Spilanthol), isolated from heliopsis longipes, induces vasodilation via activation of gasotransmitters and prostacyclin signaling pathways [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2017, 18(1): 218.
- [20] 王加利. 驱虫斑鸠菊化学成分及其药理活性评价研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2018.
- [21] 董洁, 冀娇娇, 王加利, 袁将, 高简, 张亚丽, 姬瑞芳, 全庆华, 谭鹏, 刘永刚. *N*-烷基酰胺类化合物电喷雾质谱裂解机制的研究[J]. 质谱学报, 2017, 38(1): 83-88.
- DONG Jie, JI Jiaojiao, WANG Jiali, YUAN Jiang, GAO Jian, ZHANG Yali, JI Ruifang, QUAN Qinghua, TAN Peng, LIU Yonggang. Fragmentation pathways and patterns of *N*-Alkylamides by ESI-MSⁿ [J]. Journal of Chinese Mass Spectrometry Society, 2017, 38(1): 83-88 (in Chinese).