银杏中莽草酸的测定方法及其应用研究进展

秦超逸[1]，朱国琴[2]，王　军[2]，高　崎[1,2]*

（1. 上海中医药大学中药学院，上海 201203；2. 上海上药杏灵科技药业股份有限公司，上海 201703）

摘要：莽草酸在银杏中的含量丰富，现代药理学研究发现其具有抗氧化、抗血栓、抗菌和抗炎等重要活性，是合成抗禽流感和甲型H1N1流感病毒药物磷酸奥司他韦的原料。目前，许多研究者致力于扩大莽草酸的获取来源，并合成具有抗肿瘤、抗病毒和血糖控制等作用的化合物，在新药研发领域有重要价值。本研究从银杏中莽草酸的检测及含量测定方法、莽草酸的制备、药理作用以及莽草酸在新化合物合成领域的应用等角度进行综述，以期为进一步开发和利用莽草酸资源提供参考。

关键词：银杏；莽草酸；制备；药理作用

中图分类号：R932　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)02-0184-08

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.02.003

Research Progress in Determination Methods and Applications of Shikimic Acid in *Ginkgo biloba* L.

QIN Chaoyi[1], ZHU Guoqin[2], WANG Jun[2], GAO Qi[1,2]*

(*1. School of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203;*
2. SPH Xing Ling Sci.&Tech. Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201703)

ABSTRACT: *Ginkgo biloba* L. is rich in shikimic acid. Modern pharmacological studies have shown that shikimic acid has antioxidant, antithrombotic, antibacterial and anti-inflammatory activities. It is the raw material for the synthesis of oseltamivir phosphate, an anti-avian influenza and anti-influenza A(H1N1) virus drug. At present, many researchers engage in expanding the sources of shikimic acid and synthesizing compounds with anticancer, antiviral and glycemic control functions, which are of great value in the field of new drug research and development. The researches on the detection and assay methods of shikimic acid in *Ginkgo biloba* L., the preparation, pharmacological effects and applications in the synthesis of new compounds are reviewed in this paper, which provide a reference for the further development and utilization of shikimic acid resources.

Key Words: *Ginkgo biloba* L.; shikimic acid; preparation; pharmacological action

银杏（*Ginkgo biloba* L.），是世界上最珍贵的孑遗植物之一，除主要药用部位叶片外，其种子、外种皮、花粉也均可入药。据统计，我国银杏资源约占世界的80%，银杏产业的年总产值达到了280多亿元，银杏在药用、食用、生态、环保、自然景观等多个领域均有重要价值[1—2]。近年来，关于银杏的化学成分研究较多，黄酮类和内酯类成分由于具有改善心血管系统、调血脂、抗氧化、抗衰老等作用受到广泛关注[3]，但目前对其中有机酸类成分的研究仍较少[2]。

莽草酸（shikimic acid，**1**，化学结构式见图1）是一种存在于银杏及大多数植物和微生物中的有机酸[4]，是黄酮类、氨基酸和生物碱类化合物的主要

收稿日期：2021-07-07

作者简介：秦超逸(1995—)，男，硕士研究生，专业方向：中药创新及其产业化发展。

通信作者：高　崎(1960—)，男，教授，从事中药创新及其产业化发展研究。

E-mail：gaoqi@xingling.com.cn

前体分子。研究表明，**1** 具有抗氧化、抗血栓、抗炎、镇痛以及抗菌等药理作用，也用于合成抗禽流感药磷酸奥司他韦[5]。目前，**1** 主要从八角属植物（如八角茴香）中提取[6]，但八角茴香资源有限，在我国多用于食品调料，限制了 **1** 资源的利用，因此从银杏及其他植物中获取 **1**，扩大获取来源，具有现实意义。

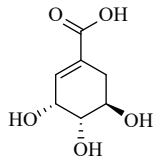


图 1　1 的化学结构式

Fig.1　Chemical Structure of **1**

1　银杏中 1 的相关研究

1.1　银杏中 1 的检测分析方法

1.1.1　高效液相色谱（HPLC）法

HPLC 法具有高效准确、灵敏、应用范围广等特点，在中药复杂成分的含量检测中发挥重要作用[7]。殷海利建立了 HPLC 法测定 **1** 等有机酸的成分含量，分析了不同厂家银杏叶药材的有机酸含量差异，为提高银杏叶及其提取物的质量标准提供参考[8]。银杏叶制剂的质量控制对于其药理作用的稳定性和临床应用的安全性有重要作用，任红等以 HPLC 结合一测多评法测定银杏叶片剂中的 **1**、没食子酸、原儿茶酸、6- 羟基犬尿喹啉酸和对羟基苯甲酸，该方法在中药多指标质量控制和评价模式中具有良好的应用前景[9]。

1.1.2　液相色谱 - 质谱联用（LC-MS）技术

LC-MS 技术是将液相色谱的高分离能力与质谱的结构鉴别功能相结合，用于定性定量分析中药成分时具有比色谱法更高的灵敏度。赵一懿等通过联用超高效液相色谱与三重四极杆飞行时间质谱联用（UPLC-QTOF-MS^E）技术和多元统计的主成分分析（PCA）方法及偏最小二乘（OPLS-DA）法来分析不同来源银杏叶提取物（GBE）中成分的差异，结果显示原儿茶酸、**1**、奎尼酸等成分可作为 GBE 的质量指标成分[10]，之后利用 HPLC 结合聚类分析、PCA 和相关与回归分析，发现不同厂家生产的 GBE 中 **1** 等有机酸含量有一定的差异性，为 GBE 质量控制和临床使用提供了帮助[4]。

1.1.3　其他方法

近红外光谱技术也可用于化合物的定性定量测定[11]，具有方便快捷、无需前处理可在线检测、无破坏性等特点，应用前景较好。但通常需要与化学计量学相结合，如用偏最小二乘法来建立分析模型，计算较为复杂。也有研究利用气相色谱法测定 **1** 含量，但 **1** 不易挥发，因此较少应用[12]。

1.2　银杏及其他植物中 1 的含量

1 作为多种次生代谢产物的重要中间体，存在于许多植物中，其中木兰科八角属植物中 **1** 的含量丰富，是 **1** 的主要获取来源[6]。研究显示，银杏叶、银杏外种皮和银杏愈伤组织中均含有一定量的 **1**[13—15]，林於等报道 7 月的银杏外种皮中 **1** 的积累量较多，含量约为 0.39%[14]，CAO 等用共晶溶剂从银杏叶中提取 **1**，提高了萃取率，测得银杏叶中 **1** 的含量约 100.49 mg/g[13]，该含量接近八角茴香。其他植物中的 **1** 含量见表 1。通过对几种植物中 **1** 含量的比较可以得出，银杏可作为获取 **1** 的新来源。

表 1　几种植物中 1 的含量

Tab.1　Contents of **1** in Several Plants

植物名称	部位	含量/%	参考文献
八角茴香	果实	17.77	[6]
诃子	果肉	1.47～14.91	[16]
银杏	叶	10.05	[13]
黄芪稔	叶	4.72	[17]
巴西红厚壳	叶	3.79	[18]
枫香	种子	2.40～3.70	[19]
雪松	叶	4.11	[20]
马尾松	叶	2.00～4.28	[21]
红松	叶	2.62	[22]
侧柏	叶	1.30	[23]
沙松	叶	1.22	[22]
樟子松	叶	0.39	[22]
落叶松	叶	0.04～0.44	[24]

1.3　1 的制备

1.3.1　植物提取

1 是一元羧酸，在水中溶解度为 180 g/L，难溶于氯仿、苯和石油醚等有机溶剂，极性较大，因此从银杏中提取时，提取溶剂一般选择水、甲醇、乙

醇及提取效率更高的共晶溶剂等[13]。曹春月等采用正交试验，以不同的提取时间、提取温度、料液比和乙醇浓度对银杏叶中的黄酮、内酯、**1**、绿原酸 4 种成分进行提取，利用 HPLC 法测定，得出最优提取工艺为料液比 1 ∶ 15、乙醇浓度 70%、提取时间 2 h、提取温度 50 ℃[2]。

超声法具有操作简便、耗时少等优点，比传统浸提法效率高[25]。赵一懿等考察得到银杏叶提取物的最优提取条件为：80%甲醇 10 ml，超声处理（功率 250 W，频率 33 kHz）30 min[4]。

有学者利用微波辅助提取技术对八角茴香中的 **1** 进行提取，结合响应面法得出的最佳工艺条件为：微波功率 500 W、时间 15.65 min、液料比 30 ∶ 1，与回流提取法和索氏提取法相比，该方法具有时间短、溶剂用量少及提取效率高等优点[26]。

1.3.2　化学合成

在 20 世纪 60 年代初，首次通过 Diels-Alder 环化法合成了（±）-**1**，SMISSMAN 等报道了合成路线[27]。SHINADA 等提出了从（－）-奎尼酸到（－）-**1** 的合成路线，利用三正丁基膦和二苯二硫醚可有效引入双键，最后经 4 步反应得到 **1**，得率为 12%[28]。BESTMANN 等利用 *D*- 阿拉伯糖合成（－）-**1**[29]，而 FLEET 等以 *D*- 甘露糖为原料，利用分子间 Horner-Wadsworth-Emmons 反应产生烯烃化作用，合成（－）-**1**[30]。

1.3.3　微生物发酵

通过微生物发酵生产 **1** 的方法也是一个研究热点，常见的工程菌主要有大肠埃希菌、枯草芽孢杆菌、弗氏柠檬酸杆菌、巨大芽孢杆菌以及谷氨酸棒状杆菌等，其中大肠埃希菌在 **1** 的生产中应用较为广泛[31]。近几年，有研究者通过调控大肠埃希菌的 **1** 激酶基因（*aroK*），提高了 **1** 的产量[32]。侯建岫等则是使用动态调控策略，利用生长偶联型启动子和降解决定子，组建动态分子开关，实现了细胞生长与 **1** 合成的分离，**1** 产量为 14.33 g/L[33]。

谷氨酸棒状杆菌作为工程菌，也常用于 **1** 的生产。如 KOGURE 等通过抑制谷氨酸棒状杆菌的生长，使生成 **1** 的关键基因过表达，并减少 **1** 的消耗，最后产量高达 141 g/L[34]。

陈园等利用枯草芽孢杆菌[35]，以 80 g/L 蔗糖为原料，通过发酵生产 **1** 的产量为 17.8 g/L。也有研究从自然土壤中筛选弗氏柠檬酸杆菌 GR-21，在 14 L 发酵罐中 **1** 的产量为 7.38 g/L[36]。SAPTARSHI 等利用表达敲除基因 *aroK* 的巨型芽孢杆菌生产 **1**，**1** 产率达 6 g/L[37]。

2　1 的药理作用

关于 **1** 的药理作用，国内外学者做了大量的研究，已表明其具有抗氧化、抗血栓、抗菌、抗炎、镇痛、抗肿瘤、抗脑缺血等活性。

2.1　抗氧化性

KELLY 等报道高浓度（10 mmol/L）的 **1** 能减轻 H_2O_2 溶液对人的神经母细胞瘤（SH-SY5Y）细胞产生的氧化应激反应[38]。也有研究表明，**1** 的抗氧化性可能与其对自由基的清除作用有关。如 CHEN 等利用斑马鱼模型进行试验，结果显示 100 μg/ml **1** 对 2,2- 二苯基 -1- 苦肼基自由基的清除率较高，500 μmol/L 时对酪氨酸酶也有较好的抑制作用[39]。

2.2　抗血栓、抗脑缺血

MA 等用 $FeCl_3$ 诱导大鼠大脑中形成动脉血栓，观察 **1** 对缺血区神经功能缺损、梗死面积、脑水肿和脑血流的影响，结果表明经 25 mg/kg **1** 处理后的大鼠大脑中，动脉血栓明显减少，说明 **1** 能够减轻大鼠大脑动脉血栓所致的脑缺血损伤[40]；同时有学者采集习惯久坐人群的空腹血液样本，分析不同浓度 **1** 对血栓形成的影响，结果表明 **1** 可减少血栓的形成[41]。

2.3　抗炎、镇痛作用

1 具有较好的抗炎活性，陈先勇等利用机体发生炎症反应时局部组织中肥大细胞数量及组胺含量增加的现象，以大鼠的一种黏膜型肥大（RBL-2H3）细胞为模型，用不同浓度 **1** 对活化后的 RBL-2H3 细胞进行处理，观察到 β- 氨基己糖苷酶的释放率和组胺的释放量均显著降低，说明 **1** 具有一定的抗炎活性[42]；RABELO 等报道，**1** 可通过降低炎症反应达到镇痛效果[43]；也有学者发现 **1** 对试验性自身免疫性脑脊髓炎（EAE）和骨

关节炎（OA）有一定的抑制作用[44—45]。

2.4 抗菌活性

BAI 等报道 **1** 具有一定的抑菌作用，可降低金黄色葡萄球菌中琥珀酸脱氢酶的活性[46]，导致细胞内三磷酸腺苷浓度显著下降，且能显著降低金黄色葡萄球菌中 DNA 的含量，同时干扰金黄色葡萄球菌的代谢活性、细胞活力和细胞流动性，抑制生物膜的形成，从而抑制其增殖、达到抑菌效果[47]。

2.5 其他药理学作用

1 还有抗肿瘤、调节骨稳态、降脂和促进毛发生长的作用。例如，宋端正报道了 **1** 的抗肿瘤活性，并且通过结构改造，合成了对人肺癌（A549）细胞生长有抑制作用的衍生物[48]；CHEN 等以去卵巢小鼠为研究对象，观察到 **1** 可改善卵巢切除诱导的骨丢失，从而抑制骨吸收破骨细胞，对骨稳态有较好的调节作用[49]。此外，**1** 对脂肪酶活性也有抑制作用，能产生一定的降脂作用[50]，如 CHOI 等利用 C57BL/6 小鼠和人类头发毛囊，证明了 **1** 对毛发生长的促进作用[51]。近来还有研究表明，**1** 可促进人体伤口的愈合及表皮组织的再生，在治疗脱发、保健品和护肤品市场有一定的应用前景[52]。

3 1 的应用

3.1 磷酸奥司他韦的合成

磷酸奥司他韦，商品名为达菲（Tamiflu），其化学结构式见图 2，于 1999 年在美国研发上市，于 2004 年 7 月在我国上市，用于治疗禽流感和甲型 H1N1 流感[53]。目前利用 **1** 合成磷酸奥司他韦的相关研究较多，但都存在着步骤多、反应时间长和安全性不高等问题。近来有学者以 **1** 为原料，通过“连续流动合成”技术，仅用 9 步反应完成了磷酸奥司他韦的合成，该技术利用微型反应器，控制开关加入反应原料，大大缩短了反应时间，提高了反应效率，有望在工业生产中广泛应用[54]。

3.2 其他衍生物的合成

异亚丙基莽草酸（3,4-oxo-isopropylidene-shikimic acid，ISA）和三乙酰莽草酸（triacetyl-shikimic acid，TSA）可由 **1** 生成，ISA 具有抗炎、保护神经等药理作用[55—56]；TSA 具有抗血栓和抑制血小板聚集作用，有望应用于新抗血栓药物的开发[57]。

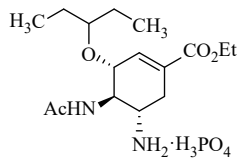


图 2 磷酸奥司他韦的化学结构式

Fig.2 Chemical Structure of Oseltamivir Phosphate

1 还可用来合成一些具有糖苷酶抑制作用的化合物，如 DING 等利用 **1** 立体合成（+）- 井冈霉烯胺[58]，如图 3 所示；也可合成一些具有葡萄糖苷酶抑制活性的化合物，如阿卡波糖，对糖尿病有控制作用。有研究表明[59]，在 **1** 的 1- 位引入二级胺结构后，可对 α- 糖苷酶具有明显的抑制作用，因此通过引入不同结构的二级胺，有望筛选出新型糖尿病候选药。

喻江平以 **1** 为起始原料，合成了 *N*- 辛基 -β- 井冈霉烯胺（NOV）及其 4- 位差向异构体（NOEV），具体见图 4，NOV 和 NOEV 分别对代谢病和 GM1 神经节苷脂贮积病有一定的调节作用[60]。

张璐等以 **1** 为原料，通过酯化、酰胺化、氢化、还原等方法对 1 位羧基进行结构修饰，发现衍生物 T7、T14、T15 对耐紫杉醇的人乳腺癌细胞具有一定的逆转活性[61]。也有研究用 **1** 合成了新型核苷类似物和 2- 去氧 -*D*- 葡萄糖[62—63]，该核苷类似物能被特定的生物活性部位错误识别，从而阻断蛋白质、核酸的生物合成，达到抗病毒、抗肿瘤的作用。由此可以看出 **1** 作为化工原料，在一些药物合成领域具有广阔的研究空间，值得进一步研究开发。

3.3 重要化合物的生物合成

1 在生物体内由葡萄糖经过一系列反应生成，生成的分支酸继而产生 *L*- 酪氨酸、*L*- 苯丙氨酸和 *L*- 色氨酸，之后还能合成下游更为复杂的成分（如图 5 所示）[5]。*L*- 酪氨酸是动物体内的必需氨基酸之一[64]，广泛应用于食品和医药领域[5]。*L*- 色氨酸是紫色杆菌素、脱氧紫色杆菌素等抗肿瘤药物的合成前体[65]。*L*- 苯丙氨酸是甜味剂阿司帕坦的原料，后者则可用于减肥和糖尿患者[66]。熊果苷属于对苯二酚糖苷类化合物，具有抗氧化和抗炎等作用，可用于制作化妆品[67]。合成 **1** 途径中产生的 *L*- 色氨

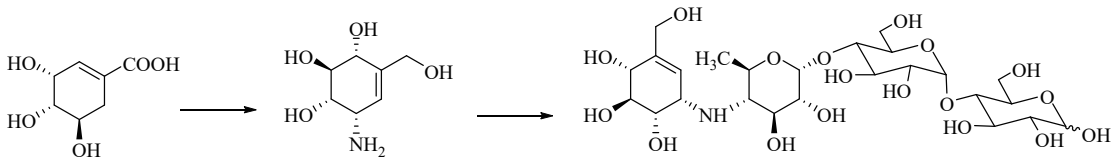


图 3　用 1 合成 (+)- 井冈霉烯胺和阿卡波糖的路线

Fig.3　Synthesis Route of (+)-Valienamine and Acarbose from **1**

酸可进一步合成 5- 羟色胺，是许多重要药物的合成前体，如调节睡眠的褪黑素，抗菌、抗病毒的 β- 咔啉等[68]。此外，**1** 还可合成具有一定药用价值的黄芩素和柚皮素等黄酮类化合物[5]。

4　展望

1 药理作用广泛，是合成磷酸奥司他韦以及一些活性化合物的原料，更是生物合成重要化合物的中间体，其重要性不言而喻，有许多学者通过改造 **1** 的结构得到新的衍生物，对于开发新药也意义巨大[61—63]，是今后研究的重要方向。因此，扩大 **1** 的获取来源也显得尤为重要。

我国银杏种植广泛，银杏叶中 **1** 含量较高，有利于 **1** 的提取。而现今银杏叶制剂的制备主要是富集黄酮、内酯并控制银杏酸成分[69]，没有明确的标准控制 **1** 含量，不同厂家由于生产工艺不同，**1** 含量差异较大[8]，因此，笔者认为在成本合理的情况下，可以通过富集工艺过程中损耗的 **1** 或改进工艺来获取银杏叶中的 **1**，同时达到绿色生产的效果。除了植物提取外，化学法合成 **1** 由于操作步骤繁多，很难应用于工业实际。而生物发酵生产 **1** 的前景广阔，可用的菌种较多，产量丰富，但是该技术需要解决产品纯度的问题，也要设计合适的工艺流程使其更好地贴近工业生产实际。相信通过深入研究，**1** 资源可被更加充分地开发利用。

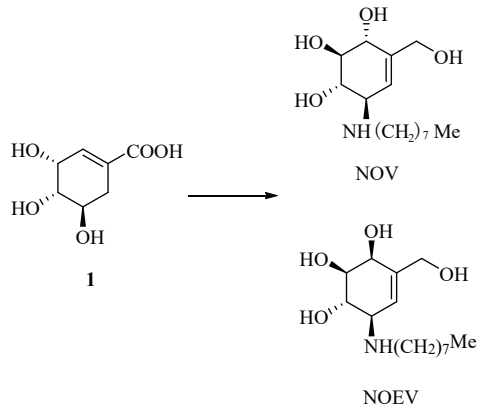


图 4　1 合成 NOV 和 NOEV

Fig.4　Synthesis of NOV and NOEV from **1**

参考文献：

[1]　李月娣．银杏价值及其产业现状分析[J]．长春大学学报, 2017, **27**(2): 32-37.

[2]　曹春月, 陈前祎, 王黔阳, 等．正交设计优化银杏叶中4种活性成分综合提取工艺[J]．化学与粘合, 2020, **42**(2): 84-87.

[3]　钱杨杨, 朱国琴, 王文健, 等．银杏酮酯及其制剂的临床与药理作用研究进展[J]．中成药, 2021, **43**(4): 998-1003.

[4]　赵一懿, 殷海利, 郭洪祝, 等．基于多元统计分析的银杏叶提取物中有机酸类成分含量研究[J]．中草药, 2020, **51**(14): 3679-3685.

[5]　江晶洁, 刘　涛, 林双君．基于莽草酸途径微生物合成芳香族化合物及其衍生物的研究进展[J]．生命科学, 2019, **31**(5): 430-448.

[6]　ZHANG X, MENG X X, WU J, *et al*．Global ecological regionalization of 15 *Illicium* species: nature sources of shikimic acid [J]．*Chin Med*, 2018, **13**(1): 31.

[7]　白少静, 徐晓阳, 武晓媛, 等．高效液相色谱法在几种中药制剂有效成分含量测定中的方法分析[J]．世界最新医学信息文摘, 2019, **19**(74): 119.

[8]　殷海利．国产银杏叶制剂稳定性研究[D]．北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2019.

[9]　任　红, 乔洪翔, 黄海波, 等．一测多评法测定银杏叶片中小分子有机酸含量[J]．药物分析杂志, 2016, **36**(6): 1037-1043.

[10]　ZHAO Y Y, GUO Z H, CHEN Y G, *et al*．Simultaneous

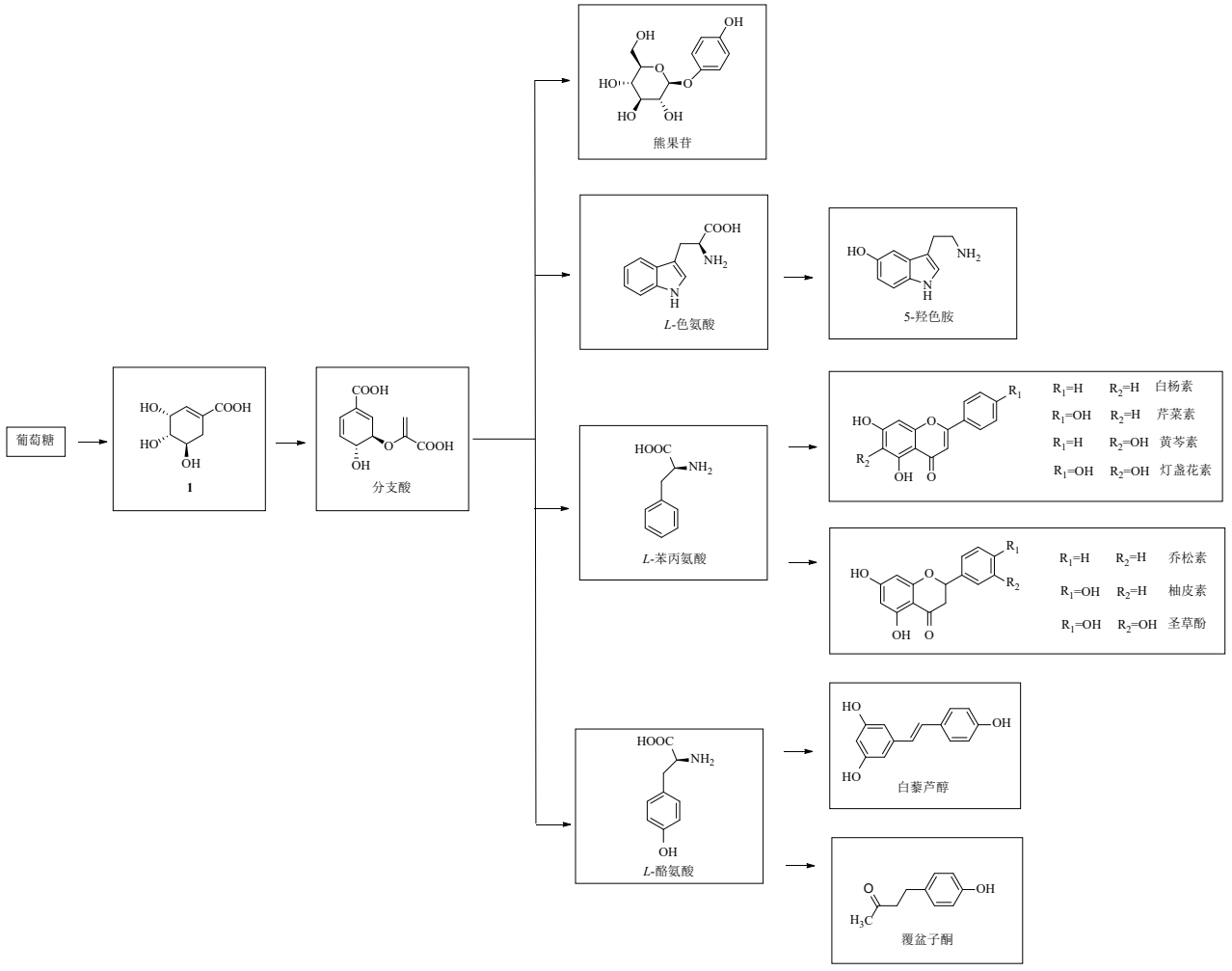


图 5 生物合成 1 过程中产生的重要化合物

Fig.5 Important Compounds Produced during the Biosynthesis of **1**

quantification of flavonol glycosides, terpene lactones, polyphenols and carboxylic acids in *Ginkgo biloba* leaf extract by UPLC-QTOF-MSE based metabolomic approach [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2017, **26**(11): 789-804.

[11] 张 易, 方 婷, 马晋芳, 等. 近红外光谱法快速测定山银花中四种有机酸[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, **20**(5): 644-650.

[12] 杜 垚. 荔枝中白坚木皮醇的提取、分离和纯化研究[D]. 广州: 华南农业大学硕士学位论文, 2018.

[13] CAO J, WANG H M, ZHANG W, *et al*. Tailor-made deep eutectic solvents for simultaneous extraction of five aromatic acids from *Ginkgo biloba* leaves [J]. *Molecules*, 2018, **23**(12): 3214.

[14] 林 於, 马廉举, 刘 新. 银杏外种皮中莽草酸的含量测定[J]. 时珍国医国药, 2011, **22**(2): 306-308.

[15] PHONGTONGPASUK S, PIEMTHONGKHAM P. Shikimic acid production from *Ginkgo biloba* via callus culture [J]. *Adv Mater Res*, 2014, **3157**(931/932): 1524-1528.

[16] 王 巍, 温聪聪, 解世全, 等. HPLC法同时测定诃子中莽草酸、没食子酸及鞣花酸的含量[J]. 中华中医药杂志, 2017, **32**(2): 819-821.

[17] BOCHKOV D V, SYSOLYATIN S V, KALASHNIKOV A I, *et al*. Shikimic acid: review of its analytical, isolation, and purification techniques from plant and microbial sources [J]. *J Chem Biol*, 2012, **5**(1): 5-17.

[18] MARCHIOSI R, FERRO A P, RAMOS A V G, *et al*. *Calophyllum brasiliense* Cambess: an alternative and

promising source of shikimic acid［J］. *Sustainable Chem Pharm*, 2019, **14**: 100188.

［19］ ENRICH L B, SCHEUERMANN M L, MOHADJER A, *et al*. *Liquidambar styraciflua*: a renewable source of shikimic acid［J］. *Tetrahedron Lett*, 2008, **49**(16): 2503-2505.

［20］ 王东东, 石晓峰, 李　冲, 等. 7 种松柏科植物中莽草酸的含量测定[J]. 中国药房, 2011, **22**(7): 616-618.

［21］ 俞静静, 李风华, 陈素红, 等. HPLC测定不同产地马尾松等松叶中莽草酸的含量[J]. 药物分析杂志, 2015, **35**(1): 52-55.

［22］ 陈雪婷, 成钰霞, 徐文杰, 等. 松叶的质量控制研究[J]. 湖南中医杂志, 2019, **35**(9): 142-145.

［23］ 刘　新, 马廉举, 林　於, 等. 正交试验优选侧柏叶中莽草酸提取工艺[J]. 中国药房, 2010, **21**(43): 4076-4078.

［24］ GAO W B, LI L L, DU X Q, *et al*. Analysis of shikimic acid content in the needle of *Larix gmelinii* by HPLC［J］. *Bot Res*, 2016, **5**(1): 6-10.

［25］ 田　杰, 白玉婷, 王艳平. 超声法与药典冷浸法测定中药饮片浸出物的实验研究[J]. 宁夏医学杂志, 2019, **41**(9): 821-823.

［26］ 吴克刚, 谭炜彤, 廖经飞, 等. 响应面法优化八角茴香中莽草酸的微波提取工艺[J]. 粮食与油脂, 2017, **30**(6): 94-99.

［27］ SMISSMAN E E, SUH J T, OXMAN M, *et al*. A stereospecific synthesis of *D*(－)-shikimic acid［J］. *J Am Chem Soc*, 1962, **84**(6): 1040-1041.

［28］ SHINADA T, YOSHIDA Y, OHFUNE Y. Direct conversion of 1,2-diol into allyl sulfide. Regioselective transformation of (－)-quinic acid to (－)-shikimic acid［J］. *Tetrahedron Lett*, 1998, **39**(33): 6027-6028.

［29］ BESTMANN H J, HEID H A. Stereospecific synthesis of optically pure quinic acid and shikimic acid from *D*-arabinose［J］. *Angew Chem Int Ed*, 1971, **10**(5): 336-337.

［30］ FLEET G W J, SHING T K M. An entry to chiral cyclohexenes from carbohydrates: a short, efficient, and enantiospecific synthesis of (－)-shikimic acid from *D*-mannose［J］. *Chem Informationsdienst*, 1983, (15): 849-850.

［31］ 韩洪军, 张顺棠, 高立栋, 等. 大肠埃希菌生产莽草酸发酵培养基优化[J]. 发酵科技通讯, 2018, **47**(1): 33-37.

［32］ LEE M Y, HUNG W P, TSAI S H. Improvement of shikimic acid production in *Escherichia coli* with growth phase-dependent regulation in the biosynthetic pathway from glycerol［J］. *World J Microbiol Biotechnol*, 2017, **33**(2): 25.

［33］ 侯建岫, 高　聪, 陈修来, 等. 使用动态分子开关调控大肠埃希菌生产莽草酸[J]. 生物工程学报, 2020, **36**(10): 2104-2112.

［34］ KOGURE T, KUBOTA T, SUDA M, *et al*. Metabolic engineering of *Corynebacterium glutamicum* for shikimate overproduction by growth-arrested cell reaction［J］. *Metab Eng*, 2016, **38**: 204-216.

［35］ 陈　园, 赵淑娟. 微生物莽草酸代谢途径的研究进展[J]. 江苏农业科学, 2019, **47**(7): 19-23.

［36］ RAWAT G, TRIPATHI P, JAHAN F, *et al*. A natural isolate producing shikimic acid: isolation, identification, and culture condition optimization［J］. *Appl Biochem Biotechnol*, 2013, **169**(8): 2290-2302.

［37］ SAPTARSHI G, UTPAL M, CHAND B U. Studies on the production of shikimic acid using the *aroK* knockout strain of *Bacillus megaterium*［J］. *World J Microbiol Biotechnol*, 2016, **32**(8): 127.

［38］ KELLY R T, FARES Z C, FREITAS C F, *et al*. *In vitro* neuroprotective effect of shikimic acid against hydrogen peroxide-induced oxidative stress［J］. *J Mol Neurosci*, 2015, **56**(4): 956-965.

［39］ CHEN Y H , HUANG L, WEN Z H, *et al*. Skin whitening capability of shikimic acid pathway compound［J］. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, **20**(6): 1214-1220.

［40］ MA Y, XU Q P, SUN J N, *et al*. Antagonistic effects of shikimic acid against focal cerebral ischemia injury in rats subjected to middle cerebral artery thrombosis［J］. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*, 1999, **20**(8): 701-704.

［41］ VEACH D, HOSKING H, THOMPSON K, *et al*. Anti-platelet and anti-thrombogenic effects of shikimic acid in sedentary population［J］. *Food Funct*, 2016, **7**(8): 3609.

［42］ 陈先勇, 郑倩倩, 柳　蔚, 等. 莽草酸抑制大鼠RBL-2H3细胞脱颗粒和组胺释放[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, **33**(5): 656-659.

［43］ RABELO T K, GUIMARAES A G, OLIVEIRA M A, *et al*. Shikimic acid inhibits LPS-induced cellular pro-inflammatory cytokines and attenuates mechanical hyperalgesia in mice［J］. *Int Immunopharmacol*, 2016, **39**: 97-105.

［44］ LU F F, YIN D , PU Y Y, *et al*. Shikimic acid promotes oligodendrocyte precursor cell differentiation and accelerates remyelination in mice［J］. *Neurosci Bull*, 2019, **35**(3): 434-

446.

[45] GUO X, WANG L, XU M, *et al*. Shikimic acid prevents cartilage matrix destruction in human chondrocytes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, **63**: 155-160.

[46] BAI J R, WU Y P, KAI Z, *et al*. A comparative study on the effects of quinic acid and shikimic acid on cellular functions of *Staphylococcus aureus* [J]. *J Food Prot*, 2018, **81**(7): 1187-1192.

[47] BAI J R, ZHONG K, WU Y P, *et al*. Antibiofilm activity of shikimic acid against *Staphylococcus aureus* [J]. *Food Control*, 2019, **95**: 327-333.

[48] 宋端正. 以莽草酸为原料新型EGFR 抑制剂的设计合成及抗肿瘤活性研究[D]. 沈阳: 辽宁大学硕士学位论文, 2018.

[49] CHEN X, LI X Q, ZHAI X, *et al*. Shikimic acid inhibits osteoclastogenesis *in vivo* and *in vitro* by blocking RANK/TRAF6 association and suppressing NF-κB and MAPK signaling pathways [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, **51**(6): 2858-2871.

[50] 吴克刚, 谭炜彤, 柴向华, 等. 莽草酸对脂肪酶抑制作用的研究[J]. 粮食与油脂, 2019, **32**(5): 20-25.

[51] CHOI M, CHOI S J, JANG S, *et al*. Shikimic acid, a mannose bioisostere, promotes hair growth with the induction of anagen hair cycle [J]. *Sci Rep*, 2019, **9**(1): 17008.

[52] WOOK K Y, HYAE L S, REUM K A, *et al*. Plant callus-derived shikimic acid regenerates human skin through converting human dermal fibroblasts into multipotent skin-derived precursor cells [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, **12**(1): 346.

[53] 邓 宇, 张 荣. 磷酸奥司他韦起始物料杂质OTg-R1的合成研究[J]. 上海医药, 2021, **42**(15): 72-74.

[54] SAGANDIRA C R, WATTS P. Continuous-flow synthesis of (–)-oseltamivir phosphate (Tamiflu)[J]. *Synlett*, 2020, **31**(19): 1925-1929.

[55] YAN Y, PENGCHONG W, YING S, *et al*. Potential mechanisms of 3,4-oxo-isopropylidene-shikimic acid in ameliorating 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in rats [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2019, **39**(9): 554-563.

[56] 张胜威, 董世芬, 武 汀, 等. 3,4-*O*-异亚丙基莽草酸对SAMP-8快速老化小鼠认知功能的影响[J]. 中国科学, 2016, **46**(8): 969-975.

[57] 龙 威. 莽草酸分子活性及光谱的密度泛函研究[J]. 首都师范大学学报, 2018, **39**(6): 50-57.

[58] DING W, YU J P, SHI X X, *et al*. Stereoselective synthesis of (+)-valienamine starting from the naturally abundant (–)-shikimic acid [J]. *Tetrahedr Asym*, 2015, **26**(18/19): 1037.

[59] 张 璐, 任 乐, 田会萍, 等. 莽草酸衍生物的合成及糖苷酶抑制活性研究[J]. 陕西科技大学学报, 2020, **38**(5): 58-66.

[60] 喻江平. 从莽草酸出发合成*N*-辛基-β-井冈霉烯胺(NOV)及其4-位差向异构体(NOEV)[D]. 上海: 华东理工大学硕士学位论文, 2015.

[61] 张 璐, 陈思颖, 王 谦, 等. 莽草酸衍生物的合成及其对紫杉醇耐药人乳腺癌细胞的逆转作用研究[J]. 中国药房, 2020, **31**(8): 945-952.

[62] 李 杨. 莽草酸衍生的新型核苷类似物的合成研究[D]. 天津: 天津大学硕士学位论文, 2009.

[63] 耿会敏. 莽草酸为原料合成2-去氧-*D*-葡萄糖和三氮唑衍生物[D]. 天津: 天津大学硕士学位论文, 2009.

[64] 季安营, 魏雪团. 改造非磷酸转移酶葡萄糖转运途径强化解淀粉芽胞杆菌合成*L*-酪氨酸[J]. 食品与发酵工业, 2020, **46**(15): 27-31.

[65] HYUNA P, SEOA P, YUNGHUN Y, *et al*. Microbial synthesis of *violacein* pigment and its potential applications [J]. *Crit Rev Biotechnol*, 2021, **41**(6): 21-23.

[66] FITZGERALD P C E, MANOLIU B, HERBILLON B, *et al*. Effects of *L*-phenylalanine on energy intake and glycaemia−impacts on appetite perceptions, gastrointestinal hormones and gastric emptying in healthy males [J]. *Nutrients*, 2020, **12**(6): 1788.

[67] SHEN X L, WANG J, WANG J, *et al*. High-level De novo biosynthesis of arbutin in engineered *Escherichia coli* [J]. *Metab Eng*, 2017,**42**: 52-58.

[68] MORA-VILLALOBOS J A, ZENG A P. Synthetic pathways and processes for effective production of 5-hydroxytryptophan and serotonin from glucose in *Escherichia coli* [J]. *J Biol Eng*, 2018, **12**(1): 3.

[69] 周 昊, 王成章. 银杏资源加工利用产业发展现状[J]. 生物质化学工程, 2021, **55**(1): 10-14.