文章编号:1000-5404(2005)12-1357-04

论著

异黄酮类衍生物的合成及其初步生物活性

侯　华[1],翁玲玲[1],胡　容[2]　([1]四川大学华西医学中心药物化学教研室,成都 610041;[2]合川市人民医院检验科,重庆 401520)

提　要:目的　合成 7-碱性侧链取代的异黄酮衍生物,对其亲/抗子宫活性进行初步评价。**方法**　以间苯二酚和取代苯乙酸为原料,经多步反应合成异黄酮衍生物。对所得化合物用雌性小鼠动物模型分别测定了在 1.1×10^{-2}、1.85×10^{-3} μmol/ml 剂量时的亲/抗子宫活性。**结果**　合成了 22 个化合物,其中 4 个中间体和 12 个目标物为新化合物。**结论**　所测目标化合物均具有较弱的亲子宫活性;除化合物 6a 外,其余化合物均有较强的抗子宫活性。

关键词: 异黄酮衍生物;合成;亲子宫活性;抗子宫活性
中图法分类号: R914.4; R965　　**文献标识码:** A

The synthesis and preliminary bioactivity of isoflavone derivatives

HOU Hua[1], WENG Ling-ling[1], HU Rong[2]([1]West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, [2]Department of Laboratory Medicine, The People's Hospital of Hechuan, Chongqing 401520, China)

Abstract: Objective　To synthesize soybean isoflavones, and their 7-alkaline analogues and to evaluate their uterotrophic activities and anti-uterotrophic activities preliminarily. **Methods**　The target molecules were synthesized by multi-step from resorcinol and p-substituted phenylacetic acid as the starting material. Their uterotrophic activities and anti-uterotrophic activities were evaluated by female mouse at the concentration of 1.1×10^{-2} μmol/ml and 1.85×10^{-3} μmol/ml. **Results**　Twenty-two compounds were synthesized, among which 4 intermediates and 12 isoflavones are new compounds. **Conclusion**　All the target molecules except for 6a show weak uterotrophic activities and high anti-uterotrophic activities.

Key words: isoflavone derivatives; synthesis; uterotrophic activities; anti-uterotrophic activities

异黄酮类化合物广泛存在于植物中,是许多药用植物的有效成分之一。不仅在心血管系统方面有显著的心肌保护作用,且有弱的雌激素活性和对骨质疏松有预防和治疗作用。从大豆中分离得到的大豆黄素(Daidzein)与已上市的抗骨质疏松新药依普黄酮(Ipriflavone)同属于异黄酮类化合物,二者与治疗骨质疏松症的雌二醇的结构相似(图 1),不同的只是 C 环为开环,D 环以苯环代替雌激素中的五元环,7 位和 4′位羟基分别相当于雌二醇的 3 位和 17 位羟基[1],故能与雌激素受体结合,并具有拟雌激素活性和抗雌激素活性的双相作用[2]。为研究异黄酮化合物的雌激素活性及其构效关系,本研究通过改造大豆黄素的化学结构,合成了 12 个异黄酮衍生物,采用雌性小鼠模型初步观察了其亲/抗子宫活性的影响。

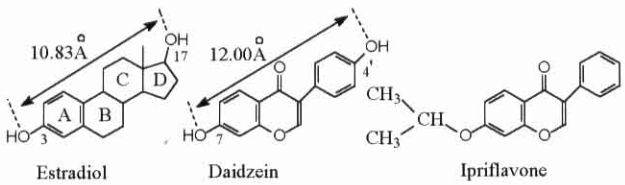


图 1　雌二醇、大豆黄素和依普黄酮的化学结构

Fig 1　The chemical constitution of Estradiol, Daidzein and Ipriflavone

1　材料与方法

1.1　材料

1.1.1　主要试剂　　合成所用试剂均为市售 CP 级试剂。药理实验用雌酚酮和依普黄酮由四川大学骨质疏松研究室提供,橄榄油为中国医药(集团)上海化学试剂公司产品(批号 20001008),其余试剂为市售分析纯。

1.1.2　主要仪器　　熔点用毛细管法测定,温度计未经校正。核磁共振谱用 Bruker-ACE200 及 ACE400 型核磁共振仪测定(TMS 为内标)。所有化合物结构经 NMR、MS 和元素分析确证。

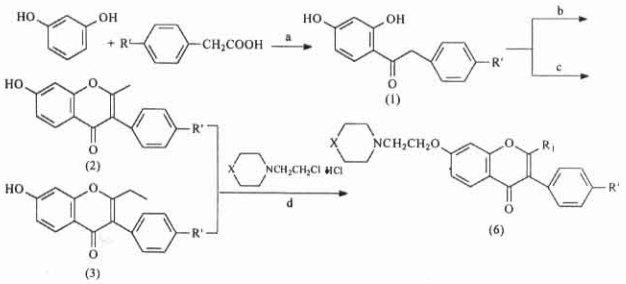
1.1.3　实验动物　　174 只雌性 KM 小鼠(由广东医学院教研

作者简介:侯　华(1976-),男,重庆市人,硕士,助教,主要从事药物化学方面的研究,现在第三军医大学基础医学部药学教研室。电话:(023)68753833
通讯作者:翁玲玲,电话:(028)85501609
收稿日期:2005-04-20;修回日期:2005-04-29

室提供),体质量 10～15 g(出生后 3 周),采用抽签法随机分成 29 组,每组 6 只。第 1 组为空白对照,第 2 组设为测定亲子宫活性的雌酚酮对照组,第 3 组设为测定亲子宫活性的依普黄酮对照组,第 4 组到 15 组设为待测定化合物的亲子宫活性测定组;第 16 组设为测定抗子宫活性的雌酚酮对照组,第 17 组设为测定抗子宫活性的依普黄酮对照组,第 18～29 组设为待测定化合物的抗子宫活性测定组。

1.2 异黄酮类衍生物合成实验

1.2.1 异黄酮类衍生物合成路线设计 在母体化合物大豆黄素的 2 位引入烷基取代基,以增加其稳定性;在 4′位引入 OH-和 CH_3O- 供电子基,以改变其脂水分配系数;在 7-位以醚键形式引入碱性杂环,以观察这一可能的药效基团对异黄酮生物活性的影响[3,4],合成路线见图 2 和图 3。

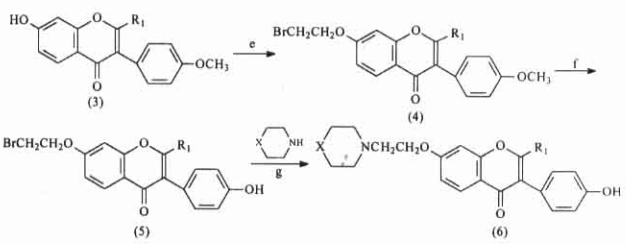


Reaction conditions: a: $BF_3.Et_2O$, 75－80 ℃, 76%－89%; b: 1). Ac_2O-AcONa 2). HCl-EtOH, reflux, 69%－71%; c: $(CH_3CH_2CO)_2O$-$CH_3CH_2CO_2Na$ 2). HCl-EtOH, reflux, 56%－63%; d: K_2CO_3, 70－80 ℃, 56%－97%

Compound	R′	R_1	X	Compound	R′	R_1	X
6a	H	Me	CH_2	6e	CH_3O	Me	CH_2
6b	H	Me	O	6f	CH_3O	Me	O
6c	H	Et	CH_2	6g	CH_3O	Et	CH_2
6d	H	Et	O	6h	CH_3O	Et	O

图 2 化合物 6a～6h 的合成路线

Fig 2 Route of synthesis of compounds 6a to 6h



Reaction conditions: e: Dibromoethane, DMF, K_2CO_3, reflux, 80%－87%; f: 50% HI, reflux, 73%－75%; g: Acetone, K_2CO_3, reflux, 78%－96%

Compound	R_1	X	Compound	R_1	X
6i	Me	CH_2	6k	Et	CH_2
6j	Me	O	6l	Et	O

图 3 化合物 6i～6l 的合成路线

Fig 3 Route of synthesis of compounds 6i to 6l

1.2.2 化合物 1～3 的制备 按文献[5,6]方法。

1.2.3 7-溴乙氧基-4′-甲氧基异黄酮(4)制备通法 将 3.55×10^{-4} mol 7-羟基-4′-甲氧基异黄酮,0.2 g 无水 K_2CO_3,1.2×10^{-2} mol 二溴乙烷加入到 10 ml DMF 中,加热回流,TLC 监测反应完成后减压蒸除丙酮和二溴乙烷,加入 15 ml 水,室温搅拌1 h,过滤,滤饼用水、少量乙醇洗涤,真空干燥得固体(77.6% ～ 87.0%)。

1.2.4 7-溴乙氧基-4′-羟基异黄酮(5)制备通法 将 4.96×10^{-4} mol 7-溴乙氧基-4′-甲氧基异黄酮加入到 10 ml 50%氢碘酸中,回流反应 5 h,反应液冷至室温,过滤,收集滤饼;滤液用乙醚(5 ml×3)提取,无水硫酸钠干燥,除去溶剂后与滤饼合并,用 50%的乙醇重结晶得固体(72.5% ～ 75.0%)。

1.2.5 7-哌啶乙氧基-2-甲基异黄酮(6a)的制备 7-羟基-2-甲基异黄酮 0.5 g(2×10^{-3} mol)、氯乙基哌啶盐酸盐 0.44 g(2.4×10^{-3} mol)、无水 K_2CO_3 0.55 g 加入到 15 ml DMF 中,70～80 ℃反应 6 h,反应混合物倒入冷水中,搅拌 30 min,过滤,滤饼水洗至中性,乙醇重结晶得 0.4 g(55.6%,mp. 112～115 ℃) ^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ(ppm):1.38～1.50(6H, m, $CH_2CH_2CH_2$),2.26(3H, s, 2-CH_3),2.46(4H, m, $\underline{CH_2}N\underline{CH_2}$),2.69(2H, t, OCH_2 $\underline{CH_2}N$),4.22(2H, t, $O\underline{CH_2}CH_2N$),7.05(1H, dd, 8-H),7.16(1H, d, 6-H),7.27～7.47(5H, m, Ph),7.93(1H, d, 5-H)。

1.2.6 7-哌啶乙氧基-2-甲基-4′-羟基异黄酮(6i)的制备 7-溴乙氧基-2-甲基-4′-羟基异黄酮 0.3 g(8×10^{-4} mol)、无水哌啶 0.7 g (8.3×10^{-3} mol)和无水 K_2CO_3 0.3 g 加入到丙酮中,加热回流,TLC 监测反应完成后除去丙酮,残余物加入适量水,室温搅拌 0.5 h,过滤,滤饼用乙醇重结晶得 0.27 g(88.1%,mp.178～182 ℃) ^{1}H-NMR (d_6-DMSO) δ(ppm): 1.37～1.49(6H, m, $\underline{CH_2CH_2CH_2}$),2.25(3H, s, 2-CH3),2.42(4H, d, $\underline{CH_2}N\underline{CH_2}$),2.68(2H, t, $N\underline{CH_2}CH_2O$),4.20(2H, t, NCH_2 $\underline{CH_2}O$),6.99～7.12 (4H, m, Ph),9.54(1H, s, 4′-OH, D_2O 交换)。

1.2.7 化合物 6b～6h 的制备 按“1.2.5”所述方法。

1.2.8 化合物 6j～6l 的制造 按“1.2.6” 所述方法。

1.3 化合物的亲子宫活性测试[7]

以雌酚酮作阳性对照,以溶剂(橄榄油)作空白对照。将雌酚酮和异黄酮衍生物分别溶于乙醇,用橄榄油稀释至浓度为 1.1×10^{-2} μmol/ml,采用颈部皮下注射途径给药,1 次/d,每次 0.30 μg,连续注射 3 d。最后一次给药 24 h 后,将小鼠断颈处死,称体质量[G(g)],摘取子宫用滤纸轻压吸水后,称取子宫湿质量[WW(mg)],求得子宫质量(子宫质量按子宫湿质量相对于每 100 g 小鼠体质量换算,单位 mg/100 g),按公式[亲子宫活性 = (Et－Ev)/(Es1－Ev)×100]计算出该化合物的亲子宫活性。(Et:待测化合物给药后子宫质量;Ev:空白样品子宫质量;Es1:雌酚酮 1.1×10^{-3} μmol·只$^{-1}$·d^{-1}给药后子宫质量)。

1.4 化合物的抗子宫活性测试

按照文献[7]方法:以溶剂(橄榄油)作空白对照,依普黄酮作阳性对照,雌酚酮作阴性对照。将依普黄酮、异黄酮衍生物分别与等摩尔的雌酚酮配成溶液,使每毫升溶液中含有 1.85×10^{-3} μmol 的雌酚酮和 1.85×10^{-3} μmol 的待测样品,采用颈部皮下注射途径对小鼠给药,1 次/d,每次 0.05 μg,连续注射 3 d。采用亲子宫活性测试中相似的方法求得子宫质量,按公式[抗子宫活性 = (Es2－Es.t)/(Es2－Ev)×100]计算出该化合物的抗子宫活性。(Es2:雌酚酮 1.85×10^{-4} μmol·只$^{-1}$·d^{-1}给药后子宫

质量;Es.t:待测样品与雌酚酮合并用药后子宫质量)。

1.5　统计学方法

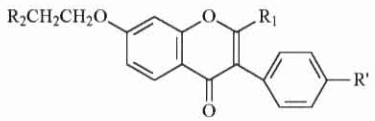
实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SPSS9.0 行方差分析。

2　结果

2.1　合成的异黄酮衍生物理化常数及氢谱数据见表 1

表 1　异黄酮化合物的理化常数,收率与光谱数据

Tab 1　The physical properties, yields and spectra data of isoflavones



Compd.	R_1	R_2	R'	Mp(℃)	Yield(%)*	^{1}H-NMR δ(ppm)
6b	$-CH_3$	morpholinyl	-H	143~144	96.7	2.27(3H, s, 2-CH_3); 2.68(4H, s, CH_2NCH_2); 2.92(2H, s, OCH_2CH_2N); 3.79(4H, d, CH_2OCH_2); 4.25(2H, t, OCH_2CH_2N); 6.84(1H, d, 8-H); 6.94(1H, dd, 6-H); 7.25~7.46(5H, m, Ph);8.11(1H, d, 5-H)
6c	$-C_2H_5$	piperidyl	-H	108~110	82.5	1.19(3H, t, 2-CH_3); 1.39(2H, q, 2-CH_2);1.50(4H, m, CH_2NCH_2); 2.44~2.53(6H, m, $CH_2CH_2CH_2$); 2.70(2H, t, NCH_2CH_2O); 4.23(2H, t, NCH_2CH_2O); 7.04 (1H, dd, 8-H); 7.19(1H, d, 6-H); 7.25~7.46(5H, m, Ph);7.92(1H, d, 5-H)
6d	$-C_2H_5$	morpholinyl	-H	151~152	84.2	1.23(3H, t, 2-CH_2CH_3); 2.55(2H, q, 2-CH_2CH_3); 2.72(4H, s, CH_2NCH_2); 2.96(2H, s, OCH_2CH_2N); 3.81(4H, s, CH_2OCH_2); 4.29(2H, s, OCH_2CH_2N); 6.86(1H, d, 8-H); 6.94(1H, dd, 6-H); 7.23~7.45(5H, m, Ph);8.11(1H, d, 5-H)
6e	$-CH_3$	piperidyl	$-OCH_3$	116~118	57.6	1.38~1.51 (6H, m, $CH_2CH_2CH_2$,); 2.27(3H, s, 2-CH_3); 2.43(4H, d, CH_2NCH_2); 2.70(2H, t, OCH_2CH_2N); 3.80(3H, s, 4'-CH_3); 4.22(2H, t, OCH_2CH_2N); 6.69~7.23(6H, m, Ph, 6-H, 8-H);7.92(1H, d, 5-H)
6f	$-CH_3$	morpholinyl	$-OCH_3$	115~116	85.7	2.28(3H, s, 2-CH_3); 2.68(4H, s, CH_2NCH_2); 2.92(2H, s, OCH_2CH_2N); 3.77(7H, t, CH_2OCH_2, OCH_3); 4.25(2H, t, OCH_2CH_2N); 6.82(1H, d, 8-H); 6.90~7.24(5H, m, Ph, 6-H);8.10(1H, d, 5-H)
6g	$-C_2H_5$	piperidyl	$-OCH_3$	93.5~94.5	65.3	1.18(3H, t, 2-CH_3); 1.38~1.50(6H, m, $CH_2CH_2CH_2$,); 2.42~2.62(6H, m, CH_2NCH_2, 2-CH_2); 2.69(2H, t, OCH_2CH_2N); 3.79(3H, s, OCH_3); 4.22(2H, t, OCH_2CH_2N); 6.96~7.19(6H, m, Ph, 6-H, 8-H);7.96(1H, d, 5-H);
6h	$-C_2H_5$	morpholinyl	$-OCH_3$	135~137	85.4	1.18(3H, t, 2-CH_3); 2.51(6H, q, CH_2NCH_2,2-CH_2); 2.74(2H, t, OCH_2CH_2N); 3.58(4H, t, CH_2OCH_2); 3.79(3H, s, OCH_3); 4.25(2H, t, OCH_2CH_2N); 6.96~7.19(6H, m, Ph, 6-H, 8-H);7.92(1H, d, 5-H)
6j	$-CH_3$	piperidyl	-OH	192~194	95.6	2.26(3H, s, 2- CH_3); 2.49(2H, d, CH_2 NCH_2); 2.73(2H, t, OCH_2CH_2N); 3.58 (4H, t, CH_2OCH_2); 4.23(2H, t, OCH_2CH_2N); 6.80(2H, d, 6-H, 8-H); 7.01~7.14(4H, m, Ph); 7.91(1H, d, 5-H);9.50(1H, s, 4'-OH, D_2O exchange)
6k	$-C_2H_5$	morpholinyl	-OH	134~137	80.2	1.19(3H, t, 2-CH_2CH_3); 1.50(4H, m, CH_2NCH_2); 2.44~2.53(6H, m, $CH_2CH_2CH_2$); 2.74(2H, q, 2-CH_2CH_3); 2.69(2H, t, NCH_2CH_2O); 4.23(2H, t, NCH_2CH_2O); 6.80(2H, d, 6-H; 8-H); 7.02~7.17(4H, m, Ph); 7.92(1H, d, 5-H);9.54(1H, s, 4'-OH)
6l	$-C_2H_5$	piperidyl	-OH	146~148	77.6	1.18(3H, t, 2-CH_2CH_3); 2.46~2.57 (6H, m, $(CH_2)_2NCH_2$); 2.74(2H, t, 2-CH_2CH_3); 3.58 (4H, t, CH_2OCH_2); 4.24(2H, t, NCH_2CH_2O); 6.80(2H, d, 6-H, 8-H); 7.02~7.17(4H, m, Ph); 7.90(1H, d, 5-H);9.51(1H, s, 4'-OH, D_2O exchange)

*: The yields single-step reaction yield

2.2　所测目标化合物的亲/抗子宫活性见表 2

表 2　异黄酮衍生物的亲/抗子宫活性

Tab 2　The uterotrophic and anti-uterotrophic activities of tested isoflavones

Comd.	Uterotrophic activities				Anti-uterotrophic activities			
	Es1	Ipriflavone	Et	Activity	Es2	Ipriflavone	Es.t	Activity
Estrone	296.95±44.13	—	—	100.00	282.37±78.89	—	—	0.00
Ipriflavone	—	122.25±32.99	—	19.67	—	346.03±82.14	—	-31.38
6a	—	—	156.13±67.03	35.25▲▲	—	—	285.95±78.20	-1.77
6b	—	—	116.33±31.87	16.95▲	—	—	261.40±103.54	10.33△△
6c	—	—	133.05±64.90	24.64▲▲	—	—	246.87±40.00	17.50△△
6d	—	—	101.90±37.23	10.31▲▲	—	—	208.10±49.04	36.60△△
6e	—	—	131.12±69.21	23.75▲▲	—	—	250.80±61.72	15.56△△
6f	—	—	116.65±27.41	17.10▲▲	—	—	223.28±33.99	29.12△△
6g	—	—	161.53±33.61	37.75▲▲	—	—	225.70±53.38	27.93△△
6h	—	—	103.07±31.07	10.85▲▲	—	—	221.87±61.44	29.82△△
6i	—	—	157.68±40.53	35.96▲▲	—	—	227.25±65.21	27.16△△
6j	—	—	144.05±44.71	29.70▲▲	—	—	236.00±66.24	22.85△△
6l	—	—	91.40±22.82	5.49▲▲	—	—	266.22±62.12	7.96△△

Es1: Uterus weight of estrone (0.30 μg); Es2: Uterus weight of estrone (0.05 μg); Et: Uterus weight of tested compounds in uterotrophic activities test; Es.t: Uterus weight of tested compounds in anti-uterotrophic activities test; ▲: $P<0.05$, ▲▲: $P<0.01$, *vs* estrone; △△: $P<0.01$, *vs* isoflavone

3　讨论

溴乙基异黄酮化合物(4)是制备异黄酮 6i~6l 的关键中间体,文献采用 KOH、$NaOCH_3/HOCH_3$、TEBA/50% NaOH 等强碱性条件进行合成。由于异黄酮为苯并二氢吡喃类结构,在碱性条件下 OH-进攻异黄酮 2-C 得 β-二

酮类化合物，继而发生开环反应，加上二溴乙烷在强碱条件下易发生消除反应，故收率较低(10%～40%)。经反复尝试后发现用较弱的无机碱 K_2CO_3 作催化剂，以有机碱性试剂 DMF 作溶剂，可避免异黄酮开环和二溴乙烷的大量消耗，收率较以前的方法明显提高(>80%)。

文献报道依普黄酮只具有抗雌激素活性而无拟雌激素活性[8]，故本药理实验选用依普黄酮作为抗子宫活性的阳性对照品。但实验结果表明，依普黄酮只具有拟雌激素活性而无抗雌激素活性。对其原因尚需进一步实验进行研究。

异黄酮衍生物的亲/抗子宫活性药理实验初步结果表明，所有测试样品均具有较弱的亲子宫活性，低于阳性对照品雌酚酮($P<0.05$)；除化合物 6a 外，其余样品均有抗子宫活性($P<0.01$)。对于 7-碱性侧链对亲/抗子宫活性的影响，分析测试样品的化学结构发现，碱性较弱的吗啉取代化合物的亲子宫均低于对应的碱性较强的哌啶取代化合物，而抗子宫活性均高于对应的哌啶取代化合物，其中 6d 和 6h 的抗/亲子宫活性比较高(分别为 3.55、2.75)，提示通过降低 7-侧链的碱性或用无碱性的芳环、脂环进行替换，可能成为抗骨质疏松药物的先导化合物。2-和 4′-取代基对亲/抗子宫活性的影响无明显规律。

异黄酮衍生物对人乳腺癌裸鼠移植模型的体外抗癌活性及结构优化研究正在进行之中。

参考文献：

[1] 周 耕，万维勤，张卫东，等. 芒柄花素衍生物的合成及其初步生物活性[J]. 中国药物化学杂志，2000，10(3)：177－180.

[2] 刘 萍，边 强，异黄酮的作用研究进展[J]. 国外医药：合成药生化药制剂分册，2001，22(5)：299－301.

[3] 郑 虎，邹 永，翁玲玲，苯并二氢吡喃类非甾体雌激素衍生物的合成[J]. 中国药物化学杂志，1999，9(4)：285.

[4] Grease T A，Pennington L D，Sluka J P，*et al*. Synthesis and pharmacology of conformationally restriced raloxifene analogues：Highly potent selective estrogen receptor modulators[J]. J Med Chem，1998，641(8)：1272.

[5] 雷英杰，杨永忠，刘 鸿，等. 新型异黄酮 7-羟基-4′-甲基异黄酮的合成及其生物活性的初步研究[J]. 中国药物化学杂志，2001，11(5)：270－273.

[6] 刘建中，翁玲玲，郑 虎. 异黄酮衍生物的合成[J]. 中国药物化学杂志，2000，10(1)：46－49.

[7] 李 懿，翁玲玲. 雌酚酮 3-醚衍生物的合成与生理活性初探[J]. 华西药学杂志，2002，17(3)：192－195.

[8] Kitatni K，Morii H. Ipriflavone[J]. Nippon Rinsho，1998，56(6)：1537.

(编辑 栾 嘉)

(上接 1350 页)

术输血，术后生命征平稳，意识清楚、语言清晰，视力和听力正常，呼吸通畅，正常进食，活动自如，术后 12 d 痊愈出院(图 1B)。病理诊断为假性动脉瘤。



A：术前 7 d；B：术后 7 d

图 1 右侧巨大假性颈动脉瘤术手前后对照

讨论

颈动脉瘤指发生于颅外颈动脉的动脉瘤，包括继发于动脉粥样硬化的真性动脉瘤和发生于颈部创伤等原因的假性动脉瘤。假性颈动脉瘤在临床上极其少见，多以个案或小宗病例的形式报道[1-3]。假性颈动脉瘤在临床虽然少见，但严重并发症率和死亡率极高，早诊早治非常重要，尤其是对有颈部外伤和手术史者，应定期彩色超声多普勒排查。一旦出现假性囊壁破裂或薄弱致瘤体急剧增大、呼吸窘迫和有向腔道突破出血之虞的紧急情况，紧急气管切开、近端颈动脉结扎或介入气囊阻断，是挽救生命和拟定确定性手术方式的必要措施。局部病变的处理除瘤体切除外，对颈动脉的处理应根据近端阻断的反应、局部颈动脉的病变情况，技术条件和医者经验等决定，或切除、或缺口修补、或血管移植、或血管腔内介入。本例由于近端颈总动脉结扎后无明显脑缺血表现，探查见颈动脉分叉处和颈外动脉起始段变性，故采用连同受累动脉段的右颈部假性动脉瘤切除术，术中注意迷走神经干的保护，疗效满意，未发生明显并发症。所以，假性颈动脉瘤的早期诊断和及时处理十分重要，其中彩色超声多普勒成像和介入血管造影是重要的诊断技术，有条件和经验的单位可采用无创的核磁共振血管成像技术[1,3,4]。

关键词：假性颈动脉瘤；诊治

中图法分类号：R732.21 文献标识码：B

参考文献：

[1] Lotina S，Davidovic L，Kostic D，*et al*. Aneurysms of the carotid arteries[J]. Srp Arh Celok Lek，1997，125(5-6)：141－153.

[2] Phan T，Huston J 3rd，Bernstein M A，*et al*. Contrast-enhanced magnetic resonance angiography of the cervical vessels：experience with 422 patients[J]. Stroke，2001，32(10)：2282－2286.

[3] Berkmen T，Troffkin N，Wakhloo A K. Direct percutaneous puncture of a cervical internal carotid artery aneurysm for coil placement after previous incomplete stent-assisted endovascular treatment[J]. AJNR Am J Neuroradiol，2003，24(6)：1230－1233.

[4] Stella N，Rossi G，Catalano A，*et al*. Post-traumatic pseudoaneurysm of the common carotid artery. Importance of echo-Doppler evaluation of the intimal damage[J]. J Cardiovasc Surg (Torino)，2001，42(5)：679－681.

(编辑 张大春)