

蛇足石杉化学成分和药理作用研究进展

袁经权¹, 周小雷¹, 王 硕¹, 缪剑华¹, 闫志刚¹, 冯世鑫¹, 马小军^{1,2*}

1. 广西药用植物研究所, 广西 南宁 530023

2. 中国医学科学院 中国协和医科大学药用植物研究所, 北京 100094

摘 要: 结合国内外文献综述蛇足石杉生物碱和三萜化学成分和药理作用, 尤其重点归纳蛇足石杉石松生物碱的结构、类型。石杉碱甲为高选择性的乙酰胆碱酯酶抑制剂, 优于国外已上市的老年痴呆症治疗药物, 是首先从蛇足石杉中发现的 lycodine 生物碱类型, 从蛇足石杉分离的该类型其他生物碱也具有较强的类似活性, 具备进一步研究与开发的潜力。

关键词: 蛇足石杉; 石松生物碱; 石松三萜; 石杉碱甲; 乙酰胆碱酯酶抑制剂

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2012)02-0399-09

Advances in studies on chemical constituents of *Huperzia serrata* and their pharmacological effects

YUAN Jing-quan¹, ZHOU Xiao-lei¹, WANG Shuo¹, MIAO Jian-hua¹, YAN Zhi-gang¹, FENG Shi-xin¹,
MA Xiao-jun^{1,2}

1. Guangxi Institute of Medicinal Plant, Nanning 530023, China

2. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100094, China

Key words: *Huperzia serrata* (Thunb.) Trev.; lycopodium alkaloids; serratane-type triterpenoids; huperzine A; AChE inhibitors

蛇足石杉 *Huperzia serrata* (Thunb.) Trev. 又名千层塔, 为石杉科石杉属蕨类植物, 分布于东北、长江流域和福建、广东、广西、云南、贵州等省区, 有毒, 用于退热、止血、消肿散毒等^[1]。20 世纪 80 年代, 我国学者徐择邻和刘嘉森几乎同时从蛇足石杉中分离得到石杉碱甲(huperzine A, Hup-A)^[2-3]。近 30 年来我国及日本、美国学者对蛇足石杉的生物碱、三萜类化学成分及其药理作用均进行了深入持续的研究, 并且阐明了石杉碱甲强效、高选择性的抗乙酰胆碱酯酶活性, 引起世界各国科学家的广泛关注。近 10 年来我国学者开发的 Hup-A 衍生物 ZT-1 (希普林), 已在欧洲完成 III 期临床试验, 优于国际市场上他克林 (Tacrine) 等治疗老年痴呆症 (AD) 的药物, 是我国新药研究国际化的重大突破, 成为业界备受瞩目的研究热点之一, 同时也大大推动了蛇足石杉的化学成分和药理活性的研究。本文着重对蛇足石杉生物碱和三萜化学成分以及生物碱的药

理作用研究进展进行全面系统综述。

1 化学成分

Hup-A 的成功开发无疑大大促进了蛇足石杉化学成分深入系统的研究。迄今已从蛇足石杉分离鉴定的生物碱超过 90 个, 三萜超过 30 个, 均为石松类型, 结构独特, 但其他类化学成分则基本没有报道。

1.1 石松生物碱类 (lycopodium alkaloids)

石松生物碱是一类基本骨架主要由 C₁₆N 或 C₁₆N₂ 组成的三环或四环化合物。根据石松生物碱的结构特点, 1994 年 Ayer 将石松生物碱划分成 lycopodine、lycodine、fawcettimine 和 miscellaneous 型等 4 种类型。代表化合物分别为石松碱 (lycopodine)、lycodine、fawcettimine 和 phlegmarine, 结构见图 1。这 4 种类型的母核的 C 环和 D 环基本上都有相同的构型, 故推断它们之间存在共同的生物起源和转换关系^[4]。

收稿日期: 2011-03-25

基金项目: 广西应用基础研究专项 (0991019); 广西科技攻关项目 (10100027-3, 11107010-2-4); 广西青年基金项目 (2010GXNSFB013041); 广西医疗卫生重点课题项目 (2011031); 南宁市科技攻关项目 (201102076C)

作者简介: 袁经权, 男, 副研究员, 博士生, 中国科学院上海药物研究所访问学者, 主要从事天然药物化学研究及新药开发。

*通讯作者 马小军 Tel: (010)62890692, (0771)5604464 E-mail: xjma@public.bta.net.cn

1.1.1 lycopodine 型生物碱 该类型生物碱发现最早,在蛇足石杉中的数量仅次于 fawcettimine 型。该类型生物碱一般含有 1 个顺式喹诺里嗪(quinolizine)环的 4 个叠六元环结构(C-4 和 C-13 相连),大部分 5 位有羰基,少数在 C-6 位,lycopodine 是该类型的代表化合物,其羰基 α 位的 C-4 和 C-6,叔碳 C-7 和 C-12 的氢原子容易被氧化成羟基^[4]。该类型生物碱见图 2 和表 1。

1.1.2 lycodine 型生物碱 该类型生物碱一般为四环,只是从喹诺里西嗪环(A+C 环)形式转化成分开的吡啶或吡啶酮 A 环和六氢吡啶 C 环。这类化合物与 lycopodine 型的 B、C 和 D 环的构型一致^[4]。迄今从蛇足石杉中分离的具有乙酰胆碱脂酶(AChE)抑制活性的石松生物碱均出自这类化合物,除 Hup-A 外,石杉碱乙(Hup-B)、N-甲基石杉碱乙和蛇足石杉碱也有较强的 AChE 抑制活性,它们的活性及结构改造成为了新的研究热点。该类型生物

碱见图 3 和表 2。

1.1.3 fawcettimine 型生物碱 此类化合物为 lycopodine 型的 C₄-C₁₃ 键断开形成 C₄-C₁₂ 键的结果。与 N 原子相连的叔碳 C-13 化学性质不稳定,易被氧化成羟基或断开 C₁₃-N 键形成 C₁₃-羰基,如 fawcettimine 已被证实为醇胺式(a)和酮胺式(b)的平衡体,由此演化成醇胺式(carbinol-amine form)和酮胺式(keto-amine form)两大部分^[4],见图 4。Fawcettimine 类型为蛇足石杉数量最多的生物碱类型,占到四大类型生物碱 50%以上。见图 5 和表 3。

1.1.4 miscellaneous 型 此类生物碱是将所有不能归结于前三类的石松生物碱的总和,所以没有统一的骨架类型,数量相对较多的是 phlegmarine 型。Phlegmarine 的相对构型在生源上可看作是由 lycodine 型断开 C₄-C₁₃ 键而来的。它在结构上的特征为 4 位为亚甲基,既不与 C-12 也不与 C-13 相连,

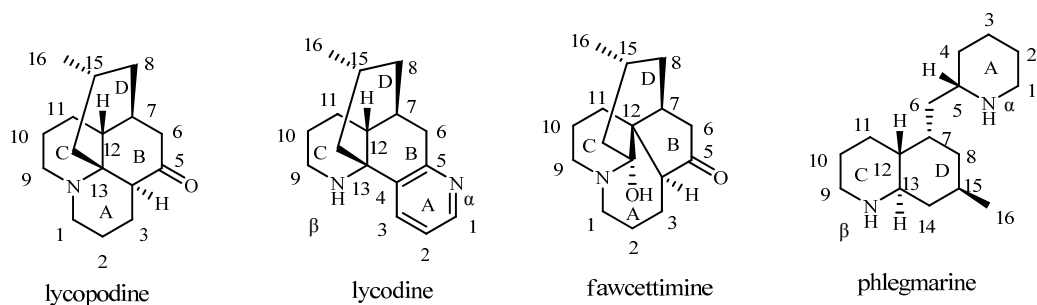


图 1 蛇足石杉的石松生物碱结构类型

Fig. 1 Structures of lycopodium alkaloids from *H. serrata*

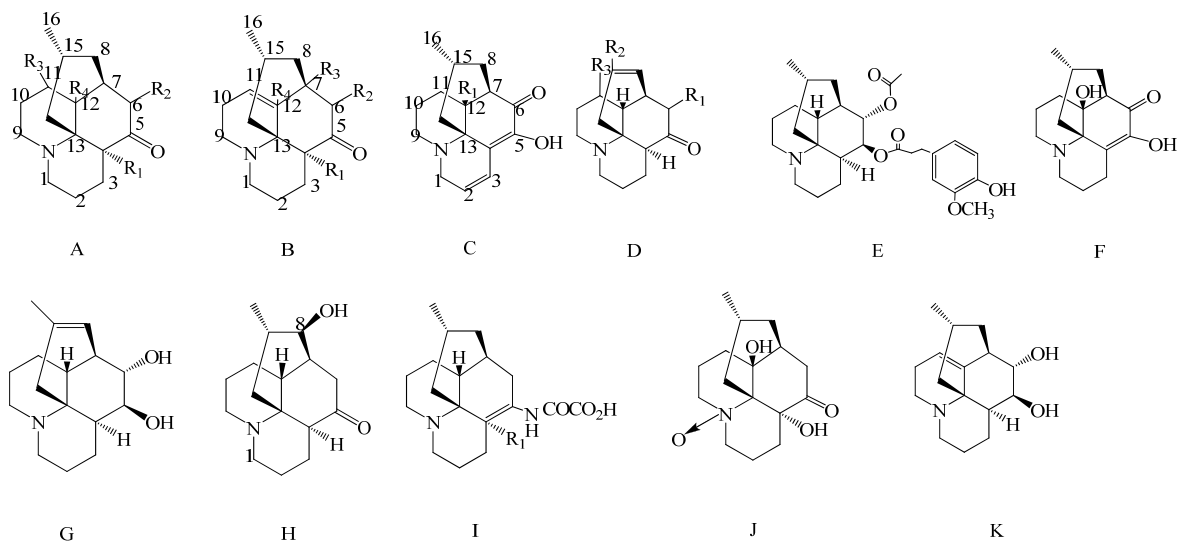


图 2 蛇足石杉中的 lycopodine 型石松生物碱的母核

Fig. 2 Skeleton of lycopodium-type lycopodium alkaloids from *H. serrata*

表1 蛇足石杉中的 lycopodine 型石松生物碱

Table 1 Lycopodine-type lycopodium alkaloids from *H. serrata*

序号	名 称	母核	取代基位置				文献
			R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	
1	石松碱	A	H	H	H	β-H	5
2	lycoposerramine G	A	OH	H	H	β-OH	6
3	lycoposerramine L	A	H	β-OH	H	β-H	6
4	lycoposerramine M	A	H	H	α-OH	β-H	6
5	lycoposerramine N	A	H	H	α-OCOCH ₃	β-OH	6
6	石松灵碱 (lycodoline)	A	H	H	H	β-OH	5
7	6α-hydroxylycopodine	A	H	α-OH	H	β-H	5
8	serratezomine C	A	H	α-OH	H	β-OH	7
9	6α-hydroxyserratidine	B	H	α-OH	α-OH	H	8
10	4α-hydroxyserratidine	B	OH	H	α-OH	H	8
11	4α, 6α-dihydroxyserratidine	B	OH	α-OH	α-OH	H	8
12	serratidine	B	H	H	α-OH	H	8
13	lycoposerramine K	B	OH	H	H	β-OH	6
14	石杉碱戊 (huperzine E)	C	H				9
15	石杉碱己 (huperzine F)	C	OH				9
16	lycoposerramine H	D	α-OH	H	H		6
17	lycoposerramine I	D	H	H	α-OH		6
18	lycoposerramine H ^{3C}	D	α-OH	CH ₃	H		10
19	lycoposerramine O	E					6
20	石杉碱 O (huperzine O)	F					10
21	lycoposerramine J	G					6
22	棒石杉宁碱 (clavolonine)	H					11
23	石杉碱庚 (huperzine G)	I					9
24	lycoposerramine F	J					6
25	光泽石松灵碱 (lucidioline)	K					12

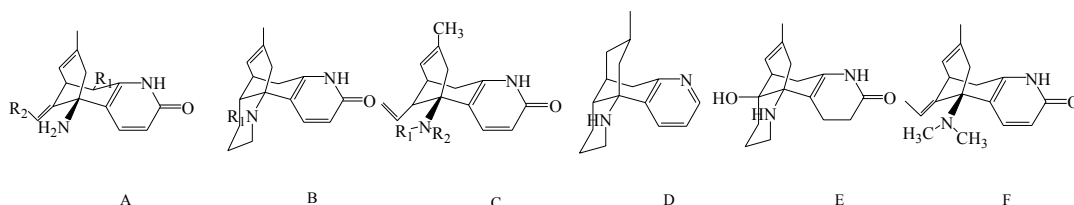


图3 蛇足石杉中的 lycodine 型石松生物碱的母核

Fig. 3 Skeleton of lycodine-type lycopodium alkaloids from *H. serrata*

13 位是叔碳, 一般为三环结构。具有 phlegmarine 骨架的化合物与 lycodine 型类似, 变化主要在两个 N 原子的取代位置上。见图 6 和表 4。

1.2 三萜类成分 (serratene-type triterpenoids)

蛇足石杉的石松三萜类成分最大特征是均为五元环结构, C 环为七元环结构, C₁₄-C₁₅ 基本或形成双键结构, 或形成 C_{14β}-C_{15β} 环氧结构, C-8 和 C-10 位有角甲基。见图 7 和表 5。

2 药理作用

2.1 抗 AChE 作用

Hup-A 是蛇足石杉药理活性研究最为系统的成分, 其主要药理活性为抗 AChE 作用。已有学者进行了综述^[47-49], 在此仅进行简要介绍。Hup-A 药理研究主要从对脑内神经递质的影响、对兴奋性氨基酸及其 NMDA 受体的影响、对记忆认识损害的改善、药动学等方面进行了系统研究。实验表明 Hup-A

表2 蛇足石杉中的 lycodine 型石松生物碱

Table 2 Lycodine-type lycopodium alkaloids from *H. serrata*

序号	名 称	母核	取代基位置		文献
			R ₁	R ₂	
26	石杉碱甲	A	H	CH ₃	2-3
27	6β-羟基石杉碱甲 (6β-hydroxyhuperzine A)	A	β-OH	CH ₃	13
28	马尾松碱 M (phlegmariurine M)	A	H	COOC ₂ H ₅	14
29	石杉碱乙	B	H		3
30	N-甲基石杉碱乙 (N-methyl-huperzine B)	B	CH ₃		15
31	蛇足石杉碱 (huperzine)	C	CH ₃	CH ₃	15
32	异福定碱 (isofordine)	C	H	H	14
33	石松定碱 (lycodine)	D			16
34	huperzine U	E			17
35	N, N-dimethylhuperzine A	F			18

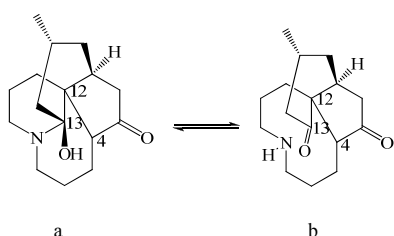


图4 Fawcettimine 的醇胺式 (a) 和酮胺式 (b) 的平衡体结构

Fig. 4 Equilibrium structure of fawcettimine between carbinolamine form (a) and keto-amine form (b)

是可逆的、高选择性、低毒性的 AChE 抑制剂，可以抑制 AChE，延缓乙酰胆碱水解，提高乙酰胆碱在突触间隙的水平。Hup-A 对 AChE 能产生明显的浓度依赖性抑制作用，与另 4 种 AChE 抑制剂常用药物 E2020、Tacrine、Physostigmine 和 Galanthamine 相比较，它们对 AChE 的抑制活性 (IC₅₀) 的强度顺序为 E2020 > Hup-A > Tacrine > Physostigmine > Galanthamine。比较 Hup-A、E2020 和 Tacrine 对大鼠 AChE 的抑制活性发现，3 种药物 ig 后对大鼠脑中 AChE 均产生剂量依赖性抑制，以 Hup-A 作用最

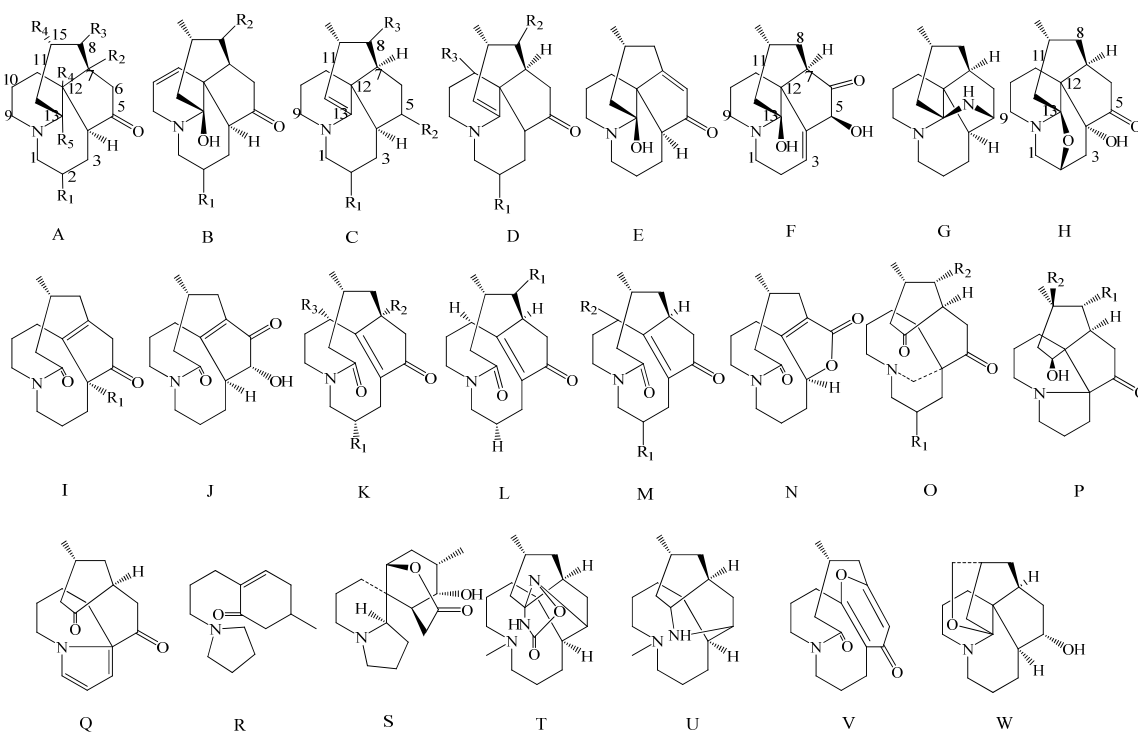
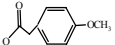


图5 蛇足石杉中的 fawcettimine 型石松生物碱的母核

Fig. 5 Skeleton of fawcettimine-type lycopodium alkaloids from *H. serrata*

表3 蛇足石杉中的 fawcettimine 型石松生物碱

Table 3 Fawcettimine-type lycopodium alkaloids from *H. serrata*

序号	名 称	母核	取代基位置					文献
			R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	
36	法氏石松碱 (fawcettimine)	A	H	H	H	CH ₃	α -OH	19
37	lycoposerramine P	A	α -OH	α -H	H	CH ₃	β -OH	20
38	2 β -hydroxylycothunine	B	β -OH	H				21
39	8 α -hydroxylycothunine	B	H	α -OH				21
40	石松丢宁碱 (lycothunine)	B	H	H				21
41	huperzine I	C	α -OH	O	H			22
42	lycoposerramine Q	C	H	α -OH	H			20
43	serratinidine (5 α -NHAc, 8 α -OH-fawcettidine)	C	H	α -NHAc	α -OH			23
44	11 α -hydroxyfawcettidine	D	H	H	α -OH			21
45	2 α , 11 α -dihydroxyfawcettidine	D	α -OH	H	α -OH			21
46	8 α , 11 α -dihydroxyfawcettidine	D	H	α -OH	α -OH			21
47	lycoposerramine C	E						20
48	蛇足石杉新碱 (neohuperzine)	F						24
49	macleanine	G						25
50	huperzine S (2 β ,13 β -epoxyalopecuridine)	H						17
51	phlegmariurine A	I	H					20
52	lycoposerramine E	I	α -OH					20
53	huperzine T	J						17
54	7 α , 11 α -dihydroxy-phlegmariurine B	K	H	OH	OH			26
55	11 α -hydroperoxyphlegmariurine B	K	H	H	OOH			27
56	2 α -hydroxyphlegmariurine B	K	OH	H	H			28
57	7 α -hydroxyphlegmariurine B	K	H	OH	H			26
58	11 α -hydroxyphlegmariurine B	K	H	H	OH			26
59	7-hydroperoxy-phlegmariurine B	K	H	OOH	H			27
60	马尾杉碱乙 (phlegmariurine B)	K	H	H	H			27
61	8 α -hydroxyphlegmariurine B	L	α -OH					28
62	8 β -hydroxyphlegmariurine B	L	β -OH					29
63	phlegmariurine B	L	H					19
64	2-oxophlegmariurine B	M	O	2H				30
65	11-oxophlegmariurine B	M	2H	O				30
66	huperzine R	N						31
67	lycoflexine	O	H	H				20
68	lycoposerramine D	O	OH	H				20
69	lycoposerramine U	O	H	OH				20
70	千层塔宁碱 (serratinine)	P	OH	H				12
71	千层塔碱 (serratine)	P	H	OH				32
72	千层塔他尼定碱 (serratanidine)	P	OH	OH				11
73	8-去氧千层塔宁碱 (8-deoxyserratinine)	P	H	H				33
74	serratezomine B	P	OH, N-oxide	H				7
75	huperserratinine	P		H				34
76	huperzine H	Q						35
77	huperzine W	R						36
78	serratezomine A	S						7
79	lycoposerramine A	T						37
80	lycoposerramine S	U						20
81	huperzine P	V						19
82	huperzine Q	W						38
83	N-oxyhuperzine Q	W						38

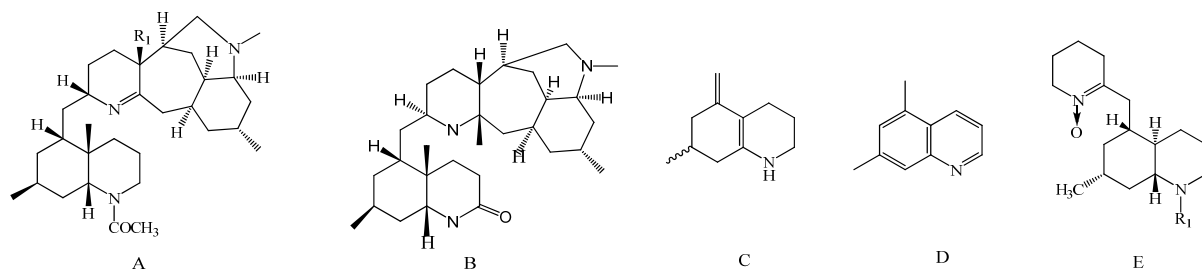


图6 蛇足石杉中的 miscellaneous 型石松生物碱的母核

Fig. 6 Skeleton of miscellaneous-type lycopodium alkaloids from *H. serrata*

表4 蛇足石杉中的 miscellaneous 型石松生物碱

Table 4 Miscellaneous-type lycopodium alkaloids from *H. serrata*

序号	名称	母核	R ₁	文献
84	lucidine B (serratanine A)	A	H	11
85	oxolucidine B (serratanine B)	A	OH	39
86	huperzine V	B		40
87	蛇足石杉碱乙 (huperzine B)	C		41
88	马尾杉碱 N (phlegmariurine N)	D		13
89	huperzine J	E	CH ₃	42
90	huperzine K	E	H	42
91	huperzine L	E	CH ₃ , N _β -oxide	42

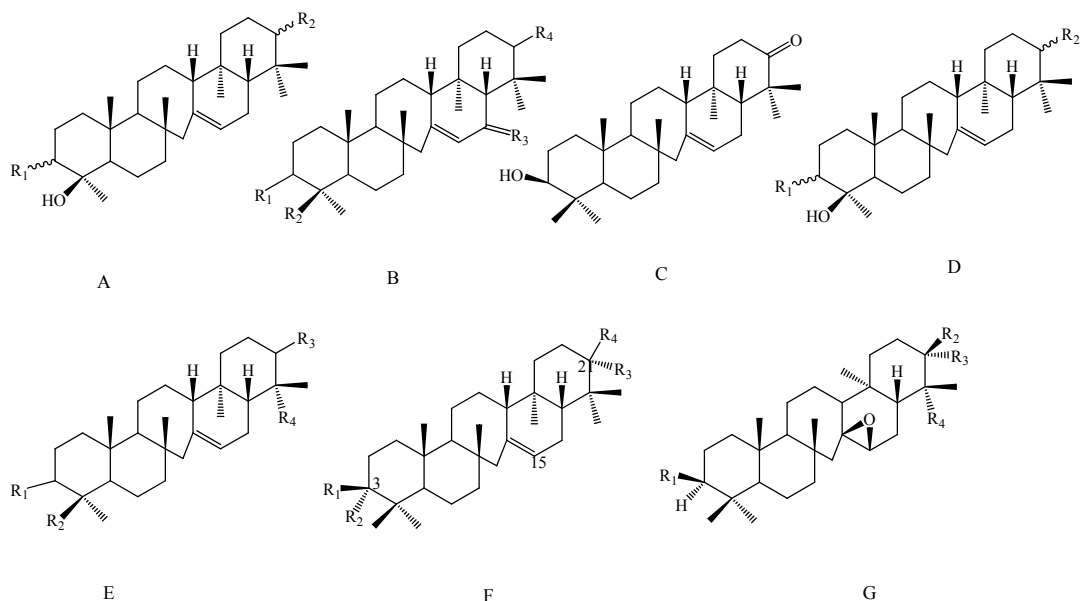


图7 蛇足石杉中的石松三萜母核

Fig. 7 Skeleton of serratene-type triterpenoids from *H. serrata*

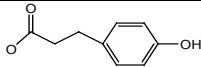
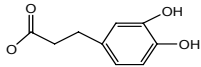
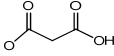
强。单次 ig 给药后, Hup-A 对脑内 AChE 抑制作用时间长于 E2020 和 Tacrine, 且多次给药未有耐受性。说明 Hup-A 是一个高选择性 AChE 抑制剂。

6β-羟基石杉碱甲是继石杉碱甲后从蛇足石杉中分离得到的又一个强效胆碱酯酶抑制剂, 其对电

鳗 AChE 的抑制作用比 Hup-A 强约 4 倍, 而毒性低于 Hup-A。马尾杉碱 M 和异福定碱也有较好的胆碱酯酶抑制作用^[13-14]。Kazuaki 等^[21]研究发现 2α, 11α-dihydroxyfawcettidine 和 lycoposerramine H^{3C} 具有 AChE 抑制活性, IC₅₀ 分别为 27.9 和 16.7

表5 蛇足石杉中的石松三萜成分

Table 5 Serratene-type triterpenoids from *H. serrata*

序号	名称	母核	取代基位置				文献
			R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	
92	21 α -hydroxserrat-14-en-3 β -yl <i>p</i> -dihydro-coumarate	A					43
93	21 α -hydroxserrat-14-en-3 β -yl dihydrocoumarate	A					43
94	21 α -hydroxserrat-14-en-3 β -yl propanedioic acid monoester	A					43
95	3 α , 21 α -dihydroxserrat-14-en-24-oic acid	B	OH	COOH	H	α -OH	43
96	16-oxo-3 α , 21 β -dihydroxserrat-14-en-24-al	B	OH	CHO	O	β -OH	43
97	16-oxo-3 α , 21 β -dihydroxserrat-14-en-24-oic acid	B	OH	COOH	O	β -OH	43
98	16-oxo-21 β -hydroxserrat-14-en-3 α -yl acetate	B	OAC	CH ₃	O	β -OH	43
99	16-氧代双表千层塔烯二醇 (16-oxodiepiser-ratenediol)	B	α -OH	CH ₃	O	β -OH	43-45
100	3 α , 21 β , 24-trihydroxserrat-14-en-16-one	B	α -OH	OH	O	β -OH	43
101	3 β , 21 β -dihydroxserrat-14-en-16-one	B	β -OH	CH ₃	O	β -OH	43
102	16-氧代-千层塔醇 (16-oxoserratriol)	B	β -OH	CH ₃	O	β -OH	43
103	千层塔尼醇 (tohogenine)	B	β -OH	OH	O	α -OH	43
104	3 β -hydroxserrat-14-en-21-one	C					43
105	3 β , 21 α -dihydroxserrat-14-en-24-ol	D	β -OH	α -OH			43
106	3 β , 21 β -dihydroxserrat-14-en-24-ol	D	β -OH	β -OH			43
107	3 α , 21 β -dihydroxserrat-14-en-24-ol	D	α -OH	β -OH			43
108	3 β , 21 β -dihydroxserrat-14-en-29-ol	E	β -OH	CH ₃	β -OH	OH	43
109	3 α , 21 β -dihydroxserrat-14-en-24, 29-diol	E	α -OH	OH	β -OH	OH	43
110	serrat-14-en-3 β , 21 β , 29-triol	E	β -OH	CH ₃	β -OH	CH ₂ OH	45
111	serrat-14-en-3 α , 21 β , 24, 29-tetraol	E	α -OH	CH ₂ OH	β -OH	CH ₂ OH	45
112	serrat-14-en-3 β , 21 α , 24-triol	E	β -OH	CH ₂ OH	α -OH	CH ₃	45
113	serrat-14-en-3 β , 21 β , 24-triol	E	β -OH	CH ₂ OH	β -OH	CH ₃	45
114	千层塔烯二醇-21-乙酸乙酯 (serratenediol-21-acetate)	F	OH	H	OAc	H	43
115	21-表千层塔烯二醇-3-乙酸乙酯 (21-episerratene-diol acetate)	F	OAc	H	H	OH	43
116	千层塔烯二醇-3-乙酸乙酯 (serratenediol-3-acetate)	F	OAc	H	OH	H	43
117	21-表千层塔烯二醇 (21- <i>epi</i> -serratenediol)	F	OH	H	H	OH	43
118	千层塔烯二醇 (serratenediol)	F	OH	H	OH	H	43-44
119	21 β -hydroxserrat-14-en-3 α -ol	F	H	OH	H	OH	43
120	14 β , 15 β -epoxy-3 β -hydroxserrat-21 β -ol	G	OH	OH	H	CH ₃	46
121	14 β , 15 β -epoxy-3 β -hydroxserrat-21 α -ol	G	OH	H	OH	CH ₃	46
122	14 β , 15 β -epoxy-3 β -hydroxserrat-21 α -ol-3 β -O-acetate	G	OAc	OH	H	CH ₃	46
123	14 β , 15 β -epoxyserrat-3 β , 21 β , 29-triol	G	OH	OH	H	CH ₂ OH	45

$\mu\text{mol/L}$ 。Tan 等^[19,31]对 huperzine P、fawcettimine、phlegmariunine B 和 huperzine R 的 AChE 抑制活性进行实验, 它们的抑制浓度分别为 90/7、95/23、96/28、95/27 $\mu\text{mol/L}$, 活性没有 Hup-A 显著。

2.2 细胞毒活性

Morita 等^[7]发现 serratezomines A、B 的抗鼠淋巴瘤 L1210 细胞的细胞毒活性的 IC_{50} 分别为 9.7 和 7.2 $\mu\text{g/mL}$, 而对人体皮肤癌 KB 细胞的细胞毒活性的 IC_{50} 分别为大于 10 和 5.1 $\mu\text{g/mL}$ 。

3 结语

经过近 20 年对蛇足石杉的化学成分研究, 已从中分离鉴定了 123 个化学成分, 其中石松生物碱 91 个, 石松三萜 32 个。而从蛇足石杉分离出来的最具 AChE 抑制活性的 Hup-A, 以及活性较强的石杉碱乙和 6 β -羟基石杉碱甲, 均属于 lycodine 型石松生物碱, 该类生物碱迄今仅分离鉴定了 10 个成分, 有待继续深入研究, 而其他类生物碱基本没有活性或活性极低或未进行药理实验。蛇足石杉为多年生植物, 生长缓慢, 全草提取 Hup-A 量甚微, 仅十万分之六左右。近年来由于工业需求量大, 蛇足石杉资源日趋枯竭, 目前还没有完全取得栽培研究的成功, 而 Hup-A 全合成路线开发工艺复杂, 成本十分高昂。结合 4 类石松生物碱的内在相互关系, 以其他类生物碱为先导化合物, 开展生物转化或半化学合成开发 Hup-A 为未来之研究趋势。同时也需加大蛇足石杉组培和孢子繁育研究, 尽快攻克蛇足石杉栽培技术难点, 促进濒危中药资源的可持续利用。石松三萜结构有一定的独特性, 有待进行多方面活性筛选, 而不是局限于对 AChE 的抑制活性研究。另外, 蛇足石杉的其他成分基本没有研究, 亦需加以深入研究。

参考文献

- [1] 国家中医药管理局. 中华本草 (第 7 卷) [M]. 上海: 上海科技出版社, 1998.
- [2] 徐择邻, 储宾孟, 栾新慧, 等. 福定碱的结构测定 [J]. 解放军医学杂志, 1985, 10(4): 263-264.
- [3] 刘嘉森, 俞超美, 周有作, 等. 石杉碱甲和石杉碱乙的化学研究 [J]. 化学学报, 1986, 44(10): 1035-1040.
- [4] Ma X Q, David R G. The lycopodium alkaloids [J]. *Nat Prod Rep*, 2004, 21: 752-772.
- [5] 袁珊琴, 冯 锐, 顾国明. 蛇足石杉生物碱成分的研究 (III) [J]. 中草药, 1995, 26(3): 115-117.
- [6] Takavama H, Katakawa K, Kitajima M, *et al.* Ten new Lycopodium alkaloids having the lycopodane skeleton isolated from *Lycopodium serratum* Thunb. [J]. *Chem Pharm Bull*, 2003, 51: 1163-1169.
- [7] Morita H, Arisaka M, Yoshida N, *et al.* Serratezomines A-C, new alkaloids from *Lycopodium serratum* var. *serratum* [J]. *J Org Chem*, 2000, 65: 6241-6245.
- [8] Tan C H, Ma X Q, Jiang S H, *et al.* Three new hydroxylated serratidine alkaloids from *Huperzia serrata* [J]. *Nat Prod Lett*, 2002, 16: 149-153.
- [9] 王保德, 王 建, 孙海芳, 等. 几个石松类生物碱的质谱分析 [J]. 有机化学, 2001, 21(8): 606-610.
- [10] 王保德, 滕宁宁, 朱大元. 石杉碱 O 的结构鉴定 [J]. 有机化学, 2000, 20(5): 812-814.
- [11] Inubushi Y, Ishii H, Yasui B, *et al.* Studies on the constituents of domestic *Lycopodium* plants [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1967, 87: 1394-1403.
- [12] Ma X Q, Jiang S H, Zhu D Y. Alkaloid patterns in *Huperzia* and some related genera of Lycopodiaceae sensu lato occurring in China and their contribution to classification [J]. *Biochem Syst Ecol*, 1998, 26: 723-728.
- [13] 袁珊琴, 赵毅民. 蛇足石杉生物碱成分的研究 (IV) [J]. 中草药, 2000, 31(7): 498-499.
- [14] 袁珊琴, 赵毅民. 蛇足石杉生物碱成分的研究 (VI) [J]. 中草药, 2003, 34(7): 595-596.
- [15] 袁珊琴, 魏同泰. 蛇足石杉生物碱成分的研究 [J]. 药学学报, 1988, 23(7): 516-520.
- [16] 袁珊琴, 冯 锐, 顾国明. 蛇足石杉生物碱成分的研究 (II) [J]. 中草药, 1994, 25(9): 453-454.
- [17] Tan C H, Ma X Q, Chen G F, *et al.* Huperzines S, T, U: New lycopodium alkaloids from *Huperzia serrata* [J]. *Can J Chem*, 2003, 81: 315-318.
- [18] Hu P, Gross M L, Yuan S Q, *et al.* Mass spectrometric differentiation of huperzine, N, N-dimethylhuperzine A and N-methylhuperzine B [J]. *Org Mass Spectr*, 1992, 27: 99-104.
- [19] Tan C H, Jiang S H, Zhu D Y. Huperzine P, a novel Lycopodium alkaloid from *Huperzia serrata* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 5733-5736.
- [20] Takavama H, Katakawa K, Kitajima M, *et al.* Seven new Lycopodium alkaloids, lycoposerramines-C, -D, -E, -P, -Q, -S, -U, from *Lycopodium serratum* Thunb. [J]. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43: 8307-8311.
- [21] Kazuaki K, Akiko N, Noriyuki K, *et al.* Fawcettimine-related alkaloids from *Lycopodium serratum* [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70: 1024-1028.
- [22] Gao W Y, Wang B D, Li Y M, *et al.* A new alkaloid and arbutin from the whole plant of *Huperzia serrata* [J]. *Chin Chem Lett*, 2000, 18: 614-616.
- [23] Yasui B, Ishii H, Harayama T, *et al.* Structure of

- serratinidine: Correlation with serratinine [J]. *Tetrahedron Lett*, 1966, 33: 3967-3973.
- [24] 袁珊琴, 赵毅民, 冯 锐. 蛇足石杉新碱的结构鉴定 [J]. *药学学报*, 2002, 37: 946-949.
- [25] Ayer W A, Ma Y T, Liu J S, *et al.* Macleanine, a unique type of dinitrogenous Lycopodium alkaloid [J]. *Can J Chem*, 1994, 72: 128-130.
- [26] Tan C H, Wang B D, Jiang S H, *et al.* New Lycopodium alkaloids from *Huperzia serrata* [J]. *Planta Med*, 2002, 68: 188-190.
- [27] Tan C H, Ma X Q, Zhou H, *et al.* Two novel hydroperoxylated Lycopodium alkaloids from *Huperzia serrata* [J]. *Acta Bot Sin*, 2003, 45: 118-121.
- [28] 谭小健, 王海顷, 蒋华良, 等. 8 α -OH 马尾杉碱 B 的结构鉴定-NMR 谱分析及密度泛函理论研究 [J]. *化学学报*, 2000, 58: 1386-1392.
- [29] 袁珊琴, 赵毅民. 蛇足石杉中一个新的 Phlegmariurine 型生物碱 [J]. *药学学报*, 2003, 38(8): 596-598.
- [30] Tan C H, Chen G F, Ma X Q, *et al.* Three new phlegmariurine B-type Lycopodium alkaloids from *Huperzia serrata* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2002, 4: 227-231.
- [31] Tan C H, Chen G F, Ma X Q, *et al.* Huperzine R, a novel 15-carbon Lycopodium alkaloid from *Huperzia serrata* [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65: 1021-1022.
- [32] 张秀尧, 王 惠. 蛇足草(千层塔)的化学成分研究 [J]. *中草药*, 1990, 21(4): 146-147.
- [33] 李 军, 韩燕艺, 刘嘉森. 千层塔生物碱的研究 [J]. *中草药*, 1987, 18(2): 50-51.
- [34] Zhu D Y, Jiang S H, Huang M F, *et al.* Huperserratinine from *Huperzia serrata* [J]. *Phytochemistry*, 1994, 36: 1069-1072.
- [35] Gao W Y, Li Y M, Wang B D, *et al.* Huperzine H, a new Lycopodium alkaloid from *Huperzia serrata* [J]. *Chin Chem Lett*, 1999, 10: 463-466.
- [36] Tan C H, Ma X Q, Chen G F, *et al.* Huperzine W, a novel 14 carbons Lycopodium alkaloid from *Huperzia serrata* [J]. *Chin Chem Lett*, 2002, 13: 331-332.
- [37] Takayama H, Katakawa K, Kitajima M, *et al.* A new type of Lycopodium alkaloid, lycoposerramine-A, from *Lycopodium serratum* Thunb. [J]. *Org Lett*, 2001, 3: 4165-4167.
- [38] Tan C H, Ma X Q, Chen G F, *et al.* Two novel Lycopodium alkaloids from *Huperzia serrata* [J]. *Helv Chim Acta*, 2002, 85: 1058-1061.
- [39] Ayer W A, Browne L M, Nakahara Y, *et al.* A new type of Lycopodium alkaloid. The C₃₀N₃ alkaloids from *Lycopodium lucidulum* [J]. *Can J Chem*, 1979, 57: 1105-1107.
- [40] Liu H Q, Tan C H, Jiang S H, *et al.* Huperzine V, a new Lycopodium alkaloid from *Huperzia serrata* [J]. *Chin Chem Lett*, 2004, 15: 303-304.
- [41] 袁珊琴, 赵毅民, 冯 锐. 蛇足石杉生物碱成分的研究 (V) [J]. *军事医学科学院院刊*, 2001, 25(1): 57-58.
- [42] Gao W Y, Li Y M, Jiang S H, *et al.* Three Lycopodium alkaloid N-oxides from *Huperzia serrata* [J]. *Planta Med*, 2000, 66: 664-667.
- [43] Zhou H, Tan C H, Jiang S H, *et al.* Serratene-type triterpenoids from *Huperzia serrata* [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66: 1328-1332.
- [44] 李 军, 韩燕艺, 刘嘉森. 千层塔中三萜成分的研究 [J]. *药学学报*, 1988, 23(7): 549-552.
- [45] Zhou H, Li Y S, Tong X T, *et al.* Serratane-type triterpenoids from *Huperzia serrata* [J]. *Nat Prod Res*, 2004, 18(5): 453-459.
- [46] Zhou H, Jiang S H, Tan C H, *et al.* New epoxyserratanes from *Huperzia serrata* [J]. *Planta Med*, 2003, 69: 91-94.
- [47] Wang R, Tang X C. Neuroprotective effects of Huperzine A [J]. *Neurosignals*, 2005, 14: 71-82.
- [48] Wang R, Yan H, Tang X C. Progress in studies of huperzine A [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2006, 27(1): 1-26.
- [49] 谭昌恒, 朱大元. 石松生物碱研究进展. [J]. *中国天然药物*, 2003, 1(1): 1-7.