

连花清瘟胶囊化学成分研究 (I)

毕 丹^{1,2,3}, 孙云波^{1,2#}, 宋联强^{1,2}, 任 晋^{1,2}, 张创峰^{1,2*}, 沈 硕^{1,2*}

1. 河北省中西医结合医药研究院, 河北 石家庄 050035

2. 北京以岭药业有限公司, 北京 102600

3. 石家庄以岭药业股份有限公司, 河北 石家庄 050035

摘要: 目的 研究连花清瘟胶囊化学成分。方法 采用硅胶、凝胶柱色谱、液相色谱等多种色谱方法对其进行分离和纯化, 根据理化性质及波谱数据进行结构鉴定。结果 从连花清瘟胶囊孔树脂 70%乙醇部位分离得到 20 个化合物, 分别鉴定为芦荟大黄素 (1)、连翘脂素 (2)、cepharanone B (3)、松脂醇 (4)、表松脂醇 (5)、松脂素单甲醚 (6)、胡椒内酰胺 A (7)、反式对羟基肉桂酸乙酯 (8)、刺芒柄花素 (9)、异甘草素 (10)、柚皮素 (11)、山柰酚 (12)、 ω -羟基大黄素 (13)、大黄酸 (14)、大黄素甲醚-8-O- β -D-吡喃葡萄糖苷 (15)、4,5-dioxodehydroasimilobine (16)、kaempferol-3-O- α -L-ramnopyranosyl-4''-O-E-(4-hydroxy)-cinnamoyl (17)、大黄酚-1-O- β -D-吡喃葡萄糖苷 (18)、大黄酚-8-O- β -D-吡喃葡萄糖苷 (19)、大黄素-8-O- β -D-吡喃葡萄糖苷 (20)。结论 化合物 2、3、5~17、19、20 为首次从该复方中分离得到, 为阐明连花清瘟胶囊药效物质奠定了基础。

关键词: 连花清瘟胶囊; 芦荟大黄素; 连翘脂素; 松脂醇; 刺芒柄花素; 异甘草素; 柚皮素

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)04 - 0795 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.04.007

Study of chemical components from Lianhua Qingwen Capsule (I)

BI Dan^{1,2,3}, SUN Yun-bo^{1,2}, SONG Lian-qiang^{1,2}, REN Jin^{1,2}, ZHANG Chuang-feng^{1,2}, SHEN Shuo^{1,2}

1. Hebei Province Institute of Integrated Traditional and Western Medicine, Shijiazhuang 050035, China

2. Beijing Yiling Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing 102600, China

3. Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co., Ltd., Shijiazhuang 050035, China

Abstract: **Objective** To study the chemical constituents of Lianhua Qingwen Capsule (LQC). **Methods** The compounds were isolated and purified by column chromatography over silica gel and sephadex LH-20, and preparative RP-HPLC. Their structures were elucidated by physicochemical properties and spectral analyses. **Results** Twenty compounds were isolated and identified as aloe-emodin (1), phillygenol (2), cepharanone B (3), pinoselinol (4), epipinoselinol (5), pinoselinol monomethyl ether (6), piperolactam A (7), (E)-ethyl 3-(4-hydroxyphenyl) acrylate (8), formononetin (9), isoliquiritigenin (10), naringenin (11), kaempferol (12), citreorosein (13), rhein (14), physcion-8-O- β -D-glucopyranoside (15), 4,5-dioxodehydroasimilobine (16), kaempferol-3-O- α -L-ramnopyranosyl-4''-O-E-(4-hydroxy)-cinnamoyl (17), chrysophanol-1-O- β -D-glucopyranoside (18), chrysophanol-8-O- β -D-glucopyranoside (19), and emodin-8-O- β -D-glucopyranoside (20). **Conclusion** Compounds 2, 3, 5—17, 19, and 20 are isolated from LQC for the first time. This study establishes the foundation for explaining the efficient substance of LQC.

Key words: Lianhua Qingwen Capsule; aloe-emodin; phillygenol; pinoselinol; formononetin; isoliquiritigenin; naringenin

连花清瘟胶囊是石家庄以岭药业股份有限公司研发的六类中药新药, 由金银花、连翘、鱼腥草、大黄等多味中药制成的中药制剂。临床上用于治疗

流行性感属热毒袭肺症, 可明显改善流感患者发热或高热、恶寒、肌肉酸痛、鼻塞流涕、咳嗽、头痛、咽干咽痛、舌偏红、苔黄或黄腻等临床症状或

收稿日期: 2017-07-27

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (81503231); 国家科技重大专项 (2017ZX09307002); 北京市科技计划 (Z171100004517014)

作者简介: 毕 丹, 博士, 从事天然药物化学研究及中药质量分析研究。Tel: (010)58297153 E-mail: bidan_2005@163.com

*通信作者 张创峰, 博士, 从事天然药物化学研究。Tel: (010)58297153 E-mail: zcf4300@126.com

沈 硕, 博士, 从事天然药物化学研究。Tel: (010)58297153 E-mail: ssarticle2007@163.com

#并列第一作者

体症^[1]。药理研究表明连花清瘟胶囊体外抗甲型H3N2流感病毒,提高FM1株流感病毒感染小鼠平均存活时间,延长生命率,具有退热消炎、止咳化痰作用,可迅速缓解流感症状;提高细胞免疫和体液免疫功能,增强机体抗病康复能力^[2-8]。中药复方作为一个有机整体,并不是各单味药的简单加和,中药复方与单味药的作用存在显著差异,中药配伍后产生一种或几种原单味药所不具备的效能,采用植物化学方法对全方化学进行系统的提取、分离、纯化,并进行结构鉴定,可全面分析中药复方的化学成分,比较药物配伍中是否有新物质产生,阐明中药复方发挥药理作用的物质基础,解释中医方剂配伍的科学内涵,探索复方制剂过程中化学成分的变化规律。为了阐明连花清瘟胶囊的化学物质基础,本课题组对连花清瘟胶囊进行了系统地化学成分研究,并对连花清瘟胶囊不同分离部位进行了抗炎活性的筛选,结果显示大孔树脂70%乙醇部位具有抗炎活性,通过化学和谱学方法从中分离并鉴定了20个化合物,分别为芦荟大黄素(aloe-emodin, 1)、连翘脂素(phillygenol, 2)、cepharanone B (3)、松脂醇(pinoresinol, 4)、表松脂醇(epipinoresinol, 5)、松脂素单甲醚(pinoresinol monomethyl ether, 6)、胡椒内酰胺A(piperolactam A, 7)、反式对羟基肉桂酸乙酯[(*E*)-ethyl 3-(4-hydroxyphenyl)acrylate, 8]、刺芒柄花素(formononetin, 9)、异甘草素(isoliquiritigenin, 10)、柚皮素(naringenin, 11)、山柰酚(kaempferol, 12)、 ω -羟基大黄素(citreorosein, 13)、大黄酸(rhein, 14)、大黄素甲醚-8-*O*- β -D-吡喃葡萄糖苷(physcion-8-*O*- β -D-glucopyranoside, 15)、4,5-dioxodehydroasimilobine (16)、kaempferol-3-*O*- α -L-rhamnopyranosyl-4"-*O*-*E*-(4-hydroxy)-cinnamoyl (17)、大黄酚-1-*O*- β -D-吡喃葡萄糖苷(chrysophanol-1-*O*- β -D-glucopyranoside, 18)、大黄酚-8-*O*- β -D-吡喃葡萄糖苷(chrysophanol-8-*O*- β -D-glucopyranoside, 19)、大黄素-8-*O*- β -D-吡喃葡萄糖苷(emodin-8-*O*- β -D-glucopyranoside, 20)。连花清瘟胶囊化学成分研究虽有报道,但从中分离得到的化学成分并不多,本研究对连花清瘟胶囊不同分离部位进行抗炎活性筛选,从活性部位分离鉴定了20个化合物,其中,化合物2、3、5~17、19、20为首次从该复方中分离得到,为阐述连花清瘟胶囊药效物质奠定了基础。

1 仪器与材料

Bruker AVIIIHD 600 核磁共振波谱仪(瑞士Bruker公司);Agilent NMR VNMRS 600 核磁共振波谱仪(美国Agilent公司);Synapt G2-S Mass 质谱仪(美国Waters公司);Waters 1525 制备液相色谱仪(美国Waters公司);Sephadex LH-20(美国GE Healthcare公司);柱色谱硅胶(100~200目和200~300目,青岛海洋化工厂);薄层色谱硅胶板GF₂₅₄(青岛海洋化工厂);AB-8大孔吸附树脂(沧州宝恩吸附材料科技有限公司);YMC-Pack R & D ODS-A(250 mm×20 mm, 10 μ m, 日本YMC公司);Milli-Q 纯水净化器(美国Millipore公司)。连花清瘟胶囊总浸膏(石家庄以岭药业股份有限公司,批号B1509001)。分析纯乙醇、甲醇和二氯甲烷(北京化工厂);色谱纯甲醇(美国Thermo Fisher公司)。

2 提取与分离

取连花清瘟胶囊总浸膏5 kg,加水溶解,静置过夜,离心,取上清液上AB-8大孔树脂柱(180 cm×20 cm),依次用水及10%、30%、50%、70%、95%乙醇洗脱,回收溶剂得到各部分浸膏。取70%乙醇浸膏28 g,经硅胶柱色谱,以二氯甲烷-甲醇(150:1→7:1)进行梯度洗脱,收集洗脱液,TLC 合并流分,得到5个组分Fr. A~E。Fr. A经Sephadex LH-20,以二氯甲烷-甲醇(1:1)洗脱纯化后,进行制备高效液相色谱(甲醇-水5.8:4.2)分离纯化,得到化合物1(41 mg)、2(68 mg)、3(2.8 mg)和4(66 mg)。Fr. B经Sephadex LH-20,以二氯甲烷-甲醇(1:1)洗脱纯化后,进行制备高效液相色谱(甲醇-水7:3)分离纯化,得到化合物5(11 mg)、6(16 mg)、7(6 mg)和8(2.8 mg)。Fr. C经Sephadex LH-20,以甲醇洗脱纯化后,进行制备高效液相色谱(甲醇-水3:1)分离纯化,得到化合物9(3 mg)、10(7 mg)、11(6 mg)和12(4 mg)。Fr. D经Sephadex LH-20,以甲醇洗脱纯化后,进行制备高效液相色谱(甲醇-水3:2)分离纯化,得到化合物13(7 mg)、14(23 mg)和15(5 mg)。Fr. E经Sephadex LH-20,以甲醇洗脱纯化后,进行制备高效液相(甲醇-水3:2)分离纯化,得到化合物16(5 mg)、17(9 mg)、18(8 mg)、19(8 mg)和20(9 mg)。

3 结构鉴定

化合物1:黄色粉末;ESI-MS m/z : 271 [$M+H$]⁺; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.00 (2H, s, 1,

8-OH), 7.86 (1H, m, H-5), 7.76 (2H, m, H-4, 6), 7.44 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-7), 7.35 (1H, s, H-2), 4.69 (2H, s, 3-CH₂OH); ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 161.6 (C-1), 119.3 (C-2), 153.7 (C-3), 117.1 (C-4), 120.7 (C-5), 137.3 (C-6), 124.4 (C-7), 161.3 (C-8), 191.6 (C-9), 181.5 (C-10), 133.3 (C-10a), 115.9 (C-8a), 114.4 (C-9a), 133.1 (C-4a), 62.0 (3-CH₂OH)。以上数据与文献报道一致^[9], 故鉴定化合物 **1** 为芦荟大黄素。

化合物 **2**: 无色粉末; ESI-MS m/z : 395 [M+Na]⁺; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 6.84~6.94 (6H, m, Ar-H), 5.61 (1H, s, 4'-OH), 4.88 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-7), 4.43 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-7'), 4.13 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-9'a), 3.91 (3H, s, 3-OCH₃), 3.90 (3H, s, 3'-OCH₃), 3.89 (3H, s, 4-OCH₃), 3.87 (1H, m, H-9'b), 3.84 (1H, m, H-9b), 3.34 (2H, m, H-8, 9a), 2.91 (1H, m, H-8'); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 130.9 (C-1), 108.9 (C-2), 148.8 (C-3), 148.0 (C-4), 111.0 (C-5), 117.7 (C-6), 82.0 (C-7), 50.1 (C-8), 69.7 (C-9), 133.0 (C-1'), 108.5 (C-2'), 146.7 (C-3'), 145.3 (C-4'), 114.2 (C-5'), 119.2 (C-6'), 87.7 (C-7'), 54.5 (C-8'), 71.0 (C-9'), 55.9 (3×OCH₃)。以上数据与文献报道一致^[10], 故鉴定化合物 **2** 为连翘脂素。

化合物 **3**: 黄色粉末; ESI-MS m/z : 302 [M+Na]⁺; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.86 (1H, s, H-2), 9.12 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-5), 7.57 (2H, m, H-6, 7), 7.95 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-8), 7.14 (1H, s, H-9), 4.05 (3H, s, 4-OCH₃), 4.03 (3H, s, 3-OCH₃), 10.85 (1H, s, -NH); ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 168.4 (-CONH-), 121.6 (C-4a), 154.3 (C-3), 150.4 (C-4), 109.9 (C-2), 119.9 (C-1), 127.5 (C-7), 126.9 (C-5), 125.9 (C-4b), 125.5 (C-6), 129.1 (C-8), 134.8 (C-8a), 104.6 (C-9), 135.1 (C-10), 123.3 (C-10a), 56.9 (3-OCH₃), 59.9 (4-OCH₃)。以上数据与文献报道一致^[11], 故鉴定化合物 **3** 为 cepharanone B。

化合物 **4**: 无色粉末; ESI-MS m/z : 357 [M-H]⁻; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 6.90 (2H, s, H-2, 2'), 6.89 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, H-5, 5'), 6.82 (2H, dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, H-6, 6'), 4.74 (2H, d, $J = 4.2$ Hz, H-7, 7'), 3.10 (2H, m, H-8, 8'), 3.88 (2H, dd, $J = 9.3, 3.0$ Hz, H-9a, 9'a), 4.25 (2H, dd, $J = 8.8, 6.6$ Hz, H-9b, 9'b), 3.91 (6H, s, 3, 3'-OCH₃), 5.58 (2H, brs, 4, 4'-OH); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 132.9 (C-1, 1'), 108.6

(C-2, 2'), 146.7 (C-3, 3'), 145.2 (C-4, 4'), 114.3 (C-5, 5'), 119.0 (C-6, 6'), 85.9 (C-7, 7'), 54.2 (C-8, 8'), 71.7 (C-9, 9'), 56.0 (3, 3'-OCH₃)。以上数据与文献报道一致^[12], 故鉴定化合物 **4** 为松脂醇。

化合物 **5**: 无色胶状物; ESI-MS m/z : 357 [M-H]⁻; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 6.95 (1H, s, H-2'), 6.89 (3H, m, H-2, 5, 5'), 6.84 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-6), 6.78 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-6'), 4.43 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-7), 4.86 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-7'), 2.90 (1H, m, H-8), 3.32 (1H, m, H-8'), 3.32 (1H, m, H-9'a), 3.84 (2H, m, H-9a, 9'b), 4.12 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-9b), 3.90, 3.92 (各 3H, s, 3, 3'-OCH₃), 5.60 (2H, brs, 4, 4'-OH); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 133.0 (C-1), 130.3 (C-1'), 108.5 (C-2), 108.4 (C-2'), 145.3 (C-3), 144.6 (C-3'), 146.7 (C-4), 146.4 (C-4'), 114.2 (C-5, 5'), 119.2 (C-6), 118.4 (C-6'), 87.7 (C-7), 82.1 (C-7'), 54.5 (C-8), 50.1 (C-8'), 71.0 (C-9), 69.7 (C-9'), 55.9, 56.0 (3, 3'-OCH₃)。以上数据与文献报道一致^[12], 故鉴定化合物 **5** 为表松脂醇。

化合物 **6**: 无色粉末; ESI-MS m/z : 371 [M-H]⁻; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 3.09 (2H, s, H-8, 8'), 3.88, 3.89, 3.89 (9H, s, 3×OCH₃), 3.70~4.25 (4H, m, H-9, 9'), 4.75 (2H, dd, $J = 9.0, 4.2$ Hz, H-7, 7'), 6.82~6.91 (6H, m, Ar-H); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 54.2 (C-8, 8'), 85.8 (C-7, 7'), 71.7 (C-9, 9'), 133.5 (C-1), 132.9 (C-1'), 108.6 (C-2), 109.2 (C-2'), 149.2 (C-3), 146.7 (C-3'), 148.7 (C-4), 145.3 (C-4'), 111.1 (C-5), 114.3 (C-5'), 118.3 (C-6), 119.0 (C-6'), 56.0 (3×OCH₃)。以上数据与文献报道一致^[13], 故鉴定化合物 **6** 为松脂素单甲醚。

化合物 **7**: 黄色粉末; ESI-MS m/z : 266 [M+H]⁺; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.66 (1H, brs, -NH), 9.27 (1H, m, H-5), 7.94 (1H, m, H-8), 7.77 (1H, s, H-2), 7.54 (2H, m, H-6, 7), 7.13 (1H, s, H-9), 4.05 (3H, s, 4-OCH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 57.7 (3-OCH₃), 104.8 (C-9), 109.0 (C-2), 114.9 (C-4a), 116.2 (C-1), 124.8 (C-11), 125.4 (C-7), 127.0 (C-6), 127.2 (C-8a), 127.9 (C-5), 129.2 (C-8), 134.6 (C-5a), 135.6 (C-10), 148.8 (C-4), 150.1 (C-3), 169.4 (C-12)。以上数据与文献报道一致^[14], 故鉴定化合物 **7** 为胡椒内酰胺 A。

化合物 **8**: 无色粉末; ESI-MS m/z : 193 [M+H]⁺; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.63 (1H, d, $J = 15.6$

Hz, H-7), 7.42 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-2, 6), 6.85 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-3, 5), 6.30 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, H-8), 4.26 (2H, q, $J = 7.2$ Hz, H-10), 1.33 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, H-11); ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 127.2 (C-1), 130.0 (C-2, 6), 115.9 (C-3, 5), 157.7 (C-4), 144.4 (C-7), 115.6 (C-8), 167.5 (C-9), 60.5 (C-10), 14.3 (C-11)。以上数据与文献报道一致^[15], 故鉴定化合物 **8** 为反式对羟基肉桂酸乙酯。

化合物 **9**: 无色粉末; ESI-MS m/z : 267 $[\text{M}-\text{H}]^-$; ^1H -NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.33 (1H, s, H-2), 7.96 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-5), 7.51 (2H, d, $J = 6.6$ Hz, H-2', 6'), 6.99 (2H, d, $J = 6.6$ Hz, H-3', 5'), 6.93 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, H-6), 6.85 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-8), 3.79 (3H, s, 4'- OCH_3); ^{13}C -NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 175.0 (C-4), 163.7 (C-7), 159.4 (C-4'), 158.0 (C-9), 153.5 (C-2), 130.5 (C-2', 6'), 127.7 (C-5), 124.8 (C-1'), 123.6 (C-3), 116.8 (C-10), 115.9 (C-6), 114.0 (C-3', 5'), 102.6 (C-8), 55.6 (4'- OCH_3)。以上数据与文献报道一致^[16], 故鉴定化合物 **9** 为刺芒柄花素。

化合物 **10**: 无色胶状物; ESI-MS m/z : 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.91 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-6'), 7.73 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H- β), 7.56 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, H- α), 7.54 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-2, 6), 6.79 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-3, 5), 6.35 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, H-5'), 6.23 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-3'); ^{13}C -NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 118.4 (C- α), 145.6 (C- β), 193.5 (C = O), 127.9 (C-1), 131.8 (C-2), 116.9 (C-3), 161.6 (C-4), 116.9 (C-5), 131.8 (C-6), 114.7 (C-1'), 167.5 (C-2'), 103.8 (C-3'), 166.6 (C-4'), 109.2 (C-5'), 133.4 (C-6')。以上数据与文献报道一致^[17], 故鉴定化合物 **10** 为异甘草素。

化合物 **11**: 黄色粉末; ESI-MS m/z : 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.25 (2H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, H-2', 6'), 6.76 (2H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, H-3', 5'), 5.84 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-8), 5.82 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-6), 5.28 (1H, dd, $J = 12.6, 3.0$ Hz, H-2), 3.05 (1H, dd, $J = 17.1, 12.6$ Hz, H-3a), 2.64 (1H, dd, $J = 17.1, 3.0$ Hz, H-3b); ^{13}C -NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 80.5 (C-2), 44.0 (C-3), 197.8 (C-4), 165.5 (C-5), 97.0 (C-6), 168.4 (C-7), 96.2 (C-8), 164.9 (C-9), 103.3 (C-10), 131.1 (C-1'), 129.0 (C-2', 6'), 116.3 (C-3', 5'), 159.0 (C-4')。以上数据与文献报道一

致^[18], 故鉴定化合物 **11** 为柚皮素。

化合物 **12**: 黄色粉末; ESI-MS m/z : 287 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.48 (1H, s, 5-OH), 10.74 (1H, s, 7-OH), 10.15 (1H, s, 4'-OH), 9.41 (1H, s, 3-OH), 6.44 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-8), 6.19 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-6), 8.04 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, H-2', 6'), 6.93 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, H-3', 5'); ^{13}C -NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 129.5 (C-2', 6'), 115.4 (C-3', 5'), 146.8 (C-2), 135.7 (C-3), 175.9 (C-4), 160.7 (C-5), 98.2 (C-6), 164.0 (C-7), 93.5 (C-8), 156.2 (C-9), 103.0 (C-10), 121.7 (C-1'), 159.2 (C-4')。以上数据与文献报道一致^[19], 故鉴定化合物 **12** 为山柰酚。

化合物 **13**: 黄色粉末; ESI-MS m/z : 285 $[\text{M}-\text{H}]^-$; ^1H -NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.13 (2H, OH-1, OH-8), 7.61 (1H, s, H-5), 7.22 (1H, s, H-7), 7.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-4), 6.50 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-2), 4.59 (2H, s, CH_2OH); ^{13}C -NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 189.1 (C-9), 181.6 (C-10), 167.0 (C-6), 164.7 (C-8), 161.4 (C-1), 152.6 (C-3), 135.1 (C-10a), 132.9 (C-4a), 120.7 (C-4), 117.0 (C-2), 114.2 (C-9a), 109.7 (C-5), 108.3 (C-8a), 107.9 (C-7), 62.1 (CH_2OH)。以上数据与文献报道一致^[20], 故鉴定化合物 **13** 为 ω -羟基大黄素。

化合物 **14**: 黄色粉末; ESI-MS m/z : 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.94 (2H, brs, α -OH), 8.13 (1H, s, H-4), 7.82 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H-6), 7.75 (1H, s, H-2), 7.73 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-5), 7.41 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-7); ^{13}C -NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 191.5 (C-9), 181.3 (C-10), 165.8 (COOH), 161.7 (C-1), 161.5 (C-8), 139.6 (C-3), 137.7 (C-6), 133.9 (C-14), 133.5 (C-11), 124.8 (C-7), 124.4 (C-2), 119.6 (C-5), 119.1 (C-4), 118.6 (C-13), 116.4 (C-12)。以上数据与文献报道一致^[21], 故鉴定化合物 **14** 为大黄酸。

化合物 **15**: 黄色粉末; ESI-MS m/z : 445 $[\text{M}-\text{H}]^-$; ^1H -NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13.08 (1H, brs, 1-OH), 7.44 (1H, s, H-2), 7.17 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-5), 7.15 (1H, s, H-4), 7.33 (1H, s, H-7), 2.40 (3H, s, CH_3), 3.95 (3H, s, OCH_3); ^{13}C -NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 165.1 (C-1), 124.7 (C-2), 161.1 (C-3), 119.7 (C-4), 114.9 (C-5), 107.7 (C-6), 106.9 (C-7), 162.2 (C-8), 186.8 (C-9), 182.3 (C-10), 106.9 (C-7), 162.2 (C-8), 186.8 (C-9), 182.3 (C-10), 106.3 (C-8a),

136.7 (C-9a), 132.4 (C-10a), 147.4 (C-4a), 56.5 (OCH₃), 21.8 (CH₃), 101.1 (C-1'), 73.6 (C-2'), 77.9 (C-3'), 70.2 (C-4'), 77.0 (C-5'), 61.2 (C-6')。以上数据与文献报道一致^[22], 故鉴定化合物 **15** 为大黄素甲醚-8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷。

化合物 **16**: 红色粉末; ESI-MS *m/z*: 292 [M-H]⁻; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.0 (1H, brs, -NH), 9.45 (1H, m, H-11), 8.08 (1H, s, H-3), 7.91 (1H, m, H-8), 7.64 (2H, m, H-9, 10), 7.47 (1H, s, H-7), 4.05 (3H, s, 1-OCH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 177.0 (C-4), 155.7 (C-5), 153.0 (C-1), 151.7 (C-2), 132.4 (C-7a), 130.4 (C-6a), 128.3 (C-8), 127.7 (C-9), 127.2 (C-11), 126.6 (C-11a), 126.1 (C-10), 124.8 (C-11b), 124.0 (C-3a), 117.2 (C-6b), 116.9 (C-3), 111.8 (C-7), 59.5 (1-OCH₃)。以上数据与文献报道一致^[23], 故鉴定化合物 **16** 为 4,5-dioxodehydroasimilobine。

化合物 **17**: 黄色粉末; ESI-MS *m/z*: 577 [M-H]⁻; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.46 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, H-7'''), 7.72 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H-2', 6'), 7.56 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H-2'', 6''), 6.96 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H-3', 5'), 6.80 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H-3'', 5''), 6.29 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, H-8'''), 6.34 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, H-6), 6.15 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, H-8), 5.36 (1H, s, H-1''); ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 177.3 (C-4), 166.0 (C-9'''), 161.2 (C-4'), 160.2 (C-9), 159.9 (C-4''), 157.2 (C-7), 156.6 (C-5), 144.6 (C-7''), 133.6 (C-3), 130.6, 130.3 (C-2', 6', 2'', 6''), 125.0 (C-1'''), 120.4 (C-1'), 115.8, 115.4 (C-3', 5', 3'', 5''), 114.2 (C-8'''), 103.6 (C-10), 101.0 (C-1''), 99.1 (C-6), 94.0 (C-8), 72.8 (C-4''), 70.0 (C-3''), 67.9 (C-2''), 67.8 (C-5''), 17.1 (C-6'')。以上数据与文献报道一致^[24], 故鉴定化合物 **17** 为 kaempferol-3-O-α-L-rhamnopyranosyl-4''-O-E-(4-hydroxy)-cinnamoyl。

化合物 **18**: 黄色粉末; ESI-MS *m/z*: 415 [M-H]⁻; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.96 (1H, s, 8-OH), 7.74 (1H, overlapped, H-6), 7.71 (1H, brs, H-4), 7.66 (1H, brs, H-5), 7.54 (1H, brs, H-2), 7.35 (1H, brs, H-7), 5.16 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, anomeric-H-1'), 4.64~3.23 (6H, m, sugar-H), 2.50 (3H, s, Ar-CH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 187.7 (C-9), 182.2 (C-10), 161.6 (C-8), 158.5 (C-1), 147.4 (C-3), 136.2 (C-6), 134.5 (C-4a), 132.6 (C-10a), 124.5 (C-7), 122.8 (C-2), 121.4 (C-4), 118.4 (C-5), 118.3 (C-9a), 116.9

(C-8a), 100.6 (C-1'), 77.4 (C-5'), 76.7 (C-3'), 73.4 (C-2'), 69.7 (C-4'), 60.7 (C-6'), 21.9 (Ar-CH₃)。以上数据与文献报道一致^[25], 故鉴定化合物 **18** 为大黄酚-1-O-β-D-吡喃葡萄糖苷。

化合物 **19**: 黄色粉末; ESI-MS *m/z*: 415 [M-H]⁻; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.88 (1H, s, OH-1), 7.19 (1H, brs, H-2), 7.49 (1H, brs, H-4), 7.70 (1H, brs, H-7), 7.85 (1H, overlapped, H-6), 7.89 (1H, overlapped, H-5), 5.16 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, anomeric-H-1'), 4.63~3.17 (6H, m, sugar-H), 2.50 (3H, s, Ar-CH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 187.5 (C-9), 182.1 (C-10), 161.9 (C-1), 158.3 (C-8), 147.6 (C-3), 136.0 (C-6), 134.9 (C-10a), 132.3 (C-4a), 124.3 (C-2), 122.6 (C-5), 120.6 (C-8a, 7), 119.3 (C-4), 114.9 (C-9a), 100.6 (C-1'), 77.4 (C-5'), 76.6 (C-3'), 73.4 (C-2'), 69.6 (C-4'), 60.7 (C-6'), 21.6 (3-CH₃)。以上数据与文献报道一致^[26], 故鉴定化合物 **19** 为大黄酚-8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷。

化合物 **20**: 黄色粉末; ESI-MS *m/z*: 431 [M-H]⁻; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.29 (1H, brs, α-OH), 7.44 (1H, s, H-4), 7.22 (1H, s, H-5), 7.13 (1H, s, H-2), 6.93 (1H, s, H-7), 5.02 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, anomeric-H-1'), 4.59~3.23 (6H, m, sugar-H), 2.39 (3H, s, Ar-CH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 186.1 (C-9), 182.4 (C-10), 165.9 (C-6), 161.8 (C-8), 161.4 (C-1), 146.7 (C-3), 136.5 (C-10a), 132.2 (C-4a), 124.2 (C-2), 119.2 (C-4), 114.6 (C-8a), 112.5 (C-9a), 109.3 (C-7), 108.8 (C-5), 101.1 (C-1'), 77.4 (C-3'), 76.4 (C-5'), 73.4 (C-2'), 69.5 (C-4'), 60.7 (C-6'), 21.5 (Ar-CH₃)。以上数据与文献报道一致^[25], 故鉴定化合物 **20** 为大黄素-8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 莫红缨, 柯昌文, 郑劲平, 等. 连花清瘟胶囊体外抗甲型流感病毒的实验研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(1): 5-9.
- [3] 莫红缨, 杨子峰, 郑劲平, 等. 连花清瘟胶囊防治流感病毒 FM1 感染小鼠的实验研究 [J]. 中药材, 2008, 31(8): 1230-1233.
- [4] 张庆宏, 杨进, 龚婕宁, 等. 连花清瘟胶囊对内毒致家兔体温的影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2007, 9(1): 44-45.
- [5] 夏敬文, 陈小东, 张静, 等. 连花清瘟胶囊对慢性阻塞性肺病的治疗作用 [J]. 复旦学报: 医学版, 2008,

- 35(3): 441-444.
- [6] 郭海, 杨进, 龚婕宁, 等. 连花清瘟胶囊对流感病毒感染小鼠T淋巴细胞亚群的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2007, 9(2): 141.
- [7] 郭海, 杨进, 龚婕宁, 等. 连花清瘟胶囊对流感病毒感染小鼠肺组织 γ -IFN的影响[J]. 河南中医, 2007, 27(5): 28-29.
- [8] 郭海, 张庆宏, 杨进, 等. 连花清瘟胶囊对流感病毒感染小鼠免疫功能的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2007, 23(2): 106-108.
- [9] 刘金平, 贾伟娜, 李东. 连花清瘟胶囊原料药的化学成分研究[J]. 天然产物研究开发, 2015, 27(11): 1887-1891.
- [10] 张凡, 赵明波, 李军, 等. 独蒜兰的化学成分研究[J]. 中草药, 2013, 44(12): 1529-1533.
- [11] 陈少丹, 高昊, 卢传坚, 等. 鱼腥草中生物碱和酰胺类成分的研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2013, 30(11): 846-850.
- [12] 赵琪, 张海龙, 张雪, 等. 短柄小连翘中乙酸乙酯部位化学成分的研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(9): 1755-1758.
- [13] Kitagawa S, Nishibe S, Benecke R, *et al.* Phenolic compounds from *Forsythia* leaves. II [J]. *Chem Pharm Bull*, 1988, 36(9): 3667-3670.
- [14] Bhattacharya P, Mondal S, Basak S, *et al.* *In vitro* susceptibilities of wild and drug resistant *leishmanial donovani* amastigotes to piperolactam A loaded hydroxypropyl- β -cyclodextrin nanoparticles [J]. *Acta Tropica*, 2016, 158: 97-106.
- [15] 骆丽萍, 成凡钦, 季龙, 等. 毛酸浆的化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(22): 4424-4427.
- [16] 王昊, 梅文莉, 郭至凯, 等. 降香的化学成分[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(9): 1625-1629.
- [17] 尹婷, 刘桦, 王邠, 等. 红血藤的化学成分[J]. 药学学报, 2008, 43(1): 67-70.
- [18] 管惠娟, 张雪, 屠凤娟, 等. 铁皮石斛化学成分的研究[J]. 中草药, 2009, 30(12): 1873-1876.
- [19] 欧徐涵, 况焱, 吴学谦, 等. 青钱柳叶子化学成分的研究[J]. 中草药, 2017, 48(23): 4840-4844.
- [20] 向兰, 郑俊华, 果德安, 等. 窄叶大黄蒽醌类化学成分研究[J]. 中草药, 2001, 32(5): 395-397.
- [21] 毕志明, 王峥涛, 徐珞珊, 等. 流苏石斛化学成分研究[J]. 药学学报, 2003, 38(7): 526-529.
- [22] 王丽, 许枏, 曹跃, 等. 药用大黄中蒽醌和非蒽醌类化学成分的分离与鉴定[J]. 沈阳药科大学学报, 2013, 30(7): 523-527.
- [23] Qu W, Wu F H, Li J, *et al.* Alkaloids from *Houtuynia cordata* and their antiplatelet aggregation activities [J]. *Chin J Nat Med*, 2011, 9(6): 425-428.
- [24] Ma Q Y, Li C S, Zhou J, *et al.* Study on chemical constituents from the ancient *Ephedra* species found in Yanghai, Xinjiang [J]. *Med Plant*, 2012, 3(8): 41-43.
- [25] 高亮亮, 许旭东, 南海江, 等. 唐古特大黄化学成分研究[J]. 中草药, 2011, 42(3): 443-446.
- [26] 曾涌, 罗建军, 李冲. 巴天酸模地上部分化学成分研究[J]. 中药材, 2013, 36(1): 57-60.