

• 化学成分 •

中华青牛胆中2个新的木脂素葡萄糖苷

蒋欢, 黄诚伟, 廖海兵*, 梁东

广西师范大学化学与药学院 省部共建药用资源化学与药物分子工程国家重点实验室, 广西 桂林 541004

摘要: 目的 研究中华青牛胆 *Tinospora sinensis* 的化学成分及其体外抗神经炎症活性。方法 采用硅胶、Sephadex LH-20、ODS 和制备型 HPLC 等色谱分离技术对化学成分进行分离纯化, 并运用理化性质结合现代谱学 (ESI-MS、¹H-NMR、¹³C-NMR、ECD) 解析技术进行结构鉴定。利用脂多糖 (LPS) 诱导的 BV-2 小胶质细胞模型进行抗神经炎症活性筛选。结果 从中华青牛胆藤茎的 95% 乙醇水提取物中分离得到 13 个化合物, 分别鉴定为中华青牛胆木脂苷 C (1)、中华青牛胆木脂苷 D (2)、裂环异落叶松脂醇-9-*O*-β-吡喃葡萄糖苷 (3)、(+)-松脂醇-4-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖苷 (4)、(+)-丁香脂素 (5)、tanegoside A (6)、(*E*)-3-[(2,3-*trans*)-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-hydroxymethyl-2,3-dihydrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-yl]-*N*-(4-hydroxyphenethyl) acrylamide (7)、银钩花胺酰 B (8)、反式-*N*-*p*-香豆酰基酪胺 (9)、*N*-反式-阿魏酰酪胺 (10)、*N*-反式-咖啡酰酪胺 (11)、克罗酰胺 K (12)、顺式-克罗酰胺 K (13)。发现 7 个化合物具有抗神经炎症活性。结论 所分离鉴定的化合物包括木脂素和生物碱, 其中化合物 1 和 2 为新化合物, 3、5、7、8、10~13 为首次从该植物中分离得到。化合物 9 和 10 的活性强于阳性对照米诺环素。

关键词: 中华青牛胆; 木脂素; 生物碱; 中华青牛胆木脂苷 C; 中华青牛胆木脂苷 D; 反式-*N*-*p*-香豆酰基酪胺; *N*-反式-阿魏酰酪胺; 神经炎症

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2018)10-2336-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.10.014

Two new lignan glucosides from caulis of *Tinospora sinensis*

JIANG Huan, HUANG Cheng-wei, LIAO Hai-bing, LIANG Dong

State Key Laboratory for Chemistry and Molecular Engineering of Medicinal Resources, School of Chemistry and Pharmaceutical Sciences, Guangxi Normal University, Guilin 541004, China

Abstract: Objective To study the chemical constituents and anti-neuroinflammatory activity of the caulis of *Tinospora sinensis* as a “Yao” medicine. **Methods** The chemical constituents were isolated and purified by silica gel, Sephadex LH-20, ODS column chromatographies, and semi-preparative HPLC. The structures of these compounds were elucidated by extensive spectroscopic analyses and chemical methods. All compounds were evaluated for their anti-neuroinflammatory effect by inhibiting the nitric oxide (NO) production in lipopolysaccharide (LPS)-activated murine BV-2 microglial cells except for compounds 7 and 8. **Results** Thirteen compounds were isolated from the caulis of *T. sinensis*. They were identified as tinosposide C (1), tinosposide D (2), *seco*-isolariciresinol 9-*O*-β-glucopyranoside (3), (+)-pinosresinol 4-*O*-β-*D*-glucopyranoside (4), (+)-syringaresinol (5), tanegoside A (6), (*E*)-3-[(2,3-*trans*)-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-hydroxymethyl-2,3-dihydrobenzo [b] [1,4]dioxin-6-yl]-*N*-(4-hydroxyphenethyl) acrylamide (7), thoreliamide B (8), *trans*-*N*-*p*-coumaroyltyramine (9), *N*-*trans*-feruloyltyramine (10), *N*-*trans*-caffeoyltyramine (11), grossamide K (12), and *cis*-grossamide K (13), seven of which exhibited significant anti-neuroinflammatory activity with IC₅₀ values ranging from 1.46 to 51.25 μmol/L. **Conclusion** Compounds 1 and 2 are new compounds and their absolute configurations are confirmed by ECD experiments, compounds 3, 5, 7, 8, and 10—13 are isolated from the plants for the first time. The activity of compounds 9 and 10 is better than positive control minocycline.

收稿日期: 2018-03-24

基金项目: 广西壮族自治区自然科学基金项目 (2017GXNSFFA198004, 2016GXNSFGA380005); 省部共建药用资源化学与药物分子工程国家重点实验室开放基金项目 (CMEMR2016-A02, CMEMR2017-A06); 广西师范大学重点科学研究计划项目 (2017ZD007)

作者简介: 蒋欢 (1989—), 女, 硕士研究生, 研究方向为合成与天然药物化学。E-mail: 306476537@qq.com

*通信作者 廖海兵 (1986—), 男, 博士, 主要从事药用植物资源化学研究。E-mail: lhbing188@163.com

Key words: *Tinospora sinensis* (Lour) Merr.; lignan glucosides; alkaloids; tinosposide C; tinosposide D; *trans-N-p*-coumaroyl tyramine; *N-trans*-feruloyltyramine; neuroinflammation

中华青牛胆 *Tinospora sinensis* (Lour) Merr. 为防己科 (Menispermaceae) 青牛胆属 *Tinospora* Miers 植物, 其藤茎又名宽筋藤^[1], 瑶药称为“青九牛”, 国内广布于西部和南方各省区, 味苦、性凉, 具有调补气血、舒筋活络、镇心安神的功效, 广西、云南等地民间常用于治疗风湿疼痛^[2]。目前, 国内外学者从中华青牛胆中分离鉴定的化合物类型包括二萜^[3]、木脂素^[4]、生物碱^[5]等。本课题组前期从其中分离鉴定了 13 个克罗烷型二萜^[6], 但是所有化合物均无抗炎活性。因此, 为了进一步研究中华青牛胆的化学成分, 阐明其药效物质基础并发现活性先导化合物, 本课题继续对中华青牛胆的化学成分进行分离鉴定研究, 从其乙醇提取物中分离得到 13 个化

合物 (图 1), 包括 6 个木脂素和 7 个生物碱, 分别鉴定为中华青牛胆木脂苷 C (tinosposide C, **1**)、中华青牛胆木脂苷 D (tinosposide D, **2**)、裂环异落叶松脂醇-9-*O*- β -吡喃葡萄糖苷 (*seco*-isolariciresinol 9-*O*- β -glucopyranoside, **3**)、(+)-松脂醇-4-*O*- β -D-吡喃葡萄糖苷 [(+)-pinoresinol-4-*O*- β -D-glucopyranoside, **4**]、(+)-丁香脂素 [(+)-syringaresinol, **5**]、tanegoside A (**6**)、(*E*)-3-[(2,3-*trans*)-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-hydroxymethyl-2,3-dihydrobenzo [b] [1,4] dioxin-6-yl]-*N*-(4-hydroxy-phenethyl) acrylamide (**7**)、银钩花胺酰 B (thoreliamide B, **8**)、反式-*N-p*-香豆酰基酪胺 (*trans-N-p*-coumaroyl tyramine, **9**)、*N-trans*-阿魏酰酪胺 (*N-trans*-feruloyltyramine, **10**)、

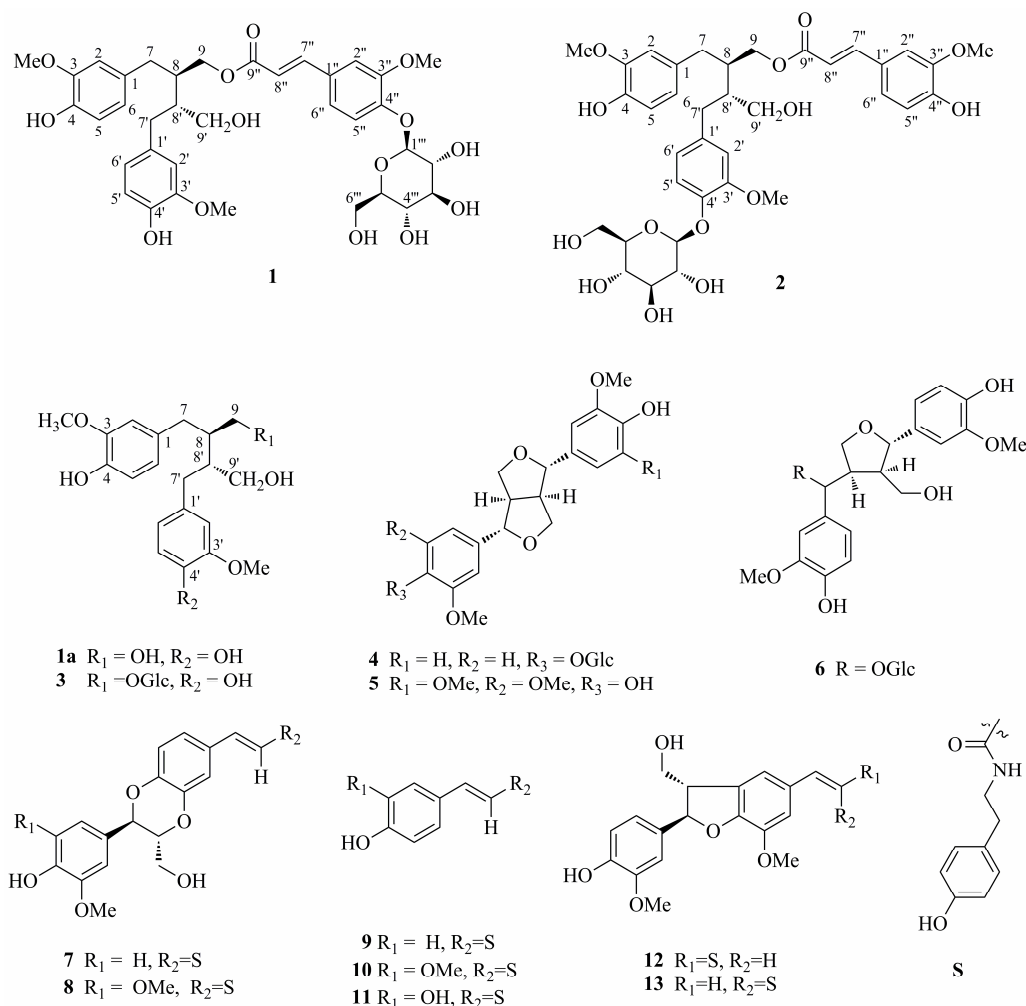


图 1 化合物 1~13 的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of compounds 1—13

N-反式-咖啡酰酪胺 (*N-trans*-caffeoyltyramine, **11**)、克罗酰胺 K (grossamide K, **12**)、顺式-克罗酰胺 K (*cis*-grossamide K, **13**)。其中化合物 **1** 和 **2** 为新化合物,除了量少的化合物 **7** 和 **8**,所有化合物均进行了抑制脂多糖 (LPS) 诱导的小胶质细胞一氧化氮 (NO) 释放活性测试,发现 7 个化合物对 LPS 活化的鼠性小胶质细胞释放 NO 具有明显的抑制活性,IC₅₀ 为 1.46~51.25 μmol/L,提示具有潜在的抗神经炎症活性,化合物 **9** 和 **10** 的活性高于阳性对照米诺环素。

1 仪器与材料

Bruker AVANCE 400 MHz 及 500 MHz 核磁共振仪及 Bruker HCT 离子阱质谱仪 (Bruker BioSpin AGFacilities 公司); Thermo-Scientific Exactive 高分辨质谱仪 (Thermo Finnigan Inc. 公司); Shimadzu LC-20AT 高效液相色谱仪配 SPD-M20A 紫外检测器及 SIL-20A 自动进样器 (Shimadzu 公司); P3000 高效液相色谱仪配 UV3000 检测器 (北京创新通恒科技有限公司); JASCO 圆二色光谱仪 (JASCO Co. 公司); YMC ODS C₁₈ 色谱柱 (250 mm×20 mm, 5 μm); 柱色谱硅胶 (200~300 目) 及薄层色谱硅胶 GF₂₅₄ 均为青岛海洋化工厂生产;葡聚糖凝胶 Sephadex LH-20 为瑞典 Pharmacia Biotech 公司产品;反相柱色谱硅胶 RP₁₈ (50 μm) 为日本 YMC 公司产品;小孔树脂 (MCI) CHP20 (75~150 μm) 为日本 Mitsubishi 公司产品;所用分析纯试剂为西陇化工股份有限公司产品;色谱纯试剂为美国 Tedia 和 Fisher 公司产品。

样品于 2014 年 5 月采集于广西桂林,由广西师范大学生命科学学院唐绍清教授鉴定为青牛胆属植物中华青牛胆 *Tinospora sinensis* (Lour) Merr., 标本 (TS-2014016) 保存于广西师范大学化学与药学院省部共建“药用资源化学与药物分子工程”国家重点实验室。

2 提取与分离

中华青牛胆的干燥藤茎 17.3 kg,切片,95%乙醇水回流提取 3 次,合并提取液,经减压浓缩得到浸膏 2.2 kg。将浸膏分散悬浮于水中,依次用石油醚和醋酸乙酯萃取。得到醋酸乙酯萃取部位 (226.1 g),经硅胶柱色谱分离,以石油醚-丙酮 (1:0→0:1)、继而二氯甲烷 (8:1→2:1) 梯度洗脱得到 7 个组分 Fr. 1~7。Fr. 5 (47.2 g) 经 MCI 柱色谱,甲醇-水 (50:50→100:0) 梯度洗脱,得 Fr. 5.1~5.8。

Fr. 5.8 经 ODS 柱色谱纯化后,再通过半制备 HPLC 分离,以乙腈-水 (30:70, 8 mL/min) 制备得化合物 **5** (21.8 mg, *t_R*=22.8 min)。Fr. 6 (24.8 g) 经 MCI 柱色谱,甲醇-水 (50:50→100:0) 梯度洗脱,得到 Fr. 6.1~6.8。Fr. 6.2 经 ODS 柱色谱分成 8 个部分 Fr. 6.2.1~6.2.8。Fr. 6.2.6 再通过半制备 HPLC 纯化,以乙腈-水 (14:86, 8 mL/min) 制备得化合物 **6** (5.1 mg, *t_R*=53.3 min)。Fr. 6.3 经 ODS 柱色谱分离,甲醇水梯度洗脱得到 Fr. 6.3.1~6.3.8。Fr. 6.3.4 经半制备 HPLC 纯化,以乙腈-水 (25:75)+0.1% TFA (8 mL/min) 制备得化合物 **11** (32.2 mg, *t_R*=27.8 min)。Fr. 6.3.8 经半制备 HPLC 纯化,以乙腈-水 (20:80, 8 mL/min) 洗脱得到化合物 **3** (4.3 mg, *t_R*=23.7 min)。Fr. 6.5 经 Sphadex LH-20 凝胶柱色谱 (甲醇) 纯化后,再通过半制备 HPLC 纯化,以乙腈-水 (23:77, 8 mL/min) 洗脱得到化合物 **4** (27.2 mg, *t_R*=21.3 min)。Fr. 6.6 (2.5 g) 经反相硅胶柱色谱,醋酸乙酯-乙醇-水 (64:2:1→8:2:1) 梯度洗脱,得到 5 小段 Fr. 6.6.1~6.6.5。Fr. 6.6.1 (261.2 mg) 经半制备 HPLC 纯化,以乙腈-水 (27:73)+0.1% TFA (8 mL/min) 洗脱得到化合物 **1** (23.6 mg, *t_R*=54.1 min) 和 **2** (12.0 mg, *t_R*=55.8 min)。Fr. 6.6.4 (131.2 mg) 通过半制备 HPLC 纯化,以乙腈 (22:78, 8 mL/min) 洗脱得到化合物 **9** (20.3 mg, *t_R*=57.2 min) 和 **10** (50.3 mg, *t_R*=55.8 min)。Fr. 6.7 (2.4 g) 经反相 ODS 柱,甲醇-水 (10:90→90:10) 洗脱,得到 7 小段 Fr. 6.7.1~6.7.7。Fr. 6.7.6 (174.8 mg) 经 Sphadex LH-20 凝胶柱色谱 (甲醇) 纯化后,通过半制备 HPLC 纯化,以甲醇-水 (30:70)+0.1% TFA (8 mL/min) 洗脱得到化合物 **12** (27.3 mg, *t_R*=50.1 min) 和 **13** (4.5 mg, *t_R*=37.3 min)。Fr. 6.8 (381.7 mg) 经硅胶柱色谱,醋酸乙酯-乙醇-水 (64:2:1→8:2:1) 梯度洗脱,得到 9 个小段 Fr. 6.8.1~6.8.9。其中 Fr. 6.8.3 (34.5 mg) 经半制备 HPLC 纯化,以乙腈-水 (22:78)+0.1% TFA (8 mL/min) 洗脱得到化合物 **7** (5.0 mg, *t_R*=39.6 min) 和 **8** (4.0 mg, *t_R*=45.2 min)。

3 结构鉴定

化合物 **1**: 浅黄色油状物, $[\alpha]_D^{20}$ -50° (*c* 0.1, MeOH); UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ (nm): 230 (4.49), 286 (4.28), 326 (4.30); IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3 331, 2 931, 1 705, 1 515, 1 261, 1 032; ECD $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ (nm): 228.5 (-3.8), 275.0 (-0.3); 其在高分辨质谱 HR-ESI-MS 阳离子模式下给

出准分子离子峰 m/z 723.262 7 $[M+Na]^+$ (计算值 3 个 1,2,4-三取代苯环 δ_H 7.21 (1H, brs, H-2''), 7.15 723.262 3, $C_{36}H_{44}O_{14}Na$), 可以确定其分子式为 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-5''), 7.12 (1H, dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, H-6''), 6.66 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5, 5'), $C_{36}H_{44}O_{14}$ 。 1H -NMR 数据 (表 1) 显示分子中存在

表 1 化合物 1 和 2 的氢谱和碳谱数据 (500/125 MHz, MeOH- d_4)Table 1 1H - and ^{13}C -NMR data of compounds 1 and 2 (500/125 MHz, MeOH- d_4)

碳位	1		2	
	δ_C	δ_H	δ_C	δ_H
1	133.3		133.2	
2	113.4	6.57 (brs)	113.5	6.59 (brs)
3	148.8		148.9	
4	145.6		145.7	
5	115.9	6.66 (d, $J = 8.0$ Hz)	116.0	6.67 (d, $J = 8.0$ Hz)
6	122.7	6.54 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz)	122.8	6.65 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz)
7a	36.0	2.69 (dd, $J = 13.5, 7.0$ Hz)	36.0	2.69 (overlapped)
7b		2.59 (dd, $J = 13.5, 8.0$ Hz)		2.64 (overlapped)
8	40.7	2.24 (m)	40.9	2.22 (m)
9a	66.2	4.33 (dd, $J = 11.0, 6.0$ Hz)	66.0	4.33 (dd, $J = 11.0, 6.0$ Hz)
9b		4.09 (dd, $J = 11.0, 6.5$ Hz)		4.09 (dd, $J = 11.0, 6.5$ Hz)
1'	133.7		137.3	
2'	113.5	6.61 (brs)	114.5	6.72 (d, $J = 1.0$ Hz)
3'	148.8		150.6	
4'	145.6		146.3	
5'	115.9	6.66 (d, $J = 8.0$ Hz)	118.0	7.02 (d, $J = 8.0$ Hz)
6'	122.7	6.55 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz)	122.7	6.53 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz)
7'a	35.4	2.61 (m)	35.5	2.69 (overlapped)
7'b				2.64 (overlapped)
8'	44.6	1.96 (m)	44.5	2.00 (m)
9'a	62.8	3.68 (overlapped)	62.8	3.70 (overlapped)
9'b		3.54 (dd, $J = 11.0, 6.5$ Hz)		3.55 (dd, $J = 11.0, 6.5$ Hz)
1''	130.5		127.7	
2''	112.5	7.21 (brs)	111.8	7.17 (d, $J = 2.0$ Hz)
3''	151.0		149.4	
4''	150.1		150.7	
5''	117.4	7.15 (d, $J = 8.5$)	116.5	6.80 (d, $J = 8.0$ Hz)
6''	123.5	7.12 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz)	124.2	7.05 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz)
7''	146.0	7.55 (d, $J = 16.0$ Hz)	146.8	7.56 (d, $J = 16.0$ Hz)
8''	117.4	6.41 (d, $J = 16.0$ Hz)	115.6	6.34 (d, $J = 16.0$ Hz)
9''	168.9		169.2	
3-OMe	56.3	3.71 (s)	56.4	3.73 (s)
3'-OMe	56.3	3.71 (s)	56.6	3.74 (s)
3''-OMe	56.8	3.87 (s)	56.6	3.88 (s)
Glc-1'''	102.2	4.96 (d, $J = 7.5$ Hz)	103.2	4.82 (d, $J = 7.5$ Hz)
2'''	74.8	3.52 (dd, $J = 9.0, 7.5$ Hz)	75.0	3.46 (overlapped)
3'''	77.8	3.47 (dd, $J = 9.0, 8.5$ Hz)	77.8	3.46 (overlapped)
4'''	71.3	3.40 (dd, $J = 9.5, 8.0$ Hz)	71.4	3.39 (overlapped)
5'''	78.2	3.43 (m)	78.2	3.39 (overlapped)
6'''a	62.5	3.87 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz)	62.6	3.86 (brd, $J = 11.5$ Hz)
6'''b		3.68 (overlapped)		3.68 (overlapped)

6.61 (1H, brs, H-2'), 6.57 (1H, brs, H-2), 6.55 (1H, dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, H-6'), 6.54 (1H, dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, H-6); 1 对反式取代双键 δ_{H} 7.55 (d, $J = 16.0$ Hz, H-7''), 6.41 (d, $J = 16.0$ Hz, H-6''); 3 个甲氧基 δ_{H} 3.87 (3H, s, 3''-OMe), 3.71 (6H, s, 3', 3-OMe); 以及 1 个 β -葡萄糖苷的端基质子信号 δ_{H} 4.96 (1H, d, $J = 7.5$ Hz)。 ^{13}C -NMR 数据 (表 1) 显示分子中共有 36 个碳信号, 其中包括 1 个酯基碳 (δ_{C} 168.9) 和吡喃葡萄糖基上的 6 个碳 (δ_{C} 102.2, 78.2, 77.8, 74.8, 71.3, 66.2)。通过比较发现化合物 **1** 与已知化合物开环异落叶松脂素-9- β -葡萄糖苷 (**3**)^[7] 的 NMR 数据非常相似, 区别在于化合物 **1** 多了 1 个反式-3- O -阿魏酸酯基。HMBC 谱 (图 2) 中 H-9 (δ_{H} 4.33, 4.09) 与 C-9'' (δ_{C} 168.9) 相关, 表明阿魏酸酯基位于 C-9 位; 而 H-1''' (δ_{H} 4.96) 与 C-4'' (δ_{C} 150.1) 相关, 表明 β - D -吡喃葡萄糖基位于 C-4''。至此, 化合物 **1** 的平面结构得到了确定。

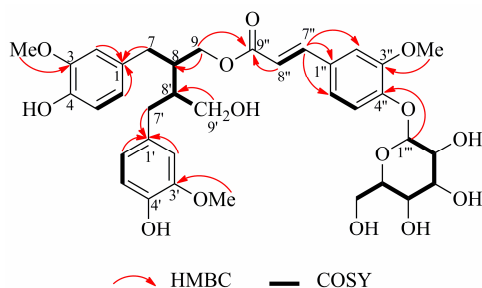


图 2 化合物 1 的关键二维相关

Fig. 2 Selected 2D-NMR correlations of compound 1

取 2.0 mg 化合物 **1**, 通过 6% 的盐酸 80 °C 下酸水解 4 h, 得到单糖与标准品共薄层检视 (醋酸乙酯-乙醇-水 7 : 2 : 1), R_f 与葡萄糖一致, 其比旋光度为 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +54.6^\circ$ (c 0.05, H_2O), 与 D -葡萄糖一致。偶合常数 $^3J_{7'',8''}$ (16.0 Hz) 表明 C-7'' 与 C-8'' 之间的双键为反式构型。通过比较分析核磁数据, 其苷元的相对构型与化合物 **3** 一致。另取化合物 **1** 5.9 mg 通过 5% NaOH 碱水解反应, 得到其水解产物 **1a** (1.8 mg, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -27^\circ$)。其核磁数据与文献报道一致^[8]。ECD 谱中 230 及 280 nm 附近显示负 Cotton 效应, 与 (-)-裂环异落叶松脂醇^[8] 相吻合, 故化合物 **1** 的绝对构型确定为 8*R*, 8'*R*。命名为中华青牛胆脂苷 C (tinosposide C)。

化合物 **2**: 浅黄色油状物, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -37^\circ$ (c 0.1, MeOH)。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (nm): 230 (4.51), 286 (4.32), 326

(4.35); IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3 324, 2 932, 1 688, 1 513, 1 272, 1 030, 820; ECD $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (nm): 228.5 (-6.8), 275.0 (-1.1); 结合 HR-ESI-MS 的正离子模式给出的准分子离子峰 m/z 723.262 6 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (计算值 723.262 3, $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{O}_{14}\text{Na}$) 和 ^{13}C -NMR 数据, 确定其分子式为 $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{O}_{14}$, 与化合物 **1** 相同。 ^1H -NMR 数据 (表 1) 显示分子中存在 3 个 1,2,4-三取代苯环, 1 对反式取代双键以及 3 个甲氧基。 ^{13}C -NMR 数据 (表 1) 显示分子中共有 36 个碳, 其中包括 1 个酯基碳和糖基上的 6 个碳。通过比较发现化合物 **2** 与 **1** 的 NMR 数据非常相似, 区别在于化合物 **2** 的 β - D -葡萄糖基位于 C-4' 位, HMBC (图 3) 谱中 H-1''' (δ_{H} 4.82) 和 C-4' (δ_{C} 146.3) 相关证实了这一推断。通过与化合物 **1** 同样的酸碱水解反应、结合对比其 ECD 谱 (图 4), 可推断化合物 **2** 的苷元部分绝对构型与化合物 **1** 一致, 为 8*R*, 8'*R*。因此, 化合物 **2** 命名为中华青牛胆脂苷 D (tinosposide D)。

化合物 **3**: 浅黄色油状物, ESI-MS m/z : 559 $[\text{M} +$

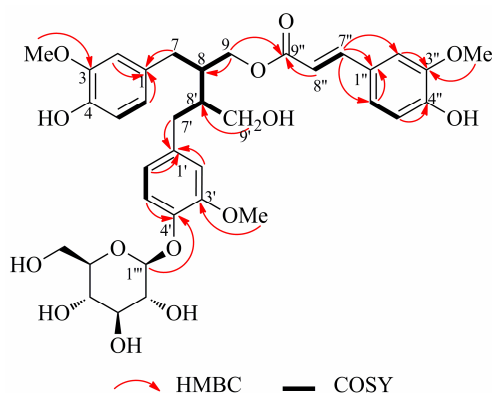


图 3 化合物 2 的关键二维相关

Fig. 3 2D-NMR correlations of compound 2

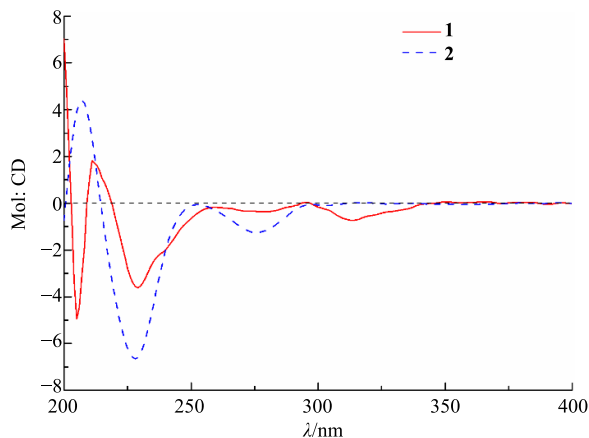


图 4 化合物 1 与 2 的 ECD 谱

Fig. 4 Experimental ECD spectra of compounds 1 and 2

$\text{Cl}]^-$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ : 6.66 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, H-2), 6.64 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, H-2'), 6.63 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-5), 6.61 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-5'), 6.57 (1H, dd, $J = 4.5, 1.9$ Hz, H-6), 6.56 (1H, dd, $J = 4.5, 1.9$ Hz, H-6'), 4.18 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1''), 3.88 (1H, dd, $J = 8.3, 3.9$ Hz, H-9a), 3.86 (1H, dd, $J = 10.3, 1.3$ Hz, H-6''a), 3.74 (6H, s, 3, 3'-OMe), 3.66 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, H-6''b), 3.63 (1H, m, H-9'a), 3.56 (1H, dd, $J = 5.7, 1.5$ Hz, H-9'b), 3.54 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-9b), 3.34 (2H, overlapped, H-3'', 4''), 3.25 (1H, m, H-5''), 3.20 (1H, dd, $J = 9.1, 7.8$ Hz, H-2''), 2.69 (1H, dd, $J = 13.7, 7.8$ Hz, H-7a), 2.61 (2H, m, H-7'), 2.59 (1H, dd, $J = 11.6, 5.0$ Hz, H-7b), 2.06 (1H, m, H-8), 1.99 (1H, m, H-8')。 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD) δ : 148.83 (C-3), 148.78 (C-3'), 145.5 (C-4), 145.4 (C-4'), 134.0 (C-1), 133.96 (C-1'), 122.8 (C-6), 122.7 (C-6'), 115.7 (C-5, 5'), 113.5 (C-2), 113.4 (C-2'), 104.6 (C-1''), 78.2 (C-2''), 78.0 (C-3''), 75.2 (C-5''), 71.7 (C-4''), 70.4 (C-9), 62.8 (C-9'), 62.7 (C-6''), 56.2 (3-OMe, 3'-OMe), 44.0 (C-8'), 41.6 (C-8), 35.5 (C-7, C-7')。以上数据与文献报道一致^[7], 故鉴定化合物 **3** 为裂环异落叶松脂醇-9-*O*- β -吡喃葡萄糖苷。

化合物 **4**: 浅黄色无定形粉末, ESI-MS m/z : 555 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ : 7.13 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5), 6.89 (1H, dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, H-6), 7.01 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-2), 6.93 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-2'), 6.79 (1H, dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, H-6'), 6.76 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5'), 4.88 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H-1''), 4.73 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, H-7), 4.68 (1H, d, $J = 4.5$ Hz, H-7'), 4.22 (2H, m, H-9a, 9'a), 3.85 (3H, s, 3-OMe), 3.83 (3H, s, 3'-OMe), 3.84 (2H, m, H-9b, 9'b), 3.68 (1H, m, H-5''), 3.48 (1H, m, H-2''), 3.49 (1H, m, H-3''), 3.47 (1H, m, H-6''a), 3.39 (2H, overlapped, H-4'', 6''b), 3.10 (2H, s, H-8, 8')。 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD) δ : 150.9 (C-3), 149.1 (C-3'), 147.4 (C-4), 147.3 (C-4'), 137.4 (C-1), 133.7 (C-1'), 120.0 (C-6'), 119.8 (C-6), 118.0 (C-5), 116.1 (C-5'), 111.6 (C-2), 111.0 (C-2'), 102.8 (C-1''), 87.4 (C-7'), 87.0 (C-7), 78.2 (C-5''), 77.8 (C-3''), 74.9 (C-2''), 72.67 (C-9), 72.65 (C-9'), 71.3 (C-4''), 62.5 (C-6''), 56.7 (3-OCH₃), 56.4 (3'-OCH₃), 55.5 (C-8'), 55.3 (C-8)。以上数据与文献报道一致^[9], 故鉴定化合物 **4** 为 (+)-松脂醇-4-

O- β -*D*-吡喃葡萄糖苷。

化合物 **5**: 浅黄色无定形粉末, ESI-MS m/z : 417 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 6.65 (4H, s, H-2, 6, 2', 6'), 4.70 (2H, d, $J = 4.0$ Hz, H-7, 7'), 4.25 (2H, dd, $J = 9.0, 6.6$ Hz, H-9a, 9'a), 3.87 (2H, dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz, H-9b, 9'b), 3.83 (12H, s, 3, 5, 3', 5'-OMe), 3.13 (2H, dd, $J = 6.0, 4.4$ Hz, H-8, 8')。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ : 149.3 (C-3, 5, 3', 5'), 136.2 (C-4, 4'), 133.1 (C-1, 1'), 104.5 (C-2, 6, 2', 6'), 87.6 (C-7, 7'), 72.8 (C-8, 8'), 56.8 (3, 5, 3', 5'-OMe), 55.5 (C-9, 9')。以上数据与文献报道一致^[10], 故鉴定化合物 **5** 为 (+)-丁香脂素。

化合物 **6**: 浅黄色无定形粉末, ESI-MS m/z : 573 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ : 7.11 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-2'), 6.89 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-2), 6.83 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, H-6'), 6.82 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, H-6), 6.77 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5'), 6.76 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5), 4.84 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-7'), 4.58 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-7), 4.01 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H-1''), 3.87 (3H, s, 3-OMe), 3.84 (3H, s, 3'-OMe), 3.84 (1H, dd, $J = 11.8, 2.2$ Hz, H-6''), 3.79 (1H, dd, $J = 11.3, 4.7$ Hz, H-9a), 3.77 (1H, m, H-9'a), 3.63 (1H, dd, $J = 11.3, 6.3$ Hz, H-9b), 3.58 (1H, t, $J = 8.6$ Hz, H-9'b), 3.22 (3H, overlapped, H-2'', 3'', 4''), 3.05 (1H, m, H-5''), 2.78 (1H, m, H-8'), 2.29 (1H, qd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, H-8)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD) δ : 149.3 (C-3), 149.0 (C-3'), 147.8 (C-4'), 147.4 (C-4), 134.1 (C-1), 132.1 (C-1'), 122.4 (C-6'), 120.9 (C-6), 116.0 (C-5), 115.8 (C-5'), 112.4 (C-2'), 111.6 (C-2), 99.9 (C-1''), 85.8 (C-7), 82.0 (C-7'), 78.0 (C-3'', 5''), 75.2 (C-2''), 71.9 (C-4''), 70.8 (C-9'), 62.9 (C-6''), 62.4 (C-9), 56.6 (3-OMe), 56.4 (3'-OMe), 55.3 (C-8)。以上数据与文献报道一致^[11], 故鉴定化合物 **6** 为 tanegoside A。

化合物 **7**: 白色无定形粉末, ESI-MS m/z : 476 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.18 (1H, s, 4''-OH), 9.16 (1H, s, 4'-OH), 8.04 (1H, t, $J = 5.2$ Hz, -NH), 7.32 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, H-7), 7.13 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, H-2), 7.07 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-6), 7.01 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, H-2'', 6''), 7.00 (1H, s, H-2'), 6.93 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-5), 6.85 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, H-6'), 6.80 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5'), 6.68 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, H-3'', 5''), 6.46 (1H, d, $J = 15.7$

Hz, H-8), 4.93 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-7'), 4.19 (1H, m, H-8'), 3.77 (3H, s, 3-OMe), 3.75 (1H, m, H-9'a), 3.53 (1H, m, H-9'b), 3.32 (2H, overlapped, H-8''), 2.65 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, H-7''). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 165.1 (C-9), 155.6 (C-4''), 147.6 (C-3'), 147.0 (C-4'), 144.9 (C-4), 143.4 (C-3), 138.2 (C-7), 129.5 (C-2'', 6''), 129.3 (C-1''), 128.5 (C-1), 127.3 (C-1'), 120.55 (C-6), 120.52 (C-6'), 120.4 (C-8), 117.3 (C-5), 115.8 (C-2), 115.3 (C-5'), 115.1 (C-3'', 5''), 111.7 (C-2'), 78.0 (C-8'), 76.1 (C-7'), 60.1 (C-9'), 55.7 (3-OMe), 40.7 (C-8''), 34.4 (C-7''). 以上数据与文献报道一致^[12], 故鉴定化合物 **7** 为 (*E*)-3-[(2,3-*trans*)-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-hydroxymethyl-2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl]-*N*-(4-hydroxy-phenethyl)acrylamide。

化合物 **8**: 白色无定形粉末, ESI-MS m/z : 506 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.20 (1H, s, 4''-OH), 8.54 (1H, s, 4'-OH), 8.05 (1H, t, $J = 5.2$ Hz, H-NH), 7.32 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, H-7), 7.13 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-2), 7.07 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, H-6), 7.01 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-2'', 6''), 6.95 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-5), 6.72 (2H, brs, H-2', 6'), 6.68 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-3'', 5''), 6.47 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-8), 4.92 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H-7'), 4.22 (1H, ddd, $J = 7.4, 4.5, 2.5$ Hz, H-8'), 3.76 (6H, s, 3, 5-OMe), 3.73 (1H, m, H-9'a), 3.56 (1H, m, H-9'b), 3.34 (2H, overlapped, H-8''), 2.65 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, H-7'')。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 165.1 (C-9), 155.6 (C-4''), 147.9 (C-3'), 144.8 (C-4), 143.4 (C-3), 138.2 (C-7), 135.8 (C-4'), 129.5 (C-1''), 129.5 (C-2'', 6''), 128.5 (C-1), 126.3 (C-1'), 120.4 (C-8), 117.3 (C-5), 155.6 (C-4''), 147.9 (C-3'', 5''), 105.3 (C-2', 6'), 77.9 (C-8'), 76.4 (C-7'), 60.1 (C-9'), 56.1 (3, 5-OMe), 40.7 (C-8''), 34.4 (C-7'')。 以上数据与文献报道一致^[13], 故鉴定化合物 **8** 为银钩花胺酰 B。

化合物 **9**: 白色无定形粉末, ESI-MS m/z : 282 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.43 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, H-7), 7.38 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, H-2, 6), 7.04 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-2', 6'), 6.78 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, H-3, 5), 6.71 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-3', 5'), 6.37 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, H-8), 3.45 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, H-8'), 2.74 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, H-7'')。 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD₃OD) δ : 169.2 (C-9), 160.5 (C-4), 156.9

(C-4'), 141.8 (C-7), 131.3 (C-1'), 130.7 (C-2', 6'), 130.5 (C-2, 6), 127.8 (C-1), 118.5 (C-8), 116.7 (C-3', 5'), 116.3 (C-3, 5), 42.5 (C-8'), 35.8 (C-7')。 以上数据与文献报道一致^[14], 故鉴定化合物 **9** 为反式-*N-p*-香豆酰基酪胺。

化合物 **10**: 白色无定形粉末, ESI-MS m/z : 312 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.42 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, H-7), 7.10 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, H-2), 7.04 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-2', 6'), 7.01 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, H-6), 6.78 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-5), 6.71 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-3', 5'), 6.39 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, H-8), 3.86 (3H, s, 3-OMe), 3.46 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, H-8'), 2.74 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, H-7'')。 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD₃OD) δ : 169.2 (C-9), 156.9 (C-4'), 149.9 (C-4), 149.3 (C-3), 142.0 (C-7), 131.3 (C-1'), 130.7 (C-2', C-6'), 128.3 (C-1), 123.2 (C-6), 118.8 (C-8), 116.5 (C-5), 116.3 (C-3', 5'), 111.7 (C-2), 56.4 (3-OMe), 42.5 (C-8'), 35.8 (C-7')。 以上数据与文献报道一致^[15], 故鉴定化合物 **10** 为 *N*-反式-阿魏酰酪胺。

化合物 **11**: 白色无定形粉末, ESI-MS m/z : 298 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.02 (1H, t, $J = 5.2$ Hz, -NH), 7.22 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, H-7), 7.00 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-2', 6'), 6.93 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, H-2), 6.82 (1H, dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, H-6), 6.73 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-5), 6.68 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-3', 5'), 6.31 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, H-8), 3.31 (2H, q, $J = 6.8$ Hz, H-8'), 2.63 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, H-7'')。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 165.3 (C-9), 155.6 (C-4'), 147.3 (C-4), 145.6 (C-3), 139.0 (C-7), 129.6 (C-1'), 129.5 (C-2', 5'), 126.4 (C-1), 120.4 (C-6), 118.6 (C-8), 115.7 (C-5), 115.1 (C-3', 5'), 113.8 (C-2), 40.7 (C-8'), 34.5 (C-7')。 以上数据与文献报道一致^[16], 故鉴定化合物 **11** 为 *N*-反式-咖啡酰酪胺。

化合物 **12**: 浅黄色无定形粉末, ESI-MS m/z : 490 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.45 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, H-7'), 7.12 (1H, s, H-2'), 7.07 (1H, s, H-6'), 7.04 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-2'', 6''), 6.93 (1H, s, H-2), 6.81 (1H, brd, $J = 8.2$ Hz, H-6), 6.76 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-5), 6.71 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-3'', 5''), 6.42 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, H-8'), 5.55 (1H, d, $J = 6.4$ Hz, H-7), 3.87 (3H, s, 5'-OMe), 3.85~3.75 (2H, m, H-9), 3.80 (3H, s, 3-OMe), 3.51 (1H, q, $J = 6.2$ Hz, H-8), 3.45 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, H-7''), 2.74 (2H, t, $J = 7.3$ Hz,

H-8'')。 ^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD) δ : 169.1 (C-9'), 156.9 (C-4''), 151.3 (C-4'), 149.1 (C-3), 147.7 (C-4), 145.7 (C-5'), 142.0 (C-7'), 134.2 (C-1), 131.3 (C-1''), 130.9 (C-2'', 6''), 130.7 (C-3'), 130.2 (C-1'), 119.8 (C-8'), 119.2 (C-6), 118.5 (C-2'), 116.3 (C-3'', 5''), 116.2 (C-5), 113.4 (C-6'), 110.6 (C-2), 89.7 (C-7), 64.7 (C-9), 56.7 (5'-OMe), 56.4 (3-OMe), 54.8 (C-8), 42.5 (C-8''), 35.8 (C-7'')。以上数据与文献报道一致^[17], 故鉴定化合物 **12** 为克罗酰胺 K。

化合物 **13**: ESI-MS m/z : 490 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。 ^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 7.21 (1H, s, H-2'), 7.05 (1H, s, H-6'), 6.95 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-3'', 5''), 6.92 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-2), 6.81 (1H, dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, H-6), 6.74 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5), 6.67 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-2'', 6''), 6.66 (1H, d, $J = 13.0$ Hz, H-8'), 5.84 (1H, d, $J = 13.0$ Hz, H-7'), 5.56 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-7), 3.85 (3H, s, 5'-OMe), 3.84~3.73 (2H, m, H-9), 3.78 (3H, s, 3-OMe), 3.52 (1H, q, $J = 6.4$ Hz, H-8), 3.45~3.30 (2H, m, H-8''), 2.66 (2H, t, $J = 6.4$ Hz, H-7'')。

^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD) δ : 170.2 (C-9'), 156.9 (C-4''), 150.1 (C-4'), 149.1 (C-3), 147.6 (C-4), 145.1 (C-5'), 138.3 (C-7'), 134.4 (C-1), 131.2 (C-1''), 130.7 (C-2'', 6''), 130.4 (C-3'), 129.9 (C-1'), 122.3 (C-8'), 120.1 (C-6), 119.7 (C-2'), 116.3 (C-3'', 5''), 116.2 (C-5), 115.4 (C-6'), 110.5 (C-2), 89.5 (C-7), 64.9 (C-9), 56.7 (5'-OMe), 56.4 (3-OMe), 55.1 (C-8), 42.4 (C-8''), 35.6 (C-7'')。以上数据与文献报道一致^[18], 故鉴定化合物 **13** 为顺式-克罗酰胺 K。

4 生物活性测试

除了量少的化合物 **7** 和 **8**, 所有化合物均采用 Griess 法^[19]检测其对 LPS 诱导的 BV-2 小胶质细胞中 NO 释放的影响, 并采用 MTT 法^[20]检测各化合物对小胶质细胞成活率的影响。结果显示, 7 个化合物的 IC_{50} 值为 $1.46\sim 52.15\ \mu\text{mol/L}$ (表 2), 提示具有良好的抗神经炎症活性, 并且化合物 **9** 和 **10** 的活性高于阳性对照米诺环素 (MINO)。所有化合物在其发挥抑制作用的浓度范围内均不影响小胶质细胞存活率。

表 2 各测试化合物抑制 LPS 诱导的 BV-2 小胶质细胞中 NO 释放的 IC_{50} 值
Table 2 IC_{50} values of tested compounds on LPS-induced NO production in BV-2 cells

化合物	$\text{IC}_{50}/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	化合物	$\text{IC}_{50}/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	化合物	$\text{IC}_{50}/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$
1	>100	5	33.38 ± 2.70	11	8.02 ± 1.60
2	>100	6	>100	12	50.50 ± 3.20
3	52.15 ± 1.50	9	1.46 ± 0.70	13	35.98 ± 2.40
4	>100	10	4.72 ± 1.20	MINO	5.41 ± 1.10

5 讨论

本研究从中华青牛胆藤茎乙醇水提取物的醋酸乙酯萃取部位中分离鉴定了 6 个木脂素及 7 个生物碱类化合物, 包括 2 个新化合物, 并确定了它们的绝对构型。发现了 7 个化合物在体外具有显著的抗神经炎症活性。后续研究将继续关注活性化合物的作用机制, 是否能够有效透过血脑屏障, 在体内是否也具有显著的抗神经炎症活性。该研究进一步拓宽了中华青牛胆药用植物资源的应用范围, 为其应用于减轻小胶质细胞活化介导的神经系统疾病 (如神经退行性疾病) 提供参考。

参考文献

- [1] 吴凤荣, 曾聪彦, 戴卫波, 等. 宽筋藤的本草考证 [J]. 中药材, 2015, 38(12): 2632-2634.
- [2] 任艳丽, 唐前瑞, 桢 张, 等. 中华青牛胆的化学成分

研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2008, 20(2): 278-282.

- [3] Michiko Y, Naomichi F, Takeatsu K, *et al.* Studies on the constituents of the stems of *Tinospora sinensis*, II Isolation and structure elucidation of two new dinorditerpene glucosides, tinosineside A and B [J]. *Liebigs Annalen*, 1995(59): 437-439.
- [4] Li W, Koike K, Liu L, *et al.* New lignan glucosides from the stems of *Tinospora sinensis* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2004, 52(5): 638-640.
- [5] Maurya R, Gupta P, Chand K, *et al.* Constituents of *Tinospora sinensis* and their antileishmanial activity against *Leishmania donovani* [J]. *Nat Prod Res*, 2009, 23(12): 1134-1143.
- [6] Jiang H, Zhang G J, Liu Y F, *et al.* Clerodane diterpenoid glucosides from the stems of *Tinospora sinensis* [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80(4): 975-982.
- [7] Strack D, Heilemann J, Wray V, *et al.* Structures and

- accumulation patterns of soluble and insoluble phenolics from Norway spruce needles [J]. *Phytochemistry*, 1989, 28(8): 2071-2078.
- [8] Xie L H, Akao T, Hamasaki K, *et al.* Biotransformation of pinoresinol diglucoside to mammalian lignans by human intestinal microflora, and isolation of *Enterococcus faecalis* strain PDG-1 responsible for the transformation of (+)-pinoresinol to (+)-lariciresinol [J]. *Chem Pharm Bull*, 2003, 51(5): 508-515
- [9] Wang L, Li F, Yang C, *et al.* Neolignans, lignans and glycoside from the fruits of *Melia toosendan* [J]. *Fitoterapia*, 2014, 99: 92-98.
- [10] Abe F, Yamauch T. 9 α -hydroxypinoresinol, 9 α -hydroxymedioresinol and related lignans from *Allamanda neriifolia* [J]. *Phytochemistry*, 1988, 27(2): 575-577.
- [11] Abe F, Yamauchi T. Tanegosides A, B and C, lignan glycosides from *Trachelospermum liukiense* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1990, 38(8): 2143-2145.
- [12] Zhang J, Guan S, Feng R, *et al.* Neolignanamides, lignanamides, and other phenolic compounds from the root bark of *Lycium chinense* [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76(1): 51-58.
- [13] Ge F, Tang C P, Ye Y. Lignanamides and sesquiterpenoids from stems of *Mitrephora thorelii* [J]. *Helv Chim Acta*, 2008, 91(6): 1023-1030.
- [14] Kim D K, Lee K. Inhibitory effect of *trans-N-p*-coumaroyl tryamine from the twigs of *Celtis chinensis* on the acetylcholinesterase [J]. *Arch Pharm Res*, 2003, 26(9): 735-738.
- [15] King R R, Calhoun L A. Characterization of cross-linked hydroxycinnamic acid amides isolated from potato common scab lesions [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(20): 2468-2473.
- [16] Han S H, Lee H H, Lee I S, *et al.* A new phenolic amide from *Lycium chinense* Miller [J]. *Arch Pharm Res*, 2002, 25(4): 433-437.
- [17] Seca A M, Silva A M, Silvestre A J, *et al.* Lignanamides and other phenolic constituents from the bark of kenaf (*Hibiscus cannabinus*) [J]. *Phytochemistry*, 2001, 58(8): 1219-1223.
- [18] Kim K H, Moon E, Kim S Y, *et al.* Lignans from the tuber-barks of *Colocasia antiquorum* var. *esculenta* and their antimelanogenic activity [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(8): 4779-4785.
- [19] Bi X L, Yang J Y, Dong Y X, *et al.* Resveratrol inhibits nitric oxide and TNF- α production by lipopolysaccharide-activated microglia [J]. *Int Immunopharmacol*, 2005, 5(1): 185-193.
- [20] Barger S W, Harmon A D. Microglial activation by Alzheimer amyloid precursor protein and modulation by apolipoprotein E [J]. *Nature*, 1997, 388(6645): 878-881.