

基于 BV-2 小胶质细胞模型导向分离糙叶五加根的化学成分

陈 杨, 肖 瑾, 蒋诗琴, 罗 姣, 刘向前*

湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208

摘 要: 目的 基于 BV-2 小胶质细胞模型导向分离糙叶五加 *Acanthopanax henryi* 根的化学成分。方法 采用脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的 BV-2 小胶质细胞建立神经炎症模型, 以 MTT 法测定细胞毒性, 对糙叶五加根的正己烷、醋酸乙酯、正丁醇提取部位进行活性筛选, 确定活性部位, 根据筛选结果对最佳活性部位进一步采用柱色谱、D101 大孔树脂、半制备液相等方法进行分离纯化, 根据理化性质和所得到的光谱数据, 鉴定化合物的结构。并对其中得到的部分化合物进行活性验证。结果 糙叶五加醋酸乙酯提取物部位的活性最佳, 从中分离得到 17 个化合物, 分别鉴定为 (+)-芝麻素 (1)、松柏醛 (2)、acuminatolide (3)、芝麻素酮 (4)、10-二十九烷醇 (5)、(±)-*N*-甲基-4-羟基癸酰胺 (6)、罗汉松脂素 (7)、(1*R*,2*S*,5*R*,6*S*)-6-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo[3,3,0]octane (8)、1-辛烯 (9)、胡椒醇 (10)、(-)-松脂醇 (11)、榕醛 (12)、丁香醛 (13)、丁香脂醇 (14)、(-)-表丁香脂素 (15)、原儿茶醛 (16)、原儿茶酸 (17)。其中分离得到的 (+)-芝麻素和丁香醛在细胞耐受浓度 (5~80 μmol/L) 下能减少 LPS 诱导的 BV-2 小胶质细胞中一氧化氮 (NO) 的释放, 且呈剂量相关性。结论 化合物 3~10、12、15 首次从五加科植物中分离得到, 化合物 2~12、15~16 首次从糙叶五加中分离得到。糙叶五加根中的化合物芝麻素和丁香醛具有潜在的抗神经炎症活性。

关键词: 糙叶五加; 抗神经炎症活性; 五加属植物; 木脂素类; 芝麻素; 丁香醛

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2024)08-2533-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.08.004

Chemical constituents of roots of *Acanthopanax henryi* isolated based on BV-2 microglia model

CHEN Yang, XIAO Jin, JIANG Shiqin, LUO Jiao, LIU Xiangqian

School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: Objective To study the chemical constituents and anti-neuritis activity of the root of *Acanthopanax henryi*. **Methods** A neuroinflammation model was established using lipopolysaccharide (LPS)-induced BV-2 microglial cells, and cytotoxicity was measured using MTT method. The n-hexane, ethyl acetate, and n-butanol extracts from the roots of *A. henryi* were screened for activity to determine the active site. Based on the screening results, the optimal active site was further separated and purified using column chromatography, D101 macroporous resin, and semi-preparative solution methods. Based on the physicochemical properties and obtained spectral data, the structure of compound was identified. **Results** The best activity was observed in the ethyl acetate extract site, from which 17 compounds were isolated and identified as (+)-sesamin (1), coniferaldehyde (2), acuminatolide (3), sesaminone (4), 10-nonacosanol (5), rac-*N*-methyl-4-hydroxydecanamide (6), matairesinol (7), (1*R*,2*S*,5*R*,6*S*)-6-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo[3,3,0]octane (8), 1-octene (9), piperitol (10), (-)-pinosresinol (11), ficusal (12), syringaldehyde (13), syringaresinol (14), (-)-episyngaresinol (15), protocatchuyl aldehyde (16), protocatchuic acid (17), respectively. The isolated sesamin and syringaldehyde can reduce the release of NO in BV-2 microglia induced by LPS in a dose-dependent manner at cell tolerance concentrations (5—80 μmol/L). **Conclusion** Compounds 3—10, 12, 15 were isolated from family Araliaceae for the first time. Compounds 3—10, 12, 15 were isolated from the *Acanthopanax* Miq. for the first time. Compounds 2—12, 15—16 were isolated from *A. henryi* for the first time. The monomeric compounds sesamin and syringaldehyde in the roots of *A.*

收稿日期: 2023-10-07

基金项目: 湖南省自然科学基金项目 (2024JJ7357); 湖南省科技厅普惠性政策与创新环境建设计划项目 (2022ZK4039); 湖南中医药大学“十四五”重点学科-生物工程学科 (校行发规字 [2023] 2 号); 湖南省研究生科研创新项目 (QL20220186)

作者简介: 陈 杨, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药及天然药物活性成分研究。Tel: 16673229122 E-mail: 2200840698@qq.com

*通信作者: 刘向前, 男, 博士生导师, 教授。Tel: 13308439949 E-mail: lxq0001cn@163.com。

henryi have potential anti-neuroinflammatory activities.

Key words: *Acanthopanax henryi* (Oliv.) Harms; anti-neuroinflammatory activity; *Acanthopanax* Miq; lignans; sesamin; syringaldehyde

神经炎症对包括阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森症 (Parkinson's disease, PD) 等在内的多种急性和慢性神经退行性疾病的发生有着密切联系^[1-3], 神经炎症^[4]产生的主要病因有胶质细胞的激活、血脑屏障的破坏以及外周免疫细胞进入脑实质内等, 胶质细胞的过度激活会导致细胞释放多种炎症因子, 如一氧化氮 (NO)、肿瘤坏死因子及前列腺素 E2 等, 造成神经元的损伤和变性。脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 具有很强的致炎效应, 但对神经元不会产生直接的不良反应, 而是通过产生大量的肿瘤坏死因子, 从而激活胶质细胞间接引起炎症反应。此过程也常被用于体外炎症模型的建立, 使用 LPS 刺激 BV-2 小胶质细胞, 使其活化分泌大量致炎因子如 NO、肿瘤坏死因子、前列腺素 E2 等从而触发炎症反应^[5-6], 其中 NO 常被用于判断炎症反应是否发生的重要指标。

糙叶五加 *Acanthopanax henryi* (Oliv.) Harms 又名亨利五加, 为中国特有的五加属植物, 广泛分布于湖南、湖北、浙江、安徽、甘肃、四川、河北、山西、陕西等地, 资源丰富, 生于林缘或灌丛中, 其根皮作为“五加皮”收载于《湖南省中药材标准》。糙叶五加味辛, 性温; 具有祛风湿、补肝肾、活血化瘀、壮筋骨等功效, 主要用于治疗风湿痹痛、拘挛麻木、筋骨痠软、水肿、跌打损伤、疝气腹痛等^[7-8]。本课题组^[9-11]前期围绕糙叶五加叶、茎、花、果实做了大量相关研究, 已证明糙叶五加地上部分中分离的部分化合物具有抗神经炎活性。为了更全面地了解糙叶五加各部分的药理活性, 本研究利用 BV-2 小胶质细胞的体外炎症模型对糙叶五加根的正己烷提取物 (AH-RH)、醋酸乙酯提取物 (AH-RE)、正丁醇提取物 (AH-RB) 进行细胞毒性实验和抗炎活性筛选, 从活性较好的醋酸乙酯部位 (AH-RE) 分离得到 17 个化合物, 分别鉴定为 (+)-芝麻素 ((+)-sesamin, **1**)、松柏醛 (coniferaldehyde, **2**)、acuminatolide (**3**)、芝麻素酮 (sesaminone, **4**)、10-二十九烷醇 (10-nonacosanol, **5**)、(±)-*N*-甲基-4-羟基癸酰胺 (rac-*N*-methyl-4-hydroxydecanamide, **6**)、罗汉松脂素 (matairesinol, **7**)、(1*R*,2*S*,5*R*,6*S*)-6-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo[3,3,0]octane ((1*R*,2*S*,5*R*,6*S*)-6-(3,4-

dihydroxyphenyl)-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo[3,3,0]octane, **8**)、1-辛烯 (1-octene, **9**)、胡椒醇 (piperitol, **10**)、(-)-松脂醇 [(-)-pinoresinol, **11**]、榕醛 (ficusal, **12**)、丁香醛 (syringaldehyde, **13**)、丁香脂醇 (syringaresinol, **14**)、(-)-表丁香脂素 [(-)-episyringaresinol, **15**]、原儿茶醛 (protocatechuyl aldehyde, **16**)、原儿茶酸 (protocatechuic acid, **17**), 其中化合物 **3**~**10**、**12**、**15** 首次从五加科植物中分离得到, 化合物 **2**~**12**、**15**~**16** 首次从糙叶五加中分离得到。进一步对分离纯化的化合物 **1** 和化合物 **13** 进行细胞毒实验和抗神经炎活性研究, 发现两者都具有一定的抗神经炎活性, 为深入开发应用糙叶五加资源及丰富治疗神经炎潜在药物来源提供了理论依据。

1 材料

1.1 仪器与材料

二氧化碳细胞培养箱 (美国赛默飞公司); 酶标仪 (美国赛默飞公司); 超导核磁共振仪 (德国 Bruker 公司); 暗箱三用紫外分析仪 (上海嘉鹏科技有限公司); LC-10A 高效液相色谱仪 (日本岛津公司); LC-16P 半制备高效液相色谱仪 (日本岛津公司); 多级闪蒸器 (上海钜帜精密设备有限公司); Kromasil 100-5-C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm; 瑞典 Nouryon 公司); 5C₁₈-MS-II (250 mm×10 mm, 5 μm; 日本 Cosmosil 公司); 96 孔板 (海门市天龙实验器材厂)。

1.2 药品试剂

DMEM 培养基、胎牛血清 (FBS) 购自 GibcoBRL Co.; LPS、3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮、唑溴盐 (MTT)、二甲基亚砷 (DMSO)、Griess 试剂购自 Sigma-Aldrich; 正相色谱硅胶 (200~300 目)、薄层色谱硅胶 H、薄层色谱硅胶 G 购自青岛海洋化工有限公司; 大孔树脂 (D-101, 天津允开树脂科技有限公司); 羧甲基纤维素钠 (上海山浦化工有限公司); YMC Gel ODS-A-HG (50 μm, 日本 YMC 公司)。紫柳因 (butein) 为韩国圆光大学药学院及天然产物研究室自制 (HPLC 检测质量分数≥98.5%)。

1.3 药材

糙叶五加根于 2019 年 8 月采自湖南省娄底市新化县, 经湖南中医药大学药学院刘向前教授鉴定为五加科五加属植物糙叶五加 *A. henryi* (Oliv.)

Harms 的根。

1.4 细胞株

小鼠 BV-2 小胶质细胞来源于韩国圆光大学 Park Hyun 教授实验室。

2 方法

2.1 不同极性溶剂提取物的制备

取糙叶五加根干燥粉碎 (10.0 kg), 依次用正己烷、醋酸乙酯、正丁醇加热回流提取, 滤过, 滤液减压回收溶剂得正己烷提取物 (AH-RH, 89.5 g)、醋酸乙酯提取物 (AH-RE, 112.0 g) 和正丁醇提取物 (AH-RB, 206.2 g), 取 10 mg 精密称定。

2.2 细胞培养

BV-2 小胶质细胞用高糖培养基 DMEM (含 10% 胎牛血清) 培养, 将培养基置于 37 °C、5%CO₂ 的培养箱中恒温培养至细胞对数生长期。

2.3 MTT 法测定细胞毒性

采用 MTT 法, 将对数生长期小胶质 BV-2 细胞接种于 96 孔板中 (每孔 1×10^5 个细胞), 置于 37 °C、5% CO₂ 细胞培养箱中温孵培养 12 h 后, 给药组分别加入不同质量浓度的正己烷、醋酸乙酯、正丁醇提取物 (终质量浓度分别为 50、100、200 μg/mL), 加入 LPS (1 μg/mL) 进行诱导, 阳性对照组中加入 LPS 以及 10 μmol/L 的对照品紫铆因 (butein)。对照组均不加入受试药物及 LPS, 但加入体积分数为 0.1% 的 DMSO, 模型组加入 LPS 和培养液, 空白组不含细胞只加入培养液。继续温孵培养 12 h 后, 取 100 μL 上清液, 加入终质量浓度为 100 mg/mL 的 MTT, 置于 37 °C、5% CO₂ 细胞培养箱中孵育 0.5 h。形成的甲臢盐使用酸化异丙醇溶解, 置摇床上低速振荡 10 min, 在酶标仪 540 nm 处测定各孔吸光度 (*A*) 值, 以未处理组细胞 (对照组) 的 *A* 值所对应的细胞存活率为 100%, 计算细胞存活率。

$$\text{细胞存活率} = (A_{\text{实验}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

实验组为给药组、模型组或阳性对照组

2.4 对 NO 的抑制作用

采用 Griess 法检测各提取物对 LPS 诱导下的 BV-2 小胶质细胞分泌 NO 的抑制作用。取对数生长期的小胶质 (BV-2) 细胞, 以约 1×10^5 个/接孔种于 96 孔板中, 在 37 °C、5%CO₂ 浓度的培养箱中培养 12 h 后, 进行给药处理。设定对照组、模型组、阳性对照组及给药组, 阳性对照组和给药组分别加入 100 μL butein 及不同浓度的样品溶液, 继续在该条件下进行培养 1 h 后, 除对照组外 (加入等体积

DMSO), 其余各组均加入 100 μL LPS (1 μg/mL) 进行刺激, 温孵 12 h 后, 吸取各处理组细胞培养上清液 (100 μL) 与相同体积的 Griess 试剂以交叉法混匀, 在室温下避光反应 5~10 min, 在 540 nm 处使用酶标仪测定混合物的 *A* 值, 计算 NO 含量。每组设置 3 个平行实验。

$$\text{NO 含量} = 1 - (A_{\text{给药}} - A_{\text{对照}}) / A_{\text{对照}}$$

2.5 提取与分离

干燥的糙叶五加根 (10.0 kg) 粉碎后, 用醋酸乙酯加热回流提取 2 次 (2 h/次), 合并 2 次提取液并减压回收溶剂, 浓缩得到醋酸乙酯部位 (112.0 g) 浸膏。

醋酸乙酯部位 (110.0 g) 经正相硅胶柱色谱依次以石油醚-醋酸乙酯 (100:1→1:1)、二氯甲烷-甲醇 (200:1→1:1) 梯度洗脱进行初分, 2 个洗脱系统分别得到 15 个组分 (Fr. 1.1~1.15) 和 13 个组分 (Fr. 2.1~2.13)。

其中 Fr. 1.8 (石油醚-醋酸乙酯 5:1) 经过反复重结晶和纯化得到化合物 **1** (41.4 mg); Fr. 1.11 (石油醚-醋酸乙酯 1:1) 经过反相硅胶柱色谱 (20%~100% 甲醇梯度洗脱) 得到 8 个亚组分 Fr. 1.11.1~1.11.8, Fr. 1.11.4 经反相硅胶柱色谱 (40% 甲醇等度洗脱) 得到化合物 **2** (2.5 mg), Fr. 1.11.5 (45% 甲醇等度洗脱) 和 Fr. 1.11.8 (70% 甲醇等度洗脱) 分别经过半制备液相进一步纯化得到化合物 **3** (6.6 mg) 和 **4** (1 mg); Fr. 1.12 (石油醚-醋酸乙酯 1:1) 经过反相硅胶柱色谱 (30%~100% 甲醇梯度洗脱) 得到 5 个亚组分 Fr. 1.12.1~1.12.5, Fr. 1.12.3 经过半制备液相 (60% 甲醇等度洗脱) 得到化合物 **5** (6.4 mg) 和 **6** (6.7 mg), Fr. 1.12.4 (56% 甲醇等度洗脱) 和 Fr. 1.12.5 (50% 甲醇等度洗脱) 分别经过半制备液相进一步分离纯化得到化合物 **7** (24.7 mg) 和 **8** (1.6 mg); Fr. 1.13 (石油醚-醋酸乙酯 1:1) 经反相硅胶柱色谱 (30%~100% 甲醇梯度洗脱), 得 2 个亚组分 Fr. 1.13.1~1.13.2, 这 2 个亚组分再分别经过半制备液相色谱 (50% 和 60% 甲醇等度洗脱) 得到化合物 **9** (0.4 mg) 和 **10** (11.9 mg); Fr. 1.14 (石油醚-醋酸乙酯 1:1) 经反相硅胶柱色谱 (20%~100% 甲醇梯度洗脱), 得 2 个亚组分 Fr. 1.14.1~1.14.2, 其中 Fr. 1.14.1 经半制备液相色谱 (56% 甲醇等度洗脱) 进一步纯化得到化合物 **11** (3.3 mg); Fr. 1.15 (石油醚-醋酸乙酯 1:1) 经反相硅胶柱色谱 (10%~100% 甲醇梯度洗脱), 得 4 个亚组分 EFr.

1.15.1~1.15.4, 其中 EFr. 1.15.2 经半制备液相色谱 (60% 甲醇等度洗脱) 进一步纯化, 得到化合物 **12** (0.2 mg)。

Fr. 2.4 (二氯甲烷-甲醇 100:1) 经反相硅胶柱色谱 (30%~100% 甲醇梯度洗脱), 得 2 个亚组分 Fr. 2.4.1~2.4.2, 其中 EFr. 2.4.1 经半制备液相色谱 (50% 甲醇等度洗脱) 分离得到化合物 **13** (1.6 mg), Fr. 2.4.2 经半制备液相 (50% 甲醇等度洗脱) 得到化合物 **14** (10.5 mg) 和 **15** (1.4 mg); Fr. 2.7 (二氯甲烷-甲醇 100:1) 经反相硅胶柱色谱 (30%~100% 甲醇梯度洗脱), 得 2 个亚组分 EFr. 2.7.1~2.7.2, EFr. 2.7.1 经半制备液相 (42% 甲醇等度洗脱) 得到化合物 **16** (2.5 mg); Fr. 2.8 (二氯甲烷-甲醇 50:1) 经反相硅胶柱色谱 (30%~100% 甲醇梯度洗脱), 得 3 个亚组分 EFr. 2.8.1~2.8.3, 其中 EFr. 2.8.2 经半制备液相 (48% 甲醇等度洗脱) 得到化合物 **17** (4.8 mg)。

2.6 统计学分析

所有数据应用 SPSS 22.0 软件进行单因素方差分析, 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 结构鉴定

化合物 **1**: 白色针晶 (醋酸乙酯)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) δ : 6.90 (2H, d, $J = 1.7$ Hz, H-2, 2'), 6.87 (2H, dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, H-6, 6'), 6.80 (2H, d, $J = 7.9$ Hz, H-5, 5'), 5.97 (4H, s, $-\text{OCH}_2\text{O}-\times 2$), 4.68 (2H, d, $J = 4.1$ Hz, H-7, 7'), 4.20 (2H, dd, $J = 9.1, 7.0$ Hz, H-9 α , 9' α), 3.82 (2H, dd, $J = 9.2, 3.8$ Hz, H-9 β , 9' β), 3.10~3.02 (2H, m, H-8, 8'); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) δ : 148.8 (C-4, 4'), 147.8 (C-3, 3'), 136.8 (C-1, 1'), 120.1 (C-6, 6'), 108.7 (C-5, 5'), 107.3 (C-2, 2'), 101.9 ($-\text{OCH}_2\text{O}-\times 2$), 86.4 (C-7, 7'), 72.2 (C-9, 9'), 55.3 (C-8, 8')。以上数据与文献报道基本一致^[12], 故鉴定化合物 **1** 为 (+)-芝麻素。

化合物 **2**: 黄色结晶粉末。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) δ : 9.64 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H-1), 7.57 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-3), 7.38 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-2'), 7.21 (1H, dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, H-6'), 6.92 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-5'), 6.65 (1H, dd, $J = 15.8, 7.7$ Hz, H-2), 3.93 (3H, s, $-\text{OCH}_3$)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) δ : 193.9 (C-1), 154.0 (C-3), 150.8 (C-4'), 148.9 (C-3'), 127.5 (C-1'), 127.1 (C-2), 124.8 (C-6'), 116.2 (C-5'), 111.6 (C-2'),

56.4 ($-\text{OCH}_3$)。以上数据与文献报道基本一致^[13], 故鉴定化合物 **2** 为松柏醛。

化合物 **3**: 无色针晶 (甲醇-水)。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 6.84 (1H, s, H-6), 6.79 (2H, s, H-2, 3), 5.97 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{O}$), 4.60 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, H-7), 4.53~4.46 (1H, m, H-9 β), 4.38~4.28 (2H, m, H-9' β , 9 α), 4.19 (1H, dd, $J = 9.4, 3.7$ Hz, H-9' α), 3.43 (1H, td, $J = 8.9, 3.8$ Hz, H-8), 3.13~3.04 (1H, m, H-8')。 $^{13}\text{C-NMR}$ 和 DEPT 谱图数据提示有 13 个碳信号, 分别对应结构中的 13 个碳原子。 $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 178.2 (C-7'), 148.4 (C-5), 147.9 (C-4), 132.9 (C-1), 119.8 (C-2), 108.5 (C-3), 106.5 (C-6), 101.4 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 86.2 (C-7), 70.2 (C-9), 69.9 (C-9'), 48.5 (C-8), 46.2 (C-8')。以上数据与文献报道基本一致^[14], 故鉴定化合物 **3** 为 acuminatolide。

化合物 **4**: 淡黄色粉末。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (1H, dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, H-6), 7.45 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, H-2), 6.97 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-2'), 6.89 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-5), 6.84 (1H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, H-6'), 6.78 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H-5'), 6.07 (2H, s, 3, 4- $\text{OCH}_2\text{O}-$), 5.96 (2H, s, 3', 4'- $\text{OCH}_2\text{O}-$), 4.60 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-7'), 4.29~4.24 (1H, m, H-9 β), 4.16~4.14 (2H, m, H-9 α), 4.14~4.12 (1H, m, H-8), 3.73 (1H, dd, $J = 11.2, 4.8$ Hz, H-9' β), 3.65 (1H, dd, $J = 11.2, 5.8$ Hz, H-9' α), 2.89 (1H, m, H-8'); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 196.3 (C-7), 170.9 (C=O), 152.4 (C-4), 148.7 (C-3), 148.2 (C-3'), 147.7 (C-4'), 134.0 (C-1'), 131.5 (C-1), 124.9 (C-6), 120.6 (C-6'), 108.4 (C-2), 108.3 (C-5), 108.2 (C-5'), 107.3 (C-2'), 102.2 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 101.2 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 84.2 (C-7'), 71.1 (C-9), 63.2 (C-9'), 50.3 (C-8'), 49.6 (C-8)。以上数据与文献报道基本一致^[15], 故鉴定化合物 **4** 为芝麻素酮。

化合物 **5**: 白色粉末。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 3.67 (1H, s, H-10), 0.89 (6H, t, $J = 6.6$ Hz, CH, H-1, 29); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 71.1 (C-10), 37.1 (C-9, 11), 31.6 (C-3, 27), 24.9 (C-8, 12), 22.5 (C-2, 28), 14.0 (C-1, 29)。以上数据与文献报道基本一致^[16], 故鉴定化合物 **5** 为 10-nonacosammol。

化合物 **6**: 黄色粉末。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 5.86 (1H, t, $J = 17.2$ Hz, $-\text{NH}$), 3.69 (1H, s, H-4), 2.86 (1H, dd, $J = 18.0, 6.7$ Hz, $-\text{OH}$), 2.54 (1H, dd, $J = 18.0, 3.9$ Hz, H-1'), 2.35 (3H, m, H-2), 1.66 (4H, m, H-3), 1.56~1.49 (2H, m, H-5), 1.43~1.28 (8H, m, H-6~9),

0.91 (3H, t, $J = 6.8$ Hz, H-10); ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 174.8 (C-1), 71.8 (C-4), 37.7 (C-5), 33.2 (C-3), 32.2 (C-2), 31.6 (C-8), 29.0 (C-7), 28.9 (C-10), 27.8 (C-1'), 25.2 (C-6), 22.5 (C-9), 14.0 (C-11)。以上数据与文献报道基本一致^[17], 故鉴定化合物 **6** 为 (±)-*N*-甲基-4-羟基癸酰胺。

化合物 **7**: 淡黄色油状物。 ^1H -NMR (600 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) δ : 6.72 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5'), 6.69 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, H-5), 6.68 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-2'), 6.58 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-6'), 6.57 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-2), 4.10 (1H, dd, $J = 8.8, 7.3$ Hz, H-9a), 3.91~3.86 (1H, m, H-9b), 3.80 (3H, s, 3'-OCH₃), 3.79 (3H, s, 3'-OCH₃), 2.93 (1H, dd, $J = 14.0, 5.3$ Hz, H-7'a), 2.68~2.60 (2H, m, H-8'), 2.54 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-7), 2.53~2.50 (1H, m, H-8)。 ^{13}C -NMR 和 DEPT 谱图数据提示有 20 个碳信号, 分别对应结构中的 20 个碳原子。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) δ : 179.0 (C-9'), 148.3 (C-3'), 148.3 (C-3), 146.2 (C-4'), 146.0 (C-4), 131.1 (C-1), 130.5 (C-1'), 122.9 (C-6'), 122.0 (C-6), 115.7 (C-5), 115.6 (C-5'), 113.7 (C-2'), 113.0 (C-2), 71.6 (C-9), 56.2 (3-OCH₃), 56.2 (3'-OCH₃), 47.0 (C-8'), 42.2 (C-8), 38.4 (C-7), 35.1 (C-7')。以上数据与文献报道基本一致^[18-19], 故鉴定化合物 **7** 为罗汉松脂素。

化合物 **8**: ^1H -NMR (600 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) δ : 6.92 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, H-2'), 6.89 (2H, m, H-5'), 6.81 (2H, m, H-6'), 6.73 (1H, m, H-2''), 4.66 (2H, dd, $J = 25.4, 4.8$ Hz, H-2, 6), 4.21 (2H, m, H-4a, 8a), 3.81 (2H, m, H-4b, 8b), 3.06 (2H, m, H-1, 5)。 ^{13}C -NMR 和 DEPT 谱图数据提示有 19 个碳信号, 分别对应结构中的 19 个碳原子。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) δ : 147.9 (C-3'), 146.9 (C-4'), 143.8 (C-3''), 142.1 (C-4''), 136.1 (C-1'), 133.6 (C-1''), 119.2 (C-6'), 117.5 (C-6''), 114.4 (C-5''), 113.6 (C-2''), 107.8 (C-5'), 106.4 (C-2'), 101.1 (O-CH₂-O), 85.6 (C-2), 85.5 (C-6), 71.5 (C-4), 71.1 (C-8), 54.6 (C-1), 54.3 (C-5)。以上数据与文献报道基本一致^[20], 故鉴定化合物 **8** 为 (1*R*,2*S*,5*R*,6*S*)-6-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-(3,4-methylene-dioxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo[3,3,0] octane。

化合物 **9**: 白色结晶 (甲醇-水)。 ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 5.54 (2H, s, H-1), 3.98 (1H, s, H-2), 3.67 (1H, s, H-3)。 ^{13}C -NMR 和 DEPT 谱图数据提示有 8 个碳信号, 分别对应结构中的 8 个碳原子。 ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 143.3 (C-2), 114.0 (C-1),

36.7 (C-3), 31.9 (C-6), 29.7 (C-5), 29.4 (C-4), 22.7 (C-7), 14.1 (C-8)。以上数据与文献报道基本一致^[21], 故鉴定化合物 **9** 为 1-辛烯。

化合物 **10**: 白色粉末。 ^1H -NMR (600 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) δ : 6.93~6.84 (2H, m, H-2, 6'), 6.83-6.76 (2H, m, H-5, 3'), 6.71 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, H-6, 2'), 5.97 (2H, s, -OCH₂O), 4.65 (2H, dd, $J = 24.9, 4.7$ Hz, H-7, 7'), 4.22 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, H-9 β), 4.17 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, H-9' β), 3.83~3.76 (3H, m, -OCH₃), 3.04 (2H, brs, H-8, 8')。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) δ : 148.8 (C-4'), 147.8 (C-4), 145.9 (C-3'), 145.2 (C-3), 137.0 (C-1'), 134.5 (C-1), 120.1 (C-6), 118.4 (C-2'), 114.2 (C-5'), 108.7 (C-5), 107.3 (C-2), 102.0 (-OCH₂O-), 86.5 (C-7), 86.4 (C-7'), 72.4 (C-9), 72.0 (C-9'), 55.5 (-OCH₃), 55.2 (C-8)。以上数据与文献报道基本一致^[22], 故鉴定化合物 **10** 为胡椒醇。

化合物 **11**: 无色油状物。 ^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 6.95 (2H, d, $J = 1.9$ Hz, H-2, H-2'), 6.81 (2H, dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, H-6, 6'), 6.77 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, H-5, 5'), 4.71 (2H, d, $J = 4.4$ Hz, H-7, 7'), 4.23 (2H, dd, $J = 9.1, 6.9$ Hz, H-9a, 9'a), 3.86 (6H, s, 2 $\times$ -OCH₃), 3.77 (2H, dd, $J = 9.1, 3.7$ Hz, H-9b, 9'b), 3.19~3.08 (2H, m, H-8, 8')。 ^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD) δ : 149.1 (C-3, 3'), 147.3 (C-4, 4'), 133.8 (C-1, 1'), 120.1 (C-6, 6'), 116.1 (C-5, 5'), 110.9 (C-2, 2'), 87.5 (C-7, 7'), 72.6 (C-9, 9'), 56.4 (2 $\times$ -OCH₃), 55.4 (C-8, 8')。以上数据与文献报道基本一致^[23], 故鉴定化合物 **11** 为 (-)-松脂醇。

化合物 **12**: 淡黄色油状物。 ^1H -NMR (500 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) δ : 9.84 (1H, s, H-7'), 7.53 (1H, dd, $J = 1.5, 1.0$ Hz, H-2'), 7.43 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-6'), 7.06 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-2), 6.83 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-5), 6.80 (1H, dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz, H-6), 5.70 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, H-7), 3.93 (3H, s, 3'-OCH₃), 3.85 (2H, d, $J = 5.1$ Hz, H-9), 3.83 (3H, s, 3-OCH₃), 3.63 (1H, m, H-8)。 ^{13}C -NMR 和 DEPT 数据证实了 18 个碳的存在。 ^{13}C -NMR (125 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) δ : 191.0 (C-7'), 154.9 (C-4'), 148.5 (C-4), 147.7 (C-3'), 145.8 (C-5'), 133.4 (C-1), 132.4 (C-1'), 131.2 (C-3), 121.5 (C-2'), 119.8 (C-6), 115.8 (C-5), 113.3 (C-6'), 110.6 (C-2), 89.9 (C-7), 64.2 (C-9), 56.3 (-OCH₃), 56.3 (-OCH₃), 53.8 (C-8)。以上数据与文献报道基本一致^[24-25], 故鉴定化合物 **12** 为榕醛。

化合物 **13**: 白色粉末。 ^1H -NMR (600 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) δ : 9.82 (1H, s, -CHO), 7.24 (2H, s, H-2, 6), 3.92

(6H, s, $-\text{OCH}_3 \times 2$)。 ^{13}C -NMR 和 DEPT 谱图数据提示有 9 个碳原子。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) δ : 191.1 (-CHO), 149.0 (C-3, 5), 143.2 (C-4), 129.1 (C-1), 107.8 (C-2, 6), 56.7 ($\text{OCH}_3 \times 2$)。以上数据与文献报道基本一致^[26], 故鉴定化合物 **13** 为丁香醛。

化合物 **14**: 淡黄色油状物。 ^1H -NMR (600 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) δ : 7.11 (2H, s, 4'-OH), 6.68 (4H, s, H-2, 2', 6, 6'), 4.67 (2H, d, $J = 2.9$ Hz, H-7, 7'), 4.29~4.16 (2H, m, H-9, 9'), 3.82 (12H, s, OCH_3 -3, 3', 5, 5'), 3.10 (2H, s, H-8, 8')。 ^{13}C -NMR 和 DEPT 谱图数据提示结构中有 22 个碳原子。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) δ : 148.7 (C-3, 3', 5, 5'), 136.2 (C-4, 4'), 133.3 (C-1, 1'), 104.5 (C-2, 2', 6, 6'), 86.8 (C-7, 7'), 72.4 (C-9, 9'), 56.7 (3, 3'- OCH_3 , C-5, 5'), 55.3 (C-8, 8')。以上数据与文献报道基本一致^[27-28], 故鉴定化合物 **14** 为丁香脂醇。

化合物 **15**: 白色粉末。 ^1H -NMR (600 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) δ : 7.08 (2H, d, $J = 13.3$ Hz, H-2', 6'), 6.69 (2H, s, H-2, H-6), 4.83 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, H-7), 4.36 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, H-7'), 4.13 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-9a), 3.86 (2H, dd, $J = 9.7, 3.5$ Hz, H-9b, 9'b), 3.83 (12H, s, H-3, 3', 5, 5'- OMe), 3.22 (1H, t, $J = 8.7$ Hz, H-8)。 ^{13}C -NMR 和 DEPT 谱图数据提示结构中有 22 个碳原子。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) δ : 148.7 (C-3', 5'), 148.6 (C-3, 5), 136.3 (C-1'), 135.7 (C-4'), 133.4 (C-4), 130.4 (C-1), 104.5 (C-2', 6'), 104.1 (C-2, 6), 88.7 (C-7'), 82.8 (C-7), 71.6 (C-9), 70.2 (C-9'), 56.7 (3, 3', 5, 5'- OMe), 55.7 (C-8'), 50.9 (C-8)。以上数据与文献报道基本一致^[29], 故鉴定化合物 **15** 为 (-)-表丁香脂素。

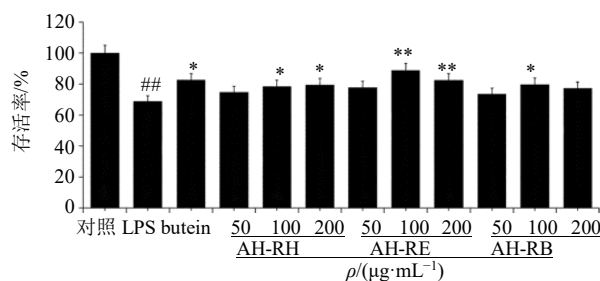
化合物 **16**: 灰白色粉末。 ^1H -NMR (500 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) δ : 9.78 (1H, s, -CHO), 7.36 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-2), 7.34 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-6), 7.00 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H-5)。 ^{13}C -NMR 和 DEPT 谱图数据提示有 7 个碳信号, 分别对应结构中的 7 个碳原子。 ^{13}C -NMR (125 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) δ : 191.2 (-CHO), 152.3 (C-4), 146.4 (C-3), 131.0 (C-1), 125.5 (C-6), 116.1 (C-2), 115.1 (C-5)。以上数据与文献报道基本一致^[30-31], 故鉴定化合物 **16** 为原儿茶醛。

化合物 **17**: 褐色结晶性粉末。 ^1H -NMR (600 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) δ : 7.53 (1H, s, H-2), 7.48 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-6), 6.90 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-5)。 ^{13}C -NMR 和 DEPT 谱图数据提示有 7 个碳信号, 分别对应结构中的 7 个碳原子。 ^{13}C -NMR (150 MHz, $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) δ : 167.8 (-COOH), 150.7 (C-4), 145.5 (C-3), 123.7

(C-6), 123.1 (C-1), 117.5 (C-2), 115.7 (C-5)。以上数据与文献报道基本一致^[32], 故鉴定化合物 **17** 为原儿茶酸。

3.2 糙叶五加根提取物抗神经炎活性筛选研究

3.2.1 糙叶五加根各提取物在 LPS 诱导的 BV-2 小胶质细胞模型下的细胞毒性 为了明确糙叶五加根 AH-RH、AH-RE、AH-RB 对 BV-2 细胞的影响, 通过 MTT 法测定不同浓度的糙叶五加根各提取物有无细胞毒性, 以确定安全的药物浓度。MTT 实验表明 (图 1), 各组受试药物的不同质量浓度均能提高由 LPS 诱导细胞炎症所降低的细胞活力, 且细胞存活率均大于 60%, 因此, 可将 50、100、200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 作为后续实验所用药物浓度梯度。



与对照组相比: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$; 与 LPS 组相比: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$, 下同。

$P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs LPS group, same as Figs below.

图 1 糙叶五加根各提取物对 BV-2 小胶质细胞的影响
($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 1 Effects of various extracts from roots of *A. henryi* on BV-2 microglia ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

3.2.2 糙叶五加根各提取物对 BV-2 小胶质细胞中 NO 的影响 炎症反应的发生伴随着大量 NO 的生成, 因此, NO 被广泛用作判断炎症反应是否发生的筛选指标。本研究以 LPS 诱导的 BV-2 小胶质细胞产生 NO 为模型对糙叶五加根各粗提物进行抗炎活性初筛, 结果如图 2 所示, 与对照组比较, 模型组 NO 浓度显著升高; 与模型组相比, 各粗提物均可显著降低 NO 水平, 其中 AH-RE 的抑制效果最佳, 当 AH-RE 的药物浓度为 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时, NO 水平最低 (2.099 $\mu\text{mol}/\text{L}$)。因此, 后续实验重点对 AH-RE 部位分离纯化的化合物进行探讨和研究, 进一步明确其发挥抗神经炎作用的主要活性成分。

3.3 糙叶五加根中化合物 **1** 和 **13** 的抗神经炎活性验证

根据上述各粗提物抗神经炎活性初步筛选结果,

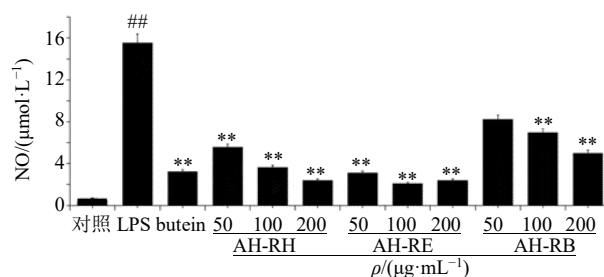


图 2 糙叶五加根各提取物对 NO 抑制作用 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 2 Effect of various extracts from roots of *A. henryi* on NO content ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

对活性较好的 AH-RE 部位进一步分离纯化得到 17 个化合物, 其中分离得到的化合物 1、13 分别被鉴定为芝麻素 (sesamin) 和丁香醛 (syringaldehyde)。芝麻素是从芝麻中提取出来的一种木脂素, 现代研究表明, 芝麻素具有抗氧化、抗衰老、调血脂、抗高血压等作用^[33-35]; 丁香醛是一种黄酮类多酚化合物, 具有抗氧化、抗高血糖等多种生理活性^[36-37]。本课题组前期相关研究发现, 从糙叶五加果实中分离的木脂素类对小胶质细胞中 NO 的产生具有良好的抑制作用^[38]。有研究指出, 多酚类物质及其代谢产物能够通过血脑屏障发挥神经保护效应^[39-40]。因此, 本研究以分离自糙叶五加根 AH-RE 部位的化合物芝麻素和丁香醛为主要研究对象, 基于 LPS 诱导的 BV-2 小胶质细胞作为抗神经炎活性筛选模型, 分别对两者所设定的药物浓度区间进行了细胞毒实验并测定了其对由 LPS 诱导的 BV-2 小胶质细胞产生 NO 的抑制作用, 初步挖掘芝麻素和丁香醛的抗神经炎的潜在活性能力。

3.3.1 芝麻素和丁香醛在 LPS 诱导的 BV-2 小胶质细胞模型下的细胞毒性 根据实验结果可知 (图 3、4), 在 5~80 μmol/L 下, 与对照组相比, 芝麻素和丁香醛以此工作浓度梯度对 BV-2 细胞进行干预会对该细胞系的细胞活力产生一定影响但存活率均大于 50%, 因此, 可将 5~80 μmol/L 的药物浓度设置为后续实验的浓度梯度。

3.3.2 芝麻素和丁香醛对 BV-2 小胶质细胞中 NO 的影响 根据实验结果可知 (图 5、6), 与对照组相比, 模型组的 NO 水平明显升高, 与模型组相比, 不同浓度 (5~80 μmol/L) 的芝麻素和丁香醛对 BV-2 细胞处理后, NO 水平均呈剂量相关性下降, 表明芝麻素和丁香醛均能抑制 NO 的生成, 意味着芝麻素和丁香醛对神经炎可能有一定的治疗作用。

4 讨论

《湖南省中药地方标准》将糙叶五加根以“五加

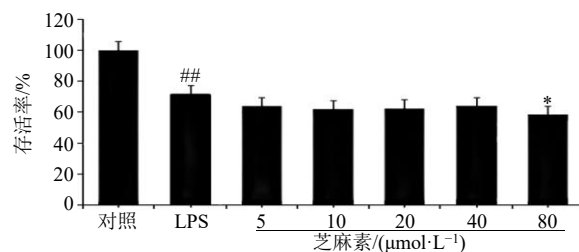


图 3 芝麻素对 BV-2 小胶质细胞的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 3 Effect of sesamin on BV-2 microglia ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

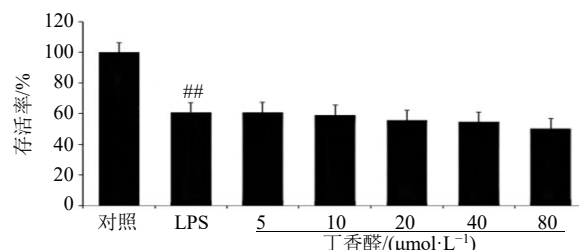


图 4 丁香醛对 BV-2 小胶质细胞的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 4 Effect of syringaldehyde on BV-2 microglia ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

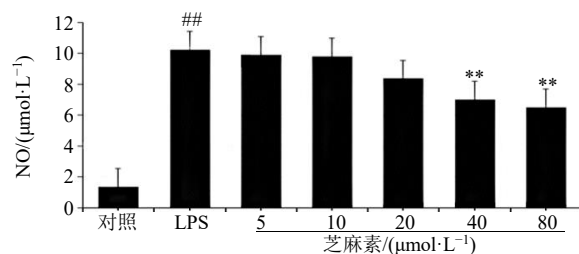


图 5 芝麻素对 BV-2 小胶质细胞中 NO 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 5 Effect of sesamin on NO in BV-2 microglial cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

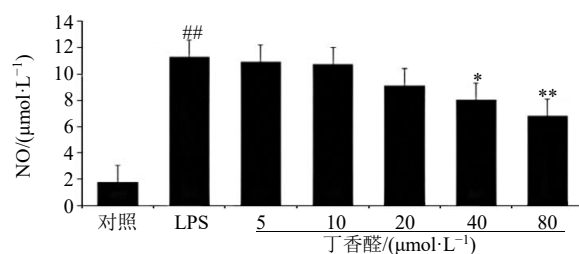


图 6 丁香醛对 BV-2 小胶质细胞中 NO 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 6 Effect of syringaldehyde on NO in BV-2 microglia ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

皮”收载, 是一种具有祛风湿、滋补肝肾、活血化瘀之功效的抗风湿药物。本课题组已围绕糙叶五加叶、花、果实、根茎等做了大量研究, 表明糙叶五加具有良好的抗炎活性。结合本研究前期对各粗提物的抗炎实验的初步筛选, 表明糙叶五加根醋酸乙

酯提取物有更好的抗炎效果。因此,本研究进一步就糙叶五加根 AH-RE 的化学成分进行毒性、抗神经炎作用方面的研究。通过常规分离手段,共分离得到 17 个化合物,包括 10 个木脂素类、3 个酚类、1 个苯丙素类、3 个其他类化合物。为了进一步明确糙叶五加根抗神经炎的主要活性成分,结合本课题组前期的研究成果,选取分离自抗炎活性最佳的 AH-RE 部位中的化合物芝麻素和丁香醛,利用 LPS 刺激 BV-2 小胶质细胞产生 NO 的体外炎症模型对其进行抗炎活性验证,结果表明,证明芝麻素和丁香醛具有一定的抗炎活性,可作为潜在的抗神经炎药物进行开发。通过此实验,进一步对糙叶五加的化学成分和药理活性有了更全面的认识,明确其抗神经炎作用的药效物质基础,为糙叶五加的合理使用及深层次的开发利用奠定理论基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Heneka M T, Kummer M P, Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(7): 463-477.
- [2] de Waal G M, Engelbrecht L, Davis T, *et al.* Correlative light-electron microscopy detects lipopolysaccharide and its association with fibrin fibres in Parkinson's disease, Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16798.
- [3] Guo Y S, Liang P Z, Lu S Z, *et al.* Extracellular α B-crystallin modulates the inflammatory responses [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(1): 282-288.
- [4] 王超, 张笃伟, 徐冲. 神经炎症与神经退行性疾病关系探究 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(4): 655.
- [5] Park T, Chen H Z, Kevala K, *et al.* N-docosahexaenoylethanolamine ameliorates LPS-induced neuroinflammation via cAMP/PKA-dependent signaling [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 284.
- [6] Wang J, Li L X, Wang Z, *et al.* Supplementation of lycopene attenuates lipopolysaccharide-induced amyloidogenesis and cognitive impairments via mediating neuroinflammation and oxidative stress [J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 56: 16-25.
- [7] 冯胜, 刘向前, 张伟兰, 等. RP-HPLC 法测定糙叶五加不同部位中刺五加苷 B 和 E [J]. 中草药, 2011, 42(6): 1144-1146.
- [8] Zhang X D, Liu X Q, Kim Y H, *et al.* Chemical constituents and their acetyl cholinesterase inhibitory and antioxidant activities from leaves of *Acanthopanax henryi*: Potential complementary source against Alzheimer's disease [J]. *Arch Pharm Res*, 2014, 37(5): 606-616.
- [9] 李小军, 金官佑, 张晓丹, 等. 糙叶五加果实乙酸乙酯萃取部位化学成分及抗炎活性研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(3): 427-434.
- [10] 李小军, 吴贤哲, 金伦喆, 等. 糙叶五加花化学成分及其抗炎活性 [J]. 中成药, 2019, 41(8): 1856-1862.
- [11] 李小军, 金官佑, 吴贤哲, 等. 糙叶五加茎化学成分研究 [J]. 中草药, 2019, 50(5): 1055-1060.
- [12] Kassim N K, Rahmani M, Ismail A, *et al.* Antioxidant activity-guided separation of coumarins and lignan from *Melicope glabra* (Rutaceae) [J]. *Food Chem*, 2013, 139(1/2/3/4): 87-92.
- [13] 马永鹏, 张红霞, 孙果, 等. 勐腊毛麝香化学成分研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(8): 1376-1381.
- [14] Zhang W J, Wang Y, Geng Z F, *et al.* Antifeedant activities of lignans from stem bark of *Zanthoxylum armatum* DC. against *Tribolium castaneum* [J]. *Molecules*, 2018, 23(3): 617.
- [15] 殷军, 刘志惠, 王勇, 等. 绵草薊中两个新二芳基庚酮类化合物的分离和结构鉴定 [J]. 中国现代中药, 2006, 8(2): 16-19.
- [16] Zhang W, Lou H X, Li G Y, *et al.* A new triterpenoid from *Entodon okamurae* Broth [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2003, 5(3): 189-195.
- [17] Shimotori Y, Nakahachi Y, Inoue K, *et al.* Synthesis of optically active γ -lactones via lipase-catalyzed resolution [J]. *Flavour Fragr J*, 2007, 22(5): 421-429.
- [18] 王威, 刘小红, 高华, 等. 东北铁线莲地上部位化学成分研究 [J]. 中草药, 2014, 45(17): 2440-2446.
- [19] Sun Y, Liu Y, Sun Y P, *et al.* Lanicepsides C-E from the aerial part of *Clematis chinensis* Osbeck [J]. *Phytochem Lett*, 2020, 37: 95-100.
- [20] Urata H, Nishioka Y, Tobashi T, *et al.* First chemical synthesis of antioxidative metabolites of sesamin [J]. *Chem Pharm Bull*, 2008, 56(11): 1611-1612.
- [21] Couperus P A, Clague A D H, van Dongen J P C M, *et al.* ^{13}C chemical shifts of some model olefins [J]. *Org Magnetic Resonance*, 1976, 8: 426-431.
- [22] Liu H Y, He H P, Yang X W, *et al.* Chemical constituents of the flowers of *Helichrysum bracteatum* [J]. *Nat Prod Res Develop*, 2007, 19: 423-426.
- [23] In S J, Seo K H, Song N Y, *et al.* Lignans and neolignans from the stems of *Viburnum erosum* and their neuroprotective and anti-inflammatory activity [J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(1): 26-34.
- [24] Li Y C, Kuo Y H. Four new compounds, fical, ficalsesquigallan A, B, and ficalsolide diacetate from the

- heartwood of *Ficus microcarpa* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2000, 48(12): 1862-1865.
- [25] Zhang P M, Zhang C, Zeng K W, *et al*. Lignans and flavonoids from *Artemisia brachyloba* [J]. *J Chin Pharmaceut Sci*, 2018, 27(6): 429-435.
- [26] 任慧, 徐巧林, 董丽梅, 等. 南美蟛蜞菊中的酚酸类化学成分 [J]. 热带亚热带植物学报, 2015, 23(4): 469-473.
- [27] Wang L Q, You X Z, Zhou L, *et al*. Lignans from *Gnetum montanum* Markgr. f. *Megalocarpua* [J]. *Chem Nat Compd*, 2009, 45(3): 424-426.
- [28] Bisoli E, Freire T V, Yoshida N C, *et al*. Cytotoxic phenanthrene, dihydrophenanthrene, and dihydrostilbene derivatives and other aromatic compounds from *Combretum laxum* [J]. *Molecules*, 2020, 25(14): 3154.
- [29] 梁瑞兰, 史国茹, 庾石山. 大风子中木脂素类化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(7): 1397-1402.
- [30] Li H B, Zhou C X, Pan Y X, *et al*. Evaluation of antiviral activity of compounds isolated from *Ranunculus sieboldii* and *Ranunculus sceleratus* [J]. *Planta Med*, 2005, 71(12): 1128-1133.
- [31] 粟杰, 冯艳, 林炳锋, 等. 刺五加化学成分的分离与鉴定 [J]. 中草药, 2021, 52(16): 4783-4788.
- [32] Dao P T A, Hai N X, Nhan N T, *et al*. Study on DPPH free radical scavenging and lipid peroxidation inhibitory activities of Vietnamese medicinal plants [J]. *Nat Prod Sci*, 2012, 18(1): 1-7.
- [33] Ruankham W, Suwanjang W, Wongchitrat P, *et al*. Sesamin and sesamol attenuate H₂O₂-induced oxidative stress on human neuronal cells via the SIRT1-SIRT3-FOXO3a signaling pathway [J]. *Nutr Neurosci*, 2021, 24(2): 90-101.
- [34] Dalibalta S, Majdalawieh A F, Manjikian H. Health benefits of sesamin on cardiovascular disease and its associated risk factors [J]. *Saudi Pharm J*, 2020, 28(10): 1276-1289.
- [35] Ali B H, Al Salam S, Al Suleimani Y, *et al*. Ameliorative effect of sesamin in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats by suppressing inflammation, oxidative/nitrosative stress, and cellular damage [J]. *Physiol Res*, 2020, 69(1): 61-72.
- [36] 吕强华. 丁香醛对沙门氏菌III型分泌系统的抑制作用及机制 [D]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [37] Bozkurt A A, Mustafa G, Tarik A, *et al*. Syringaldehyde exerts neuroprotective effect on cerebral ischemia injury in rats through anti-oxidative and anti-apoptotic properties [J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(21): 1884-1890.
- [38] 唐思琪, 罗姣, 黄浩, 等. 糙叶五加正丁醇萃取部位抗炎活性成分研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(4): 598-606.
- [39] 潘春杏. 氧化白藜芦醇对 LPS 诱导的神经炎症的保护作用及调控机制 [D]. 广州: 广东工业大学, 2021.
- [40] 徐静娴. 白藜芦醇对脂质炎症刺激诱导的神经元及小胶质细胞损伤保护作用的体外研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2021.

[责任编辑 王文倩]