

• 化学成分 •

黑桑中 1 个新的二苯乙烯衍生物

申莉萍, 毛旭东, 陈天鸿, 黄春跃, 胡 晓*

中国医药工业研究总院上海医药工业研究院有限公司, 先导物成药性研究全国重点实验室, 上海 201203

摘要: 目的 研究黑桑 *Morus nigra* 茎枝的化学成分。方法 采用 90%乙醇加热回流提取, 依次用大孔吸附树脂、硅胶、MCI、聚酰胺和制备型液相色谱对提取物进行分离纯化。根据化合物的波谱数据和理化性质进行结构鉴定; 以 *L*-谷氨酸诱导的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞 PC-12 (高分化) 作为神经细胞损伤模型, 通过 CCK8 法检测细胞活力, 评估化合物的保护作用。结果 从黑桑茎枝乙醇提取物的大孔吸附树脂 40%乙醇洗脱部位中分离得到 6 个化合物, 分别鉴定为 4,4'-(2-(3,5-二羟基苯基)乙烷-1,1-二基)双(苯-1,3-二醇) (1)、氧化白藜芦醇 (2)、白藜芦醇 (3)、桑辛素 M (4)、4-[2-(3-羟基苯基)乙烯]-1,3-苯二醇 (5)、二氢氧化白藜芦醇 (6)。化合物 1 对 *L*-谷氨酸诱导的 PC-12 细胞损伤具有保护作用, 半数有效浓度 (median effective concentration, EC₅₀) 值为 62.36 μmol/L。结论 化合物 1 为新化合物, 命名为黑桑二苯乙烯 A (nigrastilbene A), 可明显减轻 *L*-谷氨酸诱导的 PC-12 细胞损伤。化合物 5、6 为首次从该植物中分离得到。

关键词: 黑桑; 二苯乙烯; 二苯乙烯衍生物; PC-12 细胞; *L*-谷氨酸; 黑桑二苯乙烯 A; 二氢氧化白藜芦醇

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)07-2253-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.07.002

A new stilbene derivative from *Morus nigra*

SHEN Liping, MAO Xudong, CHEN Tianhong, HUANG Chunyue, HU Xiao

State Key Laboratory of Lead Druggability Research, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., China State Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., Shanghai 201203, China

Abstract: Objective To study the chemical composition of the stems of *Morus nigra*. **Methods** The study employed 90% ethanol reflux method, followed by a meticulous purification process involving stages with macroporous absorbent resin, silica gel, MCI, polyamide, and preparative liquid chromatography for compound isolation. Structural elucidation and confirmation were carried out based on the spectral data analysis and comprehensive physicochemical characterizations of the compounds; A neuronal injury model was established using *L*-glutamate-induced differentiated PC-12 cells (rat adrenal pheochromocytoma-derived), and the neuroprotective effects of compounds were evaluated via CCK-8 assay. **Results** Six compounds were isolated from the 40% ethanol elution fraction by macroporous absorbent resin of ethanol extract of *M. nigra*, and identified as 4,4'-(2-(3,5-dihydroxyphenyl) ethane-1,1-diyl)bis(benzene-1,3-diol) (1), oxyresveratrol (2), resveratrol (3), moracin M (4), 4-[2-(3-hydroxyphenyl)ethenyl]-1,3-benzenediol (5), and dihydroresveratrol (6). Compound 1 exhibited significant protection against *L*-glutamate-induced PC-12 cell damage with an EC₅₀ (median effective concentration) value of 62.36 μmol/L. **Conclusion** Compound 1 is a new compound, named nigrastilbene A, which can significantly alleviate the *L*-glutamate induced PC-12 cell damage. Compounds 5 and 6 are isolated from this plant for the first time.

Key words: *Morus nigra* L.; stilbene; stilbene derivative; PC-12 cells; *L*-glutamate; nigrastilbene A; dihydroresveratrol

桑属 *Morus* spp. 为桑科 (Moraceae) 中重要的 全国各地均有分布^[1]。常见的桑属植物有白桑
属, 该属植物大约有 16 个种, 我国主产 11 种, 在 *Morus alba* Linn.、鸡桑 *M. australis* Poir. 和黑桑 *M.*

收稿日期: 2025-01-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (32270421)

作者简介: 申莉萍, 硕士研究生, 从事中草药天然药物化学及中药质量控制研究。E-mail: shenliping0419199@163.com

*通信作者: 胡 晓, 研究员, 博士生导师, 从事天然先导化合物发现与中药药效物质基础研究。E-mail: xjtuyxhx@126.com

nigra Linn.等。自古以来,该属植物在药用和食用方面担任着重要角色,具有较高的经济价值和药用价值^[2],如桑的不同药用部位桑椹、桑枝、桑白皮、桑叶均被收载于《中国药典》2020 年版^[3]。因此,桑属植物具有重要的生物活性天然产物资源开发价值。迄今为止,从属植物中已发现超 1 000 种天然产物,主要包括黄酮类化合物、二苯乙烯、2-芳基苯并呋喃、生物碱等化合物^[4-8]。黑桑又名药桑,主要分布于我国新疆阿克苏、和田与喀什以南地区,是新疆特有的植物资源,为维吾尔族传统民间用药,具有生干生寒、燥湿清热的作用。现代研究表明,黑桑中化学成分多样,富含二苯乙烯类、黄酮类、2-芳基苯并呋喃、生物碱类和多酚类等成分;这些化合物具有降血糖、抗氧化、抗炎、抗癌、保肝等多种药理作用^[9-15]。

本课题组前期从黑桑乙醇提取物的大孔吸附树脂 90%乙醇洗脱部位中得到多个结构新颖的桑根酮

黄酮,这类成分表现出潜在的过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)激动活性^[16-17]。本研究进一步对大孔吸附树脂 40%乙醇洗脱部位进行化学成分研究,共分离鉴定出 6 个化合物(图 1),分别为 4,4'-(2-(3,5-二羟基苯基)乙烷-1,1-二基)双(苯-1,3-二醇)[4,4'-(2-(3,5-dihydroxyphenyl) ethane-1,1-diyl)bis(benzene-1,3-diol), **1**]、氧化白藜芦醇(oxyresveratrol, **2**)、白藜芦醇(resveratrol, **3**)、桑辛素 M(moracin M, **4**)、4-[2-(3-羟基苯基)乙烯]-1,3-苯二醇(2,4,3-trihydroxydihydrostilbene, **5**)、二氢氧化白藜芦醇(dihydrooxyresveratrol, **6**)。化合物 **1** 为新的二苯乙烯衍生物,命名为黑桑二苯乙烯 A(nigrastilbene A)。化合物 **5**、**6** 为首次从该植物中分离得到。活性实验结果表明,化合物 **1** 对 *L*-谷氨酸诱导的 PC-12 细胞损伤显示出较好的保护活性。

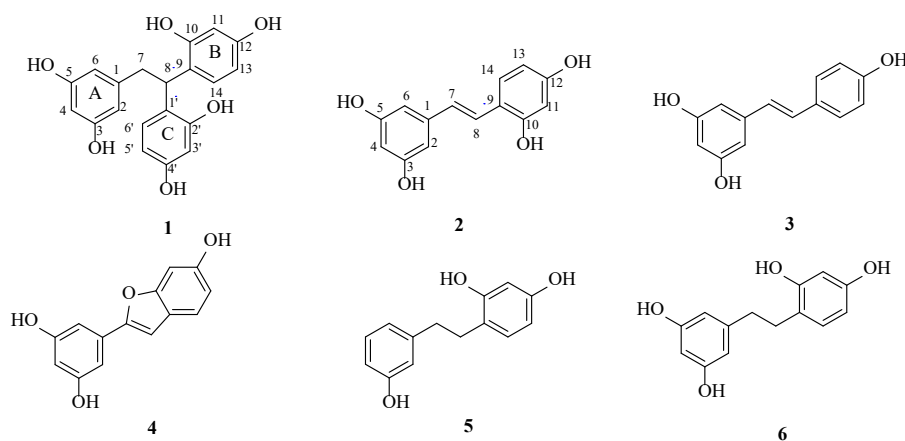


图 1 化合物 1~6 的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of compounds 1-6

1 材料与仪器

1.1 仪器设备

Waters Xevo G2-XS Q-TOF 质谱仪; UV-2500PC 型紫外-可见分光光度计(日本岛津公司); Nicolet iS5 型 FT-IR 红外光谱仪, U3000 型高效液相色谱仪[赛默飞世尔科技(中国)有限公司]; Welch PUD0050 型制备型液相色谱仪[月旭科技(上海)股份有限公司]; Welch C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); Welch C₁₈ 色谱柱(250 mm×21.2 mm, 5 μm); Bruker AV III 400 MHz 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司); 3111 型 CO₂ 培养箱(美国赛默飞公司); MULTISKAN Sky 酶标仪(美国赛默飞公司); Countess 3 细胞计数仪(美国赛默飞公司); CKX41

倒置显微镜(日本奥林巴斯公司)。

1.2 试剂与材料

大孔吸附树脂 AB-8(上海摩速科学器材有限公司); 柱色谱正相硅胶(200~300 目, 青岛海洋化工有限公司); MCI 柱色谱(40~75 μm, 北京慧得易科技有限公司); 聚酰胺柱色谱(200~400 目, 北京惠德易科技有限责任公司); Sephadex LH-20(50~80 μm, 瑞典 GE Healthcare Bio-Science AB) 大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞 PC-12(高分化), 又名 PC-12Adh, 来源于国家模式与特色实验细胞资源库/中国科学院细胞库干细胞库; *L*-谷氨酸(批号 117997)、PBS(pH 7.4, 批号 2902929)购自 Gibco 公司; DMSO(批号 SHBJ7916)购自 SIGMA; 依

达拉奉（南京知和医药科技有限公司，批号 23-220006）。

黑桑茎枝于 2019 年 8 月采自新疆维吾尔自治区和田县，经中国医药工业研究总院中药研究部吴彤研究员鉴定为桑科桑属植物黑桑 *M. nigra* Linn. 的茎枝，标本（HS190930001）存放于中国医药工业研究总院中药研究部标本室。

2 提取与分离

取干燥黑桑茎枝 22 kg，粉碎后采用 90%乙醇加热回流提取 2 次，每次 1 h，合并提取液浓缩得到浸膏 1.7 kg。量取 AB-8 大孔吸附树脂约 1.2 kg 装柱，将部分提取物浸膏（1.2 kg）用水混悬上柱，依次用 2 倍柱体积的水、5 倍柱体积 40%乙醇和 5 倍柱体积 95%乙醇洗脱，减压干燥浓缩后，分别得到水部位（113.0 g）、40%乙醇部位（560.7 g）和 95%乙醇部位（378.0 g）。取 40%乙醇部位（300.0 g）经正相硅胶（100~200 目）柱色谱，以石油醚-乙酸乙酯-甲醇（3:1:0→1:1:0→0:1:0→0:10:1→0:5:1→0:0:1）梯度洗脱，得到 26 个组分 Fr. 1~26。根据二苯乙烯类化合物的紫外特征吸收（在 280 nm 或 280 nm/330 nm 处有最大吸收），对各部位进行 HPLC-DAD 监控分析，确定 Fr. 2~5 富含二苯乙烯类成分。

组分 Fr. 5（54 g）经 MCI 柱色谱，采用不同浓度甲醇-水（10%→30%→50%→70%甲醇）梯度洗脱分离后得到组分 Fr. 5-1~5-12。Fr. 5-8（7 g）经硅胶柱色谱分离，二氯甲烷-甲醇（10:1→10:3→0:1）梯度洗脱分离后，得到 Fr. 5-8-1~5-8-4。Fr. 5-8-3（5 g）经聚酰胺柱色谱，采用不同体积分数甲醇（50%→70%→90%→100%甲醇）进行梯度洗脱，得到 Fr. 5-8-3-1~5-8-3-4。Fr. 5-8-3-4（1 g）经 MCI 柱色谱，采用不同浓度甲醇-水（30%→40%→50%→60%→80%→100%甲醇）进行梯度洗脱，得到 Fr. 5-8-3-4-1~5-8-3-4-7。Fr. 5-8-3-4-3（199 mg）经过制备 HPLC（体积流量 22 mL/min，梯度洗脱 28 min，乙腈-0.1%甲酸水 16:84~22:78）分离得到化合物 6（ t_R =24.2 min，8 mg）和 1（ t_R =25.7 min，21 mg）。

组分 Fr. 2（22 g）经硅胶柱色谱，采用石油醚-丙酮（2:1→1:1）梯度洗脱分离后得到组分 Fr. 2-1~2-3，其中 Fr. 2-3 即为化合物 2（1 g）。Fr. 2-1（8 g）经 Sephadex LH-20 凝胶柱色谱，甲醇洗脱分离后得到化合物 3（10 mg）、4（10 mg）、5（15 mg）。

3 结构鉴定

化合物 1：黄褐色固体。UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ (nm): 280 (3.88)，HR-ESI-MS m/z 353.101 7 [M-H]⁻（计算值 353.102 5），推断化合物 1 的分子式为 C₂₀H₁₈O₆，不饱和度 12。IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3 240, 2 256, 2 127, 1 601, 1 455, 1 303, 1 160, 1 023, 997；表明化合物 1 中存在苯环，羟基；在化合物 1 的 ¹H-NMR 谱（表 1）中观察到以下信号：1 个亚甲基信号 δ_H 2.89 (2H, d, J = 7.7 Hz, H-7)；1 个次甲基信号 δ_H 4.70 (1H, t, J = 7.7 Hz, H-8)；2 组 ABX 体系芳香质子信号 δ_H 6.81 (1H, d, J = 8.3 Hz, H-14), 6.10 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz, H-13), 6.20 (1H, d, J = 2.4 Hz, H-11)； δ_H 6.81 (1H, d, J = 8.3 Hz, H-6'), 6.10 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz, H-5'), 6.20 (1H, d, J = 2.4 Hz, H-3')；1 组对称的芳环质子信号 δ_H 5.91 (1H, t, J = 2.4 Hz, H-4), 6.07 (2H, d, J = 2.4 Hz, H-2, 6)。通过分析该化合物 1 的 ¹³C-NMR 谱、DEPT135 和 HSQC 谱显示该结构有 20 个碳信号，包括 2 个 sp³ 碳信号 δ_C 39.2 (C-7), 36.4 (C-8)，18 个芳环碳信号 δ_C 102.4 (C-11, 3'), 105.5 (C-13, 5'), 107.0 (C-2, 6), 121.7 (C-9, 1'), 128.8 (C-14, 6'), 143.8 (C-1), 155.4 (C-10, 2'), 155.7 (C-3, 5), 155.8 (C-12, 4')。

表 1 化合物 1 的 ¹H 和 ¹³C-NMR 数据 (400/100 MHz, DMSO-*d*₆)

Table 1 ¹H and ¹³C-NMR data of compound 1 (400/100 MHz, DMSO-*d*₆)

碳位	δ_H	δ_C
1		143.8
2, 6	6.07 (2H, d, J = 2.4 Hz)	107.0
3, 5		155.7
4	5.91 (1H, t, J = 2.4 Hz)	99.9
7	2.89 (2H, d, J = 7.7 Hz)	39.2
8	4.70 (1H, t, J = 7.7 Hz)	36.4
9, 1'		121.7
10, 2'		155.4
11, 3'	6.20 (1H, d, J = 2.4 Hz)	102.4
12, 4'		155.8
13, 5'	6.10 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz)	105.5
14, 6'	6.81 (1H, d, J = 8.3 Hz)	128.8

通过 ¹H-¹H COSY 谱观察得到，H₂-7 和 H-8 相关，H-5' 和 H-6'、H-13 和 H-14 相关，确定了 C-7 与 C-8 相连，C-5' 与 C-6' 相连、C-13 与 C-14 相连。在 HMBC 谱中，H-2 和 H-6 与 C-7 有相关，确定了芳环 A 与 C-7 相连；H-14 和 H-6' 分别与 C-8 有远程相关，确定了芳环 B 和芳环 C 分别与 C-8 相连；进

一步通过 HMBC 谱中, H-4 与 C-2、C-3、C-5、C-6 相关, H-3' 与 C-1' 和 C-5' 相关, H-11 与 C-9 和 C-13 相关, H-5' 与 C-1' 相关, H-13 与 C-9 相关, 确定了所有碳和氢原子的化学位移归属, 从而确定化合物的平面结构为 4,4'-(2-(3,5-二羟基苯基)乙烷-1,1-二基)双(苯-1,3-二醇); 经检索为 1 个新化合物, 并命名为黑桑二苯乙烯 A, 见图 2。

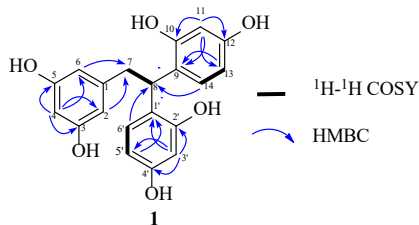


图 2 化合物 1 的关键 HMBC 和 ^1H - ^1H COSY 相关

Fig. 2 Key HMBC and ^1H - ^1H COSY correlations of compound 1

化合物 2: 淡黄色固体, 易溶于甲醇, HR-ESI-MS m/z 243.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 提示分子式为 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4$; ^1H -NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.34 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-14), 7.14 (1H, d, $J = 16.5$ Hz, H-7), 6.76 (1H, d, $J = 16.5$ Hz, H-8), 6.34 (2H, d, $J = 2.2$ Hz, H-2, 6), 6.32 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-11), 6.24 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, H-13), 6.07 (1H, t, $J = 2.2$ Hz, H-4); ^{13}C -NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 158.5 (C-3, 5), 158.1 (C-12), 156.0 (C-10), 140.0 (C-1), 127.2 (C-7), 124.6 (C-8), 123.2 (C-14), 115.3 (C-9), 107.2 (C-13), 104.0 (C-2, 6), 102.6 (C-11), 101.4 (C-4)。以上数据与文献报道基本一致^[18-19], 故鉴定化合物 2 为氧化白藜芦醇。

化合物 3: 淡黄色固体, 易溶于丙酮, HR-ESI-MS m/z 227.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 提示分子式为 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$; ^1H -NMR (600 MHz, $\text{acetone}-d_6$) δ : 7.42 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-10, 14), 7.01 (1H, d, $J = 16.3$ Hz, H-7), 6.88 (1H, d, $J = 16.3$ Hz, H-8), 6.83 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-11, 13), 6.53 (2H, d, $J = 2.2$ Hz, H-2, 6), 6.26 (1H, t, $J = 2.2$ Hz, H-4); ^{13}C -NMR (150 MHz, $\text{acetone}-d_6$) δ : 159.6 (C-3, 5), 158.2 (C-12), 140.9 (C-1), 130.0 (C-9), 129.1 (C-7), 128.7 (C-10, 14), 126.8 (C-8), 116.4 (C-11, 13), 105.7 (C-2, 6), 102.7 (C-4)。以上数据与文献报道基本一致^[20], 故鉴定化合物 3 为白藜芦醇。

化合物 4: 淡黄色固体, 易溶于丙酮, HR-ESI-MS m/z 241.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 提示分子式为 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_4$; ^1H -NMR (600 MHz, $\text{acetone}-d_6$) δ : 7.41 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-14), 7.03 (1H, s, H-8), 6.99 (1H, d, $J = 2.1$ Hz,

H-11), 6.86 (2H, d, $J = 2.2$ Hz, H-2, H-6), 6.81 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, H-13), 6.37 (1H, t, $J = 2.2$ Hz, H-4); ^{13}C -NMR (150 MHz, $\text{acetone}-d_6$) δ : 159.8 (C-3, 5), 156.7 (C-7), 156.7 (C-10), 155.5 (C-12), 133.4 (C-1), 122.6 (C-14), 122.0 (C-9), 113.2 (C-13), 103.8 (C-2, 6), 103.5 (C-4), 102.3 (C-8), 98.4 (C-11)。以上数据与文献报道基本一致^[21], 故鉴定化合物 4 为桑辛素 M。

化合物 5: 淡黄色固体, 易溶于丙酮, HR-ESI-MS m/z 230.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 提示分子式为 $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$; ^1H -NMR (600 MHz, $\text{acetone}-d_6$) δ : 7.07 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H-5), 6.87 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-14), 6.73 (1H, t, $J = 2.0$ Hz, H-2), 6.70 (1H, dt, $J = 7.8, 1.3$ Hz, H-6), 6.64 (1H, ddd, $J = 7.8, 2.0, 1.3$ Hz, H-4), 6.40 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-11), 6.25 (1H, dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, H-13), 2.78 (4H, m, H-7, 8); ^{13}C -NMR (150 MHz, $\text{acetone}-d_6$) δ : 158.2 (C-3, 5), 157.5 (C-12), 156.7 (C-10), 145.1 (C-1), 131.2 (C-14), 130.0 (C-5), 120.4 (C-6), 120.1 (C-9), 116.2 (C-2), 113.4 (C-4), 107.2 (C-13), 103.4 (C-11), 37.3 (C-7), 32.6 (C-8)。以上数据与文献报道基本一致^[22], 故鉴定化合物 5 为 2,4,3-trihydroxydihydrostilbene。

化合物 6: 淡黄色固体, 易溶于甲醇, HR-ESI-MS m/z 245.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 提示分子式为 $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4$; ^1H -NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.79 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-14), 6.27 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-11), 6.11 (1H, dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, H-13), 6.07 (2H, d, $J = 2.2$ Hz, H-2, 6), 6.01 (1H, t, $J = 2.2$ Hz, H-4), 2.58 (2H, m, H-7), 2.54 (2H, m, H-8); ^{13}C -NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 158.2 (C-3, 5), 156.3 (C-12), 155.7 (C-10), 144.4 (C-1), 129.9 (C-14), 118.4 (C-9), 106.4 (C-2, 6), 105.9 (C-13), 102.4 (C-11), 100.0 (C-4), 36.2 (C-7), 31.1 (C-8)。以上数据与文献报道基本一致^[23], 故鉴定化合物 6 为二氢氧化白藜芦醇。

4 对 L-谷氨酸诱导 PC-12 细胞损伤的保护作用

以 L-谷氨酸诱导高分化的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞 PC-12 细胞造模, 建立神经细胞损伤模型, 以依达拉奉为阳性药, 采用 CCK8 法检测细胞活力。

4.1 细胞培养及给药

PC-12 细胞培养于 RMPI 1640 完全培养基中, 置于 37 °C、5% CO_2 培养箱中培养 24 h。取对数增长长期体外培养的 PC-12 细胞进行实验, 按照 5×10^3 个/孔, 100 μL /孔接种于 96 孔培养板上, 分别设置

对照组、模型组和不同浓度给药组（依达拉奉或受试药）；去除原有培养基，对照组加入 RMPI 1640 完全培养基，模型组和给药组加入终浓度 10 $\mu\text{mol/L}$ 的含 *L*-谷氨酸的培养基，同时给药组 *L*-谷氨酸造模时分别加入 0.2、0.4、0.8、1.6、3.125、6.25、12.5、25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 的受试物，均为 100 $\mu\text{L/孔}$ ，共设 10 个浓度组（每组 5 个复孔）。37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 条件下培养 24 h。

4.2 CCK8 法检测细胞存活率

细胞孵育结束后，每孔加入 10 μL CCK8 溶液，将培养板在培养箱中继续培养 4 h，用酶标仪测定 450 nm 波长下各孔的吸光度 (A) 值。

$$\text{细胞损伤保护率} = (A_{\text{给药}} - A_{\text{模型}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{模型}})$$

4.3 化合物 1 对 *L*-谷氨酸损伤 PC-12 细胞活力的影响

采用 10 $\mu\text{mol/L}$ 的 *L*-谷氨酸处理 PC-12 细胞 24 h 后，与对照组比较，*L*-谷氨酸组细胞活力显著下降 ($P < 0.01$)；采用不同浓度的化合物 1 共孵育 PC-12 细胞后，对细胞损伤表现出不同程度的保护作用，且呈现一定的量效关系，实验结果见图 3。采用软件 graphpad prism 10.0 计算相应受试药对细胞损伤保护的半数效应浓度（median effect concentration, EC_{50} ），阳性药依达拉奉的 EC_{50} 值为 9.02 $\mu\text{mol/L}$ ，化合物 1 的 EC_{50} 值为 62.36 $\mu\text{mol/L}$ 。

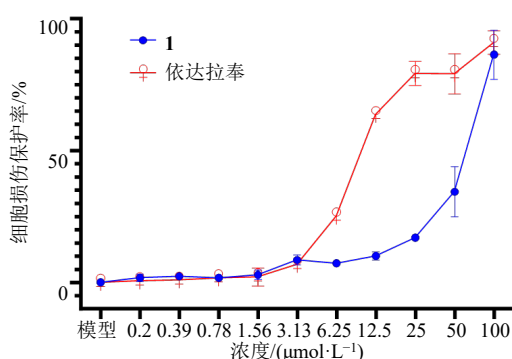


图 3 阳性药依达拉奉和不同浓度化合物 1 对 PC-12 细胞损伤保护率 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Fig. 3 Protective effect of positive drug edaravone and compound 1 at different concentrations on PC-12 cell damage ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

5 讨论

二苯乙烯是一类具有代表性的多酚类化合物，其低聚物因具有多样的生物活性而引起研究人员的广泛关注，如抗氧化、抗炎、 α -糖苷酶抑制、抗

肿瘤、抗糖尿病等多种药理活性^[24]。有研究显示，白藜芦醇通过抗炎和抑制氧化应激等机制，有效保护神经认知障碍的大脑^[25]。同时白藜芦醇也具有抗氧化、抗炎、抗过敏、抗糖尿病、抗肥胖等多种药理活性^[26]。

本研究结合多种分离纯化手段，从黑桑大孔吸附树脂 40%乙醇洗脱部位中分离鉴定了 6 个二苯乙烯类化合物，包括 1 个二苯乙烯衍生物、5 个二苯乙烯单元体化合物。其中化合物 1 为新化合物，化合物 5 和 6 为首次从该植物中分离得到。以 *L*-谷氨酸处理高分化的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞 PC-12 细胞进行造模，建立神经细胞损伤模型，考察了新化合物的神经保护作用。结果显示，化合物 1 具有一定的神经细胞保护作用。本研究进一步拓展了黑桑化学成分多样性，为进一步开发桑科植物药用价值提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王继玥, 白禹, 石登红, 等. 桑科植物叶绿体基因组研究进展 [J]. 北方园艺, 2021(8): 124-130.
- [2] Lansky E P, Paavilainen H M, Pawlus A D, et al. *Ficus* spp. (fig): Ethnobotany and potential as anticancer and anti-inflammatory agents [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 119(2): 195-213.
- [3] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 310-313.
- [4] Yang Y, Tan Y X, Chen R Y, et al. The latest review on the polyphenols and their bioactivities of Chinese *Morus* plants [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2014, 16(6): 690-702.
- [5] Tortora C, Pisano L, Vergine V, et al. Synthesis, biosynthesis, and biological activity of Diels-alder adducts from *Morus* genus: An update [J]. *Molecules*, 2022, 27(21): 7580.
- [6] Wani M Y, Ganie N A, Wani D M, et al. The phenolic components extracted from mulberry fruits as bioactive compounds against cancer: A review [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(3): 1136-1152.
- [7] He X R, Fang J C, Ruan Y L, et al. Structures, bioactivities and future prospective of polysaccharides from *Morus alba* (white mulberry): A review [J]. *Food Chem*, 2018, 245: 899-910.
- [8] Almeida, J R, Souza, G R, Silva, F S, et al. Medicinal plants and natural compounds from the genus *Morus* (Moraceae) with hypoglycemic activity: a review [J]. *Intech*, 2012, 11, 189-206.
- [9] Wang Y N, Liu C, Guo X, et al. Natural products and biological activities of plants from genus *Morus*: 2011-

- 2023 [J]. *Curr Top Med Chem*, 2023, 23(28): 2640-2698.
- [10] Ghorbani A, Hooshmand S. Protective effects of *Morus nigra* and its phytochemicals against hepatotoxicity: A review of preclinical studies [J]. *Pharmacology*, 2021, 106(5/6): 233-243.
- [11] Yan J, Ruan J, Huang P, *et al.* The structure-activity relationship review of the main bioactive constituents of *Morus* genus plants [J]. *J Nat Med*, 2020, 74: 331-340.
- [12] Carneiro A A, Sinoti S B P, de Freitas M M, *et al.* Hydroethanolic extract of *Morus nigra* L. leaves: A dual PPAR- α/γ agonist with anti-inflammatory properties in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 [J]. *Plants*, 2022, 11(22): 3147.
- [13] Araujo C M, Lúcio K D, Silva M E, *et al.* *Morus nigra* leaf extract improves glycemic response and redox profile in the liver of diabetic rats [J]. *Food Funct*, 2015, 6(11): 3490-3499.
- [14] Vukmirović S, Ilić V, Tadić V, *et al.* Comprehensive analysis of antioxidant and hepatoprotective properties of *Morus nigra* L [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(2): 382.
- [15] Sánchez-Salcedo E M, Mena P, García-Viguera C, *et al.* (Poly)phenolic compounds and antioxidant activity of white (*Morus alba*) and black (*Morus nigra*) mulberry leaves: Their potential for new products rich in phytochemicals [J]. *J Funct Foods*, 2015, 18: 1039-1046.
- [16] Wang L L, Wang J W, Ma M J, *et al.* Prenylated flavonoids from *Morus nigra* and their insulin sensitizing activity [J]. *Phytochemistry*, 2022, 203: 113398.
- [17] 贾安, 王玲玲, 靳建杰, 等. 维药黑桑中 1 个新的桑根酮型二氢黄酮化合物及其胰岛素增敏活性 [J]. *中草药*, 2023, 54(1): 45-50.
- [18] Abbas G M, Abdel Bar F M, Baraka H N, *et al.* A new antioxidant stilbene and other constituents from the stem bark of *Morus nigra* L [J]. *Nat Prod Res*, 2014, 28(13): 952-959.
- [19] Sun H Y, Xiao C F, Cai Y C, *et al.* Efficient synthesis of natural polyphenolic stilbenes: Resveratrol, piceatannol and oxyresveratrol [J]. *Chem Pharm Bull*, 2010, 58(11): 1492-1496.
- [20] Jungong C S, Novikov A V. Practical preparation of resveratrol 3-*O*- β -D-glucuronide [J]. *Synth Commun*, 2012, 42(24): 3589-3597.
- [21] Qin D D, Chen W, Tang X, *et al.* Accessing 2-arylbenzofurans by Cu₂(pip)₂-catalyzed tandem coupling/cyclization reaction: Mechanistic studies and application to the synthesis of stemofuran A and moracin M [J]. *Asian J Org Chem*, 2016, 5(11): 1345-1352.
- [22] Chaita E, Lambrinidis G, Cheimonidi C, *et al.* Anti-melanogenic properties of Greek plants. A novel depigmenting agent from *Morus alba* wood [J]. *Molecules*, 2017, 22(4): 514.
- [23] Zhou L P, Cai X Y, Wang Y, *et al.* Chemistry and biology of natural stilbenes: An update [J]. *Nat Prod Rep*, 2025, 42(2): 359-405.
- [24] Likhitwitayawuid K, Sornsute A, Sritularak B, *et al.* Chemical transformations of oxyresveratrol (*trans*-2, 4, 3', 5'-tetrahydroxystilbene) into a potent tyrosinase inhibitor and a strong cytotoxic agent [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(21): 5650-5653.
- [25] Pei M Q, Xu L M, Yang Y S, *et al.* Latest advances and clinical application prospects of resveratrol therapy for neurocognitive disorders [J]. *Brain Res*, 2024, 1830: 148821.
- [26] Faisal Z, Mazhar A, Batool S A, *et al.* Exploring the multimodal health-promoting properties of resveratrol: A comprehensive review [J]. *Food Sci Nutr*, 2024, 12(4): 2240-2258.

[责任编辑 王文倩]