

龙眼肉标准汤剂化学成分及其改善阿尔茨海默病的作用机制研究

韩红亮^{1,2}, 陈宝妮¹, 段雪薇¹, 江娜¹, 何盛强¹, 马江¹, 何新^{1*}, 纪瑞锋^{1*}

1. 广东药科大学, 广东 广州 510006

2. 陕西国际商贸学院, 陕西 西安 710000

摘要: **目的** 对龙眼肉标准汤剂化学成分及其改善阿尔茨海默病的作用机制进行研究。**方法** 采用正相硅胶柱色谱、薄层色谱、半制备高效液相色谱等多种手段进行分离鉴定, 通过网络药理学对龙眼肉标准汤剂及其单体化合物改善阿尔茨海默病的潜在作用机制进行研究。**结果** 从龙眼肉标准汤剂中分离得到蔗糖(1)、2-*O*-β-*D*-呋喃糖-*L*-α-*D*-阿洛糖(2)、10-二十碳烯酸(3)、邻苯二甲酸二丁酯(4)、肌醇(5)、2-(5-羟甲基-2-甲酰基吡咯-1-基)丙酸内酯(6)、丁烷-2,3-二醇-2-*O*-β-*D*-葡萄糖苷(7)、β-*D*-葡萄糖乙苷(8)、5-羟甲基糠醛(9)、没食子酸(10)、双-(5-甲酰基糠基)醚(11)、4-[甲酰基-5-(甲氧甲基)-1*H*-吡咯-1-基]丁酸(12)。网络药理学研究表明, 龙眼肉标准汤剂可能通过作用于肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等靶点、干预淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)/β-淀粉样蛋白(amyloid β-protein, Aβ)/Ca²⁺/胱天蛋白酶 3(caspase-3, CASP3)等信号通路, 从而达到改善阿尔茨海默病的作用。**结论** 从龙眼肉标准汤剂中分离得到的 12 个化合物均为首次从龙眼肉标准汤剂中分离得到, 其中化合物 2~7、9~12 为首次从龙眼肉中分离得到; 龙眼肉标准汤剂具有改善阿尔茨海默病的潜在活性。

关键词: 龙眼肉标准汤剂; 网络药理学; 阿尔茨海默病; 2-*O*-β-*D*-呋喃糖-*L*-α-*D*-阿洛糖; 2-(5-羟甲基-2-甲酰基吡咯-1-基)丙酸内酯

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2025)12-4178-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.12.003

Chemical constituents of *Longan Arillus* standard decoction and its mechanism of improving Alzheimer's disease

HAN Hongliang^{1,2}, CHEN Baoni¹, DUAN Xuewei¹, JIANG Na¹, HE Shengqiang¹, MA Jiang¹, HE Xin¹, JI Ruifeng¹

1. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

2. Shaanxi University of International Trade & Commerce, Xi'an 710000, China

Abstract: **Objective** To study the chemical constituents of *Longan Arillus* standard decoction and its mechanism of improving Alzheimer's disease. **Methods** The compounds were isolated and identified by normal phase silica gel column chromatography, thin layer chromatography, semi-preparative high performance liquid chromatography and other methods. The potential mechanism of *Longan Arillus* standard decoction and its monomer compounds in improving Alzheimer's disease was studied by network pharmacology. **Results** Sucrose (1), 2-*O*-β-*D*-furanose-*L*-α-*D*-allose (2), 10-eicosenoic acid (3), dibutyl phthalate (4), inositol (5), 2-(5-hydroxymethyl-2-formylpyrrol-1-yl) propionic acid lactone (6), butane-2,3-diol-2-*O*-β-*D*-glucopyranoside (7), β-*D*-glucopyranoside (8), 5-hydroxymethylfurfural (9), gallic acid (10), 5,5'-oxybis(5-methylene-2-furaldehyde) (11), 4-[formyl-5-(methoxymethyl)-1*H*-pyrrol-1-yl] butyric acid (12) were isolated from the standard decoction of *Longan Arillus*. Network pharmacology studies have shown that *Longan Arillus* standard decoction may improve Alzheimer's disease by acting on targets such as tumor necrosis factor (TNF) and intervening amyloid precursor protein (APP)/Aβ/Ca²⁺/caspase-3 (CASP3) signaling pathways. **Conclusion** A total of twelve compounds are isolated from the *Longan Arillus* standard decoction for the first time. Compounds 2—7, 9—12 are isolated from *Longan Arillus* for the first time. The *Longan Arillus* standard decoction has the potential activity to improve

收稿日期: 2025-03-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82174209)

作者简介: 韩红亮(1996—), 女, 硕士, 从事中药分析及物质基础研究。E-mail: hanhongliang0605@163.com

*通信作者: 何新(1966—), 女, 博士, 教授, 从事中药药理与中药药动学研究。E-mail: hexintn@163.com

纪瑞锋(1987—), 男, 博士, 讲师, 从事中药物质基础及质量控制研究。E-mail: jiruifeng0708@163.com

Alzheimer's disease.

Key words: *Longan Arillus* standard decoction; network pharmacology; Alzheimer's disease; 2-*O*- β -*D*-furanose-*L*- α -*D*-allose; 2-(5-hydroxymethyl-2-formylpyrrol-1-yl) propionic acid lactone

标准汤剂是以中医理论为指导、临床应用为基础,经标准化工工艺制备而成的单味中药饮片水煎剂,可以作为中药饮片和汤剂研究的参比对照品^[1],同时它也是中药配方颗粒和经典名方复方制剂研发的桥接和基准^[2-3],为中药配方颗粒及经典名方的开发和质量评价提供了一种新模式和新标准。目前标准汤剂的制备主要依据国家中医药管理局发布的《医疗机构中药煎药室管理规范》制备相应的中药标准汤剂^[4]。中药标准汤剂均为水煎液,水溶性的大极性和大分子成分众多,此类成分分离纯化困难、相关研究较少,使得配方颗粒及经典名方的研究开发受到了一定的制约^[5-6]。

龙眼肉始载于《神农本草经》^[7],列为上品,为无患子科植物龙眼 *Dimocarpus longan* Lour. 的假种皮,《中国药典》2020 年版记载其味甘、温。归心、脾经,具有补益心脾、养血安神的功效,常用于气血不足、心悸怔忡、健忘失眠、血虚萎黄等证^[8]。骆萍等^[9]发现龙眼肉提取液对由东莨菪碱所致的大鼠学习获得性障碍有明显改善作用。张凤环^[10]对临床改善失眠症的处方进行收集整理分析,发现龙眼肉使用频率最高,且以酸枣仁、当归等药物间配伍最为常见,是改善失眠症的主要药物。龙眼肉对于阿尔茨海默症、失眠、学习障碍等神经性疾病具有较好的改善作用^[11-12]。

本研究以龙眼肉为例,对龙眼肉标准汤剂化学成分及其改善阿尔茨海默病的作用机制进行研究。采用多种色谱学手段对其标准汤剂的化学成分进行研究,从中分离得到 12 个化合物,分别鉴定为蔗糖(sucrose, **1**)、2-*O*- β -*D*-呋喃糖-*L*- α -*D*-阿洛糖(2-*O*- β -*D*-furanose-*L*- α -*D*-allose, **2**)、10-二十碳烯酸(10-eicosenoic acid, **3**)、邻苯二甲酸二丁酯(dibutyl phthalate, **4**)、肌醇(inositol, **5**)、2-(5-羟甲基-2-甲酰基吡咯-1-基)丙酸内酯[2-(5-hydroxymethyl-2-formylpyrrol-1-yl) propionic acid lactone, **6**]、丁烷-2,3-二醇-2-*O*- β -*D*-葡萄糖苷(butane-2,3-diol-2-*O*- β -*D*-glucopyranoside, **7**)、 β -*D*-葡萄糖乙苷(β -*D*-glucopyranoside, **8**)、5-羟甲基糠醛(5-hydroxymethylfurfural, **9**)、没食子酸(gallic acid, **10**)、双-(5-甲酰基糠基)醚[5,5'-oxybis(5-methylene-

2-furaldehyde, **11**]、4-[甲酰基-5-(甲氧甲基)-1*H*-吡咯-1-基]丁酸(4-[formyl-5-(methoxymethyl)-1*H*-pyrrol-1-yl] butyric acid, **12**)。网络药理学研究表明龙眼肉标准汤剂可能通过作用于肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等靶点、干预干预淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)/ β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)/Ca²⁺/胱天蛋白酶 3(caspase-3, CASP3)等信号通路,从而达到改善阿尔茨海默病的作用。本研究初步阐明龙眼肉标准汤剂的物质基础,为龙眼肉的质量标准建立、配方颗粒及相关方剂的开发提供数据参考,为中药标准汤剂的物质基础研究提供实践范例。

1 仪器与材料

1.1 仪器

AVANCE III HD 600 MHz 核磁共振波谱仪(瑞士 Bruker 公司); LCMS-9030 Q-TOF 型质谱[岛津企业管理(中国)有限公司]; RE-212-B 型旋转蒸发仪[雅马拓科技贸易(上海)有限公司]; XHDL-20 型低温冷却液循环泵(上海霄汉实业发展有限公司); SHZ-D (III) 循环水式真空泵(巩义市予华仪器有限公司); CHEETAH 型中压快速纯化制备色谱(天津博纳艾杰尔科技有限公司); LC-20AT 型高效液相色谱仪(日本岛津公司); 薄层色谱展开缸(北京新恒能分析仪器有限公司); ZF-20C 型暗箱式紫外分析仪(上海精密仪器仪表有限公司); 密度计(武强县玻璃仪器仪表厂); Sartorius SQP SECURA225D-1CN 十万分之一电子天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司]; HZ-TNG 型多功能热回流提取浓缩机组(上海辉展实验设备有限公司); KQ-500DE 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); HH-S6 数显恒温水浴锅(江苏金怡仪器科技有限公司); SCIENTZ-10N/A 型冷冻干燥机(宁波新芝生物科技有限公司)。

1.2 材料

柱色谱硅胶(80~100、200~300、300~400 目)和薄层色谱硅胶 H 和 G 板购于青岛海洋化工厂有限公司, Ultimate AQ-C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μ m) 为旭科技(上海)股份有限公司产品,十八烷基硅烷键合硅胶(ODS-A-HG, 50 μ m)为 YMC 公司,

甲醇、乙醇、石油醚、醋酸乙酯为分析纯(大茂化学试剂有限公司), 甲醇、乙腈为色谱纯(Thermo Fisher Scientific 公司), 水为超纯水。

龙眼肉购自亳州药材市场, 经广东药科大学中药学院纪瑞锋博士鉴定为无患子科植物龙眼 *D. longan* Lour 的假种皮。

2 方法

2.1 龙眼肉标准汤剂的提取、分离及纯化

根据《医疗机构中药煎药室管理规范》的规定制备龙眼肉标准汤剂。具体操作为: 取龙眼肉饮片约 1 000 g, 置煎药容器中, 加入 7 倍去离子水浸泡 30 min, 先武火煮沸, 再文火煎煮 30 min, 滤布趁热滤过, 药渣再加 6 倍去离子水, 武火煮沸后, 再文火煎煮 25 min, 滤布趁热滤过, 合并 2 次滤液, 减压浓缩得标准汤剂浓缩液。按照以上操作依次平行制备 20 kg 龙眼肉饮片的标准汤剂浓缩液, 合并, 混匀, 冷冻干燥, 最终共获得 3.5 kg 标准汤剂冻干粉。

标准汤剂冻干粉(3.5 kg)经硅胶柱色谱, 醋酸乙酯-甲醇(50:0→50:1→50:5→50:25→50:50→50:100)梯度洗脱, 在醋酸乙酯-甲醇(1:1)中重结晶析出化合物 **1** (30.5 g), 在醋酸乙酯-甲醇(1:2)重结晶析出化合物 **2** (21.1 g)。经 TLC 及 HPLC 检测合并相同组分, 得到 4 个组分(Fr. A~D)。Fr. A (2.0 g)经硅胶柱色谱, 用石油醚-醋酸乙酯(20:1→20:20)→石油醚-醋酸乙酯-甲醇(20:20:1→20:20:20)为流动相等比洗脱, 经 TLC 及 HPLC 检测合并相同组分, 得到 11 个组分(Fr. A-a~A-k), Fr. A-i (510.0 mg)经半制备液相色谱, 得到化合物 **3** (48.0 mg), Fr. A-c (600.0 mg)经制备薄层色谱得到化合物 **4** (5.0 mg)。Fr. C (1.9 kg)经硅胶柱色谱, 醋酸乙酯-甲醇(1:0→5:1→2:1→1:1→1:2→1:5)梯度洗脱, 经 TLC 及 HPLC 检测合并相同组分, 得到 9 个组分(Fr. C-a~C-i), Fr. C-a (2.2 g)经重结晶得到化合物 **5** (20.0 mg)。Fr. C-b (3.1 g)经中压制备色谱(MPLC), 水-甲醇(100:0→30:70)梯度洗脱, 得到化合物 **7** (44.0 mg)、**8** (70.8 mg)、**6** (6.8 mg), Fr. C-c (361.0 mg)经半制备液相色谱, 分离得到化合物 **9** (50.0 mg), Fr. C-e (354.3 mg)经半制备液相色谱, 分离得到化合物 **10** (11.0 mg)、**11** (62.0 mg)、**12** (15.0 mg)。

2.2 龙眼肉标准汤剂改善阿尔茨海默病的靶点及通路预测

2.2.1 龙眼肉标准汤剂活性化合物数据的整理

将“2.1”项所分得的化合物, 利用 Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch>) 和 Target net (<http://targetnet.scbdd.com>) 数据库分别获取每个成分所对应的靶点进行合并, 利用 Uniprot (<https://www.uniprot.org>) 数据库转化基因名, 整理删除重复基因, 得到龙眼肉标准汤剂分离成分的作用靶点。

结合龙眼肉现代网络药理学研究与《中国药典》所记载的传统功效相结合, 以“Alzheimer's disease”为检索词, 在 Genecard (<https://www.genecards.org>)、OMIM (<https://www.omim.org>)、TTD (<http://db.idrblab.net/ttd>) 的数据库中分别获取与该疾病相关的靶点信息, 整理删除重复基因, 得到与该疾病的相关靶点。

将化合物和疾病靶点输入 Venny (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny>) 在线工具, 通过在线绘制韦恩图进行映射两者取交集, 获得已分离成分与疾病的交集靶点。

2.2.2 药物-成分-疾病-靶点网络的构建 将交集作用靶点基因名上传到 String (<https://string-db.org>) 数据库, 构建蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络, 导入 Cytoscape 3.7.2 软件并进行分析 and 可视化处理。以 Degree 为评判标准, Degree > 平均值的靶点为关键靶点。建立龙眼肉标准汤剂分离成分、关键靶点、疾病的相互作用关系, 并导入到 Cytoscape 3.7.2 软件中构建网络图。

2.2.3 基因本体 (gene ontology, GO) 功能及京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析 利用 Metascape (<https://metascape.org>) 数据库对作用靶点进行 GO 和 KEGG 信号通路富集分析。利用微生信 (www.bioinformatics.com.cn) 在线数据库将 GO 和 KEGG 数据进行可视化分析, 绘制 GO 细胞组分、分子功能、生物过程图、KEGG 通路富集气泡图。利用 KEGG Database 对通路进行解读。

3 结果

3.1 结构鉴定

通过对龙眼肉的标准汤剂进行分离纯化, 共获得 12 个化合物, 包括 5 个糖及其苷类、2 个生物碱类、2 个醛类、2 个有机酸类、1 个酯类化合物。

化合物 **1**: 无色结晶 (水); HR-ESI-MS m/z 341.018 3 $[M-H]^-$ (理论值 342.297 0), 分子式 $C_{12}H_{22}O_{11}$ 。 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 5.22 (2H, d, J = 5.5 Hz, H-1), 5.08 (1H, d, J = 6.2 Hz, H-5),

4.88~4.75 (3H m, H-6), 4.53 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-3), 4.42 (2H, dt, $J = 10.7, 5.6$ Hz, H-2), 3.91 (1H, t, $J = 8.2$ Hz, H-1'a), 3.81 (1H, dd, $J = 13.4, 7.3$ Hz, H-1'b), 3.74~3.65 (1H, m, H-3'), 3.65~3.47 (6H, m, H-4'), 3.47~3.37 (5H, m, H-5'), 3.26~3.10 (2H m, H-6'); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 104.1 (C-1), 91.8 (C-1'), 82.6 (C-2), 77.1 (C-3), 74.3 (C-4), 72.9 (C-3'), 72.9 (C-5'), 71.7 (C-2'), 69.9 (C-4'), 62.2 (C-6), 62.1 (C-6'), 60.5 (C-5)。以上数据与文献对照基本一致^[13], 故鉴定化合物 **1** 为蔗糖。

化合物 **2**: 透明状结晶 (水); HR-ESI-MS m/z 341.305 7 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (理论值 342.297 0), 分子式 $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 5.21~5.14 (2H, m, H-1'), 5.04 (1H, d, $J = 6.2$ Hz, H-5'), 4.83~4.71 (3H, m, H-6'), 4.49 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-3'), 4.38 (2H, dt, $J = 10.9, 5.7$ Hz, H-2'), 3.88 (1H, t, $J = 8.2$ Hz, H-3), 3.77 (1H, dd, $J = 13.4, 7.4$ Hz, H-4), 3.65 (1H, ddd, $J = 9.8, 4.4, 1.9$ Hz, H-5), 3.22~3.05 (2H, m, H-6); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 104.1 (C-2'), 91.8 (C-1), 82.6 (C-2), 77.0 (C-5'), 74.3 (C-3'), 72.9 (C-4'), 72.8 (C-3,5), 71.7 (C-2), 69.9 (C-4), 62.2 (C-6'), 62.1 (C-2'), 60.5 (C-2')。以上数据与文献对照基本一致^[14], 故鉴定化合物 **2** 为 2-*O*- β -D-呋喃糖-*L*- α -D-阿洛糖。

化合物 **3**: 白色针状结晶 (甲醇); UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (nm): 220, 276, HR-ESI-MS m/z 309.278 2 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (理论值 310.522 0), 分子式 $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_2$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 5.36 (1H, m, H-10), 5.33 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-11), 2.20 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, H-2), 1.99 (4H, dd, $J = 12.5, 6.7$ Hz, H-9, 12), 1.61 (2H, dd, $J = 14.9, 7.4$ Hz, H-3), 1.18 (24H, m, H-4~8, 13~19), 0.86 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, H-20); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 175.6 (C-1), 129.9 (C-10), 129.9 (C-11), 36.0 (C-2), 31.9 (C-18), 29.8 (C-17), 29.7 (C-16), 29.7 (C-15), 29.6 (C-14), 29.6 (C-13), 29.6 (C-4), 29.5 (C-5), 29.5 (C-6), 29.4 (C-7), 29.3 (C-8), 29.3 (C-9), 27.2 (C-12), 25.6 (C-3), 22.7 (C-19), 14.1 (C-20)。以上数据与文献对照基本一致^[15], 鉴定化合物 **3** 为 10-二十碳烯酸。

化合物 **4**: 白色粉末; UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (nm): 207, HR-ESI-MS m/z 279.159 3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (理论值 278.348 0), 分子式 $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.72 (2H, dd, $J = 5.7, 3.3$ Hz, H-3, 6), 7.69~7.64 (2H, m, H-4, 5), 4.22 (4H, t, $J = 6.6$ Hz, H-1'), 1.68~1.60

(4H, m, H-2'), 1.40~1.34 (3H, m, H-3'), 0.91 (6H, t, $J = 7.4$ Hz, H-4'); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 167.2 (COO-), 131.8 (C-1,2), 128.5 (C-4,5), 65.4 (C-3, 6), 39.5 (C-1'), 30.0 (C-2'), 18.4 (C-3'), 13.4 (C-4')。以上数据与文献对照基本一致^[16], 故鉴定化合物 **4** 为邻苯二甲酸二丁酯。

化合物 **5**: 白色粉末状结晶 (甲醇); UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (nm): 254, HR-ESI-MS m/z 180.065 5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (理论值 180.156 0), 分子式 $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.55 (1H, d, $J = 4.3$ Hz, 2-OH), 4.49 (2H, d, $J = 4.5$ Hz, 3-OH), 4.46 (1H, d, $J = 3.4$ Hz, 5-OH), 4.35 (2H, d, $J = 5.7$ Hz, 6-OH), 3.70 (1H, q, $J = 2.9$ Hz, H-5), 3.15~3.08 (2H, m, H-1, 3), 2.90 (1H, td, $J = 9.1, 4.0$ Hz, H-4, 6), 2.51 (1H, m, H-2); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 75.4 (C-1), 73.0 (C-2, 6), 72.8 (C-4), 72.0 (C-3, 5)。以上数据与文献对照基本一致^[17], 故鉴定化合物 **5** 为肌醇。

化合物 **6**: 白色粉末; UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (nm): 254, HR-ESI-MS m/z 180.065 5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (理论值 179.175 0), 分子式 $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_3$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.52 (1H, s, H-6), 6.96 (2H, d, $J = 4.0$ Hz, H-3), 6.19 (2H, d, $J = 3.9$ Hz, H-4), 5.83 (1H, q, $J = 7.3$ Hz, H-7), 5.46 (1H, d, $J = 14.9$ Hz, H-1'), 5.37 (1H, d, $J = 14.9$ Hz, H-8), 1.71 (3H, d, $J = 2.3$ Hz, H-2'); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 179.4 (C-11), 168.4 (C-1), 131.0 (C-7), 130.5 (C-10), 124.7 (C-8), 106.8 (C-9), 63.5 (C-2), 54.0 (C-13), 19.3 (C-3)。以上数据与文献对照基本一致^[18], 故鉴定化合物 **6** 为 2-(5-羟甲基-2-甲酰基吡咯-1-基)丙酸内酯。

化合物 **7**: 白色粉末; UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (nm): 213, 分子式 $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_7$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.98 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H-1'), 4.20 (1H, dd, $J = 6.8, 3.4$ Hz, H-3), 4.18 (1H, dd, $J = 6.8, 3.4$ Hz, H-2), 3.64 (1H, m, H-6'a), 3.48 (1H, m, H-6'b), 3.09 (1H, m, H-5'), 3.04 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-2', 4'), 3.02 (1H, m, H-3'), 1.41 (6H, d, $J = 6.5$ Hz, H-1, 4); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 104.5 (C-1'), 81.5 (C-2), 77.2 (C-5'), 77.0 (C-3'), 74.3 (C-2'), 70.5 (C-4'), 69.8 (C-3), 61.5 (C-6'), 18.5 (C-4), 17.8 (C-1)。以上数据与文献对照基本一致^[19], 故鉴定化合物 **7** 为丁烷-2,3-二醇-2-*O*- β -D-葡萄糖苷。

化合物 **8**: 白色粉末; UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (nm): 196, 265, 分子式 $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_6$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.10 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1'), 3.84 (1H, dd, $J = 7.4, 4.0$

Hz, H-2a), 3.62 (1H, m, H-6'a), 3.45 (1H, m, H-6'b), 3.44 (1H, dd, $J = 9.2, 9.5$ Hz, H-2b), 3.09 (1H, m, H-5'), 3.04 (2H, m, H-2', 4'), 3.02 (1H, m, H-3'), 1.13 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, H-1); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 102.7 (C-1'), 76.9 (C-3'), 76.9 (C-5'), 73.5 (C-2'), 70.2 (C-4'), 63.96 (C-2), 61.18 (C-6'), 15.26 (C-1)。以上数据与文献对照基本一致^[20], 鉴定化合物 **8** 为 β -D-葡萄糖乙苷。

化合物 **9**: 淡黄色固体; UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (nm): 226, 253; HR-ESI-MS m/z 127.038 9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (理论值 126.111 0), 分子式 $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.54 (1H, s, H-7), 7.49 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, H-3), 6.60 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, H-4), 4.50 (3H, s, H-6); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 178.0 (CHO), 162.2 (C-5), 151.7 (C-2), 109.7 (C-3, 4), 55.9 (C- α)。以上数据与文献对照基本一致^[21], 鉴定化合物 **9** 为 5-羟甲基糠醛。

化合物 **10**: 白色无定型粉末; UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (nm): 216, 269; HR-ESI-MS m/z 169.013 9 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (理论值 170.120 0), 分子式 $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_5$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.90 (2H, s, H-2, 6); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 167.5 (C-7), 145.4 (C-3, 5), 138.0 (C-4), 120.5 (C-1), 108.7 (C-2, 6)。以上数据与文献对照基本一致^[22], 鉴定化合物 **10** 为没食子酸。

化合物 **11**: 淡黄色针晶 (甲醇); UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (nm): 232, HR-ESI-MS m/z 235.059 4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (理论值 234.207 0), 分子式 $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_5$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.53 (2H, s, $2 \times \text{CHO}$), 7.48 (2H, d, $J = 3.5$ Hz, H-3, 3'), 6.59 (2H, d, $J = 3.5$ Hz, H-4, 4'), 4.50 (4H, s, 6, 6'- CH_2); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 178.8 (2-CHO), 157.7 (C-5, 5'), 152.8 (C-2, 2'), 112.6 (C-3, 3'), 109.9 (C-4, 4'), 64.1 (C-6, 6')。以上数据与文献对照基本一致^[23], 鉴定化合物 **11** 为双-(5-甲酰基糠基)醚。

化合物 **12**: 白色粉末; UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (nm): 254, HR-ESI-MS m/z 224.092 7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (理论值 223.228 0), 分子式 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.49 (1H, s, CHO), 7.00 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, H-3), 6.28 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, H-4), 4.44 (2H, s, H-6), 4.25 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, H-1'), 3.27 (3H, s, OCH_3), 2.21 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, H-3'), 1.85 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, H-2'); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 179.5 (CHO), 173.9 (COOH), 139.0 (C-5), 132.0 (C-2), 123.7 (C-3), 111.3 (C-4), 64.6 (C-6),

57.4 (OCH_3), 44.3 (C-1'), 30.7 (C-3'), 26.3 (C-2')。以上数据与文献对照基本一致^[24], 鉴定化合物 **12** 为 4-[甲酰基-5-(甲氧甲基)-1H-吡咯-1-基]丁酸。

3.2 龙眼肉标准汤剂改善阿尔茨海默病的靶点及通路

3.2.1 龙眼肉标准汤剂活性化合物数据的整理 利用 Swiss Target Prediction (排名前 20) 和 Target net (Pro>0) 数据库得到龙眼肉标准汤剂分离成分的作用靶点 395 个。

在 Genecard、OMIM、TTD 的数据库中获得 “Alzheimer's disease” 关键靶点 1 160 个, 将化合物作用靶点和疾病靶点输入 Venny 在线工具, 获得已分离成分与疾病的交集靶点, 见图 2。最终选择交集靶点数目为 80 的阿尔茨海默病进行后续分析。

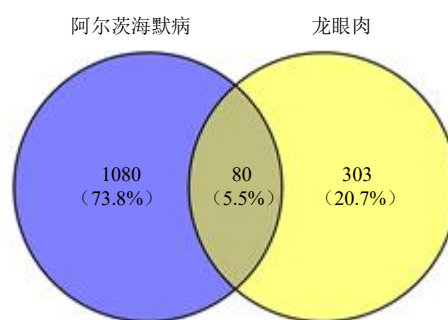


图 2 成分与疾病交集靶点韦恩图

Fig. 2 Wayne diagram of intersection target of components and diseases

3.2.2 药物-成分-疾病-靶点网络的构建 将 String 数据库的 TSV 格式文件, 导入 Cytoscape 软件并进行分析和可视化处理, 其中节点的大小和颜色的深浅表示节点的度 (Degree) 的变化, 见图 3。以 Degree

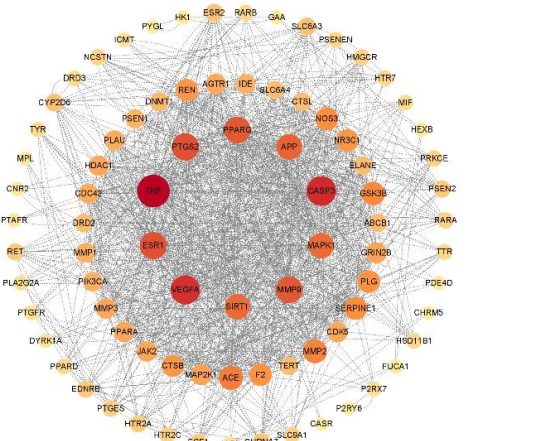


图 3 阿尔茨海默病 PPI 网络分析图

Fig. 3 Alzheimer's disease PPI network analysis

为评判标准, Degree > 平均值的靶点为关键靶点。阿尔茨海默病共获得关键靶点 34 个, 分别为 TNF、CASP3、血管内皮生长因子 A (vascularendothelial growth factor, VEGFA)、前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)、雌激素受体 α (estrogen receptor 1, ESR1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma, PPARG)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP9)、APP、沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1)、丝裂原活化蛋白激酶激酶 1 (mitogen-activated protein kinase kinase 1, MAPK1)、血管紧张素转换酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE)、基质金属肽酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2)、糖原合酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK3B)、serpin 家族 E 成员 1 (serpin family E member 1, SERPINE1)、内皮一氧化氮合成酶 (nitric oxide synthase 3, NOS3)、凝血因子 II (coagulation factor II, F2)、纤溶酶原 (plasminogen, PLG)、核受体亚家族 3, 组 C, 成员 1 (nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1, NR3C1)、肾素 (renin, REN)、组织蛋白酶 B (cathepsin B, CTSB)、谷氨酸受体离子能-N 甲基-D-天冬氨酸 2B (glutamate receptor, ionotropic, N-methyl-D-aspartate 2B, GRIN2B)、丝裂原活化蛋白激酶激酶 1 (mitogen-activated protein kinase kinase 1, MAP2K1)、基质金属蛋白酶 3 (matrix metalloproteinase 3, MMP3)、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator activated receptor alpha, PPARA)、血管紧张素受体 (angiotensin receptors, AGTR1)、JAK 激酶 2 (janus

kinase2, JAK2)、周期蛋白依赖激酶 5 (5 cyclin-dependent kinase 5, CDK5)、组蛋白脱乙酰酶 1 (histone deacetylase 1, HDAC1)、纤溶酶原激活因子, 尿激酶 (plasminogen activator, urokinase, PLAU)、细胞分裂周期 42 (cell division cycle 42, CDC42)、IDE、基质金属蛋白酶 1 (matrix metalloproteinase 1, MMP1)、磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, PIK3CA)、PSEN1。

建立龙眼肉标准汤剂分离成分、关键靶点、疾病的相互作用关系, 并导入到 Cytoscape 3.7.2 软件中构建网络图, 见图 4, 已分离成分与阿尔茨海默病交集靶点数目统计分析, 从龙眼肉标准汤剂中分离的 12 个化合物, 发挥改善阿尔茨海默病的主要成分可能为化合物 4 (邻苯二甲酸二丁酯)、5 (肌醇)、10 (没食子酸)、3 (10-二十碳烯酸)、6 [2-(5-羟甲基-2-甲酰基吡咯-1-基)丙酸内酯] 等。

3.2.3 GO 功能及 KEGG 通路富集分析 利用 Metascape 数据库对作用靶点进行 GO 信号通路富集分析, 微生信在线数据库将 GO 数据进行可视化分析, 见图 5。阿尔茨海默病共得到生物过程 (biological process, BP)、细胞组成 (cellular component, CC)、分子功能 (molecular function, MF) 数为 726、50、50 条, 选择其中 P 值前 10 的制作 GO 富集分析条形图。主要涉及的生物学功能及过程包括肽响应及肽酶活性、含氮化合物反应、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶信号通路等。

利用 Metascape 数据库对作用靶点进行 KEGG 信号通路富集分析, 微生信在线数据库将 KEGG 数据进行可视化分析, 见图 6。阿尔茨海默病选择 20

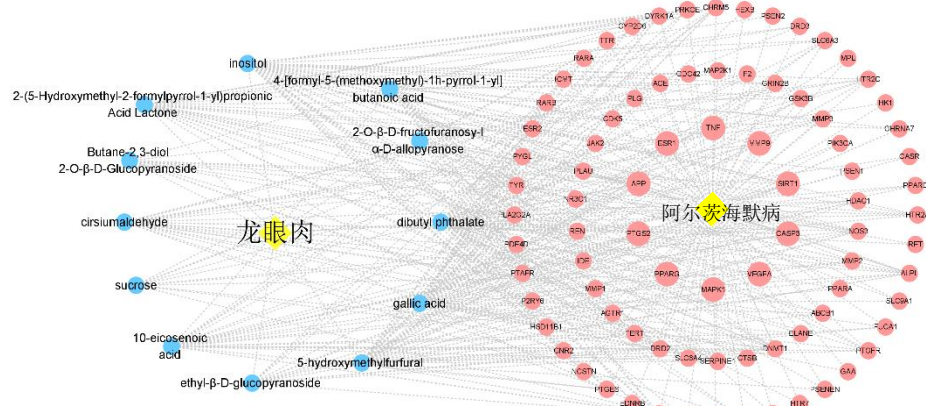


图 4 龙眼肉-成分-阿尔茨海默病-靶点网络图

Fig. 4 Longan Arillus-component-Alzheimer's disease-target network diagram

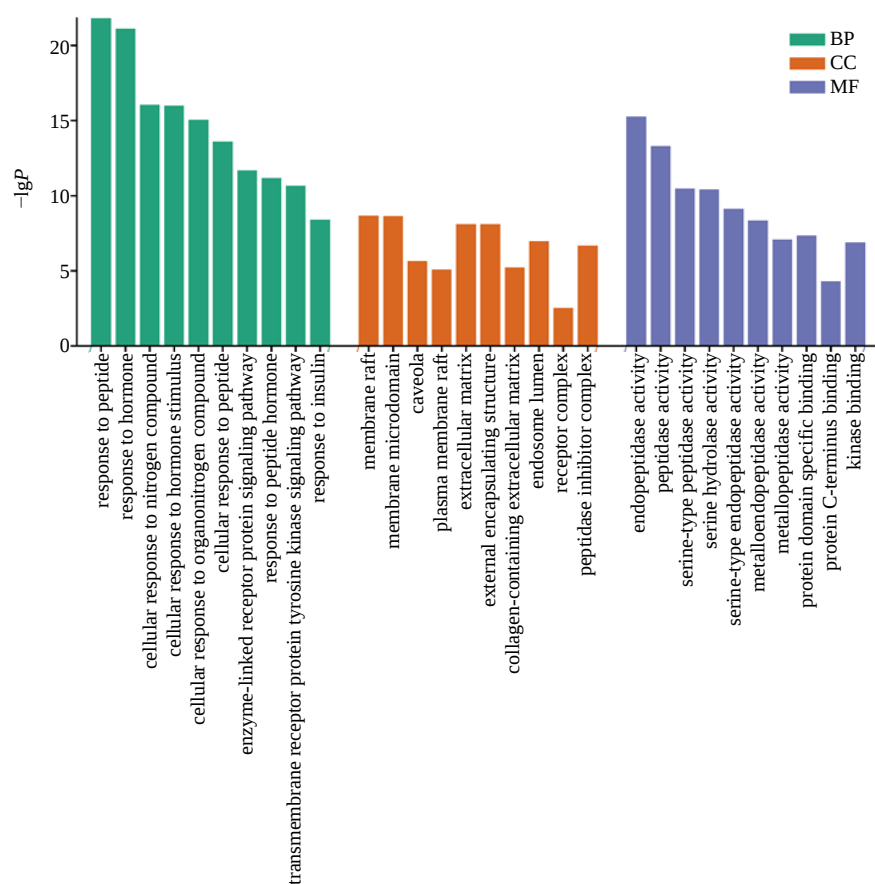


图 5 阿尔茨海默病 GO 富集分析图

Fig. 5 GO enrichment analysis of Alzheimer's disease

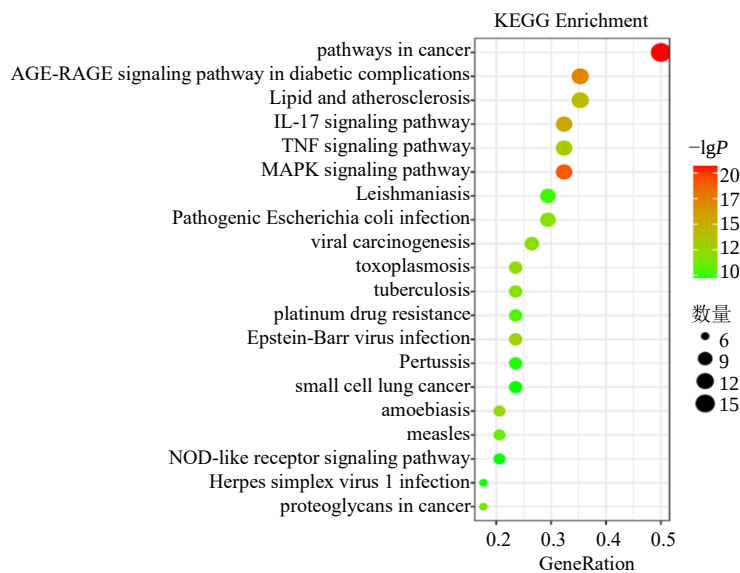


图 6 阿尔茨海默病 KEGG 气泡通路图

Fig. 6 KEGG bubble pathway of Alzheimer's disease

条 P 值排前的通路制作 KEGG 信号通路图, 主要包括癌症通路、脂质与动脉粥样硬化、神经退行性变通路、TNF、IL-17、VEGF 信号通路等。利用 KEGG

Database 对通路进行解读, 龙眼肉标准汤剂可能通过干预 APP/A β /Ca $^{2+}$ /CASP3、A β /Ca $^{2+}$ /微管相关蛋白 (microtubule-associated protein tau, Tau 蛋白)/早老素

蛋白 1 (presenilin1, PSEN1) 等信号通路, 从而减少脑内 A β 肽沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化、减少 Ca $^{2+}$ 内流到脑细胞中, 达到改善阿尔茨海默病的作用。

4 讨论

汤剂的应用已有数千年的历史, 因其疗效显著、应用方便, 一直是临床最为广泛的形式。元代王海藏《汤液本草·东垣用药心法》记载“汤者, 荡也, 去大病用之”, 是对汤剂临床疗效的明确定位。为了满足中药现代化发展的需求, 出现了针对具体所要研究的方剂, 参照临床实际煎法经反复摸索, 制定出一个稳定的煎煮工艺, 根据这个煎煮工艺所得的汤剂即为标准汤剂的概念^[25]。经过多年的发展, 标准汤剂的研究和应用逐渐得到学界的重视, 其定义更为清晰, 内涵和外延更为明确^[26]。中药饮片标准汤剂的制备遵循传统汤剂的煎煮原则, 既可以作为一种化学基准, 同时还可作为效应基准的阳性对照药, 用于评价不同饮片用药形式, 解决因制备方法不同而造成的“不同质”的局面^[1], 它在中药配颗粒和经典名方的开发中发挥着重要作用。由于概念较新、研究困难等原因, 目前专门针对标准汤剂化学成分的研究尚未见报道。本实验通过分离纯化和结构鉴定首次获得了龙眼肉标准汤剂中的代表性化合物, 并通过网络药理学对龙眼肉标准汤剂及其单体化合物改善阿尔兹海默症的作用机制进行验证, 以上研究可以为龙眼肉标准汤剂的物质基础研究、质量控制及其配方颗粒的开发提供参考。

龙眼肉为无患子科植物龙眼的假种皮, 俗名“桂圆”, 主要分布于我国西南部至东南部, 以福建最盛, 广东次之, 云南及广西南部亦有栽培^[27]。龙眼肉、核、壳等都有其各自的临床应用价值, 是药食两用药材。《本草纲目》中“食品以荔枝为贵, 而资益以龙眼为良”, 是龙眼资益利智功效的明确记载^[28]。现代研究表明, 龙眼不同部位(肉、壳、核)提取物均具有神经保护作用, 抑制细胞中晚期凋亡与坏死是其可能的作用机制^[29]; 龙眼多糖能增强 AD 小鼠的认知功能, 作用机制与激活 PI3K/Akt/HIF-1 α 信号通路相关^[30]。本实验对龙眼肉标准汤剂化学成分改善阿尔兹海默病的作用机制初步研究, 以期初步阐明龙眼肉及其标准汤剂的化学成分, 并为龙眼肉治疗 AD 的研究提供理论参考。

从龙眼肉标准汤剂中共分离得到 12 个化合物, 包括 5 个糖及其苷类、2 个生物碱类、2 个醛类、2 个有机酸类、1 个酯类化合物, 12 个化合物均为从

龙眼肉标准汤剂中首次分离得到。其中, 生物碱类化合物 6 和化合物 12, 它们具有较好的生物活性, 值得高度关注。例如, 陈栋杰^[31]对枸杞子水提物化学成分进行研究获得化合物 6 和 12, 并发现 2 个化合物均具有抗炎活性, 在一定浓度下能够下调细胞在脂多糖刺激下的 NO 水平释放; 且能够上调不同类型的神经营养因子, 起到神经营养作用。曹志^[32]从刺山柑成熟果实中分离得到化合物 6, 发现其具有抗炎和镇痛作用, 但 10 kg 干果中仅有 1.5 mg 的化合物 6。

A β 由淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 在分泌酶作用下裂解产生, PI3K/AKT-GSK-3 β 信号通路是影响 Tau 蛋白过度磷酸化的重要通路, GSK-3 β 物质被认为是 β -淀粉样蛋白作用和 Tau 蛋白过度磷酸化相互影响、相互作用的桥梁物质^[33]。神经系统中小胶质细胞是主要发挥免疫作用的细胞, 其长期过度激活会引发炎症反应, 导致神经细胞损伤等^[34]。N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR) 是 A β 肽重要的靶点蛋白, NMDAR 对 Ca $^{2+}$ 具有较高的通透性, 受 A β 肽激活后导致过量的 Ca $^{2+}$ 内流到细胞中, 引起神经系统兴奋性毒性, 促进细胞死亡^[35]。因此, 龙眼肉标准汤剂改善阿尔兹海默病可能与 A β 在脑中积累、Tau 蛋白过度磷酸化、神经炎症、金属离子稳态失衡等有关。PPI 分析表明龙眼肉标准汤剂改善阿尔兹海默病的关键靶点为 TNF、CASP3、APP、PSEN1 等。KEGG 及 GO 分析表明龙眼肉标准汤剂改善阿尔兹海默病的通路主要包括癌症通路、脂质与动脉粥样硬化、神经退行性变通路、TNF、IL-17、VEGF 信号通路等。龙眼肉标准汤剂可能通过作用于 TNF、CASP3、APP、PSEN1 等关键靶点, 干预 APP/A β /Ca $^{2+}$ /CASP3、A β /Ca $^{2+}$ /Tau/PSEN1 等信号通路, 从而减少脑内 A β 肽沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化、减少 Ca $^{2+}$ 内流到脑细胞中, 达到改善阿尔兹海默症的作用。

由于糖类化合物种类多、含量高, 龙眼肉标准汤剂浓缩液经过 2 次醇沉后糖分仍未能完全除去, 对于后续的硅胶柱色谱以及制备色谱分离纯化均造成了较大干扰, 这也是当前大极性成分及标准汤剂研究中的共性问题, 是其研究基础薄弱的重要原因之一, 严重制约着标准汤剂的研究和应用, 本研究对龙眼肉标准汤剂的化学成分及相应药理活性进行研究, 为龙眼肉标准汤剂的标准化临床用药、质量标准开发、配方颗粒及相关方剂的研发提供理论依据, 为中药标准

汤剂物质基础的研究提供了实践参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈士林. 中药饮片标准汤剂 (第一卷) 出版 [J]. 世界中医药, 2018, 13(1): 150.
- [2] 国家药品监督管理局. 国家药监局综合司公开征求古代经典名方中药复方制剂国家药监局综合司公开征求古代经典名方中药复方制剂及其物质基准申报资料要求(征求意见稿) 意见 [EB/OL]. (2019-03-28) [2025-06-06]. <http://www.natcm.gov.cn/xinxifabu/shizhengyaowen/2019-03-29/9433.html>.
- [3] 国家药品监督管理局. 关于发布《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》的通告(2021 年 16 号) [EB/OL]. (2021-01-26) [2025-06-06]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2021-02/11/content_5586817.html.
- [4] 国家中医药管理局. 卫生部国家中医药管理局关于印发医疗机构中药煎药室管理规范的通知 (2009 年第 3 号) [EB/OL]. (2009-03-27) [2025-06-06]. <http://www.natcm.gov.cn/yizhengsi/gongzuodongtai/2018-03-25/6577.html>.
- [5] Berlinck R G S, Crnkovic C M, Gubiani J R, *et al.* The isolation of water-soluble natural products—challenges, strategies and perspectives [J]. *Nat Prod Rep*, 2022, 39(3): 596-669.
- [6] 李艳, 白明, 宋亚刚, 等. 中药标准汤剂的研究与思考 [J]. 中草药, 2018, 49(17): 3977-3980.
- [7] (清) 顾观光重. 神农本草经 [M]. 影印本. 北京: 人民卫生出版社, 1955: 68.
- [8] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 100.
- [9] 骆萍, 林军, 李雪华, 等. 龙眼肉水提物对东莨菪碱痴呆大鼠学习记忆的影响 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(10): 2469-2471.
- [10] 张凤环. 胡志强教授治疗失眠症用药规律研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2017.
- [11] 李少为, 杨宁, 杨耀峰. 基于中药整合药理学平台探讨酸枣仁-龙眼肉治疗失眠的分子机制 [J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(20): 5-10.
- [12] 蔡雷, 黄丕苗, 崔春. 酸枣仁、龙眼肉提取物复合酪蛋白肽和 GABA 组方对 ICR 小鼠睡眠改善作用的研究 [J]. 中国食品添加剂, 2024, 35(12): 131-137.
- [13] 彭电, 周碧兰, 帅劲节, 等. 水葱化学成分研究 [J]. 中南药学, 2022, 20(11): 2533-2536.
- [14] 房东晶. 汉麻仁化学成分研究 [D]. 西安: 西北大学, 2018.
- [15] 徐冰, 杨盼盼, 王佩龙, 等. 藏药波棱瓜子化学成分研究 [J]. 中药材, 2012, 35(7): 1080-1082.
- [16] 高秀, 柏旭, 蔡建, 等. 三白草地上部分化学成分及抗氧化活性研究 [J]. 中草药, 2022, 53(24): 7672-7678.
- [17] 刘净, 谢韬, 魏秀丽, 等. 冬凌草化学成分的研究 [J]. 中国天然药物, 2004, 2(5): 23-26.
- [18] 许雪. 桑椹的活性成分研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2020.
- [19] Kitajima J, Ishikawa T, Tanaka Y. Water-soluble constituents of fennel. I. alkyl glycosides [J]. *Chem Pharm Bull*, 1998, 46(10): 1643-1646.
- [20] 陈卫军, 孙艳, 苑振宽, 等. 甜瓜蒂化学成分分离与鉴定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2014, 31(5): 351-354.
- [21] 张愉, 朱海林, 孙隆儒. 白花丹参根的酚酸类成分研究 [J]. 中药材, 2017, 40(4): 854-857.
- [22] 刘章彬, 黄永林, 杨克迪, 等. 南岭栲叶多酚类化学成分的分离与鉴定 [J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(1): 67-73.
- [23] 邹建华, 杨峻山. 天葵的化学成分研究 [J]. 中国药杂志, 2004, 39(4): 20-21.
- [24] Jung H J, Jung H A, Kang S S, *et al.* Inhibitory activity of *Aralia continentalis* roots on protein tyrosine phosphatase 1B and rat lens aldose reductase [J]. *Arch Pharm Res*, 2012, 35(10): 1771-1777.
- [25] 魏刚. 标准汤剂论 [J]. 中国中医药信息杂志, 1998(4): 6-8.
- [26] 陈士林, 刘安, 李琦, 等. 中药饮片标准汤剂研究策略 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(8): 1367-1375.
- [27] 张晓卫, 曹蔚, 王玉琨, 等. 龙眼的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2012, 27(5): 493-496.
- [28] 谢晶晶, 马玉明, 彭嘉文, 等. 龙眼肉的质量控制现状及质量标志物预测分析 [J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(3): 70-74.
- [29] 李红艳, 倪雪娇, 陈晓霞, 等. 龙眼提取物对 H₂O₂ 致 PC12 细胞损伤的保护作用 [J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(2): 48-51.
- [30] 李红艳, 张晗, 毕芳蕊, 等. 龙眼肉多糖对 Aβ 诱导的 AD 小鼠学习记忆的影响及机制 [A]// 中共沈阳市委, 沈阳市人民政府第二十一届沈阳科学学术年会论文集 [C]. 大连: 大连华信理化检测中心有限公司, 2024: 60-70.
- [31] 陈栋杰. 中药枸杞子酰胺及苯丙素类成分分析及产地鉴别研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [32] 曹志. 吡咯并噻嗪类生物碱的合成研究 [D]. 大连: 大连理工大学, 2016.
- [33] 宋博雅. 炎症衰老的发生机理研究 [J]. 西安文理学院学报: 自然科学版, 2019, 22(5): 85-87.
- [34] 张雷, 范占芳, 张作鹏, 等. 阿尔兹海默症发病机制及相关治疗药物的研究进展 [J]. 中国药物化学杂志, 2021, 31(6): 438-446.
- [35] Uddin M S, Al Mamun A, Kabir M T, *et al.* Multi-target drug candidates for multifactorial Alzheimer's disease: AChE and NMDAR as molecular targets [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(1): 281-303.

[责任编辑 王文倩]