

## 潺槁树生物碱成分及其体外降糖调脂活性研究

谢丽翠<sup>1</sup>, 周媛媛<sup>1</sup>, 张彩云<sup>2</sup>, 靳德军<sup>1</sup>, 陈年根<sup>1</sup>, 孙万莹<sup>1</sup>, 唐晓亮<sup>3\*</sup>, 张小坡<sup>1\*</sup>

1. 海南医科大学药学院, 海南 海口 571199

2. 海南医科大学 海南省药物研究与开发科技园, 海南 海口 570100

3. 海南医科大学中医学院, 海南 海口 571199

**摘要:** 目的 研究潺槁树 *Litsea glutinosa* 树皮的生物碱成分及其体外降糖降脂活性。方法 采用 95%乙醇回流提取, 经过酸溶碱沉法, 再经有机溶剂萃取得到总生物碱。利用硅胶柱、Sephadex LH-20 凝胶柱、半制备高效液相等多种色谱技术进行分离纯化, 核磁共振波谱学方法鉴定化合物结构。考察化合物对细胞葡萄糖消耗量的影响和棕榈酸诱导 HepG2 细胞脂质积累的影响。结果 从潺槁树皮总生物碱中分离得到 14 个生物碱类化合物, 分别鉴定为阿朴菲类生物碱: cassyformine (1)、launobine (2)、*N*-methylactinodaphnine (3)、波尔定碱 (4)、异波尔定碱 (5)、*N*-甲基樟苍碱 (6)、hernovine (7)、樟苍碱 (9)、(+)-10,11-dihydroxy-1,2-dimethoxynoraporphine (11)、hernangerine (12)、nordicentrina (13)、dicentrina (14); 苕基四氢异喹啉类生物碱: 瑞枯灵 (8); 菲类生物碱: litebamine (10)。体外活性测试结果显示, 化合物 1、5、6、8、9、11 可以促进 HepG2 细胞的葡萄糖消耗, 化合物 2、3、6、9~11 与棕榈酸共同处理后, 细胞内三酰甘油 (triacylglycerol, TG) 水平显著降低。结论 化合物 1、11、12、14 为首次从木姜子属中分离得到, 化合物 2、7、10 为首次从潺槁树中分离得到; 化合物 1、5、6、8、9、11 表现出显著的降糖活性, 化合物 2、3、6、9~11 表现出显著的调脂活性。

**关键词:** 潺槁树; 生物碱; 降糖活性; 调脂活性; 阿朴菲类生物碱; 异波尔定碱; cassyformine; hernangerine

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)23-8489-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.23.003

## Alkaloid constituents from *Litsea glutinosa* and their *in vitro* hypoglycemic and hypolipidemic effects

XIE Licui<sup>1</sup>, ZHOU Yuanyuan<sup>1</sup>, ZHANG Caiyun<sup>2</sup>, JIN Dejun<sup>1</sup>, CHEN Niangen<sup>1</sup>, SUN Wanying<sup>1</sup>, TANG Xiaoliang<sup>3</sup>, ZHANG Xiaopo<sup>1</sup>

1. School of Pharmacy, Hainan Medical University, Haikou 571199, China

2. Hainan Pharmaceutical Research and Development Science and Technology Park, Haikou 570100, China

3. School of traditional Chinese medicine, Hainan Medical University, Haikou 571199, China

**Abstract: Objective** To investigate the alkaloids from the bark of *Litsea glutinosa* and their *in vitro* hypoglycemic and hypolipidemic activities. **Methods** The bark was extracted with 95% ethanol under reflux. The total alkaloids were subsequently obtained through acid dissolution and alkali precipitation followed by organic solvent extraction. Subsequently, the compounds were isolated and purified by a combination of chromatographic techniques, including silica gel column chromatography (silica gel CC), Sephadex LH-20 gel column chromatography, and semi-preparative high-performance liquid chromatography (semi-prep HPLC). For structural elucidation, spectroscopic techniques were employed, primarily nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy (<sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR). The effects of the compounds on cellular glucose consumption and palmitic acid-induced lipid accumulation in HepG2 cells were investigated. **Results** Fourteen alkaloids were isolated and identified from the total alkaloid extract of *L. glutinosa* bark. These compounds were identified as follows: Aporphine alkaloids: cassyformine (1), launobine (2), *N*-methylactinodaphnine (3), boldine (4), isoboldine (5), *N*-methylaurotetanine (6), hernovine (7), laurotetanine (9), (+)-10,11-dihydroxy-1,2-dimethoxynoraporphine (11),

收稿日期: 2025-09-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82560834)

作者简介: 谢丽翠, 女, 硕士研究生。E-mail: xielicui111@163.com

\*通信作者: 唐晓亮, 男, 主任医师, 博士, 研究方向为中药药理学。E-mail: tangxiaoliang@hainmc.edu.cn

张小坡, 男, 教授, 博士, 博士生导师, 研究方向为天然药物化学。E-mail: xpzhang@hainmc.edu.cn

hernangerine (12), nordicentrina (13), and dicentrina (14); benzyltetrahydroisoquinoline alkaloid: reticuline (8); Phenanthrene alkaloid: litebamine (10). The results of *in vitro* assays showed that compounds 1, 5, 6, 8, 9, and 11 promoted glucose consumption in HepG2 cells, while compounds 2, 3, 6, 9—11 significantly reduced intracellular triglyceride (TG) levels when co-treated with palmitic acid.

**Conclusion** Compounds 1, 11, 12, and 14 were isolated from the genus *Litsea* for the first time, while compounds 2, 7, and 10 were firstly obtained from *Litsea glutinosa*. Furthermore, compounds 1, 5, 6, 8, 9, and 11 exhibited significant hypoglycemic activity, and compounds 2, 3, 6, 9—11 showed potent hypolipidemic effects.

**Key words:** *Litsea glutinosa* (Lour.) C. B. Rob; alkaloids; hypoglycemic activity; hypolipidemic activity; aporphine alkaloids; isoboldine; cassyformine; hernangerine

潺槁树 *Litsea glutinosa* (Lour.) C. B. Rob 为樟科 (Lauraceae) 木姜子属 *Litsea* Lam. 植物, 又名潺槁木姜子。主要分布于中国、越南、菲律宾、印度等热带和亚热带地区, 在我国主要分布于海南、广东、广西和云南等地区<sup>[1]</sup>。潺槁树药用价值始记于《中华本草》, 具有清热解毒、化痰止咳之功效<sup>[2]</sup>。潺槁树的树皮、叶和根为主要药用部位, 树皮和叶用于治疗疮疡、跌打损伤等; 其根用于治疗腹泻、跌打损伤、腮腺炎、糖尿病、急性慢性胃炎及风湿痛等<sup>[3]</sup>。潺槁树的化学成分类型丰富, 主要包括生物碱类<sup>[4-5]</sup>、黄酮类<sup>[6]</sup>和木脂素类<sup>[7-8]</sup>等。其中, 生物碱是其最具代表的特征成分, 具有降糖调脂<sup>[9]</sup>、细胞毒<sup>[10]</sup>以及抗血小板聚集<sup>[11]</sup>等生物活性。课题组长期关注潺槁树中改善糖脂代谢紊乱的活性生物碱, 本研究采用乙醇回流提取法对其树皮进行加热回流提取, 采用酸溶碱沉法, 以及醋酸乙酯萃取后获得总生物碱。运用硅胶柱色谱、凝胶 Sephadex LH-20 柱色谱和半制备高效液相色谱等色谱方法, 从总生物碱中得到 14 个化合物, 利用核磁共振波谱方法, 分别鉴定为阿朴菲类生物碱: cassyformine (1)、launobine (2)、*N*-methylactinodaphnine (3)、波尔定碱 (boldine, 4)、异波尔定碱 (isoboldine, 5)、*N*-甲基樟苍碱 (*N*-methylaurotetanine, 6)、hernovine (7)、樟苍碱 (aurotetanine, 9)、(+)-10,11-dihydroxy-1,2-dimethoxynoraporphine (11)、hernangerine (12)、nordicentrina (13)、dicentrina (14); 苜基四氢异喹啉类生物碱: 瑞枯灵 (reticuline, 8); 菲类生物碱: litebamine (10), 结构见图 1。其中, 化合物 1、11、12、14 为首次从木姜子属中分离得到, 化合物 2、7、10 为首次从潺槁树中分离得到。采用葡萄糖氧化酶法, 评价所得生物碱对人肝癌 HepG2 细胞葡萄糖消耗的影响。采用棕榈酸诱导脂质堆积细胞模型, 评价所得生物碱对 HepG2 细胞脂质积累的影响。结果表明, 化合物 1、5、6、8、9、11 可显著促进 HepG2 细胞葡萄糖消耗, 化合物 2、3、6、9~11 可显著减轻

棕榈酸对 HepG2 细胞脂质积累的影响。

## 1 材料与仪器

### 1.1 仪器与试剂

N-1300 型旋转蒸发器 (东京理化器械独资工厂); ZF-20D 暗箱紫外分析仪 (上海宝山顾村电光仪器厂); SHZ-95B 型循环水真空泵 (力辰科技仪器有限公司); 超声清洗仪 (昆山市超声仪器有限公司); 半制备高效液相色谱仪 (苏州岛津实验器材有限公司); WT 型电子分析天平 (杭州万特衡器有限公司监制); DHG 密闭鼓风干燥箱 (昆山松鑫电子有限公司); DLSB-5L 型低温冷却液循环泵 (巩义市予华仪器有限责任公司); DK-98-II 型电热恒温水浴锅 (天津市泰斯特仪器有限公司); DB-XAB 型电热板 (邦西仪器科技上海有限公司); ATY124 型万分之一电子天平 (岛津菲律宾工厂); 二氧化碳细胞培养箱 (上海益世科公司); 台式高速冷冻离心机 (Eppendorf); 超净工作台、生物安全柜、4 °C 冰箱、-20 °C 冰箱、-80 °C 冰箱 (中国海尔公司); 101-1AB 型电热鼓风干燥箱 (天津市泰斯特仪器有限公司); 薄层色谱硅胶板 (青岛海洋化工有限公司); 柱色谱硅胶 (200~300 目, 青岛宸容新材料有限公司); Sephadex LH-20 凝胶 (Healthcare 公司); 二氯甲烷、石油醚、醋酸乙酯、丙酮、三氯甲烷、95% 乙醇 (分析级, 西陇科学股份有限公司); 甲醇 (色谱纯, 天津康科德医药化工有限公司); 甲酸 (色谱纯, 阿拉丁); 乙腈 (色谱纯, 默克股份两合公司); 三乙胺 (上海麦克林生化科技有限公司); DMSO (批号 D8418, 细胞级)、BSA 血清白蛋白、棕榈酸 (批号 P5585) (Milliporesigma); CCK-8 试剂盒 (批号 BS350C, 安徽白鲨生物科技有限公司); 组织细胞三酰甘油 (triacylglycerol, TG) 含量酶法测定试剂盒 (批号 E1013-50, 北京普利莱公司); HepG2 细胞 (普诺赛); 胎牛血清 (fetal bovine serum, FBS)、DMEM 培养基 (批号 42401042)、双抗 (penicillin-streptomycin, P/S)、胰蛋白酶 (批号 25200072)、

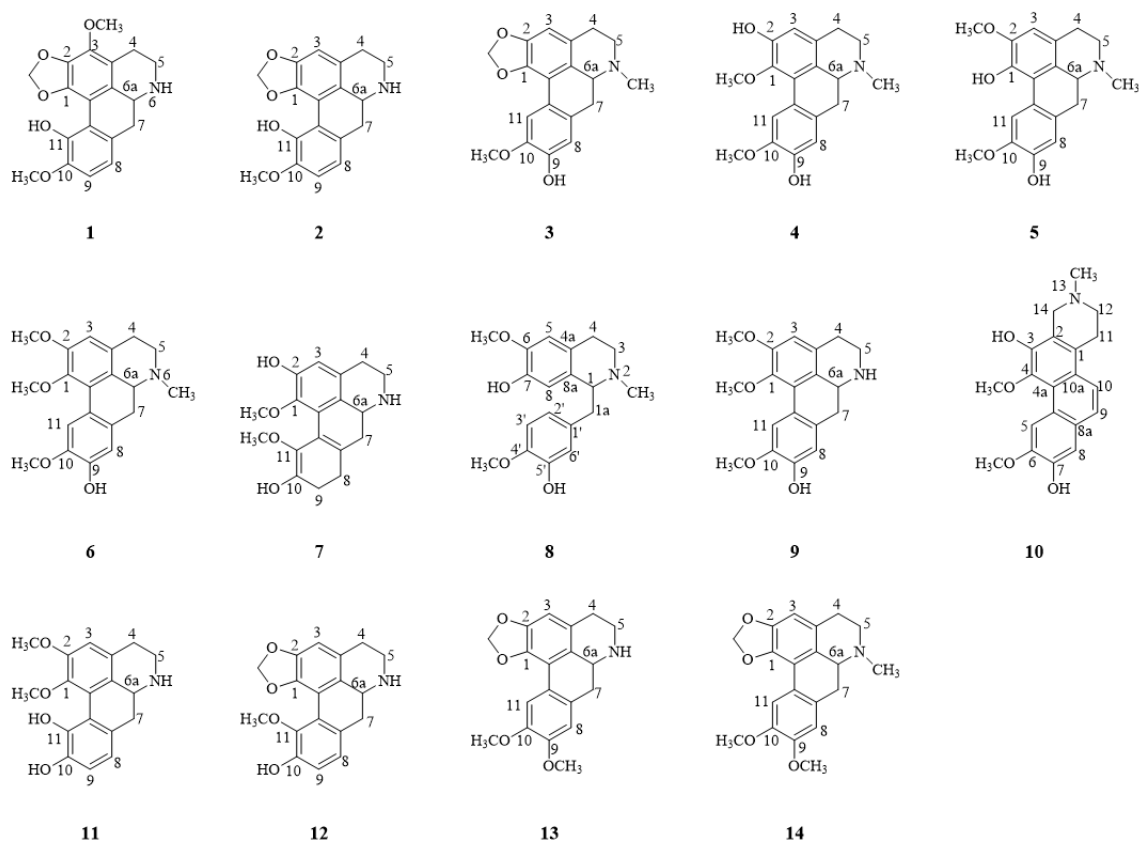


图1 化合物1~14的结构

Fig. 1 Structures of compounds 1—14

1×非必需氨基酸（美国 Grand Island Biological Company 公司）。

## 1.2 药材

潺槁树药材采自海南省文昌市铜鼓岭，由海南医科大学范宇光研究员鉴定为樟科木姜子属植物潺槁树 *L. glutinosa* (Lour.) C. B. Rob 的干燥树皮。原植物标本（FHMU7692）保存于海南医科大学植物标本室。

## 2 提取与分离

潺槁树树皮（20 kg）干燥后，粉碎，95%乙醇回流提取，每次 2 h。得到的乙醇提取液滤过，在减压条件下浓缩收集液，直至无醇味。将得到的提取液加水稀释后，加入 1%硫酸水溶液调节 pH 至 2，醋酸乙酯萃取 6 次，除去脂溶性成分。母液经稀氨水调节 pH 至 10，经醋酸乙酯萃取，浓缩后得到总生物碱。称取 48.0 g 总生物碱浸膏，进行硅胶柱色谱分离，采用二氯甲烷-丙酮（100：1、20：1、10：1、4：1、1：1）梯度洗脱，合并流分后，得到 6 个流分（Fr. A~F）。根据薄层色谱法识别后，将 Fr. B

经 Sephadex LH-20（MeOH）进行分离后得到 13 个流分（Fr. B.1~B.13）。Fr B.1~4 流分合并后，通过半制备高效液相进一步分离，流动相以乙腈-含 0.5%甲酸为有机相，0.1%三乙胺水溶液为水相（30：70）进行纯化得到化合物 1（3.9 mg， $t_R=15.5$  min）、2（5.7 mg， $t_R=22.4$  min）和 3（3.7 mg， $t_R=26.8$  min）；以含 0.5%甲酸的乙腈-0.1%三乙胺水溶液（22：78）为流动相纯化制备，得到化合物 4（31.7 mg， $t_R=18.2$  min）、5（6.9 mg， $t_R=25.8$  min）和 6（7.2 mg， $t_R=38.4$  min）；Fr B.5~9 流分合并后，经 Sephadex LH-20（MeOH）柱色谱分离，后采用半制备型高效液相色谱分离，以含 0.5%甲酸的乙腈-0.1%三乙胺水溶液（22：78）作为流动相，得到化合物 7（2.4 mg， $t_R=16.6$  min）、8（12.3 mg， $t_R=23.7$  min）和 9（3.4 mg， $t_R=30.4$  min）和 10（5.2 mg， $t_R=38.0$  min）；Fr. B.10~13 流分合并后，经 Sephadex LH-20（甲醇）柱色谱分离，后采用半制备型高效液相色谱纯化，流动相为含 0.5%甲酸的乙腈-0.1%三乙胺水溶液（22：78），得到化合物 11（5.1

mg,  $t_R=20.2$  min)。Fr. C 经过 Sephadex LH-20 (甲醇) 柱色谱分离后, 采用半制备型高效液相色谱, 以含 0.5% 甲酸的乙腈-0.1% 三乙胺水溶液 (22:78) 纯化, 得到化合物 **12** (4.1 mg,  $t_R=18.6$  min)、**13** (18.3 mg,  $t_R=32.5$  min) 和 **14** (22.4 mg,  $t_R=44.3$  min)。

### 3 结构鉴定

化合物 **1**: 褐色无定型粉末, 分子式  $C_{19}H_{19}NO_5$ 。 $^1H$ -NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.36 (2H, d,  $J=5.2$  Hz, H-4), 2.68 (1H, m, H-5 $\beta$ ), 3.28 (1H, dd,  $J=10.8, 9.4$  Hz, H-7 $\alpha$ ), 3.30 (1H, dd,  $J=10.8, 5.7$  Hz, H-7 $\beta$ ), 3.61 (1H, m, H-5 $\alpha$ ), 3.63 (3H, s, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.94 (3H, s, 3-OCH<sub>3</sub>), 4.01 (1H, m, H-6a), 5.88, 6.02 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 6.73 (1H, d,  $J=8.0$  Hz, H-9), 6.80 (1H, d,  $J=8.0$  Hz, H-8);  $^{13}C$ -NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 59.6 (3-OCH<sub>3</sub>), 60.0 (10-OCH<sub>3</sub>), 100.5 (-OCH<sub>2</sub>O-), 108.8 (C-1a), 145.4 (C-11), 122.5 (C-8), 42.5 (C-5), 131.9 (C-1b), 123.9 (C-11a), 128.1 (C-7), 119.1 (C-3a), 140.3 (C-3), 135.0 (C-2), 54.4 (C-6a), 29.5 (C-4), 149.7 (C-10), 115.5 (C-9), 144.4 (C-1), 37.4 (C-7)。以上数据与文献报道一致<sup>[12]</sup>, 故鉴定化合物 **1** 为 cassyformine。

化合物 **2**: 褐色无定型粉末, 分子式  $C_{18}H_{17}NO_4$ 。 $^1H$ -NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.83 (1H, d,  $J=8.0$  Hz, H-9), 6.78 (1H, d,  $J=8.0$  Hz, H-8), 6.67 (1H, s, H-3), 6.03, 5.89 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 3.65 (3H, s, 11-OCH<sub>3</sub>), 3.86 (1H, overlapped, H-6a), 3.56 (1H, m, H-5 $\alpha$ ), 3.27 (1H, m, H-5 $\beta$ ), 3.18 (1H, m, H-4 $\alpha$ ), 2.82 (1H, m, H-4 $\beta$ ), 2.73 (1H, m, H-7 $\alpha$ ), 2.62 (1H, m, H-7 $\beta$ );  $^{13}C$ -NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 149.2 (C-10), 146.3 (C-2), 145.4 (C-11), 142.4 (C-1), 129.3 (C-7a), 127.7 (C-3b), 126.0 (C-3a), 123.3 (C-8), 122.2 (C-11a), 115.7 (C-1a), 113.6 (C-9), 107.4 (C-3), 99.9 (-OCH<sub>2</sub>O-), 59.7 (11-OCH<sub>3</sub>), 53.5 (C-6a), 41.9 (C-5), 36.5 (C-7), 28.3 (C-4)。以上数据与文献报道一致<sup>[13]</sup>, 故鉴定化合物 **2** 为 launobine。

化合物 **3**: 褐色无定型粉末, 分子式  $C_{19}H_{19}NO_4$ 。 $^1H$ -NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.53 (1H, s, H-11), 6.76 (1H, s, H-8), 6.56 (1H, s, H-3), 6.11, 5.96 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 2.70 (1H, dd,  $J=15.3, 3.5$  Hz, H-4 $\alpha$ ), 3.12 (1H, m, H-4 $\beta$ ), 3.82 (1H, m, H-6a), 2.55 (1H, m, H-5 $\alpha$ ), 3.02 (1H, m, H-5 $\beta$ ), 2.53 (1H, s, H-7 $\beta$ ), 3.10 (1H, s, H-7 $\alpha$ ), 3.76 (3H, s, 10-OCH<sub>3</sub>), 2.41 (3H, s, *N*-CH<sub>3</sub>);  $^{13}C$ -NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 146.1 (C-

10), 146.6 (C-2), 111.3 (C-11), 141.0 (C-1), 128.8 (C-7a), 126.3 (C-1b), 126.6 (C-3a), 115.7 (C-8), 121.3 (C-11a), 115.7 (C-1a), 146.3 (C-9), 106.2 (C-3), 100.5 (-OCH<sub>2</sub>O-), 55.9 (10-OCH<sub>3</sub>), 62.1 (C-6a), 53.0 (C-5), 43.6 (*N*-CH<sub>3</sub>), 33.3 (C-7), 28.8 (C-4)。以上数据与文献报道一致<sup>[14]</sup>。故鉴定化合物 **3** 为 *N*-methylactinodaphnine。

化合物 **4**: 褐色无定型粉末, 分子式  $C_{19}H_{21}NO_4$ 。 $^1H$ -NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.84 (1H, s, H-11), 6.72 (1H, s, H-8), 6.50 (1H, s, H-3), 3.77 (3H, s, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.55 (3H, s, 1-OCH<sub>3</sub>), 2.94 (1H, m, H-7 $\alpha$ ), 2.91 (1H, m, H-4 $\alpha$ ), 2.89 (1H, m, H-5 $\alpha$ ), 2.83 (1H, d,  $J=13.7$  Hz, H-6a), 2.41 (3H, s, *N*-CH<sub>3</sub>), 2.33 (1H, t,  $J=11.8$  Hz, H-5 $\beta$ ), 2.28 (1H, m, H-4 $\beta$ ), 2.22 (1H, t,  $J=13.7$  Hz, H-7 $\beta$ );  $^{13}C$ -NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 149.3 (C-2), 146.1 (C-10), 145.9 (C-9), 142.7 (C-1), 129.5 (C-7a), 128.7 (C-3a), 126.3 (C-1a), 125.3 (C-1b), 122.8 (C-11a), 115.3 (C-8), 114.1 (C-3), 112.0 (C-11), 62.3 (C-6a), 52.7 (C-5), 59.3 (1-OCH<sub>3</sub>), 55.7 (10-OCH<sub>3</sub>), 45.3 (*N*-CH<sub>3</sub>), 33.6 (C-7), 28.4 (C-4)。以上数据与文献报道一致<sup>[15]</sup>, 故鉴定化合物 **4** 为波尔定碱。

化合物 **5**: 褐色无定型粉末, 分子式  $C_{19}H_{21}NO_4$ 。 $^1H$ -NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.59 (1H, s, H-3), 2.94 (1H, m, H-4 $\beta$ ), 2.56 (1H, m, H-4 $\alpha$ ), 2.93 (1H, m, H-5 $\beta$ ), 2.32 (1H, m, H-5 $\alpha$ ), 2.80 (1H, dd,  $J=13.6, 3.90$  Hz, H-6a), 2.92 (1H, m, H-7 $\beta$ ), 2.24 (1H, m, H-7 $\alpha$ ), 6.70 (1H, s, H-8), 7.96 (1H, s, H-11), 3.79 (3H, s, 2-OCH<sub>3</sub>), 3.74 (3H, s, 10-OCH<sub>3</sub>), 2.39 (3H, s, *N*-CH<sub>3</sub>);  $^{13}C$  NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 146.6 (C-2), 145.4 (C-9), 145.5 (C-10), 140.8 (C-1), 129.3 (C-7a), 126.9 (C-3a), 123.5 (C-11c), 123.2 (C-11a), 120.0 (C-11b), 115.1 (C-8), 113.7 (C-11), 109.4 (C-3), 62.5 (C-6a), 56.0 (10-OCH<sub>3</sub>), 55.9 (10-OCH<sub>3</sub>), 53.0 (C-5), 43.8 (*N*-CH<sub>3</sub>), 33.8 (C-7), 28.6 (C-4)。以上数与文献报道一致<sup>[16]</sup>, 故鉴定化合物 **5** 为异波尔定碱。

化合物 **6**: 褐色无定型粉末, 分子式  $C_{20}H_{23}NO_4$ 。 $^1H$ -NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.67 (1H, s, H-3), 2.62 (1H, m, H-4 $\alpha$ ), 2.34 (1H, m, H-4 $\beta$ ), 2.96 (1H, m, H-5 $\alpha$ ), 2.93 (1H, m, H-5 $\beta$ ), 2.80 (1H, dd,  $J=13.7, 4.0$  Hz, H-6a), 2.48 (1H, m, H-7 $\alpha$ ), 2.26 (1H, t,  $J=13.7$  Hz, H-7 $\beta$ ), 6.73 (1H, s, H-8), 7.83 (1H, s, H-11), 3.79 (3H, s, 2-OCH<sub>3</sub>), 3.77 (3H, s, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.58 (3H, s, 1-OCH<sub>3</sub>), 2.40 (3H, s, *N*-CH<sub>3</sub>);  $^{13}C$ -NMR (150 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 143.5 (C-1), 126.3 (C-1a), 128.8 (C-1b), 151.6 (C-2), 112.3 (C-3), 126.9 (C-3a), 28.8 (C-4), 52.7 (C-5), 62.3 (C-6a), 33.7 (C-7), 129.7 (C-7a), 115.2 (C-8), 146.0 (C-9), 146.1 (C-10), 110.6 (C-11), 122.4 (C-11a), 55.6 (2-OCH<sub>3</sub>), 55.7 (10-OCH<sub>3</sub>), 59.4 (1-OCH<sub>3</sub>), 43.7 (*N*-CH<sub>3</sub>)。以上数与文献报道一致<sup>[17]</sup>, 故鉴定化合物 **6** 为 *N*-甲基樟苍碱。

化合物 **7**: 褐色无定型粉末, 分子式 C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>。<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.57 (1H, s, H-3), 3.10 (2H, m, H-4), 2.61 (2H, m, H-5), 2.23 (1H, t,  $J$  = 13.1 Hz, H-6a), 2.73 (2H, m, H-7), 6.79 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz, H-8), 6.71 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz, H-9), 3.49 (6H, s, 1, 11-OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 146.4 (C-1), 125.4 (C-1a), 129.1 (C-1b), 149.0 (C-2), 115.8 (C-3), 130.1 (C-3a), 27.0 (C-4), 42.9 (C-5), 54.6 (C-6a), 38.1 (C-7), 128.5 (C-7a), 122.2 (C-8), 115.3 (C-9), 144.3 (C-10), 149.3 (C-11), 124.5 (C-11a), 60.2 (1-OCH<sub>3</sub>), 60.1 (11-OCH<sub>3</sub>)。以上数与文献报道一致<sup>[18]</sup>, 故鉴定化合物 **7** 为 *hernovine*。

化合物 **8**: 褐色无定型粉末, 分子式 C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>。<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.75 (1H, d,  $J$  = 8.1 Hz, H-5'), 6.62 (1H, s, H-5), 6.57 (1H, s, H-2'), 6.52 (1H, m, H-6'), 6.39 (1H, s, H-8), 3.71 (3H, s, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.71 (3H, s, 4'-OCH<sub>3</sub>), 3.69 (H, m, H-1), 3.54 (1H, m, H-1a), 3.06 (1H, m, H-3 $\alpha$ ), 2.84 (1H, m, H-1 $\beta$ ), 2.69 (2H, m, H-4), 2.59 (1H, m, H-3 $\beta$ ), 2.32 (3H, s, *N*-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 64.4 (C-1), 47.1 (C-3), 24.9 (C-4), 124.7 (C-4a), 112.4 (C-5), 146.3 (C-6), 144.7 (C-7), 114.8 (C-8), 130.1 (C-8a), 40.5 (C-9), 133.1 (C-1'), 117.3 (C-2'), 146.2 (C-3'), 146.3 (C-4'), 112.2 (C-5'), 120.4 (C-6'), 56.0 (6-OCH<sub>3</sub>), 55.9 (4'-OCH<sub>3</sub>), 42.7 (*N*-CH<sub>3</sub>)。以上数与文献报道一致<sup>[19]</sup>, 故鉴定化合物 **8** 为 *瑞枯灵*。

化合物 **9**: 褐色无定型粉末, 分子式 C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>。<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.52 (1H, s, H-3), 2.69 (2H, m, H-4), 3.14 (2H, m, H-5), 3.62 (1H, s, H-6a), 2.75 (2H, m, H-7), 6.87 (1H, s, H-8), 7.90 (1H, s, H-11), 3.79 (3H, s, 2-OCH<sub>3</sub>), 3.76 (3H, s, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.56 (3H, s, 1-OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 142.7 (C-1), 125.9 (C-1a), 129.4 (C-1b), 149.1 (C-2), 111.6 (C-3), 129.4 (C-3a), 26.6 (C-4), 36.3 (C-5), 53.4 (C-6a), 35.1 (C-7), 120.1 (C-7a), 115.0 (C-8), 147.7 (C-9), 146.9 (C-10), 106.6 (C-11), 124.3 (C-11a),

55.5 (2-OCH<sub>3</sub>), 55.4 (10-OCH<sub>3</sub>), 59.3 (1-OCH<sub>3</sub>)。以上数与文献报道一致<sup>[20]</sup>, 故鉴定化合物 **9** 为 *樟苍碱*。

化合物 **10**: 褐色无定型粉末, 分子式 C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>。<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.94 (1H, s, H-5), 7.63 (1H, d,  $J$  = 9.1 Hz, H-10), 7.45 (1H, d,  $J$  = 9.1 Hz, H-9), 7.22 (1H, s, H-8), 3.95 (3H, s, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.73 (3H, s, 4-OCH<sub>3</sub>), 3.54 (2H, m, H-14), 3.11 (2H, t,  $J$  = 5.9 Hz, H-11), 2.71 (2H, t,  $J$  = 5.9 Hz, H-12), 2.43 (3H, s, *N*-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 148.6 (C-6), 147.3 (C-7), 145.7 (C-3), 141.8 (C-4), 130.1 (C-8a), 128.4 (C-1), 127.1 (C-10a), 123.9 (C-2), 123.9 (C-9), 123.8 (C-4b), 122.1 (C-4a), 120.3 (C-10), 112.0 (C-8), 108.4 (C-5), 60.1 (4-OCH<sub>3</sub>), 55.7 (6-OCH<sub>3</sub>), 53.8 (C-14), 52.6 (C-12), 46.4 (*N*-CH<sub>3</sub>), 27.0 (C-11), 以上数与文献报道一致<sup>[21]</sup>, 故鉴定化合物 **10** 为 *litebamine*。

化合物 **11**: 褐色无定型粉末, 分子式 C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>。<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.94 (1H, d,  $J$  = 7.9 Hz, H-8), 6.86 (1H, d,  $J$  = 7.9 Hz, H-9), 6.72 (1H, s, H-3), 3.76 (3H, s, 2-OCH<sub>3</sub>), 3.30 (1H, d,  $J$  = 5.7 Hz, H-6a), 3.58 (3H, s, 1-OCH<sub>3</sub>), 3.29 (1H, d,  $J$  = 5.7 Hz, H-5 $\beta$ ), 2.83 (1H, m, H-5 $\alpha$ ), 2.76 (1H, m, H-4 $\beta$ ), 2.75 (1H, m, H-7 $\beta$ ), 2.69 (1H, m, H-4 $\alpha$ ), 2.62 (1H, m, H-7 $\alpha$ ); <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 149.8 (C-2), 148.7 (C-10), 143.6 (C-11), 141.9 (C-1), 130.4 (C-7a), 129.0 (C-11c), 126.0 (C-8), 124.8 (C-11a), 124.4 (C-3a), 119.5 (C-11b), 115.7 (C-9), 112.5 (C-3), 63.5 (1-OCH<sub>3</sub>), 56.1 (2-OCH<sub>3</sub>), 54.2 (C-6a), 42.8 (C-5), 37.8 (C-7), 29.5 (C-4)。以上数据与文献报道一致<sup>[22]</sup>, 故鉴定化合物 **11** 为 (+)-10,11-dihydroxy-1,2-dimethoxynoraporphine。

化合物 **12**: 褐色无定型粉末, 分子式 C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>。<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.82 (1H, d,  $J$  = 7.9 Hz, H-8), 6.77 (1H, d,  $J$  = 7.9 Hz, H-9), 6.65 (1H, s, H-3), 6.02, 5.88 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 3.64 (3H, s, 11-OCH<sub>3</sub>), 3.36 (1H, overlapped, H-6a); <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 149.1 (C-11), 146.1 (C-2), 145.3 (C-10), 142.5 (C-1), 129.7 (C-3a), 128.1 (C-7a), 126.3 (C-1b), 123.3 (C-8), 122.2 (C-11a), 115.6 (C-9), 113.7 (C-1a), 107.4 (C-3), 99.9 (-OCH<sub>2</sub>O-), 59.7 (11-OCH<sub>3</sub>), 53.8 (C-6a), 42.3 (C-5), 37.0 (C-7), 28.8 (C-4)。以上数据与文献报道一致<sup>[23]</sup>, 故鉴定化合物 **12** 为 *hernangerine*。

化合物 **13**: 褐色无定型粉末, 分子式  $C_{19}H_{19}NO_4$ 。 $^1H$ -NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.56 (1H, s, H-11), 6.74 (1H, s, H-8), 6.59 (1H, s, H-3), 6.12, 5.97 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 3.79 (3H, s, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.77 (3H, s, 9-OCH<sub>3</sub>), 3.26 (2H, m, H-5), 2.66 (1H, m, H-6a), 2.86 (2H, m, H-7), 2.59 (2H, m, H-4);  $^{13}C$ -NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 146.5 (C-9), 146.4 (C-10), 146.2 (C-2), 140.8 (C-1), 128.4 (C-7a), 127.3 (C-11c), 126.5 (C-3a), 123.3 (C-11a), 115.9 (C-11b), 115.4 (C-11), 111.4 (C-8), 106.5 (C-3), 100.4 (-OCH<sub>2</sub>O-), 53.7 (C-6a), 55.8 (10-OCH<sub>3</sub>), 55.7 (9-OCH<sub>3</sub>), 48.8 (C-5), 34.9 (C-7), 30.7 (C-4)。以上数据与文献报道一致<sup>[24]</sup>, 故化合物 **13** 鉴定为 nordicentrina。

化合物 **14**: 褐色无定型粉末, 分子式  $C_{20}H_{21}NO_4$ 。 $^1H$ -NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.56 (1H, s, H-11), 6.74 (1H, s, H-8), 6.61 (1H, s, H-3), 6.12, 5.98 (2H, s, -OCH<sub>2</sub>O-), 3.79 (3H, s, 9-OCH<sub>3</sub>), 3.77 (3H, s, 10-OCH<sub>3</sub>), 3.31 (2H, m, H-5), 3.38 (1H, m, H-6a), 2.89 (2H, m, H-7), 2.60 (2H, m, H-4), 2.73 (3H, s, *N*-CH<sub>3</sub>);  $^{13}C$ -NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 147.1 (C-10), 146.8 (C-9), 146.7 (C-1), 141.5 (C-2), 128.6 (C-11a), 126.9 (C-11c), 121.7 (C-3a), 117.5 (C-1a), 116.5 (C-8), 115.9 (C-11), 111.9 (C-3), 107.1 (C-11b), 101.0

(-OCH<sub>2</sub>O-), 63.5 (C-6a), 56.3 (10-OCH<sub>3</sub>), 56.3 (9-OCH<sub>3</sub>), 53.3 (C-5), 45.7 (*N*-CH<sub>3</sub>), 34.1 (C-7), 30.7 (C-4), 以上数据与文献报道一致<sup>[25]</sup>, 故鉴定化合物 **14** 为 dicentrina。

#### 4 生物碱类化合物活性评价

##### 4.1 HepG2 细胞毒性测试

采用 CCK-8 法测定化合物对 HepG2 细胞的毒性作用, HepG2 细胞接种于含有 10% FBS、1% P/S 和 1×非必须氨基酸的 DMEM 培养基中, 于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 的环境下进行培养。当细胞密度达到 80%~90% 时, 用胰蛋白酶消化后将细胞分散, 使其密度为  $1.0 \times 10^5$  个/mL 的细胞悬液, 以 100  $\mu$ L/孔均匀接种至 96 孔板中, 待其贴壁后弃去原培养基, 按对照组和给药组, 分别给予含 0.1% DMSO 溶液和化合物溶液 (各化合物用 0.1% DMSO 配制成 100、50、25、12.5、6.25  $\mu$ mol/L)。上述化合物溶液作用 24 h 后, 吸走含有化合物溶液作用的培养基, 加入无血清培养基配好的 CCK8 溶液, 每孔 100  $\mu$ L。于细胞培养箱中避光培养 1 h 后, 于酶标仪 450 nm 波长下测定吸光度 (*A*)<sup>[26]</sup>。本实验独立重复 3 次, 按以下公式计算细胞存活率。

$$\text{细胞存活率} = A_{\text{给药}} / A_{\text{对照}}$$

结果表明 (表 1), 化合物 **2**、**7**、**10**~**12** 处理

表 1 各化合物对 HepG2 细胞存活率的影响

Table 1 Effect of different compound on survival rate of HepG2 cells

化合物	细胞存活率/%					
	0 $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>	100 $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>	50 $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>	25 $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>	12.5 $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>	6.25 $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>
对照	100±2.23					
<b>1</b>		91.84±5.43*	89.60±5.00***	94.02±1.67**	101.19±2.75	100.03±5.00
<b>2</b>		87.56±1.28***	97.34±3.28	100.62±2.57	100.62±2.57	99.34±1.92
<b>3</b>		77.39±1.73***	85.77±4.98***	94.14±3.32**	104.10±2.26	108.03±2.26
<b>4</b>		40.05±2.43***	72.38±0.46***	85.62±2.43***	94.36±1.98**	95.89±4.41
<b>5</b>		90.73±1.19**	91.93±1.12**	96.49±1.20	98.20±2.32	99.40±5.75
<b>6</b>		89.79±1.13***	94.98±2.33**	94.98±2.33*	100.17±2.86	101.91±5.19
<b>7</b>		92.18±3.80*	99.86±3.80	104.34±3.20	103.07±4.48	102.40±3.20
<b>8</b>		85.49±4.07***	91.28±1.17**	103.49±1.72	101.77±1.72	100.59±2.35
<b>9</b>		72.31±2.15***	88.26±4.30**	91.97±3.19**	96.79±2.67*	102.13±2.08
<b>10</b>		96.17±1.13*	102.80±1.57	100.29±2.51	100.84±2.98	97.32±2.51
<b>11</b>		95.51±1.05*	101.99±1.51	99.51±3.01	100.03±1.96	97.99±2.03
<b>12</b>		98.76±0.97*	102.42±2.31	103.39±1.34	104.73±2.31	102.42±3.37
<b>13</b>		52.94±1.67***	66.08±1.75***	90.23±2.79**	94.26±3.95	97.68±2.89
<b>14</b>		44.09±1.16***	76.58±1.70***	93.94±2.24**	101.81±0.54	102.89±2.78

与对照组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  \*\*\* $P < 0.001$ ; 下表同。

\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  \*\*\* $P < 0.001$  vs control group; same as Table below.

浓度达到 50 μmol/L 时, 其对 HepG2 细胞的存活率无显著影响; 化合物 5 和 8 处理浓度达到 25 μmol/L 时, 其对 HepG2 细胞的存活率无显著影响; 化合物 1、3、6、13 和 14 处理浓度达到 12.5 μmol/L 时, 其对 HepG2 细胞的存活率无显著影响; 化合物 4 和 9 处理浓度达到 6.25 μmol/L 时, 其对 HepG2 细胞的存活率无显著影响。

#### 4.2 生物碱类化合物对 HepG2 细胞葡萄糖消耗的影响

HepG2 细胞接种于含有 10% FBS、1% P/S 和 1×非必须氨基酸的 DMEM 培养基中, 于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 的环境下进行培养。当细胞密度达到 80%~90% 时, 用胰蛋白酶消化后将细胞分散, 使其密度为 1.0×10<sup>5</sup> 个/mL 的细胞悬液, 以 100 μL/孔均匀接种至 96 孔板中, 待其贴壁后弃去原培养基, 按对照组、给药组和阳性对照组 (二甲双胍), 分别给予含 0.1% DMSO 溶液、化合物溶液 (各化合物用 0.1% DMSO 配制成 50、25、12.5、6.25、3.125、1.56、0.78 μmol/L) 和二甲双胍 (2 mmol/L), 每组均设 5 个复孔, 置于培养箱中培养 24 h。培养结束后取出培养板, 吸取各孔中 2 μL 细胞上清液, 转移至新的 96 孔板中, 同时按对应组别做好标记。另取 2 μL 标准培养基, 同样设置 5 个复孔; 向上述所有孔 (含细胞上清液孔及标准培养基孔) 中各加入 200 μL 葡萄糖检测试剂, 使用 96 孔板振荡器混匀后, 于 37 °C

条件下孵育 10 min, 随后在 505 nm 波长下测定各孔 A 值<sup>[27]</sup>。本实验独立重复 3 次, 按以下公式计算葡萄糖消耗量。

$$\text{葡萄糖消耗量} = C_0 - (C_0 \times A_1) / A_0$$

C<sub>0</sub>、A<sub>0</sub>、A<sub>1</sub> 分别为初始葡萄糖浓度和标准液、待测药物的 A

结果表明, 与对照组相比, 化合物 1 (1.56~6.25 μmol/L)、5 (3.125~25 μmol/L)、6 和 8 (3.125~12.5 μmol/L)、9 和 11 (0.78~6.25 μmol/L) 细胞葡萄糖消耗量均显著提高 (P<0.05、0.01)。化合物 2~4、7、10、12~14 处理细胞后, 其葡萄糖消耗量与对照组无显著差异。结果表明化合物 1、5、6、8、9、11 可促进细胞的葡萄糖消耗且没有细胞毒性 (表 2)。二甲双胍 (2 mmol/L) 的细胞葡萄糖消耗量为 (6.98±0.14) μmol/(L·h)。

#### 4.3 生物碱类化合物对棕榈酸诱导的 HepG2 细胞脂质积累的影响

根据化合物细胞毒性检测及葡萄糖消耗测定结果筛选适宜浓度后, 开展化合物对棕榈酸 (PA) 诱导 HepG2 细胞脂质积累影响的测定实验。取稳定传代的 HepG2 细胞, 用含 10% FBS、1% 青霉素-链霉素双抗 (P/S) 及 1×非必需氨基酸 (NEAA) 的 DMEM 培养基常规培养, 调整细胞密度至 2.0×10<sup>5</sup> 个/mL 制备细胞悬液。将细胞悬液按每孔 1 mL 均匀接种于 12 孔板, 置于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 24 h。培养结束后弃去原培养基, 进行分组处

表 2 各化合物的细胞葡萄糖消耗量

Table 2 Cellular glucose consumption in response to different compound concentrations

化合物	细胞葡萄糖消耗量/(μmol·L <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> )							
	0 μmol·L <sup>-1</sup>	50 μmol·L <sup>-1</sup>	25 μmol·L <sup>-1</sup>	12.5 μmol·L <sup>-1</sup>	6.25 μmol·L <sup>-1</sup>	3.125 μmol·L <sup>-1</sup>	1.56 μmol·L <sup>-1</sup>	0.78 μmol·L <sup>-1</sup>
对照	6.20±0.12							
1		6.31±0.10	6.29±0.12	6.31±0.03	6.51±0.17*	6.51±0.17*	6.56±0.14**	6.46±0.17
2		6.36±0.21	6.33±0.21	6.39±0.15	6.24±0.27	6.30±0.18	6.36±0.24	6.39±0.15
3		6.27±0.11	6.33±0.19	6.24±0.20	5.93±0.25	6.38±0.08	6.27±0.17	6.27±0.20
4		6.17±0.11	5.98±0.09	6.02±0.11	6.14±0.19	6.07±0.16	5.98±0.04	6.02±0.11
5		6.14±0.20	6.48±0.16*	6.40±0.10*	6.56±0.23**	6.37±0.13*	6.32±0.26	6.01±0.28
6		6.18±0.13	6.24±0.25	6.67±0.14**	6.51±0.11*	6.70±0.14**	6.45±0.21	6.39±0.22
7		6.40±0.84	6.12±0.22	6.29±0.16	6.09±0.14	6.21±0.11	6.31±0.14	6.15±0.27
8		6.78±0.12	6.70±0.08	6.96±0.03*	6.99±0.29**	6.90±0.03*	6.67±0.06	6.79±0.29
9		6.55±0.22	6.60±0.14	6.63±0.19	6.82±0.17*	6.77±0.12*	6.94±0.14**	7.04±0.03**
10		5.85±0.84	6.76±0.55	6.70±0.42	6.50±0.36	6.89±0.23	6.50±0.26	7.25±0.62
11		7.13±1.01	7.03±0.56	7.05±0.95	7.08±0.28*	6.70±0.14*	7.42±0.14**	7.14±0.48**
12		6.26±0.47	6.63±0.37	7.10±0.54	7.44±1.04	6.49±0.67	6.96±0.54	7.00±0.94
13		6.18±0.17	6.39±0.79	6.42±0.32	6.50±0.41	6.12±0.35	6.42±0.43	6.25±0.16
14		6.42±0.30	6.11±0.79	6.25±0.11	6.73±0.59	6.80±0.44	6.66±0.45	6.62±0.34

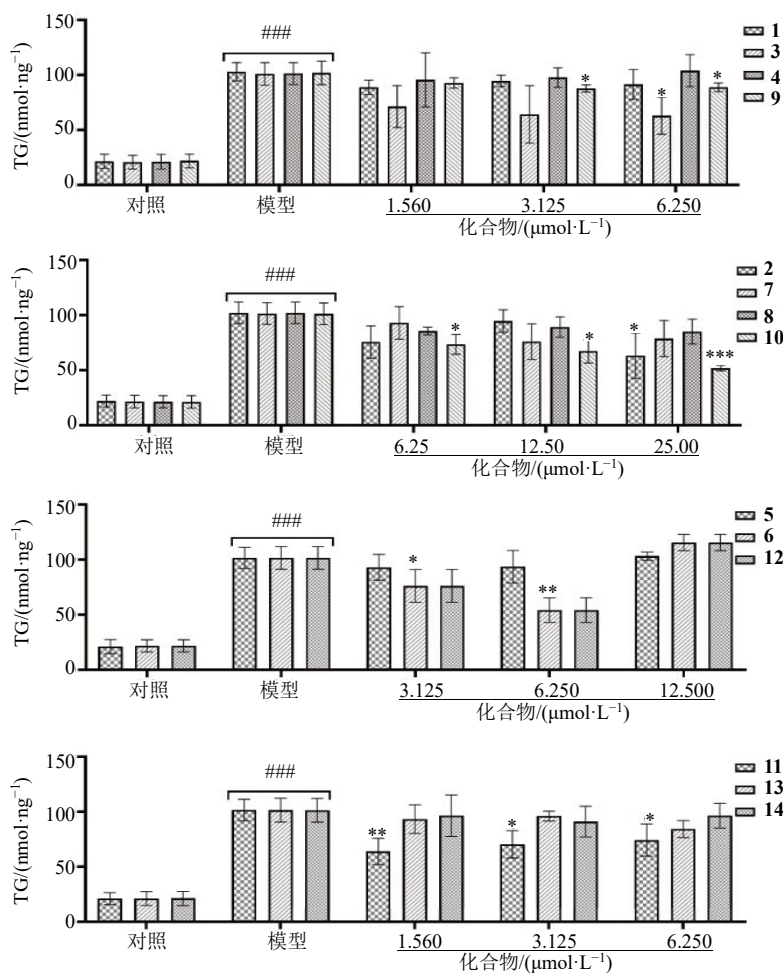
理：对照组给予不含 PA 的常规培养基，模型组给予含 300 μmol/L PA 的培养基，给药组给予含 300 μmol/L PA 及相应浓度生物碱化合物的培养基，化合物 1、3、4、9、11、13、14 分别给药浓度（1.560、3.125、6.250 μmol/L），化合物 2、7、8、10 分别给药浓度（6.25、12.50、25.00 μmol/L），化合物 5、6、12 分别给药浓度（3.125、6.250、12.500 μmol/L）。各组均置于培养箱中继续培养 24 h，培养结束后采用相应试剂盒检测细胞内 TG 含量<sup>[28]</sup>。

结果显示（图 2），化合物 11 在 1.56~6.25 μmol/L 时显现出较好的调脂活性；化合物 6、9 在 3.125~6.250 μmol/L 均表现出较好的调脂活性；化合物 3 在 6.25 μmol/L 表现出较好的调脂活性；化合物 10 在 6.25~25.00 μmol/L 表现出较好的调脂

活性；化合 2 在 25.00 μmol/L 表现出较好的降脂活性，数据结果与模型组对比具有显著性差异；其余 8 个化合物（1、4、5、7、8、12~14）则没有显示出调脂活性。结果表明化合物 2、3、6、9~11 可显著减轻 HepG2 细胞脂质积累。

### 5 讨论

本实验采用硅胶柱色谱、Sephadex LH-20 凝胶柱色谱及半制备高效液相色谱等分离技术，结合<sup>1</sup>H-NMR 和<sup>13</sup>C-NMR 波谱分析，从潺槁树树皮总生物碱中分离得到 14 个生物碱类化合物。其中，化合物 1、11、12、14 为首次从木姜子属中分离得到，化合物 2、7 和 10 为首次从潺槁树中分离得到。体外活性测试显示，化合物 1、5、6、8、9、11 可显著增强 HepG2 细胞葡萄糖消耗，其中化合物 9、11 的活



与对照组比较：#*P*<0.05 ##*P*<0.01 ###*P*<0.001；与模型组比较：\**P*<0.05 \*\**P*<0.01 \*\*\**P*<0.001。  
#*P*<0.05 ##*P*<0.01 ###*P*<0.001 vs control group; \**P*<0.05 \*\**P*<0.01 \*\*\**P*<0.001 vs model group.

图 2 化合物 1~14 改善 PA 诱导 HepG2 细胞脂质积累

Fig. 2 Compounds 1—14 ameliorate PA-induced lipid accumulation in HepG2 cells



性最强, 在 0.78  $\mu\text{mol/L}$  浓度下就可增强 HepG2 细胞葡萄糖消耗; 化合物 2、3、6、9~11 可显著降低棕榈酸诱导的 HepG2 细胞内 TG 积累, 其中化合物 11 活性最强, 在 1.56  $\mu\text{mol/L}$  浓度下即显效。

初步的构效关系分析表明, 具有降糖活性的化合物 (1、5、6、8、9、11) 均同时含有游离羟基和甲氧基, 且二者在芳环上呈“互补分布”(如化合物 5 的 1 位羟基与 2 位/10 位甲氧基协同), 这种协同作用通过“羟基的氢键结合能力+甲氧基的供电子/亲脂性调节”, 共同优化分子与靶点调控葡萄糖代谢的酶、受体的结合效率, 而化合物 2~4、7、10、12~14 破坏这一协同效应 (如化合物 2 仅 11 位有羟基, 无其他羟基与甲氧基协同)。

具有调脂活性的化合物主要为阿朴菲/去甲阿朴菲 (化合物 2、3、6、9、11) 或菲类 (化合物 10) 骨架, 而无活性的化合物 1 为修饰型阿朴菲, 缺失完整芳香共轭和化合物 8 为四氢异喹啉, 揭示了刚性共轭母核是与靶点结合的必要条件。苯环上 1~3 个位于 C-2、C-9 或 C-10 位的甲氧基/亚甲二氧基 (如化合物 3、6) 有利于活性发挥, 而 C-1/C-11 位取代 (如化合物 7) 则导致活性丧失; 尤为关键的是, C-10/C-11 位邻二羟基 (化合物 11) 可显著增强活性, 这也解释了结构相似但无该二羟基的化合物 12 为何无活性。*N*-甲基化阿朴菲类 (化合物 3、6) 活性略优于其去甲基类似物 (化合物 9), 但 *N*-甲基化并非必需条件; 化合物 4、5 虽为 *N*-甲基化阿朴菲, 却因甲氧基取代位置发生变化而不具有活性, 表明活性依赖整体取代模式的协同作用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 李晓东, 李娟, 杨丽霞, 等. 中药植物多糖降血糖作用的研究进展 [J]. 甘肃中医, 2010, 23(11): 77-80.
- [2] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草-1 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- [3] Kong D G, Zhao Y, Li G H, et al. The genus *Litsea* in traditional Chinese medicine: An ethnomedical, phytochemical and pharmacological review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 164: 256-264.
- [4] Hart N K, Johns S R, Lamberton J A, et al. Alkaloids of several *Litsea* species from new Guinea [J]. *Aust J Chem*, 1969, 22(10): 2259-2262.
- [5] Tewari S, Bhakuni D S, Dhar M M. The aporphine alkaloids of *Litsea glutinosa* [J]. *Phytochemistry*, 1972, 11(3): 1149-1152.

- [6] Wang Y S, Huang R, Lu H, et al. A new 2'-oxygenated flavone glycoside from *Litsea glutinosa* (Lour.) C. B. Rob [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2010, 74(3): 652-654.
- [7] Agrawal N, Pareek D, Dobhal S, et al. Butanolides from methanolic extract of *Litsea glutinosa* [J]. *Chem Biodivers*, 2013, 10(3): 394-400.
- [8] Wu Y N, Jin Y, Dong L, et al. New lignan glycosides from the root barks of *Litsea glutinosa* [J]. *Phytochem Lett*, 2017, 20: 259-262.
- [9] Jang Y Y, Song J H, Shin Y K, et al. Protective effect of boldine on oxidative mitochondrial damage in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Pharmacol Res*, 2000, 42(4): 361-371.
- [10] Rinaldi M V N, Díaz I E C, Suffredini I B, et al. Alkaloids and biological activity of beribá (*Annona hypoglauca*) [J]. *Rev Bras De Farmacogn*, 2017, 27(1): 77-83.
- [11] Chen J J, Chang Y L, Teng C M, et al. Anti-platelet aggregation alkaloids and lignans from *Hernandia nymphaeifolia* [J]. *Planta Med*, 2000, 66(3): 251-256.
- [12] Chang F R, Chao Y C, Teng C M, et al. Chemical constituents from *Cassytha filiformis* II [J]. *J Nat Prod*, 1998, 61(7): 863-866.
- [13] de Fátima Costa Santos M, Dutra L M, Regina de Souza Moraes V, et al. Aporphine alkaloids from the stem bark of *Guatteria pogonopus* (Annonaceae) [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2015, 60: 106-109.
- [14] 曲郁虹, 姜明, 王玲燕, 等. 华南木姜子的阿朴菲型生物碱成分 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(1): 94-97.
- [15] 杨文翠, 于金倩, 王珍强, 等. 乌药中 1 个新的倍半萜类化合物 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(4): 961-967.
- [16] 邓卫芳, 贺金亮, 朱一栋, 等. 房山紫堇地上部分化学成分及其抗乳腺癌细胞增殖作用研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2024, 36(2): 252-259.
- [17] 陈湛娟, 刘秀萍, 毕和平. 山苍子枝的化学成分研究 [J]. 林产化学与工业, 2013, 33(5): 97-100.
- [18] Masnon F F, Hassan N P S, Ahmad F. Aporphine alkaloids of *Cinnamomum mollissimum* and their bioactivities [J]. *Nat Prod Commun*, 2014, 9(1): 31-32.
- [19] Dej-adisai S, Phoopa S, Wattanapiromsakul C, et al. Chemical constituents of *Litsea elliptica* and their alpha-glucosidase inhibition with molecular docking [J]. *Phcog Mag*, 2020, 16(70): 327.
- [20] Chen C Y, Chang F R, Wu Y C. The constituents from the stems of *Annona cherimola* [J]. *J Chin Chem Soc*, 1997, 44(3): 313-319.
- [21] Wu Y C, Liou J Y, Duh C Y, et al. Litebamine, a novel phenanthrene alkaloid from *Litsea cubeba* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1991, 32(33): 4169-4170.

- [22] Nishiyama Y, Moriyasu M, Ichimaru M, *et al.* Secondary and tertiary isoquinoline alkaloids from *Xylopiya parviflora* [J]. *Phytochemistry*, 2006, 67(24): 2671-2675.
- [23] Cunha W E M, Camilo C J, de F A Nonato C, *et al.* Antibiotic-potentiating activity of phanostenine isolated from *Cissampelos sympodialis* Eichler [J]. *Chem Biodivers*, 2019, 16(12): e1900313.
- [24] Zanin S M W, Lordello A L L. Aporphine alkaloids in *Ocotea* species (Lauraceae) [J]. *Quimica Nova*, 2007, 30: 92-98.
- [25] Avila Murillo M C, Albarracin Melo L T, Cuca Suárez L E, *et al.* Alcaloides aporfínicos con actividad antituberculosa aislados de *Ocotea discolor* Kunth (Lauraceae) [J]. *Rev Colomb Quim*, 2017, 46(3): 22-27.
- [26] Dong M Y, Zhang T L, Liang X L, *et al.* Sesamin alleviates lipid accumulation induced by oleic acid *via* PINK1/Parkin-mediated mitophagy in HepG2 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 708: 149815.
- [27] Zhao H, Zhai B W, Zhang M Y, *et al.* Phlorizin from *Lithocarpus litseifolius* [Hance] Chun ameliorates FFA-induced insulin resistance by regulating AMPK/PI3K/ AKT signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 130: 155743.
- [28] Lin S X, Li X Y, Chen Q C, *et al.* Eriodictyol regulates white adipose tissue browning and hepatic lipid metabolism in high fat diet-induced obesity mice *via* activating AMPK/SIRT1 pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt 1): 118761.

[责任编辑 王文倩]