

中华枸杞生物碱类成分及其保肝活性研究

马雨果¹, 牛莹¹, 范雨欣¹, 张濮阳¹, 张梦瑶¹, 刘慧¹, 孙彦君^{1,2}, 冯卫生^{1,2}, 弓建红^{1*}, 陈辉^{1,2*}

1. 河南中医药大学药学院, 河南 郑州 450046

2. 呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 河南 郑州 450046

摘要: 目的 研究中华枸杞 *Lycium chinense* 生物碱类化学成分及其保肝活性。方法 采用硅胶、D101 大孔吸附树脂、ODS 等柱色谱和半制备液相色谱等色谱技术对其化学成分进行分离纯化, 进一步通过 ¹H-NMR、¹³C-NMR、质谱等波谱学手段进行结构鉴定。利用对乙酰氨基酚 (APAP) 诱导的人肝癌 HepG2 细胞损伤模型, 对单体化合物进行保肝活性评价。结果 从中华枸杞 95%乙醇提取物中分离得到 16 个生物碱类化合物, 分别鉴定为 lyciumamide P (1)、lyciumamide Q (2)、lyciumamide R (3)、*N*-*cis*-grossamide (4)、大麻酰胺 E (5)、大麻酰胺 F (6)、大麻酰胺 G (7)、大麻酰胺 H (8)、heliotropamide (9)、*N*-malonyl-tryptophan (10)、*N*-acetyltryptophan methyl ester (11)、equisetinine A (12)、烟酰胺 (13)、5-羟基吡啶-2-甲酸甲酯 (14)、胸腺嘧啶脱氧核苷 (15)、*N*¹,*N*¹⁰-di-dihydrocaffeoylspermidine (16)。结论 化合物 1~16 均为首次从中华枸杞中分离得到。化合物 12、13、15、16 为首次从枸杞属植物中分离得到。化合物 5~7、10~16 在 10 μmol/L 时对 APAP 诱导的人肝癌 HepG2 细胞损伤具有显著的保护作用。

关键词: 中华枸杞; 生物碱; 保肝活性; 大麻酰胺 G; 烟酰胺; 5-羟基吡啶-2-甲酸甲酯

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)04-1234-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.04.004

Alkaloids from fruit of *Lycium chinense* and their hepatoprotective activity

MA Yuguo¹, NIU Ying¹, FAN Yuxin¹, ZHANG Puyang¹, ZHANG Mengyao¹, LIU Hui¹, SUN Yanjun^{1,2}, FENG Weisheng^{1,2}, GONG Jianhong¹, CHEN Hui^{1,2}

1. School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases Co-constructed by Henan Province & Ministry of Education of China, Zhengzhou 450046, China

Abstract: Objective To study the alkaloids from the fruit of *Lycium chinense* and their hepatoprotective activity. **Methods** The compounds were isolated and purified by silica gel column chromatography, D101 macroporous resin column chromatography, ODS column chromatography, and semi-preparative HPLC. Their structures were identified by ¹H-NMR, ¹³C-NMR and mass spectrometry. The acetaminophen (APAP)-induced injury of human liver cancer HepG2 cells model was used to evaluate the hepatoprotective activity of these compounds. **Results** Sixteen alkaloids were isolated from the ethanol extract of fruit of *L. chinense*. Their structures were identified as lyciumamide P (1), lyciumamide Q (2), lyciumamide R (3), *N*-*cis*-grossamide (4), cannabisin E (5), cannabisin F (6), cannabisin G (7), cannabisin H (8), heliotropamide (9), *N*-malonyl-tryptophan (10), *N*-acetyltryptophan methyl ester (11), equisetinine A (12), nicotinamide (13), methyl-5-hydroxy-2-pyridinecarboxylate (14), thymidine (15), *N*¹,*N*¹⁰-di-dihydrocaffeoylspermidine (16). **Conclusion** Compounds 1—16 were isolated from *L. chinense* for the first time. Compounds 12, 13, 15 and 16 were isolated from *Lycium* for the first time. Compounds 5—7 and 10—16 showed significant hepatoprotective activity against APAP-induced injury of human liver cancer HepG2 cells at 10 μmol/L.

Key Words: *Lycium chinense* Mill.; alkaloids; hepatoprotective activity; cannabisin G; nicotinamide; methyl-5-hydroxy-2-pyridinecarboxylate

收稿日期: 2025-12-03

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (22177027); 河南省高校科技创新团队支持计划 (24IRTSTHN039); 河南省杰出青年科学基金项目 (252300421027)

作者简介: 马雨果 (2002—), 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质基础。E-mail: mayuguo2023@163.com

*通信作者: 弓建红 (1975—), 副教授, 研究方向为天然药物活性成分及结构修饰。E-mail: jianhong863@163.com

陈辉 (1981—), 教授, 研究方向为中药药效物质基础。E-mail: chenhuixy@hactcm.edu.cn

茄科 (Solanaceae) 枸杞属 *Lycium* L. 植物全球约有 80 种^[1], 我国有 7 种 3 变种, 其中宁夏枸杞 *L. barbarum* L. 和中华枸杞 *L. chinense* Mill. 为我国枸杞属重要的 2 个种。作为重要的药食两用资源, 枸杞属植物所含的多糖^[2]、生物碱^[3]、多酚^[4]及类胡萝卜素^[5]等成分被证实具有显著的药理活性, 在抗氧化、抗衰老、神经保护、抗糖尿病、保护肝肾等方面具有重要药用价值^[6-8]。其中, 生物碱作为该属植物的主要活性成分, 因其结构类型的多样性与显著的生物活性而备受关注^[9]。

本课题组前期已从宁夏枸杞中分离出大量生物碱类化合物, 包括酰胺类^[10]、吡咯类^[11]、喹啉类^[12]及吲哚类^[13]生物碱等类型, 而目前关于中华枸杞中生物碱类成分的文献报道相对较少。有文献研究表明, 中华枸杞果实中的生物碱以吡咯类为主, 且这类化合物具有一定的保肝活性^[14]。为进一步研究中华枸杞中具有潜在保肝活性的化学成分, 本实验对中华枸杞果实醋酸乙酯和正丁醇部位的化学成分进行了系统研究, 从中分离得到 16 个生物碱类化合物, 分别鉴定为 lyciumamide P (1)、lyciumamide Q (2)、lyciumamide R (3)、*N*-*cis*-grossamide (4)、大麻酰胺 E (cannabisin E, 5)、大麻酰胺 F (cannabisin F, 6)、大麻酰胺 G (cannabisin G, 7)、大麻酰胺 H (cannabisin H, 8)、heliotropamide (9)、*N*-malonyl-tryptophan (10)、*N*-acetyltryptophan methyl ester (11)、equisetinine A (12)、烟酰胺 (nicotinamide, 13)、5-羟基吡啶-2-甲酸甲酯 (methyl-5-hydroxy-2-pyridinecarboxylate, 14)、胸腺嘧啶脱氧核苷 (thymine DNA nucleotides, 15)、*N*¹,*N*¹⁰-dihydrocaffeoylspermidine (16)。所有化合物均为首次从中华枸杞植物中分离得到, 其中, 化合物 12、13、15、16 为首次从枸杞属中分离得到。对分离得到的化合物进行体外保肝活性研究, 结果显示化合物 5~7、10~16 在 10 μmol/L 浓度时对 APAP 诱导的人肝癌 HepG2 细胞损伤具有显著的保护作用。

1 仪器与材料

Bruker AVANCE III 500 MHz 型核磁共振仪 (德国 Bruker 公司); Bruker maxis HD 型飞行时间质谱 (德国 Bruker 公司); N-1001 型旋转蒸发器 (上海爱朗仪器有限公司); LC52 型高压制备液相色谱仪 (赛谱锐思北京科技有限公司), SP-5030 型半制备型高压输液泵, UV200 型紫外检测器, Easychrom 型色谱工作站; 色谱柱为 COSMOSIL-5C18-MS-II,

250 mm×10 mm, 5 μm); 薄层色谱硅胶 GF₂₅₄; 柱色谱硅胶 (200~300 目, 青岛海洋化工厂); 大孔吸附树脂 D101 (西安蓝晓科技新材料股份有限公司); ODS (40~60 μm, 日本 YMC 公司); Sephadex LH-20 (Pharmacia Biotech 公司); 色谱纯及分析纯试剂 (天津四友精细化学品有限公司)。

HepG2 细胞 (上海富衡生物科技有限公司, 货号 FH0076); DMEM 高糖基础培养基 (武汉普诺赛生命科技有限公司, 批号 WH2125G041); 胎牛血清 (fetal bovine serum, FBS, 武汉普诺赛生命科技有限公司, 批号 SA241227); 胰蛋白酶-EDTA 消化液 (北京索莱宝科技有限公司, 批号 2309008); 细胞增殖及毒性检测试剂盒 (CCK-8, 大连美仑生物技术有限公司, 批号 MA0218-Jul-29K); 青霉素-链霉素-庆大霉素添加剂 (武汉赛维尔生物科技有限公司, 批号 GP2411016); *N*-乙酰半胱氨酸 (*N*-acetylcysteine, NAC, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司, 批号 A105420-25g); APAP (Sigma-Aldrich, 批号 A7085-100G); 超净工作台 (赛默飞世尔科技有限公司); CO₂ 细胞恒温培养箱 (赛默飞世尔科技有限公司)。

中华枸杞原植物于 2021 年 11 月采自吉林省白山市抚松县, 经河南中医药大学陈随清教授鉴定为茄科枸杞属植物中华枸杞 *L. chinense* Mill. 的干燥成熟果实。凭证样本 (20211106A) 存放于河南中医药大学中药化学研究室。

2 方法

2.1 提取与分离

中华枸杞干燥果实 30.0 kg, 用 95% 工业乙醇加热回流提取 3 次, 每次 2.0 h, 滤过提取液, 使用 10 L 旋转蒸发器浓缩, 得总浸膏 10.0 kg。总浸膏经大孔吸附树脂 D101 柱色谱分离, 依次用蒸馏水、95% 乙醇-水先后洗脱, 得到 95% 乙醇洗脱部位 1.0 kg。95% 乙醇洗脱部位水溶后, 依次用醋酸乙酯和正丁醇萃取, 得到醋酸乙酯部位 (158.0 g)、正丁醇部位 (280.0 g)。

醋酸乙酯部位使用硅胶柱色谱分离, 依次用石油醚-醋酸乙酯 (50:1→1:1) 和二氯甲烷-甲醇 (30:1→0:1) 梯度洗脱, 合并得 10 个组分 (G1-G10)。G5 (9.0 g) 经 ODS 柱色谱分离, 依次用甲醇-水 (10%→100%) 梯度洗脱, 得到 5 个亚组分 (G5-1~G5-5)。G5-1 (10% 甲醇-水洗脱部位, 1.1 g) 经硅胶柱色谱分离, 依次用二氯甲烷-甲醇 (100:

1→0:1)梯度洗脱,合并得到6个组分(G5-1-g1~G5-1-g6)。G5-2-g4(200 mg)经半制备液相色谱分离纯化(13%甲醇-水,3 mL/min),得到化合物**5**(13.2 mg, $t_R=13.4$ min)、**14**(10.1 mg, $t_R=18.9$ min)。G6(12.0 g)经ODS柱色谱分离,依次用甲醇-水(10%→100%)梯度洗脱,得到5个亚组分(G6-1~G6-5)。G6-2(30%甲醇-水洗脱部位,3.0 g)经硅胶柱色谱分离,依次用二氯甲烷-甲醇(100:1→0:1)梯度洗脱,合并得到3个组分(G6-2-g1~G6-2-g3)。G6-2-g1(90.0 mg)经半制备液相色谱分离纯化(41%甲醇-水,3 mL/min),得到化合物**1**(2.2 mg, $t_R=25.1$ min)、**6**(6.3 mg, $t_R=31.4$ min)、**11**(5.2 mg, $t_R=38.2$ min)。G6-2-g2(130.0 mg)经半制备液相色谱分离纯化(43%甲醇-水,3 mL/min),得到化合物**9**(4.4 mg, $t_R=28.2$ min)。G6-2-g3(85.0 mg)经半制备液相色谱分离纯化(40%甲醇-水,3 mL/min),得到化合物**3**(13.1 mg, $t_R=25.7$ min)、**8**(2.1 mg, $t_R=31.2$ min)。G6-3(50%甲醇-水洗脱部位,3.0 g)经硅胶柱色谱分离,依次用二氯甲烷-甲醇(100:1→0:1)梯度洗脱,合并得到18个组分(G6-3-g1~G6-3-g18)。G6-3-g9(130.0 mg)经半制备液相色谱分离纯化(45%甲醇-水,3 mL/min),得到化合物**4**(4.1 mg, $t_R=26.3$ min)、**2**(2.2 mg, $t_R=31.5$ min)。G6-3-g12(110.0 mg)经半制备液相色谱分离纯化(55%甲醇-水,3 mL/min),得到化合物**7**(25.4 mg, $t_R=26.2$ min)、**10**(4.1 mg, $t_R=28.3$ min)、**12**(4.4 mg, $t_R=31.4$ min)。G7(15.0 g)经ODS柱色谱分离,依次用甲醇-水(10%→100%)梯度洗脱,得到5个亚组分(G7-1~G7-5)。G7-1(10%甲醇-水洗脱部位,700 mg)经半制备液相色谱分离纯化(12%甲醇-水,3 mL/min),得到化合物**13**(20.1 mg, $t_R=6.9$ min)、**15**(4.1 mg, $t_R=10.1$ min)。

将正丁醇部位浸膏均匀分散在适量的蒸馏水中,使用大孔吸附树脂D101柱色谱进行分离,分别用10%、30%、50%、70%、95%乙醇进行梯度洗脱,得到5个组分(Fr. A~E)。Fr. B(120.0 g)经ODS柱色谱分离,依次用甲醇-水(10%→100%)梯度洗脱,得到5个亚组分(Fr. B1~B5)。Fr. B1(10%甲醇-水洗脱部位,60.0 g)经硅胶柱色谱分离,依次用二氯甲烷-甲醇(20:1→0:1)梯度洗脱,合并得到9个组分(Fr. B1-G1~Fr. B1-G9)。Fr. B1-G7(3.26 g)经凝胶柱色谱分离,甲醇为洗脱剂,合

并后得8个组分(Fr. B1-G7-n1~B1-G7-n8)。Fr. B1-G7-n2(503.3 mg)经硅胶柱色谱分离,依次用二氯甲烷-甲醇(100:1→0:1)梯度洗脱,合并得到6个组分(Fr. B1-G7-n2-g1~Fr. B1-G7-n2-g6)。Fr. B1-G7-n2-g4(115 mg)经半制备液相色谱分离纯化(13%甲醇-水,3 mL/min),得到化合物**16**(48 mg, $t_R=20$ min)。

2.2 化合物体外活性评价

2.2.1 CCK-8法检测化合物对HepG2细胞活性的影响

将处于对数生长期的HepG2细胞以细胞密度 2×10^4 个/mL接种于96孔板中,100 μ L/孔,置于37 $^{\circ}$ C、5% CO₂的恒温培养箱中培养。培养24 h后,设置对照组(含10%胎牛血清以及1%的青霉素和链霉素的DMEM培养基)和给药组(化合物**1~16**, 10 μ mol/L);继续培养24 h,弃去孔内液体,每孔加入100 μ L含10% CCK-8的培养基工作液,同时设置空白组(不含细胞,只含10% CCK-8的培养基工作液),孵育1.5 h,使其与孔内细胞完全反应,并使用酶标仪在450 nm波长下测定吸光度(A)值,计算细胞存活率,实验每组设3个复孔,重复3次,以此评价化合物对HepG2细胞活性的影响。

2.2.2 CCK-8法检测化合物对APAP诱导HepG2细胞肝损伤的影响

将处于对数生长期的HepG2细胞以细胞密度 2×10^4 个/mL接种于96孔板中,100 μ L/孔,置于37 $^{\circ}$ C、5% CO₂的恒温培养箱中培养。培养24 h后,弃去原培养基,设置对照组、模型组(10 mmol/L)、阳性药组(NAC, 1 mmol/L)和给药组(化合物**1~16**, 10 μ mol/L)。阳性药组和给药组先用无血清DMEM培养基预处理2 h后加入10 mmol/L APAP共同培养24 h,弃去孔内液体,每孔加入100 μ L含10% CCK-8的培养基工作液,同时设置空白组(不含细胞,只含10% CCK-8的培养基工作液),孵育1.5 h,使其与孔内细胞完全反应,并使用酶标仪在450 nm波长下测定 A 值,计算细胞存活率,实验每组设3个复孔,重复3次,以此评价化合物对APAP诱导HepG2细胞肝损伤的影响。

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

2.3 统计分析

实验数据经SPSS 26.0统计软件处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,并采用单因素ANOVA检验进行组间差异的比较, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 结构鉴定

化合物 **1**: 白色粉末。ESI-MS m/z : 623.24 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_{36}H_{34}N_2O_8$ 。 1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 7.90 (1H, s, H-7), 7.29 (1H, s, H-2), 7.18 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, H-2'', 6''), 6.99 (1H, s, H-5), 6.96 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-2'), 6.90 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-2''', 6'''), 6.89 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5'), 6.80 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, H-3'', 5''), 6.79 (1H, dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, H-6'), 6.71 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-3''', 5'''), 3.96 (3H, s, 3-OCH₃), 3.89 (3H, s, 3'-OCH₃), 3.61 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-8''), 3.18 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-8'''), 2.90 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-7''), 2.31 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-7'''); ^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD) δ : 171.2 (C-9'), 170.6 (C-9), 157.1 (C-4'''), 156.3 (C-4''), 151.5 (C-3), 149.8 (C-4), 149.0 (C-3'), 147.6 (C-4'), 136.9 (C-7'), 132.7 (C-8'), 131.6 (C-1''), 131.5 (C-1'''), 131.2 (C-8), 131.0 (C-2''), 131.0 (C-6''), 130.9 (C-6), 130.7 (C-1'), 130.6 (C-2'''), 130.6 (C-6'''), 129.9 (C-1), 126.8 (C-7), 123.9 (C-6'), 116.3 (C-3'''), 116.3 (C-5'''), 116.0 (C-3''), 116.0 (C-5''), 115.8 (C-5'), 115.6 (C-2'), 110.6 (C-5), 107.9 (C-2), 56.9 (3'-OCH₃), 56.7 (3-OCH₃), 43.2 (C-8''), 43.1 (C-8'''), 35.2 (C-7''), 35.1 (C-7'''). 以上数据与文献报道一致^[10], 故鉴定化合物 **1** 为 lyciumamide P。

化合物 **2**: 黄色油状物。ESI-MS m/z : 524.23 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_{29}H_{33}NO_8$ 。 1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 7.45 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-7'), 7.20 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-2'), 7.02 (1H, d, $J = 1.0$ Hz, H-2), 7.08 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-2'', 6''), 7.05 (1H, dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, H-6'), 6.98 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-5'), 6.83 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, H-6), 6.79 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5), 6.73 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-3'', 5''), 6.40 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-8'), 4.50 (1H, brs, H-7), 4.50 (1H, brs, H-8), 3.90 (3H, s, 3'-OCH₃), 3.82 (3H, s, 3-OCH₃), 3.70 (1H, m, H-9a), 3.51 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-8''), 3.50 (1H, m, H-9b), 3.30 (3H, s, 7-OCH₃), 2.76 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-7''); ^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD) δ : 168.9 (C-9'), 156.3 (C-4''), 152.0 (C-3'), 151.9 (C-4'), 148.7 (C-3), 148.0 (C-4), 141.6 (C-7'), 131.5 (C-1''), 130.9 (C-2''), 130.9 (C-6''), 130.6 (C-1), 129.8 (C-1'), 123.2 (C-6'), 121.7 (C-6), 120.4 (C-8'), 118.0 (C-5'), 116.6 (C-3''), 116.6 (C-5''), 115.9 (C-5), 111.9 (C-2'), 111.8 (C-2), 84.8 (C-8), 83.9 (C-7), 61.7 (C-9), 56.9 (7-OCH₃), 56.8

(3'-OCH₃), 56.5 (3-OCH₃), 42.5 (C-8''), 36.2 (C-7'')。以上数据与文献报道一致^[10], 故鉴定化合物 **2** 为 lyciumamide Q。

化合物 **3**: 黄色油状物。ESI-MS m/z : 524.23 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_{29}H_{33}NO_8$ 。 1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 7.45 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-7'), 7.10 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-2'), 7.00 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-2), 7.05 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-2'', 6''), 7.05 (1H, dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, H-6'), 6.90 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5'), 6.84 (1H, dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, H-6), 6.76 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5), 6.75 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-3'', 5''), 6.39 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-8'), 4.50 (1H, m, H-8), 4.40 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, H-7), 3.86 (2H, d, $J = 4.5$ Hz, H-9), 3.82 (3H, s, 3'-OCH₃), 3.81 (3H, s, 3-OCH₃), 3.52 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-8''), 3.29 (3H, s, 7-OCH₃), 2.78 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-7''); ^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD) δ : 169.2 (C-9'), 156.3 (C-4''), 152.1 (C-3'), 151.6 (C-4'), 148.6 (C-3), 148.2 (C-4), 141.8 (C-7'), 131.6 (C-1''), 130.9 (C-2''), 130.9 (C-6''), 130.8 (C-1), 129.9 (C-1'), 123.5 (C-6'), 121.3 (C-6), 120.6 (C-8'), 118.2 (C-5'), 116.3 (C-3''), 116.3 (C-5''), 115.4 (C-5), 112.0 (C-2'), 111.9 (C-2), 84.6 (C-8), 84.2 (C-7), 61.5 (C-9), 57.1 (7-OCH₃), 56.7 (3'-OCH₃), 56.3 (3-OCH₃), 42.5 (C-8''), 36.2 (C-7'')。以上数据与文献报道基本一致^[10], 故鉴定化合物 **3** 为 lyciumamide R。

化合物 **4**: 白色粉末。ESI-MS m/z : 625.25 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_{36}H_{36}N_2O_8$ 。 1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 7.58 (1H, brs, H-2), 7.08 (1H, brs, H-6), 7.02 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-2''', 6'''), 7.00 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-2'', 6''), 7.00 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-2'), 6.77 (1H, dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, H-6'), 6.75 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-5'), 6.69 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-3'', 5''), 6.67 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H-3''', 5'''), 6.62 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H-7), 5.90 (1H, d, $J = 12.6$ Hz, H-8), 5.90 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-7'), 4.09 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-8'), 3.89 (3H, s, 3-OCH₃), 3.85 (3H, s, 3'-OCH₃), 3.51 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-8''), 3.40 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-8'''), 2.72 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-7''), 2.70 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-7'''); ^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD) δ : 172.9 (C-9'), 169.8 (C-9), 157.4 (C-4''), 157.4 (C-4'''), 149.8 (C-4), 149.0 (C-3'), 148.5 (C-4'), 144.9 (C-3), 137.5 (C-7), 133.0 (C-1'), 130.8 (C-1''), 130.6 (C-2'''), 130.6 (C-6'''), 130.6 (C-1''), 130.5 (C-1), 130.4 (C-2''), 130.4 (C-6''), 129.0 (C-5), 123.1

(C-8), 119.7 (C-6'), 118.6 (C-6), 116.6 (C-3'''), 116.6 (C-5'''), 116.1 (C-2), 115.9 (C-5'), 115.9 (C-3''), 115.9 (C-5''), 110.7 (C-2'), 90.0 (C-7'), 59.3 (C-8'), 56.6 (3-OCH₃), 56.0 (3'-OCH₃), 41.8 (C-8''), 41.6 (C-8'''), 35.5 (C-7''), 35.5 (C-7'''). 以上数据与文献报道一致^[15], 故鉴定化合物 **4** 为 *N-cis-grossamide*。

化合物 **5**: 白色粉末。ESI-MS m/z : 643.26 [M+H]⁺, 分子式为 C₃₆H₃₈N₂O₉。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.45 (1H, d, J = 15.8 Hz, H-7'), 7.14 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-2'), 7.12 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-2), 7.05 (2H, d, J = 8.5 Hz, H-2'', 6''), 6.95 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz, H-6'), 6.93 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz, H-6), 6.93 (2H, d, J = 8.5 Hz, H-2''', 6'''), 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz, H-5'), 6.81 (1H, d, J = 8.2 Hz, H-5), 6.76 (2H, d, J = 8.5 Hz, H-3''', 5'''), 6.65 (2H, d, J = 8.5 Hz, H-3'', 5''), 6.43 (1H, d, J = 15.8 Hz, H-8'), 5.18 (1H, d, J = 4.2 Hz, H-8), 4.61 (1H, d, J = 4.2 Hz, H-7), 3.85 (3H, s, 3-OCH₃), 3.80 (3H, s, 3'-OCH₃), 3.30 (2H, m, H-8''), 3.25 (2H, t, J = 7.3 Hz, H-8'''), 2.65 (2H, m, H-7''), 2.61 (2H, d, J = 7.3 Hz, H-7'''); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 171.5 (C-9), 169.1 (C-9'), 157.2 (C-4''), 157.2 (C-4'''), 151.5 (C-3'), 149.8 (C-4'), 149.2 (C-3), 147.5 (C-4), 141.5 (C-7'), 133.6 (C-1), 131.7 (C-1'), 131.7 (C-2''), 131.7 (C-6''), 131.5 (C-1''), 131.3 (C-1'''), 130.7 (C-2'''), 130.7 (C-6'''), 122.6 (C-6'), 121.0 (C-8'), 121.0 (C-6), 117.9 (C-5'), 116.5 (C-3''), 116.5 (C-5''), 116.5 (C-3'''), 116.5 (C-5'''), 116.3 (C-5), 112.0 (C-2), 111.9 (C-2'), 87.6 (C-8), 75.4 (C-7), 56.9 (3-OCH₃), 56.7 (3'-OCH₃), 43.2 (C-8''), 42.5 (C-8'''), 36.1 (C-7''), 35.8 (C-7'''). 以上数据与文献报道一致^[16], 故鉴定化合物 **5** 为大麻酰胺 E。

化合物 **6**: 白色粉末。ESI-MS m/z : 625.25 [M+H]⁺, 分子式为 C₃₆H₃₆N₂O₈。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.43 (1H, d, J = 15.8 Hz, H-7'), 7.25 (1H, d, J = 1.3 Hz, H-2), 7.23 (1H, s, H-7), 7.19 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-2'), 7.03 (1H, dd, J = 8.1, 1.3 Hz, H-6), 7.01 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-2'', 6''), 6.99 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz, H-6'), 6.80 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-2''', 6'''), 6.70 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-3''', 5'''), 6.69 (1H, d, J = 8.1 Hz, H-5), 6.65 (1H, d, J = 8.1 Hz, H-5'), 6.58 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-3'', 5''), 6.48 (1H, d, J = 15.8 Hz, H-8'), 3.91 (3H, s, 3'-OCH₃), 3.68 (3H, s, 3-OCH₃), 3.45 (2H, t, J = 7.3 Hz, H-8''), 3.44 (2H, t, J = 7.3 Hz, H-8'''), 2.76 (2H, t, J = 7.3 Hz, H-7''), 2.61 (2H, t, J = 7.3 Hz, H-7'''); ¹³C-

NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 168.9 (C-9), 165.7 (C-9'), 157.1 (C-4''), 157.0 (C-4'''), 150.6 (C-3'), 149.8 (C-4'), 149.1 (C-3), 147.9 (C-4), 141.7 (C-8), 141.3 (C-7'), 132.0 (C-1'), 131.4 (C-1'''), 131.0 (C-1''), 130.9 (C-2'''), 130.9 (C-6'''), 130.9 (C-2''), 130.9 (C-6''), 126.5 (C-6'), 125.6 (C-1), 124.5 (C-7), 122.5 (C-8'), 121.6 (C-6), 116.5 (C-5'), 116.5 (C-3''), 116.5 (C-5''), 116.4 (C-3'''), 116.4 (C-5'''), 115.5 (C-5), 113.9 (C-2'), 112.6 (C-2), 56.5 (3'-OCH₃), 56.2 (3-OCH₃), 42.6 (C-8''), 42.4 (C-8'''), 35.8 (C-7''), 35.6 (C-7'''). 以上数据与文献报道一致^[17], 故鉴定化合物 **6** 为大麻酰胺 F。

化合物 **7**: 白色粉末。ESI-MS m/z : 625.25 [M+H]⁺, 分子式为 C₃₆H₃₆N₂O₈。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.79 (2H, s, H-7, 7'), 7.20 (2H, d, J = 2.0 Hz, H-2, 2'), 6.99 (2H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz, H-6, 6'), 6.81 (4H, d, J = 8.4 Hz, H-2'', 6'', 2''', 6'''), 6.79 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-5, 5'), 6.59 (4H, d, J = 8.4 Hz, H-3'', 5'', 3''', 5'''), 3.69 (6H, s, 3, 3'-OCH₃), 3.40 (2H, m, H-8''), 3.20 (2H, m, H-8'''), 2.45 (2H, m, H-7''), 2.33 (2H, m, H-7'''); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 168.3 (C-9), 168.3 (C-9'), 157.2 (C-4''), 157.2 (C-4'''), 150.0 (C-3), 150.0 (C-3'), 148.9 (C-4), 148.9 (C-4'), 141.8 (C-7), 141.8 (C-7'), 131.0 (C-2''), 131.0 (C-6''), 131.0 (C-2'''), 131.0 (C-6'''), 129.9 (C-1''), 129.9 (C-1'''), 127.9 (C-1), 127.9 (C-1'), 126.9 (C-8), 126.9 (C-8'), 125.9 (C-6), 125.9 (C-6'), 115.9 (C-5), 115.9 (C-5'), 115.7 (C-3''), 115.7 (C-5''), 115.7 (C-3'''), 115.7 (C-5'''), 112.9 (C-2), 112.9 (C-2'), 56.5 (3-OCH₃), 56.5 (3'-OCH₃), 41.5 (C-8''), 41.5 (C-8'''), 34.8 (C-7''), 34.8 (C-7'''). 以上数据与文献报道一致^[18], 故鉴定化合物 **7** 为大麻酰胺 G。

化合物 **8**: 白色粉末。ESI-MS m/z : 510.21 [M+H]⁺, 分子式为 C₂₈H₃₁N₂O₈。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.46 (1H, d, J = 15.8 Hz, H-1'''), 7.14 (1H, d, J = 1.3 Hz, H-3''), 7.07 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-2''''), 7.07 (1H, d, J = 1.5 Hz, H-2'), 7.06 (1H, dd, J = 8.5, 1.3 Hz, H-5''), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz, H-6''), 6.89 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz, H-6'), 6.76 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-3''''), 6.76 (1H, J = 8.4 Hz, H-5'), 6.43 (1H, d, J = 15.8 Hz, H-2'''), 4.87 (1H, brs, H-1), 4.52 (1H, m, H-2), 3.87 (2H, m, H-3), 3.86 (3H, s, 3'-OCH₃), 3.84 (3H, s, 2''-OCH₃), 3.51 (2H, t, J = 7.2 Hz, H-1''''), 2.80 (2H, t, J = 7.2 Hz, H-2'''''); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 169.2 (C-3'''), 157.6 (C-4''''), 152.1 (C-2''),

151.4 (C-1''), 149.1 (C-3'), 147.5 (C-4'), 141.8 (C-1'''), 134.4 (C-1'), 131.5 (C-1''''), 131.0 (C-2''''), 131.0 (C-6''''), 130.5 (C-4''), 123.1 (C-5''), 121.4 (C-6'), 120.2 (C-2'''), 118.3 (C-6''), 116.7 (C-3''''), 116.7 (C-5''''), 115.9 (C-5'), 112.4 (C-3''), 112.2 (C-2'), 86.2 (C-2), 74.4 (C-1), 62.7 (C-3), 56.8 (3'-OCH₃), 56.3 (2'-OCH₃), 43.0 (C-1'''), 36.3 (C-2'''). 以上数据与文献报道一致^[9], 故鉴定化合物 **8** 为大麻酰胺 H。

化合物 **9**: 白色粉末。ESI-MS m/z : 625.25 [M+H]⁺, 分子式为 C₃₆H₃₆N₂O₈。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.51 (1H, d, J = 2.1 Hz, H-7), 6.98 (2H, d, J = 8.3 Hz, H-2', 6'), 6.97 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz, H-6), 6.95 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-2'', 6''), 6.95 (1H, d, J = 1.9 Hz, H-2), 6.81 (1H, d, J = 8.1 Hz, H-5''), 6.80 (1H, d, J = 8.5 Hz, H-5), 6.72 (2H, d, J = 8.3 Hz, H-3', 5'), 6.71 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-3'', 5''), 6.58 (1H, d, J = 1.6 Hz, H-2''), 6.51 (1H, dd, J = 8.1, 1.6 Hz, H-6''), 4.28 (1H, d, J = 2.4 Hz, H-7''), 3.88 (1H, m, H-8'a), 3.84 (1H, d, J = 2.4 Hz, H-8''), 3.83 (3H, s, 3-OCH₃), 3.80 (3H, s, 3''-OCH₃), 3.50 (1H, m, H-8''a), 3.18 (1H, m, H-8''b), 2.92 (1H, m, H-8'b), 2.78 (1H, m, H-7'a), 2.64 (1H, m, H-7'b), 2.59 (1H, m, H-7''a), 2.58 (1H, m, H-7''b); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 172.9 (C-9''), 170.9 (C-9), 157.2 (C-4'), 157.2 (C-4''), 149.9 (C-3), 149.8 (C-3''), 149.4 (C-4), 148.4 (C-4''), 136.3 (C-7), 132.7 (C-1''), 131.2 (C-1'), 131.1 (C-1'''), 131.0 (C-2'''), 131.0 (C-6'''), 130.1 (C-2'), 130.1 (C-6'), 127.8 (C-1), 126.7 (C-8), 125.8 (C-6), 120.7 (C-6''), 116.9 (C-5), 116.6 (C-3'), 116.6 (C-5'), 116.6 (C-5''), 116.5 (C-3'''), 116.5 (C-5'''), 114.1 (C-2), 111.2 (C-2''), 68.2 (C-7''), 56.7 (3-OCH₃), 56.6 (3''-OCH₃), 54.8 (C-8''), 44.5 (C-8'), 42.3 (C-8'''), 35.5 (C-7'''), 34.1 (C-7)。以上数据与文献报道一致^[20], 故鉴定化合物 **9** 为 heliotropamide。

化合物 **10**: 白色粉末。ESI-MS m/z : 319.13 [M+H]⁺, 分子式为 C₁₆H₁₈N₂O₅。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.51 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-4), 7.36 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-1), 7.19 (1H, d, J = 1.8 Hz, H-6), 7.10 (1H, t, J = 7.5 Hz, H-2), 7.00 (1H, t, J = 7.5 Hz, H-3), 4.56 (1H, dd, J = 13.5, 7.5 Hz, H-8), 3.63 (3H, s, 12-OCH₃), 3.62 (3H, s, 9-OCH₃), 3.30 (2H, s, H-11), 3.20 (1H, dd, J = 14.5, 5.5 Hz, H-7b), 3.08 (1H, dd, J = 14.5, 7.5 Hz, H-7a); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 173.6 (C-10), 169.7 (C-12), 168.2 (C-9), 138.0 (C-4a), 128.7

(C-1a), 124.6 (C-6), 122.4 (C-2), 119.9 (C-3), 119.1 (C-4), 112.3 (C-1), 110.8 (C-5), 55.0 (C-8), 52.6 (9-OCH₃), 52.5 (12-OCH₃), 49.0 (C-11), 28.5 (C-7)。以上数据与文献报道一致^[21], 故鉴定化合物 **10** 为 *N*-malonyl-tryptophan。

化合物 **11**: 白色粉末。ESI-MS m/z : 261.12 [M+H]⁺, 分子式为 C₁₄H₁₆N₂O₃。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.50 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-4), 7.33 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-7), 7.08 (1H, t, J = 7.4 Hz, H-6), 7.05 (1H, t, J = 1.0 Hz, H-2), 7.01 (1H, t, J = 7.4 Hz, H-5), 4.73 (1H, dd, J = 7.8, 5.5 Hz, H-11), 3.66 (3H, s, 12-OCH₃), 3.29 (1H, ddd, J = 14.6, 5.5, 1.0 Hz, H-10a), 3.14 (1H, ddd, J = 14.6, 7.8, 1.0 Hz, H-10b), 1.93 (3H, s, H-14); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 174.1 (C-12), 173.2 (C-13), 138.1 (C-9), 128.7 (C-8), 124.3 (C-2), 122.4 (C-6), 119.8 (C-5), 119.1 (C-4), 112.3 (C-7), 110.8 (C-3), 55.0 (C-11), 52.6 (12-OCH₃), 28.5 (C-10), 22.3 (C-14)。以上数据与文献报道一致^[22], 故鉴定化合物 **11** 为 *N*-acetyltryptophan methyl ester。

化合物 **12**: 黄色油状物。ESI-MS m/z : 303.10 [M+H]⁺, 分子式为 C₁₅H₁₄N₂O₅。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.83 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-11), 7.46 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-8), 7.38 (1H, t, J = 7.6 Hz, H-10), 7.22 (1H, t, J = 7.6 Hz, H-9), 5.76 (1H, s, H-2), 5.03 (1H, d, J = 9.2 Hz, H-4), 4.10 (1H, m, H-2'b), 3.83 (3H, s, 13-OCH₃), 3.15 (1H, m, H-2'a), 2.76 (1H, d, J = 13.9 Hz, H-5b), 2.49 (1H, dd, J = 13.9, 9.2 Hz, H-5a); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 172.7 (C-13), 167.9 (C-3'), 165.2 (C-1'), 140.6 (C-12), 135.7 (C-7), 131.1 (C-10), 126.5 (C-9), 124.8 (C-8), 116.7 (C-11), 88.1 (C-6), 85.0 (C-2), 61.4 (C-4), 53.3 (13-OCH₃), 46.0 (C-2'), 45.1 (C-5)。以上数据与文献报道一致^[23], 故鉴定化合物 **12** 为 equisetinine A。

化合物 **13**: 白色粉末。ESI-MS m/z : 123.13 [M+H]⁺, 分子式为 C₆H₆N₂O。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 9.03 (1H, d, J = 1.0 Hz, H-2), 8.69 (1H, dd, J = 3.5, 1.5 Hz, H-6), 8.29 (1H, m, H-4), 7.55 (1H, ddd, J = 8.0, 5.0, 1.0 Hz, H-5); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 169.8 (C-7), 152.8 (C-6), 149.5 (C-2), 137.3 (C-4), 131.4 (C-3), 125.1 (C-5)。以上数据与文献报道一致^[24], 故鉴定化合物 **13** 为烟酰胺。

化合物 **14**: 黄色粉末。ESI-MS m/z : 154.05 [M+H]⁺, 分子式为 C₇H₇NO₃。¹H-NMR (500 MHz,

CD₃OD) δ : 8.17 (1H, s, H-6), 8.03 (1H, d, J = 8.6 Hz, H-3), 7.29 (1H, d, J = 8.6 Hz, H-4), 3.92 (3H, s, 7-OCH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 166.5 (C-7), 159.1 (C-5), 139.5 (C-6), 139.2 (C-2), 128.1 (C-4), 123.8 (C-3), 52.8 (7-OCH₃)。以上数据与文献报道一致^[25], 故鉴定化合物 **14** 为 5-羟基吡啶-2-甲酸甲酯。

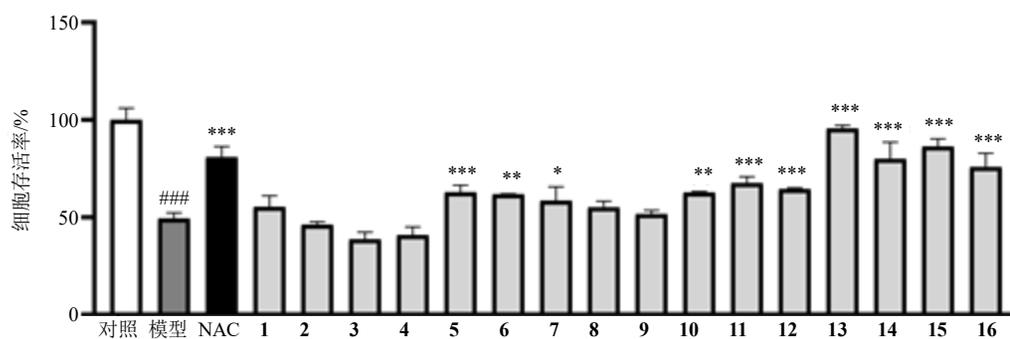
化合物 **15**: 无色油状物。ESI-MS m/z : 243.10 [M+H]⁺, 分子式为 C₁₀H₁₄N₂O₅。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.69 (1H, s, H-6), 6.16 (1H, t, J = 7.0 Hz, H-1'), 4.22 (1H, d, J = 2.5 Hz, H-3'), 3.75 (2H, d, J = 3.0 Hz, H-5'), 3.56 (1H, dd, J = 10.0, 5.0 Hz, H-4'), 2.05 (2H, dd, J = 10.0, 5.0 Hz, H-2'), 1.76 (3H, s, H-7); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 163.8 (C-4), 150.5 (C-2), 136.1 (C-6), 109.4 (C-5), 87.3 (C-4'), 83.7 (C-1'), 70.4 (C-3'), 61.3 (C-5'), 39.9 (C-2'), 12.3 (C-7)。以上数据与文献报道一致^[26], 故鉴定化合物 **15** 为胸腺嘧啶脱氧核苷。

化合物 **16**: 黄色油状物。ESI-MS m/z : 474.26 [M+H]⁺, 分子式为 C₂₅H₃₅N₃O₆。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.61 (2H, dd, J = 8.0 Hz, 3.0 Hz, H-6', 6''), 6.57 (2H, d, J = 3.0 Hz, H-2', 2''), 6.42 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-5', 5''), 3.09 (2H, d, J = 6.5 Hz, H-2), 3.04 (2H, d, J = 6.5 Hz, H-9), 2.80 (2H, t, J = 7.5 Hz, H-6),

2.75 (2H, t, J = 7.5 Hz, H-4), 2.62 (4H, d, J = 7.0 Hz, H-8', 8''), 2.28 (4H, m, H-7', 7''), 1.71 (2H, t, J = 7.5 Hz, H-3), 1.55 (2H, t, J = 7.5 Hz, H-7), 1.41 (2H, t, J = 7.5 Hz, H-8); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 172.1 (C-9'), 171.5 (C-9''), 145.0 (C-3'), 145.0 (C-3''), 143.3 (C-4'), 143.3 (C-4''), 132.2 (C-1'), 132.0 (C-1''), 118.7 (C-6'), 118.7 (C-6''), 115.7 (C-5'), 115.7 (C-5''), 115.5 (C-2'), 115.5 (C-2''), 46.5 (C-6), 44.6 (C-4), 37.8 (C-8'), 37.6 (C-8''), 37.4 (C-9), 35.6 (C-2), 30.7 (C-7'), 30.5 (C-7''), 26.3 (C-3), 26.0 (C-7), 23.1 (C-8)。以上数据与文献报道一致^[27], 故鉴定化合物 **16** 为 N¹, N¹⁰-di-dihydrocaffeoylspermidine。

3.2 体外活性评价结果

采用 CCK-8 法测定化合物 **1**~**16** 对 HepG2 细胞存活率的影响。结果表明, 在 10 μ mol/L 浓度下, 化合物 **1**~**16** 均没有明显细胞毒性 (存活率均大于 80%)。CCK-8 法检测化合物对 APAP 诱导 HepG2 细胞肝损伤的影响, 结果表明 (图 1), 与对照组相比, 模型组细胞存活率显著降低 ($P < 0.001$); 与模型组相比, 阳性药及化合物 **5**~**7**、**10**~**16** 均可显著改善 HepG2 细胞存活率 ($P < 0.01$ 、 0.001), 提示以上化合物对 APAP 引起的肝损伤具有一定的保护作用。其中, 化合物 **13**、**15** 的细胞存活率高于阳性药组。



与对照组比较: ### $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ 。

$P < 0.001$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group.

图 1 化合物 **1**~**16** 对 APAP 诱导 HepG2 细胞损伤的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 1 Effects of compounds **1**—**16** on APAP-induced damage in HepG2 cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

4 讨论

本研究从中华枸杞果实中分离鉴定出 16 个生物碱类化合物, 包括 9 个酚类酰胺类 (**1**~**9**)、2 个吲哚类 (**10**、**11**)、1 个吡咯类 (**12**)、2 个吡啶类 (**13**、**14**)、1 个核苷类 (**15**) 和 1 个亚精胺类生物碱 (**16**)。化合物 **1**~**16** 均为首次从中华枸杞中分离得到。化合物 **12**、**13**、**15**、**16** 为首次从枸杞属中分

离得到。其中 4 个酚类酰胺生物碱 (**1**~**3**、**9**) 本课题组前期也从宁夏枸杞果实 (枸杞子) 中分离得到过^[10], 这表明宁夏枸杞与中华枸杞的生物碱类成分具有一定的相似性。化合物 **16** 为结构较少的亚精胺类生物碱, 首次报道于茄科紫铃花属植物^[27]中, 这也是从中华枸杞中首次发现该类成分。活性筛选结果表明, 化合物 **5**~**7**、**10**~**16** 对 APAP 诱导的

HepG2 细胞损伤具有显著的保护作用, 其中, 化合物 13 (烟酰胺) 的活性较为显著。已有文献研究表明^[28], 烟酰胺预处理能显著提高 APAP 诱导肝损伤小鼠的存活率, 对 APAP 诱导的小鼠急性肝损伤具有潜在的保护作用, 这也与本研究细胞实验结果相符合。中华枸杞在我国野生资源极为丰富, 其药用功能与宁夏枸杞类似, 在治疗肝损伤方面展现出较大的应用价值, 未来可结合体内模型进一步验证, 深入研究其药效作用机制。本研究结果不仅丰富了中华枸杞中生物碱类成分的结构类型, 并为进一步的保肝药效物质基础研究提供了理论基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王益民, 张宝琳. 我国枸杞属物种资源及发展对策 [J]. 世界林业研究, 2021, 34(3): 107-111.
- [2] Xie W, Chen H G, Chen R H, et al. Intervention effect of *Lycium barbarum* polysaccharide on lead-induced kidney injury mice and its mechanism: A study based on the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 2): 117197.
- [3] 刘建飞, 巩媛, 杨军丽, 等. 枸杞属植物中生物碱类成分研究进展 [J]. 科学通报, 2022, 67(4): 332-350.
- [4] 李应萍, 刘菲, 张淦淘, 等. 黑果枸杞多酚类化合物研究进展 [J]. 食品研究与开发, 2024, 45(13): 214-224.
- [5] 纪梦衫, 魏文君, 张凯笑, 等. 枸杞中类胡萝卜素类成分的研究进展 [J]. 华西药理学杂志, 2024, 39(1): 99-102.
- [6] Qian D, Zhao Y X, Yang G, et al. Systematic review of chemical constituents in the genus *Lycium* (Solanaceae) [J]. *Molecules*, 2017, 22(6): 911.
- [7] Cai H Z, Liu F K, Zuo P G, et al. Practical application of antidiabetic efficacy of *Lycium barbarum* polysaccharide in patients with type 2 diabetes [J]. *Med Chem*, 2015, 11(4): 383-390.
- [8] Liu T, Zhang Y, Wu Z, et al. Novel glucomannan-like polysaccharide from *Lycium barbarum* L. ameliorates renal fibrosis via blocking macrophage-to-myofibroblasts transition [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 278(Pt 2): 134491.
- [9] Liu H, Fan Y X, Xu R W, et al. A new pyrrolopyrazine alkaloid from the fruit of *Lycium chinense* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2025, 27(10): 1550-1555.
- [10] Chen H, Zhang W J, Kong J B, et al. Structurally diverse phenolic amides from the fruits of *Lycium barbarum* with potent α -glucosidase, dipeptidyl peptidase-4 inhibitory, and PPAR- γ agonistic activities [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(29): 11080-11093.
- [11] Zhu Y J, Dai X Y, Zhao Y L, et al. Lyciumines a and B: Two pyrrole-fused alkaloids from the fruits of *Lycium barbarum* [J]. *J Nat Prod*, 2025, 88(5): 1237-1243.
- [12] Chen H, Kong J B, Zhang L, et al. Lycibarbarines A-C, three tetrahydroquinoline alkaloids possessing a spiroheterocycle moiety from the fruits of *Lycium barbarum* [J]. *Org Lett*, 2021, 23(3): 858-862.
- [13] 代向阳, 朱研洁, 张晓祎, 等. 枸杞子中生物碱类化学成分的研究 [J]. 华西药理学杂志, 2025, 40(6): 613-619.
- [14] Chin Y W, Lim S W, Kim S H, et al. Hepatoprotective pyrrole derivatives of *Lycium chinense* fruits [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13(1): 79-81.
- [15] King R R, Calhoun L A. Characterization of cross-linked hydroxycinnamic acid amides isolated from potato common scab lesions [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(20): 2468-2473.
- [16] 杨炳友, 刘艳, 王欣, 等. 洋金花种子的化学成分研究 (I) [J]. 中草药, 2013, 44(14): 1877-1880.
- [17] 余亮, 刘艺, 潘俊, 等. 齿叶蓼的化学成分研究 [J]. 中药材, 2021, 44(9): 2110-2113.
- [18] 陈辉, 曹兵, 朱莹, 等. 地骨皮化学成分研究 [J]. 中草药, 2019, 50(6): 1299-1304.
- [19] 陈芳, 郑新恒, 王瑞, 等. 枸杞根化学成分研究 [J]. 中草药, 2018, 49(5): 1007-1012.
- [20] Guntern A, Ioset J R, Queiroz E F, et al. Heliotropamide, a novel oxopyrrolidine-3-carboxamide from *Heliotropium ovalifolium* [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(12): 1550-1553.
- [21] Elliott M C. α -N-malonyl-D-tryptophan in seedling wheat roots [J]. *New Phytol*, 1971, 70(6): 1005-1015.
- [22] King R R, Calhoun L A. Synthesis and NMR characteristics of N-acetyl-4-nitro, N-acetyl-5-nitro, N-acetyl-6-nitro and N-acetyl-7-nitrotryptophan methyl esters [J]. *Magn Reson Chem*, 2009, 47(3): 273-276.
- [23] Zhu D H, Zhang J K, Jia J F, et al. Alkaloids from the stem of *Ephedra equisetina* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2023, 25(3): 238-244.
- [24] 晁凌会, 彭治添, 任易, 等. 紫堇的化学成分研究 [J]. 中草药, 2018, 49(7): 1508-1512.
- [25] 崔泽旭, 徐嵬, 杨秀伟, 等. 细叶十大功劳茎水提取物脂溶性部位的化学成分研究 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 80-89.
- [26] 高聪, 付红伟, 裴月湖, 等. 落花生枝叶化学成分的分离与鉴定 [J]. 中国药理学杂志, 2016, 51(14): 1176-1178.
- [27] Abdel S E, Glasl H, Nahrstedt A, et al. Hydroxycinnamic acid amides from *Ichroma cyaneum* [J]. *Phytochemistry*, 1990, 29(12): 3931-3933.
- [28] Shi Y D, Zhang L, Jiang R, et al. Protective effects of nicotinamide against acetaminophen-induced acute liver injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(4): 530-537.

[责任编辑 王文倩]