

## 醋制延胡索中一个新的原小檗碱型二聚体生物碱

方冬杰<sup>1</sup>, 夏桂阳<sup>2\*</sup>, 王玲燕<sup>1</sup>, 夏欢<sup>2</sup>, 孙彦斌<sup>1</sup>, 林生<sup>1,2\*</sup>

(1. 中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京 100050;

2. 北京中医药大学东直门医院, 中医内科学教育部和北京市重点实验室, 北京 100700)

**摘要:** 运用大孔吸附树脂、硅胶柱色谱、反相中压柱色谱、半制备高效液相色谱等分离纯化技术, 从醋制延胡索 (*Corydalis yanhusuo* W.T. Wang) 中乙酸乙酯部位分离获得 1 个新的通过亚甲二氧基方式连接的原小檗碱型对称二聚体生物碱, 通过 UV、IR、HR-ESI-MS、1D NMR 和 2D NMR 等多种波谱分析方法确定其结构, 并命名为双去氢紫堇碱 A (bidehydrocorydaline A) (**1**)。化合物 **1** 可显著抑制脂多糖 (LPS) 诱导小鼠巨噬细胞 RAW 264.7 释放 NO, IC<sub>50</sub> 值为 2.33 ± 0.57 μmol·L<sup>-1</sup>。

**关键词:** 延胡索; 二聚体生物碱; 原小檗碱; 抗炎

中图分类号: R284 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2021)04-1096-04

## A new dimeric dehydrocorydaline alkaloid from vinegar-prepared *Corydalis yanhusuo*

FANG Dong-jie<sup>1</sup>, XIA Gui-yang<sup>2\*</sup>, WANG Ling-yan<sup>1</sup>, XIA Huan<sup>2</sup>, SUN Yan-bin<sup>1</sup>, LIN Sheng<sup>1,2\*</sup>

(1. State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China; 2. Key Laboratory of Chinese Internal Medicine of Ministry of Education and Beijing, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

**Abstract:** Bidehydrocorydaline A (**1**), a new dimeric alkaloid of protoberberine connected by a methylenedioxy group, was isolated from the vinegar-prepared *Corydalis yanhusuo* by various chromatographic methods, including column chromatography over macroporous adsorption resin and silica gel, reverse-phase MPLC, and semi-preparative HPLC. Its structure was determined by spectroscopic methods, including UV, IR, HR-ESI-MS, 1D and 2D NMR. Bidehydrocorydaline A (**1**) showed potent inhibitory activity against LPS-induced NO production in RAW 264.7 macrophages, with an IC<sub>50</sub> value of 2.33 ± 0.57 μmol·L<sup>-1</sup>.

**Key words:** *Corydalis yanhusuo*; dimeric alkaloid; protoberberine; anti-inflammatory

中药延胡索为罂粟科 Papaveraceae 紫堇属 *Corydalis* 植物延胡索 *Corydalis yanhusuo* W.T. Wang 的干燥块茎, 生于低海拔的旷野草丛或缓坡林缘, 分布于河南南部、陕西南部、江苏、安徽、浙江、湖北等地<sup>[1]</sup>。其性温,

味辛、苦, 归肝、脾经, 具有活血散瘀, 理气止痛的功效<sup>[2]</sup>。延胡索常以醋制品入药, 在清代《药品辨义》中就有记载, 即“用醋炒治产后血晕, 暴血上冲, 胸膈胃气痛, 小腹肝气痛”。中医认为醋制能引药入肝, 增强疏肝、散瘀、止痛的功效<sup>[3]</sup>。现代药理研究表明醋制延胡索具有显著的镇痛、镇静、催眠作用, 以及对冠心病、心律失常、心肌缺血、肿瘤、高血压、胃溃疡等多种疾病有较好的临床效果<sup>[4,5]</sup>。为了充分挖掘醋制延胡索中新型的活性成分, 本课题组对醋制延胡索水提取物的乙

收稿日期: 2021-01-22; 修回日期: 2021-02-07.

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82073978, 81773589, 81522050); 北京市自然科学基金项目 (JQ18026).

\*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-84013404,

E-mail: lsznn@126.com; nyxiaguiyang@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-0121

酸乙酯部位的化学成分进行了系统研究。在前期研究中,发现了一系列新型异喹啉生物碱类化合物<sup>[6-8]</sup>,部分化合物具有选择性抑制羧酸酯酶2 (hCE2) 以及抑制PD-1/PD-L1结合的活性。本论文在前期研究基础上,运用大孔吸附树脂、硅胶柱色谱、反相中压柱色谱、半制备高效液相色谱等分离纯化技术,从乙酸乙酯部位剩余组分中分离获得1个新的通过亚甲二氧基方式连接的原小檗碱型对称二聚体生物碱,通过UV、IR、HR-ESI-MS、1D NMR和2D NMR等多种波谱分析方法确定其结构,并命名为双去氢紫堇碱A (bidehydrocorydaline A) (**1**)。化合物**1**可显著抑制LPS诱导小鼠巨噬细胞RAW 264.7释放NO, IC<sub>50</sub>值为2.33 ± 0.57 μmol·L<sup>-1</sup>,强于阳性对照药吡喹啉美辛 (IC<sub>50</sub>为34.9 ± 3.0 μmol·L<sup>-1</sup>)。此外,对化合物**1**进行了肿瘤细胞毒活性测试,发现化合物**1**对人肝癌细胞HepG2和宫颈癌细胞HeLa均未表现出明显的抑制活性 (IC<sub>50</sub> > 10 μmol·L<sup>-1</sup>);在10 μmol·L<sup>-1</sup>浓度下,化合物**1**对扑热息痛 (APAP) 引起的肝细胞损伤未见明显保护活性。

## 结果与讨论

### 1 结构鉴定

化合物**1** 黄色粉末。碘化铋钾显色后呈阳性,初步判定化合物**1**属于生物碱类。UV λ<sub>max</sub> (CH<sub>3</sub>OH): 228、261、338和412 nm有吸收。IR光谱中显示含芳香环和双键结构片段 (1 600、1 520、1 504和1 464 cm<sup>-1</sup>)。 (+)-HR-ESI-MS除了给出准分子离子峰 *m/z* [M-CF<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup> (Calcd. for C<sub>43</sub>H<sub>44</sub>O<sub>8</sub>N<sub>2</sub>, 716.309 2),还同时给出双电荷准分子离子峰 *m/z* 358.155 1,结合<sup>1</sup>H NMR和<sup>13</sup>C NMR数据确定其分子式为C<sub>43</sub>H<sub>44</sub>O<sub>8</sub>N<sub>2</sub>,不饱和度为24。在<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)谱中,显示出1组邻位耦合的芳环质子信号 [δ<sub>H</sub> 8.45 (d, *J* = 9.0 Hz) 和 8.27 (d, *J* = 9.0 Hz)], 3个芳香或双键质子单峰信号 (δ<sub>H</sub> 9.89、7.40和7.18)、3个芳香甲氧基质子信号 (δ<sub>H</sub> 3.86、3.89和4.04)、1个与芳环相连的甲基单峰信号 (δ<sub>H</sub> 3.00)、1组邻位耦合的亚甲基质子信号 [δ<sub>H</sub> 3.14 (t, *J* = 6.0 Hz) 和 4.83 (t, *J* = 6.0 Hz)] 以及1个与氧原子连接的亚甲基质子单峰信号 (δ<sub>H</sub> 6.48)。化合物**1**的<sup>13</sup>C NMR和DEPT谱,只给出了22个碳信号,其中芳香区有10个季碳信号

(δ<sub>C</sub> 150.9、147.2、146.7、145.5、144.1、137.1、134.8、132.0、129.9和128.1) 和5个叔碳信号 (δ<sub>C</sub> 121.4、121.0、119.0、114.4和111.0), 2个亚甲基碳信号 (δ<sub>C</sub> 26.8和56.8), 1个亚甲二氧基碳信号 (δ<sub>C</sub> 91.1), 3个甲氧基碳信号 (δ<sub>C</sub> 56.2、55.9和62.6) 和1个甲基碳信号 (δ<sub>C</sub> 17.8)。以上数据表明化合物**1**为一个高度对称的二聚体生物碱。进一步通过与从该植物中分离的去氢紫堇碱 (dehydrocorydaline)<sup>[9]</sup>的NMR数据进行比较,发现两个化合物的NMR数据非常相似,主要差别是化合物**1**比去氢紫堇碱多了1个亚甲二氧基信号 (δ<sub>H</sub> 6.48; δ<sub>C</sub> 91.1),因此,初步推断化合物**1**是通过亚甲二氧基连接的原小檗碱型对称二聚体生物碱 (图1)。

为了准确确定化合物**1**结构,特别是二聚体的连接位置,对其进行了2D NMR实验,并对其<sup>1</sup>H和<sup>13</sup>C信号进行了准确归属 (表1)。其中<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY谱显示出H-5 (H-5')和H-6 (H-6')相关; H-11 (H-11')和H-12 (H-12')相关。在HMBC谱中H-1 (H-1')与C-3 (C-3'), C-4a (C-4'a)、C-13a (C-13'a) 相关; H-4 (H-4')与C-2 (C-2'), C-5 (C-5'), C-13b (C-13'b) 相关; H-5 (H-5')与C-4 (C-4'), C-13b (C-13'b) 相关; H-6 (H-6')与C-4a (C-4'a)、C-8 (C-8'), C-13a (C-13'a) 相关; H-11 (H-11')与C-9 (C-9'), C-12a (C-12'a) 相关; H-12 (H-12')与C-8a (C-8'a)、C-10 (C-10'), C-12a (C-12'a)、C-13 (C-13') 相关; H-8 (H-8')与C-6 (C-6'), C-8 (C-8'), C-9 (C-9'), C-12a (C-12'a)、C-13a (C-13'a) 相关; H-14 (H-14')与C-13 (C-13'), C-12a (C-12'a)、C-13a (C-13'a) 相关以及6个OMe分别与C-2 (C-2'), C-3 (C-3')和C-9 (C-9') 相关,确定了化合物**1**中去氢紫堇碱部分的结构片段,并进一步得到化合物**1**的NOSEY谱的证实 (图1)。通过HSQC和DEPT谱,确定C-15为-OCH<sub>2</sub>O-基团。在HMBC谱中, H-15只与C-10/10'相关,因此确定了2个去氢紫堇碱片段通过C-15的亚甲二氧基相连。此外,在NOESY谱中, H-15与H-11/11'相关也证实了上述推断 (图1)。由于在HPLC纯化过程中使用了三氟醋酸,最后得到的是化合物**1**的三氟醋酸盐。综上所述,确定化合物**1**为一个新的通过亚甲二氧基连接的原小檗碱型对称二聚体生物碱,命名为双去氢紫堇碱A (bidehydrocorydaline A) (**1**)。



**Figure 1** The structure (left), COSY (middle, blue bold lines), key HMBC (middle, red arrows), and key NOESY (right, blue double arrows) correlations of compound **1**

**Table 1**  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR spectral data for compound **1**.  $^a$ NMR data ( $\delta$ ) were measured in  $\text{DMSO}-d_6$  at 600 MHz for  $^1\text{H}$  and 150 MHz for  $^{13}\text{C}$ .  $^b$ NMR data ( $\delta$ ) were measured in  $\text{CD}_3\text{OD}$  at 600 MHz for  $^1\text{H}$  and 150 MHz for  $^{13}\text{C}$ . Proton coupling constants ( $J$ ) in Hz are given in parentheses. The assignments were based on  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, HSQC, HMBC, and NOESY experiments

No.	<b>1<sup>a</sup></b>		<b>1<sup>b</sup></b>	
	$\delta_{\text{H}}$ (mult, $J$ , Hz)	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$ (mult, $J$ , Hz)	$\delta_{\text{C}}$
1/1'	7.40 s	114.4	7.41 s	115.7
2/2'		147.2		149.3
3/3'		150.9		153.0
4/4'	7.18 s	111.0	7.14 s	112.0
4a/4a'		132.0		133.4
5/5'	3.14 t (6.0)	26.8	3.20 t (7.5)	28.5
6/6'	4.83 t (6.0)	56.8	Overlapped	58.8
8/8'	9.89 s	144.1	9.79 s	145.0
8a/8a'		121.0		123.0
9/9'		145.5		147.6
10/10'		146.7		148.3
11/11'	8.45 d (9.0)	128.1	8.39 d (8.9)	129.9
12/12'	8.27 d (9.0)	121.4	8.23 d (8.8)	122.3
12a/12a'		134.8		137.2
13/13'		129.9		131.8
13a/13a'		137.1		139.2
13b/13b'		119.0		120.6
14/14'-Me	3.00 s	17.8	3.06 s	18.4
-OCH <sub>2</sub> O-	6.48 s	91.1	6.37 s	93.2
2/2'-OMe	3.86 s	56.2	3.93 s	57.1
3/3'-OMe	3.89 s	55.9	3.97 s	56.7
9/9'-OMe	4.04 s	62.6	4.18 s	63.3

## 2 化合物活性检测

采用 Griess 法考察化合物抑制 LPS 诱导小鼠巨噬细胞 RAW 264.7 释放 NO 能力, 结果表明, 化合物 **1** 可显著抑制 LPS 诱导小鼠巨噬细胞 RAW 264.7 释放 NO,  $\text{IC}_{50}$  值为  $2.33 \pm 0.57 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 强于阳性对照药吲哚美辛 ( $\text{IC}_{50}$  为  $34.9 \pm 3.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )。同时, 化合物 **1** 对小鼠巨噬细胞 RAW 264.7 未表现出毒性作用 ( $\text{IC}_{50} > 10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )。此外, 对化合物 **1** 进行了肿瘤细胞毒活性测试, 发现化合物 **1** 对人肝癌细胞 HepG2 和宫颈癌细胞 HeLa 均未表现出明显的抑制活性 ( $\text{IC}_{50} > 10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ); 在  $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  浓度下, 化合物 **1** 对扑热息痛 (APAP) 引起的肝细胞损伤未见明显保护活性。

## 实验部分

紫外可见分光光度仪 (JASCOJ-810 型); 红外光谱仪 (Nicolet impact 5700 型傅里叶变换红外光谱仪); 核磁共振仪 (Inova600 核磁共振仪); 质谱仪 (Agilent 1100 series LC/MSD-Trap-SL 型); 100~200 目硅胶 (青岛胜海化工厂); 硅胶 GF<sub>254</sub> 薄层色谱板分析型 (青岛海洋); 中压液相色谱仪 (Büchi Gradient Former B-687, RpC18, 43-60  $\mu\text{m}$ , Pharmacia); 制备液相色谱仪 (创新通恒 LC3000N 高效液相色谱仪); 分析纯试剂 (北京化

工厂); 三氟醋酸 (TFA, 购自安耐吉公司); 色谱纯试剂 (乙腈、甲醇为美国 Fisher 公司生产); 四甲基偶氮唑盐 (MTT, 购自 Serva 公司); 胎牛血清 (购自 Hyclone 公司); 培养基 DMEM (购自 Gibco 公司); 脂多糖 (LPS, 购自 Gibco 公司); 吲哚美辛 (购自 MREDA 公司); 双环醇 (国家药品标准物质, 中国药品生物制品检定所); 五氟尿嘧啶 (购自 MCE 公司); 4-乙酰基苯酚 [APAP, 安耐吉化学, 萨恩化学技术 (上海) 有限公司]; 青霉素-链霉素 (PS 双抗, 购自 Coolaber 公司); 二甲基亚砷 [DMSO, 安耐吉化学, 萨恩化学技术 (上海) 有限公司]; 康宁 Corning-Costar 96 孔细胞培养板 (购自 LUOBENDE 公司); 酶标仪 (BIORAD 550 型)。

醋制延胡索药材于 2015 年购自浙江磐安药材市场, 经中国中医科学院许海玉研究员鉴定为延胡索 *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang 的干燥块茎。

## 1 提取与分离

醋制延胡索干燥块茎 50 kg 粉碎, 蒸馏水浸泡超声提取 3 次, 每次 40 min, 水提后药渣用 95% 乙醇浸泡超声提取 3 次, 每次 40 min。水提取液直接用大孔吸附树脂柱色谱分离, 用水、50% 乙醇、95% 乙醇依次洗脱, 洗脱液减压浓缩; 95% 乙醇提取液浓缩至无醇, 加蒸馏水 2 L, 用等体积乙酸乙酯萃取 5 次, 得乙酸乙酯相和水相。经减压回收有机溶剂后得乙酸乙酯部位 YH-E (250.3 g)。YH-E 进行硅胶柱色谱分离, 用二氯甲烷-甲醇体系梯度洗脱 (200:1, 150:1, 100:1, 50:1, 25:1, 10:1), 流分经 TLC 检测合并, 最后得 A~I 组分。组分 B (14.0 g) 进行分离, 经反相中压柱色谱, 甲醇-水 (5:95~95:5) 梯度洗脱, 洗脱液经薄层色谱检测, 合并相同组分, 回收溶剂得到 B1~B3 组分。组分 B1 (1.5 g) 经反相中压柱色谱, 甲醇-水 (45:55~50:50~55:45~60:40~100:0) 梯度洗脱, 洗脱液经薄层色谱检测, 合并相同组分, 回收溶剂得到 B1-1~B1-4。组分 B1-2 (750 mg) 经反相制备液相 (Rp C18, 50% 乙腈-水, 0.1% TFA, 254 nm,  $t_{\text{R}} = 25.3 \text{ min}$ ) 得到化合物 **1** (5.5 mg)。

## 2 结构鉴定

化合物 **1** 黄色粉末; UV ( $\text{CH}_3\text{OH}$ )  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log\epsilon$ ): 205 (4.32)、228 (4.31)、261 (4.41)、338 (4.32)、412 (3.75) nm; IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3 423、3 095、2 947、2 848、1 685、1 600、1 520、1 504、1 464、1 412、1 374、1 277、1 204、1 133、1 104、1 022、957、830、803、721  $\text{cm}^{-1}$ ; (+)-HR-ESI-MS  $m/z$ : 716.310 3 [ $\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}^-$ ]<sup>+</sup> (Calcd. for  $\text{C}_{43}\text{H}_{44}\text{O}_8\text{N}_2$ , 716.309 2);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$  和  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 600 MHz) 和  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$  和  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 150 MHz) 数据见表 1。

## 3 活性测定

**3.1 MTT 法测定细胞活力** 采用 MTT 法<sup>[10]</sup>检测化合

物1对RAW 264.7细胞的细胞活力。

**3.2 抑制LPS诱导小鼠巨噬细胞RAW 264.7释放NO活性测定** 采用Griess法考察化合物抑制LPS诱导小鼠巨噬细胞RAW 264.7释放NO能力<sup>[11-13]</sup>。取生长状态良好且处于对数生长期的细胞,将浓度为 $1 \times 10^6$  cell·mL<sup>-1</sup>的RAW 264.7细胞接种于96孔板内,在37 °C、5% CO<sub>2</sub>培养箱中培养24 h。24 h后,加入含有LPS(终浓度0.5 μg·mL<sup>-1</sup>)不同药物浓度的培养基,同时设空白组和LPS组,于37 °C、5% CO<sub>2</sub>培养36 h。36 h后,取培养基上清,加入Griess试剂,测定540 nm处的吸光度。用浓度分别为0、2.5、5、10、25、50 μmol·L<sup>-1</sup>的NaNO<sub>2</sub>绘制标准曲线,根据NaNO<sub>2</sub>标准曲线计算细胞培养上清液中NO<sub>2</sub><sup>-</sup>的浓度以及对NO释放的抑制率,抑制率I的计算公式为式1。

$$I = \frac{[\text{NO}_2]_{\text{LPS}} - [\text{NO}_2]_{\text{LPS} + \text{样品}}}{[\text{NO}_2]_{\text{LPS}} - [\text{NO}_2]_{\text{空白}}} \times 100\% \quad (1)$$

**3.3 对脂多糖刺激后RAW 264.7细胞的毒性作用<sup>[14]</sup>(MTT法)** 上述“3.2”实验中吸出上清液后剩余100 μL的培养板中,去除培养基,每孔加入0.5 g·L<sup>-1</sup> MTT溶液100 μL,继续培养2 h,弃去上清液,加入DMSO 100 μL充分溶解,用酶标仪在检测波长570 nm测定吸光度,细胞死亡率的计算公式按式2。

$$\text{细胞死亡率}(\%) = 1 - \frac{\text{给药组OD平均值}}{\text{空白对照组OD平均值}} \times 100\% \quad (2)$$

**3.4 细胞毒性检测** 采用MTT法检测化合物1对HepG2和HeLa细胞毒活性。

**3.5 抗对乙酰氨基酚(APAP)的肝癌HepG2细胞损伤的保肝活性<sup>[15]</sup>** 取对数生长期细胞HepG2,消化后充分吹打成单细胞悬液,计数后稀释成每毫升 $5 \times 10^4$ 个,接种于96孔培养板中,培养24 h后,加入阳性药组、溶剂空白组及模型组(APAP终浓度12 mmol·L<sup>-1</sup>),继续作用细胞48 h。用MTT法检测细胞存活率,细胞存活率的计算按式3。

$$\text{细胞存活率}(\%) = \frac{\text{OD}_{(\text{sample})} - \text{OD}_{(\text{control})}}{\text{OD}_{(\text{normal})} - \text{OD}_{(\text{control})}} \times 100\% \quad (3)$$

**作者贡献:** 林生负责提出研究选题和设计研究方案;方冬杰负责实施过程和采集整理数据;方冬杰、夏桂阳和夏欢负责设计论文框架、起草论文、修订论文;王玲燕、孙彦斌负责调研整理文献;林生负责获取研究经费、技术或材料支持、指导性支持。

**利益冲突:** 本研究不存在研究者、伦理委员会成员、受试者监护人以及公开研究成果有关的利益冲突。

## References

- [1] Zhang XL, Qu Y, Wu LJ, et al. Chemical constituents from the bulb of *Corydalis yanhusuo* W.T. Wang [J]. J Shenyang Pharm Univ (沈阳药科大学学报), 2008, 25: 537-539.
- [2] Han YQ, Xu J, Gong SX, et al. Chemical constituents and mechanism of *Corydalis Rhizoma* based on HPLC-QTOF/MS and G protein-coupled receptor analysis [J]. Acta Pharm Sin (药理学学报), 2016, 51: 1302-1308.
- [3] Li XF, Luo QH, Ren W. Comparative analysis of alkaloid content determination and abirritation of *Yanhusuo* both before and after its preparation [J]. Hunan Guid J TCMP (湖南中医药导报), 2001, 7: 253-255.
- [4] Yang XB, Liu Y, Yang X, et al. Study on chemical constituents from *Corydalis Rhizoma* in Pan'an [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2013, 44, 2200-2207.
- [5] He K, Gao JL, Zhao GS. Advances in studies on chemistry, pharmacology, and quality control of *Corydalis yanhusuo* [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2007, 38: 1909-1912.
- [6] Qiu BL, Wang LY, Xia GY, et al. Study on structural conversion of dihydrochelerythrine in different solvents [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2018, 43: 3315-3321.
- [7] Xiao BB, Xia GY, Wang LY, et al. (±)-Bicoryanunine A, dimeric benzyloisoquinoline alkaloid *atropo*-enantiomers from *Corydalis yanhusuo* [J]. Tetrahedron Lett, 2020, 61: 151890.
- [8] Wang LY, Qiu BL, Xia H, et al. *Yanhusanines* A-F, isoquinoline-derived alkaloid enantiomers from *Corydalis yanhusuo* and their biological activity [J]. J Nat Prod, 2020, 83: 489-496.
- [9] Shi JM, Han WL, Ye WC, et al. Phytochemical investigation of *Corydalis yanhusuo* [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2011, 23: 647-651.
- [10] Zheng YT, Ben KL. Use of MTT assay for the determination of cell viability and proliferation [J]. Immunol J (免疫学杂志), 1992, 8: 266-269.
- [11] Xia L, Han ZZ, Tian T, et al. Study on chemical components of *Forsythia suspense* and their anti-inflammatory activities [J]. Shanghai J Tradit Chin Med (上海中医药杂志), 2019, 53: 85-92.
- [12] Wu YQ, Huang YF, Luo D, et al. A new oleanane type triterpenoid from *Viburnum taitoense* Hayata [J]. Acta Pharm Sin (药理学学报), 2019, 54: 1260-1264.
- [13] Xia GY, Sun DJ, Ma JH, et al. (+)/(-)-Phaeocaulin A-D, four pairs of new enantiomeric germacrane-type sesquiterpenes from *Curcuma phaeocaulis* as natural nitric oxide inhibitors [J]. Sci Rep, 2017, 7: 43576.
- [14] Lü XJ, Zhou SW. Effects of chaige shubiao granules on secretion of inflammatory factors from lipopolysaccharide-induced RAW264.7 cells [J]. Her Med (医药导报), 2018, 37: 1043-1047.
- [15] Wang YJ, Wang DD, Zhang JH, et al. Isoquinolines from *Corydalis tomentella* from Tibet, China, possess hepatoprotective activities [J]. Phytochemistry, 2018, 155: 93-99.