

山茱萸果实化学成分及其抗阿尔茨海默症活性研究

杨 梦^{1,2}, 郝志友^{1,2}, 周诗琪^{1,2}, 曹 兵^{1,2}, 朱登辉^{1,2}, 杨 颖^{1,2}, 魏俊俊^{1,2},
陶思琦^{1,2}, 张博文^{1,2}, 郑晓珂^{1,2}, 冯卫生^{1,2*}

(1. 河南中医药大学药学院, 河南 郑州 450046; 2. 河南省中药开发工程技术研究中心, 河南 郑州 450046)

摘要: 采用 Toyopearl HW-40C、Sephadex LH-20、硅胶和半制备液相等多种色谱学技术从山茱萸果实中分离得到 15 个化合物。根据理化性质与波谱数据鉴定了其结构, 分别为新木脂素 A (1)、咖啡酸 (2)、反式对羟基桂皮酸 (3)、马栗树皮素 (4)、东茛菪素 (5)、benzyl-7-*O*- β -D-glucopyranoside (6)、它乔糖苷 (7)、6-*O*-(4-hydroxybenzoyl) arbutin (8)、2-(3',4'-二羟苯基)-1,3-胡椒环-5-醛 (9)、(-)-松脂素-4-*O*- β -D-吡喃葡萄糖苷 (10)、(7*S*,8*R*)-二氢去氢二愈创木基醇-9-*O*- β -D-吡喃葡萄糖苷 (11)、(7*S*,8*R*)-二氢去氢二松柏醇-9'-*O*- β -D-吡喃葡萄糖苷 (12)、(+)-南烛木树脂酚 (13)、(+)-异落叶松树脂醇-9-*O*- β -D-吡喃葡萄糖苷 (14)、异落叶松树脂醇-9'-*O*- β -D-吡喃葡萄糖苷 (15)。化合物 1 为新化合物, 命名为新木脂素 A, 化合物 6~9 和 14 首次从山茱萸中分离得到。化合物 2、3 和 15 可以有效缓解 A β_{25-35} 诱导的 PC12 细胞损伤, 表明具有潜在的抗阿尔茨海默症活性。

关键词: 山茱萸; 化学成分; 木脂素苷; 新木脂素 A; 抗阿尔茨海默症活性

中图分类号: R284 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2022)12-3608-08

Chemical constituents from fruits of *Cornus officinalis* and their anti-Alzheimer's disease activity

YANG Meng^{1,2}, HAO Zhi-you^{1,2}, ZHOU Shi-qi^{1,2}, CAO Bing^{1,2}, ZHU Deng-hui^{1,2}, YANG Ying^{1,2},
WEI Jun-jun^{1,2}, TAO Si-qi^{1,2}, ZHANG Bo-wen^{1,2}, ZHENG Xiao-ke^{1,2}, FENG Wei-sheng^{1,2*}

(1. School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. The Engineering and Technology Research Center for Chinese Medicine Development of Henan Province, Zhengzhou 450046, China)

Abstract: Fifteen compounds were isolated from fruits of *Cornus officinalis* by various chromatographic techniques such as Toyopearl HW-40C, Sephadex LH-20, silica gel, and the semi-preparative HPLC. Their chemical structures were identified by analysis of physicochemical properties and spectral data, and determined as neolignan A (1), caffeic acid (2), *trans-p*-hydroxy cinnamic acid (3), esculetin (4), scopoletin (5), benzyl-7-*O*- β -D-glucopyranoside (6), tachioside (7), 6-*O*-(4-hydroxybenzoyl) arbutin (8), 2-(3',4'-dihydroxyphenyl)-1,3-benzodioxole-5-carboxaldehyde (9), (-)-pinoresinol-4-*O*- β -D-glucopyranoside (10), (7*S*,8*R*)-dihydrodehydrodiconiferyl alcohol-9-*O*- β -D-glucopyranoside (11), (7*S*,8*R*)-dihydrodehydrodiconiferyl alcohol-9'-*O*- β -D-glucopyranoside (12), (+)-lyoniresinol (13), (+)-isolariciresinol-9-*O*- β -D-glucopyranoside (14), and isolariciresinol-9'-*O*- β -D-glucopyranoside (15). Compound 1 was a new compound and named as neolignan A, and compounds 6–9 and 14 were isolated from *Cornus officinalis* for the first time. Compounds 2, 3 and 15 efficiently alleviated the PC12 cells injury induced by A β_{25-35} , suggesting their potential anti-Alzheimer's disease activity.

Key words: *Cornus officinalis*; chemical constituent; lignan glycoside; neolignan A; anti-Alzheimer's disease activity

收稿日期: 2022-07-11; 修回日期: 2022-10-07.

基金项目: 中央引导地方科技发展专项资金 ([2016]149); 河南省科技攻关项目 (212102311091); 河南省高层次人才特殊支持计划 (ZYQR201810080).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-371-60190296, E-mail: fwsh@hactcm.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-0853

山茱萸为山茱萸科植物山茱萸 (*Cornus officinalis*) 的干燥成熟果肉, 广泛分布于河南、陕西、浙江等地^[1]。其性味酸、涩、微温, 临床中一般用于治疗腰膝酸软、大汗虚脱、遗精遗尿等滑脱之症, 在《神农本草经》《汤液本草》《普济方》等中医典籍中均有详细记载, 是我国名贵的滋补类药材^[2]。现代药理学研究表明, 山茱萸具有降血糖^[3]、改善认知能力^[4]、抗炎^[5]等功效。此外, 相关研究表明, 山茱萸主要含有环烯醚萜及其苷类、三萜、有机酸、黄酮、鞣质等多种有效成分^[6,7]。为了进一步阐明山茱萸的药效物质基础, 促进其作为药食两用中药的充分合理利用, 本实验对山茱萸中的化学成分进行系统分离与鉴定, 得到15个化合物, 包括7个木脂素类化合物 (**1**、**10**~**15**)、2个苯丙素类化合物 (**2**和**3**)、2个香豆素类化合物 (**4**和**5**)、4个酚酸类化合物 (**6**~**9**), 结构见图1。化合物**1**为新化合物, 命名为新木脂素A, 化合物**6**~**9**和**14**首次从山茱萸中分离得到。体外抗阿尔茨海默症活性筛选实验表明, 化合物**2**、**3**和**15**对 $A\beta_{25-35}$ 诱导的PC12细胞损伤具有显著的保护作用。

结果与讨论

1 结构鉴定

化合物**1** 无色蜡状物, 易溶于甲醇。HR-ESI-MS谱在 m/z 485.179 8 $[M+Na]^+$ (Calcd. 485.178 2) 处显示该化合物的准分子离子峰, 确定分子式为 $C_{24}H_{30}O_9$, 计算不饱和度为10。IR图谱中显示有羟基 ($3\ 398\ cm^{-1}$) 和双键 ($1\ 622\ cm^{-1}$) 基团特征吸收峰。 1H NMR (CD_3OD ,

500 MHz) 谱 (表1) 中, 在 δ_H 7.15 (1H, br s, H-2')、7.00 (1H, br d, $J = 7.9$ Hz, H-6')、6.70 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H-5') 显示一组苯环 ABX 系统特征信号峰; δ_H 7.22 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H-3,5) 和 6.74 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H-2,6) 处的质子信号峰表明化合物中存在一个对位二取代苯环; δ_H 5.53 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, H-7) 和 3.60 (1H, m, H-8) 处为苯并呋喃型木脂素7位和8位质子特征信号峰; δ_H 4.19 (1H, dd, $J = 9.7, 5.8$ Hz, H-9a)、3.74 (1H, dd, $J = 9.7, 7.8$ Hz, H-9b)、3.56 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, H-9') 处为两个连氧亚甲基质子信号峰; δ_H 2.62 (2H, t, $J = 7.7$ Hz, H-7') 和 1.80 (2H, m, H-8') 为两个不连氧亚甲基质子信号峰; δ_H 4.35 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1'')、3.87 (1H, m, H-6''a)、3.66 (1H, dd, $J = 12.1, 4.7$ Hz, H-6''b) 以及 δ_H 3.23-3.34 (4H, m, H-2''-5'') 处质子信号峰提示该化合物中含有一个糖的结构片段。 ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) (表1) 和 DEPT-135 谱显示22个碳信号, 结合 HSQC 谱可知, δ_C 159.3 (C-4'), 158.3 (C-4), 135.6 (C-1'), 134.3 (C-1), 129.8 (C-6'), 128.7 (C-3'), 128.3 (C-3,5), 126.2 (C-2'), 116.1 (C-2,6), 109.7 (C-5') 处为两组苯环上的碳信号。 δ_C 104.6 (C-1''), 78.2 (C-3''), 78.1 (C-5''), 75.1 (C-2''), 71.6 (C-4''), 62.8 (C-6'') 处为一组葡萄糖上碳特征信号峰。 δ_C 88.3 (C-7) 和 52.7 (C-8) 处为苯并呋喃型木脂素7位和8位特征碳信号峰, δ_C 72.6 (C-9)、62.3 (C-9'), 32.5 (C-7'), 35.9 (C-8') 处为四个亚甲基碳信号峰。以上数据与文献^[8]报道的3-[2-(4-hydroxyphenyl)-3-hydroxymethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl]propan-1-ol核磁数据对比后, 仅在C-8位 (**1**, δ_C 52.7; 3-[2-(4-

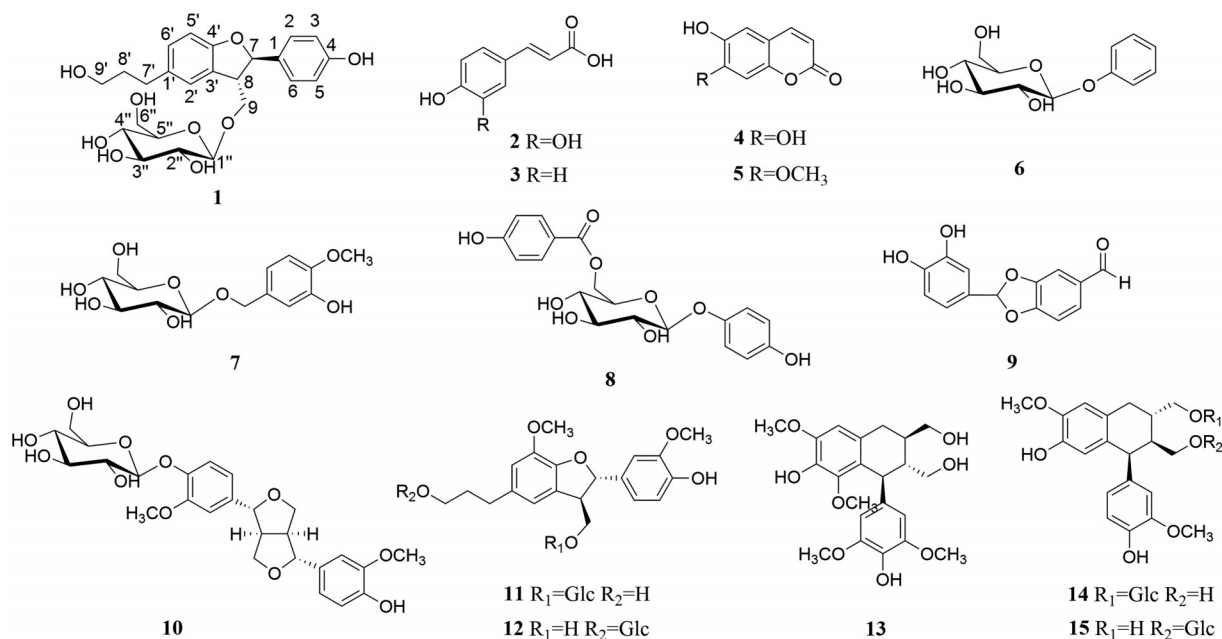


Figure 1 Structures of compounds 1-15

hydroxyphenyl)-3-hydroxymethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl]propan-1-ol, δ_c 54.8) 和 C-9 位 (1, δ_c 72.6; 3-[2-(4-hydroxyphenyl)-3-hydroxymethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl]propan-1-ol, δ_c 65.1) 的化学位移存在差异, 且化合物 **1** 多了一个糖结构片段。在 HMBC 谱 (图 2) 中, 葡萄糖端基氢 δ_H 4.11 (H-1'') 与 C-9 (δ_c 72.6) 远程相关, 表明葡萄糖连在 C-9 位上。化合物 **1** 经水解后, 水解产物经手性 HPLC 分析, 表明该化合物中的糖为 *D*-葡萄糖, 且根据端基质子的偶合常数 ($J = 7.8$ Hz) 确定其为 β 构型。由氢谱中 H-7 和 H-8 的偶合常数 ($J = 5.8$ Hz) 推测 H-7、H-8 的相对构型为反式^[9]。查阅文献^[10-13]发现, 具有二氢苯并呋喃骨架的 C-7 和 C-8 绝对构型可根据 ECD 谱中 240~220 nm 处吸收进行区分, 当 ECD 谱在 220 nm 附近显示负 Cotton 效应, 240 nm 附近显示正 Cotton 效应, 绝对构型为 *7S, 8R*; 在 220 nm 附近显示正 Cotton 效应, 240 nm 附近显示负 Cotton 效应, 绝对构型为 *7R, 8S*。化合物 **1** 的 ECD 谱在 221 nm 处显示正 Cotton 效应, 235 nm 处显示负 Cotton 效应, 确定该化合物的绝对构型为 *7R, 8S*。通过对比实测 ECD 和计算 ECD 曲线, 进一步证实化合物 **1** 的绝对构型为 *7R, 8S* (图 3)。基于以上分析, 确定化合物 **1** 结构为新木脂素 A, 为 1 个新化合物, 数据归属见表 1。

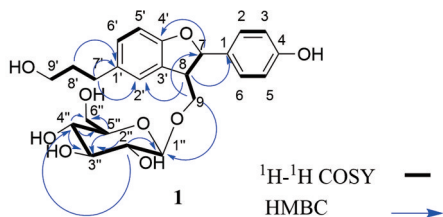


Figure 2 Key ^1H - ^1H COSY and HMBC correlations of compound **1**

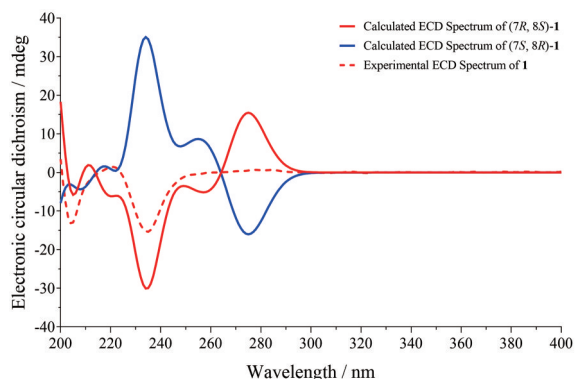


Figure 3 Experimental and calculated ECD spectra of compound **1**

2 抗阿尔茨海默症活性研究

通过对化合物 **1**~**15** 进行抗阿尔茨海默症活性筛选, 结果如表 2 所示。与正常组相比, 模型组细胞活力显著降低 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 化合物 **2**、**3** 和 **15**

Table 1 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) and ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) data of compound **1**

No.	δ_H	δ_C
1	—	134.3
2,6	6.74 (2H, d, $J = 8.7$ Hz)	116.1
3,5	7.22 (2H, d, $J = 8.7$ Hz)	128.3
4	—	158.3
7	5.53 (1H, d, $J = 5.8$ Hz)	88.3
8	3.60 (1H, m)	52.7
9	4.19 (1H, dd, $J = 9.7, 5.8$ Hz)	72.6
	3.74 (1H, dd, $J = 9.7, 7.8$ Hz)	
1'	—	135.6
2'	7.15 (1H, br s)	126.2
3'	—	128.7
4'	—	159.3
5'	6.70 (1H, d, $J = 7.9$ Hz)	109.7
6'	7.00 (1H, br d, $J = 7.9$ Hz)	129.8
7'	2.62 (2H, t, $J = 7.7$ Hz)	32.5
8'	1.80 (2H, m)	35.9
9'	3.56 (2H, t, $J = 6.6$ Hz)	62.3
Glc-1''	4.35 (1H, d, $J = 7.8$ Hz)	103.0
2''	3.23 (1H, m)	75.1
3''	3.34 (1H, m)	78.2
4''	3.29 (1H, m)	71.6
5''	3.27 (1H, m)	78.1
6''	3.87 (1H, m)	62.8
	3.66 (1H, dd, $J = 12.1, 4.7$ Hz)	

Table 2 Effect of compounds **1**–**15** on cell viability in $A\beta_{25-35}$ induced PC12 cells. $\bar{x} \pm s$, $n = 6$. $^{##}P < 0.01$ vs control; $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$ vs model

Group	Dose / $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Cell viability
Control	—	1.182 \pm 0.046
Model	—	1.000 \pm 0.022 ^{##}
1	10	1.042 \pm 0.030
2	10	1.047 \pm 0.023 [*]
3	10	1.045 \pm 0.029 [*]
4	10	0.997 \pm 0.035
5	10	0.983 \pm 0.047
6	10	0.984 \pm 0.013
7	10	0.977 \pm 0.012
8	10	0.935 \pm 0.015
9	10	0.961 \pm 0.030
10	10	1.031 \pm 0.013
11	10	1.022 \pm 0.014
12	10	0.995 \pm 0.023
13	10	0.990 \pm 0.039
14	10	0.994 \pm 0.006
15	10	1.062 \pm 0.021 ^{**}

可显著提高 PC12 的细胞活力 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 表明化合物 **2**、**3** 和 **15** 对 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 PC12 细胞损伤具有显著的保护作用, 具有潜在的抗阿尔茨海默症活性。

实验部分

Bruker AVANCE III 500 型核磁共振仪、Bruker maxis HD 型飞行时间质谱 (德国布鲁克公司); 赛谱锐

思 LC52 型高压制备液相色谱仪 (赛谱锐思北京科技有限公司); Thermo EVO300 紫外分光光度计 (美国 Thermo Scientific 公司) 型紫外检测器; Autopol IV 全自动旋光仪 (美国鲁道夫公司); N-1001 型旋转蒸发仪、A-1000S 型水流抽气机、N-1111 型冷冻水循环装置 (上海埃朗仪器有限公司); 电热鼓风干燥箱 (上海一恒科学仪器有限公司); YMC-Pack ODS-A 色谱柱 (250 mm × 20 mm, 5 μm) 和 C₁₈ ODS (50 μm) (日本 YMC 有限公司); 柱色谱填料 Sephadex LH-20 (GE Healthcare 公司); Toyopearl HW-40C (日本 TOSOH 公司); MCI gel CHP-20、大孔树脂 Diaion HP-20 (日本三菱化学公司); 薄层色谱硅胶 GF 254、柱色谱硅胶 (100~200 目, 200~300 目, 青岛海洋化工厂); 甲醇 (色谱纯, 天津四友精细化学品有限公司); 乙腈 (色谱纯, 美国天地有限公司); 所用其他分析纯试剂均为天津市富宇精细化工有限公司及天津市致远化学试剂有限公司生产。

山茱萸于 2019 年 9 月采集于河南省西峡县, 经药学院董诚明教授鉴定为山茱萸科山茱萸属植物山茱萸 (*Cornus officinalis*) 的果肉, 植物标本 (No.20190903) 保存于河南中医药大学中药化学实验室。

1 提取分离

取山茱萸干燥成熟果肉 100.0 kg, 用 10 倍量水煮沸提取两次, 每次 2 h。合并提取液, 减压浓缩后得到总浸膏 55.1 kg。总浸膏用适量去离子水溶解后, 经 D101 大孔吸附树脂, 依次用水和 95% 乙醇进行洗脱, 95% 乙醇洗脱液经减压浓缩后得浸膏 21.7 kg, 用适量水分散后, 依次用石油醚、乙酸乙酯、正丁醇萃取, 回收溶剂后得到石油醚部位 1.5 g、乙酸乙酯部位 99.3 g、正丁醇部位 4.15 kg 和水部位 17.4 kg。

乙酸乙酯部位 (99.3 g) 经 Diaion HP-20 柱分离, 依次用水、20% 乙醇、40% 乙醇、60% 乙醇和 95% 乙醇进行梯度洗脱, 每个梯度洗脱 4 个柱体积, TLC 检识并合并相同流分得到 5 个组分 Fr.1~Fr.5。Fr.3 (19.6 g) 经 Sephadex LH-20 凝胶柱分离, 依次用 20% 甲醇、50% 甲醇和 100% 甲醇进行梯度洗脱, 得到 5 个组分 Fr.3-1~Fr.3-5。Fr.3-2 (460.0 mg) 经半制备型高效液相色谱分离 (22% MeOH, 3 mL·min⁻¹) 得到化合物 9 ($t_R = 16.3$ min, 10.1 mg)。Fr.3-3 (860.2 mg) 经半制备型高效液相色谱分离 (15% MeCN, 3 mL·min⁻¹) 得到化合物 3 ($t_R = 23.3$ min, 79.7 mg)。Fr.3-1 (16.0 g) 经硅胶柱色谱分离, 以石油醚-丙酮 (3:1→0:1) 梯度洗脱得到 6 个组分, 即 Fr.3-1-1~Fr.3-1-6。Fr.3-1-4 (105.2 mg) 经半制备型高效液相色谱分离 (14% MeCN, 3 mL·min⁻¹) 得到化合物 6 ($t_R = 15.3$ min, 5.8 mg)。Fr.2 (13.26 g) 经 Sephadex LH-20 柱色谱分离, 依次用 20% 甲醇、50% 甲醇和

100% 甲醇洗脱, 得到 5 个组分 Fr.2-1~Fr.2-5。Fr.2-3 (80.0 mg) 经半制备型高效液相色谱分离 (11% MeOH, 3 mL·min⁻¹) 得到化合物 7 ($t_R = 11.0$ min, 7.0 mg)。

正丁醇部位经 Diaion HP-20 柱分离, 依次用水、20% 乙醇、40% 乙醇、70% 乙醇和 95% 乙醇梯度洗脱, 每个梯度洗脱 4 个柱体积, 得到 5 个组分, 即 A1~A5。A2 (201.0 g) 经 MCI gel 柱色谱分离, 依次用水、20% 甲醇、40% 甲醇、60% 甲醇和 100% 甲醇进行梯度洗脱, 得到 5 个组分, 即 A2-1~A2-5。A2-3 (20.1 g) 经硅胶柱色谱分离, 以二氯甲烷-甲醇 (50:1→5:1) 梯度洗脱, 得到 5 个组分, 即 A2-3-1~A2-3-5。A2-3-1 经硅胶柱色谱分离, 以二氯甲烷-甲醇 (40:1→5:1) 梯度洗脱, 得到 9 个组分, 即 A2-3-1-1~A2-3-1-9。A2-3-1-3 (200.6 mg) 经半制备型高效液相色谱分离 (18% MeOH, 3 mL·min⁻¹) 得到化合物 1 ($t_R = 62.9$ min, 2.1 mg)。A2-3-1-4 (370.2 mg) 经半制备型高效液相色谱分离 (13% MeCN, 3 mL·min⁻¹) 得到化合物 2 ($t_R = 40.1$ min, 2.8 mg) 和化合物 13 ($t_R = 26.1$ min, 7.9 mg)。A2-3-1-2 (130.5 mg) 经半制备型高效液相色谱分离 (42% MeOH, 3 mL·min⁻¹) 得到化合物 10 ($t_R = 11.5$ min, 4.8 mg)。A2-3-3 (5.4 g) 经硅胶柱色谱分离, 以二氯甲烷-甲醇 (20:1→1:1) 梯度洗脱, 得到 9 个组分, 即 A2-3-3-1~A2-3-3-9。A2-3-3-5 (320.3 mg) 经半制备型高效液相色谱分离 (38% MeOH, 3 mL·min⁻¹) 得到化合物 11 ($t_R = 24.1$ min, 2.6 mg)。A2-4 (15.5 g) 经硅胶柱色谱 (200~300 目) 分离, 以二氯甲烷-甲醇 (30:1→1:1) 梯度洗脱, 得到 6 个组分, 即 A2-4-1~A2-4-6。A2-4-1 (300.8 mg) 经半制备型高效液相色谱分离 (30% MeOH, 3 mL·min⁻¹) 得到化合物 5 ($t_R = 28.9$ min, 1.6 mg)。A2-4-4 (40.1 g) 经 Toyopearl HW-40C 柱色谱分离, 依次用 40% 甲醇、60% 甲醇和 80% 甲醇进行梯度洗脱, 得到 9 个组分, 即 A2-4-4-1~A2-4-4-9。A2-4-4-6 (500.0 mg) 经半制备型高效液相色谱分离 (26% MeOH, 3 mL·min⁻¹) 得到化合物 8 ($t_R = 34.4$ min, 4.9 mg)。A2-1 (45.1 g) 经 MCI gel 柱, 依次用水、10% 甲醇、20% 甲醇、30% 甲醇、40% 甲醇、50% 甲醇、60% 甲醇、70% 甲醇、80% 甲醇和 100% 甲醇进行梯度洗脱, 得到 5 个组分, 即 A2-1-1~A2-1-5。A2-1-3 (15.7 g) 经硅胶柱色谱分离, 以二氯甲烷-甲醇 (12:1→8:1) 梯度洗脱, 得到 5 个组分 A2-1-3-1~A2-1-3-5。A2-1-3-3 (60.8 mg) 经半制备型高效液相色谱分离 (12% MeCN, 3 mL·min⁻¹) 得到化合物 4 ($t_R = 30.2$ min, 6.2 mg)。A2-1-4 (8.6 g) 经硅胶柱色谱分离, 以二氯甲烷-甲醇 (40:1→2:1) 梯度洗脱, 得到 7 个组分, 即 A2-1-4-1~A2-1-4-7。A2-1-4-5 (95.8 mg) 经半制备型高效液相色谱分离 (38% MeOH, 3 mL·min⁻¹) 得

到化合物 **12** ($t_R = 42.9$ min, 5.7 mg)、**14** ($t_R = 26.5$ min, 7.9 mg) 和 **15** ($t_R = 21.2$ min, 4.6 mg)。

2 结构鉴定

化合物 **1** 无色蜡状物, 易溶于甲醇, HR-ESI-MS m/z : 485.179 8 $[M+Na]^+$ ($C_{24}H_{30}O_9Na$, Calcd. 485.178 2); IR ν_{max} : 3 398、1 622 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{20} -48$ (c 0.03, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 200 (4.47)、228 (3.92)、286 (3.51) nm; CD (MeOH) $\Delta\epsilon$: 221 (+0.60)、235 (-6.33)、285 (+0.27) nm; 1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) 和 ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) 数据见表 1。

化合物 **2** 黑色无定形粉末, 易溶于甲醇; HR-ESI-MS m/z : 203.031 7 $[M+Na]^+$ ($C_9H_8O_4Na$, Calcd. 203.031 5); 1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ_H 7.52 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, H-7), 7.03 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, H-2), 6.94 (1H, dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, H-6), 6.77 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-5), 6.22 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, H-8); ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) δ_C 127.9 (C-1), 116.0 (C-2), 146.7 (C-3), 149.4 (C-4), 116.1 (C-5), 122.8 (C-6), 146.8 (C-7), 116.5 (C-8)。以上数据与文献^[14]进行对比, 确定化合物为咖啡酸。

化合物 **3** 黄色无定形粉末, 易溶于甲醇; HR-ESI-MS m/z : 187.036 9 $[M+Na]^+$ ($C_9H_8O_3Na$, Calcd. 187.036 6); 1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ_H 7.48 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, H-2',6'), 7.72 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, H-3), 6.82 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, H-3',5'), 6.41 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, H-2); ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) δ_C 168.1 (C-1), 114.3 (C-2), 147.7 (C-3), 127.1 (C-1'), 131.3 (C-2',6'), 116.8 (C-3',5'), 161.5 (C-4')。以上数据与文献^[15]进行对比, 确定化合物为反式对羟基桂皮酸。

化合物 **4** 绿色无定形粉末, 易溶于甲醇, HR-ESI-MS m/z : 201.016 3 $[M+Na]^+$ ($C_9H_6O_4Na$, Calcd. 201.015 8); 1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ_H 7.78 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, H-4), 6.94 (1H, s, H-5), 6.75 (1H, s, H-8), 6.18 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, H-3); ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) δ_C 164.3 (C-2), 112.8 (C-3), 146.1 (C-4), 112.5 (C-4a), 113.0 (C-5), 144.6 (C-6), 152.0 (C-7), 103.6 (C-8), 150.5 (C-8a)。以上数据与文献^[16]进行对比, 确定该化合物为马栗树皮素。

化合物 **5** 棕色无定形粉末, 易溶于甲醇, HR-ESI-MS m/z : 215.031 9 $[M+Na]^+$ ($C_{10}H_8O_4Na$, Calcd. 215.031 5); 1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ_H 7.87 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, H-4), 7.12 (1H, s, H-5), 6.78 (1H, s, H-8), 6.21 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, H-3), 3.91 (3H, s, 7-OCH₃); ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) δ_C 164.1 (C-2), 112.6 (C-3), 147.1 (C-4), 112.5 (C-4a), 110.0 (C-5), 151.4 (C-6), 146.1 (C-7), 103.9 (C-8), 153.0 (C-8a), 56.8 (7-OCH₃)。以上数据

与文献^[17]进行对比, 确定该化合物为东莨菪素。

化合物 **6** 白色无定形粉末, 易溶于甲醇, HR-ESI-MS m/z : 293.100 7 $[M+Na]^+$ ($C_{13}H_{18}O_6Na$, Calcd. 293.099 6); 1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ_H 7.42 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, H-2, 6), 7.33 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, H-3, 5), 7.27 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, H-4), 4.93 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, H-7a), 4.67 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, H-7b), 4.35 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H-1'), 3.89 (1H, dd, $J = 12.0, 2.1$ Hz, H-6'a), 3.69 (1H, dd, $J = 12.0, 5.6$ Hz, H-6'b), 3.23~3.36 (4H, m, H-2'-5'); ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) δ_C 139.1 (C-1), 129.2 (C-2,6), 129.3 (C-3,5), 128.7 (C-4), 103.3 (C-1'), 75.2 (C-2'), 78.1 (C-3'), 71.7 (C-4'), 78.0 (C-5'), 62.8 (C-6'), 71.7 (C-7)。以上数据与文献^[18]进行对比, 确定该化合物为 benzyl-7-*O*- β -*D*-glucopyranoside。

化合物 **7** 淡黄色无定形粉末, 易溶于甲醇, HR-ESI-MS m/z : 325.090 7 $[M+Na]^+$ ($C_{13}H_{18}O_8Na$, Calcd. 325.089 4); 1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ_H 6.80 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-2), 6.69 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-6), 6.60 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, H-5), 4.74 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-1'), 3.90 (1H, d, $J = 11.8$ Hz, H-6'a), 3.83 (3H, s, H-7), 3.68 (1H, dd, $J = 11.8, 5.6$ Hz, H-6'b), 3.33~3.45 (4H, m, H-2'-5'); ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) δ_C 142.9 (C-1), 149.3 (C-2), 103.8 (C-3), 152.9 (C-4), 110.0 (C-5), 116.0 (C-6), 103.8 (C-1'), 75.0 (C-2'), 78.1 (C-3'), 71.6 (C-4'), 78.2 (C-5'), 62.6 (C-6'), 56.4 (C-7)。以上数据与文献^[19]进行对比, 确定化合物为它乔糖苷。

化合物 **8** 白色无定形粉末, 易溶于甲醇, HR-ESI-MS m/z : 415.101 2 $[M+Na]^+$ ($C_{19}H_{20}O_9Na$, Calcd. 415.099 6); 1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ_H 7.90 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H-2'',6''), 6.93 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, H-2',6'), 6.84 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, H-3'',5''), 6.60 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, H-3',5'), 4.74 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, H-1), 4.67 (1H, dd, $J = 11.7, 2.1$ Hz, H-6a), 4.35 (1H, dd, $J = 11.7, 7.5$ Hz, H-6b), 3.39~3.72 (4H, m, H-2'-5'); ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) δ_C 103.7 (C-1), 75.0 (C-2), 78.0 (C-3), 72.1 (C-4), 75.5 (C-5), 65.1 (C-6), 122.2 (C-1'), 116.2 (C-3',5'), 132.9 (C-2',6'), 163.6 (C-4'), 167.9 (C-7'), 153.9 (C-1''), 116.6 (C-2'',6''), 119.6 (C-3'',5''), 152.3 (C-4'')。以上数据与文献^[20]进行对比, 确定该化合物为 6-*O*-(4-hydroxybenzoyl) arbutin。

化合物 **9** 棕色蜡状物, 易溶于甲醇, HR-ESI-MS m/z : 281.042 9 $[M+Na]^+$ ($C_{14}H_{10}O_5Na$, Calcd. 281.042 6); 1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ_H 9.69 (1H, s, H-10), 7.31 (1H, s, H-4), 7.30 (1H, s, H-6), 6.91 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H-7), 6.85 (1H, s, H-2'), 6.74 (2H, s, H-5',6'), 5.21 (1H, s,

H-2); ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) δ_{C} 104.8 (C-2), 114.8 (C-4), 130.8 (C-5), 126.4 (C-6), 116.2 (C-7), 147.2 (C-8), 153.7 (C-9), 193.1 (C-10), 146.7 (C-1'), 115.4 (C-2'), 146.1 (C-3'), 131.1 (C-4'), 115.8 (C-5'), 119.4 (C-6')。以上数据与文献^[21]进行对比, 确定该化合物为2-(3',4'-二羟苯基)-1,3-胡椒环-5-醛。

化合物 10 黄色无定形粉末, 易溶于甲醇, HR-ESI-MS m/z : 543.185 5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_{11}\text{Na}$, Calcd. 543.183 7); ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ_{H} 7.14 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-5), 7.03 (1H, s, H-2), 6.95 (1H, d, $J = 1.1$ Hz, H-2'), 6.92 (1H, dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, H-6), 6.81 (1H, dd, $J = 8.1, 1.1$ Hz, H-6'), 6.76 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-5'), 4.84 (1H, br s, H-1''), 4.76 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, H-7), 4.71 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, H-7'), 4.25 (2H, m, H-9a, 9'a), 3.87 (3H, s, 3-OCH₃), 3.86 (3H, s, 3'-OCH₃), 3.39 (2H, m, H-9b, 9'b), 3.14 (2H, br s, H-8, 8'), 3.14~4.27 (6H, m, H-2''-6''); ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) δ_{C} 137.4 (C-1), 111.6 (C-2), 147.5 (C-3), 151.0 (C-4), 118.0 (C-5), 120.1 (C-6), 87.5 (C-7), 55.5 (C-8), 72.7 (C-9), 133.8 (C-1'), 111.0 (C-2'), 147.3 (C-3'), 149.1 (C-4'), 116.1 (C-5'), 119.8 (C-6'), 87.1 (C-7'), 55.4 (C-8'), 72.7 (C-9'), 102.8 (C-1''), 74.9 (C-2''), 77.8 (C-3''), 71.3 (C-4''), 78.2 (C-5''), 62.5 (C-6''), 56.7 (3-OCH₃), 56.4 (3'-OCH₃)。以上数据与文献^[22]进行对比, 确定该化合物为(-)-松脂素-4-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷。

化合物 11 棕色蜡状物, 易溶于甲醇, HR-ESI-MS m/z : 545.199 8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_{11}\text{Na}$, Calcd. 545.199 3); ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ_{H} 7.00 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-2), 6.87 (1H, dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, H-6), 6.77 (1H, br s, H-2'), 6.76 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-5), 6.72 (1H, br s, H-6'), 5.60 (1H, d, $J = 6.2$ Hz, H-7), 4.35 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1''), 4.21 (1H, dd, $J = 9.6, 5.5$ Hz, H-9a), 3.85 (3H, s, 3'-OCH₃), 3.82 (3H, s, 3-OCH₃), 3.76 (1H, m, H-8), 3.76 (1H, m, H-9b), 3.67 (1H, m, H-6''a), 3.62 (1H, m, H-6''b), 3.51 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, H-9'), 3.36 (1H, m, H-5''), 3.28 (1H, m, H-3''), 3.27 (1H, m, H-4''), 3.23 (1H, m, H-2''), 2.62 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, H-7'), 1.81 (2H, m, H-8'); ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) δ_{C} 134.8 (C-1), 110.7 (C-2), 149.0 (C-3), 147.5 (C-4), 116.1 (C-5), 119.7 (C-6), 89.0 (C-7), 53.3 (C-8), 72.5 (C-9), 136.9 (C-1'), 118.2 (C-2'), 145.2 (C-3'), 147.4 (C-4'), 129.6 (C-5'), 114.2 (C-6'), 32.9 (C-7'), 35.8 (C-8'), 62.2 (C-9'), 104.7 (C-1''), 75.2 (C-2''), 78.3 (C-3''), 71.6 (C-4''), 78.1 (C-5''), 62.8 (C-6''), 56.7 (3-OCH₃), 56.4 (3'-OCH₃)。以上数据与文献^[23]进行对比, 确定该化合物为(7*S*,8*R*)-二氢去氢二

愈创木基醇-9-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷。

化合物 12 黄色蜡状物, 易溶于甲醇, HR-ESI-MS m/z : 545.199 5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_{11}\text{Na}$, Calcd. 545.199 3); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ_{H} 6.90 (1H, br s, H-2), 6.76 (2H, br s, H-5, 6), 6.71 (2H, s, H-2', 6'), 5.40 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, H-7), 4.11 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1''), 3.78 (1H, m, H-9'a), 3.76 (3H, s, 3'-OCH₃), 3.74 (3H, s, 3-OCH₃), 3.68 (1H, m, H-9a), 3.60 (1H, m, H-9b), 3.60 (1H, m, H-6''a), 3.44 (1H, m, H-6''b), 3.42 (1H, m, H-8), 3.41 (1H, m, H-9'b), 3.13 (1H, m, H-4''), 3.06 (2H, m, H-3'',5''), 2.96 (1H, m, H-2''), 2.58 (2H, dd, $J = 8.8, 6.5$ Hz, H-7'), 1.79 (2H, m, H-8'); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz) δ_{C} 132.6 (C-1), 110.3 (C-2), 147.5 (C-3), 146.3 (C-4), 115.3 (C-5), 118.5 (C-6), 86.9 (C-7), 53.3 (C-8), 63.0 (C-9), 134.7 (C-1'), 112.5 (C-2'), 143.4 (C-3'), 145.6 (C-4'), 129.1 (C-5'), 116.6 (C-6'), 31.4 (C-7'), 31.5 (C-8'), 68.0 (C-9'), 103.0 (C-1''), 73.5 (C-2''), 76.9 (C-3''), 70.1 (C-4''), 76.8 (C-5''), 61.1 (C-6''), 55.6 (3-OCH₃), 55.7 (3'-OCH₃)。以上数据与文献^[9]进行对比, 确定该化合物为(7*S*,8*R*)-二氢去氢二松柏醇-9'-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷。

化合物 13 黄色无定形粉末, 易溶于甲醇, HR-ESI-MS m/z : 443.167 8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_8\text{Na}$, Calcd. 443.167 6); ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz) δ_{H} 6.58 (1H, s, H-2), 6.38 (2H, s, H-2',6'), 4.31 (1H, d, $J = 5.6$ Hz, H-7'), 3.86 (3H, s, 3-OCH₃), 3.74 (6H, s, 3',5'-OCH₃), 3.59 (1H, m, H-9a), 3.47~3.51 (3H, m, H-9b, H-9'), 3.38 (3H, s, 5-OCH₃), 2.70 (1H, m, H-7a), 2.57 (1H, m, H-7b), 1.97 (1H, m, H-8'), 1.63 (1H, m, H-8); ^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz) δ_{C} 130.2 (C-1), 126.2 (C-2), 148.6 (C-3), 138.9 (C-4), 147.7 (C-5), 107.8 (C-6), 33.6 (C-7), 40.9 (C-8), 66.8 (C-9), 139.3 (C-1'), 106.8 (C-2', 6'), 149.0 (C-3', 5'), 134.5 (C-4'), 42.3 (C-7'), 64.1 (C-9'), 60.1 (5-OCH₃), 56.7 (3-OCH₃), 56.6 (3',5'-OCH₃)。以上数据与文献^[24]进行对比, 确定该化合物为(+)-南烛木树脂酚。

化合物 14 黄色蜡状物, 易溶于甲醇, HR-ESI-MS m/z : 545.199 3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_{11}\text{Na}$, Calcd. 545.199 3); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ_{H} 6.68 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5'), 6.64 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-2'), 6.61 (1H, s, H-5), 6.51 (1H, dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, H-6'), 6.10 (1H, s, H-2), 3.95 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1''), 3.72 (1H, s, H-7'), 3.71 (3H, s, 3'-OCH₃), 3.70 (3H, s, 4-OCH₃), 3.60 (1H, m, H-9a), 3.57 (1H, m, H-9b), 3.53 (2H, m, H-9'), 3.47 (2H, m, H-6''), 3.08 (2H, m, H-3'',4''), 2.94 (2H, m, H-2'',5''), 2.74

(1H, m, H-7a), 2.64 (1H, m, H-7b), 1.83 (1H, m, H-8'), 1.83 (1H, m, H-8); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ_{C} 132.2 (C-1), 116.3 (C-2), 144.7 (C-3), 145.6 (C-4), 113.2 (C-5), 127.3 (C-6), 32.2 (C-7), 43.6 (C-8), 68.7 (C-9), 137.0 (C-1'), 111.8 (C-2'), 147.3 (C-3'), 144.1 (C-4'), 115.3 (C-5'), 121.6 (C-6'), 46.2 (C-7'), 38.8 (C-8'), 60.8 (C-9'), 102.8 (C-1''), 73.5 (C-2''), 76.8 (C-3'', 5''), 69.9 (C-4''), 63.3 (C-6''), 55.7 (4-OCH₃), 55.5 (3'-OCH₃)。以上数据与文献^[25]进行对比, 确定该化合物为(+)-异落叶松树脂醇-9-*O*- β -D-吡喃葡萄糖苷。

化合物 **15** 黄色蜡状物, 易溶于甲醇, HR-ESI-MS m/z : 545.200 4 [M+Na]⁺ (C₂₆H₃₄O₁₁Na, Calcd. 545.199 3); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ_{H} 6.80 (1H, d, J = 1.7 Hz, H-2'), 6.68 (1H, d, J = 8.1 Hz, H-5'), 6.50 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz, H-6'), 6.60 (1H, s, H-2), 6.07 (1H, s, H-5), 4.02 (1H, d, J = 10.7 Hz, H-7), 3.95 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-1''), 3.90 (1H, dd, J = 9.8, 2.1 Hz, H-9a), 3.72 (3H, s, 3'-OCH₃), 3.70 (3H, s, 3-OCH₃), 3.64 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-9'a), 3.60 (1H, dd, J = 10.6, 2.9 Hz, H-9b), 3.47 (2H, m, H-6''), 3.14 (1H, m, H-9'b), 2.97~3.04 (4H, m, H-2''-5''), 2.72 (2H, d, J = 7.9 Hz, H-7), 1.91 (1H, m, H-8), 1.71 (1H, m, H-8'); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ_{C} 136.9 (C-1'), 113.9 (C-2'), 147.2 (C-3'), 144.1 (C-4'), 115.5 (C-5'), 121.1 (C-6'), 45.5 (C-7'), 44.1 (C-8'), 67.6 (C-9'), 127.1 (C-1), 111.9 (C-2), 145.5 (C-3), 144.5 (C-4), 116.3 (C-5), 132.7 (C-6), 32.5 (C-7), 37.5 (C-8), 62.8 (C-9), 104.1 (C-1''), 73.5 (C-2''), 76.7 (C-3''), 70.1 (C-4''), 76.8 (C-5''), 61.1 (C-6''), 55.6 (3'-OCH₃), 55.5 (3-OCH₃)。结合文献^[26]数据对比, 确定该化合物为异落叶松树脂醇-9'-*O*- β -D-吡喃葡萄糖苷。

3 抗阿尔茨海默症活性实验

3.1 化合物 1~15 处理方法 化合物 **1~15** 在超净台内使用 DMSO 溶液配制浓度为 10 mmol·L⁻¹ 母液, 使用 0.25 μm 的微孔滤膜进行过滤除菌, 之后再使用 1640 培养基将化合物 **1~15** 稀释为 1 mmol·L⁻¹。所有配制好的化合物均放于 -20 °C 冰箱保存。

3.2 PC12 细胞培养 PC12 细胞使用含有 10% FBS 的 1640 培养基 (含青霉素、链霉素均为 100 kU·L⁻¹), 置于 37 °C、5% CO₂ 的恒温培养箱中培养, 更换培养液两天一次。待细胞生长至对数生长期, 弃去原培养基, 用 1 mL 胰酶消化细胞, 加含血清培养液终止反应并传代。

3.3 MTT 法检测化合物 1~15 对 A β ₂₅₋₃₅ 诱导 PC12 细胞损伤的影响 将对数期生长的 PC12 细胞以细胞密度为 4×10⁴·mL⁻¹ 接种于 96 孔板中, 每孔 100 μL , 每组设置 6 个复孔, 置于 37 °C、5% CO₂ 的恒温培养箱中培养。

培养 24 h 后, 分为空白组 (control)、模型组 (model, A β ₂₅₋₃₅, 20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 和给药组 (**1~15**, 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 继续培养 24 h 后, 每孔加入 20 μL MTT 溶液 (5 mg·mL⁻¹) 孵育 4 h。弃去 MTT 后每孔加入 150 μL DMSO, 振荡 10 min 使其完全溶解, 并使用酶标仪在 490 nm 波长下测定各孔吸光度值 (A), 重复 3 次, 计算细胞活力。

4 酸水解

化合物 **1** (1.0 mg) 加入 2.5 mL 2 mol·L⁻¹ HCl-H₂O 中, 80 °C 下加热 3 h, 反应混合物中加入 EtOAc 萃取 3 次, 每次 3 mL。低温减压条件下浓缩水层, 浓缩过程中反复加 H₂O 稀释, 最终得到中性残留物。残留物溶于色谱 MeOH (1.5 mL), 进行高效液相色谱分析。色谱条件如下: 色谱柱 (CHIRALPAK AD-H, 250 mm × 4.6 mm, 5 μm), 流动相 (正己烷: 无水乙醇 = 82: 18; 0.5 mL·min⁻¹), 蒸发光散射检测器条件 (漂移管温度: 75 °C; 气体压力: 20.0 psi; 柱温: 30 °C)。标准糖的保留时间为: D-葡萄糖 (21.413, 22.554 min) 和 L-葡萄糖 (22.099, 23.648 min)。通过比较标准糖和化合物 **1** 中单糖的保留时间确定单糖的种类。

作者贡献: 杨梦负责化合物的分离、鉴定和文章撰写; 曹兵负责对化合物的抗阿尔茨海默症活性进行筛选; 朱登辉、周诗琪、杨颖、魏俊俊、陶思琦和张博文对提取分离和结构鉴定提供了一定帮助; 郝志友对实验中遇到的问题给予指导并负责相关稿件的修改; 郑晓珂和冯卫生负责实验设计、稿件修改等工作。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

References

- [1] Fang Q, Chen XB, Rong L, et al. Research progress on chemical constituents, bioactivities, formula applications and quality control of *Cornus officinalis* [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2020, 32: 1244-1258.
- [2] Ye XS, He J, Zhang JL, et al. Study on the chemical constituents of *Cornus officinalis* [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2016, 41: 4605-4609.
- [3] Xu JY, Hu Z, Gao Y, et al. Hypoglycemic effects of iridoid glycoside in *Cornus officinalis* extract on diabetic mice [J]. LiShiZhen Med Mater Med Res (时珍国医国药), 2014, 25: 2386-2388.
- [4] Li YL, Ma DL, Zhang L, et al. Roles of NAMPT and NAD decline in pathogenesis of Parkinson disease in mice [J]. Chin J Pharmacol Toxicol (中国药理学与毒理学杂志), 2021, 35: 652.
- [5] Zhou R, Tang ZS, Wu J, et al. Applicability of membrane separation technique for concentrating anti-inflammatory compounds of *Cornus officinalis* decoction based on anti-rheumatoid arthritis activity [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2019, 50: 1182-1188.

- [6] Peng ZC, He J, Pan XG, et al. Isolation and identification of chemical constituents from fruit of *Cornus officinalis* [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2021, 52: 4480-4486.
- [7] Li YC, Yang J, Li JK, et al. Two new secoiridoid glucosides from the twigs of *Cornus officinalis* [J]. Chem Nat Compd, 2016, 52: 647-650.
- [8] Pieters L, van Dyck S, Gao M, et al. Synthesis and biological evaluation of dihydrobenzofuran lignans and related compounds as potential antitumor agents that inhibit tubulin polymerization [J]. J Med Chem, 1999, 42: 5475-5481.
- [9] He C, Cao YG, Qi M, et al. A new lignan from *Gleditsiae spina* [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2020, 55: 2951-2954.
- [10] Matsuda N, Sato H, Yaoita Y, et al. Isolation and absolute structures of the neolignan glycosides with the enantiometric aglycones from the leaves of *Viburnum awabuki* K. KOCH [J]. Chem Pharm Bull, 1996, 44, 1122-1123.
- [11] Li YL, Gao YX, Jin HZ, et al. Chemical constituents of *Abies fabri* [J]. Phytochem, 2015, 117: 135-143.
- [12] Cao YG, Ren YJ, Liu YL, et al. Iridoid glycosides and lignans from the fruits of *Gardenia jasminoides* Eills [J]. Phytochem, 2021, 190: 112893.
- [13] Zhu DH, Zhang JK, Jia JF, et al. Lignans and terpenoids from the stem of *Ephedra equisetina* Bunge [J]. Phytochemistry, 2022, 200: 113230.
- [14] Li BL, Shen YH, Du L. Chemical constituents from fleshy scale leaves of *Lilium lancifolium* [J]. J Chin Med Mater (中药材), 2021, 44: 2588-2593.
- [15] Huo LN, Wang W, Liu Y, et al. Chemical constituents from leaves of *Perilla frutescens* [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2016, 47: 26-31.
- [16] Cheng LZ, Guo PX, Dai WF, et al. Phenolic compounds from *Lycium ruthenicum* [J]. Mod Chin Med (中国现代中药), 2018, 20: 159-162, 178.
- [17] Ren G, Luo ZP, Huang HL, et al. Study on the chemical constituents of the roots of *Dendropanax chevalieri* [J]. J Chin Med Mater (中药材), 2012, 35: 62-64.
- [18] Liu Y, Wang ZR, He WJ, et al. Chemical constituents from stems and leaves of *Micromelum integerrimum* [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2015, 50: 475-479.
- [19] Yang ZY, Wei YF, Zhou ZH, et al. Chemical constituents in fractions with vasoactive activity from leaves of *Magnolia officinalis* [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2013, 44: 260-264.
- [20] Velandia JR, Carvalho MG, Braz-Filho R, et al. Biflavonoids and a glucopyranoside derivative from *Ouratea semiserrata* [J]. Phytochem Anal, 2002, 13: 283-292.
- [21] Chen ZX, Gao WY, Liu DL, et al. Chemical constituents isolated from *Sargentodoxa cuneate* [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2010, 41: 867-870.
- [22] Xu XY, Xie HH, Wei XY. Five glycosides from the seeds of *Litchi chinensis* [J]. J Trop Subtrop Bot (热带亚热带植物学报), 2012, 20: 206-208.
- [23] Su DM, Tang WZ, Hu YC, et al. Lignan glycosides from *Neolal-somitra integrifoliola* [J]. J Nat Prod, 2008, 71: 784-788.
- [24] Li M, Zhang ZG, Shi JY, et al. Isolation and identification of the chemical constituents of *Chaenomeles sinensis* [J]. Chin J Chem (中国药物化学杂志), 2020, 30: 481-486.
- [25] Wang LN, Feng D, Hu HW, et al. Chemical constituents from *Sanguisorba officinalis* [J]. Chin Tradit Pat Med (中成药), 2019, 41: 1298-1303.
- [26] Shi YX, He J, Zhang J, et al. Chemical constituents of *Euphorbia fischeriana* [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2020, 51: 2107-2111.