

诺丽果中化学成分及其抑制滑膜成纤维细胞增殖活性研究

沈章阳¹, 关若晴¹, 都孟然¹, 边缘¹, 王俞¹, 索新元¹, 熊舒荭¹,
刘艳萍^{1, 2, 3*}, 付艳辉^{1, 2, 3*}

(1. 海南师范大学 热带药用资源化学教育部重点实验室, 海南 海口 571127;
2. 海南师范大学 南药资源产业化关键技术研究海南省工程研究中心, 海南 海口 571127;
3. 海南师范大学 海口市热带果蔬研究与开发重点实验室, 海南 海口 571127)

[摘要] 综合运用硅胶柱色谱、ODS 柱色谱、Sephadex LH-20 凝胶柱色谱以及制备型 HPLC 等色谱分离技术对茜草科巴戟天属植物海滨木巴戟 *Morinda citrifolia* 果实(诺丽果)中的化学成分进行系统研究。根据分离得到化合物的理化性质和波谱数据,并通过与文献中已经报道的相应化合物的数据进行对比,鉴定了从诺丽果的 90% 乙醇提取物中分离得到的 22 个化合物,分别鉴定为 moricitritone(1)、2'-deoxythymidine(2)、cyclo-(L-Pro-L-Tyr)(3)、methyl-5-hydroxy-2-pyridinecarb-oxylate(4)、methyl pyroglutamate(5)、bisbenzopyran(6)、epipinoresinol(7)、3,3'-bisdemethylpinoresinol(8)、3,3'-bisdemethyltanegool(9)、均苯三甲酸(10)、crypticin B(11)、曲酸(12)、香草酸(13)、原儿茶酸(14)、5-羟甲基糠醛(15)、blumenol A(16)、1-O-(9Z,12Z-octadecadienyl) glycerol(17)、mucic acid dimethylester(18)、methyl 2-O-β-D-glucopyranosylbenzoate(19)、2-phenylethyl-O-β-D-glucoside(20)、东莪若内酯(21)和槲皮素(22)。其中化合物 1 为 1 个新的吡喃酮衍生物,化合物 2、4~7、10~12 和 17 为首次从巴戟天属植物中分离得到,化合物 18 为首次从海滨木巴戟中分离得到。此外,采用 MTS 法对分离得到的所有化合物 1~22 在体外抑制滑膜细胞增殖的活性进行了测定,基于此初步评价了化合物 1~22 的抗类风湿性关节炎活性。抗类风湿性关节炎活性评价结果表明新吡喃酮衍生物(1)、生物碱(2~5)、木脂素(6、9)以及糖苷(19~20)均表现出了较为显著的抗类风湿性关节炎活性,它们对 MH7A 滑膜成纤维细胞增殖抑制活性的 IC₅₀ 为 (3.69±0.08) ~ (168.96±0.98) μmol·L⁻¹。

[关键词] 诺丽果; 吡喃酮衍生物; 生物碱; 木脂素; 酚酸; 抑制滑膜成纤维细胞增殖活性

Chemical constituents from fruits of *Morinda citrifolia* and their inhibitory effects on proliferation of synoviocytes *in vitro*

SHEN Zhang-yang¹, GUAN Ruo-qing¹, DU Meng-ran¹, BIAN Yuan¹, WANG Yu¹, SUO Xin-yuan¹, XIONG Shu-hong¹,
LIU Yan-ping^{1, 2, 3*}, FU Yan-hui^{1, 2, 3*}

(1. Key Laboratory of Tropical Medicinal Resource Chemistry of Ministry of Education, Hainan Normal University, Haikou 571127, China; 2. Engineering Research Center for Industrialization of Southern Medicinal Plants Resources of Hainan Province, Hainan Normal University, Haikou 571127, China; 3. Key Laboratory of Research and Development of Tropical Fruits and Vegetables of Haikou City, Hainan Normal University, Haikou 571127, China)

[收稿日期] 2022-04-04

[基金项目] 国家自然科学基金项目(32070390, 21967008, 22067005); 海南省重点研发计划项目(ZDYF2022SHFZ028); 海南省省级大学生创新训练项目(S202111658012, S202111658011); 海南师范大学校级大学生创业实践项目(HSRS21-037, HSRS21-027, HSRS21-045, HSRS21-041); 海口市科技计划项目创新平台建设项目(2017050, 2020054)

[通信作者] * 刘艳萍, 研究员, 硕士生导师, 主要从事天然活性物质的发现及作用机制研究, E-mail: liuyanpinghs@163.com; * 付艳辉, 教授, 博士生导师, 主要从事天然活性物质的发现及应用研究, E-mail: fuyanhu80@163.com

[作者简介] 沈章阳, 博士研究生, E-mail: shenzhangyang401@163.com

[Abstract] The chemical constituents from the fruits of *Morinda citrifolia* were systematically explored by chromatographic fractionation methods including silica gel, octadecylsilyl (ODS) gel, Sephadex LH-20 gel, and preparative high performance liquid chromatography (pre-HPLC). The chemical structures of all isolated compounds were identified on the basis of their physicochemical properties, spectroscopic analyses, as well as the comparisons of their physicochemical and spectroscopic data with the reported data in literature. As a result, 22 isolated compounds from the 90% ethanol extract of the fruits of *M. citrifolia* were identified, which were moricitritone (1), 2'-deoxythymidine (2), cyclo-(L-Pro-L-Tyr) (3), methyl-5-hydroxy-2-pyridinecarboxylate (4), methyl pyroglutamate (5), bisbenzopyran (6), epipinoresinol (7), 3,3'-bisdemethyl pinoresinol (8), 3,3'-bisdemethyltanegool (9), trimesic acid (10), crypticin B (11), kojic acid (12), vanillic acid (13), protocatechoic acid (14), 5-hydroxymethyl furfural (15), blumenol A (16), 1-O-(9Z, 12Z-octadecadienoyl) glycerol (17), mucic acid dimethylester (18), methyl 2-O-β-D-glucopyranosylbenzoate (19), 2-phenylethyl-O-β-D-glucoside (20), scopoletin (21), and quercetin (22). Among them, compound 1 was a new pyrone derivative, compounds 2, 4-7, 10-12, and 17 were isolated from the plants belonging to *Morinda* genus for the first time, and compound 18 was obtained from *M. citrifolia* for the first time. Moreover, on the basis of testing the activities of all isolated compounds on inhibiting the proliferation of synovial fibroblasts *in vitro* by MTS assay, the anti-rheumatoid arthritis activities of all isolated compounds were initially evaluated. The results showed that compounds 1-6, 9, 19, and 20 exhibited remarkable anti-rheumatoid arthritis activities, which displayed the inhibitory effects on the proliferation of MH7A synovial fibroblast cells with the IC₅₀ values in the range of (3.69±0.08) to (168.96±0.98) μmol·L⁻¹.

[Key words] fruits of *Morinda citrifolia*; pyrone derivative; alkaloids; lignans; phenolic acids; inhibitory effects on the proliferation of synoviocytes

DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20220421.203

海滨木巴戟 *Morinda citrifolia* L. 为茜草科巴戟天属植物, 是一种生长于热带及亚热带的多年生常绿阔叶灌木或小乔木^[1]。海滨木巴戟的果实, 又名诺丽果, 被波利尼西亚土著作为民间药物使用已有两千余年历史, 普遍认为诺丽果具有良好的治疗糖尿病、关节炎、高血压病以及心脏病等慢性疾病的疗效^[2-3]。随着人们生活质量的提高和保健意识的增强, 诺丽果的多种药用价值和保健功能逐步得到证实和利用, 其迅速成为世界药用植物和保健类产品研究者的新宠^[2]。现代植物化学研究表明, 诺丽果中含有蒽醌类、苯丙素类、黄酮类、萜类、甾体类、糖苷类以及脂肪酸类等多种结构类型化合物, 截至目前已经从诺丽果中分离鉴定了 300 余个结构类型丰富的化合物^[4]。现代药理学研究表明, 诺丽果提取物及从中分离鉴定的化学成分具有显著的抗菌、抗炎、抗肿瘤、抗氧化、抗糖尿病、镇痛、调节免疫、保护肝脏以及保护心血管等多种生物活性^[4]。本研究在前期研究中发现海南种植的诺丽果的 90% 乙醇提取物具有显著的抗类风湿性关节炎活性, 诺丽果的 90% 乙醇提取物对 MH7A 滑膜成纤维细胞增殖抑制活性的 IC₅₀ 为 (68.29±0.18) μg·mL⁻¹。为了更合理地开发和利用诺丽果药用植物资源, 充分发挥其药用价值, 本研究对诺丽果的乙醇提取物中的化学成分进行了系统研究, 从中分离鉴定了 22 个化

物, 分别鉴定为 moricitritone (1)、2'-deoxythymidine (2)、cyclo-(L-Pro-L-Tyr) (3)、methyl-5-hydroxy-2-pyridinecarb-oxylate (4)、methyl pyroglutamate (5)、bisbenzopyran (6)、epipinoresinol (7)、3,3'-bisdemethylpinoresinol (8)、3,3'-bisdemethyltanegool (9)、均苯三甲酸 (10)、crypticin B (11)、曲酸 (12)、香草酸 (13)、原儿茶酸 (14)、5-羟甲基糠醛 (15)、blumenol A (16)、1-O-(9Z, 12Z-octadecadienoyl) glycerol (17)、mucic acid dimethylester (18)、methyl 2-O-β-D-glucopyranosylbenzoate (19)、2-phenylethyl-O-β-D-glucoside (20)、东莨菪内酯 (21) 和槲皮素 (22)。其中化合物 1 为 1 个新的吡喃酮衍生物, 化合物 2、4~7、10~12 和 17 为首次从巴戟天属植物中分离得到, 化合物 18 为首次从海滨木巴戟中分离得到。此外, 采用 MTS 法对分离得到的所有化合物 1~22 在体外抑制滑膜细胞增殖的活性进行了测定, 基于此初步评价了化合物 1~22 的抗类风湿性关节炎活性。活性评价结果表明新吡喃酮衍生物 (1)、生物碱 (2~5)、木脂素 (6、9) 以及糖苷 (19~20) 具有较为显著的抗类风湿性关节炎活性, 它们对 MH7A 滑膜成纤维细胞增殖抑制活性的 IC₅₀ 为 (3.69±0.08) ~ (168.96±0.98) μmol·L⁻¹。

1 材料

Bruker AV-400 型超导核磁共振仪(德国 Bruker

公司); Finnigan LCQ Advantage MAX 型质谱仪(美国 ThermoFisher Scientific 公司); Beckman DU640 型紫外-可见分光光度计(美国 Beckman Coulter 公司); Bio-Rad FTS-135 型红外光谱仪(美国 Bio-Rad 公司); BUCHI Sepacore 型中低压制备色谱(瑞士 BUCHI 公司); Thermo U3000 制备型高效液相色谱仪(美国 ThermoFisher Scientific 公司); 薄层硅胶 GF₂₅₄ 和柱色谱硅胶(青岛海洋化工有限公司); YMC ODS-AQ 制备型高效液相色谱柱(20 mm×250 mm, 5 μm, 日本 YMC 株式会社); ODS 柱色谱材料(ODS 50 μm, 日本 YMC 株式会社); EYELA N-4001 型旋转蒸发仪(日本东京理化器械株式会社); XPR105DR/AC 型电子天平(瑞士 METTLER TOLEDO 公司); OLYMPUS-IX70 型生物倒置显微镜(日本 Olympus 株式会社); Thermo HERAcell 240i 型 CO₂ 恒温细胞培养箱(美国 ThermoFisher Scientific 公司); Tecan Infinite Pro 型全波长多功能酶标仪(瑞士 Tecan 公司); BHC-1300B2 型超净工作台(苏州安泰空气技术有限公司); 噻唑蓝(德国 Merck 公司); 胰蛋白酶、磷酸盐缓冲液、F12 培养基、胎牛血清和双抗(美国 ThermoFisher Scientific 公司); MH7A 滑膜成纤维细胞来源于美国模式培养物集存库(American Type Culture Collection, ATCC)细胞库, 购自于上海冠导生物工程有限公司。其他试剂均为色谱纯试剂或者分析纯试剂(广东西陇化工股份有限公司)。

诺丽果于 2018 年 6 月采集于海南省海口市雷琼火山群世界地质公园, 经海南师范大学南药资源产业化关键技术研究海南省工程研究中心付艳辉教授鉴定为茜草科巴戟天属海滨木巴戟 *M. citrifolia* 的果实(诺丽果), 凭证标本(No. MOCI20180602)保存于海南师范大学热带药用资源化学教育部重点实验室标本室。

2 提取分离

将阴干的海滨木巴戟果实(诺丽果)(17.8 kg)粉碎后用 90% 乙醇冷浸提取 5 次, 每次提取 3 d, 回收溶剂后得乙醇提取总浸膏。将乙醇提取总浸膏加水混悬后分别依次用石油醚和乙酸乙酯各萃取 5 次, 回收溶剂后得石油醚萃取部位(729.6 g)和乙酸乙酯萃取部位(532.8 g)。乙酸乙酯萃取部位(530.0 g)经硅胶柱色谱分离, 以石油醚-乙酸乙酯体系(100:0~50:50)为洗脱剂进行梯度洗脱, 得到 7 个流分(Fr. 1~Fr. 7)。Fr. 4(87.1 g)经 ODS

柱色谱分离, 以甲醇-水体系(50:50~100:0)为洗脱剂进行梯度洗脱, 得到 5 个亚流分(Fr. 4A~Fr. 4E)。Fr. 4A(31.1 g)经硅胶柱色谱进行分离, 以氯仿-甲醇体系(100:0~70:30)为洗脱剂进行梯度洗脱, 再经制备型 HPLC 制备(流动相为甲醇-水 85:15)得到化合物 10(9.9 mg)、11(8.5 mg)、13(12.7 mg); Fr. 4B(8.3 g)经硅胶柱色谱进行分离, 以氯仿-甲醇体系(100:0~40:60)为洗脱剂进行梯度洗脱, 再经制备型 HPLC 制备(流动相为甲醇-水 80:20)得到化合物 1(32.8 mg)、15(6.3 mg)、21(13.8 mg); Fr. 4C(4.1 g)经硅胶柱色谱进行分离, 以氯仿-甲醇体系(100:0~60:40)为洗脱剂进行梯度洗脱, 再经制备型 HPLC 制备(流动相为甲醇-水 50:50)得到化合物 6(9.9 mg)、7(24.0 mg)、22(45.5 mg); Fr. 4D(4.3 g)经硅胶柱色谱进行分离, 以石油醚-丙酮(100:0~50:50)为洗脱体系进行梯度洗脱, 再经制备型 HPLC 制备(流动相为甲醇-水 50:50)得到化合物 17(55.7 mg); Fr. 5(255.8 g)经硅胶柱色谱进行分离, 以石油醚-乙酸乙酯体系(100:0~30:70)为洗脱剂进行梯度洗脱, 得到 4 个亚流分(Fr. 5A~Fr. 5D)。Fr. 5B(43.0 g)经 ODS 柱色谱分离, 以甲醇-水体系(50:50~100:0)为洗脱剂进行梯度洗脱, 得到 5 个亚流分(Fr. 5B-a~Fr. 5B-e)。Fr. 5B-a(31.2 g)经硅胶柱色谱进行分离, 以氯仿-甲醇体系(100:0~50:50)为洗脱剂进行梯度洗脱, 再经制备型 HPLC 制备(流动相为甲醇-水 50:50)得到化合物 5(26.8 mg)、8(21.9 mg)、9(40.5 mg)、12(66.8 mg)、14(34.5 mg)、16(8.9 mg); Fr. 6(76.1 g)经 ODS 柱色谱分离, 以甲醇-水体系(60:40~100:0)为洗脱剂进行梯度洗脱, 得到 6 个亚流分(Fr. 6A~Fr. 6F)。Fr. 6A(36.1 g)经硅胶柱色谱进行分离, 以氯仿-甲醇体系(100:0~50:50)进行梯度洗脱, 再经制备型 HPLC 制备(流动相为乙腈-水 80:20)得到化合物 2(6.9 mg)、4(258.6 mg)、18(59.2 mg); Fr. 6B(6.5 g)经硅胶柱色谱进行分离, 以氯仿-甲醇体系(100:0~50:50)为洗脱剂进行梯度洗脱, 再经制备型 HPLC 制备(流动相为乙腈-水 50:50)得到化合物 3(10.3 mg)、19(70.4 mg)、20(13.0 mg)。

3 结构鉴定

化合物 1 白色无定形粉末; HR-ESI-MS m/z 173.044 8 $[M+H]^+$ (计算值 $C_7H_9O_5$, 173.044 5),

可确定该化合物的分子式为 $C_7H_8O_5$, 不饱和度为 4; $\lambda_{\max}(\log \varepsilon)$: 219 (3.98), 261 (3.67), 296 (4.18) nm, 提示化合物 **1** 为 1 个吡喃酮衍生物^[5]。在化合物 **1** 的 IR 光谱中, 在 3 228, 2 973, 2 878, 1 598, 1 492, 1 448, 1 406, 1 380 cm^{-1} 处有吸收峰, 提示在化合物 **1** 的化学结构中存在羟基、共轭的酮羰基、双键以及甲基^[5]。在化合物 **1** 的 $^1\text{H-NMR}$ 谱中, 低场区化学位移为 δ_{H} 7.95 (1H, s, H-6) 的单峰氢信号的存在提示化合物 **1** 的化学结构中含有 1 个三取代双键; 高场区 2 个化学位移分别为 δ_{H} 4.52 (2H, s, H-7) 和 3.43 (3H, s, 7-OCH₃) 的单峰氢信号的存在提示化合物 **1** 的结构中存在 1 个亚甲基和 1 个甲氧基。化合物 **1** 的 $^{13}\text{C-NMR}$ 和 DEPT 谱数据提示化合物 **1** 的结构中含有 7 个碳, 包括 5 个 sp^2 杂化碳, 即化学位移为 δ_{C} 168.3 (C-4), 147.5 (C-3), 143.9 (C-5), 142.1 (C-2), 139.5 (C-6) 的碳, 这 5 个 sp^2 杂化碳可以被进一步归属为 1 个酮羰基和 2 个双键; 此外, 高场区 2 个 sp^3 杂化的、化学位移为 δ_{C} 66.1 (C-7) 和 58.8 (7-OCH₃) 的碳信号的存在提示化合物 **1** 的结构中含有 1 个亚甲基和 1 个甲氧基。以上波谱数据与已知化合物 argutone 的波谱数据极其相似, 提示化合物 **1** 与已知化合物 argutone 具有极其相似的结构^[5]。仔细比较化合物 **1** 与已知化合物 argutone 的波谱数据, 发现两者的主要区别在于在化合物 **1** 的 C-7 位上为甲氧基取代, 而在已知化合物 argutone 的 C-7 位上为乙氧基取代, 以上推断可以被化学位移为 δ_{H} 3.43 (3H, s, 7-OCH₃) 和 δ_{C} 58.8 (7-OCH₃) 的甲氧基信号的出现, 以及化学位移为 δ_{H} 3.43 (3H, s, 7-OCH₃) 的甲氧基氢信号与化学位移为 δ_{C} 66.1 (C-7) 的碳信号的 HMBC 相关和化学位移为 δ_{H} 4.52 (2H, s, H-7) 的亚甲基氢信号与化学位移为 δ_{C} 58.8 (7-OCH₃) 的碳信号的 HMBC 相关所证实。详细的 2D NMR 谱图分析进一步确定了新化合物 **1** 的化学结构, 至此, 确定了化合物 **1** 的化学结构, 见图 1, 并将化合物 **1** 命名为 moricitritone, 化合物 **1** 的 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 数据见表 1。

化合物 2 白色无定形粉末, 改良碘化铋钾显色反应阳性; ESI-MS m/z 243.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.70 (1H, s, H-6), 6.16 (1H, t, $J=6.9$ Hz, H-1'), 4.24 (1H, m, H-3'), 3.76 (1H, m, H-4'), 3.56

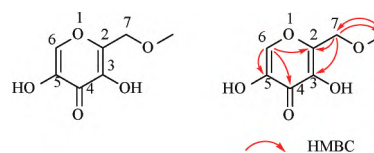


图 1 化合物 **1** 的化学结构和关键 HMBC 相关

Fig.1 Chemical structure and key HMBC correlations of compound **1**

表 1 化合物 **1** 的 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 波谱数据 (CDCl₃, 400/100 MHz)

Table 1 $^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$ data of compound **1** (CDCl₃, 400/100 MHz)

No.	δ_{H}	δ_{C}
2	—	142.1 s
3	—	147.5 s
4	—	168.3 s
5	—	143.9 s
6	7.95 (1H, s)	139.5 d
7	4.53 (2H, s)	66.1 t
7-OCH ₃	3.44 (3H, s)	58.8 q

(2H, m, H-5'), 2.06 (2H, m, H-2'), 1.77 (3H, s, 5-CH₃); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 163.8 (C-4), 150.5 (C-2), 136.2 (C-6), 109.4 (C-5), 87.3 (C-4'), 83.8 (C-1'), 70.4 (C-3'), 61.3 (C-5'), 39.4 (C-2'), 12.2 (5-CH₃)。以上数据与文献中报道的 2'-deoxythymidine 数据基本一致^[6], 故鉴定化合物 **2** 为 2'-deoxythymidine。

化合物 3 白色无定形粉末, 改良碘化铋钾显色反应阳性; ESI-MS m/z 261.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.05 (1H, s, NH), 6.88 (2H, d, $J=8.4$ Hz, H-2, 6), 6.81 (2H, d, $J=8.4$ Hz, H-3, 5), 4.24 (1H, s, $\alpha\text{-H}_{\text{Tyr}}$), 4.09 (1H, m, $\alpha\text{-H}_{\text{Pro}}$), 3.61 (1H, m, $\delta\alpha\text{-H}_{\text{Pro}}$), 3.54 (1H, m, $\beta\alpha\text{-H}_{\text{Tyr}}$), 3.42 (1H, m, $\delta\beta\text{-H}_{\text{Pro}}$), 3.23 (1H, m, $\beta\beta\text{-H}_{\text{Tyr}}$), 2.78 (1H, m, $\beta\alpha\text{-H}_{\text{Pro}}$), 2.30 (1H, m, $\beta\beta\text{-H}_{\text{Pro}}$), 1.87 (2H, m, $\gamma\text{-H}_{\text{Pro}}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz) δ : 169.9 (C_{Pro}=O), 165.4 (C_{Tyr}=O), 155.9 (C-4), 130.5 (C-2, 6), 126.8 (C-1), 116.2 (C-3, 5), 59.3 ($\alpha\text{-C}_{\text{Pro}}$), 56.4 ($\alpha\text{-C}_{\text{Tyr}}$), 45.5 ($\delta\text{-C}_{\text{Pro}}$), 36.1 ($\beta\text{-C}_{\text{Tyr}}$), 28.4 ($\beta\text{-C}_{\text{Pro}}$), 22.5 ($\gamma\text{-C}_{\text{Pro}}$)。以上数据与文献中报道的 cyclo-(L-Pro-L-Tyr) 数据基本一致^[7], 故鉴定化合物 **3** 为 cyclo-(L-Pro-L-Tyr)。

化合物 4 白色无定形粉末, 改良碘化铋钾显

色反应阳性; ESI-MS m/z 144.1 $[M+H]^+$, $C_6H_9NO_3$; 1H -NMR (C_5D_5N , 400 MHz) δ : 4.42 (1H, dd, $J=8.0, 5.0$ Hz, H-2), 3.65 (3H, s, 2-COOCH₃), 2.39 (1H, m, H-4 α), 2.29 (2H, m, H-3), 2.14 (1H, m, H-4 β); ^{13}C -NMR (C_5D_5N , 100 MHz) δ : 178.3 (C-5), 173.9 (2-COOCH₃), 56.2 (C-2), 52.6 (2-COOCH₃), 30.3 (C-4), 26.0 (C-3)。以上数据与文献中报道的 sarcolobin 数据基本一致^[8], 故鉴定化合物 4 为 sarcolobin。

化合物 5 白色无定形粉末, 改良碘化铋钾显色反应阳性; ESI-MS m/z 154.0 $[M+H]^+$, $C_7H_7NO_3$; 1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.18 (1H, d, $J=2.6$ Hz, H-6), 7.91 (1H, d, $J=8.6$ Hz, H-3), 7.22 (1H, dd, $J=8.6, 2.6$ Hz, H-4), 3.79 (3H, s, 2-COOCH₃); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 165.2 (C-7), 157.6 (C-5), 138.7 (C-6), 137.9 (C-2), 126.9 (C-4), 122.3 (C-3), 52.1 (2-COOCH₃)。以上数据与文献中报道的 methyl-5-hydroxy-2-pyridinecarboxylate 数据基本一致^[9], 故鉴定化合物 5 为 methyl-5-hydroxy-2-pyridinecarboxylate。

化合物 6 白色无定形粉末; ESI-MS m/z 359.1 $[M+H]^+$, $C_{20}H_{22}O_6$; 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 6.89 (2H, d, $J=8.0$ Hz, H-8, 8'), 6.88 (2H, d, $J=1.8$ Hz, H-5, 5'), 6.81 (2H, dd, $J=8.0, 1.8$ Hz, H-7, 7'), 4.73 (2H, d, $J=4.2$ Hz, H-4, 4'), 4.24 (2H, dd, $J=9.0, 6.8$ Hz, H-2 α , 2' α), 3.90 (6H, s, 6, 6'-OCH₃), 3.86 (2H, dd, $J=9.0, 3.8$ Hz, H-2 β , 2' β), 3.10 (2H, m, H-3, 3'); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 146.9 (C-6, 6'), 145.4 (C-9, 9'), 133.0 (C-10, 10'), 119.1 (C-7, 7'), 114.4 (C-5, 5'), 108.8 (C-8, 8'), 86.1 (C-4, 4'), 71.8 (C-2, 2'), 56.1 (6, 6'-OCH₃), 54.3 (C-3, 3')。以上数据与文献中报道的 bisbenzopyran 数据基本一致^[10], 故鉴定化合物 6 为 bisbenzopyran。

化合物 7 白色无定形粉末, 三氯化铁显色反应阳性; ESI-MS m/z 359.1 $[M+H]^+$, $C_{20}H_{22}O_6$; 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.01 (1H, d, $J=2.0$ Hz, H-6'), 6.94 (1H, d, $J=2.0$ Hz, H-6), 6.89 (1H, d, $J=8.0$ Hz, H-3'), 6.86 (1H, d, $J=8.0$ Hz, H-3), 6.79 (1H, dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, H-2),

6.76 (1H, dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, H-2'), 5.59 (1H, s, 4-OH), 5.56 (1H, s, 4'-OH), 4.91 (2H, d, $J=4.2$ Hz, H-9'), 4.48 (2H, d, $J=6.8$ Hz, H-9), 4.15 (1H, dd, $J=10.8, 2.8$ Hz, H-7 β), 3.94 (3H, s, 5-OCH₃), 3.93 (3H, s, 5'-OCH₃), 3.88 (1H, dd, $J=10.8, 5.6$ Hz, H-7 α), 3.86 (1H, dd, $J=11.0, 2.8$ Hz, H-7' β), 3.33 (1H, m, H-8'), 3.32 (1H, $J=11.0, 5.6$ Hz, H-7' α), 2.93 (1H, m, H-8); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 146.8 (C-5), 146.5 (C-5'), 145.4 (C-4), 144.8 (C-4'), 133.2 (C-1), 130.6 (C-1'), 119.3 (C-2), 114.4 (C-3), 114.3 (C-3'), 108.7 (C-6), 118.5 (C-2'), 108.3 (C-6'), 87.9 (C-9), 82.1 (C-9'), 70.9 (C-7), 69.6 (C-7'), 56.0 (5-OCH₃), 55.9 (5'-OCH₃), 54.6 (C-8), 50.3 (C-8')。以上数据与文献中报道的 epipinoresinol 数据基本一致^[11], 故鉴定化合物 7 为 epipinoresinol。

化合物 8 白色无定形粉末, 三氯化铁显色反应阳性; ESI-MS m/z 331.1 $[M+H]^+$, $C_{18}H_{18}O_6$; 1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 6.73 (2H, d, $J=2.0$ Hz, H-2, 2'), 6.68 (2H, d, $J=7.8$ Hz, H-5, 5'), 6.59 (2H, dd, $J=7.8, 2.0$ Hz, H-6, 6'), 4.52 (2H, d, $J=3.0$ Hz, H-4, 4'), 4.07 (2H, d, $J=8.2$ Hz, H-9 α , 9' α), 3.68 (2H, dd, $J=8.2, 3.0$ Hz, H-9 β , 9' β), 2.93 (2H, br s, H-8, 8'); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 145.3 (C-4), 144.8 (C-3), 132.4 (C-1), 117.1 (C-6), 115.4 (C-5), 113.7 (C-2), 85.1 (C-7), 70.9 (C-9), 53.7 (C-8)。以上数据与文献中报道的 3,3'-bisdemethylpinoresinol 数据基本一致^[12], 故鉴定化合物 8 为 3,3'-bisdemethylpinoresinol。

化合物 9 白色无定形粉末, 三氯化铁显色反应阳性; ESI-MS m/z 349.1 $[M+H]^+$, $C_{18}H_{20}O_7$; 1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 6.77 (1H, d, $J=2.0$ Hz, H-2), 6.75 (1H, d, $J=8.2$ Hz, H-5), 6.72 (1H, d, $J=8.0$ Hz, H-5'), 6.68 (1H, dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, H-6'), 6.58 (1H, dd, $J=8.2, 2.0$ Hz, H-6), 6.55 (1H, d, $J=2.0$ Hz, H-2'), 4.67 (1H, d, $J=6.0$ Hz, H-7), 4.19 (1H, d, $J=6.8$ Hz, H-7'), 3.95 (1H, d, $J=9.2$ Hz, H-9' α), 3.72 (1H, d, $J=8.8$ Hz, H-9 α), 3.64 (1H, dd, $J=9.2, 6.8$ Hz, H-9' β), 3.26 (1H, dd, $J=8.8,$

3.2 Hz, H-9 β), 3.08 (1H, m, H-8), 2.73 (1H, ddd, $J=9.8, 6.8, 6.8$ Hz, H-8'); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 145.4 (C-3), 145.1 (C-3'), 145.0 (C-4'), 144.3 (C-4), 132.4 (C-1'), 129.6 (C-1), 117.1 (C-6'), 116.4 (C-6), 115.5 (C-5), 113.8 (C-5'), 113.5 (C-2'), 112.3 (C-2), 87.1 (C-7'), 81.5 (C-7), 70.4 (C-9'), 68.9 (C-9), 54.0 (C-8'), 49.4 (C-8)。以上数据与文献中报道的 3,3'-bisdemethyltanegool 数据基本一致^[13], 故鉴定化合物 9 为 3,3'-bisdemethyltanegool。

化合物 10 白色无定形粉末, 溴甲酚绿显色反应阳性; ESI-MS m/z 211.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_6$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8.02 (3H, s, H-2, 4, 6), 9.06 (3H, s, 1, 3, 5-COOH); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 140.2 (C-2, 4, 6), 145.1 (C-1, 3, 5), 169.3 (1, 3, 5-COOH)。以上数据与文献中报道的均苯三甲酸的数据基本一致^[14], 故鉴定化合物 10 为均苯三甲酸。

化合物 11 白色无定形粉末, 三氯化铁显色反应阳性; ESI-MS m/z 197.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.06 (2H, d, $J=8.0$ Hz, H-2', 6'), 6.74 (2H, d, $J=8.0$ Hz, H-3', 5'), 4.42 (1H, dd, $J=6.5, 4.4$ Hz, H-2), 3.77 (3H, s, 1-OCH₃), 3.05 (1H, dd, $J=14.1, 4.4$ Hz, H-3 α), 2.90 (1H, dd, $J=14.1, 6.5$ Hz, H-3 β); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 174.8 (C-1), 71.5 (C-2), 39.8 (C-3), 128.3 (C-1'), 130.8 (C-2', 6'), 115.5 (C-3', 5'), 154.9 (C-4'), 52.6 (1-OCH₃)。以上数据与文献中报道的 crypticin B 数据基本一致^[15], 故鉴定化合物 11 为 crypticin B。

化合物 12 白色无定形粉末; ESI-MS m/z 143.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_4$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.05 (1H, br s, 5-OH), 8.00 (1H, s, H-6), 6.34 (1H, s, H-3), 5.60 (1H, br s, 7-OH), 4.29 (2H, s, H-7); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 174.2 (C-4), 168.3 (C-2), 145.9 (C-5), 139.4 (C-6), 110.0 (C-3), 59.7 (C-7)。以上数据与文献中报道的曲酸数据基本一致^[16], 故鉴定化合物 12 为曲酸。

化合物 13 白色无定形粉末, 三氯化铁显色反应阳性; ESI-MS m/z 285.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_5$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.38 (1H, br s, 1-

COOH), 9.86 (1H, br s, 3-OH), 7.50 (1H, $J=2.0$ Hz, H-2), 7.42 (1H, dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, H-6), 6.81 (1H, d, $J=8.4$ Hz, H-5), 3.82 (3H, s, 4-OCH₃); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 167.8 (1-COOH), 151.7 (C-4), 147.8 (C-3), 124.0 (C-6), 121.9 (C-1), 113.3 (C-2), 115.6 (C-5), 55.9 (4-OCH₃)。以上数据与文献中报道的香草酸数据基本一致^[17-18], 故鉴定化合物 13 为香草酸。

化合物 14 白色无定形粉末, 三氯化铁显色反应阳性; ESI-MS m/z 155.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_4$; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7.46 (1H, d, $J=2.2$ Hz, H-2), 7.39 (1H, dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, H-6), 6.78 (1H, d, $J=8.2$ Hz, H-5); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz) δ : 170.4 (1-COOH), 151.6 (C-4), 145.9 (C-3), 124.0 (C-6), 122.9 (C-1), 117.8 (C-2), 116.0 (C-5)。以上数据与文献中报道的原儿茶酸数据基本一致^[19], 故鉴定化合物 14 为原儿茶酸。

化合物 15 白色无定形粉末; ESI-MS m/z 127.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.59 (1H, s, H-6), 7.51 (1H, d, $J=3.8$ Hz, H-3), 6.62 (1H, d, $J=3.8$ Hz, H-4), 4.49 (2H, s, H-7); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 178.0 (C-6), 162.4 (C-5), 152.0 (C-2), 124.4 (C-3), 109.8 (C-4), 55.9 (C-7)。以上数据与文献中报道的 5-羟甲基糠醛数据基本一致^[20], 故鉴定化合物 15 为 5-羟甲基糠醛。

化合物 16 白色无定形粉末; ESI-MS m/z 225.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 5.89 (1H, s, H-4), 5.85 (1H, dd, $J=15.8, 5.8$ Hz, H-8), 5.78 (1H, d, $J=15.8$ Hz, H-7), 4.39 (1H, m, H-9), 2.43 (1H, d, $J=16.8$ Hz, H-2 α), 2.25 (1H, d, $J=16.8$ Hz, H-2 β), 1.88 (3H, s, H-13), 1.29 (3H, d, $J=5.8$ Hz, H-10), 1.09 (3H, s, H-11), 1.03 (3H, s, H-12); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 197.8 (C-3), 161.9 (C-5), 136.0 (C-8), 129.3 (C-7), 126.9 (C-4), 78.2 (C-6), 68.1 (C-9), 50.0 (C-2), 41.3 (C-1), 24.2 (C-11), 23.9 (C-10), 22.8 (C-12), 19.0 (C-13)。以上数据与文献中报道的 blumenol A 数据基本一致^[21], 故鉴定化合物 16 为 blumenol A。

化合物 17 无色油状物; ESI-MS m/z 341.2 $[M+H]^+$, $C_{20}H_{36}O_4$; 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 5.29~5.37 (4H, m, H-9', 10', 12', 13'), 4.89 (1H, qui, $J=5.2$ Hz, H-2), 3.83 (4H, br s, H-1, 3), 2.80 (2H, br t, $J=7.0$ Hz, H-11'), 2.41 (1H, t, $J=6.8$ Hz, H-2'), 2.06 (4H, dd, $J=13.8, 6.8$ Hz, H-8', 14'), 1.65 (2H, m, H-3'), 1.23~1.36 (14H, br s, H-4', 5', 6', 7', 15', 16', 17'), 0.90 (3H, t, $J=6.8$ Hz, H-18'); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ : 174.5 (C-1'), 130.3 (C-9'), 130.1 (C-13'), 128.2 (C-10'), 128.0 (C-11'), 70.3 (C-2), 65.1 (C-1), 63.5 (C-3), 34.2 (C-2'), 31.6 (C-7'), 29.7 (C-6'), 29.4 (C-5'), 29.3 (C-4'), 29.2 (C-3'), 27.3 (C-8'), 27.3 (C-14'), 25.7 (C-11'), 25.0 (C-16'), 22.7 (C-17'), 14.2 (C-18')。以上数据与文献中报道的 1-*O*-(9*Z*, 12*Z*-octadecadienyl) glycerol 数据基本一致^[22], 故鉴定化合物 17 为 1-*O*-(9*Z*, 12*Z*-octadecadienyl) glycerol。

化合物 18 白色无定形粉末; ESI-MS m/z 239.1 $[M+H]^+$, $C_8H_{14}O_8$; 1H -NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ : 4.93 (2H, s, 2, 2'-OH), 4.82 (2H, m, 3, 3'-OH), 4.30 (1H, d, $J=7.8$ Hz, H-2, 2'), 3.78 (1H, d, $J=7.8$ Hz, H-3, 3'), 3.64 (3H, s, 1, 1'-OCH₃); ^{13}C -NMR ($DMSO-d_6$, 100 MHz) δ : 174.2 (1, 1'-COOCH₃), 71.3 (C-2, 2'), 70.4 (C-3, 3'), 51.6 (1, 1'-OCH₃)。以上数据与文献中报道的 mucic acid dimethylester 数据基本一致^[23], 故鉴定化合物 18 为 mucic acid dimethylester。

化合物 19 白色无定形粉末, Molish 显色反应阳性; ESI-MS m/z 315.1 $[M+H]^+$, $C_{14}H_{18}O_8$; 1H -NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ : 7.59 (1H, d, $J=7.8$ Hz, H-7), 7.48 (1H, dd, $J=8.0, 7.8$ Hz, H-6), 7.29 (1H, d, $J=8.2$ Hz, H-4), 7.09 (1H, dd, $J=8.2, 8.0$ Hz, H-5), 4.89 (1H, d, $J=6.8$ Hz, H-1'), 3.81 (3H, s, 1-OCH₃), 3.69 (1H, dd, $J=11.3, 5.0$ Hz, H-6' α), 3.58 (1H, m, H-6' β), 3.13~3.25 (4H, m, H-2'~5'); ^{13}C -NMR ($DMSO-d_6$, 100 MHz) δ : 166.2 (C-1), 121.0 (C-2), 155.9 (C-3), 116.1 (C-4), 133.1 (C-5), 121.4 (C-6), 130.1 (C-7), 100.7 (C-1'), 73.1 (C-2'), 76.3 (C-3'), 69.4 (C-4'), 76.9 (C-5'), 60.4 (C-

6'), 51.8 (1-OCH₃)。以上数据与文献中报道的 methyl 2-*O*- β -D-glucopyranosylbenzoate 数据基本一致^[24], 故鉴定化合物 19 为 methyl 2-*O*- β -D-glucopyranosylbenzoate。

化合物 20 白色无定形粉末, Molish 显色反应阳性; ESI-MS m/z 285.1 $[M+H]^+$, $C_{14}H_{20}O_6$; 1H -NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ : 7.20~7.33 (5H, m, H-2~6), 4.36 (1H, d, $J=7.8$ Hz, H-1'), 4.08 (2H, m, H-8), 3.89 (1H, m, H-6' α), 3.70 (1H, m, H-6' β), 3.45 (1H, m, H-5'), 3.43 (1H, m, H-4'), 3.41 (1H, m, H-3'), 3.19 (2H, t, $J=8.6$ Hz, H-7), 2.96 (1H, m, H-2'); ^{13}C -NMR ($DMSO-d_6$, 100 MHz) δ : 138.9 (C-1), 129.0 (C-3, 5), 128.3 (C-2, 6), 125.8 (C-4), 103.6 (C-1'), 76.9 (C-5'), 76.4 (C-3'), 74.0 (C-2'), 71.0 (C-4'), 69.8 (C-8), 61.9 (C-6'), 36.0 (C-7)。以上数据与文献中报道的 2-phenylethyl- β -D-glucoside 数据基本一致^[25], 故鉴定化合物 20 为 2-phenylethyl- β -D-glucoside。

化合物 21 淡黄色无定形粉末, 三氯化铁显色反应阳性; ESI-MS m/z 193.0 $[M+H]^+$, $C_{10}H_8O_4$; 1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7.91 (1H, d, $J=10.0$ Hz, H-4), 7.09 (1H, s, H-5), 6.81 (1H, s, H-8), 6.18 (1H, d, $J=10.0$ Hz, H-3), 3.88 (3H, s, 6-OCH₃); ^{13}C -NMR (CD_3OD , 100 MHz) δ : 163.9 (C-2), 153.0 (C-9), 151.5 (C-7), 146.8 (C-6), 145.9 (C-4), 112.7 (C-3), 112.6 (C-10), 111.1 (C-5), 103.8 (C-8), 57.0 (6-OCH₃)。以上数据与文献中报道的东莨菪内酯数据基本一致^[26], 故鉴定化合物 21 为东莨菪内酯。

化合物 22 淡黄色无定形粉末, 三氯化铁显色反应阳性; ESI-MS m/z 301.1 $[M+H]^+$, $C_{16}H_{12}O_6$; 1H -NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ : 12.48 (1H, s, 5-OH), 10.76 (1H, s, 7-OH), 9.58 (1H, s, 3'-OH), 9.37 (1H, s, 3-OH), 9.29 (1H, s, 4'-OH), 7.72 (1H, d, $J=2.0$ Hz, H-2'), 7.56 (1H, dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, H-6'), 6.92 (1H, d, $J=8.4$ Hz, H-5'), 6.38 (1H, d, $J=2.0$ Hz, H-8), 6.22 (1H, d, $J=2.0$ Hz, H-6); ^{13}C -NMR ($DMSO-d_6$, 100 MHz) δ : 176.1 (C-4), 164.0 (C-7), 160.8 (C-5), 155.9 (C-9), 147.8 (C-4'), 147.0 (C-2), 144.9 (C-3'), 135.8 (C-3), 122.0 (C-1'), 119.8

(C-6'), 115.7 (C-2'), 114.9 (C-5'), 102.8 (C-10), 98.3 (C-6), 93.2 (C-8)。以上数据与文献中报道的槲皮素数据基本一致^[27],故鉴定化合物 22 为槲皮素。

4 抗类风湿性关节炎活性评价

采用 MTS 法对分离得到的 22 个化合物 1~22 的体外抑制 MH7A 滑膜成纤维细胞增殖的活性进行了测定,以初步评价分离得到的化合物 1~22 的抗类风湿性关节炎活性,研究中以 MH7A 滑膜成纤维细胞株为活性评价细胞株,以甲氨蝶呤为阳性对照药物,具体的活性评价实验操作流程和操作方法见作者已经发表的研究论文中所述^[28-30]。

活性评价结果表明新吡喃酮衍生物(1)、生物碱(2~5)、木脂素(6、9)以及糖苷(19~20)对 MH7A 滑膜成纤维细胞表现出了较为显著的生长抑制活性,它们对 MH7A 滑膜成纤维细胞增殖的抑制活性的 IC₅₀ 为(3.69±0.08)~(168.96±0.98) μmol·L⁻¹,分离得到的其他化合物未表现出明显的抑制滑膜细胞生长的活性(IC₅₀>300.00 μmol·L⁻¹)。值得关注的是,新吡喃酮衍生物(1)、生物碱(2~5)以及糖苷(19~20)表现出了优于阳性对照药物甲氨蝶呤对 MH7A 滑膜成纤维细胞的生长抑制活性,提示它们具有显著的体外抗类风湿性关节炎活性,具体活性评价结果数据见表 2。

表 2 部分化合物抑制 MH7A 滑膜成纤维细胞生长的活性 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Table 2 Inhibitory effects on the growth of MH7A synovial fibroblast cells of selected compounds ($\bar{x} \pm s$, $n=3$) μmol·L⁻¹

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
1	3.69±0.08	6	136.72±0.53
2	23.69±0.18	9	168.96±0.98
3	5.28±0.12	19	65.83±0.29
4	39.86±0.20	20	47.19±0.25
5	17.21±0.15	甲氨蝶呤	120.38±0.32

5 结论

本研究综合运用多种色谱分离手段和波谱鉴定技术对茜草科巴戟天属植物海滨木巴戟果实(诺丽果)的 90%乙醇提取物中的化学成分进行了系统研究,从中分离鉴定了 22 个化合物,其中化合物 1 为 1 个新的吡喃酮衍生物,化合物 2、4~7、10~12 和 17 为首次从巴戟天属植物中分离得到,化合物 18 为首次从海滨木巴戟中分离得到。通过对所有分离得到

的化合物 1~22 的体外抑制 MH7A 滑膜成纤维细胞增殖活性进行评价发现分离鉴定的新吡喃酮衍生物(1)、生物碱(2~5)、木脂素(6、9)以及糖苷(19~20)表现出了较为显著的抗类风湿性关节炎活性,提示吡喃酮衍生物、生物碱、木脂素以及糖苷可能是诺丽果中具有抗类风湿性关节炎作用的药效物质基础。本研究不仅可为结构新颖、机制独特、高效低毒的抗类风湿性关节炎新药的开发奠定重要的理论基础,而且可为诺丽果资源的合理开发与利用提供科学依据和技术支撑。

【参考文献】

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会.中国植物志.第 71(1) 卷 [M].北京: 科学出版社,1999: 179.
- [2] ASSI R A, DARWIS Y, ABDULBAQI I M, et al. *Morinda citrifolia* (Noni): a comprehensive review on its industrial uses, pharmacological activities, and clinical trials [J]. Arab J Chem, 2017, 26(5): 691.
- [3] BASAR S, UHLENHUT K, HGGER P, et al. Analgesic and anti-inflammatory activity of *Morinda citrifolia* L. (Noni) fruit [J]. Phytother Res, 2010, 24(1): 38.
- [4] 晏永球, 童应鹏, 陆雨, 等. 诺丽的化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(9): 1888.
- [5] 杨模坤, 唐耀书, 蔡良谋, 等. 马桶花抑菌新活性成分马桶花酮的分离及化学结构 [J]. 药学报, 1987, 22(9): 711.
- [6] 马河, 李方丽, 王芳, 等. 白花蛇舌草核苷类化学成分分离 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(14): 57.
- [7] LI X J, GAO J M, CHEN H, et al. Toxins from a symbiotic fungus, *Leptographium qinlingensis* associated with *Dendroctonus armandi* and their *in vitro* toxicities to *Pinus armandi* seedlings [J]. Eur J Plant Pathol, 2012, 134(2): 239.
- [8] 郭茜茜, 赵丽娜, 王佳, 等. 白鲜根皮的化学成分及其细胞毒活性研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(24): 4869.
- [9] 李志峰, 王琦, 冯育林, 等. 黄连的化学成分研究 [J]. 中草药, 2012, 43(7): 1273.
- [10] SALEEM R, FAIZI S, DEEBA F, et al. A new bisbenzopyran from *Aloe barbadensis* roots [J]. Planta Med, 1997, 63(5): 454.
- [11] 梁雪, 焦莹莹, 王雯皓, 等. 黄芩花中酚类成分 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(5): 962.
- [12] BRITO-FILHO S D, MACIEL J, TELES Y, et al. Phytochemical study of *Pilosocereus pachycladus* and antibiotic-resistance modifying activity of syringaldehyde [J]. Rev Bras Farmacogn, 2017, 27(4): 453.
- [13] DENG S X, PALU A K, WEST B J, et al. Lipoxigenase inhibitory constituents of the fruits of Noni (*Morinda citrifolia*) collected in Tahiti [J]. J Nat Prod, 2007, 70(5): 859.
- [14] 李俊, 李甫, 陆园园, 等. 满山香子抗炎成分研究 [J]. 中国药学杂志, 2007, 42(4): 255.

- [15] CIMMINO A , NOCERA P , LINALDEDDU B T , et al. The phytoxic metabolites produced by *Diaporthea cryptica* , the causal agent of hazelnut branch canker [J]. J Agric Food Chem , 2018 , 66(13) : 3435.
- [16] 尹凯 ,高慧媛 ,李行诺 ,等.皱皮木瓜的化学成分[J].沈阳药科大学学报 2006 23(12) : 760.
- [17] 陈雯 ,唐生安 ,秦楠 ,等.牛尾菜抗氧化活性成分研究[J].中国中药杂志 2012 37(6) : 806.
- [18] 柴莉莎 ,刘国盛 ,朱裕勋 ,等.小酸浆的化学成分研究[J].中国中药杂志 2021 46(15) : 3865.
- [19] 荣光庆 ,耿长安 ,马云保 ,等.合欢花乙酸乙酯部位化学成分研究[J].中国中药杂志 2014 39(10) : 1845.
- [20] 李行诺 ,周孟宇 ,沈培强 ,等.生地黄化学成分研究[J].中国中药杂志 2011 36(22) : 3125.
- [21] 曾珂 ,陈筱清 ,赵明波 ,等.多花蒿中倍半萜类成分研究[J].中国中药杂志 2016 41(15) : 2833.
- [22] KIM D G , KANG M J , HONG S S , et al. Antiinflammatory effects of functionally active compounds isolated from aged black garlic [J]. Phytother Res , 2017 , 31(1) : 53.
- [23] 汪琼 ,陈立 ,田瑛 ,等.扛板归化学成分的研究[J].军事医学科学院院刊 2009 33(3) : 254.
- [24] 夏红旻 ,曲延伟 ,王亮 ,等.小黄皮茎的化学成分及生物活性研究[J].中草药 2021 52(3) : 630.
- [25] WANG W , CHEN W , YANG Y S , et al. New phenolic compounds from *Coreopsis tinctoria* Nutt. and their antioxidant and angiotensin I -converting enzyme inhibitory activities [J]. J Agric Food Chem , 2015 , 63(1) : 200.
- [26] 王莉 ,喻明明 ,迟宇前 ,等.蒿状大戟化学成分研究[J].中国中药杂志 2014 39(20) : 3969.
- [27] 侯勇 ,厉博文 ,张广杰 ,等.杨树花化学成分分离鉴定 II [J]. 中国实验方剂学杂志 2018 24(23) : 77.
- [28] HUA L P , ZHANG Y Q , YE M , et al. A new polyoxygenated abietane diterpenoid from the rattans of *Bauhinia championii* (Benth.) Benth [J]. Nat Prod Res , 2018 , 32(21) : 2577.
- [29] 张玉琴 ,华丽萍 ,孙承韬 ,等.龙须藤化学成分及其抗类风湿性关节炎活性研究[J].中药材 2018 41(4) : 872.
- [30] HUA L P , ZHANG Y Q , YE M , et al. Bioactive dibenzofurans from the rattans of *Bauhinia championii* (Benth.) Benth [J]. Phytochem Lett , 2018 , 24: 154.

[责任编辑 张宁宁]