

# 天然萜类木脂素化学结构及药理作用研究进展

陈家毅,施冲煜,石宣宜,刘建群\*

江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室,南昌 330004

**摘要:**萜类木脂素是自然界中一类由萜与木脂素耦合而成的天然化学成分,主要来源于木兰科木兰属和芸香科花椒属植物,按照结构特征主要可分为半萜木脂素、单萜木脂素、倍半萜木脂素三种类型。现代研究发现,萜类木脂素具有神经保护、抗肿瘤、抗炎、抗2型糖尿病、抗菌、抗氧化和杀虫等药理作用。本文对天然萜类木脂素的植物来源、结构类型以及药理作用进行了系统综述,以期为该类成分的进一步研究开发提供有益参考。

**关键词:**天然萜类木脂素;植物来源;结构类型;药理作用

中图分类号:R284;R285

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2024)9-1625-13

DOI:10.16333/j.1001-6880.2024.9.018

## Research progress on chemical structures and pharmacological effects of terpenoid lignans from natural sources

CHEN Jia-yi, SHI Chong-yu, SHI Xuan-yi, LIU Jian-qun\*

Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine,  
Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

**Abstract:** Natural terpenoid lignans consist of terpenoid and lignan units, which are mainly found in *Magnolia* genus (Magnoliaceae) and *Zanthoxylum* genus (Rutaceae). Based on the structure, terpenoid lignans can be divided into three types: semi-terpene lignans, monoterpene lignans and sesquiterpene lignans. Modern research show that terpenoid lignans possess various pharmacological effects such as neuroprotective, anti-tumour, anti-inflammatory, anti-type 2 diabetes, antibacterial, antioxidant and insecticidal. In this paper, the plant-derived, structural types and pharmacological effects of natural terpenoid lignans are systematically reviewed, which provide guidances for further research and development of terpenoid lignans.

**Key words:** natural terpenoid lignins; plant-derived; structure type; pharmacological effect

萜类木脂素是一类由木脂素耦合萜类形成的天然化学成分,包括木脂素和萜两种结构单元,特点明显,结构多样,具有许多显著的药理活性,如神经保护<sup>[1]</sup>、抗肿瘤<sup>[2]</sup>、抗炎<sup>[3]</sup>、抗2型糖尿病<sup>[4]</sup>、抗菌<sup>[5]</sup>等。研究表明萜单元种类和位置的不同对萜类木脂素的药理活性产生影响<sup>[1,3,4]</sup>。萜类木脂素分布广泛,主要存在于木兰科(Magnoliaceae)木兰属(*Magnolia*)、木莲属(*Manglietia*)、八角属(*Illicium*)及芸香科(Rutaceae)花椒属(*Zanthoxylum*)植物中。近年来陆续发现具有良好活性的萜类木脂素,因其独特的结构和药理活性引起了国内外研究人员的广泛

关注,成为药物研究的热点之一。目前已报道的天然萜类木脂素超过80个,但对于这类天然成分的结构类型、自然分布特点及相关药理作用未见系统总结。因此本文以木脂素耦合的萜单元上的异戊二烯单位数进行分类,总结了天然萜类木脂素的结构类型、自然分布及药理作用,以期这类成分的进一步研究开发提供有益参考。

### 1 结构类型

#### 1.1 半萜木脂素

半萜木脂素由二甲基烯丙酯或异戊烯酯耦合木脂素形成,根据木脂素母核结构特征,主要将其分为半萜双环氧木脂素、半萜二聚双环氧木脂素及其他类型半萜木脂素。

##### 1.1.1 半萜双环氧木脂素

半萜双环氧木脂素主要分布于芸香科花椒属植

收稿日期:2024-01-09 接受日期:2024-04-19

基金项目:国家自然科学基金(82160731);江西中医药大学校级  
科技创新团队发展计划(CXTD22007)

\*通信作者 Tel:86-013767061665; E-mail:liu5308@sina.com

物中,结构相似,但由于 C-7 与 7'-H-7 与 7'-H-8 与 8'存在多种 *R,S* 构型、C-3 与 3'-C-5 与 5'上甲氧基取代位置的不同、C-3、C-4、C-5 上亚甲二氧基取代位置的不同以及 C-4 与 4'上二甲基烯丙酯取代位置的不同等导致其结构变化复杂多样。目前报道的半萜双环氧木脂素共 22 个(1~22)(见表 1、图 1)。

### 1.1.2 半萜二聚双环氧木脂素

半萜二聚双环氧木脂素同样分布于芸香科花椒属植物中,结构变化与半萜双环氧木脂素相似,C-4 上萜单元取代基的不同以及木脂素母核上一些 *R,S* 构型的变化导致该类化合物结构上的差异。化合物 23、24、25 均为二甲基烯丙酯通过 C-4 位与二聚双

环氧木脂素联合形成,化合物 26 则是异戊烯酯通过 C-4 位与二聚双环氧木脂素联合形成。抗炎活性筛选发现化合物 26 对大鼠关节滑膜细胞和脾细胞增殖抑制作用最强<sup>[6]</sup>。目前报道的半萜二聚双环氧木脂素共 4 个(23~26)(见表 1、图 1)。

### 1.1.3 其他半萜木脂素

除了半萜双环氧木脂素与半萜二聚双环氧木脂素外,二甲基烯丙酯还可以通过 C-4 位与厚朴酚(27)<sup>[7]</sup>或 1~6-降碳木脂素(28)<sup>[8]</sup>联合而成。这两类化合物比较少见,仅存在于厚朴与野花椒中(见表 1、图 1)。

表 1 天然半萜木脂素

Table 1 Natural semiterpene lignans

编号 No.	化合物 Compound	植物来源 Plant source	部位 Part	文献 Ref.
1	Zanthonin	<i>Zanthoxylum armatum</i>	叶	9
2	Planispine A	<i>Z. armatum</i>	果实、根、茎、叶	2,9-15
3	Zanthlignans B	<i>Z. armatum</i>	果皮	16
4	Pinoresinol-3,3-dimethylallyl ether	<i>Z. integrifolium</i>	果实	17
5	(+)-Piperitol- $\lambda$ , $\lambda$ -dimethylallyl ether	<i>Z. petiolare</i> , <i>Raulinoa echinata</i> , <i>Z. rhetsa</i>	根、茎、叶	18-21
6	Piperitol-3,3-dimethylallyl ether	<i>Z. nitidum</i>	茎皮	22
7	Piperitol- $\lambda$ , $\lambda$ -dimethylallyl ether	<i>Z. clava-herculis</i> , <i>Zanthoxylum</i> sp.	树皮	23,24
8	(+)-Piperitol-4'-O- $\lambda$ , $\lambda$ -dimethylallyl ether	<i>Z. naranjillo</i>	叶	25
9	(+)-Xanthoxylol- $\lambda$ , $\lambda$ -dimethylallyl ether	<i>R. echinata</i> , <i>Z. piperitum</i>	树皮、叶	21,26
10	Xanthoxylol- $\lambda$ , $\lambda$ -dimethylallyl ether	<i>Z. clava-herculis</i> , <i>Z. pistaciiflorum</i>	树皮、茎皮	24,27
11	(-)-Xanthoxylol-4'-O- $\lambda$ , $\lambda$ -dimethylallyl ether	<i>Z. naranjillo</i>	叶	25
12	(7 <i>S</i> ,7' <i>S</i> )-Xanthoxylol-3,3-dimethylallyl ether	<i>Z. nitidum</i>	茎	28
13	(7 <i>S</i> ,7' <i>R</i> )-Xanthoxylol-3,3-dimethylallyl ether	<i>Z. nitidum</i>	根	29
14	(7 <i>R</i> ,7' <i>S</i> )-Xanthoxylol-3,3-dimethylallyl ether	<i>Z. armatum</i> , <i>Z. nitidum</i>	茎皮、根	22,30
15	柄果脂素 Pluviatilol- $\lambda$ , $\lambda$ -dimethylallyl ether	<i>Z. simulans</i>	树皮	31
16	(7 <i>S</i> ,7' <i>R</i> )-(-)-柄果脂素(7 <i>S</i> ,7' <i>R</i> )-(-)-Pluviatilol- $\lambda$ , $\lambda$ -dimethylallyl ether	<i>Z. clava-herculis</i>	树皮	24
17	(7 <i>S</i> )-(-)-柄果脂素(7 <i>S</i> )-(-)-Pluviatilol- $\lambda$ , $\lambda$ -dimethylallyl ether	<i>Z. dissitum</i>	茎	32
18	(-)-Pluviatilol-4'-O- $\lambda$ , $\lambda$ -dimethylallyl ether	<i>Z. naranjillo</i>	叶	25
19	Pluviatilol-3,3-dimethylallyl ether	<i>X. ailanthoides</i>	树皮	33
20	(+)-Pinoresinol-di-3,3-dimethylallyl ether	<i>Z. armatum</i> , <i>Z. integrifolium</i>	果实、茎	14,17
21	(-)-Pinoresinol-di-3,3-dimethylallyl ether	<i>Z. simulans</i>	树皮	8
22	Methylxanthoxylol	<i>Z. armatum</i>	根、茎	10
23	Bizanthplanispine A	<i>Z. armatum</i>	果实	13
24	Zanthpodocarpin F	<i>Z. simulans</i>	树皮	6
25	Zanthpodocarpin G	<i>Z. simulans</i>	树皮	6
26	Zanthpodocarpin H	<i>Z. simulans</i>	树皮	6
27	5,5'-二烯丙基-2'-(3-甲基丁-2-烯氧基)联苯-2-醇 5,5'-Diallyl-2'-(3-methylbut-2-enyloxy)biphenyl-2-ol	<i>Magnolia officinalis</i>	根、茎皮	7
28	Zanthoxylumin A	<i>Z. simulans</i>	树皮	8

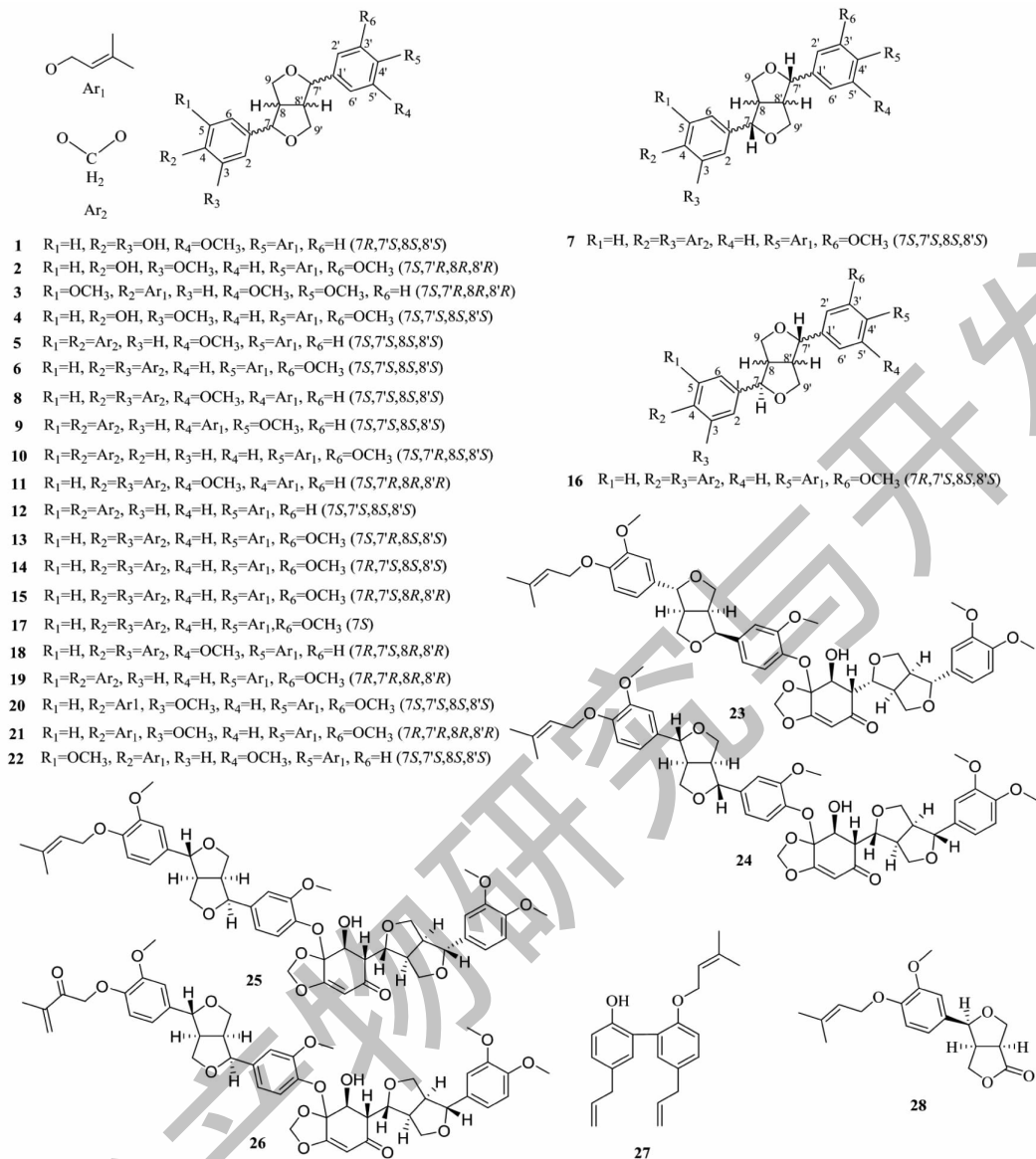


图1 天然半萜木脂素的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of natural semiterpene lignans

目前共发现并报道了28个半萜木脂素,占天然萜类木脂素33%,其中包括22个半萜双环氧木脂素、4个半萜二聚双环氧木脂素及2个其他类型半萜木脂素,结构上由半萜(二甲基烯丙酯或异戊烯酯)与木脂素(双环氧木脂素、二聚双环氧木脂素或其他类型木脂素)通过碳碳键连接而成。在自然分布上,半萜木脂素主要来源于芸香科花椒属植物,共27个,仅有1个半萜木脂素来源于木兰科木兰属植物。

## 1.2 单萜木脂素

单萜木脂素结构上由单萜与木脂素通过醚键或碳碳键相连形成,根据木脂素母核结构特征,主要将其分为单萜双环氧木脂素、单萜联苯型木脂素、单萜

氧新木脂素及其他类型单萜木脂素。

### 1.2.1 单萜双环氧木脂素

单萜双环氧木脂素主要分布于花椒属植物中,结构上由香叶酯通过C-3、C-4或C-4'与双环氧木脂素或其二聚体衍生物骈合形成。该类化合物比较少见,目前报道的单萜双环氧木脂素共4个(29~32)(见表2、图2)。

### 1.2.2 单萜联苯型木脂素

单萜联苯型木脂素的相对分子质量在400~450,主要分布于木兰属植物厚朴中,是一类结构新颖且活性突出的天然成分。其中多数由对薄荷烷型单萜骈合联苯型木脂素形成(共30个,33~42,44~

54, 56 ~ 64), 结构变化主要有对薄荷烷型单萜结构及 *R,S* 构型的不同、木脂素母核的不同(厚朴酚、和厚朴酚)及单萜在 C-4、C-5、C-5' 取代位置的不同, 在少数结构中 C-1''/C-3''、C-1''/C-4、C-2''/C-4 位等通过氧桥连接。除此之外, 化合物 55 具有罕见的 4,6,11 三氧杂环[5.3.1.0<sup>1,5</sup>]十一烷骨架的不规则单萜, 推测其生源途径为 GPP 生成的 terpinyl cation 与厚朴酚发生加成反应后, 经过 Hock cleavage、hydrolysis、oxidation sequence 及缩醛或缩酮等一系列反应生成<sup>[34]</sup>。化合物 43 则是由蒎烷单萜通过 C-4 与厚朴酚桥合而成<sup>[35]</sup>。目前报道的单萜联苯型木脂素共 32 个(33 ~ 64)(见表 2、图 2)。

### 1.2.3 单萜氧新木脂素

单萜氧新木脂素数量较少, 主要分布于木兰属

植物厚朴中, 结构上由对薄荷烷型单萜通过 C-4 或 C-6 与 3,4'-氧新木脂素桥合而成。目前报道的单萜氧新木脂素共 3 个(65 ~ 67)(见表 2、图 2)。

### 1.2.4 其他单萜木脂素

除以上结构外, 目前报道的其他类型单萜木脂素共 6 个(68 ~ 73)。化合物 68 与 69 是厚朴中前所未有的具有 6/6/6/6 多环骨架的单萜木脂素, 化合物 70 则可能由  $\beta$ -myrcene 和 randaiol 发生 Diels-Alder 环加成反应产生<sup>[34]</sup>。化合物 71 与 72 的结构骨架与化合物 35 相似, 但是二者的烯丙基被氧化, 大大降低了其抗肿瘤活性<sup>[36,37]</sup>。Dong 等<sup>[38]</sup>首次报道了野八角中的单萜木脂素 73, 结构上由对薄荷烷型单萜与倍半木脂素通过醚键相连, 在对乙酰胆碱酯酶活性抑制中展现出较好的潜力(见表 2、图 2)。

表 2 天然单萜木脂素  
Table 2 Natural monoterpene lignans

编号 No.	化合物 Compound	植物 Plant	部位 Part	文献 Ref.
29	Armatumin	<i>Z. armatum</i>	根、茎	10
30	Planispine B	<i>Z. armatum</i>	树皮、根、茎皮	11, 15, 30
31	Zanthoxylumin B	<i>Z. simulans</i>	树皮	8
32	Bizanthplanispine B	<i>Z. armatum</i>	果实	13
33	(4'' <i>R</i> )-辣薄荷基厚朴酚(4'' <i>R</i> )-Piperitylmagnolol	<i>M. officinalis</i>	树皮、根	5, 39, 40
34	(2'' <i>R</i> , 4'' <i>S</i> )-辣薄荷基厚朴酚(2'' <i>R</i> , 4'' <i>S</i> )-Piperitylmagnolol	<i>M. officinalis</i>	茎皮	41
35	(3'' <i>R</i> , 4'' <i>S</i> )-辣薄荷基厚朴酚(3'' <i>R</i> , 4'' <i>S</i> )-Piperitylmagnolol	<i>M. officinalis</i>	茎皮、树皮	7, 35, 37, 42
36	(4'' <i>S</i> )-辣薄荷基厚朴酚(4'' <i>S</i> )-Piperitylmagnolol	<i>M. officinalis</i>	茎皮	36
37	厚朴脂素 F Houpinulin F	<i>M. officinalis</i>	根	39
38	厚朴脂素 G Houpinulin G	<i>M. officinalis</i>	根	39
39	厚朴脂素 H Houpinulin H	<i>M. officinalis</i>	根	39
40	Maglignans H	<i>M. officinalis</i>	树皮	1
41	(3'' <i>R</i> 4'' <i>S</i> , 3'' <i>R</i> 4'' <i>S</i> )-双辣薄荷基厚朴酚 (3'' <i>R</i> 4'' <i>S</i> , 3'' <i>R</i> 4'' <i>S</i> )-Dipiperitylmagnolol	<i>M. officinalis</i>	树皮、茎皮	35, 37
42	(4'' <i>S</i> , 4'' <i>R</i> )-双辣薄荷基厚朴酚(4'' <i>S</i> , 4'' <i>R</i> )-Dipiperitylmagnolol	<i>M. officinalis</i>	茎皮	36
43	龙脑基厚朴酚 Bornylmagnolol	<i>M. officinalis</i>	树皮	35
44	Maglignans I	<i>M. officinalis</i>	树皮	1
45	Maglignans J	<i>M. officinalis</i>	树皮	1
46	(+)-厚朴杂萜烷 B (+)-Magmenthane B	<i>M. officinalis</i>	树皮	4
47	(-)-厚朴杂萜烷 B (-)-Magmenthane B	<i>M. officinalis</i>	树皮	4
48	(+)-厚朴杂萜烷 C (+)-Magmenthane C	<i>M. officinalis</i>	树皮	4
49	(-)-厚朴杂萜烷 C (-)-Magmenthane C	<i>M. officinalis</i>	树皮	4
50	(+)-厚朴杂萜烷 D (+)-Magmenthane D	<i>M. officinalis</i>	树皮	4
51	(-)-厚朴杂萜烷 D (-)-Magmenthane D	<i>M. officinalis</i>	树皮	4
52	(+)-厚朴杂萜烷 E (+)-Magmenthane E	<i>M. officinalis</i>	树皮	4

续表 2(Continued Tab. 2)

编号 No.	化合物 Compound	植物 Plant	部位 Part	文献 Ref.
53	(-)-厚朴杂萜烷 E (-)-Magmenthane E	<i>M. officinalis</i>	树皮	4
54	厚朴杂萜烷 F Magmenthane F	<i>M. officinalis</i>	树皮	4
55	厚朴杂萜 A Magterpenoid A	<i>M. officinalis</i>	树皮	34
56	Maglignans E	<i>M. officinalis</i>	树皮	1
57	Maglignans F	<i>M. officinalis</i>	树皮	1
58	Maglignans G	<i>M. officinalis</i>	树皮	1
59	厚朴脂素 I Houpinin I	<i>M. officinalis</i>	根	39
60	(+)-厚朴杂萜烷 A (+)-Magmenthane A	<i>M. officinalis</i>	树皮	4
61	(-)-厚朴杂萜烷 A (-)-Magmenthane A	<i>M. officinalis</i>	树皮	4
62	Maglignans D	<i>M. officinalis</i>	树皮	1
63	(3''R,4''S)-辣薄荷基和厚朴酚(3''R,4''S)-Piperitylhonokiol	<i>M. officinalis</i>	茎皮、树皮	35,37
64	(4''S)-辣薄荷基和厚朴酚(4''S)-Piperitylhonokiol	<i>M. officinalis</i>	茎皮	36
65	厚朴杂萜烷 G Magmenthane G	<i>M. officinalis</i>	树皮	4
66	厚朴杂萜烷 H Magmenthane H	<i>M. officinalis</i>	树皮	4
67	厚朴脂素 J Houpinin J	<i>M. officinalis</i>	根	39
68	(+)-厚朴杂萜 B (+)-Magterpenoid B	<i>M. officinalis</i>	树皮	34
69	(-)-厚朴杂萜 B (-)-Magterpenoid B	<i>M. officinalis</i>	树皮	34
70	厚朴杂萜 C Magterpenoid C	<i>M. officinalis</i>	树皮	34
71	9'-O-辣薄荷基厚朴酚 9'-O-Piperitylmagnolol	<i>M. officinalis</i>	茎皮	37
72	(M,1''R,6''S)-9'-O-辣薄荷基厚朴酚 (M,1''R,6''S)-9'-O-Piperitylmagnolol	<i>M. officinalis</i>	茎皮	36
73	p-Menthadunnianol	<i>Illicium simonsii</i>	地上部分	38

目前共发现并报道了 45 个单萜木脂素,占天然萜类木脂素 54%,其中包括 32 个单萜联苯型木脂素、4 个单萜双环氧木脂素、3 个单萜氧新木脂素及 6 个其他类型单萜木脂素,结构上由单萜(对薄荷烷型、蒎烷型或其他类型单萜)与木脂素(联苯型木脂素、氧新木脂素、双环氧木脂素或其他类型木脂素)通过醚键或碳碳键连接而成。在自然分布上,单萜木脂素主要来源于木兰科木兰属植物厚朴中,共 40 个,此外,4 个单萜木脂素来源于芸香科花椒属植物,1 个单萜木脂素来源于木兰科八角属植物。

### 1.3 倍半萜木脂素

倍半萜木脂素由倍半萜与木脂素通过醚键或碳碳键拼合而成,根据木脂素母核结构特征,主要将其分为倍半萜联苯型木脂素、倍半萜氧新木脂素及倍半萜倍半木脂素。

#### 1.3.1 倍半萜联苯型木脂素

倍半萜联苯型木脂素分布于木兰属植物中,结构变化主要集中在倍半萜种类的不同(桉叶烷型、

别丁香烷型、Caryolane 型)、联苯型木脂素的不同(厚朴酚、和厚朴酚)及倍半萜在 C-4、C-4'、C-6'取代位置的不同。目前报道的倍半萜联苯型木脂素共 5 个(74~78)(见表 3、图 3)。

#### 1.3.2 倍半萜氧新木脂素

倍半萜氧新木脂素在木兰属与木莲属植物中均有发现,结构变化主要集中在桉叶烷型倍半萜结构上的差异、氧新木脂素种类的不同(3,4'-氧新木脂素、4,4'-氧新木脂素)及倍半萜在 C-4、C-5 取代位置的不同。研究发现,化合物 83 是唯一一个木脂素母核为 4,4'-氧新木脂素的萜类木脂素,在对紫外线诱导的小鼠淋巴细胞 DNA 损伤中具有明显的保护作用<sup>[43]</sup>。目前报道的倍半萜氧新木脂素共 5 个(79~83)(见表 3、图 3)。

#### 1.3.3 倍半萜倍半木脂素

Dong 等<sup>[38]</sup>从野八角中首次分离得到了一个倍半萜倍半木脂素 84,该化合物由别丁香烷型倍半萜与具有 3 个 C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> 单元的倍半木脂素通过醚键相连

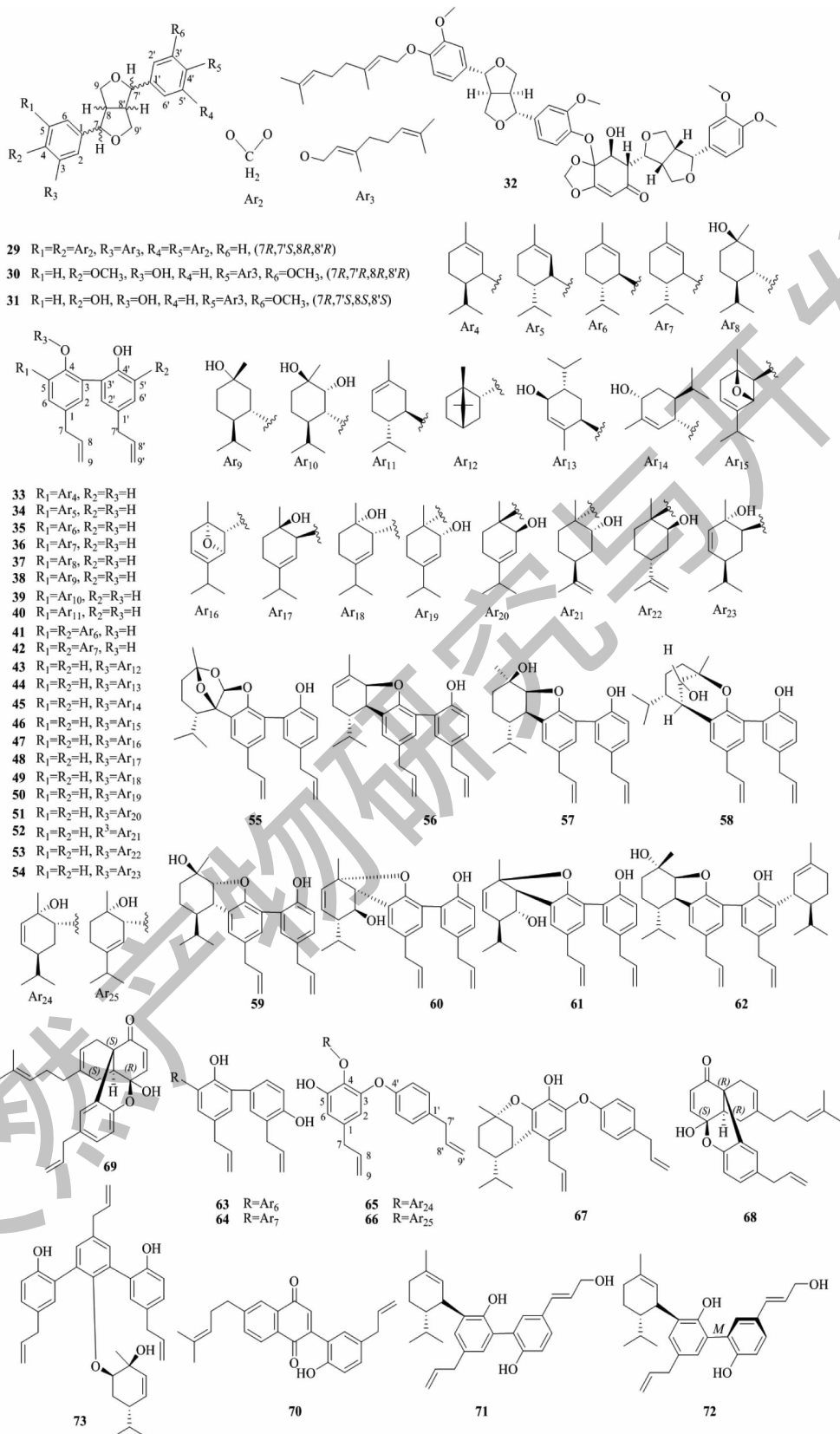


图 2 天然单萜木脂素的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of natural monoterpene lignans

而成,对乙酰胆碱酯酶具有显著的抑制活性(见表3、图3)。

目前共发现并报道了11个倍半萜木脂素,占天然萜类木脂素13%,其中包括5个倍半萜联苯型木脂素、5个倍半萜氧新木脂素及1个倍半萜倍半木脂素,结构上由倍半萜(桉叶烷型、别丁香烷型或Caryolane型)与木脂素(联苯型木脂素、氧新木脂素或倍半木脂素)通过醚键连接而成。在自然分布

上,倍半萜木脂素主要来源于木兰科木兰属植物日本厚朴中,共7个,此外,5个倍半萜木脂素来源于木兰科木莲属植物,1个来源于木兰科八角属植物。

## 2 药理作用

### 2.1 神经保护作用

中枢神经系统的损伤会损害运动和认知功能,严重的损伤可能导致终身残疾甚至死亡。研究发现,植物中的多种天然成分可以在多个神经系统区

表3 天然倍半萜木脂素  
Table 3 Natural sesquiterpene lignans

编号 No.	化合物 Compound	植物 Plant	部位 Part	文献 Ref.
74	桉醇厚朴酚 Eudesmagnolol	<i>M. obovate</i>	树皮	44-46
75	丁香三环烷厚朴酚 Clovanemagnolol	<i>M. obovate</i>	树皮、茎皮	44,45,47-49
76	丁香烷厚朴酚 Caryolanemagnolol	<i>M. obovate</i>	树皮	44,45,47
77	桉醇和厚朴酚 A Eudeshonokiol A	<i>M. obovate</i>	树皮	44-47
78	桉醇和厚朴酚 B Eudeshonokiol B	<i>M. obovate</i>	茎皮、树皮	44,45,48,50,51
79	Eudesobovatol A	<i>M. hookeri</i> , <i>M. obovate</i>	树皮、枝、茎皮	43-45,47,51
80	Eudesobovatol B	<i>M. officinalis</i> , <i>M. hookeri</i> , <i>M. obovate</i>	树皮、枝、茎皮	43-45,47,48,50,51
81	Chevalierinol A	<i>M. chevalieri</i>	叶	3
82	Chevalierinol B	<i>M. chevalieri</i>	叶	3
83	5-Allyl-2-(4-allyl phenoxy)-3-[7-(1-hydroxy-1-methyl ethyl)-1,4-dimethyl-decahydronaphthalen-1-yloxy]-phenol	<i>M. hookeri</i>	枝	43
84	Clovanedunnianol	<i>I. simonsii</i>	地面上部分	38

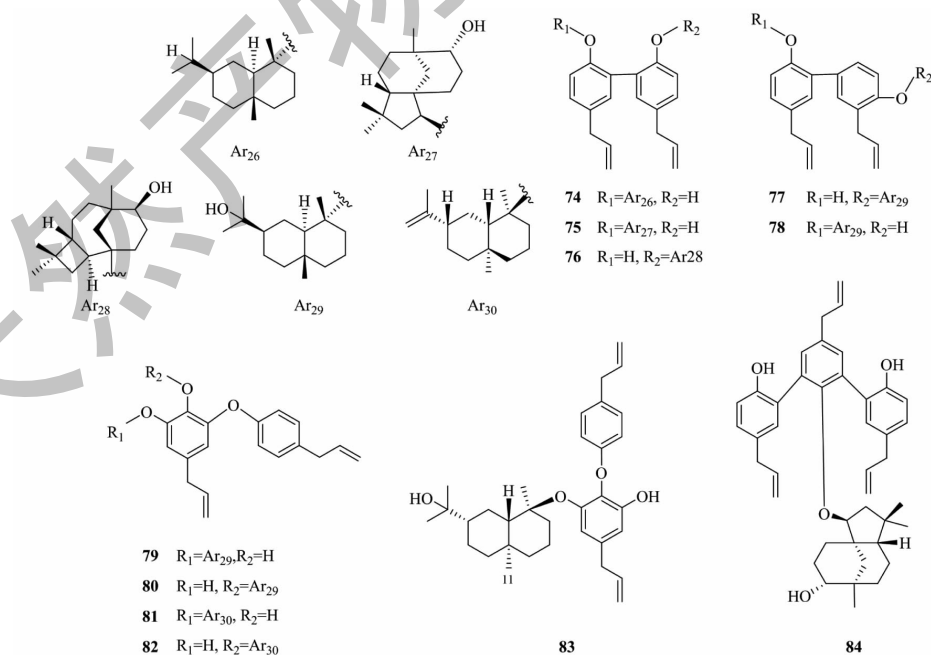


图3 天然倍半萜木脂素的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of natural sesquiterpene lignans

域发挥神经保护作用<sup>[52]</sup>。萜类木脂素作为一类天然小分子化合物,越来越多的证据表明其具有潜在神经保护作用 and 开发价值。Fukuyama 等<sup>[44,47,49,51]</sup>首次验证了日本厚朴中萜类木脂素的神经保护作用,发现 clovanemagnolol (**75**)、caryolanemagnolol (**76**)及 eudesobovatol A (**79**)不仅可以促进轴突生长和神经元细胞网络的形成,还可以显著提高胎鼠大脑半球神经元细胞的胆碱乙酰转移酶活性,是潜在的神经营养剂。用化合物 **75** 处理大鼠创伤性脑损伤(TBI)24 h后,其海马 CA1/2 区和 CA3 区的 Fluoro-Jade-positive 细胞(一种凋亡神经元的标志物)数量相比于单独的 TBI 显著减少,进一步深入了解 **75** 潜在的神经保护作用机制,发现其可以将 TBI 诱导的 miR-212 和 miR-9 的表达增加恢复到正常组水平,从而达到神经保护作用<sup>[53]</sup>。在对 20 名亨廷顿病(Huntington's disease, HD)患者临床研究发现,通过服用稳定剂量的 **76** 后, Tinetti 运动试验和 5 次坐立试验结果均显著改善,表明其可以显著改善 HD 患者的平衡和功能活动能力<sup>[54]</sup>。Zlotkowski 等<sup>[55,56]</sup>研究发现, **75** 可以促进神经轴突的生长,在对秀丽隐杆线虫进行外源小分子 Pull-down 实验进一步研究其神经保护的作用机制发现, **75** 可以增加 KLC-1(一种参与轴突货物运输的蛋白质)的表达,从而促进因疾病或损伤而受损的神经轴突的再生,达到神经保护作用。合成是获得天然产物以供进一步研究的有效途径之一, Khaing 等<sup>[57]</sup>通过化学合成了 **75**,并在体外验证其神经营养作用,使用 ImageJ 插件“神经元追踪”程序自动测量神经元生长,结果显示 **75** 能明显促进神经元的生长;同样, Xu 等<sup>[58]</sup>通过开发单独短合成和模块化合成得到化合物 **75**,并进一步验证了其神经营养活性。通过建立谷氨酸和氧葡萄糖剥夺(OGD)诱导 SK-N-SH 细胞损伤模型,筛选具有神经保护作用的天然小分子化合物,发现厚朴中的 magterpenoid A (**55**)、(±)-magterpenoid B (**68**、**69**)、(±)-magmenthane D ~ E (**50** ~ **53**)、magmenthane G (**65**)对谷氨酸和 OGD 诱导的 SK-N-SH 细胞损伤的神经保护活性优于阳性药多奈哌齐和三乙醇胺,具有潜在的神经保护作用<sup>[4,34]</sup>。在谷氨酸诱导的大脑皮层和海马神经元细胞损伤模型中, maglignans E (**56**)可以将原代培养的 Wistar 大鼠皮层和海马神经元的存活率从 61.1% 提高到 72.0%,强于阳性药物正丁基苯酚(NBP);此外, maglignans D (**62**)也能将神经元的存活率从

61.1% 提高到 72.9%<sup>[11]</sup>。

## 2.2 抗肿瘤

全球癌症发病率和死亡率逐年上升,对人们的生活质量和预期寿命构成了严重威胁,有效的癌症治疗仍然是当今的一大挑战,天然产物因其更多的生物活性靶点与更低的毒性一直是国内外抗肿瘤研究热点之一<sup>[59]</sup>。现代研究表明,萜类木脂素复杂的结构赋予其更多的生物活性靶点,具有广泛的抗肿瘤作用。Piperitylmagnolol 是厚朴中具有多种 R、S 构型的单萜木脂素,对多种癌细胞株具有细胞毒性作用,例如 (2''R, 4''S)-piperitylmagnolol (**34**)对 HepG2、OVCAR-3 和 HeLa 具有较好的细胞毒性活性, IC<sub>50</sub> 分别为 4.3、8.7 和 7.3 μg/mL,通过衍生化研究发现,乙酰化会大大降低抗肿瘤活性,表明其是潜在的抗肿瘤先导化合物<sup>[41]</sup>。(3''R, 4''S)-piperitylmagnolol (**35**)对 4 种癌细胞 (HeLa、K562、A549 和 HCT116) 显示出中等的细胞毒性活性, IC<sub>50</sub> 为 7.7 ~ 9.5 μg/mL<sup>[42]</sup>。MTT 法测定厚朴中的天然成分对 HCC827、H1975 和 H460 的抗增殖活性, **35** 表现出最佳的抗增殖活性 (IC<sub>50</sub> 分别为 15.85、15.60 和 18.60 μmol/L),高于厚朴酚与和厚朴酚 (IC<sub>50</sub> > 30 μmol/L),构效关系分析,对薄荷烷型单萜可以增加木脂素的癌细胞毒性活性,可能与其亲脂性的增强有关<sup>[37]</sup>。对厚朴中分离得到的 4 个萜类木脂素进行抗肿瘤活性筛选,发现 (4''S)-piperitylmagnolol (**36**)与 (4''S)-piperitylhonokiol (**64**)对多种癌细胞 (HepG2、HCT-116、H1975、HUVEC) 具有良好的细胞毒性活性, IC<sub>50</sub> 分别为 15.85、18.60、16.60、25.34 μmol/L 和 31.44、21.56、26.67、55.31 μmol/L,而 (4''S, 4'''R)-dipiperitylmagnolol (**42**)与 (M, 1''R, 6''S)-9'-O-piperitylmagnolol (**72**)无细胞毒性活性。通过分析构效关系,显示烯丙基在天然成分抗肿瘤活性中起着关键作用,当烯丙基被氧化时抗肿瘤活性会大大降低,此外,木脂素单元为厚朴酚时的抗肿瘤活性显著高于和厚朴酚,这些研究为天然成分发挥抗肿瘤作用的结构修饰提供了方向<sup>[36]</sup>。除了单萜木脂素抗肿瘤活性研究外,木兰属植物中的倍半萜木脂素 clovanemagnolol (**75**)、eudesonokiol B (**78**)、eudesobovatol B (**80**)对 HeLa、A549 和 HCT116 具有较强的细胞毒性活性, IC<sub>50</sub> 为 7.1 ~ 14.4 μg/mL<sup>[48]</sup>。对花椒属植物中的萜类木脂素进行抗肿瘤活性研究,从 *Z. rhetsa* 中分离得到的 (+)-piperitol-λ, λ-dimethylallyl ether (**5**)对乳腺癌细胞 MCF-7 有较弱



的细胞毒活性,  $IC_{50}$  值为  $261.37 \mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[19]</sup>。Bizanthplanispine A (**23**)、bizanthplanispine B (**32**) 及 planispine A (**2**) 是来自竹叶花椒中的天然小分子化合物, 其中 **23**、**32** 通过抑制 HeLa 的细胞增殖显示出较好的细胞毒性活性,  $IC_{50}$  分别为  $21.98$  与  $26.44 \mu\text{g}/\text{mL}$ , 而 **2** 对 HL-60 和 PC-3 的生长具有显著的抑制作用,  $IC_{50}$  分别为  $4.90$  与  $23.45 \mu\text{g}/\text{mL}$ , 构效关系表明不饱和酮基和酚羟基可能是抗肿瘤的活性基团<sup>[13,60]</sup>。顺铂作为化疗药物的使用受到耐药性发展的阻碍, 研究发现, **2** 对 HeLa 的细胞增殖抑制作用强于顺铂,  $IC_{50}$  为  $21.64 \mu\text{mol}/\text{L}$ , 与顺铂联合使用能以剂量依赖的方式增加顺铂诱导的癌细胞的凋亡,  $IC_{50}$  降低至  $3.9 \mu\text{mol}/\text{L}$  ( $5.54$  倍), 表明 **2** 可能成为潜在的抗肿瘤先导化合物<sup>[2]</sup>。

### 2.3 抗炎

炎症作为一种生理防御机制, 可以抵御癌症等某些疾病的侵袭, 但是炎症因子的长期过度表达会导致严重的病理状况, 抑制炎症是对抗炎症相关疾病的一种重要的治疗策略, 在过去的十年中, 多项研究都集中在确定具有消炎作用的天然生物活性化合物上<sup>[61]</sup>。现代研究表明, 萜类木脂素是开发抗炎药物的重要来源。Guo 等<sup>[12]</sup>通过二甲苯小鼠耳肿胀模型实验方法研究竹叶花椒乙酸酯部位 (EAF) 的抗炎作用, 结果显示 EAF 能以剂量依赖的方式抑制二甲苯引起的小鼠耳肿胀, 具有抗炎作用, 从 EAF 的 HPLC 色谱图中鉴定出了 planispine A (**2**), 表明 **2** 可能是抗炎的活性成分。在对 LPS 诱导 RAW264.7 巨噬细胞抗炎活性测试中发现, 来自竹叶花椒的 (7*R*, 7'*S*)-xanthoxylol-3, 3-dimethylallyl ether (**14**) 对 NO 产生具有良好的抑制活性,  $IC_{50}$  为  $60.8 \mu\text{mol}/\text{L}$ <sup>[30]</sup>。从日本厚朴中分离得到的 eudesmagnolol、clovanemagnolol、caryolanemagnolol、eudeshonokiol A 及 eudesobovatol A (**74 ~ 77**, **79**) 在体外表现出显著抑制 NO 产生的活性, 但同时显示强烈的细胞毒性作用<sup>[45,62]</sup>。Ninh 等<sup>[3]</sup>从睦南木莲中首次分离得到了两个倍半萜氧新木脂素 chevalierinol A (**81**) 与 chevalierinol B (**82**), 前者可以显著抑制 NO 的生成, 而后者抑制作用较弱, 构效关系表明, 桉叶烷型倍半萜的取代位置至关重要, 当桉叶烷型倍半萜取代 C-5 羟基 H 原子时有利于抑制 NO 的产生, 而取代 C-4 羟基 H 原子时可能会大大降低抑制作用。除了在 RAW264.7 细胞株上的抗炎活性筛选外, Wang 等<sup>[6]</sup>从野花椒中分离得到的 3 个半萜木脂素 zanthopodo-

carpin F-H (**24 ~ 26**) 可以通过抑制大鼠关节滑膜细胞和脾细胞增殖显示出较好的抗炎活性, 其中 **26** ( $IC_{50}$  分别为  $18.6$  与  $13.8 \mu\text{mol}/\text{L}$ ) 的活性优于阳性对照青藤碱 ( $IC_{50}$  分别为  $16.9$  与  $22.6 \mu\text{mol}/\text{L}$ ), 构效关系分析, 可能因为 C-4 位取代异戊烯酯发挥对关节滑膜细胞和脾细胞增殖的显著抑制活性。从厚朴中分离得到的 houpulin G、I、J (**38**, **59**, **67**) 能够有效抑制人中性粒细胞中 fMLP/CB 诱导的超氧阴离子的产生和弹性蛋白酶的释放 ( $IC_{50}$  分别为  $3.54 \sim 4.21 \mu\text{mol}/\text{L}$  和  $2.16 \sim 3.67 \mu\text{mol}/\text{L}$ ), 抗炎活性与阳性药 Sorafenib 相当 ( $IC_{50}$  为  $3.20$  与  $2.00 \mu\text{mol}/\text{L}$ )<sup>[39]</sup>。

### 2.4 抗 2 型糖尿病

蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B) 被视为研究和开发可治疗 2 型糖尿病的新药物的靶标, 而 PTP1B 抑制剂是这类新药的潜在先导化合物<sup>[63]</sup>。近年来研究发现, 厚朴中的单萜木脂素是潜在的 PTP1B 抑制剂, 其中 magterpenoid A、C (**55**, **70**) 对 PTP1B 抑制活性显著,  $IC_{50}$  分别为  $1.44$  与  $0.81 \mu\text{mol}/\text{L}$ , 具有作为探索抗 2 型糖尿病药物模板的潜力<sup>[34]</sup>; 此外, 相比于阳性对照 ( $IC_{50}$  值为  $0.77 \mu\text{mol}/\text{L}$ ), ( $\pm$ )-magenthane E、H (**52**, **53**, **66**) 对 PTP1B 表现出中等的抑制活性,  $IC_{50}$  分别为  $4.38$  与  $3.88 \mu\text{mol}/\text{L}$ <sup>[41]</sup>。

### 2.5 抗菌

Piperitylmagnolol 是厚朴中具有不同构型的单萜木脂素, 除了显著的抗肿瘤活性外, 还对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)、耐喹诺酮金黄色葡萄球菌 (QRSA) 以及耐万古霉素肠球菌 (VRE) 具有良好的抑菌作用。其中 (4''*R*)-piperitylmagnolol (**33**) 对 MRSA 和 QRSA 抑菌作用显著, MIC 分别为  $4$ 、 $8 \mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[5]</sup>; Syu 等<sup>[41]</sup>首次报道了 (2''*R*, 4''*S*)-piperitylmagnolol (**34**) 的抗菌作用, 在微稀释肉汤实验中, 该化合物对 VRE 和 MRSA 的抑菌作用 (MIC 为  $6.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) 强于其他木脂素, 构效关系分析, 发现酚羟基是发挥抗菌活性的关键基团, 且显著的抗菌活性可能与其更强的亲脂性有关。

### 2.6 乙酰胆碱酯酶抑制活性

阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD) 患者的认知功能受损和行为紊乱与大脑皮层兴奋性不足有关, 尤其是胆碱能神经递质。根据胆碱能神经传递的原理, 抑制乙酰胆碱酯酶可提高大脑中乙酰胆碱的水平, 从而改善 AD 患者的胆碱能突触<sup>[64]</sup>。Dong 等<sup>[38]</sup>从野八角中分离得到了两个前所未有的萜类

倍半木脂素 *p*-menthadunnianol (**73**) 与 *clovanedunni-anol* (**84**), 体外活性试验发现二者对 AChE 具有良好的抑制活性,  $IC_{50}$  分别为 6.55  $\mu\text{mol/L}$  与 4.58  $\mu\text{mol/L}$ 。通过构效关系分析, 发现萜单元的不同可能影响其对 AChE 的抑制作用, 当倍半木脂素联合丁香烷型倍半萜时对 AChE 抑制作用较强, 当倍半木脂素联合对薄荷烷型单萜时对 AChE 的抑制作用稍弱。

## 2.7 其他药理作用

除了上述药理作用外, 萜类木脂素还具有一些其他作用, 如杀虫、抗氧化、紫外线诱导 DNA 损伤的保护作用等。从 *Z. piperitum* 中分离得到的 (+)-*xanthoxylol*- $\lambda$ ,  $\lambda$ -dimethylallyl ether (**9**) 对野生淡色库蚊和埃及伊蚊幼虫有较强的毒性, 半数致死浓度值

分别为 0.27 与 0.24 mg/L, 可作为潜在天然生物杀虫剂<sup>[26]</sup>。两面针中的 (7*S*, 7'*S*)-*xanthoxylol*-3, 3-dimethylallyl ether (**12**) 与化合物 **9** 结构相似, 在抗氧化研究中发现其对 DPPH 自由基和 ABTS 自由基的抑制率显著高于阳性对照组, 具有抗氧化潜力<sup>[28]</sup>。紫外线诱导 DNA 损伤可能导致皮肤癌等疾病的发生, Hu 等<sup>[43]</sup> 通过 olive 尾矩评价中缅甸木莲中的天然成分对紫外线诱导的小鼠淋巴细胞 DNA 损伤的保护作用, 结果显示 5-allyl-2-(4-allyl phenoxy)-3-[7-(1-hydroxy-1-methyl ethyl) 1, 4-dimethyl-decahydronaphthalen-1-yloxy]-phenol (**83**) 的 olive 尾矩最小 (7.34  $\pm$  2.0), 具有潜在的 DNA 损伤保护作用。萜类木脂素的主要药理活性总结见表 4。

表 4 萜类木脂素的主要药理活性

Table 4 Main pharmacological activities of the terpenoid lignins

药理作用 Pharmacological effect	化学成分 Compound	作用机制 Mechanism of action	文献 Ref.
神经保护 Neurological protection	丁香三环烷厚朴酚 ( <b>75</b> )	促进轴突生长和神经元细胞网络的形成, 提高胎鼠大脑半球神经元细胞的胆碱乙酰转移酶活性	44, 47, 49, 51
		将 TBI 诱导的 miR-212 和 miR-9 的表达增加恢复到正常组水平	53
		增加 KLC-1 的表达, 从而促进因疾病或损伤而受损的神经轴突的再生	55, 56
	丁香烷厚朴酚 ( <b>76</b> )	促进神经元的生长	58
		临床上可以显著改善 HD 患者的平衡和功能活动能力	54
抗肿瘤 Anticancer	Eudesobovatol A ( <b>79</b> )、厚朴杂萜 A ( <b>55</b> )、(±)-厚朴杂萜 B ( <b>68</b> , <b>69</b> )、(±)-厚朴杂萜烷 E ( <b>52</b> , <b>53</b> )、厚朴杂萜烷 G ( <b>65</b> ) Maglignans D, E ( <b>62</b> , <b>56</b> )	对谷氨酸和 OGD 诱导的 SK-N-SH 细胞损伤具有神经保护活性。	4, 34
	(2'' <i>R</i> , 4'' <i>S</i> )-辣薄荷基厚朴酚 ( <b>34</b> )	提高原代培养的 Wistar 大鼠皮层和海马神经元的存活率	1
	(3'' <i>R</i> , 4'' <i>S</i> )-辣薄荷基厚朴酚 ( <b>35</b> )	对 HepG2、OVCAR-3 和 HeLa 具有细胞毒性活性	41
	(4'' <i>S</i> )-辣薄荷基厚朴酚 ( <b>36</b> )、(4'' <i>S</i> )-辣薄荷基和厚朴酚 ( <b>64</b> )	对 HeLa、K562、A549 和 HCT116 具有细胞毒性活性	42
	丁香三环烷厚朴酚 ( <b>75</b> )、桉醇和厚朴酚 B ( <b>78</b> )、eudesobovatol B ( <b>80</b> )	对 HCC827、H1975 和 H460 具有抗增殖活性	37
	Bizanthplanispine A, B ( <b>23</b> , <b>32</b> )	对 HepG2、HCT-116、H1975、HUVEC 具有细胞毒性活性	36
	Planispine A ( <b>2</b> )	对 HeLa、A549 和 HCT116 具有细胞毒性活性	48
	抑制 HeLa 的细胞增殖	13	
	抑制 HL-60 和 PC-3 的细胞增殖	13	
	对 HeLa 的细胞增殖抑制作用强于顺铂, 与顺铂联合使用能以剂量依赖的方式增加顺铂诱导的癌细胞的凋亡	2	

续表 4 (Continued Tab. 4)

药理作用 Pharmacological effect	化学成分 Compound	作用机制 Mechanism of action	文献 Ref.
抗炎 Anti-inflammatory	Planispine A (2)	抑制二甲苯引起的小鼠耳肿胀	12
	Chevalierinol A (81)、(7R,7'S)-Xanthoxylol-3,3-dimethylallyl ether (14)	抑制 LPS 诱导 RAW 264.7 巨噬细胞 NO 的产生	3, 30
	桉醇厚朴酚 (74)、丁香三环烷厚朴酚 (75)、丁香烷厚朴酚 (76)、桉醇和厚朴酚 A (77)、Eudesobovatol A (79)	抑制 LPS 诱导 RAW 264.7 巨噬细胞 NO 的产生,同时显示强烈的细胞毒性作用	45, 62
	Zanthodocarpin F、G、H (24 ~ 26)	通过抑制大鼠关节滑膜细胞和脾细胞增殖显示出抗炎活性	6
	厚朴脂素 G、I、J (38, 59, 67)	抑制人中性粒细胞中 fMLP/CB 诱导的超氧阴离子的产生和弹性蛋白酶的释放	39
抗 2 型糖尿病 Anti-type 2 diabetes	厚朴杂萜 A (55)、厚朴杂萜 C (70)、(±)-厚朴杂萜烷 E (52, 53)、厚朴杂萜烷 H (66)	抑制蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 的活性	4, 34
	(4'R)-辣薄荷基厚朴酚 (33)	对 MRSA 和 QRSA 具有抑菌作用	5
抑菌 Antibacterial	(2''R,4''S)-辣薄荷基厚朴酚 (34)	对 VRE 和 MRSA 的抑菌作用 (MIC 为 6.25 μg/mL) 强于其他木脂素	41
	p-Menthadunnianol (73)、Clovanedunnianol (84)	抑制乙酰胆碱酯酶活性	38
抑制乙酰胆碱酯酶 Acetylcholinesterase inhibition	(+)-Xanthoxylol-λ, λ-dimethylallyl ether (9)	对野生淡色库蚊和埃及伊蚊幼虫有较强的毒性	26
杀虫 Insecticide	(7S,7'S)-Xanthoxylol-3,3-dimethylallyl ether (12)	抑制 DPPH 自由基和 ABTS 自由基	28
抗氧化 Antioxidant	5-Allyl-2-(4-allyl phenoxy)-3-[7-(1-hydroxy-1-methyl ethyl) 1,4-dimethyl-decahydronaphthalen-1-yloxy]-phenol (83)	对紫外线诱导的小鼠淋巴细胞 DNA 损伤具有保护作用,olive 尾矩值最小	43
紫外线诱导 DNA 损伤保护 Protective effects of UV-induced DNA damage			

### 3 结论与展望

从天然资源中寻找活性先导化合物是新药研发的重要途径之一,萜类木脂素在自然界分布广泛,作为同时包含萜与木脂素的天然成分,具有深入研究与开发的潜力。本文总结了目前发现的 84 个萜类木脂素,涵盖多种结构骨架,包括 32 个单萜联苯型木脂素、22 个半萜双环氧木脂素、5 个倍半萜联苯型木脂素、5 个倍半萜氧新木脂素、4 个单萜双环氧木脂素、4 个半萜二聚双环氧木脂素、3 个单萜氧新木脂素、9 个其他类型萜类木脂素等。来源于木兰科木兰属植物厚朴中的单萜联苯型木脂素数量最多(占 38%),芸香科花椒属植物中的半萜双环氧木脂素次之,占 26%。在生物活性研究中,部分萜类木脂素在神经保护、抗肿瘤、抗炎、抗 2 型糖尿病、抗菌、杀虫、抗氧化和抑制乙酰胆碱酯酶等方面表现出较好的活性,具有先导化合物的潜力,但目前,国内外研究人员报道的天然萜类木脂素数量较少、含量较低,生物合成研究较少,萜类木脂素的生物合成途

径及调控机制尚不清晰,且活性评价大多局限于体外细胞水平,多数有潜力的萜类木脂素作用机制及靶点尚不清楚,临床应用缺少研究。

因此,未来萜类木脂素的研究可以从以下几个方面开展:萜类木脂素活性成分数据库的建立,以便天然萜类木脂素的进一步发现、活性筛选及构效关系的阐明;天然萜类木脂素生物合成途径的深入研究,活性单体合成工艺的总结、提升及工业化制备的实施;具有突出活性的萜类木脂素药理学机制的深入研究及临床应用的实施。期望为萜类木脂素的进一步发展提供有益参考。

#### 参考文献

- Xu KL, et al. P-menthane-based meroterpenoids with neuroprotective effects from the bark of *Magnolia officinalis* var. *biloba* [J]. *Tetrahedron*, 2022, 123: 132964.
- Singh TD, et al. Planispine A sensitized cancer cells to cisplatin by inhibiting the fanconi anemia pathway [J]. *Mole-*

- cules, 2022, 27:7288.
- 3 Ninh PT, et al. Chevalierinol A and B, two new neolignan sesquiterpenoids from *Magnolia chevalieri* [J]. Nat Prod Res, 2021, 35:3745-3751.
  - 4 Li C, et al. Magmenthanes A-H: eight new meroterpenoids from the bark of *Magnolia officinalis* var. *biloba* [J]. Bioorg Chem, 2019, 88:102948.
  - 5 Xu GJ, et al. Antibacterial constituents from *Magnolia officinalis* [J]. Lat Am J Pharm, 2018, 37:1844-1849.
  - 6 Wang JF, et al. Characterization and biological evaluation of six new dimeric lignans with an unusual  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated ketone motif from *Zanthoxylum simulans* [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2014, 24:4667-4671.
  - 7 Kuo WL, et al. Biphenyl-type neolignans from *Magnolia officinalis* and their anti-inflammatory activities [J]. Phytochemistry, 2013, 85:153-160.
  - 8 Peng CY, et al. Lignans from the bark of *Zanthoxylum simulans* [J]. J Asica Nat Prod Res, 2015, 17:232-238.
  - 9 Bhatt V, et al. A new lignan from the leaves of *Zanthoxylum armatum* [J]. Nat prod Commun, 2017, 12:99-100.
  - 10 Guo T, et al. A new lignan and other constituents from *Zanthoxylum armatum* DC [J]. Nat Prod Res, 2012, 26:859-864.
  - 11 Zhang WJ, et al. Antifeedant activities of lignans from stem bark of *Zanthoxylum armatum* DC. against *Tribolium castaneum* [J]. Molecules, 2018, 23:617.
  - 12 Guo T, et al. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of ethyl acetate fraction from *Zanthoxylum armatum* in mice [J]. Fitoterapia, 2011, 82:347-351.
  - 13 Su GY, et al. Bioactive lignans from *Zanthoxylum planispinum* with cytotoxic potential [J]. Phytochem Lett, 2015, 11:120-126.
  - 14 Tan SB, et al. Chemical constituents of *Zanthoxylum armatum*. II [J]. Chem Nat Compd, 2018, 54:1027-1028.
  - 15 Hu Y, et al. Two new lignans from the bark of *Zanthoxylum planispinum* [J]. B Korean Chem Soc, 2009, 30:1884-1886.
  - 16 Sun Y, et al. Two new lignans from *Zanthoxylum armatum* [J]. Nat Prod Res, 2022, 36:3331-3336.
  - 17 Chen IS, et al. Chemical constituents and biological activities of the fruit of *Zanthoxylum integrifolium* [J]. J Nat Prod, 1999, 62:833-837.
  - 18 Zohora FT, et al. Isolation and in silico prediction of potential drug-like compounds with a new dimeric prenylated quinolone alkaloid from *Zanthoxylum rhetsa* (Roxb.) root extracts targeted against SARS-CoV-2 (Mpro) [J]. Molecules, 2022, 27:8191.
  - 19 Ruchiyat, et al. Lignan (+)-piperitol- $\gamma$ ,  $\gamma$ -dimethylallylether from stem bark of *Zanthoxylum rhetsa* (Roxb.) DC (Rutaceae) [J]. J Kim Valensi, 2022, 8:171-177.
  - 20 Arruda MSP, et al. Protolimonoid and lignans from *Zanthoxylum petiolare* [J]. Phytochemistry, 1994, 36:1303-1306.
  - 21 Biavatti MW, et al. Separation and NMR studies on lignans of *Raulinoa echinata* [J]. Phytochem Anal, 2001, 12:64-68.
  - 22 Yang CH, et al. Secondary metabolites and cytotoxic activities from the stem bark of *Zanthoxylum nitidum* [J]. Chem Biodivers, 2009, 6:846-857.
  - 23 Vaquette J, et al. Alkaloids, triterpenes and lignans from *Zanthoxylum* sp. Sevenet 11831-a species indigenous to new caledonia2 [J]. Planta Med, 1979, 35:42-47.
  - 24 Rao KV, et al. The ichthyotoxic principles of *Zanthoxylum clava-herculis* [J]. J Nat Prod, 1986, 49:340-342.
  - 25 Bastos JK, et al. Isolation of lignans and sesquiterpenoids from leaves of *Zanthoxylum naranjillo* [J]. Nat Prod Lett, 1996, 9:65-70.
  - 26 Kim SI, et al. Larvicidal activity of lignans and alkaloid identified in *Zanthoxylum piperitum* bark toward insecticide-susceptible and wild culex pipiens pallens and aedes aegypti [J]. Parasite Vector, 2017, 10:221.
  - 27 Chen JJ, et al. Cytotoxic constituents from the stem bark of *Zanthoxylum Pistaciiflorum* [J]. J Chin Chem Soc-Taip, 2004, 51:659-663.
  - 28 Chakthong S, et al. New alkylamide from the stems of *Zanthoxylum nitidum* [J]. Nat Prod Res, 2019, 33:153-161.
  - 29 Phetkul U, et al. Zanthoisobutylamides A-C: rare dimeric C-6 substituent dihydrobenzophenanthridine alkaloids from the roots of *Zanthoxylum nitidum* [J]. Nat Prod Res, 2023, 37:1249-1257.
  - 30 Su GY, et al. An unusual tetrahydrofuran lignan from the roots of *Zanthoxylum planispinum* and the potential anti-inflammatory effects [J]. Chem Biodivers, 2017, 14:e1600214.
  - 31 Ren LJ, et al. Studies on the constituents of *Zanthoxylum podocarpum* Hems [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 1984, 19:268-273.
  - 32 He GX, et al. Study on phenylpropanoids constituents in stem of *Zanthoxylum dissitum* [J]. J Tradit Chin Med Univ Hunan (湖南中医药大学学报), 2012, 32:38-41.
  - 33 Ishii H, et al. Studies on the chemical constituents of *Rutaecaeus* plants. XLVIII. The chemical constituents of *Zanthoxylum ailanthoides* Sieb. et Zucc. [ *Fagara ailanthoides* (Sieb. et Zucc.) Engl. ]. (3) Isolation of the chemical constituents of the bark [J]. Yakugaku Zasshi, 1983, 103:279-292.
  - 34 Li C, et al. Magterpenoids A-C, three polycyclic meroterpenoids with PTP1B inhibitory activity from the bark of *Magnolia*

- lia officinalis* var. *biloba* [J]. *Org Lett*, 2018, 20:3682.
- 35 Yahara S, et al. Isolation and characterization of phenolic compounds from *Magnoliae Cortex* produced in China [J]. *Chem Pharm Bull*, 2008, 39:2024-2036.
- 36 Ni HF, et al. Biphenyl-type neolignans from stem bark of *Magnolia officinalis* with potential anti-tumor activity [J]. *Fitoterapia*, 2020, 147:104769.
- 37 Tang H, et al. Discovery and synthesis of novel magnolol derivatives with potent anticancer activity in non-small cell lung cancer [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 156:190-205.
- 38 Dong CF, et al. Sesqueneolignans and terpene-sesqueneolignans; anti-acetylcholinesterase constituents from *Illicium simonsii* [J]. *Planta Med*, 2013, 79:338-347.
- 39 Shih HC, et al. Anti-inflammatory neolignans from the roots of *Magnolia officinalis* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2016, 24:1439-1445.
- 40 Konoshima T, et al. Studies on inhibitors of skin tumor promotion, IX. Neolignans from *Magnolia officinalis* [J]. *J Nat Prod*, 1991, 54:816-822.
- 41 Syu WJ, et al. Antimicrobial and cytotoxic activities of neolignans from *Magnolia officinalis* [J]. *Chem Biodivers*, 2004, 1:530-537.
- 42 Youn UJ, et al. A cytotoxic monoterpene-neolignan from the stem bark of *Magnolia officinalis* [J]. *Nat Prod Sci*, 2011, 17:95-99.
- 43 Hu XQ, et al. Sesquiterpene-neolignans from *Manglietia hookeri* [J]. *Nat Prod Res*, 2016, 30:1477-1483.
- 44 Fukuyama Y, et al. Neurotrophic sesquiterpene-neolignans from *Magnolia obovata*: structure and neurotrophic activity [J]. *Tetrahedron*, 1992, 48:377-392.
- 45 Matsuda H, et al. Effects of constituents from the bark of *Magnolia obovata* on nitric oxide production in lipopolysaccharide-activated macrophages [J]. *Chem Pharm Bull*, 2001, 49:716-720.
- 46 Fukuyama Y, et al. Structures of eudesmagnolol and eudes-honokiol, novel sesquiterpene-neolignans isolated from *Magnolia obovata* [J]. *Chem Lett*, 1990, 19:295-296.
- 47 Fukuyama Y, et al. Novel neurotrophic sesquiterpene-neolignans from *Magnolia obovata* [J]. *Symp Chem Nat Prod, Symp Pap*, 1990, 26:197-204.
- 48 Youn UJ, et al. Sesquiterpene-neolignans from the stem bark of *Magnolia obovata* and their cytotoxic activity [J]. *Nat Prod Sci*, 2008, 14:51-55.
- 49 Fukuyama Y, et al. Structure of clovanemagnolol, a novel neurotrophic sesquiterpene-neolignan from *Magnolia obovata* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1990, 31:4477-4480.
- 50 Min BS. Anti-complement activity of phenolic compounds from the stem bark of *Magnolia obovata* [J]. *Nat Prod Sci*, 2008, 14:196-201.
- 51 Fukuyama Y, et al. Novel neurotrophic sesquiterpene-neolignans from *Magnolia obovata* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1989, 30:5907-5910.
- 52 Moura MVN, et al. Neuroprotective effects of crude extracts, compounds, and isolated molecules obtained from plants in the central nervous system injuries: a systematic review [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17:1249685.
- 53 Weisz HA, et al. Mechanistic insights gained from cell and molecular analysis of the neuroprotective potential of bioactive natural compounds in an immortalized hippocampal cell line [J]. *PLoS One*, 2022, 17:e267682.
- 54 Du R. Impact of caryolanemagnolol on gait and functional mobility on individuals with Huntington's disease [J]. *Trop J Pharm Res*, 2015, 14:1713-1717.
- 55 Zlotkowski K, et al. Small-molecule mechanism of action studies in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Chembiochem*, 2013, 14:2338-2344.
- 56 Zlotkowski K, et al. Small-molecule-mediated axonal branching in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Chembiochem*, 2013, 14:307-310.
- 57 Khaing Z, et al. Hippocampal and cortical neuronal growth mediated by the small molecule natural product clovanemagnolol [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21:4808-4812.
- 58 Cheng X, et al. Neuronal growth promoting sesquiterpene-neolignans; syntheses and biological studies [J]. *Org Biomol Chem*, 2012, 10:383-393.
- 59 Hui Z, et al. Discovery of plant-derived anti-tumor natural products: Potential leads for anti-tumor drug discovery [J]. *Bioorg Chem*, 2024, 142:106957.
- 60 Ma LM, et al. Research advance on anti-tumor components of *Zanthoxylum* genus [J]. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*, 2020, 32:334-340.
- 61 Bouyahya A, et al. Anti-inflammatory and analgesic properties of Moroccan medicinal plants; Phytochemistry, *in vitro* and *in vivo* investigations, mechanism insights, clinical evidences and perspectives [J]. *J Pharm Anal*, 2022, 12:35-57.
- 62 Yi Y. Active ingredients in Japanese *Magnolia officinalis* that inhibit NO production [J]. *Int J Tradit Chin Med (国际中医药杂志)*, 2002, 24:317.
- 63 Cao XR, et al. Polycyclic phloroglucinols as PTP1B inhibitors from *Hypericum longistylum*; structures, PTP1B inhibitory activities, and interactions with PTP1B [J]. *Bioorg Chem*, 2017, 75:139-148.
- 64 Prasasty V, et al. Natural peptides in drug discovery targeting acetylcholinesterase [J]. *Molecules*, 2018, 23:2344.