枸杞属植物中生物碱类成分研究进展

刘建飞¹, 巩媛^{1,2}, 杨军丽^{1,2*}, 邸多隆^{1,2*}

1. 中国科学院兰州化学物理研究所, 中国科学院西北特色植物资源化学重点实验室/甘肃省天然药物重点实验室, 兰州 730000;

2. 中国科学院大学, 北京 100049

* 联系人, E-mail: yangjl@licp.cas.cn; didl@licp.cas.cn

2021-03-01 收稿, 2021-05-13 修回, 2021-05-17 接受, 2021-05-24 网络版发表

摘要 枸杞属(*Lycium* L.)属于茄科(Solanaceae)茄族(Solaneae)枸杞亚族(Lyciinae),在我国有7个种和3个变种.其中宁夏枸杞(*L. barbarum* L.)的果实“枸杞子”是我国名贵中药材,具有滋补肝肾、益精明目的传统功效,也是享誉古今中外的滋补佳品.枸杞属植物具有调节免疫力、抗氧化、缓解体力疲劳、抗阿尔茨海默病、抗败血症、保护生殖系统、保护神经系统、防治眼部疾病、增强造血功能、提高能力等功效.主要化学成分包括多糖、类胡萝卜素、黄酮、生物碱、苯丙素以及其他小分子和微量元素,其中生物碱被认为是主要活性成分之一.本文主要针对枸杞属植物中已报道的124个生物碱类化学成分及其生物活性进行总结分析和展望,为枸杞传统药用功效的现代药物研究和临床应用,以及枸杞属植物资源的高值化可持续利用提供科学参考.

关键词 枸杞属, 生物碱, 分子结构, 生物活性

枸杞属(*Lycium* L.)属于茄科(Solanaceae)茄族(Solaneae)枸杞亚族(Lyciinae),全球有80余种,主要分布在温带和亚热带地区.其中,欧洲3种、亚洲7~8种、大洋洲1种、美洲约45种、非洲6种.美国的亚利桑那州和阿根廷是世界上枸杞属植物的分布中心.我国枸杞属植物有7个种和3个变种,7个种分别是宁夏枸杞(*L. barbarum* L.)、枸杞(或称中华枸杞)(*L. chinense* Mill.)、黑果枸杞(*L. ruthenicum* Murr.)、柱筒枸杞(*L. cylindricum* Kuang et A. M. Lu)、新疆枸杞(*L. dasystemum* Poiark.)、截萼枸杞(*L. truncatum* Y. C. Wang)和云南枸杞(*L. yunnanense* Kuang et A. M. Lu).3个变种分别来源于宁夏枸杞(*L. barbarum* L.)的变种-黄果枸杞(*L. barbarum* L. var. *auran-ticarpum* K. F. Ching)、中华枸杞(*L. chinense* Mill.)的变种-北方枸杞(*L. chinense* Mill. var. *potaninii* Pojark. A. M. Lu)和新疆枸杞(*L. dasystemum* Poiark.)的变种-红枝枸杞(*L. dasystemum* Poiark. var. *rubricaulium* A. M. Lu),主要分布在我国西北部 and 北

部.宁夏枸杞、中华枸杞和黑果枸杞是我国最常见的3个种,其中宁夏枸杞和黑果枸杞也是我国西北地区的大宗药食同源植物资源^[1-3].

宁夏枸杞在我国已经有600余年的栽培种植历史,也是历版《中华人民共和国药典》收载中药枸杞子(*Lycii Fructus*)(干燥成熟果实)和中药地骨皮(*Lycii Cortex*)(干燥根皮)的基源植物.中药枸杞子指的是宁夏枸杞的成熟干燥果实,也是我国卫生与计划生育委员会第一批列入“药食同源”物质名单的名贵中药.目前,我国是世界枸杞生产第一大国,种植面积和产量均稳居世界第一^[4].主要分布在宁夏、青海、甘肃、新疆等省区,形成了中宁枸杞核心区,宁夏枸杞辐射区,青海、甘肃、内蒙古等地枸杞带动区的产业布局,其中宁夏中宁县素有“中国枸杞之乡”美誉.作为一种享誉中外古今的保健珍品,现代药理学研究表明,枸杞子具有调节免疫力、延缓衰老、抗氧化、抗肿瘤、抗炎、缓解体力疲劳、抗阿尔茨海默病、降血脂、降血糖、

引用格式: 刘建飞, 巩媛, 杨军丽, 等. 枸杞属植物中生物碱类成分研究进展. 科学通报, 2022, 67: 332-350

Liu J F, Gong Y, Yang J L, et al. Advance on alkaloids of *Lycium* genus (in Chinese). Chin Sci Bull, 2022, 67: 332-350, doi: 10.1360/TB-2021-0229

保护生殖系统、保护神经系统、防治眼部疾病、增强造血功能和提高能力等功效^[5,6]。植物化学研究表明,枸杞子的化学成分主要有多糖、类胡萝卜素、黄酮、生物碱、苯丙素、木质素、蒽醌、有机酸、萜类、甾醇、甾体、肽类以及其他小分子和微量元素^[7,8]。近年来,以酚酰胺和亚精胺为代表的生物碱类成分吸引了诸多研究者,被认为是枸杞子的主要活性成分之一。本文综述了枸杞属植物中生物碱类化学成分以及生物活性,为结构和功能导向的枸杞高值化产品创制与综合利用提供参考。

1 枸杞属生物碱类成分的结构类型

生物碱是存在于自然界中的一类含氮的有机化合物,具有显著的生物活性,是中草药中重要的有效成分之一。绝大多数生物碱分布在高等植物,尤其是双子叶植物中,如毛茛科、罂粟科、防己科、茄科、夹竹桃科、芸香科、豆科、小檗科等。茄科枸杞属植物中富含生物碱,在枸杞果实、根、茎、叶中均有分布,且种类多样,主要包括有机胺类生物碱(包括酰胺类、酚酰胺类、精胺类和亚精胺类)和杂环生物碱(包括莨菪烷类、吡咯烷类、哌啶类、咪唑类、喹啉类和吲哚类)。迄今为止,生物碱在枸杞属小分子化学成分中占30%以上^[8-10]。

1.1 有机胺类生物碱

有机胺类生物碱是指氮原子不结合在环内的一类生物碱,它们在枸杞属中数量最多,因此与之相关的研究报道也最多。目前,已分离得到73个,包括42个酰胺衍生物和31个精胺衍生物。

1.1.1 酰胺类生物碱

酰胺类生物碱是枸杞属中一类主要的生物碱。1997年, Lee课题组^[11]从中华枸杞果实中分离得到酰胺类新化合物1和已知化合物2。2011年, Kazuo课题组^[12]从宁夏枸杞的籽中分离得到两个新的母核为甾体的酰胺类生物碱lycioside A(3)和lycioside B(4)。化合物1~4命名见表1, 结构式见图1。

酚酰胺类生物碱,也称羟基肉桂酸酰胺,是由羟基肉桂酸与胺结合而成,这类化合物广泛存在于枸杞属植物中^[22]。2002年, Woo课题组^[13]从地骨皮中分离得到3个酰胺类生物碱dihydro-*N*-caffeoyltyramine(5)、*trans*-*N*-caffeoyltyramine(6)和*cis*-*N*-caffeoyltyramine(7),其中5为新化合物,6和7为顺反异构体且首次从枸杞属植物

中分离得到。2004年,他们又从地骨皮中分离得到*trans*-*N*-feruloyloctopamine(8)^[14]。2012年, Guo课题组^[15]从地骨皮乙醇提取物乙酸乙酯部位分离得到了30个酚类化合物,包括8个新的酚酰胺类生物碱9~16,其中化合物9和10、11和12分别为顺反异构体,化合物13是母核为木质素的酰胺类化合物。3个已知化合物17~19均为首次从枸杞属植物中分离。同时,他们还提出了一种利用超高效液相色谱法与线性离子阱轨道串联质谱法(ultra-high performance liquid chromatography coupled with high-resolution mass spectrometry, UPLC/HRMS)对地骨皮的酚酰胺进行结构表征的有效方法,结合LTQ-Orbitrap高分辨质谱的准确分子量、裂解规律以及UPLC中光谱信息和保留时间,共检测到54种酚酰胺类化合物,其中包括15种潜在的新化合物^[23]。2014年, Li课题组^[16]从黑果枸杞中分离得到*N*-monocinnamoylputrescine(20)。2015年, Chen课题组^[17]首次从宁夏枸杞果实的乙醇提取物中分离得到3个新的酚酰胺二聚体lyciumamides A(21)、lyciumamides B(22)和lyciumamides C(23)以及两个单体*N*-*E*-coumaroyl tyramine(24)和*N*-*E*-feruloylamine(25),所有化合物均具有较强的抗氧化活性。2017年, Zhang课题组^[18]从地骨皮80%乙醇提取物中发现了具有良好葡萄糖苷酶抑制活性的水溶性成分,利用活性跟踪分离策略,得到一种新的具有萘骨架的酰胺类化合物lyciumamide A(26)。2017年, Luo课题组^[19]从宁夏枸杞的茎中分离得到16个酚酰胺类生物碱,包括4个新化合物(27~30)。13个已知化合物依次为化合物31~36以及化合物6、9、10、18和23~25。自然界中酰胺类化合物主要以*E*-构型的形式存在,其*Z*-构型则报道得很少,而同时存在*Z*-和*E*-构型同分异构体的情况更少。在对枸杞茎化学成分系统研究的过程中,该团队获得了3对酰胺类*Z*-和*E*-构型的同分异构体(9和10、18和30、23和29)。2018年, Cheng课题组^[20]从黑果枸杞的乙酸乙酯部位中分离得到7个已知的酰胺类生物碱,分别为化合物37~39以及化合物6、17、25、36。2020年, Luo课题组^[21]再次从宁夏枸杞果实中分离得到3种新的酚酰胺生物碱lyciumamide L(40)、lyciumamide M(41)和lyciumamide N(42)。化合物5~42命名见表1, 结构式见图2。

1.1.2 精胺类生物碱

精胺类生物碱是以精胺为基本母核,氨基及(或)亚氨基上的氢原子被不同官能团取代而生成的一类生物碱。1980年, Funayama课题组^[24]首次从地骨皮中分离得

表 1 枸杞属植物中酰胺和酚酰胺类生物碱

Table 1 Amide alkaloids and phenolamide alkaloids from *Lycium* genus

编号	化合物名称	化合物来源	文献
1	1- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl-(2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>E</i> , 8 <i>Z</i>)-2- <i>N</i> -palmitoyloctadecaspheing-4,8-dienine	中华枸杞(果实)	[11]
2	1- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl-(2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>E</i> , 8 <i>Z</i>)-2- <i>N</i> -(2'-hydroxypalmitoyl) octadecaspheing-4,8-dienine	中华枸杞(果实)	[11]
3,4	Lycioside A, lycioside B	宁夏枸杞(籽)	[12]
5	Dihydro- <i>N</i> -caffeoyltyramine	中华枸杞(地骨皮)	[13]
6	<i>trans</i> - <i>N</i> -caffeoyltyramine	中华枸杞(地骨皮)	[13]
7	<i>cis</i> - <i>N</i> -caffeoyltyramine	中华枸杞(地骨皮)	[13]
8	<i>trans</i> - <i>N</i> -feruloyloctopamine	中华枸杞(地骨皮)	[14]
9	(<i>E</i>)-3-[(2,3- <i>trans</i>)-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-hydroxymethyl-2,3-dihydrobenzo[<i>b</i>][1,4]dioxin-6-yl]- <i>N</i> -(4-hydroxyphenethyl)acrylamide	中华枸杞(地骨皮)	[15]
10	(<i>Z</i>)-3-[(2,3- <i>trans</i>)-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-hydroxymethyl-2,3-dihydrobenzo[<i>b</i>][1,4]dioxin-6-yl]- <i>N</i> -(4-hydroxyphenethyl)acrylamide	中华枸杞(地骨皮)	[15]
11	(2,3- <i>trans</i>)-3-(3-hydroxy-5-methoxyphenyl)- <i>N</i> -(4-hydroxyphenethyl)-7-[(<i>E</i>)-3-[(4-hydroxyphenethyl)amino]-3-oxoprop-1-en-1-yl]-2,3-dihydrobenzo[<i>b</i>][1,4]dioxine-2-carboxamide	中华枸杞(地骨皮)	[15]
12	(2,3- <i>trans</i>)-3-(3-hydroxy-5-methoxyphenyl)- <i>N</i> -(4-hydroxyphenethyl)-7-[(<i>Z</i>)-3-[(4-hydroxyphenethyl)amino]-3-oxoprop-1-en-1-yl]-2,3-dihydrobenzo[<i>b</i>][1,4]dioxine-2-carboxamide	中华枸杞(地骨皮)	[15]
13	(1,2- <i>trans</i>)- <i>N</i> ³ -(4-acetamidobutyl)-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-hydroxy- <i>N</i> ² -(4-hydroxyphenethyl)-6,8-dimethoxy-1,2-dihydronaphthalene-2,3-dicarboxamide	中华枸杞(地骨皮)	[15]
14	(<i>E</i>)-2-(4,5-dihydroxy-2-{3-[(4-hydroxyphenethyl)amino]-3-oxopropyl}phenyl)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)- <i>N</i> -(4-hydroxyphenethyl)acrylamide	中华枸杞(地骨皮)	[15]
15	(<i>E</i>)-2-(4,5-dihydroxy-2-{3-[(4-hydroxyphenethyl)amino]-3-oxopropyl}phenyl)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)- <i>N</i> -(4-acetamidobutyl)acrylamide	中华枸杞(地骨皮)	[15]
16	(<i>E</i>)-2-(4,5-dihydroxy-2-{3-[(4-hydroxyphenethyl)amino]-3-oxopropyl}phenyl)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)- <i>N</i> -(4-acetamidobutyl)acrylamide	中华枸杞(地骨皮)	[15]
17	<i>cis</i> - <i>N</i> -feruloyloctopamine	中华枸杞(地骨皮)	[15]
18	Thoreliamide B	中华枸杞(地骨皮)	[15]
19	7-Hydroxy-1-(3,4-dihydroxy)- <i>N</i> ² , <i>N</i> ³ -bis(4-hydroxyphenethyl)-6,8-dimethoxy-1,2-dihydronaphthalene-2,3-dicarboxamide	中华枸杞(地骨皮)	[15]
20	<i>N</i> -Monocinnamoylputrescine	黑果枸杞(果实)	[16]
21~23	Lyciumamides A, lyciumamides B, lyciumamides C	宁夏枸杞(果实)	[17]
24	<i>N</i> - <i>E</i> -Coumaroyl tyramine	宁夏枸杞(果实)	[17]
25	<i>N</i> - <i>E</i> -Feruloylamine	宁夏枸杞(果实)	[17]
26	Lyciumamide A	中华枸杞(地骨皮)	[18]
27	4- <i>O</i> -Methylgrossamide	宁夏枸杞(茎)	[19]
28	(<i>E</i>)-2-(4,5-dihydroxy-2-{3-[(4-hydroxyphenethyl)amino]-3-oxopropyl}phenyl)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)- <i>N</i> -(4-hydroxyphenethyl)acrylamide	宁夏枸杞(茎)	[19]
29~33	(<i>Z</i>)-lyciumamide C, (<i>Z</i>)-thoreliamide B, grossamide, cannabisin E, cannabisin D	宁夏枸杞(茎)	[19]
34	1,2-Dihydro-6,8-dimethoxy-7-hydroxyl-(3,5-dimethoxy-4-hydroxyphenyl)- <i>N</i> ^{''} , <i>N</i> -2-bis[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]-2,3-naphthalenedicarboxamide	宁夏枸杞(茎)	[19]
35	cannabisin G	宁夏枸杞(茎)	[19]
36	<i>N</i> - <i>E</i> -feruloyl octopamine	宁夏枸杞(茎)	[19,20]
37~39	<i>N</i> - <i>trans</i> -feruloyl 3'- <i>O</i> -methyldopamine, <i>N</i> - <i>cis</i> -coumaroyltyramine, <i>N</i> - <i>cis</i> -feruloyltyramine	黑果枸杞(果实)	[20]
40~42	Lyciumamide L, lyciumamide M, lyciumamide N	宁夏枸杞(果实)	[21]

图1 枸杞属植物中酰胺类生物碱的分子结构(1~4)

Figure 1 Molecular structure of amide alkaloids from *Lycium* genus (1~4)

到地骨皮甲素kukoamine A(43), 该化合物是由二氢咖啡酸通过酰胺键与精胺对称结合而成的直链化合物。1995年, 该团队又分离得到地骨皮乙素kukoamine B(44), 该化合物与kukoamine A为同分异构体, 也是由2个二氢咖啡基和1个精胺分子通过酰胺键组合而成。但与kukoamine A不同的是, 2个二氢咖啡基不是对称地结合在精胺分子链的两端, 而是其中1个二氢咖啡基结合在精胺分子另一端的亚氨基上^[25]。Wang课题组^[26]发现, 宁夏中宁种植的宁夏枸杞中kukoamine A和kukoamine B含量明显高于其他地区, 并且kukoamine A和kukoamine B含量与年降水量、平均温度和平均湿度呈负相关, 与土壤pH、海拔、平均昼夜温差和年日照时数呈正相关。Cheung课题组^[27]分析了不同产区中华枸杞和宁夏枸杞地骨皮中kukoamine A和kukoamine B的含量。如表2所示, 在95%的置信水平, kukoamine A含量1.45 mg/g和kukoamine B含量4.72 mg/g可以作为评价地骨皮药材品质的参考值。Qu课题组^[28]采集了青海、甘肃、新疆、内蒙古、西藏和宁夏6个省区18份黑果枸杞样本, 发现不同产区中kukoamine A的含量并无显著性差异。含量相对较高的是来源于青海的2个样本, 分别为3.095和3.107 mg/g, 含量相对较低的是来源于新疆和宁夏的2个样本, 分别为0.981和0.982 mg/g。2020年, Huang课题组^[29]采用柱层析法和高效液相色谱法从中华枸杞变种北方枸杞中分离纯化了导致浆果有苦味的物质。通过质谱(MS)和核磁共振(NMR)分析鉴定了2种结构新颖的精胺生物碱kyciamarspermine A

(45)和kyciamarspermine B(46)。

二咖啡酰亚精胺衍生物是一种稀少的植物次生代谢产物, 其中咖啡酸衍生物和亚精胺通过酰胺键连接, 是一类兼具脂肪胺单元和酚羟基的两性产物, 主要分布在茄科。2014年, Li课题组^[16]从黑果枸杞中分离得到新化合物lyriumspermidine A(47)和已知化合物 N^1 -Caffeoyl- N^3 -dihydrocaffeoyl spermidine(48)。2015年, Liang课题组^[30]利用二维反相液相色谱/亲水相互作用色谱分离花青素时, 首次从黑果枸杞中得到3个结构新颖的二咖啡酰亚精胺衍生物49~51。2016年, Gao课题组^[31,32]首次从宁夏枸杞果实中分离得到了19个二咖啡酰亚精胺衍生物lycibarbarspermidine A-S(52~70)。这是首例报道的二咖啡酰亚精胺衍生物的糖苷产物, 其中lycibarbarspermidine N和lycibarbarspermidine O是首次发现的二咖啡酰亚精胺衍生物的环化产物。在此基础上, 通过液质分析, 他们估算了枸杞中所有二咖啡酰亚精胺衍生物的总含量超过2.1 g/kg, 其中化合物lycibarbarspermidine A和lycibarbarspermidine F的含量均超过0.5 g/kg。Kukoamine A和kukoamine B是典型的精胺生物碱, 其中两个二氢咖啡酰基和一个精胺单元通过酰胺键连接, 主要分布在茄科, 它们是地骨皮的主要成分。而枸杞果实中发现的二咖啡酰亚精胺衍生物的苷元结构与kukoamine A和kukoamine B相似。由此可推测, 枸杞果实与根皮中化学成分分布存在相关性。2018年, Cheng课题组^[20]从黑果枸杞的乙酸乙酯部位分离得到 N^1, N^{10} -bis(dihydrocaffeoyl)spermidine(71)。2020

图2 枸杞属植物中酚酰胺类生物碱的分子结构(5~42)

Figure 2 Molecular structure of phenolamide alkaloids from *Lycium* genus (5–42)

年, Huang课题组^[29]从北方枸杞苦味组分中分离得到2个结构新颖的亚精胺衍生物lyciamarspermidine A(72)和lyciamarspermidine B(73). 化合物43~73命名见表3, 结构式见图3和4.

1.2 杂环衍生物类生物碱

杂环衍生物类生物碱的氮原子处于杂环上, 枸杞属中杂环衍生物类生物碱主要包括17个莨菪烷类、16

表 2 来源于不同产区、不同种的地骨皮样品中地骨皮甲素、地骨皮乙素含量

Table 2 The content of kukoamine A and kukoamine B in cortex lycii samples from different areas and species

产区	种	地骨皮甲素(mg/g)	地骨皮乙素(mg/g)	产区	种	地骨皮甲素(mg/g)	地骨皮乙素(mg/g)
新疆	中华枸杞	9.65	5.03	宁夏	宁夏枸杞	1.86	6.80
新疆	中华枸杞	4.38	13.27	宁夏	宁夏枸杞	1.93	6.65
新疆	中华枸杞	3.33	13.50	宁夏	宁夏枸杞	4.06	16.88
新疆	中华枸杞	1.82	3.39	宁夏	宁夏枸杞	1.47	4.76
甘肃	中华枸杞	3.83	13.29	宁夏	宁夏枸杞	3.96	19.02
陕西	中华枸杞	6.34	22.08	香港	中华枸杞	1.29	3.47
内蒙古	中华枸杞	1.13	3.49	香港	中华枸杞	4.25	18.45
内蒙古	中华枸杞	4.87	14.27	香港	中华枸杞	1.75	7.60

表 3 枸杞属植物中精胺类生物碱

Table 3 Spermine alkaloids from *Lycium* genus

编号	化合物名称	化合物来源	文献
43, 44	Kukoamine A, kukoamine B	中华枸杞(地骨皮)	[24,25]
45, 46	Kyciamarspermine A, kyciamarspermine B	北方枸杞(果实)	[29]
47	Spermidine A	黑果枸杞(果实)	[16]
48	N^1 -Caffeoyl- N^3 -dihydrocaffeoyl spermidine	黑果枸杞(果实)	[16]
49	7'-O-[β -D-glucopyranose]- N^1,N^{10} -dihydrocaffeoylspermidine	黑果枸杞(果实)	[30]
50	7''-O-[β -D-glucopyranose]- N^1 -dihydrocaffeoyl- N^3 -caffeoylspermidine	黑果枸杞(果实)	[30]
51	7'-O-[β -D-glucopyranose]-7''-O-[β -D-glucopyranose]- N^1 -dihydrocaffeoyl- N^3 -caffeoylspermidine	黑果枸杞(果实)	[30]
52-70	Permidine A-S	宁夏枸杞(果实)	[31,32]
71	N^1,N^{10} -bis(dihydrocaffeoyl)spermidine	黑果枸杞(果实)	[20]
72, 73	Lyciamarspermidine A, lyciamarspermidine B	北方枸杞(果实)	[29]

图 3 枸杞属植物中精胺类生物碱的分子结构(43-46)

Figure 3 Molecular structure of spermine alkaloids from *Lycium* genus (43-46)

个吡咯烷类、4个哌啶类、5个咪唑类、3个喹啉类和3个吲哚类生物碱。

1.2.1 莨菪烷类生物碱

莨菪烷类生物碱曾称托品烷生物碱，指具有由吡咯环和哌啶环联合而成的莨菪烷基本骨架的生物碱。托品烷类生物碱主要分布在茄科莨菪属植物，枸杞属植物也发现了此类化合物。1984年，波兰学者Drost^[33]从长叶枸杞(*L. halimifolium*)的根皮及叶中发现了阿托品atropine(74)、莨菪碱hyoscyamine(75)和东莨菪碱scopolamine(76)，化合物来源见表4，结构式见图5。1989年，Harsh课题组^[34]在宁夏枸杞根皮中也发现了阿托品和东莨菪碱。2006年，奥地利学者Bauer课题组^[35]利用HPLC-MS对来自中国 and 泰国的8个宁夏枸杞样本进行分析，其所含阿托品量最高不超过19 ppb(part per billion, w/w)，远低于毒性水平。2016年，Kokotkiewicz课题组^[36]用薄层色谱法从宁夏枸杞3个品种的果实、根、茎和叶中均未定量出托烷生物碱。2020年，Zhao和

图4 枸杞属植物中二咖啡酰亚精胺类生物碱的分子结构(47~73)

Figure 4 Molecular structure of dicaffeoylspermidine alkaloids from *Lycium* genus (47–73)

Shi^[37]发展了一种利用UPLC-MS同时定量枸杞中3种托烷生物碱的新方法, 并对30个不同产区宁夏枸杞子进行分析. 结果表明, 所有样品均未检测到山茛菪碱和东茛菪碱, 阿托品含量最高为23.4 $\mu\text{g/kg}$.

茛菪烷类生物碱中主要的类型是打碗花精类, 是一类降茛菪碱类化合物. 1997年, Asano课题组^[38]从地骨皮中发现了14个此类化合物, 依次为calystegine A₃(77)、calystegine A₅(78)、calystegine A₆(79)、calys-

tetine A₇(80)、calystegine B₁(81)、calystegine B₂(82)、calystegine B₃(83)、calystegine B₄(84)、calystegine B₅(85)、calystegine C₁(86)、calystegine C₂(87)、calystegine N₁(88)、N-methyl-calystegine B₂(89)和N-methyl-calystegine C₁(90). 化合物来源见表4, 结构式见图5.

1.2.2 吡咯烷类生物碱

吡咯烷类生物碱是由吡咯或四氢吡咯衍生而成, 其氮原子以叔氮形式存在于吡咯环上, 常见于许多可

表 4 枸杞属植物中莨菪烷类生物碱

Table 4 Nortropane alkaloids from *Lycium* genus

编号	化合物名称	化合物来源	文献
74	Atropine	长叶枸杞(根皮、叶)、宁夏枸杞(地骨皮、果实)	[33]
75,76	Hyoscyamine, scopolamine	长叶枸杞(根皮、叶)、宁夏枸杞(地骨皮)	[33]
77~88	Calystegine A ₃ , calystegine A ₅ , calystegine A ₆ , calystegine A ₇ , calystegine B ₁ , calystegine B ₂ , calystegine B ₃ , calystegine B ₄ , calystegine B ₅ , calystegine C ₁ , calystegine C ₂ , calystegine N ₁	中华枸杞(地骨皮)	[38]
89,90	N-methyl-calystegine B ₂ , N-methyl-calystegine C ₁	中华枸杞(地骨皮)	[38]

图 5 枸杞属植物中莨菪烷类生物碱的分子结构(74~90)

Figure 5 Molecular structure of nortropane alkaloids from *Lycium* genus (74~90)

食用的植物(如千里光属、猪屎豆属和天芥菜属)。目前,从枸杞属植物中共分离得到16个吡咯类生物碱,它们均来自中华枸杞的果实。2003年, Kim课题组^[39]发现,中华枸杞的乙酸乙酯部位具有显著的保肝活性,进一步从该部位寻找保肝化合物时,首次分离鉴定了3种新的吡咯生物碱^{91~93}。2003年, Zhang课题组^[40]利用固相萃取技术在枸杞属中发现melatonin(⁹⁴)。2013年, Seo课题组^[41]首次从中华枸杞果实中分离得到4个具有大体积N-烷基侧链和立体中心的结构新颖的吡咯生物碱^{95~98}。2016年,该团队再次从中华枸杞果实中分离得到4个含有不对称中心的吡咯生物碱^{99~102},其中前3

个为新化合物,并通过圆二色谱确定了它们的绝对构型^[42]。2014年, Kinghorn课题组^[43]从一种受枸杞子污染的非洲芒果中分离出具有潜在癌症预防活性的吡咯类生物碱^{103~106},其中¹⁰³是新化合物,^{104~106}均为已知化合物。通过多种波谱和色谱技术确定该化合物来源于中华枸杞的果实。化合物命名见表5,结构式见图6。

1.2.3 哌啶类生物碱

哌啶类生物碱为六元环胺,环上多含羟基,来源于赖氨酸代谢途径,主要包括吡啶类、哌啶类、吲哚里西啶类和喹诺里西啶等4类。1997年, Asano课题组^[38]在分离降莨菪碱时从中华枸杞的果实中分离鉴定了2个

表 5 枸杞属植物中吡咯类生物碱

Table 5 Pyrrole alkaloids from *Lycium* genus

编号	化合物名称	化合物来源	文献
91	4-[Formyl-5-(hydroxymethyl)-1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl]butanoic acid	中华枸杞(果实)	[39]
92	4-[Formyl-5-(methoxymethyl)-1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl]butanoic acid	中华枸杞(果实)	[39]
93	4-[Formyl-5-(methoxymethyl)-1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl]butanoate	中华枸杞(果实)	[39]
94	Melatonin	宁夏枸杞(果实)	[40]
95	Methyl 2-[2-formyl-5-(methoxymethyl)-1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl]propanoate	中华枸杞(果实)	[41]
96	Methyl-[2-formyl-5-(methoxymethyl)-1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl]-3-(4-hydroxyphenyl)propanoate	中华枸杞(果实)	[41]
97	Dimethyl 2-[2-formyl-5-(methoxymethyl)-1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl]butanedioate	中华枸杞(果实)	[41]
98	Dimethyl 2-[2-formyl-5-(methoxymethyl)-1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl]pentanedioate	中华枸杞(果实)	[41]
99	3-[2-Formyl-5-(hydroxymethyl)-1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl]pentanedioic acid	中华枸杞(果实)	[42]
100	(2 <i>R</i>)-[2-Formyl-5-(hydroxymethyl)-1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl]-1-methoxy-1-xobutanoic acid	中华枸杞(果实)	[42]
101	Methyl(2 <i>R</i>)-[2-formyl-5-(methoxymethyl)-1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl]-4-methylpentanoate	中华枸杞(果实)	[42]
102	Methyl (2 <i>R</i>)-[2-formyl-5-(methoxymethyl)-1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl]-3-(phenyl)]propanoate	中华枸杞(果实)	[42]
103	Methyl 2-[2-formyl-5-(hydroxymethyl)-1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl]propanoate	中华枸杞(果实)	[43]
104	4-[Formyl-5-(methoxymethyl)-1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl]butanoic acid	中华枸杞(果实)	[43]
105	5-(Methoxymethyl)-1 <i>H</i> -pyrrole-2-carbaldehyde	中华枸杞(果实)	[43]
106	5-(Hydroxymethyl)-1 <i>H</i> -pyrrole-2-carbaldehyde	中华枸杞(果实)	[43]

91 $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{CHO}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 98 $R_1 = \text{OMe}$, $R_2 = \text{CHO}$, $R_3 = \text{COOMe}$, $R_4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$ 92 $R_1 = \text{OMe}$, $R_2 = \text{CHO}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 99 $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{CHO}$, $R_3 = \text{CH}_2\text{COOH}$, $R_4 = \text{CH}_2\text{COOH}$ 93 $R_1 = \text{OMe}$, $R_2 = \text{CHO}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$ 100 $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{CHO}$, $R_3 = \text{COOMe}$, $R_4 = \text{CH}_2\text{COOH}$ 95 $R_1 = \text{OMe}$, $R_2 = \text{CHO}$, $R_3 = \text{COOMe}$, $R_4 = \text{Me}$ 101 $R_1 = \text{OMe}$, $R_2 = \text{CHO}$, $R_3 = \text{COOMe}$, $R_4 = \text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{CH}_3$ 96 $R_1 = \text{OMe}$, $R_2 = \text{CHO}$, $R_3 = \text{COOMe}$, $R_4 = p\text{-PhOH}$ 102 $R_1 = \text{OMe}$, $R_2 = \text{CHO}$, $R_3 = \text{COOMe}$, $R_4 = \text{CH}_2\text{Ph}$ 97 $R_1 = \text{OMe}$, $R_2 = \text{CHO}$, $R_3 = \text{COOMe}$, $R_4 = \text{CH}_2\text{COOMe}$ 103 $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{CHO}$, $R_3 = \text{COOMe}$, $R_4 = \text{Me}$ 104 $R_1 = \text{OMe}$, $R_2 = \text{CHO}$, $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $R_4 = \text{H}$

94

105

106

图 6 枸杞属植物中吡咯类生物碱的分子结构(91~106)

Figure 6 Molecular structure of pyrrole alkaloids from *Lycium* genus (91–106)

多羟基哌啶生物碱fagomine(**107**)和6-deoxyfagomine(**108**). 2014年, Kinghorn课题组^[43]从宁夏枸杞的果实中分离鉴定了化合物5-hydroxy-2-pyridylmethylketone(**109**)和methyl 5-hydroxy-2-pyridinecarboxylate(**110**). 化合物**107**~**110**结构式见表6. 此后, 在枸杞属植物中未见

此类生物碱的报道.

1.2.4 咪唑类生物碱

咪唑类生物碱是母核具有咪唑环的一类生物碱. 1990年, Juliani课题组^[44]首次报道了从当地产*L. es-troides*的叶子中分离得到4个咪唑类生物碱**111**~**114**, 其

表 6 枸杞属植物中哌啶类生物碱和咪唑类生物碱

Table 6 Piperidine alkaloids and imidazole alkaloids from *Lycium* genus

编号	化合物名称	化合物结构式	化合物来源	文献
107	Fagomine		中华枸杞(果实)	[38]
108	6-Deoxyfagomine		中华枸杞(果实)	[38]
109	5-Hydroxy-2-pyridylmethylketone		宁夏枸杞(果实)	[43]
110	Methyl 5-hydroxy-2-pyridinecarboxylate		宁夏枸杞(果实)	[43]
111	cis-Quasibicyclic N ^α cinnamoylhistamine		<i>L. estroides</i> (叶)	[44]
112	trans-Quasibicyclic N ^α cinnamoylhistamine		<i>L. estroides</i> (叶)	[44]
113	cis-N ^α cinnamoyl-N ₁ -methylhistamine		<i>L. estroides</i> (叶)	[44]
114	trans-N ^α cinnamoyl-N ₁ -methylhistamine		<i>L. estroides</i> (叶)	[44]
115	N ^α -(E)-cinnamoyl]-histamine		宁夏枸杞(叶)	[45]

中化合物111和112以及113和114为2对顺反异构体。2011年, Xiao课题组^[45]从宁夏枸杞的叶片中发现了化合物115。化合物111~115结构式见表6。该类化合物是首次从茄科植物中发现的, 此后再未见相似报道。

1.2.5 喹啉类生物碱

喹啉类生物碱是结构中含有喹啉环的一类生物碱, 主要分布于芸香科及茜草科植物中。2020年, Feng课题组^[46]从宁夏枸杞的果实中首次分离得到了3种具有螺杂环基团的四氢喹啉生物碱lycibarbarines A(116)、lycibarbarines B(117)和lycibarbarines C(118)。该类生物

碱具有独特的三环四氢喹啉-恶嗪-酮己糖融合骨架, 是天然产物中首次报道的新骨架分子结构。同时, 该团队还对生物碱115、116和117在枸杞中的生物合成途径进行了详细分析: 邻苯二甲酰辅酶A和丙二酰辅酶A发生克莱森缩合反应得到中间体A1, A1经过环合和还原反应转化为A2, A2通过甲基化和氧化反应得到关键中间体A5, A5与3-脱氧-D-果糖发生亲核取代反应得到差向异构体B1和C1。化合物116由B1连续脱水反应生成, 化合物117和118由C1连续脱水反应生成, 生物合成途径见图7。

图7 枸杞属植物中喹啉类生物碱的分子结构(116~118)及生物合成途径

Figure 7 Molecular structure and biosynthetic pathway of quinoline alkaloids (116–118) from *Lycium* genus

1.2.6 吲哚类生物碱

吲哚类生物碱具有二氢吲哚或吲哚环结构，是以色氨酸或色氨酸和开环环戊并吡喃萜为前体而形成的。β-咔啉类生物碱是吲哚类生物碱中非常重要的一类，它是由吲哚并吡啶构成的三环体系。1985年，Han课题组^[47]首次从中华枸杞果实中分离得到3个咔啉类生物碱lycii-alkaloid-I(119)、lycii-alkaloid-III(120)和lycii-alkaloid-IV(121)，化合物结构见表7。此后，再未见从枸杞属植物中分离出咔啉类生物碱的报道，也未见化合物的相关活性报道。

1.3 其他生物碱

此外，从枸杞属植物中还分离鉴定了其他结构类型的生物碱，包括choline(122)、betaine(123)和化合物124^[38]，化合物结构见表7。其中，betaine(123)被《中国药典》收录为枸杞质量标准的指标成分。

2 枸杞属生物碱类成分的生物活性

2.1 抗老年痴呆活性

Kukoamine A(43)和kukoamine B(44)是枸杞属植物中药理学研究最多的生物碱，其活性和作用机制归纳见表8。Jiang课题组^[48]研究了从中华枸杞地骨皮分离出的两种精胺类生物碱kukoamine A和kukoamine B对淀粉样聚集的抑制作用。Kukoamine A和B均以剂量依赖性的方式抑制淀粉样β(Aβ₄₂)和人胰岛淀粉样多肽(Hiapp)的聚集。Kukoamine B比kukoamine A具有更强的抑制活性，同时证明kukoamine A和B中儿茶酚基是抑制淀粉样蛋白聚集所必需的官能团。这是首次报道kukoamine A和B对Aβ₄₂和Hiapp聚集有抑制作用的研究，该研究提示kukoamine A和kukoamine B可能是预防和治疗老年痴呆和糖尿病的先导化合物。Gao课题组^[31]研究发现，二咖啡酰亚精胺衍生物是宁夏枸杞中具有抗AD和抗氧化作用的活性成分，而它们的抗氧化

表 7 枸杞属植物中吲哚类生物碱和其他生物碱

Table 7 Indole alkaloids and other alkaloids from *Lycium* genus

编号	化合物名称	化合物结构式	化合物来源	文献
119	Lycii-alkaloid-I		中华枸杞(果实)	[47]
120	Lycii-alkaloid-III		中华枸杞(果实)	[47]
121	Lycii-alkaloid-IV		中华枸杞(果实)	[47]
122	Choline		中华枸杞或宁夏枸杞(果实)	[34]
123	Betaine		中华枸杞或宁夏枸杞(果实)	[34]
124	1 β -Amino-3 β ,4 β ,5 α -trihydroxycycloheptane		中华枸杞或宁夏枸杞(果实)	[34]

活性也有助于枸杞的抗衰老、神经保护和抗AD作用。

2.2 保肝活性

Lee课题组^[11]从中华枸杞果实中分离得到酰胺类化合物**1**和**2**，均能显著降低四氯化碳诱导的大鼠损伤肝细胞释放谷丙转氨酶和山梨醇脱氢酶的水平。Li课题组^[49]发现，kukoamine A(**43**)能够剂量依赖性地显著抑制高脂饲养小鼠空腹血糖水平和胰岛素水平的升高，降低高脂饲养小鼠肝脏组织损伤、肝脏甘油三酯及血清谷丙转氨酶和谷草转氨酶水平，抑制高脂饲养小鼠血清TNF、IL-1 β 、IL-6和C-反应蛋白上调水平，抑制高脂饮食诱导的Srebp-1c及其脂肪酸合酶、乙酰基CoA羧化酶1等靶基因的肝表达增加。Kukoamine A显著抑制srebp-1c和下游基因的表达，导致脂质积累、炎症、胰岛素抵抗和氧化应激的抑制，预防脂肪肝的发生。Kim课题组^[39]从中华枸杞果实中具有保肝活性的乙酸乙酯部位分离得到2种新的吡咯生物碱**91**和**92**具有显著的保肝活性，在0.1 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下对四氯化碳诱导的大鼠谷丙转氨酶的抑制率为64.4%和65.8%，优于

阳性对照水飞蓟宾(50 $\mu\text{mol/L}$ 时抑制率为45.5%)。构效关系研究表明，化合物**91**和**92**中的羧酸基团是主要药效团之一，而对其6位的羟基甲基化修饰后并未能提高其保肝活性。

2.3 神经保护活性

Zhao课题组^[50]研究了kukoamine A对NMDA诱导的原代皮层神经元损伤的神经保护活性及其作用机制。结果表明，kukoamine A预处理后可减轻NMDA诱导的细胞损伤、乳酸脱氢酶渗漏和神经元凋亡。同时，kukoamine A能够降低Bax/Bcl-2比例，抑制细胞色素C释放、p5表达和caspase-3的裂解，阻止含有GluN2B的NMDA受体上调。此外，kukoamine A可逆转NMDA诱导的Akt和GSK-3 β 去磷酸化。这些研究结果表明kukoamine A对NMDA诱导的原代皮层神经元神经毒性具有神经保护活性，并引起含GluN2B的NMDAR的下调以及属于PI3K/Akt/GSK-3 β 信号传导蛋白的磷酸化。进一步深入研究发现，kukoamine A减弱了H₂O₂诱导的细胞凋亡、LDH释放、ROS生成，下调了MDA水平，导致

表 8 Kukoamine A和kukoamine B生物活性及作用机制

Table 8 Biological activity and mechanism of kukoamine A and kukoamine B

化合物名称	生物活性	作用机制	文献
地骨皮甲素 kukoamine A	治疗老年痴呆作用	抑制淀粉样 β (A β)的聚集	[48]
	降血糖作用	抑制人胰岛淀粉样多肽(Hiapp)的聚集	[48]
	肝脏保护作用	抑制srebp-1c和下游基因的表达, 导致脂质积累、炎症、胰岛素抵抗和氧化应激的抑制	[49]
	神经保护作用	减轻NMDA诱导的细胞损伤、乳酸脱氢酶渗漏和神经元凋亡. 降低Bax/Bcl-2比例, 抑制细胞色素C释放、p5表达和caspase-3的裂解, 阻止含有GluN2B的NMDA受体上调. 逆转NMDA诱导的Akt和GSK-3 β 去磷酸化. 调节凋亡相关蛋白(Bax、Bcl-2、p53、procaspase-3和procaspase-9)、SAPKs(ERK、p38)、AKT、CREB、NR2A和NR2B的表达	[50, 51]
地骨皮乙素 kukoamine B	神经保护作用	降低MDA含量, 增加SOD活性, 减少NADPH氧化酶介导的ROS产生, 抑制Ca ²⁺ 流入, 并增加Bcl-2/Bax比例. 下调NMDAR的NR2B亚基的表达, 调节NR2B下游信号分子的表达, 通过拮抗NMDAR和降低氧化应激来保护SH-SY5Y细胞免受NMDA诱导的损伤	[52]
		通过激活PI3-K/Akt/GSK3 β 途径抑制神经元凋亡	[53]
	预防和治疗老年痴呆	抑制淀粉样 β (A β)的聚集, 比kukoamine A具有更强的抑制活性	[48]
		抑制人胰岛淀粉样多肽(Hiapp)的聚集, 比kukoamine A具有更强的抑制活性	[48]
	降血糖作用	降低甘油三酯、胆固醇、磷脂酰乙醇胺和磷脂酰胆碱水平, 减少全身炎症(细胞因子阵列), 调节核转录因子NF- κ B或PPAR	[54]
		增强胰岛素敏感性, 抑制胰岛素抵抗, 减轻其他与胰岛素抵抗相关的代谢异常	[55]
	降血脂作用	降低甘油三酯, 胆固醇和低密度脂蛋白水平, 提高高密度脂蛋白水平	[54]
	抗败血症活性作用	干扰CpG DNA与TLR9的相互作用, 减弱LPS和CpG DNA诱导的NF- κ B p65蛋白在小鼠单核巨噬白血病细胞中的核转录过程. 阻断CpG DNA, 与巨噬细胞的相互作用, 抑制免疫刺激CpG DNA诱导的促炎细胞因子的过度产生	[56,48]
	抗骨质疏松作用	增加成骨细胞的分化和矿化结节的形成, 降低骨髓单核细胞的破骨细胞分化	[57]
	抗炎作用	减少炎症反应, 减轻血清促炎因子、下调丙二醛水平和上调抗氧化酶活性	[58]

MMP丢失和细胞内Ca²⁺超载, 并增加了超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)活性. 此外, kukoamine A可以调节凋亡相关蛋白(Bax、Bcl-2、p53、procaspase-3和procaspase-9)、SAPKs(ERK、p38)、AKT、CREB、NR2A和NR2B的表达. 综上所述, kukoamine A具有抗氧化应激的活性, 这种作用可能是通过阻断NMDAR来实现的. 这也是kukoamine A发挥神经保护作用的潜在机制^[51].

Kukoamine A和kukoamine B是同分异构体, 为了探究kukoamine B是否也具有神经保护作用, Zhao课题组^[52]发现kukoamine B能够保护SH-SY5Y细胞免受NMDA诱导的损伤、细胞凋亡、LDH释放和MMP丢失. kukoamine B可以降低MDA含量, 增加SOD活性, 减少NADPH氧化酶介导的ROS产生, 抑制Ca²⁺流入, 并增加

Bcl-2/Bax比例. 此外, kukoamine B不仅下调了NMDAR的NR2B亚基的表达, 而且还主动调节了NR2B下游信号分子的表达, 包括p-ERK、p-CREB、p-AKT和SAPKs. 因此, kukoamine B能够通过拮抗NMDAR和降低氧化应激来保护SH-SY5Y细胞免受NMDA诱导的损伤.

Li课题组^[53]证实了在H₂O₂诱导的原代小脑颗粒神经元模型中, 地骨皮提取物、kukoamine A和kukoamine B对细胞损伤均有抑制活性, 但kukoamine A和kukoamine B对细胞损伤抑制活性明显强于提取物. 而kukoamine B能够通过激活PI3-K/Akt/GSK3 β 途径抑制神经元凋亡, 被认为是一种有潜力的神经保护剂. Feng课题组^[46]分离得到的喹啉类生物碱116和118在1.0~20.0 μ mol/L范围内, 以浓度依赖性方式对皮质酮诱导的PC12细胞凋亡具有中等程度的神经保护活性. 在

20 $\mu\text{mol/L}$ 时的细胞活力分别为79.23%和68.49%。作用机制研究表明,其主要是通过抑制caspase-3和caspase-9减少PC12细胞凋亡,发挥对皮质酮诱导的神经保护活性。

2.4 降血糖活性

Li课题组^[54]利用代谢组学对kukoamine B在糖尿病(db/db)小鼠模型上的有效性和作用方式进行了系统研究,应用脂质组学、靶向代谢组学(biocrates p180)和细胞因子分析等高通量分子生物学方法测定了不同处理组与对照组血清代谢物和炎症生物标志物的变化。结果表明,在连续9周每天给药50 mg/kg后, kukoamine B降低了血液中甘油三酯、胆固醇、磷脂酰乙醇胺和磷脂酰胆碱水平,增加了酰基肉碱,减少了全身炎症(细胞因子阵列)。同时通过调节核转录因子NF- κ B或PPAR来改变脂质代谢和减少慢性炎症,从而最终促进代谢平衡。Zhao课题组^[55]发现, kukoamine B能够显著改善高脂饮食/高果糖诱导的大鼠胰岛素抵抗和肥胖,主要通过增强胰岛素敏感性,抑制胰岛素抵抗,并减轻其他与胰岛素抵抗相关的代谢异常来发挥作用。

2.5 抗败血症活性

Zheng课题组^[56]采用生物传感器技术和色谱技术相结合,在双靶点引导下从中药地骨皮中发现了抗脓毒血症化合物kukoamine B,它能在体外中和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)与CpG DNA,抑制LPS和CpG DNA上调TLR4、TLR9和MyD88 mRNA的表达,减弱LPS和CpG DNA诱导的NF- κ B p65蛋白在小鼠单核巨噬白血病细胞中的核转录过程。同时, kukoamine B能结合CpG DNA,并阻断其与巨噬细胞的相互作用,从而抑制免疫刺激CpG DNA诱导的促炎细胞因子的过度产生。该团队进一步采用双极化干涉法和等温滴定量热法测定了kukoamine B与CpG DNA相互作用的动力学和热力学参数,并结合分子对接技术阐明kukoamine B结合CpG DNA的一级结构,干扰CpG DNA与TLR9的相互作用和免疫调节作用,从而发挥抗败血症的作用。目前, kukoamine B被认为是败血症治疗候选药物并进入临床一期试验^[48]。

2.6 提高免疫力活性

Luo课题组^[21]利用活性跟踪分离策略,富集宁夏枸杞子中总酚酰胺组分,考察了酚酰胺组分对泼尼松诱

导的免疫缺陷小鼠的免疫器官指数和细胞因子水平的作用。结果表明,总酚酰胺和枸杞多糖的免疫恢复活性均优于阳性对照强的松。更重要的是,对免疫器官指数(胸腺指数和脾脏指数)和免疫细胞因子(IFN- γ 、IL-2和IL-10)的分析发现,总酚酰胺比枸杞多糖具有更强的免疫恢复作用。这些研究结果表明,枸杞子中具有免疫活性的成分不仅仅是多糖,其中总酚酰胺类化合物也发挥了重要作用。该结果不仅为枸杞果实的传统应用提供了现代科学依据,而且为进一步深入开展枸杞子免疫学研究提供了理论基础。

2.7 抗肿瘤活性

Luo课题组^[19]测定了从宁夏枸杞茎中分离得到的化合物对胶质瘤细胞GSC-3#和GSC-12#的抑制活性。结果显示,酚酰胺类化合物**27**和**31**具有抑制胶质瘤细胞增殖的活性。化合物**31**对GSC-3#和GSC-12#两株胶质瘤细胞的IC₅₀值分别为6.40和5.85 $\mu\text{g/mL}$,化合物**27**对GSC-3#和GSC-12#的IC₅₀值分别为28.51和19.67 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.8 其他药理活性

Kazuo课题组^[12]发现,酰胺类生物碱lycioside A(**3**)和lycioside B(**4**),对大鼠小肠蔗糖酶(IC₅₀分别为75.3和72.8 $\mu\text{mol/L}$)和麦芽糖酶(IC₅₀分别为63.4和59.1 $\mu\text{mol/L}$)具有抑制活性。Woo课题组^[13]对分离得到的3个酰胺类生物碱进行抗氧化活性评价,化合物**5~7**对超氧化物歧化酶清除浓度IC₅₀分别为8.49 $\pm$ 0.50、16.19 $\pm$ 1.05、12.66 $\pm$ 1.53 $\mu\text{g/mL}$,顺式和反式异构体之间的抗氧化能力没有差异。同时,化合物**5~8**均具有抑制白色念珠菌活性,化合物**5~7**的有效浓度为5~10 $\mu\text{g/mL}$,化合物**8**抑制活性较弱,有效浓度为40 $\mu\text{g/mL}$ ^[14]。Cheng课题组^[20]从黑果枸杞中分离得到的二咖啡酰亚精胺**71**表现出对SIRT1浓度依赖性抑制活性。Eunkuk课题组^[57]发现, kukoamine B能显著抑制去卵巢诱导的小鼠骨密度丢失,恢复骨质疏松模型小鼠受损的骨结构特性,其主要机制为增加成骨细胞的分化和矿化结节的形成,同时降低原代培养的小鼠骨髓单核细胞的破骨细胞分化。Wang课题组^[58]发现, kukoamine B可通过减少炎症反应,减轻血清促炎症因子、下调丙二醛水平和上调抗氧化酶活性发挥急性炎症的保护作用,有助于炎症相关性疾病的治疗。Kinghorn课题组^[43]测试了吡咯类生物碱化合物**103**和**104**清除羟基自由基的能力,ED₅₀值分别为16.7和11.9 $\mu\text{mol/L}$,并且

化合物¹⁰²还具有显著的醌还原酶诱导活性。

3 展望

枸杞属植物在我国分布广泛, 种植和食用药用历史悠久。生物碱是枸杞属植物主要的活性成分之一, 在枸杞果实、根、茎、叶中均有分布, 且分子结构多样。枸杞属植物的生物碱主要包括酰胺类和精胺类, 且具有多种生物活性, 是枸杞属植物发挥药理药效的主要活性物质基础。随着现代色谱分离技术和分子结构表征技术的多样化发展, 不断有新结构的生物碱类化合

物被天然产物化学家从枸杞属植物中发现, 也不断有新的药理活性被挖掘出来。近年来, 有学者开始关注生态因子、品种、蒴龄、制干方式等对枸杞属生物碱在植物体内累积和含量的影响。在今后的研究中, 阐明枸杞属植物根、茎、叶中生物碱类化学成分的生物合成途径、含量动态分析、分子结构多样性等科学问题, 开展枸杞属生物碱类化学成分的药理药效、作用机制、代谢途径等深入研究, 将为枸杞属植物资源的高值化可持续利用提供科学依据, 也为枸杞传统药用功效的现代药物研究和临床应用提供科学参考。

参考文献

- 1 Lu A M, Wang M L. On the identification of the original plants in the modernization of Chinese herbal medicine—An example from the taxonomy and exploitation of “Gouqi” (in Chinese). *Acta Bot Boreali-Occident Sin*, 2003, 23: 1077–1083 [路安民, 王美林. 关于中药现代化中的物种鉴定问题——基于枸杞分类和生产问题的讨论. *西北植物学报*, 2003, 23: 1077–1083]
- 2 Potterat O. Goji (*Lycium barbarum* and *L. chinense*): Phytochemistry, pharmacology and safety in the perspective of traditional uses and recent popularity. *Planta Med*, 2010, 76: 7–19
- 3 Xiao J, Gao H, Zhou Z Q, et al. Recent progress in the study of zeaxanthin dipalmitate (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2017, 62: 1691–1698 [肖佳, 高昊, 周正群, 等. 枸杞属中枸杞红素类成分研究进展. *科学通报*, 2017, 62: 1691–1698]
- 4 Masci A, Carradori S, Casadei M A, et al. *Lycium barbarum* polysaccharides: Extraction, purification, structural characterisation and evidence about hypoglycaemic and hypolipidaemic effects. A review. *Food Chem*, 2018, 254: 377–389
- 5 Chang C C, So K F. *Lycium barbarum* and Human Health. Berlin: Springer, 2015
- 6 Amagase H, Farnsworth N R. A review of botanical characteristics, phytochemistry, clinical relevance in efficacy and safety of *Lycium barbarum* fruit (Goji). *Food Res Int*, 2011, 44: 1702–1717
- 7 Zhou Z Q, Xiao J, Fan H X, et al. Polyphenols from wolfberry and their bioactivities. *Food Chem*, 2017, 214: 644–654
- 8 Qian D, Zhao Y, Yang G, et al. Systematic review of chemical constituents in the genus *Lycium* (Solanaceae). *Molecules*, 2017, 22: 911
- 9 Hou X Q, Zhu W F, Qu W, et al. Advances in studies on chemical constituents in *Lycium* medicinal plants and their pharmacological activities (in Chinese). *Strait Pharm*, 2016, 28: 1–7 [侯学谦, 祝婉芳, 曲玮, 等. 枸杞化学成分及药理活性研究进展. *海峡药学*, 2016, 28: 1–7]
- 10 Ma L J, Huo P C, Sun M R, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of *Lycium ruthenicum* (in Chinese). *Chin Tradit Herb Drugs*, 2020, 51: 5884–5893 [马丽娟, 霍鹏超, 孙梦茹, 等. 黑果枸杞化学成分和药理活性的研究进展. *中草药*, 2020, 51: 5884–5893]
- 11 Kim S Y, Choi Y H, Huh H, et al. New antihepatotoxic cerebroside from *Lycium chinense* fruits. *J Nat Prod*, 1997, 60: 274–276
- 12 Wang K, Sasaki T, Li W, et al. Two novel steroidal alkaloid glycosides from the seeds of *Lycium barbarum*. *Chem Biodivers*, 2011, 8: 2277–2284
- 13 Han S H, Lee H H, Lee I S, et al. A new phenolic amide from *Lycium chinense* miller. *Arch Pharm Res*, 2002, 25: 433–437
- 14 Lee D G, Park Y, Kim M R, et al. Anti-fungal effects of phenolic amides isolated from the root bark of *Lycium chinense*. *Biotechnol Lett*, 2004, 26: 1125–1130
- 15 Zhang J X, Guan S H, Feng R H, et al. Neolignan amides, lignan amides, and other phenolic compounds from the root bark of *Lycium chinense*. *J Nat Prod*, 2013, 76: 51–58
- 16 Zhao J, Xu F, Ji T, et al. A new spermidine from the fruits of *Lycium ruthenicum*. *Chem Nat Compd*, 2014, 50: 880–883
- 17 Gao K, Ma D, Cheng Y, et al. Three new dimers and two monomers of phenolic amides from the fruits of *Lycium barbarum* and their antioxidant activities. *J Agric Food Chem*, 2015, 63: 1067–1075
- 18 Yang Y N, An Y W, Zhan Z L, et al. Nine new compounds from the root bark of *Lycium chinense* and their α -glucosidase inhibitory activity. *RSC Adv*, 2016, 7: 805–812
- 19 Zhu P F, Liu Y P, Luo X D, et al. The anticancer activities phenolic amides from the stem of *Lycium barbarum*. *Nat Prod Biopros*, 2017, 7: 421–431
- 20 Qi J J, Yan Y M, Cheng L Z, et al. A novel flavonoid glucoside from the fruits of *Lycium ruthenicum*. *Molecules*, 2018, 23: 325
- 21 Zhu P F, Zhao Y L, Dai Z, et al. Phenolic amides with immunomodulatory activity from the nonpolysaccharide fraction of *Lycium barbarum* fruits.

- [J Agric Food Chem](#), 2020, 68: 3079–3087
- 22 Wang W, Snooks H D, Sang S. The chemistry and health benefits of dietary phenolamides. [J Agric Food Chem](#), 2020, 68: 6248–6267
- 23 Zhang J, Guan S, Sun J, et al. Characterization and profiling of phenolic amides from Cortex Lycii by ultra-high performance liquid chromatography coupled with LTQ-Orbitrap mass spectrometry. [Anal Bioanal Chem](#), 2015, 407: 581–595
- 24 Funayama S, Yoshida K, Konno C, et al. Structure of kukoamine A, a hypotensive principle of Lycium chinense root barks1. [Tetrahedron Lett](#), 1980, 21: 1355–1356
- 25 Funayama S, Zhang G R, Nozoe S. Kukoamine B, a spermine alkaloid from *Lycium chinense*. [Phytochemistry](#), 1995, 38: 1529–1531
- 26 Yang X, Lin S, Jia Y, et al. Anthocyanin and spermidine derivative hexoses coordinately increase in the ripening fruit of *Lycium ruthenicum*. [Food Chem](#), 2020, 311: 125874
- 27 Li Y Y, Di R, Hsu W L, et al. Quality control of *Lycium chinense* and *Lycium barbarum cortex (Digupi)* by HPLC using kukoamines as markers. [Chin Med](#), 2017, 12: 4
- 28 Yossa Nzeuwa I B, Xia Y, Qiao Z, et al. Comparison of the origin and phenolic contents of *Lycium ruthenicum* Murr. by high-performance liquid chromatography fingerprinting combined with quadrupole time-of-flight mass spectrometry and chemometrics. [J Sep Sci](#), 2017, 40: 1234–1243
- 29 Qian D, Chen J, Lai C, et al. Dicafeoyl polyamine derivatives from bitter Goji: Contribution to the bitter taste of fruit. [Fitoterapia](#), 2020, 143: 104543
- 30 Jin H, Zhao J, Zhou W, et al. Preparative separation of a challenging anthocyanin from *Lycium ruthenicum* Murr. by two-dimensional reversed-phase liquid chromatography/hydrophilic interaction chromatography. [RSC Adv](#), 2015, 5: 62134–62141
- 31 Zhou Z Q, Fan H X, He R R, et al. Lycibarbarspermidines A–O, new dicafeoylspermidine derivatives from wolfberry, with activities against Alzheimer’s disease and oxidation. [J Agric Food Chem](#), 2016, 64: 2223–2237
- 32 Zhou Z Q, Fan H X, He R R, et al. Four new dicafeoylspermidine derivatives from *Lycium barbarum*. [World J Tradit Chin Med](#), 2016, 2: 1–5
- 33 Drost K K. Search for alkaloid-type bases in *Lycium halimifolium*. [Acta Pol Pharm](#), 1984, 41: 127
- 34 Harsh M L. Tropane alkaloids from *Lycium barbarum* Linn. *in vivo* and *in vitro*. [Curr Sci](#), 1989, 58: 817–818
- 35 Adams M, Wiedenmann M, Tittel G, et al. HPLC-MS trace analysis of atropine in *Lycium barbarum* berries. [Phytochem Anal](#), 2006, 17: 279–283
- 36 Kokotkiewicz A, Migas P, Stefanowicz J, et al. Densitometric TLC analysis for the control of tropane and steroidal alkaloids in *Lycium barbarum*. [Food Chem](#), 2016, 221: 535–540
- 37 Zhao W, Shi Y. Simultaneous quantification of three tropane alkaloids in Goji berries by cleanup of the graphene/hexagonal boron nitride hybrids and ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. [J Sep Sci](#), 2020, 43: 3636–3645
- 38 Asano N, Kato A, Miyauchi M, et al. Specific alpha-galactosidase inhibitors, *N*-methylcalystegines structure/activity relationships of calystegines from *Lycium chinense*. [Eur J Biochem](#), 1997, 248: 296–303
- 39 Chin Y W, Lim S W, Kim S H, et al. Hepatoprotective pyrrole derivatives of *Lycium chinense* fruits. [Bioorg Med Chem Lett](#), 2003, 13: 79–81
- 40 Chen G, Huo Y, Tan D X, et al. Melatonin in Chinese medicinal herbs. [Life Sci](#), 2003, 73: 19–26
- 41 Joung Youn U, Kil Y S, Nam J W, et al. New pyrrole alkaloids with bulky *N*-alkyl side chains containing stereogenic centers from *Lycium chinense*. [HCA](#), 2013, 96: 1482–1487
- 42 Youn U J, Lee J Y, Kil Y S, et al. Identification of new pyrrole alkaloids from the fruits of *Lycium chinense*. [Arch Pharm Res](#), 2015, 39: 321–327
- 43 Li J, Pan L, Naman C B, et al. Pyrrole alkaloids with potential cancer chemopreventive activity isolated from a Goji berry-contaminated commercial sample of African mango. [J Agric Food Chem](#), 2014, 62: 5054–5060
- 44 Chiale C A, Cabrera J L, Juliani H R. *N*⁶-Cinnamoylhistamine derivatives from *Lycium cestroides*. [Phytochemistry](#), 1990, 29: 688–689
- 45 Yao X, Peng Y, Xu L J, et al. Phytochemical and biological studies of *Lycium* medicinal plants. [Chem Biodivers](#), 2011, 8: 976–1010
- 46 Chen H, Kong J B, Zhang L, et al. Lycibarbarines A–C, three tetrahydroquinoline alkaloids possessing a spiro-heterocycle moiety from the fruits of *Lycium barbarum*. [Org Lett](#), 2021, 23: 858–862
- 47 Han B H, Park J H, Park M H, et al. Studies on the alkaloidal components of the fruits of *Lycium chinense*. [Arch Pharm Res](#), 1985, 8: 249–252
- 48 Jiang G, Takase M, Aihara Y, et al. Inhibitory activities of kukoamines A and B from Lycii Cortex on amyloid aggregation related to Alzheimer’s disease and type 2 diabetes. [J Nat Med](#), 2020, 74: 247–251
- 49 Li G, Zhou F, Chen Y, et al. Kukoamine A attenuates insulin resistance and fatty liver through downregulation of Srebp-1c. [Biomed Pharmacother](#), 2017, 89: 536–543
- 50 Yang Y, Gao L, Niu Y, et al. Kukoamine A protects against NMDA-induced neurotoxicity accompanied with down-regulation of GluN2B-containing NMDA receptors and phosphorylation of PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway in cultured primary cortical neurons. [Neurochem Res](#), 2020, 45: 2703–2711
- 51 Hu X L, Guo L P, Song Q, et al. Kukoamine B, an amide alkaloid, protects against NMDA-induced neurotoxicity and potential mechanisms *in vitro*. [Neurochem Int](#), 2015, 87: 66–76
- 52 Hu X L, Gao L Y, Niu Y X, et al. Neuroprotection by kukoamine A against oxidative stress may involve *N*-methyl-*D*-aspartate receptors. [Biochim](#)

- [Biophys Acta Gen Subj](#), 2015, 1850: 287–298
- 53 Li Y Y, Hu S, Huang Y Q, et al. Preventing H₂O₂-induced toxicity in primary cerebellar granule neurons via activating the PI3-K/Akt/GSK3 β pathway by kukoamine from *Lycii* Cortex. [J Funct Foods](#), 2015, 17: 709–721
- 54 Li Y Y, Stewart D A, Ye X M, et al. A metabolomics approach to investigate kukoamine B—A potent natural product with anti-diabetic properties. [Front Pharmacol](#), 2019, 9: 1575
- 55 Zhao Q, Li L, Zhu Y, et al. Kukoamine B ameliorate insulin resistance, oxidative stress, inflammation and other metabolic abnormalities in high-fat/high-fructose-fed rats. [Diabetes Metab Syndr Obes](#), 2020, 13: 1843–1853
- 56 Zheng X, Wang N, Yang Y, et al. Insight into the inhibition mechanism of kukoamine B against CpG DNA via binding and molecular docking analysis. [RSC Adv](#), 2016, 6: 85756–85762
- 57 Park E, Kim J, Kim M C, et al. Anti-osteoporotic effects of kukoamine B isolated from *Lycii radialis* cortex extract on osteoblast and osteoclast cells and ovariectomized osteoporosis model mice. [Int J Mol Sci](#), 2019, 20: 2784
- 58 Wang L, Wang P P, Wang D D, et al. Anti-inflammatory activities of kukoamine A from the root bark of *Lycium chinense* Miller. *Nat prod commun*, 2020, 15: 1–8

Summary for “枸杞属植物中生物碱类成分研究进展”

Advance on alkaloids of *Lycium* genus

Jianfei Liu¹, Yuan Gong^{1,2}, Junli Yang^{1,2*} & Duolong Di^{1,2*}¹ CAS Key Laboratory of Chemistry of Northwestern Plant Resources and Key Laboratory for Natural Medicine of Gansu Province, Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;² University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

* Corresponding authors, E-mail: yangjl@licp.cas.cn; didl@licp.cas.cn

Natural products derived from medicinal and edible plants, such as polysaccharides, polyphenols, flavonoids, and alkaloids, are a valuable source of potential drug candidates and have attracted interest for their rich structural motifs and diverse physiological activities. Therefore, the discovery of new natural products with unique structures and potential bioactivity from esculent resources has emerged as a promising approach for drug research.

In the Solanaceae family, plants of the genus *Lycium* are relatively abundant, containing about 80 species of plants. Of these, seven species and three varieties are found in China where *L. barbarum* L., *L. chinense* Mill., and *L. ruthenicum* Murr. are most common. Among them, *L. barbarum* L. and *L. ruthenicum* Murr are also major medicinal and edible plant resources in Northwest China. “Gou Qi Zi”, also known as Goji or Goji berry, are fruit from *L. barbarum* L., which has been used as a valuable traditional Chinese herbal medicine and functional food for 2500 years. The earliest recorded mention of these berries is found in the oracle bone script (Jiaguwen) of the Shang Dynasty (1600–1040 BE). Goji berries and Cortex Lycii, which is derived from the root bark of *L. chinense* and *L. barbarum*, have many pharmacological functions, such as hypoglycemic, hypolipidemic, immuno-modulatory, antioxidant, anti-aging, neuroprotective, and anti-Alzheimer’s disease properties. Medical and pharmaceutical knowledge regarding *L. barbarum* has been recorded and summarized in Shennong’s Root and Herbal Classic (Shennong bencao jing) and isolated products are highly desired medicines and contribute to longevity. Li Shizhen also summarized the health and tonic effects of Goji berries in the Compendium of Materia Medica. Many researchers have focused significant attention on the *Lycium* genus in recent years and various chemical components have been isolated. Phytochemical studies have revealed that the genus *Lycium* possesses an abundance of secondary metabolites, such as glycerogalactolipids, phenylpropanoids, coumarins, lignans, flavonoids, amides, alkaloids, anthraquinones, organic acids, terpenoids, sterols, steroids and other small molecules and trace elements. Of these, the alkaloids are considered to be one of the main active ingredients. The aim of this review is to focus on identification and biological activity of alkaloids derived from a variety of species in *Lycium* genus. Up to 2021, at least 124 alkaloids, including 42 amide alkaloids, 31 spermine alkaloids, 17 nortropane alkaloids, 16 pyrrole alkaloids, 4 piperidine alkaloids, 5 imidazole alkaloids, 3 quinoline alkaloids, 3 indole alkaloids, and 3 other alkaloids were reported from different species in the *Lycium* genus. These can be found in diverse plant structures, such as fruits, root bark, leaves, seeds, or flowers. This review lays a solid foundation for better understanding of pharmacological activities of *Lycium*-derived compounds and is systematically summarized on the basis of phytochemical studies. This information provides reference values that should facilitate further investigation on additional pharmacological properties and add to the development and utilization of the *Lycium*.

***Lycium* L., alkaloids, molecular structure, biological activity**doi: [10.1360/TB-2021-0229](https://doi.org/10.1360/TB-2021-0229)