

昆明柏的化学成分及其抗肿瘤活性研究

范彬彬^{1,2#}, 肖琳^{1,3#}, 张玉梅^{1*}¹中国科学院西双版纳热带植物园热带植物资源可持续利用重点实验室, 昆明 650223;²中国科学院大学, 北京 100049; ³广西大学农学院, 南宁 530004

摘要:运用色谱法从昆明柏中分离得到了9个化合物,通过核磁共振谱和质谱等光谱技术分别鉴定为脱氧鬼臼毒素(1)、鬼臼毒素(2)、乙酰表鬼臼毒素(3)、3'-O-demethylatein(4)、雷酚萜(5)、podorhizol acetate(6)、isomassonianside(7)、ambrosanosanoli-10, 11-diol(8)和短叶松素(9)。其中,化合物1~9均为首次从该植物分离得到。经体外抗肿瘤细胞毒活性筛选,化合物1~4和6均显示出一定抗肿瘤细胞毒活性,其中化合物1,2和3对人宫颈癌细胞株Hela和人胃癌细胞株BGC-823具有较强的细胞毒活性。

关键词:昆明柏;化学成分;抗肿瘤细胞毒活性

中图分类号:R284.2

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2019)Suppl-0001-05

DOI:10.16333/j.1001-6880.2019.S.001

Chemical constituents from *Sabina gaussenii* and their antitumor cytotoxicitiesFAN Bin-bin^{1,2#}, XIAO Lin^{1,3#}, ZHANG Yu-mei^{1*}

¹Key Laboratory of Tropical Plant Resources and Sustainable Use, Xishuangbanna Tropical Botanical Garden, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223, China;

²University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

³College of Agriculture, Guangxi University, Nanning 530004, China

Abstract: To investigate the chemical compositions of *Sabina gaussenii* and evaluate their antitumor cytotoxicities, nine known compounds, deoxypodophyllotoxin (1), podophyllotoxin (2), acetyl epipodophyllotoxin (3), 3'-O-demethylatein (4), triptonoterpene (5), podorhizol acetate (6), isomassonianside (7), ambrosanosanoli-10, 11-diol (8) and pinobanksin (9) were isolated from *Sabina gaussenii*. Their structures were mainly elucidated by nuclear magnetic resonance and mass spectroscopic techniques. Compounds 1-9 were isolated from this species for the first time. Compounds 1-4 and 6 showed cytotoxicities against tumor cell lines, and compounds 1, 2 and 3 exhibited strong cytotoxicities towards human cervical carcinoma cell lines HeLa and human gastric cancer cell lines BGC-823.

Key words: *Sabina gaussenii*; chemical constituents; antitumor cytotoxicities

昆明柏(*Sabina gaussenii*),为柏科(Cupressaceae)圆柏属(*Sabina*)植物,分布于云南昆明、西畴等地^[1]。文献研究发现^[2],圆柏属植物中含有许多具有生物活性的萜类和黄酮类化合物。但是目前人们对昆明柏(*S. gaussenii*)的活性成分研究比较少,其药用价值并没有得到很好的开发和利用^[3]。为了进一步寻找昆明柏(*S. gaussenii*)中的抗肿瘤活性成

分,本文对其进行了系统的化学成分研究,并从中分离到9个化合物,分别鉴定为脱氧鬼臼毒素(1)、鬼臼毒素(2)、乙酰表鬼臼毒素(3)、3'-O-demethylatein(4)、雷酚萜(5)、podorhizol acetate(6)、isomassonianside(7)、ambrosanosanoli-10, 11-diol(8)及短叶松素(9)。其中,化合物1~9均为首次从该植物分离得到。将化合物1~9在人宫颈癌细胞Hela和人胃腺癌细胞BGC-823等细胞株上进行体外抗肿瘤活性筛选,结果表明化合物1~4和6均显示出一定抗肿瘤细胞毒活性,其中化合物1,2和3对人宫颈癌细胞株Hela和人胃癌细胞株BGC-823具有较强的细胞毒活性。

收稿日期:2019-01-22 接受日期:2019-03-29

基金项目:中国科学院个性化药物战略性先导科技专项(XDA12040321);中国科学院药物创新研究院自主部署科研项目(CASIMM0520181002);云南省中青年学术技术带头人后备人才项目(2010CI048)

*通信作者 E-mail:zyimei@xtbg.ac.cn

#共同第一作者

1 仪器与材料

1.1 仪器

Bruker HCT / ESQUIRE 型液相离子阱质谱质谱联用仪 (Bruker 公司, 德国); Bruker AM 400、Bruker DRX 500 和 Bruker Avance III 600 超导核磁共振仪 (Bruker 公司, 德国), Agilent 1100 高效液相色谱仪器 (安捷伦科技有限公司, 美国); 岛津 LC-20A 高效液相色谱仪器 (岛津有限公司, 日本); Spectra MAX 340 全波长酶标检测仪 (Molecular Device, 美国); Thermo forma MODEL 3111 恒温二氧化碳培养箱 (Thermo Fisher Scientific, 美国)。

1.2 材料

Sephadex LH-20 (Pharmacia 公司, 美国); 柱层析硅胶 100-200 目和 200-300 目以及 GF₂₅₄ 薄层层析硅胶 (青岛海洋化工厂); RP: C₁₈ (Merck 公司, 德国); RPMI-1640 培养基 (Thermo Fisher Scientific, 美国); 胎牛血清 (天津灏洋); 人胃腺癌细胞株 BGC-823 和人宫颈癌细胞株 HeLa 来源协和医科大学基础医学研究所细胞中心和武汉大学生命科学院病毒学国家重点实验室; 其它试剂均为生化或分析纯试剂。

昆明柏采集于云南省昆明市, 由中国科学院西双版纳热带植物园张玉梅副研究员鉴定为昆明柏 *Sabina gaussenii* (Cheng) Cheng et W. T. Wang。

2 实验内容

2.1 提取与分离

将新鲜昆明柏枝叶晾干, 得到 13 kg 干燥昆明柏样品, 粉碎成粗粉后用 90% 的丙酮水溶液冷浸提取 3 次, 每次 48 h, 将提取液合并浓缩, 得到总浸膏约 900 g, 将所得浸膏溶于 50 ~ 60 °C 热水, 过滤掉不溶物, 留下滤液再用有机溶剂: 石油醚、乙酸乙酯、正丁醇分别萃取, 减压浓缩各萃取物, 最后得到石油醚浸膏约 170 g, 乙酸乙酯浸膏约 250 g, 正丁醇浸膏约 220 g, 水溶液浸膏约 150 g。

乙酸乙酯部分经过硅胶柱用氯仿/甲醇 (10:0、9:1、8:2、7:3、0:10) 反复梯度洗脱, 再用 Sephadex LH-20 凝胶柱以氯仿/甲醇 (1:1) 以及制备型和半制备型 HPLC 反相柱分离纯化, 得到化合物 1 ~ 9。

2.2 体外抗肿瘤细胞毒活性测定

采用 SRB 法对人胃腺癌细胞 BGC-823 和人宫颈癌细胞 HeLa 进行化合物体外抗肿瘤细胞毒活性测试, 根据肿瘤细胞生长速度, 将处于对数生长期的贴壁 BGC-823 和 HeLa 细胞以一定浓度接种于 96

孔细胞培养板后, 在 37 °C、5% CO₂ 条件下贴壁生长 24 h, 待细胞贴壁后加入待测试的样品, 紫杉醇 (Taxol) 为阳性对照, 之后于 37 °C、5% CO₂、100% 湿度条件下继续培养 72 h。取出培养板, 每孔加入 50% TCA 溶液, 置于 4 °C 条件下固定 1 h。丢弃固定液, 用蒸馏水洗涤 3 ~ 5 次, 放置空气中自然干燥。在空气中自然干燥后, 再用配制好的 SRB 溶液染色, 室温下放置 10 ~ 30 min. 除去上清液, 用 1% 醋酸洗涤 3 ~ 5 次, 在空气中干燥。最后用 Tris 溶液将其溶出, 于 560 nm 波长下检测其 OD 值, 计算 IC₅₀。每个实验重复 3 次, 计算出 3 次实验的平均 IC₅₀ 值。

3 实验结果

3.1 结构鉴定

化合物 1 白色固体 (氯仿), 分子式为 C₂₂H₂₂O₇, ESI-MS: m/z 421 [M + Na]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ : 6.65 (1H, s, H-2), 6.50 (1H, s, H-5), 6.32 (2H, s, H-2', 6'), 5.92 (2H, dd, $J = 1.2, 13.8$ Hz, -OCH₂O-), 4.58 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, H-9a), 4.45 (1H, m, H-7'), 3.90 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H-9b), 3.78 (3H, s, 4'-OMe), 3.73 (6H, s, 3', 5'-OMe), 3.05 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, H-7a), 2.72 (3H, m, H-7b, 8, 8'); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ : 43.9 (d, C-7'), 47.6 (d, C-8'), 32.9 (d, C-8), 33.3 (t, C-7), 108.7 (d, C-2), 146.9 (s, C-3), 146.8 (s, C-4), 110.6 (d, C-5), 128.5 (s, C-1), 130.7 (s, C-6), 72.3 (t, C-9), 175.2 (s, C-9'), 101.4 (t, -OCH₂O-), 136.5 (s, C-1'), 108.5 (d, C-2'), 152.6 (s, C-3'), 137.1 (s, C-4'), 152.6 (s, C-5'), 108.6 (d, C-6'), 56.4 (q, OMe-3') 56.5 (q, OMe-5'), 60.9 (q, OMe-4')。以上数据与文献^[4]报道一致, 可以鉴定该化合物为脱氧鬼臼毒素 (deoxypodophyllotoxin)。

化合物 2 无色油状物 (氯仿), 分子式为 C₂₂H₂₂O₈, ESI-MS: m/z 437 [M + Na]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 6.91 (1H, s, H-2), 6.57 (1H, s, H-5), 6.33 (2H, s, H-2c, H-6'), 5.92 (2H, d, $J = 9.6$ Hz, -OCH₂O-), 4.81 (1H, d, $J = 3.1$ Hz, H-7), 3.74 (3H, s, MeO-4'), 3.69 (6H, s, 3', 5'-OMe); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 175.3 (s, C-9'), 152.7 (s, C-3', C-5'), 148.7 (s, C-3), 147.7 (s, C-4), 137.8 (s, C-4'), 135.3 (s, C-1'), 132.1 (s, C-1), 131.4 (s, C-6), 110.6 (d, C-5), 108.2 (d, C-2', C-6'), 106.5 (d, C-2), 101.7 (t, -OCH₂O-), 69.6 (d,

C-7), 67.1 (t, C-9), 60.9 (q, MeO-4'), 56.4 (q, MeO-3', Me-5'), 45.4 (d, C-8'), 44.1 (d, C-7'), 40.6 (d, C-8)。以上数据与文献^[5]可以鉴定该化合物为鬼臼毒素(podophyllotoxin)。

化合物 3 白色晶体(氯仿), 分子式为 $C_{24}H_{24}O_9$, ESI-MS: m/z 479 $[M + Na]^+$; 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ : 6.84 (1H, s, H-2), 6.51 (1H, s, H-5), 6.23 (2H, s, H-2' and H-6'), 6.11 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-7), 5.95 (2H, dd, $J = 1.2, 18$ Hz, $-OCH_2O-$), 4.63 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-7'), 4.32 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H-9a), 3.89 (1H, t, $J = 14.7$ Hz, H-9b), 3.76 (1H, s, H-4'), 3.70 (6H, s, 3', 5'-OMe), 3.20 (1H, dd, $J = 4.8, 13.8$ Hz, H-8'), 2.95 (1H, m, H-8), 2.08 (3H, s, $-OAc$); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ : 43.9 (d, C-7'), 41.6 (d, C-8'), 36.8 (d, C-8), 68.2 (d, C-7), 109.7 (d, C-2), 149.0 (s, C-3), 147.6 (s, C-4), 110.3 (s, C-5), 137.2 (s, C-4'), 134.7 (d, C-1'), 132.9 (s, C-6), 67.6 (s, C-9), 174.4 (s, C-9'), 170.8 (s, $-OAc$), 101.8 (t, $-OCH_2O-$), 21.2 (q, $OAc-CH_3$), 56.4 (q, 3'-OMe), 60.9 (q, 4'-OMe), 56.3 (q, 5'-OMe), 108.1 (d, C-2', 6'), 152.8 (s, C-3', 5'), 109.2 (d, C-2), 127.9 (d, C-1)。以上数据与文献^[5]报道一致, 可以鉴定该化合物为乙酰表鬼臼毒素(acetyl epipodophyllotoxin)。

化合物 4 油状物(氯仿), 分子式为 $C_{21}H_{22}O_7$, ESI-MS: m/z 409 $[M + Na]^+$; 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ : 6.66 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-5), 6.44 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, H-6), 6.43 (1H, s, H-2), 6.36 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-2'), 6.25 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-6'), 5.91 (2H, dd, $J = 1.8, 4.2$ Hz, $-OCH_2O-$), 4.12 (1H, dd, $J = 7.2, 9.6$ Hz, H-9a), 3.84 (3H, s, 4'-OMe), 3.79 (3H, s, 5'-OMe); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ : 35.3 (t, C-7'), 38.5 (t, C-7), 41.4 (d, C-8), 46.5 (d, C-8'), 56.0 (q, 5'-OMe), 61.2 (q, 4'-OMe), 71.4 (t, C-9), 101.2 (t, $-OCH_2O-$), 109.1 (d, C-6'), 104.9 (d, C-2'), 108.5 (d, C-5), 109.0 (d, C-2), 121.8 (d, C-6), 134.1 (s, C-4'), 131.7 (s, C-1), 134.5 (s, C-1'), 146.5 (s, C-4), 148.0 (s, C-3), 152.7 (s, C-5'), 149.4 (s, C-3'), 178.3 (s, C-9')。以上数据与文献^[6]报道一致, 可以鉴定该化合物为 3'-*O*-demethylatein。

化合物 5 无色油状物(氯仿), 分子式为 C_{24}

$H_{26}O_9$, ESI-MS: m/z 481 $[M + Na]^+$; 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ : 6.59 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-5), 6.33 (2H, s, H-2', H-6'), 6.30 (1H, dd, $J = 1.2, 7.8$ Hz, H-6), 6.21 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, H-2), 6.12 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, H-7'), 5.93 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, $-OCH_2O-$), 5.89 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, $-OCH_2O-$), 4.32 (1H, t, $J = 8.4$ Hz, H-9a), 3.98 (1H, dd, $J = 5.4, 9.0$ Hz, H-9b), 3.80 (6H, s, 3', 5'-OMe), 3.79 (3H, s, 4'-OMe), 2.71 (1H, dd, $J = 3.0, 6.0$ Hz, H-8'), 2.29 (1H, dd, $J = 7.8, 13.8$ Hz, H-7a), 2.48 (1H, dd, $J = 7.8, 13.8$ Hz, H-7b), 2.15 (3H, s, COO-Me); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ : 131.1 (s, C-1), 108.6 (d, C-2), 148.0 (s, C-3), 146.6 (s, C-4), 108.1 (d, C-5), 121.8 (d, C-6), 39.4 (t, C-7), 37.6 (d, C-8), 72.4 (d, C-9), 56.3 (q, 3'-OMe), 61.0 (q, 4'-OMe), 56.3 (q, 5'-OMe), 133.1 (s, C-1'), 102.3 (d, C-2'), 153.7 (s, C-3'), 137.8 (s, C-4'), 153.7 (s, C-5'), 102.3 (d, C-6'), 73.9 (t, C-7'), 50.9 (d, C-8'), 176.2 (s, C-9'), 101.4 (t, $-OCH_2O-$), 169.3 (s, $-COOMe$), 21.2 (q, COO-Me)。以上数据与文献^[7]报道一致, 可以鉴定该化合物为 podorhizol acetate。

化合物 6 白色片状结晶(甲醇), 分子式为 $C_{20}H_{28}O_2$, ESI-MS: m/z 323 $[M + Na]^+$; 1H NMR (MeOD, 400 MHz) δ : 6.93 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-12), 6.55 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-11), 1.14 (3H, s, H-19), 1.11 (3H, s, H-20), 1.32 (3H, d, $J = 3.0$ Hz, H-16), 1.30 (3H, d, $J = 3.0$ Hz, H-17), 1.26 (3H, s, H-18), 1.86-1.73 (3H, m, H-16), 3.29 ~ 3.31 (1H, m, C-15), 1.30 (2H, d, $J = 3.0$ Hz, H-1); ^{13}C NMR (MeOD, 100 MHz) δ : 39.6 (t, C-1), 35.8 (t, C-2), 220.6 (s, C-3), 48.3 (s, C-4), 51.4 (d, C-5), 21.7 (t, C-6), 30.1 (t, C-7), 38.4 (s, C-10), 115.5 (d, C-11), 124.8 (d, C-12), 131.9 (s, C-13), 155.0 (s, C-14), 27.3 (d, C-15), 20.4 (q, C-16), 20.5 (q, C-17), 25.1 (q, C-18), 27.3 (q, C-19), 21.5 (q, C-20)。以上数据与文献^[8]报道一致, 可以鉴定该化合物为雷酚萜(triptonoterpene)。

化合物 7 白色粉末状物质(甲醇), 分子式为 $C_{25}H_{32}O_{10}$, ESI-MS: m/z 515 $[M + Na]^+$; 1H NMR (MeOD, 400 MHz) δ : 6.95 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-5), 6.45 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-6), 5.50 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, H-7), 3.80 (3H, s, 3-OMe), 3.54 (1H, t, $J = 6.5$

Hz, H-9'), 5.32 (1H, s, H-1''), 1.20 (1H, d, $J = 6.2$ Hz, H-6''); ^{13}C NMR (MeOD, 100 MHz) δ : 139.9 (s, C-1), 111.2 (d, C-2), 136.6 (s, C-3), 146.1 (s, C-4), 119.5 (d, C-5), 118.7 (d, C-6), 87.4 (d, C-7), 56.3 (d, C-8), 65.6 (t, C-9), 56.4 (q, 3-OMe), 128.2 (s, C-1'), 118.7 (d, C-2'), 136.6 (s, C-3'), 146.9 (s, C-4'), 139.8 (s, C-5'), 113.7 (d, C-6'), 32.9 (t, C-7'), 35.9 (t, C-8'), 62.5 (t, C-9'), 101.4 (d, C-1''), 72.0 (d, C-3''), 73.8 (d, C-4''), 72.1 (d, C-2''), 70.8 (d, C-5''), 17.9 (q, C-6''). 以上数据与文献^[9]报道一致,可以鉴定该化合物为 isomassonianoside。

化合物 8 白色粉末(甲醇),分子式为 $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2$, ESI-MS: m/z 263 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; ^1H NMR (MeOD, 400 MHz) δ : 1.95 (1H, brs, $J = 12.5$ Hz, H-9a), 1.18 (3H, s, H-12), 1.16 (3H, s, H-13), 1.08 (3H, s, H-14), 0.89 (3H, s, H-15); ^{13}C NMR (MeOD, 100 MHz) δ : 55.6 (d, C-1), 21.1 (t, C-2), 23.5 (t, C-3), 46.1 (t, C-4), 35.6 (s, C-5), 42.3 (t, C-6), 51.2 (d, C-7), 22.8 (t, C-8), 44.1 (t, C-9), 73.1 (s, C-10), 73.5 (s, C-11), 27.5 (q, C-12), 26.8 (q, C-13), 21.1 (q, C-14), 19.2 (q, C-15)。以上数据与文献^[10]报道一致,可以鉴定该化合物为 ambrosanoli-10,11-diol。

化合物 9 黄色针状结晶(甲醇),分子式为 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_5$, EI-MS: m/z 272 $[\text{M}]^+$; ^1H NMR (MeOD, 600 MHz) δ : 11.72 (1H, brs, 5-OH), 7.40-7.61 (5H, m, H-2', 3', 4', 5', 6'), 6.01 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-8), 5.98 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-6), 5.19 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, H-2), 4.86 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-3); ^{13}C NMR (MeOD, 150 MHz) δ : 84.4 (d, C-2), 73.2 (d, C-3), 198.1 (s, C-4), 165.1 (s, C-5), 97.2 (d, C-6), 167.9 (s, C-7), 97.3 (d, C-8), 164.1 (s, C-9), 96.1 (s, C-10), 138.4 (s, C-1'), 128.9 (d, C-2'), 129.1 (d, C-3'), 129.7 (d, C-4'), 129.1 (d, C-5'), 128.9 (d, C-6')。以上数据与文献^[11]报道的一致,可以鉴定该化合物为短叶松素 (pinobanksin)。

3.2 体外抗肿瘤细胞毒活性筛选结果

采用 SRB 法,将化合物 **1~9** 在人宫颈癌细胞 HeLa 和人胃腺癌细胞 BGC-823 等细胞株上进行体外抗肿瘤细胞毒活性筛选,发现化合物 **1~4** 和 **6** 均显示出一定抗肿瘤细胞毒活性,其中化合物 **1、2** 和 **3** 对人宫颈癌细胞株 HeLa 和人胃癌细胞株 BGC-823

具有较强的细胞毒活性,其他化合物在这两种肿瘤细胞株上无明显细胞毒活性(表 1)。

表 1 化合物 **1~9** 的抗肿瘤细胞毒活性 (IC_{50} : $\mu\text{g}/\text{mL}$)
Table 1 *In vitro* antitumor cytotoxicities of compounds **1-9** (IC_{50} : $\mu\text{g}/\text{mL}$)

化合物 Compound	人宫颈癌细胞 HeLa	人胃腺癌细胞 BGC-823
1	0.006	0.004
2	0.18	0.16
3	0.71	0.31
4	13.68	15.41
5	-	-
6	13.37	12.79
7	-	-
8	-	-
9	-	-
Taxol	0.375	0.002

4 结论

从昆明柏中分离并鉴定了 9 个化合物,化合物 **1~9** 均为首次从该植物分离得到。体外抗肿瘤细胞毒活性研究显示,鬼臼毒素类化合物 **1、2** 和 **3** 对人宫颈癌细胞株 HeLa 和人胃癌细胞株 BGC-823 具有较强的细胞毒活性。鬼臼毒素类化合物具有很强的抗肿瘤活性,而且是临床重要的抗肿瘤治疗药物。昆明柏中鬼臼毒素类化合物含量较大,结构类型丰富,昆明柏可以作为鬼臼毒素类化合物的重要植物资源,对抗肿瘤新药的研发和昆明柏等柏科植物资源的可持续利用具有重要意义。

参考文献

- 1 Editorial Committee of Flora Reipublicae Popularis Sinicae. *Flora Reipublicae Popularis Sinicae* (中国植物志) [M]. Beijing: Science Press, 1978.
- 2 Wang WS, Feng JC, Lu P. The researches on the terpenoids from *Juniperus* [J]. *J Cent Univ Natl: Nat Sci* (中央民族大学学报: 自然科学版), 2008, 17: 53-58.
- 3 Sun ZH, Tan NH, Zeng GZ, et al. Two new cinnamyl isovalerate derivatives from *Sabina gaussonii* [J]. *Molecules*, 2016, 21: 571.
- 4 Jittra S, Jaroon W, Siripit P, et al. Cytotoxicity against cholangiocarcinoma and HepG2 cell lines of lignan derivatives from *Hernandia nymphaeifolia* [J]. *Med Chem Res*, 2018, 27: 2042-2049.