

大丁草属植物中 4-羟基-5-甲基香豆素类成分及其生物活性的研究进展

杨勇勋^{1*}, 颜 瑜²

¹西昌学院动物科学学院; ²西昌学院图书馆, 西昌 615000

摘要: 菊科大丁草属植物为重要的经济、药用与观赏植物。本属植物富含香豆素类, 尤其以起源于乙酸-丙二酸途径的 4-羟基-5-甲基香豆素及其衍生物最为丰富与特征, 因此, 本文重点关注大丁草属植物中起源于乙酸-丙二酸途径的 4-羟基-5-甲基香豆素及其衍生物的生源合成途径、分类、化学结构以及它们的生物活性, 以期为大丁草属植物的研究与开发奠定基础。

关键词: 大丁草属; 4-羟基-5-甲基香豆素; 乙酸-丙二酸途径; 化学成分; 生物活性

中图分类号: R932

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2021) Suppl-0144-08

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2021.S.017

Research progress on 4-hydroxy-5-methylcoumarin derivatives from *Gerbera* plants and their bioactivities

YANG Yong-xun^{1*}, YAN Yu²

¹School of Animal Science, Xichang University; ²Xichang University Library, Xichang 615000, China

Abstract: The plants of the genus *Gerbera* (Compositae) are the ornamentally, medicinally, and economically important plants, and rich in coumarins, especially, the characteristic 4-hydroxy-5-methylcoumarin derivatives, which derived from the acetate-malonate pathway. Thus, this review focus on the biosynthetic pathway, chemical structure classifications, chemical structures, and bioactivities of 4-hydroxy-5-methylcoumarin derivatives that derived from the acetate-malonate pathway from the *Gerbera* plants, providing a solid basis for the further research and development of this genus.

Key words: *Gerbera*; 4-hydroxy-5-methylcoumarin; acetate-malonate pathway; chemical constituents; bioactivities

大丁草属 *Gerbera* [菊科 (Asteraceae, Compositae) 帚菊木族 Mutisieae] 植物全世界有近 80 种, 主要分于非洲, 次为亚洲东部及东南部。我国有 20 种, 除个别种遍及于南北各地外, 绝大部分集中于西南地区^[1]。其中, 大丁草 *G. anandria*^[2]、毛大丁草 *G. piloselloides*^[3]、钩苞大丁草 *G. delavayi*^[4] 等植物作为民族药应用, 大多用于止咳平喘等症, 如钩苞大丁草 *G. delavayi* 的根, 味辛, 微苦、性平, 主治感冒、咳嗽气喘、痢疾、胃痛、消化不良、蛔虫症、外伤出血^[4]。另外, 大丁草属植物还是一类具有重要经济与观赏价值的植物, 如 *G. jamesonii* 为世界 10 大切

花 (cut flower) 之一^[5]; 大丁草属植物叶背的纤维用于纺线制作火草衣等^[6]。

现代研究揭示大丁草属 *Gerbera* 植物富含香豆素类成分, 尤以 4-羟基-5-甲基香豆素及其衍生物最为特征与丰富, 此与同属于帚菊木族 Mutisieae 的兔儿风属 *Ainsliaea*^[7]、白菊木属 *Gochnatia*^[8]、蚂蚱腿子属 *Myriopsis*^[9]、栉菊木属 *Nouelia*^[10] 植物富含倍半萜内酯类成分, 微含 (或不含) 香豆素类成分而有很大的不同。另外, 据研究, 4-羟基-5-甲基香豆素的生源合成途径为乙酸-丙二酸途径, 此与来源于桂皮酸途径的香豆素 (苯骈 α -吡喃酮衍生物) 而不同^[11], 因此, 4-羟基-5-甲基香豆素类成分在菊科化学分类学上有较高的意义。

大丁草属植物中的 4-羟基-5-甲基香豆素结构类型较多, 现发现的有: 在 C-3 位与异戊烯基 (半萜)、香叶基 (单萜)、香豆素等聚合、环合而形成的

收稿日期: 2020-10-09 接受日期: 2020-12-21

基金项目: 国家自然科学基金 (81860758); 西昌学院“两高”人才项目 (LGLZ201823); 凉山州学术和技术带头人培养资金

* 通信作者 Tel: 86-834-2580034; E-mail: xcc03100032@xcc.edu.cn

结构特异的香豆素-半萜、香豆素-单萜、双香豆素等二聚化的香豆素类成分。对于取代位置多为 C-3 位, 不难理解这是因为 C-4 位羟基的供电子作用, 从而形成了大丁草中含有丰富的 3-取代-4-羟基, 以及多杂环的生物活性香豆素。另外, 值得注意的是, 现代研究发现 4-羟基-3-取代香豆素具有抗凝血作用^[13], 而大多数本属植物均记载有止血功效这一矛盾之处^[4,12]。

现代研究还揭示香豆素类成分具有较宽的生物活性谱, 如具有抗抑郁、抗菌、抗氧化、抗炎、止痛、抗肿瘤、平喘、抗病毒(包括抗 HIV), 以及止血作用等^[14]。对本属植物中富含的 4-羟基-5-甲基香豆素类成分而言, 大丁苷 gerberinside 及其苷元大丁苷元, 不仅具有显著的抗菌活性, 而且其含量在植物中较高, 可达 1% ~ 2%^[15], 具有工业开发价值。因此, 本文对本属植物中的化学成分, 尤其是其中特征的 4-羟基-5-甲基香豆素类成分及其它们的生物活性进行一次全面的综述, 以期为本属植物的合理研究与开发奠定一个坚实的基础。

近年来, 虽然有学者^[16]根据最新广义大丁草属的概念而将我国产这一属群分为: 大丁草属 *Leibnitzia* Cass., 火石花属 *Gerbera* Cass. 和兔耳一支箭属 *Piloselloides* (Less.) C. Jeffrey ex Cufod, 但本文仍旧是以《中国植物志》的分类方法, 以大丁草属 *Gerbera* 为关键词查询文献进行综述的, 在此特别说明。

1 化学成分

1.1 起源于乙酸-丙二酸途径的 5-甲基香豆素类成分

在自然界, 除曲霉属 *Aspergillus*^[17] 真菌产 4-羟

基-5-甲基香豆素外, 大多数 4-羟基-5-甲基香豆素类成分较为特征地分布于菊科为数不多的几个属的植物之中, 而且主要分布于帚菊木族 Mutisieae 的 Mutisiinae、Nassauviinae、Gochnatiinae 等亚族^[18] 的大丁草属 *Gerbera*^[19]、莲座钝柱菊属 *Perezia*^[20]、卷须菊属 *Mutisia*^[18]、*Onoseris* 属^[21]、*Nassauvia* 属^[22]、*Gypthamnium*^[23] 与 *Plazia* 属^[23] 等植物之中; 少数分布于菊科斑鸠菊族 Vernoniae^[18] 的 *Erlangea* 属^[24]、都丽菊属 *Ethulia*^[25] 等植物之中。因此, 从化学分类学的观点来看, 4-羟基-5-甲基香豆素类成分在菊科, 以及帚菊木族 Mutisieae 的化学分类学上具有重要意义。

1.1.1 生源合成途径与化学结构分类

通过饲喂¹⁴C 标记的 [1-¹⁴C] 乙酸钠, [2-¹⁴C] 乙酸钠, L-[U-¹⁴C] 苯丙氨酸, [2-¹⁴C] 丙二酸化合物给 *G. jamesonii* 植物, 证实了 4-羟基-5-甲基香豆素(大丁苷元, **1**) 形成于一个聚酮, 即生源合成途径为乙酸-丙二酸(acetate-malonate) 途径(图 1), 此途径与真菌合成 5-甲基香豆素的合成途径相同^[11], 因此, 本属植物中丰富的 4-羟基-5-甲基香豆素类成分的合成途径与形成于桂皮酸途径的香豆素的合成途径不同。4-羟基-5-甲基香豆素合成于乙酸-丙二酸途径(图 1) 还得到以下两个证据的支持: (1) 自 *G. jamesonii hybrida* 植物分离得量丰的 gerberin (**24**) 化合物(源自于一个乙酸与两个丙二酸途径而形成的二氢吡喃酮衍生物)^[26,27]; (2) 研究证实两个聚酮合成酶与 4-羟基-5-甲基香豆素生物合成相关^[28](见图 1)。

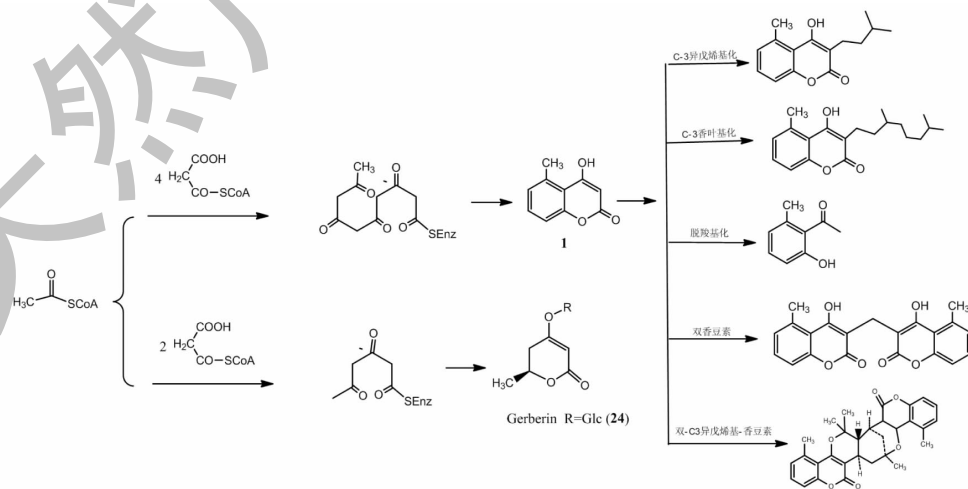


图 1 推测的 4-羟基-5-甲基香豆素生源合成途径与结构分类

Fig. 1 Proposed biosynthetic pathway of 4-hydroxy-5-methylcoumarins, and their chemical structure classification

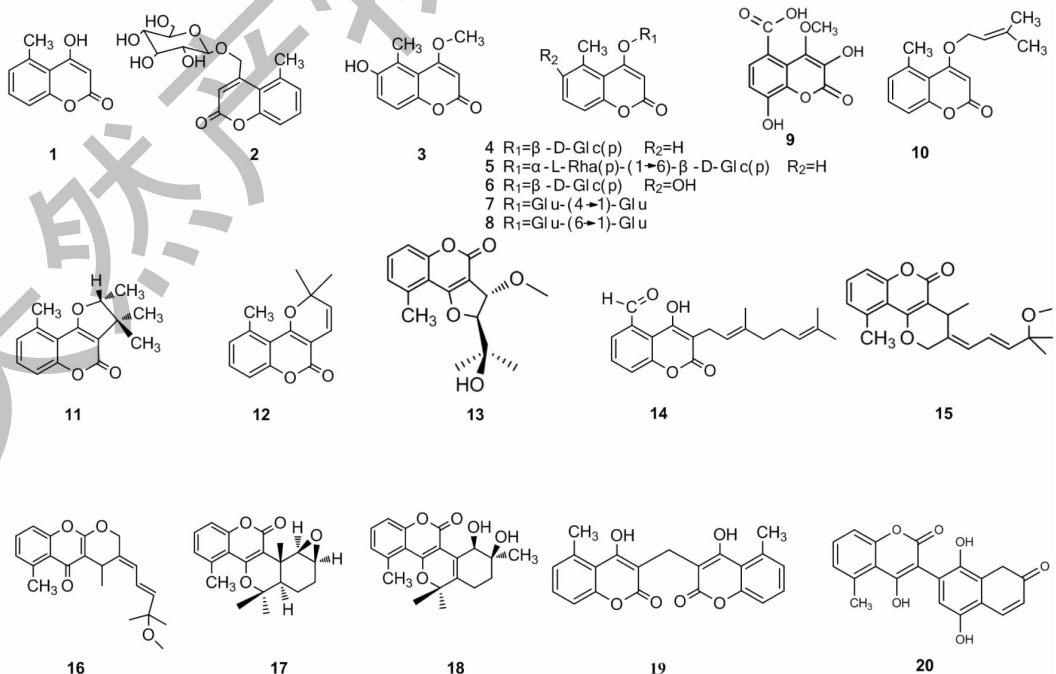
同时,由于4-羟基-5-甲基香豆素(**1**),又称为大丁昔元,其4-*O*- β -D-葡萄糖苷,又称为大丁昔(*gerberinside*,**2**),在大丁草属植物中的含量很高,可达1%~2%^[15],因此,根据生源合成途径以及以4-羟基-5-甲基香豆素(**1**)为母体,将大丁草属植物中的4-羟基-5-甲基香豆素类成分分为以下6种类型,即4-羟基-5-甲基香豆素类(类型I);以及以**1**为前

体,在C-3位与异戊烯基化(半萜)、香叶基化(单萜)二聚化形成香豆素-半萜类(类型II)、香豆素-单萜二聚体类(类型III);两分子4-羟基-5-甲基香豆素二聚化类(类型IV);两分子C-3异戊烯基化的香豆素聚合形成的二聚体(类型V);以及母体**1**通过脱羧,形成甲基苯乙酮衍生物(类型VI),具体的化合物类型、名称、结构及来源见表1与图2。

表1 大丁草属植物中的4-羟基-5-甲基香豆素及其衍生物

Table 1 Chemical structures of 4-hydroxy-5-methylcoumarins from genus *Gerbera*

序号 No.	化合物类型 Type of compound	化合物名称 Name of compound	来源 Plant source
1	4-羟基-5-甲基香豆素类	大丁昔元(1) ^[29] 、大丁昔(2) ^[30] 、6-hydroxy-4-methoxy-5-methylcoumarin(3) ^[31] 、4- β -D-吡喃葡萄糖基-5-甲基香豆素(4) ^[32] 、5-甲基-4-槐糖基香豆素(5) ^[31] 、4- β -D-吡喃葡萄糖基-6-羟基-5-甲基香豆素(6) ^[26] 、大丁纤维二糖苷(7) ^[32] 、大丁龙胆二糖苷(8) ^[32] 、3,8-二羟基-4-甲氧基-5-羧基-香豆素(9) ^[32] 、gerberacoumarin(10) ^[33]	大丁草 <i>G. anandria</i> ^[29,30] 、 <i>G. jamesonii</i> ^[31] 、 <i>G. jamesonii hybrida</i> ^[26,31] 、 <i>G. crocea</i> ^[33]
2	C-3位异戊烯基化衍生物(香豆素-半萜类)	Isogerberacoumarin(11) ^[34] 、bothrioclinin(12) ^[35] 、gerberlin C(13) ^[35,36]	<i>G. crocea</i> ^[34] 、 <i>G. saxatilis</i> ^[35,36]
3	C-3位香叶基(Geranyl)衍生物(香豆素-单萜类)	Piloselloidal(14) ^[37] 、gerdelavins A和B(15 、 16) ^[38] 、gerberlins A和B(17 、 18) ^[36]	<i>G. piloselloides</i> ^[37] 、 <i>G. delavayi</i> ^[38] 、 <i>G. saxatilis</i> ^[36]
4	双香豆素	大丁双香豆素(<i>gerberinol</i> , 19) ^[29] 、5,8-二羟基-7-(4-羟基-5-甲基-香豆素-3)-香豆素(20) ^[33]	<i>G. anandria</i> ^[29,30,33] 、 <i>G. lanuginosa</i> ^[29]
5	双-C3位异戊烯基香豆素二聚体	Dibothioclinin I和II(21 、 22) ^[39]	<i>G. piloselloides</i> ^[39]
6	脱羧化的6-甲基苯乙酮衍生物	6-甲基-2-羟基苯乙酮(23) ^[21]	<i>G. ambigua</i> ^[21]



续图2(Continued Fig.2)

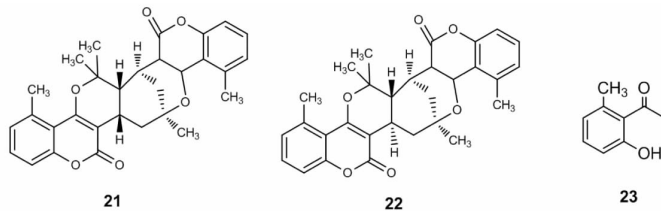


图2 大丁草中的4-羟基-5-甲基香豆素类成分的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of 4-hydroxy-5-methylcoumarins from *Gerbera* plants

1.1.2 二氢吡喃酮衍生物

本类化合物也源自于乙酸-丙二酸途径(见图1)。从 *G. jamesonii hybrida*^[26,27] 植物中分离得两个结构非常相近的化合物 gerberin(24)和 parasorboside(25)(结构见图3),而且24与25在植物中的含量很高,其中24可达3.7%^[26]。

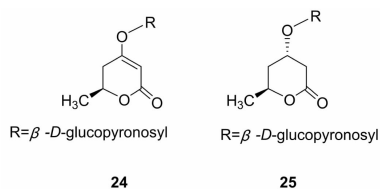


图3 大丁草中的二氢吡喃酮衍生物的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of dihydro- α -pyrone derivatives from *Gerbera* plants

1.2 起源于桂皮酸途径的香豆素类成分

从大丁草属中分离得的起源于桂皮酸途径的香豆素(苯骈 α -吡喃酮)及其衍生物主要是香豆素与呋喃香豆素,具体的化合物如下(化学结构见图4):

1.2.1 香豆素类

从毛大丁草 *G. piloselloides* 中分离得伞形花内酯(27)^[40];从 *G. piloselloides* 中分离得7,8-二羟基香豆素(28)^[41];从大丁草 *G. anandria* 中分离得3,8-二羟基-4-甲氧基香豆素(29)^[33]。

1.2.2 呋喃香豆素类

从 *G. saxatilis*^[35],毛大丁草 *G. piloselloides*^[40] 中分离得异紫花前胡内酯(marmesin,30);从 *G. anandria* 中分离得8-methoxypsoralen(31)和8-methoxymyrindiol(32)^[42,43];从 *G. piloselloides* 中分离得marmesinin(33)^[41]。

1.2.3 脱羧呋喃香豆素类

从 *G. saxatilis*^[35] 中分离得四个脱羧苯乙酮类呋喃香豆素类,即:2-[(2S*,3S*)-6-acetyl-2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-1-benzofuran-2-yl]prop-2-enyl 3-methylbutanoate(34)、2-[(6-acetyl-5-hydroxy-1-benzo-

furan-2-yl)-2,3-dihydroxypropyl 3-methylbut-2-enoate(35)、1-{2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-3-[1-(hydroxymethyl)ethenyl]-1-benzofuran-6-yl}ethanone(36)、2-[(2S*)-6-acetyl-2,3-dihydro-5-hydroxybenzofuran-2-yl]prop-2-enyl 3-methylbutanoate(37)。

1.2.4 C5-异戊烯基化的香豆素

从 *G. lanuginose*^[44] 中分离得 gerlanugin(38,图4)。从结构上分析,此化合物与一般香豆素不同之处有二:一是发生异戊烯基化的位置是电子云密度低的C-5位,而不是常见的电子云密度高的C-6、C-8位;二是取代的异戊烯基头尾倒置,因此,其生源途径还需进一步研究,现将此化合物暂时看作是香豆素C-5位异戊烯基化的产物。

1.3 对羟基苯乙酮类

从 *G. crocea*^[33], *C. piloselloides*^[37] 中分离得六个苯乙酮类成分(化学结构见图4),即:3,5-bis(3,3-dimethylallyl)-4-hydroxyacetophenon(39)^[35]、hydroxyisopiloselloidon(40)^[38]、hydroxypiloselloidon(41)^[37]、cyclopiloselloidon(42)^[37]、piloselloidon(43)^[37]、desoxodehydrocyclopiloselloidon(44)^[37]。从它们的结构也可看出,它们均为对羟基苯乙酮的C3、C5位异戊烯基化的衍生物。

1.4 倍半萜类

大丁草属与同属于帚菊木族 Mutisieae 的兔儿风属 *Ainsliaea* 等属不同之处就是本属富含4-羟基-5-甲基香豆素类成分,稀含倍半萜类成分,尤其是至今还未分离得倍半萜内酯类成分。到目前为止,分离得的倍半萜类成分仅为:从 *G. saxatilis*^[35] 中分离得的(1R*,2S*,5R*,8S*)-4,4,8-trimethyltricyclo[6.3.1.0^{2,5}]dodecan-1-ol(45)、(3S*,3aS*,6R*,7R*,9aS*)-decahydro-1,1,7-trimethyl-3a,7-methano-3aH-cyclopentacyclooctene-3,6-diol(46)(化学结构见图4)。

1.5 其他

本属植物中还含苯乙酮苷类成分 prulaurasin、

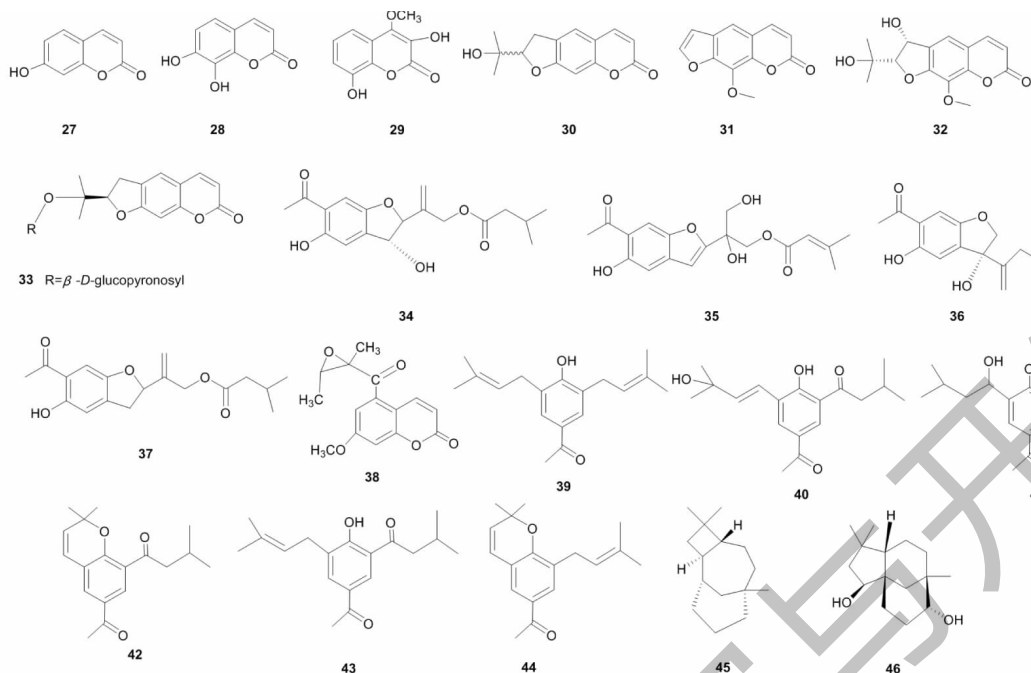


图4 大丁草中香豆素类、对羟基苯乙酮类及倍半萜成分的化学结构

Fig. 4 Chemical structures of coumarins, *p*-hydroxyl-acetophenon derivatives, and sesquiterpenoids from *Gerbera* plants

amygdalin 和 vicinin^[31,32]、黄酮类^[41]、花色素类^[5]、炔烃类^[34,37]、三萜^[35,45] 等类成分。

2 生物活性

现代对起源于桂皮酸途径的香豆素类化合物的生物活性研究较多,也有较多的相关文献综述,但对于大丁草属植物中起源于乙酸-丙二酸途径的4-羟基-5-甲基香豆素的生物活性研究则较少,因此,为加强此类成分的研究与开发,本文注目于大丁草属植物中丰富的特征的5-甲基香豆素及其衍生物的生物活性。

2.1 抗细菌活性

大丁苷(2)在体外对细菌的抑制作用较弱;在体内则对感染绿脓杆菌的动物有一定的保护作用,ED₅₀为46.2 mg/kg,提示大丁苷可能是在体内代谢转化为有抑菌作用的化合物,是一前药。同时,研究还揭示大丁苷尚有增加动物机体网状内皮系统功能的作用^[2,12]。

通过大丁苷在大鼠体内的代谢研究表明:(1)大丁苷在肠道中代谢为有抑菌活性的大丁昔元(1)与大丁双香豆素(21)而发挥抑菌作用。大丁昔元在体外虽可与甲醛生成大丁双香豆素,而且体内也存在微量的甲醛,但不能排除大丁昔元在体内合成大丁双香豆素是在酶的参与下完成的;(2)大丁苷的代谢产物以尿和粪为主要代谢途径,其中以尿为

主要代谢途径。在粪中的代谢产物主要是大丁双香豆素;(3)大丁昔元的代谢产物的代谢速度较快,尿中代谢物在0~24 h全部排出,粪中代谢产物在0~48 h全部排出;(4)与一般香豆素在肠道中的代谢主要发生在C3-C4位双键的还原和内酯环的开环水解生成C6-C3酚酸化合物不同,5-甲基-4-羟基香豆素的代谢主要以不开环的形式,以及生成双香豆素的形式存在;(5)大丁昔元与大丁双香豆素均有较强的抑菌作用,其最小抑菌浓度分别为0.25和0.125 mg/mL^[15,46]。

2.2 抗凝血作用

由于3-取代-4-羟基香豆素与维生素K的结构很相似,因此,研究者对此类成分的抗凝血作用进行了较多的研究,而且研究认为3-取代-4-羟基是抗凝血作用的关键基团,以及研究发现华法林与双香豆素 dicoumarol 具有较好的抗凝血作用^[13]。尽管当前还未有关于大丁草中3-取代-4-羟基香豆素抗凝血作用的研究,但基于分子对接研究与现代的理论计算,确认大丁草中的大丁双香豆素(gerberinol, 21)具有较强的抗凝血作用^[47]。

2.3 细胞毒活性

从 *G. saxatilis* 分得到的四个C3-异戊烯基香豆素,gerberlins A-C(17、18、13)和 bothrioclinin(12)对人类白血病细胞(HL-60)、人类肝癌细胞(SMMC-

7721)、以及人类宫颈癌细胞(HeLa)系具有弱的细胞毒活性,其中化合物 gerberlin C 抑制作用最佳,其对以上三种肿瘤细胞的 IC₅₀ 值分别为 23.86 ± 0.44、80.25 ± 4.74、40.49 ± 4.48 μM^[35]。

另外,基于分子对接研究与现代的理论计算结果,大丁草中的大丁双香豆素(gerberinol, 21)可能具有较强的抗肿瘤作用^[48]。

2.4 昆虫拒食活性

研究发现二氢吡喃酮苷 parasorboside (25) 及其类似物具有较好的昆虫拒食活性,即 parasorboside (25) 在 0.2%、0.1%、0.05% 浓度下,黄蝴蝶幼虫的食用比(feeding ratio, %) 分别为 44.6%、50.0%、78.8%^[48]。另外,与 gerberin (24) 昔元结构类似的化合物也具有抗昆虫和真菌的作用^[26]。

2.5 抗 HIV 活性

不论在全病毒或在感染病毒的 U1 单细胞中加入香豆素的衍生物,如华法林、4-羟基香豆素和伞形花内酯(27) 共同培养,甚至在 5 天感染后还可观察到剂量依赖的抑制病毒复制活性。另外,当感染 HIV 的 ACH-2 淋巴细胞用上述香豆素给药,可观察到 HIV-1 p24 有明显的降低和转录活性的降低,ED₅₀ 值在 10⁻⁶ ~ 10⁻⁹ mol/L 之间。研究结果显示:尽管在体外实验未观察到以上香豆素对病毒复制没有完全抑制,但上述化合物显示出成为抗 HIV 病毒药物的潜力^[49]。

2.6 抗真菌作用

尽管现还未有对大丁草中 4-羟基-5-甲基香豆素及其衍生物抗真菌的活性研究报道,但从 *Mutisia friesiana* 植物中分离的香豆素-C3 单萜类化合物 mutisicoumarin A 具有抗真菌的作用^[18]。

3 结语

尽管从大丁草属植物中分离的 4-羟基-5-甲基香豆素类化合物的数目及结构类型还不算丰富,相关的生物活性研究也较少,但其以下的特征性、重要性值得我们重视:(1) 其生源合成途径为乙酸-丙二酸途径,与其他起源于桂皮酸途径的香豆素不同;(2) 4-羟基-5-甲基香豆素类化合物在菊科,尤其是在帚菊木族 Mutisieae 分类学上的重要意义;(3) 大丁昔(2)、大丁昔元(1) 及二氢吡喃酮化合物 gerberin(24) 在大丁草属植物中含量丰富,而且具有很好的抗菌、抗昆虫作用,具有工业开发价值;(4) 3-取代-4-羟基香豆素结构是抗凝血活性的基本结构,但大丁草属植物又普遍具有止血的功效,此矛盾之处

值得深入挖掘;(5) 双香豆素 gerberinol(大丁双香豆素,21) 及其衍生物在抗菌、抗凝血、抗 HIV 等方面的作用研究;(6) 大丁草属植物中含有苯乙酰胺类成分,此与大丁草的止咳平喘作用可能相关,但同时也不能忽视它们的毒性;(7) 除了进一步研究大丁草属中特征的、丰富的、结构特异的 4-羟基-5-甲基香豆素及其衍生物的化学与生物活性之外,其在作为食品添加剂、化妆品、发光材料等方面的应用价值也值得关注。

参考文献

- 1 Editor committee. Flora of China: Vol 79(中国植物志:第 79 卷)[M]. Beijing: Science Press, 1996: 73.
- 2 Zhang JJ, et al. The Compositae plants treating diseases in Miao ethnomedicines(2)[J]. J Med Pharm Chin Minor(中国民族医药杂志), 2010, 16(3): 34-36.
- 3 Zhang BX, et al. Advance in chemical constituents and pharmacological activities of *Gerbera pilpselloides* [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med(南京中医药大学学报), 2019, 35: 351-355.
- 4 Editor committee. Chinese materia medica: Vol 7(中华本草 7)[M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 1999: 844.
- 5 Taha RM, et al. Natural paint production from anthocyanin extracts of *Gerbera jamesonii* Bolus ex. Hook F[J]. Mat Res Innov, 2011, 15(s2): s21-s25.
- 6 Tang QJ, et al. On the Inheritance and development of traditional handicraft fabrics; taking the Yi People's fire grass cloth as an example[J]. Design Res, 2018, 8(5): 115-122.
- 7 Feng FJ, et al. Advance on chemical compounds of *Ainsliaea* genus[J]. Chin J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2015, 40: 1244-1251.
- 8 Garcia EE, et al. Sesquiterpene lactones from *Gochnatia palosanto* and coumarins from *G. argentina* [J]. Phytochemistry, 1988, 27(1): 288-290.
- 9 Liu B, et al. Chemical constituents of *Myriophis dioica* [J]. Chin J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2016, 41: 3260-3264.
- 10 Hu XY, et al. Chemical constituents of *Nouelia insignis* Franch [J]. J Asian Nat Prod Res, 2008, 10: 125-131.
- 11 Inoue T, et al. Biosynthesis of 4-hydroxy-5-methylcoumarin in a *Gerbera jamesonii* hybrid [J]. Phytochemistry, 1989, 28: 2329-2330.
- 12 Kresge N, et al. Hemorrhagic sweet clover disease, dicumarol, and warfarin: the work of Karl Paul Link [J]. J Biol Chem, 2005, 280(8): e5.

- 13 Feng YS, et al. Studies on antibacterial effects of *Gerbera* plants and gerberinside[J]. J Shenyang Coll Pharm(沈阳药学院学报), 1981, 14:39-42.
- 14 Medina FG, et al. Coumarin heterocyclic derivatives; chemical synthesis and biological activity[J]. Nat Prod Rep, 2015, 32:1472-1507.
- 15 Gu LH, et al. Studies on antibacterial constituents of *Gerbera anandria*(L.) Sch. Bip.; the metabolite of gerberinside and related compounds by human intestinal bacteria *in vitro*[J]. Acta pharm Sin(药学报), 1988, 23:511-515.
- 16 Wu ZY, et al. A revision of *Gerbera* L. ex Cass. (s. lat.) and its distribution in China[J]. Acta Bot Yunnan(云南植物研究), 2002, 24:137-146.
- 17 Chexal KK, et al. The biosynthesis of fungal metabolites. Part VII. Production and biosynthesis of 4,7-dimethoxy-5-methylcoumarin in *Aspergillus varicolor* [J]. J Chem Soc, Perkin Transactions 1, 1975(6):554-556.
- 18 Viturro CI, et al. Antifungal methylphenone derivatives and 5-methylcoumarins from *Mutisia friesiana* [J]. Z Naturforsch C, 2003, 58:533-540.
- 19 Xiao Y, et al. The progress of chemical and pharmacological studies on *Gerbera* L. ex CASS[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2002, 14:51-57.
- 20 Guerreiro E, et al. Coumarins from *Perezia carthamoides*[J]. J Nat Prod, 1987, 50:334-334.
- 21 Bohlmann F, et al. Onognaphalin, a further 5-methyl coumarin from *Onoseris gnaphalioides* [J]. Phytochemistry, 1985, 24:1392-1393.
- 22 Bittner M, et al. 5-Methylcoumarins from *Nassauva* species [J]. Phytochemistry, 1988, 27:3845-3847.
- 23 Zdero C, et al. Diterpenes and 5-methyl coumarin derivatives from *Gyophthamnium pinifolium* and *Plazia daphnoides* [J]. Phytochemistry, 1988, 27:2953-2959.
- 24 Bohlmann F, et al. Naturally occurring coumarin derivatives, XIV, new 5-methyl-coumarins and-chromones from *Erlangea rogersii* S. Moore [J]. Chem Ber, 1977, 110, 1755-1758.
- 25 Balbaa SI, et al. New 5-Methylcoumarin derivatives from *Ethulia conyzoides* [J]. Phytochemistry, 1980, 19:1519-1522.
- 26 Nagumo S, et al. New Glucosides of a 4-Hydroxy-5-methylcoumarin and a dihydro- α -pyrone from *Gerbera jamesonii* hybrid [J]. Chem Pharm Bull, 1989, 37:2621-2623.
- 27 Teijo Y, et al. Application of centrifugal force to the extraction and separation of parasorboside and gerberin from *Gerbera hybrida*[J]. Phytochem Anal, 2002, 13:349-353.
- 28 Pietiäinen M, et al. Two polyketide synthases are necessary for 4-hydroxy-5-methylcoumarin biosynthesis in *Gerbera hybrida* [J]. Plant J, 2016, 87:548558.
- 29 Gu LH, et al. Studies on antibacterial constituents from *Gerbera anandria*(L.) Sch. Bip. [J]. Acta Pharm Sin(药学报), 1987, 22:272-277.
- 30 Zhu TR, et al. The isolation and identification of a new glycoside from *Gerbera anandria*(L.) Sch. Bip. [J]. J Shenyang Coll Pharm(沈阳药学院学报), 1981, 14:36-38.
- 31 Halim AH, et al. 6-hydroxy-4-methoxy-5-methylcoumarin from *Gerbera jamesonii*[J]. Phytochemistry, 1980, 19:2496.
- 32 Nagumo S, et al. Cyanogenic glycosides and 4-hydroxycoumarin glycosides from *Gerbera jamesonii* hybrid [J]. Chem Pharm Bull, 1985, 33(11):4803-4806.
- 33 Gu LH, et al. Studies on antibacterial constituents from *Gerbera anandria*(L.) Sch. Bip. IV [J]. Acta Pharm Sin(药学报), 1989, 24:744-748.
- 34 Bohlmann F, et al. Naturally occurring coumarin derivatives. IX. The constituents of the genus *Gerbera* [J]. Chem Ber, 1973, 106:382-387.
- 35 Chen YJ, et al. Benzofuran derivatives from *Gerbera saxatilis* [J]. Helv Chim Acta, 2007, 90:176-182.
- 36 Qiang Y, et al. Coumarin derivatives from *Gerbera saxatilis* [J]. Planta Med, 2011, 77:175-178.
- 37 Bohlmann F, et al. Naturally occurring coumarin derivatives. XI. On the constituents of *Gerbera piloselloides* Cass. [J]. Chem Ber, 1975, 108(1):26-30.
- 38 Liu SZ, et al. A new monoterpene-coumarin and a new monoterpene-chromone from *Gerbera delavayi* [J]. Helv Chim Acta, 2010, 93:2026-2029.
- 39 Wang C, et al. Dibothrioclinin I and II, epimers from *Gerbera piloselloides*(L.) Cass. [J]. Acta Crystallogr C, 2003, 59:0593-0595.
- 40 Xiao Y, et al. Studies on the chemical constituents from the roots and rhizomes of *Gerbera piloselloides*[J]. Chin J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2002, 27:594-595.
- 41 Wang JJ, et al. Antioxidants from *Gerbera piloselloides*: an ethnomedicinal plant from southwestern China [J]. Nat Prod Res, 2014, 28:2072-2075.
- 42 He F, et al. Chemical composition and biological activities of *Gerbera anandria*[J]. Molecules, 2014, 19, 4046-4057.
- 43 He F, et al. 8-methoxysmyrindiol from *Gerbera piloselloides*(L.) Cass. and its vasodilation effects on isolated rat mesenteric arteries [J]. Fitoterapia, 2019, 138:104299.
- 44 Bhattacharya A, et al. Gerlanugin, a new coumarin from *Gerbera lanuginosa*[J]. J Indian Chem Soc, 2005, 82:748-749.
- 45 Xiao Y, et al. Studies on chemical constituents from *Gerbera piloselloides*[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2003, 34(2):17-19.