

[59] Chen C J, Michaelis M, Hsu H K, *et al.* *Toona sinensis* Roem tender leaf extract inhibits SARS coronavirus replication [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 120(1): 108-111.

[60] Chen Y C, Liang Y L, Huang Y L, *et al.* Mechanism of *Toona sinensis*-stimulated adrenal steroidogenesis in primary rat adrenal cells[J]. *J Funct Foods*, 2015, 14: 318-323.

[61] Fan S, Chen H N, Wang C J, *et al.* *Toona sinensis* Roem (Meliaceae) leaf extract alleviates liver fibrosis via reducing TGFβ1 and collagen[J]. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45(11): 2228-2236.

[62] Liao J W, Chung Y C, Yeh J Y, *et al.* Safety evaluation of water extracts of *Toona sinensis* Roemor leaf[J]. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45(8): 1393-1399.

[63] Liao J W, Yeh J Y, Lin Y C, *et al.* Mutagenicity and safety evaluation of water extract of fermented *Toona sinensis* Roemor leaves[J]. *J Food Sci*, 2009, 74(1): T7-T13.

[64] 顾芹英, 李慧华, 秦 冬, 等. RP-HPLC 法测定香椿叶中槲皮素-3-*O*-α-*L*-鼠李糖苷 [J]. 中成药, 2014, 36 (3): 577-579.

[65] 葛重宇, 林 玲, 顾芹英, 等. UPLC 法同时测定香椿芽中 8 种黄酮醇苷[J]. 中成药, 2017, 39(9): 1873-1876.

苦木化学成分及生物活性研究进展

邓延秋¹, 赵立春^{1,2}, 唐红珍¹, 蔡少芳¹, 王静妮¹, 罗永秋¹, 张振伟^{1,2*}
(1. 广西中医药大学, 广西南宁 530200; 2. 广西壮瑶药工程技术研究中心, 广西南宁 530200)

摘要: 苦木为我国传统中药, 是苦木科苦树属植物, 具有清热解毒、祛湿等功效, 临床药用价值高。苦木中含有生物碱类、苦木内酯类、三萜类等多种成分, 具有抗肿瘤、抗炎、抗病毒、对心血管系统的作用等多种生物活性。本文综述了近十年来苦木的化学成分及生物活性研究进展, 以期为进一步研究和开发苦木资源提供参考。

关键词: 苦木; 化学成分; 生物活性

中图分类号: R284. 1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2020)05-1291-06

doi:10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2020. 05. 034

苦木 *Picrasma quassioides* (D. Don) Benn. 为苦木科苦木属植物, 是我国民间常用中药。苦木药材及其饮片收载于 2015 年版《中国药典》一部, 具有清热解毒、祛湿等功效, 临床主要用于风热感冒、咽喉肿痛、湿热泻痢、湿疹、疮疖、蛇虫咬伤^[1]。苦木资源丰富, 国外分布于印度北部、不丹、尼泊尔、朝鲜和日本等地, 国内主产于我国黄河流域及其以南各省区, 以广东、广西山区资源最为丰富^[2]。苦木具有广泛的生物活性和较高的临床应用价值, 国内外学者对其进行了大量的基础研究。已报道的苦木化学成分主要有生物碱类、三萜类、苦木苦味素类、醌类、甾醇、皂苷等, 现代药理研究表明, 苦木具有抗癌、降压、抗蛇毒、抑制转氨酶等作用^[3]。本文综述近十年来苦木研究的新发现、新进展, 以期为苦木资源的后续研究和开发提供参考。

1 化学成分

近 10 年来, 从苦木中分离鉴定的化合物约有 64 个,

其中生物碱类 18 个 (**1~18**)、苦木苦味素 14 个 (**19~32**)、三萜类 27 个 (**33~59**)、其他类 5 个 (**60~64**)。见图 1~4。

1.1 生物碱 Jiao 等^[4]从苦木茎中分得到 quassidine E (**1**)、quassidine F (**2**)、quassidine G (**3**)、quassidine H (**4**)、铁屎米-6-酮-14-丁酸 (**5**)、3- (1, 1-二甲氧基甲基) -β-咔巴啉 (**6**)、6, 12-二甲氧基-3-甲酰基-β-咔巴啉 (**7**), 其中化合物 **1** 同时含有铁屎米-6-酮和 β-咔巴啉结构。Lai 等^[5]通过 IR、HR-ESI-MS、1D 和 2D 核磁共振手段从苦木茎分离鉴定了 6-羟基-β-咔巴啉-1-羧酸 (**8**)。Gong 等^[6]报道了 4-羟甲基-铁屎米 [4, 5-*b*] 呋喃-6-酮 (**9**)、11-羟基-5-甲氧基-铁屎米-6-酮 (**10**)、1-羟甲基-8-羟基-β-咔巴啉 (**11**) 以及 6-羟基-1-乙氧甲酰基-β-咔巴啉 (**12**), 其中化合物 **9** 为首次从苦木植物中分离得到的具有呋喃环结构的高度共轭铁屎米酮化合物。林清华等^[7]通过硅胶、ODS 和凝胶等柱层析色谱法以及 NMR、MS 等

收稿日期: 2019-04-14

基金项目: 中国-东盟传统医药发展研究中心开放课题项目 (0501801708); 广西中医药大学中药学优势学科建设专项课题项目 (050170035); 广西一流学科 (中药学) 建设项目 (05019040)

作者简介: 邓延秋 (1985—), 女, 硕士, 助理研究员, 从事中药、天然产物化学成分研究。Tel: (0771) 4953557, E-mail: 517031105@ qq. com

* 通信作者: 张振伟 (1984—), 男, 博士, 副教授, 从事天然产物提取分离及不对称合成研究。Tel: 18169648696, E-mail: charliezh@ 163. com

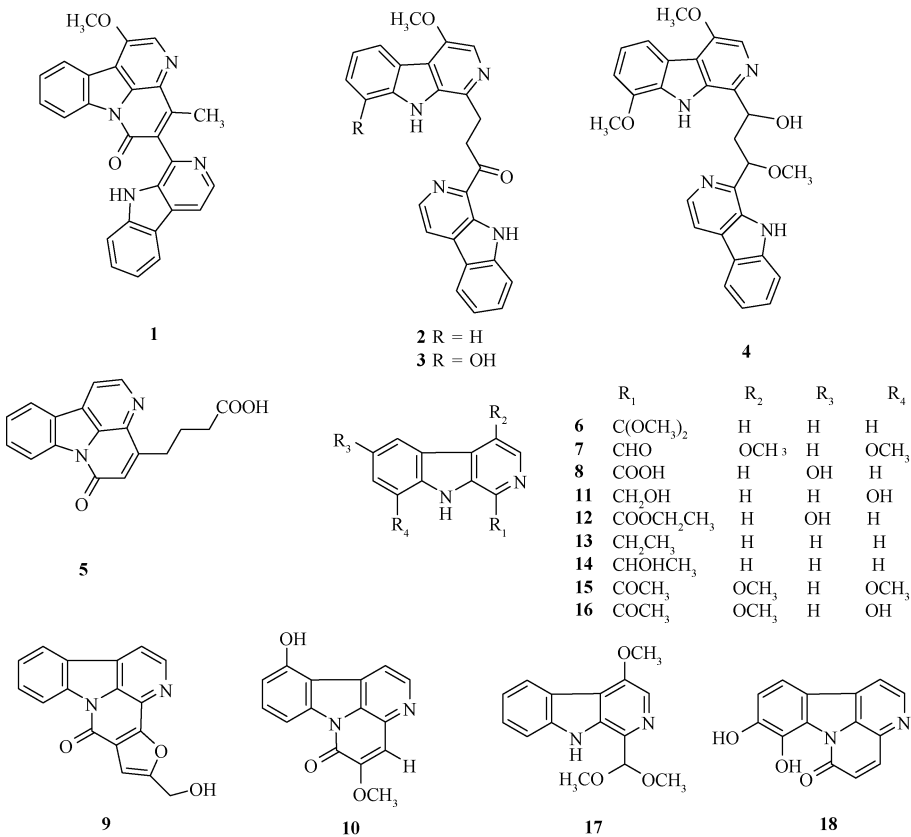


图 1 苦木植物中生物碱类化合物结构

波谱技术从苦木茎分离鉴定了 17 个化合物，其中 1-乙基-β-咔巴啉（13）、cordysinin C（14）为首次从苦木中分离鉴定。Zhao 等^[8]通过活性追踪法从苦木中分离得到，12-二甲氧基-3-乙酰基-β-咔巴啉（15）、12-羟基-6-甲氧基-3-乙酰基-β-咔巴啉（16）、3-（1，1-二甲氧基）-6-甲氧基-β-咔巴啉（17）和 11，12-二羟基-铁屎米-16-酮（18）等 4 个新生物碱。

1.2 苦木苦味素（苦木内酯） 苦味素是苦木科植物的特征性成分，具有解热、驱虫、治阿米巴痢疾及杀虫作用^[3]。Xu 等^[9]从苦木茎 95% 醇提取物中分离得到 11 个化合物，其中 3 个为新苦味素，分别为 nigakilactone P（19）、picraqualide F（20）、nigakilactone Q（21）。Zhao 等^[10]从苦木茎中分离鉴定了 kumulactone A（22）、kumulactone B（23）、kumulactone C（24）、kumulactone D（25）、kumulactone E（26）、picrasinoside I（27）、picrasinoside J（28）、picrasinoside K（29），8 个新苦木苦味素化合物，通过核磁共振波谱分析、电子圆二色谱（ECD）、量子计算化学、HR-ESI-MS 等确定化合物结构及构型。Liu 等^[11]从苦木叶中分离鉴定了 3 个苦味素化合物，分别为 nigakilactone R（30）、nigakilactone S（31）、nigakilactone T（32）。

1.3 三萜类 Xu 等^[12]从苦木中分离得到 20 个新三萜化合物，包括具有全新 21，24-cycloapotirucallane 型骨架的 picraquassin A（33）、4 个 apotirucallane 型三萜（34~37）和 15 个甘遂烷型三萜（38~52），这也是首次从苦木属植物中分离得到 apotirucallane 型三萜。Zhao 等^[13]从苦木茎中

分离鉴定了 7 个新的 apotirucallane 三萜化合物 kumuquassin A-G（53~59），通过¹H NMR、¹³C NMR、HR-ESI-MS、ECD 实验光谱、ECD 量子化学计算等方式确定化合物的结构和绝对构型。

1.4 其他类 祝晨蓀等^[14]从苦木属中分离得到高丽槐素-3-O-β-D-葡萄糖苷、高丽槐素、3′，7-二羟基-4-甲氧基异黄酮、7-羟基香豆素、大黄素等化合物。林清华等^[7]采用硅胶、ODS 以及凝胶等柱层析色谱法对苦木干燥茎的化学成分进行分离纯化，通过¹H NMR、¹³C NMR、MS 等波谱技术首次从苦木中分离鉴定了 10 α-hydroxycadin-4-en-al（60）、canangaterpenes III（61）、15-oxo-T-cadinol（62）以及 androsta-1，4-diene-3，17-dione（63）。Liu 等^[15]从苦木叶中分离得到 9 个紫罗兰酮类衍生物，其中 nigakialcohol A（64）为新化合物，为扩大苦木药源提供一种新的思路。

2 生物活性

2.1 抗肿瘤 Xu 等^[12]发现苦木三萜化合物对 MKN-28 肿瘤细胞具有良好的抑制活性（IC₅₀ 在 2.5~9.1 μmol/L 之间），与阳性对照顺铂（IC₅₀ 为 5.2 μmol/L）相当。Yin 等^[16]研究苦木正己烷、乙醚、正丁醇萃取物的抗糖、抗氧化、抗肿瘤作用时发现，正丁醇萃取物对 NCI-N87 胃癌细胞具有明显的抑制作用而对人肾上皮细胞系 293 细胞无毒性作用。Kwon 等^[17]报道苦木生物碱 kumujian G、1-甲氧基-β-咔巴啉、4-甲氧基-1-乙基-β-咔巴啉对 A2780、SKOV3 人卵巢癌细胞具有显著的抑制活性与阳性对照顺铂活性相当。Zhao 等^[13]对分离鉴定的 27 个三萜化合物进行

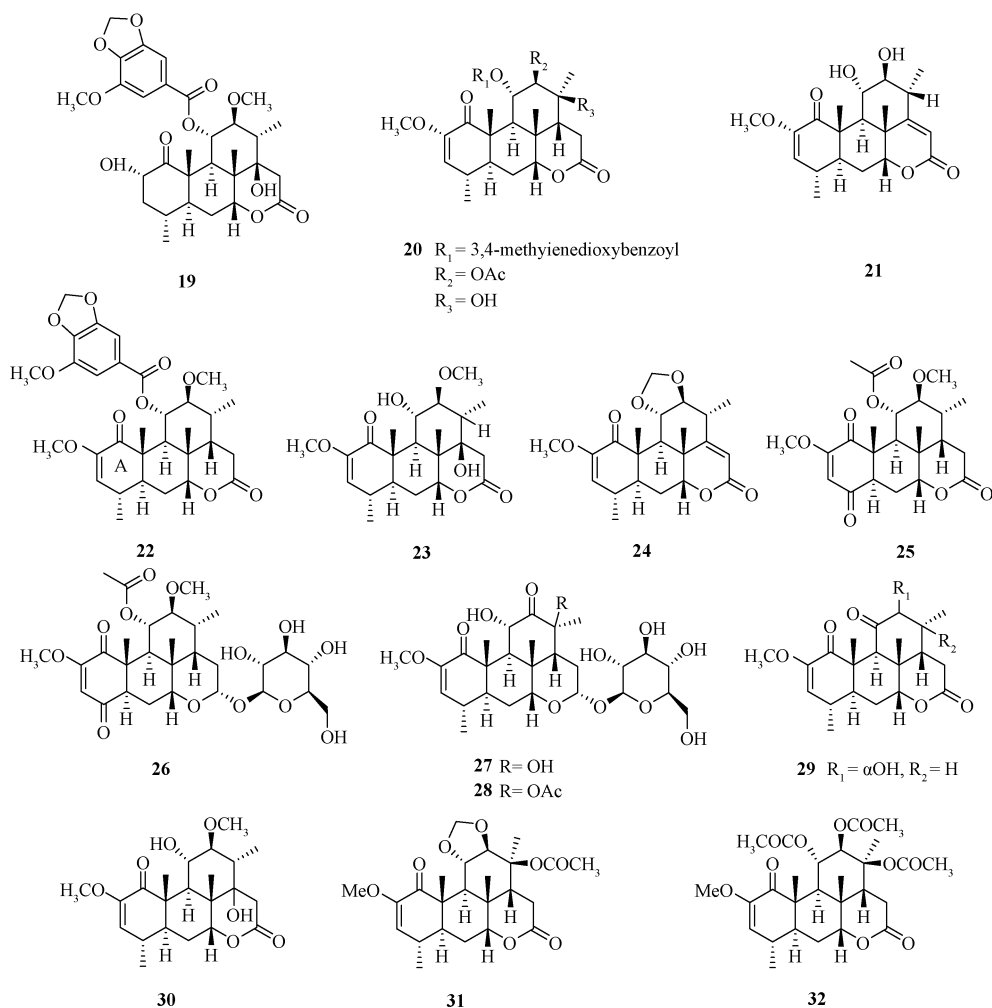


图2 苦木植物中苦味素类化合物结构

体外 HepG2、Hep3B 人肝癌细胞抑制活性研究,发现 kumuquassin C 具有良好的抑制活性,对 HepG2、Hep3B 的 IC_{50} 分别为 (21.72 ± 1.21) 、 $(39.34 \pm 2.88) \mu\text{mol/L}$, 流式细胞实验及膜联蛋白 V-FITC /PIS 双染色法证明 kumuquassin C 通过诱导凋亡导致肝癌细胞死亡。

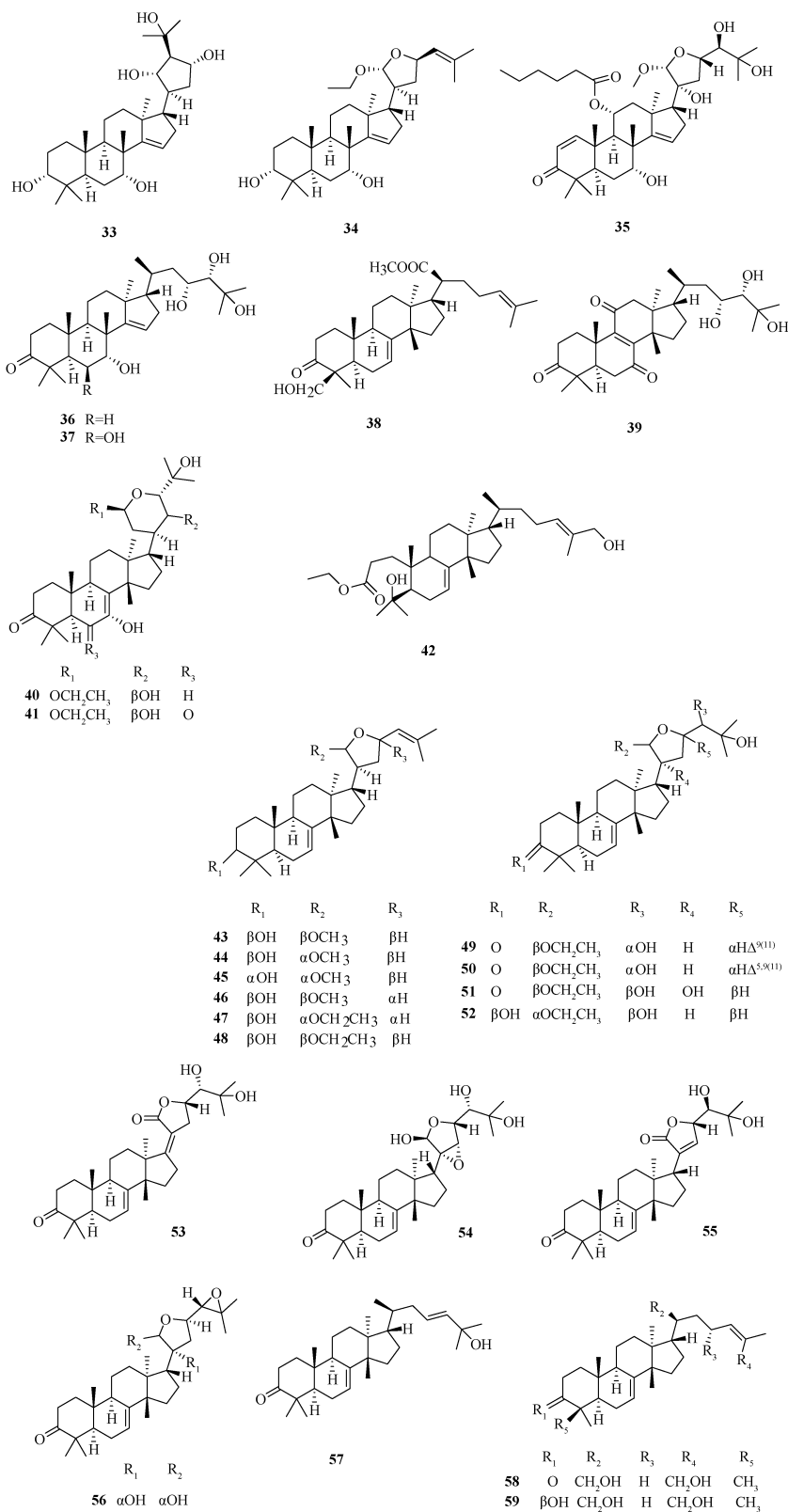
近年来,苦木化学成分的手性分离及光学纯对映异构体活性研究也取得了一定进展。Lou、Yao 等^[18-19]通过手性色谱柱分离得到不同对映异构体并进行体外 HepG2、Hep3B 细胞抑制活性研究,结果表明不同异构体的活性存在较大差异。Zhao 等^[20]从苦木茎分离鉴定了 4 对对映异构体 (+/-)-kumudine A-D,体外 HepG2、Hep3B 细胞抑制活性试验显示,(-)-kumudine B 对 Hep3B 的抑制活性明显强于 (+)-kumudine B。

2.2 抗炎 焦伟华等^[21]发现苦木脂素 A、buddenol A、buddenol C 以及黄酮素对 NO、TNF- α 、IL-63 种炎症因子的释放具有很强的抑制活性。Fan 等^[22]研究表明苦木生物碱 4-甲氧基 5-羟基铁尿米-6-酮能减轻大鼠足部水肿症状以及全弗氏佐剂诱导的大鼠慢性关节炎症状,这与化合物抑制 NO 以及 TNF- α 的释放,下调诱导型一氧化氮合成酶 (iNOS) 的表达有关。Zhao 等^[23]报道了苦木总生物碱提取

物对小鼠结肠损伤具有修复作用,能有效抑制 TNBS 诱导的小鼠结肠炎的发生,其作用机制可能是抑制 IL-8、TNF- α 、iNOS 等促炎性细胞因子基因的表达,阻断 NF- κB 的转录激活。Shin 等^[24]研究表明苦木提取物不仅能够抑制小鼠支气管肺灌洗液炎症细胞的产生,降低 IL-4、IL-5、IL-13 和免疫球蛋白 (Ig) E 水平,而且能够减弱 OVA 刺激诱导的小鼠气道高反应性 (AHR)。Kong 等^[25]研究发现苦木生物碱 picrasidine I 可以抑制破骨细胞的生成,其机理是 picrasidine I 通过抑制破骨细胞转录因子 c-Fos 和 NFATc1,削弱 MAPKs 和 NF- κB 信号通道,减少活性自由基的产生从而抑制和阻断破骨细胞的生成。

2.3 抗病毒活性 Chen 等^[26]报道苦木生物碱具有抗烟草花叶病毒的作用,部分化合物抗病毒作用与对照宁南毒素相当。研究还发现当苦木生物碱与 quassinoid nigakilactone B 联用使用时具有协同效应。

2.4 对心血管系统作用 Zhao 等^[27]研究发现苦木总生物碱提取物各剂量组对自发性高血压 (SHR) 大鼠具有降压作用。口服给药后,能有效降低 SHR 大鼠收缩压和舒张压,并升高血清 NO 以及 SOD 水平。Lin 等^[28]报道苦木生物碱 1-甲氧基羰基- β -咔巴啉在体内可以抑制斑马鱼尾鳍再



生血管的生长, 体外通过浓度依赖方式抑制人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 的生存、迁移、入侵和血管的形成。机理研究表明该生物碱主要是通过下调 ANG、EGF、bFGF、GRO、IGF-1、PLG、MMP-1 等多种血管生成相关的自分泌

蛋白以及 TIE-2、uPAR 关键膜受体蛋白发挥作用。

2.5 其他 过氧化物酶体增殖剂激活受体 PPARs 是核激素受体家族中的配体激活受体, 有 PPAR α 、PPAR β/δ 和 PPAR γ 3 种亚型, 与细胞内的许多代谢和生理功能紧密相

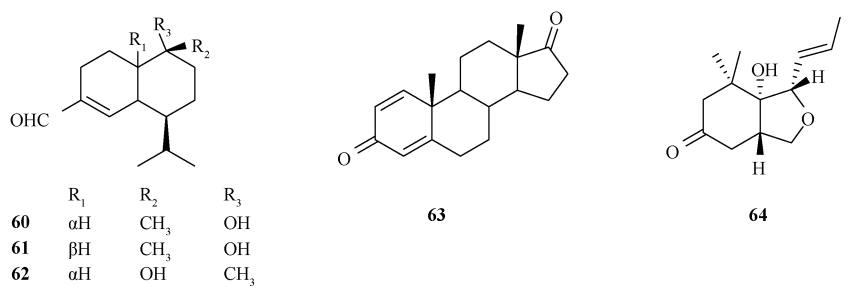


图 4 苦木植物中其他化合物结构

关。Zhao 等^[29]研究发现苦木生物碱二聚体 picrasidine N 能选择性激活 PPARβ/δ 受体，而对 PPARα/PPARγ 几乎没有影响，对 ANGPTL4 和 ADRP、PDK4、CPT-1 等 PPAR 靶标基因也无诱导作用，是一种选择性 PPARs 激动剂，有望作为分子探针来研究 PPARβ/δ 调节特定基因表达机制以及 PPARβ/δ 的生物学意义。值得一提的是，该课题组从苦木根中提取的生物碱二聚体 picrasidine C 能够选择性激活 PPARα 受体，而对 PPARβ/δ 和 PPARγ 几乎没有影响。通过计算机模拟对接发现，picrasidine C 与 PPARα 受体蛋白结合位点能够形成包括氢键、疏水作用等多种分子间作用力，而与 PPARβ/δ 和 PPARγ 之间的作用力很弱^[30]。Zhao 等^[10]报道苦木苦味素对 SHSY5Y 细胞株因 H₂O₂ 诱导产生的细胞损伤具有神经保护作用，机理研究表明其可能是通过下调 caspase-3 的活性和抑制细胞凋亡发挥作用。

3 代谢研究

近年来，人们对苦木主要生物碱成分 4，5-二甲氧基铁屎米-6-酮和 4-甲氧基-5-羟基铁屎米-6-酮的代谢进行了研究。苗潇磊等^[31-33]报道了 4，5-二甲氧基铁屎米-6-酮在大鼠、小鼠、人、狗不同种属肝线粒体中的代谢产物以及 SD 大鼠肌肉注射 4，5-二甲氧基铁屎米-6-酮后的组织分布及代谢规律。Fan 等^[34]首次利用短刺小克银汉霉 CGMCC 3.970 对 4，5-二甲氧基铁屎米-6-酮进行微生物转化研究，与动物代谢研究结果不同的是，CGMCC 3.970 代谢产物同时检测到 4，5-二甲氧基铁屎米-6-酮的 I 相和 II 相代谢产物，表明 4，5-二甲氧基铁屎米-6-酮的代谢产物具有种属差异。

4 总结及展望

30 年来，国内外学者对苦木进行了大量的研究，苦木化学成分与药理活性研究取得了很大进展。从近十年来的研究动态可以看出，苦木新的化合物不断分离鉴定出来，包括 18 个生物碱类、14 个苦木苦味素类、27 个三萜类以及 5 个其他类化合物等，其中生物碱、苦味素、三萜类是其主要成分。长期以来，苦木化学成分的研究主要集中在苦木的茎和枝，对苦木叶的化学成分研究鲜有报道。本文综述了从苦木叶中分离鉴定了三萜类及紫罗兰酮类化合物并进行生物活性研究，对扩大苦木药源具有重要意义。生物活性研究方面，除抗癌、降压、抗蛇毒、抑制转氨酶等作用之外^[2]，苦木还具有抗烟草花叶病毒作用、神经保护作用等。此外，苦木主要生物碱 4，5-二甲氧基铁屎米-6-

酮和 4-甲氧基-5-羟基铁屎米-6-酮的体内外代谢产物研究也取得一定进展^[31-35]，对基于苦木生物碱的新药开发与临床合理用药具有积极的指导作用。

值得一提的是，苦木的研究从传统化学成分提取分离及其生物活性研究逐渐拓展到手性分离与鉴定、单一光学异构体的活性对比研究等。与外消旋体相比，光学纯异构体往往具有更好的选择性与较低的不良反应，对苦木手性药物的研究开发具有重要的启发意义。鉴于苦木化学成分中存在大量的手性化合物，不同异构体之间可能存在活性相似、活性不同甚至相反的现象，在以后的生物活性研究中，应注意对消旋体进行手性拆分。

参考文献：

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2015 年版一部 [S]. 北京：中国医药科技出版社，2015：200.

[2] 中国科学院《中国植物志》编辑委员会. 中国植物志 [M]. 北京：科学出版社，1997，43(3)：7-8.

[3] 赵文娜，张新新，谢人明，等. 苦木化学成分和药理作用研究进展[J]. 中药材，2011，34(7)：1149-1152.

[4] Jiao W H, Gao H, Zhao F, et al. Anti-inflammatory alkaloids from the stems of *Picrasma quassioides* bennet [J]. *Chem Pharm Bull*, 2011, 59(3)：359-364.

[5] Lai Z Q, Liu W H, Ip S P, et al. Seven alkaloids from *Picrasma quassioides* and their cytotoxic activities [J]. *Chem Nat Compd+*, 2014, 50(5)：884-888.

[6] Gong G Y, Lin Q H, Xu J, et al. *In vivo* SAR and STR analyses of alkaloids from *Picrasma quassioides* identify 1-hydroxymethyl-8-hydroxy-β-carboline as a novel natural angiogenesis inhibitor [J]. *RSC Adv*, 2016, 6(12)：9484-9494.

[7] 林清华，徐 健，冯 锋. 苦木茎的化学成分 [J]. 中国药科大学学报，2017，48(6)：675-679.

[8] Zhao W Y, Shang X Y, Zhao L, et al. Bioactivity-guided isolation of β-carboline alkaloids with potential antihepatoma effect from *Picrasma quassioides* (D. Don) Benn [J]. *Fitoterapia*, 2018, 130：66-72.

[9] Xu J, Xiao D, Song W W, et al. Quassinoids from the stems of *Picrasma quassioides* and their cytotoxic and NO production-inhibitory activities [J]. *Fitoterapia*, 2016, 110：13-19.

[10] Zhao W Y, Song X Y, Zhao L, et al. Quassinoids from *Picrasma quassioides* and their neuroprotective effects [J]. *J Nat Prod*, 2019, 82(4)：714-723.

[11]

Liu C, Cheng R R, Yang L, *et al.* Inhibition of CYP450 enzymes by quassinoids from *Picrasma quassioides* leaves[J]. *Phytochem Lett*, 2019, 30: 138-142.

[12]

Xu J, Xiao D, Lin Q H, *et al.* Cytotoxic tirucallane and apotirucallane triterpenoids from the stems of *Picrasma quassioides* [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(8): 1899-1910.

[13]

Zhao W Y, Chen J J, Zou C X, *et al.* New tirucallane triterpenoids from *Picrasma quassioides* with their potential antiproliferative activities on hepatoma cells[J]. *Bioorg Chem*, 2019, 84: 309-318.

[14]

祝晨岚, 邓贵华, 林朝展. 苦木化学成分研究[J]. 天然产物研究与开发, 2012, 24(4): 476-478.

[15]

Liu C, Cheng R R, Han Z Z, *et al.* A new ionone derivative from the leaves of *Picrasma quassioides*[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2019, 21(7): 652-658.

[16]

Yin Y, Heo S I, Roh K S, *et al.* Biological activities of fractions from methanolic extract of *Picrasma quassioides* [J]. *J Plant Biol*, 2009, 52(4): 325-331.

[17]

Kwon H S, Lee H, Lee J S, *et al.* Two new β -carboline alkaloids from the stems of *Picrasma quassioides*[J]. *Arch Pharm Res*, 2018, 41(5): 513-518.

[18]

Lou L L, Yao G D, Wang J, *et al.* Enantiomeric neolignans from *Picrasma quassioides* exhibit distinctive cytotoxicity on hepatic carcinoma cells through ROS generation and apoptosis induction[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(8): 1263-1268.

[19]

Yao G D, Wang J, Song X Y, *et al.* Stereoisomeric guaiacylglycerol- β -coniferyl aldehyde ether induces distinctive apoptosis by downregulation of MEK/ERK pathway in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Bioorg Chem*, 2018, 81: 382-388.

[20]

Zhao W Y, Zhou W Y, Chen J J, *et al.* Enantiomeric β -carboline dimers from *Picrasma quassioides* and their antihepatoma potential[J]. *Phytochemistry*, 2019, 159: 39-45.

[21]

焦伟华, 高 昊, 赵 烽, 等. 苦木抗炎活性成分研究 [C] //中国化学会第八届天然有机化学学术研讨会论文集. 北京: 中国化学会, 2010: 216.

[22]

Fan H Y, Qi D, Yang M Y, *et al.* *In vitro* and *in vivo* anti-inflammatory effects of 4-methoxy-5-hydroxycanthin-6-one, a natural alkaloid from *Picrasma quassiod* [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(3-4): 319-323.

[23]

Zhao W N, Yu J J, Su Q, *et al.* Antihypertensive effects of extract from *Picrasma quassioides* (D. Don) Benn. in spontaneously hypertensive rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145(1): 187-192.

[24]

Shin N R, Shin I S, Jeon C M, *et al.* Inhibitory effects of *Picrasma quassioides* (D. Don) Benn. on airway inflammation in a murine model of allergic asthma[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10: 1495-1500.

[25]

Kong L B, Wang B, Yang X B, *et al.* Picrasidine I from *Picrasma quassioides* suppresses osteoclastogenesis via inhibition of RANKL induced signaling pathways and attenuation of ROS production [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43 (4): 1425-1435.

[26]

Chen J, Yan X H, Dong J H, *et al.* Tobacco mosaic virus (TMV) inhibitors from *Picrasma quassioides* Benn [J]. *J Agr Food Chem*, 2009, 57(15): 6590-6595.

[27]

Zhao W N, Sun C, He J, *et al.* The possible mechanisms of *Picrasma quassioides* (D. Don) Benn. in the treatment of colitis induced by 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145(2): 424-430.

[28]

Lin Q H, Qu W, Xu J, *et al.* 1-Methoxycarbonyl- β -carboline from *Picrasma quassioides* exerts anti-angiogenic properties in HUVECs *in vitro* and zebrafish embryos *in vivo*[J]. *Chin J Nat Med*, 2018, 16(8): 599-609.

[29]

Zhao S, Kanno Y C, Li W, *et al.* Picrasidine N is a subtype-selective PPAR β/δ agonist [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79 (4): 879-885.

[30]

Zhao S, Kanno Y C, Li W, *et al.* Identification of Picrasidine C as a subtype-selective PPAR α agonist [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(12): 3127-3133.

[31]

苗潇磊. 苦木主要活性成分 4, 5-二甲氧基—铁屎米酮的体内外代谢及其机制实验研究 [D]. 武汉: 湖北大学, 2016.

[32]

Miao X L, Wang J J, Chen L, *et al.* Identification of *in vivo* and *in vitro* metabolites of 4, 5-dimethoxycanthin-6-one by HPLC-Q-TOF-MS/MS[J]. *J Chromatogr B*, 2016, 1020: 78-84.

[33]

Miao X L, Wang J J, Chen Y. Pharmacokinetics and tissue distribution of 4, 5-dimethoxycanthin-6-one and its major metabolites in rats[J]. *J Pharmaceut Biomed*, 2017, 139: 22-29.

[34]

Fan H X, Zhou Z Q, Peng J, *et al.* A microbial model of mammalian metabolism: biotransformation of 4, 5-dimethoxycanthin-6-one using *Cunninghamella blakesleeana* CGMCC 3.970[J]. *Xenobiotica*, 2017, 47(4): 284-289.

[35]

Shi Y Y, Hong C Y, Xu J, *et al.* Simultaneous quantification of two canthinone alkaloids of *Picrasma quassioides* in rat plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application to a rat pharmacokinetic study[J]. *J Chromatogr B*, 2015, 986-987: 100-107.