

王枣子的化学成分及抗肿瘤活性研究

魏美琪¹, 陈 莲¹, 张卫青¹,

孙 茂¹, 王佳骥², 詹建平³, 王传令⁴, 晏 晨^{1*}

¹安顺市人民医院; ²贵州省瀑植缘生物科技有限公司; ³贵州顺健制药有限公司; ⁴贵州省西来顺药业有限公司, 安顺 561000

摘 要: 研究王枣子 (*Isodon suzhouensis*) 的化学成分及其体外抗肿瘤活性。采用硅胶、ODS、MCI、大孔吸附树脂以及 Sephadex LH-20 等柱色谱对王枣子进行系统的分离纯化, 得到 27 个化合物。通过 ¹H NMR、¹³C NMR 和 MS 等现代波谱技术进行结构鉴定, 分别为 glaucocalyxin D (1)、glaucocalyxin B (2)、wangzaozin A (3)、pseurata A (4)、14 β -acetyloxy-3 α , 7 α -dihydroxy-ent-kaur-16-en-15-one (5)、7 α -acetoxy-3 α , 14 β -dihydroxy-ent-kaur-16-en-15-one (6)、glaucocalyxin A (7)、熊果酸 (8)、齐墩果酸 (9)、2 α -羟基熊果酸 (10)、3 β -羟基-齐墩果烷-11, 13(18)-二烯-28 酸 (11)、脱氢山楂酸 (12)、2 α , 3 β -dihydroxy-taraxer-20-en-28-oic acid (13)、 α/β -amyrin (14、15)、11 α , 12 α -环氧蒲公英赛醇 (16)、豆甾-4-烯-6 β -醇-3-酮 (17)、 β -谷甾酮 (18)、 β -谷甾醇 (19)、3, 5, 6, 7, 8, 3', 4'-七甲氧基黄酮 (20)、川陈皮素 (21)、金色酰胺醇酯 (22)、迷迭香酸 (23)、blumenol A (24)、咖啡酸乙酯 (25)、对羟基苯甲酸 (26)、棕榈酸 (27)。除化合物 2、3、7~10、19 和 27 外, 均为首次从王枣子植物中分离得到。采用 MTT 法测试化合物对人前列腺癌细胞、人慢性髓原白血病细胞、人非小细胞肺癌细胞和人宫颈癌细胞的体外抗肿瘤活性, 结果表明, 化合物 1、2、3、6 和 26 对肿瘤细胞的生长具有一定的抑制作用。

关键词: 王枣子; 化学成分; 结构鉴定; 抗肿瘤活性

中图分类号: R932 文献标识码: A

Chemical constituents from *Isodon suzhouensis* and their anti-tumor activity

WEI Mei-qi¹, CHEN Lian¹, ZHANG Wei-qing¹, SUN Mao¹, WANG Jia-ji², ZHAN Jian-ping³, WANG Chuan-ling⁴, YAN Chen^{1*}

¹ Anshun People's Hospital; ² Guizhou Puzhiyuan Biotechnology Co., Ltd.;

³ Guizhou Shunjian Pharmaceutical Co., Ltd.; ⁴ Guizhou Xilaishun Pharmaceutical Co., Ltd., Anshun 561000,

China

Abstract: To investigate the chemical constituents and anti-tumor activity of *Isodon suzhouensis*, a total of 27 compounds were isolated and purified by using various chromatography techniques, including silica gel, ODS, MCI, macroporous adsorption resin and Sephadex LH-20 column chromatography. Structural identification was

conducted using modern spectroscopic techniques, including ^1H NMR, ^{13}C NMR, and MS, their structures were identified as glaucocalyxin D (1), glaucocalyxin B (2), wangzaozin A (3), pseurata A (4), 14 β -acetyloxy-3 α , 7 α -dihydroxy-ent-kaur-16-en-15-one (5), 7 α -acetoxy-3 α , 14 β -dihydroxy-ent-kaur-16-en-15-one (6), glaucocalyxin A (7), ursolic acid (8), oleanic acid (9), 2 α -hydroxyursolic acid (10), 3 β -hydroxy-oleana-11, 13(18)-dien-28-oic acid (11), camaldulenic acid (12), 2 α , 3 β -dihydroxy-taraxer-20-en-28-oic acid (13), α/β -amyrin (14, 15), 11 α , 12 α -oxidotaraxerol (16), Stigmast-4-en-6 β -ol-3-one (17), β -sitostenone (18), β -sitosterol (19), 3, 5, 6, 7, 8, 3', 4'-heptamethoxy flavone (20), nobiletin (21), aurantiamide acetate (22), rosmarinic acid (23), blumenol A (24), ethyl caffeate (25), *P*-hydroxybenzoic acid (26), palmitic acid (27). Except for compounds 2, 3, 7-10, 19, and 27, all other compounds were isolated from *Isodon suzhouensis* for the first time. The anti-tumor activity of these compounds was assessed using the MTT assay on LNCaP, K562, A549, and HeLa. The results indicated that compounds 1, 2, 3, 6 and 26 exhibited significant inhibitory effects on tumor cell growth.

Key words: *Isodon suzhouensis*; chemical constituents; structure identification; anti-tumor activity

王枣子 *Isodon suzhouensis* 是唇形科 (Labiatae) 香茶菜属 (*Isodon*) 多年生草本植物。王枣子始载于明代《救荒本草》，书中记载原名为“香茶菜”，安徽宿州本地俗称“王枣子”^[1]。在《安徽省中药饮片炮制规范》2019年版和《江苏省中药材标准》2016年标准中记载：王枣子具有清热解毒、利湿消肿、活血散瘀的功效，用于湿热黄疸、咽喉肿痛以及肺痈等疾病，民间用于治疗各种恶疮、肿瘤、毒蛇咬伤和肺结核等多种疾病^[2]。现代药理研究表明，王枣子具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗氧化活性、保肝以及降糖等药理作用^[3,4]。王枣子的主要化学成分包括二萜类、三萜类以及黄酮类，其中二萜化合物大部分都属于对映-贝壳杉烷型，对映-贝壳杉烷型二萜化合物 (ent-kauranoid) 是 C-8、C-13 位形成桥环的四环二萜，具有多靶点的抗癌作用机制^[5]，此类化合物是王枣子植物的特征性成分。为了丰富王枣子化学成分类型，本研究继续对王枣子的化学成分进行分析，并进一步对分离得到的化合物进行体外抗肿瘤活性测试，为王枣子药材的开发利用提供数据支撑。

1 材料与amp;方法

1.1 药材

王枣子药材 (100.00 kg) 购买于安徽省亳州药材市场，经宿州绿源中医药科技有限公司韩正斌鉴定为唇形科 (Labiatae) 香茶菜属 (*Isodon*) 王枣子 (*Isodon suzhouensis*) 的干燥全草，标本 (Assrmyy 202108) 保存于贵州省安顺市人民医院药理学实验室。

1.2 仪器与试剂

INOVA-600 MHz 超导核磁共振波谱仪 (美国瓦里安公司)；Waters 1525 EF 高效液相

色谱仪（美国 Waters 公司）； Waters Autospec Premier P776 质谱仪（美国 Waters 公司）； N-1300 型旋转蒸发仪（东京理化器械株式会社）； ZF-1 型紫外分析仪（上海宝山顾村电光）。

MCI（日本三菱化学公司）； 反相硅胶（日本 YMC 公司）； 柱层析硅胶（300~400 目，青岛海洋化工厂）； 硅胶 GF₂₅₄ 薄层板（50 mm × 100 mm，0.20~0.25 mm，青岛海洋化工厂）； G 型薄层层析硅胶厚制备板（20 cm × 20 cm，青岛海洋化工厂）； 三氯甲烷、丙酮（重庆川东化工集团有限公司）； 二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、丙酮等均从工业试剂（山东欣合新材料有限公司）蒸馏获得。

1.3 细胞

LNCaP、K562、A549 和 HeLa 细胞均来自贵州省天然产物研究中心重点实验室骆衡课题组。

1.4 实验方法

1.4.1 提取与分离

取王枣子（100.0 kg）干燥粉碎后，用 95%乙醇加热回流提取 3 次（3 h/次），将乙醇浸膏用水 1:1 的比例分散后，经过 3 次乙酸乙酯萃取得到乙酸乙酯浸膏（3.60 kg）。浸膏通过硅胶柱层析（石油醚-丙酮，80:1→1:1，V/V）分离得到 7 个组分（Fr.1~Fr.7）。Fr.3 经硅胶柱层析（石油醚-丙酮，13:1→1:1，V/V）分离得到 5 个组分（Fr.3.1~Fr.3.5）。Fr.3-1 经 Sephadex LH-20 柱层析（氯仿-甲醇，1:1，V/V）分离得到化合物 **14**（1.2 g）、**15**（1.2 g）、**16**（15.0 mg）和 **27**（75.3 mg）。Fr.4 经硅胶柱层析，以石油醚-丙酮（10:1→1:1，V/V）进行梯度洗脱，得到 7 个组分（Fr.4.1~Fr.4.7）。Fr.4.4 经反相硅胶（甲醇-水，30%→100%，V/V）梯度洗脱，并用重结晶进一步纯化分离得到化合物 **17**（57.1 mg）、**18**（2.7 g）和 **19**（2.0 g）。Fr.5 硅胶柱层析（石油醚-丙酮，15:1→1:1，V/V）分离得到 7 个组分（Fr.5.1~Fr.5.7）。Fr.5.2 经 D-101 大孔树脂柱层析（乙醇-水，30%→70%，V/V）进行梯度洗脱，分离得到化合物 **9**（5.5 g）、**1**（35.0 mg）和 **2**（40.0 mg）。Fr.5.5 经反相硅胶（甲醇-水，30%→100%，V/V）进行反复洗脱，分离得到化合物 **8**（6.9 g）、**10**（3.2 g）和 **20**（20.0 mg）。Fr.5.6 经多次硅胶柱层析（石油醚-乙酸乙酯，20:1→1:1）分离得到化合物 **21**（32.0 mg）、**22**（13.0 mg）、**25**（55.2 mg）和 **26**（74.2 mg）。

Fr.6 经硅胶柱层析（石油醚-丙酮，6:1→1:1，V/V）分离得到 8 个组分（Fr.6.1~Fr.6.8）。Fr.6.4 经 Sephadex LH-20 柱层析（氯仿-甲醇，1:1，V/V）分离得到化合物 **3**（12.0 mg）、**4**（10.6 g）和 **6**（25.0 g）。Fr.6.5 经制备型高效液相色谱（60%乙腈-水，V/V，流速：2 mL/min），分离纯化得到化合物 **5**（ t_R = 11.5 min，50.0 mg）和 **7**（ t_R = 14.0 min，10.0 mg）；并进一步

分离纯化得到化合物 **12** (17.3 mg) 和 **13** (15.1 mg)。Fr.6.6 经 MCI (甲醇-水, 30%→100%, V/V) 柱层析梯度洗脱, 得到化合物 **4** (30.0 g)。Fr.6.7 先经氯仿-甲醇 (100:1, V/V), 后经二氯甲烷-石油醚 (10:1, V/V) 洗脱, 分离得到化合物 **11** (156.2 mg)、**23** (219.0 mg) 和 **24** (1.6 g)。

1.4.2 体外抗肿瘤活性测试

选取处于对数生长阶段的 LNCaP、K562、A549 和 HeLa 细胞, 以紫杉醇作为阳性对照组, 化合物 **1~27** 作为实验组, 采用 MTT 法评价化合物的体外抗肿瘤活性。将细胞以 5×10^3 /孔的密度接种于 96 孔板中, 加入不同浓度梯度的化合物继续培养 48 h, 并在配备的倒置显微镜下进行状态评估; 加入 MTT 溶液, 37 °C 孵育 4 h, 吸取上清液, 加入 150 μ L 的 DMSO 溶液, 摇床振荡 15 min 后, 用酶标仪在 490 nm 处检测吸光度, 计算细胞增殖抑制率; 根据化合物对细胞的生长抑制活性情况, 选择抑制率较高的部分化合物, 评价化合物与细胞抑制作用的相关性, 计算化合物的 IC₅₀ 值^[6]。

2 结果

2.1 结构鉴定

化合物 1 白色针晶 (CHCl₃); ESI-MS: m/z 375 [M+H]⁺, 分子式: C₂₂H₃₀O₅; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 6.17 (1H, s, H-17a), 5.43 (1H, s, H-17b), 5.41 (1H, dd, $J=12.6, 3.6$ Hz, H-7), 4.81 (1H, s, H-14), 1.13 (3H, s, H-20), 1.06 (3H, s, H-19), 1.05 (3H, s, H-18); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 37.9 (C-1), 33.4 (C-2), 216.3 (C-3), 46.5 (C-4), 50.9 (C-5), 26.4 (C-6), 74.1 (C-7), 61.0 (C-8), 53.1 (C-9), 38.8 (C-10), 18.4 (C-11), 30.7 (C-12), 45.6 (C-13), 75.6 (C-14), 204.5 (C-15), 146.5 (C-16), 118.6 (C-17), 27.9 (C-18), 20.7 (C-19), 17.9 (C-20), 168.2 (COOCH₃), 21.2 (COOCH₃)。该化合物数据与文献^[7]结果基本一致, 确定为 glaucocalyxin D。

化合物 2 白色针晶 (CHCl₃); ESI-MS: m/z 375 [M+H]⁺, 分子式: C₂₂H₃₀O₅; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 6.18 (1H, s, H-17a), 5.42 (1H, s, H-17b), 5.93 (1H, s, H-14), 4.18 (1H, dd, $J=12.0, 3.0$ Hz, H-7), 3.11 (1H, s, H-13), 1.19 (3H, s, H-20), 1.11 (3H, s, H-19), 1.09 (3H, s, H-18); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 38.0 (C-1), 33.6 (C-2), 216.6 (C-3), 46.8 (C-4), 51.9 (C-5), 28.5 (C-6), 72.7 (C-7), 61.7 (C-8), 54.2 (C-9), 38.9 (C-10), 17.9 (C-11), 32.0 (C-12), 44.1 (C-13), 76.0 (C-14), 206.0 (C-15), 145.9 (C-16), 118.0 (C-17), 27.6 (C-18), 20.9 (C-19), 18.4 (C-20), 170.5 (COOCH₃), 21.5 (COOCH₃)。该化合物数据与文

献^[7]结果基本一致，确定为 glaucocalyxin B。

化合物 3 白色针晶 (CHCl₃)；ESI-MS: m/z 335 [M+H]⁺，分子式: C₂₀H₃₀O₄；¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 6.16 (1H, s, H-17a)，5.34 (1H, s, H-17b)，4.88 (1H, s, H-14)，4.33 (1H, dd, $J=12.0, 3.6$ Hz, H-7)，3.38 (1H, s, H-3)，1.02 (3H, s, H-20)，0.93 (3H, s, H-18)，0.82 (3H, s, H-19)；¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 32.6 (C-1)，25.2 (C-2)，75.5 (C-3)，39.7 (C-4)，52.1 (C-5)，28.4 (C-6)，74.8 (C-7)，61.9 (C-8)，54.0 (C-9)，37.5 (C-10)，17.4 (C-11)，31.0 (C-12)，46.2 (C-13)，74.9 (C-14)，208.3 (C-15)，147.6 (C-16)，118.1 (C-17)，27.5 (C-18)，22.1 (C-19)，17.9 (C-20)。该化合物数据与文献^[8]结果基本一致，确定为 wangzaozin A。

化合物 4 白色针晶 (CHCl₃)；ESI-MS: m/z 335 [M+H]⁺，分子式: C₂₀H₃₀O₄；¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 6.18 (1H, s, H-17a)，5.42 (1H, s, H-17b)，4.87 (1H, s, H-14)，4.12 (1H, dd, $J=14.4, 7.2$ Hz, H-7)，3.49 (1H, s, H-3)，2.83 (1H, s, H-13)，2.04 (1H, s, H-6)，1.07 (3H, s, H-20)，1.04 (3H, s, H-18)，0.83 (3H, s, H-19)；¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 38.7 (C-1)，28.4 (C-2)，78.4 (C-3)，38.7 (C-4)，52.5 (C-5)，31.0 (C-6)，74.8 (C-7)，61.6 (C-8)，54.0 (C-9)，39.6 (C-10)，18.0 (C-11)，31.0 (C-12)，46.0 (C-13)，75.2 (C-14)，207.9 (C-15)，147.5 (C-16)，118.1 (C-17)，27.7 (C-18)，15.6 (C-19)，18.0 (C-20)。该化合物数据与文献^[9]结果基本一致，确定为 pseurata A。

化合物 5 白色针晶 (CHCl₃)；ESI-MS: m/z 377 [M+H]⁺，分子式: C₂₂H₃₂O₅；¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 6.16 (1H, s, H-17a)，5.39 (1H, s, H-17b)，5.98 (1H, s, H-14)，4.15 (1H, dd, $J=12.0, 4.8$ Hz, H-7)，3.09 (1H, s, H-13)，1.18 (3H, s, H-20)，1.01 (3H, s, H-18)，0.83 (3H, s, H-19)；¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 37.8 (C-1)，27.5 (C-2)，78.5 (C-3)，38.9 (C-4)，52.9 (C-5)，27.3 (C-6)，73.7 (C-7)，62.0 (C-8)，55.6 (C-9)，39.9 (C-10)，17.5 (C-11)，32.4 (C-12)，44.4 (C-13)，76.4 (C-14)，206.6 (C-15)，146.3 (C-16)，117.9 (C-17)，28.5 (C-18)，15.8 (C-19)，17.5 (C-20)，170.7 (COOCH₃)，21.7 (COOCH₃)。该化合物数据与文献^[10]结果基本一致，确定为 14 β -acetyloxy-3 α , 7 α -dihydroxy-ent-kaur-16-en-15-one。

化合物 6 白色针晶 (CHCl₃)；ESI-MS: m/z 377 [M+H]⁺，分子式: C₂₂H₃₂O₅；¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 6.15 (1H, s, H-17a)，5.29 (1H, s, H-17b)，5.40 (1H, dd, $J=12.0, 4.2$ Hz, H-7)，4.86 (1H, s, H-14)，3.25 (1H, dd, $J=12.0, 6.0$ Hz, H-3)，

1.08 (3H, s, H-20), 1.03 (3H, s, H-18), 0.80 (3H, s, H-19); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 37.7 (C-1), 27.1 (C-2), 78.1 (C-3), 38.7 (C-4), 52.1 (C-5), 25.0 (C-6), 76.6 (C-7), 61.1 (C-8), 54.5 (C-9), 39.6 (C-10), 17.4 (C-11), 31.0 (C-12), 45.7 (C-13), 74.3 (C-14), 205.1 (C-15), 146.8 (C-16), 118.3 (C-17), 28.2 (C-18), 15.7 (C-19), 18.0 (C-20), 168.1 (COOCH₃), 21.2 (COOCH₃)。该化合物数据与文献^[10]结果基本一致, 确定为 7α-acetoxy-3α, 14β-dihydroxy-ent-kaur-16-en-15-one。

化合物 7 白色针晶 (CHCl₃); ESI-MS: *m/z* 333 [M+H]⁺, 分子式: C₂₀H₂₈O₄; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 6.18 (1H, s, H-17a), 5.43 (1H, s, H-17b), 4.84 (1H, s, H-14), 4.37 (1H, dd, *J*=12.6, 4.2 Hz, H-7), 3.10 (1H, s, H-13), 1.14 (3H, s, H-20), 1.08 (3H, s, H-19), 1.07 (3H, s, H-18); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 38.1 (C-1), 33.6 (C-2), 216.6 (C-3), 46.7 (C-4), 51.6 (C-5), 28.9 (C-6), 74.1 (C-7), 61.5 (C-8), 52.6 (C-9), 38.7 (C-10), 18.1 (C-11), 30.7 (C-12), 45.8 (C-13), 74.8 (C-14), 207.5 (C-15), 147.2 (C-16), 118.4 (C-17), 27.7 (C-18), 20.9 (C-19), 18.3 (C-20)。该化合物数据与文献^[11]结果基本一致, 确定 glaucocalyxin A。

化合物 8 白色粉末; ESI-MS: *m/z* 457 [M+H]⁺, 分子式 C₃₀H₄₈O₃; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.90 (1H, s, 28-COOH), 5.09 (1H, s, H-12), 4.27 (1H, d, *J*=4.2 Hz, 3-OH), 2.96 (1H, m, H-3), 2.07 (1H, d, *J*=11.4 Hz, H-18), 1.00 (3H, s, H-23), 0.91 (3H, s, H-29), 0.89 (3H, s, H-27), 0.86 (3H, s, H-26), 0.81 (3H, d, *J*=6.0 Hz, H-30), 0.75 (3H, s, H-24), 0.67 (3H, s, H-25); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 38.4 (C-1), 27.0 (C-2), 76.8 (C-3), 38.5 (C-4), 54.8 (C-5), 18.0 (C-6), 32.7 (C-7), 41.6 (C-8), 46.8 (C-9), 36.5 (C-10), 22.8 (C-11), 124.6 (C-12), 138.2 (C-13), 41.6 (C-14), 23.3 (C-15), 23.8 (C-16), 46.8 (C-17), 52.4 (C-18), 38.4 (C-19), 38.2 (C-20), 30.2 (C-21), 36.5 (C-22), 28.3 (C-23), 15.2 (C-24), 16.1 (C-25), 17.0 (C-26), 23.3 (C-27), 178.3 (C-28), 16.9 (C-29), 21.1 (C-30)。该化合物数据与文献^[12]结果基本一致, 确定为熊果酸。

化合物 9 白色粉末; ESI-MS: *m/z* 457 [M+H]⁺, 分子式 C₃₀H₄₈O₃; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 5.16 (1H, m, H-12), 4.29 (1H, d, *J*=3.6 Hz, 3-OH), 2.99 (1H, m, H-3), 2.74 (1H, dd, *J*=9.2, 2.8 Hz, H-9), 1.09 (3H, s, H-27), 0.87 (12H, m, H-23~H-26), 0.71 (3H, s, H-29), 0.67 (3H, s, H-30); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 38.1 (C-1), 27.0 (C-2), 76.8 (C-3), 178.6 (C-28), 38.4 (C-4), 54.8 (C-5),

18.0 (C-6), 32.4 (C-7), 38.9 (C-8), 47.1 (C-9), 36.6 (C-10), 23.4 (C-11), 121.5 (C-12), 143.8 (C-13), 41.7 (C-14), 27.2 (C-15), 22.9 (C-16), 45.5 (C-17), 41.3 (C-18), 45.7 (C-19), 30.4 (C-20), 33.3 (C-21), 32.1 (C-22), 28.2 (C-23), 16.0 (C-24), 15.1 (C-25), 16.9 (C-26), 25.6 (C-27), 178.6 (C-28), 32.8 (C-29), 23.4 (C-30)。该化合物数据与文献^[13]结果基本一致,并参考理化性质,最终确定为齐墩果酸。

化合物 10 白色粉末; ESI-MS: m/z 473 $[M+H]^+$, 分子式: $C_{30}H_{48}O_4$; 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.95 (1H, s, 28-COOH), 5.13 (1H, s, H-12), 4.39 (1H, s, H-2 β), 4.28 (1H, s, H-3 α), 2.75 (1H, d, $J=11.4$ Hz, H-18); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 46.9 (C-1), 67.2 (C-2), 82.3 (C-3), 39.2 (C-4), 54.8 (C-5), 18.1 (C-6), 32.7 (C-7), 38.5 (C-8), 46.9 (C-9), 38.6 (C-10), 23.1 (C-11), 124.6 (C-12), 138.4 (C-13), 41.8 (C-14), 27.6 (C-15), 23.1 (C-16), 46.9 (C-17), 52.5 (C-18), 38.5 (C-19), 37.7 (C-20), 30.3 (C-21), 36.4 (C-22), 28.9 (C-23), 17.3 (C-24), 17.1 (C-25), 16.9 (C-26), 23.9 (C-27), 178.4 (C-28), 16.6 (C-29), 21.2 (C-30)。该化合物数据与文献^[14]结果基本一致,确定为 2 α -羟基熊果酸。

化合物 11 白色针晶 (MeOH); ESI-MS: m/z 455 $[M+H]^+$, 分子式: $C_{30}H_{46}O_3$; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.43 (1H, dd, $J=12.6$ Hz, 3.6 Hz, H-11), 5.64 (1H, d, $J=12.6$ Hz, H-12), 3.23 (1H, m, H-3), 0.98 (9H, m, H-25, H-26, H-29), 0.92 (3H, s, H-30), 0.80 (9H, m, H-23, H-24, H-27); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 38.0 (C-1), 27.1 (C-2), 79.1 (C-3), 39.0 (C-4), 54.9 (C-5), 18.3 (C-6), 32.6 (C-7), 40.8 (C-8), 54.4 (C-9), 36.7 (C-10), 125.3 (C-11), 127.2 (C-12), 137.1 (C-13), 42.1 (C-14), 32.7 (C-15), 25.0 (C-16), 48.1 (C-17), 131.2 (C-18), 40.5 (C-19), 32.4 (C-20), 36.9 (C-21), 35.6 (C-22), 27.9 (C-23), 15.1 (C-24), 18.1 (C-25), 16.5 (C-26), 19.8 (C-27), 181.6 (C-28), 32.3 (C-29), 24.1 (C-30)。该化合物数据与文献^[15]结果基本一致,确定为 3 β -羟基-齐墩果烷-11, 13(18)-二烯-28 酸。

化合物 12 白色针晶 (MeOH); ESI-MS: m/z 471 $[M+H]^+$, 分子式: $C_{30}H_{46}O_4$; 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.44 (1H, d, $J=13.2$ Hz, H-11), 5.63 (1H, d, $J=15.6$ Hz, H-12), 3.48 (1H, m, H-2), 2.77 (1H, d, $J=13.8$ Hz, H-3), 0.92 (3H, m, H-23), 0.91 (6H, s, H-25, H-29), 0.80 (3H, m, H-30), 0.75 (3H, s, H-27), 0.70 (6H, s, H-24, H-26); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 46.3 (C-1), 67.2 (C-2), 82.3

(C-3), 39.0 (C-4), 54.3 (C-5), 19.0 (C-6), 35.1 (C-7), 40.1 (C-8), 53.8 (C-9), 37.3 (C-10), 126.3 (C-11), 125.3 (C-12), 135.5 (C-13), 41.6 (C-14), 24.6 (C-15), 36.5 (C-16), 47.4 (C-17), 132.2 (C-18), 40.2 (C-19), 31.9 (C-20), 36.5 (C-21), 32.2 (C-22), 28.5 (C-23), 16.6 (C-24), 18.0 (C-25), 16.3 (C-26), 19.6 (C-27), 177.2 (C-28), 32.2 (C-29), 23.8 (C-30)。该化合物数据与文献^[16]结果基本一致, 确定为脱氢山楂酸。

化合物 13 白色粉末; ESI-MS: m/z 473 $[M+H]^+$, 分子式: $C_{30}H_{48}O_4$; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.24 (1H, d, $J=7.2$ Hz, H-21), 3.84 (1H, s, H-2), 2.87 (1H, d, $J=10.2$ Hz, H-3), 1.58 (3H, s, H-30), 0.97 (3H, s, H-23), 0.96 (3H, s, H-29), 0.94 (3H, s, H-24), 0.91 (3H, s, H-26), 0.75 (3H, s, H-25); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 49.8 (C-1), 69.8 (C-2), 84.4 (C-3), 40.4 (C-4), 56.9 (C-5), 19.5 (C-6), 35.4 (C-7), 42.1 (C-8), 52.0 (C-9), 39.4 (C-10), 22.9 (C-11), 34.1 (C-12), 40.5 (C-13), 43.0 (C-14), 28.7 (C-15), 30.2 (C-16), 49.9 (C-17), 50.1 (C-18), 38.6 (C-19), 144.2 (C-20), 118.2 (C-21), 39.0 (C-22), 29.1 (C-23), 17.3 (C-24), 18.1 (C-25), 16.6 (C-26), 15.2 (C-27), 179.8 (C-28), 23.9 (C-29), 22.1 (C-30)。该化合物数据与文献^[17]结果基本一致, 确定为 $2\alpha, 3\beta$ -dihydroxy-taraxer-20-en-28-oic acid。

化合物 14 白色粉末; ESI-MS: m/z 427 $[M+H]^+$, 分子式: $C_{30}H_{50}O$; ^{13}C NMR (150 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 38.8 (C-1), 27.3 (C-2), 79.1 (C-3), 38.8 (C-4), 55.2 (C-5), 18.4 (C-6), 32.9 (C-7), 40.0 (C-8), 47.7 (C-9), 37.0 (C-10), 23.3 (C-11), 124.4 (C-12), 139.6 (C-13), 42.1 (C-14), 28.8 (C-15), 26.6 (C-16), 33.8 (C-17), 59.1 (C-18), 39.6 (C-19), 39.7 (C-20), 31.3 (C-21), 41.5 (C-22), 28.2 (C-23), 15.7 (C-24), 15.5 (C-25), 16.8 (C-26), 23.4 (C-27), 28.1 (C-28), 17.5 (C-29), 21.4 (C-30)。该化合物数据与文献^[18]结果基本一致, 确定为 α -Amyrin。

化合物 15 白色粉末; ESI-MS: m/z 427 $[M+H]^+$, 分子式: $C_{30}H_{50}O$; ^{13}C NMR (150 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 38.6 (C-1), 27.3 (C-2), 79.0 (C-3), 38.8 (C-4), 59.1 (C-5), 18.4 (C-6), 32.7 (C-7), 39.8 (C-8), 47.6 (C-9), 37.2 (C-10), 23.6 (C-11), 121.7 (C-12), 145.2 (C-13), 41.7 (C-14), 26.2 (C-15), 27.0 (C-16), 32.5 (C-17), 47.2 (C-18), 46.8 (C-19), 31.1 (C-20), 34.7 (C-21), 36.9 (C-22), 28.1 (C-23), 15.6 (C-24), 15.7 (C-25), 16.9 (C-26), 26.0 (C-27), 28.4 (C-28), 33.3 (C-29), 23.7 (C-30)。该化合物数据与文献^[19]结果基本一致, 确定为 β -Amyrin。

化合物 16 白色粉末; ESI-MS: m/z 441 $[M+H]^+$, 分子式: $C_{30}H_{48}O_2$; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.56 (1H, dd, $J=6.0$ Hz, 3.0 Hz, H-15), 3.24 (1H, m, H-3), 3.12 (1H, t, $J=4.8$ Hz, H-11), 2.81 (1H, d, $J=4.8$ Hz, H-12), 2.06 (1H, m, H-19), 2.00 (1H, m, H-22); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 38.3 (C-1), 27.0 (C-2), 79.1 (C-3), 38.8 (C-4), 54.7 (C-5), 19.0 (C-6), 33.3 (C-7), 39.0 (C-8), 52.1 (C-9), 37.6 (C-10), 53.8 (C-11), 58.4 (C-12), 36.7 (C-13), 157.2 (C-14), 119.0 (C-15), 35.4 (C-16), 35.5 (C-17), 48.2 (C-18), 40.5 (C-19), 28.3 (C-20), 36.4 (C-21), 38.4 (C-22), 28.0 (C-23), 17.1 (C-24), 15.6 (C-25), 27.2 (C-26), 30.1 (C-27), 28.9 (C-28), 33.8 (C-29), 19.7 (C-30)。该化合物数据与文献^[20]结果基本一致, 确定为 11 α , 2 α -环氧蒲公英赛醇。

化合物 17 白色结晶 ($CHCl_3$); ESI-MS: m/z 429 $[M+H]^+$, 分子式: $C_{29}H_{48}O_2$; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.81 (1H, s, H-4), 4.35 (1H, brs, H-7); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 37.2 (C-1), 34.4 (C-2), 200.6 (C-3), 126.5 (C-4), 168.7 (C-5), 73.4 (C-6), 38.7 (C-7), 29.9 (C-8), 53.7 (C-9), 38.1 (C-10), 21.1 (C-11), 39.7 (C-12), 42.6 (C-13), 56.0 (C-14), 24.3 (C-15), 28.3 (C-16), 56.2 (C-17), 12.1 (C-18), 19.7 (C-19), 36.2 (C-20), 19.2 (C-21), 34.0 (C-22), 26.2 (C-23), 45.9 (C-24), 29.3 (C-25), 20.0 (C-26), 18.9 (C-27), 23.2 (C-28), 12.2 (C-29)。该化合物数据与文献^[21]结果基本一致, 确定为豆甾-4-烯-6 β -醇-3-酮。

化合物 18 白色粉末 (MeOH); ESI-MS: m/z 413 $[M+H]^+$, 分子式: $C_{29}H_{48}O$; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.72 (1H, s, H-4), 1.18 (3H, s, H-19), 0.91 (3H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 0.85 (3H, m, H-29), 0.83 (3H, m, H-26), 0.81 (3H, m, H-27), 0.71 (3H, s, H-18); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 35.8 (C-1), 32.1 (C-2), 199.8 (C-3), 123.8 (C-4), 171.8 (C-5), 33.0 (C-6), 34.1 (C-7), 35.8 (C-8), 53.9 (C-9), 38.7 (C-10), 21.1 (C-11), 39.7 (C-12), 42.5 (C-13), 56.1 (C-14), 24.3 (C-15), 28.3 (C-16), 56.1 (C-17), 12.1 (C-18), 19.1 (C-19), 36.2 (C-20), 18.8 (C-21), 34.1 (C-22), 29.2 (C-23), 45.9 (C-24), 26.1 (C-25), 17.5 (C-26), 19.9 (C-27), 23.2 (C-28), 12.0 (C-29)。该化合物数据与文献^[22]结果基本一致, 确定为 β -谷甾酮。

化合物 19 白色粉末; ESI-MS: m/z 415 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_{29}H_{50}O$; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.35 (1H, brd, $J=5.2$ Hz, H-6), 3.52 (1H, m, H-3), 1.00 (3H, s, H-19), 0.92 (3H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 0.91 (3H, d, $J=7.6$ Hz, H-29), 0.84 (3H, d, $J=6.9$

Hz, H-27), 0.81 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H-26), 0.68 (3H, s, H-18); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 37.2 (C-1), 31.9 (C-2), 72.0 (C-3), 42.5 (C-4), 140.9 (C-5), 121.4 (C-6), 32.1 (C-7), 31.9 (C-8), 50.3 (C-9), 36.5 (C-10), 21.1 (C-11), 39.8 (C-12), 42.5 (C-13), 56.1 (C-14), 24.2 (C-15), 28.2 (C-16), 56.1 (C-17), 12.0 (C-18), 19.4 (C-19), 36.1 (C-20), 18.7 (C-21), 33.9 (C-22), 29.1 (C-23), 45.8 (C-24), 26.1 (C-25), 18.9 (C-26), 19.8 (C-27), 23.1 (C-28), 12.0 (C-29)。该化合物数据与文献^[22]结果基本一致, 确定为 β -谷甾醇。

化合物 20 黄色针晶 (CHCl_3); ESI-MS: m/z 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_9$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.83 (1H, dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, H-6'), 7.81 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-2'), 7.01 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-5'), 4.09 (3H, s, OCH_3), 4.00 (3H, s, OCH_3), 3.97 (9H, m, $\text{OCH}_3 \times 3$), 3.94 (3H, s, OCH_3), 3.89 (3H, s, OCH_3); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 151.1 (C-2), 143.9 (C-3), 173.9 (C-4), 146.8 (C-5), 140.8 (C-6), 151.4 (C-7), 137.9 (C-8), 148.3 (C-9), 115.2 (C-10), 123.5 (C-1'), 110.1 (C-2'), 148.8 (C-3'), 153.2 (C-4'), 111.1 (C-5'), 122.0 (C-6'), 62.4 (OCH_3), 62.0 (OCH_3), 61.9 (OCH_3), 61.7 (OCH_3), 59.9 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 56.0 (OCH_3)。该化合物数据与文献^[23]结果基本一致, 确定为 3, 5, 6, 7, 8, 3', 4'-七甲氧基黄酮。

化合物 21 黄色针晶 (CHCl_3); ESI-MS: m/z 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_8$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.57 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, H-6'), 7.43 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-2'), 6.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-5'), 6.62 (1H, s, H-3), 4.10 (3H, s, OCH_3), 4.02 (3H, s, OCH_3), 3.96 (12H, m, $\text{OCH}_3 \times 3$); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 161.6 (C-2), 107.5 (C-3), 177.9 (C-4), 144.7 (C-5), 138.6 (C-6), 149.9 (C-7), 149.0 (C-8), 148.3 (C-9), 115.4 (C-10), 124.6 (C-1'), 109.1 (C-2'), 149.0 (C-3'), 152.0 (C-4'), 111.8 (C-5'), 120.2 (C-6'), 62.8 (OCH_3), 62.5 (OCH_3), 62.4 (OCH_3), 62.3 (OCH_3), 56.7 (OCH_3), 56.5 (OCH_3)。该化合物数据与文献^[24]结果基本一致, 确定为川陈皮素。

化合物 22 白色粉末; ESI-MS: m/z 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 分子式 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.72 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, H-2', H-6'), 7.53 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H-4'), 7.44 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, H-3', H-5'), 7.29 (2H, m, H-2'', H-6''), 4.33 (1H, m, H-4), 3.92 (1H, m, H-3a), 3.80 (1H, m, H-3b), 3.05 (2H, m, H-10), 2.02 (3H, s, H-1); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 20.8 (C-1), 170.3 (C-2), 64.5 (C-3), 49.4 (C-4),

170.8 (C-6), 55.0 (C-7), 167.1 (C-9), 38.4 (C-10), 37.4 (C-11), 133.6 (C-1'), 127.1 (C-2', C-6'), 128.7 (C-3', C-5'), 131.9 (C-4'), 136.7 (C-1''), 128.6 (C-2'', C-6''), 129.3 (C-3'', C-5''), 126.7 (C-4''), 136.7 (C-1'''), 128.6 (C-2''', C-6'''), 129.1 (C-3''', C-5'''), 127.1 (C-4'''). 该化合物数据与文献^[25]结果基本一致, 确定为金色酰胺醇酯。

化合物 23 黄色油状; ESI-MS: m/z 361 $[M+H]^+$, 分子式: $C_{18}H_{16}O_8$; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.47 (1H, d, $J=18.0$ Hz, H-7), 7.06 (1H, d, $J=1.8$ Hz, H-2), 7.01 (1H, dd, $J=8.4, 1.8$ Hz, H-6), 6.77 (1H, d, $J=12.0$ Hz, H-5), 6.68 (1H, d, $J=1.8$ Hz, H-2'), 6.64 (1H, d, $J=6.0$ Hz, H-5'), 6.53 (1H, dd, $J=12.0, 6.0$ Hz, H-6'), 6.24 (1H, d, $J=18.0$ Hz, H-8), 5.03 (1H, dd, $J=8.4, 4.2$ Hz, H-8'), 2.99 (1H, m, H-7'b), 2.91 (1H, m, H-7'a); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 125.4 (C-1), 113.3 (C-2), 145.6 (C-3), 148.7 (C-4), 115.4 (C-5), 121.6 (C-6), 145.6 (C-7), 114.9 (C-8), 166.0 (C-9), 127.3 (C-1'), 116.7 (C-2'), 145.0 (C-3'), 144.0 (C-4'), 115.8 (C-5'), 120.1 (C-6'), 36.1 (C-7'), 72.9 (C-8'), 170.9 (C-9'). 该化合物数据与文献^[26]结果基本一致, 确定为迷迭香酸。

化合物 24 白色针晶 ($CHCl_3$); ESI-MS: m/z 225 $[M+H]^+$, 分子式: $C_{13}H_{20}O_3$; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.90 (1H, s, H-4), 5.87 (1H, dd, $J=15.6, 5.4$ Hz, H-8), 5.80 (1H, d, $J=15.6$ Hz, H-7), 4.41 (1H, s, H-9), 2.46 (1H, d, $J=16.8$ Hz, H-2b), 2.26 (1H, d, $J=16.8$ Hz, H-2a), 1.89 (3H, s, H-13), 1.31 (3H, d, $J=6.6$ Hz, H-10), 1.08 (3H, s, H-11), 1.01 (3H, s, H-12); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 41.1 (C-1), 49.7 (C-2), 197.9 (C-3), 127.0 (C-4), 162.5 (C-5), 79.0 (C-6), 129.0 (C-7), 135.7 (C-8), 68.1 (C-9), 24.0 (C-10), 22.9 (C-11), 23.8 (C-12), 18.9 (C-13)。该化合物数据与文献^[27]结果基本一致, 确定为 blumenol A。

化合物 25 淡黄色针晶 ($CHCl_3$); ESI-MS: m/z 209 $[M+H]^+$, 分子式 $C_{11}H_{12}O_4$; 1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9.56 (1H, s, Ar-OH), 9.11 (1H, s, Ar-OH), 7.45 (1H, d, $J=15.6$ Hz, H-7), 7.02 (1H, s, H-2), 6.98 (1H, d, $J=7.8$ Hz, H-6), 6.74 (1H, d, $J=8.4$ Hz, H-5), 6.23 (1H, d, $J=15.6$ Hz, H-8), 4.13 (2H, m, H-10), 1.22 (3H, s, H-11); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 125.6 (C-1), 114.1 (C-2), 144.7 (C-3), 148.4 (C-4), 115.8 (C-5), 121.4 (C-6), 145.6 (C-7), 114.9 (C-8), 166.5 (C-9), 59.8 (C-10), 14.4 (C-11)。该化合物数据与文献^[28]结果基本一致, 确定为咖啡酸乙酯。

化合物 26 黄色结晶 (MeOH) ; ESI-MS: m/z 139 $[M+H]^+$, 分子式 $C_7H_6O_3$; 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.78 (2H, d, $J=9.0$ Hz, H-3, H-5), 6.81 (2H, d, $J=9.0$ Hz, H-2, H-6); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 121.5 (C-1), 115.2 (C-2), 131.6 (C-3), 161.7 (C-4), 131.6 (C-5), 115.2 (C-6), 167.3 (COOH)。该化合物数据与文献^[29]结果基本一致, 确定为对羟基苯甲酸。

化合物 27 白色结晶 ($CHCl_3$) ; ESI-MS: m/z 257 $[M+H]^+$, 分子式: $C_{16}H_{32}O_2$; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.35 (2H, t, $J=7.2$ Hz, H-2), 1.63 (2H, m, H-3), 1.25 (24H, m, H-4~15), 0.88 (3H, t, $J=6.6$ Hz, H-16); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 179.9 (C-1), 34.2 (C-2), 32.1 (C-3), 29.9 (C-4), 29.8 (C-5), 29.8 (C-6), 29.8 (C-7), 29.8 (C-8), 29.7 (C-9), 29.6 (C-10), 29.5 (C-11), 29.4 (C-12), 29.2 (C-13), 24.8 (C-14), 22.8 (C-15), 14.3 (C-16)。该化合物数据与文献^[30]结果基本一致, 确定为棕榈酸。

化合物 1~27 的结构见图 1

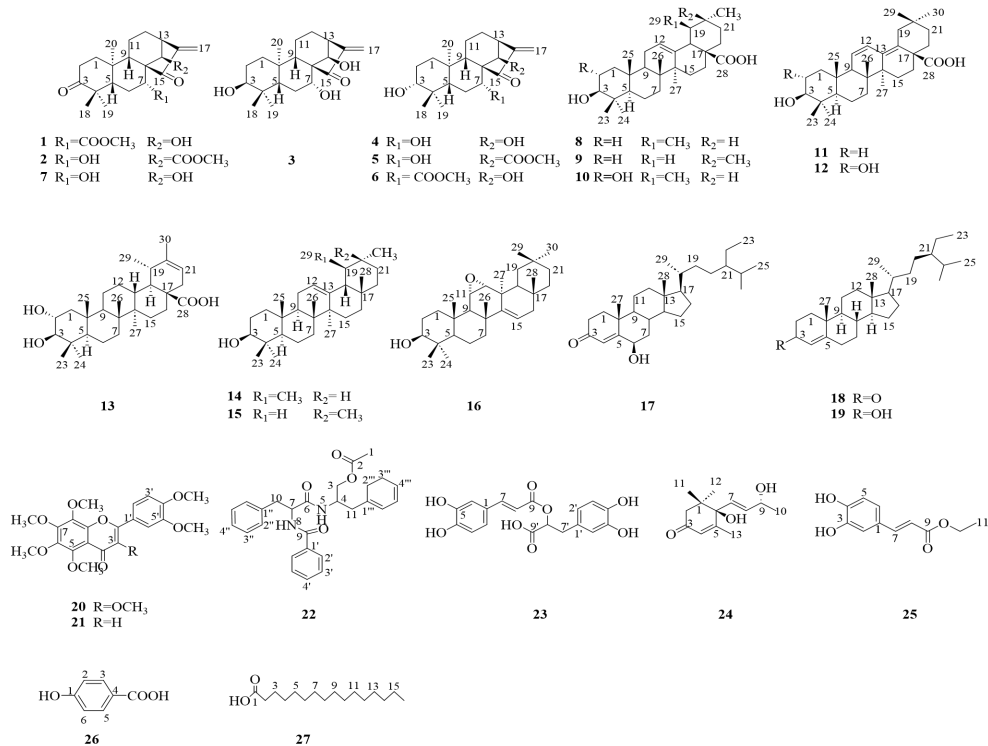


图 1 化合物 1~27 的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of compounds 1-27

2.2 体外抗肿瘤活性

本实验对从王枣子中分离得到的化合物 1~27 进行体外抗肿瘤活性测试, 结果显示, 在 $5 \mu\text{mol/L}$ 条件下, 与阳性对照紫杉醇相比, 部分化合物对 LNCaP、K562、A549 和 HeLa 四

种细胞系均有一定的生长抑制作用。化合物 **1** 对 K562 细胞的抑制率最高,抑制率达 75.25%; 化合物 **2**、**3**、**6** 和 **26** 对 HeLa 细胞抑制率较强,均超过 60%; 化合物 **3** 对 LNCaP 细胞为 70.82%; 化合物 **2**、**3**、**6** 和 **26** 对 LNCaP 和 A549 细胞抑制率均超过 55%, 因此选择活性良好且高于阳性药的 **1**、**2**、**3**、**6**、**7** 和 **26** 来评价王枣子化合物浓度与癌细胞生长抑制作用的相关性, 并计算化合物的 IC₅₀ 值。结果见表 1, 化合物 **1** 在 K562 细胞的 IC₅₀ 值接近阳性对照组紫杉醇 (0.88 ± 0.46 μmol/L), 其 IC₅₀ 值 1.60 ± 0.10 μmol/L, 活性最佳。

表 1 部分化合物的体外抗肿瘤活性 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)
Table 1 Anti-tumor activity *in vitro* of some compounds ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

化合物 Compound	IC ₅₀ (μmol/L)			
	LNCaP	K562	A549	Hela
1	-	1.60 ± 0.10	-	-
2	5.22 ± 1.21	10.52 ± 0.25	9.01 ± 2.21	9.30 ± 0.43
3	3.72 ± 0.09	5.43 ± 1.17	4.48 ± 0.34	5.66 ± 1.10
6	4.91 ± 0.79	7.61 ± 0.15	-	3.35 ± 0.57
7	15.10 ± 5.30	-	6.05 ± 0.15	7.99 ± 1.30
26	2.20 ± 0.55	2.81 ± 0.81	4.75 ± 0.56	2.68 ± 0.98
紫杉醇 Paclitaxel	1.73 ± 0.14	0.88 ± 0.46	1.44 ± 0.28	1.89 ± 0.58

3 结论

本研究从王枣子乙醇提取物中共分离鉴定了 27 个化合物, 包括 7 个二萜化合物 (**1-7**), 9 个三萜化合物 (**8-16**)、3 个豆甾类化合物 (**17-19**)、2 个黄酮类化合物 (**20**、**21**)、1 个生物碱化合物 (**22**)、1 个倍半萜化合物 (**24**) 以及 4 个其它类化合物 (**23**、**25-27**)。除化合物 **2**、**3**、**7-10**、**19** 和 **27** 外, 均为首次从王枣子植物中分离得到。

通过体外抗肿瘤活性测试表明, 化合物 **1**、**2**、**3**、**6** 和 **26** 对 LNCaP、K562、A549 和 HeLa 四种癌细胞均有良好的抑制活性, 其中化合物 **3** 和 **6** 对 LNCaP 表现出较强的抑制性, IC₅₀ 值为 3.72 ± 0.09、2.20 ± 0.55 μmol/L, 接近于阳性药。化合物 **1** 对 K562 细胞增殖具有显著的抑制作用, IC₅₀ 值为 1.60 ± 0.10 μmol/L。化合物 **1**、**2**、**3** 和 **6** 为对映贝壳杉烷型化合物, 这种化合物具有 α-亚甲基环戊酮结构, 因此它具有较大的内应力, 提高了化合物的化学活性, 所以该部位可以被视为一个抗癌的活性区域, 与抗肿瘤功能密切相关。因此, 王枣子单体化合物在抗肿瘤方面具有研究潜力, 可进一步探索单体化合物的体内药效评价。本文系统性的研究了王枣子的化学成分, 以期寻找到更多具有生物活性的天然产物, 为王枣子的开发利用奠定基础。

参考文献

- 1 Ma HJ,Zhai KF,Han ZB,et al.*Isodon suzhouensis*(Lamiaceae):a new species from anhui[J].J Suzhou Univ(宿州学院学报),2022,37:41-45.
- 2 Zhou YP,Zhai KF,Duan H,et al.Research progress of *Rabdosia amethystoides*(Benth)[J].J Kaili Univ(凯里学院学报),2018,36:47-51.
- 3 Zhang YN,Jiang LL,Xue HY,et al.Terpenoids constituents and pharmacological activities of Chinese herbal *Isodon amethystoides* Cy Wu et Hsuan[J].J Liaoning Tradit Chin Med(辽宁中医杂志),2017,44:1998-2001.
- 4 Su Y,Cui J,Shi WW,et al.Research progress of *Rabdosia amethystoides*(Benth) Hare[J].Asia Pac Tradit Med(亚太传统医药),2011,7:155-158.
- 5 Gu YZ,Wei LL,Liu Y,et al.Progress on chemical components and pharmacological effects of Labiatae in recent 10 years[J].J Chin Med Mater(中药材),2023,46:511-524.
- 6 Tan X,Yu J,Luo H,et al.Design,synthesis,and antitumor activity evaluation of tanshinone analogues[J].J Guizhou Med Univ(贵州医科大学学报),2024,49:947-956.
- 7 Gui MY,Jin YR,Liu SY,et al.Chemical constituents of *Rabdosia iaponica*[J].Chin Pharm J(中国药学杂志),2000,35:14-15.
- 8 Yang XY,Zhang YH,Ding L,et al.Cytotoxic activity of a natural product wangzaozin A[J].Acta Phys-Chim Sin,2009,25:1749-1755.
- 9 Zhao Y,Huang SX,Yang LB,et al.Cytotoxic ent-kaurane diterpenoids from *Isodon henryi*[J].Planta Med,2009,75:65-69.
- 10 Liu HC,Xiang ZB,Wang Q,et al.Monomeric and dimeric ent-kauranoid-type diterpenoids from *Rabdosia japonica* and their cytotoxicity and anti-HBV activities[J].Fitoterapia,2017,118:94-100.
- 11 Ding L,Zhang Z,Liu G,et al.*Isolation,characterization and crystal structure of cytotoxic ent-kaurane diterpenoids from Isodon weisiensis* C. Y. Wu[J].Z Naturforsch B,2005,60:805-810.
- 12 Silva MG,Vieira IG,Mendes FN,et al.Variation of ursolic acid content in eight *Ocimum* species from northeastern Brazil[J].Molecules,2008,13:2482-2487.
- 13 Qiu JL,Chen JL,Wei YH,et al.A new triterpenoids and biological activities from *Lobelia davidii*[J].Chin Tradit Herb Drugs(中草药),2023,54:1713-1718.
- 14 Lu HY,Liang JY,Chen R,et al.Study on chemical constituents of *Rabdosia rubescens*(Hemsl) Hara herb[J].Chem Ind For Prod(林产化学与工业),2008,28:7-12.
- 15 Jiang B,Han WL,Zhang QW,et al.Chemical constituents from the aerial roots of *Ficus microcarpa*[J].J Chin Med Mater(中药材),2012,35:904-908

- 16 Jiang CZ,Zhang GJ,Li M,et al.Chemical constituents from the roots of *Rhodomyrtus tomentosa*[J].J Chin Med Mater(中药材),2023,46:390-394.
- 17 Shao M,Wang Y,Huang XJ,et al.Four new triterpenoids from the leaves of *Psidium guajava*[J].J Asian Nat Prod Res,2012,14:348-354.
- 18 Raga DD,Herrera AA,Ragasa YC,et al.Angio-suppressive triterpenoids from *Ardisia cf. elliptica*(Subgenus *tinus*) on duck(*Anas platyrhynchos* L.) chorioallantoic membrane[J].Chin J Nat Med(中国天然药物),2013,11:128-138.
- 19 Ragasa CY,Espineli DL,Agoo EM,et al.Chemical constituents of *Cinnamomum cebuense*[J].Chin J Nat Med(中国天然药物),2013,11:264-268.
- 20 Martins LR,Takahashi JA.Rearrangement and oxidation of β -amyrin promoted by growing cells of *Lecanicillium muscarinium*[J].Nat Prod Res,2010,24:787-774.
- 21 Niu XM,Li SH,Peng LY,et al.Constituents from *Limonia crenulata*[J].J Asian Nat Prod Res,2001,3:299-311.
- 22 Li WH,Chang ST,Chang SC,et al.Isolation of antibacterial diterpenoids from *Cryptomeria japonica* bark[J].Nat Prod Res,2008,22:1085-1093.
- 23 Ding YQ,Xiong Y,Zhou B,et al.Isolation and structural identification of flavonoids from *Aurantii Fructus*[J].China J Chin Mater Med(中国中药杂志),2015,40:2352-2356.
- 24 Hamdan D,El-Readi MZ,Tahrani A,et al.Chemical composition and biological activity of *Citrus jambhiri* Lush[J].Food Chem,2011,127:394-403.
- 25 Shen CX,Shao F,Zhang PZ,et al.Chemical constituents from leaves of *Dalbergia odorifera*[J].J Chin Med Mater(中药材),2022,45:2607-2613.
- 26 Ju Z,Yu W,Zhao Y,et al.Depsides from *Prunella vulgaris*[J].Chin Chem Lett(中国化学快报:英文版),2000,11:997-1000.
- 27 Xu XH,Ruan BQ,Jiang SH,et al.Megastigmanes and flavonoid glycosides of *Equisetum debile*[J].Chin J Nat Med(中国天然药物),2005,3:35-38.
- 28 Wang Y,Shi FY,Lu ZH,et al.Non-coumarins from the roots of *Angelica dahurica* var. *rormosana*[J].Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),2023,35:1724-1731.
- 29 Li GQ,Deng ZW,Li J,et al.Chemical constituents from starfish *Asterias rollestoni*[J].J Pharmacol Sci,2004,13:81-86.
- 30 Wen CZ,Shen MX,Li CJ,et al.Study on the chemical constituents and hypoglycemic activity of *Gastrodia elata* in Yiliang county from Zhaotong[J].J Chin Med Mater(中药材),2024,47:357-364.

收稿日期: 2024-05-15 接受日期: xxxx-xx-xx

基金项目: 国家自然科学基金(82460687); 贵州省科技计划项目(黔科合支撑[2024]一般068); 贵州省
卫生健康委员会科学技术基金(gzwbkj2024-240); 贵州省卫生健康委员会科学技术基金(gzwbkj2024-241)

*通信作者 Tel: 86-851-33350324; E-mail: nazi3647@sina.com