短指软珊瑚*Sinularia* sp.的化学成分和生物活性研究

孟　松[1,2], 张莉亭[2], 曾建昂[2], 魏　斌[1], 王　鸿[1], 郭跃伟[1,2*], 苏明智[2*]

(1. 浙江工业大学药学院, 长三角绿色制药协同创新中心, 浙江 杭州 310014;　2. 烟台新药创制山东省实验室/中科环渤海 (烟台) 药物高等研究院, 山东 烟台 264117)

摘要: 综合运用薄层色谱、硅胶正相柱层析、十八烷基硅烷反相柱层析、凝胶 (Sephadex LH-20) 柱层析、高效液相色谱 (HPLC) 等多种分离技术对采集自中国南海三亚西瑁岛附近海域的短指软珊瑚*Sinularia* sp.的化学成分进行分离, 并通过核磁 (NMR)、质谱 (MS)、红外 (IR) 以及量子化学计算等方法确定化合物的平面结构和立体构型。从该短指软珊瑚中分离得到了6个化合物, 分别鉴定为 (3*R*,6*S*)-3-((*R*)-sec-butyl)-6-isopropylmorpholine-2,5-dione (**1**)、oculatolide (**2**)、octahydro-4-hydroxy-3*R*-methyl-7-methylene-*R*-(1-methylethyl)-1*H*-indene-1-methanol (**3**)、*ent*-4(15)-eudesmene-1β,6α-diol (**4**)、5-*epi*-eudesm-4(15)-ene-1β,6β-diol (**5**)、ergosterol peroxide (**6**)。其中, 化合物**1**为新吗啉类化合物, 且化合物**3**～**5**为首次从该属软珊瑚中分离得到。在生物活性方面, 对化合物**1**～**6**进行了抗菌、抗炎和抗肿瘤活性筛选, 其中化合物**2**和化合物**6**具有显著且广谱的抗菌活性, 化合物**2**有较强的抗炎活性 (IC_{50} = 5 ± 0.03 mmol·L^{-1}) 且对人非小细胞肺癌细胞 (A549)、人结直肠腺癌细胞 (HT-29) 有较强的抗增殖活性, IC_{50}分别为17.27 ± 2.32和14.14 ± 0.72 mmol·L^{-1}。

关键词: 短指软珊瑚; 化学成分; 吗啉类; 抗菌; 抗炎; 抗肿瘤

中图分类号: R284　　**文献标识码**: A　　**文章编号**: 0513-4870(2026)02-0536-06

Study on the chemical constituents and biological activity of soft coral *Sinularia* sp.

MENG Song[1,2], ZHANG Li-ting[2], ZENG Jian-ang[2], WEI Bin[1], WANG Hong[1], GUO Yue-wei[1,2*], SU Ming-zhi[2*]

(*1. College of Pharmaceutical Science & Collaborative Innovation Center of Yangtze River Delta Region Green Pharmaceuticals, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China;　2. Shandong Laboratory of Yantai Drug Discovery, Bohai Rim Advanced Research Institute for Drug Discovery, Yantai 264117, China*)

Abstract: The chemical constituents of the soft coral *Sinularia* sp. collected off Ximao Island in the South China Sea were isolated by comprehensively utilizing various separation techniques such as thin-layer chromatography, silica gel column chromatography, octadecylsilane reverse phase column chromatography, Sephadex LH-20 column chromatography, and high-performance liquid chromatography (HPLC). The planar structure and stereochemistry of the isolated compounds were determined by nuclear magnetic resonance (NMR), mass spectrometry (MS), infrared spectroscopy (IR), and quantum chemical calculations. Six compounds were isolated from the titled soft coral and identified as (3*R*,6*S*)-3-((*R*)-sec-butyl)-6-isopropylmorpholine-2,5-dione (**1**), oculatolide (**2**), octahydro-4-hydroxy-3*R*-methyl-7-methylene-*R*-(1-methylethyl)-1*H*-indene-1-methanol (**3**), *ent*-4(15)-eudesmene-1β,6α-diol (**4**), 5-*epi*-eudesm-4(15)-ene-1β,6β-diol (**5**), and ergosterol peroxide (**6**), respectively. Among them, compound **1** was characterized as a new morpholine derivative, and compounds **3**－**5** were isolated for the first time from

收稿日期: 2025-09-18;　修回日期: 2025-11-07.
基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82404502); 山东省实验室项目 (SYS202205); 山东省重点研发计划资助项目 (2024CXPT029, 2025CXPT012).
*通讯作者 E-mail: ywguo@simm.ac.cn; mzsu@baridd.ac.cn
DOI: 10.16438/j.0513-4870.2025-1118

this genus of soft corals. In terms of biological activity, compounds **1**−**6** underwent screening for antibacterial, anti-inflammatory, and anti-cancer activities, compounds **2** and **6** exhibited significant and broad-spectrum antimicrobial activity, while compound **2** also showed potent anti-inflammatory (IC_{50} = 5 ± 0.03 mmol·L^{-1}) and strong anti-proliferative activity against human non-small cell lung cancer cells (A549) and human colorectal adenocarcinoma cells (HT-29) with IC_{50} values of 17.27 ± 2.32 and 14.14 ± 0.72 mmol·L^{-1}, respectively.

Key words: *Sinularia*; chemical constituent; morpholine; antibacteria activity; anti-inflammatory activity; anti-cancer activity

软珊瑚是隶属于刺胞动物门 (Cnidaria) 珊瑚虫纲 (Anthozoa) 八放珊瑚亚纲 (Octocorallia) 软珊瑚目 (Alcyonacea) 的海洋无脊椎动物。其所处的特殊海洋环境, 如低温、低氧、弱光、高盐及高压等, 造就了独特的代谢系统, 使其能够合成多样化的化学防御物质, 以抵御捕食者和微生物的侵袭。因此, 软珊瑚富含的次生代谢产物已成为药物发现的重要来源[1,2]。

近年来, 全球公共卫生面临严峻挑战, 尤其是耐药菌的广泛扩散显著限制了现有抗生素的疗效, 导致感染性疾病的治疗难度大幅增加[3,4]。在此背景下, 开发具有新颖结构的抗生素显得尤为迫切。与此同时, 慢性炎症性疾病的高发以及肿瘤治疗的瓶颈也推动了科研人员对天然药用潜力分子的探索。

短指软珊瑚*Sinularia* sp.广泛分布于印度−太平洋珊瑚礁区域, 该类生物富含大量结构新颖的萜类、甾体及含氮化合物, 这些分子不仅具有显著的抗菌活性, 还展现出抗炎、抗肿瘤等多种药理潜力[5-8]。因此, 海洋无脊椎动物特别是软珊瑚的次级代谢产物, 已成为对抗耐药菌和复杂疾病的重要先导化合物来源。本文以采集自中国南海的短指软珊瑚*Sinularia* sp.为研究对象, 结合多种现代分离手段与光谱学技术, 共分离并鉴定出了6个单体化合物 (图1), 包括一个新化合物**1**, 并对这些化合物进行了广泛的生物活性测试。

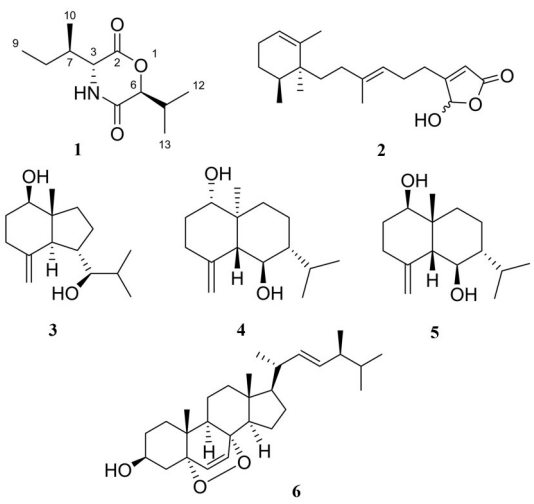


Figure 1　Chemical structures of compounds **1**−**6**

结果与讨论

1　化合物1的结构鉴定

化合物**1**是一种白色粉末状化合物, 易溶于甲醇。HR-ESI-MS显示**1**的准分子离子峰 $[M-H]^-$为*m*/*z* 212.127 9 (计算值$C_{11}H_{18}NO_3$ 212.128 7), 确定其分子式为$C_{11}H_{19}NO_3$, 分子量为奇数, 证明存在奇数个N原子, 不饱和度为3。^{1}H NMR波谱数据显示化合物**1**有四个甲基信号, 分别为δ_H 0.96 (3H, t, *J* = 7.4 Hz)、1.02 (3H, dd, *J* = 6.8, 1.8 Hz)、1.02 (d, *J* = 6.8, 1.8 Hz) 和1.05 (d, *J* = 6.8 Hz)。^{13}C NMR和DEPT波谱数据显示, 化合物**1**有11个碳信号, 包括两个酮羰基 (δ_C 168.7和167.7)、四个次甲基 (δ_C 58.3、37.3、30.9, 一个连氧次甲基δ_C 80.5)、一个亚甲基、四个甲基信号 (δ_C 18.6、18.1、15.5、10.7), 其信号归属如表1所示。通过将上述实测数据与文献报道数据进行仔细对比发现, 化合物**1**与环(异亮−缬)二肽[9]的核磁波谱数据十分相似, 区别在于与酮羰基相连的次甲基的化学位移, 文献中是与氮原子相连 (δ_C 59.0, C-6), 而化合物**1**中此碳原子的化学位移更偏向低场 (δ_C 80.5, C-6), 推测该碳原子连接了一个氧原子, 这与分子式相符。分析^{1}H-^{1}H COSY谱图显示H-11 (δ_H 2.16) 和H_3-12 (δ_H 1.02) /H_3-13 (δ_H 1.02) 存在明显相关, 揭示了化合物**1**中有一个异丙基片段的存在。从H-3 (δ_H 4.52) 到H-7 (δ_H 1.81) 再到H_3-10 (δ_H 1.05)/H-8 (δ_H 1.62～1.59) 和H-8 (δ_H 1.26) 到H-9 (δ_H 0.96) 的^{1}H-^{1}H COSY相关信号表明C-7, C-8, C-9, C-10组成了一个异丁基片段, 证实了以上推论。综上, 确定出了化合物**1**的平面结构。

推测化合物**1**由*D*-异亮氨酸 (*D*-isoleucine) 和2-羟基-3-甲基丁酸 (2-hydroxy-3-methylbutanoic acid) 脱水缩合而成 (图2B), 化合物1的C-3和C-7的相对构型与*D*-异亮氨酸一致, 为 (*R**,*R**), 但它们与C-6之间的相对构型无法确定。运用时间依赖的密度泛函理论-电子圆二色光谱 (TDDTF-ECD) 计算方法计算化合物**1**的四种可能的绝对构型**1a** (3*S*,6*R*,7*S*), **1b** (3*S*,6*S*,7*S*), **1c** (3*R*,6*S*,7*R*), **1d** (3*R*,6*R*,7*R*) 的理论ECD曲线。首先, 对四个候选绝对构型进行系统的构象搜索。随后, 在

Table 1 ^{1}H (600 MHz) and ^{13}C (150 MHz) NMR data for compound **1** in $CDCl_3$

No.	δ_H mult. (*J* in Hz)	δ_C
2	–	167.7 C
3	4.52 dd (10.1, 9.1)	58.3 CH
4	2.05 s	–
5	–	168.7 C
6	5.17 d (6.8)	80.5 CH
7	1.81 ov (12.6, 4.8)	37.3 CH
8	1.62−1.59, m	25.5 CH_2
	1.26 t (7.1)	
9	0.96 t (7.4)	10.7 CH_3
10	1.05 d (6.8)	15.5 CH_3
11	2.16, m	30.9 CH
12	1.02 dd (6.8, 1.8)	18.6 CH_3
13	1.02 dd (6.8, 1.8)	18.1 CH_3

B3LYP/6-31G*理论水平下对优势构象进行几何优化与频率计算, 以确保获得能量最低的构象, 并基于此计算其玻尔兹曼分布权重。最后, 以此优化后的几何结构为基础, 在PCM (极化连续介质模型) 溶剂模型下, 采用mPW1PW91泛函与6-311+G**基组, 进行TDDFT计算以模拟ECD光谱。各低能构象的谱图根据其玻尔兹曼分布加权平均得到理论ECD谱图。与实测ECD光谱曲线进行比较, 其中构型为**1c** (3*R*,6*S*,7*R*) 的理论计算ECD与实测曲线最为匹配 (图3), 因此确定化合物**1**的绝对构型为3*R*,6*S*,7*R*。最终化合物**1**被鉴定为 (3*R*,6*S*)-3-((*R*)-sec-butyl)-6-isopropylmorpholine-2,5-dione, 如图1所示。

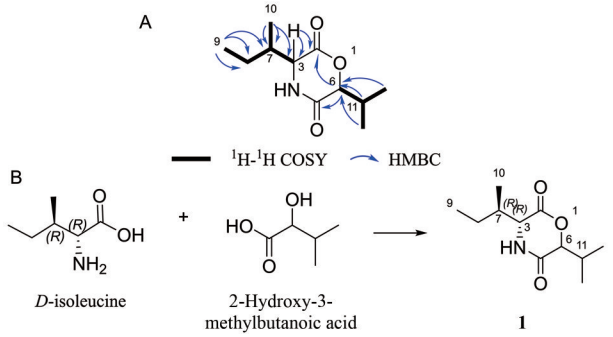


Figure 2 Key ^{1}H-^{1}H COSY, HMBC and NOESY correlations (A) and proposed possible biosynthesis pathway (B) of compound **1**

2 化合物的活性筛选

2.1 抗菌活性 本研究系统评价了化合物**1**～**6**对24株致病菌的抗菌活性。结果表明, 化合物**2**表现出显著的广谱抗菌作用, 其对革兰阳性菌、革兰阴性菌及多种耐药菌株的MIC值介于6.25～100 mmol·L^{-1}之间 (表2)。化合物**3**对*Streptococcus parauberis* KSP28显示出一定的抗菌活性。化合物**6**对*Pseudomonas fulva* ZXM181、*Photobacterium damselae* FP2244、*Photobacterium halotolerans* LMG 22194T和*Aeromonas salmonicida* AS42四种革兰阴性菌均具有抗菌活性, 其中对*Aeromonas salmonicida* AS42的抑制活性最强, MIC值为3.13 mmol·L^{-1}。

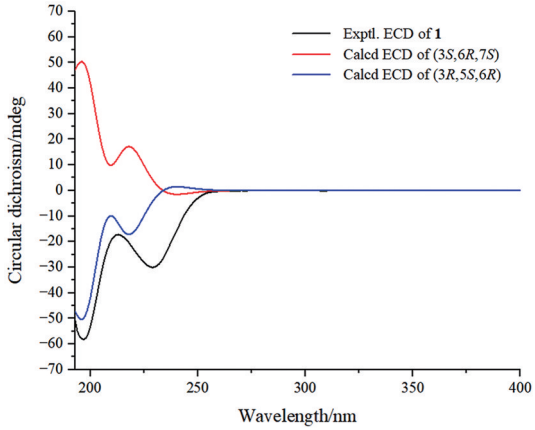


Figure 3 The experimental ECD spectrum and calculated ECD curve of compound **1**

此外, 本研究还评估了化合物**2**、**3**和**6**对以下菌株的抗菌活性: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC10145、*Pseudomonas aeruginosa* ZJ028、*Escherichia coli* ATCC25922、*Enterococcus faecium* MDR8、*Edwardsiella piscicida* TH1、*Vibrio parahaemolyticus* VP和*Vibrio alginolyticus* VA菌株的活性测试, 但在100 mmol·L^{-1}浓度下均未显示出抗菌活性。化合物**1**、**4**和**5**在100 mmol·L^{-1}浓度下对上述24株细菌中均未表现出抗菌活性。

2.2 抗炎活性 为了筛选*Sinularia* sp.中化合物对脂多糖 (LPS) 诱导的小鼠巨噬细胞炎症的改善作用, 在50 mmol·L^{-1}浓度下将化合物**1**～**6**分别处理小鼠巨噬细胞RAW264.7细胞24 h。采用Griess试剂检测LPS刺激的RAW264.7细胞上清中一氧化氮 (NO) 的浓度。化合物**2**对LPS诱导RAW264.7细胞NO生成有显著的抑制作用, 半数抑制浓度 (IC_{50}) 值为5 ± 0.03 mmol·L^{-1}。化合物**1**、**3**～**6**对50 mmol·L^{-1}浓度下未表现明显的抗炎活性。阳性药地塞米松的IC_{50}为0.26 ± 0.16 mmol·L^{-1}。

2.3 抗肿瘤活性 采用人急性髓系白血病细胞 (MV-411)、A549和HT-29细胞评估化合物**1**～**6**的抗增殖活性。实验结果表明, 化合物**2**对三种肿瘤细胞系均有显著的抗增殖活性, IC_{50}值分别为38.47 ± 2.67、17.27 ± 2.32和14.14 ± 0.72 mmol·L^{-1}, 其他五个化合物在50 mmol·L^{-1}对以上三种细胞均无显著的抗增殖活性。阳性药吉非替尼对MV-411细胞系的IC_{50} = 1.033 ± 0.14 mmol·L^{-1}, 阳性药紫杉醇对A549和HT-29细胞系的IC_{50}分别为0.35 ± 0.077和0.008 6 ± 0.016 mmol·L^{-1}。

Table 2　Results of activity tests of compounds **2**, **3**, **6** against 24 pathogenic bacteria (data shown for 17 active strains; 7 were inactive). MIC: Minimum inhibitory concentration; Tet: Tetracycline; Oxy: Oxytetracycline; Lev: Levofloxacin; Amp: Ampicillin

Strain	MIC/mmol·L^{-1}						
	2	**3**	**6**	Tet	Oxy	Lev	Amp
Methicillin-resistant *staphylococcus aureus* MRSA	6.25	>100	>100	25	6.25	25	25
Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* G1	25	>100	>100	0.18	0.39	>100	>100
Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* G4	50	>100	>100	0.39	0.18	>100	>100
Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* G7	25	>100	>100	0.18	0.39	>100	>100
Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* G8	25	>100	>100	0.18	0.09	100	>100
Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* G13	50	>100	>100	25	12.5	>100	>100
Oxytetracycline-resistant *streptococcus parauberis* SPOF3K	100	>100	>100	>50	25	3.12	1.56
Pseudomonas fulva ZXM181	>100	>100	50	1.56	0.39	0.04	100
Staphylococcus aureus SS119	12.5	>100	50	0.78	0.78	0.09	1.56
Enterobacter hormaechei 2R043	100	>100	>100	3.13	1.56	0.04	50
Enterobacter cloacae ZR042	100	>100	>100	6.25	1.56	0.04	50
Photobacterium damselae FP2244	6.25	>100	50	0.04	0.04	0.04	0.04
Photobacterium halotolerans LMG 22194T	>100	>100	50	0.39	0.78	0.04	0.09
Streptococcus agalactiae GBS	6.25	>100	>100	1.56	1.56	6.25	3.12
Streptococcus parauberis KSP28	25	100	100	6.25	3.12	3.12	12.5
Lactococcus garvieae MP5245	100	>100	100	0.78	0.39	0.18	1.56
Aeromonas salmonicida AS42	>100	>100	3.13	12.5	0.78	0.09	>50

实验部分

J-815型圆二色光谱仪 (日本Jasco公司), Erkinelmer 241 MC旋光仪 (美国珀金埃尔默股份有限公司), Nicolet iS50红外仪 (美国赛默飞世尔科技公司), Bruker DRX-600核磁共振波谱仪 (德国布鲁克拜厄斯宾公司)。Agilent G6520 Q-TOF高分辨质谱仪, Agilent 1260高效液相色谱仪, Agilent Eclipse XDB-C18半制备色谱柱 (美国Agilent公司)。硅胶 (200～300目, 300～400目, 中国青岛海洋化工有限公司), Sephadex LH-20凝胶 (瑞典Amersham Pharmacia Biotech公司), 薄层层析板G60 F-254 (青岛江友硅胶开发有限公司)。柱色谱与高效液相色谱所用溶剂分别为分析纯 (上海化学试剂有限公司) 和色谱纯 (北京迪科马科技)。DMEM (高糖) 培养液 (6125388)、胎牛血清 (FBS, B210765RP) 和胰蛋白酶 (3030741) 均购自美国Gibco公司; 脂多糖 (0000189842) 和格里斯 (Griess, SLCK8189) 均购自美国Sigma公司; 四环素 (Tet, SP524AG), 安耐吉化学有限公司; 土霉素 (Oxy, 707G034)、左氧氟沙星 (Lev, 1025C021)、氨苄西林 (Amp, 1227N031) 购自北京索莱宝科技有限公司; 紫杉醇 (J2126745, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司); 噻唑蓝 (MTT, P3244322)、地塞米松 (P1943388) 和吉非替尼 (P14422087) 均购自上海阿达玛斯试剂有限公司。

本研究的生物样本于2023年采集自于中国南海三亚西瑁岛海域, 水深15 m处, 采集后立即放入−20 ℃冰箱中冻存。经海南大学李秀保教授鉴定为*Sinularia* sp., 标本编号为23-YT-81, 样品保存于烟台新药创制山东省实验室/中科环渤海 (烟台) 药物高等研究院。

1　提取分离

将冷冻保存的软珊瑚 (干重920 g) 取出, 化冻后破碎, 丙酮超声提取3次, 直至TLC显示无明显斑点, 减压浓缩得到丙酮浸膏。将丙酮浸膏悬浮于400 mL蒸馏水中, 用等体积乙醚进行萃取, 萃取至上层无颜色, 得到萃取液, 减压浓缩得到乙醚相浸膏 (50 g)。

乙醚相浸膏的分离在配备硅胶 (300～400目) 固定相的中压液相色谱仪上进行, 用石油醚−乙酸乙酯体系 (100∶1→80∶1→40∶1→20∶1→10∶1→1∶1→1∶5) 和二氯甲烷−甲醇体系 (4∶1→2∶1→纯甲醇) 进行梯度洗脱, 得到极性由低到高的10个组分 (A～J)。

组分G经过Sephadex LH-20凝胶柱层析, 石油醚−二氯甲烷−甲醇 (2∶1∶1) 作为流动相等度洗脱, 得到GA～GE五个亚馏分, GC经半制备HPLC等度洗脱, 洗脱条件为65%乙腈−水, 得到化合物**1** (2.7 mg, t_R = 31 min)。

组分H经过十八烷基硅烷反相柱层析, 用甲醇−蒸馏水体系进行梯度洗脱 (10%→100%), 得到十三段HA～HM亚馏分。HA经半制备HPLC 30%乙腈−水等度洗脱, 得到化合物**4** (5.7 mg, t_R = 22 min) 和化合物**5** (0.8 mg, t_R = 23 min)。HB经过硅胶柱层析 (200～300目) 以石油醚−乙酸乙酯 (50∶1→1∶1) 体系梯度洗

脱得到化合物**3**。HG经半制备HPLC用75%乙腈−水等度洗脱, 得到化合物**2** (4.5 mg, t_R = 15 min)。HL经半制备HPLC洗脱条件为80%乙腈−水进行洗脱, 得到化合物**6** (0.8 mg, t_R = 32 min)。

2 结构鉴定

化合物**1**: 白色粉末, $[\alpha]_D^{25}$ −41 (*c* 0.30, $CHCl_3$), IR (KBr): 2 964, 2 929, 1 748, 1 659, 1 650, 1 540, 1 221 cm^{-1}, ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 和 ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 数据见表1, HR-ESI-MS *m*/*z* 212.127 9 $[M-H]^-$ (计算值 $C_{11}H_{18}NO_3$ 212.128 7)。

化合物**2**: 黄色油状, 分子式为 $C_{20}H_{30}O_3$, $[\alpha]_D^{25}$ +2 (*c* 0.20, $CHCl_3$), ESI-MS: *m*/*z* 318 $[M^+]$, ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ_H 5.98 (1H, s), 5.87 (1H, m), 5.43～5.38 (1H, m), 5.09 (1H, q, *J* = 1.3 Hz), 2.53 (1H, dtd, *J* = 16.6, 7.5, 1.5 Hz), 2.44～2.36 (1H, m), 2.33～2.28 (2H, m), 2.01～1.92 (3H, m), 1.88～1.83 (1H, m), 1.62 (6H, d, *J* = 1.5 Hz), 1.03 (3H, s), 0.94 (3H, d, *J* = 6.9 Hz)。^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ_C 139.4 (C-1), 122.9 (C-2), 24.1 (C-3), 27.6 (C-4), 37.7 (C-5), 39.6 (C-6), 34.6 (C-7), 35.8 (C-8), 138.9 (C-9), 121.4 (C-10), 25.3 (C-11), 27.8 (C-12), 169.1 (C-13), 117.9 (C-14), 170.0 (C-15), 98.9 (C-16), 19.7 (C-17), 16.1 (C-18), 26.5 (C-19), 16.4 (C-20)。以上数据与文献[10]报道的数据一致, 鉴定该化合物为oculatolide。

化合物**3**: 白色粉末, 分子式为 $C_{15}H_{26}O_2$, $[\alpha]_D^{25}$ +33 (*c* 0.90, $CHCl_3$), ESI-MS: *m*/*z* 238 $[M^+]$, ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ_H 4.95 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 4.81 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 3.59 (1H, dd, *J* = 11.3, 4.9 Hz), 3.23 (1H, dd, *J* = 9.8, 2.5 Hz), 1.00 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 0.91 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.67 (3H, s)。^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ_C 79.1 (C-1), 32.0 (C-2), 35.1 (C-3), 149.1 (C-4), 56.6 (C-5), 39.5 (C-6), 82.9 (C-7), 26.2 (C-8), 37.4 (C-9), 49.7 (C-10), 32.1 (C-11), 20.7 (C-12), 14.9 (C-13), 12.4 (C-14), 107.8 (C-15)。以上数据与文献[11]报道的数据一致, 鉴定该化合物为octahydro-4-hydroxy-3*R*-methyl-7-methylene-*R*-(1-methylethyl)-1*H*-indene-1-methanol。

化合物**4**: 白色粉末, 分子式为 $C_{15}H_{26}O_2$, $[\alpha]_D^{25}$ +39 (*c* 0.60, $CHCl_3$), ESI-MS: *m*/*z* 238 $[M^+]$, ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ_H 5.02 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 4.74 (1H, d, *J* = 1.7 Hz), 3.73 (1H, t, *J* = 9.9 Hz), 3.44 (1H, dd, *J* = 11.6, 4.7 Hz), 0.95 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.87 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.71 (3H, s)。^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ_C 79.2 (C-1), 35.2 (C-2), 32.0 (C-3), 146.2 (C-4), 55.9 (C-5), 67.3 (C-6), 49.4 (C-7), 18.3 (C-8), 36.4 (C-9), 41.8 (C-10), 26.1 (C-11), 16.3 (C-12), 21.2 (C-13), 108.0 (C-14), 11.7 (C-15)。以上数据与文献[12]报道的数据一致, 鉴定该化合物为*ent*-4(15)-eudesmene-1β,6α-diol。

化合物**5**: 白色粉末, 分子式为 $C_{15}H_{26}O_2$, $[\alpha]_D^{25}$ −26 (*c* 0.05, $CHCl_3$), ESI-MS: *m*/*z* 238 $[M^+]$, ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ_H 4.98 (1H, s), 4.83 (1H, s), 3.94 (1H, dd, *J* = 11.7, 4.8 Hz), 0.94 (3H, d, *J* = 7.1 Hz), 0.87 (3H, s), 0.84 (3H, d, *J* = 6.9 Hz)。^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ_C 68.3 (C-1), 31.2 (C-2), 29.9 (C-3), 145.6 (C-4), 61.7 (C-5), 67.3 (C-6), 49.2 (C-7), 18.2 (C-8), 34.5 (C-9), 40.2 (C-10), 26.6 (C-11), 21.1 (C-12), 16.3 (C-13), 21.5 (C-14), 114.5 (C-15)。以上数据与文献[11]报道的数据一致, 鉴定该化合物为5-*epi*-eudesm-4(15)-ene-1β,6β-diol。

化合物**6**: 白色粉末, 分子式为 $C_{28}H_{44}O_3$, $[\alpha]_D^{25}$ −25 (*c* 0.40, $CHCl_3$), ESI-MS: *m*/*z* 428 $[M^+]$, ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ_H 6.60 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.29 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 5.43 (1H, dd, *J* = 6.1, 2.0 Hz), 1.09 (3H, s), 1.00 (3H, d, *J* = 6.5 Hz), 0.91 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.84 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.82 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.74 (3H, s)。^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ_C 33.2 (C-1), 30.7 (C-2), 66.5 (C-3), 36.2 (C-4), 82.8 (C-5), 135.3 (C-6), 130.9 (C-7), 78.5 (C-8), 48.3 (C-9), 38.1 (C-10), 25.7 (C-11), 40.0 (C-12), 43.7 (C-13), 51.8 (C-14), 20.8 (C-15), 28.8 (C-16), 56.0 (C-17), 13.1 (C-18), 17.7 (C-19), 38.1 (C-20), 21.0 (C-21), 135.3 (C-22), 132.6 (C-23), 41.3 (C-24), 33.2 (C-25), 20.1 (C-26), 19.8 (C-27), 17.7 (C-28)。以上数据与文献[13]报道的数据一致, 鉴定该化合物为ergosterol peroxide。

3 生物活性测试

3.1 抗菌活性 本实验的菌株: 铜绿假单胞菌 *Pseudomonas aeruginosa* ATCC10145、铜绿假单胞菌 *Pseudomonas aeruginosa* ZJ028、黄褐假单胞菌 *Pseudomonas fulva*ZXM181、金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* SS119、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* MRSA、大肠杆菌 *Escherichia coli* ATCC25922、阴沟肠杆菌 *Enterobacter cloacae* ZR042、霍氏肠杆菌 *Enterobacter hormaechei* 2R043、耐药屎肠球菌 *Enterococcus faecium* MDR8、美人鱼发光杆菌 *Photobacterium damselae* FP2244、耐盐发光杆菌 *Photobacterium halotolerans* LMG 22194T、副乳房链球菌 *Streptococcus parauberis* KSP28、耐药副乳房链球菌 oxytetracycline-resistant *Streptococcus parauberis* SPOF3K、杀鲑气单胞菌 *Aeromonas salmonicida* AS42、格氏乳球菌 *Lactococcus garvieae* MP5245、副溶血性弧菌 *Vibrio parahaemolyticus* VP、溶藻性弧菌 *Vibrio alginolyticus* VA由韩国国家渔业研究与发展研究所提供。万古霉素耐药粪肠球菌 vancomycin-resistant

Enterococcus Faecium G1、G4、G7、G8和G13由上海交通大学医学院附属瑞金医院提供。无乳链球菌*Streptococcus agalactiae* GBS和爱德华氏菌*Edwardsiella piscicida* TH1由中国热带农业科学院提供。

采用微量肉汤稀释法测定MIC值, 将冻存于−80 ℃的甘油冻存管的菌液在化冻后使用LB固体培养基活化 (37 ℃, 12 h)。挑取单菌落至液体培养基中37 ℃振荡培养12 h, 菌液经LB液体培养基稀释至终浓度5×10^5 CFU·mL^{-1}作为工作菌悬液。待测化合物溶于DMSO使其浓度为20 mmol·L^{-1}, 并等比稀释9个浓度梯度作为待测溶液。向96孔板中加入95 mL的工作菌悬液和5 mL的待测溶液, 阴性对照组加入95 mL和5 mL DMSO, 每个浓度梯度重复3次, 密封后置于37 ℃培养12 h后测定MIC值。本实验采用Tet、Oxy、Lev、Amp作为阳性对照药。

3.2　抗炎活性　RAW 264.7细胞购自武汉普诺赛生命科技有限公司。细胞于含10%胎牛血清及1%青霉素−链霉素双抗的DMEM高糖培养基中培养至80%汇合度。取对数生长期细胞, 以每孔3.0×10^4个细胞的密度接种于96孔板 (每孔100 mL培养基), 在37 ℃、5% CO_2条件下贴壁培养24 h。实验分为空白对照组、LPS模型组 (0.05 mg·mL^{-1})、给药组 (待测化合物浓度为50、25、12.5、6.25、3.125 mmol·L^{-1}) 及阳性对照组 (地塞米松, 1 mmol·L^{-1})。除空白对照组外, 其余各组均加入LPS (终浓度0.05 mg·mL^{-1}) 刺激24 h, 并于刺激前预孵育1 h。收集细胞上清70 mL, 与等体积Griess试剂避光反应15 min, 于546 nm处测定吸光度, 根据亚硝酸钠标准曲线计算NO释放量。计算公式为: (OD值LPS测试组−OD值化合物测试组) / (OD值LPS组−OD值空白组) × 100%。

3.3　抗肿瘤活性　MV-411、A549和HT-29细胞均购自武汉普诺赛生命科技有限公司。将细胞以每孔3×10^3个的密度接种于96孔板, 每孔加入含10% FBS的DMEM高糖培养基100 mL, 置于37 ℃、5% CO_2培养箱中贴壁培养24 h。设置受试化合物的5个浓度梯度 (3.125、6.25、12.5、25、50 mmol·L^{-1}) 及溶剂对照组 (0.1% DMSO)。药物处理72 h后, 每孔加入20 mL MTT溶液 (5 mg·mL^{-1}, 以PBS配制), 继续孵育4 h。离心 (1 000 ×*g*, 5 min) 后弃去上清, 每孔加入150 mL DMSO, 振荡10 min以充分溶解甲臜结晶。于490 nm波长下检测各孔OD值, 每组设3个复孔, 结果以平均值表示。细胞存活率按公式 (实验组OD值/对照组OD值) × 100%计算, 并采用GraphPad Prism 10软件拟合半数抑制浓度。

作者贡献: 孟松为本文第一作者, 负责化合物的分离、鉴定、活性筛选和文章撰写; 张莉亭和曾建昂进行了药理活性筛选; 魏斌副教授对实验中遇到的问题进行指导并负责相关稿件的修改; 王鸿、郭跃伟、苏明智负责实验设计、稿件修改等工作。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

References

[1] Elkhouly HB, Attia EZ, Khedr AIM, et al. Recent updates on *Sinularia* soft coral [J]. Mini Rev Med Chem, 2022, 22: 1152-1196.

[2] Liu CQ, Yang QB, Zhang L, et al. An overview of secondary metabolites from soft corals of the genus *Capnella* over the five decades: chemical structures, pharmacological activities, NMR data, and chemical synthesis [J]. Mar Drugs, 2024, 22: 402-450.

[3] Ananth S, Adeoti AO, Ray A, et al. Healthcare worker views on antimicrobial resistance in chronic respiratory disease [J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2025, 14: 1-12.

[4] Wolford H, McCarthy NL, Baggs J, et al. Antimicrobial-resistant infections in hospitalized patients [J]. JAMA Netw Open, 2025, 8: e2462059.

[5] Chen WT, Li Y, Guo YW. Terpenoids of *Sinularia* soft corals: chemistry and bioactivity [J]. Acta Pharm Sin, 2012, 2: 227-237.

[6] Liang LF, Li YF, Liu HL, et al. Chemistry and bioactivity of secondary metabolites from the soft corals of the genus *Sinularia*: research advances [J]. J Int Pharm Res (国际药学研究杂志), 2013, 40: 643-669.

[7] Yan X, Liu J, Leng X, et al. Chemical diversity and biological activity of secondary metabolites from soft coral genus *Sinularia* since 2013 [J]. Mar Drugs, 2021, 19: 335-360.

[8] Li YF, Dai HX, Li XW. Research progress on the biological activity of marine-derive 1,6-naphthyridine nature products [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2025, 60: 2097-2105.

[9] Slater GP. Gas-liquid chromatography of 2, 5-diketopiperazines as their trifluoroacetyl derivatives [J]. J Chromatogr, 1972, 64: 166-169.

[10] Yu S, Deng Z, Proksch P, et al. Oculatol, oculatolide, and A-nor sterols from the sponge *Haliclona oculata* [J]. J Nat Prod, 2006, 69: 1330-1334.

[11] Zhang HJ, Tan GT, Santarsiero BD, et al. New sesquiterpenes from *Litsea verticillata* [J]. J Nat Prod, 2003, 66: 609-615.

[12] Nagashima F, Kishi K, Hamada Y, et al. *ent*-Verticillane-type diterpenoids from the Japanese liverwort *Jackiella javanica* [J]. Phytochemistry, 2005, 66: 1662-1670.

[13] Ioannou E, Abdel-Razik AF, Zervou M, et al. 5*α*,8*α*-Epidioxysterols from the gorgonian *Eunicella cavolini* and the ascidian *Trididemnum inarmatum*: isolation and evaluation of their antiproliferative activity [J]. Steroids, 2009, 74: 73-80.