

宽药青藤化学成分及其细胞毒活性研究

徐娟娟¹, 黄小芳¹, 谭钦刚^{1,2*} (1. 桂林医学院药学院, 广西 桂林 541199; 2. 中国科学院昆明植物研究所, 植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室, 昆明 650201)

摘要:目的 研究民族药用植物宽药青藤的化学成分及其细胞毒活性。方法 运用正相、反相硅胶, Sephadex LH-20 凝胶等分离材料以及高效液相色谱法对宽药青藤乙酸乙酯层提取物的化学成分进行分离, 通过核磁共振、质谱等光谱数据和物理化学性质鉴定化合物结构, 并对分离得到的化合物进行细胞毒活性测试。结果 从宽药青藤中共分离得到 14 个化合物, 分别为 actinodaphnine(1)、norisoboldine(2)、芒籽香碱(3)、pityriacitrin(4)、3,3',4'-三甲氧基鞣花酸(5)、(+)-丁香脂素(6)、(+)-松脂素(7)、臭矢菜素 A(8)、豆甾-4,6,8(14),22-四烯-3-酮(9)、甘草素(10)、菝葜亭(11)、异嗪皮啉(12)、大黄素甲醚(13)和大黄酚(14); 四唑盐(MTT)比色法结果显示, 所测试的 10 个化合物对 MGC-803、T-47D 及 T-24 细胞增殖无明显抑制作用。结论 所有化合物均为首次从该植物中分离得到, 化合物 11~13 为首次从该属植物中得到。

关键词: 莲叶桐科; 宽药青藤; 芒籽香碱; 细胞毒活性

doi:10.11669/cpj.2024.24.003 中图分类号:R282 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)24-2315-07

Chemical Constituents from *Illigera celebica* and Their Cytotoxicity Activity

XU Juanjuan¹, HUANG Xiaofang¹, TAN Qingang^{1,2*} (1. School of Pharmaceutical Sciences, Guilin Medical University, Guilin 541199, China; 2. State Key Laboratory of Phytochemistry and Plant Resources in West China, Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650201, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To isolate and identify the chemical constituents of the ethnic medicinal plant *Illigera celebica* and their cytotoxic activities. **METHODS** The ethyl acetate extracts of *I. celebica* were isolate and purified by silica gel, Rp-18, Sephadex LH-20 gel column chromatographies and preparative HPLC method. The chemical structures of the isolates were illustrated by comparison their physicochemical properties and spectroscopic data with those reported. The cytotoxicity was evaluated by MTT method. **RESULTS** Fourteen compounds were isolated and identified as actinodaphnine (1), norisoboldine (2), atheroline (3), pityriacitrin (4), 3,3',4'-tri-*O*-methylellagic acid (5), (+)-syringaresinol (6), (+)-pinosresinol (7), cleomiscosin A (8), stigmasta-4,6,8(14), 22-tetraen-3-one (9), liquiritigenin (10), scopoletin (11), isofraxidin (12), physcion (13) and chrysophamol (14). The tested compounds showed no significant cytotoxic activity against the MGC-803, T-47D and T-24 cell lines. **CONCLUSION** All the isolates are obtained from this medicinal plant for the first time, and compounds 11-13 are obtained from *Illigera* genus for the first time.

KEY WORDS: Hernandiaceae; *Illigera celebica*; atheroline; cytotoxic activity

宽药青藤为莲叶桐科(Hernandiaceae)青藤属(*Illigera*)植物,主产于云南、广东、广西等地^[1],壮药将其称为白吹风散,傣药称其为保龙甩,其根、茎用于治疗风湿关节痛,头风痛等^[2]。青藤属植物主要含有生物碱类、萜类、酚酸类等化学成分,具有解热镇痛、抗炎、抗肿瘤、抗血栓以及抑制胆碱酯酶等

作用^[3]。目前国内外对该属植物的研究主要集中在香青藤(*I. aromatica*)、蒙自青藤(*I. henryi*)等^[3]。课题组前期对红花青藤(*I. rhodantha*)^[4]和小花青藤(*I. parviflora*)^[5]的化学成分及其生物活性进行了研究,为了对该属植物药用物质基础有更深入的了解,本实验从宽药青藤乙酸乙酯提取物中分离鉴

基金项目:国家自然科学基金项目资助(82060783);植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室(中国科学院昆明植物研究所)开放课题项目资助(P2022-KF13)

作者简介:徐娟娟,女,硕士研究生 研究方向:药物研发与转化 * **通讯作者:**谭钦刚,男,博士,教授 研究方向:天然药物化学
Tel:(0773)5203823

定了 14 个化合物(图 1),细胞毒实验表明,所测试的 10 个化合物对人胃癌细胞 MGC-803、人乳腺癌细胞 T-47D 和人膀胱癌细胞 T-24 的增殖没有明显抑制作用。本文首次报道宽药青藤的化学成分及其细胞毒活性。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Bruker DRX(400 MHz,500 MHz,600 MHz)核磁共振仪(德国 Bruker 公司);LCMS-8030 色谱质谱联

用仪(日本 SHIMADZU 公司);柱层析硅胶(200~300 目)、薄层色谱硅胶板(中国烟台江友硅胶开发有限公司);Rp-18(10~65 μm)(德国 Merck KGaA 公司);葡聚糖凝胶 Sephadex LH-20(瑞士 Pharmacia 公司);Agilent 1260-II 制备系统(美国 Agilent 公司);MCO-15AC 二氧化碳细胞培养箱(日本 Sanyo 公司);XSBIA 倒置显微镜(中国上海蔡康光学仪器有限公司);Tecan Infinite F200/M200 酶标仪(瑞士 Tecan 公司);电子天平(中国梅特勒-托利多仪器上海有限公司);超纯水仪(美国 Millipore 公司)。

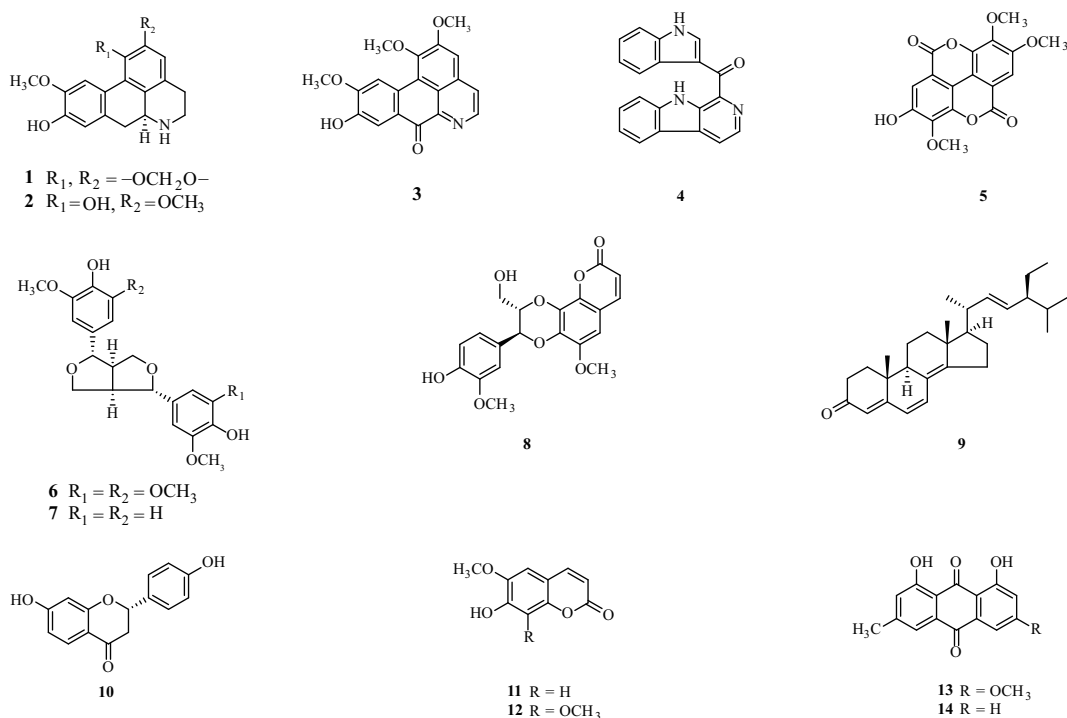


图 1 宽药青藤中的化学成分(1~14)

Fig. 1 The chemical constituents of *Illigera celebica*(1-14)

1.2 试剂和细胞

提取分离用分析纯乙醇、甲醇、石油醚等试剂(中国四川西陇科学有限公司);色谱纯甲醇和乙腈(美国 Fisher 公司);体积分数 10% 的硫酸-乙醇显色剂;改良碘化铋钾显色剂。四唑盐(MTT)、紫杉醇、磷酸盐缓冲溶液(PBS)(中国北京索莱宝科技有限公司);改良伊戈尔培养基(DMEM)高糖培养基和胎牛血清(美国 Thermo Fisher 公司);质量体积比 0.25% 胰蛋白酶(美国 Sigma-Aldrich 公司);MGC-803、T-47D 和 T-24 细胞购自中国科学院细胞库。

1.3 材料

样品于 2019 年 1 月采自广西德保县,由广西植物研究所黄俞淞副研究员鉴定为莲叶桐科青藤属宽

药青藤(*Illigera celebica* Miq.)的干燥藤茎,凭证标本(No. tic-201901)保存于桂林医学院药学院广西药物分子发现与成药性优化重点实验室。

2 方法

2.1 提取与分离

干燥并粉碎后的宽药青藤藤茎 10 kg 用体积分数 75% 乙醇室温下浸提 3 次,每次 3 d,提取液合并后减压浓缩成膏状(134 g),加入 1.8 L 水使成混悬液并加入浓硫酸调节 pH 值至 2~3,过滤,用等体积石油醚萃取滤液 3 次,以除去非碱成分;用氨水将酸水层调节 pH 值至 7~8 后用等体积乙酸乙酯萃取 3 次,乙酸乙酯层提取物为总碱(55 g)。总碱样品以

Rp-18 柱色谱(甲醇-水,30%~100%)分离,得到 Fr. I-Fr. X。

Fr. III 经 LH-20 柱色谱(甲醇)所得 Frs. III-1 经 Rp-18(10%~60%,甲醇-水),再经 HPLC 纯化(65%,甲醇-水,6 mL·min⁻¹,*t_R* = 26 min)得化合物 **8**(5.3 mg)。Fr. IV 经 LH-20 柱色谱(甲醇)所得 Frs. IV-2 和 Frs. IV-3 分别经 HPLC 纯化(32%,甲醇-水,8 mL·min⁻¹)得化合物 **6**(*t_R* = 43 min, 8.6 mg)和 **7**(*t_R* = 57 min, 7.8 mg); Frs. IV-4 经 HPLC 纯化(55%,甲醇-水,8 mL·min⁻¹,*t_R* = 47 min)得化合物 **3**(4.2 mg); Frs. IV-5 经 Rp-18(40%~60%,甲醇-水)所得 Frs. IV-5-1 先后经 LH-20 柱色谱(甲醇)和 HPLC(20%,甲醇-水,8 mL·min⁻¹)纯化得化合物 **11**(*t_R* = 31 min, 5.4 mg)和 **12**(*t_R* = 34 min, 5.6 mg)。Fr. VI 经 LH-20 柱色谱(甲醇)所得 Frs. VI-1 经 Rp-18(50%~80%,甲醇-水),LH-20 柱色谱(甲醇),再经 HPLC 纯化(85%,甲醇-水,8 mL·min⁻¹)得化合物 **13**(*t_R* = 84 min, 4.2 mg)和 **14**(*t_R* = 88 min, 5.5 mg); 所得 Frs. VI-2 经 LH-20 柱色谱(甲醇)和 HPLC 纯化(25%,乙腈-水,8 mL·min⁻¹,*t_R* = 76 min)得化合物 **2**(5.8 mg)。Fr. VII 经 LH-20 柱色谱(甲醇)所得 Frs. VII-1 经 Rp-18(60%~70%,甲醇-水),再经 HPLC(45%,甲醇-水,8 mL·min⁻¹,*t_R* = 56 min)纯化得化合物 **1**(6.6 mg)。Fr. IX 经 LH-20 柱色谱(甲醇)所得 Frs. IX-1 经 HPLC 纯化(35%,甲醇-水,8 mL·min⁻¹,*t_R* = 78 min)得化合物 **4**(5 mg), Frs. IX-6 经 HPLC 纯化(50%,甲醇-水,8 mL·min⁻¹)得化合物 **10**(*t_R* = 52 min, 5.5 mg)和 **5**(*t_R* = 59 min, 6.5 mg)。Fr. X 经正相硅胶并用石油醚-乙酸乙酯(1:0~0:1)洗脱所得 Frs. X-4 经 HPLC(95%,甲醇-水,8 mL·min⁻¹,*t_R* = 33 min)纯化得化合物 **9**(4.2 mg)。

2.2 细胞毒活性

取对数生长期的肿瘤细胞接种于 96 孔板中(每孔 6 000 个)并贴壁 12 h,弃去培养基,分别加入 100 μL 200,100,50,25,12.5 μmol·L⁻¹的供试品样品,平行每组设立 3 个复孔,同时设置空白对照和阴性对照,紫杉醇作为阳性对照。在 37 °C,体积分数 5% CO₂ 条件下孵育 24 h 后,每孔加入 10 μL MTT(5 mg·mL⁻¹)继续培养 4 h,弃去培养液,加入 100 μL 二甲亚砜(DMSO),摇床低速震荡 10 min,用酶标仪于 490 nm 处测定吸光度(A)值,采用 SPSS 26.0 统计软件计算细胞抑制率及半数抑制浓度(IC₅₀)值。

3 结果

3.1 结构鉴定

化合物 **1**:棕色粉末,m. p. 205~207 °C。C₁₈H₁₇NO₄, ESI-MS *m/z* 312 [M + H]⁺。¹H-NMR(500 MHz, CD₃OD)δ_H:6.63(1H, s, H-3), 3.22(1H, m, H-5a), 2.94(1H, dd, *J* = 5.0, 17.0 Hz, H-5b), 3.68(1H, m, H-6a), 3.33(1H, m, H-6b), 4.30(1H, dd, *J* = 5.0, 14.0 Hz, H-7), 3.01(1H, dd, *J* = 5.0, 14.0 Hz, H-8a), 2.86(1H, t, *J* = 14.0 Hz, H-8b), 6.75(1H, s, H-10), 7.66(1H, s, H-13), 6.13(1H, d, *J* = 1.0 Hz, -O-CH_{2a}-O-), 5.98(1H, d, *J* = 1.0 Hz, -O-CH_{2b}-O-), 3.85(3H, s, 12-OCH₃)。 ¹³C-NMR(125 MHz, CD₃OD)δ_C:143.8(C-1), 149.8(C-2), 107.7(C-3), 125.5(C-4), 26.6(C-5), 42.8(C-6), 54.4(C-7), 33.8(C-8), 126.8(C-9), 116.1(C-10), 147.9(C-11), 148.3(C-12), 112.1(C-13), 123.0(C-14), 117.8(C-15), 121.6(C-16), 102.6(-O-CH₂-O-), 56.5(12-OCH₃)。以上数据与文献[6]报道的 actinodaphnine 基本一致。

化合物 **2**:白色无定形粉末,m. p. 113~115 °C。C₁₈H₁₉NO₄, ESI-MS *m/z* 314 [M + H]⁺。¹H-NMR(500 MHz, CD₃OD)δ_H:6.66(1H, s, H-3), 3.37~3.13(2H, m, H-4), 3.08~2.74(4H, m, H-5, H-6), 4.17(1H, dd, *J* = 5.0, 14.0 Hz, H-7), 6.76(1H, s, H-8), 8.01(1H, s, H-11), 3.61(3H, s, 2-OCH₃), 3.87(3H, s, 10-OCH₃)。 ¹³C-NMR(125 MHz, CD₃OD)δ_C:152.3(C-1), 127.9(C-1a), 127.9(C-1b), 145.2(C-2), 115.5(C-3), 128.0(C-3a), 26.3(C-4), 42.6(C-5), 54.5(C-6a), 34.3(C-7), 124.3(C-7a), 116.0(C-8), 147.7(C-9), 148.3(C-10), 112.9(C-11), 121.3(C-11a), 60.4(2-OCH₃), 56.6(10-OCH₃)。以上数据与文献[7]报道的 norisoboldine 基本一致。

化合物 **3**:红色针状晶体(MeOH),m. p. 220~221 °C。C₁₉H₁₅NO₅, ESI-MS *m/z* 338 [M + H]⁺。¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃)δ_H:7.19(1H, s, H-3), 7.78(1H, d, *J* = 5.0 Hz, H-4), 8.90(1H, d, *J* = 5.0 Hz, H-5), 8.09(1H, s, H-8), 8.81(1H, s, H-11), 4.02(3H, s, 1-OCH₃), 4.09(6H, d, *J* = 11.0 Hz, 2, 12-OCH₃)。 ¹³C-NMR(125 MHz, CDCl₃)δ_C:150.5(C-1), 156.4(C-2), 106.8(C-3), 135.1(C-3a), 120.9(C-3b), 118.8(C-3c), 123.8(C-4), 144.4(C-5), 144.8(C-6a), 180.3(C-7), 126.4(C-7a), 113.3(C-8), 147.5(C-9), 152.9(C-10), 110.6(C-11), 127.1(C-11a), 55.6(1-OCH₃), 60.3(2-OCH₃), 56.4(10-

OCH₃)。以上数据与文献[8]报道的芒籽香碱基本一致。

化合物4:黄色粉末, m. p. 227 ~ 229 °C。C₂₀H₁₃N₃O, ESI-MS *m/z* 312 [M + H]⁺。¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ_H: 8.58 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, H-3), 8.15 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, H-4), 8.18 (1H, dd, *J* = 7.8, 0.6 Hz, H-5), 7.32 ~ 7.36 (2H, m, H-6, H-6'), 7.62 (1H, d, *J* = 0.6 Hz, H-7), 7.61 (1H, m, H-8), 9.46 (1H, d, *J* = 3.0 Hz, H-2'), 8.70 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H-4'), 7.40 (1H, m, H-5'), 7.49 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-7'), 10.77 (1H, s, 9-NH), 8.76 (1H, s, 1'-NH)。¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ_C: 138.3 (C-1), 136.9 (C-3), 117.9 (C-4), 131.5 (C-4a), 121.8 (C-5), 120.9 (C-5a), 20.4 (C-6), 129.1 (C-7), 112.0 (C-8), 141.2 (C-8a), 136.6 (C-9a), 189.1 (C-10), 1137.5 (C-2'), 115.9 (C-3'), 127.4 (C-3a'), 122.7 (C-4'), 122.9 (C-5'), 123.7 (C-6'), 111.3 (C-7'), 135.5 (C-7a')。以上数据与文献[9]报道的 pityriacitrin 基本一致。

化合物5:白色粉末, m. p. 287 ~ 289 °C。C₁₇H₁₂O₈, HR-ESI-MS *m/z* 343.045 2 [M - H]⁻。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H: 10.83 (1H, br s, 4-OH), 7.50 (1H, s, H-5), 7.57 (1H, s, H-5'), 4.03 (3H, s, 3-OCH₃), 4.04 (3H, s, 3'-OCH₃), 3.98 (3H, s, 4'-OCH₃)。¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C: 111.1 (C-1), 112.4 (C-1'), 140.9 (C-2), 141.4 (C-2'), 140.2 (C-3), 140.8 (C-3'), 152.6 (C-4), 153.8 (C-4'), 111.7 (C-5), 107.4 (C-5'), 111.9 (C-6), 113.2 (C-6'), 158.3 (C-7), 158.5 (C-7'), 61.3 (3-OCH₃), 61.0 (3'-OCH₃), 56.7 (4'-OCH₃)。以上数据与文献[10]报道的 3,3',4'-三甲氧基鞣花酸基本一致。

化合物6:浅黄色粉末, m. p. 183 ~ 185 °C。C₂₂H₂₆O₈, ESI-MS *m/z* 457 [M + K]⁺。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ_H: 6.65 (4H, s, H-2, 6, 2', 6'), 4.71 (2H, d, *J* = 4.0 Hz, H-7, 7'), 3.15 ~ 3.13 (2H, m, H-8, 8'), 4.28 ~ 4.24 (2H, m, H-9a, 9a'), 3.88 (2H, dd, *J* = 4.0, 9.0 Hz, H-9b, 9b'), 3.84 (12H, s, 3, 5, 3', 5'-OCH₃)。¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ_C: 133.1 (C-1, C-1'), 104.5 (C-2, C-6, C-2', C-6'), 149.3 (C-3, C-5, C-3', C-5'), 136.2 (C-4, C-4'), 87.6 (C-7, C-7'), 55.5 (C-8, C-8'), 72.8 (C-9, C-9'), 56.8 (3, 5, 3', 5'-OCH₃)。以上数据与文献[11]报道的 (+)-丁香脂素基本一致。

化合物7:白色粉末, m. p. 143 ~ 145 °C。

C₂₀H₂₂O₆, ESI-MS *m/z* 357 [M - H]⁻。¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ_H: 6.88 (4H, d, *J* = 7.8 Hz, H-2, 2'), 6.82 (2H, d, *J* = 8.4, 2.4 Hz, H-6, 6'), 4.74 (2H, d, *J* = 4.8 Hz, H-7, 7'), 3.10 (2H, m, H-8, 8'), 4.24 (2H, dd, *J* = 9.0, 7.2 Hz, H-9a, 9a'), 3.87 (2H, dd, *J* = 3.6, 9.0 Hz, H-9b, 9b'), 3.90 (6H, s, 3, 3'-OCH₃), 5.65 (2H, OH)。¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ_C: 133.0 (C-1, 1'), 108.7 (C-2, 2'), 146.8 (C-3, 3'), 145.3 (C-4, 4'), 114.4 (C-5, 5'), 119.1 (C-6, 6'), 86.0 (C-7, 7'), 54.3 (C-8, 8'), 71.8 (C-9, 9'), 56.1 (3, 3'-OCH₃)。以上数据与文献[12]报道的 (+)-pinoresinol 基本一致。

化合物8:黄色粉末, m. p. 245 ~ 247 °C。C₂₀H₁₈O₈, ESI-MS *m/z* 385 [M - H]⁻。¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H: 7.03 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-2'), 6.35 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, H-3), 7.97 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, H-4), 9.24 (1H, s, 4'-OH), 6.92 (1H, s, H-5), 6.82 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, H-5'), 6.88 (1H, dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, H-6'), 4.99 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-7'), 4.33 (1H, m, H-8'), 3.17 (1H, d, *J* = 5.0 Hz, H-9'a), 3.67 (1H, m, H-9'b), 5.10 (1H, t, *J* = 5.4 Hz, 9'-OH), 3.78 (6H, s, 3', 6-OCH₃)。¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C: 160.1 (C-2), 113.3 (C-3), 144.9 (C-4), 100.8 (C-5), 145.3 (C-6), 137.1 (C-7), 131.7 (C-8), 138.1 (C-9), 111.3 (C-10), 126.7 (C-1'), 112.0 (C-2'), 147.7 (C-3'), 147.3 (C-4'), 115.4 (C-5'), 120.9 (C-6'), 76.3 (C-7'), 77.9 (C-8'), 59.9 (C-9'), 55.8 (6-OCH₃), 55.9 (3'-OCH₃)。以上数据与文献[13]报道的臭矢菜素 A 基本一致。

化合物9:白色针晶状(甲醇), m. p. 245 ~ 247 °C。C₂₉H₄₂O, ESI-MS *m/z* 447 [M + Na + H₂O]⁺。¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ_H: 5.74 (1H, s, H-4), 6.03 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, H-6), 6.61 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, H-7), 0.96 (3H, s, H-18), 0.99 (3H, s, H-19), 1.05 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, H-21), 5.26 (1H, dd, *J* = 7.5, 15.2 Hz, H-22), 5.20 (1H, dd, *J* = 8.3, 15.3 Hz, H-23), 0.84 (6H, dd, *J* = 6.7, 10.2 Hz, H-26, 29), 0.93 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, H-27)。¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ_C: 34.3 (C-1), 34.2 (C-2), 199.8 (C-3), 123.1 (C-4), 164.7 (C-5), 124.4 (C-6), 134.3 (C-7), 124.6 (C-8), 43.0 (C-9), 44.1 (C-10), 19.1 (C-11), 29.9 (C-12), 36.9 (C-13), 156.4 (C-14), 27.9 (C-15), 35.7 (C-16), 55.8 (C-17), 21.4 (C-18), 20.1 (C-19), 39.5 (C-20), 17.8 (C-21),

132.7 (C-22), 135.1 (C-23), 44.4 (C-24), 19.1 (C-25), 33.2 (C-26), 19.8 (C-27), 25.5 (C-28), 16.8 (C-29)。以上数据与文献[14]报道的豆甾-4,6,8(14),22-四烯-3-酮基本一致。

化合物**10**:白色粉末, m. p. 206~208 °C。C₁₅H₁₂O₄, ESI-MS m/z 255 [M - H]⁻。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ_H: 5.38 (1H, dd, J = 2.9, 13.1 Hz, H-2), 2.69 (1H, dd, J = 2.9, 16.9 Hz, H-3a), 3.05 (1H, dd, J = 13.1, 16.9 Hz, H-3b), 7.73 (1H, d, J = 8.7 Hz, H-5), 7.32 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-2', 6'), 6.82 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-3', 5'), 6.50 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz, H-6), 6.36 (1H, d, J = 2.3 Hz, H-8)。¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD) δ_C: 81.0 (C-2), 45.0 (C-3), 193.5 (C-4), 129.9 (C-5), 111.7 (C-6), 166.8 (C-7), 103.8 (C-8), 165.6 (C-9), 115.0 (C-10), 131.4 (C-1'), 129.0 (C-2', 6'), 116.3 (C-3', 5'), 159.0 (C-4')。以上数据与文献[15]报道的liquiritigenin基本一致。

化合物**11**:浅黄色无定形粉末, m. p. 202~204 °C。C₁₀H₈O₄, ESI-MS m/z 407 [2M + Na]⁺。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ_H: 6.20 (1H, d, J = 9.4 Hz, H-3), 7.85 (1H, d, J = 9.4 Hz, H-4), 7.11 (1H, s, H-5), 6.77 (1H, s, H-8), 3.91 (3H, s, 5-OCH₃)。¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ_C: 164.0 (C-2), 112.6 (C-3), 146.1 (C-4), 109.9 (C-5), 147.1 (C-6), 152.9 (C-7), 104.0 (C-8), 151.4 (C-9), 112.6 (C-10), 56.8 (5-OCH₃)。以上数据与文献[16]报道的茛菪亭基本一致。

化合物**12**:淡黄色无定形粉末, m. p. 145~147 °C。C₁₁H₁₀O₅, ESI-MS m/z 467 [2M + Na]⁺。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ_H: 6.23 (1H, d, J = 9.5 Hz, H-3), 7.85 (1H, d, J = 9.5 Hz, H-4), 6.92 (1H, s, H-5), 3.90 (3H, s, 6-OCH₃), 3.95 (3H, s, 8-OCH₃)。¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ_C: 163.4 (C-2), 112.9 (C-3), 146.5 (C-4), 105.1 (C-5), 147.4 (C-6), 144.7 (C-7), 136.4 (C-8), 145.7 (C-9), 112.2 (C-10), 56.9 (6-OCH₃), 61.7 (8-OCH₃)。以上数据与文献[17]报道的异嗪皮啶基本一致。

化合物**13**:橙红色粉末, m. p. 198~200 °C。C₁₆H₁₂O₅, ESI-MS m/z 283 [M - H]⁻。¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ_H: 12.23, 12.13 (各 1H, s, 1-OH, 8-OH), 7.09 (1H, s, H-7), 7.64 (1H, s, H-2), 7.38 (1H, d, J = 2.5 Hz, H-4), 6.70 (1H, d, J = 2.6 Hz, H-5), 2.46 (3H, s, CH₃), 3.94 (3H, s,

OCH₃)。¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ_C: 162.7 (C-1), 124.7 (C-4), 148.6 (C-3), 121.5 (C-2), 108.4 (C-5), 166.7 (C-6), 106.9 (C-7), 165.2 (C-8), 191.0 (C-9), 182.2 (C-10), 133.4 (C-4a), 113.8 (C-8a), 110.4 (C-1a), 135.4 (C-5a), 22.3 (CH₃), 56.2 (OCH₃)。以上数据与文献[18]报道的大黄素甲醚基本一致。

化合物**14**:黄色粉末, m. p. 195~198 °C。C₁₅H₁₀O₄, ESI-MS m/z 255 [M + H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H: 7.81 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz, H-5), 7.66 (1H, t, J = 8.4, H-6), 7.64 (1H, s, H-4), 7.28 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz, H-7), 7.09 (1H, s, H-2), 2.46 (3H, s, CH₃), 12.11 (1H, s, OH), 12.00 (1H, s, OH)。¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ_C: 162.5 (C-1), 124.7 (C-2), 149.5 (C-3), 121.5 (C-4), 133.4 (C-4α), 120.1 (C-5), 137.1 (C-6), 124.5 (C-7), 162.8 (C-8), 116.0 (C-8α), 192.6 (C-9), 113.9 (C-9α), 182.1 (C-10), 133.8 (C-10α), 22.4 (-CH₃)。以上数据与文献[19]报道的chrysophanol基本一致。

3.2 细胞毒活性

MTT法结果表明,化合物**1**抑制MGC-803和T-47D细胞增殖的IC₅₀值分别为(28.74 ± 1.27)和(11.65 ± 0.90) μmol · L⁻¹[阳性对照紫杉醇抑制MGC-803、T-47D和T-24的IC₅₀值分别为(12.82 ± 1.02)(13.55 ± 0.48)和(8.37 ± 1.29) μmol · L⁻¹]。而化合物**4~8**、**10~14**在浓度为12.5、25、50、100和200 μmol · L⁻¹时对3种肿瘤细胞的抑制率见图2~4,由此可见,上述化合物在浓度为50 μmol · L⁻¹时对上述细胞增殖无明显抑制作用。

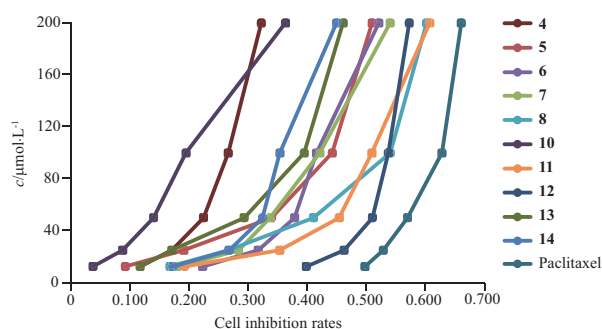


图2 化合物**4~8**和**10~14**在不同浓度下对MGC-803细胞的抑制率

Fig. 2 The inhibition rates of compounds (**4 - 8**, **10 - 14**) against MGC-803 cells at different concentrations

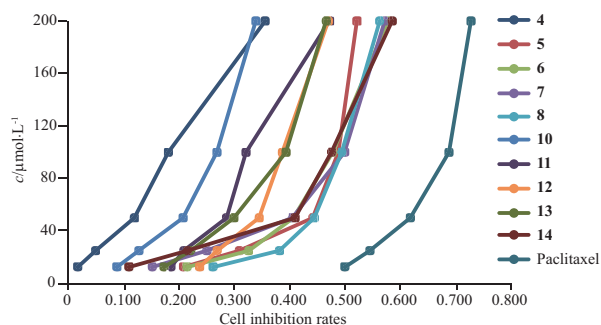


图3 化合物4~8和10~14在不同浓度下对T-47D细胞的抑制率

Fig. 3 The inhibition rates of compounds (4 - 8, 10 - 14) against T-47D cells at different concentrations

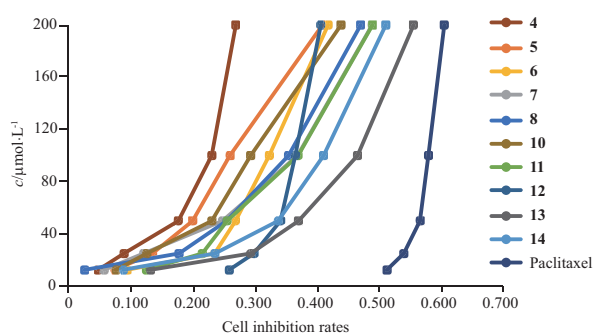


图4 化合物4~8和10~14在不同浓度下对T-24细胞的抑制率

Fig. 4 The inhibition rates of compounds (4 - 8, 10 - 14) against T-24 cells at different concentrations

4 讨论

青藤属药用植物中的主要化学成分为生物碱类,具有广泛的生理活性^[3],如放线瑞香宁(1)抑制黑色素瘤细胞 Mel-5 和人早幼粒白血病细胞 HL-60 的 IC_{50} 值分别为 25.7 和 15.4 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[20];通过增加一氧化氮、活性氧和下调 NF- κ B 信号通路诱导人肝癌 Mahlavu 细胞凋亡^[21]。去甲异波尔多定(2)对关节炎、结肠炎、细胞凋亡、破骨细胞分化、炎症疼痛、肾缺血再灌注损伤、急性肺损伤、促炎细胞因子、肿瘤、调节性 T 细胞和内皮细胞迁移等具有广泛的生物学效应^[22]。芒籽香碱(3)对有肝癌细胞 HepG-2 和人胃癌细胞 SGC-7901 的细胞毒活性的 IC_{50} 值均大于 50 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[23]。pityriacitrin(4)最先从副球菌属(*Paracoccus sp.*)的海洋细菌中分离得到,具有抗疟疾、抗肿瘤、抗氧化等作用,由于包含成药性较高的“ β -卡波琳”骨架,目前是药物化学家研究的热点^[24]。部分其他化合物也具有细胞毒活性,如 3,3',4'-三甲氧基鞣花酸(5)在体外通过诱导癌细胞凋亡、抑制血管生成和体内肿瘤生长来发挥抗癌作

用,其潜在的抗癌机制和 VEGF/PI3K/AKT/ mTOR 通路有关^[25]。臭矢菜素 A(8)抑制 A-549、MCF-7 和 PC-3 细胞增殖的 IC_{50} 值分别为 130.8、132.1 和 130.1 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[26]。甘草素(10)具有抑制黑色素瘤 B16F10 细胞的侵袭转移的作用,且能明显抑制人舌癌 Cal-27 细胞的增殖^[27]。

宽药青藤为广西壮族、云南傣族民间用药,主要用于治疗风湿骨痛、小儿麻痹后遗症等,但其化学物质基础尚不明确。本研究从宽药青藤中所分离得到的化学成分均为首次从该植物中发现,丰富了该植物的化学成分,为深入研究其生物活性提供了理论基础。

REFERENCES

- [1] Flora of China Editorial Committee, Chinese Academy of Science. *Flora of China* (中国植物志) [M]. Beijing: Science Press, 1982, 31:476.
- [2] JIA M R, LI X W. *Introduction of Chinese Ethnic Medicinal Plants* (中国民族药志要) [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2005:342.
- [3] GAN J, TAN Q G. Advances in the chemical constituents and biological activities of *Illigera* genus[J]. *Cent South Pharm* (中草药学), 2021, 19(4):679-685.
- [4] GAN J, WEI W, TAN J N, et al. The NO inhibitory constituents from *Illigera rhodantha* [J]. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 2022, 57(6):1849-1854.
- [5] XU J J, TAN Q G. Analysis of non-alkaloids from *Illigera parviflora* Dunn[J]. *Asia-Pac Tradit Med* (亚太传统医药), 2023, 19(5):64-67.
- [6] SHI Y M, LI X X, LIU N, et al. Studies on the chemical constituents of *Litsea pedunculata* [J]. *J Yunnan Univ (Nat Sci Ed)* (云南大学学报 自然科学版), 2014, 36(4):564-570.
- [7] YANG L J, YANG X D, ZHAO J F. et al. Study on the chemical constituents of *Litsea chingpingensis* [J]. *J Yunnan Natl Univ (Nat Sci Ed)* (云南大学学报 自然科学版), 2007, 16(3):233-235.
- [8] WANG R, TANG S G, ZHAI H Y, et al. Studies on anti-tumor metastatic constituents from *Lindera glauca* [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2011, 36(8):1032-1036.
- [9] HUANG Y, CHEN L, HE B, et al. Herbicidal activity and bioactive components of *Brucea javanica* (L.) Merr. residue [J]. *Arab J Chem*, 2021, 14(7):103228.
- [10] LI C, TAN H B, QIU S X, et al. Chemical constituents from the leaves of *Callistemon viminalis* [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2017, 29(6):954-958.
- [11] LU Y, JIANG S P, SUN D X et al. Chemical constituents from *Noni* enzyme and their antitumor activities [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2018, 53(18):1552-1556.
- [12] PaSKA C, INNOCENTI G, FERLIN M, et al. Pinoresinol from *Ipomoea cairica* cell cultures [J]. *Nat Prod Lett*, 2002, 16(5):359-363.
- [13] XU R, ZHANG Y H, ZHAO Y T. Study on chemical constitu-

- ents of *Periploca forrestii* Schlecht[J]. *Chin Pharm J*(中国药理学杂志), 2011, 46(11):823-826.
- [14] MAI J B, FENG J, XIE Y, *et al.* Studies on chemical constituents of chloroform portion of Cortex Ailanthi[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2011, 17(16):113-115.
- [15] LEE E J, YEAN M H, JUNG H S, *et al.* Phytochemical studies on *Astragalus* root(2)-Flavonoids and a lignan[J]. *Nat Prod Sci*, 2008, 14(2), 131-137.
- [16] LI W, LIU Y T, CHENG L, *et al.* Study on the chemical constituents and cytotoxic activity of *Nicotiana tabacum* in Huize county[J]. *J Chin Med Mater*(中药材), 2022, 45(10):2366-2372.
- [17] YANG B Y, JIANG H B, LIU Y, *et al.* Chemical constituents from seeds of *Datura metel* (IV)[J]. *J Chin Med Mater*(中药材), 2018, 41(1):93-98.
- [18] YANG L J, HE M Z, HUANG W P, *et al.* Chemical constituents from the fruits of *Embelia laeta*[J]. *Chin Pharm J*(中国药理学杂志), 2016, 51(14):1179-1182.
- [19] ZHANG W, LOU H X, LI G Y, *et al.* A new triterpenoid from *Entodon okamurae* Broth[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2011, 5(3):189-195.
- [20] STÉVIGNY C, BLOCK S, DE PAUW-GILLET M C, *et al.* Cytotoxic aporphine alkaloids from *Cassytha filiformis*[J]. *Planta Med*, 2002, 68(11):1042-1044.
- [21] HSIEH T J, LIU T Z, LU F J, *et al.* Actinodaphnine induces apoptosis through increased nitric oxide, reactive oxygen species and down-regulation of NF- κ B signaling in human hepatoma Mahlavu cells[J]. *Food Chem Toxicol*, 2006, 44(3):344-354.
- [22] CHANG J H, CHUANG H C, FAN C K, *et al.* Norisoboldine exerts antiallergic effects on IgE/ovalbumin-induced allergic asthma and attenuates Fc ϵ RI-mediated mast cell activation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121, 110473.
- [23] XU B L, CHEN J Q, LUO D Z, *et al.* The cytotoxic activity of alkaloids from *Fissistigma uonicum*[J]. *J Nanchang Univ(Nat Sci)*(南昌大学学报 理科版), 2020, 44(6):570-578.
- [24] KE S Y, XU T T, MIN Y, *et al.* Marine alkaloid pityriacitrin and its analogues; Discovery, structures, synthetic methods and biological properties[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2021, 21(2):233-244.
- [25] BAI C, SUN Y, PAN X, *et al.* Antitumor effects of trimethyl-lagic acid isolated from *Sanguisorba officinalis* L. on colorectal cancer *via* angiogenesis inhibition and apoptosis induction[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10, 1646.
- [26] MAKONG Y S, HAPPY G M, BAVOUA J L D, *et al.* Cytotoxic stilbenes and canthinone alkaloids from *Brucea antidysenterica* (Simaroubaceae)[J]. *Molecules*, 2019, 24:4412.
- [27] SHI P Q, ZHOU B, SUN X Y, *et al.* Advance on the glycyrrhiza flavone aglycone-liquiritigenin[J]. *Med Pharm J Chin PLA*(解放军医药杂志), 2020, 32(5):108-112.

(收稿日期:2023-10-11)