

云木香根茎中的倍半萜类成分研究

周颖, 杨孔, 吴涛, 李海舟, 冯阳, 许敏*

昆明理工大学生命科学与技术学院制药工程技术中心, 昆明 650500

摘要: 采用大孔树脂、正相硅胶、反相硅胶等色谱层析材料及半制备高效液相色谱等色谱层析技术, 从云南丽江产云木香根茎中分离鉴定了 9 个倍半萜类化合物, 包括愈创木烷型 3 个(化合物 **1**, **2** 和 **9**)、桉叶烷型 3 个(化合物 **4** ~ **6**) 和吉玛烷型 3 个(化合物 **3**, **7** 和 **8**)。运用波谱光谱学方法分别鉴定为: 去氢木香内酯(**1**)、sausinlactone A (**2**)、木香烯内酯(**3**)、 α -环木香烯内酯(**4**)、 β -木香酸(**5**)、reynosin(**6**)、picriside B(**7**)、saussureamines A(**8**) 和 B(**9**)。其中, 化合物 **8** 和 **9** 为较少见的倍半萜和氨基酸的杂合体。采用 MTT 法测试了化合物 **1**, **3**, **4**, **6**, **8** 和 **9** 对肝癌细胞株(HepG2)的体外细胞毒活性, 结果表明这些化合物在 30 μ M 浓度下对 HepG2 肝癌细胞株显示弱的抑制活性。其中, 化合物 **3** 对肝癌细胞株(HepG2)的抑制率为 60%。

关键词: 云木香; 倍半萜; 倍半萜氨基酸杂合体; 细胞毒活性

中图分类号: R284.2

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2020)11-1876-06

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2020.11.010

Sesquiterpenoids from the rootstock of *Saussurea lappa*

ZHOU Ying, YANG Kang, WU Tao, LI Hai-zhou, FENG Yang, XU Min*

Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China

Abstract: Nine sesquiterpenoids, including three guaiane-type (**1**, **2** and **9**), three eudesmane-type (**4**-**6**) and three germacran-type (**3**, **7** and **8**), were isolated from MeOH extract of the rootstock of *Saussurea lappa* C. B Clarke by silica gel and Rp18 column chromatography, as well as semi-preparative high performance liquid chromatograph. The compounds were identified as dehydrocostus lactone (**1**), sausinlactone A (**2**), costunolide (**3**), α -cyclocostunolide (**4**), β -costic acid (**5**), reynosin (**6**), picriside B (**7**), saussureamines A (**8**) and B (**9**) by NMR and Mass spectroscopy. Among them, compounds **8** and **9** were unnormal aminoacid-sesquiterpene lactone conjugates. The MTT method was used to test cytotoxic activity of compounds **1**, **3**, **4**, **6**, **8** and **9** against liver cancer cell lines (HepG2). These compounds showed weak inhibit activity against HepG2 liver cancer cell lines at a concentration of 30 μ M. Among them, the inhibit activity of compound **3** was more than 60%.

Key words: *Saussurea lappa*; sesquiterpenoids; amino acid-sesquiterpene conjugates; cytotoxic activity

肝癌是全世界第五大最常见的和高致死率的癌症^[1]。在肝癌中, 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占原发性肝癌的 85% ~ 90%, 是导致死亡的第二大常见原因, 每年有 70 万人死亡。乙型肝炎(hepatitis B virus, HBV)或丙型肝炎(hepatitis C virus, HCV)病毒的慢性感染、慢性肝病、酗酒以及饮食致癌物质, 如黄曲霉毒素等是导致 HCC 的主要诱因^[2]。据估计, 亚洲和非洲的发病率最高^[2]。目前

没有能有效治疗 HCC 的药物^[2]。天然产物及其衍生物或是模拟天然产物及其药效团的药物是抗肿瘤药物发现的重要源泉。其中, 倍半萜类分子不仅骨架类型多样, 而且具有显著的抗肿瘤活性^[3]。因此, 倍半萜的研究一直是天然产物化学非常重要和活跃的领域。

云木香(*Saussurea lappa* C. B Clarke)隶属于菊科(Compositae)风毛菊属(*Saussurea*)。原产地为印度东北部。上世纪四十年代中期逐步替代进口, 成为云南地道药材之一, 称为“云木香”。云木香始载于《神农本草经》, 列为上品^[4]。根据文献报道云木香含有丰富的倍半萜(如愈创木烷型和吉玛烷型倍

收稿日期: 2020-06-28 接受日期: 2020-09-18

基金项目: 国家自然科学基金(NSFC 31960093); 云南省教育厅创新团队和 Ronald J Quinn AM 院士工作站(2019 IC003)

* 通信作者 Tel: 86-871-65920570; E-mail: xumin@kust.edu.cn

半萜)类化合物。其中,去氢木香内酯和木香烯内酯为其主要的倍半萜类成分。云木香具有抗病毒,抗炎,抗菌,抗肿瘤,调节免疫,促进血管生成,解痉镇痛,调理肠胃,抗胃溃疡,利胆,调控中枢神经系统(CNS),抗氧化,抗寄生虫,昆虫拒食以及调节植物生长等生物活性。其中,木香烯内酯和去氢木香内酯显示显著的抗乙肝病毒活性^[5]。此外,有文献报道木香烯内酯以剂量和时间依赖性的方式有效抑制了肝癌细胞(HepG2)的增殖^[6]。但是,未见开展云木香中倍半萜抑制肝癌细胞活性的系统研究。因此,基于我们长期系统开展倍半萜类化学成分及其生物活性的研究^[7-9],本文对产自云南丽江云木香的根茎部位进行了倍半萜类成分及其抑制肝癌细胞的研究,以期发现具有抗肝癌的天然活性分子。

1 材料与方法

1.1 材料

正相色谱采用的材料有80~100、200~300和500~800目硅胶(青岛海洋化工厂);反相材料采用的材料有:Diaion HP20SS(Mitsubishi Chemical Corporation, Tokyo Japan); ODS-A(40~63 μm, 日本); MCI-gel-CHP-20P(75~150 μm, Mitsubishi Chemical Corporation, Tokyo Japan)。TLC采用G型(青岛海洋化工厂),显色剂为10% H₂SO₄-EtOH溶液和碘化铋钾显色剂,均匀喷洒后加热至显色。

Bruker DRX-600核磁共振波谱仪(Bruker Bio-Spin group, Germany); Agilent 1260/6530 B液质联用仪(安捷伦公司,美国);分析型液相色谱仪Waters 2695/2996(Waters公司,美国);制备型液相色谱仪Waters 1525/2998(Waters公司,美国)。

N-1100旋转蒸发仪(东京理化器械株式会社); A-1000S真空泵(东京理化器械株式会社); CA-1111冷却水循环装置(东京理化器械株式会社); AL204电子分析天平(梅特勒-托利多仪器有限公司); SK-2200HP超声波清洗器(上海科导超声仪器有限公司); ZF-1型三用紫外分析仪(海门市其林贝尔仪器制造有限公司);多功能酶标仪(Infinite M200 Pro, 瑞士TECAN公司)。

实验所用云木香于2018年5月采于中国云南省丽江,由贵州中医药大学吴之坤博士鉴定为云木香(*Saussurea lappa* C. B Clarke)的干燥根。植物标本保存于昆明理工大学生科楼天然药物化学生物学实验室,标本编号为KUMST-BS-0007。

1.2 实验方法

1.2.1 提取和分离

取干燥的云木香根茎部分(119.0 kg),粉碎之后用纯甲醇在室温下冷浸提取4次,每次用20 L甲醇,浸泡24 h,合并提取液,浓缩得到浸膏11.4 kg。浸膏加水稀释至50 L,悬浮于水中,用乙酸乙酯萃取5次,合并滤液,减压浓缩后得到乙酸乙酯萃取物4.5 kg(得率:39.5%)和水层4.6 kg(得率:40.4%)。

水层用适量水溶解,用大孔树脂Diaion HP20SS(20.0 cm×80.0 cm)柱层析,以甲醇-水(0%、50%、55%、60%、70%、100%)为流动相进行梯度洗脱,然后经薄层色谱TLC检测,合并相同流分,将水层划分为4个部分:ZY-1(69.4 g)、ZY-2(137.6 g)、ZY-3(171.6 g)和ZY-4(16.0 g)。ZY-3(171.6 g)用MCI反相树脂(10.0 cm×36.0 cm)柱层析,以甲醇-水(0%→100%)梯度洗脱,然后经薄层色谱TLC检测,合并相同流分,得到7个部分:ZY3-1~ZY3-7。ZY3-3(49.5 g)用ODS-A(4.5 cm×40.0 cm)柱层析,以甲醇-水(35%→100%)梯度洗脱,然后经薄层色谱TLC检测,合并相同流分,得到6个部分:ZY3-3-1~ZY3-3-6。ZY3-3-3(16.5 g)分别用200~300目硅胶(5.0 cm×30.0 cm)柱层析,以二氯甲烷-甲醇梯度洗脱,然后经硅胶柱(3.0 cm×18.0 cm)柱层析,以石油醚-乙酸乙酯(35:1→5:1)梯度洗脱,然后经薄层色谱TLC检测,合并相同流分,得到16个部分:ZY3-3-3-1-1~ZY3-3-3-1-16。ZY3-3-3-1-6(63.3 mg)用硅胶(1.2 cm×20.0 cm)柱层析,以石油醚-乙酸乙酯(4:1)等度洗脱,得到化合物2(4.5 mg)。ZY3-3-3-7(3.3 g)再分别用氨基硅胶(3.0 cm×30.0 cm)柱层析,以二氯甲烷-甲醇(10:1→3:1)梯度洗脱,ODS-A(3 cm×40.0 cm)柱层析,以甲醇-水(30%→100%)梯度洗脱,再通过HPLC半制备(20%乙腈水)纯化得到化合物8(8 mg)。ZY3-3-3-7-5-3(24.6 mg),用200~300目硅胶(1.2 cm×30.0 cm)柱层析以二氯甲烷-甲醇(6:1→5:1)梯度洗脱,得到化合物9(8.0 mg)。ZY-3-3-3-1-6(63.3 mg)用硅胶(1.5 cm×15.0 cm)柱层析,以石油醚/乙酸乙酯(20:1→4:1)梯度洗脱,得到化合物6(8.7 mg)。ZY3-3-3-8(1.3 g)用ODS-A(3 cm×40.0 cm)柱层析,以甲醇-水(10%→100%)梯度洗脱,用200~300目硅胶(1.5 cm×25 cm)柱层析,以二氯甲烷-甲醇(13:1→4:1)梯度洗脱,再用薄层色谱制备得到化合物7(1.2 mg)。

ZY-4(16.0 g)经200~300目硅胶柱(4.5 cm×

40.0 cm)柱层析,环己烷-乙酸乙酯(25:1→5:1)梯度洗脱,再经200~300目硅胶柱层析,环己烷-乙酸乙酯梯度洗脱和羧基硅胶柱层析,环己烷-乙酸乙酯梯度洗脱,得到化合物**4**(6.2 mg)、化合物**5**(2.2 mg)和化合物**3**(465.8 mg)。ZY4-4(5.2 g)反复经200~300目硅胶柱层析,环己烷-乙酸乙酯梯度洗脱和羧基硅胶柱层析,环己烷-乙酸乙酯梯度洗脱,得到化合物**1**(950.6 mg)。

1.2.2 细胞毒活性测试

用含10%胎牛血清的培养液(DMEM)配成单个细胞悬液,以每孔3 000~15 000个细胞接种到96孔板,每孔体积100(L,贴壁细胞提前12~24 h接种培养。待测化合物用DMSO溶解,30 μM为浓度初筛。37℃培养24 h后,贴壁细胞弃孔内培养液,每孔加入20 μL 5 mg/mL MTT(噻唑啉)溶液37℃孵育4 h,然后每孔加入150 μL DMSO(二甲基亚砷)避光震荡12 min,并且用多功能酶标仪读取于490 nm处检测96孔板的OD值,记录结果。顺铂(DDP)为阳性对照化合物。最后按如下公式进行数据处理(公式1)。

$$\text{抑制率} = \left[\frac{\text{空白组平均 OD 值} - \text{实验组 OD 值}}{\text{空白组平均 OD 值}} \right] \times 100\%$$

2 结果

2.1 结构鉴定

化合物1 白色晶体(CHCl₃);ESI-MS: m/z 231 [M + H]⁺, 253 [M + Na]⁺;分子式为C₁₅H₁₈O₂; ¹H NMR(600 MHz, CDCl₃) δ: 6.23(1H, d, *J* = 3.5 Hz, H-13a), 5.50(1H, d, *J* = 3.1 Hz, H-13b), 5.28(1H, d, *J* = 2.1 Hz, H-15a), 5.08(1H, d, *J* = 1.9 Hz, H-15b), 4.90(1H, s, H-14a), 4.82(1H, s, H-14b), 3.97(1H, t, *J* = 9.3 Hz, H-6); ¹³C NMR(150 MHz, CDCl₃) δ: 30.3(C-1), 36.3(C-2), 149.2(C-3), 52.0(C-4), 85.3(C-5), 47.6(C-6), 30.9(C-7), 32.6(C-8), 139.7(C-9), 45.1(C-10), 151.3(C-11), 170.3(C-12), 120.3(C-13), 109.6(C-14), 112.6(C-15)。以上数据与文献^[10]对照基本一致,故鉴定为去氢木香内酯。

化合物2 棕色油状物(CHCl₃);ESI-MS: m/z 271 [M + Na]⁺;分子式为C₁₅H₂₀O₃; ¹H NMR(600 MHz, CDCl₃) δ: 5.40(1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-15a), 5.31(1H, d, *J* = 2.1 Hz, H-15b), 4.98(1H, s, H-14a), 4.94(1H, s, H-14b), 4.03(1H, t, *J* = 9.7 Hz, H-1), 1.24(3H, d, *J* = 7.0 Hz, Me-13); ¹³C NMR

(150 MHz, CDCl₃) δ: 43.9(C-1), 39.2(C-2), 74.0(C-3), 153.7(C-4), 51.3(C-5), 84.2(C-6), 50.0(C-7), 32.8(C-8), 36.5(C-9), 149.3(C-10), 42.5(C-11), 179.0(C-12), 13.6(C-13), 111.5(C-14), 114.0(C-15)。以上数据与文献^[11]对照基本一致,故鉴定为 sausinlactone A。

化合物3 白色晶体(CHCl₃);ESI-MS: m/z 271 [M + K]⁺, 487 [2M + Na]⁺;分子式为C₁₅H₂₀O₂; ¹H NMR(600 MHz, CDCl₃) δ: 6.27(1H, d, *J* = 3.6 Hz, H-13a), 5.53(1H, d, *J* = 3.6 Hz, H-13b), 4.85(1H, ddt, *J* = 11.5, 4.7, 1.5 Hz, H-1), 4.74(1H, d, *J* = 9.9 Hz, H-5), 4.58(1H, dd, *J* = 9.8, 8.8 Hz, H-6), 1.71(3H, s, Me-14), 1.43(3H, s, Me-15); ¹³C NMR(150 MHz, CDCl₃) δ: 127.0(C-1), 28.0(C-2), 41.0(C-3), 140.0(C-4), 127.0(C-5), 81.9(C-6), 50.4(C-7), 26.2(C-8), 39.4(C-9), 137.0(C-10), 141.5(C-11), 170.5(C-12), 119.7(C-13), 16.1(C-14), 17.4(C-15)。以上数据与文献^[12]对照基本一致,故鉴定为木香炔内脂。

化合物4 白色晶体(CHCl₃);ESI-MS: m/z 233 [M + H]⁺;分子式为C₁₅H₂₀O₂; ¹H NMR(600 MHz, CDCl₃) δ: 6.06(1H, d, *J* = 3.2 Hz, H-13a), 5.39(1H, d, *J* = 3.1 Hz, H-13b), 5.38(1H, s, H-3), 3.88(1H, t, *J* = 11.0 Hz, H-6), 1.84(3H, s, Me-15), 0.92(3H, s, Me-14); ¹³C NMR(150 MHz, CDCl₃) δ: 39.9(C-1), 23.6(C-2), 123.2(C-3), 133.8(C-4), 51.9(C-5), 83.0(C-6), 51.9(C-7), 22.2(C-8), 38.5(C-9), 36.7(C-10), 140.1(C-11), 171.8(C-12), 117.2(C-13), 18.1(C-14), 24.4(C-15)。以上数据与文献^[13]对照基本一致,故鉴定为α-环木香炔内酯。

化合物5 白色针状晶体(CHCl₃);ESI-MS: m/z 233 [M + H]⁺;分子式为C₁₅H₂₂O₂; ¹H NMR(600 MHz, CDCl₃) δ: 6.31(1H, s, H-13a), 5.68(1H, s, H-13b), 4.71(1H, d, *J* = 1.8 Hz, H-15a), 4.41(1H, d, *J* = 1.8 Hz, H-15b), 0.73(3H, s, Me-14); ¹³C NMR(150 MHz, CDCl₃) δ: 42.00(C-1), 23.63(C-2), 41.21(C-3), 145.4(C-4), 50.0(C-5), 27.5(C-6), 39.5(C-7), 30.1(C-8), 37.0(C-9), 36.1(C-10), 150.9(C-11), 171.6(C-12), 124.9(C-13), 16.6(C-14), 105.7(C-15)。以上数据与文献^[14]对照基本一致,故鉴定为β-木香酸。

化合物6 白色粉末(CHCl₃);ESI-MS: m/z 271

$[M + Na]^+$; 分子式为 $C_{15}H_{20}O_3$; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.09 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H-13b), 5.42 (1H, d, $J = 3.1$ Hz, H-13a), 4.99 (1H, d, $J = 1.0$ Hz, H-15b), 4.86 (1H, d, $J = 1.1$ Hz, H-15a), 4.03 (1H, t, $J = 10.9$ Hz, H-6 β), 3.53 (1H, dd, $J = 11.5$, 4.5 Hz, H-1 α), 0.81 (3H, s, Me-14); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 78.3 (C-1), 31.4 (C-2), 33.7 (C-3), 142.7 (C-4), 53.1 (C-5), 79.8 (C-6), 49.7 (C-7), 21.6 (C-8), 35.8 (C-9), 43.1 (C-10), 139.6 (C-11), 171.0 (C-12), 117.4 (C-13), 11.8 (C-14), 110.8 (C-15)。以上数据与文献^[15]对照基本一致,故鉴定为 reynosin。

化合物 7 白色晶体 (CH_3OH); ESI-MS: m/z 433 $[M + Na]^+$; 分子式为 $C_{21}H_{30}O_8$; 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 6.14 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, H-13a), 5.60 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, H-13b), 4.59 (1H, d, $J = 12.1$, 1.2 Hz, H-15a), 1.37 (3H, s, Me-14), 4.26 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1'-Glc), 3.94 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, H-6a'-Glc), 3.83 (1H, dd, $J = 11.9$, 1.6 Hz, H-6b'-Glc); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 127.7 (C-1), 28.8 (C-2), 42.2 (C-3), 141.9 (C-4), 131.3 (C-5), 82.3 (C-6), 51.9 (C-7), 27.7 (C-8), 36.7 (C-9), 138.8 (C-10), 142.3 (C-11), 172.7 (C-12), 120.4 (C-13), 16.6 (C-14), 68.6 (C-15), 104.8 (Glc C-1'), 75.3 (Glc C-2'), 78.3 (Glc C-4'), 71.8 (Glc C-3'), 78.2 (Glc C-5'), 62.9 (Glc C-6')。以上数据与文献^[16]对照基本一致,故鉴定为 picriside B。

化合物 8 白色晶体 (吡啶和 CH_3OH); ESI-

MS: m/z 348 $[M + H]^+$, 370 $[M + Na]^+$; 分子式为 $C_{20}H_{29}NO_4$; 1H NMR (600 MHz, Pyridine- d_5) δ : 4.46 (2H, m, H-6 and H-1), 4.58 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, H-5), 1.09 (3H, s, Me-14), 1.36 (3H, s, Me-15); ^{13}C NMR (150 MHz, Pyridine- d_5) δ : 126.5 (C-1), 28.3 (C-2), 39.3 (C-3), 139.7 (C-4), 128.3 (C-5), 81.4 (C-6), 48.5 (C-7), 26.2 (C-8), 40.9 (C-9), 137.4 (C-10), 47.5 (C-11), 178.1 (C-12), 51.8 (C-13), 16.9 (C-14), 15.9 (C-15), 176.5 (C-1'), 67.6 (C-2'), 29.3 (C-3'), 24.1 (C-4'), 54.3 (C-5')。以上数据与文献^[17]对照基本一致,故鉴定为 saussureamine A。

化合物 9 白色粉末 (吡啶和 CH_3OH); ESI-MS: m/z 346 $[M + H]^+$; 分子式为 $C_{20}H_{27}NO_4$; 1H NMR (600 MHz, Pyridine- d_5) δ : 3.75 (1H, t, $J = 9.6$ Hz, H-6), 2.62 (1H, t, $J = 8.9$ Hz, H-11), 3.15 (1H, dd, $J = 13.3$, 5.5 Hz, H-13a), 2.91 (1H, d, $J = 13.2$ Hz, H-13b), 4.46 (1H, br s, H-14a), 4.58 (1H, s, H-14b), 4.86 (1H, overlap, H-15a), 5.15 (1H, overlap, H_2O , H-15b); ^{13}C NMR (150 MHz, Pyridine- d_5) δ : 46.6 (C-1), 32.5 (C-2), 29.9 (C-3), 152.6 (C-4), 52.1 (C-5), 85.4 (C-6), 44.0 (C-7), 29.2 (C-8), 38.1 (C-9), 150.6 (C-10), 47.0 (C-11), 177.7 (C-12), 51.9 (C-13), 108.3 (C-14), 110.9 (C-15), 176.2 (C-1'), 67.3 (C-2'), 32.4 (C-3'), 23.9 (C-4'), 54.0 (C-5')。以上数据与文献^[17]对照基本一致,故鉴定为 saussureamine B。

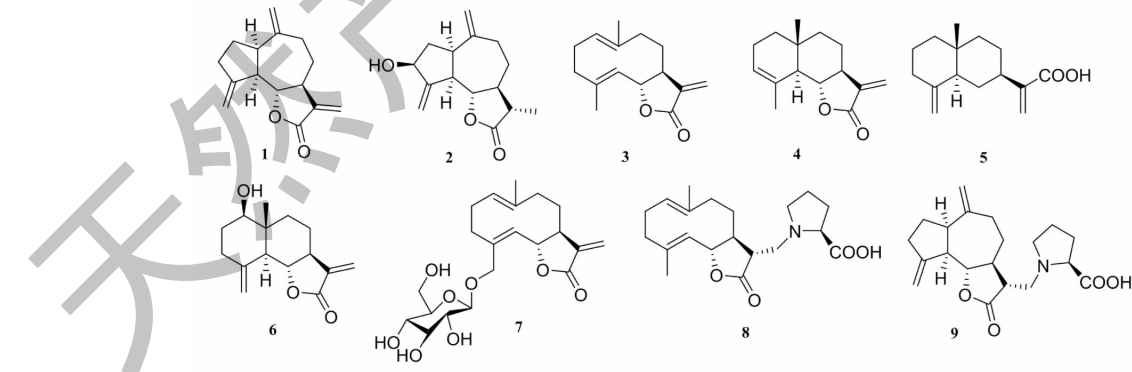


图 1 云木香根茎中分离得到的化合物

Fig. 1 Chemical compounds from the *S. lappa*

2.2 抗肿瘤活性

本文测试了云木香根茎部分分离得到的倍半萜类化合物中不同结构类型的主要成分,其分别为化合物 1、3、4、6、8 和 9。研究结果提示,在 30 μM 上

述化合物对肝癌细胞株 (HepG2) 具有弱的抑制活性。其中,化合物 3 木香烯内酯对 HepG2 肝癌细胞株具有一定的细胞毒活性,其抑制率为 60% (如表 1 所示)。

表 1 化合物对 HepG2 的细胞毒活性
Table 1 Cytotoxic activity on HepG2 cells

化合物 Compound	抑制率 Inhibition ratio(%)
1	32.8
3	60.0
4	14.6
6	36.0
8	44.4
9	44.6

3 讨论与结论

天然产物分子结构多样性是寻找新药目标化学实体的源泉,有多达 40% 的治疗药物来源于传统药用植物等天然资源^[18]。其中,倍半萜分子是一类广泛分布于生物体中骨架类型最多样最复杂的次生代谢产物,迄今为止已发现几千种倍半萜类化合物,涉及 200 多种骨架,无论是在数量上还是在骨架类型上均居萜类成分之首^[19]。为此,倍半萜的研究一直是天然产物化学非常重要和活跃的领域。多数倍半萜分子不仅结构新颖而且具有显著的细胞毒活性。云木香为菊科风毛菊属植物,富含倍半萜类成分。前期研究发现其主要被倍半萜类成分木香烯内酯和去氢木香内酯是云木香中的主要活性成分之一,具有显著抗乙型肝炎病毒等生物活性^[20]。此外,也有报道木香烯内酯对人骨肉瘤细胞(U2OS)、乳腺癌细胞(MCF-7)、膀胱癌细胞(T24)、白血病细胞(HL-60)、宫颈癌细胞(Hela)和肝癌细胞(HepG2)等多种癌症细胞的增殖具有显著的抑制作用^[6]。但是,未见云木香中其他倍半萜类成分抗肝癌细胞增殖的研究报道。本论文从云南省丽江产云木香根茎部位分离鉴定了 9 个倍半萜类成分,骨架类型涉及愈创木烷型 3 个(化合物 1、2 和 9)、桉叶烷型 3 个(化合物 4~6)和吉玛烷型 3 个(化合物 3、7 和 8)。其中,化合物 8 和 9 为较少见的倍半萜和氨基酸的杂合体。细胞毒活性测试提示化合物 1、3、4、6、8 和 9 在 30 μM 浓度时对肝癌细胞株(HepG2)具有弱的细胞毒活性。其中,化合物木香烯内酯(3)的抑制率为 60%,该研究结果与文献报道结果基本一致^[6]。此外,我们的研究结果提示,云木香中分离鉴定的倍半萜类分子中吉玛烷型类分子比愈创木烷型和桉叶烷型倍半萜类分子显示较强的肝癌细胞抑制活性。因此,非常有必要进一步对云木香中的吉玛烷型类的

倍半萜类分子开展研究,为在抑制肝癌细胞活性的构型关系研究提供参考,也为云木香药材的开发利用提供科学依据。

致谢: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分析测试中心和昆明理工大学生命科学与技术学院实验中心测试所有图谱。

参考文献

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA-Cancer J Clin, 2018, 68:394-424.
- 2 Rawat D, Shrivastava S, Naik RA, et al. An overview of natural plant products in the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. Anti-Cancer Agents Med Chem, 2019, 18: 1838-1859.
- 3 Ren Y, Yu J, Kinghorn AD. Development of anticancer agents from plant-derived sesquiterpene lactones [J]. Curr Med Chem, 2016, 23, 2397-2420.
- 4 Li JS. Resource study on the medicinal plants of *Saussurea* in China [D]. Beijing: Peking Union Medical College (中国协和医科大学), 1999.
- 5 Sun CM, Syu WJ, Don MJ, et al. Cytotoxic sesquiterpene lactones from the root of *Saussurea lappa* [J]. J Nat Prod, 2003, 66:1175-1180.
- 6 Mao JX, Yi M, Tao YY, et al. Costunolide isolated from *Vladimiria souliei* inhibits the proliferation and induces the apoptosis of HepG2 cells [J]. Mol Med Rep, 2019, 19: 1372-1379.
- 7 Gu C, Yin AP, Luo J, et al. New anti-HBV norbisabolane sesquiterpenes from *Phyllanthus acidus* [J]. Fitoterapia, 2019, 137:104151-104157.
- 8 Xu M, Litaudon M, Krief S, et al. A new drimane-type sesquiterpenoid from *Warburgia ugandensis* [J]. Molecules, 2009, 14:3844-3850.
- 9 Lv JJ, Yu S, Wang YF, et al. Anti-hepatitis B virus norbisabolane sesquiterpenoids from *Phyllanthus acidus* and the establishment of their absolute configurations using theoretical calculations [J]. J Org Chem, 2014, 79:5432-5447.
- 10 Dhillion RS, Kalsi PS, Singh WP, et al. Guaianolide from *Saussurea lappa* [J]. Phytochemistry, 1987, 26: 1209-1210.
- 11 Xiao W, Li X, Li N, et al. Sesquiterpene lactones from *Saussurea involucrate* [J]. Fitoterapia, 2011, 82:983-987.
- 12 Grieco PA, Nishizawa M. Total synthesis of (+)-costunolide [J]. J Org Chem, 1977, 42:1717-1720.

- 13 Tomassini TCB, Gilbert B. α -Cyclocostunolide and dihydro- β -cyclocostunolide from *Moquinia velutina* [J]. *Phytochemistry*, 1972, 11:1177-1179.
- 14 Bawdekar AS, Kelkar GR. Terpenoids-LXVIII structure and absolute configuration of costic acid a new sesquiterpenic acid from costus root oil [J]. *Tetrahedron*, 1965, 21:1521-1528.
- 15 Yang X, Wong M, Wang N, et al. A new eudesmane derivative and a new fatty acid ester from *Sambucus williamsii* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2006, 54:676-678.
- 16 Asada H, Miyase T, Fukushima S. Sesquiterpene lactones from *Ixeris tamagawaensis* Kitam. III [J]. *Chem Pharm Bull*, 1984, 32:3403-3409.
- 17 Matsuda H. Absolute stereostructures and syntheses of saureamines A, B, C, D and E, amino acid-sesquiterpene conjugates with gastroprotective effect from the roots of *Saussurea lappa* [J]. *Tetrahedron*, 2000, 56:7763-7777.
- 18 Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019 [J]. *J Nat Prod*, 2020, 83:770-803.
- 19 Li D, Wang KW. Natural new sesquiterpenes; structural diversity and bioactivity [J]. *Curr Org Chem*, 2016, 20:994-1042.
- 20 Wang Y, Zhang X, Zhao L, et al. Costunolide protects lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute liver injury in mice by inhibiting NF- κ B signaling pathway [J]. *J Surg Res*, 2017, 220:40-45.

《天然产物研究与开发》青年编委会

青年编委(以姓氏笔划为序)

Members

王红兵	戈惠明	尹文兵	尹 胜	吕兆林	刘相国
WANG Hongbing	GE Huiming	YIN Wenbing	YIN Sheng	LV Zhaolin	LIU Xiangguo
孙昊鹏	孙桂波	李良成	李国友	邱 莉	汪海波
SUN Haopeng	SUN Guibo	LI Liangcheng	LI Guoyou	QIU Li	WANG Haibo
沐万孟	张炳火	陈益华	林昌俊	欧阳杰	易华西
MU Wanmeng	ZHANG Binghuo	CHEN Yihua	LIN Changjun	OU Yangjie	YI Huaxi
罗应刚	周 文	胡友财	袁 涛	夏永刚	高慧敏
LUO Yinggang	ZHOU Wen	HU Youcai	YUAN Tao	XIA Yonggang	GAO Huimin
唐金山	黄胜雄	韩秀珍	韩淑燕	曾克武	蓝蔚青
TANG Jinshan	HUANG Shengxiong	HAN Xiuzhen	HAN Shuyan	ZENG Kewu	LAN Weiqing
廖晨钟	薛永波				
LIAO Chenzhong	XUE Yongbo				