

尖尾芋石油醚部位化学成分及其乳腺癌细胞毒活性研究

王 鹏¹, 陈 娅¹, 彭兰淳¹, 郑青竹¹, 彭江丽^{1,2}, 彭求贤^{1,3*}

¹湖南中医药大学药学院; ²湖南省中药活性物质筛选工程技术研究中心;

³湘产大宗药材品质评价湖南省重点实验室, 长沙 410208

摘要: 研究天南星科海芋属植物尖尾芋 *Alocasia cucullata* (Lour.) Schott 石油醚部位化学成分。采用硅胶、Sephadex LH-20 等色谱方法进行分离纯化, 运用波谱学技术进行结构鉴定。采用 CCK-8 法测试化合物对人乳腺癌 MDA-MB-231、MCF-7 细胞及小鼠乳腺癌 4T1 细胞的体外细胞毒活性。从尖尾芋根茎石油醚部位中分离得到 15 个化合物, 分别为对羟基苯甲醛(1)、苯甲酸(2)、香草酸乙酯(3)、没食子酸乙酯(4)、7-羟基香豆素(5)、肉豆蔻酸甲酯(6)、角鲨烯(7)、齐墩果酸(8)、熊果酸(9)、香紫苏醇(10)、香紫苏内酯(11)、原儿茶醛(12)、原儿茶酸(13)、二十八烷醇(14)和没食子酸(15), 化合物 2~15 为海芋属首次分离得到, 所有化合物均为尖尾芋首次分离得到。乳腺癌细胞毒活性研究显示: 化合物 4、8 和 9 对 3 种乳腺癌细胞均有一定的抑制作用。

关键词: 尖尾芋; 化学成分; 结构鉴定; 乳腺癌; 细胞毒活性

中图分类号: R932

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2024)1-0072-06

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2024.1.008

Study on the chemical constituents from the petroleum ether extract of *Alocasia cucullata* (Lour.) Schott and their breast cancer cell cytotoxicity

WANG Peng¹, CHEN Ya¹, PENG Lan-chun¹,
ZHENG Qing-zhu¹, PENG Jiang-li^{1,2}, PENG Qiu-xian^{1,3,*}

¹School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine; ²Hunan Engineering Research Center of Bioactive Substance Discovery of Chinese Medicine; ³Key Laboratory for Quality Evaluation of Bulk Herbs of Hunan Province, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: To study the chemical constituents of the petroleum ether extract from *Alocasia cucullata* (Lour.) Schott, a plant species belonging to the Araceae family. Silica gel, Sephadex LH-20 and other chromatographic methods were used for separation and purification, and spectroscopic techniques were employed for structural identification. The *in vitro* assessment of all isolated compounds was conducted using the CCK-8 assay on human breast cancer cell lines MDA-MB-231 and MCF-7, as well as mouse breast cancer cells 4T1. Fifteen compounds were isolated from the petroleum ether fraction of the rhizome of *A. cucullata* and their structures were identified as *p*-hydroxybenzaldehyde (1), benzoic acid (2), ethyl vanillate (3), ethyl gallate (4), 7-hydroxycoumarin (5), myristate (6), squalene (7), oleanolic acid (8), ursolic acid (9), sclareol (10), sclareolide (11), protocatechualdehyde (12), protocatechuic acid (13), octacosanol (14) and gallic acid (15). Compounds 2-15 were first isolated from genus *Alocasia*. All the compounds were first isolated from *A. cucullata*. The cytotoxicity study of breast cancer cell showed that compounds 4, 8 and 9 had inhibitory effect on all three kinds of breast cancer cell lines.

Key words: *Alocasia cucullata* (Lour.) Schott; chemical composition; structure identification; breast cancer; cell cytotoxicity

收稿日期: 2023-07-07 接受日期: 2023-11-08

基金项目: 国家自然科学基金(81973593); 湖南省自然科学基金-科药联合项目(2022JJ80087); 湖南中医药大学研究生广东一方制药有限公司(2021YF01); 湖南中医药大学中药学一流学科基金(校行科字(2018)3号)

* 通信作者 Tel: 86-731-88458238; E-mail: cspqx@163.com

天南星科海芋属植物尖尾芋 *Alocasia cucullata* (Lour.) Schott 以其干燥根茎入药,最早记载于《广西实用中草药新选》,其味辛、微苦,性寒,有毒,归肺经,具有清热解毒,消肿镇痛的功效^[1,2]。尖尾芋根茎在民间多用于高热不退、流感、钩端螺旋体病、肠伤寒、瘰疬以及肺结核;外用治疗疔疮、烫火伤、毒蛇咬伤和毒蜂蜇伤^[2]。尖尾芋有毒,需久煎 6 h 以上方可内服,误食尖尾芋时,民间用醋加生姜汁少许共煮,内服或含漱以解毒,临床上通过肌注茶海拉明及静注葡萄糖盐水以解毒^[3]。现代研究表明尖尾芋水提物、醇提物具有显著的药理活性,如抗炎^[4]、抗肿瘤^[5-8]及脾保护作用^[9]等,但尖尾芋的药效物质基础研究比较薄弱,特别是其石油醚部位化学成分研究仅局限于 GC-MS 分析。因此,本文以尖尾芋石油醚部位为研究对象,采用硅胶、Sephadex LH-20 等色谱方法进行分离纯化,并采用紫外光谱、一维核磁共振等各种波谱学技术鉴定尖尾芋石油醚部位化学成分,探究其石油醚部位药效物质基础,同时以人乳腺癌 MDA-MB-231、MCF-7 细胞及小鼠乳腺癌 4T1 细胞为筛选模型,对分离得到的单体化合物进行乳腺癌细胞毒活性研究。以期为尖尾芋的深入研究和开发利用提供依据。

1 材料与方法

1.1 仪器与材料

INOVA-600MHz 核磁共振波谱仪(瑞士 Bruker 公司);HR-ESI-TOF-MS 光谱仪(美国 Agilent 公司);TC-20 全自动细胞计数仪(美国 Bio-rad 公司);Sephadex LH-20 葡聚糖凝胶填料(瑞典 GE Healthcare 公司);GF₂₅₄ 薄层色谱硅胶(青岛海洋化工厂分厂);石油醚、乙酸乙酯、丙酮、氯仿、乙醇及甲醇等试剂均为分析纯(湖南汇虹试剂有限公司);阳性对照品顺铂(批号:115583, MedChemexpress 公司);二甲基亚砜(99% 生物技术级)(批号:C14637730, 上海麦克林生化科技有限公司);CCK-8 试剂盒(批号:AK13974, 武汉伊莱瑞特生物科技有限公司);DMEM 高糖培养基、PBS 磷酸缓冲液、0.25% 胰蛋白酶溶液、胎牛血清(批号:WHB823G111、WH0021G221、WHAB23Z251、SA211028, 武汉普诺赛生命科技有限公司)。人乳腺癌细胞 MDA-MB-231、MCF-7、小鼠乳腺癌细胞 4T1(武汉普诺赛生命科技有限公司)。

尖尾芋于 2021 年 11 月购于广西钦州,由湖南中医药大学刘塔斯鉴定为尖尾芋 *Alocasia cucullata*

(Lour.) Schott,凭证标本(2021113)保存于湖南中医药大学湘产大宗药材品质评价湖南省重点实验室。

1.2 实验方法

1.2.1 提取与分离

本实验称取尖尾芋根茎 50 kg,粉碎,分为两份,每份各 24.58 kg。70% 乙醇回流提取 3 次,每次 2 h,减压浓缩后得到密度为 1.37 的浸膏 8.65 kg。浸膏经蒸馏水混悬后,使用石油醚萃取 20 次,每次 2 L,最终得到石油醚部位浸膏 233.0 g。

称取 101.5 g 尖尾芋石油醚部位浸膏,干法上样于 100~200 目硅胶柱进行粗分(石油醚-乙酸乙酯,50:1→30:1→10:1→5:1→2:1→1:1;乙酸乙酯;甲醇)。将所收集部分经薄层色谱分析后合并同类后得到 9 个组分,分为 9 段(Fr. 1~Fr. 9),每段粗分后均先以 300~400 目硅胶柱细分,再通过凝胶柱纯化(填料为 Sephadex LH-20),除 Fr. 9 的洗脱体系为氯仿-甲醇(1:1)外,其余组分的洗脱体系均为石油醚-氯仿-甲醇(4:5:1)。Fr. 1(3.7 g)经细分(石油醚-乙酸乙酯,50:1)和纯化后得到化合物 **7**(15.3 mg)。Fr. 2(4.2 g)经细分(石油醚-乙酸乙酯,50:1)和纯化后得到化合物 **6**(7.4 mg)。Fr. 5(3.6 g)经细分(石油醚-乙酸乙酯,10:1→5:1→1:1)后得到化合物 **3**(8.3 mg)。Fr. 6(6.9 g)经细分(石油醚-乙酸乙酯,10:1)和纯化后得到化合物 **8**(8.6 mg)和 **9**(6.4 mg)。Fr. 7(5.2 g)经细分(石油醚-乙酸乙酯,5:1)和纯化后得到化合物 **2**(14.3 mg)。Fr. 8(7.2 g)经细分(石油醚-丙酮,10:1)后得到化合物 **1**(10.4 mg)。Fr. 9(30.8 g)经细分(石油醚-乙酸乙酯,3:1)后得到化合物 **10**(6.4 mg)和 **11**(4.1 mg);经细分(石油醚-乙酸乙酯,1:1)和纯化后得到化合物 **4**(10.1 mg)和 **5**(9.6 mg);经细分(石油醚-丙酮,3:1→1:1)后得到化合物 **12**(5.7 mg)、**13**(4.5 mg)和 **14**(4.8 mg);经细分(氯仿-甲醇,3:1)后得到化合物 **15**(6.7 mg)。

1.2.2 细胞毒性实验

采用 CCK-8 法测试化合物 **1**~**15** 对人乳腺癌细胞 MDA-MB-231、MCF-7 及小鼠乳腺癌细胞 4T1 的增殖抑制作用^[10]。将处于对数生长期的 3 种乳腺癌细胞用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基稀释成密度为 1×10^6 个/mL 的单细胞混悬液,按照每孔 100 μ L 接种于 96 孔板中,在 37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 恒温培养箱中孵育 24 h,再将 15 个化合物依次用 DMSO 溶解后,加入不含胎牛血清的 DMEM 培养基稀释成 6

种不同浓度(3.125、6.25、12.5、25、50、100 $\mu\text{mol/L}$)的剂量组,以顺铂作为阳性对照药物^[11],设置5个复孔,孵育24 h后移弃上层培养液,每孔加入100 μL 0.1% CCK-8 进行染色,孵育2 h后在酶标仪OD 450 nm 测量各孔的吸光值(A),重复三次,计算 IC_{50} 。

2 结果

2.1 结构鉴定

化合物 1 白色针晶(CHCl_3);ESI-MS: m/z 145.2 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。¹H NMR(600 MHz, CDCl_3) δ : 7.82(2H, d, $J = 8.7$ Hz, H-2, H-6), 6.98(2H, d, $J = 8.6$ Hz, H-3, H-5);¹³C NMR(150 MHz, CDCl_3) δ : 130.0(C-1), 132.7(C-2, C-6), 116.2(C-3, C-5), 161.7(C-4), 191.4(C-7)。基于以上数据及文献^[12]鉴定该化合物为对羟基苯甲醛。

化合物 2 白色针晶(CHCl_3);ESI-MS: m/z 123.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。¹H NMR(600 MHz, CDCl_3) δ : 8.14(2H, d, $J = 7.0$ Hz, H-2, H-6), 7.49(2H, t, $J = 7.9$ Hz, H-3, H-5);¹³C NMR(150 MHz, CDCl_3) δ : 129.5(C-1), 130.4(C-2, C-6), 128.6(C-3, C-5), 134.0(C-4), 172.5(C-7)。基于以上数据及文献^[13]鉴定该化合物为苯甲酸。

化合物 3 白色粉末状固体;ESI-MS: m/z 197.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。¹H NMR(600 MHz, CDCl_3) δ : 7.65(1H, dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, H-6), 7.55(1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-2), 6.93(1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-5), 5.99(1H, s, H-4), 4.35(2H, q, $J = 7.1$ Hz, H-8), 3.95(3H, s, H-10), 1.38(3H, t, $J = 7.1$ Hz, H-9);¹³C NMR(150 MHz, CDCl_3) δ : 124.3(C-1), 111.8(C-2), 146.3(C-3), 150.0(C-4), 114.1(C-5), 122.8(C-6), 166.6(C-7), 60.9(C-8), 14.5(C-9), 56.3(C-10)。基于以上数据及文献^[14]鉴定该化合物为香草酸乙酯。

化合物 4 无色针晶(CHCl_3);ESI-MS: m/z 199.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。¹H NMR(600 MHz, CDCl_3) δ : 7.08(2H, s, H-2, H-6), 1.37(3H, t, $J = 7.1$ Hz, H-9);¹³C NMR(150 MHz, CDCl_3) δ : 121.6(C-1), 109.9(C-2, C-6), 146.2(C-3, C-5), 139.5(C-4), 168.5(C-7), 61.5(C-8), 14.6(C-9)。基于以上数据及文献^[15]鉴定该化合物为没食子酸乙酯。

化合物 5 淡黄色粉末;ESI-MS: m/z 184.7 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。¹H NMR(600 MHz, CD_3OD) δ : 6.79(1H, dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, H-6), 6.71(1H, d, $J = 2.4$

Hz, H-8), 6.18(1H, d, $J = 9.4$ Hz, H-3);¹³C NMR(150 MHz, CD_3OD) δ : 163.2(C-2), 112.3(C-3), 146.1(C-4), 130.7(C-5), 114.5(C-6), 163.7(C-7), 103.4(C-8), 157.3(C-9), 113.1(C-10)。基于以上数据及文献^[16]鉴定该化合物为7-羟基香豆素。

化合物 6 淡黄色油状物;ESI-MS: m/z 243.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。¹H NMR(600 MHz, CDCl_3) δ : 3.66(3H, s, H-15), 2.29(2H, t, $J = 7.6$ Hz, H-2), 1.61(2H, p, $J = 7.5$ Hz, H-13), 1.30~1.23(20H, m, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10, H-11, H-12);¹³C NMR(150 MHz, CDCl_3) δ : 174.5(C-1), 34.3(C-2), 25.1(C-3), 29.8(C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11), 32.1(C-12), 22.8(C-13), 14.3(C-14), 51.6(C-15)。基于以上数据及文献^[17]鉴定该化合物为肉豆蔻酸甲酯。

化合物 7 淡黄色油状物;ESI-MS: m/z 411.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。¹H NMR(600 MHz, CDCl_3) δ : 5.17~5.09(6H, m, H-3, H-7, H-11, H-14, H-18, H-22), 2.09(8H, td, $J = 9.5, 5.0$ Hz, H-5, H-9, H-16, H-20), 2.08~1.97(12H, m, H-4, H-8, H-12, H-13, H-17, H-21), 1.69~1.68(6H, m, H-1, H-25), 1.61~1.60(18H, m, H-24, H-26, H-27, H-28, H-29, H-30);¹³C NMR(150 MHz, CDCl_3) δ : 25.8(C-1, C-25), 131.4(C-2, C-23), 124.6(C-3, C-22), 26.9(C-4, C-21), 39.9(C-5, C-9), 135.0(C-6, C-19), 124.5(C-7, C-11), 26.8(C-8, C-17), 135.3(C-10, C-15), 28.4(C-12, C-13), 124.4(C-14, C-18), 39.9(C-16, C-20), 17.8(C-24, C-26), 16.2(C-27, C-28), 16.1(C-29, C-30)。基于以上数据及文献^[18]鉴定该化合物为角鲨烯。

化合物 8 白色粉末状固体;ESI-MS: m/z 457.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。¹H NMR(600 MHz, CDCl_3) δ : 5.28(1H, t, $J = 3.7$ Hz, H-12), 1.17~1.12(3H, s, H-27), 1.00~0.94(3H, s, H-23), 0.77(3H, s, H-24);¹³C NMR(150 MHz, CDCl_3) δ : 38.5(C-1), 27.3(C-2), 79.2(C-3), 38.9(C-4), 55.3(C-5), 18.4(C-6), 32.7(C-7), 39.4(C-8), 47.8(C-9), 37.2(C-10), 23.1(C-11), 122.8(C-12), 143.7(C-13), 41.7(C-14), 27.8(C-15), 23.7(C-16), 46.7(C-17), 41.1(C-18), 46.0(C-19), 30.8(C-20), 33.9(C-21), 32.6(C-22), 28.2(C-23), 15.7(C-24), 15.5(C-25), 17.3(C-26), 26.1(C-27), 183.4(C-28), 33.2(C-29), 23.5(C-30)。基于以上数据及文献^[19]

鉴定该化合物为齐墩果酸。

化合物 9 白色粉末状固体; ESI-MS: m/z 457.4 $[M + H]^+$ 。 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 5.23(1H, t, $J = 3.7$ Hz, H-12), 3.15(1H, dd, $J = 11.6, 4.6$ Hz, H-18), 1.04 ~ 0.98(3H, s, H-23) 0.78(3H, s, H-24); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 40.8 (C-1), 27.9 (C-2), 79.7 (C-3), 40.4 (C-4), 56.7 (C-5), 19.5 (C-6), 34.3 (C-7), 40.4 (C-8), 48.6 (C-9, C-17), 39.8 (C-10), 24.1 (C-11, C-27), 126.9 (C-12), 139.7 (C-13), 43.2 (C-14), 28.8 (C-15), 25.3 (C-16), 54.4 (C-18), 40.0 (C-19), 38.1 (C-20), 31.8 (C-21), 38.1 (C-22), 29.2 (C-23), 16.0 (C-24), 16.4 (C-25), 17.7 (C-26), 181.8 (C-28), 17.8 (C-29), 21.6 (C-30)。基于以上数据及文献^[19]鉴定该化合物为熊果酸。

化合物 10 白色粉末状固体; ESI-MS: m/z 331.2 $[M + Na]^+$ 。 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.22(1H, d, $J = 17.3$ Hz, H-15), 5.03(1H, d, $J = 10.7$ Hz, H-15'), 1.28 ~ 1.22(3H, m, H-16), 1.19 ~ 1.11(3H, m, H-17), 0.86(3H, s, H-20), 0.78(6H, s, H-18, H-19); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 39.8 (C-1), 18.6 (C-2), 42.1 (C-3), 33.4 (C-4), 56.2 (C-5), 19.3 (C-6), 44.6 (C-7), 24.7 (C-8), 61.7 (C-9), 39.4 (C-10), 20.7 (C-11), 45.1 (C-12), 74.9 (C-13), 146.1 (C-14), 111.4 (C-15), 21.6 (C-16), 27.6 (C-17), 33.5 (C-18), 24.4 (C-19), 15.5 (C-20)。基于以上数据及文献^[20]鉴定该化合物为香紫苏醇。

化合物 11 白色粉末状固体; ESI-MS: m/z 251.2 $[M + H]^+$ 。 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.44 ~ 2.36(1H, m, H-11), 2.23(1H, dd, $J = 16.2, 6.5$ Hz, H-11'), 2.07(1H, dt, $J = 11.9, 3.4$ Hz, H-9), 1.97(1H, dd, $J = 14.8, 6.5$ Hz, H-7), 1.88(1H, dq, $J = 14.3, 3.2$ Hz, H-6); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 39.6 (C-1), 18.2 (C-2), 42.3 (C-3), 33.3 (C-4), 56.8 (C-5), 20.7 (C-6), 38.9 (C-7), 86.6 (C-8), 59.3 (C-9), 36.2 (C-10), 28.9 (C-11), 177.1 (C-12), 21.7 (C-13), 33.3 (C-14), 21.1 (C-15), 15.2 (C-16)。基于以上数据及文献^[21]鉴定该化合物为香紫苏内酯。

化合物 12 灰白色粉末状固体; ESI-MS: m/z 139.2 $[M + H]^+$ 。 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 9.69(1H, s, H-7), 6.91(1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 131.1 (C-1), 114.8 (C-

2), 146.1 (C-3), 153.7 (C-4), 115.8 (C-5), 126.4 (C-6), 193.1 (C-7)。基于以上数据及与文献^[22]鉴定该化合物为原儿茶醛。

化合物 13 白色针晶 (MeOH); ESI-MS: m/z 155.1 $[M + H]^+$ 。 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.44(1H, s, H-2), 6.79(1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-5); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 122.9 (C-1), 117.6 (C-2), 145.8 (C-3), 151.2 (C-4), 115.6 (C-5), 123.8 (C-6), 170.1 (C-7)。基于以上数据及文献^[22]鉴定该化合物为原儿茶酸。

化合物 14 白色粉末状固体; ESI-MS: m/z 411.7 $[M + H]^+$ 。 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.64(2H, t, $J = 7.7$ Hz, H-1), 1.27 ~ 1.22(52H, brs, $26 \times CH_2$); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 63.3 (C-1), 33.0 (C-2), 25.9 (C-3), 29.9 ~ 29.5 ($22 \times CH_2$), 32.1 (C-26), 22.8 (C-27), 14.3 (C-28)。基于以上数据及文献^[23]鉴定该化合物为二十八烷醇。

化合物 15 白色针晶 (MeOH); ESI-MS: m/z 193.1 $[M + Na]^+$ 。 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.06(2H, s, H-2, H-6); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 121.7 (C-1), 110.2 (C-2, 6), 146.0 (C-3, 5), 139.3 (C-4), 170.2 (C-7)。基于以上数据及文献^[15]鉴定该化合物为没食子酸。

化合物 1 ~ 15 结构见图 1。

2.2 细胞毒活性

实验结果表明,在 100 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下化合物 1 ~ 3、5 ~ 7、10 ~ 15 对 MDA-MB-231、MCF-7 和 4T1 三种乳腺癌细胞增殖的抑制率均低于 50%。化合物 4、8 和 9 对上述 3 种乳腺癌细胞的增殖均有一定的抑制作用,结果见表 1。

3 结论

本课题组前期研究^[8]发现尖尾芋醇提物石油醚部位具有良好的抗乳腺癌活性,其机制与抑制 MAPKs 通路 p-ERK/ERK 的表达有关,但尖尾芋醇提物石油醚部位抗乳腺癌药效物质基础尚不明确。因此,本研究从尖尾芋根茎石油醚部位中分离得到 16 个化合物,这些化合物包括酯类(肉豆蔻酸甲酯、香草酸乙酯)、萜类(角鲨烯、齐墩果酸、熊果酸、香紫苏醇、香紫苏内酯)、苯丙素类(对羟基苯甲醛、7-羟基香豆素)、多酚类(没食子酸乙酯、原儿茶醛、原儿茶酸)、芳香酸类(苯甲酸)、脂肪醇类(二十八烷醇)以及酚酸类(没食子酸),其中化合物 2 ~ 15 为海芋属首次分离得到,所有化合物均为尖尾芋首次

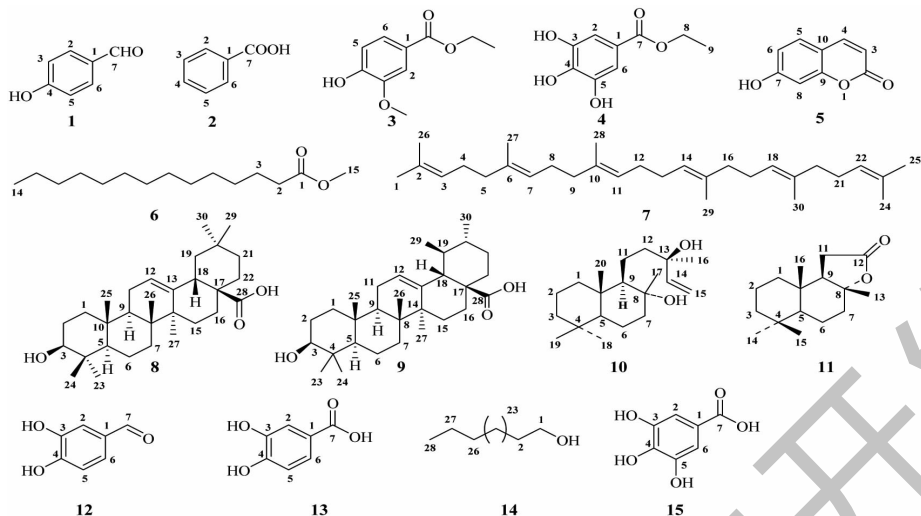


图1 化合物1~15的化学结构

Fig.1 The chemical structures of compounds 1-15

表1 化合物1~15体外抗乳腺癌细胞活性的 IC_{50} ($\bar{x} \pm s, n=3$)Table 1 IC_{50} of compounds 1-15 against breast cancer cells *in vitro* ($\bar{x} \pm s, n=3$)

化合物 Compound	IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)		
	MDA-MB-231	MCF-7	4T1
1~3	>100	>100	>100
4	28.94 \pm 0.24	43.01 \pm 0.16	49.76 \pm 0.20
5~7	>100	>100	>100
8	40.21 \pm 0.13	53.17 \pm 0.18	58.06 \pm 0.19
9	36.04 \pm 0.17	47.13 \pm 0.27	50.34 \pm 0.21
10~15	>100	>100	>100
顺铂 Cisplatin	18.60 \pm 0.23	20.99 \pm 0.03	25.07 \pm 0.22

分离得到。体外抑制乳腺癌细胞增殖实验结果表明,化合物4、8、9对人乳腺癌MDA-MB-231、MCF-7细胞及小鼠乳腺癌4T1细胞增殖均有一定的抑制作用。研究发现^[24-27],齐墩果酸、熊果酸及没食子酸乙酯能够抑制多种肿瘤细胞的增殖和扩散,诱导肿瘤细胞凋亡,其抗肿瘤作用可能与其调节PI3K/Akt、MAPK、Wnt/ β -catenin等信号通路有关,与本课题组前期研究的尖尾芋石油醚部位抗乳腺癌机制相符合。综上,本研究进一步丰富了尖尾芋石油醚部位化学成分组成,并筛选出其体外抑制乳腺癌细胞增殖的活性成分,为研究尖尾芋石油醚部位抗乳腺癌药效物质基础提供了一定的实验依据。

参考文献

1 Li H. The ecological geography and origin of the Araceae

[J]. Acta Bot Yunnan(云南植物研究),1986,8:363-381.

2 Chinese Materia Medica Editorial Board of National Administration of Traditional Chinese Medicine. Chinese Materia Medica(中华本草)[M]. Shanghai:Shanghai Science and Technology Press,1999:479-480.

3 Wang C. A case report of poisoning by Bu Jie[J]. Mode J Integr Tradit Chin West Med(现代中西医结合杂志),1997,6:120.

4 Huang J, Huang G, Lv Y. Study on the anti-inflammatory pharmacological effects of *Alocasia eucullata* (Lour.) Schott [J]. J Strait Pharm(海峡药学),2014,26:19-20.5 Peng Q. Inhibition of mouse breast cancer growth and induction of THP-1 cell differentiation by water extract of *Alocasia eucullata* (Lour.) Schott[D]. Guangzhou:Southern Medical University(南方医科大学),2012.6 Peng Q, Cai H, Sun X, et al. *Alocasia cucullata* exhibits

- strong antitumor effect *in vivo* by activating antitumor immunity[J]. *PLoS One*,2013,8:e75328.
- 7 Fang M,Zhu D,Luo C,et al. In *vitro* and in vivo anti-malignant melanoma activity of *Alocasia cucullata* via modulation of the phosphatase and tensin homolog/phosphoinositide 3-kinase/AKT pathway[J]. *J Ethnopharmacol*,2018,213:359-365.
 - 8 Chen Y,Wang P,Peng L,et al. Chemical constituents and anti-breast cancer activity of the petroleum ether fraction of *Alocasia cucullata* (Lour.) Schott[J]. *Central South Pharmacy(中南药学)*,2023,21:844-849.
 - 9 Xiao S,Fang M,Lin R,et al. Mechanism of the protective effect of ethanol extract of *Alocasia cucullata* (Lour.) Schott on the spleen of melanoma mice[J]. *Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志)*,2022,38:228-232.
 - 10 Bao K,Li Y,Wei J,et al. Fangchinoline suppresses conjunctival melanoma by directly binding FUBP2 and inhibiting the homologous recombination pathway [J]. *Cell Death Dis*,2021,12:380.
 - 11 Niu XM,Li SH,Li ML,et al. Cytotoxic ent-kaurane diterpenoids from *Isodon eriocalyx* var. *laxiflora* [J]. *Planta Med*,2002,68:528-533.
 - 12 Zhao H,Wu SY,Duan RJ,et al. Chemical constituents of *Euphorbia atoto* from Xisha Islands[J]. *Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发)*,2022,34:1883-1891.
 - 13 Zhang CL,Xv GB,Liu J,et al. Chemical constituents of *Pseudostellaria heterophylla*[J]. *Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发)*,2017,29:1132-1135.
 - 14 Xia SL,Cao Y,Li QL,et al. Chemical constituents of *Artemisia rupestris* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs(中草药)*,2020,51:3393-3398.
 - 15 Yin XM,Wang SH,Li DH. Antibacterial activity and chemical composition of *Hylotelephium erythrostickum* ethyl acetate extracts[J]. *Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发)*,2018,30:930-935.
 - 16 Tian YG,Guo HW,Liu YH,et al. Isolation and identification of chemical constituents in the flowers of *Eupatorium japonicum*[J]. *Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发)*,2020,32:607-612.
 - 17 Hitaka Y,Nakano A,Tsukigawa K,et al. Characterization of carotenoid fatty acid esters from the peels of the persimmon *Diospyros kaki*[J]. *Chem Pharm Bull*,2013,61:666-669.
 - 18 Lu YD,Guo HY,Liu JK,et al. Chemical constituents of the fermentation broth of *Tyromyces chioneus* [J]. *Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发)*,2013,25:1510-1514.
 - 19 Wang T,Liang YN,Hou BL,et al. Study on chemical components from *Hedyotis diffusa* Willd and their anti-tumour activity[J]. *Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发)*,2022,34:1281-1288.
 - 20 Ma MF. Studies on chemical constituents and bioactivity of *Salvia sclarea*[D]. Yangling:Northwest A&F University(西北农林科技大学),2004.
 - 21 Hanson J R,Truneh A. The biotransformation of Ambrox[®] and sclareolide by *Cephalosporium aphidicola* [J]. *Phytochemistry*,1996,42:1021-1023.
 - 22 Chen L,Xiang CP,Hang JX,et al. Chemical constituents of *Piper austrosinense* and their anticholinesterase inhibitory activity[J]. *Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发)*,2018,30:1569-1574.
 - 23 Yin FC,Wang T,Qian HS,et al. Chemical constituents from *Aralia chinensis* var. *nuda* [J]. *Chin Tradit Pat Med(中成药)*,2022,44:3522-3525.
 - 24 Liang ZR. Extraction of oleanolic acid from fruits of wild *Fructus Ligustri Lucidi* and its mechanisms of anti breast cancer[D]. Harbin:Northeast Forestry University(东北林业大学),2021.
 - 25 Li L,Liu Q,Zhang G,et al. Effect of ursolic acid on breast cancer *in vitro* and its mechanism[J]. *Chin J Cancer Prev Treat(中华肿瘤防治杂志)*,2020,27:692-697.
 - 26 Huang L,Chen X. The effect of ethyl gallate on the invasion ability of human breast cancer MDA-MB-231 cells and the underlying mechanism of action [J]. *Oncol Prog(癌症进展)*,2016,14:375-377.
 - 27 Cui H,Wang M,Yuan J,et al. Effect of ethyl gallate on invasion abilities and its mechanism of breast cancer MDA-MB-231 cells[J]. *Acta Pharm Sin(药学学报)*,2015,50:45-49.