

准噶尔阿魏地下部位的化学成分及抗胃癌活性初步研究



常小桐^{1,2}, 赵亚琴², 卿德刚², 石磊岭², 彭东阁³, 王果平², 卢宁⁴

1. 新疆大学生命科学与技术学院 (乌鲁木齐 830046)
2. 新疆维吾尔自治区药物研究院, 国家中医药管理局新疆中药民族药资源重点实验室, 新疆中药资源研究与开发重点实验室 (乌鲁木齐 830011)
3. 新疆医科大学研究生院 (乌鲁木齐 830017)
4. 中国人民解放军新疆军区总医院肿瘤科 (乌鲁木齐 830099)

【摘要】目的 研究准噶尔阿魏 (*Ferula songarica* Pall. ex Schult.) 地下部位的化学成分, 并对分离获得的化合物对人胃癌 HGC-27 细胞的抗增殖活性进行初步评价。方法 取自然阴干、粉碎的准噶尔阿魏地下部位, 以 95% 乙醇提取后, 依次用石油醚、二氯甲烷、乙酸乙酯进行液-液萃取。取二氯甲烷萃取部位, 综合运用硅胶柱层析和半制备 HPLC 进行系统分离与纯化。所得化合物采用核磁共振谱、质谱等波谱分析及理化性质进行结构鉴定。采用 MTT 法体外评价所得化合物对人胃癌 HGC-27 细胞的抗增殖活性。结果 共分离鉴定出 5 个单体化合物, 分别为 (5*R*,6*R*,9*S*,10*S*,11*S*)-1,1,5,6-tetramethyldecahydro-6,10-methanoazulen-11-yl-4-hydroxybenzoate (1)、jaeschkeanadiol (2)、6-angeloyl-10-hydroxy-Jaeschkeanadiol (3)、lancerdiol vanillate (4)、10-epi- γ -eudesmol (5)。抗胃癌活性评价结果显示, 化合物 1、3、4 对人胃癌 HGC-27 细胞增殖具有显著抑制作用, 半抑制浓度 (IC₅₀) 分别为 18.55、32.82、19.17 mmol/L; 化合物 5 仅表现出弱抑制活性 (IC₅₀>50 mmol/L), 化合物 2 无显著抑制活性 (IC₅₀>100 mmol/L)。结论 化合物 1 为新化合物, 化合物 2~5 均为首次从准噶尔阿魏中分离得到。体外抗增殖活性评价表明, 化合物 1、3、4 对人胃癌 HGC-27 细胞具有显著抑制作用。该研究为准噶尔阿魏中抗胃癌活性成分的深入挖掘及药用阿魏替代资源的开发提供了实验依据。

【关键词】 准噶尔阿魏; 化学成分; 波谱鉴定; 人胃癌 HGC-27 细胞; 抗增殖活性

【中图分类号】 R284; R285

【文献标识码】 A

Preliminary study on the chemical constituents and anti-gastric cancer activity of the underground parts of *Ferula songarica* Pall. ex Schult.

CHANG Xiaotong^{1,2}, ZHAO Yaqin², QING Degang², SHI Leiling², PENG Dongge³, WANG Guoping², LU Ning⁴

1. College of Life Sciences and Technology, Xinjiang University, Urumqi 830046, China

2. Xinjiang Institute of Materia Medica, Xinjiang Key Laboratory of Chinese Materia Medica and Ethnic Materia Medica, Xinjiang Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Resources Research and Development, Urumqi 830011, China

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202601037

基金项目: 新疆维吾尔自治区天山英才项目 (2023TSYCCX0023、2023TSYCLJ0040); 新疆维吾尔自治区公益性科研院所基本科研业务经费资助项目 (KY2025093); 新疆维吾尔自治区重大科技专项 (2023A03005-1)

通信作者: 王果平, 研究员, 硕士研究生导师, Email: ping112_003@163.com

卢宁, 主任医师, 博士研究生导师, Email: luning407@sina.com

3. Graduate School, Xinjiang Medical University, Urumqi 830017, China

4. Department of Oncology Xinjiang, the General Hospital of Xinjiang Military Command, People's Liberation Army of China, Urumqi 830099, China

Corresponding authors: WANG Guoping, Email: ping112_003@163.com; LU Ning, Email: luning407@sina.com

【Abstract】Objective To investigate the chemical composition of the underground parts of *Ferula songarica* Pall. ex Schult., and to evaluate the antiproliferative activity of its isolated compounds on gastric cancer HGC-27 cells. **Methods** The air-dried, powdered underground parts of *Ferula songarica* Pall. ex Schult. were extracted with 95% ethanol, followed by sequential liquid-liquid partition with petroleum ether, dichloromethane, and ethyl acetate. The dichloromethane fraction was systematically isolated and purified by silica gel column chromatography combined with semi-preparative HPLC. The structures of the obtained compounds were elucidated by NMR, MS, and other spectroscopic analyses, together with their physicochemical properties. The *in vitro* anti-proliferative activity of the obtained compounds against human gastric cancer HGC-27 cells was evaluated using the MTT assay. **Results** 5 monomeric compounds were isolated and identified, namely (5R,6R,9S,10S,11S)-1,1,5,6-tetramethyldecahydro-6,10-methanoazulen-11-yl-4-hydroxybenzoate (1), jaeschkeanadiol (2), 6-angeloyl-10-hydroxy-jaeschkeanadiol (3) lancerdol vanillate (4), and 10-epi- γ -eudesmol (5). The evaluation results of anti-gastric cancer activity showed that compounds 1, 3, and 4 had significant inhibitory effects on the proliferation of gastric cancer HGC-27 cells, with half-maximal inhibitory concentrations (IC_{50}) of 18.55, 32.82, and 19.17 mmol/L, respectively; compound 5 exhibited only weak inhibitory activity ($IC_{50}>50$ mmol/L), while compound 2 showed no significant inhibitory activity ($IC_{50}>100$ mmol/L). **Conclusion** Compound 1 is a new compound, and compounds 2 to 5 were isolated for the first time from *Ferula songarica* Pall. ex Schult.. *In vitro* antiproliferative activity evaluation shows that compounds 1, 3, and 4 have significant inhibitory effects on human gastric cancer HGC-27 cells. This study provides experimental evidence for the in-depth exploration of anti-gastric cancer active ingredients in *Ferula songarica* Pall. ex Schult. and the development of medicinal substitute resources for *Ferula*.

【Keywords】 *Ferula songarica* Pall. ex Schult.; Chemical composition; Spectral identification; HGC-27 cells; Anti-proliferative activity

药材阿魏系伞形科 (*Apiaceae*) 阿魏属 (*Ferula* L.) 植物分泌的油胶树脂, 临床用于治疗食积腹胀、虫积腹痛等胃肠道疾病^[1-3]。现代药理研究表明, 阿魏所含挥发油^[4]、萜类^[5]、香豆素等活性成分可通过抑制增殖、诱导凋亡、阻滞细胞周期等途径发挥抗肿瘤作用^[6-7], 其中抗胃癌活性成为近年研究热点。阎鲁娜等^[8]证实准噶尔阿魏挥发油对人胃癌 HGC-27 细胞具有显著抑制作用; 伊丽米热·阿布都外力^[9]系统评价了新疆 5 种阿魏属植物的抗胃癌活性, 明确了其作为抗胃癌天然药物资源的开发潜力。然而, 现有研究多集中于挥发油等粗提物, 单体活性成分及构效关系尚不明确。此外, 正品基原新疆阿魏与阜康阿魏因过度采挖已被列为国家二级保护野生植物, 野生种群锐减、阿魏胶产量下降且市场掺假频发, 严重影响临床用药质量与疗效。相比

之下, 准噶尔阿魏 (*Ferula songarica* Pall. ex Schult.) 广泛分布于新疆准噶尔盆地荒漠、戈壁和草原, 具有种群规模大、分布广、易栽培的资源优势, 且在新疆当地长期作为正品阿魏的代用品, 未见明显不良反应^[10-11]。因此, 对准噶尔阿魏开展化学成分与抗肿瘤活性的系统研究, 不仅有助于揭示其药用价值, 也为肿瘤治疗提供新思路, 具有重要的理论与现实意义。

本研究以准噶尔阿魏地下部位为研究对象, 采用 95% 乙醇作为提取溶剂, 通过“提取-浓缩-萃取-柱色谱分离”的系统分离策略, 对其乙醇提取物进行成分纯化, 并选取人胃癌 HGC-27 细胞株为模型, 采用 MTT 法测定体外细胞毒活性。为药用阿魏替代资源的开发提供化学与药理学依据, 也为阿魏属植物资源的可持续利用开辟新路径。

1 材料

1.1 主要仪器

EyeLA OSB-2100型旋转蒸发仪(上海爱朗仪器科技有限公司); BT-125D型电子天平(北京赛多利斯科学仪器有限公司); LC3050N型半制备液相色谱仪(北京创新通恒科技有限公司); Bruker Avance III 600型核磁共振波谱仪(德国Bruker公司); ZF-7型手提紫外分析仪(河南博晨仪器设备有限公司); Epoch型全波长酶标仪(美国BioTek公司)。

1.2 主要药品与试剂

本试验所用药材采集于新疆维吾尔自治区塔城地区裕民县江格斯乡, 经新疆维吾尔自治区药物研究院石磊岭研究员鉴定为准噶尔阿魏(*Ferula songarica* Pall. ex Schult.)的地下部位, 凭证药材标本(654225240717024LY)保存于新疆维吾尔自治区药物研究院药材室; 柱色谱硅胶(青岛海洋化工有限公司); 反相硅胶Lichroprep Rp-18(北京谱朋科技有限公司); Ryoung C₁₈制备柱(150 mm×10 mm, 5 μm, 美国沃特世科技有限公司); 顺铂(北京军科弘创生物技术有限公司, 批号: DR0540, 纯度≥99%); DMEM培养基(上海麦克林生化科技股份有限公司, 批号: D917524); 胎牛血清(武汉市武昌区科迈实验用品经营部, 批号: 164210-50); 二甲基亚砜(DMSO, 北京索莱宝科技有限公司, 批号: D8371); MTT试剂盒(北京索莱宝科技有限公司, 批号: M1020); 其余试剂均为分析纯; 水为娃哈哈纯净水。

1.3 细胞

人胃癌HGC-27细胞(批号: CL-0107)由中国人民解放军新疆军区总医院提供。

2 方法与结果

2.1 提取与分离

取准噶尔阿魏地下部位15 kg, 干燥粉碎后用95%乙醇加热回流提取3次, 每次2 h。合并提取液, 浓缩至无醇味, 依次用石油醚、二氯甲烷、乙酸乙酯进行萃取, 分别得到石油醚部位(68 g)、二氯甲烷部位(3.2 kg)和乙酸乙酯部位(86 g)。

取二氯甲烷部位浸膏, 经100~200目硅胶柱色谱(常压)分离, 以石油醚-乙酸乙酯体系

(100:1→5:1)及二氯甲烷-石油醚体系(50:1→0:1)进行梯度洗脱, 合并洗脱液后共得到7个流分(Fr.1~Fr.7)。

Fr.3(295.38 g)经石油醚-乙酸乙酯体系(1:0→0:1)梯度洗脱, 合并得到12个流分(Fr.3-1~Fr.3-12)。Fr.3-2(17.04 g)继续以相同体系梯度洗脱, 得到11个亚流分(Fr.3-2-1~Fr.3-2-11)。

Fr.3-2-7(5 g)经反向硅胶柱分离得到5个亚流分(Fr.3-2-7-1~Fr.3-2-7-5)。取Fr.3-2-7-4(618.4 mg)经制备型薄层色谱(石油醚:乙酸乙酯=3:1)分离得到8个亚流分(Fr.3-2-7-4-1~Fr.3-2-7-4-8)。其中, 经半制备液相色谱(76%甲醇水)纯化, 得到化合物3[1.5 mg, 保留时间(t_R)=20.9 min]; Fr.3-2-7-4-2经同样条件(76%甲醇水)纯化, 得到化合物2(37.6 mg, t_R =39.8 min)。

另取Fr.3-2-7-5(520.8 mg), 经制备型薄层色谱(石油醚:乙酸乙酯=3:1)分离, 以甲醇洗脱, 共得到8个亚流分(Fr.3-2-7-5-1~Fr.3-2-7-5-8)。其中, Fr.3-2-7-5-3(47.4 mg)经半制备液相色谱(89%甲醇水)纯化, 得到化合物1(1.3 mg, t_R =35.2 min)。

Fr.3-2-11(10.5 g)经石油醚-乙酸乙酯体系(1:0→0:1)梯度洗脱, 合并得到40个亚流分(Fr.3-2-11-1~Fr.3-2-11-40)。Fr.3-2-11-35(62 mg)经半制备液相色谱(82%甲醇水)分离, 得到8个亚流分(Fr.3.2.11.35.1~Fr.3.2.11.35.8)。其中, Fr.3.2.11.35.3(16.2 mg)进一步经半制备液相色谱(71%甲醇水)纯化, 得到化合物4(4.5 mg, t_R =41.8 min)。

Fr.2(264.9 g)经石油醚-乙酸乙酯体系(1:0→0:1)梯度洗脱, 合并得到9个亚流分(Fr.2-1~Fr.2-9)。Fr.2-2(24.421 g)再次以相同体系梯度洗脱, 得到47个亚流分(Fr.2-2-1~Fr.2-2-47)。其中, Fr.2-2-37经制备型薄层色谱(石油醚:乙酸乙酯=30:1)分离, 得到化合物5(58.1 mg)。

2.2 结构鉴定

2.2.1 化合物1

化合物1为无色油状物。高分辨电喷雾离子化质谱显示分子离子峰 m/z 365.206 3 [$M+Na$]⁺(计算值为365.208 7, C₂₂H₃₀O₃Na⁺)处具有阳离子

峰, 推测其分子式为 $C_{22}H_{30}O_3$, 不饱和度为 9。IR 谱图中可见羟基 ($3\ 344\ cm^{-1}$) 和羰基 ($1\ 603\ cm^{-1}$) 等特征吸收峰。 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 谱显示该化合物具有 4 个甲基信号, δ : 0.77 (1H, s, H-12), 0.94 (1H, s, H-13), 0.86 (1H, s, H-14), 0.84 (1H, s, H-15); 1 个 1,4-二取代苯 6.87 (2H, d, $J = 8.8\ Hz$, H-3'/H-5') 和 7.99 (2H, d, $J = 8.8\ Hz$, H-2'/H-6'), 以及 5 个亚甲基信号 (表 1)。结合异核单量子相干谱和 ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 谱, 共显示 22 个碳信号, 其中包括 6 个季碳信号、7 个叔碳信号、5 个仲碳信号和 4 个甲基碳信号。由此推测化合物的基本骨架为双环 [2, 2, 1] 框架, 由五元环和七元环通过两个桥头碳原子连接而成, 具有特定的桥环结构 [12]。 1H - 1H 化学位移相关谱中 H-2'/H-3'/H-4 以及 H-7/H-8/H-9、H-9/H-10 的相关性, 为该骨架的存在提供了有力支持。通过 1H - 1H COSY 和异核多键相关 (HMBC) 谱解析可知, H-2'/H-6' 分别与 C-1'、C-7' 相关, H-3'/H-5' 与 C-4' 相关, 证实了对羟基苯甲酸酯基团的存在; 同时 H-11 与 C-7' 相关, 表明该基团连接在亚甲基桥上, 与已知化合物 tschimgin (bornyl *p*-hydroxybenzoate) 具有相似结构 (图 1) [13-14]。综合以上数据考虑, 确定化合物 1 的平面结构。

耦合常数和旋转坐标系核奥弗豪瑟效应 (ROESY) 谱确认了化合物 1 的相对构型。在 1H NMR 谱中, H-9 与 H-10 之间的耦合常 $J_{6,7} = 4.3\ Hz$, 表明二者为顺式构型。ROESY 谱显示 H-11 与 H-13/H-14/H-15 相关、H-9 与 H-12/H-14/H-15/H-10/H-8 β 相关、H-8 β 与 H-2 β /H-4 β /H-7 β 相关, 证明 H-9、H-10、H-11、H-14、H-15 同处于 β 平面 (图 2)。为进一步精准确定新化合物 1 的绝对构型, 本研究采用试验表征与理论计算相结合的策略。首先通过试验手段测定化合物 1 的电子圆二色谱 (electronic circular dichroism, ECD) 数据, 获得其特征吸收峰的位置、强度及 Cotton 效应信号; 同时, 运用基于密度泛函理论 (density functional theory, DFT) 的时间依赖密度泛函理论 (time-dependent density functional theory, TD-DFT) 方法, 在合适的基组水平下对化合物 1 的潜在构型进行系统计算, 将化合物 1 的试验 ECD 谱图与 TD-DFT 计算所得的理论 ECD 谱图进行全面对比分析, 结果显示二者在关键吸

表 1 化合物 1 的 1H -NMR 和 ^{13}C -NMR 数据 (600 MHz/150 MHz, $CDCl_3$)

Table 1. 1H -NMR and ^{13}C -NMR spectral data of compound 1 (600 MHz/150 MHz, $CDCl_3$)

碳位	δ_H	δ_C
1		33.4
2 α	1.43 (m)	40.7
2 β	1.38 (m)	
3 α	1.56 (m)	22.5
3 β	1.56 (m)	
4 α	1.51 (m)	35.3
4 β	1.43 (m)	
5		50.7
6		52.0
7 α	1.25 (m)	27.7
7 β	2.00 (ddd, 14.3, 9.4, 4.8)	
8 α	1.32 (ddd, 13.1, 9.4, 4.1)	30.4
8 β	1.80 (m)	
9	1.96 (d, 4.3)	44.1
10	1.36 (d, 5.0)	61.0
11	5.42 (dd, 5.0, 2.2)	81.0
12	0.77 (s)	28.9
13	0.94 (s)	28.9
14	0.86 (s)	22.4
15	0.84 (s)	13.4
1'		123.5
2'	7.98 (d, 8.8)	131.9
3'	6.87 (d, 8.8)	115.1
4'		159.4
5'	6.87 (d, 8.8)	115.1
6'	7.98 (d, 8.8)	131.9
7'		166.1

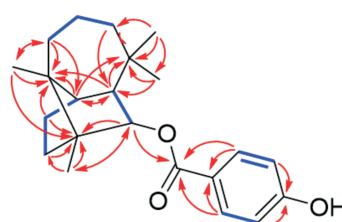


图 1 化合物 1 的主要 1H - 1H COSY 和 HMBC 相关
Figure 1. Key 1H - 1H COSY and HMBC correlations of compound 1

收峰位、吸收强度及 Cotton 效应的正负性上均呈现高度吻合 (图 3), 无明显偏差。结合 NMR、MS 等技术确定的相对构型, 进一步验证了构型推导的可靠性。据此明确判定化合物 1 中 C-5、C-6、C-9、C-10、C-11 位的绝对构型为 5*R*, 6*R*, 9*S*, 10*S*, 11*S*。综合以上分析, 确定化合物 1

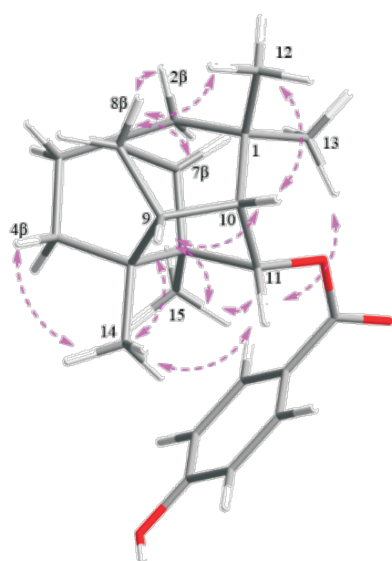


图2 化合物1的主要NOESY相关

Figure 2. Key NOESY correlations of compound 1

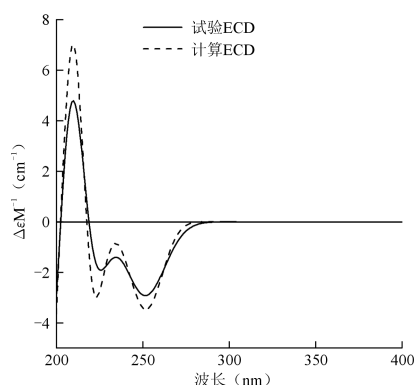


图3 化合物1的试验和计算ECD图谱

Figure 3. Experimental and calculated ECD spectra of compound 1

为新化合物，命名为Ferulasong D。

2.2.2 化合物2

化合物2为无色油状物。ESI-MS: m/z 238.19 $[M+Na]^+$, 分子式为 $C_{15}H_{26}O_2$ 。 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.43 (1H, brt, $J=9.0$ Hz, H-9), 3.90 (1H, tt, $J=10.2, 3.0$ Hz, H-6), 2.35 (1H, m, H-7a), 2.21 (1H, dd, $J=14.4, 2.4$ Hz, H-7b), 2.12 (1H, sept, $J=6.6$ Hz, H-11), 2.01 (1H, dd, $J=15, 9.0$ Hz, H-10a), 1.96 (1H, dd, $J=13.8, 8.4$ Hz, H-3a), 1.84 (1H, dd, $J=15, 3.0$ Hz, H-10b), 1.78 (3H, s, H-14), 1.68 (1H, d, $J=10.2$, H-5), 1.54 (1H, td, $J=13.8, 7.8$ Hz, H-3b), 1.45 (1H, td, $J=12.0, 7.8$ Hz, H-2a), 1.18 (1H, m, $J=12.0, 7.8$ Hz, H-2b), 0.99 (3H, s, H-15), 0.94 (3H, d, $J=6.6$ Hz, H-13), 0.90 (3H, d, $J=6.6$ Hz, H-12)。 ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$)

δ : 43.1 (C-1), 41.3 (C-2), 32.5 (C-3), 87.1 (C-4), 62.0 (C-5), 68.1 (C-6), 42.2 (C-7), 133.6 (C-8), 124.1 (C-9), 45.3 (C-10), 38.2 (C-11), 17.3 (C-12), 18.5 (C-13), 27.9 (C-14), 19.9 (C-15)。以上数据与文献^[15]报道基本一致，故鉴定化合物2为jaeschkeanadiol。

2.2.3 化合物3

化合物3为无色油状物。ESI-MS: m/z 336.23 $[M+Na]^+$, 分子式为 $C_{20}H_{34}O_4$ 。 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.10 (1H, qq, $J=7.2, 1.2$ Hz, H-3'), 5.74 (1H, brd, $J=7.8$ Hz, H-9), 5.28 (1H, td, $J=10.8, 3.6$ Hz, H-6), 3.83 (1H, dd, $J=7.2, 3.0$ Hz, H-10), 2.72 (2H, m, H-5/7a), 2.18 (1H, dd, $J=14.4, 3.6$ Hz, H-7b), 2.00 (1H, qq, $J=7.2, 1.2$ Hz, H-4'), 1.93 (1H, m, H-11), 1.88 (3H, qd, $J=1.2$ Hz, H-5'), 1.82 (3H, s, H-14), 1.76 (1H, m, H-3a), 1.59 (1H, m, H-3b), 1.42 (1H, m, H-2a), 1.36 (1H, m, H-2b), 1.10 (3H, s, H-15), 0.94 (3H, d, $J=6.6$ Hz, H-13), 0.91 (3H, d, $J=6.6$ Hz, H-12)。 ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 47.8 (C-1), 36.2 (C-2), 31.1 (C-3), 86.4 (C-4), 49.5 (C-5), 70.9 (C-6), 40.4 (C-7), 136.5 (C-8), 127.2 (C-9), 73.1 (C-10), 37.4 (C-11), 17.6 (C-12), 18.6 (C-13), 27.7 (C-14), 20.9 (C-15), 168.4 (C-1'), 127.5 (C-2'), 139.2 (C-3'), 16.0 (C-4'), 20.7 (C-5')。以上数据与文献^[16]报道基本一致，故鉴定化合物3为6-angeloyl-10-hydroxy-jaeschkeanadiol。

2.2.4 化合物4

化合物4为无色油状物。ESI-MS: m/z 402.20 $[M+Na]^+$, 分子式为 $C_{23}H_{30}O_6$ 。 1H NMR (700 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.65 (1H, d, $J=8.4, 2.1$ Hz, H-6'), 7.57 (1H, d, $J=2.1$ Hz, H-2'), 6.97 (1H, d, $J=8.4$ Hz, H-5'), 6.18 (1H, m, H-7), 6.08 (1H, dt, $J=11.2, 2.1$ Hz, H-6), 3.96 (3H, s, 3'-OCH₃) 2.73 (1H, d, $J=16.1$ Hz, H-10a), 2.62 (1H, d, $J=16.1$ Hz, H-10b), 2.49 (1H, d, $J=11.2$ Hz, H-5), 2.01 (1H, m, H-11), 1.89 (3H, t, $J=2.1$ Hz, H-14), 1.81 (1H, m, H-3a), 1.67 (2H, m, H-3b/2b), 1.40 (1H, m, H-2a), 1.25 (3H, s, H-15), 0.95 (3H, d, $J=7.0$ Hz, H-13), 0.86 (3H, d, $J=7.0$ Hz, H-12)。 ^{13}C NMR (175 MHz, $CDCl_3$) δ : 42.3 (C-1), 41.3 (C-2), 32.3 (C-3),

86.7 (C-4), 54.7 (C-5), 72.6 (C-6), 138.5 (C-7), 136.0 (C-8), 201.3 (C-9), 58.6 (C-10), 37.0 (C-11), 17.5 (C-12), 18.5 (C-13), 21.9 (C-14), 20.5 (C-15), 124.6 (C-1'), 121.9 (C-2'), 112.1 (C-3'), 56.3 (3'-OMe), 150.7 (C-4'), 146.6 (C-5'), 114.4 (C-6'), 166.2 (C-7')。以上数据与文献^[17]报道基本一致,故鉴定化合物4为 lancediol vanillate。

2.2.5 化合物5

化合物5为无色油状物。ESI-MS: m/z 222.20 $[M+Na]^+$, 分子式为 $C_{15}H_{26}O$ 。¹H NMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.54 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.95

(1H, m), 1.90 (1H, m), 1.75 (1H, m), 1.68 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.56 (1H, m), 1.46 (1H, m), 1.37 (2H, m), 1.31 (1H, m), 1.62 (3H, s, H-15), 1.09 (3H, s, H-14), 1.08 (6H, d, $J=2.8$ Hz, H-12/13)。¹³C NMR (175 MHz, DMSO- d_6) δ : 38.8 (C-1), 18.7 (C-2), 31.9 (C-3), 123.8 (C-4), 131.4 (C-5), 24.7 (C-6), 44.7 (C-7), 21.5 (C-8), 38.0 (C-9), 33.7 (C-10), 71.8 (C-11), 26.4 (C-12), 27.3 (C-13), 19.4 (C-14), 28.4 (C-15)。以上数据与文献^[18]报道基本一致,故鉴定化合物5为 10-epi- γ -eudesmol。

化合物1~5的化学结构见图4。

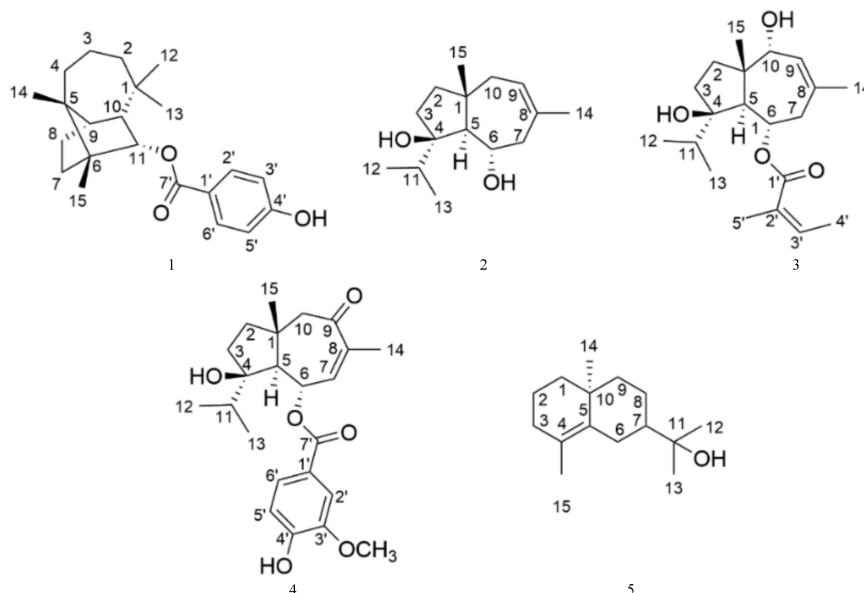


图4 化合物1~5的化学结构

Figure 4. The chemical structures of compounds 1-5

2.3 体外细胞毒活性评价

2.3.1 方法

采用MTT法测定化合物1~5对人胃癌细胞HGC-27的体外细胞毒活性。取对数生长期的人胃癌HGC-27细胞,调整细胞密度至 8×10^4 个/mL,以每孔100 μ L的体积接种于96孔细胞培养板中。将接种后的96孔板置于细胞培养箱内,在常规培养条件(37 $^{\circ}$ C、5% CO_2)下培养24 h,使细胞充分贴壁。待细胞贴壁后,向各实验组孔中分别加入化合物1~5,使每孔药物终浓度依次为6.25、12.5、25、50、100 μ mol/L,每个浓度设置3个复孔。同时设置空白组(仅加培养基,不加细胞及药物)、阴性对照组(加细胞及培养基,不加待测化合物)、阳性对照组(加细胞、培养基及阳性对照药物顺铂)。所有受试化合物及阳性对照

药物顺铂均以DMSO溶解,并用完全培养基逐级稀释至所需浓度,确保各给药孔中DMSO的终体积分数均 $\leq 0.1\%$ 。加药完成后,将96孔板放回培养箱继续培养48 h。培养结束后,每孔加入10 μ L MTT溶液(5 mg/mL),避光孵育4 h,以形成甲臞结晶。吸弃孔内原有培养液,每孔加入150 μ L DMSO,将96孔板置于摇床上低速振荡10 min,使甲臞结晶完全溶解。随后使用酶联免疫检测仪,在570 nm波长下测定各孔的光密度(OD)值。按以下公式计算各浓度组的细胞存活率,再根据药物浓度与细胞抑制率的标准曲线,采用线性回归法或Logit法计算化合物对HGC-27细胞的半数抑制浓度(IC₅₀),参照天然产物细胞毒活性筛选的常规标准^[19],IC₅₀<50 mmol/L视为具有抑制活性,IC₅₀<20 mmol/L视为强细胞毒性。

$$\text{细胞存活率 (\%)} = \frac{OD_{\text{样品/阳性对照}} - OD_{\text{空白}}}{OD_{\text{阴性对照}} - OD_{\text{空白}}} \times 100\%$$

采用 GraphPad Prism 10.1.2 统计软件进行数据处理与分析。所有实验均独立重复 3 次，结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA)，其后两两比较采用 Dunnett's *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。IC₅₀ 通过 GraphPad Prism 内置的非线性回归模型拟合计算得出。

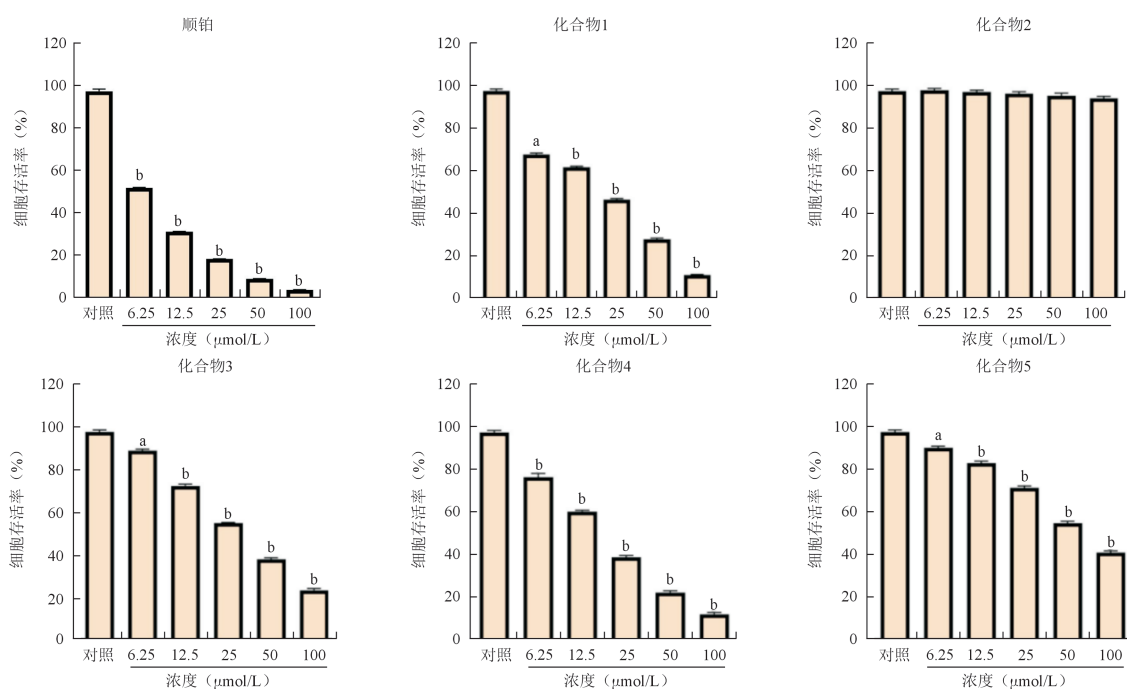


图5 化合物 1~5 的细胞存活率 ($n = 3$)

Figure 5. Cellular survival rates of compounds 1-5 ($n=3$)

注：与对照组比较，^a $P < 0.05$ ，^b $P < 0.01$ 。

表2 化合物 1~5 对 HGC-27 的细胞毒活性
($\bar{x} \pm s$, mmol/L, $n = 3$)

Table 2. Cytotoxicity of compounds 1-5 against HGC-27 cell lines ($\bar{x} \pm s$, mmol/L, $n=3$)

化合物	IC ₅₀
化合物1	18.55 ± 1.35
化合物2	—
化合物3	32.82 ± 1.71
化合物4	19.17 ± 0.54
化合物5	> 50
顺铂	6.94 ± 0.21

注：“—”表示化合物无明显细胞毒活性，IC₅₀ > 100 mmol/L。

3 讨论

3.1 化合物的分离及结构特征

本研究通过对准噶尔阿魏地下部位 95% 乙醇

2.3.2 结果

采用 MTT 法检测了化合物 1~5 对人胃癌 HGC-27 细胞的增殖抑制活性，并计算各化合物的 IC₅₀，结果见图 5 和表 2。化合物 1、3、4 对人胃癌 HGC-27 细胞具有强细胞毒性；化合物 5 的抑制活性较弱，IC₅₀ > 50 mmol/L；而化合物 2 在测试浓度下未观察到明显的细胞毒性。上述结果表明，所研究化合物在抗胃癌候选药物开发中具有重要的潜在价值。

提取物中的二氯甲烷部位进行系统分离纯化，分析鉴定后共得到了 5 个单体化合物，其中化合物 1 为新化合物，化合物 2~4 为胡萝卜烷型倍半萜，化合物 5 为醇类化合物，均首次从准噶尔阿魏中分离得到。

3.2 化合物对人胃癌 HGC-27 细胞的增殖抑制活性

采用 MTT 法检测了 5 个单体化合物对人胃癌 HGC-27 细胞的细胞毒活性，结果显示，化合物 1、3、4 均展现出明显的抑制效应，细胞毒作用表现突出；化合物 5 的抑制活性较弱，化合物 2 无抑制活性。现有文献中，针对阿魏类化合物抗胃癌活性的体外评价，绝大多数选用 AGS 或 SGC-7901 胃癌细胞系。例如，有多伞阿魏挥发

油中的D-柠檬烯对人胃癌细胞AGS和SGC-7901均具有不同程度的增殖抑制作用,呈现剂量依赖关系,其中对AGS的抑制作用较强^[20]。类似的,其他关于准噶尔阿魏、多伞阿魏等多种阿魏的研究也主要围绕SGC-7901细胞展开^[5, 8-9]。这表明AGS和SGC-7901几乎构成了现有阿魏抗胃癌研究的“标准细胞模型”。本研究所选用的人胃癌HGC-27细胞则代表了另一个具有重要临床意义的胃癌亚型,在临床上的恶性程度更高,侵袭性更强,且预后更差,但其药物筛选和机制研究相对薄弱。本研究通过发现活性化合物为后续寻找靶向未分化胃癌的新型先导化合物提供了初步的实验依据,也在细胞层面拓宽了倍半萜化合物抗胃癌活性的研究视野。

3.3 构效关系初步分析

据此可推测倍半萜骨架是抗胃癌活性的必要基础^[21]。而官能团修饰,特别是羟基的酯化^[22],能极大提升活性。在分析的5种结构中,含有苯甲酰基团^[23]或当归酰氧基^[24]的倍半萜表现出较强的抗胃癌活性,提示这2种基团可能是优势药效团,其通过增加疏水性、引入特异性相互作用^[25],共同将倍半萜母核的抗胃癌潜力最大化。

阿魏传统用于治疗食积腹胀等胃肠道疾病,现代研究已证实其挥发油胃癌细胞具有抑制作用,本研究在此基础上进一步聚焦于单体化合物,系统阐明倍半萜化合物是准噶尔阿魏的物质药效基础,从中分离出了1个新化和4个已知化合物,均为首次从准噶尔阿魏中分离得到。并对其做了体外抗胃癌活性实验,拓展了其化学成分数据库,同时初步揭示了羟基酯化修饰对活性的提升作用,为后续基于构效关系的抗肿瘤分子设计提供参考。为准噶尔阿魏作为正品阿魏的代用品提供了化学与药效学层面的科学依据。

3.4 局限性与后续研究方向

本实验仅对准噶尔阿魏地下部位的二氯甲烷部位进行研究,并验证了其对人胃癌HGC-27细胞的体外抑制活性,但研究范围有限,未系统比较不同极性部位及地上部分的活性,且活性评价仅局限于单株细胞和MTT法,缺乏对正常细胞的选择性及深层分子机制的探讨,亦未开展体内药效学验证。后续研究拟扩大萃取极性和植株部位,结合活性追踪锁定核心活性组分,并扩大至

多种胃癌细胞系及正常细胞进行选择对比,通过流式细胞术、Western blot等阐明凋亡或信号通路机制,条件允许时建立裸鼠移植瘤模型,综合评价目标化合物的体内抗肿瘤效果与安全性,为准噶尔阿魏抗胃癌先导物的开发提供更充分的实验依据。

参考文献

- 1 王倩,胡晓茹,连超杰,等.新疆阿魏化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J].中国药学杂志,2025,60(15):1549-1560. [Wang Q, Hu XR, Lian CJ, et al. Progress in the study of chemical composition, pharmacological effects and quality control of *Ferula sinkiangensis* K.M. Shen[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2025, 60(15):1549-1560.] DOI:10.11669/cpj.2025.15.001.
- 2 Wariss HM, Yang L, Ahmad S, et al. The ethnomedicinal, pharmacological, and phytochemical potential of *Ferula sinkiangensis* K.M. Shen: an updated and comprehensive review[J]. J Ethnopharmacol, 2026, 354: 120444. DOI: 10.1016/j.jep.2025.120444.
- 3 Mahboubi M. The beneficial effects of *Ferula asafoetida* oleo-gum resin in gastrointestinal disorders[J]. Bull Fac Pharm. Cairo Univ, 2021, 59(1): 50-63. DOI: 10.54634/2090-9101.1025.
- 4 高源,邢亚超,郭俐含,等.新疆阿魏树脂不同极性部位对人肺癌细胞的体外抑制作用研究[J].现代药物与临床,2015,30(4):366-369. [Gao Y, Xing YC, Guo LH. et al. Inhibition of different fractions from *Ferula sinkiangensis* resin on human lung cancer cells *in vitro*[J]. Drugs & Cliniciem, 2015, 30(4): 366-369.] DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.04.004.
- 5 王飒,盛萍,姚蓝,等.维药多伞阿魏体外抗胃癌活性部位GC-MS指纹图谱的研究[J].中草药,2015,46(19):2874-2879. [Wang S, Sheng P, Yao L, et al. GC-MS fingerprint of *in vitro* anti-gastric cancer active parts from roots of Uygur medicine *Ferula ferulaeoides*[J]. Chinese Herbal Medicines, 2015, 46(19): 2874-2879.] DOI:10.7501/j.issn.0253-2670.2015.19.010.
- 6 雷亚江.新疆阿魏化学成分及其体外抗肿瘤活性筛选研究[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2017. DOI:10.27433/d.cnki.gxyku.2017.000013.
- 7 金鹏飞,李敏,李韶勇,等.维药多伞阿魏的化学成分研究[J].北京理工大学学报,2022,42(2):215-222. [Jin PF, Li M, Li SY, et al. Study on Chemical Constituents in *Ferula feruloides*[J]. Journal of Beijing Institute of Technology, 2022, 42(2): 215-222.] DOI:10.15918/j.tbit1001-0645.2021.241.
- 8 阎鲁娜,李伟,赵生俊,等.准噶尔阿魏挥发油的GC-MS指纹图谱及抗胃癌作用研究[J].新疆医科大学学报,2020,43(7):957-961. [Yan LN, Li W, Zhao SJ. et al. Study on GC-MS fingerprint of volatile oil from *Ferula Soongarica* and its anti-gastric cancer effect[J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2020, 43(7): 957-961.] DOI: CNKI:SUN:XJYY.0.2020-07-026.
- 9 伊丽米热·阿布都外力.基于抗胃癌活性的新疆5种香阿魏的药用价值研究[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2022. DOI: 10.27433/d.cnki.gxyku.2022.001189.

- 10 郭婷婷, 周亚平, 党文, 等. 传统中药阿魏的“前世”与“今生” [J]. 中草药, 2021, 52(17): 5401–5413. [Guo TT, Zhou YP, Dang W, et al. "Preexistence" and "present life" of traditional Chinese medicine *Ferulae Resina*[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2021, 52(17): 5 401–5413.] DOI: 10.7501/j.issn.0253–2670.2021.17.032.
- 11 中国药典2025年版. 一部 [S]. 2025: 176.
- 12 Mariana MS, Barbara BS, Marcos SA, et al. Investigation of diaporthe phaseolorum chemical compounds toward mass spectral molecular networking and in silico substructure annotation[J]. J Braz Chem Soc 2025, 36(1): 1–10. DOI:10.21577/0103–5053.20240070.
- 13 Trusheva B, Todorov I, Ninova M, et al. Antibacterial mono- and sesquiterpene esters of benzoic acids from Iranian propolis[J]. Chem Cent J, 2010, 29(4): 8. DOI: 10.1186/1752–153X–4–8.
- 14 Zhou Y, Wang C, Xin F, et al. Synthesis, insecticidal, fungicidal activities and structure activity relationships of tschimganin analogs[J]. Molecules, 2018, 23(6): 1473. DOI: 10.3390/molecules2306.
- 15 Miski M, Ulubelen A, Mabry TJ. Six sesquiterpene alcohol esters from *ferula elaeochytris*[J]. Phytochemistry, 1983, 22: 2231–2233. DOI: 10.1016/S0031–9422(0)80153–3.
- 16 Lamnaouer D, Martin MT, Molho D, et al. Isolation of daucane esters from *Ferula communis* var. *Brevifolia*[J]. 1989, 28(10): 2711–2716. DOI: 10.1016/S0031–9422(0)98073–7.
- 17 Miski M, Mabry TJ, Saya O. New daucane and germacrane esters from *Ferula orientalis* var. *orientalis*[J]. J Nat Prod, 1987, 50(5): 829–834. DOI: 10.1021/np50053a009.
- 18 Tabanca N, Wang M, Avonto C, et al. Bioactivity-guided investigation of geranium essential oils as natural tick repellents[J]. J Agric Food Chem, 2013, 61(17): 4101–4107. DOI: 10.1021/jf400246a.
- 19 Advances in Botanical Research. Volume 111[M]. Netherlands: Elsevier Academic Press Inc, 2024: 149–225.
- 20 杨明翰, 骆骄阳, 乔美玲, 等. 多伞阿魏挥发油化学成分GC-MS分析及D-柠檬烯抗胃癌活性研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(7): 806–813. [Yang MH, Luo JY, Qiao ML, et al. GC-MS analysis of volatile oil from *Ferula ferulaeoides* and anti-gastric cancer activity of D-limonene *in vitro*[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2020, 37(7): 806–813.] DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007–7693.2020.07.007.
- 21 Cao F, Chu C, Qin JJ, et al. Research progress on antitumor mechanisms and molecular targets of Inula sesquiterpene lactones[J]. Chin Med, 2023, 18(1): 164. DOI: 10.1186/s13020–023–00870–1.
- 22 Al Aaraj L, Hayar B, Jaber Z, et al. The effect of different ester chain modifications of two guaianolides for inhibition of colorectal cancer cell growth[J]. Molecules, 2021, 26(18): 5481. DOI: 10.3390/molecules26185481.
- 23 陈亚萍, 张利英, 李洋洋, 等. 香草酸对肺癌荷瘤小鼠辐射后诱发肠损伤的保护作用及机制研究[J]. 中药材, 2024, 47(2): 455–459. [Chen YP, Zhang LY, Li YY, et al. Study on the protective effect and mechanism of vanillic acid on radiation-induced intestinal injury in lung cancer-bearing mice[J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2024, 47(2): 455–459.] DOI: 10.13863/j.issn1001–4454.2024.02.032.
- 24 Gamal-Eldeen AM, Hegazy ME. A crystal lapiferin derived from *Ferula vesceritensis* induces apoptosis pathway in MCF-7 breast cancer cells[J]. Nat Prod Res, 2010, 24(3): 246–257. DOI: 10.1080/14786410802685398.
- 25 刘庆朝, 马寨璞, 安秋丹. 倍半萜类抗癌抑制剂的定量构效关系研究[J]. 安徽农业科学, 2013, 41(6): 2365–2369. [Liu QC, Ma ZP, An QD. Research on quantitative structure-activity relationship of sesquiterpene anticancer inhibitors[J]. Journal of Anhui Agricultural Sciences, 2013, 41(6): 2365–2369.] DOI:10.13989/j.cnki.0517–6611.2013.06.079.

收稿日期: 2026年01月14日 修回日期: 2026年05月19日
本文编辑: 钟巧妮 洗静怡