

$J = 8.8, 2.8 \text{ Hz}$, H-6), δ 6.79 (1H, s, H-4), δ 6.16 (2H, s, OCH₂O)。¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 180.6 (C-9), 155.1 (C-3), 154.1 (C-4a), 153.1 (C-7), 149.1 (C-4b), 141.7 (C-1), 128.7 (C-2), 124.9 (C-6), 119.9 (C-8a), 119.1 (C-5), 107.5 (C-8), 104.3 (C-8b), 102.9 (OCH₂O), 89.4 (C-4)。以上光谱数据与文献报道^[9]基本一致, 鉴定化合物为 1, 7-二羟基-2, 3-亚甲二氧基吡啶。

化合物: 白色针晶(甲醇)。mp 212~214。在硅胶薄层板上用不同的溶剂体系展开, 均为单点。ESI-MS m/z : 138 [M]⁺。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.88 (2H, dd, $J = 6.9, 1.8 \text{ Hz}$, H-2, 6), 6.82 (2H, dd, $J = 7.5, 2.6 \text{ Hz}$, H-3, 5)。¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 170.1 (CO), 163.4 (C-4), 133.0 (C-2, 6), 122.8 (C-1), 116.1 (C-3, 5)。以上光谱数据与文献报道^[10]基本一致, 鉴定化合物为对羟基苯甲酸。

化合物: 黄色固体。mp 182~185。在硅胶薄层板上用不同的溶剂体系展开, 均为单点。喷 FeCl₃-乙醇液显黑色。ESI-MS m/z : 169.2 [M + 1]⁺。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.43 (1H, d, $J = 9.5 \text{ Hz}$, H-6), 7.42 (1H, s, H-2), 6.84 (1H, d, $J = 8.05 \text{ Hz}$, H-5), 3.79 (3H, s, CH₃)。¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 167.3 (COO⁻), 151.0 (C-4), 147.2 (C-3), 123.6 (C-6), 121.8 (C-1), 115.0 (C-2), 112.8 (C-5), 55.6 (OCH₃)。以上光谱数据与文献报道^[11]基本一致, 鉴定化合物为原儿茶酸甲酯。

4 体外抗病毒活性

在光学显微镜下观察化合物对细胞繁殖的作用, 测定化合物的细胞毒性, 并计算出样品的最大无

毒性浓度(MNCC)^[12]。化合物的抗病毒活性通过观察样品对病毒引起的细胞病变的抑制来测定(CPE法), 并以MNCC为待测样品的起始浓度^[13]。本实验的病毒为HSV-1和CoxB3, 采用的细胞分别为Vero细胞和HeLa细胞。实验结果显示, 化合物和有一定的体外抗HSV-1和CoxB3的活性, 其半数抑制浓度(IC₅₀)分别为6.3、20、30 μg/mL和12.5、31.3、31.3 μg/mL。

参考文献:

- [1] 谢宗万, 范崔生, 朱北仪. 全国中草药汇编[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996.
- [2] 徐宏江, 王秋月, 朱丹妮. 黄花倒水莲总皂苷的调脂作用[J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(6): 554.
- [3] 林黎林, 黄锋, 李四保, 等. 黄花倒水莲的化学成分与抗氧化活性研究[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(11): 827-829.
- [4] 李进, 李甫, 陆园园. 满山香子化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(11): 933-934.
- [5] Fernandes E G R, Silva A M S, Cavaleiro J A, et al. ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectroscopy of mono-, di-, tri-, and tetrasubstituted xanthenes[J]. Magn Reson Chem, 1998, 36(4): 305-309.
- [6] Liu Y, Zou L, Ma L, et al. Synthesis and pharmacological activities of xanthone derivatives as α-glucosidase inhibitors[J]. Bioorg Med Chem, 2006, 14: 5486.
- [7] 李红霞, 邓铁忠, 陈红. 灯心草酚性成分的分离与结构鉴定[J]. 药学报, 2007, 42(2): 177.
- [8] Delle M F, Marquina M-Q M, Delle M G, et al. Xanthenes, xanthonolignoids and other constituents of the roots of *Vismia guaramirangae* [J]. Phytochemistry, 1983, 22(1): 227-232.
- [9] 朱丹妮, 李丽, 朱瑶俊. 黄花倒水莲化学成分研究[J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(3): 222-224.
- [10] 李文魁, 肖培根, 陈志云. 黄花远志化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 1994, 24(8): 477-479.
- [11] 漆淑华, 吴大纲, 马云保. 毛叶楠桉的化学成分[J]. 中草药, 2003, 34(4): 591.
- [12] Li Y L, Ooi L S M, Wang H, et al. Antiviral activities of medicinal herbs traditionally used in southern mainland China[J]. Phytother Res, 2004, 18: 7181.
- [13] Kujumgiev A, Tsvetkova I, Serkedjieva Y, et al. Antibacterial antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin[J]. J Ethnopharm, 1999, 64: 2351.

冬凌草甲素衍生物的制备和评价

伍旭¹, 赵烽¹, 刘珂^{1,2,*}

(1. 烟台大学药学院, 山东烟台 264005; 2. 山东靶点药物研究有限公司, 山东烟台 264006)

摘要:目的 为研究冬凌草甲素的构效关系, 对冬凌草甲素进行结构修饰, 合成其衍生物, 并评价其细胞毒活性。方法 经常规提取分离得到冬凌草甲素(); 通过氧化和酰基化, 制备冬凌草甲素衍生物, 所获产物采用 NMR 和 MS 确证结构; 采用 MTT 法观察衍生物的细胞毒活性。结果 制备了 6 个冬凌草甲素的衍生物, 分别为 14-乙酰

* 收稿日期: 2008-06-27

作者简介: 伍旭(1983—), 男, 新疆克拉玛依市人, 在读研究生。Tel: (0535) 6706030-8003 E-mail: wuxu_555@sina.com

* 通讯作者 刘珂 Tel: (0535) 6706066 E-mail: liuke@ytu.edu.cn

基冬凌草甲素()、1,14-二乙酰基冬凌草甲素()、14-对甲苯磺酰基冬凌草甲素()、1-氧代冬凌草甲素()、14-乙酰基-1-氧代冬凌草甲素()、14-对甲苯磺酰基-1-氧代冬凌草甲素(),其中化合物 、 、 为 3 个新化合物。初步药理实验表明部分衍生物细胞毒活性高于冬凌草甲素。结论 首次评价了 1-氧代冬凌草甲素衍生物的细胞毒活性,其活性高于冬凌草甲素。

关键词:冬凌草甲素;14-对甲苯磺酰基冬凌草甲素;14-乙酰基-1-氧代冬凌草甲素;14-对甲苯磺酰基-1-氧代冬凌草甲素;结构修饰;细胞毒活性

中图分类号:R284.2

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)03-0348-05

Preparation and evaluation of oridonin derivatives

WU Xu¹, ZHAO Feng¹, LIU Ke^{1,2}

(1. School of Pharmacy, Yantai University, Yantai 264005, China; 2. Shandong Target Drug

Research Co., Ltd., Yantai 264006, China)

Abstract : Objective In order to study the structure-activity relationship of oridonin, Some derivatives of oridonin were synthesized and their cytotoxicity activity was evaluated. **Methods** Oridonin () was isolated and purified by silica gel column chromatography. The derivatives were synthesized from oridonin through oxidation and acylation. All compounds were confirmed by spectrum analyses and their cytotoxicity was evaluated by MTT method. **Results** Six compounds were obtained and identified as: 14-acetyl-oridonin (), 1, 14-diacetyl-oridonin (), 14-*p*-tolylsulfonyl-oridonin (), 1-oxo-oridonin (), 14-acetyl-1-oxo-oridonin (), 14-*p*-tolylsulfonyl-1-oxo-oridonin (). Among them compounds , , and were new compounds. Five compounds showed better cytotoxicity than oridonin. **Conclusion** The cytotoxicity of 1-oxo oridonin derivatives is first evaluated and shows the stronger cytotoxicity than oridonin.

Key words : oridonin; 14-*p*-tolylsulfonyl-oridonin; 14-acetyl-1-oxo-oridonin; 14-*p*-tolylsulfonyl-1-oxo-oridonin; structural modification; cytotoxicity

冬凌草甲素(冬凌草素)是从唇形科香茶菜属植物中分离出的一种贝壳杉烯二萜类化合物,主要植物来源有香茶菜、显脉叶香茶菜、毛叶香茶菜、道孚香茶菜、冬凌草、延命草^[1]。该成分具有较强的抗肿瘤活性,对多种移植性肿瘤有效^[2],临床上主要用于肝癌、食管癌、胰腺癌等的治疗^[3]。目前对于冬凌草甲素的结构改造及活性评价主要限于 1 位和 14 位羟基羧酸酯^[4,5],7,14 位缩醛(酮)^[5]和 6 位羟基葡萄糖苷^[5]。对于其 1 位羟基氧化衍生物的活性评价未见国内外文献报道。本实验制备了冬凌草甲素 1 位羟基氧化衍生物,结构式见图 1,并用 MTT 法首次对其细胞毒活性进行了测试。

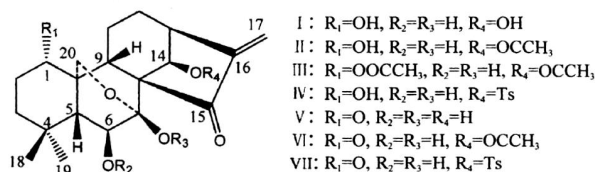


图 1 化合物 ~ 的结构式

Fig 1 Structures of compounds —

1 仪器与试剂

XT-4 型熔点测定仪;核磁共振谱用 Bruker

AV-400 型核磁共振仪测定,TMS 为内标;质谱用 Thermo electron corporation TSQ Quantum Access 测定;96 孔细胞培养板:美国 Costar 公司;synergy HT 多功能酶标检测仪:美国 Bio-TEK instruments 公司;HEPA Class 100 型二氧化碳培养箱:Thermo Electron 公司;TE-2000 型倒置显微镜:Nikon;Vantage SE 型流式细胞仪:美国 BD 公司;德国 Brand 单道可调微量移液枪(0.1~1.0 μL)。

RPMI1640,美国 GIBCO-BRL 公司;胰蛋白酶,美国 Sigma 公司;小牛血清,中美合资兰州民海生物工程有限公司;DMEM,美国 Sigma 公司;MTT,Sigma 公司;顺铂,齐鲁制药有限公司(批号:6060162)。

2 提取与分离

取冬凌草药材 10 kg[药材经烟台大学药学院赵燕燕博士鉴定为碎米桠 *Rabdosia rubescens* (Hemsl.) Hara],粉碎,用 95%乙醇回流提取 3 次,合并乙醇溶液,减压浓缩得浸膏。浸膏经硅胶柱色谱,用石油醚-丙酮(5:1→2:1)梯度洗脱,薄层色谱检视,收集含冬凌草甲素部分。将含有冬凌草甲素部分合并,甲醇中重结晶,共得到冬凌草甲素()

10 g。无色针状晶体, mp 236 ~ 239。与文献报道的冬凌草甲素基本一致^[6]。

3 衍生物的制备

3.1 14-乙酰基冬凌草甲素()的制备: 在 250 mL 圆底烧瓶中, 加入 0.5 g 冬凌草甲素和 10 mL 吡啶, 搅拌下滴加 5 mL 醋酸酐, 回流 4 h 后, 加入 2 mol/L 稀盐酸溶液, 反应 0.5 h。停止反应, 用水和醋酸乙酯萃取, 有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化铵溶液洗涤, 加入无水硫酸钠干燥过夜, 滤过, 滤液减压浓缩后得白色固体, 过硅胶色谱柱, 用石油醚-丙酮(6:1)洗脱, 得无色针状晶体 0.25 g, 产率 45%。mp 246 ~ 248。ESI-MS m/z : 429.4 $[M + Na]^+$; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.15 (1H, s, H-17), 6.09 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, OH-6), 5.83 (1H, s, H-14), 5.50 (1H, s, H-17), 4.33, 4.09 (各 1H, d, $J = 11.2$ Hz, H-20), 3.78 (1H, dd, $J = 10.4$, 3.8 Hz, H-6), 3.49 ~ 3.51 (1H, m, H-1), 3.21 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, H-13), 2.05 (3H, s, Ac 上甲基), 1.12 (6H, s, CH_3 -18, 19); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 206.5 (C-15), 169.2 (Ac 上羰基 C), 149.8 (C-16), 120.1 (C-17), 96.2 (C-7), 76.7 (C-14), 74.0 (C-6), 73.5 (C-1), 63.4 (C-20), 61.8 (C-8), 59.8 (C-5), 54.6 (C-9), 41.4 (C-13), 41.2 (C-10), 38.7 (C-3), 33.8 (C-4), 32.5 (C-19), 30.5 (C-12), 30.1 (C-2), 21.7 (C-18), 21.4 (Ac 上甲基 C), 19.8 (C-11)。

3.2 1,14-二乙酰基冬凌草甲素()的制备: 在 25 mL 圆底烧瓶中, 加入 0.5 g 冬凌草甲素和 10 mL 吡啶, 搅拌下滴加 5 mL 醋酸酐, 回流 4 h 后, 加入 2 mol/L 稀盐酸溶液, 反应 0.5 h。停止反应, 用水和醋酸乙酯萃取, 有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化铵溶液洗涤, 加入无水硫酸钠干燥过夜, 滤过, 滤液减压浓缩后得白色固体, 过硅胶色谱柱, 用石油醚-丙酮(8:1)洗脱, 得无色针状晶体 0.20 g, 产率 33%。mp 236 ~ 238。ESI-MS m/z : 471.4 $[M + Na]^+$; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.17 (1H, s, H-17), 6.10 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, OH-6), 5.81 (1H, s, OH-7), 5.51 (1H, s, H-17), 4.62 ~ 4.66 (1H, m, H-1), 4.24 (1H, s, H-14), 4.28, 4.20 (各 1H, d, $J = 11.2$ Hz, H-20), 3.80 (1H, dd, $J = 10.4$, 3.8 Hz, H-6), 3.20 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, H-13), 2.08, 2.01 (各 3H, s, Ac 上甲基), 1.13 (6H, s, CH_3 -18, 19); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 206.1 (C-15), 169.2 (Ac 上羰基 C), 149.4 (C-16), 120.4 (C-17), 96.1 (C-7), 76.7 (C-14), 75.4 (C-1), 73.8

(C-6), 63.5 (C-20), 61.5 (C-8), 60.2 (C-5), 53.7 (C-9), 42.4 (C-13), 41.3 (C-10), 38.8 (C-3), 33.7 (C-4), 32.3 (C-19), 30.3 (C-12), 30.2 (C-2), 21.8 (C-18), 21.4 (Ac 上甲基 C), 19.8 (C-11)。

3.3 14-对甲苯磺酰基冬凌草甲素()的制备: 在 25 mL 圆底烧瓶中, 加入 0.5 g 冬凌草甲素, 15 mL 二氯甲烷和 0.2 mL 三乙胺, 搅拌下加入 0.5 g 对甲苯磺酰氯, 反应 4 h 后, 加入少量水淬灭反应, 用水和醋酸乙酯萃取, 有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化铵溶液洗涤, 加入无水硫酸钠干燥过夜, 滤过, 滤液减压浓缩后得白色固体, 用石油醚-丙酮重结晶得无色针状晶体 0.68 g, 产率 95%。mp 260 ~ 262。ESI-MS m/z : 541.4 $[M + Na]^+$; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.8 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.34 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 6.14 (1H, s, H-17), 5.95 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, OH-6), 5.73 (1H, s, H-14), 5.48 (1H, s, H-17), 4.17, 4.02 (各 1H, d, $J = 10.6$ Hz, H-20), 3.78 (1H, dd, $J = 10.4$, 3.8 Hz, H-6), 3.49 ~ 3.51 (1H, m, H-1), 3.21 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, H-13), 2.44 (3H, s, Ar- CH_3), 1.09 (6H, s, CH_3 -18, 19); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 205.4 (C-15), 148.8 (C-16), 145.5, 133.3, 123.0, 127.9 (Ar), 120.9 (C-17), 95.9 (C-7), 83.8 (C-14), 73.9 (C-6), 73.4 (C-1), 63.2 (C-20), 62.6 (C-8), 59.7 (C-5), 55.0 (C-9), 41.8 (C-13), 41.3 (C-10), 38.6 (C-3), 33.7 (C-4), 32.5 (C-19), 30.5 (C-12), 30.1 (C-2), 21.8 (Ar- CH_3), 21.7 (C-18), 19.6 (C-11)。

3.4 1-氧代冬凌草甲素()的制备: 在 100 mL 圆底烧瓶中, 加入 2 g 冬凌草甲素, 40 mL 丙酮, 0 搅拌下缓慢滴加 6 mL Jones 试剂, 室温反应 2 h 后, 加入 0.4 mL 异丙醇, 反应 0.5 h, 加入 0.5 g 碳酸氢钠, 反应 0.5 h, 加入 50 mL 醋酸乙酯稀释, 滤过, 滤液减压浓缩后得白色固体, 用石油醚-丙酮重结晶得无色针状晶体 1.692 g, 产率 85%。mp 220 ~ 222。ESI-MS m/z : 385.4 $[M + Na]^+$; 1H -NMR (400 MHz, $acetone-D_6$) δ : 6.53 (1H, s, OH-14), 6.10 (1H, s, H-17), 5.62 (1H, s, H-17), 5.40 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, OH-6), 5.24 (1H, s, OH-7), 4.90 (1H, s, H-14), 4.21, 3.91 (各 1H, d, $J = 10.6$ Hz, H-20), 3.70 (1H, dd, $J = 11.2$, 2.5 Hz, H-6), 3.01 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, H-13), 1.14, 0.96 (各 3H, s, CH_3 -18, 19); ^{13}C -NMR (100 MHz, $acetone-D_6$) δ : 212.6 (C-1), 207.4 (C-15), 153.1 (C-16),

120.8 (C-17), 99.4 (C-7), 73.9 (C-6), 73.4 (C-14), 65.3 (C-20), 62.4 (C-8), 61.2 (C-5), 50.1 (C-9), 49.3 (C-13), 44.1 (C-10), 39.3 (C-3), 36.2 (C-4), 33.5 (C-19), 31.1 (C-12), 30.7 (C-2), 23.8 (C-18), 19.6 (C-11)。

3.5 14-乙酰基-1-氧代冬凌草甲素()的制备:在250 mL 圆底烧瓶中,加入0.5 g 1-氧代冬凌草甲素和10 mL 吡啶,搅拌下滴加5 mL 醋酸酐,回流4 h后,加入2 mol/L 稀盐酸溶液,反应0.5 h。停止反应,用水和醋酸乙酯萃取,有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化铵溶液洗涤,加入无水硫酸钠干燥过夜,滤过,滤液减压浓缩后得白色固体,过硅胶色谱柱,用石油醚-丙酮(10:1)洗脱,得无色针状晶体0.25 g,产率45%。mp 210~212; ES-MS m/z : 427.4 $[M + Na]^+$; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.22 (1H, s, H-17), 5.88 (1H, s, H-14), 5.58 (1H, d, $J = 10.6$ Hz, OH-6), 5.47 (1H, s, H-17), 4.41, 4.11 (各1H, d, $J = 11.9$ Hz, H-20), 3.90 (1H, dd, $J = 11.2, 2.5$ Hz, H-6), 3.20 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, H-13), 2.08 (3H, s, Ac 上甲基), 1.22, 1.17 (各3H, s, CH_3 -18, 19); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 211.6 (C-1), 204.1 (C-15), 169.0 (Ac 上羰基 C), 149.3 (C-16), 122.8 (C-17), 97.4 (C-7), 80.2 (C-14), 73.9 (C-6), 65.0 (C-20), 61.4 (C-8), 60.5 (C-5), 50.1 (C-9), 48.8 (C-13), 41.1 (C-10), 38.3 (C-3), 36.0 (C-4), 31.5 (C-19), 30.8 (C-12), 30.1 (C-2), 22.8 (C-18), 21.0 (Ac 上甲基 C), 18.0 (C-11)。

3.6 14-对甲苯磺酰基-1-氧代冬凌草甲素()的制备:在25 mL 圆底烧瓶中,加入0.5 g 1-氧代冬凌草甲素,15 mL 二氯甲烷和0.2 mL 三乙胺,搅拌下加入0.5 g 对甲苯磺酰氯,0 反应4 h后,加入少量水淬灭反应,用水和醋酸乙酯萃取,有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化铵溶液洗涤,加入无水硫酸钠干燥过夜,滤过,滤液减压浓缩后得白色固体,用石油醚-丙酮重结晶得无色针状晶体0.68 g,产率96%。mp 255~257。ES-MS m/z : 539.4 $[M + Na]^+$; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.82 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 7.34 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 6.26 (1H, s, H-17), 5.65 (1H, s, H-17), 5.63 (1H, s, H-14), 5.24 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, OH-6), 4.17, 3.98 (各1H, d, $J = 10.8$ Hz, H-20), 3.74 (1H, dd, $J = 11.5, 2.7$ Hz, H-6), 3.47 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-13), 2.44 (3H, s, Ar- CH_3), 1.17, 0.97 (各3H, s, CH_3 -18, 19); ^{13}C -NMR (100 MHz,

$CDCl_3$) δ : 211.5 (C-1), 203.7 (C-15), 148.3 (C-16), 145.5, 133.2, 123.0, 127.9 (Ar), 122.9 (C-17), 96.7 (C-7), 82.2 (C-14), 73.1 (C-6), 64.9 (C-20), 61.8 (C-8), 60.0 (C-5), 51.2 (C-9), 48.5 (C-13), 42.0 (C-10), 38.5 (C-3), 35.8 (C-4), 32.8 (C-19), 30.9 (C-12), 30.0 (C-2), 23.2 (C-18), 21.7 (Ar- CH_3), 18.9 (C-11)。

4 衍生物细胞毒活性测定

4.1 细胞培养:3种肿瘤细胞株人乳腺癌 MCF-7 细胞株、纤维肉瘤 HT-1080 细胞株和宫颈癌 HeLa 细胞株由烟台大学药学院分子药理室保种传代。HeLa、HT-1080、MCF-7 常规培养于 RPMI-1640 完全培养液内(含10%小牛血清,青霉素10 U/mL 和链霉素10 μ g/mL); PC3 常规培养于 DMEM 完全培养液内(含10%小牛血清,青霉素10 U/mL 和链霉素10 μ g/mL),置37、5% CO_2 孵箱中培养。

4.2 活性测定:采用 MTT 法测定了化合物 ~ 对上述肿瘤细胞生长的抑制作用,实验重复3次,结果见表1。

表1 冬凌草甲素衍生物对3种肿瘤细胞株的细胞毒活性结果

Table 1 Cytotoxicity of oridonin derivatives on three human malignant tumor cell lines

化合物	$IC_{50}/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$		
	HeLa	HT-1080	MCF-7
顺铂	14.29	17.49	12.31
	20.23	9.62	22.34
	49.95	22.02	41.20
	14.22	14.43	8.32
	13.71	9.03	4.47
	17.37	23.48	5.43
	15.12	20.12	6.50
	15.13	17.04	5.00

5 讨论

本实验通过硅胶柱色谱后分离得到冬凌草甲素,以冬凌草甲素为先导化合物,制备得到冬凌草甲素的6个衍生物,其中3个为新化合物(化合物 ~、~、~),其结构经质谱和核磁共振谱得到确证。体外的抗肿瘤活性测试表明除化合物 ~ 外,其余化合物均表现出较强的体外抗肿瘤活性。其中化合物 ~ 在 MCF-7 的 IC_{50} 值明显小于母体冬凌草甲素和阳性对照药顺铂,且对 MCF-7 的抑制率高于 HeLa 和 HT-1080。

文献认为冬凌草甲素结构中的 α -亚甲基环戊酮结构为其保持抗肿瘤活性的活性中心,此结构破坏后活性消失^[7]。本研究在保持其活性中心 α -亚甲基环戊酮结构不变的情况下,对冬凌草甲素1位和

14 位羟基进行修饰,并对衍生物进行了体外细胞毒性测试,其中 1 位羟基氧化后的衍生物在 MCF-7 中显示出较高的活性,提示 1 位羟基对冬凌草甲素的抗肿瘤活性起到一定的作用。具体的构效关系研究正在进行中。

参考文献:

- [1] 张瑞典,任天池. 冬凌草甲素的药学研究进展 [J]. 中国药杂志, 2003, 38(11): 817-820.
- [2] Ikezoe T, Chen S S, Tong X J, et al. Oridonin induces growth inhibition and apoptosis of a variety of human cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2003, 23(4): 1187-1193.
- [3] 王瑞林. 冬凌草治疗食管癌、贲门癌 95 例临床的疗效结果 [J]. 肿瘤防治研究, 1984, 11(2): 86-87.
- [4] Fujita E, Nagao Y, Kohno T, et al. Antitumor activity of acylated oridonin [J]. *Chem Pharm Bull*, 1981, 29(11): 3208-3213.
- [5] 阎学斌. 贝壳杉烷型二萜类的结构、衍生物设计合成及生物活性研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2002.
- [6] 尹 锋, 梁敬钰, 刘 净. 冬凌草化学成分的研究 [J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(4): 302-304.
- [7] Ding L S, Peng S L, Sun H D, et al. Cytotoxic ent-kauranoid derivatives from *Isodon rubescens* [J]. *Tetrahedron*, 2006, 62(20): 4941-4947.

龙血竭小鼠灌胃给药后血中移行成分的分析

陈 旭¹, 雍克岚¹, 吕敬慈², 张天宝^{1*}

(1. 上海大学生命科学学院, 上海 200444; 2. 上海大学理学院, 上海 200444)

摘要:目的 对龙血竭进行中药血清药物化学研究,为确定龙血竭的药效成分奠定基础。方法 在建立龙血竭高效液相色谱指纹图谱的基础上,通过比较龙血竭提取物、含药血清和空白血清的 HPLC 指纹图谱,结合 LC-MS/MS 检测技术确定龙血竭给药后的血中移行成分。结果 在龙血竭含药血清中发现 6 个入血成分,其中 5 个都属原型成分,分别为 3,4'-二羟基-5-甲氧基二苯乙烯、剑叶龙血素 B、4'-羟基-4,2'-二甲氧基-二氢查耳酮(新化合物)、剑叶龙血素 A 和龙血素 B;1 个可能为原型成分或代谢产物。结论 6 个入血成分是龙血竭在体内主要直接作用物质,有助于阐明龙血竭的药效物质基础。

关键词:龙血竭;血清药物化学;HPLC;LC-MS/MS

中图分类号:R284.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)03-0352-04

Analysis on migrating constituents absorbed into blood of mice after ig administration of *Resina Draconis*

CHEN Xu¹, YONG Ke-lan¹, LÜ Jing-ci², ZHANG Tian-bao¹

(1. School of Life Sciences, Shanghai University, Shanghai 200444, China; 2. College of Sciences, Shanghai University, Shanghai 200444, China)

Abstract: **Objective** Serum pharmacochimistry was performed to screen the bioactive constituents of *Resina Draconis*. **Methods** Based on HPLC fingerprints of *Resina Draconis*, the migrating constituents absorbed into blood were determined by comparing the HPLC fingerprints of extraction of *Resina Draconis* (ERB), herb serum sample, and control serum sample, and with the help of LC-MS/MS. **Results** Six compounds absorbed into blood were detected, five of them were original in form which were 3,4'-dihydroxy-5-methoxystilbene, cochinchinenin B, 4'-hydroxy-4,2'-dimethoxy-dihydrochalcone (a new compound), cochinchinenin A, and loureirin B, respectively. The other might be the original constituent or the metabolite. **Conclusion** The six constituents absorbed into blood are possible bioactive components of *Resina Draconis* in vivo. Further research will help clarify the bioactive constituents and mechanisms of *Resina Draconis*.

Key words: *Resina Draconis*; serum pharmacochimistry; HPLC; LC-MS/MS

* 收稿日期:2008-08-08

基金项目:上海市科委基础研究重点项目(08JC1409500);上海大学优秀青年教师基金项目(A. 07-0112-07-002)

作者简介:陈 旭(1978—),女,江西人,工程师,主要从事生物活性物质的研究。Tel:(021)66134592 Fax:(021)66132177

E-mail:xuchen@staff.shu.edu.cn