

• 化学成分 •

彭县雪胆中葫芦烷三萜类成分及其抗肿瘤活性研究

姚彩虹^{1,3}, 许旭东², 龚小妹¹, 周小雷^{1*}, 罗祖良^{2*}

1. 广西壮族自治区药用植物园, 广西 南宁 530023

2. 中国医学科学院 北京协和医学院 药用植物研究所, 北京 100193

3. 新疆大学生命科学与技术学院, 新疆 乌鲁木齐 830046

摘要: 目的 研究彭县雪胆 *Hemsleya pengxianensis* 中的三萜类化学成分。方法 采用硅胶柱色谱法、半制备高效液相色谱等方法进行分离纯化, 结合 NMR、IR、MS 等波谱技术对其结构进行鉴定, 并运用 MTT 法测定化合物对 HeLa 细胞的细胞毒活性。结果 从雪胆中分离得到葫芦烷三萜类化合物 17 个, 结构分别鉴定为 $2\alpha,3\alpha,20$ -三羟基葫芦素-16,25-二乙酰氧基-5-烯-7,11,22-三酮 (1)、jinfushanencin B (2)、短柄雪胆苷 D (3)、scandenogenin D (4)、jinfushanencin C (5)、jinfushanoside D (6)、hexanorcucurbitacin F (7)、短柄雪胆苷 A (8)、cucurbitacin V (9)、hemslipenside A (10)、jinfushanencin F (11)、scandenoside R₃ (12)、scandenoside R₂ (13)、巨花雪胆 G (14)、jinfushanoside A (15)、cucurbitacine F (16)、16-O-acetyl-cucurbitacin F (17)。结论 化合物 1 为新化合物, 命名为彭县雪胆萜 A; 化合物 2~9 为首次从该属植物中分离得到, 化合物 1、5、10、14、16~17 对 HeLa 细胞具有良好的抗肿瘤活性。

关键词: 雪胆; 葫芦烷三萜; 抗肿瘤活性; 彭县雪胆萜 A; 短柄雪胆苷 D; 短柄雪胆苷 A

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253 - 2670(2021)20 - 6144 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.20.002

Cucurbitane triterpenes from *Hemsleya pengxianensis* and their antitumor activity

YAO Cai-hong^{1,3}, XU Xu-dong², GONG Xiao-mei¹, ZHOU Xiao-lei¹, LUO Zu-liang²

1. Guangxi Institute of Medicinal Plant, Nanning 530023, China

2. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

3. School of Life Science and Technology, Xinjiang University, Urumchi 830046, China

Abstract: Objective To investigate the chemical constituents of *Hemsleya pengxianensis*. **Methods** The compounds were separated and purified by silica gel column chromatography and semi-preparative high performance liquid chromatography (HPLC) methods, and their structures were identified by physicochemical property and NMR, IR, MS spectroscopic methods. The cytotoxic activity of the compounds against HeLa cells was determined by MTT assay. **Results** A total of 17 compounds were isolated and identified as hemslipenside A (1), Jinfushanencin B (2), delavanoside D (3), scandenogenin D (4), jinfushanencin C (5), jinfushanoside D (6), hexanorcucurbitacin F (7), delavanoside A (8), cucurbitacin V (9), hemslipenside A (10), jinfushanencin F (11), scandenoside R₃ (12), scandenoside R₂ (13), hemslipenside G (14), jinfushanoside A (15), cucurbitacine F (16), 16-O-acetyl-cucurbitacin F (17).

Conclusion Compound 1 is a new type of cucurbitane triterpene, and compounds 2—9 are isolated from the *Hemsleya* genus for the first time. All of isolates were detected their inhibitory activities against HeLa cell lines by the MTT assay. The result showed that compounds 1, 5, 10, 14 and 16—17 exhibited inhibitory activity against the tested cell line.

Key words: *Hemsleya pengxianensis* W. J. Chang; cucurbitane triterpenes; antitumor activity; hemslipenside A; delavanoside A

收稿日期: 2021-03-10

基金项目: 广西自然科学基金项目 (2019GXNSFBA245003); 北京市自然科学基金项目 (7202134)

作者简介: 姚彩虹, 女, 硕士研究生, 主要从事天然产物化学研究。E-mail: ych20423@163.com

*通信作者: 周小雷 Tel: (0771)5602461 E-mail: zhouxiaolei123@163.com

罗祖良 Tel: (010)57833296 E-mail: zlluo@implad.ac.cn

彭县雪胆 *Hemsleya pengxianensis* W. J. Chang 为葫芦科(Cucurbitaceae)雪胆属 *Hemsleya* Cogn. ex F. B. Forbes & Hemsl. 植物, 主要分布于云南、贵州、四川、重庆等地^[1]。现代研究表明, 彭县雪胆主要含有葫芦烷三萜类、木脂素类、有机酸类等成分^[2]。目前, 以化学成分雪胆素为主的雪胆素胶囊以及“苗药”雪胆肠胃丸已在市场有售, 主要用于治疗菌痢、肠炎、支气管炎、急性扁桃体炎^[3], 有着良好的开发前景。为进一步完善其药效物质基础, 发现具有活性的化学成分, 对瑶药彭县雪胆醋酸乙酯萃取部位进行了系统的分离, 结合多种色谱分离方法, 共分离得到 17 个葫芦烷三萜类化合物, 分别鉴定为彭县雪胆萜 A (hemsleyacin A, **1**)、jinfushanencin B (**2**)、短柄雪胆苷 D (delavanoside D, **3**)、scandenogenin D (**4**)、jinfushanencin C (**5**)、jinfushanoside D (**6**)、hexanorcucurbitacin F (**7**)、短柄雪胆 A (delavanoside A, **8**)、cucurbitacin V (**9**)、hemslepside A (**10**)、jinfushanencin F (**11**)、scandenoside R₃ (**12**)、scandenoside R₂ (**13**)、巨花雪胆 G (hemslecin G, **14**)、jinfushanoside A (**15**)、cucurbitacine F (**16**)、16-O-acetyl-cucurbitacin F (**17**), 其中化合物 **1** 为新化合物, 化合物 **2~9** 为首次从该属植物中分离得到。采用 MTT 法对以上所分离得到化合物进行了体外抗肿瘤细胞活性筛选。结果表明, 化合物 **1**、**5**、**10**、**14**、**16~17** 对 HeLa 细胞具有良好的抑制作用, 半数抑制浓度 (median inhibitory concentration, IC₅₀) 为 2.82~7.13 μmol/L。

1 材料与方法

Bruker AvanceIII600 型核磁共振波谱仪 (德国 Bruker 公司); HW-40C 凝胶 (Toyopearl 公司); 赛默飞世尔 LTQ-Orbitrap XL 液质联用仪、LTQ-Orbitrap XL 型质谱仪 (美国 Thermo Fisher 公司); 制备型 Aglient 高效液相色谱仪 (美国 Aglient 公司); MCI (日本三菱化学公司); 柱色谱硅胶、薄层色谱用硅胶 GF₂₅₄ (青岛海洋化工有限公司); RE-2000B 型旋转蒸发仪 (上海亚荣生化仪器厂); 常规试剂均为分析纯, 娃哈哈水。

药材于 2017 年采自于广西南宁, 经云南省农业科学院高山经济植物研究所易思蓉教授鉴定为葫芦科雪胆属植物彭县雪胆 *H. pengxianensis* W. J. Chang 的干燥块根, 标本 (CS170925) 保存于广西药用植物园实验室。

2 提取与分离

雪胆块根 10.0 kg 粉碎后, 以 95%乙醇回流提取 3 次, 每次 3 h, 回收乙醇得浸膏约 1.1 kg。以 3 L 水溶解此浸膏后, 依次用石油醚、醋酸乙酯、正丁醇萃取 3 次, 每次 1 L, 减压回收溶剂, 得醋酸乙酯萃取物 (350 g)。醋酸乙酯部位浸膏 (350 g) 经硅胶柱色谱以二氯甲烷-甲醇 (100:0~0:100) 进行梯度洗脱, 经薄层色谱示踪合并相同组分, 共得到 6 个部分 Fr. 1~6。Fr. 1 经 MCI 柱色谱分离, 30%~100%甲醇梯度洗脱, 得到 7 个组分 (Fr. 1.1~1.7)。Fr. 1.2 经制备型 HPLC (乙腈-水 28:72) 制备得到化合物 **1** (2.2 mg, t_R=13.1 min)、**2** (1.8 mg, t_R=15.1 min)。Fr. 1.4 经 Sephadex LH-20 柱色谱 (甲醇-二氯甲烷 1:1) 及半制备高效液相色谱 (乙腈-水 35:65) 制备得到化合物 **3** (3.0 mg, t_R=15.1 min)、**4** (2.3 mg, t_R=17.8 min)、**5** (2.6 mg, t_R=25.3 min)。Fr. 2 经 Sephadex LH-20 柱色谱 (甲醇) 及半制备高效液相色谱 (乙腈-水 25:75) 制备得到化合物 **6** (2.1 mg, t_R=15.6 min)、**7** (3.1 mg, t_R=18.9 min)、**8** (3.1 mg, t_R=24.6 min)。Fr. 3 经过反相 RP-18 柱色谱分离, 30%~100%甲醇水梯度洗脱, 得到 6 个组分 (Fr. 3.1~3.6)。Fr. 3.3 经制备型 HPLC (乙腈-水 38:62) 制备得到化合物 **9** (2.6 mg, t_R=15.1 min)、**10** (1.8 mg, t_R=19.1 min)、**11** (2.6 mg, t_R=24.5 min)。Fr. 4 经硅胶柱 (200~300 目) 色谱, 二氯甲烷-甲醇 (40:1~0:1) 梯度洗脱得到 6 个流分 Fr. 4.1~4.6。Fr. 4.2 经制备型 HPLC (乙腈-水 37:63) 制备得到化合物 **12** (2.6 mg, t_R=13.6 min)、**13** (1.9 mg, t_R=8.1 min)、**14** (2.1 mg, t_R=25.5 min)。Fr. 4.3 经过反相 RP-18 柱色谱分离, 40%~100%甲醇梯度洗脱, 得到 6 个组分 (Fr. 4.3.1~4.3.6)。Fr. 4.3.4 经制备型 HPLC (乙腈-水 38:62) 制备得到化合物 **15** (3.2 mg, t_R=17.3 min)、**16** (1.9 mg, t_R=20.5 min)、**17** (2.6 mg, t_R=24.7 min)。

3 结构鉴定

化合物 **1**: 白色粉末, 易溶于甲醇, [α]_D²⁰+19.1° (c 0.1, MeOH)。HR-ESI-MS 显示准分子离子峰 m/z: 641.332 0 [M+Na]⁺ (计算值 C₃₄H₅₀O₁₀Na, 641.330 2), 结合 ¹H-NMR 和 ¹³C-APT 推断该化合物的分子式为 C₃₄H₅₀O₁₀, 不饱和度为 11。UV 图谱显示化合物在 222 nm 处有较强吸收, 说明结构中存在共轭体系。IR 图谱显示结构中存在羟基 (3404、3422、3437 cm⁻¹), 甲基 (2942、2839 cm⁻¹), 羰基 (1710 cm⁻¹)。

化合物 1 的 $^1\text{H-NMR}$ (表 1) 在高场区显示 7 个甲基信号 δ_{H} 1.18 (s), 1.24 (s), 1.37 (s), 1.40 (s), 1.51 (s), 2.13 (s), 1.91 (s); 1 个烯烃的质子信号 δ_{H} 6.46 (brs)。 $^{13}\text{C-APT}$ (表 1) 谱给出 36 个碳信号, 包括 7 个甲基信号 δ_{C} 20.3, 21.5, 19.6, 23.4, 25.2, 21.6,

表 1 化合物 1 的 NMR 数据 (600 MHz for $^1\text{H-NMR}$, 150 MHz for $^{13}\text{C-APT}$, in pyridine- d_5)

Table 1 NMR data (600 MHz for $^1\text{H-NMR}$, 150 MHz for $^{13}\text{C-APT}$, in pyridine- d_5) of compound 1

碳位	δ_{C}	δ_{H}
1	35.6	1.63 (1H, m), 2.20 (1H, m)
2	70.3	4.14 (1H, m)
3	80.6	3.53 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)
4	44.7	
5	168.3	
6	124.6	6.46 (1H, s)
7	199.7	
8	58.4	2.74 (1H, s)
9	48.1	
10	36.7	3.22 (1H, m)
11	211.0	
12	49.4	2.90 (1H, d, $J = 15.0$ Hz) 3.32 (1H, d, $J = 15.0$ Hz)
13	49.3	
14	50.4	
15	44.3	1.67 (1H, m), 2.76 (1H, m)
16	74.8	6.06 (1H, t, $J = 7.8$ Hz)
17	56.0	3.03 (1H, d, $J = 7.8$ Hz)
18	20.3	1.18 (3H, s)
19	21.5	1.24 (3H, s)
20	80.1	
21	25.5	1.55 (3H, s)
22	216.2	
23	33.1	3.02 (1H, m), 3.10 (1H, m)
24	35.6	2.20 (2H, t, $J = 7.8$ Hz)
25	81.6	
26	26.1	1.47 (1H, s)
27	26.5	1.45 (2H, s)
28	19.6	1.37 (3H, s)
29	23.4	1.40 (3H, s)
30	25.2	1.51 (3H, s)
OOCCH ₃ -16	170.9, 21.6	2.13 (3H, s)
OOCCH ₃ -25	170.6, 22.6	1.91 (3H, s)

22.6, 5 个亚甲基信号 δ_{C} 35.6, 49.4, 44.3, 33.1, 35.6, 7 个次甲基信号 70.3, 80.6, 124.6, 58.4, 36.7, 74.8, 56.0, 7 个季碳信号 δ_{C} 44.7, 168.3, 48.1, 49.3, 50.4, 80.1, 81.6, 3 个羰基信号 δ_{C} 216.2, 211.0, 199.7, 2 个酯基信号 δ_{C} 170.9, 170.6。化合物 1 的核磁数据与已知化合物巨花雪胆 G^[4]基本相似, 不同之处在于化合物 1 额外存在 1 个羰基和乙酰基信号。进一步分析 $^{13}\text{C-APT}$ 数据发现, 在羰基的影响下, 化合物 1 的 C-5 (δ_{C} 168.3), C-6 (δ_{C} 124.6), C-7 (δ_{C} 199.7) 较巨花雪胆 G 的 C-5 (δ_{C} 145.7), C-6 (δ_{C} 122.9), C-7 (δ_{C} 66.4) 向低场位移; C-16 乙酰氧基取代后, 化合物 1 的 C-16 (δ_{C} 74.8) 较巨花雪胆 G 的 C-16 (δ_{C} 71.3) 向低场位移。HMBC (图 1) 谱图中, H-6 (δ_{H} 6.47) 与 C-7 (δ_{C} 199.7) 相关, H-16 (δ_{H} 6.07) 与 C-16 位羰基 (δ_{C} 170.9) 相关, 提示羰基和乙酰基分别存在于 C-7 和 C-16 位。 $^1\text{H-NMR}$ 谱中 C-3 氢信号表现为 δ_{H} 3.53 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 提示 A 环中存在 2,3 位置的顺式二醇的结构。NOESY 谱显示, H-3 和 CH₃-24, H-16 和 CH₃-27 存在相关, 提示 2-OH, 3-OH 及 16-OAc 均处于 α 位。因此, 化合物 1 的结构被鉴定为 2 α ,3 α ,20-三羟基葫芦素-16,25-二乙酰氧基-5-烯-7,11,22-三酮, 命名为彭县雪胆萜 A。

化合物 2: 白色粉末, 易溶于甲醇。ESI-MS m/z : 495.216 7 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, pyridine- d_5) δ : 0.69 (3H, s, H-18), 1.25 (3H, s, H-19), 0.86 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-21), 1.15 (3H, s, H-28), 1.43 (3H, s, H-29), 1.01 (3H, s, H-30), 3.71 (1H, s, H-3), 5.70 (1H,

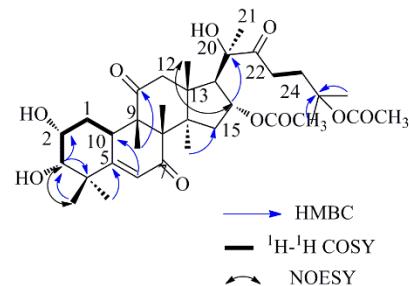


图 1 化合物 1 的 $^1\text{H-}^1\text{H COSY}$ 、HMBC 和 NOESY 相关
Fig. 1 Key $^1\text{H-}^1\text{H COSY}$, HMBC and NOESY correlations of compound 1

$d, J = 4.8$ Hz, H-6), 5.91 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H-24), 4.72 (2H, s, H-26), 4.73 (2H, s, H-27); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, pyridine- d_5) δ : 21.7 (C-1), 30.2 (C-2), 76.0 (C-3), 42.3 (C-4), 141.9 (C-5), 119.4 (C-6), 24.6 (C-7), 44.4 (C-8), 49.2 (C-9), 36.3 (C-10), 214.3

(C-11), 49.5 (C-12), 49.5 (C-13), 50.0 (C-14), 34.9 (C-15), 28.4 (C-16), 50.0 (C-17), 17.3 (C-18), 20.6 (C-19), 36.4 (C-20), 18.3 (C-21), 36.4 (C-22), 24.9 (C-23), 141.3 (C-24), 127.8 (C-25), 65.8 (C-26), 58.9 (C-27), 18.5 (C-28), 26.7 (C-29), 28.3 (C-30)。以上数据与文献报道一致^[5], 故鉴定化合物 2 为 jinfushanencin B。

化合物 3: 白色粉末, 易溶于甲醇。ESI-MS m/z : 641.497 0 [M+Na]⁺。¹H-NMR (600 MHz, pyridine-*d*₅) δ : 0.68 (3H, s, H-18), 1.12 (3H, s, H-19), 0.83 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-21), 1.83 (2H, s, H-27), 0.95 (3H, s, H-28), 1.10 (3H, s, H-29), 1.55 (3H, s, H-30), 3.62 (1H, s, H-3), 5.50 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, H-6), 5.72 (1H, t, *J* = 6.6 Hz, H-24), 4.31 (2H, s, H-26), 4.89 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-1'); ¹³C-NMR (150 MHz, pyridine-*d*₅) δ : 22.3 (C-1), 28.9 (C-2), 87.6 (C-3), 42.4 (C-4), 141.7 (C-5), 118.9 (C-6), 24.5 (C-7), 44.3 (C-8), 49.1 (C-9), 36.3 (C-10), 214.1 (C-11), 49.4 (C-12), 49.5 (C-13), 50.0 (C-14), 34.9 (C-15), 28.4 (C-16), 50.0 (C-17), 17.3 (C-18), 20.7 (C-19), 36.2 (C-20), 18.6 (C-21), 37.2 (C-22), 25.0 (C-23), 125.5 (C-24), 136.8 (C-25), 68.5 (C-26), 14.4 (C-27), 19.2 (C-28), 28.7 (C-29), 26.2 (C-30); 3-Glc: 107.8 (C-1'), 75.9 (C-2'), 79.1 (C-3'), 72.2 (C-4'), 78.6 (C-5'), 63.4(C-6')，以上数据与文献报道一致^[6], 故鉴定化合物 3 为短柄雪胆昔 D。

化合物 4: 白色粉末, 易溶于甲醇。ESI-MS m/z : 541.321 8 [M+Na]⁺。¹H-NMR (600 MHz, pyridine-*d*₅) δ : 1.28 (3H, s, H-18), 1.22 (3H, s, H-19), 1.46 (3H, s, H-21), 1.36 (3H, s, H-28), 1.29 (3H, s, H-29), 1.43 (3H, s, H-30), 4.11 (1H, m, H-2), 3.42 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, H-3), 5.69 (1H, d, *J* = 5.4 Hz, H-6), 5.11 (1H, m, H-16), 5.15 (1H, m, H-23), 6.71 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H-24), 4.73 (2H, s, H-26), 4.72 (2H, s, H-27); ¹³C-NMR (150 MHz, pyridine-*d*₅) δ : 34.4 (C-1), 70.7 (C-2), 81.2 (C-3), 42.6 (C-4), 142.2 (C-5), 118.5 (C-6), 24.0 (C-7), 42.6 (C-8), 49.0 (C-9), 34.0 (C-10), 212.9 (C-11), 48.6 (C-12), 48.5 (C-13), 48.5 (C-14), 41.5 (C-15), 70.3 (C-16), 55.8 (C-17), 19.9 (C-18), 20.3 (C-19), 72.2 (C-20), 30.0 (C-21), 46.4 (C-22), 70.6 (C-23), 128.3 (C-24), 142.1 (C-25), 65.3 (C-26), 58.2 (C-27), 21.6 (C-28), 22.1 (C-29), 25.2 (C-30)。以上数据与文献报道一致^[7], 故鉴定化合物 4 为

scandenogenin D。

化合物 5: 白色粉末, 易溶于甲醇。ESI-MS m/z : 615.420 7 [M+Na]⁺。¹H-NMR (600 MHz, pyridine-*d*₅) δ : 1.28 (3H, s, H-18), 1.30 (3H, s, H-29), 1.42 (3H, s, H-28), 1.51 (3H, s, H-26), 1.45 (3H, s, H-27), 1.54 (3H, s, H-19), 1.51 (3H, s, H-30), 1.60 (3H, s, H-21), 3.38 (3H, s, CH₃-7), 3.49 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, H-3), 4.15 (1H, m, H-2), 3.67 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, H-7), 4.94 (1H, m, H-16), 6.10 (1H, d, *J* = 5.4 Hz, H-6); ¹³C-NMR (150 MHz, pyridine-*d*₅) δ : 34.8 (C-1), 71.2 (C-2), 81.4 (C-3), 43.7 (C-4), 147.4 (C-5), 119.4 (C-6), 76.7 (C-7), 48.7 (C-8), 48.9 (C-9), 35.6 (C-10), 213.4 (C-11), 49.6 (C-12), 48.1 (C-13), 50.8 (C-14), 46.9 (C-15), 70.7 (C-16), 59.5 (C-17), 20.7 (C-18), 21.9 (C-19), 80.4 (C-20), 25.8 (C-21), 215.2 (C-22), 32.6 (C-23), 35.7 (C-24), 82.2 (C-25), 26.3 (C-26), 26.5 (C-27), 19.7 (C-28), 23.3 (C-29), 26.0 (C-30) 170.6 (-OOCCH₃), 22.4 (-OOCCH₃)。以上数据与文献报道一致^[8], 故鉴定化合物 5 为 jinfushanencin C。

化合物 6: 白色粉末, 易溶于甲醇。ESI-MS m/z : 497.370 1 [M+Na]⁺。¹H-NMR (600 MHz, pyridine-*d*₅) δ : 0.89 (3H, s, H-18), 1.46 (3H, s, H-29), 0.95 (3H, s, H-28), 4.71 (2H, s, H-26), 4.72 (2H, s, H-27), 1.37 (3H, s, H-19), 1.22 (3H, s, H-30), 0.94 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, H-21), 3.76 (1H, s, H-3), 4.20 (1H, m, H-11), 5.69 (1H, d, *J* = 5.4 Hz, H-6), 5.90 (1H, t, *J* = 6.0 Hz, H-24); ¹³C-NMR (150 MHz, pyridine-*d*₅) δ : 26.2 (C-1), 31.3 (C-2), 76.7 (C-3), 42.8 (C-4), 144.8 (C-5), 119.6 (C-6), 25.2 (C-7), 44.0 (C-8), 40.6 (C-9), 36.5 (C-10), 78.3 (C-11), 41.3 (C-12), 47.8 (C-13), 50.3 (C-14), 34.9 (C-15), 28.7 (C-16), 51.2 (C-17), 17.8 (C-18), 26.8 (C-19), 37.5 (C-20), 19.9 (C-21), 37.4 (C-22), 25.2 (C-23), 128.2 (C-24), 141.5 (C-25), 65.4 (C-26), 58.9 (C-27), 19.0 (C-28), 27.3 (C-29), 27.5 (C-30)。以上数据与文献报道一致^[8], 故鉴定化合物 6 为 jinfushanoside D。

化合物 7: 白色粉末, 易溶于甲醇。ESI-MS m/z : 427.333 3 [M+Na]⁺。¹H-NMR (600 MHz, pyridine-*d*₅) δ : 1.22 (3H, s, H-18), 1.31 (3H, s, H-29), 0.79 (3H, s, H-28), 1.47 (3H, s, H-19), 1.54 (3H, s, H-30), 2.14 (3H, s, H-21), 3.49 (1H, d, *J* = 6.6 Hz, H-3), 4.09 (1H, m, H-2), 3.43 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, H-16), 5.72 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, H-6); ¹³C-NMR (150 MHz, pyridine-*d*₅) δ :

35.1 (C-1), 71.3 (C-2), 81.9 (C-3), 43.3 (C-4), 142.9 (C-5), 118.9 (C-6), 24.6 (C-7), 43.8 (C-8), 49.5 (C-9), 34.8 (C-10), 212.4 (C-11), 47.8 (C-12), 50.9 (C-13), 49.6 (C-14), 46.5 (C-15), 71.7 (C-16), 68.4 (C-17), 19.6 (C-18), 20.4 (C-19), 209.0 (C-20), 32.1 (C-21), 20.7 (C-28), 22.8 (C-29), 25.9 (C-30)。以上数据与文献报道一致^[7], 故鉴定化合物 7 为 hexanorcucurbitacin F。

化合物 8: 白色粉末, 易溶于甲醇。ESI-MS m/z : 803.458 0 [M + Na]⁺。¹H-NMR (600 MHz, pyridine-*d*₅) δ : 0.71 (3H, s, H-18), 1.24 (3H, s, H-19), 0.83 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-21), 1.01 (3H, s, H-28), 1.14 (3H, s, H-29), 1.42 (3H, s, H-30), 3.71 (1H, brs, H-3), 5.67 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, H-6), 5.40 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, H-24), 4.56 (2H, s, H-27); 4.93 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-1'), 5.36 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-1''); ¹³C-NMR (150 MHz, pyridine-*d*₅) δ : 21.7 (C-1), 30.2 (C-2), 76.0 (C-3), 42.3 (C-4), 141.8 (C-5), 119.4 (C-6), 24.6 (C-7), 44.4 (C-8), 49.5 (C-9), 37.2 (C-10), 214.4 (C-11), 49.2 (C-12), 49.5 (C-13), 50.0 (C-14), 35.0 (C-15), 28.5 (C-16), 50.0 (C-17), 17.4 (C-18), 20.6 (C-19), 36.4 (C-20), 18.9 (C-21), 37.2 (C-22), 25.3 (C-23), 130.4 (C-24), 132.6 (C-25), 22.3 (C-26), 67.7 (C-27), 18.6 (C-28), 20.6 (C-29), 26.7 (C-30); 27-Glc(inner): 101.8 (C-1'), 84.2 (C-2'), 78.6 (C-3'), 71.8 (C-4'), 78.4 (C-5'), 63.1 (C-6'); 26-Glc(terminal): 106.8 (C-1''), 77.3 (C-2''), 79.0 (C-3''), 71.9 (C-4''), 78.7 (C-5''), 62.9 (C-6'')[。]以上数据与文献报道一致^[6], 故鉴定化合物 8 为短柄雪胆昔 A。

化合物 9: 白色粉末, 易溶于甲醇。ESI-MS m/z : 511.340 9 [M + Na]⁺。¹H-NMR (600 MHz, pyridine-*d*₅) δ : 1.24 (3H, s, H-18), 1.27 (3H, s, H-19), 1.62 (3H, s, H-28), 1.12 (3H, s, H-29), 1.41 (3H, s, H-30), 1.55 (3H, s, H-21), 1.51 (3H, s, H-26), 1.51 (3H, s, H-27), 3.71 (1H, s, H-3), 5.25 (1H, m, H-16), 5.66 (1H, s, H-6); ¹³C-NMR (150 MHz, pyridine-*d*₅) δ : 21.0 (C-1), 29.7 (C-2), 75.3 (C-3), 41.7 (C-4), 141.2 (C-5), 118.8 (C-6), 24.1 (C-7), 43.3 (C-8), 49.2 (C-9), 35.7 (C-10), 214.6 (C-11), 49.8 (C-12), 50.9 (C-13), 48.5 (C-14), 46.7 (C-15), 71.9 (C-16), 59.4 (C-17), 20.3 (C-18), 20.1 (C-19), 74.3 (C-20), 27.0 (C-21), 47.9 (C-22), 123.0 (C-23), 143.0 (C-24), 69.6 (C-25), 30.6 (C-26), 30.5 (C-27), 18.8 (C-28), 27.7 (C-29), 26.1 (C-30)。以上数据与文献报道一致^[9], 故鉴定化合物 9 为

cucurbitacin V。

化合物 10: 白色粉末, 易溶于甲醇。ESI-MS m/z : 639.472 5 [M + Na]⁺。¹H-NMR (600 MHz, pyridine-*d*₅) δ : 0.70 (3H, s, H-18), 1.16 (3H, s, H-19), 0.85 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, H-21), 0.98 (3H, s, H-28), 1.10 (3H, s, H-29), 1.56 (3H, s, H-30), 3.63 (1H, s, H-3), 5.52 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, H-6), 6.46 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, H-24), 9.55 (2H, s, H-26), 1.79 (3H, s, H-27), 4.87 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, Glc-H-1'); ¹³C-NMR (150 MHz, pyridine-*d*₅) δ : 22.6 (C-1), 28.4 (C-2), 87.6 (C-3), 42.4 (C-4), 141.6 (C-5), 118.9 (C-6), 24.5 (C-7), 44.3 (C-8), 49.5 (C-9), 36.3 (C-10), 214.0 (C-11), 49.1 (C-12), 49.3 (C-13), 50.0 (C-14), 34.9 (C-15), 28.9 (C-16), 49.9 (C-17), 17.3 (C-18), 20.7 (C-19), 36.4 (C-20), 18.7 (C-21), 35.2 (C-22), 24.8 (C-23), 145.6 (C-24), 139.7 (C-25), 195.5 (C-26), 9.6 (C-27), 18.6 (C-28), 28.7 (C-29), 26.3 (C-30), 107.8 (C-1'), 76.0 (C-2'), 79.2 (C-3'), 72.1 (C-4'), 78.7 (C-5'), 63.4 (C-6')[。]以上数据与文献报道一致^[3], 故鉴定化合物 10 为 hemslebenside A。

化合物 11: 白色无定型粉末, 易溶于甲醇。525.325 7 [M + Na]⁺。¹H-NMR (600 MHz, pyridine-*d*₅) δ : 1.26 (3H, s, H-18), 1.22 (3H, s, H-19), 1.42 (3H, s, H-21), 1.97 (3H, s, H-26), 1.36 (3H, s, H-28), 1.28 (3H, s, H-29), 1.47 (3H, s, H-30), 4.10 (1H, m, H-2), 3.40 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, H-3), 5.71 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, H-6), 5.14 (1H, m, H-16), 5.09 (1H, m, H-23), 6.68 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, H-24), 4.52 (1H, s, H-27a), 4.58 (1H, s, H-27b); ¹³C-NMR (150 MHz, pyridine-*d*₅) δ : 35.2 (C-1), 71.3 (C-2), 81.7 (C-3), 43.2 (C-4), 142.8 (C-5), 119.0 (C-6), 24.6 (C-7), 43.3 (C-8), 49.8 (C-9), 34.6 (C-10), 213.4 (C-11), 49.2 (C-12), 49.0 (C-13), 49.1 (C-14), 42.2 (C-15), 70.8 (C-16), 56.5 (C-17), 20.4 (C-18), 21.2 (C-19), 72.7 (C-20), 30.5 (C-21), 47.2 (C-22), 71.4 (C-23), 129.4 (C-24), 139.1 (C-25), 21.4 (C-26), 61.3 (C-27), 22.3 (C-28), 22.7 (C-29), 25.8 (C-30)。以上数据与文献报道一致^[8], 故鉴定化合物 11 为 jinfushanencin F。

化合物 12: 白色粉末, 易溶于甲醇。ESI-MS m/z : 819.926 3 [M + Na]⁺。¹H-NMR (600 MHz, pyridine-*d*₅) δ : 1.21 (3H, s, H-18), 1.23 (3H, s, H-19), 1.68 (3H, s, H-21), 1.89 (3H, s, H-27), 1.29 (3H, s, H-28), 1.31 (3H, s, H-29), 1.52 (3H, s, H-30), 3.66 (1H, s, H-3), 5.46 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, H-6), 4.90 (2H, d, *J* = 7.8 Hz

H-26), 5.48 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H-24); ^{13}C -NMR (150 MHz, pyridine- d_5) δ : 22.3 (C-1), 28.6 (C-2), 87.2 (C-3), 42.1 (C-4), 141.6 (C-5), 118.9 (C-6), 25.0 (C-7), 43.8 (C-8), 49.0 (C-9), 36.1 (C-10), 214.2 (C-11), 49.2 (C-12), 49.8 (C-13), 50.1 (C-14), 34.9 (C-15), 22.4 (C-16), 51.1 (C-17), 19.1 (C-18), 20.4 (C-19), 74.2 (C-20), 26.1 (C-21), 44.7 (C-22), 23.1 (C-23), 130.3 (C-24), 132.3 (C-25), 75.2 (C-26), 14.2 (C-27), 19.1 (C-28), 28.1 (C-29), 26.7 (C-30); 3-Glc: 107.9 (C-1'), 75.9 (C-2'), 79.1 (C-3'), 72.1 (C-4'), 78.6 (C-5'), 63.4 (C-6'); 26-Glc: 103.4 (C-1''), 75.6 (C-2''), 79.1 (C-3''), 72.1 (C-4''), 78.2 (C-5''), 63.2 (C-6''), 以上数据与文献报道一致^[9], 故鉴定化合物 **12** 为 scandenoside R₃。

化合物 13: 白色粉末, 易溶于甲醇。ESI-MS m/z : 657.401 2 [M+Na]⁺。 ^1H -NMR (600 MHz, pyridine- d_5) δ : 1.07 (3H, s, H-18), 1.26 (3H, s, H-19), 1.53 (3H, s, H-21), 1.85 (1H, s, H-26), 1.13 (3H, s, H-28), 1.34 (3H, s, H-29), 1.46 (3H, s, H-30), 4.23 (2H, s, H-27), 3.62 (1H, s, H-3), 5.47 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, H-6), 5.85 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H-24); ^{13}C -NMR (150 MHz, pyridine- d_5) δ : 22.5 (C-1), 29.0 (C-2), 87.7 (C-3), 42.2 (C-4), 141.7 (C-5), 118.9 (C-6), 24.6 (C-7), 42.5 (C-8), 49.2 (C-9), 36.1 (C-10), 213.6 (C-11), 49.2 (C-12), 49.3 (C-13), 50.0 (C-14), 34.6 (C-15), 22.5 (C-16), 51.8 (C-17), 18.2 (C-18), 20.5 (C-19), 72.9 (C-20), 26.3 (C-21), 45.3 (C-22), 23.6 (C-23), 128.1 (C-24), 136.5 (C-25), 21.0 (C-26), 61.3 (C-27), 18.4 (C-28), 28.6 (C-29), 26.3 (C-30), 3-Glc: 107.9 (C-1'), 75.9 (C-2'), 79.2 (C-3'), 72.9 (C-4'), 78.7 (C-5'), 63.4 (C-6'), 以上数据与文献报道一致^[10], 故鉴定化合物 **13** 为 scandenoside R₂。

化合物 14: 白色粉末, 易溶于甲醇。ESI-MS m/z : 601.416 7 [M+Na]⁺。 ^1H -NMR (600 MHz, pyridine- d_5) δ : 1.28 (3H, s, H-18), 1.52 (3H, s, H-19), 1.76 (3H, s, H-21), 1.50 (3H, s, H-26), 1.51 (3H, s, H-27), 1.48 (3H, s, H-28), 1.34 (3H, s, H-29), 1.61 (3H, s, H-30), 1.90 (3H, s, COCH₃-25), 3.50 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-3), 4.17 (1H, m, H-2), 4.51 (1H, s, H-7), 4.92 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H-16), 6.25 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, H-6); ^{13}C -NMR (150 MHz, pyridine- d_5) δ : 34.4 (C-1), 70.7 (C-2), 81.0 (C-3), 42.8 (C-4), 145.0 (C-5), 122.2 (C-6), 65.9 (C-7), 52.8 (C-8), 50.1 (C-9), 35.1 (C-10),

213.3 (C-11), 49.2 (C-12), 47.7 (C-13), 50.1 (C-14), 46.3 (C-15), 70.1 (C-16), 58.7 (C-17), 22.7 (C-18), 21.8 (C-19), 79.9 (C-20), 25.1 (C-21), 214.9 (C-22), 32.0 (C-23), 35.2 (C-24), 81.4 (C-25), 25.7 (C-26), 25.8 (C-27), 19.3 (C-28), 20.1 (C-29), 25.3 (C-30) 170.0 (-OOCCH₃), 22.0 (-OOCCH₃)。以上数据与文献报道一致^[4], 故鉴定化合物 **14** 为巨花雪胆 G。

化合物 15: 白色粉末, 易溶于甲醇。ESI-MS m/z : 659.416 7 [M+Na]⁺。 ^1H -NMR (600 MHz, pyridine- d_5) δ : 0.85 (3H, s, H-18), 1.30 (3H, s, H-19), 0.91 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, H-21), 0.87 (3H, s, H-28), 1.15 (3H, s, H-29), 1.56 (3H, s, H-30), 4.72 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, H-26), 4.72 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, H-27), 3.66 (1H, s, H-3), 4.19 (1H, m, H-11), 5.49 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-6), 5.90 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H-24); ^{13}C -NMR (150 MHz, pyridine- d_5) δ : 27.2 (C-1), 30.0 (C-2), 88.4 (C-3), 42.8 (C-4), 144.7 (C-5), 118.9 (C-6), 25.0 (C-7), 43.9 (C-8), 40.5 (C-9), 36.6 (C-10), 78.6 (C-11), 41.5 (C-12), 47.8 (C-13), 50.2 (C-14), 34.9 (C-15), 28.7 (C-16), 51.0 (C-17), 17.4 (C-18), 26.7 (C-19), 37.3 (C-20), 19.7 (C-21), 37.4 (C-22), 25.0 (C-23), 128.1 (C-24), 141.2 (C-25), 65.8 (C-26), 58.9 (C-27), 19.1 (C-28), 28.1 (C-29), 26.8 (C-30), 107.9 (C-1'), 75.9 (C-2'), 79.1 (C-3'), 72.2 (C-4'), 78.2 (C-5'), 63.4 (C-6')。以上数据与文献报道一致^[11], 故鉴定化合物 **15** 为 Jinfushanoside A。

化合物 16: 白色无定形粉末, 易溶于甲醇。ESI-MS m/z : 541.500 0 [M+Na]⁺。 ^1H -NMR (600 MHz, pyridine- d_5) δ : 1.20 (3H, s, H-18), 1.45 (3H, s, H-29), 1.23 (3H, s, H-28), 1.60 (3H, s, H-26), 1.50 (3H, s, H-27), 1.29 (3H, s, H-19), 1.43 (3H, s, H-30), 1.47 (3H, s, H-21), 3.43 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-3), 4.16 (1H, m, H-2), 4.92 (1H, m, H-16), 5.72 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, H-6), 6.50 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, H-23), 7.54 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, H-24); ^{13}C -NMR (150 MHz, pyridine- d_5) δ : 34.8 (C-1), 71.4 (C-2), 81.9 (C-3), 43.2 (C-4), 142.9 (C-5), 119.1 (C-6), 24.6 (C-7), 43.6 (C-8), 49.6 (C-9), 35.1 (C-10), 213.7 (C-11), 49.2 (C-12), 49.2 (C-13), 51.6 (C-14), 43.2 (C-15), 70.9 (C-16), 59.6 (C-17), 20.8 (C-18), 21.0 (C-19), 79.7 (C-20), 26.0 (C-21), 204.7 (C-22), 121.2 (C-23), 156.0 (C-24), 70.7 (C-25), 30.4 (C-26), 30.2 (C-27), 19.5 (C-28), 22.9 (C-29), 25.9 (C-30)。以上数据与文献报道一致^[12], 故鉴定

化合物 16 为 cucurbitacine F。

化合物 17: 白色粉末, 易溶于甲醇。ESI-MS m/z : 583.416 7 [M+Na]⁺。¹H-NMR (600 MHz, pyridine-*d*₅) δ : 1.17 (3H, s, H-18), 1.32 (3H, s, H-29), 1.24 (3H, s, H-28), 1.53 (3H, s, H-26), 1.52 (3H, s, H-27), 1.20 (3H, s, H-19), 1.49 (3H, s, H-30), 1.50 (3H, s, H-21), 3.43 (1H, d, *J*=9.0 Hz, H-3), 4.14 (1H, m, H-2), 5.85 (1H, t, *J*=7.8 Hz, H-16), 5.73 (1H, d, *J*=5.4 Hz, H-6), 7.46 (1H, d, *J*=15.0 Hz, H-23), 7.54 (1H, d, *J*=15.0 Hz, H-24); ¹³C-NMR (150 MHz, pyridine-*d*₅) δ : 35.1 (C-1), 71.4 (C-2), 81.8 (C-3), 44.0 (C-4), 142.9 (C-5), 119.0 (C-6), 24.4 (C-7), 43.0 (C-8), 48.7 (C-9), 34.7 (C-10), 213.0 (C-11), 49.1 (C-12), 49.4 (C-13), 51.0 (C-14), 43.3 (C-15), 74.9 (C-16), 55.7 (C-17), 20.8 (C-18), 20.6 (C-19), 79.3 (C-20), 25.0 (C-21), 204.3 (C-22), 120.2 (C-23), 157.2 (C-24), 70.7 (C-25), 30.3 (C-26), 30.3 (C-27), 23.0 (C-28), 26.0 (C-29), 19.3 (C-30), 170.7 (-OOCCH₃), 21.6 (-OOCCH₃)。以上数据与文献报道一致^[13], 故鉴定化合物 17 为 16-O-acetyl-cucurbitacin F。

4 抗肿瘤活性测定

将人宫颈癌 HeLa 细胞接种于 96 孔培养板中, 每孔 100 μ L, 37 °C 培养箱静置培养 24 h。给药组加入 100 μ L 不同质量浓度的样品, 样品终质量浓度分别为 100.0、50.0、10.0、5.0、1.0、0.5、0.1 μ g/mL, 每个质量浓度平行 3 个复孔。空白对照组给予含 DMSO 的完全培养基继续培养, 多柔比星 (IC_{50} =0.24 μ mol/L) 为阳性对照组。培养 24 h 后, 每孔加入 5 mg/mL 的 MTT 溶液 20 μ L, 4 h 后终止培养。将孔内培养液小心吸出, 每孔加入 150 μ L DMSO, 置摇床上低速振荡 10 min, 使结晶物充分溶解。用酶标仪在 570 nm 处测定各孔吸光度 (*A*) 值。

实验结果显示, 化合物 1、5、10、14、16~17 对 HeLa 细胞有良好的细胞毒活性, IC_{50} 分别为 5.07、7.13、3.53、3.79、6.49、2.82 μ mol/L (表 2)。

5 构效关系分析

雪胆单体化合物抗 HeLa 细胞增殖试验结果表明部分化合物具有抑制 HeLa 细胞增殖活性。通过对比试验数据, 化合物的抗肿瘤活性与结构存在一定的构效关系。

葫芦烷三萜皂苷元的活性要强于单糖苷、双糖苷^[14], 如化合物 1、14 的 IC_{50} 值小于化合物 3、12 等含糖单元化合物。当化合物 C-16 位与 C-23 位通

表 2 化合物 1~17 对 HeLa 细胞的抗肿瘤活性

Table 2 Antitumor activity of compounds 1—17 on HeLa cell lines

化合物	$IC_{50}/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	化合物	$IC_{50}/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$
1	5.07	10	3.53
2	22.30	11	55.40
3	>100	12	50.50
4	22.50	13	>100
5	7.13	14	3.79
6	64.80	15	>100
7	67.90	16	6.49
8	>100	17	2.82
9	13.50	多柔比星	0.24

过醚键成环时, 细胞毒活性降低或消失。如化合物 4、11, IC_{50} 值分别为 22.5、55.4 μ mol/L, 化合物 3、8 的 IC_{50} 值均大于 100 μ mol/L。当化合物 C-11 位取代基由羰基变为羟基时, 化合物的细胞毒活性降低或消失^[15], 如化合物 8、15 的 IC_{50} 值均大于 100 μ mol/L, 化合物 2、6 的 IC_{50} 值在 20~100 μ mol/L。当化合物 C-2、C-3 位有羟基时, 细胞毒活性增强, 如化合物 6 的活性强于 15。当化合物 C-26 位存在醛基时, 化合物的细胞毒性增强^[16], 如化合物 10 的 IC_{50} 值为 3.53 μ mol/L。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 [第 73(1)卷] [M]. 北京: 科学出版社, 1986: 122.
- 施雅琴, 杨培全, 陈玲, 等. 彭县雪胆的化学成分研究 [J]. 中草药, 1995, 26(12): 619-621.
- 李叶丹, 孙晓波, 季宇彬, 等. 雪胆属植物的研究 [J]. 哈尔滨商业大学学报: 自然科学版, 2016, 32(6): 649-654.
- Chen Y, Chiu M H, Gu K, et al. Cucurbitacin and triterpenoid glycoside from *Hemsleya giganthy* [J]. *Acta Botanica Yunnanica*, 2003, 25(2): 235-240.
- Chen J C, Zhou L, Wang Y H, et al. Cucurbitane triterpenoids from *Hemsleya penxianensis* [J]. *Nat Prod Bioprospecting*, 2012, 2(4): 138-144.
- 陈剑超, 张重权, 邱明华. 短柄雪胆块根的化学成分研究 [J]. 化学学报, 2007, 65(16): 1679-1684.
- Kubo H, Ohtani K, Kasai R, et al. Cucurbitane glycosides from *Hemsleya panacis-scandens* rhizomes [J]. *Phytochemistry*, 1996, 41(4): 1169-1174.
- Li Y D, Yi S R, Sun X B, et al. Bioactive cucurbitane triterpenoids from the tubers of *Hemsleya penxianensis* [J]. *Phytochem Lett*, 2016, 18: 5-9.

- [9] Achenbach H, Waibel R, Hefter-Bübl U, et al. Constituents of *Fevillea cordifolia*: New norcucurbitacin and cucurbitacin glycosides [J]. *J Nat Prod*, 1993, 56(9): 1506-1519.
- [10] Xu X, Bai H, Zhou L, et al. Three new cucurbitane triterpenoids from *Hemsleya penxianensis* and their cytotoxic activities [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(9): 2159-2162.
- [11] Chen J C, Niu X M, Li Z R, et al. Four new cucurbitane glycosides from *Hemsleya jinfushanensis* [J]. *Planta Med*, 2005, 71(10): 983-986.
- [12] 孟宪君, 陈耀祖, 聂瑞麟, 等. 细花雪胆中的新成分: 新葫芦素 [J]. 药学学报, 1985, 20(6): 446-449.
- [13] Chen J C, Xu Z Z, Yang L X, et al. A new N-containing cucurbitacin from *Hemsleya endecaphylla* [J]. *Chem Nat Compd*, 2012, 48(4): 591-593.
- [14] Wu J, Wu Y, Yang B B. Anticancer activity of *Hemsleya amabilis* extract [J]. *Life Sci*, 2002, 71(18): 2161-2170.
- [15] 高申, 于孟可, 魏佳慧, 等. 雪胆甲素对人非小细胞肺癌 A549 细胞增殖的抑制作用 [J]. 中国生物制品学杂志, 2012, 25(1): 69-71.
- [16] Boykin C, Zhang G, Chen Y H, et al. Cucurbitacin IIa: A novel class of anti-cancer drug inducing non-reversible actin aggregation and inhibiting survivin independent of JAK2/STAT3 phosphorylation [J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(5): 781-789.

[责任编辑 王文倩]