

硬尖神香草的化学成分研究

刘畅^{1,2}, 孙照翠³, 夏提古丽·阿不利孜², 马国需^{2,3}, 石磊岭^{2*}, 张晶^{1*}

1. 吉林农业大学中药材学院, 吉林 长春 130118

2. 新疆维吾尔自治区中药民族药研究所, 新疆 乌鲁木齐 830002

3. 中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193

摘要: **目的** 研究硬尖神香草 *Hyssopus cuspidatus* 地上干燥部分的化学成分。**方法** 采用硅胶柱色谱、高效液相色谱技术等进行分离纯化, 通过现代波谱学技术对所得化合物进行结构鉴定, 并采用 MTT 比色法对分离得到的化合物进行体外抑制人胃癌 HGC-27 细胞的活性筛选。**结果** 从神香草 95% 乙醇提取物中分离得到 9 个化合物, 分别鉴定为 4*S*-(2-羟基异丙基)-环己烷-2-烯-1-酮 (**1**)、(3*R*,4*aR*,5*R*,6*R*)-6-羟基-4*a*,5-二甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-3,4,4*a*,5,6,7-六氢萘-1(2*H*)-酮 (**2**)、对茴香酸 (**3**)、三裂鼠尾草素 (**4**)、5-羟基-6,7,3',4'-四甲氧基黄酮 (**5**)、蒽黄素 (**6**)、*E*-*p*-香豆醇乙醚 (**7**)、(*E*)-*p*-香豆醇 γ -*O*-甲醚 (**8**)、4-羟基-3-甲氧基乙基肉桂酸盐 (**9**)。其中, 化合物 **1** 为新化合物, 命名为神香草酮 A。对化合物 **1**~**9** 进行抗肿瘤活性筛选, 结果显示, 化合物 **1**、**3**、**8** 对 HGC-27 胃癌细胞具有一定的抑制作用, 其半数抑制浓度 (median inhibition concentration, IC₅₀) 值分别为 8.76、16.34、25.28 μ mol/L。**结论** 化合物 **1** 为新化合物, 化合物 **5**~**9** 为首次从该属植物中分到。

关键词: 硬尖神香草; 抗肿瘤作用; 神香草酮 A; 对茴香酸; 蒽黄素; (*E*)-*p*-香豆醇 γ -*O*-甲醚

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)17-5481-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.17.002

Study on chemical composition of *Hyssopus cuspidatus*

LIU Chang^{1,2}, SUN Zhao-cui³, Xiatiguli Abulizi², MA Guo-xu^{2,3}, SHI Lei-ling², ZHANG Jing¹

1. College of Chinese Medicinal Materials, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China

2. Xinjiang Institute of Chinese and Ethnic Medicine, Urumqi 830002, China

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

Abstract: Objective To study the chemical composition of the above-ground dried parts of *Hyssopus cuspidatus* Boriss. **Methods** The constituents were isolated and purified by silica gel column and high performance liquid chromatography techniques repeatedly, and the resulting compounds were structurally characterized by modern wave spectroscopy techniques to determine the structures of the compounds, and the isolated compounds were screened for *in vitro* inhibitory activity against human gastric cancer HGC-27 cell line using MTT colourimetric assay. **Results** A total of nine compounds were isolated from the 95% ethanol extract of *H. cuspidatus*. and were identified as: 4*S*-(2-hydroxyisopropyl)-cyclohexane-2-en-1-one (**1**), (3*R*,4*aR*,5*R*,6*R*)-6-hydroxy-4*a*,5-dimethyl-3-(prop-1-en-2-yl)-3,4,4*a*,5,6,7-hexahydronaphthalen-1(2*H*)-one (**2**), *p*-anisic acid (**3**), salvigenin (**4**), 5-hydroxy-6,7,3',4'-tetramethoxy flavone (**5**), cirsimaritin (**6**), *E*-*p*-coumaryl alcohol ethyl ether (**7**), (*E*)-*p*-coumaryl alcohol γ -*O*-methyl ether (**8**), 4-hydroxy-3-methoxy ethyl cinnamate (**9**). Wherein, compound **1** is a new compound. The antitumor activity screening of compounds **1**-**9** showed that compounds **1**, **3** and **8** had certain inhibitory effects on HGC-27 gastric cancer cells, and their IC₅₀ values were 8.76, 16.34, 25.28 μ mol/L, respectively. **Conclusion** Compound **1** is a new compound. Compounds **5**-**9** were first isolated from this genus.

Key words: *Hyssopus cuspidatus* Boriss.; anti-tumor effect; hyssopusone A; *p*-anisic acid; cirsimaritin; (*E*)-*p*-coumaryl alcohol γ -*O*-methyl ether

收稿日期: 2023-04-27

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2022-I2M-1-017); 新疆维吾尔自治区科技项目计划 (2021A03002)

作者简介: 刘畅 (1999—), 女, 硕士研究生, 研究方向为天然产物化学。E-mail: liuc1221@126.com

*通信作者: 张晶 (1971—), 女, 博士生导师, 教授, 从事天然产物化学研究。E-mail: zhjing0701@163.com

石磊岭 (1977—), 男, 研究员, 从事药学研究。E-mail: shileiling163@163.com

神香草为唇形科 (Lamiaceae) 神香草属 *Hyssopus* L. 植物硬尖神香草 *Hyssopus cuspidatus* Boriss. 的干燥全草, 是维吾尔族民间习用药^[1]。神香草是一种亚灌木, 高度可达 30~60 cm, 生长在海拔约 1100~1800 m 有砾石或干燥的山坡上, 主要分布在中国新疆地区、蒙古、哈萨克斯坦和俄罗斯^[2]。其维吾尔语称“祖发”, 人工栽培者二级干热, 气芳香、味苦, 有祛痰散风、发汗解毒、抗炎消肿、驱肠内小虫的功效^[3]。目前, 从神香草属植物中分离得到的化合物主要有萜类、黄酮、酚酸类、苯丙素类、甾类等^[4-5]。为了进一步研究神香草的药物物质基础, 本研究通过对神香草 95% 乙醇提取物中的化学成分进行分离, 从中获得 9 个单体化合物, 分别鉴定为神香草酮 A (hyssopusone A, **1**)、(3*R*,4*aR*,5*R*,6*R*)-6-羟基-4*a*,5-二甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-3,4,4*a*,5,6,7-六氢萘-1(2*H*)-酮 [(3*R*,4*aR*,5*R*,6*R*)-6-hydroxy-4*a*,5-dimethyl-3-(prop-1-en-2-yl)-3,4,4*a*,5,6,7-hexahydronaphthalen-1(2*H*)-one, **2**]、对茴香酸 (*p*-anisic acid, **3**)、三裂鼠尾草素 (salvigenin, **4**)、5-羟基-6,7,3',4'-四甲氧基黄酮 (5-hydroxy-6,7,3',4'-tetramethoxy-flavone, **5**)、薊黄素 (cirsimaritin, **6**)、*E-p*-香豆醇乙醚 (*E-p*-coumaryl alcohol ethyl ether, **7**)、(*E-p*-香豆醇 γ -*O*-甲醚 [(*E-p*-coumaryl alcohol γ -*O*-methyl ether, **8**)]、4-羟基-3-甲氧基乙基肉桂酸盐 (4-hydroxy-3-methoxy ethyl cinnamate, **9**)。其中, 化合物 **1** 为 1 个新的单萜, 化合物 **5**~**9** 为首次从神香草属植物中分到。对化合物 **1**~**9** 进行抗肿瘤活性筛选, 结果显示, 化合物 **1**、**3**、**8** 对 HGC-27 胃癌细胞具有抑制作用, 其半数抑制浓度 (median inhibition concentration, IC₅₀) 值分别为 8.76、16.34、25.28 μ mol/L。

1 仪器与材料

Bruker Avance III 600 型核磁共振波谱仪 (德国 Bruker 公司); 赛默飞世 (Thermo Fisher) LTQ-OrbitrapX 液质联用仪 (美国 Thermo Fisher 公司); DLSB-5/10 低温冷却液循环泵 (郑州长城科工贸有限公司); LC3050N 型半制备液相色谱仪 (北京创新通恒有限公司); RY C18-A 半制备色谱柱 (250 mm \times 10 mm, 5 μ m, 北京中科恩源科技有限公司); RE-2000B 型旋转蒸发器 (上海亚荣生化仪器厂); ZF-5 型手提紫外分析仪 (上海勤科分析仪器有限公司); 柱色谱硅胶 (创益化工有限公司); 薄层色谱硅胶 (烟台华阳新材料科技有限公司); 常

规试剂均为分析纯; 娃哈哈水; 人胃癌细胞株 HGC-27 (中国科学院上海细胞研究所); MTT 试剂盒 (河北费德生物科技有限公司); 顺铂 (Sigma-aldrich 公司)。

神香草于 2021 年 8 月采自新疆阿勒泰地区将军山, 经新疆中药民族药研究所王果平研究员鉴定为硬尖神香草 *H. cuspidatus* Boriss, 凭证标本号 (654301170718057 LY) 保存于新疆维吾尔自治区中药民族药研究所标本室。

2 方法

2.1 提取与分离

取神香草 10 kg 晒干, 将干燥全草剪成小段, 95% 乙醇回流提取 3 次, 每次 1.5 h, 将提取液合并减压浓缩成浸膏状, 得到总浸膏 3126 g。总浸膏加水混悬, 依次用石油醚、二氯甲烷、醋酸乙酯萃取, 分别得石油醚部位 191 g、二氯甲烷部位 301 g、醋酸乙酯部位 121 g。取二氯甲烷部位浸膏经硅胶柱色谱分离, 用石油醚-醋酸乙酯 (20:1~5:1) 以及二氯甲烷-甲醇 (1:0~0:1) 梯度洗脱, 合并后得到 7 个流分 Fr. 1~7。Fr. 3 (9.0 g) 进行硅胶柱色谱分离, 用石油醚-醋酸乙酯 (20:1~5:1) 以及二氯甲烷-甲醇 (1:0~0:1) 梯度洗脱, 合并洗脱液, 得到 8 个组分 Fr. 3-1~3-8。其中, Fr.3-4 (3.3 g) 溶于二氯甲烷时析出黄色针状结晶化合物 **4** (107.3 mg)。Fr. 3-3 (2.3 g) 经半制备液相色谱分离纯化得化合物 **3** (1.9 mg, $t_R=15.5$ min, 70% 甲醇, 2.0 mL/min)。Fr.1 (8.5 g) 进行硅胶柱色谱分离 (200~300 目), 石油醚-醋酸乙酯 (1:0~0:1) 梯度洗脱, 合并相似洗脱液后得到 10 个组分 Fr. 1-1~1-10, Fr. 1-7 (0.8 g) 经半制备液相色谱分离纯化得化合物 **7** (1.3 mg, $t_R=23.0$ min, 60% 甲醇, 2.0 mL/min)、**8** (1.5 mg, $t_R=17.5$ min, 2.0 mL/min)。Fr. 4 (48.2 g) 经硅胶柱色谱分离 (200~300 目), 依次用石油醚-醋酸乙酯 (10:1) 以及二氯甲烷-甲醇 (1:0~0:1) 梯度洗脱, 合并相似洗脱液得到 10 个组分 Fr. 4-1~4-10。其中 Fr. 4-5 (4.2 g) 经半制备液相色谱分离纯化得化合物 **6** (3.3 mg, $t_R=20.0$ min, 60% 甲醇, 2.0 mL/min)。Fr. 4-3 (3.8 g) 经半制备液相色谱分离纯化得化合物 **5** (2.3 mg, $t_R=20.5$ min, 60% 甲醇, 2.0 mL/min)。

石油醚部位浸膏经硅胶色谱柱分离, 用石油醚-醋酸乙酯 (1:0~0:1) 及二氯甲烷-甲醇 (1:0~0:1) 梯度洗脱, 合并后得到 5 个流分 Fr. 1~5。

Fr. 3 (15.2 g) 经硅胶色谱柱分离 (200~300 目), 经二氯甲烷-甲醇 (1:0~0:1) 梯度洗脱, 合并后得到 6 个组分 Fr. 3-1~3-6。Fr. 3-6 (1.2 g) 经半制备液相色谱分离纯化得化合物 2 (2.3 mg, $t_R=34.5$ min, 50% 甲醇, 2.0 mL/min)。Fr. 3-4 (2.1 g) 经半制备液相色谱分离纯化得化合物 1 (3.2 mg, $t_R=30.5$ min, 30% 甲醇, 2.0 mL/min)。Fr. 4 (39.0 g) 经硅胶色谱柱分离 (200~300 目), 经二氯甲烷-甲醇 (1:0~0:1) 梯度洗脱, 合并后得到 9 个组分 Fr. 4-1~4-9。Fr. 4-2 (2.96 g) 经硅胶色谱柱分离 (300~400 目), 经二氯甲烷-甲醇 (1:0~0:1) 梯度洗脱, 合并后得到 7 个组分 Fr. 4-2-1~4-2-7。Fr. 4-2-2 (0.4 g) 经半制备液相色谱分离纯化得化合物 9 (2.8 mg, $t_R=20.5$ min, 50% 乙腈, 2.0 mL/min)。

2.2 细胞毒活性筛选

采用 MTT 比色法对分离得到的化合物进行体外抑制人胃癌 HGC-27 细胞株的活性筛选。培养 HGC-27 胃癌细胞至对数生长期, PBS 洗去培养液, 用 0.25% 胰酶消化离心后用培养基稀释, 以 6×10^4 个/mL 接种于 96 孔板, 每孔 150 μ L, 培养箱中常规培养条件下培养 24 h 后, 加入配制好的化合物和阳性药顺铂继续培养 48 h, 然后每孔加入 MTT 溶液 (5 mg/mL) 10 μ L, 置于培养箱 37 $^{\circ}$ C 培养 4 h 后弃去培养液。最后每孔加入 150 μ L DMSO, 室温下避光低速振荡 15 min, 用酶标仪 570 nm 波长处测定吸光度 (A) 值, 根据公式计算药物对细胞的抑制率, 并用 Excel 软件计算 IC₅₀ 值。

$$\text{抑制率} = 1 - A_{\text{加药}} / A_{\text{空白}}$$

3 结果

3.1 结构鉴定

化合物 1: 白色固体, HR-ESI-MS m/z : 191.103 3 [M+Na]⁺ (计算值 191.104 8), 分子式为 C₁₀H₁₆O₂。红外光谱中显示该化合物的结构中存在羟基 (3450 cm⁻¹)、羰基 (1730 cm⁻¹) 的特征吸收峰。在化合物 1 的 ¹H-NMR 中, 观察到在高场区有 3 个甲基信号 δ_H 1.77 (3H, s, H-10), 1.23 (3H, s, H-8), 1.22 (3H, s, H-9)、2 个亚甲基信号 δ_H 2.61 (1H, d, $J=15.0$ Hz, H-6), 2.45 (1H, d, $J=18.0$ Hz), 2.19~2.27 (2H, m, H-5, 6)、1 个次甲基信号 2.04~2.08 (1H, m, H-4), 低场区观察到 1 个双键氢信号 6.76 (1H, d, $J=6.2$ Hz, H-3), 归属数据见表 1。化合物的 ¹³C-NMR 谱显示 10 个碳信号, 包括 3 个甲基碳、2 个亚甲基碳、2 个次甲基碳 (包括 1 个烯碳信号) 以及 3 个季碳

(包括 1 个酮羰基、1 个烯碳信号), 其中 1 个酮羰基碳和 2 个烯碳组成了 1 个 α,β -不饱和酮 200.4 (C-1), 145.2 (C-3), 135.5 (C-2)。由此推测出化合物 1 的平面结构见图 1。

表 1 化合物 1 的 ¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 数据 (600/150 MHz, CDCl₃)

Table 1 ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectral data of compound 1 (600/150 MHz, CDCl₃)

碳位	δ_H	δ_C
1		200.4
2		135.5
3	6.76 (1H, d, $J=6.0$ Hz)	145.3
4	2.04~2.08 (1H, m)	46.2
5 α	2.45 (1H, d, $J=18.0$ Hz)	27.4
5 β	2.19~2.27 (1H, overlapped)	
6 α	2.61 (1H, d, $J=15.0$ Hz)	39.8
6 β	2.19~2.27 (1H, m)	
7		77.9
8	1.23 (3H, s)	27.3
9	1.22 (3H, s)	27.6
10	1.77 (3H, s)	15.9

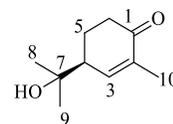


图 1 化合物 1 的结构

Fig. 1 Chemical structure of compound 1

化合物 1 的波谱数据与 4-hydroxy-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-cyclohex-2-en-1-one^[6] 较为相似, 不同之处在于, C-2 位上存在 1 个甲基, C-4 位上不存在羟基。在 HSQC 谱图上可以观察到 H-4 与 C-4 的氢-碳直接相关信号, 表明 C-4 位为次甲基, 同时在 HMBC 谱图上可以观察到 H-10 与 C-1、C-2、C-3 的氢-碳远程相关信号, 表明 C-2 位存在甲基 (图 2)。在 NOSEY 谱图上可以发现, H-4 与 H-5 α 存在远程相关信号, 表明 H-4 与 H-5 α 共面, 指定 H-4 和 H-5 α 为 α 取向, 则 4-羟基异丙基为 β 取向。为了进一步确定化合物 1 的绝对构型, 测定了其圆二色谱 (ECD), 采用 [B3LYP / 6-311G (d, p), MeOH] 水平上的 TDDFT 方法计算。通过模拟计算, 当 C-4 位为 S 构型时, 化合物 1 的理论计算 ECD 谱与实际测试图较为一致, 进而确定化合物 1 的立体构型 (图 3)。因此, 鉴定化合物 1 的结构为 4S-(2-羟基异丙基)-环己烷-2-

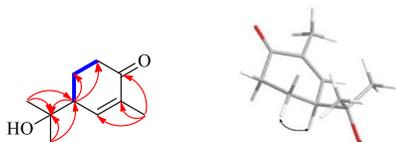


图2 化合物1的主要¹H-¹H COSY (→) 和 HMBC (H→C) 相关

Fig. 2 Key ¹H-¹H COSY (→) and HMBC (H→C) correlations of compound 1

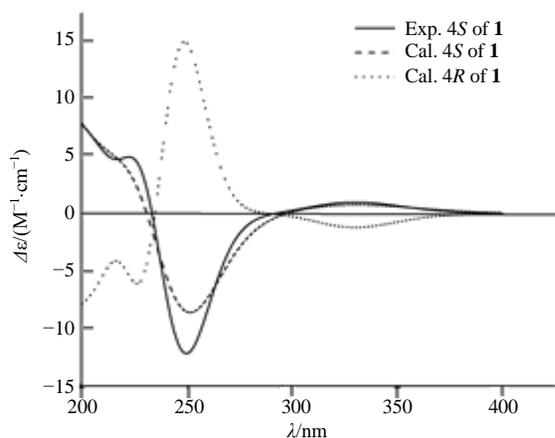


图3 化合物1的ECD实验和计算谱图

Fig. 3 Experimental and calculated ECD spectra of compound 1

烯-1-酮, 命名为神香草酮 A。

化合物2: 淡黄色固体, ESI-MS m/z : 257.15 $[M+Na]^+$, 分子式为 $C_{15}H_{22}O_2$ 。¹H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.48 (1H, q, $J = 2.4$ Hz, H-1), 4.78 (1H, s, H-13), 4.73 (1H, s, H-13), 3.69~3.71 (1H, m, H-3), 2.64 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, H-2), 2.42 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-8), 2.37 (1H, s, H-7), 2.35 (1H, s, H-8), 2.14 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-2), 2.00~2.01 (1H, m, H-6), 1.72 (3H, s, H-12), 1.62 (1H, s, H-6), 1.57 (1H, s, H-4), 1.10 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, H-15), 0.98 (3H, s, H-14); ¹³C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 203.3 (C-9), 147.3 (C-11), 144.0 (C-10), 132.1 (C-1), 110.4 (C-13), 69.1 (C-3), 46.2 (C-4), 42.9 (C-8), 41.9 (C-6), 39.0 (C-7), 38.1 (C-5), 35.2 (C-2), 26.0 (C-14), 20.7 (C-12), 11.0 (C-15)。以上数据与文献报道对照基本一致^[7], 故鉴定化合物2为 (3*R*,4*aR*,5*R*,6*R*)-6-羟基-4*a*,5-二甲基-3-(丙-1-烯-2-基)-3,4,4*a*,5,6,7-六氢萘-1(2*H*)-酮。

化合物3: 无色针状晶体 (氯仿), ESI-MS m/z : 175.04 $[M+Na]^+$, 分子式为 $C_8H_8O_3$ 。¹H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.98 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, H-2, 6), 6.87

(1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-3', 5'), 3.81 (3H, s, 4-OMe); ¹³C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 170.7 (C-7), 164.0 (C-4), 132.4 (C-2, 6), 113.7 (C-3, 5), 55.5 (4-OMe)。以上数据与文献报道对照基本一致^[8], 故鉴定化合物3为对茴香酸。

化合物4: 淡黄色晶体 (氯仿), ESI-MS m/z : 351.08 $[M+Na]^+$, 分子式为 $C_{18}H_{16}O_6$ 。¹H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 12.71 (1H, s, 5-OH), 7.78 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, H-2', 6'), 6.95 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, H-3', 5'), 6.53 (1H, s, H-8), 6.51 (1H, s, H-3), 3.90 (3H, s, 7-OMe), 3.86 (3H, s, 4'-OMe), 3.83 (3H, s, 6-OMe); ¹³C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 182.7(C-4), 164.07(C-2), 162.6 (C-4'), 158.7 (C-7), 153.7 (C-5), 153.1 (C-9), 132.6 (C-6), 128.1 (C-2', 6'), 123.5 (C-1'), 114.5 (C-3', 5'), 106.2 (C-10), 104.2 (C-3), 90.6 (C-8), 60.9 (6-OMe), 56.3 (7-OMe), 55.6 (4'-OMe)。以上数据与文献报道对照基本一致^[9], 故鉴定化合物4为三裂鼠尾草素。

化合物5: 黄色针状晶体 (甲醇), ESI-MS m/z : 381.10 $[M+Na]^+$, 分子式为 $C_{19}H_{18}O_7$ 。¹H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.53 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, H-6), 7.34 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-2'), 6.98 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-5'), 6.61 (1H, s, H-8), 6.56 (1H, s, H-3), 3.93~3.99 (12H, s, 6, 7, 3', 4'-OMe); ¹³C-NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 182.7 (C-4), 164.0 (C-2), 158.7 (C-7), 153.3 (C-5), 153.1 (C-9), 152.2 (C-4'), 149.3 (C-3'), 132.6 (C-6), 123.7 (C-1'), 120.2 (C-6'), 111.1 (C-5'), 108.6 (C-2'), 106.2 (C-10), 104.5 (C-3), 90.6 (C-8), 60.9 (6-OMe), 56.4 (7-OMe), 56.2 (3', 4'-OMe)。以上数据与文献报道对照基本一致^[10], 故鉴定化合物5为5-羟基-6,7,3',4'-四甲氧基黄酮。

化合物6: 淡黄色晶体 (甲醇), ESI-MS m/z : 337.07 $[M+Na]^+$, 分子式为 $C_{17}H_{14}O_6$ 。¹H-NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 12.95 (1H, s, 4'-OH), 7.98 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H-2', 6'), 6.96 (1H, s, H-8), 6.93 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H-3', 5'), 6.88 (1H, s, H-3), 3.93 (3H, s, 7-OMe), 3.73 (3H, s, 6-OMe); ¹³C-NMR (150 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 182.7 (C-4), 164.5 (C-2), 161.7 (C-4'), 159.1 (C-7), 153.1 (C-5), 152.5 (C-9), 132.3 (C-6), 129.0 (C-2', 6'), 121.5 (C-1'), 116.4 (C-3', 5'), 105.5 (C-10), 103.1 (C-3), 92.1 (C-8), 60.5 (6-OMe), 56.9 (7-OMe)。以上数据与文献报道对照基本一致^[9], 故鉴定化合物6为蒽黄素。

化合物**7**: 淡黄色固体, ESI-MS m/z : 201.09 $[M+Na]^+$, 分子式为 $C_{11}H_{14}O_2$ 。 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.25 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, H-2, 6), 6.71 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, H-3, 5), 6.46 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-7), 6.10 (1H, dt, $J = 16.0, 6.0$ Hz, H-8), 4.01 (2H, dd, $J = 6.2, 1.2$ Hz, H-9), 3.44 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, H-10), 1.12 (3H, s, H-11); ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 152.7 (C-4), 132.4 (C-7), 128.1 (C-2, 6), 127.8 (C-1), 123.2 (C-8), 115.3 (C-3, 5), 71.4 (C-9), 64.2 (C-10), 15.6 (C-11)。以上数据与文献报道对照基本一致^[11], 故鉴定化合物**7**为 *E-p*-香豆醇乙醚。

化合物**8**: 白色非定形固体, ESI-MS m/z : 187.07 $[M+Na]^+$, 分子式为 $C_{10}H_{12}O_2$ 。 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.26 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, H-2, 6), 6.72 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, H-3, 5), 6.47 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-1), 6.09 (1H, dt, $J = 16.0, 6.0$ Hz, H-2), 3.97 (2H, dd, $J = 6.0, 1.4$ Hz, H-3), 3.24 (3H, s, 3-OMe); ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 157.2 (C-4), 132.2 (C-1), 128.6 (C-2', 6'), 127.8 (C-1'), 123.2 (C-2), 115.8 (C-3', 5'), 73.6 (C-3), 58.0 (3-OMe)。以上数据与文献报道对照基本一致^[12], 故鉴定化合物**8**为 (*E*)-*p*-香豆醇 γ -O-甲醚。

化合物**9**: 黄色油状物, ESI-MS m/z : 245.08 $[M+Na]^+$, 分子式为 $C_{12}H_{14}O_4$ 。 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.61 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, H-7), 7.07 (1H, dd, $J = 1.8, 8.2$ Hz, H-2), 7.03 (1H, d, $J = 1.8$ Hz, H-6), 6.91 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5), 6.28 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, H-8), 4.25 (2H, q, $J = 7.2$ Hz, H-10), 3.92 (3H, s, 3-OCH₃), 1.33 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, H-11); ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 167.5 (C-9), 147.9 (C-3), 146.7 (C-4), 144.7 (C-7), 127.1 (C-1), 123.1 (C-6), 115.8 (C-2), 114.7 (C-5), 109.2 (C-8), 60.4 (C-10), 55.9 (3-OMe), 14.3 (C-11)。以上数据与文献报道对照基本一致^[13], 故鉴定化合物**9**为 4-羟基-3-甲氧基乙基肉桂酸盐。

3.2 体外细胞毒活性结果

对神香草 95%乙醇提取物分离得到的化合物**1~9**对人胃癌 HGC-27 细胞进行细胞活性筛选。结果显示, 化合物**1**、**3**、**8**对 HGC-27 细胞具有一定的抑制作用, 其 IC_{50} 值分别为 8.76、16.34、25.28 $\mu\text{mol/L}$ 。阳性对照药顺铂的 IC_{50} 值为 3.2 $\mu\text{mol/L}$ 。其他化合物均无抑制作用 (表 2)。

表 2 化合物**1~9**对 HGC-27 细胞的抑制作用

Table 2 Inhibitory effects of compounds **1—9** on HGC-27 cell

化合物	$IC_{50}/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$
1	8.76
2	>50
3	16.34
4	>50
5	>50
6	>50
7	>50
8	25.28
9	>50
顺铂	3.20

4 讨论

本研究通过对神香草 95%乙醇提取物中的化学成分进行分离, 从中获得 9 个化合物, 包括 1 个单萜、1 个倍半萜、3 个黄酮以及 4 个酚酸。其中, 化合物**1**为 1 个新的单萜, 化合物**5~9**为首次从神香草属植物中分到。现代药理学研究表明, 许多萜类化合物具有一定的抗肿瘤、保护胃黏膜等作用^[14-16]。因此, 对 9 个化合物进行抗肿瘤活性筛选, 结果显示, 化合物**1**、**3**、**8**对 HGC-27 胃癌细胞具有一定的抑制作用, 其中, 化合物**1**的 IC_{50} 值为 8.76 $\mu\text{mol/L}$, 表明硬尖神香草中部分化合物可以作为潜在的抗肿瘤药物。神香草作为新疆地区习用药, 临床上被广泛应用, 但国内外对其疗效机制研究相对不足, 因此本研究为更好地开发利用该植物、丰富硬尖神香草化学成分以及探究其有效活性成分奠定了基础, 为进一步实现其药用价值提供科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 蔡晓翠, 买买提·艾力, 王新堂, 等. 硬尖神香草的化学成分研究 [J]. 中药材, 2021, 44(4): 848-852.
- [2] Shomirzoeva O, Li J, Numonov S, et al. Chemical components of *Hyssopus cuspidatus* Boriss.: Isolation and identification, characterization by HPLC-DAD-ESI-HRMS/MS, antioxidant activity and antimicrobial activity [J]. *Nat Prod Res*, 2020, 34(4): 534-540.
- [3] 刘丹, 朱小涛, 向瑾, 等. 神香草倍半萜类化学成分研究 [J]. 中草药, 2019, 50(5): 1049-1054.
- [4] Wang N, Yang X W. Two new flavonoid glycosides from the whole herbs of *Hyssopus officinalis* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2010, 12(12): 1044-1050.
- [5] Skrzypek Z, Wysokińska H. Sterols and triterpenes in cell

- culture of *Hyssopus officinalis* L [J]. *Z Naturforsch C J Biosci*, 2003, 58(5/6): 308-312.
- [6] Ramos F, Takaishi Y, Kawazoe K, et al. Immunosuppressive diacetylenes, ceramides and cerebrosides from *Hydrocotyle leucocephala* [J]. *Phytochemistry*, 2006, 67(11): 1143-1150.
- [7] Furukawa M, Makino M, Ohkoshi E, et al. Terpenoids and phenethyl glucosides from *Hyssopus cuspidatus* (labiatae) [J]. *Phytochemistry*, 2011, 72(17): 2244-2252.
- [8] Barbosa-Filho J, Lima C S A, Camorim E L, et al. Botanical study, phytochemistry and antimicrobial activity of *Tabebuia aurea* [J]. *Phyton*, 2004, 53:221-228.
- [9] Abdelhalim A, Karim N, Chebib M, et al. Antidepressant, anxiolytic and antinociceptive activities of constituents from *Rosmarinus officinalis* [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2015, 18(4): 448-459.
- [10] El-Bassossy T, Ahmed F, El-Mesallamy A. Phytochemical analysis and biological evaluation of *Forsskaolea viridis* aerial parts [J]. *Acta Poloniae Pharm Drug Res*, 2019, 76(5): 815-823.
- [11] Sukhirun N, Pluempanupat W, Bullangpoti V, et al. Bioefficacy of *Alpinia galanga* (Zingiberaceae) rhizome extracts, (*E*)-*p*-acetoxycinnamyl alcohol, and (*E*)-*p*-coumaryl alcohol ethyl ether against *Bactrocera dorsalis* (Diptera: Tephritidae) and the impact on detoxification enzyme activities [J]. *J Econ Entomol*, 2011, 104(5): 1534-1540.
- [12] Ly T N, Shimoyamada M, Kato K, et al. Isolation and characterization of some antioxidative compounds from the rhizomes of smaller galanga (*Alpinia officinarum* Hance) [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51(17): 4924-4929.
- [13] Yang X, Ying Z M, Liu H R, et al. A new homoisoflavone from *Portulaca oleracea* L. and its antioxidant activity [J]. *Nat Prod Res*, 2019, 33(24): 3500-3506.
- [14] Li L, Tao R H, Wu J M, et al. Three new sesquiterpenes from *Pterocarpus santalinus* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2018, 20(4): 306-312.
- [15] 张航, 马家乐, 晷妮利, 等. 沉香中倍半萜类化学成分研究 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(16): 4385-4390.
- [16] Crowell P L. Monoterpenes in breast cancer chemoprevention [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 1997, 46 (2/3): 191-197.

[责任编辑 王文倩]