

固公果果实干预胃炎-癌转化的活性成分研究

陈宇航^{1,2}, 姚彬^{1,2}, 尹孝荣², 原震², 张静泽^{1,2,3*}, 刘岱琳^{1,2,3*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津现代创新中药科技有限公司, 天津 300384

3. 现代中医药海河实验室, 天津 301617

摘要: 目的 研究固公果 *Rosa odorata* var. *gigantea* 果实干预胃炎癌转化的活性成分。方法 利用 *N*-甲基-*N'*-硝基-*N*-亚硝基胍 (*N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine, MNNG) 诱导人胃黏膜上皮细胞 (GES-1 细胞) 转化获得人胃黏膜上皮癌-癌转化模型细胞 (MC 细胞), 对固公果果实 60%乙醇提取物的不同极性组分进行活性筛选, 采用硅胶柱、ODS 柱色谱、Sephadex LH-20 柱色谱及制备型高效液相等多种色谱方法对活性组分进行分离、纯化, 通过理化数据结合波谱技术鉴定化合物结构, 采用 CCK-8 法对分离得到的单体成分进行活性测试, 评价其对 MC 细胞的抑制作用。结果 从固公果果实的活性组分中分离鉴定 18 个化合物, 分别为 (2*R*,3*R*)-3-[(1'S,2'R,6'S)-2',6'-二羟基-1'-没食子酰基]环己基]-2,3-二羟基丙酸 (1)、microphylllose A (2)、咖啡酸 (3)、3,5-二咖啡酰基奎宁酸 (4)、5-没食子酰奎宁酸 (5)、香草酸乙酯 (6)、原花青素 B2 (7)、3-*O*-没食子酰奎宁酸 (8)、没食子儿茶素没食子酸酯 (9)、6-*O*-没食子酰基-β-D-葡萄糖 (10)、没食子酸甲酯 (11)、3,4,5-三-*O*-没食子酰奎宁酸 (12)、没食子酸乙酯 (13)、3,5,4'-三羟基二苯乙烯 (14)、槲皮苷 (15)、槲皮素 (16)、木犀草素 (17)、白桦脂酸 (18)。活性测试结果显示, 抑制率大于 50% 的化合物为 1、9、14~18, 其半数抑制浓度 (median inhibition concentration, IC₅₀) 值分别为 93.47、81.7、37.44、81.58、86.01、44.02、66.12 μmol/L。结论 化合物 1 为新化合物, 命名为固公果酸 A, 化合物 2 为首次从蔷薇属植物中分离得到, 化合物 5、9、11、13、15、17 为首次从该植物中分离得到。18 个化合物对 MC 细胞均具有增殖抑制活性, 其中化合物 1、9、14、15、16、17、18 抑制率大于 50%, 是潜在的干预胃炎-癌转化的活性成分。

关键词: 固公果; 胃炎-癌转化; 固公果酸 A; 5-没食子酰奎宁酸; 没食子儿茶素没食子酸酯; 槲皮苷; 木犀草素

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)03-0806-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.03.003

Active components of *Rosa odorata* var. *gigantea* fruits in intervening gastritis-cancer transformation

CHEN Yuhang^{1,2}, YAO Bin^{1,2}, YIN Xiaorong², YUAN Zhen², ZHANG Jingze^{1,2,3}, LIU Dailin^{1,2,3}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin Modern Innovative Traditional Chinese Medicine Technology Co., Ltd., Tianjin 300384, China

3. Modern Traditional Chinese Medicine Haihe Laboratory, Tianjin 301617, China

Abstract: Objective This study aimed to explore the bioactive constituents of *Rosa odorata* Sweet var. *gigantea* (Coll. et Hemsl.) Rehd. et Wils. fruits that intervene in the gastritis-cancer transformation process. **Methods** The transformation of human gastric mucosal epithelial cells (GES-1 cells) was induced by *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine (MNNG) to obtain human gastric mucosal epithelial dermatitis-cancer transformation model cells (MC cells). The activity screening was conducted on the different polar fractions from the 60% ethanol extract of *R. odorata* var. *gigantea* fruits. Active fractions were isolated and purified using multiple chromatographic techniques, including silica gel column chromatography, ODS column chromatography, Sephadex LH-20 column chromatography, and preparative high-performance liquid chromatography (preparative HPLC). The chemical structures of the isolated compounds were elucidated based on physico-chemical properties and spectroscopic data. The CCK-8 assay was utilized to evaluate

收稿日期: 2025-12-02

基金项目: 天津市科技计划项目 (24ZXZSSS00260); 天津市科技计划项目 (25ZCGCG00390)

作者简介: 陈宇航, 硕士研究生, 中药学专业。E-mail: 15154788751@163.com

*通信作者: 刘岱琳, 教授, 研究方向为中药抗炎活性成分研究。E-mail: dailinlh@163.com

the anti-proliferative activity of the isolated monomeric compounds against MC cells. **Results** A total of 18 compounds were isolated and identified from the active fractions of *R. odorata* var. *gigantea* fruits, namely: (2*R*,3*R*)-3-[(1'S,2'R,6'S)-2',6'-dihydroxy-1'-(galloyl)cyclohexyl]-2,3-dihydroxypropanoic acid (**1**), microphylllose A (**2**), caffeic acid (**3**), 3,5-dicaffeoylquinic acid (**4**), 5-galloylquinic acid (**5**), ethyl vanillate (**6**), procyanidin B2 (**7**), 3-*O*-galloylquinic acid (**8**), gallicatechin gallate (**9**), 6-*O*-galloyl- β -D-glucose (**10**), methyl gallate (**11**), 3,4,5-tri-*O*-galloylquinic acid (**12**), ethyl gallate (**13**), 3,5,4'-trihydroxystilbene (**14**), quercitrin (**15**), quercetin (**16**), luteolin (**17**), and betulinic acid (**18**). The results of the activity assay indicated that compounds **1**, **9**, **14**–**18** with an inhibition rate exceeding 50% exhibited the following IC₅₀ values: 93.47, 81.79, 37.44, 81.58, 86.01, 44.02, and 66.12 μ mol/L.

Conclusion Compound **1** is a novel compound, designated as gugongguoic acid A. Compound **2** was isolated from the genus *Rosa* for the first time. Compounds **5**, **9**, **11**, **13**, **15**, and **17** were isolated from this plant species for the first time. All 18 compounds exhibited inhibitory activity against MC cell proliferation. Among them, compounds **1**, **9**, **14**–**18** showed inhibition rates greater than 50%, which represent potential bioactive constituents for intervening in the gastritis–cancer transformation process.

Key words: *Rosa odorata* Sweet var. *gigantea* (Coll. et Hemsl.) Rehd. et Wils.; gastritis-cancer transformation; gugongguoic acid A; 5-galloylquinic acid; gallicatechin gallate; quercitrin; luteolin

固公果为蔷薇科植物大花香水月季 *Rosa odorata* Sweet var. *gigantea* (Coll. et Hemsl.) Rehd. et Wils., 主产于云南及周边地区^[1]。其根作为彝族民间常用药材, 性平、味酸, 具有涩肠止泻、调和气血之功效, 临幊上常用于治疗腹泻、菌痢等病症, 是上市中成药肠舒片和肠舒胶囊的主要原料^[2]。近年来对固公果根的研究较多, 但对于其果实的研究相对有限。成熟的固公果果实营养丰富, 富含果糖、蛋白质、氨基酸和矿物质, 长期食用有望降低癌症发生率并预防代谢紊乱, 也是保健酒的原料^[3]。课题组前期研究发现固公果果实乙醇提取物能够通过抑制核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路并激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor e2-related factor 2, Nrf2) 信号通路来对乙醇引起的急性胃黏膜损伤提供保护作用^[4], 能够基于转化生长转化生长因子- β /Smad 信号通路 (transforming growth factor- β /Smad signaling pathway, TGF- β /Smad) 逆转上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 进程改善慢性萎缩性胃炎症状^[5], 但是其发挥药效的物质基础尚不明确。

胃炎癌转化进程是炎症性疾病从“炎症-癌前病变-癌症”发生、发展、转归动态过程的总称, 经历慢性非萎缩性胃炎-慢性萎缩性胃炎-肠上皮化生发展为胃癌。因此胃炎癌转化是胃癌发生的核心环节, 是胃癌预防、早期诊断和治疗的重要阶段。慢性萎缩性胃炎是炎癌转化的关键阶段。前期研究已经证实固公果果实乙醇提取物能够改善慢性萎缩性胃炎症状而抑制胃炎癌转化进程。为明确固公果果实在抑制胃炎癌转化进程的物质基础, 本研究利用 MNNG 诱导胃黏膜上皮细胞 (GES-1 细胞) 产生

炎癌转化细胞模型 (MC 细胞), 通过测定其增殖抑制活性对固公果果实 60%乙醇提取物不同极性组分进行活性筛选, 结合柱色谱、凝胶色谱、高效液相制备色谱等多种分离技术对活性组分进行系统分离纯化, 通过波谱数据分析 (NMR、MS 等) 鉴定了 18 个化合物的结构, 分别为 (2*R*,3*R*)-3-[(1'S,2'R,6'S)-2',6'-dihydroxy-1'-(galloyl)cyclohexyl]-2,3-dihydroxypropanoic acid, **1**、microphylllose A (**2**)、咖啡酸 (caffeic acid, **3**)、3,5-二咖啡酰奎宁酸 (3,5-dicaffeoylquinic acid, **4**)、5-没食子酰奎宁酸 (5-galloylquinic acid, **5**)、香草酸乙酯 (ethyl vanillate, **6**)、原花青素 B2 (procyanidin B2, **7**)、3-*O*-没食子酰奎宁酸 (3-*O*-galloylquinic acid, **8**)、没食子儿茶素没食子酸酯 (gallicatechin gallate, **9**)、6-*O*-没食子酰基- β -D-葡萄糖 (6-*O*-galloyl- β -D-glucose, **10**)、没食子酸甲酯 (methyl gallate, **11**)、3,4,5-三-*O*-没食子酰奎宁酸 (3,4,5-tri-*O*-galloylquinic acid, **12**)、没食子酸乙酯 (ethyl gallate, **13**)、3,5,4'-三羟基二苯乙烯 (3,5,4'-trihydroxystilbene, **14**)、槲皮苷 (quercitrin, **15**)、槲皮素 (quercetin, **16**)、木犀草素 (luteolin, **17**)、白桦脂酸 (betulinic acid, **18**)。其中化合物 **1** 为新化合物, 命名为固公果酸 A; 化合物 **2** 为首次从蔷薇属植物中分离得到, 化合物 **5**、**9**、**11**、**13**、**15**、**17** 为首次从该植物中分离得到。基于 MNNG 诱导 GES-1 建立的 MC 细胞模型对分离得到的化合物进行活性测试显示这些化合物均对 MC 细胞增殖具有抑制作用, 且化合物 **1**、**9**、**14**–**18** 抑制率大于 50%, 是潜在的干预胃炎-癌转化的活性成分。本研究为阐

明固公果果实乙醇提取物预防胃炎癌转化进程提供物质基础和实验依据。

1 仪器与材料

中压制备色谱仪(NextGEN 300+UV, TELEDYNE); Flash C₁₈ 色谱柱(规格 25 g); 高效液相色谱仪(SHIMADZU-HPLC); 岛津 LC-6AD 制备液相色谱仪(示差折光检测器, 日本岛津公司); COSMOSIL C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); COSMOSIL C₁₈ 色谱柱(250 mm×10 mm, 5 μm); 超高效液相色谱仪(Waters ACQUITY-CLASS); G2-XS-TOF 质谱仪配置电喷雾离子源(Waters 公司); Bruker DRX-400 核磁共振波谱仪(Bruker 公司); FA1204B 型天平(上海精科科学仪器有限公司); PALL 105 L 纯水仪(美国 PALL 公司); BUCHI R-124 型旋转蒸发仪(瑞士 Buchi 公司); HH-2 数字显示电热恒温水浴锅(北京市永光明医疗仪器厂); SHB-III型循环水式多用真空泵(郑州长城科工贸有限公司); ZF-20A 型暗箱四用紫外分析仪(上海越众仪器设备有限公司)。

薄层色谱硅胶、60~100 目及 200~300 目硅胶柱色谱硅胶、薄层色谱用硅胶板 GF₂₅₄(青岛海洋化工厂); RP-18 薄层色谱板(德国 Merck 公司); ODS(AA12s50, 北京绿百草公司); Sephadex LH-20(瑞典 Pharmacia 公司); CMC-Na(天津市盛鑫源伟业贸易有限公司)。分析级 95%乙醇(天津恒达化工公司); 甲醇、二氯甲烷、环己烷、醋酸乙酯、石油醚、冰醋酸、无水乙醇、甲酸、正丁醇(分析级, 天津康科德科技有限公司); 色谱级甲醇(天津康科德科技有限公司); 氦代吡啶、氦代甲醇(核磁溶剂); 三氯化铁(青岛金屯化工有限公司); 硫酸(分析纯, 天津科密欧化学试剂开发中心); 钨酸钠、钼酸钠、盐酸、磷酸、硫酸锂、溴、碳酸钠(分析级, 天津百世化工有限公司)。

人胃黏膜上皮细胞(human gastric epithelial cells, GES-1)购买于武汉普诺赛(Procell)生命科技有限公司(CAS: CL-0563); RPMI 1640 培养基(武汉普诺赛生命科技有限公司); FBS 胎牛血清(Excell Bio 依科赛生物公司); 青链霉素混合液 100×(北京索莱宝科技有限公司); CCK-8 检测试剂盒(上海雅酶生物医药科技有限公司); 细胞快速冻存液(武汉普诺赛生命科技有限公司); N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍(*N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine, MNNG, 批号 RH396634, 上海易恩化学技术有限

公司)。阿霉素(doxorubicin hydrochloride, 批号 117Q024, 北京索莱宝科技有限公司)

固公果于云南省曲靖市采集, 经中国医学科学院药用植物研究所郭宝林教授鉴定为薔薇科植物固公果 *R. odorata* Sweet var. *gigantea* (Coll. et Hemsl.) Rehd. et Wils. 的果实, 样品标本(编号 WJL-014) 存放于天津现代创新中药科技有限公司。

2 方法

2.1 固公果果实提取物制备

采摘的固公果新鲜果实, 自然干燥后, 称取固公果干果 500 g(批号 201809), 剪碎, 置于圆底烧瓶中。按料液比 1:6, 加入 60%乙醇溶液浸泡 30 min。加热回流提取 2 次, 每次 2 h。合并滤液, 减压浓缩至干, 得固公果果实提取物(FOE)粉末 59.5 g。

利用中压制备色谱对 FOE 进行组分制备: 以 0.1%甲酸水(A)-乙腈(B)为流动相, 体积流量 10 mL/min, 紫外检测波长选择 254 nm, 采用自动收集模式; ODS 色谱柱经初始流动相(100%A)平衡 20 min 至压力稳定后开始进样, 梯度洗脱: 0~12 min, 100%→97% A; 12~50 min, 97%→83% A; 50~67 min, 83%→55% A; 67~87 min, 55%→30% A; 87~106 min, 30%→20% A; 106~107 min, 20%→100% A。洗脱过程中, 通过色谱工作站实时监测紫外吸收峰变化, 同一色谱峰对应的连续收集管(以峰起至峰落为界限, 峰前后基线平稳段的收集管单独标记)合并为 1 个流分。按上述条件重复制备 20 次, 共得到 110 个不同极性的组分(F-1~F-110)。

2.2 MC 细胞模型建立

MNNG 溶液的配制: 精密称取 MNNG 适量, 用二甲基亚砜(DMSO)配制成浓度为 10 mmol/L 的母液。实验过程中用完全培养基稀释后通过 0.22 μm 无菌滤膜, 最终浓度确定为 2×10⁻⁵ mol/L 的 MNNG 溶液。

取对数生长期的 GES-1 细胞, 加入 5 mL 不含血清的 RPMI 1640 完全培养基以及 10 μL 浓度为 0.01 mol/L 的 MNNG 混合溶液, 使其最终浓度为 2×10⁻⁵ mol/L(DMSO 浓度为 0.2%), 然后放入培养箱内 24 h。24 h 后更换 5 mL 不含 MNNG 的 RPMI 1640 完全培养基。经 7 d 左右再观察细胞, 可看到细胞出现大量死亡。待残存细胞密度生长至 70%~80%时, 按上述细胞培养法传代培养至第 4 代, 所得细胞即为 MC 细胞^[6-7]。

MC 细胞是在细胞水平上进行胃炎-癌转化研究的经典模型^[8]。本课题组前期基于 MC 细胞和动物试验已经证实固公果果实提取物具有延缓胃炎-癌转化进程的作用^[5]，因此本研究利用 MC 细胞模型继续开展固公果果实的活性成分筛选。

2.3 活性组分的筛选

选取生长状态良好且处于对数生长期的 MC 细胞，用含 10% FBS 的 RPMI 1640 完全培养基调整细胞密度至 2×10^5 个/mL，以每孔 100 μL 接种于 96 孔细胞培养板中，置于 37 °C、5% CO₂ 恒温培养箱中孵育 24 h。

精密称取 110 个组分 (F-1~F-110) 的干燥粉末，各用少量 DMSO 溶解后，用 RPMI 1640 完全培养基稀释至终质量浓度为 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，将给药液按每孔 100 μL 加入对应孔中，设置 3 个平行复孔，进行筛选。以阿霉素为阳性对照：阿霉素以 DMSO 配制母液后，用 RPMI 1640 完全培养基稀释成工作液，按每孔 100 μL 加入，使其终浓度为 25 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。溶剂对照组加入与给药组等体积的 DMSO，并用完全培养基补足至每孔 100 μL ；空白对照组仅加入完全培养基（每孔 100 μL ），不含药物与 DMSO。给药后继续在培养箱中孵育 24 h，随后每孔加入 10 μL CCK-8 检测试剂，避光孵育 2 h。使用酶标仪在 450 nm 波长下测定各孔的吸光度 (A) 值，按照公式计算各组分对 MC 细胞的增殖抑制率。

$$\text{抑制率} = 1 - (A_{\text{给药}} - A_{\text{空白对照}}) / (A_{\text{溶剂对照}} - A_{\text{空白对照}})$$

通过对上述制备得到的 110 个组分采用 CCK-8 法检测对 MC 细胞抑制率，发现活性高于 40% 的组分 14 个，后续针对这 14 个组分进行成分分离。

2.4 化合物的分离

F-5 (595.9 mg) 经中低压制备色谱，二氯甲烷-甲醇 (10 : 0 → 5 : 5, 10 mL/min) 梯度洗脱。薄层色谱法对收集流分进行检识，合并相同流分得到 F-5-1~F-5-4 共 4 个组分。其中 F-5-3 (29.1 mg) 组分加二氯甲烷溶液后有白色絮状物析出，反复此操作过滤合并白色絮状物得到化合物 1 (3.7 mg)。

F-28-6 (99.3 mg) 采用制备高效液相色谱纯化，甲醇-水-甲酸 (5 : 95 : 0.1, 2 mL/min) 等度洗脱，得到化合物 2 (22.7 mg, $t_R=38.5$ min); F-28-7 (105.7 mg) 采用制备型高效液相色谱精制，甲醇-水-甲酸 (5 : 95 : 0.1, 1 mL/min) 等度洗脱，得到化合物 3 (7.1 mg, $t_R=58.0$ min)。

F-40a (110.5 mg) 经硅胶柱色谱进行分离，二

氯甲烷-甲醇 (1 : 0 → 0 : 1) 梯度洗脱，薄层色谱法对收集流分进行检识，合并相同流分得到 12 个组分，对 F-40a-6 (22.3 mg) 组分通过硅胶柱色谱精制，二氯甲烷-甲醇 (10 : 0 → 5 : 5) 梯度洗脱，经薄层色谱法检识合并相同流分，得到化合物 4 (5.4 mg)。

F-40b (230.8 mg) 经 Sephadex LH-20 凝胶色谱分离，甲醇-水 (2 : 8) 等度洗脱。得到 12 个亚组分 F-40b-1~F-40b-12，其中 F-40b-5 和 F-40b-9 分别为化合物 5 (21.5 mg) 和 6 (17.1 mg)。

F-45 (298.2 mg) 经 Sephadex LH-20 色谱分离，甲醇-水 (1 : 1) 等度洗脱。薄层色谱法检识合并相同流分得到 7 个组分 (F-45-1~F-45-7)。F-45-6 (20.8 mg) 采用 ODS 开放柱精制，甲醇-水 (6 : 4) 等度洗脱。薄层色谱法检识合并相同流分，得到化合物 7 (6.9 mg)。

F-48 (332.0 mg) 经 ODS 开放柱色谱，甲醇-水 (3 : 7) 等度洗脱。薄层色谱法检识合并相同流分，共得到 6 个组分 (F-48-1~F-48-6)。其中 F-48-1 (88.2 mg) 经半制备型高效色谱精制，甲醇-水 (1 : 9, 2 mL/min) 等度洗脱。对目标峰进行收集，浓缩干燥得到化合物 8 (7.7 mg, $t_R=33.5$ min)。

F-50 (267.7 mg) 利用 Sephadex LH-20 凝胶色谱甲醇-水 (1 : 1) 等度洗脱。薄层色谱法检识合并相同流分后得到 F-50-1~F-50-5 共 5 个组分。F-50-2 (71.6 mg) 再次经过 Sephadex LH-20 凝胶色谱甲醇-水 (1 : 1) 等度洗脱。薄层色谱法检识合并相同流分后得到 4 个组分 (F-50-2-1~F-50-2-4)，其中 F-50-2-3 (28.5 mg) 采用 ODS 开放柱色谱进行纯化，甲醇-水 (7 : 3) 等度洗脱，得到化合物 9 (3.5 mg)。F-50-6 (66.8 mg) 利用硅胶柱色谱二氯甲烷-醋酸乙酯 (10 : 0 → 2 : 8) 梯度洗脱纯化得到化合物 10 (7.2 mg)。

F-53 (100.1 mg) 利用 Sephadex LH-20 凝胶色谱甲醇-水 (1 : 1) 等度洗脱，经薄层色谱法检识合并得到 4 个组分 (F-53-1~F-53-4)。F-53-4 (18.3 mg) 组分利用 MCI 色谱二氯甲烷-醋酸乙酯 (1 : 9 → 1 : 1) 梯度洗脱纯化，得到化合物 11 (11.3 mg)。

F-55 (169.3 mg) 经半制备液相色谱仪，甲醇-水 (1 : 9, 2 mL/min) 纯化。得到化合物 12 (18.6 mg, $t_R=9.1$ min)。

F-67 (200.2 mg) 经 Sephadex LH-20 凝胶色谱甲醇-水 (1 : 1) 等度洗脱，得到 8 个组分 (F-67-1~F-67-8)。其中 F-67-6 (27.0 mg) 用半制备型高

效液相色谱, 甲醇-水(5:95, 5 mL/min)等度洗脱, 得到化合物¹³(2.1 mg, $t_R=25.7$ min)。

F-72(264.1 mg)用纯水溶解后加入等体积醋酸乙酯萃取3次, 合并萃取液, 挥干溶液得到F-72-2(186.4 mg)组分, 利用Sephadex LH-20凝胶色谱甲醇-水(1:1)等度洗脱, 合并相同流分得到7个组分(F-72-2-1~F-72-2-7), 其中F-72-2-3干燥后得到化合物¹⁴(2.7 mg)。F-72-2-1(27.9 mg)用半制备型高效液相色谱纯化, 甲醇-水(1:9, 5 mL/min)等度洗脱, 得到化合物¹⁵(2.5 mg, $t_R=23.6$ min)。

F-93(131.8 mg)经硅胶柱色谱, 二氯甲烷-甲醇(10:0→4:6)梯度洗脱共得到18个组分(F-93-1~F-93-18), 其中F-93-2和F-93-5分别为化合物¹⁶(4.2 mg)和¹⁷(2.2 mg)。

F-102(105.7 mg)用硅胶色谱二氯甲烷-甲醇(10:0→0:10)梯度洗脱, 得到5个组分(F-102-1~F-102-5), 其中F-102-3为化合物¹⁸(2.3 mg)。

2.5 单体化合物细胞活性评价

精密称取各单体化合物适量, 用DMSO溶解并用RPMI 1640完全培养基稀释至100 μmol/L, 依据“2.3”项下方法进行MC细胞的CCK-8检测, 并计算抑制率。针对抑制率>50%的单体化合物分别用25、50、100 μmol/L处理MC细胞24 h。24 h后取出, 按“2.3”项下方法测其对每MC细胞的抑制率, 计算半数抑制浓度(median inhibition concentration, IC₅₀)。

实验数据采用GraphPad Prism 8软件进行统计分析, 结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示。组间差异比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA)。

3 结果

3.1 结构鉴定

化合物1: 黄色针状结晶(甲醇), $[\alpha]_D^{20}-87^\circ$ ($c 0.001$, MeOH)。5%三氯化铁溶液反应阳性, 提示该化合物为酚酸类化合物。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (nm): 216.1(2.4), 275.4(1.1)。HR-ESI-MS m/z : 387.093 2 [M-H]⁻, 计算值为387.099 8, 分子式为C₁₆H₂₀O₁₁, 不饱和度为7。¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD)显示(表1), 1组对称芳香氢信号 δ_H 7.11(2H, s); 4个连氧碳上氢信号 δ_H 5.37(2H, m), 4.18(1H, d, $J=6.3$ Hz), 3.76(1H, m); 3组亚甲基氢质子信号 δ_H 2.22(4H, m), 2.12(2H, m)。¹³C-NMR(100 MHz, CD₃OD)结合DEPT135分析共有12个碳信号, 包括2个羰基碳信号 δ_C 177.2(C-1), 167.8(C-7'); 6个芳香碳 δ_C

表1 化合物1的核磁数据

Table 1 NMR data of compound 1

碳位	δ_C	δ_H
1	177.2	
2	71.0	4.18(1H, d, $J=6.3$ Hz)
3	73.2	3.76(1H, m)
1'	75.9	
2'	72.3	5.37(1H, overlapped)
3'	38.0	2.22(2H, m)
4'	38.1	2.12(2H, m)
5'	38.0	2.22(2H, m)
6'	72.3	5.37(1H, overlapped)
1''	121.6	
2''	110.2	7.11(1H, s)
3''	146.4	
4''	139.8	
5''	146.4	
6''	110.2	7.11(1H, s)
7''	167.8	

146.4(C-3''), 146.4(C-5''), 139.8(C-4''), 121.6(C-1''), 110.2(C-2''), 110.2(C-6''); 5个连氧碳信号 δ_C 75.9(C-1), 73.2(C-3), 72.3(C-2), 72.3(C-6), 71.0(C-2)和3个亚甲基碳信号 δ_C 38.1(C-4'), 38.0(C-3'), 38.0(C-5')。

HMBC谱(图1)中, 芳香质子H-2''与C-1''、C-3''、C-4''、C-6''和C-7''有远程相关, 说明结构中存在1个没食子酰基结构片段。¹H-¹H COSY谱显示H-5'分别与H-6'和H-4'相关; H-3'分别与H-2'和H-4'相关; HMBC谱中H-6'、H-2'分别与季碳信号C-1'呈远程相关, 确定结构中含对称结构的六元环亚甲基片段,¹H-¹H COSY谱中还可以观察到H-2与H-6'和H-3相关, 且H-2与C-1'、H-3与C-1'、C-1存在HMBC远程相关, 将没食子酰基片段、含对称结构的六元环亚甲基片段和二羟基丙酸结构片段相连接, 确定化合物1的平面结构如图2所示。

NOESY谱显示, H-2'/H-6'与H-3及H-3'/H-5'均存在强NOE相关, H-2与H-3存在相关, 说明H-2'/H-6'、H-2及H-3在空间上距离相近, 共同构成1个顺式取向的质子簇, 且该簇与H-3'/H-5'亚甲基空间邻近(图1)。此外, H-2和H-3均与芳香质子H-2''/H-6''有明确NOE相关, 提示没食子酰芳香环朝向并邻近该刚性结构片段。结合上述NOESY结果及J值分析, 确立了化合物1的相对立体构型。

将上述所有碳氢信号进行归属(表1), 经与文

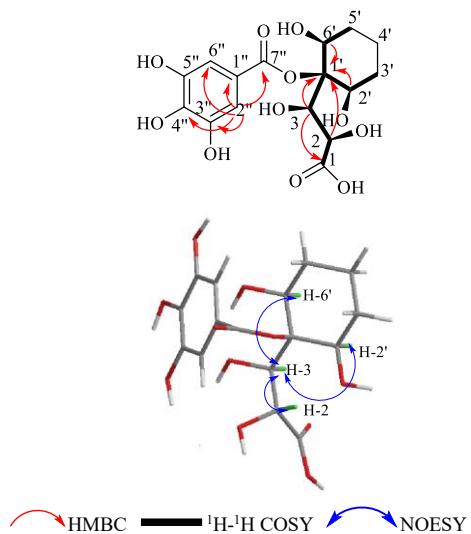
图1 化合物1的¹H-¹H COSY、HMBC和NOESY相关

Fig. 1 ¹H-¹H COSY、HMBC 和 NOESY correlations of compound 1

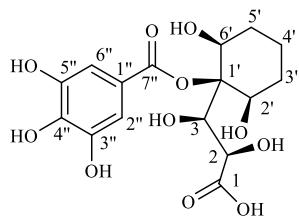


图2 化合物1平面结构

Fig. 2 Planar structure of compound 1

献报道^[9]对比，并通过 SciFinder 数据库查询结构为(2R,3R)-3-[(1'S,2'R,6'S)-2',6'-二羟基-1'-(没食子酰基)环己基]-2,3-二羟基丙酸，未发现有相同结构报道，确定化合物1为新化合物，命名为固公果酸A。

化合物2：白色泡沫状粉末（甲醇）。HR-ESI-MS *m/z*: 988.140 9 [M-H]⁻，计算值为 988.139 6，分子式为 C₄₉H₈₀O₂₀。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 6.56 (1H, d, *J* = 6.2 Hz, H-1'a), 6.20 (1H, d, *J* = 4.4 Hz, H-1'b), 4.91 (1H, s, H-7), 4.32 (1H, dd, *J* = 7.0, 9.2 Hz, H-1), 3.81 (1H, d, *J* = 1.0 Hz, H-17), 3.79 (1H, m, H-18), 3.76 (1H, ddd, *J* = 3.2, 3.0, 4.3 Hz, H-21), 3.64 (1H, s, H-15), 3.57 (1H, m, H-8), 3.57 (1H, m, H-24), 3.56 (1H, m, H-12), 3.53 (1H, m, H-11), 3.50 (1H, m, H-13), 3.49 (1H, m, H-16), 3.42 (1H, s, H-6), 3.34 (1H, m, H-23), 3.28 (1H, m, H-24), 3.26 (1H, m, H-19), 3.23 (1H, m, H-9), 3.04 (1H, dd, *J* = 8.1, 11.8 Hz, H-2), 3.04 (1H, m, H-3), 3.04 (1H, m, H-4), 3.04 (1H, m, H-5), 3.04 (1H, m, H-10), 3.04 (1H, m, H-22); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 102.4 (C-19), 98.5 (C-13),

97.4 (C-1), 92.7 (C-7), 83.4 (C-16), 82.4 (C-21), 82.4 (C-23), 77.3 (C-3), 77.3 (C-5), 76.2 (C-20), 75.8 (C-2), 73.5 (C-15), 72.8 (C-9), 72.4 (C-8), 71.0 (C-11), 70.4 (C-10), 70.3 (C-4), 69.6 (C-14), 64.8 (C-24), 63.4 (C-17), 63.4 (C-18), 63.4 (C-25), 61.7 (C-12), 61.5 (C-6), 57.0 (C-22)。以上数据与文献报道基本一致^[7-10]，故鉴定化合物2为 microphylllose A。

化合物3：黄色粉末状固体（甲醇）。HR-ESI-MS *m/z*: 179.148 9 [M-H]⁻，计算值为 179.149 5，分子式为 C₉H₈O₄。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.50 (1H, d, *J* = 16.8 Hz, H-7), 6.98 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-2), 6.89 (1H, dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, H-5), 6.74 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H-6), 6.17 (1H, d, *J* = 15.9 Hz, H-8); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ: 171.1 (C-9), 149.5 (C-4), 147.0 (C-3), 146.8 (C-7), 127.8 (C-1), 122.8 (C-8), 116.5 (C-2), 115.6 (C-6), 115.1 (C-5)。以上数据与文献报道基本一致^[11]，故鉴定化合物3为咖啡酸。

化合物4：白色无定型粉末（甲醇）。HR-ESI-MS *m/z*: 515.450 3 [M-H]⁻，计算值为 515.442 9，分子式为 C₂₅H₂₄O₁₂。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.02 (1H, t, *J* = 1.9 Hz, H-2), 6.94 (1H, m, H-6), 6.74 (1H, d, *J* = 0.5 Hz, H-5), 6.33 (1H, d, *J* = 15.9 Hz, H-7), 6.24 (1H, d, *J* = 15.9 Hz, H-8); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ: 177.7 (C-7), 168.9 (C-9'), 168.4 (C-9''), 149.6 (C-4''), 149.5 (C-4'), 147.2 (C-3''), 147.0 (C-3'), 146.8 (C-7'), 146.8 (C-7''), 127.9 (C-1'), 127.8 (C-1''), 123.1 (C-6'), 123.0 (C-6''), 116.5 (C-5'), 116.5 (C-5''), 115.1 (C-2'), 115.1 (C-2''), 115.1 (C-8'), 115.1 (C-8''), 74.8 (C-1), 72.7 (C-5), 72.1 (C-3), 70.8 (C-4), 37.9 (C-2), 36.1 (C-6)。以上数据与文献报道基本一致^[12]，故鉴定化合物4为3,5-二咖啡酰基奎宁酸。

化合物5：褐色结晶（甲醇）。HR-ESI-MS *m/z*: 319.072 9 [M-H]⁻，计算值为 319.071 6，分子式为 C₁₄H₁₆O₉。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 6.91 (1H, s, H-2', 6'), 5.11 (1H, m, H-3), 3.95 (1H, t, *J* = 3.6, 7.2 Hz, H-5), 3.60 (1H, dd, *J* = 2.6, 6.7 Hz, H-4), 2.07 (1H, m, H-2a), 2.06 (2H, m, H-6a), 1.97 (1H, m, H-6b), 1.81 (1H, m, H-2b); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 176.5 (C-7), 166.9 (C-8), 147.1 (C-3', 5'), 140.1 (C-4'), 121.5 (C-1'), 110.5 (C-2', 6'), 75.2 (C-1), 72.9 (C-3), 72.3 (C-4), 69.9 (C-5), 38.9 (C-2), 37.8 (C-6)。以上数据与文献报道基本一致^[13]，故鉴定化合物5为5-没食子酰奎宁酸。

化合物 6: 白色针状结晶(甲醇)。HR-ESI-MS m/z 195.067 3 [M-H]⁻, 计算值为 195.066 0, 分子式为 $C_{10}H_{12}O_4$ 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.33 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, H-6), 7.29 (1H, dd, *J* = 1.8, 6.4 Hz, H-5), 6.78 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H-3); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 167.3 (C-7, -C=O), 150.0 (C-3), 144.9 (C-4), 121.8 (C-6), 121.7 (C-1), 116.5 (C-5), 115.1 (C-2), 66.9 (C-8), 55.6 (C-9, -OCH₃), 18.6 (C-9)。以上数据与文献报道基本一致^[14], 故鉴定化合物 6 为香草酸乙酯。

化合物 7: 淡红色无定型粉末(甲醇)。HR-ESI-MS m/z 577.515 6 [M-H]⁻, 计算值为 577.512 3, 分子式为 $C_{30}H_{26}O_{12}$ 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.94 (1H, s, H-2), 6.73 (1H, s, H-2'), 6.55 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-5), 6.54 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-5'), 6.45 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, H-6), 5.73 (1H, d, *J* = 10.6 Hz, H-6'), 5.72 (1H, s, H-8), 5.65 (1H, s, H-6); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : Upper unit: 156.4 (C-7), 156.4 (C-9), 155.6 (C-5), 144.4 (C-3'), 144.0 (C-4'), 131.2 (C-1'), 118.0 (C-6'), 115.1 (C-2'), 114.6 (C-5'), 102.1 (C-10), 95.5 (C-6), 93.5 (C-8), 75.3 (C-2), 71.1 (C-3), 35.1 (C-4); Lower unit: 154.3 (C-5), 154.3 (C-7), 153.5 (C-9), 144.2 (C-3'), 144.2 (C-4'), 131.2 (C-1'), 118.1 (C-6'), 115.1 (C-2'), 113.4 (C-5'), 107.0 (C-8), 99.1 (C-10), 94.4 (C-6), 78.4 (C-2), 66.1 (C-3), 27.2 (C-4)。以上数据与文献报道基本一致^[15], 故鉴定化合物 7 为原花青素 B₂。

化合物 8: 黄褐色结晶(甲醇), HR-ESI-MS m/z 343.267 7 [M-H]⁻, 计算值为 343.262 9, 分子式为 $C_{14}H_{16}O_{10}$ 。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.08 (2H, s, H-2', 6'), 5.36 (1H, m, H-3), 4.11 (1H, d, *J* = 3.8 Hz, H-5), 3.71 (1H, dd, *J* = 3.1, 8.8 Hz, H-4), 3.26 (1H, m, H-2), 2.16 (1H, m, H-6a), 2.08 (2H, m, H-6b); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ : 179.2 (-C=O), 168.1 (-C=O), 146.2 (C-3', 5'), 139.8 (C-4'), 121.8 (C-1'), 110.3 (C-2', 6'), 76.9 (C-1), 74.2 (C-3), 72.6 (C-4), 72.1 (C-5), 39.5 (C-2), 38.6 (C-6)。以上数据与文献报道基本一致^[16], 故鉴定化合物 8 为 3-O-没食子酰奎宁酸。

化合物 9: 白色无定型粉末(甲醇)。HR-ESI-MS m/z 457.065 4 [M-H]⁻, 计算值为 457.077 1, 分子式为 $C_{22}H_{18}O_{11}$ 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.86 (2H, s, H-2'', 6''), 6.26 (2H, s, H-2', 6'), 5.92 (1H, d, *J* = 2.1 Hz, H-6), 5.82 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-8), 5.27

(1H, dd, *J* = 4.7, 9.6 Hz, H-3), 5.06 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, H-2), 2.59 (2H, m, H-4); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 165.7 (C-7''), 157.2 (C-9), 156.6 (C-5), 155.0 (C-7), 146.3 (C-3'', 5''), 145.9 (C-3', 5'), 139.1 (C-4''), 133.0 (C-4'), 129.6 (C-1'), 119.6 (C-1''), 109.0 (C-2''), 6''), 105.3 (C-2', 6'), 97.6 (C-10), 95.8 (C-6), 94.5 (C-8), 77.3 (C-2), 69.3 (C-3, -OCH₃), 22.7 (C-4)。以上数据与文献报道基本一致^[17], 故鉴定化合物 9 为没食子儿茶素没食子酸酯。

化合物 10: 淡黄色针状结晶(甲醇)。HR-ESI-MS m/z 331.263 3 [M-H]⁻, 计算值为 331.252 2, 分子式为 $C_{13}H_{16}O_{10}$ 。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.10 (1H, s, H-2, 6), 3.82 (2H, d, *J* = 7.7 Hz, H-6a); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ : 166.9 (C-7'), 145.0 (C-3', 5'), 129.6 (C-4'), 120.4 (C-1'), 108.8 (C-2', 6'), 96.8 (C-1), 76.6 (C-3), 73.5 (C-2), 71.7 (C-5), 70.4 (C-6), 70.3 (C-4)。以上数据与文献报道基本一致^[18], 故鉴定化合物 10 为 6-*O*-没食子酰基- β -D-葡萄糖。

化合物 11: 白色无定型粉末(甲醇)。HR-ESI-MS m/z 183.139 3 [M-H]⁻, 计算值为 183.138 2, 分子式为 $C_8H_8O_5$ 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.89 (2H, s, H-2, 6), 3.68 (3H, s, -OCH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 166.3 (C-7), 145.6 (C-3, 5), 138.4 (C-4), 119.3 (C-1), 108.5 (C-2, 6), 51.6 (C-8)。以上数据与文献报道基本一致^[19], 故鉴定化合物 11 为没食子酸甲酯。

化合物 12: 灰白色无定型粉末(甲醇)。HR-ESI-MS m/z 615.097 5 [M-H]⁻, 计算值为 615.098 6, 分子式为 $C_{28}H_{24}O_{16}$ 。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.00 (2H, s, H-2, 6), 5.32 (1H, m, H-3), 4.14 (1H, m, H-5), 3.73 (1H, dd, *J* = 3.0, 7.9 Hz, H-4), 3.26 (1H, m, H-2), 2.16 (2H, m, H-6a), 2.00 (1H, m, H-6b); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ : 175.4 (-COOH), 165.9 (-COO-), 144.5 (C-3', 5'), 137.9 (C-4'), 119.4 (C-1'), 108.4 (C-2', 6'), 74.1 (C-1), 71.3 (C-4), 70.4 (C-5), 69.2 (C-3), 36.3 (C-2)。以上数据与文献报道基本一致^[20], 故鉴定化合物 12 为 3,4,5-三-*O*-没食子酰奎宁酸。

化合物 13: 白色针状结晶(甲醇)。HR-ESI-MS m/z 197.046 1 [M-H]⁻, 计算值为 197.045 0, 分子式为 $C_9H_{10}O_5$ 。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.88 (2H, s, H-2, 6), 1.21 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, -CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 165.8 (C-4'), 145.5 (C-3, 5), 138.3 (C-4), 119.5 (C-1), 108.4 (C-2, 6), 60.0 (C-

5', -OCH₂), 14.2 (C-6', -CH₃)。以上数与文献报道基本一致^[21], 故鉴定化合物 **13** 为没食子酸乙酯。

化合物 14: 白色无定型粉末(甲醇)。HR-ESI-MS *m/z* 227.231 4 [M-H]⁻, 计算值为 227.235 3, 分子式为 C₁₄H₁₂O₃。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.55 (1H, s, 4'-OH), 9.19 (2H, s, 3, 5-OH), 7.38 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, H-2'), 6.90 (1H, d, *J* = 16.3 Hz, H-7), 6.83 (1H, d, *J* = 16.3 Hz, H-7'), 6.74 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, H-3'), 6.37 (1H, d, *J* = 2.1 Hz, H-2), 6.11 (1H, t, *J* = 2.1 Hz, H-4); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 158.5 (C-3, 5), 157.2 (C-4'), 139.2 (C-1), 128.0 (C-1'), 127.8 (C-2', 6'), 125.6 (C-7, 7'), 115.5 (C-3', 5'), 104.3 (C-2, 6), 101.7 (C-4)。以上数与文献报道基本一致^[22], 故鉴定化合物 **14** 为 3,5,4'-三羟基二苯乙烯。

化合物 15: 淡黄色无定型粉末(甲醇)。HR-ESI-MS *m/z* 447.093 1 [M-H]⁻, 计算值为 447.092 7, 分子式为 C₂₁H₂₀O₁₁。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.58 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-2'), 6.84 (1H, dd, *J* = 2.8, 6.2 Hz, H-6'), 6.82 (1H, d, *J* = 2.9 Hz, H-5'), 6.40 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-8), 6.19 (1H, d, *J* = 2.1 Hz, H-6), 5.46 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, H-1'); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 177.4 (C-4), 164.2 (C-7), 161.2 (C-5), 156.3 (C-9), 156.1 (C-2), 148.4 (C-4'), 144.8 (C-3'), 133.3 (C-3), 121.6 (C-6'), 121.1 (C-1'), 116.2 (C-5'), 115.2 (C-2'), 103.9 (C-10), 100.8 (C-1'), 98.6 (C-6), 93.5 (C-8), 77.6 (C-4'), 76.5 (C-5'), 70.0 (C-3'), 69.9 (C-2'), 17.3 (-CH₃)。以上数与文献报道基本一致^[23], 故鉴定化合物 **15** 为槲皮苷。

化合物 16: 淡黄色针状结晶(甲醇)。HR-ESI-MS *m/z* 301.035 2 [M-H]⁻, 计算值为 301.034 8, 分子式为 C₁₅H₁₀O₇。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.49 (1H, s, -OH), 7.67 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.54 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 6.88 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.40 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, H-8), 6.18 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-6); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 175.8 (C-4), 163.9 (C-7), 160.7 (C-9), 156.1 (C-5), 147.7 (C-4'), 146.7 (C-2), 145.0 (C-3'), 135.7 (C-3), 121.9 (C-1'), 119.9 (C-6'), 115.6 (C-5'), 115.0 (C-2'), 103.0 (C-10), 98.2 (C-6), 93.3 (C-8)。以上数与文献报道基本一致^[24], 故鉴定化合物 **16** 为槲皮素。

化合物 17: 黄色针状结晶(甲醇)。HR-ESI-MS *m/z* 285.033 9 [M-H]⁻, 计算值为 285.039 9, 分子式为 C₁₅H₁₀O₆。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ:

7.33 (2H, dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, H-6'), 6.82 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, H-8), 6.61 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-6), 6.38 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-2'); 6.12 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-3'); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 181.6 (C-4), 164.1 (C-7), 163.7 (C-2), 161.5 (C-5), 157.3 (C-9), 149.7 (C-4'), 145.7 (C-3'), 121.5 (C-1'), 119.0 (C-6'), 116.0 (C-5'), 113.3 (C-2'), 103.7 (C-10), 102.8 (C-3), 98.8 (C-6), 93.8 (C-8)。以上数与文献报道基本一致^[25], 故鉴定化合物 **17** 为木犀草素。

化合物 18: 白色无定型粉末(甲醇)。HR-ESI-MS *m/z* 455.696 1 [M-H]⁻, 计算值为 455.692 4, 分子式为 C₃₀H₄₈O₃。¹H-NMR (400 MHz, pyridine-d₅) δ: 4.92 (2H, d, *J* = 2.0 Hz, H-29 β), 4.75 (1H, s, H-29 α), 1.76 (3H, s, H-23), 1.52 (3H, s, H-24), 1.36 (3H, s, H-30), 1.20 (3H, s, H-26), 0.98 (3H, s, H-25), 0.79 (3H, s, H-27); ¹³C-NMR (100 MHz, pyridine-d₅) δ: 178.1 (C-28), 150.6 (C-20), 109.2 (C-29), 77.4 (C-3), 55.9 (C-5), 55.9 (C-17), 50.2 (C-9), 49.0 (C-19), 47.1 (C-18), 42.1 (C-14), 40.4 (C-4), 40.4 (C-8), 38.8 (C-1), 38.6 (C-13), 37.9 (C-10), 34.1 (C-7), 36.9 (C-22), 32.2 (C-16), 30.5 (C-15), 30.5 (C-21), 29.6 (C-23), 27.9 (C-2), 25.4 (C-12), 20.5 (C-11), 19.4 (C-30), 18.7 (C-6), 16.6 (C-25), 15.7 (C-24), 15.7 (C-26), 14.2 (C-27)。以上数与文献报道基本一致^[26], 故鉴定化合物 **18** 为白桦脂酸。

3.2 活性测试结果

采用 CCK-8 法检测各单体化合物对 MC 细胞的抑制率, 以阿霉素作为阳性药, 结果见图 3、4。所检测的 18 个单体化合物均对 MC 细胞表现出一定的抑制作用, 其中化合物 **1**、**9**、**14~18** 的抑制率高于 50%。进一步测定 7 个化合物的 IC₅₀ 值, 分别为 93.47、81.79、37.44、81.58、86.01、44.02、66.12 μmol/L, 且各化合物在 25、50、100 μmol/L 3 个浓度梯度下, 对 MC 细胞的抑制率呈浓度相关性。

4 讨论

胃炎癌转化进程是从“炎症-癌前病变-癌症”发生、发展、转归动态过程, 其中慢性萎缩性胃炎是此进程中的关键环节, 会出现 EMT 过程异常激活, 导致胃黏膜细胞极性丧失、黏附能力下降及迁移能力增强, 进而促进异型增生的发生^[27]。在这个过程中, EMT 相关信号通路如 TGF-β/Smad)、Wnt/β-连环蛋白信号通路 (Wnt/β-catenin signaling pathway, Wnt/β-catenin) 被持续激活, 促使正常胃上皮细胞向间质表型转化, 加速黏膜萎缩与肠上皮化生的进

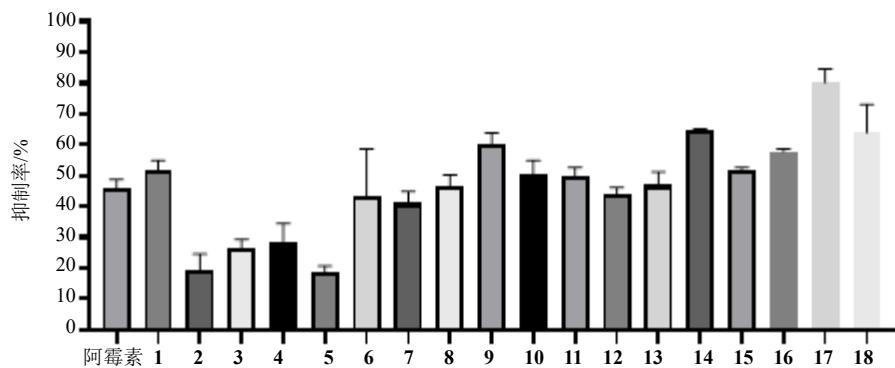


图3 单体化合物对MC细胞活性的影响

Fig. 3 Effect of each monomer compound obtained by isolation on MC cell activity

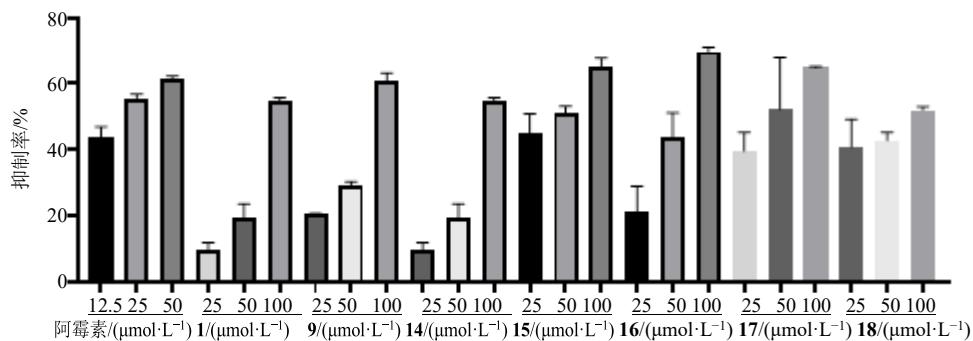


图4 对MC细胞抑制率>50%的单体化合物活性

Fig. 4 Activities for monomer compounds with > 50% inhibition of MC cells

展^[28]。因此细胞水平上多采用 MNNG 诱导 GES-1 细胞转化为 MC 细胞进行活性研究, 以模拟胃黏膜上皮细胞在慢性炎症刺激下的恶性转化过程。通过检测 MC 细胞中 EMT 标志物上皮型钙黏蛋白 (epithelial cadherin, E-cadherin)、波形蛋白 (Vimentin) 及转录因子 Snail 家族转录抑制因子 1 (Snail family transcriptional repressor 1, Snail) 的表达变化, 可评估细胞间黏附能力与迁移潜能的动态演变^[29]。课题组前期研究已经明确固公果果实提取物能够治疗慢性萎缩性胃炎, 其在细胞水平上显著改善 MC 细胞 E-cadherin、Vimentin 及转录因子 Snail 的表达^[5], 但是其药效物质基础尚不明确, 因此本研究针对固公果果实 60% 乙醇提取物, 通过构建 MC 细胞模型筛选其具有干预胃炎-癌转化潜在活性组分, 并从中分离鉴定 18 个化合物, 涵盖多酚类、黄酮类、二苯乙烯类及三萜类结构类型, 其中化合物 1 为新化合物, 化合物 2 为首次从蔷薇属植物中分离得到, 化合物 5、9、11、13、15、17 为首次从该植物中分离, 显著丰富了固公果的植物化学

研究数据, 也为蔷薇科植物的化学成分多样性研究提供了新的补充。

分离得到的化合物以多酚类为主, 普遍具有多羟基取代或酰基化修饰特征。苯丙素类成分如咖啡酸 (3) 和 3,5-二咖啡酰奎宁酸 (4) 活性相对较弱。含有没食子酰基的化合物 4、5、8~13, 其抑制率活性 **9>10>11>13>8>12>4>5**, 没食子酰基既是化学稳定性的重要支撑^[30], 也是与生物靶点相互作用的关键位点, 可通过调控 NF-κB、PI3K/Akt 等通路抑制癌细胞增殖、转移与侵袭^[31]; 其中化合物 4 和 12 可能由于分子结构较大, 影响其活性, 没食子酰基与儿茶素相结合 (化合物 9) 显著增强其活性。黄酮类成分如化合物 15~17 具有黄酮母核, 取代基类型与位置差异 (如槲皮素 B 环 3',4'-二羟基、木犀草素多羟基取代) 影响化合物极性及生物大分子结合能力^[32], 进而发挥增殖抑制作用^[33]。二苯乙烯类 3,5,4'-三羟基二苯乙烯 (14) 的母核与多羟基取代特征, 与已知抗肿瘤活性衍生物结构高度契合^[34~35]; 三萜类白桦脂酸 (18) 的活性与五环

三萜骨架的羧基、羟基取代相关^[36]，上述化合物体现了固公果化学成分的结构多样性及构效关系研究价值。

新化合物**1**由没食子酰基（左侧三羟基苯环）与多羟基取代环己基-丙酸片段通过酯键连接而成，其结构蕴含多种与潜在抗胃炎癌转化细胞增殖活性相关的药效特征：没食子酰基可减轻胃肠道粘膜氧化应激^[37]，密集的多羟基基团（3''-、4''-、5''-、9''-、2-、3-位）赋予强氢键形成能力，利于与靶点高亲和力结合，有望通过干扰PI3K/Akt或MAPK通路发挥作用^[38-39]。此外，酯键与羧基（C-7''、C-1）作为氢键受体，与多羟基协同增强靶点结合效能^[40]。苯环可与靶点芳香氨基酸残基发生π-π堆积作用^[41]。综上，化合物**1**有望通过多结构单元协同作用展现出增殖抑制潜力，其具体靶点与作用机制有待进一步验证。

综上，本研究不仅明确了固公果果实中主要活性成分的结构特征，还初步阐明了多羟基取代、酰基化修饰、糖苷化修饰等结构因素对MC细胞抑制活性的调控作用。这些发现为固公果这一彝族民间药材的开发与利用提供了科学依据，同时为其干预胃炎癌转化的天然产物筛选与优化提供了新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杨俊美. 固公果根和美丽獐牙菜的化学成分研究 [D]. 昆明: 云南中医学院, 2014.
- [2] 杨静, 高纳影, 赵艳敏, 等. 固公果根提取物促进结肠癌细胞凋亡的机制研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(9): 1757-1762.
- [3] 田敬辉. 一种固公果果实酒及其制备方法: 中国, CN103966063B [P]. 2015-07-08.
- [4] 刘馨楠. 固公果果实对应激性胃黏膜损伤的保护作用及机制研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
- [5] Yuan Z, Wang Y S, Wang X R, et al. The fruit of *Rosa odorata* sweet var. *Gigantea* (Coll. et Hemsl.) Rehd. et Wils attenuates chronic atrophic gastritis induced by MNNG and its potential mechanism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt 2): 118876.
- [6] Wang Z D, Hui J P. Crocin reverses 1-methyl-3-nitroso-1-nitroguanidine-induced malignant transformation in GES-1 cells through the Nrf2/Hippo signaling pathway [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2020, 11 (6): 1242-1252.
- [7] Cai J, Wang M, Zhou M C, et al. N-Methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine induces the expression of CCR2 in human gastric epithelial cells promoting CCl₂-mediated migration [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 13(2): 1083-1090.
- [8] Liang D, Tang S Y, Liu L, et al. Tanshinone I attenuates gastric precancerous lesions by inhibiting epithelial mesenchymal transition through the p38/STAT3 pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124(Pt A): 110902.
- [9] Aboussafy C L, Andersen Gersby L B, Molinaro A, et al. A convergent route to enantiomers of the bicyclic monosaccharide bradyrhizose leads to insight into the bioactivity of an immunologically silent lipopolysaccharide [J]. *J Org Chem*, 2019, 84(1):14-41.
- [10] Jega A Y, Abdullahi M I, Musa A M, et al. Biochemical evaluation and molecular docking assessment of glucosamines from *Neocarya macrophylla* fruits against *Naja nigricollis* venom [J]. *Carbohydr Res*, 2021, 509: 108436.
- [11] 高樊, 王知斌, 李瀚才, 等. 东北蒲公英叶苯丙素类化学成分分离与结构鉴定 [J]. 中国药物化学杂志, 2022, 32(10): 758-763.
- [12] 施树云. 黑紫囊吾和蒙古蒲公英的化学成分研究及臭灵丹中异绿原酸的色谱制备研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2007.
- [13] Nishimura H, Nonaka G I, Nishioka I. Seven quinic acid gallates from *Quercus Stenophylla* [J]. *Phytochemistry*, 1984, 23(11): 2621-2623.
- [14] Swarnalatha S, Umamaheswari A, Puratchikody A. Immunomodulatory activity of kaempferol 5-O-β-d-glucopyranoside from *Indigofera aspalathoides* Vahl ex DC. (Papilionaceae) [J]. *Med Chem Res*, 2015, 24(7): 2889-2897.
- [15] 晏仁义, 魏洁麟, 杨滨. 山楂化学成分研究 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(5): 1066-1068.
- [16] 杨洛萍, 孟涵, 谭穗懿, 等. 青果氯仿萃取部位的化学成分研究 [J]. 中国药房, 2018, 29(10): 1340-1343.
- [17] 王豪, 王委, 刘艳芳, 等. 普洱大叶茶中对褪黑素受体具有激动作用的活性化合物 [J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(6): 1021-1026.
- [18] Magid A A, Schmitt M, Prin P C, et al. In vitro tyrosinase inhibitory and antioxidant activities of extracts and constituents of *Paeonia lactiflora* Pall. flowers [J]. *Nat Prod J*, 2017, 7(3): 237-245.
- [19] 李伟, 时圣明, 唐云, 等. 合子草化学成分的研究(II) [J]. 中草药, 2016, 47(2): 209-213.
- [20] Nishimura N, Nonaka G, Nishioka I. Seven quinic acid gallates from *Quercus stenophylla* [J]. *Phytochemistry*, 1984, 23(11): 2621-2623.
- [21] 梁雪松, 罗瑞龙, 李凤秋, 等. 鸡嘴簕的化学成分分离和鉴定 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(19): 2346-2350.

- [22] Lee C H, Kim S L, Lee K B, et al. Neuraminidase inhibitors from *Reynoutria elliptica* [J]. *Arch Pharmacal Res*, 2003, 26(5): 367-374.
- [23] 程永现, 周俊, 谭宁华. 云南拟单性木兰的化学成分 [J]. 云南植物研究, 2001, 23(3): 352-356.
- [24] 方淑君, 徐伟, 陈威, 等. 粉叶小檗醇提物石油醚部位化学成分及抗疟活性的研究 [J]. 华西药学杂志, 2025, 40(6): 605-612.
- [25] 严绪华, 周童曦, 梅凌, 等. 半枝莲化学成分及其体外抑制乳腺癌细胞增殖活性 [J]. 中成药, 2023, 45(6): 1864-1870.
- [26] 李玥, 吴弢. 莲须化学成分的研究 [J]. 中成药, 2023, 45(12): 3987-3994.
- [27] Zhou J, Li J Q, Chen J, et al. Decoding inflammatory mediators in the Correa's cascade: From chronic gastritis to carcinogenesis and targeted therapies [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 162: 115191.
- [28] Liao W H, Wen Y Q, Wang J, et al. Gallic acid alleviates gastric precancerous lesions through inhibition of epithelial mesenchymal transition via Wnt/β-catenin signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 302(Pt A): 115885.
- [29] Xu J Y, Shen W, Pei B, et al. Xiao Tan He Wei Decoction reverses MNNG-induced precancerous lesions of gastric carcinoma *in vivo* and *vitro*: Regulation of apoptosis through NF-κB pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 95-102.
- [30] 霍志鹏, 高文庆, 王晴, 等. 阿魏酸抗氧化作用的量子化学密度泛函理论研究 [J]. 现代药物与临床, 2025, 40(6): 1383-1388.
- [31] 谢楚菲, 王文敬, 赵立春. 咖啡酸及衍生物抗乳腺癌的作用机制研究进展 [J]. 药学研究, 2025, 44(10): 1005-1011.
- [32] 李阳杰, 曹瑞梅, 毛雅君, 等. 槲皮素的结构修饰及生物活性研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(5): 1636-1653.
- [33] 宋忠阳, 陈玉婵, 张志明, 等. 中药单体调控肝癌细胞自噬研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(3): 1542-1547.
- [34] 李恩念, 周娟, 谭海波, 等. 树豆叶二苯乙烯类成分的甲醚化和体外抗肿瘤活性 [J]. 热带亚热带植物学报, 2019, 27(1): 115-120.
- [35] 黄星昱, 郭盛, 朱邵晴, 等. 虎杖不同组织器官中二苯乙烯类及蒽醌类资源性化学成分的分析与评价 [J]. 中国现代中药, 2017, 19(12): 1688-1691.
- [36] 祝巧云, 朱波. 白桦脂酸通过下调 c-Myc 抑制宫颈癌 SIHA 细胞的增殖与迁移 [J]. 湖北科技学院学报: 医学版, 2025, 39(5): 386-390.
- [37] 董妍, 张琴, 沈子屹, 等. 表没食子儿茶素没食子酸酯对 2 型糖尿病大鼠小肠病变的影响 [J]. 现代医药卫生, 2021, 37(13): 2204-2207.
- [38] 张丽倩, 陆润国, 王宇, 等. 中药活性成分调控 PI3K/Akt 信号通路治疗卵巢癌的作用机制 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2025, 44(5): 434-440.
- [39] 张芝兰, 倪受东, 黄锐茹, 等. 基于生物信息学分析肝癌细胞衰老相关靶点及潜在小分子药物预测 [J]. 中南药学, 2025, 23(9): 2594-2603.
- [40] 才煜. 仿生高黏附水凝胶在经皮给药系统中的应用基础研究 [D]. 延吉: 延边大学, 2024.
- [41] 朱宇童, 李海潮, 胡愈诚, 等. 木质纤维LCC化学键在不同处理过程中的断裂机理研究进展 [J]. 林业工程学报, 2025, 10(1): 1-11.

[责任编辑 王文倩]