

• 化学成分 •

小酸浆中 2 种新的醉茄内酯及其抗肿瘤活性研究

许洪志, 张 锋, 陶林岚, 李亚男, 苑春茂, 金 军*, 易 平*

中药功效成分发掘与利用全国重点实验室, 贵州医科大学药学院, 贵州省天然产物研究中心, 贵阳 贵州 550014

摘要: 目的 研究小酸浆 *Physalis minima* 中醉茄内酯 (withanolides) 类化学成分, 并评价其对结肠癌细胞 (HCT-116)、三阴性乳腺癌细胞 (MDA-MB-231) 和红白血病细胞 (HEL) 的体外抗肿瘤活性。方法 综合运用多种色谱技术进行分离纯化, 结合红外、高分辨质谱、核磁共振及电子圆二色谱等波谱方法进行结构鉴定, 采用 MTT 法测定所得化合物对上述 3 种肿瘤细胞的增殖抑制活性。结果 从小酸浆地上部分中分离鉴定 8 个 withanolides 类化合物, 分别鉴定为 (8*R*,9*S*,10*R*,13*R*,14*R*,16*S*,17*R*,20*S*,22*R*,24*S*)-14 α ,17 α :16 α ,24 α -二环氧-13 α ,14 β ,22 α -三羟基-1,15-二酮-13,14-开环麦角甾-2,5-二烯-18,20-内酯 (1)、(8*R*,9*S*,10*R*,13*R*,14*R*,16*S*,17*R*,20*S*,22*R*,24*R*,25*R*)-14 α ,17 α :14,27-二环氧-13 α ,22 α -二羟基-1,15-二酮-13,14-开环麦角甾-2,5-二烯-18,20-内酯-24-丙酸 (2)、5 α -乙氧基-6 β -羟基-5,6-二氢酸浆素 B (3)、physalin VI (4)、physaminin F (5)、physagulide D (6)、pubesenolide (7)、physaminilide I (8)。体外抗肿瘤活性表明, 化合物 1、3 和 5 对 HCT-116 细胞具有良好的抑制活性, 半数抑制浓度 (median inhibition concentration, IC₅₀) 值为 (10.97±1.62) ~ (39.20±2.17) μ mol/L; 化合物 3 对 MDA-MB-231 细胞的 IC₅₀ 值为 (19.36±1.03) μ mol/L; 化合物 1、3 和 4 对 HEL 细胞的 IC₅₀ 值为 (8.27±0.37) ~ (38.97±1.77) μ mol/L。结论 化合物 1 和 2 为新化合物, 化合物 1 是首个 22,26-开环/降碳酸浆苦素, 命名为酸浆内酯 A; 而化合物 2 是首个具有 24-丙酸结构以及 C-14 与 C-27 之间形成醚桥的 22,26-开环酸浆苦素, 命名为酸浆内酯 B。化合物 1、3~5 对 3 种不同肿瘤细胞系表现出不同程度的抑制作用, 表明该类化合物具备开发成为抗肿瘤药物的潜力, 值得深入研究。

关键词: 小酸浆; 醉茄内酯; 抗肿瘤活性; 酸浆内酯 A; 酸浆内酯 B; 5 α -乙氧基-6 β -羟基-5,6-二氢酸浆素 B

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)10-3685-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.10.001

Two new withanolides from *Physalis minima* and their antitumor activities

XU Hongzhi, ZHANG Feng, TAO Linlan, LI Yanan, YUAN Chunmao, JIN Jun, YI Ping

State Key Laboratory of Discovery and Utilization of Functional Components in Traditional Chinese Medicine, School of Pharmaceutical Sciences, Guizhou Medical University, Natural Products Research Center of Guizhou Province, Guiyang 550014, China

Abstract: Objective To investigate the withanolides from the aerial parts of *Physalis minima* and evaluate their *in vitro* anti-tumor activities against human colon cancer (HCT-116), triple-negative breast cancer (MDA-MB-231), and human erythroleukemia (HEL) cell lines. **Methods** The chemical constituents were isolated and purified using various chromatographic techniques. Their structures were elucidated through a comprehensive analysis of spectroscopic data, including infrared (IR), high-resolution mass spectrometry (HRMS), nuclear magnetic resonance (NMR), and electronic circular dichroism (ECD). The proliferation inhibitory activities of the isolated compounds against the above three cancer cell lines were evaluated using the MTT assay. **Results** Eight withanolides were isolated and identified from the aerial parts of *P. minima*, including two new compounds (1 and 2), which were characterized as (8*R*,9*S*,10*R*,13*R*,14*R*,16*S*,17*R*,20*S*,22*R*,24*S*)-14 α ,17 α :16 α ,24 α -diepoxy-13 α ,14 β ,22 α -trihydroxy-1,15-dione-13,14-*seco*-ergosta-2,5-diene-18,20-olide (1) and (8*R*,9*S*,10*R*,13*R*,14*R*,16*S*,17*R*,20*S*,22*R*,24*R*,25*R*)-14 α ,17 α :14,27-diepoxy-13 α ,22 α -dihydroxy-1,15-dione-13,14-*seco*-ergosta-2,5-diene-18,20-olide-24-propionic acid (2). The known compounds were identified as 5 α -ethoxy-6 β -hydroxy-5,6-dihydrophysalin B (3), physalin VI (4), physaminin F (5), physagulide D (6), pubesenolide (7), and physaminilide I (8). The *in vitro*

收稿日期: 2026-03-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (32270413); 国家自然科学基金资助项目 (82360826); 国家自然科学基金资助项目 (82560693)

作者简介: 许洪志 (2000—), 硕士研究生, 研究方向为天然药物化学。E-mail: 18585634134@163.com

*通信作者: 金 军 (1988—), 助理研究员, 研究方向为天然产物化学。E-mail: 15285120611@163.com

易 平 (1973—), 副教授, 硕士生导师, 研究方向为天然产物化学。E-mail: yiping2100@aliyun.com

bioassay results demonstrated that three compounds (**1**, **3**, and **5**) exhibited potent inhibitory activities against HCT-116 cells, with IC_{50} values ranging from (10.97 ± 1.62) to (39.20 ± 2.17) $\mu\text{mol/L}$. Compound **3** displayed an IC_{50} value of (19.36 ± 1.03) $\mu\text{mol/L}$ against MDA-MB-231 cells. Additionally, three compounds (**1**, **3**, and **4**) showed inhibitory effects on HEL cells, with IC_{50} values ranging from (8.27 ± 0.37) to (38.97 ± 1.77) $\mu\text{mol/L}$. **Conclusion** Compounds **1** and **2** are new compounds. Compound **1** represents the first reported 22, 26-*seco*-nor-physalin, named phyminate A, while compound **2** is the first 22,26-*seco*-physalin featuring a 24-propionic acid moiety and a C-14/C-27 ether bridge, named phyminate B. The inhibitory activities of compounds **1**, **3**—**5** against three tumor cell lines indicate their potential as anti-cancer candidates, justifying in-depth study.

Key words: *Physalis minima* L.; withanolides; anti-tumor activity; phyminate A; phyminate B; 5 α -ethoxy-6 β -hydroxy-5,6-dihydrophysalin B

小酸浆 *Physalis minima* L. 为茄科(Solanaceae) 洋酸浆属 *Physalis* L. 一年生草本植物, 分布于我国云南、广东、广西及四川海拔 1 000~1 300 m 的山坡。全草或果实作为民间草药被广泛应用, 具有清热利湿、祛痰止咳、解毒消肿的功效, 可用于治疗感冒发热、喉咙肿痛、湿热黄疸、慢性咳嗽等^[1]。小酸浆的化学成分包括甾体类、黄酮类、有机酸类及生物碱类等。现代药理学研究表明小酸浆具有抗炎^[2-6]、抗肿瘤^[7-10]、杀虫^[11-12]等多种生物活性, 具有很高的药用价值。醉茄内酯(withanolides)类化学成分为酸浆属植物中的特征性成分, 根据 C-17 位侧链的不同分为 A 类(δ 内酯)或 B 类(γ 内酯) withanolides, 多数的 withanolides 属于 A 类并且可再分为未骨架改变(Group I)和骨架改变(Group II) 2 个小类。酸浆苦素(physalins)类化合物属于骨架改变的 withanolides, 其结构多样, 药理活性显著。为了挖掘小酸浆中结构新颖且抗肿瘤活性显著的化学成分, 本研究对该植物中 withanolides 类化

合物进行了分离鉴定, 获得了 2 种新的 physalin 类化合物(**1**~**2**)和 6 个已知的化合物(**3**~**8**), 结构见图 1。分别鉴定为(8*R*,9*S*,10*R*,13*R*,14*R*,16*S*,17*R*,20*S*,22*R*,24*S*)-14 α ,17 α :16 α ,24 α -二环氧-13 α ,14 β ,22 α -三羟基-1,15-二酮-13,14-开环麦角甾-2,5-二烯-18,20-内酯[(8*R*,9*S*,10*R*,13*R*,14*R*,16*S*,17*R*,20*S*,22*R*,24*S*)-14 α ,17 α :16 α ,24 α -diepoxy-13 α ,14 β ,22 α -trihydroxy-1,15-dione-13,14-*seco*-ergosta-2,5-diene-18,20-olide **1**]、(8*R*,9*S*,10*R*,13*R*,14*R*,16*S*,17*R*,20*S*,22*R*,24*R*,25*R*)-14 α ,17 α :14,27-二环氧-13 α ,22 α -二羟基-1,15-二酮-13,14-开环麦角甾-2,5-二烯-18,20-内酯-24-丙酸[(8*R*,9*S*,10*R*,13*R*,14*R*,16*S*,17*R*,20*S*,22*R*,24*R*,25*R*)-14 α ,17 α :14,27-diepoxy-13 α ,22 α -dihydroxy-1,15-dione-13,14-*seco*-ergosta-2,5-diene-18,20-olide-24-propionic acid, **2**]、5 α -乙氧基-6 β -羟基-5,6-二氢酸浆苦素 B (**3**)、physalin VI (**4**)、physaminin F (**5**)、physagulide D (**6**)、pubesenolide (**7**)、physaminilide I (**8**)。化合物 **1** 和 **2** 为新化合物, 化合物 **1** 是首个 22,26-开

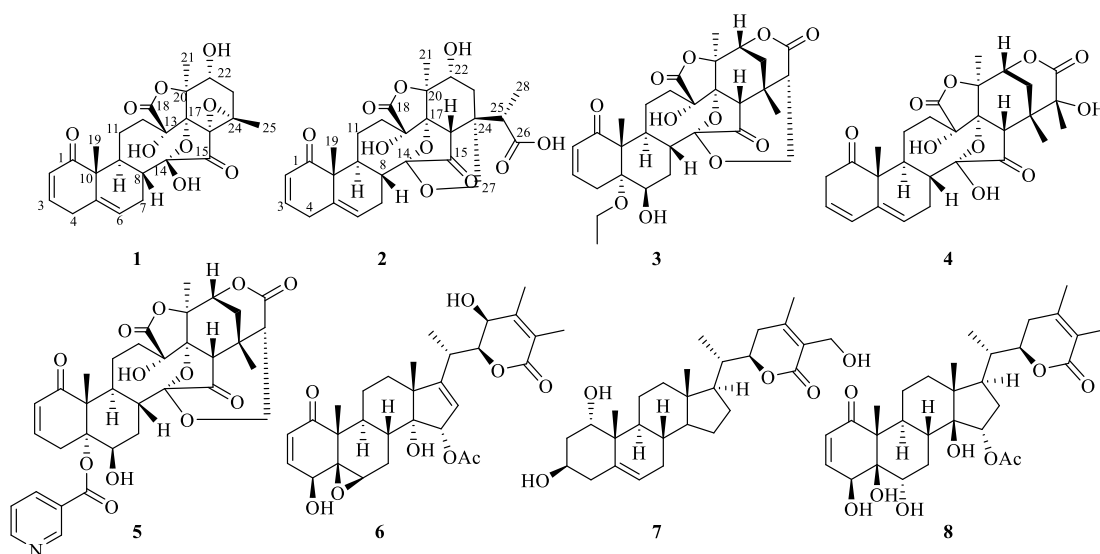


图 1 化合物 1~8 的结构

Fig. 1 Chemical structures of 1—8

环/降碳酸浆苦素,命名为酸浆内酯A;而化合物2是首个具有24-丙酸结构以及C-14与C-27之间形成醚桥的22,26-开环酸浆苦素,命名为酸浆内酯B。抗肿瘤活性筛选发现,4个化合物(1、3~5)分别对3种不同的肿瘤细胞系展现出不同的抑制活性,其中化合物1、3、5对HCT-116细胞抑制活性半数抑制浓度(median inhibition concentration, IC_{50})值为(10.97±1.62)~(39.20±2.17) $\mu\text{mol/L}$;化合物3对MDA-MB-231细胞抑制活性 IC_{50} 值为(19.36±1.03) $\mu\text{mol/L}$,化合物1、3、4对HEL癌细胞抑制活性 IC_{50} 值为(8.27±0.37)~(38.97±1.77) $\mu\text{mol/L}$ 。

1 仪器与器材

Hanbon NP7005型半制备型高效液相色谱(江苏汉邦科技有限公司); Bruker AV III-600 MHz 布鲁克核磁共振波谱仪(Bruker光谱仪器公司,美国); JASCO P-1020 数字式全自动旋光仪(日本JASCO公司); Cary 60-UV-Vis 紫外-可见光分光光度仪(美国安捷伦公司); iCNA 9 傅里叶变换红外光谱仪(天津市能谱科技有限公司); QE Focus 型液质联用高分辨质谱仪(美国ThermoFisher公司); JASCO CD J-1500 圆二色谱仪(日本JASCO公司); DL SB-5/20 低温冷却液循环泵(郑州长城科工贸有限公司); SHB-III循环水式多用真空泵(郑州长城科工贸有限公司); N-1100D-WD 旋转蒸发仪(上海爱郎仪器有限公司); LE204E/02 电子天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司); KQ5200 型超声波清洗仪(昆山市超生仪器有限公司)。薄层色谱硅胶 GF₂₅₄ (100 mm×50 mm, 青岛海洋化工厂); 制备型 GF₂₅₄ 薄层(200 mm×200 mm, 实验室自制); 反相色谱材料 Lichroprep RP-C₁₈ (40~70 μm , Merck, 德国); 反相树脂材料(75~150 μm , Mitsubishi Chemical, 日本); 羟丙基葡聚糖凝胶 Sephadex LH-20 (40~70 μm , Amersham Pharmacia Biotech AB, 瑞士); 正相色谱硅胶 G (40~80、100~200、200~300、300~400 目, 青岛海洋化工厂); 半制备柱 YMC-Triart/pack C₁₈ (250 mm×10.0 mm, S-5 μm)、Nucifera-C₁₈A (250 mm×10.0 mm, S-5 μm) 和 COSMOSIL C₁₈-MS-II (250 mm×10.0 mm, S-5 μm)。

色谱甲醇和乙腈(新蓝景化学工业有限公司); 有机溶剂(石油醚、甲醇、醋酸乙酯、丙酮和二氯甲烷等)(科仪化玻有限公司)。MDA-MB-231 和 HEL 细胞购自 ATCC(美国弗吉尼亚州马纳萨斯)。

HCT116 细胞购自中国科学院。

植物采集自中国湖南省湘西土家族苗族自治州永顺县,由并由贵州省药用植物园侯小琪副研究员鉴定为小酸浆 *P. minima* L.。标本(H20231110)存放在贵州省天然产物研究中心。

2 方法

2.1 提取与分离

小酸浆地上部分(45 kg),干燥粉末,室温下用95%乙醇冷浸提取7 d,该过程重复3次。随后,剩余药渣用95%乙醇回流提取,每次3 h。合并乙醇提取液,减压浓缩得浸膏(4.6 kg)。粗浸膏经硅胶柱色谱分离(石油醚-丙酮100:0~40:60梯度洗脱),得到6个流分(Fr. 1~6)。Fr.4经MCI凝胶柱色谱分离,甲醇-水60:40~100:0)梯度洗脱,得到13个亚流分(Fr. 4A~4H)。取Fr. 4D(150 g)进行硅胶柱色谱分离,以二氯甲烷-醋酸乙酯(95:5~50:50)洗脱,得到6个流分(Fr. 4D1~4D6)。

Fr. 4D2经Sephadex LH-20凝胶柱色谱分离(甲醇),得到化合物3(200 mg)。Fr. 4D4(43 g)经硅胶柱色谱分离,得到13个流分(Fr. 4D4A~4D4M)。其中,Fr.4D4M经Sephadex LH-20凝胶柱色谱(甲醇)分离后分为6个流分。Fr. 4D4M5经硅胶柱色谱分离得到化合物5(10 mg); Fr.4D4M6经半制备型高效液相色谱纯化(乙腈-水35:65)得到化合物4(27 mg, $t_R=21$ min)和6(8 mg, $t_R=27$ min)。Fr. 4D4M4经半制备型高效液相色谱纯化(甲醇-水50:50)得到化合物1(6 mg, $t_R=36$ min)和7(5 mg, $t_R=27$ min)。Fr. 4D5(57 g)经正相硅胶柱色谱分离,二氯甲烷-醋酸乙酯(85:15~30:70)洗脱,得到5个馏份(Fr. 4D5A~4D5E)。Fr.4D5B依次经Sephadex LH-20凝胶柱色谱(甲醇)和半制备型高效液相色谱纯化(乙腈-水35:65),得到化合物2(11 mg, $t_R=16$ min)、8(7 mg, $t_R=25$ min)。

2.2 抗肿瘤活性筛选

采用MTT法评估了化合物对3种细胞株MDA-MB-231、HCT116和HEL的细胞毒性^[13-15]。MDA-MB-231和HCT116细胞培养基为含胎牛血清的DMEM。将细胞以 6×10^3 个/孔的密度接种于96孔板,培养过夜。然后加入相应化合物并培养72 h。HEL细胞培养基为含胎牛血清的RPMI 1640,以 5×10^3 个/孔密度接种于96孔板,并用不同浓度的化合物处理72 h。向细胞中加入10 μL MTT,孵育4 h,

然后通过加入 DMSO 溶解形成的结晶。使用酶标仪测定 490 nm 处的吸光度 (A)。所有实验均重复 3 次。

3 结果

3.1 结构鉴定

化合物 **1**: 白色无定型粉末; $[\alpha]_D^{25} + 15.9$ (c 0.3, MeOH); UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ (nm): 200 (3.52); IR ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}): 3 409, 2 978, 1 766, 1 658, 1 384, 1 252, 1 021; HR-ESI-MS m/z 495.162 1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 计算值为 $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_9\text{Na}$, 495.162 6, 可知化合物 **1** 的分子式为 $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_9$, 有 12 个不饱和度。IR 显示特征吸收峰: 3 409 cm^{-1} (羟基)、1 766 cm^{-1} (羰基) 和 1 658 cm^{-1} (烯基)。化合物 **1** 的 $^1\text{H-NMR}$ 谱 (表 1) 显示存在 3 个烯烃质子信号 [δ_{H} 6.89 (1H, ddd, $J = 10.0, 4.9, 2.6$ Hz, H-3), 5.86 (1H, dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz, H-6), 5.68 (1H, d, $J = 6.4$ Hz, H-2)], 以及 4 个甲基单峰信号 [δ_{H}

1.81 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.21 (3H, s)]。 $^{13}\text{C-NMR}$ 和 HMQC 谱显示 25 个碳信号, 包括 3 个甲基、6 个含氧碳、4 个烯烃和 3 个羰基。综合分析表明, 化合物 **1** 为醉茄内酯衍生物。其 $^1\text{D-NMR}$ 数据与酸浆苦素 XI 高度相似^[16], 虽然环 A-E 结构一致, 主要区别在于 F 环的化学位移。HMBC 相关信号 (Me-21 与 C-17、C-20、C-22; Me-25 与 C-16、C-23、C-24), 结合 $^1\text{H-}^1\text{H COSY}$ 谱中 H₂-23/H-22 的相关信号 (图 2), 证实 F 环与 D/E 环联合, 且 C-16 与 C-24 之间形成环氧环。由此确定化合物 **1** 为首个 22,26-开环/降碳浆苦素 B 类化合物。

化合物 **1** 的相对构型通过 NOESY 相关信号确定 (图 3)。Me-19/H-8、H-8/Me-25、H-8 与 H-12 β 、H-12 β 与 H-23 β 之间的信号表明这些质子具有相同的空间取向。基于醉茄内酯类化合物生源途径, 确

表 1 化合物 **1** 和 **2** 的 NMR 数据 (600/150 MHz, CD_3OD)

Table 1 NMR data of compounds **1** and **2** (600/150 MHz, CD_3OD)

碳位	1		2	
	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}
1	205.8		205.7	
2	128.4	5.86 (dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz)	128.5	5.86 (dd, $J = 10.0, 3.5$ Hz)
3	147.7	6.89 (ddd, $J = 10.0, 4.9, 2.6$ Hz)	147.8	6.88 (ddd, $J = 10.0, 4.9, 2.6$ Hz)
4	33.8	2.45 (m), 2.28 (m)	33.7	2.93 (m), 3.30 (m)
5	137.1		137.2	
6	125.9	5.68 (dt, $J = 6.4, 2.1$ Hz)	125.6	5.67 (dt, $J = 6.4, 2.1$ Hz)
7	26.9	2.28 (m), 2.45 (m)	27.0	2.20 (m), 2.35 (m)
8	45.6	2.17 (m)	43.8	2.07 (m)
9	36.8	2.96 (m)	36.2	2.92 (m)
10	54.9		54.6	
11	25.9	1.31 (m), 2.05 (m)	25.5	2.09 (m), 1.31 (m)
12	29.6	1.99 (m), 2.42 (m)	31.0	2.51 (m), 1.80 (m)
13	78.5		83.7	
14	102.2		102.9	
15	212.8		216.8	
16	64.1		47.9	3.52 (s)
17	84.3		80.8	
18	175.6		174.8	
19	17.5	1.21 (s)	17.4	1.19 (s)
20	80.3		84.1	
21	20.4	1.81 (s)	21.5	1.94 (s)
22	72.6	3.89 (m)	79.7	4.61 (m)
23	35.8	2.05 (m), 2.20 (m)	22.5	2.01 (m), 2.01 (m)
24	68.7		40.7	
25	20.5	1.60 (s)	41.4	2.81 (m)
26			175.0	
27			63.7	3.84 (d, $J = 11.0$ Hz), 3.47 (d, $J = 11.0$ Hz)
28			14.9	1.94 (s)

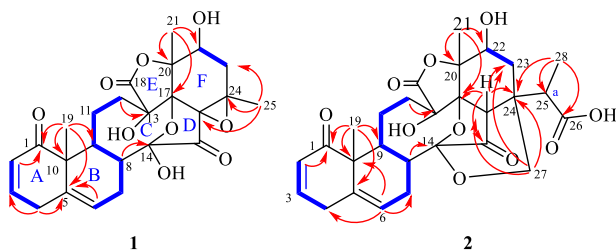
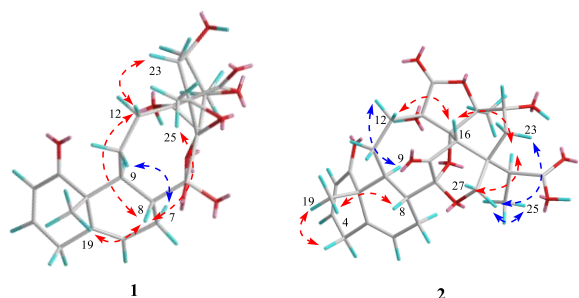


图2 化合物1~2的关键¹H-¹H COSY、HMBC相关
Fig. 2 Key ¹H-¹H COSY (—) and HMBC (—) correlations of compounds 1—2



(—) 表示β取向, (—) 表示α取向
(—) represents β-orientation, (—) represents α-orientation

图3 化合物1~2的关键NOESY相关

Fig. 3 Key NOESY correlations of compounds 1—2

定 Me-25、H-8、H-12β、H-23β 均为 β 构型，C-24 与 C-16 之间的环氧环为 α 构型。通过 ECD 实验 (图 4)，确定其绝对构型为 8*R*,9*S*,10*R*,13*R*,14*R*,16*S*,17*R*,20*S*,22*R*,24*S*。综上，化合物 1 被鉴定为 (8*R*,9*S*,10*R*,13*R*,14*R*,16*S*,17*R*,20*S*,22*R*,24*S*)-14α,17α:16α,24α-二环氧-13α,14β,22α-三羟基-1,15-二酮-13,14-开环麦角甾-2,5-二烯-18,20-内酯，并命名为酸浆内酯 A (phyminate A)。

化合物 2: 黄色粉末; [α]_D²⁵ +8.8 (*c* 0.31, MeOH); UV λ _{max}^{MeOH} (nm): 200 (4.44); IR ν _{max}^{KBr} (cm⁻¹): 3 394, 2 922, 1 727, 1 648, 1 224, 1 061; HR-ESI-MS *m/z* 551.188 7 [M+Na]⁺, 计算值为 C₂₈H₃₂O₁₀Na, 551.188 8, 可知化合物 2 的分子式为 C₂₈H₃₂O₁₀。仔细比较化合物 1 和 2 的 NMR 数据, 发现化合物 2 的 F 环信号有明显差异, 并观察到特征羰基碳信号 (δ _C 175.0)、双峰甲基信号 (δ _C 14.9) 以及含氧亚甲基信号 (δ _C 63.7)。进一步通过 HMBC 相关信号 (Me-21 与 C-17、C-20、C-22; H-16 与 C-17、C-15、C-24、C-23、C-25) 构建 F 环的结构。值得注意的是, H₂-27 与 C-16、C-23、C-24 以及 H-16 与 C-27 有 HMBC 相关, 表明该含氧亚甲基 (δ _C 63.7) 连接在 F 环 C-

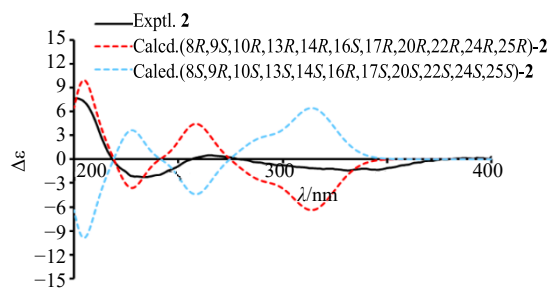
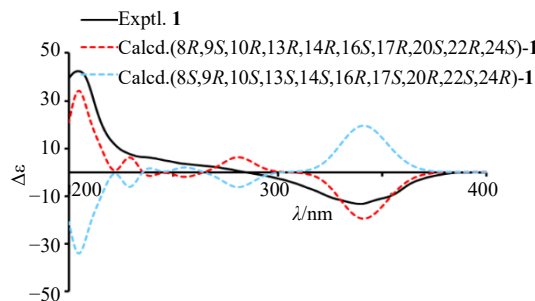


图4 化合物1~2的实测和计算ECD光谱

Fig. 4 Experimental and calculated ECD spectra of compounds 1—2

24 位上 (图 2)。同时, Me-28 与 C-24、C-25、C-26 的 HMBC 相关信号证实 C-24 位连有 1 个丙酸基团。此外, 化合物 2 的 C-14 与 C-27 之间通过 1 个醚键相连再与 C-24 成环, 消耗最后 1 个不饱和度。这是首个在 C-24 位有丙酸取代且 C-14 与 C-27 之间形成醚桥的 22, 26-开环/酸浆苦素类化合物。

化合物 2 的相对构型由 NOESY 谱图可确定, 其 H-8/Me-19β/H-4β、H-27β/H-25/H-16/H-12β 以及 H-9/H-12α 之间的相关信号, 表明 H-25、H-16 和 Me-19 具有相同的空间取向, 并将其确定为 β 构型, 同时, 根据该属植物中酸浆苦素类成分的生源合成途径, 可以确定丙酸基团处于 β 构型 (图 3)。此外, 化合物 2 是由酸浆苦素 B 衍生而来^[17], 因此 C-25 位的甲基为 25*S* 构型。最后, 通过 ECD 计算结果证实了化合物 2 的绝对构型为 8*R*,9*S*,10*R*,13*R*,14*R*,16*S*,17*R*,20*S*,22*R*,24*R*,25*R* (图 4)。综上, 化合物 2 被鉴定为 (8*R*,9*S*,10*R*,13*R*,14*R*,16*S*,17*R*,20*S*,22*R*,24*R*,25*R*)-14α,17α:14,27-二环氧-13α,22α-二羟基-1,15-二酮-13,14-开环麦角甾-2,5-二烯-18,20-内酯-24-丙酸, 并命名为酸浆内酯 B (phyminate B)。

化合物 3: 白色无定型粉末; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 6.57 (1H, ddd, *J* = 10.2, 5.2, 2.2 Hz, H-3), 5.84 (1H, dd, *J* = 10.2, 3.0 Hz, H-2), 4.56 (1H, m, H-27β), 4.54 (1H, t, *J* = 3.0 Hz, H-22), 3.75 (1H, dd, *J* =

13.3, 1.4 Hz, H-27 α), 3.26 (1H, m, H-9), 3.19 (2H, m, CH₃CH₂O), 3.10 (1H, m, H-16) 3.02 (1H, m, H-25), 2.44 (1H, dd, $J = 14.2, 3.7$ Hz, H-23 β), 2.40 (1H, m, H-4 β), 2.35 (1H, m, H-4 α), 2.30 (1H, m, H-8), 2.18 (1H, s, H-21), 2.06 (1H, m, H-12 β), 2.02 (1H, m, H-23 α), 1.98 (3H, s, H-28), 1.79 (1H, m, H-12 α), 1.72 (1H, m, H-7 β), 1.69 (1H, m, H-11 α), 1.68 (1H, m, H-7 α), 1.60 (1H, m, H-12 β), 1.25 (3H, s, H-28), 1.24 (3H, s, H-19), 1.10 (1H, m, H-11 β), 0.99 (3H, t, $J = 6.8$ Hz, CH₃CH₂O); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 208.7 (C-15), 206.9 (C-1), 172.6 (C-18), 167.2 (C-26), 141.4 (C-3), 128.3 (C-2), 107.7 (C-14), 81.1 (C-5), 81.1 (C-20), 80.6 (C-17), 80.1 (C-13), 77.2 (C-22), 68.8 (C-6), 60.8 (C-27), 57.3 (CH₃CH₂O), 56.3 (C-16), 54.9 (C-10), 51.0 (C-25), 38.4 (C-8), 33.0 (C-23), 31.2 (C-24), 29.9 (C-9), 28.1 (C-4), 27.6 (C-7), 26.7 (C-12), 26.0 (C-11), 25.1 (C-28), 21.0 (C-21), 15.4 (CH₃CH₂O), 14.0 (C-19)。数据与文献报道基本一致^[18], 故鉴定化合物 **3** 为 5 α -ethoxy-6 β -fhydroxy-5,6-dihydrophysalin B。

化合物 **4**: 白色粉末; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 6.43 (1H, s, 14-OH), 6.08 (1H, s, 13-OH), 6.07 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, H-4), 5.93 (1H, s, OH-25), 5.70 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H-6), 5.67 (1H, m, H-3), 4.42 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, H-22), 3.42 (1H, d, $J = 20.0$ Hz, H-2), 2.95 (1H, dd, $J = 10.4, 7.4$ Hz, H-9), 2.78 (1H, s, H-16), 2.71 (1H, dd, $J = 14.3, 5.3$ Hz, H-23), 2.61 (1H, dd, $J = 20.0, 4.3$ Hz, H-2 β), 2.44 (1H, dd, $J = 14.3, 4.8$ Hz, H-7 α), 2.15 (1H, m, H-12 α), 2.07 (1H, m, H-7 β), 2.06 (1H, m, H-8), 1.86 (1H, m, H-12 β), 1.75 (3H, s, H-21), 1.43 (3H, s, H-28), 1.38 (1H, m, H-23 β), 1.36 (1H, m, H-11 α), 1.36 (3H, s, H-27), 1.08 (1H, m, H-11 β), 1.06 (3H, s, H-19); ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 215.4 (C-15), 202.6 (C-1), 172.5 (C-18), 169.9 (C-26), 146.5 (C-3), 135.9 (C-5), 127.0 (C-2), 124.4 (C-6), 100.9 (C-14), 82.9 (C-20), 82.2 (C-17), 79.2 (C-13), 76.7 (C-22), 72.6 (C-25), 52.7 (C-10), 51.4 (C-16), 42.0 (C-8), 41.1 (C-24), 34.5 (C-9), 32.3 (C-4), 28.9 (C-12), 27.0 (C-23), 25.9 (C-7), 23.2 (C-11), 22.4 (C-28), 20.7 (C-21), 19.5 (C-27), 16.2 (C-19)。数据与文献报道基本一致^[19], 故鉴定化合物 **4** 为 physalin VI。

化合物 **5**: 白色粉末; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.56 (1H, dd, $J = 2.3, 0.9$ Hz, H-3'), 8.67 (1H, m, H-2'), 8.62 (1H, m, H-5'), 7.13 (1H, m, H-4'),

6.58 (1H, ddd, $J = 10.0, 5.0, 3.0$ Hz, H-3) 5.91 (1H, dd, $J = 10.0, 3.0$ Hz, H-2), 5.24 (1H, s, H-6), 4.76 (1H, m, H-22), 4.75 (1H, d, $J = 13.5$ Hz, H-27 β), 4.31 (1H, m, H-9), 4.00 (1H, dd, $J = 20.5, 5.0$ Hz, H-4 β), 3.98 (1H, dd, $J = 13.5, 4.0$ Hz, H-27 α), 3.59 (1H, dt, $J = 20.5, 3.5$ Hz, H-4 α), 3.16 (1H, s, H-16), 3.08 (1H, dt, $J = 12.6, 3.5$ Hz, H-8), 2.97 (1H, m, H-25), 2.90 (1H, m, H-7 β), 2.64 (1H, m, H-23 β), 2.38 (3H, s, H-21), 2.32 (1H, m, H-12 β), 2.20 (1H, m, H-23 α), 2.12 (1H, m, H-11 β), 2.03 (1H, m, H-7 α), 1.60 (1H, m, H-12 α), 1.55 (3H, s, H-19), 1.42 (1H, m, H-11 α), 1.31 (3H, s, H-28); ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 209.7 (C-15), 202.4 (C-1), 171.6 (C-18), 167.3 (C-26), 163.3 (C-6'), 153.8 (C-2'), 150.3 (C-3'), 142.4 (C-3), 137.4 (C-5'), 127.3 (C-2), 126.1 (C-1'), 123.8 (C-4'), 106.5 (C-14), 91.5 (C-5), 81.0 (C-17), 80.5 (C-13), 78.7 (C-20), 76.4 (C-22), 65.5 (C-6), 60.6 (C-27), 54.0 (C-16), 53.9 (C-10), 49.3 (C-25), 37.9 (C-8), 31.3 (C-24), 30.5 (C-9), 30.3 (C-4), 28.7 (C-6), 26.8 (C-28), 25.9 (C-11), 24.4 (C-12), 21.6 (C-21), 13.2 (C-19)。数据与文献报道基本一致^[20], 故鉴定化合物 **5** 为 physaminin F。

化合物 **6**: 白色粉末; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 6.95 (1H, dd, $J = 10.0, 5.7$ Hz, H-3), 6.18 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, H-2), 6.01 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, H-16), 5.90 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, H-15), 4.48 (1H, s, H-22), 4.48 (1H, s, H-23), 4.06 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, H-4), 3.36 (1H, m, H-6), 3.13 (1H, m, H-20), 2.93 (1H, m, H-7 α), 2.36 (1H, m, H-9), 2.24 (1H, m, H-11 α), 2.07 (1H, m, H-8), 2.42 (3H, s, OAc), 1.98 (1H, m, H-7), 1.87 (1H, m, H-12 α), 1.87 (3H, s, H-19), 1.84 (3H, s, H-28), 1.84 (3H, s, H-27), 1.71 (1H, m, H-12 β), 1.61 (1H, m, H-11 β), 1.47 (3H, s, H-18), 1.37 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-21); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 202.4 (C-1), 169.9 (OAc), 164.6 (C-26), 161.5 (C-17), 151.2 (C-24), 142.9 (C-3), 131.6 (C-2), 122.7 (C-16), 122.5 (C-25), 83.2 (C-22), 83.0 (C-15), 81.8 (C-14), 69.7 (C-4), 66.1 (C-23), 63.8 (C-5), 63.4 (C-6), 52.3 (C-13), 47.7 (C-10), 39.5 (C-9), 37.3 (C-12), 35.0 (C-8), 33.6 (C-20), 24.7 (C-7), 21.8 (C-11), 21.5 (OAc), 17.6 (C-21), 17.3 (C-18), 16.3 (C-28), 15.9 (C-19), 13.0 (C-27)。数据与文献报道基本一致^[21], 故鉴定化合物 **6** 为 physagulide D。

化合物 **7**: 白色粉末; ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 5.56 (1H, dt, $J = 4.5, 2.1$ Hz, H-6), 4.43

(1H, dt, $J = 13.3, 3.5$ Hz, H-22), 4.35 (2H, q, $J = 12.6$ Hz, H-27), 3.96 (1H, tt, $J = 11.0, 5.0$ Hz, H-3), 3.83 (1H, t, $J = 2.8$ Hz, H-1), 3.04 (1H, s, H-5), 2.51 (1H, m, H-23 α), 2.39 (1H, m, H-4 α), 2.31 (1H, m, H-4 β), 2.10 (1H, m, H-2 α), 2.02 (1H, m, H-23 β), 2.03 (3H, s, H-28), 1.98 (1H, m, H-7 α), 1.68 (1H, m, H-16 α), 1.63 (1H, m, H-15 α), 1.61 (1H, m, H-9), 1.58 (1H, m, H-7 β), 1.68 (1H, m, H-16 α), 1.49 (2H, m, H-11), 1.37 (1H, m, H-16 β), 1.15 (1H, m, H-15 β), 1.02 (3H, s, H-19), 1.03 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-21), 0.71 (3H, s, H-18); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 167.2 (C-26), 153.3 (C-24), 137.6 (C-5), 125.7 (C-6), 125.4 (C-25), 78.9 (C-22), 73.0 (C-1), 66.4 (C-3), 57.4 (C-27), 56.3 (C-14), 52.1 (C-17), 42.9 (C-13), 41.7 (C-10), 41.6 (C-9), 41.4 (C-4), 39.5 (C-12), 38.9 (C-20), 38.4 (C-2), 31.9 (C-7), 31.8 (C-8), 29.9 (C-23), 27.4 (C-16), 24.5 (C-15), 20.3 (C-28), 20.2 (C-11), 19.5 (C-19), 13.5 (C-21), 11.8 (C-18)。数据与文献报道基本一致^[22], 故鉴定化合物 **7** 为 pubesenolide。

化合物 **8**: 白色粉末; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 6.95 (1H, dd, $J = 10.4, 2.2$ Hz, H-3), 6.28 (1H, dd, $J = 10.4, 2.2$ Hz, H-2), 5.66 (1H, s, H-15), 5.61 (1H, s, H-4), 4.49 (1H, dt, $J = 13.0, 3.4$ Hz, H-22), 4.45 (1H, s, H-6), 3.09 (1H, m, H-7 α), 2.45 (1H, m, H-9), 2.42 (1H, m, H-16 α), 2.36 (1H, m, H-8), 2.29 (1H, m, H-20), 2.29 (1H, m, H-23 α), 2.22 (1H, m, H-7 β), 2.14 (3H, s, OAc), 2.01 (1H, m, H-16), 1.98 (1H, m, H-12 α), 1.95 (1H, m, H-23 β), 1.92 (3H, s, H-27), 1.77 (1H, m, H-12 β), 1.60 (3H, s, H-28), 1.58 (3H, s, H-19), 1.52 (1H, m, H-11 α), 1.36 (3H, s, H-18), 1.34 (1H, m, H-11 β), 1.07 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-21); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 201.0 (C-1), 169.8 (OAc), 166.8 (C-26), 150.0 (C-24), 144.2 (C-3), 128.0 (C-2), 121.9 (C-25), 84.4 (C-14), 80.7 (C-15), 78.8 (C-5), 78.7 (C-22), 74.6 (C-6), 67.0 (C-4), 55.9 (C-10), 52.9 (C-17), 46.6 (C-13), 42.5 (C-12), 40.2 (C-9), 39.9 (C-8), 37.2 (C-20), 33.1 (C-7), 32.3 (C-16), 32.0 (C-23), 22.5 (C-11), 21.6 (-OAc), 20.7 (C-28), 17.5 (C-18), 17.0 (C-21), 12.5 (C-27), 9.1 (C-19)。数据与文献报道基本一致^[23], 故鉴定化合物 **8** 为 physaminilide I。

3.2 生物活性评价

采用 MTT 法, 对分离鉴定化合物开展了抗肿瘤活性筛选, 以阿霉素 (adriamycin, ADR) 作阳性对照, 结果显示, 化合物 **1**、**3**~**5** 对 HCT116、MDA-

MB-231 和 HEL 具有显著抗肿瘤活性 (表 2)。化合物 **1**、**3** 和 **5** 对 HCT-116 抑制活性的半数抑制浓度 (median inhibition concentration, IC_{50}) 值为 (10.97 \pm 1.62) ~ (39.20 \pm 2.17) $\mu\text{mol/L}$; 化合物 **3** 对 MDA-MB-231 抑制活性的 IC_{50} 值为 (19.36 \pm 1.03) $\mu\text{mol/L}$, 化合物 **1**、**3**、**4** 对 HEL 抑制活性的 IC_{50} 值为 (8.27 \pm 0.37) ~ (38.97 \pm 1.77) $\mu\text{mol/L}$; 其余化合物在 40 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下没有表现出抑制活性。通过对比最活性化合物 **3** 与无活性化合物 (**2**、**6**、**7**、**8**) 的结构特征, 可知 “Michael 受体” “笼状骨架” 和 “侧链结构” 是活性 3 要素。

表 2 化合物对 HCT116、MDA-MB-231 和 HEL 细胞的抑制活性

Table 2 Inhibitory effects of compounds against HCT116, MDA-MB-231, and HEL cells

化合物	$\text{IC}_{50}/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$		
	HCT116	MDA-MB-231	HEL
1	39.20 \pm 2.17	—	19.85 \pm 0.41
3	10.97 \pm 1.62	19.36 \pm 1.03	8.27 \pm 0.37
4	—	—	38.97 \pm 1.77
5	31.28 \pm 2.31	—	—
ADR	1.20 \pm 0.07	0.82 \pm 0.15	0.15 \pm 0.09

“—” 当测试浓度为 40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, 化合物未表现出抑制作用。

“—” When the test concentration was 40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, the compound did not exhibit any inhibitory effect.

4 讨论

天然产物在肿瘤治疗方面具有多靶点、低毒性等特点, 是目前抗肿瘤药物发现的有效途径之一。醉茄内酯类是茄科洋酸浆属植物的特征性成分, 该类成分具有显著的体内外抗肿瘤活性, 具有进一步开发成抗肿瘤药物的潜力。基于此, 本研究选取茄科植物小酸浆的地上部分作为研究对象, 分离得到 8 个醉茄内酯类化合物, 包括 2 个新化合物。从结构上看, 化合物 **1** 是首个 22,26-开环/降碳酸浆苦素, 而化合物 **2** 是首个具有 24-丙酸结构以及 C-14 与 C-27 之间形成醚桥的 22,26-开环-酸浆苦素。体外抗肿瘤活性表明, 化合物 **1**、**3**~**5** 对 3 种不同的肿瘤细胞系表现出一定抑制活性, 其 IC_{50} 值为 (8.27 \pm 0.37) ~ (39.20 \pm 2.17) $\mu\text{mol/L}$ 。

初步构效关系分析表明, 此类 withanolides 化合物发挥细胞毒活性的关键在于其特有的 “笼状” 酸浆苦素型骨架, 以及 A 环中必不可少的 α,β -不饱和酮片段。化合物 **7** 的活性丧失进一步凸显了 A 环 Michael 加成受体的关键作用, 其结构的饱和化会

导致抑制活性的完全消失。值得注意的是，环系统的复杂程度显著影响了药效：结构复杂的酸浆苦素类衍生物（**1**、**3**~**5**）均显示出良好的细胞毒性，而结构较为简单的类似物（**6**和**8**）在40 μmol/L浓度下无活性，这表明刚性且高度氧化的骨架结构对于靶点识别至关重要。此外，侧链结构也是决定活性的关键因素，对比化合物**1**，在C-24位引入羧酸基团的衍生物**2**活性完全丧失。不仅如此，化合物**3**在C-4位引入乙氧基后，其活性相较于化合物**1**和**4**得到了显著提升，这暗示C-4位的细微亲脂性修饰可能优化了分子与蛋白结合口袋间的疏水相互作用。

本研究不仅充实了洋酸浆属醉茄内酯类的结构谱系，更结合活性筛选与构效规律总结，初步揭示了该类成分作为潜在抗肿瘤候选药物的构效本质。这一发现为小酸浆中天然先导药物的结构修饰与创新药物研发提供了关键的理论依据及科学视角。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 吴江平, 夏自飞, 刘艳丽, 等. 小酸浆中甾体类化学成分研究 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 62-68.
- [2] Hu B T, Peng X, Tang C P, et al. 13, 14-seco withaphysalins from *Physalis minima* and their inhibitory effects on NLRP3 inflammasome activation [J]. *Bioorg Chem*, 2024, 151: 107630.
- [3] Lin R, Guan Y Z, Li R J, et al. 13, 14-seco-withanolides from *Physalis minima* with potential anti-inflammatory activity [J]. *Chem Biodivers*, 2016, 13(7): 884-890.
- [4] Wu J P, Li X, Zhao J P, et al. Anti-inflammatory and cytotoxic withanolides from *Physalis minima* [J]. *Phytochemistry*, 2018, 155: 164-170.
- [5] Su G Z, Chai L S, Chen Y, et al. Anti-inflammatory withanolides from *Physalis minima* and their therapeutic potential against ulcerative colitis in mice [J]. *Phytochemistry*, 2025, 235: 114451.
- [6] Liu W H, Zhang H, Wan H X, et al. Anti-inflammatory withanolides from the aerial parts of *Physalis minima* [J]. *Phytochemistry*, 2022, 202: 113301.
- [7] Manome T, Hara Y, Ishibashi M. A new 1, 2-diketone physalin isolated from *Physalis minima* and TRAIL-resistance overcoming activity of physalins [J]. *J Nat Med*, 2023, 77(2): 370-378.
- [8] Ooi K L, Muhammad T S T, Lim C H, et al. Apoptotic effects of *Physalis minima* L. chloroform extract in human breast carcinoma T-47D cells mediated by c-myc-, p53-, and Caspase-3-dependent pathways [J]. *Integr Cancer Ther*, 2010, 9(1): 73-83.
- [9] Ng W L, Tan J K, Gnanaraj C, et al. Cytotoxicity of *Physalis minima* Linn (Solanaceae) fruit against HCT116 and HT29 colorectal cancer cell lines [J]. *Nat Prod Res*, 2025, 39(17): 5115-5120.
- [10] Wu J P, Zhang T, Si J G, et al. Five new 5, 6-β-epoxywithanolides from *Physalis minima* [J]. *Fitoterapia*, 2020, 140: 104413.
- [11] Choudhary M I, Yousuf S, Samreen, et al. New leishmanicidal physalins from *Physalis minima* [J]. *Nat Prod Res*, 2007, 21(10): 877-883.
- [12] Choudhary M, Yousaf S, Ahmed S, et al. Antileishmanial physalins from *Physalis minima* [J]. *Chem Biodivers*, 2005, 2(9): 1164-1173.
- [13] Chen B L, Zhu Q F, Zhang X, et al. An unusual indole-diterpenoid with C-17 norcassane skeleton from *Euphorbia fischeriana* induces HEL cell cycle arrest and apoptosis [J]. *Fitoterapia*, 2022, 159: 105195.
- [14] Al-Sheddi E S. Cytotoxic potential of petroleum ether, ethyl acetate, chloroform, and ethanol extracts of *Lavandula coronopifolia* against human breast carcinoma cell line (MDA-MB-321) [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20(10): 2943-2949.
- [15] Mehmood T, Nasir Q, Younis I, et al. Inhibition of mitochondrial dynamics by mitochondrial division inhibitor-1 suppresses cell migration and metastatic markers in colorectal cancer HCT116 cells [J]. *J Exp Pharmacol*, 2025, 17: 143-157.
- [16] Boonsombat J, Chawengrum P, Mahidol C, et al. A new 22, 26-seco physalin steroid from *Physalis angulata* [J]. *Nat Prod Res*, 2020, 34(8): 1097-1104.
- [17] Cuong L C V, Dat T T H, Nhiem N X, et al. The antimicrobial activities of secosteroids isolated from *Physalis angulata* [J]. *Vietnam J Chem*, 2020, 58(3): 321-326.
- [18] Kawai M, Makino B, Yamamura H, et al. Upon 'physalin L' isolated from *Physalis minima* [J]. *Phytochemistry*, 1996, 43(3): 661-663.
- [19] Sun C P, Qiu C Y, Zhao F, et al. Physalins V-IX, 16, 24-cyclo-13,14-seco withanolides from *Physalis angulata* and their antiproliferative and anti-inflammatory activities [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 4057.
- [20] Wu J P, Li L Y, Li J R, et al. Silencing tautomerization to isolate unstable physalins from *Physalis minima* [J]. *J Nat Prod*, 2022, 85(6): 1522-1539.
- [21] Ma T, Zhang W N, Yang L, et al. Cytotoxic withanolides from *Physalis angulata* var. *villosa* and the apoptosis-inducing effect via ROS generation and the activation of MAPK in human osteosarcoma cells [J]. *RSC Adv*, 2016, 6(58): 53089-53100.
- [22] Sahai M. Pubesanolide, a new withanolide from *Physalis pubescens* [J]. *J Nat Prod*, 1985, 48(3): 474-476.
- [23] Zhang M, Jiang B K, He X Y, et al. New cytotoxic withanolides from *Physalis minima* [J]. *Fitoterapia*, 2020, 146: 104728.

[责任编辑 王文倩]