

裕丹参中 1 个新水溶性酚酸

任英杰^{1,2,3}, 曾梦楠¹, 张明亮^{1,2,3}, 陈小菲^{2,3}, 郑晓珂¹, 唐进法^{1,2,3}, 任献青^{1,2*}, 冯卫生^{1*}

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

2. 河南中医药大学 第一附属医院, 河南 郑州 450003

3. 河南省中药临床应用、评价与转化工程研究中心/河南省中药临床药理学中医药重点实验室/河南省中药安全评价与风险防控工程研究中心, 河南 郑州 450003

摘要: 目的 研究裕丹参 *Salvia miltiorrhiza* (主产于河南南阳的丹参) 的化学成分及其抗哮喘活性。方法 利用硅胶柱色谱、凝胶柱以及制备液相色谱进行分离纯化, 根据波谱数据及理化性质鉴定化合物结构; 采用 β -氨基己糖苷酶释放试验及 RBL-2H3 细胞脱颗粒模型评价所得化合物的抗哮喘活性。结果 从裕丹参醋酸乙酯部位中分离得到 7 个化合物, 分别鉴定为 (S)-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl (2S,3S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-4-((E)-3-((S)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-1-ethoxy-1-oxopropan-2-yl)oxy)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-7-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-carboxylate (**1**)、迷迭香酸 (**2**)、亚油酸甲酯 (**3**)、4-oxononanoic acid (**4**)、(Z)-9-octadecenoic acid (**5**)、(9Z,12Z)-nonadeca-9,12-dienoic acid (**6**)、n-13,16-nonadecadienoic acid (**7**)。活性实验结果显示, 化合物 **1** 能够抑制 β -氨基己糖苷酶的释放, 降低肥大细胞蛋白酶 1 (mouse mast cell protease-1, mMCP-1)、 β -类胰蛋白酶 (β -mast cell tryptase, β -MCT)、组胺 (histamine, HIS) 和白三烯 C4 (leukotriene C4, LTC4) 水平, 显著改善 RBL-2H3 细胞脱颗粒现象。结论 化合物 **1** 为新的水溶性酚酸类化合物, 命名为 9''-丹酚酸 B 单乙酯; 其可能通过抑制肥大细胞脱颗粒发挥抗哮喘作用。

关键词: 裕丹参; 9''-丹酚酸 B 单乙酯; 迷迭香酸; 亚油酸甲酯; 水溶性酚酸; 抗哮喘

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)15-5806-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.15.003

A new water-soluble phenolic acid from *Salvia miltiorrhiza*

REN Yingjie^{1,2,3}, ZENG Mengnan¹, ZHANG Mingliang^{1,2,3}, CHEN Xiaofei^{2,3}, ZHENG Xiaoke¹, TANG Jinfa^{1,2,3}, REN Xianqing^{1,2}, FENG Weisheng¹

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China

3. Henan Engineering Research Center for Clinical Application, Evaluation and Transformation of Traditional Chinese Medicine / Henan Key Laboratory of Clinical Pharmacy of Traditional Chinese Medicine/Henan Engineering Research Center for Safety Evaluation and Risk Prevention of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China

Abstract: Objective To study the chemical constituents of *Salvia miltiorrhiza* and their anti-asthma activity. **Methods** The compounds were isolated and purified by silica gel column chromatography, gel column chromatography and preparative liquid chromatography. Their structures were identified based on spectroscopic data and physicochemical properties. The anti-asthma activity of the obtained compounds was evaluated using β -hexosaminidase release assay and RBL-2H3 cell degranulation model. **Results** Seven compounds were isolated from the ethyl acetate fraction of *S. miltiorrhiza* and identified as (S)-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl (2S,3S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-4-((E)-3-((S)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-1-ethoxy-1-

收稿日期: 2026-04-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82505008); 河南省自然科学基金 (252300421631); 河南省卫生健康委员会国家中医药传承创新中心联合共建科研专项 (2024ZXZX1185); 河南省中医药科研专项 (2025ZY3007); 河南省博士后科研项目资助 (HN2026087); 河南中医药大学第一附属医院博士科研启动基金 (2023BSJJ030)

作者简介: 任英杰, 男, 主管药师, 研究方向为中药药效物质基础研究。E-mail: renyingjie6666@163.com

***通信作者:** 冯卫生, 男, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为中药药效物质基础研究。E-mail: fwsh@hactcm.edu.cn

任献青, 男, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为中医药防治小儿肾脏病、过敏性紫癜等免疫性疾病的临床与基础研究。

E-mail: renxq723@163.com

oxopropan-2-yl)oxy)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-7-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-carboxylate (**1**), rosmarinic acid (**2**), methyl linoleate (**3**), 4-oxononanoic acid (**4**), (*Z*)-9-octadecenoic acid (**5**), (9*Z*,12*Z*)-nonadeca-9,12-dienoic acid (**6**), and *n*-13,16-nonadecadienoic acid (**7**). The bioactivity results showed that compound **1** inhibited the release of β -hexosaminidase, reduced the levels of mouse mast cell protease-1 (mMCP-1), β -mast cell tryptase (β -MCT), histamine (HIS) and leukotriene C4 (LTC4), and significantly ameliorated the degranulation of RBL-2H3 cells. **Conclusion** Compound **1** is a new water-soluble phenolic acid, named 9'''-ethyl salvianolate B, that may exert anti-asthma effect by inhibiting mast cell degranulation.

Key words: *Salvia miltiorrhiza* Bunge; 9'''-ethyl salvianolate B; rosmarinic acid; methyl linoleate; water-soluble phenolic acid; anti-asthma

裕丹参为唇形科鼠尾草属植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 的干燥根及根茎，主产于河南南阳等地区，因其品质优良、有效成分含量高而被视为道地药材之一^[1]。丹参具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痈等功效，广泛应用于心脑血管疾病、肝病、肾病及炎症相关疾病的治疗^[2]。现代研究表明，丹参中的主要活性成分包括脂溶性的二萜醌类（如丹参酮类）和水溶性的酚酸类（如丹酚酸 A、丹酚酸 B、迷迭香酸等），其中酚酸类成分因其显著的抗氧化、抗炎及抗纤维化作用而备受关注^[3]。近年来，围绕丹参酚酸类成分的研究多集中于丹酚酸 B 等已知化合物，而针对道地药材裕丹参中酚酸类化学成分的分离及其新活性成分的挖掘仍不够深入^[4]。值得注意的是，产地及生态环境差异可能导致丹参中次生代谢产物的种类及含量发生显著变化，裕丹参是否含有特有的酚酸类成分，以及这些成分是否具有新的药理活性，均有待进一步研究。

哮喘是一种以气道慢性炎症、气道高反应性和气道重塑为特征的呼吸系统疾病，其发病机制复杂，涉及多种炎症细胞和介质的参与^[5]。肥大细胞是哮喘炎症反应中的关键效应细胞，其脱颗粒释放的组胺、白三烯、类胰蛋白酶及多种细胞因子可直接诱发支气管收缩、黏膜水肿及气道炎症，因此抑制肥大细胞脱颗粒已成为抗哮喘药物研发的重要

策略之一。酚酸类化合物因其良好的抗炎和免疫调节活性，在哮喘防治中展现出潜在的应用价值。然而，目前从道地药材裕丹参中寻找具有抑制肥大细胞脱颗粒活性的新型酚酸类成分的研究尚未见系统报道。为探索裕丹参中具有抗哮喘活性的酚酸类成分，本研究对裕丹参的醋酸乙酯部位进行了系统研究，从中分离得到 7 个化合物，分别为 (*S*)-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-4-((*E*)-3-((*S*)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-1-ethoxy-1-oxopropan-2-yl)oxy)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-7-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-carboxylate (**1**)、迷迭香酸 (rosmarinic acid, **2**)、亚油酸甲酯 (methyl linoleate, **3**)、4-oxononanoic acid (**4**)、(*Z*)-9-octadecenoic acid (**5**)、(9*Z*,12*Z*)-nonadeca-9,12-dienoic acid (**6**)、*n*-13,16-nonadecadienoic acid (**7**)。化合物 **1** 为新的水溶性酚酸类化合物，命名为 9'''-丹酚酸 B 单乙酯。活性实验结果显示，化合物 **1** 能够抑制 β -氨基己糖苷酶的释放，降低肥大细胞蛋白酶 1 (mouse mast cell protease-1, mMCP-1)、 β -类胰蛋白酶 (β -mast cell tryptase, β -MCT)、组胺 (histamine, HIS) 和白三烯 C4 (leukotriene C4, LTC4) 水平，显著改善 RBL-2H3 细胞脱颗粒现象。研究结果不仅有助于丰富裕丹参的化学物质基础，也为抗哮喘先导化合物的发现及道地药材的深度开发利用提供科学依据。

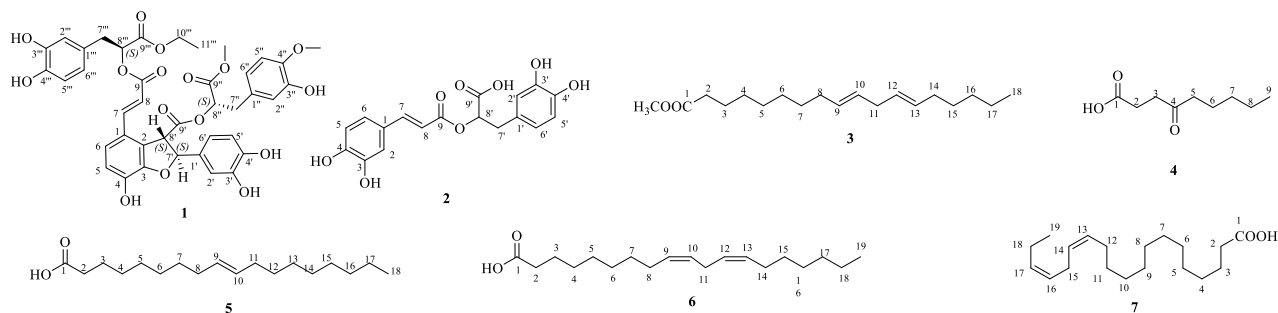


图 1 化合物 1~7 的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of compounds 1—7

1 仪器与材料

Bruker AVANCE III 500 MHz 超导核磁共振仪、Bruker maxis HD 型飞行时间质谱仪(德国 Bruker 公司),柱色谱用硅胶(100~200、200~300 目)及薄层色谱硅胶板(GF₂₅₄,青岛海洋化工厂),MCI gel CHP-20 大孔树脂(日本三菱化学公司),Diaion HP-20 大孔树脂(日本三菱化学公司),Sephadex LH-20 凝胶(Pharmacia Biotech),Toyopearl HW-40 C 凝胶(日本 TOSOH 公司),半制备高效液相色谱系统(赛谱锐思北京科技有限公司),YMC-Pack ODS-A 分离柱(250 mm×20 mm, 5 μm, 日本 YMC 公司)。ODS(40~60 μm)由 YMC 提供。N-1000 型旋转蒸发仪及 SHB-B95A 型循环水式多用真空泵为东京理化仪器有限公司制品;DFZ-3 型真空干燥箱产自上海医用恒温设备厂。所用有机试剂均为分析纯或色谱纯级别。HIS、LTC4、β-MCT 及 mMCP-1 的 ELISA 检测试剂盒均购自江苏酶免生物科技有限公司(批号分别为 MM-0548M1、MM-0395M1、MM-0132M1、MM-45085M1)。胎牛血清(FBS)购自浙江天杭生物科技股份有限公司(四季青);DMEM 培养基购自 Gibco Invitrogen 公司;氨苄青霉素、链霉素、C48/80 及 4-硝基苯基-N-乙酰基-β-D-氨基葡萄糖(PNP-NAG,批号 N9376)均购自美国 Sigma 公司;PHTPP 购自美国 MedChemExpress 公司。

裕丹参于 2020 年 9 月采自河南南阳市方城县,经河南中医学大学陈随清教授及董诚明教授鉴定为唇形科植物丹参 *S. miltiorrhiza* Bge. 的干燥根及根茎,标本(20200901B)存放于河南中医药大学中药化学研究室。

2 方法

2.1 提取与分离

裕丹参干燥根及根茎 50 kg,以 50%丙酮室温浸渍 24 h 后,闪式提取 3 次,过滤,合并滤液,减压浓缩得总浸膏 18.4 kg,提取率为 36.8%。浸膏用水分散后,依次以石油醚、醋酸乙酯、正丁醇萃取,得到各部位。取醋酸乙酯部位(239.0 g)经硅胶柱色谱,以石油醚-二氯甲烷及二氯甲烷-甲醇系统梯度洗脱,得到 8 个组分 G1~G8。G1 经硅胶柱色谱分离,石油醚-醋酸乙酯梯度洗脱得 4 个流分 G1-1~G1-4。G1-3 经 Sephadex LH-20 凝胶柱,70%甲醇洗脱,得到 3 个流分 G1-3-1~G1-3-3。G1-3-1 经半制备高效液相色谱(甲醇-水 73:27,体积流量

3.0 mL/min)制备得到化合物 3(9.3 mg, t_R =15.7 min)和 6(15.7 mg, t_R =17.9 min)。G1-3-3 经半制备高效液相色谱(乙腈-水 55:45,体积流量 3.0 mL/min)制备得到化合物 4(2.3 mg, t_R =16.9 min)、5(12.4 mg, t_R =19.4 min)和 7(17.4 mg, t_R =22.4 min)。G6 上 MCI 柱,含水甲醇洗脱,得到 5 个组分 C6-1~C6-5。G6-4 经 Sephadex LH-20 凝胶柱,以 75%甲醇洗脱,得到 5 个组分 G6-4-1~G6-4-5。G6-4-4 经半制备 HPLC(甲醇-水 72:28,体积流量 3.0 mL/min)制备,得到化合物 1(10.3 mg, t_R =17.2 min)。G6-4-5 经半制备 HPLC(甲醇-水 64:36,体积流量 3.0 mL/min)制备,得到化合物 2(4.1 mg, t_R =19.2 min)。

2.2 细胞培养与分组

RBL-2H3 细胞培养于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中,取对数生长期细胞用于实验。将细胞以 2×10^4 个/mL 的密度,200 μL 接种于 24 孔板,培养 24 h 后分组处理:空白孔(不含细胞,仅加台式液,用于校正背景吸光度)、正常对照组(含细胞,不加任何刺激,用于测定基础 β-氨基己糖苷酶(β-Hex)释放水平,作为脱颗粒的基线参照)、模型组(含细胞,加入 20 μg/mL C48/80 刺激,用于建立脱颗粒模型)、给药组(含细胞,分别加入 1、2.5、5、10、20、40 μmol/L 9''-丹酚酸 B 单乙酯,同时加入 20 μg/mL C48/80,用于评估不同浓度药物对 C48/80 诱导脱颗粒的抑制作用)及总酶组(含细胞,加入 1% Triton X-100,用于裂解细胞以释放全部 β-Hex,作为释放率计算的对照)。药物及 C48/80 均用台式液配制。各组刺激 30 min 后,收集细胞上清液用于后续检测。

2.3 β-Hex 释放率测定

取各组细胞上清液 50 μL,加入 50 μL 1 mmol/L 的 β-Hex 底物溶液(4-硝基苯基-N-乙酰基-β-D-氨基葡萄糖),37 °C 孵育 1 h。加入 150 μL Na₂CO₃/NaHCO₃ 终止液终止反应,于 405 nm 波长处测定吸光度(A)值。按公式计算 β-Hex 释放率。

$$\beta\text{-Hex 释放率} = (A_{\text{实验}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{总酶}} - A_{\text{空白}})$$

$A_{\text{实验}}$ 为各给药组及模型组的 A, $A_{\text{空白}}$ 为空白组 A, $A_{\text{总酶}}$ 为总酶组 A

2.4 肥大细胞脱颗粒相关指标检测及细胞形态观察

取“2.2”项下收集的细胞上清液,按 ELISA 试剂盒说明书操作,分别测定 mMCP-1、β-MCT、HIS 及 LTC4 的水平。将取过上清的细胞用 4% 甲醛固定(400 μL/孔),加入 0.5% 中性红染液(300 μL/孔),

室温染色 10 min。弃去染液，PBS 洗涤 2 次，于倒置显微镜下观察并拍照，记录细胞脱颗粒形态变化。

3 结果

3.1 结构鉴定

化合物 1：无色蜡状固体，易溶于甲醇。HR-TOF-MS 显示准分子离子峰为 m/z 797.508 0 $[M+Na]^+$ （计算值为 797.507 7， $C_{40}H_{38}O_{16}Na$ ），确定分子式为 $C_{40}H_{38}O_{16}$ ，不饱和度为 22。UV λ_{max}^{MeOH} (nm): 208 (3.45), 254 (1.10); IR ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}): 3 363 (羟基), 2 950, 1 733 (酯羰基), 1 609 (芳香环), 1 282, 1 199, 1 030。 1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) 谱（表 1）中，芳香区呈现 3 组 ABX 系统质子信号 δ_H 6.89 (1H, d, $J=2.4$ Hz, H-2'), 6.68 (1H, dd, $J=8.2, 2.4$ Hz, H-6'), 6.59 (1H, d, $J=8.2$ Hz, H-5'); δ_H 6.71 (1H, d, $J=1.9$ Hz, H-2''), 6.35 (1H, dd, $J=8.2, 1.9$ Hz, H-6''), 6.27 (1H, d, $J=8.2$ Hz, H-5''); δ_H 6.58 (1H, d, $J=2.0$ Hz, H-2'''), 6.68 (1H, dd, $J=8.2, 2.0$ Hz, H-6'''), 6.36 (1H, d, $J=8.2$ Hz, H-5'''), 表明分子中含有 3 个 1,3,4-三取代苯环。另有 1 组邻位偶合芳香信号 δ_H 6.77 (1H, d, $J=8.3$ Hz, H-5)、7.21 (1H, d, $J=8.3$ Hz, H-6)，提示存在 1 个 1,2,3,4-四取代苯环。1 组反式双键质子信号 δ_H 7.63 (1H, d, $J=15.9$ Hz, H-7)、6.28 (1H, d, $J=15.9$ Hz, H-8)。此外，还观察到连氧次甲基信号 δ_H 5.89 (1H, d, $J=4.0$ Hz, H-7'), 4.42 (1H, d, $J=4.0$ Hz, H-8'), 以及 δ_H 5.20 (1H, m, H-8''), 5.15 (1H, m, H-8'''), 4.11 (1H, d, $J=6.6$ Hz, H-10''); 2 个甲氧基信号 δ_H 3.81 (3H, s, 4''-OCH₃)、3.65 (3H, s, 9''-OCH₃)；2 个亚甲基信号 δ_H 3.02 (1H, m, H-7''a)、2.89 (1H, m, H-7''b) 和 δ_H 3.01 (2H, m, H-7'''); 1 个甲基信号 δ_H 1.17 (3H, m, H-11'')。 ^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD) 谱显示 40 个碳信号，结合 DEPT 谱可知，存在 4 个酯羰基碳 (δ_C 170.9, 170.4, 169.9, 166.6)；4 组苯环碳信号（共 24 个芳香碳，其中 13 个季碳、11 个叔碳）；1 组反式双键 (δ_C 142.5, 114.9)；4 个连氧碳 (δ_C 86.9, 74.3, 73.5, 61.0)；1 个次甲基碳 (δ_C 56.2)；2 个甲氧基 (δ_C 55.0, 51.4)；2 个亚甲基 (δ_C 36.5, 36.0)；1 个甲基 (δ_C 13.0)。上述波谱特征提示该化合物为水溶性酚酸类多聚体，与丹酚酸 B 类化合物相似。 1H - 1H COSY 谱中，H-5'/H-6'、H-5''/H-6''、H-5'''/H-6'''、H-5/H-6 的相关信号分别证实了 4 个苯环上的邻位偶合关系；H-7'/H-8'相关表明存在-CH(OH)-CH(O)-片段；H-7''a,b/H-8''、H-7'''/H-8'''以及 H-10'''/H-11'''的相关信号分别构建了 3 个侧链自旋体系。

表 1 化合物 1 的 1H -NMR 和 ^{13}C -NMR 数据 (500/125 MHz, CD_3OD)

Table 1 1H -NMR and ^{13}C -NMR data of compound 1 (500/125 MHz, CD_3OD)

碳位	δ_H	δ_C
1		124.9
2		123.2
3		147.8
4		146.5
5	6.77 (d, $J=8.3$ Hz)	117.0
6	7.21 (d, $J=8.3$ Hz)	120.8
7	7.63 (d, $J=15.9$ Hz)	142.5
8	6.28 (d, $J=15.9$ Hz)	114.9
9		166.6
1'		131.8
2'	6.89 (d, $J=2.4$ Hz)	115.0
3'		144.8
4'		143.8
5'	6.59 (d, $J=8.2$ Hz)	115.9
6'	6.68 (dd, $J=8.2, 2.4$ Hz)	117.1
7'	5.89 (d, $J=4.0$ Hz)	86.9
8'	4.42 (d, $J=4.0$ Hz)	56.2
9'		170.9
1''		120.6
2''	6.71 (d, $J=1.9$ Hz)	116.2
3''		144.7
4''		143.9
4''-OCH ₃	3.81 (s)	55.0
5''	6.27 (d, $J=8.2$ Hz)	114.8
6''	6.35 (dd, $J=8.2, 1.9$ Hz)	120.4
7''	3.02 (m), 2.89 (m)	36.5
8''	5.20 (m)	74.3
9''		170.4
9''-OCH ₃	3.65 (s)	51.4
1'''		127.3
2'''	6.58 (d, $J=2.0$ Hz)	116.2
3'''		146.5
4'''		147.5
5'''	6.36 (d, $J=8.2$ Hz)	114.9
6'''	6.68 (dd, $J=8.2, 2.0$ Hz)	117.9
7'''	3.01 (m)	36.0
8'''	5.15 (m)	73.5
9'''		169.9
10'''	4.11 (d, $J=6.6$ Hz)	61.0
11'''	1.17 (m)	13.0

HMBC 谱（图 2）中，关键相关信号：H-2'与 C-1'、C-3'；H-2''与 C-3''；H-5'''与 C-4'''；H-5 与 C-

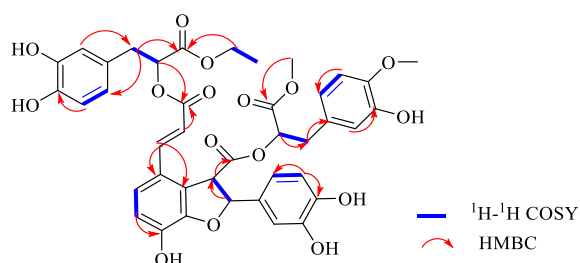


图2 化合物1的 ^1H - ^1H COSY和HMBC相关
Fig. 2 Key ^1H - ^1H COSY and HMBC correlations of compound 1

4; H-7与C-1、C-2; H-8与C-9; H-7'''与C-1'''; H-8'''与C-9'''、C-6''; H-8''与C-7''; H-7''a,b与C-1''; 4''-OCH₃与C-4''; H-7'与C-8'; H-8'与C-9'。综合上述相关信号,并与文献报道的 salviolic acid B^[6]相比,化合物1的结构差异在于其C-9'''位为乙酯结构(-COOCH₂CH₃),而非 salviolic acid B中的游离羧基(-COOH)。该乙氧羰基的存在由HMBC谱中H-10'''(δ_{H} 4.11)与C-9'''(δ_{C} 169.9)的相关信号以及HR-TOF-MS确定的分子式C₄₀H₃₈O₁₆(较 salviolic acid B多出C₂H₄)得以证实。

在NOESY谱中,H-7'(δ_{H} 5.89)与H-8'(δ_{H} 4.42)未检测到明显的相关信号,根据NOE原理,当2个质子空间距离小于0.35 nm时通常可观测到相关;若无相关,则表明二者空间距离较远。在二氢呋喃环体系中,若H-7'与H-8'处于环的同侧(顺式),其空间距离一般在0.25~0.30 nm内,应呈现显著的NOE相关;而若处于异侧(反式),空间距离通常大于0.35 nm,NOE相关信号往往缺失或极弱。因此,本实验中NOE相关的缺失提示H-7'与H-8'可能位于环平面的两侧,即相对构型为反式。由于C-8''和C-8'''位于柔性的脂肪族侧链上,构象自由度较大,NOESY数据无法明确其相对构型。为此,采用量子化学方法对可能的立体异构体进行了¹³C-NMR化学位移计算。使用GIAO方法在B3LYP/6-311G(d,p)水平下计算各构型的NMR参数,并通过DP4⁺概率分析对实验与计算化学位移进行比较。结果表明,构型(7'S,8'S,8''S,8'''S*)具有最高置信度,DP4⁺概率为98.9%。因此,化合物1的相对构型确定为上述构型。再利用TDDFT[B3LYP/6-311G(d,p)]方法对2种绝对构型进行ECD计算,将计算值和实测值进行拟合。结果表明,实测ECD与计算ECD构型的图谱(图3)一致,因此化合物1的绝对构型为7'S,8'S,8''S,8'''S,经SciFinder检索,该化

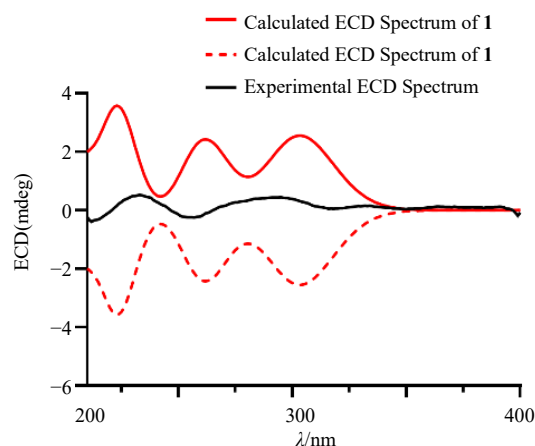


图3 化合物1的实验和计算ECD图谱

Fig. 3 Experimental and calculated ECD spectra of compound 1

合物为未见报道的新化合物,命名为9'''-丹酚酸B单乙酯。其¹H-NMR和¹³C-NMR数据见表1。

化合物2:无色蜡状固体,易溶于甲醇。ESI-MS m/z : 361.1 [M+H]⁺,分子式为C₁₈H₁₆O₈,不饱和度为11。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.54 (1H, d, J = 15.9 Hz, H-7), 7.03 (1H, d, J = 1.9 Hz, H-2), 6.77 (1H, dd, J = 8.1, 1.9 Hz, H-6), 6.76 (1H, d, J = 8.1 Hz, H-5), 6.76 (1H, overlapped, H-2'), 6.75 (1H, overlapped, H-6'), 6.74 (1H, overlapped, H-5'), 6.28 (1H, d, J = 15.9 Hz, H-8), 5.15 (1H, m, H-8'), 3.11 (1H, m, H-7'a), 2.99 (1H, m, H-7'b); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 128.8 (C-1), 115.1 (C-2), 144.6 (C-3), 145.7 (C-4), 116.1 (C-5), 120.3 (C-6), 145.8 (C-7), 114.8 (C-8), 167.3 (C-9), 126.4 (C-1'), 113.7 (C-2'), 148.2 (C-3'), 143.7 (C-4'), 113.6 (C-5'), 121.6 (C-6'), 36.9 (C-7'), 74.6 (C-8'), 173.8 (C-9')。以上波谱数据与文献报道基本一致^[7],故鉴定化合物2为迷迭香酸。

化合物3:黄色蜡状固体,易溶于甲醇。ESI-MS m/z : 295.2 [M+H]⁺,分子式为C₁₉H₃₄O₂,不饱和度为3。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 5.37 (1H, m, H-12), 5.32 (1H, m, H-10), 5.31 (1H, m, H-13), 5.29 (1H, m, H-9), 3.64 (3H, s, 1-OCH₃), 2.32 (2H, m, H-2), 2.78 (2H, m, H-11), 2.06 (2H, m, H-8), 2.05 (2H, m, H-14), 1.71 (2H, m, H-3), 1.33 (2H, m, H-4), 1.33 (2H, m, H-6), 1.33 (2H, m, H-15), 1.31 (2H, m, H-5), 1.30 (2H, m, H-7), 1.29 (2H, m, H-16), 1.29 (2H, m, H-17), 0.91 (3H, m, H-18); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 175.9 (C-1), 51.9 (1-OCH₃), 34.8 (C-2), 28.2 (C-3), 30.2 (C-

4), 30.2 (C-5), 30.2 (C-6), 30.5 (C-7), 26.5 (C-8), 130.9 (C-9), 130.9 (C-10), 26.0 (C-11), 129.1 (C-12), 129.1 (C-13), 28.1 (C-14), 30.2 (C-15), 30.7 (C-16), 23.6 (C-17), 14.4 (C-18)。以上波谱数据与文献报道基本一致^[8], 故鉴定化合物 **3** 为亚油酸甲酯。

化合物 **4**: 黄色蜡状固体, 易溶于甲醇。ESI-MS m/z : 173.1 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_9H_{16}O_3$, 不饱和度为 2。 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.73 (2H, m, H-3), 2.64 (2H, m, H-5), 2.46 (2H, m, H-2), 1.59 (2H, m, H-6), 1.32 (2H, m, H-7), 1.28 (2H, m, H-8), 0.90 (3H, m, H-9); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 178.5 (C-1), 31.3 (C-2), 36.7 (C-3), 209.1 (C-4), 42.7 (C-5), 27.7 (C-6), 23.5 (C-7), 22.4 (C-8), 13.9 (C-9)。以上波谱数据与文献报道基本一致^[9], 故鉴定化合物 **4** 为 4-oxononanoic acid。

化合物 **5**: 黄色蜡状固体, 易溶于甲醇。ESI-MS m/z : 283.3 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_{18}H_{34}O_2$, 不饱和度为 2。 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.35 (1H, m, H-9), 5.31 (1H, m, H-10), 2.36 (2H, m, H-2), 2.35 (2H, m, H-8), 2.33 (2H, m, H-11), 2.02 (2H, m, H-3), 1.64 (2H, m, H-7), 1.64 (2H, m, H-12), 1.25 (16H, m, H-4~6, 13~17), 0.89 (3H, m, H-18); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 179.5 (C-1), 33.9 (C-2), 22.7 (C-3), 29.4 (C-4), 29.0 (C-5), 29.2 (C-6), 29.7 (C-7), 29.7 (C-8), 129.7 (C-9), 130.0 (C-10), 27.2 (C-11), 29.6 (C-12), 24.7 (C-13), 29.7 (C-14), 29.4 (C-15), 29.6 (C-16), 31.9 (C-17), 14.0 (C-18)。以上波谱数据与文献报道基本一致^[10], 故鉴定化合物 **5** 为 (Z)-9-十八碳烯酸 (油酸)。

化合物 **6**: 黄色蜡状固体, 易溶于甲醇。ESI-MS m/z : 251.3 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_{18}H_{34}$, 不饱和度为 2。 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.37 (1H, m, H-9), 5.35 (2H, m, H-10, 12), 5.34 (1H, m, H-13), 2.77 (2H, m, H-2), 2.34 (2H, m, H-14), 2.06 (2H, m, H-3), 1.63 (2H, m, H-8), 1.63 (2H, m, H-15), 1.31 (10H, m, H-4~7, 16), 1.28 (2H, m, H-17), 1.26 (2H, m, H-18), 0.89 (3H, m, H-19); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 179.1 (C-1), 29.8 (C-2), 29.4 (C-3), 25.6 (C-4), 27.2 (C-5), 29.1 (C-6), 29.2 (C-7), 31.6 (C-8), 127.7 (C-9), 128.2 (C-10), 34.0 (C-11), 130.0 (C-12), 131.0 (C-13), 31.9 (C-14), 29.6 (C-15), 29.7 (C-16), 24.7 (C-17), 22.7 (C-18), 14.2 (C-19)。以上波谱数据与文献报道基本一致^[11], 故鉴定化合物 **6** 为 (9Z,12Z)-nonadeca-9,12-dienoic acid。

化合物 **7**: 黄色蜡状固体, 易溶于甲醇。ESI-MS m/z : 295.3 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_{19}H_{34}O_2$, 不饱和度为 3。 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.36 (1H, m, H-14), 5.35 (1H, m, H-13), 5.34 (1H, m, H-16), 5.31 (1H, m, H-17), 2.36 (2H, m, H-2), 2.03 (2H, m, H-11), 2.01 (2H, m, H-15), 1.63 (2H, m, H-3), 1.30 (18H, m, H-4~10, 12, 18), 0.87 (3H, m, H-19); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 180.2 (C-1), 31.9 (C-2), 24.7 (C-3), 29.3 (C-4), 29.6 (C-5), 29.7 (C-6), 29.4 (C-7), 29.7 (C-8), 29.7 (C-9), 29.7 (C-10), 29.4 (C-11), 29.7 (C-12), 130.0 (C-13), 128.1 (C-14), 29.7 (C-15), 127.9 (C-16), 130.2 (C-17), 22.7 (C-18), 14.1 (C-19)。以上波谱数据与文献报道基本一致^[12], 故鉴定化合物 **7** 为 *n*-13,16-nonadecadienoic acid。

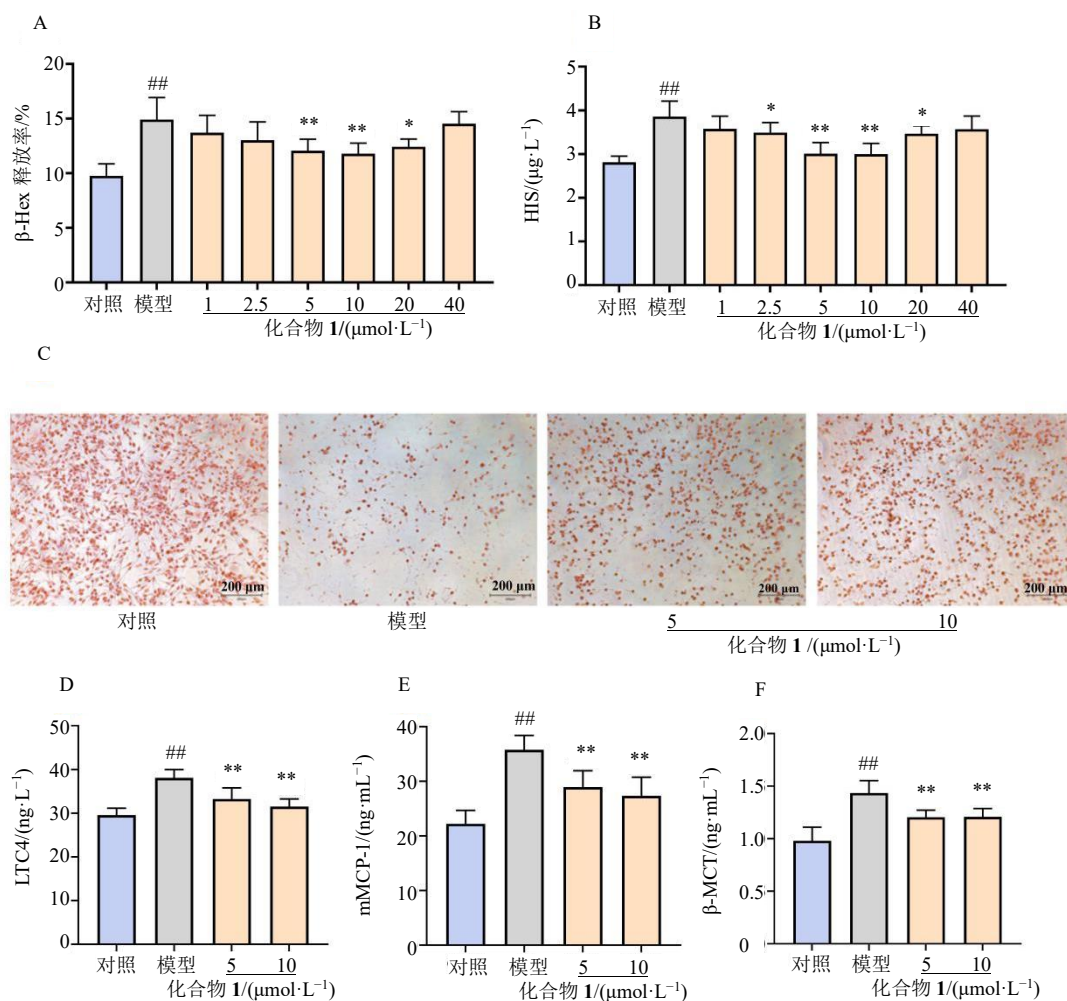
3.2 对 C48/80 诱导 RBL-2H3 细胞脱颗粒的抑制作用

采用 C48/80 诱导 RBL-2H3 细胞脱颗粒体外模型模拟体外肥大细胞脱颗粒现象, 对化合物 **1** 进行活性筛选。结果显示, 与对照组相比, 20 $\mu g/mL$ C48/80 溶液处理细胞 30 min 后, RBL-2H3 细胞形态由梭变圆, 且 β -Hex、HIS、mMCP-1、 β -MCT、LTC4 释放率明显增加 ($P<0.01$); 给药化合物 **1** 可显著逆转此现象 ($P<0.05$ 、0.01), 见图 4, 提示化合物 **1** 可抑制肥大细胞的活化和脱颗粒, 具有显著的抗哮喘活性。

4 讨论

裕丹参作为道地药材, 其化学成分研究多集中在丹酚酸 B、迷迭香酸等已知酚酸成分^[13]。本研究首次从裕丹参醋酸乙酯部位分离得到 1 个新水溶性酚酸化合物 (**1**) 以及 6 个已知化合物, 其中化合物 **3**~**7** 为脂肪酸类衍生物。脂肪酸类成分的存在可能与裕丹参的脂溶性部位共萃取有关, 但其是否协同发挥抗炎活性值得进一步探究。

化合物 **1** 的化学结构属于典型的多聚酚酸类, 与文献报道的 *salvianolic acid B*^[6] 相比, 其区别在于 C-9'' 位为乙酯结构 ($-COOCH_2CH_3$) 而非游离羧基。这一结构差异可能影响化合物的极性与跨膜能力。酚酸类化合物的抗哮喘活性已被初步报道。例如, 丹酚酸 B 可通过抑制 ERK1/2/p38 信号通路下调 MUC5AC 过度表达, 改善气道高反应性^[14]; 迷迭香酸则能抑制肥大细胞释放组胺及白三烯^[15]。本研究结果显示, 化合物 **1** 能够显著抑制 C48/80 诱导的 RBL-2H3 细胞脱颗粒, 提示化合物 **1** 可能通过稳定



A-对 RBL-2H3 细胞 β -Hex 释放的影响；B-对 RBL-2H3 细胞 HIS 水平的影响；C-中性红染色液对 RBL-2H3 细胞的脱颗粒反应进行染色检测。D-对 RBL-2H3 细胞 LTC4 水平的影响；E-对 RBL-2H3 细胞 mMCP-1 水平的影响；F-对 RBL-2H3 细胞 β -MCT 水平的影响。与对照组比较：^{##} $P < 0.01$ ；与模型组比较：^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ 。

A-Effects on β -hexosaminidase (β -Hex) release in RBL-2H3 cells; B-Effects on histamine (HIS) levels in RBL-2H3 cells; C-Detection of RBL-2H3 cell degranulation by neutral red staining; D-Effects on leukotriene C4 (LTC4) levels in RBL-2H3 cells; E-Effects on mouse mast cell protease-1 (mMCP-1) levels in RBL-2H3 cells; F-Effects on β -mast cell tryptase (β -MCT) levels in RBL-2H3 cells. ^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$ vs model group.

图 4 化合物 1 体外干预 C48/80 诱导 RBL-2H3 细胞脱颗粒的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 4 Effects of compound 1 on C48/80-induced degranulation in RBL-2H3 cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

肥大细胞膜或干扰脱颗粒关键信号通路发挥作用。

肥大细胞脱颗粒是哮喘炎症反应的中心环节之一。C48/80 是一种经典的肥大细胞脱颗粒诱导剂，其作用机制与激活 G 蛋白、促进 Ca^{2+} 内流及下游 Syk/PI3K/AKT 信号通路相关。Salviamarinic acid B 能同时抑制多种脱颗粒产物的释放，暗示其可能作用于脱颗粒的早期上游事件（如 Ca^{2+} 信号或 Syk 磷酸化）。然而，本研究分离得到的化合物 1 质量少（仅 10.3 mg），在完成初步活性筛选后已无足够样品用于深入的作用机制研究（如信号通路磷酸化检测、靶点结合实验）及动物体内药效学评价，这是

本研究的最大局限性。

鉴于化合物 1 在体外展现出明确的抑制肥大细胞脱颗粒活性，且其结构区别于已知丹酚酸类化合物，值得进一步开发。为解决样品来源问题，后续研究将重点探索：（1）通过化学合成或半合成途径制备 salviamarinic acid B 及其衍生物，以获得足量化合物；（2）在此基础上，采用转录组学或蛋白组学筛选其潜在作用靶点；（3）构建 OVA 诱导的小鼠哮喘模型，评价其体内药效及安全性。合成策略不仅可突破天然产物微量获取的瓶颈，还有助于开展系统的构效关系研究，为开发新型抗哮喘先导化合

物奠定基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2025: 80-81.
- [2] Ren Y J, Cao Y G, Zeng M N, *et al.* Ten undescribed diterpenoid quinones derived from the *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Phytochemistry*, 2022, 200: 113224.
- [3] 赵炳贤, 任英杰, 曹彦刚, 等. 裕丹参醋酸乙酯部位化学成分研究 [J]. *中药材*, 2023, 46(7): 1697-1700.
- [4] 万新焕, 王瑜亮, 周长征, 等. 丹参化学成分及其药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2020, 51(3): 788-798.
- [5] 段亚辉, 秦雪梅, 李震宇. 中药干预哮喘的作用机制及调控信号通路研究进展 [J]. *中草药*, 2019, 50(15): 3700-3706.
- [6] 田介峰, 阎红, 王瑞静, 等. 丹参多酚酸提取物化学成分的分离与鉴定 [J]. *中草药*, 2018, 49(21): 5024-5028.
- [7] 李路军, 虞丽娟, 吴正治, 等. 柔荑香茶菜醋酸乙酯部位化学成分研究 [J]. *中草药*, 2015, 46(3): 339-343.
- [8] Xiong L X, Guo S U, Jiang F, *et al.* Preliminary analysis, separation, and purification of the chemical components of minnan preserved radish produced in different years [J]. *Mod Food Sci Technol*, 2016, 32: 309-313.
- [9] de Ferron P, Thibon C, Shinkaruk S, *et al.* Aromatic potential of Bordeaux grape cultivars: Identification and assays on 4-oxononanoic acid, a γ -nonalactone precursor [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(47): 13344-13352.
- [10] Zhang Z X, Wang Y F, Zhang Y, *et al.* Study on the chemical constituents of *Agriolimax agrestis* (II) [J]. *Nat Prod Res Dev*, 2022, 34: 63-69.
- [11] 杨孟妮, 张慧, 刘娟, 等. 叶下珠化学成分研究 [J]. *中草药*, 2016, 47(20): 3573-3577.
- [12] Zhan H C, Ma Y X, Fu X, *et al.* Chemical constituents of soy germ [J]. *Chem Nat Compd*, 2018, 54(3): 425-428.
- [13] Zeng M N, Wu Y Y, Ren Y J, *et al.* A new phenolic acid isolated from *Salvia miltiorrhiza* ameliorates OVA-induced allergic asthma by regulation of Th17/Treg cells and inflammation through the TLR4 pathway [J]. *Chin J Nat Med*, 2025, 23(12): 100007.
- [14] Guan Y, Zhu J P, Shen J, *et al.* Salvianolic acid B improves airway hyperresponsiveness by inhibiting MUC5AC overproduction associated with Erk1/2/P38 signaling [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 824: 30-39.
- [15] Jia B M, Zeng H L, Shang J L, *et al.* Inhibitory effect of rosmarinic acid on IgE-triggered mast cell degranulation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 194.

[责任编辑 王文倩]