

金属螯合物8-羟基喹啉及其衍生物的药理作用研究概况

马洪玲^{1*}, 王惠^{2#}(1.泰安市第一人民医院, 山东泰安 271000; 2.济南再生医学与转化医学研究院, 济南 250000)

中图分类号 R914.4; R966 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)31-4447-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.31.41

摘要 目的: 了解金属螯合物8-羟基喹啉(8HQ)及其衍生物的药理作用, 为具有多种药理活性的新药研发奠定基础。方法: 以“8-羟基喹啉”“金属螯合物”“药理作用”“8HQ”“Metal chelate”“Pharmacological effects”等为关键词, 组合查询PubMed、谷歌学术及Elsevier电子期刊等数据库中2000年1月至2015年1月的有关文献, 对8HQ及其衍生物的药理作用进行综述。结果与结论: 共查阅到相关文献105篇, 其中有效文献30篇。研究表明, 8HQ及其衍生物在体内与金属离子螯合并可表现出多种药理作用, 如治疗神经退行性疾病、抗肿瘤、抗微生物、抗氧化及抗糖尿病等; 其研究与应用前景广阔, 可为寻找高效、低毒、具有多种明显药理作用的新型桥联配合物提供化学物质基础。

关键词 8-羟基喹啉; 金属螯合物; 药理作用

8-羟基喹啉(8HQ)是多种单羟基喹啉异构体中唯一一个能与金属离子螯合的化合物^[1], 常被用作农业杀虫剂及纺织、木材等工业防腐剂。因其具有较强的亲脂性和金属螯合能力, 近年来在医药领域被用于治疗神经衰退、抗肿瘤、抗微生物感染等, 并表现出了极大的潜力。为了进一步了解8HQ及其衍生物的药理作用, 笔者以“8-羟基喹啉”“金属螯合物”“药理作用”“8HQ”“Metal chelate”“Pharmacological effects”等为关键词, 组合查询PubMed、谷歌学术及Elsevier电子期刊等数据库中2000年1月至2015年1月的有关文献。结果共查询到相关文献105篇, 其中有效文献30篇, 现综述如下。

1 几种典型的8HQ衍生物及其结构

8HQ具有分子内络盐结构, 含有1个酸性基和1个其他配位基的一价二齿配体, 能与金属离子形成稳定的六元环。在此结构基础上, 对其进行修饰或改造, 可合成出多种能与金属离子螯合并表现出明显药理作用的化合物, 如氯碘羟喹(CQ)、5-[[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]甲基]-8HQ(VK-28)、5-[[4-(丙-2-炔基)哌嗪-1-基]甲基]-8HQ(HLA-20)、5-[[甲基(丙-2-炔基)氨基]甲基]-8HQ(M-30)、化合物3-32等。其中, CQ具有亲脂性, 可与金属离子形成稳定的络合物; VK-28是一类与Fe²⁺结合力较强的8HQ衍生物, 能透过血脑屏障, 在6-羟基多巴毁损的大鼠模型上显示出神经保护作用^[2-3]; HLA-20和M-30是VK-28与具有单胺氧化酶(MAO)抑制活性的雷沙吉兰在不同条件下合成的两种高效铁离子螯合剂; 化合物3-32是一种多靶点金属离子螯合物, 由HLA-20与利伐替明结合而成, 可透过血脑屏障与脑内金属离子螯合从而发挥药理作用。几种典型的8HQ衍生物及其结构见图1。

2 8HQ及其衍生物的药理作用

2.1 用于治疗神经退行性疾病

神经退行性疾病如阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)及肌萎缩脊髓侧索硬化症(ALS)等有不同的致病因素, 但却有着相似的发病原因, 如蛋白质聚集与氧化应激反应等。研究表明, 在AD患者的老年斑中含有高浓度的金属离子, 包括Zn²⁺

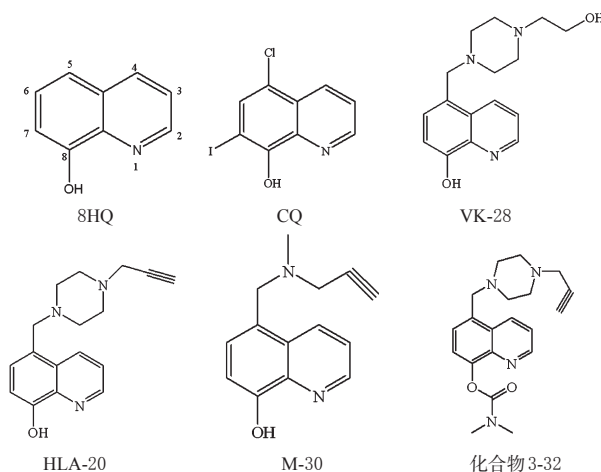


图1 几种典型的8HQ衍生物

和Fe³⁺等, 这些具备氧化还原活性的金属离子含量的增加能够在特定的大脑区域产生活性氧(ROS), 继而引发脂质过氧化反应并产生具有细胞毒活性的醛类物质^[4]。因此, 以金属螯合为靶点的神经退行性疾病的治疗策略成为众多治疗策略中的首选。

一种完美的螯合物, 其对相应的金属离子只需具有中等的亲和力, 且无毒、高效、易排出体外^[5]。近年来, 出现了许多化合物如CQ、VK-28、HLA-20、M-30等, 其与金属离子螯合后均表现出较强的抗神经退行性疾病活性^[6-7]。其中, CQ是一种可顺利通过血脑屏障并对Cu²⁺等均有较强亲和力的双齿配体药物, 其螯合位点是喹啉环的氮原子以及酚环上的氧原子; 此外, 酚环上的卤素还能增加分子的脂溶性, 使CQ更易通过大脑靶位点进入脑部。研究表明, CQ对AD^[8]、PD^[9]和亨廷顿舞蹈症^[10]这3种神经退行性疾病均有一定效果。CQ能使细胞内金属离子水平正常化, 主要机制与其能与金属离子螯合、提高金属酶如铜/锌超氧化物歧化酶(SOD)、细胞色素C氧化酶等的活性、抑制金属离子的转运^[11]等方面有关。VK-28可对神经细胞起到保护作用, 这与其能够抑制Fe³⁺介导的线粒体膜脂质的过氧化反应有关。但体内外试验均表明, 其无MAO抑制作用^[12]。Pollak Y等^[13]运用多靶点药物设计理念, 将VK-28与PD治疗药拉多替吉的炔丙胺药效团结合, 得到了化合物HLA-

* 主管药师。研究方向: 药事管理。电话: 0538-2196767。E-mail: 369670882@qq.com

研究员。研究方向: 神经细胞再生与转化。电话: 0531-88885825。E-mail: 7765wh@163.com

20、M-30。HLA-20与M-30均对金属离子 Fe^{3+} 、 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 具有温和的螯合能力。经体内外试验证实,两者均具有 Fe^{3+} 结合能力,可选择性地抑制脑MAO的B型活性,清除自由基,抑制线粒体膜脂质过氧化,半数抑制浓度(IC_{50})值低至微摩尔级,且血脑屏障通透性良好,因此在AD治疗药研究方面开发潜力巨大。

此外,为降低金属螯合物的毒副作用,Zheng H等^[14]将HLA-20与乙酰胆碱酯酶抑制剂利伐斯替明的药效基团联合,生成了一类新型的多靶点前药3-32。该化合物在体内能代谢为含8HQ的药效片段HLA-20,在脑内继续发挥其金属离子螯合作用。此种方法不仅使其具有多靶点作用,并且增加了金属螯合物的脑选择性,减弱了其在外周的副作用。

2.2 抗肿瘤活性

在肿瘤细胞内,高浓度存在的 Fe^{3+} 能产生ROS而发生脂质过氧化反应,为肿瘤细胞的生长提供营养。近年来,许多研究发现金属螯合物8HQ及其衍生物与金属离子螯合后表现出明显的抗肿瘤作用。如Shaw AY等^[15]分析了不同类型的8HQ衍生物的构效关系,发现8HQ是抗肿瘤的主要药效基团。Barilli A等^[16]合成出了16个8HQ衍生物,该类衍生物与过渡金属 Cu^{2+} 、 Fe^{3+} 、 Co^{2+} 、 Ni^{2+} 形成螯合物后对宫颈癌HeLa细胞均表现出较强的抑制活性,其中化合物L14是由2个8HQ合成且抗肿瘤活性最强,其机制或是在体内与金属离子螯合后发生氧化应激诱导和未折叠蛋白反应来参与半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(Caspase)依赖的细胞凋亡途径。

Prachayasittikul S等^[17]发现,5-Nu-M-8HQ是最具潜力的金属螯合物,其 IC_{50} 值远小于阳性对照药5-氟尿嘧啶;另一种螯合物5-Iu-M-8HQ则表现出较强的抗氧化活性。Daniel KG等^[18]发现,8HQ-铜(II)配合物 $[Cu(8HQ)_2]$ 能选择性抑制白血病细胞蛋白酶体糜蛋白酶样活性,诱导白血病细胞凋亡。

Maclean KH等^[19]认为,CQ能显著降低伯基特淋巴瘤及运动失调性毛细血管扩张症的发生,后者可诱发白血病。此外,CQ对肺癌A549细胞及恶性胶质瘤A172细胞均具有明显的细胞毒活性,这与其诱导肿瘤细胞 G_2/M 期阻滞和促进肿瘤细胞自噬作用有关^[20]。Daniel KG等^[21]发现,CQ与吡啶二硫代氨基甲酸盐能有效地结合 Cu^{2+} 形成新型螯合物,具有蛋白酶体抑制作用,且能够诱导肿瘤细胞凋亡。但这类化合物对正常细胞和非转化细胞没有活性,只对那些培养在含 Cu^{2+} 环境中的乳腺癌细胞等癌前细胞发挥细胞毒作用。

2.3 抗微生物活性

8HQ及其衍生物具有明显的抗微生物活性,包括抗菌活性、抗病毒活性、抗疟活性及抗寄生虫活性等。

2.3.1 抗菌活性 8HQ的亲脂性是金属螯合物抗菌活性的关键因素。螯合物5-Iu-M-8HQ除具有抗肿瘤活性外,还对多种革兰阳性菌、阴性菌及耐药菌如金黄色葡萄球菌、粪肠球菌、白色念珠菌等均呈现出较强的抑制活性,其最低抑菌浓度(MIC)值为 $27.58 \mu\text{mol/L}$,与阳性对照药氨基苄青霉素($26.97 \mu\text{mol/L}$)的抗菌活性相当^[22]。Vanparia SF等^[23]将8HQ与磺胺合成出了一种4-苯磺酰胺,其具有较强的细胞膜渗透活性,对革兰阳性菌表现出更强且更敏感的抑制活性。

2.3.2 抗病毒活性 Ezgimen M等^[24]合成了26个以8HQ为骨架的化合物,并利用高通量筛选技术发现,8HQ骨架是抑制西尼罗病毒丝氨酸蛋白酶活性的必需基团,其中化合物14的抑制活性最强, IC_{50} 值为 $2.01 \mu\text{mol/L}$ 。此外,当8HQ与过渡金属离子螯合后能显著抑制逆转录酶的活性,进而阻断劳斯氏肉

瘤病毒和单纯疱疹病毒的复制^[25]。

2.3.3 抗疟活性 人类在长期与疟疾作斗争的过程中筛选出了大量的防疟药,其中喹啉类化合物最经济有效,当其与过渡金属离子螯合后抗疟活性更强。8HQ-Fe螯合剂的抗疟机制大致有3种^[26]:(1)与疟原虫代谢所必需的铁螯合,造成疟原虫“铁饥饿”,从而抑制其正常生长;(2)螯合剂在红细胞外与铁形成复合物,然后进入红细胞内迅速产生自由基,对疟原虫产生毒性作用;(3)与疟原虫铁的利用无关,而是通过免疫反应机制导致疟原虫死亡。

2.3.4 抗寄生虫活性 氧化应激反应在寄生虫体内(如弓形虫、恶性疟原虫等)的敏感度更高,而且同样依赖糖酵解途径产生能量^[27]。Reis DC等^[28]认为,8-羟基-5-硝基喹啉与金属离子 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 等形成的螯合物具有较强的抗寄生虫活性,如对弓形虫的 IC_{50} 值为 78.6 nmol/L 。随后利用计算机筛选模型发现,8HQ中喹啉环的C-5位是8HQ衍生物抗寄生虫活性的必需基团。Suksrichavalit T等^[29]研究发现,螯合后8HQ-Sb、5-Cl-8HQ-Sb、CQ-Sb比 $SbCl_5$ 和8HQ衍生物单体具有更强的抗寄生虫活性。

2.4 其他

8HQ及其衍生物除了具有上述显著的药理作用之外,还具有潜在的抗氧化、抗糖尿病活性等。

SOD是最常用的抗氧化活性酶,能将超氧化物转化成 H_2O_2 或 O_2 ,但其有效期短、脂溶性低等特点限制了其抗氧化活性的应用^[30]。利用SOD活性测定发现,8HQ、5-Nu-M-8HQ、5-Iu-M-8HQ能与金属离子形成螯合物并表现出与SOD相当的抗氧化活性,其中化合物5-碘代尿嘧啶-8HQ-Mn的抗氧化活性最强, IC_{50} 值是8HQ的3倍。

8HQ作为 Zn^{2+} 载体,在体内能够促进胰岛素的分泌,并通过介导 Zn^{2+} 依赖性的叉头框蛋白1(Fox-1)磷酸化作用而抑制糖异生来发挥抗糖尿病活性。

3 结语

过渡金属离子如 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Fe^{3+} 、 Ni^{2+} 等在维持机体各种生理功能的稳态方面起到了重要作用,也是许多疾病的致病因素之一,尽管其机制还不完全清楚,但多种疾病如神经退行性疾病、肿瘤的发生、各种微生物感染等都与金属离子的动态平衡息息相关,金属离子清除的过程即是毒性降低的过程。8HQ及其衍生物可直接调解体内金属离子浓度或通过改变相关蛋白的金属结合能力来控制体内的金属离子浓度,使多种疾病的治愈成为可能。因此,8HQ及其衍生物已成为一类极具潜力的多活性螯合剂,这为寻找高效、低毒、具有多种明显生理活性的新型桥联配合物提供了化学基础。

参考文献

- [1] Crichton RR, Dexter DT, Ward RJ. Metal based neurodegenerative diseases-from molecular mechanisms to therapeutic strategies[J]. *Coord Chem Rev*, 2008, 252(10/11): 1 189.
- [2] Di Vaira M, Bazzalupi C, Orioli P, et al. Clioquinol, a drug for Alzheimer's disease specifically interfering with brain metal metabolism; structural characterization of its zinc (II) and copper (II) complexes[J]. *Inorg Chem*, 2004, 43(13): 3 795.
- [3] Youdim MB, Grünblatt E, Mandel S. The copper chelator, D-penicillamine, does not attenuate MPTP induced dopamine depletion in mice[J]. *J Neural Transm*, 2007, 114

- (2):205.
- [4] Crichton RR, Dexter DT, Ward RJ. Brain iron metabolism and its perturbation in neurological diseases[J]. *J Neural Transm*, 2011, 118(3):301.
- [5] Storr T, Merkel M, Song-Zhao GX, *et al.* Synthesis, characterization and metal coordinating ability of multifunctional carbohydrate-containing compounds for Alzheimer's therapy[J]. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(23):7 453.
- [6] Zheng H, Gal S, Weiner LM, *et al.* Novel multifunctional neuroprotective iron chelator-monoamine oxidase inhibitor drugs for neurodegenerative diseases: in vitro studies on antioxidant activity, prevention of lipidperoxide formation and monoamine oxidase inhibition[J]. *J Neurochem*, 2005, 95(1):68.
- [7] Deraeve C, Boldron C, Maraval A, *et al.* Preparation and study of new poly-8-hydroxyquinoline chelators for an anti-Alzheimer strategy[J]. *Chemistry*, 2008, 14(2):682.
- [8] Adlard PA, Cherny RA, Finkelstein DI, *et al.* Rapid restoration of cognition in Alzheimer's transgenic mice with 8-hydroxy quinoline analogs is associated with decreased interstitial abeta[J]. *Neuron*, 2008, 59(1):43.
- [9] Kaur D, Yantiri F, Rajagopalan S, *et al.* Genetic or pharmacological iron chelation prevents MPTP-induced neurotoxicity in vivo: a novel therapy for Parkinson's disease [J]. *Neuron*, 2003, 37(6):899.
- [10] Nguyen T, Hamby A, Massa SM. Clioquinol down-regulates mutant huntingtin expression in vitro and mitigates pathology in a Huntington's disease mouse model[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2005, 102(33):11 840.
- [11] Park MH, Lee SJ, Byun HR, *et al.* Clioquinol induces autophagy in cultured astrocytes and neurons by acting as azinc ionophore[J]. *Neurobiol Dis*, 2011, 42(3):242.
- [12] Mann JJ, Emslie G, Baldessarini RJ, *et al.* ACNP task force report on SSRIs and suicidal behavior in youth[J]. *Neuropsychopharmacol*, 2006, 31(3):473.
- [13] Pollak Y, Mechlovich D, Amit T, *et al.* Effects of novel neuroprotective and neurorestorative multifunctional drugs on iron chelation and glucose metabolism[J]. *J Neural Transm*, 2013, 120(1):37.
- [14] Zheng H, Youdim MB, Fridkin M. Site-activated multifunctional chelator with acetylcholinesterase and neuroprotective-neurorestorative moieties for Alzheimer's therapy[J]. *J Med Chem*, 2009, 52(14):4 095.
- [15] Shaw AY, Chang CY, Hsu MY, *et al.* Synthesis and structure-activity relationship study of 8-hydroxyquinoline-derived Mannich bases as anticancer agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(7):2 860.
- [16] Barilli A, Atzeri C, Bassanetti I, *et al.* Oxidative stress induced by copper and iron complexes with 8-hydroxyquinoline derivatives causes paraptotic death of HeLa cancer cells[J]. *Mol Pharm*, 2014, 11(4):1 151.
- [17] Prachayasittikul S, Worachartcheewan A, Pingaew R, *et al.* Metal complexes of uracil derivatives with cytotoxicity and superoxide scavenging activity[J]. *Lett Drug Des Dis*, 2012, 9(3):282.
- [18] Daniel KG, Gupta P, Harbaeh RH, *et al.* Organic copper complexes as a new class of proteasome inhibitors and apoptosis inducers in human cancer cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 67(6):1 139.
- [19] Maclean KH, Dorsey FC, Cleveland JL, *et al.* Targeting lysosomal degradation induces p53-dependent cell death and prevents cancer in mouse models of lymphoma genesis[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(1):79.
- [20] Park BC, Park SH, Pack SH, *et al.* Chloroquine-induced nitric oxide increase and cell death is dependent on cellular GSH depletion in A172 human glioblastomacells[J]. *Toxicol Lett*, 2008, 178(1):52 260.
- [21] Daniel KG, Chen D, Orlu S, *et al.* Clioquinol and pyrrolidine dithiocarbamate complex with copper to form proteasome inhibitors and apoptosis inducers in human breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res*, 2005, 7(6):897.
- [22] Srisung S, Suksrichavalit T, Prachayasittikul S, *et al.* Antimicrobial activity of 8-hydroxyquinoline and transition metal complexes[J]. *Int J Pharmacol*, 2013, 9(2):170.
- [23] Vanparia SF, Patel TS, Sojitra NA, *et al.* Synthesis, characterization and antimicrobial study of novel 4-[(8-hydroxyquinolin-5-yl) methyl]amino}benzenesulfonamide and its oxinates[J]. *Acta Chim Slov*, 2010, 57(3):600.
- [24] Ezgimen M, Lai H, Mueller NH, *et al.* Characterization of the 8-hydroxyquinoline scaffold for inhibitors of west Nile virus serine protease[J]. *Antiviral Res*, 2012, 94(1):18.
- [25] Clark M, Fisher NC, Kasthuri R, *et al.* Parasite maturation and host serum iron influence the labile iron pool of erythrocyte stage plasmodium falciparum[J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(2):262.
- [26] Fausto GC, Pivoto FL, Costa MM, *et al.* Protein profile of lambs experimentally infected with haemonchus contortus and supplemented with selenium and copper[J]. *Parasit Vectors*, 2014, doi:10.1186/1756-3305-7-355.
- [27] Martirosyan A, Leonard S, Shi X, *et al.* Actions of a histone deacetylase inhibitor NSC3852 (5-nitroso-8-quinolinol) link reactive oxygen species to cell differentiation and apoptosis in MCF-7 human mammary tumor cells[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 317(2):546.
- [28] Reis DC, Pinto MC, Souza-Fagundes EM, *et al.* Investigation on the pharmacological profile of antimony(III) complexes with hydroxyquinoline derivatives: anti-trypanosomal activity and cytotoxicity against human leukemia cell lines[J]. *Biometals*, 2011, 24(4):595.
- [29] Suksrichavalit T, Prachayasittikul S, Nantasenamat C, *et al.* Copper complexes of pyridine derivatives with superoxide scavenging and antimicrobial activities[J]. *Eur J Med Chem*, 2009, 44(8):3 259.
- [30] Cameron AR, Wallace K, Logie L, *et al.* The anti-neurodegenerative agent clioquinol regulates the transcription factor FOXO1a[J]. *Biochem J*, 2012, 443(1):57.

(收稿日期:2014-12-29 修回日期:2015-06-20)

(编辑:杨小军)