

刺囊酸的研究进展^Δ

王雪^{1*}, 南敏伦², 孙丹³, 白雪¹, 赵昱玮², 赫玉芳², 何忠梅^{1#} (1. 吉林农业大学中药材学院, 长春 130118; 2. 吉林省中医药科学院, 长春 130012; 3. 空军航空大学门诊部, 长春 130022)

中图分类号 R284;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)18-2565-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.18.26

摘要 目的:为新型刺囊酸(EA)相关衍生物的制备及其药理活性的深入研究提供科学依据。方法:以“刺囊酸”“资源”“衍生物”“药理活性”“Echinocystic acid”“Ramification”“Resource”“Pharmacological activity”等为关键词,组合检索 Elsevier ScienceDirect、中国知网、万方等数据库中收录的相关文献(检索时限均为各数据库建库起至2017年10月31日),就EA的资源分布、衍生物的合成及药理活性等方面研究进展进行归纳和总结。结果与结论:共检索到224篇相关文献,其中有效文献32篇。EA广泛分布于多种植物中;中外学者分别采用28-位的酰胺反应,A、C环的重组和开环反应,3—OH、16—OH的成酯反应及生物转化等方法对EA的结构进行修饰,得到一系列化合物,以此来提高其生物利用度。药理活性研究表明,EA具有抗丙型肝炎病毒和抗肿瘤活性、保护心肌细胞和血管内皮祖细胞等作用,但目前为止对于EA更系统的作用机制研究仍较为匮乏。

关键词 刺囊酸;资源分布;衍生物;药理活性

刺囊酸(Echinocystic acid, EA),化学名3β,16α-二羟基齐墩果-12-烯-28-酸,分子式为C₃₀H₄₈O₄,属于齐墩果烷型五环三萜类化合物。由于EA的主要结构特点是环系稳定、活性位点少,因此除了用传统的化学方法对其进行结构修饰外,近年来还有研究利用生物转化的方法增加其活性位点,进行更为广泛的结构修饰及改造,从而提高EA的生物利用度。目前的研究表明,EA具有抗丙型肝炎病毒(HCV)、抗肿瘤、保护心肌细胞保护血管内皮祖细胞(EPCs)、抗糖尿病^[1]、抗人类免疫缺陷病毒(HIV)^[2]、抗流感病毒^[3]等药理活性。笔者以“刺囊酸”“资源”“衍生物”“药理活性”“Echinocystic acid”“Re-

source”“Ramification”“Pharmacological activity”等为关键词,组合检索 Elsevier ScienceDirect、中国知网、万方等数据库的相关文献(检索时限均为各数据库建库起至2017年10月31日),共检索到224篇文献,包括中文64篇,英文160篇,其中有效文献32篇(中文22篇,英文10篇)。本文就EA的资源分布、衍生物的合成以及药理活性等方面的研究进展进行归纳和总结,为新型EA相关衍生物的制备及其药理活性的深入研究提供科学依据。

1 资源分布

EA广泛分布于皂荚、猪牙皂、皂角刺、蒙自合欢等多种药用植物中,来源较为广泛,详见表1。

表1 EA在多种植物中的分布

序号	名称	植物名称	拉丁文	药用部位	科属	参考文献
1	皂荚	皂荚	<i>Gleditsia sinensis</i> Lam.	成熟果实	豆科	[4]
2	猪牙皂	皂荚	<i>G. sinensis</i> L.	不育果实	豆科	[5]
3	皂角刺	皂荚	<i>G. sinensis</i> L.	棘刺	豆科	[6]
4	蒙自合欢	蒙自合欢	<i>Albizia julibrissin</i> Durazz.	花序	豆科	[7]
5	银胶菊	银胶菊	<i>Partheniumhysterophorus</i> L.	花、叶	菊科	[8]
6	辽东楸木叶	辽东楸木	<i>A. elata</i> (Miq.) Seem.	叶	五加科	[9]
7	刺老鸦	辽东楸木	<i>A. elata</i> (Miq.) Seem	茎、皮、嫩芽、种子	五加科	[10]
8	旱莲草	鳢肠	<i>Eclipta prostrata</i> L.	全草	菊科	[11]
9	墨旱莲	鳢肠	<i>Eclipta prostrata</i> L.	地上部分	菊科	[12]
10	八角金盘叶	八角金盘	<i>Fatsia japonica</i> (Thunb.) Decne. et Planch.	叶	五加科	[13]
11	云南兔儿风	云南兔儿风	<i>Ainsliaea yunnanensis</i>	全草	菊科	[14]
12	轮叶党参	轮叶党参	<i>Codonopsis lanceolata</i> Benth. et Hook	根	桔梗科	[15]
13	冷水七	凤仙花	<i>Impatiens pritzellii</i> Hook. f. var. hupehensis Hook. f.	根茎	凤仙花科	[16]
14	中华猕猴桃	猕猴桃	<i>Actinidia chinensis</i> Planch.	根	猕猴桃科	[16]
15	番红花	番红花	<i>Crocus sativus</i> L.	柱头	鸢尾科	[17]

2 EA衍生物的合成

EA属于齐墩果烷型五环三萜类化合物,现有研究

针对EA进行结构修饰的主要手段有28-位酰胺类反应,A、C环的重组及开环反应,3—OH、16—OH的成酯反应,EA的生物转化反应等。

2.1 EA 28-位酰胺类反应

Yu F等^[8]以O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸[N,N,N',N'-tetramethyl-O-(benzotriazol-1-yl)uroniumtetrafluoroborate, TBTU]为活化剂,以EA为原料

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.31470418)

* 硕士研究生。研究方向:中药化学成分提取、分离及产品开发。电话:0431-86058683。E-mail:401891251@qq.com

通信作者:教授,博士。研究方向:中药化学成分提取、分离及产品开发。电话:0431-86058683。E-mail:987329817@qq.com

与 *N,N*-二异丙基乙胺 (*N,N*-diisopropylethylamine, DIEA) 以及无水四氢呋喃 (Tetrahydrofuran, THF) 于室温下反应, 即得化合物 1; 再将化合物 1 加入碳酸钠 (Na_2CO_3) 和富马酸二甲酯 (*N,N*-dimethylformamide, DMF) 中, 与相应的胺在室温下反应, 即得化合物 2~8。并在没有 4-二甲氨基吡啶 (4-dimethylaminopyridine, DMAP) 参与反应的情况下, 以 EA 为原料与 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 [1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, EDC] 在无水 THF 存在的条件下与相应的胺在室温下反应, 即得化合物 9~12, 详见图 1。

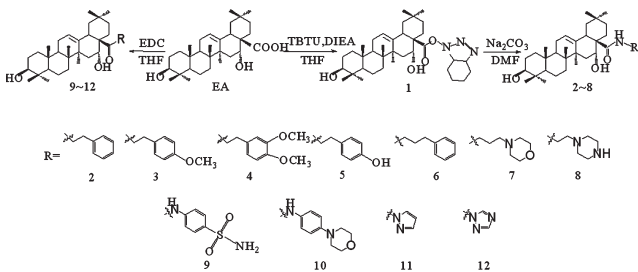


图 1 EA 与胺类化合物的 28-位酰胺类反应

Yu F 等^[19]将上述化合物 1 与炔丙胺 (2-propynylamine) 在 Na_2CO_3 和 DMF 的参与下于室温下反应, 即得化合物 13; 化合物 13 与各种相应的叠氮化合物在硫酸铜 (CuSO_4) 的催化下, 与抗坏血酸钠 (*Na-L*-ascorbate) 和二氯甲烷 (CH_2Cl_2) 于室温下反应, 即得化合物 14~18 和化合物 25~37。将上述化合物 1 与相应的二胺类化合物在 Na_2CO_3 和 DMF 的参与下于室温下反应, 即得化合物 19~24, 详见图 2。

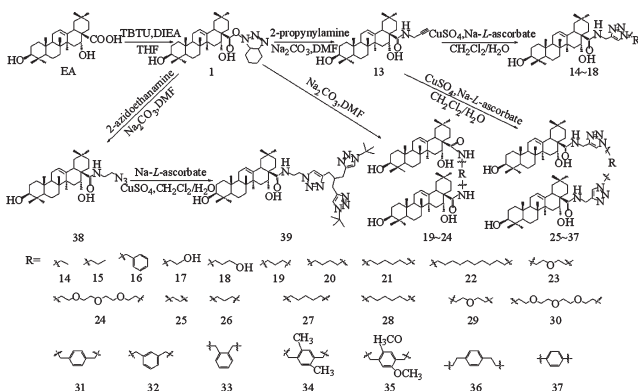


图 2 EA 与叠氮化合物的 28-位酰胺类反应

2.2 EA A、C 环的重组及开环反应

Wang H 等^[20]研究发现, EA 在 Na_2CO_3 和 DMF 中与溴化苄 (Benzyl Bromide, BnBr) 反应, 得到化合物 38; 化合物 38 溶于 CH_2Cl_2 中与三氟乙酸酐 $[(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}]$ 及三乙胺 (Triethylamine, TEA) 反应生成化合物 39; 化合物 39 溶于吡啶 (Pyridine) 中与 $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ 及 DMAP 反应生成化合物 40; 化合物 40 在 THF-甲醇 (MeOH) (1:1, *V/V*) 中与氢氧化钾 (KOH) 反应生成化合物 41; 化合物 41 用氯化铬酸吡啶 (Pyridiniumchlorochromate, PCC) 对 C-3 羟基进行氧化, 然后将其与 CH_2Cl_2 反应, 得到化合物 42; 将

化合物 42 中 C-16 羟基上的乙酰基除去后得到中间产物化合物 43; 化合物 43 在间氯过氧苯甲酸 (3-Chloroperbenzoic acid, M-CPBA) 的参与下进行拜耳-维立格 (Baeyer-Villiger) 氧化重排反应, 得到化合物 44; 将化合物 44 以钯碳 (Palladium-carbon, Pd/C) 为催化剂进行催化加氢, 并在 THF-MeOH (1:1, *V/V*) 的参与下转化成相应的内酯化合物 45 (化合物 45), 并通过环 A 切割得到的化合物 46, 以及在氢化铝锂 (Lithium Aluminium Hydride, LAH) 和 THF 参与下还原生成化合物 47, 详见图 3。

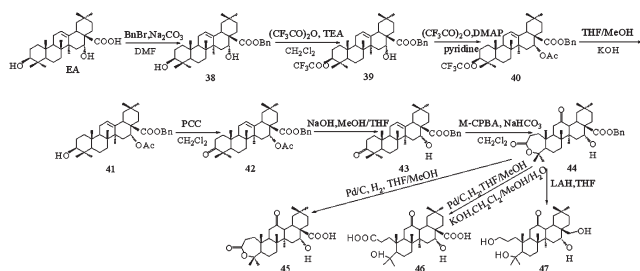


图 3 EA A 环的开环反应

为了合成 C-顺式衍生化合物 53~55, 先用乙酰基和苄基对 EA 的 C-3 羟基、C-16 羟基和 C-28 羧基进行选择保护, 得到化合物 48, 然后对 C-12/C-13 双键进行氧化反应, 并在 M-CPBA 的参与下得到化合物 49。与化合物 43 的氧化不同, M-CPBA 参与下进行的 Baeyer-Villiger 氧化重排反应对化合物 49 不起作用, 因此需要使用过氧化脲 (Urea- H_2O_2) 对其进行进一步氧化, 反应生成的产物有 3 种, 主要产物有化合物 50 和化合物 51, 次要产物是一种不饱和和酮化合物 (化合物 52)。用 4 mol/L NaOH 在 THF-MeOH (1:1, *V/V*) 溶液中处理化合物 50 和化合物 51, 反应 18 h, 得到化合物 53 和化合物 54。化合物 52 用 4 mol/L NaOH 在 THF-MeOH (1:1, *V/V*) 溶液中进行催化加氢, 得到化合物 55, 详见图 4。

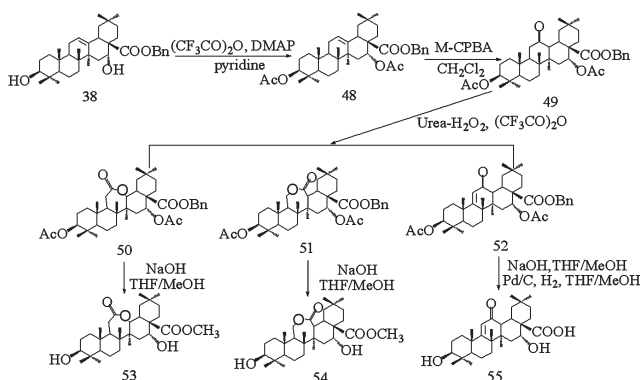


图 4 EA C 环的重组反应

以化合物 38 为原料, 用 CH_2Cl_2 将其溶解, 并与 $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ 及 TEA 反应, 生成化合物 56。化合物 56 再用 CH_2Cl_2 溶解后 M-CPBA 反应得到化合物 57。以化合物 57 为原料, 合成二氟乙酰基保护的內酯化合物 (化合物 58 和 59)。与化合物 50 和 51 不同, 化合物 58 和 59 的二氟乙酰基可以较容易地在其与 KOH 和 THF/MeOH/

H₂O 反应后除去,得到化合物 60 和 63,然后通过催化加氢以定量得到所需的内酯化合物(化合物 61 和 64)。由于这种类型的内酯结构非常稳定,因此在其合成路线中,在 THF 中用 LAH 处理化合物 60,得到戊二醇化合物 62,详见图 5。

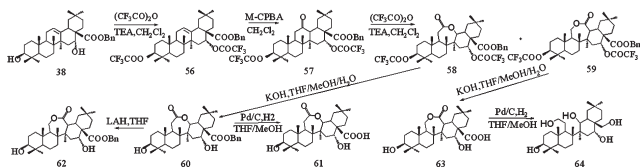


图5 EA C环的重组及开环反应

将上述实验得到的中间体化合物 39 在 DMAP 和 TEA 等的参与下转换成 C-12 内酯化合物,即化合物 65;化合物 65 经过 Urea-H₂O₂ 氧化合成单内酯化合物(化合物 66 和 67);将化合物 66 和 67 中的三氟乙酰基进行选择洗脱保护,然后对其进行两个氧化步骤:PCC 氧化 C-3 羟基以及 M-CPBA 氧化 C-3 内酯,由此得到化合物 71 和 75,详见图 6。

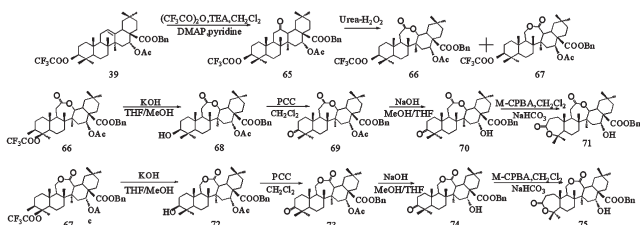


图6 EAA、C环的重组反应

2.3 EA 3—OH 和 16—OH 的成酯反应

南敏伦等^[21]将 EA 溶于 CH₂Cl₂ 中,加入 TEA 胺及相应的酰氯,于常温下进行反应,得到相应的粗产物,之后将粗产物用二氯甲烷-石油醚进行重结晶,并用硅胶柱(石油醚-乙酸乙酯,5:1, V/V)进行分离纯化,即得化合物 76~83,详见图 7。

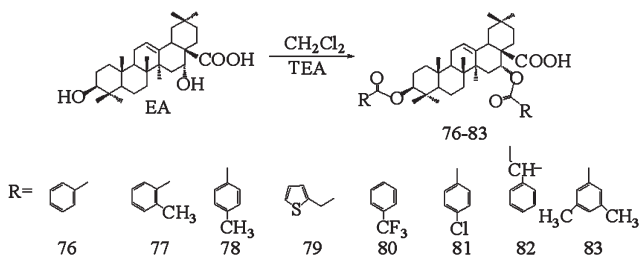


图7 EA 3—OH 和 16—OH 的成酯反应

2.4 EA 的生物转化反应

Wang H 等^[22]以华根霉(*Rhizopus chinensis* CICC 3043)为介导对 EA 进行生物转化,得到化合物 84;化合物 84 与氢氧化钾和乙醇反应生成化合物 95,并以几乎相同的产率生成次要产物化合物 85、86 和 87;同时,以华根霉对 EA C-7 位进行修饰,得到化合物 88,其后化合物 88 经脱水生成化合物 89。以链格孢霉(*Alternaria alternata* AS 3.4578)菌株为介导对 EA 的 C-1 位修饰,得到化合物 90,并以相同的产率生成次要代谢产物化合物 87 和 93;同时,链格孢霉对 EA 的 C-29 位也进行修饰,得到

化合物 91;化合物 91 再经氧化反应生成化合物 94。值得一提的是,EA 与链格孢霉反应也可以生成化合物 88 和 92,详见图 8。

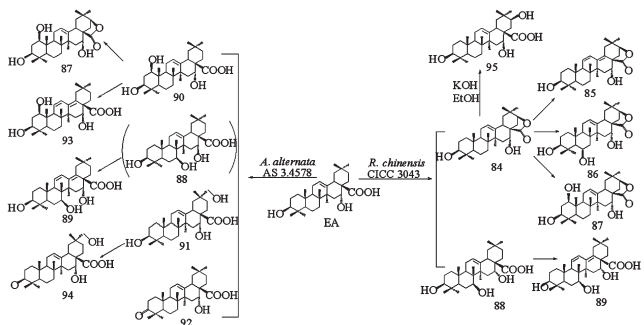


图8 EA 以华根霉和链格孢霉为介导的生物转化反应

周敏德等^[23]研究发现,运用链格孢霉对 EA 进行生物转化,首先得到粗提物,将其经过硅胶柱色谱(石油醚-乙酸乙酯梯度洗脱)得到 20 个馏分 Fr1~Fr20,其中,Fr6 经凝胶色谱甲醇洗脱后,经半制备液相色谱 50% 乙腈洗脱,得到化合物 90(1 α -羟基-EA);Fr4 经凝胶色谱甲醇洗脱后,经半制备液相色谱 70% 乙腈洗脱,得到化合物 92(3-酮-EA);Fr7 经凝胶色谱甲醇洗脱后,经半制备液相色谱 50% 乙腈洗脱,得到化合物 91(29-羟基-EA);Fr5~Fr7 经凝胶色谱甲醇洗脱后,经半制备液相色谱 50% 乙腈洗脱,得到化合物 94(3-酮-29-羟基-EA);Fr4~Fr7 经凝胶色谱甲醇洗脱后,经半制备液相色谱 50% 乙腈洗脱,得到化合物 87(1 α -羟基-28-21-羟基内酯-EA);Fr16 经凝胶色谱甲醇洗脱后,经半制备液相色谱 45% 乙腈洗脱,得到化合物 93[1 α , 16 α -二羟基-齐墩果酸-28-酸-11,13(18)-二烯]。

上述研究还发现,运用华根霉对 EA 进行生物转化,首先得到粗提物,将其经过硅胶柱色谱(石油醚-乙酸乙酯梯度洗脱)得到 15 个馏分 Fr1~Fr15,其中,Fr8~Fr10 经凝胶色谱甲醇洗脱后,经半制备液相色谱 50% 乙腈洗脱,得到化合物 88(6 α -羟基-EA);Fr4~Fr10 经凝胶色谱甲醇洗脱后,经半制备液相色谱 45% 乙腈洗脱,得到化合物 86(6 α -羟基-28-21 α -羟基内酯-EA);Fr3~Fr5 经凝胶色谱甲醇洗脱后,经半制备液相色谱 50% 乙腈洗脱,得到化合物 84(金合欢内酯);Fr8~Fr12 经凝胶色谱甲醇洗脱后,经半制备液相色谱 50% 乙腈洗脱,得到化合物 89[7 β , 16 α -二羟基-齐墩果酸-28-酸-11,13(18)-二烯]以及化合物 85[16 α -羟基-齐墩果酸-28-21 β -羟基内酯-11,13(18)-二烯]。

Feng X 等^[24]研究发现,运用诺卡氏菌(*Nocardia corallina* CGMCC 4.1037)对 EA 进行生物转化,通过硅胶柱层析(300~400 目)纯化,用石油醚-THF(100:1~1:4, V/V)进行逐步洗脱,得到 5 个馏分 A、B、C、D 和 E。其中,馏分 A 在石油醚-THF(3:1, V/V)中进一步重结晶,得到化合物 92;馏分 D 再次通过硅胶柱层析(300~400 目)进一步纯化,并用三氯甲烷(CHCl₃)-MeOH(19:1~9:1, V/V)进行逐步洗脱,得到

化合物96和97,详见图9。

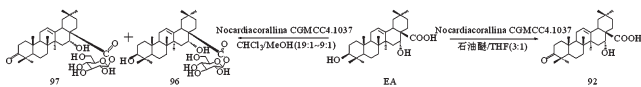


图9 EA以诺卡氏菌霉为介导的生物转化反应

马义雯^[7]研究发现,通过生物转化可以改造EA的活性位点,使不活泼的位点转换成活性位点,以此来合成新的化合物。其筛选了54个菌株,最终选定橄榄小孢拟盘多毛孢(*Pestalotiopsis microspora* GU 441597.1)、梨形卷枝霉(*Helicostylum piriforme* CGMCC 3.0162)和总状毛霉(*Mucor racemosus* CGMCC 3.0205)3个菌株对EA进行生物转化。运用橄榄小孢拟盘多毛孢对EA进行生物转化得到化合物91和94;运用梨形卷枝霉对EA进行生物转化得到化合物98~100;运用总状毛霉对EA进行生物转化得到化合物88和101,详见图10。

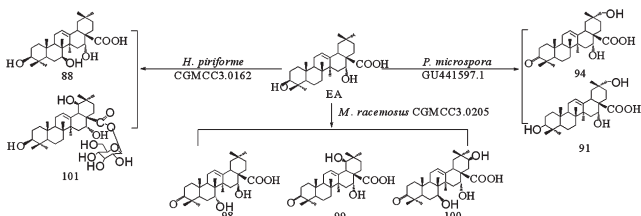


图10 EA以橄榄小孢拟盘多毛孢、梨形卷枝霉和总状毛霉为介导的生物转化反应

3 EA及其衍生物的药理活性

3.1 抗HCV活性

Yu F等^[18]研究发现,EA具有潜在的抗HCV活性,其半数抑制浓度(IC₅₀)为1.4 mmol/L,对其D环上的28位羧基进行适当的修饰,可以显著提升其效价,增加其抗HCV活性。

Wang H等^[22]运用生物转化合成了一系列EA衍生物,并阐明了其构效关系。其研究发现,EA为抗HCV的先导化合物,其位于EA左侧的A、B、C环均是高度保守的,而位于EA右侧的D、E环都是较灵活的,在适当的位置引入适当的基团进行修饰,可以提高其抗HCV活性,特别是C-28位的糖基化可以明显提高相关活性。

Yu F等^[19]通过不同的连接设计、合成和评价,研究合成了一系列的二价EA衍生物。结果显示,通过该方法合成的二价EA衍生物大大提升了EA的整体抗HCV活性。通过对这些化合物的进一步评估和优化,也许会获得一类新的抗HCV药物。

Wang H等^[20]通过氧化和水解等手段修饰EA的A环和C环,以此来拓展三萜类化合物结构的多样性。其研究表明,A环和C环是高度保守的,任何修饰都会显著降低甚至消除其活性,对A环的C-3羟基、D环的C-16羟基和C环的C-12、C-13双键进行修饰,可以降低EA的抗HCV药效,而对C-28羧酸进行适当的修饰和引入基团则可以进一步提高其抗HCV活性。

周敏德等^[23]研究合成了一系列EA衍生物,并进行了抗HCV活性试验。研究结果表明,所合成的EA衍生

物均有抗HCV活性,并且其抑制率会随着剂量增加而增大。

Xiao S等^[25]合成了一系列EA衍生物,研究发现其中两种化合物均有良好的抗HCV活性,其平均IC₅₀分别为1.18 μmol/L和0.25 μmol/L,并且在100 μmol/L质量浓度下无明显的细胞毒性。进一步说明合成的衍生物可在发挥其抑制活性的同时防止病毒进入细胞,为进一步深入探究五环三萜类化合物的抗HCV活性提供了依据。

3.2 抗肿瘤活性

南敏伦等^[21]研究发现,EA及其衍生物对人宫颈癌细胞(Hela)、人小细胞肺癌细胞(NCI-H446)、人乳腺癌细胞(MCF-7)、人胃癌细胞(SGC-7901)、人肝癌细胞(BEL-7402)、前列腺癌细胞(DU 145)等6种肿瘤细胞均具有不同程度的抑制作用,并且各衍生物的抑制率均大于EA。实验还对EA及其衍生物的IC₅₀值进行了测定,结果表明,除EA外,其余各衍生物的IC₅₀值均小于阳性药,进一步说明了上述各衍生物对肿瘤细胞具有较强的抑制作用。

卫强等^[13]研究发现,八角金盘叶中的EA对人非小细胞肺癌细胞株(A259)的生长具有抑制作用,当EA的质量浓度为0.05 mg/mL和0.5 mg/mL时,对A259细胞株的抑制率分别为65.02%和90.02%。研究结果说明了高浓度EA对A259细胞株具有显著的抑制作用。

黄文斐等^[26]研究发现,肿瘤治疗靶点去乙酰化酶(SIRT 5)与肿瘤细胞的增殖密切相关,EA的IC₅₀值为40 μmol/L时能够较好地抑制SIRT 5的酶活性,成为天然的SIRT 5抑制剂。

3.3 对心肌细胞的保护作用

韦炳华等^[27]研究发现,预处理后的EA能够对抗由于缺氧再复氧所导致的心肌损伤,使乳酸脱氢酶(LDH)活性显著降低并使细胞存活率提高,同时,也可使丙二醛(MDA)含量显著降低,谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和超氧化物歧化酶(SOD)活性显著升高。该研究还发现,当损伤过重时,EA会上调通过心肌细胞热休克蛋白(HSP)70的表达,起到保护心肌细胞的作用。

李沛鸿等^[28]研究发现,EA能明显减轻异丙肾上腺素(ISO)诱导的心肌损伤大鼠的心肌病变程度,通过对SOD、MDA、血清肌酸激酶(CK)、LDH等指标的测定结果发现,加入EA的大鼠血清中SOD活性明显升高($P < 0.01$),而MDA含量和CK、LDH活性则明显降低($P < 0.01$)。说明EA对ISO诱导的大鼠心肌损伤具有一定的保护作用。

陈杰等^[29]研究发现,通过预处理后的EA,能够使细胞的LDH活性降低,细胞存活率显著提高,且呈显著依赖性;并且,预处理后的EA可以显著抑制心肌细胞的Bax及心肌细胞PARP(89KD)蛋白表达($P < 0.05$),增加Bcl-2蛋白表达($P < 0.05$),使细胞凋亡数减少,从而减轻心肌细胞缺氧/复氧损伤,对心肌起到保护作用。

赵全成等^[30]研究发现,EA能够明显减轻心肌紧急缺血程度,并在给药后60~240 min显示出了统计学意义($P<0.05$);同时,EA还可缩小心肌缺血范围,在给药后60~240 min影响更为显著($P<0.05$)。该研究还发现,EA具有较明显的增加冠状动脉血流量的作用。

3.4 对EPCs的保护作用

赖朋等^[31]研究发现,EA能够明显改善因高血脂状态导致的氧化型低密度脂蛋白(OXLDL)的增加而对EPCs功能和作用的不良影响。该研究结果表明,高剂量的EA可使末端脱氧核苷酸转移酶介导的duTP缺口末端标记(TUNEL)阳性率从35.2%下降到14.7%,EPCs的黏附从14个恢复到20个,细胞迁移率从6.6%增加到10.2%,一氧化氮(NO)浓度从7.97 $\mu\text{mol/L}$ 增加到19.28 $\mu\text{mol/L}$,同时,EA可直接导致蛋白激酶B(Akt)和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的磷酸化增加。这表明EA对OXLDL诱导的EPCs损伤具有明显的保护作用。

3.5 其他药理作用

郭礼新等^[32]采用高血脂模型家兔进行实验,测定其使用EA前后总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)的含量。结果表明,EA各剂量组对调节脂代谢紊乱家兔血清TC和TG均有不同程度的作用,其中EA中、高剂量组调节程度更大、效果更好。充分说明了EA对脂代谢紊乱家兔具有降低血清TC和TG的作用,且效果明显,具有一定的量效关系。

该实验还就EA对家兔动脉粥样硬化的预防作用进行了相关研究,分别对动脉粥样硬化模型家兔的血清TC和TG、动脉组织匀浆中TC和TG以及肝脏组织匀浆中TC和LDL-C进行含量测定。结果表明,EA能够使家兔动脉粥样硬化模型家兔升高的血清TC和TG降低,具有预防并改善家兔脂代谢紊乱作用;并且可以使主动脉中脂质含量降低,具有改善主动脉粥样硬化作用;同时,还可以抑制肝脏组织中胆固醇的合成,使肝脏组织中胆固醇含量降低。

4 结语

EA在自然界中资源较为丰富,分布较广,具有较大的开发价值。对于EA的药理活性目前主要集中于抗HCV活性、抗肿瘤活性、对心肌细胞的保护作用、对EPCs的保护作用等方面,但对于其作用机制的研究还较为匮乏。EA尚存在活性位点较少、生物利用度较低等缺点,因此对EA进行结构修饰就显得尤为重要。相信随着药学技术的不断发展以及相关研究工作的逐步深入,EA一定会展现出更大的价值。

参考文献

[1] GEORGATZA D, GORGOGIETASV A, KYLINDRI P, et al. The triterpene echinocystic acid and its 3-O-glucoside derivative are revealed as potent and selective glucocorticoid receptor agonists[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 79:277-287.

[2] KONOSHIMA T, YASUDA I, KASHIWADA Y, et al. An-

ti-aids agents, triterpenoid saponins as anti-HIV principles from fruits of *gleditszajaponica* and *gymnocladuschnensis*, and a structure-activity correlation[J]. *J Nat Prod*, 1995, 58(9):1372-1377.

[3] HAN X, SHI Y, SI L, et al. Design, synthesis and biological activity evaluation of novel conjugated sialic acid and pentacyclic triterpene derivatives as anti-influenza entry inhibitors[J]. *Med ChemComm*, 2016, 7(10):1932.

[4] 吴建明. 皂荚抗心肌缺血活性成分筛选及机理研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2008.

[5] 瞿京红, 李志浩, 李鹏. HPLC法测定不同产地猪牙皂中刺囊酸的含量[J]. *中国药师*, 2010, 13(3):385-386.

[6] 李万华, 傅建熙, 范代娣, 等. 皂角刺化学成分的研究[J]. *汉中师范学院学报(自然科学版)*, 1999, 17(1):41-42.

[7] 马义雯. 刺囊酸的微生物转化[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2013.

[8] 甘甲甲, 林玛明, 关亚丽. 银胶菊乙醇提取物的杀虫活性测定和成分分析[A]//中国第七届植物化感作用学术研讨会论文摘要集[C]. 中国植物保护学会植物化感作用专业委员会, 2015:1.

[9] 张艳. 辽东槲木叶的化学成分和质量标准研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学, 2009.

[10] 张梅. 苦碟子化学成分研究及刺老鸦抗氧化活性成分研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学, 2005.

[11] 张梅, 陈雅妍. 旱莲草化学成分旱莲苷A和旱莲苷B的分离和鉴定[J]. *药学学报*, 1996, 31(3):196-199.

[12] 原红霞, 赵云丽, 闫艳, 等. 墨旱莲的化学成分[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(16):103-105.

[13] 卫强, 邱镇, 徐飞, 等. 八角金盘叶化学成分及其抗肿瘤活性研究[J]. *中药材*, 2015, 38(04):745-750.

[14] 李金杰, 王阿利, 院珍珍, 等. 云南兔儿风中的三萜类成分[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(22):3918-3922.

[15] 陈恒冲, 贾超, 马彬峡, 等. 轮叶党参质量标准研究[J]. *中国药房*, 2010, 21(23):2172-2174.

[16] 周雪峰. 冷水七、中华猕猴桃根的物质基础研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2008.

[17] ESMAELIAN Y, GALAVI M, RAMROUDI M, et al. Diurnal variability of stigma compounds of saffron (*Crocus sativus* L.) at different harvest times[J]. *Ann Biol Res*, 2012, 3(3):1562-1568.

[18] YU F, WANG Q, WANG H, et al. Synthesis and biological evaluation of echinocystic acid derivatives as HCV entry inhibitors[J]. *Chin Chem Lett*, 2016, 27(5):711-713.

[19] YU F, PENG Y, WANG Q, et al. Development of bivalent oleanane-type triterpenes as potent HCV entry inhibitors[J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 77(2):258-268.

[20] WANG H, YU F, PENG Y, et al. Synthesis and biological evaluation of ring A and/or C expansion and opening echinocystic acid derivatives for anti-HCV entry inhibitors[J]. *Eur J Med Chem*, 2015. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.08.034.

[21] 南敏伦, 赵昱玮, 赫玉芳, 等. 刺囊酸衍生物及其制备抗

丹参酮Ⅱ_A药物传递系统的研究进展^Δ

刘 勋^{1,2*}, 王慧敏³, 马 岚¹, 武旭芳¹, 曹人邴¹, 王小凤¹, 杨彩静¹, 顾艳丽^{1#}(1. 内蒙古医科大学药学院, 呼和浩特 010110; 2. 通辽职业学院药品食品系, 内蒙古通辽 028000; 3. 内蒙古医科大学中医学院, 呼和浩特 010110)

中图分类号 R944.9; R283.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)18-2570-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.18.27

摘要 目的: 综述丹参酮Ⅱ_A药物传递系统研究进展, 为其进一步设计及开发提供参考。方法: 以“丹参”“丹参酮Ⅱ_A”“药物传递系统”“*Salvia miltiorrhiza* Bge.”“Danshen”“Tanshinone II_A”“Drug delivery system”等为关键词, 组合检索中国知网、维普、万方、PubMed、Web of Science 等数据库中收录的1996—2018年发表的有关丹参酮Ⅱ_A药物传递系统的研究文献, 就丹参酮Ⅱ_A的纳米粒、纳米乳、自微乳、胶束、微球、固体分散体等药物传递系统的相关研究进展进行归纳、总结。结果与结论: 共检索到7 482篇相关文献, 其中有效文献56篇。文献分析表明, 丹参酮Ⅱ_A纳米药物传递系统及固体分散体的相关研究较多, 其他药物传递系统研究较少。载体材料主要以可降解、无毒高分子材料为主; 其设计目的主要为提高药物溶出度及增加药物局部生物利用度或靶向性; 主要应用于心血管疾病及癌症治疗领域。未来研究应着眼于丹参酮Ⅱ_A与化学药、基因及生物芯片相结合的传递系统。

关键词 丹参; 丹参酮Ⅱ_A; 药物传递系统; 研究进展

丹参为唇形科植物丹参(*Salvia miltiorrhiza* Bge.)的干燥根及根茎, 具有活血化瘀、凉血消痈、清心除烦、调经止痛之功效^[1]。其主要有效成分包括脂溶性的丹参酮类、隐丹参酮类和水溶性的丹酚酸类及丹参素^[2]。丹参酮Ⅱ_A(Tanshinone II_A, TSN)为丹参中的主要脂溶性有效成分。近年来, 国内外学者的大量研究表明, TSN具有治疗冠心病、改善微循环、抗炎、抗氧化、抗肝纤维化等多重药理作用^[3-4], 尤其在治疗肝癌、胃癌及乳腺癌方面显示出较好疗效^[5-6]。但是, 由于TSN理化性质等因素的影

响, 导致其口服吸收差、生物利用度低, 使其临床应用受限^[7-8]。有研究表明, 对TSN进行磺化处理可明显提高其水溶性, 进而可供注射使用, 但丹参酮Ⅱ_A磺酸钠极性较大而无法透过生物屏障, 且其注射剂的不稳定性易导致临床不良反应的发生^[9-10]。因此, 积极开发TSN新剂型及新型药物传递系统已成为该领域的研究热点。笔者以“丹参”“丹参酮Ⅱ_A”“药物传递系统”“*Salvia miltiorrhiza* Bge.”“Danshen”“Tanshinone II_A”“Drug delivery system”等为关键词, 组合检索中国知网、维普、万方、

- 肿瘤的 药物中的应用: 中国, 201610055397.3[P]. 2016-01-28.
- [22] WANG H, WANG Q, XIAO SL, et al. Elucidation of the pharmacophore of echinocystic acid, a new lead for blocking HCV entry[J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 64(6): 160-168.
- [23] 周敏德, 王晗, 叶敏, 等. 刺囊酸衍生物及其生物转化方法和用途: 中国, 201210015068.8[P]. 2012-07-18.
- [24] FENG X, ZOU Z, FU S, et al. Microbial oxidation and glucosidation of echinocystic acid by Nocardiacorallin[J]. *J Mol Catal B Enzym*, 2010, 66(1/2): 219-223.
- [25] XIAO S, WANG Q, SI L, et al. Synthesis and biological evaluation of novel pentacyclic triterpene α -cyclodextrin conjugates as HCV entry inhibitors[J]. *Eur J Med Chem*, 2016. DOI:10.1016/j.ejmech.2016.08.020.
- [26] 黄文斐, 尤玲, 朱红, 等. 从天然产物筛选 SIRT5 抑制剂[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(23): 2724-2728.
- [27] 韦炳华, 陈杰, 许静, 等. 刺囊酸预处理对大鼠心肌细胞缺氧/复氧损伤的保护作用[J]. 中国药学杂志, 2013, 48(3): 177-180.
- [28] 李沛鸿, 张卫泽, 马凌, 等. 刺囊酸对异丙肾上腺素诱导大鼠心肌缺血损伤的影响[J]. 西北国防医学杂志, 2013, 34(6): 513-515.
- [29] 陈杰, 沈映冰, 许静, 等. 刺囊酸对缺氧复氧诱导心肌细胞凋亡相关基因表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(2): 135-138.
- [30] 赵全成, 陈声武, 赫玉芳, 等. 刺囊酸的制备方法、药物制剂及医药新用途: 中国, 03100676.0[P]. 2003-01-21.
- [31] 赖朋, 刘怡欣. 刺囊酸对于氧化型低密度脂蛋白诱导的血管内皮祖细胞损伤的保护作用及机制[J]. 天然产物研究与开发, 2015. DOI: 10.16333/j.1001-6880.2015.05.007.
- [32] 郭礼新, 万丽鹤. 刺囊酸在制备预防和治疗心血管疾病的药物中的应用: 中国, 201010168934.8[P]. 2013-04-24. (收稿日期: 2018-03-16 修回日期: 2018-07-06) (编辑: 孙 冰)
- ^Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81673695); 内蒙古自治区科技创新引导项目(No.1639002); 内蒙古医科大学科技百万工程项目(No.YKD2015KJBW002)
- * 硕士。研究方向: 药物新剂型及药物动力学。电话: 0471-6653159。E-mail: liuxun779728828@vip.qq.com
- # 通信作者: 教授, 硕士。研究方向: 药物新剂型及药物动力学。电话: 0471-6653159。E-mail: gyl0303@sina.com