

文章编号:1001-6880(2014)10-1719-05

雷公藤内酯醇 C14 位羟基结构修饰及抗肿瘤活性研究进展

黄晓威¹,林友文^{1*},陈晓春²¹福建医科大学药学院,福州 350004; ²福建医科大学附属协和医院神经科,福州 350001

摘要:雷公藤是我国资源丰富的一种传统中草药,具有抗炎、抗肿瘤、免疫抑制等多种生物活性。本文综述了近年来雷公藤内酯醇 C14 位羟基的结构修饰和抗肿瘤活性的研究进展。

关键词:雷公藤内酯醇;C14 位羟基;结构修饰;抗肿瘤活性

中图分类号:R284. 2

文献标识码:A

Research Progress of the Structural Modification on C14-hydroxyl of Triptolide and Its Antitumor Activity

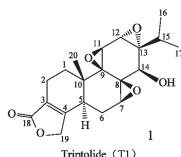
HUANG Xiao-wei¹, LIN You-wen^{1*}, CHEN Xiao-chun²

¹School of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China; ²Department of Neurology, Union Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China

Abstract: *Tripterygium wilfordii* Hook. F. (TWHF), known as Lei gong teng, is a traditional Chinese herbal medicine. Triptolide, a diterpene tri-epoxide, is isolated from TWHF and it has been shown to possess a broad spectrum of pharmacological activities including antitumor, anti-inflammatory and immuno-suppressive and so on. However, the high side effect and poor water-solubility limit its clinical use. Therefore, many scientists do a lot of researches to modify its structure and test its pharmacological activity. This paper mainly reviewed the research progress of the structural modification on the C14 hydroxyl of triptolide and the antitumor activity in recent decades.

Key words: triptolide; C14 hydroxyl; structure modification; antitumor activity

雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f., 又名断肠草、霹雳木等,是卫矛科雷公藤属木质藤本植物,是我国资源丰富的一种著名中草药,几百年来广泛用于治疗各种临床疾病^[1]。雷公藤植物中化学成分复杂,从 1936 年赵承嘏等^[2]首次报道从雷公藤根部提取分离得到雷公藤红素至今,已有上百种化合物从雷公藤属植物中提取分离得到,这些化合物主要包括:二萜、三萜、倍半萜、生物碱、多糖等,其中二萜类化合物在实验中显示良好的药理活性^[3],雷公藤内酯醇是雷公藤中最具代表的活性成分之一。



雷公藤内酯醇 (Triptolide, T1), 又名雷公藤甲

素, Kupchan 等^[4]于 1972 年首次从台湾产的雷公藤中分离得到。实验研究表明, T1 具有良好的抗炎、免疫抑制、抗雄性生育等多种活性, 可用于类风湿关节炎、红斑狼疮、慢性肾炎、白血病等疾病的治疗^[5-8]。近年来, 研究发现 T1 还能抗血管生成, 有效抑制多种癌细胞的增殖和迁移, 具有良好的抗肿瘤活性^[9-14], 有望成为新的抗肿瘤药物。尽管 T1 具有良好的药理活性, 但是又有水溶性差、毒副作用大等缺点, 极大的限制了临床上的应用^[15]。因此, 为了降低雷公藤内酯醇的毒性, 提高临床应用的可行性, 国内外许多学者做了大量的研究, 针对其化学结构的不同部位进行修饰, 合成了多种雷公藤内酯醇的衍生物, 通过药理活性测试, 得到了一些活性较好、毒性较低的化合物。雷公藤内酯醇的结构改造和修饰包括对 C14-羟基、C12, C13-环氧、C7, C8-环氧、 α, β -不饱和五元内酯环、C5, C6 的修饰, 以及三环氧环的开环改造等。其中 α, β -不饱和五元内酯环是生物活性必需基团之一, 对内酯环的改造会显著降低其抗肿瘤活性, 环氧环及 C5, C6 的修饰均不

收稿日期:2013-10-14 接受日期:2014-05-07

基金项目:福建医科大学重大科研项目计划项目(9ZD002-1)

* 通讯作者 E-mail:linhumor@fjmu.edu.cn

同程度降低毒性和活性^[16]。由于 C14 位羟基的修饰物多数具有良好的水溶性，并能在生物体中转化为母体化合物，发挥前药的作用，本文着重综述了近十多年来国内外学者在雷公藤内酯醇的 C14 位羟基结构修饰改造及其抗肿瘤活性研究进展。

1 酯化修饰

研究表明，雷公藤内酯醇 C14β 羟基的空间结构是其发挥抗肿瘤活性的重要基团之一。但由于 T1 的水溶性差，影响了其在体内的吸收代谢，限制了临床的应用。为了提高 T1 的水溶性和抗肿瘤药理活性，降低毒性，很多学者针对 C14-羟基进行了结构修饰，合成了多种的酯化衍生物。

1997 年，在一篇美国专利中，Qi 等人^[17]采用琥珀酸酐与雷公藤内酯醇的 C14-羟基在 DCC/DMAP 催化下反应，合成一些具有高水溶性的衍生物（Scheme 1）。其中，化合物 4（C14-琥珀酸雷公藤内酯醇单酯钠盐，PG490-88），不仅具有高度水溶性，且在多项研究中均表现良好的药理活性和较低的毒副作用。Fidler 等^[18]研究发现，PG490-88 单独使用就能诱导肺癌、结肠癌细胞的凋亡，而与 CTP-11 联合应用能产生协同效应促进肿瘤细胞凋亡，且应用 PG490-88 后能提高实体瘤的化疗敏感性。Krishna 等^[19]也发现 PG490-88 能有效抑制博来霉素诱导的肺纤维化和炎症反应，表明它可能是一个可用于治疗肺纤维化的药物。目前，PG490-88 已通过美国 FDA 和欧共体药物主管机构 EMEA 批准，在美国、法国等进行 I 期临床试验。

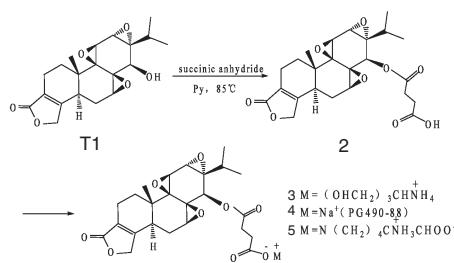


图 1 化合物 2~5 的合成步骤

Fig. 1 Synthesis procedure of compounds 2~5

Zhang 等^[20~21]首先用琥珀酸酐与雷公藤内酯醇反应得到游离酸衍生物 2，然后再与溶菌酶（LZM）反应，得到 C14-琥珀酸雷公藤内酯醇溶菌酶偶联衍生物 TPS-LZM 6（Scheme 2）。最后，用异硫氰酸荧光素（FITC）标记，进行动物实验。他们发现，经此

改造后的衍生物不仅具有肾靶向作用，并且大大降低了雷公藤内酯醇的肝毒性和生殖毒性。

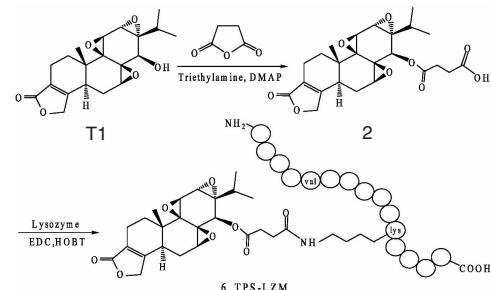


图 2 TPS-LZM 偶联物的合成步骤

Fig. 2 Synthesis procedure of TPS-LZM conjugate

2 环氧化修饰

Li 等^[22]以雷公藤内酯酮 7 为初始物，分别用手性三元环氧基和五元环取代 C14 位羰基，合成了 2 个系列新型的雷公藤内酯醇衍生物 8~12（Scheme 3）和 13~16（Scheme 4），使之不能形成分子内氢键，然后测定其抗癌活性。发现化合物 8~12 均表现出明显的体外抗癌活性，尤以化合物 8 的活性最高。体内进一步实验显示，化合物 8 不仅对多药耐药性癌细胞有效，还具有选择性抗人卵巢癌（SK-OV-3）和前列腺癌（PC-3），且其毒性也明显低于雷公藤内酯醇。这些都表明，化合物 8 或许是一个有前途的抗肿瘤候选药物。

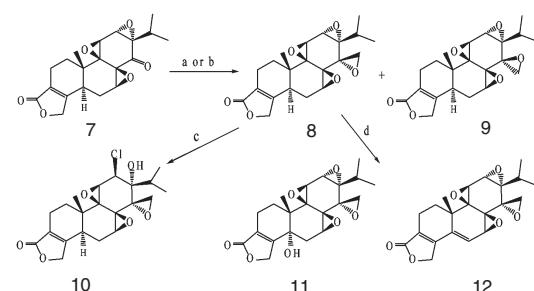


图 3 化合物 8~12 的合成步骤

Fig. 3 Synthesis procedure of compounds 8~12

(a) $(\text{CH}_3)_3\text{SOI}, \text{NaH}, \text{DMSO}$ (exclusively 8); (b) $(\text{CH}_3)_3\text{SOI}, t\text{-BuOK}, \text{DMSO}$, (8:9 = 1.6:1); (c) HCl , acetone; (d) $\text{SeO}_2, 1,4\text{-dioxane}$, (11:12 = 5:1)

3 铵盐取代乙酰化修饰

Xu 等^[23]采用氯乙酰氯对雷公藤内酯醇进行酯化，再用不同胺类化合物与氯乙酰化的雷公藤内酯醇反应，合成一系列具有良好水溶性的侧链带有铵

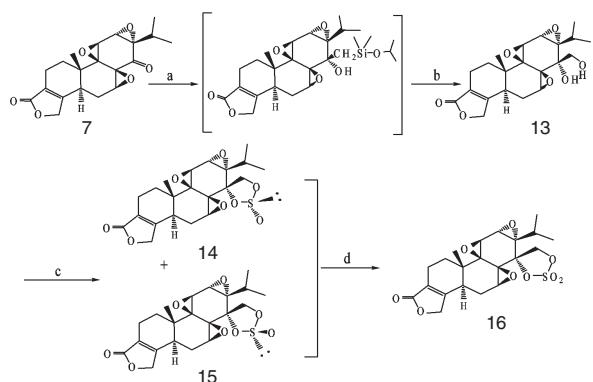


图 4 化合物 13~16 的合成步骤

Fig. 4 Synthesis procedure of compounds 13-16

(a) (isopropoxy-dimethylsilyl)-methyl-chloride, Mg, Br-(CH₂)₂-Br, THF; (b) KF, KHCO₃, 30% H₂O₂; (c) SOCl₂, Et₃N, CH₂Cl₂, (14: 15 = 1, 2: 1); (d) NaIO₄, RuCl₃·3H₂O, CH₃CN/H₂O = 4: 1

盐的雷公藤内酯醇衍生物 17~33 (Scheme 5), 并进行体内外药理活性测试。其研究表明, 经此修饰后, 虽然各种衍生物的水溶性大大增加, 但其抗肿瘤活性却产生不同程度的降低。不过, 值得一提的是, 化合物 19、20、23 和 24 对耐伊马替尼的 CML 显示出很好的抑制效果, 有望成为克服伊马替尼耐药性的抗肿瘤候选药物。

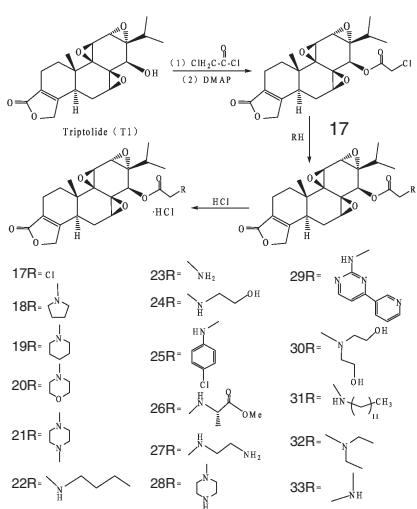


图 5 化合物 17~33 的合成步骤

Fig. 5 Synthesis procedure of compounds 17-33

4 氟取代修饰

Aoyagi 等人^[24]于 2006 年报道了一些针对雷公藤内酯醇中 C12 α , C13 α -环氧-C14-羟基结构进行改造的衍生物 34~39 (Scheme 6), 并用 A549 肺癌细

胞和 HT29 大肠癌细胞进行抗肿瘤活性研究。研究发现, 衍生物 34, 35 能较好的保持抗肿瘤活性, 而衍生物 36~39 的活性均大大降低, 特别是衍生物 38, 几乎丧失了抗肿瘤活性。因此, 认为对 C 环的改性将不同程度的降低 T1 的抗肿瘤活性, C12 α , C13 α -环氧结构和 C14-羟基的空间构型可能是雷公藤内酯醇发挥细胞活性、毒性必不可少的重要结构。

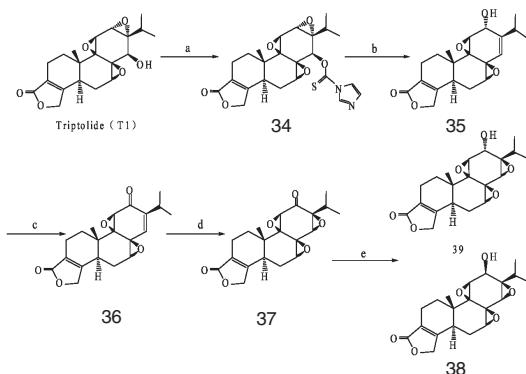


图 6 化合物 34~39 的合成步骤

Fig. 6 Synthesis procedure of compounds 34-39

(a) TCDI/DMAP/CICH₂CH₂Cl; (b) Bu₃SnH/AIBN/CH₂Cl₂; (c) Dess - Martin periodinane/CH₂Cl₂; (d) 1 N NaOH/H₂O₂/MeOH
(e) NaBH₄/EtOH

Aoyagi 等于 2008 年^[25]报道了用氟化剂二乙胺基三氟化硫 (DAST) 或 [双(2-甲氧基乙基)胺]- 三氟化硫 (Deoxo-Fluor) 对雷公藤内酯醇及其衍生物进行结构改造, 合成 C14-位氟取代的雷公藤内酯醇及其类似物 40~43 (Scheme 7), 并采用 A549 肺癌细胞和 HT29 大肠癌细胞进行细胞毒活性测试。他们

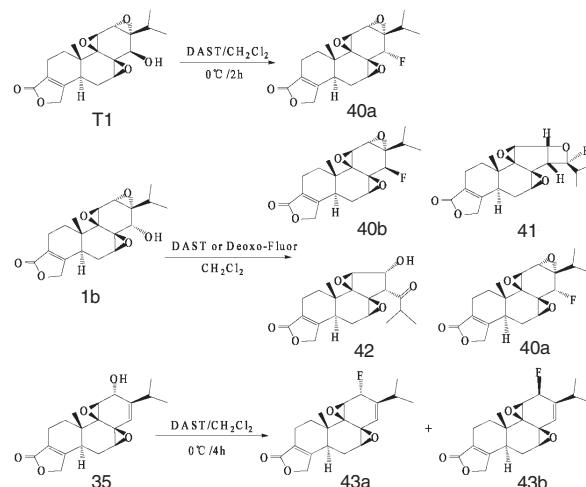


图 7 化合物 40a~43b 的合成步骤

Fig. 7 Synthesis procedure of compounds 40a-43b

发现,C14-F 取代羟基后的衍生物 40b 在两种细胞株中的活性均高于 T1,但 C14-F 构型对活性有非常重影响,其差向异构体 40a 活性明显低于 40b。除此之外,其他衍生物的细胞毒活性均远低于 T1。

5 结论

多年来国内外学者针对雷公藤内酯醇水溶性差、毒副作用大等,进行了许多结构改造及构效关系的研究,得到可喜的进展。总结学者们对雷公藤内酯醇 C14 位结构改造的研究成果,有如下规律:1)雷公藤内酯醇 C14 位基团的构型对其抗肿瘤活性有重要的影响,一般 C14 位基团 β 构型的活性高于 α 构型的活性;2)对雷公藤内酯醇的 C14 位羟基进行酯化、乙酰化修饰等,虽然会不同程度的降低其抗肿瘤活性,但同时也能降低毒副作用,提高水溶性,并且进入体内后酯键水解释放出雷公藤内酯醇,可作前药修饰;3)对雷公藤内酯醇的 C14 位羟基进行氟代修饰有助于提高抗肿瘤活性。

围绕雷公藤内酯醇 C14-羟基的结构修饰研究,今后重点可进一步研发 C14-羟基的前药化修饰,包括提高水溶性的前药、高分子前药修饰;联合其它活性位点的修饰改造达到减毒增效的目的;对雷公藤内酯醇进行氟代修饰也将是一个很有前景的改造思路。围绕克服 T1 毒性大、治疗窗窄的缺点,应加大缓控释制剂的研究开发。随着学者们对雷公藤内酯醇结构修饰和药理活性研究的不断深入,相信终有一天,科学家们将能合成出高活性、低毒性、宽治疗窗的雷公藤内酯醇衍生物,造福人类。

参考文献

- Shui GX(水光兴), et al. Progress in *Tripterygium wilfordii* and its bioactive components in the field of pharmacodynamics and pharmacology. *Chin J Chin Mat Med*(中国中药杂志), 2010, 359:515-520.
- Xia ZL(夏志林), et al. Triterpene constituents from stalk and leaf of *Tripterygium wilfordii*. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 1995, 26:627-628.
- Li JY(李建友), et al. Research progress of diterpenoids from *Tripterygium wilfordii* and the study on new drugs. *J Shenyang Pharm Univ*(沈阳药科大学学报), 2012, 29:901-907.
- Kupchan SM, et al. Triptolide and triptolidole, novel antileukemic diterpenoid triepoxides from *Tripterygium wilfordii*. *J Am Chem Soc*, 1972, 94:7194-7195.
- Zheng Q, et al. Kinetic release of triptolide after injection of renal-targeting 14-succinyl triptolide-lysozyme in a rat kidney study by liquid chromatography/mass spectrometry. *Biomed Chromatogr*, 2007, 21:724-729.
- Huang S, et al. Triptolide ameliorates auto-immune diabetes and prolongs islet graft survival in nonobese diabetic mice. *Pancreas*, 2013, 42:442-451.
- Stephanie JL, et al. Triptolide is a traditional Chinese medicine-derived inhibitor of polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104:4389-4394.
- Ranya M, et al. Triptolide induces anti-inflammatory cellular responses. *Am J Transl Res*, 2009, 1:267-282.
- Johnson SM, et al. Triptolide inhibits proliferation and migration of colon cancer cells by inhibition of cell cycle regulators and cytokine receptors. *J Surg Res*, 2011, 168:197-205.
- Huang WW, et al. Triptolide inhibits the proliferation of prostate cancer cells and down-regulates SUMO-specific protease 1 expression. *PLoS ONE*, 2012, 7:e37693.
- Lu L, et al. Inhibition of tumor cellular proteasome activity by triptolide extracted from the Chinese medicinal plant ‘Thunder God Vine’. *Anticancer Research*, 2011, 31:1-10.
- He MF, et al. Antiangiogenic activity of *Tripterygium wilfordii* and its terpenoids. *Journal of Ethnopharmacology*, 2009, 121:61-68.
- Su D(苏丹), et al. Antitumor activity of the semisynthesis derivative of triptolide on mice with transplanted human colonic tumor cells. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*(中国实验方剂学杂志), 2009, 15(11):58-60.
- Pan JX. RNA polymerase: an important molecular target of triptolide in cancer cells. *Cancer Letters*, 2010, 292:149-152.
- Sun X(孙新), et al. Safety of *Tripterygium wilfordii*. *Chinese Journal of New Drugs*(中国新药杂志), 2001, 10:539-542.
- Li Z(李征), et al. Structural diversity and structure-activity relationship—new drug research and development of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. . *Progress in Chemistry*(化学进展), 2009, 21:2483-2491.
- Qi YM, Musser JH. US 5663335, 1997-09-02.
- Fidler JM, et al. PG490-88, a derivative of triptolide, causes tumor regression and sensitizes tumors to chemotherapy. *Mol Cancer Ther*, 2003, 2:855-862.
- Krishna G, et al. PG490-88, a derivative of triptolide, blocks bleomycin-induced lung fibrosis. *Am J Pathol*, 2001, 158:997-1004.
- Zheng Q, et al. Synthesis, Characterization and in vitro evaluation of triptolide-lysozyme conjugate for renal targeting delivery of triptolide. *Arch Pharm Res*, 2006, 29:1164-1170.

(下转第 1718 页)