

杜鹃素的化学与药理学研究进展

杨勇勋^{1*}, 颜瑜², 莫全¹, 黄海燕³, 罗茜³, 陶明³

¹西昌学院动物科学学院; ²西昌学院图书馆; ³西昌学院理学院, 西昌 615000

摘要: 杜鹃素(farrerol)是一个代表性的天然 6,8-C-二甲基二氢黄酮化合物。它相对狭窄地分布于杜鹃花科杜鹃属、野牡丹科野牡丹属等一些科属植物之中。研究揭示杜鹃素具有较宽的生物活性谱,如祛痰、抗炎、抗氧化、神经保护、免疫抑制、心血管保护等,但其活性研究均采用的是左旋体过量的、或外消旋化的杜鹃素样品,而不是光学纯的杜鹃素。本文综述了杜鹃素的化学结构与药理作用研究进展,尤其关注它的立体化学、作用靶点与作用机制,以期对杜鹃素的消旋化、不对称合成、光学纯杜鹃素的生物活性、作用机制及作用靶点研究奠定基础。

关键词: 杜鹃素; 化学; 药理学; 作用机制; 作用靶点

中图分类号: R932

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2019) Suppl-0169-09

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2019.S.025

A review: chemistry and pharmacology of farrerol

YANG Yong-xun^{1*}, YAN Yu², MO Quan¹, HUANG Hai-yan³, LUO Quan³, TAO Ming³

¹School of Animal Science, Xichang University; ²Library, Xichang University; ³School of Science, Xichang University, Xichang 615000, China

Abstract: Farrerol is a representative natural 6,8-C-dimethyl-flavone compound, and only distributed in some genus (family) plants, such as the genus *Rhododendron* (Ericaceae) and *Miconia* (Melastomataceae). It was discovered that the farrerol has a broad bioactive spectra, such as mucokinetic, anti-inflammatory, antioxidative, neuroprotective, immunosuppressed, and cardiovascular activities. However, these bioactivities were tested by using a pair of enantiomers (\pm)-farrerol or an enantiomeric excessive farrerol, rather than the *R*- or *S*-farrerol. Thus, this review covers the articles dealing with farrerol chemistry, especially its stereochemistry, and also summarizes its pharmacology, focusing on its targets and mechanisms of action, providing a solid basis for the future researches on the racemization, asymmetric synthesis, bioactivities, underlying mechanisms, and targets of actions of 2*S* and 2*R*-farrerol.

Key words: farrerol; chemistry; pharmacology; mechanisms of action; targets of action

黄酮化合物是一类重要的天然产物,广泛分布于植物界,主要用作食品补充剂与药品。根据 C 环的氧化程度与 B 环的连接位置之不同,黄酮化合物又可分为十余个亚类,而且每个亚类之中,又可根据 A、B 环的取代不同,又可再进一步分类,如 C-甲基二氢黄酮类杜鹃素(farrerol)是一个代表性的 6,8-二甲基二氢黄酮化合物,它于 1955 年首次以部分消旋化的形式从杜鹃花科丁香杜鹃 *Rhododendron farrerae* 叶中分离得到,故因此而得名为 farrerol^[1]。至今,杜鹃素及其糖苷化合物已从多个不同的科(属)

植物中被发现,如:野牡丹科 Melastomataceae 野牡丹属 *Miconia*^[2],桃金娘科 Myrtaceae^[3],鳞毛蕨科 Dryopteridaceae 贯众属 *Cyrtomium*^[4],梧桐科 Sterculiaceae 大梧属 *Hildegardia*^[5],石蒜科 Amaryllidaceae 全能花属 *Pancratium*^[6],瑞香科 Thymelaeaceae 堇花属 *Diplomorpha*^[7]等。更为重要的是,在上世纪七十年代,杜鹃素还从一味止咳平喘中药杜鹃花科满山红 *Rhododendron dauricum* 叶中分离得到,并被证实具有有效的祛痰作用。近年来,它的抗炎、神经保护、心血管保护等作用还不断地被研究揭示。然而,在以前的研究文献之中存在如下问题:(1) 2*R*-杜鹃素的光学活性报道存在矛盾之处;(2) 以前所有杜鹃素的生物活性、药理作用研究均使用消旋体或部分消旋化的杜鹃素样品,而不是光学纯的杜鹃素。众所周知,药物的作用靶点受体、酶等也有手

收稿日期: 2019-03-25 接受日期: 2019-08-05

基金项目: 国家自然科学基金(No. 81860758); 西昌学院“两高”人才项目(No. LGLZ201823); 凉山州学术和技术带头人培养资金

* 通信作者 Tel: 86-834-2580034; E-mail: xcc03100032@xcc.edu.cn

性,所以 *R*-,*S*-杜鹃素与作用靶点受体、酶等的作用应有差异,其生物活性、药理作用也应有不同,但相关研究未见报道。因此,本文对杜鹃素的化学与药理学研究作一综述,尤其关注它的立体化学、作用靶点及作用机制,希望能为杜鹃素的立体化学、消旋化、不对称全合成及 *R*-,*S*-杜鹃素的作用靶点、药理活性差异的研究奠定基础,从而进一步提高杜鹃素的成药可能性。

1 杜鹃素的化学研究

1.1 杜鹃素的化学结构

天然杜鹃素是一个左旋体过量的 5,7,4'-三羟基-6,8-二甲基二氢黄酮化合物,即(-)-2*S*-杜鹃素和(±)-杜鹃素的混合物,其中(+)-2*R*-杜鹃素(1a)和(-)-2*S*-杜鹃素(1b)的结构见图1。

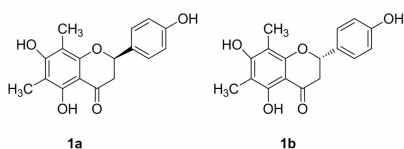


图1 (+)-2*R*-杜鹃素(1a)和(-)-2*S*-杜鹃素(1b)的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of (+)-2*R*-farrerol (1a) and (-)-2*S*-farrerol (1b).

Arthur H. R. 在 1955 年首次报道了从丁香杜鹃 *R. farrerae* 叶中分离得到杜鹃素以及杜鹃素的平面结构,并推测天然杜鹃素在植物体内是光学纯的,但在杜鹃素的分离与纯化过程中部分消旋化了,其比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ 为 -16° ^[1]。然而,在 1976 年,中国科学家发现从满山红 *R. dauricum* L. 叶中分离得到的杜鹃素是个外消旋体,无光学活性^[8]。

2015 年,采用(*S*)-3,3'-二溴-1,1'-双-2-萘作为手性溶剂的¹H NMR 方法证实了天然杜鹃素的 *S*-和 *R*-构型的比例是 63.4:36.6,此结果与采用手性拆分柱 CD-Ph 的 HPLC 方法所得的结果相符^[9]。2016 年,Lai 及合作者采用手性拆分柱 Chiralpack AD-RH 也证实了天然杜鹃素是部分消旋化的,但错误地报道了 2*R*-杜鹃素的旋光方向是左旋的,其比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ 为 -21.8° (MeOH)^[10]。

1.2 杜鹃素的全合成及结构修饰

鉴于杜鹃素是从一味具有治疗慢性支气管炎作用的中国民间药物满山红 *R. dauricum* 叶中分离得到,而且进一步的药理研究及临床研究也证实了杜鹃素是一个有效的祛痰药物,因此,在上世纪八十年

代,我国科研人员对杜鹃素的全合成方法给予了极大的关注与研究。研究结果得到了两条经典的杜鹃素合成路线,见图 2: A、傅瑞斯重排反应路线(Fries rearrangement reaction); B、查尔酮环合反应路线(Chalcone cyclization)。然而,这两条合成路线得到的杜鹃素是一个外消旋体,无光学活性^[11-12],但通过药理学、毒理学和临床研究证实它的祛痰作用与天然的杜鹃素相同^[13]。近年来,一些二氢黄酮不对称合成方法已有较多的研究报道^[14-15],因此,本文作者相信这些方法均能高效地、对映选择性地合成杜鹃素的光学纯异构体。

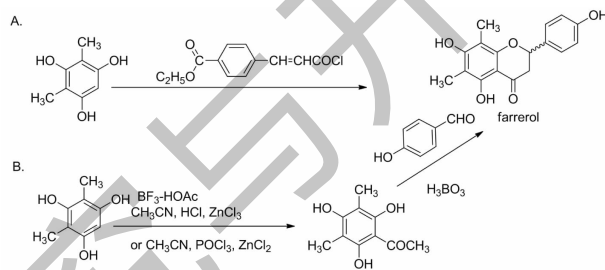


图2 杜鹃素的全合成路线

Fig. 2 Routes of synthesis of farrerol.

从结构上分析,杜鹃素分子中具有 C5、C7、C-4'三个酚羟基,以及一个 C4 羰基,因此,它可以进行酯化、醚化和羰基化修饰。最初为证实杜鹃素的结构,对杜鹃素结构修饰的有醚化、酯化和脲化,如杜鹃素三乙酸酯^[1]、杜鹃素脲^[1]等。另外,近期,Shi 及合作者还报道了一条比流程图 2 中 B 路线更简洁的全合成路线,见图 3,因而,采用不同结构的芳醛,获得了一系列的具有不同取代的 B 环及不同连接位置的杜鹃素衍生物^[16],相应的合成衍生物结构见图 3。

相应地,对合成的杜鹃素衍生物的生物活性及初步的 SAR 进行了研究。研究发现:(1)化合物 2 (5,7-dihydroxy-6,8-dimethyl-2-(2-nitrophenyl) chroman-4-one,见图 3),其结构特点是 B 环苯基被一个咪唑杂环替换,显示出了有效的抗血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)、人类肿瘤细胞系增殖作用;(2)B 环邻位具有硝基(吸电子基)的化合物 3 (2-(Furan-2-yl)-5,7-dihydroxy-6,8-dimethylchroman-4-one,见图 3)展示出最佳的细胞保护及最强的 VSMC 活性,其 IC₅₀值为 9.9 μmol/L;(3)B 环邻、间位的吸电子基是它们细胞毒活性的关键基团;(4)B 环邻位的吸电子基是抗 VSMC 活性最为关键的活性基团,因此,化合物 2 和 3 有望开发为

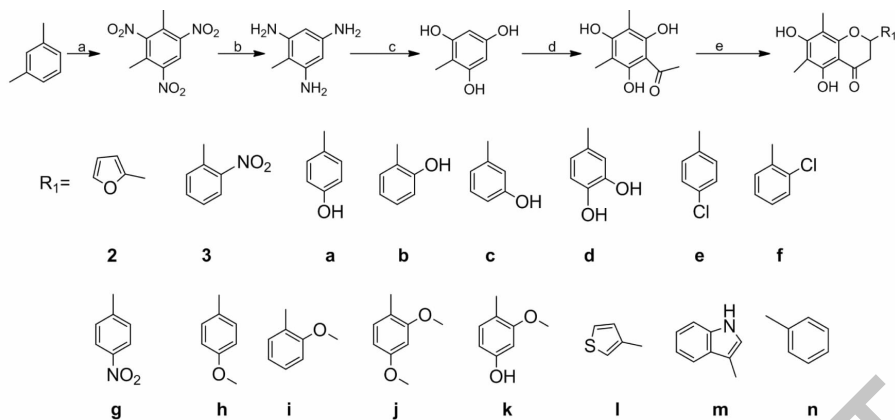


图3 杜鹃素的全合成路线

Fig. 3 Routes of synthesis of farrerol.

注:试剂与反应条件:(a) HCl (37%), HNO₃ (69%), HNO₃ (98%), 110 °C, 87%; (b) 锡粉, HCl(37%), 90 ~ 100 °C; (c) NaOH, 回流, 24 h, 62%; (d) CH₃CN, ZnCl₂, HCl (gas), 0 °C, 回流, 58%; (e) 乙二醇, 硼酸, 130 °C, 3 h, 20-30%。

抗肿瘤及心血管疾病治疗药物^[16-17],具体的作用机制与靶点见表1。

2015年,使用不同结构的酰氯酰化杜鹃素合成了杜鹃素的几个酯化衍生物(见图4),并对它们的丁酰胆碱酯酶(butyrylcholinesterase, BuChE)抑制活性进行了评价。结果显示,化合物4(4',7-diparam-

ethylbenzoylfarrerol)拥有最强的抑制活性,IC₅₀ = 12.6 μM,此结果可与阳性对照药毒扁豆碱(eserine, IC₅₀ = 7.8 μM)相匹敌,因此,化合物4有望开发为抗阿尔兹海默症的治疗药物^[18],具体的作用机制和靶点见表1。

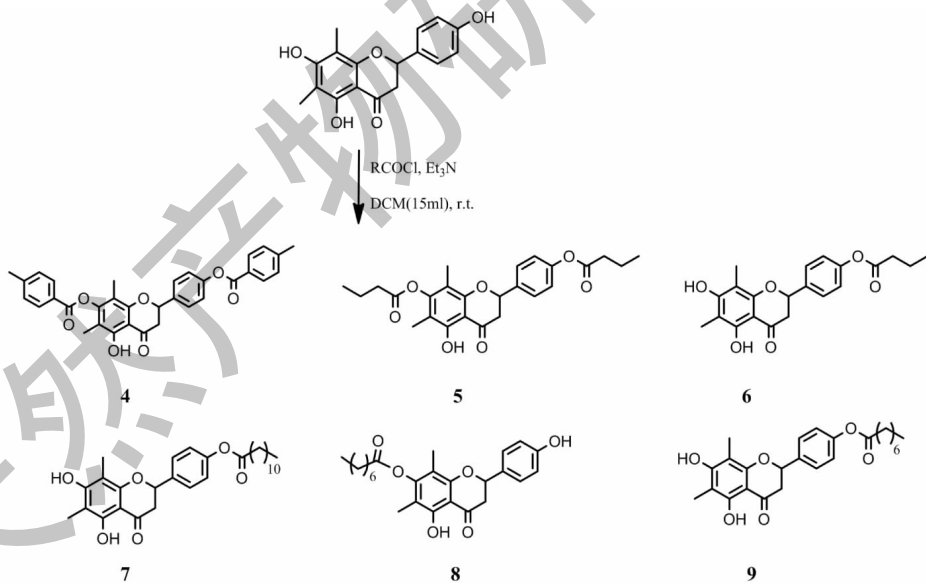


图4 酯化杜鹃素衍生物的合成路线及其结构

Fig. 4 Route of synthesis of *O*-esterification derivatives of farrerol, and their structures.

2 杜鹃素的药理学研究

到目前为止,相当多的杜鹃素生物活性被筛选、评价,结果显示杜鹃素是一个拥有广泛生物活性谱

的化合物,包括祛痰、抗炎、抗氧化、神经保护、免疫抑制、心血管保护等活性,它的作用靶点与作用机制见表1。

表 1 杜鹃素的作用机制与作用靶点

Table 1 Mechanisms and targets of action of farrerol

化合物 Compound	生物活性 Bioactivity	作用靶点 Targets of action	作用机制 Mechanisms	细胞系与动物模型 Cell lines and animal models	参考文献 Ref.
2,3	抗肿瘤	-	细胞凋亡	Bel-7402, HL-60, BGC-823 和 KB 细胞	16
	细胞保护	-	抗过氧化氢介导的细胞凋亡	人类脐静脉内皮细胞	16
	抗动脉粥样硬化	-	细胞凋亡	血管平滑肌细胞 VSMCs	16,17
4	丁酰胆碱酯酶抑制活性	丁酰胆碱酯酶	-	-	18
1	抗肿瘤和抗炎(抑制血管新生)	Akt/mTOR, Erk, 和 Jak2/Stat3 信号通路	通过下调 Akt/mTOR, Erk, 和 Jak2/Stat3 信号通路的磷酸化水平	人类微血管内皮细胞和人类脐静脉内皮细胞	19
	抗肿瘤	ERK 信号通路; 线粒体跨膜电位	细胞凋亡; G0/G1 期细胞阻滞; 细胞色素-c 的释放; caspase-9 和 caspase-3 的激活	人类微血管内皮细胞, 人类脐静脉内皮细胞, SGC7901	19-21
	抗肿瘤(转移潜力)	-	调节上皮细胞间质转分化蛋白的表达	肺鳞癌细胞 Calu-1	22
	抗炎	PI3K/Akt/NF-κB 信号通路	抑制 NO 和前列腺素 PGE2 的产生; 抑制 COX-2 和 iNOS 的表达; 抑制 IL-6 和 IL-8 的产生	骨关节炎软骨细胞; 人牙龈成纤维细胞	23,24
	抗炎	PI3K /NF-κB 信号通路; 雌激素受体	1、降低总炎症与嗜酸性细胞的数量; 降低 IL-4, IL-5 和 IL-13 的水平; 降低血清中 OVE 特异性的 IgE; 降低肺组织中 CCL5, CCL11, CCR3, CCR5, E-selectin, chitinases 和 Muc5ac 的 mRNA 水平; 2、下调 p-Akt, p-p70S6K 和 IκBα 的磷酸化, 以及阻止 IκBα 的降解	雌性 BALB/c 小鼠; Th2 细胞	25
	抗炎	下调 AKT, NF-κB p65, p38 和 ERK1/2 的磷酸化	降低乳腺的病理损伤; 降低髓过氧化物酶(MPO)的活性; 抑制促炎因子 TNF-α, IL-6, IL-1β, iNOS 和 COX-2 的产生	BALB/c 小鼠; 小鼠乳房上皮细胞	26
	抗炎	抑制 AKT, ERK1/2, JNK1/2 和 NF-κB p65 的磷酸化	降低 IL-1β, IL-6, TNF-α, COX-2 和 iNOS 的产生	RAW264.7 细胞	27
	免疫抑制	NF-κB 和 NFAT2 信号通路	抑制 p-IκBα 和 NFAT2	BALB/c 小鼠; 小鼠脾细胞	28
	神经保护	-	抑制活性氧阴离子(ROS)的产生; 抑制 β-淀粉样蛋白的聚集;	肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞	30
	神经保护	雌激素受体	雌激素活性	乳腺癌 MCF-7 细胞	30
	神经保护	-	抑制 β-淀粉样蛋白介导的细胞凋亡	人类神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞	31
神经保护	Nrf2/Keap1 通路	降低 β-淀粉样蛋白介导的氧化抑制和炎症反应	鼠小胶质 BV-2 细胞	32	
抗氧化和心血管保护活性	Nrf2/Keap1 通路; Akt, p38 和 ERK 通路	血红素加氧酶-1 表达抑制	RAW 264.7 细胞	33	
抗氧化和心血管保护活性	-	调节分子内 MDA ROS 水平, 激活 SOD 和 GSH-Px; 降低 Bax mRNA, Bax, cleaved caspase-3 和 phosph-p38 MAPK 的表达, 增加 Bcl-2 mRNA 和 Bcl-2 的表达	人脐静脉细胞融合细胞 EA.hy926	34	
抗氧化和心血管保护活性	ERK1/2 信号通路	调节闭合蛋白(occludin)的表达	人脐静脉细胞融合细胞 EA.hy926	35	
抗氧化和心血管保护活性	雌激素 ERβ 受体	抑制 VSMC 细胞凋亡和 DNA 合成; G1 期细胞阻滞; 下调 ERK1/2 的磷酸化; 增加雌激素受体的转录	大鼠胸主动脉平滑肌细胞 VSMCs	36	

续表 1 (Continued Tab. 1)

化合物 Compound	生物活性 Bioactivity	作用靶点 Targets of action	作用机制 Mechanisms	细胞系与动物模型 Cell lines and animal models	参考文献 Ref.
	Ca ²⁺ 细胞内流活性	L-型门控电压钙离子通道	抑制 Ca ²⁺ 细胞内流	血管平滑肌细胞 VSMCs	37
	抗高血压	上调 eNOS 活性; 下调 NAD(P)H 氧化酶活性	有效降低心脏收缩压; 降低主动脉病变; 降低 O ₂ 和 NAD(P)H 氧化酶活性; 上调内皮型一氧化氮合酶 eNOS 的 mRNA 及蛋白的表达; 下调 p22 ^{phox} 的 mRNA 及蛋白的表达	原发性高血压大鼠	38
	抗高血压	ADRA1 基因	主动脉基因表达	原发性高血压大鼠	39

2.1 祛痰活性

满山红 *R. dauricum* 叶是一味用于治疗慢性支气管炎的我国民间传统药物, 因此, 上世纪七十年代, 我国科学家通过对它的化学成分以及分离化合物的药理学、临床研究和毒理进行了研究, 证实了杜鹃素是满山红治疗慢性支气管炎的药效物质基础^[12]。

2.2 抗肿瘤活性

研究显示杜鹃素抑制血管新生的作用是通过下调 Akt/mTOR, Erk, 和 Jak2/Stat3 信号通路的磷酸化水平, 另外, 杜鹃素能剂量依赖地抑制内皮细胞活力, 即: 对人类微血管内皮细胞 (human microvascular endothelial cell, HMEC-1) 和人类脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) 的 IC₅₀ 值分别是 20.04 和 22.29 μM, 因此, 杜鹃素可作为抑制血管新生相关疾病, 如肿瘤与炎症的治疗药物^[19]。

另外, 有二篇文献报道了杜鹃素具有对人类胃癌细胞的选择性细胞毒作用。实验数据显示杜鹃素浓度依赖与时间依赖地抑制人类胃癌细胞 SGC7901 的增殖, 24 h 处理后的 IC₅₀ 值约为 40.4 μmol/L, 但杜鹃素却不抑制人类脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 的增殖; 作用机制研究显示杜鹃素是通过抑制线粒体介导和持续的 ERK 途径来发挥细胞毒作用的, 因此, 杜鹃素具有开发为一个治疗胃癌而无血管毒性的药物^[20,21]。

还有, 杜鹃素具有抗肺鳞癌细胞 (lung squamous cell carcinoma cells) 侵袭的作用也证实了杜鹃素具有抗肺癌的作用, 其作用机制是通过调节上皮间质转化蛋白的表达^[22]。

2.3 抗炎活性

在以 IL-1β 介导的骨关节炎软骨细胞模型及 LPS 激发的人牙龈成纤维细胞模型的抗炎活性研究

中发现杜鹃素具有抑制 IL-1β、IL-6 和 IL-8 介导的炎症反应, 作用机制是通过抑制 PI3K/Akt/NF-κB 信号通路^[23,24]。另外, 采用卵白蛋白 (ovalbumin, OVA) 介导的过敏性哮喘和 LPS 介导的急性肺损伤模型也证实了杜鹃素在治疗哮喘方面具有明显的抗炎作用, 作用机制是抑制 PI3K 和 NF-κB 通路^[25]。

2018 年, 杜鹃素对乳腺炎和结肠炎的作用又连续被发现。采用 LPS 介导的小鼠乳腺炎和小鼠乳房上皮细胞 (mMECs) 的体内、外模型的抗炎研究证实了杜鹃素能提高乳腺的病理损伤, 减轻骨髓过氧化酶 (myeloperoxidase, MPO) 的活性, 以及抑制促炎因子的产生, 作用机制是通过抑制 AKT, NF-κB p65, p38 和 ERK1/2 通路的磷酸化^[26]。另外, 采用 2,4,6-三硝基苯磺酸 (2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS) 介导的小鼠结肠炎模型, 研究结果显示: (1) 杜鹃素具有 TNBS-介导的结肠炎保护作用; (2) 杜鹃素能有效地提高小鼠体重变化、临床得分、结肠长度和小肠上皮屏障损伤; (3) 在 LPS 介导的 RAW264.7 细胞模型中也发现了杜鹃素的保护作用; (4) 杜鹃素抑制的炎性因子包括 IL-1β、IL-6、TNF-α、COX-2 和 iNOS, 作用机制是通过抑制 AKT, ERK1/2, JNK1/2 和 NF-κB p65 的磷酸化^[27]。

2.4 免疫抑制活性

杜鹃素对小鼠 T 细胞的免疫抑制活性研究揭示了: (1) 杜鹃素能有效地抑制刀豆凝集素蛋白 A (concanavalin A, ConA) 介导的淋巴细胞凋亡, Th1 和 Th2 细胞因子的产生, CD⁴⁺ T 细胞, 以及 CD⁴⁺ 与 CD⁸⁺ T 细胞的比例; (2) 杜鹃素能有效地抑制 T 细胞介导的迟发性过敏反应; (3) 作用机制是杜鹃素能下调 NF-κB 和 NFAT2 的信号转导通路, 因此, 以上实验证明了杜鹃素是一个具有免疫抑制作用的化合物^[28]。

2.5 神经保护活性

现代研究发现黄酮类化合物是一类新的苯二氮

卓受体的良好配体^[29]。进一步的研究也证实杜鹃素拥有对抗 $A\beta$ -介导的鼠小胶质 BV-2 细胞和 H_2O_2 介导的 SH-SY5Y 细胞凋亡的神经保护作用^[30,31], 作用机制研究的结果显示是通过 Nrf2/Keap1 途径^[32], 因此, 杜鹃素可被看作是一个治疗阿尔兹海默症有潜力的先导化合物。

2.6 抗氧化和心血管保护作用

黄酮类化合物被普遍认为是一个优良的抗氧化剂, 即因黄酮化合物是一类典型的酚类化合物, 它可作为金属的螯合剂和自由基的淬灭剂而发挥作用。

当前, 相关的作用机制研究证实了杜鹃素具有有效的细胞保护能力。第一是通过激活 Nrf2 介导的血色素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 信号通路^[33]; 第二是调节丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、过氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、活性氧阴离子 (reactive oxygen species, ROS) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)^[34]; 第三是在过氧化氢介导的 EA.hy926 细胞中, 杜鹃素能调节 ERK1/2 通路来达到调节闭合蛋白 (occludin) 的表达^[35], 因此, 以上研究揭示了杜鹃素是一个治疗涉及内皮细胞损伤相关心血管疾病的候选化合物。

另外, 相关的其他研究也揭示杜鹃具有心血管保护作用。2011 年, Li 等^[36]报道了杜鹃素在 $0.3 \sim 10 \mu\text{mol/L}$ 条件下, 能有效剂量依赖地抑制 VSMC 的增殖和 DNA 的合成, 其作用机制主要是通过雌激素 β 受体 (ER β)。

2014 年, 研究又发现杜鹃素的作用靶点为 L-型电压门控性 Ca^{2+} 通道, 显示出具有抑制 Ca^{2+} 细胞内流活性, 提示杜鹃素具有心血管的舒张作用, 可开发为一个抗高血压药物^[37]。自此以后, 相关的研究不断: (1) 采用自发性高血压大鼠模型, 证实杜鹃素通过下调 eNOS 和减轻 NAD(P)H 酶活性来达到降低主动脉病变的作用^[38]; (2) 杜鹃素对自发性高血压大鼠的主动脉基因表达研究, 阐明了涉及到血管平滑肌收缩的 10 个基因, 以及几个新颖的、有潜力的治疗高血压的靶基因, 作用机制研究揭示了杜鹃素调节肌动蛋白骨架、VEGF 信号通路、 Ca^{2+} 通道和肾素-血管紧张素系统^[39]。

2.7 抗菌活性

2011 年, Qiu 等^[40]首次报道了杜鹃素的抗菌活性。杜鹃素具有抗甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌 (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MSSA) 和

耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA) 作用, 抑菌浓度在 $4\text{--}16 \mu\text{g/mL}$ 之间。进一步的溶血试验、Western blot 和 PCR 试验还证实杜鹃素具有剂量依赖地抑制 MSSA 和 MRSA 分泌 α -毒素的作用。

杜鹃素对由金黄色葡萄球菌 *S. aureus* 对小牛乳腺上皮细胞侵袭的作用研究揭示了: (1) 杜鹃素具有抑制金黄色葡萄球菌 *S. aureus* 生长的作用; (2) 杜鹃素浓度在 $4 \sim 16 \mu\text{g/mL}$ 条件下, 金黄色葡萄球菌 *S. aureus* 对小牛乳腺上皮细胞侵袭作用降低了 55% 以上; (3) 杜鹃素能下调气管抗菌肽的 mRNA 和牛中性 β 防御细胞的表达; (4) 杜鹃素能抑制金黄色葡萄球菌介导的 NF- κ B 活性, 以上的研究进一步证实了杜鹃素对由金黄色葡萄球菌引起的乳腺炎有较好的保护作用^[41]。

2.8 杜鹃素对生物大分子的结合能力

近年来, 采用光谱方法, 包括荧光淬灭技术、紫外-可见分光光度法、CD 谱、傅利叶变换红外光谱法等, 在体外对小分子与生物大分子的结合情况进行研究的报道不断涌现。其中, 杜鹃素对溶菌酶^[42]、人类和牛血清蛋白^[43,44]、和牛胸腺 DNA^[45] 的结合研究, 证实了杜鹃素对这些生物大分子具有有效的结合能力; 还有, 通过蛋白对接、分子动力学、和 MM-GBSA 方法证实了杜鹃素能与 Stat3 结合, 其中 Ser613、Gln635、Glu638 和 Thr714 是主要的结合位点^[19]。因此, 这些研究为我们进一步理解杜鹃素药理作用, 以及为新的、有效的杜鹃素药物分子结构设计提供了帮助。

2.9 杜鹃素的体内代谢

杜鹃素的体内代谢数据首次报道于 1979 年。研究结果显示: 大部分的杜鹃素在体内被迅速代谢, 而且肝是主要的代谢器官。除了大部分未转化的药物, 四个主要的杜鹃素生物转化物从小鼠尿中被检出, 其中一个被认为是杜鹃素的葡萄糖酸衍生物^[46]。

2013 年, 杜鹃素的药动学研究再一次证实了杜鹃素在体内代谢迅速, 半衰期短。杜鹃素在血浆中的药-时曲线符合二室模型, 而且主要的药动学参数如下: $t_{1/2\alpha}$ 为 $0.33 \pm 0.10 \text{ h}$, $t_{1/2\beta}$ 为 $15.22 \pm 8.98 \text{ h}$, CL/F 为 $14.89 \pm 3.45 \text{ L}/(\text{h} \cdot \text{kg})$, C_{max} 为 $1.61 \pm 0.14 \text{ mg/L}$, T_{max} 为 $0.25 \pm 0.01 \text{ h}$, MRT(0-t) 为 $2.35 \pm 0.08 \text{ h}$, 以及 AUC(0-t) 为 $3.06 \pm 0.16 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ ^[47]。

2015年,杜鹃素在小鼠体内的消除动力学研究显示:杜鹃素原型药物在尿与粪便中的量约为10%,即:在尿中的48 h的分泌量为2.87%;在粪便中48 h的分泌量为7.32%,进一步证实了通过口服给药,大多数的杜鹃素转化为其他形式,少部分的杜鹃素以原型药物形式通过尿与粪便排泄^[48]。

3 讨论

杜鹃素(farrerol, **1**)是一个代表性的6,8-*C*-二甲基二氢黄酮化合物,而且仅分布于一些科属植物中,相对而言,在杜鹃花科杜鹃花属和石杉科石杉属^[49]植物中含量较高。杜鹃素不仅作为这些植物的特征成分,而且具有有效的祛痰作用。另外,现代研究还揭示杜鹃素具有广泛的生物活性谱,如抗炎、抗氧化、神经保护、免疫抑制和心血管保护等作用。然而,在这些研究工作中明显存在一个瑕疵,即:所有的生物活性、药理作用均使用的是消旋体或对映体过量的杜鹃素,而不是光学纯的杜鹃素。众所周知,药物作用靶点,也就是生物大分子,如酶、受体、DNA都是有手性的,因此,光学活性的2*S*-(-)-杜鹃素与2*R*-(+)-杜鹃素具有与作用靶点不同的结合能力,从而可能具有不同的生物活性或药理作用,但是在以前的研究中,所有的生物活性或药理作用所使用的样品均是对映体过量或消旋体的杜鹃素,而不是光学纯的杜鹃素样品,因此,对光学纯的*R*-/*S*-杜鹃素的生物活性以及它们二者之间的差异还需进一步阐明。

现代的研究证实所有的天然二氢黄酮都具有一个大的 $J_{2,3ax}$,表明C2位芳基是处于热力学最稳定的平伏键,即C2位芳基处于 α 构型,C2的绝对构型是*S*-构型^[50]。另外,当前的研究也证实所有2*S*-构型的二氢黄酮均为左旋体^[50,51],而且2*S*-杜鹃素是左旋体的判断也与Brich于1960年报道的杜鹃素的光学活性 $[\alpha]_D - 20^\circ$ (甲醇)一致^[52]。另外,现代的研究已证实二氢黄酮的2*R*-和2*S*-构型可通过CD谱的正、负Cotton effect(CE)简单、快速地确定,即:2*R*和2*S*-杜鹃素可分别根据CD谱在290 nm的正/负CE和在334 nm的负/正CE来确定^[50]。

同时,在植物中还存在一些与杜鹃素同源的类似物,它们也具有与杜鹃素相似的生物活性与药理作用,如紫花杜鹃甲素(matteucinol),因此,将杜鹃素及它的类似物作为一个有效部位开发可能也是未来的一个研究方向。

通过全合成与结构修饰开发杜鹃素相关的新化

学实体药物的研究,使几条经典的杜鹃素全合成路线得以建立,而且筛选得到三个有新药开发潜力的杜鹃素衍生物(**2~4**),因此,接下来的与杜鹃素结构相关的新化学实体药物开发应该从以下三个方面开展:(1)对杜鹃素的SAR进行研究,拟筛选得到更加显著的、选择性更好的杜鹃素生物活性衍生物;(2)采用不对称合成法,对映选择性地、高效地合成杜鹃素及其衍生物的光学活性化合物;(3)接下来的研究应该将更多的注意力集中于2*S*和2*R*-杜鹃素光学纯化合物在消旋化、生物活性、毒性、作用靶点及作用机制上的差异研究。

参考文献

- 1 Arthur HR. A new optically active flavanone from the leaves of *Rhododendron farrerae*, Tate [J]. J Chem Soc, 1955, 0: 3740-3742.
- 2 Zhang ZZ, et al. Flavanone glycosides from *Miconia trailii* [J]. J Nat Prod, 2003, 66: 39-41.
- 3 Wollenweber E, et al. C-methyl-flavonoids from the leaf waxes of some Myrtaceae [J]. Phytochemistry, 2000, 55: 965-970.
- 4 Iwashina T, et al. Flavonoids in the species of *Cyrtomium* (Dryopteridaceae) and related genera [J]. Biochem Syst Ecol, 2006, 34: 14-24.
- 5 Meragelman TL, et al. Antifungal flavonoids from *Hildegardia barteri* [J]. J Nat Prod, 2005, 68: 1790-1792.
- 6 Youssef, DTA, et al. Acetophenones, a chalcone, a chromone and flavonoids from *Pancreatium maritimum* [J]. Phytochemistry, 1998, 49: 2579-2583.
- 7 Prasad Devkota H, et al. Diplomorphans A and B; new C-methyl flavonoids from *Diplomorpha canescens* [J]. Chem Pharm Bull, 2013, 61: 242-244.
- 8 Liu YL, et al. Studies on the constituents of Man-Shan-Hong (*Rhododendron dauricum* L.) part 1 [J]. Acta Chim Sinica (化学学报), 1976, 34: 211-221.
- 9 Du GX, et al. Efficient determination of the enantiomeric purity and absolute configuration of flavanones by using (*S*)-3, 3'-dibromo-1, 1'-bi-2-naphthol as a chiral solvating agent [J]. J Nat Prod, 2015, 12: 2968-2974.
- 10 Lai YJ, et al. 6, 8-di-C-methyl-flavonoids with neuroprotective activities from *Rhododendron fortune* [J]. Fitoterapia, 2016, 112: 237-243.
- 11 Wang L, et al. Synthesis of natural flavanone [J]. J Northwest Normal Univ: Nat Sci (西北师范大学学报: 自科版), 1987, 4: 64-68.
- 12 Liang XT, et al. Studies on synthesis of 6, 8-dimethyl-5, 7, 4'-

- trihydroxyl flavanone [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 1985, 20(1):33-38.
- 13 Biddle MM, et al. Catalytic enantioselective synthesis of flavanones and chromanones [J]. *J Am Chem Soc*, 2007, 13: 3830-3831.
- 14 Solladié G, et al. Synthesis of (+)-(*R*)-5-hydroxy-6-hydroxymethyl-7-methoxy-8-methylflavanone [J]. *Tetrahedron Asym*, 1999, 10:2739-2747.
- 15 Wang L, et al. Asymmetric intramolecular oxa-Michael addition of activated α,β -unsaturated ketones catalyzed by a chiral *N,N*-dioxide nickel(II) complex: highly enantioselective synthesis of flavanones [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 40:8670-8673.
- 16 Shi L, et al. Synthesis and biological activity of flavanone derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20:5466-5468.
- 17 Shi L, et al. Synthesis of new flavanone derivatives of farrerol and preliminary SAR studies on anti-VSMCs vegetation activity [J]. *Chem Res Chinese*, 2011, 27:237-240.
- 18 Pagnin ALN, et al. Antimicrobial, antioxidant and butyrylcholinesterase inhibition activities of extracts and isolated compounds from *Scadoxus pseudocaulis* and semi-synthetic farrerol derivatives [J]. *S Afr J Bot*, 2016, 102:166-174.
- 19 Dai FJ, et al. Farrerol inhibited angiogenesis through Akt/mTOR, Erk and Jak2/Stat3 signal pathway [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23:686-693.
- 20 Liu EL, et al. Sustained ERK activation-mediated proliferation inhibition of farrerol on human gastric carcinoma cell line by G0/G1-phase cell-cycle arrest [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2016, 25:490-499.
- 21 Liu EL, et al. Apoptosis induced by farrerol in human gastric cancer SGC-7901 cells through the mitochondrial-mediated pathway [J]. *Eur J Cancer Prevent*, 2015, 24:365-372.
- 22 Li B, et al. Ferrerol overcomes the invasiveness of lung squamous cell carcinoma cells by regulating the expression of inducers of epithelial mesenchymal transition [J]. *Microb Pathogenesis*, 2018, 112:171-175.
- 23 Zhang HF, et al. Anti-inflammatory effects of farrerol on IL-1 β -stimulated human osteoarthritis chondrocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 764:443-447.
- 24 Wang Q, et al. Farrerol inhibits IL-6 and IL-8 production in LPS-stimulated human gingival fibroblasts by suppressing PI3K/AKT/NF- κ B signaling pathway [J]. *Arch Oral Biol*, 2016, 62:28-32.
- 25 Ci XX, et al. Different effects of farrerol on an OVA-induced allergic asthma and LPS-induced acute lung injury [J]. *Plos One*, 2012, 7:e34634.
- 26 Li YW, et al. Farrerol relieve lipopolysaccharide (LPS)-induced mastitis by inhibiting AKT/NF- κ B p65, ERK1/2 and P38 signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19:1770.
- 27 Ran X, et al. Farrerol ameliorates TNBS-induced colonic inflammation by inhibiting ERK1/2, JNK1/2, and NF- κ B signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19:2037.
- 28 Xiong Y, et al. Investigation of effects of farrerol on suppression of murine T lymphocyte activation in vitro and in vivo [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 16:313-321.
- 29 Medina JH, et al. Overview-flavonoids: a new family of benzodiazepine receptor ligands [J]. *Neurochem Res*, 1997, 22:419-425.
- 30 Zhu JT, et al. Flavonoids possess neuroprotective effects on cultured pheochromocytoma PC12 cells: a comparison of different flavonoids in activating estrogenic effect and in preventing beta-amyloid-induced cell death [J]. *J Agr Food Chem*, 2007, 55:2438-2445.
- 31 Lai YJ, et al. 6,8-di-C-methyl-flavonoids with neuroprotective activities from *Rhododendron fortune* [J]. *Fitoterapia*, 2016, 112:237-243.
- 32 Cui B, et al. Farrerol attenuates β -amyloid-induced oxidative stress and inflammation through Nrf2/Keap1 pathway in a microglia cell line [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109:112-119.
- 33 Ci XX, et al. The antioxidative potential of farrerol occurs via the activation of Nrf2 mediated HO-1 signaling in RAW 264.7 cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 239:192-199.
- 34 Li JK, et al. Protective effects of farrerol against hydrogen peroxide-induced apoptosis in human endothelium-derived EA. hy926 cells [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2013, 91:733-740.
- 35 Li JK, et al. Farrerol regulates occludin expression in hydrogen peroxide-induced EA. hy926 cells by modulating ERK1/2 activity [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 734:9-14.
- 36 Chen QY, et al. Involvement of estrogen receptor- β in farrerol inhibition of rat thoracic aorta vascular smooth muscle cell proliferation [J]. *Acta Pharmacol Sinica*, 2011, 32:433-440.
- 37 Qin XJ, et al. Relaxation of rat aorta by farrerol correlates with potency to reduce intracellular calcium of VSMCs [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15:6641-6656.
- 38 Qin XJ, et al. Farrerol can attenuate the aortic lesion in spontaneously hypertensive rats via the upregulation of eNOS and reduction of NAD(P)H oxidase activity [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 769:211-218.
- 39 Qin XJ, et al. Farrerol modulates aorta gene expression profile in spontaneously hypertensive rats [J]. *Planta Med*, 2017, 84:296-303.