贯叶金丝桃素及其衍生物的合成与神经药理学研究进展

梁颖华，王冬梅*，杨得坡，郭镇明，李文敏

（中山大学药学院 生药学与天然药物化学实验室，广东 广州 510080）

摘 要：贯叶金丝桃素是抗抑郁植物药贯叶连翘及其制剂的重要活性成分，具有独特的 acylphlorogluciol 结构，但其遇光、氧气、热极易发生化学氧化降解。贯叶金丝桃素除具有抗抑郁作用外，还具有抗肿瘤、抗菌、抗阿尔茨海默病、促进学习记忆等多方面的药理活性，是目前国际上研究的热点天然药物之一。综述近年来贯叶金丝桃素的结构修饰与改造的研究进展，总结了贯叶金丝桃素及其衍生物在抗抑郁、抗阿尔茨海默病等方面的神经药理活性，并在此基础上展望了以贯叶金丝桃素为先导化合物开发新药的研究前景。

关键词：贯叶金丝桃素；抗抑郁；阿尔茨海默病；神经药理学

中图分类号：R282.71 **文献标识码**：A **文章编号**：0253-2670(2007)05-0789-03

Advances in studies on synthesis and neuropharmacology of hyperforin and its derivatives

LIANG Ying-hua, WANG Dong-mei, YANG De-po, GUO Zhen-ming, LI Wen-min

(Laboratory of Pharmacognostics and Natural Drug Chemistry, School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Key words: hyperforin; antidepression; Alzheimer's disease (AD); neuropharmacology

贯叶金丝桃素(hyperforin, HF)是贯叶连翘花枝中的脂溶性成分，也是贯叶连翘及其制剂抗抑郁的重要活性成分之一[1]，同时还具有抗肿瘤、抗菌、抗阿尔茨海默病与促进学习记忆等多方面的药理活性[2~5]，是目前国际上研究的热点天然药物之一。

HF 因其独特的结构、显著的药理活性、丰富的天然资源而有着广阔的开发前景。但其对光、热和氧气极其敏感，常温下存放几个星期甚至几天便完全被氧化[6]。HF 的高度不稳定性对该化合物的深入研究和药用开发造成了一定的艰度。因此，对其进行结构修饰与改造，使其能在常态下保持稳定的化学特性，并保留着增强原有的药理活性，具有重要的意义。

本文就近 10 年来对 HF 进行结构改造的研究报道进行了总结，并综述了 HF 及其衍生物抗抑郁、抗阿尔茨海默病的神经活性及作用机制，以期进一步推动对 HF 及其来源植物贯叶连翘的研究、开发和利用。

1 贯叶金丝桃素衍生物的合成

贯叶金丝桃素及其衍生物的结构见图 1。HF 分子结构(图 1-a)中的烯醇式的 β-二酮体系是 HF 化学性质不稳定的根源，因此通过化学修饰来改变烯醇式结构是衍生化该化合物的主要思路；此外，HF 母核上的异戊烯基侧链也是造成 HF 性质不稳定的因素。目前对 HF 的衍生化研究包括烷基化、酯化、氧化、还原及成盐，各衍生物在常态下的化学性质均十分稳定。

1.1 醚类衍生物：Verotta 等[7]用 HF(图 1-a)与重氮甲烷或甲醇反应生成了在 C-7 氧原子上烷基化的 HF 甲醚(图 1-b)，HF 与 NaH 及碘甲烷在 DMSO 溶液中反应则生成了 C-8 位上引入甲基的产物(图 1-c)。在 O-还是 C-上发生烷基化取决于反应试剂的亲电性及空间排列的要求，重氮甲烷作为强亲电子试剂与氧原子反应，而碘甲烷则优先与碳原子反应。

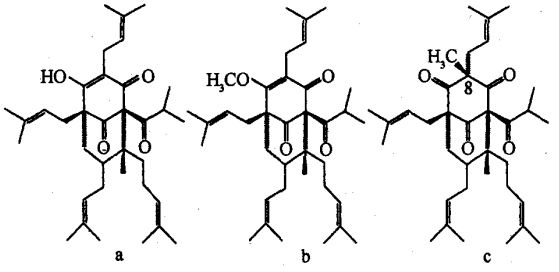


图 1 贯叶金丝桃素及其甲基化衍生物

Fig. 1 Hyperforin and its methylated derivatives

1.2 酯类衍生物：用酰氯或酸酐对 HF 的 C-7 位上羟基酰化可得到相应的酯。虽然 HF 是一个互变异构体(图 2)，酯化可能发生在 C-7 或 C-9 的羟基上，然而实际反应中只有 7 位上的羟基被酯化[7]，可能由于酯化另一异构体(7-*O*-△8)需要剪切烯醇羟基与 C-2 位上侧链羰基(C-10 的分子内氢键，因此在动力学上不利于反应的进行。

Verotta 等[7]在 HF 的吡啶溶液中加入相应的酰氯或酸酐，室温搅拌 30 min 后反应完全，分别制备得到贯叶金丝桃

收稿日期：2006-09-13
基金项目：国家自然科学基金资助项目(30470188)；教育部高等学校骨干教师资助计划项目(2000)
作者简介：梁颖华(1982—)，女，广东省广州市人，在读硕士生，主要从事天然药物的研究与开发。
*通讯作者 王冬梅 Tel：(020)87333159 E-mail：lsswdm@mail.sysu.edu.cn

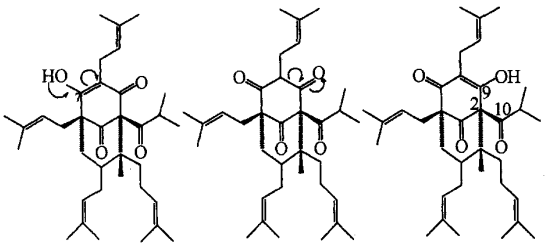


图 2 贯叶金丝桃素结构的互变异构现象

Fig. 2 Tautomerism of hyperforin structure

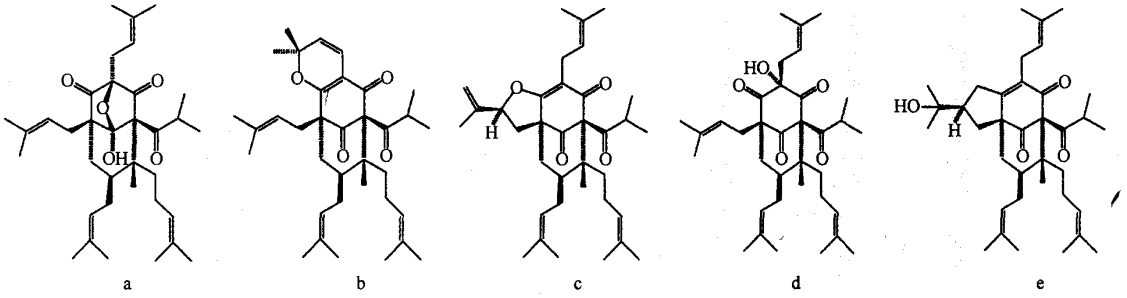
素乙酸酯、贯叶金丝桃素 3,4,5-三甲氧基苯甲酸酯和贯叶金丝桃素 2,4-二硝基苯甲酸酯。

1.3 盐类衍生物：HF 具有弱酸性，可与碱金属（钠、锂、钾等）及有机胺反应成盐，盐与酸反应又可重新得到 HF[6]。此方法可用于提纯、保存 HF，也可通过与具有药理活性的含氮化合物成盐而达到增强药效的目的。

1.4 还原衍生物：Bombardelli 等[8]采用不同性质的催化剂分别制备了四氢贯叶金丝桃素、八氢贯叶金丝桃素、十二氢贯叶金丝桃素、八氢贯叶金丝桃素乙酸酯。使用钯碳或阮内镍为催化剂，可以将 HF 的异戊二烯侧链催化氢化还原，生成八氢衍生物。使用氢化物如 $NaBH_4$、Redal、Vitride、$LiA1H_4$ 为催化剂，可以将 HF 的 C-1 和 C-10 位的酮基还原成羟基，转化成四氢衍生物。HF 十二氢衍生物可以通过将 HF 八氢衍生物 C-1 和 C-10 位的酮基还原成羟基而得到。

1.5 卤代衍生物：在 HF 的 C-8 位上引入卤素可以获得 HF 或其还原衍生物的卤代产物。Bombardelli 等[9]用 *N*-氯琥珀酰亚胺或 *N*-溴琥珀酰亚胺为卤化剂，制备了 8-氯贯叶金丝桃素、8-溴贯叶金丝桃素、8-氯八氢贯叶金丝桃素、8-溴八氢贯叶金丝桃素。

1.6 氧化衍生物：Verotta 等[7]用 m-CPBA（或臭氧、TBHP、H_2O_2）氧化 HF-*N*,*N*-二环己基胺盐得到 HF 的半缩醛衍生物（图 3-a）；以 DDQ 等金属氧化剂处理 HF-*N*,*N*-二环己基胺盐得到其中一个异戊烯基侧链发生闭环反应的吡喃衍生物（图 3-b）和呋喃衍生物（图 3-c）；以 PDC 为氧化剂得到上述吡喃衍生物和呋喃衍生物以及 8-羟基贯叶金丝桃素（图 3-d）和羟基呋喃衍生物（图 3-e）。



a b c d e

图 3 贯叶金丝桃素氧化衍生物

Fig. 3 Oxidated derivatives of hyperforin

2 贯叶金丝桃素及其衍生物的神经药理活性

2.1 抗抑郁作用

2.1.1 贯叶金丝桃素抗抑郁的作用机制：HF 已经被证实为贯叶连翘及其制剂抗抑郁活性的主要药效成分。大部分的抗抑郁药通过竞争转运蛋白的结合位点选择性地抑制神经递质的重吸收，但 HF 却同时是多种神经递质包括 5-羟色胺（5-HT）、多巴胺（DA）、去甲肾上腺素（NA）、γ-氨基丁酸（GABA）和 *L*-谷氨酸的非竞争性重吸收抑制剂[10]，且 HF 在大脑中浓度远低于与神经递质结合所需的浓度，这表明 HF 以一种新的作用机制发挥作用[11,12]。

研究发现，HF 可降低突触体细胞钠离子浓度梯度，消除神经递质转运蛋白运作的驱动力[13]；降低突触囊泡的跨膜 pH 梯度[14]，阻断单胺类递质重吸收的主要动力；开放突触前钙通道，促进神经递质释放[15]；HF 还可改变神经元细胞膜的流动性[12]。

最新的研究还表明，HF 影响细胞膜内外离子水平的作用可能是由于其通过酪氨酸激酶相关的磷脂酶 C-γ 信号通路激活了非选择性阳离子通道 TRPC[16,17]。Treiber 等[16]用 La^{3+} 及 Gd^{3+} 阻断 TRPC，能阻止 HF 诱导的 Na^+、Ca^{2+} 内流，并减弱 HF 抑制单胺重吸收的效应。由于哺乳动物细胞的 TRPC 通道主要由酪氨酸激酶受体经磷脂酶 C-γ 信号通路激活，用酪氨酸激酶或磷脂酶 C 的抑制剂作用于细胞，均可抑制 HF 诱导的阳离子内流[17]。

2.1.2 贯叶金丝桃素衍生物的抗抑郁活性：HF 衍生物具有良好的稳定性，比 HF 及贯叶连翘醇提物具有更强的抗抑郁活性，其在体外虽对 5-羟色胺受体不显示活性，而在体内则活性很高，且具有较强的剂量依赖性[18]。Verotta 等[7]以体外大鼠脑突触体重摄取抑制实验评价 HF 醚类衍生物、酯类衍生物、氧化衍生物等共 9 个化合物的抗抑郁活性，结果表明，各衍生物对重摄取 5-羟色胺的抑制作用均大大低于 HF。Bombardelli 等[8]以大鼠的强迫性游泳和获得性无助抑郁模型对 HF 衍生物进行活性评价。结果表明，HF 的卤代衍生物、酯类衍生物、还原衍生物具有比 HF 更强的抗抑郁、抗焦虑和抗神经变性活性[8,9]。

2.2 抗阿尔茨海默病作用

2.2.1 贯叶金丝桃素抗阿尔茨海默病的作用机制：研究发现，（Alzheimer's disease，AD）在尸体解剖中可以发现大量的细胞外老年斑和细胞内神经纤维缠绕，其中，胞外的老年斑由 β 淀粉样蛋白（β-amyloid peptide，Aβ）聚集而成。Aβ 的积聚具有神经元毒性，被认为是 AD 病理的始发因素和中心

环节[19]。

Aβ 是由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)水解产生的多肽。APP 的水解有 2 种途径:β-分泌酶作用于 APP 后产生的 C99 肽,再经 γ-分泌酶水解后产生具细胞毒性的 Aβ;α-分泌酶作用于 APP 后产生无细胞毒性的可溶性淀粉样前体蛋白(soluble fragment of APP, sAPP)。由于 α-分泌酶的剪切位点在 Aβ 肽内部,因此剪切后不会产生 Aβ[6]。

HF 可影响 APP 的加工过程,诱导 APP 经 α-分泌酶剪切生成 sAPP,从而可抑制 Aβ 的形成。Froestl 等[20]用 HF 钠盐处理转染 APP 基因的 PC12 细胞,结果表明 HF 可迅速降低分泌到培养基中的 APP 的量,同时提高了 sAPP 的分泌量。

乙酰胆碱作用于 M 受体可激活蛋白激酶 C-γ(PKC-γ),从而激活 α-分泌酶。Chatterjee 等[6]分别测定经 HF 及其盐类衍生物作用后的 PKC-γ 活性和 α-分泌酶活性,证明 HF 可激活 PKC-γ 及 α-分泌酶。然而,作为 PKC 激动剂的佛波醇酯虽可提高 sAPP 的量,但短期内不能降低 APP 的水平[20],而 HF 不仅可提高 sAPP 的分泌量,更可迅速降低分泌到培养基中的 APP 的量,提示 HF 不仅作用于 α-分泌酶,还可能作用于 APP 加工的其他环节。

2.2.2 贯叶金丝桃素衍生物抗阿尔茨海默病的活性:以对 sAPP 释放量的影响为评价指标,HF 卤代衍生物显示对抗阿尔茨海默病具有比 HF 更显著的活性[9];HF 还原衍生物及其盐或酯亦显示具有比 HF 更显著的抗阿尔茨海默病活性[8]。

乙酰胆碱酯酶抑制剂可通过提高乙酰胆碱水平而激活 α-分泌酶,因此有治疗 AD 的作用。HF 或其八氢还原衍生物与具有乙酰胆碱酯酶抑制剂活性的胺成盐后,其促 sAPP 释放的活性可进一步增强[6,21]。

3 结语

HF 来源于天然植物,毒性低、副作用小,在贯叶连翘中量较高(0.8%~7.2%),具有抗抑郁、抗阿尔茨海默病、促进学习记忆、抗感染、抗肿瘤、抗氧化、抗菌等多方面的药理活性,在新药研制与临床应用方面具有非常广阔的前景。

HF 的不稳定性及其诱导药物代谢的特点使其应用受到一定的限制。对 HF 进行结构修饰与改造可望得到化学性质稳定、不诱导肝药酶活性并保留母体化合物药理活性的衍生物。已经研究合成的部分衍生物已表现出良好的稳定性及更优越的药理活性,但其药动学行为尚待进一步研究。

对 HF 的药理学研究目前主要集中在抗抑郁作用上,但其作用机制至今尚未完全清楚,仍需进行进一步的深入探讨。研究显示 HF 可在较低的浓度下产生明显的药理活性,并显示 HF 可能作用于细胞的信号传导通路。

HF 及其衍生物的药理活性、作用机制、药动学等方面的研究对开发新药物和新剂型,提高药效和生物利用度有着极大的促进作用。以 HF 为先导化合物开发新药,对抑郁症、阿尔茨海默病这两种严重威胁人类生命健康且迄今未有有效方法医治的疾病的预防和治疗具有重要的现实意义;对 HF 及其来源植物贯叶连翘的大力开发,将具有良好的社会效益和经济效益。

References:

[1] Chatterjee S S, Filippov V, Lishko P, *et al*. Hyperforin attenuates various ionic conductance mechanisms in the isolated hippocampal neurons of rat [J]. *Life Sci*, 1999, 65(22): 2395-2405.

[2] Klusa V, Germane S, Noldner M, *et al*. *Hypericum* extract and hyperforin: memory-enhancing properties in rodents [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2001, 34: S61-S69.

[3] Schempp C M, Pelz K, Wittmer A, *et al*. Antibacterial activity of hyperforin from St John's Wort, against multiresistant Staphylococcus aureus and gram-positive bacteria [J]. *Lancet*, 1999, 353(9170): 2129.

[4] Schempp C M, Kirkin V, Simon-Haarhaus B, *et al*. Inhibition of tumour cells growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St. John's Wort that acts by induction of apoptosis [J]. *Oncogene*, 2002, 21(8): 1242-1250.

[5] Chatterjee S S, Erdelmeier C, Noeldner M. Use of hyperforin and hyperforin-containing extracts in the treatment and prophylaxis of dementia [P]. WO: 9940905, 1999-08-19.

[6] Chatterjee S S, Erdelmeier C, Klessing K, *et al*. Stable hyperforin salts, method for producing same and their use in the treatment of Alzheimer's disease [P]. WO: 9941220, 1999-02-04.

[7] Verotta L, Appendino G, Belloro E, *et al*. Synthesis and biological evaluation of hyperforin analogues. Part I. Modification of the enolized cyclohexanedione moiety [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(4): 433-438.

[8] Bombardelli E, Morazzoni P, Riva A, *et al*. Hyperforin derivatives, the use thereof and formulations containing them [P]. WO: 2003091194, 2003-11-6.

[9] Bombardelli E, Morazzoni P, Riva A, *et al*. Hyperforin halogenated derivatives, the use thereof and formulations containing them [P]. WO: 2003091193, 2003-11-06.

[10] Muller W E, Singer A, Wonnemann M, *et al*. Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of *Hypericum* extract [J]. *Pharmacopsychiatry*, 1998, 31: 16-21.

[11] Cervo L, Rozio M, Ekalle-Soppo C B, *et al*. Role of hyperforin in the antidepressant-like activity of *Hypericum perforatum* extracts [J]. *Psychopharmacology*, 2002, 164(4): 423-428.

[12] Eckert G P, Keller J H, Jourdan C, *et al*. Hyperforin modifies neuronal membrane properties *in vivo* [J]. *Neurosci Lett*, 2004, 367(2): 139-143.

[13] Singer A, Wonnemann M, Muller W E. Hyperforin, a major antidepressant constituent of St. John's Wort, inhibits serotonin uptake by elevating free intracellular Na^+ [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 290(3): 1363-1368.

[14] Roz N, Rehavi M. Hyperforin inhibits vesicular uptake of monoamines by dissipating pH gradient across synaptic vesicle membrane [J]. *Life Sci*, 2003, 73(4): 461-470.

[15] Chatterjee S S, Biber A, Weibezahn C. Stimulation of glutamate, aspartate and gamma-aminobutyric acid release from synaptosomes by hyperforin [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2001, 34: S11-S19.

[16] Treiber K, Singer A, Henke B, *et al*. Hyperforin activates nonselective cation channels (NSCCs) [J]. *Br J Pharmacol*, 2005, 145(1): 75-83.

[17] Treiber K, Henke B, Muller W E. Hyperforin activates TRP channels via tyrosine kinases [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2005, 38(5): 281.

[18] Bombardelli E, Marazzoni P, Morazzoni P. Hyperforin derivatives, the use thereof and formulations containing them [P]. WO: 9964388, 1999-12-16.

[19] Selkoe D J. Neuroscience-Alzheimer's disease: Genotypes, phenotype, and treatments [J]. *Science*, 1997, 275(5300): 630-631.

[20] Froestl B, Steiner B, Muller W E. Enhancement of proteolytic processing of the beta-amyloid precursor protein by hyperforin [J]. *Biochem Pharmacol*, 2003, 66(11): 2177-2184.

[21] Bombardelli E, Fontana G, Verotta L. Compounds useful in the therapy of Alzheimer's disease and formulations containing them [P]. WO: 2004106275, 2004-12-9.