

- 感病毒FM₁的作用[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(2): 394-396.
- [44] 李苑, 陈亦, 胡兴昌. 板蓝根枸杞提取液对小鼠免疫机能影响的比较[J]. 上海师范大学学报: 自然科学版, 2006, 35(5): 83-86.
- [45] 汤杰, 施春阳, 徐晗, 等. 板蓝根抑菌抗炎活性部位的评价[J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(6): 327-328.
- [46] 卫琮玲, 闫杏莲. 板蓝根的抗炎作用[J]. 开封医学报, 2000, 19(4): 53-54.
- [47] 秦菁, 贺海平, 陈鸣. 板蓝根低极性流分的分离及其免疫活性[J]. 中国临床药学杂志, 2001, 10(1): 29-31.
- [48] 孙广莲, 胡志力, 孟红, 等. MTT法检测板蓝根抗巨细胞毒效应[J]. 山东中医药大学学报, 2000, 24(2): 137-138.
- [49] 刘云海, 方建国, 王文清, 等. 板蓝根抗内毒素活性物质筛选[J]. 中南药学, 2004, 2(6): 326-329.
- [50] 吴灵威. 板蓝根抗流感病毒的生化机制研究[D]. 福州: 福州大学硕士研究生学位论文, 2005.
- [51] 陈智伟, 吴灵威, 刘树滔, 等. 毛细管电泳法研究板蓝根水提物抗流感病毒的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(20): 1715-1719.
- [52] 姚新生, 胡柯. 中药复方现代化的研究[J]. 化学进展, 1999, 11(2): 192-196.

姜黄素类化合物抗炎和细胞保护作用的构效关系研究进展

赵承光, 梁广, 邵丽丽, 雷培培, 张美玲, 李校堃*

(温州医学院药学院, 浙江温州 325035)

摘要:姜黄素具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗氧化等多种药理作用和确切疗效。近年来国内外科学家以姜黄素为先导, 设计、合成和表征了大量姜黄素结构类似物和衍生物, 以全面研究姜黄素的构效关系, 并希望开发出更高效的姜黄素类新药物。着重于介绍近年在抗炎和细胞保护作用上对姜黄素构效关系及其结构类似物进行的研究工作。

关键词:姜黄素类化合物; 构效关系; 抗炎; 细胞保护

中图分类号: R284

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)04-0619-04

Advances in studies on structure-activity relationship of curcuminoids in anti-inflammation and cell-protection

ZHAO Cheng-guang, LIANG Guang, SHAO Li-li, LEI Pei-pei, ZHANG Mei-ling, LI Xiao-kun

(School of Pharmacy, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, China)

Key words: curcuminoids; structure-activity relationship (SAR); anti-inflammation; cell-protection

姜黄素(curcumin)是从姜科植物的根茎中提取的一种天然有效成分, 1870年首次从植物中分离, 1910年鉴定了其分子结构, 随后其结构被化学合成证实^[1]。姜黄素可溶于甲醇、乙醇、碱、醋酸、丙酮和氯仿等有机溶剂, 在水中溶解度低(50 μmol/L)。姜黄素具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗氧化^[2-4]等多种药理作用, 且毒性小, 具有良好的临床应用潜力, 受到国内外广泛的关注。近年来的研究发现, 姜黄素能抑制HIV-整合酶活性而用于治疗艾滋病的临床试验^[5]。

大部分姜科植物中都含有3种常见的姜黄素类化合物——姜黄素(I)、去甲氧基姜黄素(II)和双去甲氧基姜黄素(III), 结构见图1。它们在各种药理活性测试中, 显示出不同程度的活性差异, 激发了人们进一步改造和修饰姜黄素, 发现和探索新的姜黄素类化合物药物的研究兴趣。姜黄素类化合物可以利用酚羟基捕捉自由基, 对辐射药物性肝损伤、细胞过氧化损伤起保护作用; 通过调节细胞周期、诱导细胞凋亡、调控基因表达起抗肿瘤作用; 通过抑制IL-2、IL-4、IL-8、TNF-α等炎症因子表达起抗炎作用, 同时具有抗病毒、抗菌作用^[6]。开发姜黄素类化

合物具有巨大的应用价值。姜黄素具有二-芳基庚二烯酮的基本结构, 合成相对简单, 可以利用取代苯甲醛和乙酰丙酮在硼酐的催化下一步合成^[1], 产率一般在40%以上(图2)。通过改变反应原料的结构, 可以方便地合成出各系列的姜黄素类似物, 并进行活性测试以研究其构效关系(structure-activity relationship, SAR)和开发姜黄素类药物。

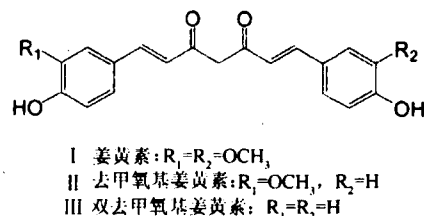


图1 姜科植物中含有的3种主要的姜黄素类化合物结构

Fig. 1 Chemical structures of three major curcuminoids in plants of Zingiberaceae

收稿日期: 2007-10-08

基金项目: 浙江省重大科技攻关项目(2005C13019)

作者简介: 赵承光(1983—), 男, 山东人, 硕士研究生, 目前从事天然药物化学研究。

Tel: 15968765218 E-mail: zhaocheng_uang@163.com

* 通讯作者 李校堃 Tel: (0577)86699350 E-mail: xiaokunli@163.net

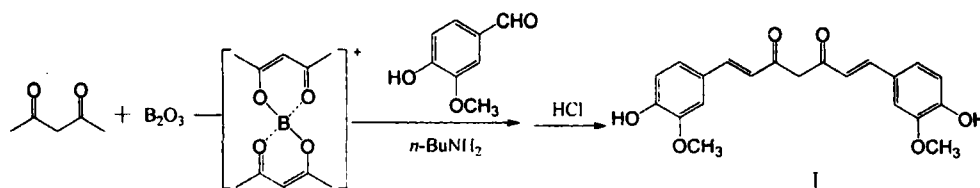


图2 姜黄素的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of curcumin

本文就近年来国内外在姜黄素的结构改造、构效关系及姜黄素类似物和衍生物的设计、合成、药物活性测试和新药开发方面的有关研究进行综述。着重阐述姜黄素类似物在抗炎和细胞保护作用上的构效关系研究情况和进展。

1 姜黄素类似物在抗炎活性方面的SAR研究

姜黄素对急性、亚急性、慢性炎症均有抑制作用,可治疗肝炎、肺炎、胰腺炎、过敏性脑脊髓膜炎等多种炎症。姜黄素通过抑制花生四烯酸和环氧合酶(COX)的生化途径,减少中性粒细胞的浸润,抑制脂质过氧化反应,降低丝氨酸活性等途径和抑制炎症反应^[7]。利用牛生殖囊、微粒体和鼠表皮组织细胞的匀浆液分别测试姜黄素抑制COX的活性,结果显示IC₅₀分别达到2.52、5~10 μmol/L^[8~10]。

Rao等^[11]研究了姜黄素、去甲氧基姜黄素、二去甲氧基姜黄素、姜黄素钠盐的抗炎活性,结果去甲氧基姜黄素的活性最高,可见不对称的姜黄素衍生物也可能增强活性。

Mukhopadhyay等^[12]用角叉菜胶(carrageenan)引发的鼠爪浮肿实验研究发现三乙基姜黄素(V)和四氢姜黄素(VI)在低剂量时具有抗炎作用,但高剂量时却能增强炎症反应。其中,后者的抗炎活性强于姜黄素,而另一衍生物二乙酰姜黄素(V)对炎症不敏感。结构见图3。

Selvan^[13]等改造了姜黄素的酮羰基。以姜黄素为原料,合成了姜黄素吡唑类和异唑类类似物(图4),并研究了它们抗氧化、抑制COX和抗炎活性。发现这些类似物显著提升了抑制COX1/COX2的选择性,对角叉菜胶诱导的鼠爪浮肿有着良好的抗炎活性。化合物VII和X甚至显示出比Trolox更强的抗氧化活性。原因可能是NH的存在使其变成了更好的自

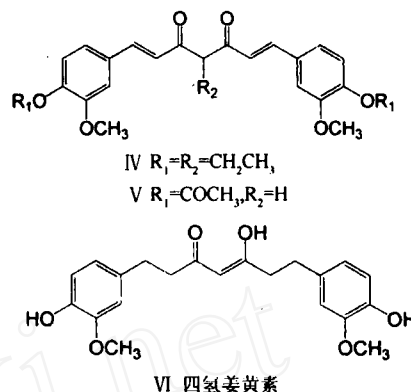


图3 姜黄素类似物IV~VI的化学结构式

Fig. 3 Chemical structures of curcumin analogues IV—VI

由基受体。Selvan^[13]等进一步应用Flex X程序对COX的三维结构与姜黄素类似物的分子对接研究表明,姜黄素类似物在COX活性位置的成键方向是决定其抗炎活性的重要因素。该结果也有助于开发新型的COX抑制剂。

Nurfina等^[14]通过Pabon的硼酐催化合成方法,合成了姜黄素及15个含有不同的苯环取代基的对称的姜黄素类似物(图5),并研究和对它们进行了抗炎活性(鼠爪浮肿法)。苯环上取代基的构效关系研究结果显示:苯环上无取代基时,抗炎活性很低;间位用空间位阻大的基团取代将导致活性丧失;苯环4位被供电子的羟基、甲氧基、甲基取代时,活性显著增强,有吸电子卤素取代基的活性降低,而卞氧基则由于空间效应使活性下降;另外,当4位有供电位有供电基取代时,

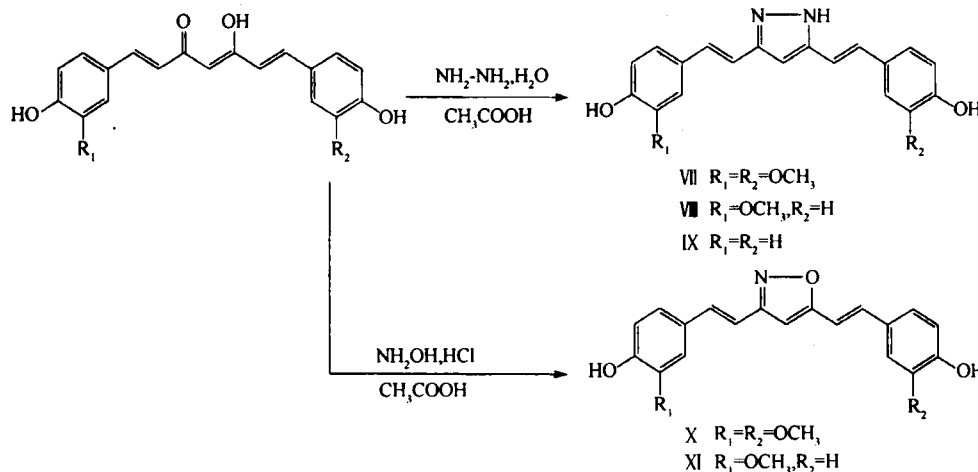


图4 姜黄素类似物VII~XI的合成和化学结构式

Fig. 4 Synthesis and chemical structures of curcumin analogues VII—XI

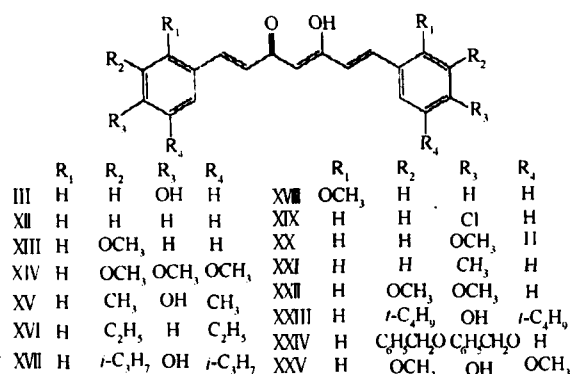


图5 姜黄素类似物 XII ~ XXV 的化学结构

Fig. 5 Chemical structures of curcumin analogues XII — XXV

继续用供电基取代 3,5 位可以使活性进一步增强。

2 姜黄素类似物在细胞保护活性方面的 SAR 研究

本文拟从抗氧化和抗β淀粉样肽沉积两方面的机制,阐述姜黄素类似物在细胞保护活性方面的构效关系研究。

2.1 抗氧化:研究表明,体内的某些过氧化反应如脂肪酸自身的氧化过程中产生的脂质过氧化物,具有高反应性,可以造成组织与细胞的损伤与死亡。姜黄素能提高超氧化物歧化酶(SOD)活性,有效清除氧自由基,稳定细胞膜^[15]。此外,姜黄素具有抗自由基的活性,可以提高大鼠心肌耐缺氧能力,对大鼠心肌的缺血性损伤具有一定的细胞保护作用。

Toshiya 等从热带姜科植物中发现两类新化合物野姜宁(cassumunins)和野姜素(cassumunarin),它们都具有姜黄素类化合物的基本结构,且抗氧化活性都强于姜黄素^[16~18]。Osawa 等^[19]随后还报道了 cassumunin A (XXVI) 和 cassumunarin B (XXVII) (图6)的化学合成研究,并利用胸腺细胞测试了生物活性,结果显示两者都具有保护胸腺细胞抗H₂O₂致死的活性,其IC₅₀值分别为0.17和0.22 μmol/L,约强于姜黄素(1.02 μmol/L)5倍。其保护细胞的一个重要机制就是能作为一种有效的氧自由基清除剂,清除体内氧化过程中产生的大量氧自由基和活性基团,改善体内抗氧化系统的严重失调。

姜黄素在 pH < 6.5 环境时可以稳定存在,当 pH > 6.5 时,活性亚甲基电离而导致结构不稳定。据此,Sardjiman 等^[20]设计并合成了3个系列的不含活性亚甲基的1,4-戊二

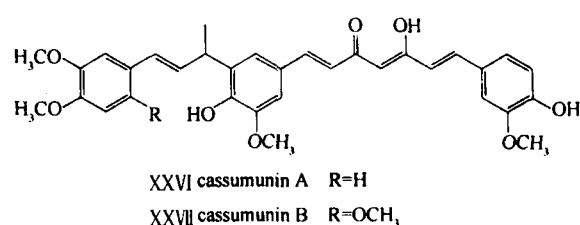


图6 Cassumunin A 和 cassumunin B 的化学结构式

Fig. 6 Chemical structures of cassumunin A and cassumunin B

烯-3-酮类姜黄素类似物(见图7),并测试了它们对脂肪过氧化化的体外抑制活性。该类化合物的构效关系显示:(1)总体上来说,去掉一个羰基和亚甲基后的姜黄素类似物抗氧化活性增强;(2)间位吸电子基团取代显著降低抗氧化活性,而间位供电基取代则显著增强活性,其程度与取代基团的供电能力正相关;(3)间位用空间位阻大的基团取代(XXXI a,b,c,XXXII a,b,c)时,抗氧化活性大幅降低,间位大基团取代物的分子模型显示,化合物结构中的酚羟基被限制旋转并偏离芳香环的平面构象^[21],而空间位阻更大的从而导致羟基质子释放难度增大以及氧自由基为了吸引苯环氢而更倾向于靠近芳环;(4)间位甲氧基上的孤对电子可能与酚羟基形成氢键,导致酚羟基一直处于 sp² 杂化与苯环共轭,更有利于与氧自由基的反应。

2.2 抗β淀粉样肽沉积:不溶性的β淀粉样肽在神经细胞外大量聚集和沉积,可导致神经细胞死亡和大脑萎缩,是阿尔茨海默病(AD)发生的一个重要原因。Kim 等^[22]在研究中发现,一种姜科植物的甲醇提取液具有保护PC12细胞抗β淀粉样肽损伤的作用。随后,从该植物提取液中分离鉴定得到9个姜黄素类化合物(1~Ⅲ,XXXVI~XL1结构见图8),其中XXXVI、XXXVII为新化合物^[23]。对它们进行的生物活性实验显示,姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素(ED₅₀: 7.0、4.0、2.0 μg/mL),化合物XXXVI(ED₅₀: 1.0 μg/mL),化合物XXXIX(ED₅₀: 0.5 μg/mL)具有强烈的保护PC12细胞抗β淀粉样肽损伤的活性,其中XXXIX的活性最高,是抗β淀粉样肽沉积药物Congo red(ED₅₀: 37.5 μg/mL)的70倍以上。结构分析显示,分子中β-二酮结构是活性所必需的,苯环上间位取代可以使活性降低,不对称共轭可能增加活性。

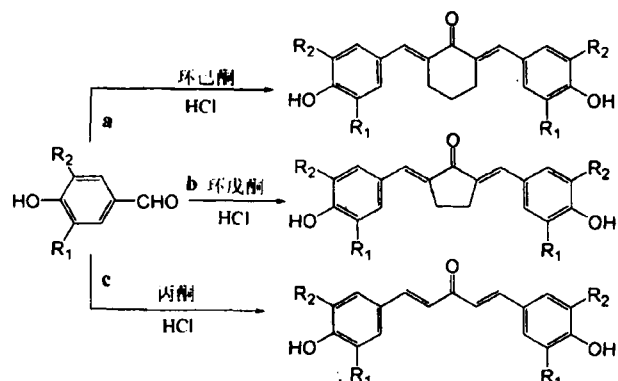


图7 姜黄素类似物 XXVI ~ XXV 的合成路线和抗氧化活性

Fig. 7 Synthetic route and antioxidant activity of curcumin analogues XXVI — XXXV

	R ₁	R ₂	抗氧化活性 IC ₅₀ /(μmol · L ⁻¹)		
			a	b	c
XXVI	H	H	>10	>10	>10
XXVII	OCH ₃	H	>4	>4	>4
XXX	CH ₃	CH ₃	2.8	2.5	1.3
XXXI	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2.0	2.2	—
XXXII	<i>i</i> -C ₄ H ₉	<i>i</i> -C ₄ H ₉	4.4	>4	—
XXXIII	<i>i</i> -C ₄ H ₉	<i>i</i> -C ₄ H ₉	>10	>10	—
XXXIV	OCH ₃	OCH ₃	1.6	0.9	2.9
XXXV	Cl	Cl	—	>10	—
姜黄素			11.0 ± 1.3		

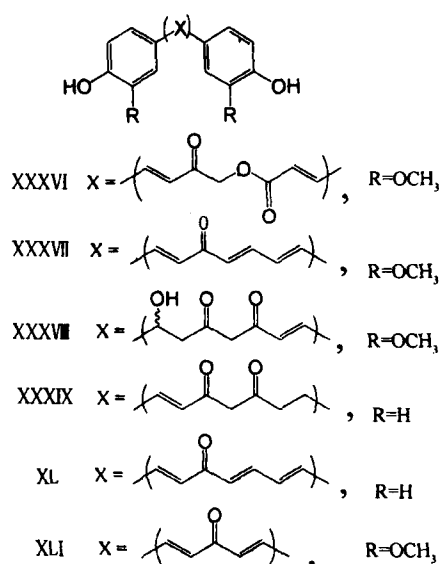


图8 姜黄素类似物 XXXVI~XLI

Fig. 8 Chemical structures of curcumin analogues XXXVI—XLI

3 总结与展望

在对姜黄素的构效关系研究中,研究者已经得出了一些有价值的结论,明确了苯环上4-羟基、3,5-供电子基、不饱和酮等部分在姜黄素类化合物药理活性中的重要地位,可以用于指导姜黄素类新药物的进一步开发。但是,也可以看到,姜黄素结构中还有多处未涉及的地方,如:用芳杂环化合物代替苯环;不对称的姜黄素类化合物合成和活性表征;中间亚基的单取代及手性化合物等。

另外,该类研究中的活性测试采用的都是体外方法,未触及姜黄素类化合物的药代学和药动学,而姜黄素在体内代谢速度过快和生物利用度问题一直是阻碍其进一步市场开拓的绊脚石之一。可能是由于这一原因,并没有见到体外活性强的姜黄素类似物的进一步开发更不用说临床应用的报道。可见,在以后的姜黄素构效关系研究中,考虑其药代和药动学,引入定量构效关系(QSAR),会使得该类研究更加事半功倍。

姜黄素在抗炎和细胞保护方面的确切活性以及其结构简单、易于合成和改造的优点,预示其在开发药物先导物和药物研究靶点方面具有良好的前景。进一步研究其构效关系,为开发抗炎、抗AD病的姜黄素结构类似物药物具有重要的实际意义。

参考文献:

- [1] Pabon H Y Y. Synthesis and structure determination of curcumin, a bioactive compound from turmeric [J]. *Rec Trav Chim*, 1964, 83: 379-386.
- [2] Ruby A J, Kuttan G, Babu K V D, et al. Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids [J]. *Cancer Lett*, 1995, 94: 79-83.
- [3] Ruby A J, Kuttan G, Babu K V D, et al. Anti-inflammatory activity of natural and synthetic curcuminoids [J]. *Pharm Pharmacol Commun*, 1998, 4: 103-106.
- [4] Kuttan R, Bhanumathy P, Nirmala K, et al. Potential anticancer activity of turmeric (*Curcuma longa*) [J]. *Cancer*

Lett, 1985, 29: 197-202.

- [5] Mazumder A, Neamati N, Sunder S, et al. Curcumin analogs with altered potencies against HIV-integrase as probes for biochemical mechanisms of drug action [J]. *J Med Chem*, 1997, 40: 3057-3063.
- [6] 韩 婷, 宓鹤鸣. 姜黄的化学成分及药理活性研究进展 [J]. *解放军药学学报*, 2001, 17(2): 95-97.
- [7] Ukil A, Maity S, Karmakar S, et al. Curcumin, the major component of food flavour turmeric, reduces mucosal injury in trinitrobenzene sulphonic acid induced colitis [J]. *Br J Pharmacol*, 2003, 139(2): 209-214.
- [8] Ammon H P T, Mack S H, Sabieraj J, et al. Mechanism of antiinflammatory actions of curcumin and boswellic acids [J]. *J Ethnopharmacol*, 1993, 38: 105-112.
- [9] Flynn D L, Rafferty M F, Boctor A M, et al. Inhibition of 5-hydroxy-eicosatetraenoic acid (5-HETE) formation in intact human neutrophils by naturally-occurring diarylheptanoids: inhibitory activities of curcuminoids and yakuchinones [J]. *Prostag Leukotr Med*, 1986, 22: 357-360.
- [10] Huang M T, Lysz T, Ferraro T, et al. Inhibitory effects of curcumin of *in vitro* lipoxygenase and cyclooxygenase activities in mouse epidermis [J]. *Cancer Res*, 1991, 51: 813-819.
- [11] Rao T S, Basu N, Siddiqui H H. Anti-inflammatory activity of curcumin analogues [J]. *Indian J Med Res*, 1982, 75: 574-578.
- [12] Mukhopadhyay A N, Basu N, Ghatak N, et al. Anti-inflammatory and irritant activities of curcumin analogues in rats [J]. *Agents Act*, 1982, 12: 508-515.
- [13] Selvam C, Sanjay M, Jachaka R T, et al. Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking of curcumin analogues as antioxidant, cyclooxygenase inhibitory and anti-inflammatory agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15: 1793-1797.
- [14] Nurfina A N, Reksohadipordjo M S, Timmerman H, et al. Synthesis of some symmetrical curcumin derivatives and their antiinflammatory activity [J]. *Eur J Med Chem*, 1997, 32: 321-328.
- [15] 石 晶, 顾 军, 邓心新, 等. 姜黄素对大鼠心肌缺血性损伤的保护作用 [J]. *中国药理学通报*, 1998, 14(2): 145-147.
- [16] Jitoe A, Masuda T, Tengah I, et al. Antioxidant activity of tropical ginger extracts and analysis of the contained. Curcuminoids [J]. *J Agric Food Chem*, 1992, 40: 1337-1340.
- [17] Jitoe A, Masuda T, Mabry T J. Novel antioxidants, cassumunarin A, B, and C, from *Zingiber cassumunar* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1994, 35: 981-984.
- [18] Masuda T, Jitoe A J. Antioxidative and antiinflammatory compounds from tropical gingers: Isolation, structure determination, and activities of cassumunins A, B, and C, new complex curcuminoids from *Zingiber cassumunar* [J]. *J Agric Food Chem*, 1994, 42: 1850-1856.
- [19] Toshiya M, Hiroyuki M, Yasuo O, et al. Synthesis of (±)-cassumunins A and B, new curcuminoid antioxidants having protective activity of the living cell against oxidative damage [J]. *J Nat Prod*, 1998, 61: 609-613.
- [20] Sardjiman S S, Reksohadiprodjo M S, Hakim L, et al. 1,5-Diphenyl-1, 4-pentadiene-3-ones and cyclic analogues as antioxidative agents. Synthesis and structure-activity relationship [J]. *Eur J Med Chem*, 1997, 32: 625-630.
- [21] Barclay L R C, Vinqvist M R, Mukai K, et al. Chain-breaking phenolic antioxidants: steric and electronic effects in polyalkylchromanols, tocopherol analogs, hydroquinones, and superior antioxidants of the polyalkylbenzochromanols and naphthofuran class [J]. *J Org Chem*, 1993, 58: 7416-7420.
- [22] Kim D S H L, Park S Y, Kim J Y. Curcuminoids from *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae) that protect PC12 rat pheochromocytoma and normal human umbilical vein endothelial cells from βA(1-42) insult [J]. *Neurosci Lett*, 2001, 303: 57-61.
- [23] Park S Y, Kim D S H L. Discovery of natural products from *Curcuma longa* that protect cells from βA(1-42) insult: A drug discovery effort against Alzheimer's disease [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65: 1227-1231.