

天麻素的结构修饰及生物活性研究进展

杨艺娜¹, 王蓓蓓², 金徽³, 陈琛^{1*}

1. 陕西省资源生物重点实验室, 陕南秦巴山区生物资源综合开发协同创新中心, 秦巴生物资源与生态环境省部共建国家重点实验室(培育), 陕西理工大学生物科学与工程学院, 陕西 汉中 723000
2. 汉中市食品药品监督检验检测中心, 陕西 汉中 723000
3. 汉中市中心医院, 陕西 汉中 723000

摘要: 天麻素是天麻中的主要药理活性成分之一, 具有镇静、镇痛、降压等作用。天麻素脂溶性低、在体内代谢快等问题限制了其应用。然而, 天麻素本身具有相对分子质量低、羟基含量高和化学结构易修饰等特点, 使其具有极大的药物开发潜力。因此, 对天麻素进行结构修饰从而获得具有更佳药理活性的天麻素衍生物一直是研究热点。通过从天麻素结构修饰的合成路线方面归纳总结了天麻素的简单乙酰化、席夫碱修饰, 酯化、酰胺化、芳基取代分子拼接修饰, 聚氨酯交联高分子材料嵌合修饰等不同结构修饰方式。为以天麻素结构修饰作为基础的新衍生物、新药、新材料的深入研究提供参考。

关键词: 天麻; 天麻素; 结构修饰; 合成路线; 生物活性; 镇静; 镇痛; 降压

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)23-8245-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.23.029

Research progress on structural modification and biological activity of gastrodin

YANG Yina¹, WANG Beibei², JIN Hui³, CHEN Chen¹

1. Shaanxi Provincial Key Laboratory of Resource Biology, Collaborative Innovation Center for Comprehensive Development of Biological Resources in Qin-ba Mountains, Southern Shaanxi Province, State Key Laboratory of Qin-ba Biological Resources and Ecological Environment, Shaanxi University of Technology, College of Biological Science and Engineering, Shaanxi University of Technology, Hanzhong 723000, China
2. Hanzhong Food and Drug Supervision, Inspection and Testing Center, Hanzhong 723000, China
3. Hanzhong Central Hospital, Hanzhong 723000, China

Abstract: Gastrodin is one of the main pharmacologically active components in Tianma (*Gastrodiae Rhizoma*), with effects such as sedative, analgesic, and antihypertensive properties. However, its low lipid solubility and rapid metabolism in the body limit its application. Despite these challenges, gastrodin possesses characteristics such as a low molecular weight, high hydroxyl content, and a chemical structure that is easily modified, which give it great potential for drug development. Therefore, structural modification of gastrodin to obtain derivatives with improved pharmacological activities has been a hot research topic. This review summarizes various structural modification approaches for gastrodin, including simple acetylation, Schiff base modification, esterification, amidation, aryl substitution molecular conjugation, and polyurethane cross-linked polymer material embedding. This provides a reference for further research on new derivatives, drugs, and materials based on the structural modification of gastrodin.

Key words: *Gastrodiae Rhizoma*; gastrodin; structural modification; synthetic route; biological activity; sedation; analgesia; antihypertension

天麻 *Gastrodiae Rhizoma* 是一种传统中药, 具有熄风止痉、祛风通络、平抑肝阳的作用^[1-2], 临床上广泛用于治疗头痛、癫痫、高血压、神经痛等疾病^[3-5]。天麻中富含酚类、有机酸类、多糖类及甾体

收稿日期: 2024-05-10

基金项目: 陕西省重点研发项目(2024NC-YBXM-182); 陕西省教育厅重点科学研究计划项目(23JY017); 陕西理工大学“市校共建”科研专项(SXC-2301)

作者简介: 杨艺娜, 硕士研究生, 研究方向为天然药物生物技术。E-mail: 1981087517@qq.com

*通信作者: 陈琛, 博士, 教授, 从事天然产物研究与开发。E-mail: cchen@snut.edu.cn

类等化合物，其中天麻素是最主要的药理活性成分之一^[6-7]。

天麻素化学名称为 4-羟甲基苯- β -D-吡喃葡萄糖苷^[8]，具有神经保护、抗脑损伤、心血管保护、提高机体体液免疫等活性，常用于治疗神经衰弱、血管神经性头痛、三叉神经痛、坐骨神经痛、眩晕症等^[9-13]。天麻素脂溶性低和在体内代谢快等因素限制了其应用，但天麻素具有相对分子质量小、羟基含量高和化学结构易修饰等特点，具有极大的药物

开发潜力^[14-15]。研究者对天麻素进行 β -D-吡喃葡萄糖羟基乙酰化结构修饰，获得镇静、催眠、抗癌、抗肿瘤、不良反应小的天麻素衍生物^[16]；对对羟基苯甲醇苯环进行芳香基取代、药物拼接取代结构修饰，获得抗病毒、抗流感、抗肿瘤、靶向性更强的新药；对天麻素羟基进行加成反应、酯化反应、高分子嵌合反应等修饰，获得具有抗菌、抗炎、脂溶性更强、药物作用时效更长的新衍生物和应用在血管组织、神经系统等方面的高分子材料，如图 1 所示。

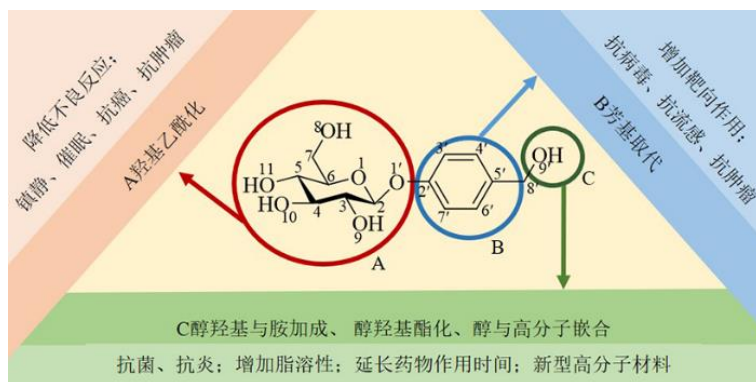


图 1 天麻素的结构修饰及生物活性

Fig. 1 Structural modification and biological activity of gastrodin

以“天麻素”“结构修饰”“gastrodin and structural modification”为关键词在中国知网、NCBI 中进行篇摘和全文检索，筛选有关天麻素结构修饰的文章，发现为获得药理活性更优的新化合物而对天麻素进行结构修饰一直是天麻领域研究热点（图 2）。早在 1982 年就有研究者为了增强天麻素的脂溶性将其进行乙酰化，合成乙酰天麻素^[17]，后续不断对天麻素进行亲核胺类加成、酰胺化修饰、酯化修饰、芳基取代修饰、药物拼接修饰等，合成低不良反应，具有双重作用的新化合物^[18]，衍生出具有其他药理活性的新药，或将天麻素作为交联

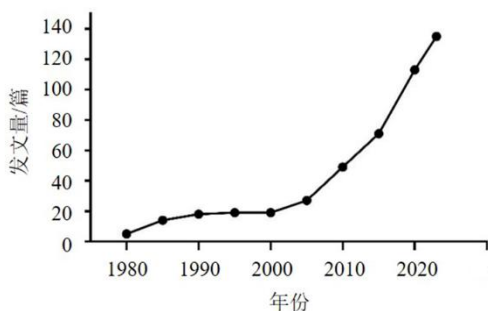


图 2 天麻素结构修饰的文章数量统计

Fig. 2 Statistics of the number of articles on structural modification of gastrodin

剂，化学聚合到聚氨酯基质上，合成作为多孔支架、神经组织工程支架、药物包封材料、神经引导导管、组织工程薄膜等新型材料应用在神经、血管、组织等系统的临床治疗中^[19]。本文梳理了天麻素结构修饰的主要发展历程，归纳了天麻素的简单乙酰化、席夫碱修饰，酯化、酰胺化、芳基取代分子拼接修饰、聚氨酯交联高分子材料嵌合修饰等不同结构修饰方式及修饰产物的药理活性，为天麻素结构修饰的深入研究提供参考。

1 天麻素的胺类化合物亲核加成

天麻素与胺类化合物进行的亲核加成反应，通常是通过胺和活性羰基缩合，形成含有亚胺或甲亚胺特征基团（ $-\text{RC}=\text{N}-$ ）的席夫碱化合物^[20]。大多数席夫碱化合物具有抗肿瘤、抗菌、抗炎等生物活性^[21]，其表现出的独特性质使其适合应用在催化、药物化学等领域^[22]。为了形成天麻素类席夫碱，研究者引入了芳香胺或氨基酸酯。芳香环上的卤原子能产生立体效应、电子效应，卤素占据苯环的对位，阻滞因生物氧化形成的环氧化物或羟基，进而降低毒性；而氨基酸酯席夫碱能够增加药物的脂溶性，促进细胞对药物的吸收，同时也能降低药物的毒性和延长作用时间^[23]。

张爱武等^[24-25]使用溴-2',3',4',6'-四-*O*-乙酰基- α -*D*-吡喃葡萄糖衍生物 (**A₁**) 与对羟基苯甲醛 (**A₂**) 反应合成了对羟基苯甲醛- β -*D*-2',3',4',6'-四-*O*-乙酰基吡喃葡萄糖苷 (**A₃**), 随后, 分别与氨基酸甲(乙)酯和芳香胺反应, 合成了 10 个氨基酸酯类的席夫碱 (**A₄~A₁₃**) 和 6 个缩胺类化合物 (**A₁₄~A₁₉**), 见图 3, 发现芳醛和伯胺合成的席夫碱更稳定。为了利用 *D*-木糖糖酯类化合物的抗肿瘤、抗菌活性, 将吡喃葡萄糖换为 2',3',4'-三-*O*-乙酰基- α -*D*-溴代吡喃木糖 (**A₂₀**) 与对羟基苯甲醛 (**A₂**) 反应合成了 4-

甲酰苯基-2',3',4'-三-*O*-乙酰基- β -*D*-吡喃木糖苷 (**A₂₁**), 即 1-位羟基用 *D*-木糖苷化, 苄位氧化成醛, 然后与芳香胺反应, 制备了 6 种 1-位木糖苷缩胺类席夫碱化合物 (**A₂₂~A₂₇**)^[26]。路广秀等^[27]使用溴代四乙酰葡萄糖衍生物 (**A₂₈**) 和对羟基苯甲醛 (**A₂**) 为原料, 合成了 4-甲酰苯基-2',3',4',6'-四-*O*-乙酰基- β -*D*-吡喃葡萄糖苷 (**A₂₉**), 然后与不同的氨基酸酯反应, 合成了 5 个对羟基苯甲醛葡萄糖苷氨基酸类席夫碱化合物 (**A₃₀~A₃₄**), 但未进行生物活性实验。

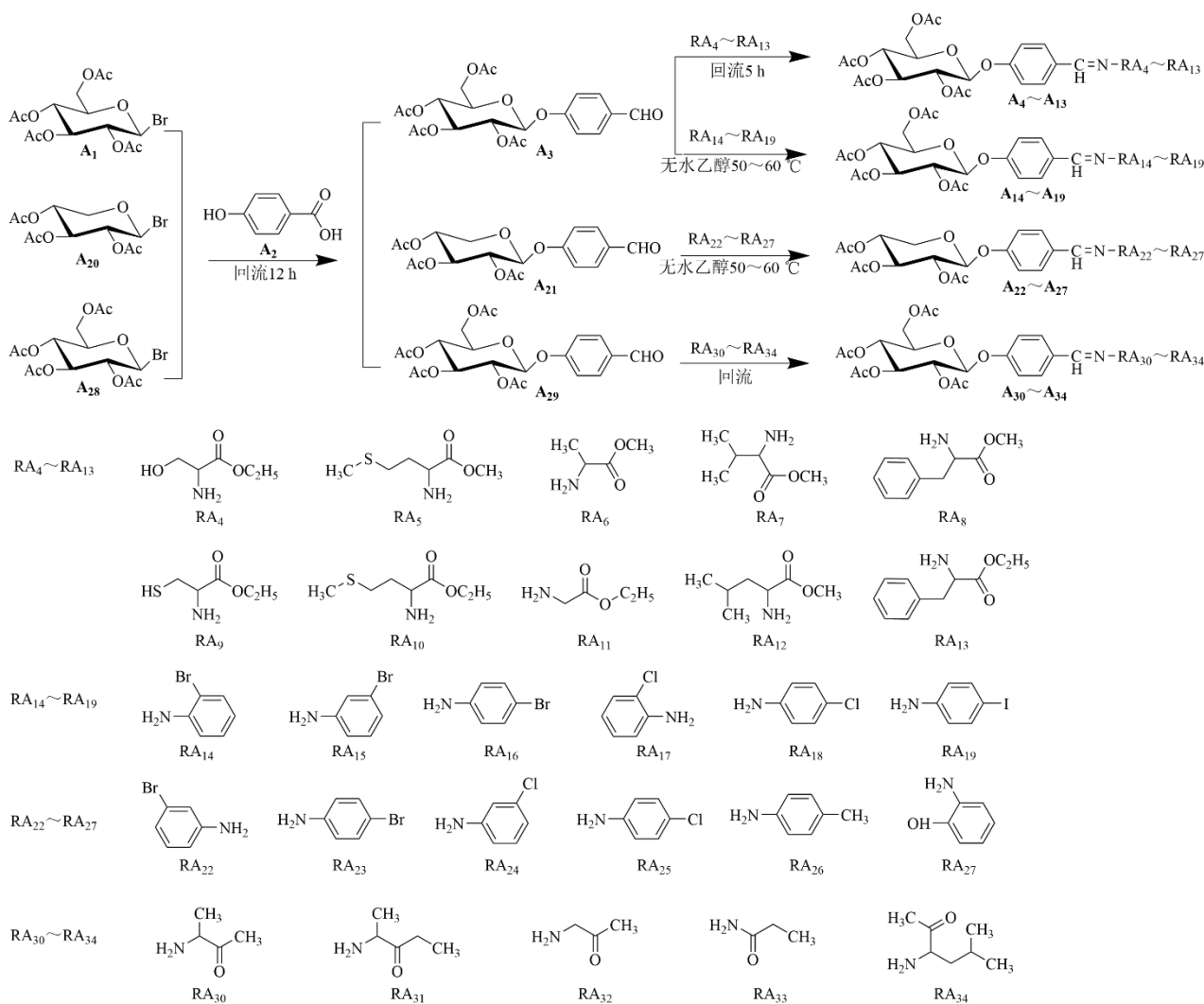


图 3 天麻素与胺类亲和加成修饰的合成路线

Fig. 3 Synthetic route of gastrodin and amine affinity addition modification

2 天麻素酰胺化修饰

天麻素由 1 分子 β -*D*-吡喃葡萄糖苷和 1 分子对羟基苯甲醇组成, 通过将 β -*D*-吡喃葡萄糖苷乙酰化和对羟基苯甲醇酰胺化, 从而获得新型天麻素衍生物, 是天麻素结构修饰的重要途径。早在

1982 年昆明制药厂将天麻素糖基乙酰化, 制取乙酰天麻素, 化学命名为 4-乙酰基-2',3',4',6'-四-*O*-乙酰基- β -*D*-吡喃葡萄糖苷。张琪等^[28]研究发现乙酰天麻素的四乙酰基结构能增加天麻素的脂溶性, 乙酰天麻素脂溶性相较于天麻素显著增强, 镇静

指数是天麻素的 1.77 倍。杨晓春等^[29]发现乙酰天麻素比天麻素具有更强的保护糖尿病大鼠视网膜神经节细胞的作用。后续基于此研究,以葡萄糖合成溴代四乙酰葡萄糖后,与对羟基苯甲酰胺^[30]、斑蝥素衍生物^[31]、5-氟尿嘧啶衍生物^[31]、乙酸酐^[32]等合成了很多新的羟基葡萄糖苷酰胺类化合物,从而获得 β -D-吡喃葡萄糖被取代的新型酰化天麻素衍生物。

2.1 天麻素简单酰胺化修饰

邵建本等^[33]以葡萄糖和尼泊金为原料,经溴代、缩合和还原反应合成天麻素的过程中,发现中间体 4-甲酸乙酯苯基-2',3',4',6'-O-乙酰- β -D-吡喃葡萄糖苷 (european hereditary tumour group, EHTG),在小鼠戊巴比妥钠睡眠时间影响实验发现, EHTG

可显著延长戊巴比妥钠小鼠睡眠时间,具有比天麻素更强的镇静催眠效果,且急性毒性实验表明, EHTG 的毒性更低,其半数致死量 (median lethal dose, LD₅₀) > 12.5 g/kg。聂耀等^[30]利用生物电子等排原理将 EHTG 中的酯结构变为酰胺结构,以期获得具有更好的镇静催眠效果的天麻素衍生物。将溴代四乙酰葡萄糖 (**B**₃) 与对羟基苯甲酸 (**B**₄) 和临甲苯胺 (**B**₅) 反应生成的对羟基苯甲酰胺 (**B**₆) 反应,成功合成了对羟基苯甲酸葡萄糖苷酰胺类化合物 (**B**₇)。兰秀宏等^[34]通过对羟基苯甲酸与 3 种苯胺反应将酯结构变为酰胺结构,得到酰胺 (**B**₈),再与 **B**₃ 发生反应,合成了 3 种对羟基苯甲酸类葡萄糖苷酰胺类化合物 (**B**₉),见图 4,但其均未进行下一步药理活性测试。

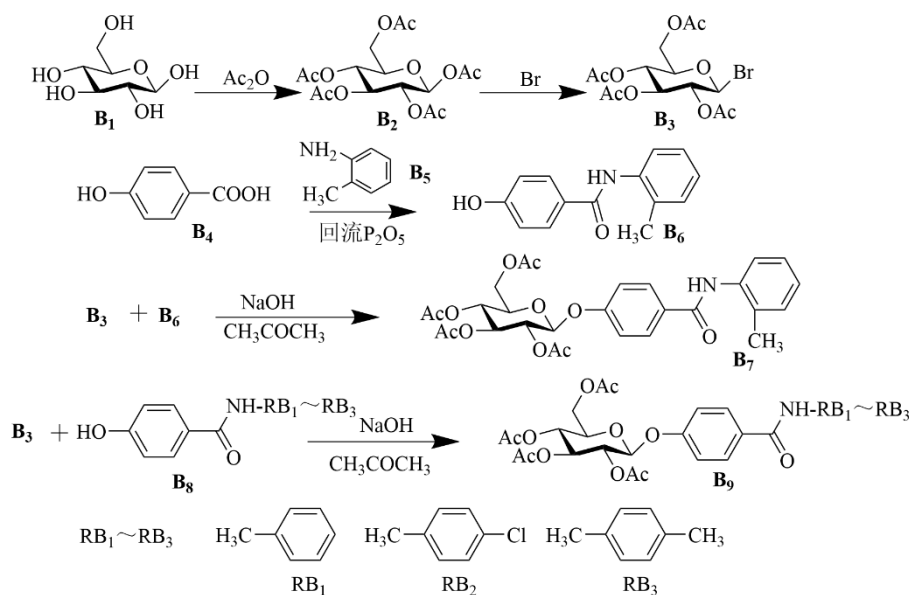


图 4 天麻素酰胺化修饰的合成路线

Fig. 4 Synthetic route of gastrodin amidation modification

单糖在自然界中具有多种生物活性,包括免疫调节、抗菌和抗病毒活性等。在结构修饰药物设计方面,引入单糖结构可以增强药物分子的生物活性和靶向性;增加药物的溶解度、稳定性和吸收性;降低药物的代谢速率,从而延长半衰期等。徐昆仑^[31]以 *D*-木糖、*D*-葡萄糖、*D*-半乳糖、*D*-岩藻糖、*D*-核糖、*D*-阿拉伯糖、*L*-阿拉伯糖、*L*-木糖为原料进行结构修饰,合成了 8 个 β -D-吡喃葡萄糖被取代的新型天麻素衍生物,见图 5,以 *D*-葡萄糖 (**B**₁) 为例,经过乙酰化,得到乙酰化葡萄糖 (**B**₂),再通过溴化、糖苷化、还原反应,最终得到 4-羟甲基苯-2',3',4',6'-四-O-乙酰-D-吡喃葡萄糖苷 (**B**₁₀)。

这一过程填补了对天麻素糖基进行整体改造研究领域的空白。

2.2 天麻素简单酰胺化修饰后药物拼接

斑蝥素 (**B**₁₄),别名六氢-3a,7a-二甲基-4,7-环氧异苯并呋喃-1,3-二酮,具有止痒、改善局部营养促进毛发生长的作用,同时作为广泛使用的抗肿瘤天然产物,其对肝癌、肺癌、食道癌、胰腺癌、膀胱癌等具有抑制作用^[35],徐昆仑^[31]利用药物拼接原理,将马来酸酐 (**B**₁₂) 经过加成、取代反应合成斑蝥素衍生物 (**B**₁₅~**B**₁₈),然后与乙酰天麻素 (**B**₁₁) 反应,合成新型斑蝥素天麻素衍生物 (**B**₁₉~**B**₂₁);同时将 5-氟尿嘧啶衍生物 (**B**₂₃) 与 **B**₁₁ 经过酯化反

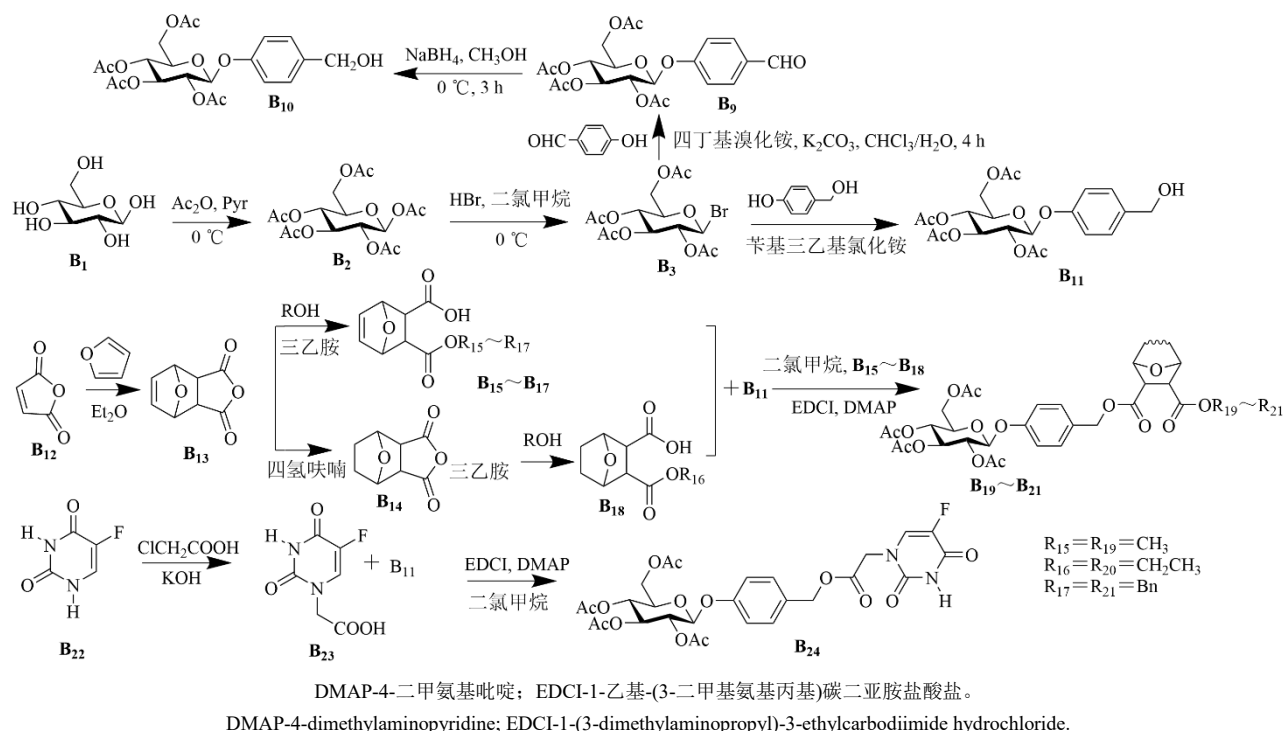


图 5 天麻素乙酰化和糖苷化修饰的合成路线

Fig. 5 Synthetic route of gastrodin acetylation and glycosylation modification

应合成尿嘧啶天麻素衍生物 (B₂₄), 将 B₁₉~B₂₁ 和 B₂₄ 进行细胞增殖抑制实验, 发现其半数抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration, IC₅₀) 值高于未修饰的斑蝥素, 虽然修饰后的化合物抗肝癌活性弱于阳性药斑蝥素, 但从细胞毒性来看, 斑蝥素具有严重的不良反应, 而新化合物对比斑蝥素细胞毒性更低, 为进一步深入研究通过药物拼接原理设

计斑蝥素及其衍生物酯化天麻素苄基醇提供了实验依据。

Du 等^[32]为了提高药物的抗肿瘤活性, 应用药物拼接原理, 将天麻素衍生物 (B₂₈) 与乙酸酐反应, 合成了一系列疗效较好的用于治疗恶性乳腺癌的噁二唑衍生物 (B₂₉), 见图 6, 并对其进行体外活性测试, 结果发现大多数化合物对人乳腺癌 MDA-

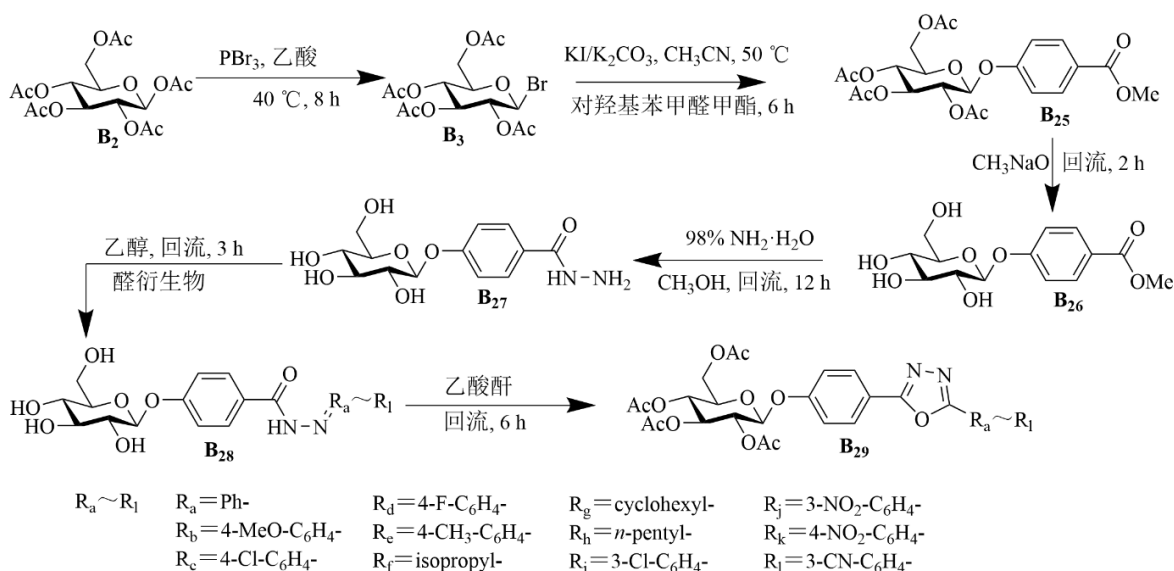


图 6 天麻素乙酰化药物拼接修饰的合成路线

Fig. 6 Synthetic route of gastrodin acetylation drug splicing modification

MB-231 细胞有抑制作用，而芳烃基团的化合物表现出比脂肪族更强的抑制活性，特别是 R_c 、 R_k ，其对 MDA-MB-231 细胞的 IC_{50} 值显著优于阳性药罗格列酮，活性是罗格列酮的 20 倍，表明化合物 R_c 、 R_k 具有较好的抗肿瘤作用。进一步研究表明，在芳烃基团的化合物中， R_c 和 R_k 邻位取代基相比于 R_i 和 R_j 对位取代基，更能有效抑制 MDA-MB-231 细胞的活性。表明对位芳香环化合物在抗肿瘤活性方面优于邻位芳香环化合物。因此，深入探讨化学结构与抗肿瘤活性之间的关系，特别是取代基位置对

抗肿瘤活性的影响，具有重要的研究意义。

3 天麻素酯化修饰

酶促法对药物进行结构修饰已逐渐成为绿色化学研究的重要组成部分。张文静^[36]以天麻素 (C_1) 为底物，辛酸乙烯酯为酰基供体，构建酶促合成天麻素双酯衍生物 (C_2)，见图 7，期望天麻素羟基催化形成酯基，提高天麻素脂溶性，使其从低溶解性-低通透性转变为低溶解性-高通透性药物，并研究了反应介质、温度、底物物质的量比、酶量对天麻素转化率及不同位点羟基选择性的影响。

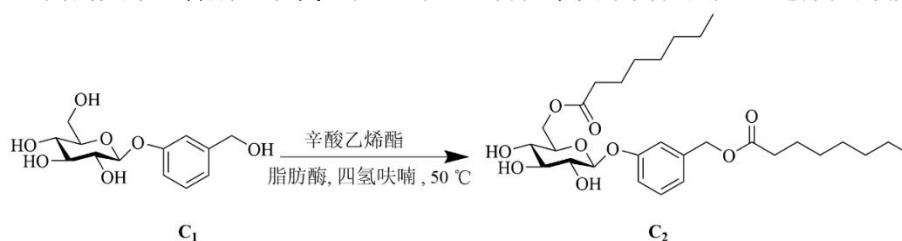


图 7 天麻素酯化修饰的合成路线

Fig. 7 Synthetic route of gastrodin esterification modification

4 天麻素芳基取代修饰

4.1 天麻素卤族元素简单芳基取代修饰

简单芳基取代修饰是芳基引入一些卤族元素，合成具有选择性的化合物，通过对苯环上不同取代基和不同取代基位置的生物活性进行研究，寻找具有优良生物活性的类化合物。

最早的研究侧重于在天麻素的芳香环部分进行简单的取代反应，引入氟原子和三氟甲基，从而

合成天麻素衍生物，包括 3-氟-4-羟甲基苯基- β -D-葡萄糖吡喃糖苷、3-三氟甲基-4-羟甲基苯基- β -D-葡萄糖吡喃糖苷、2',3',5',6'-氟-4-羟甲基苯基- β -D-葡萄糖吡喃糖苷 ($D_1 \sim D_3$) 及其五乙酰衍生物 (图 8)。

韩文霞等^[37]以 α -溴代四乙酰基葡萄糖和酚作为原料，在 18-冠醚-6 的催化下经 2 步反应合成 5 个新的 β -D-吡喃型葡萄糖酚苷类化合物；同时以 β -D-葡萄糖五乙酸酯和酚为原料，在三氟化硼乙醚络

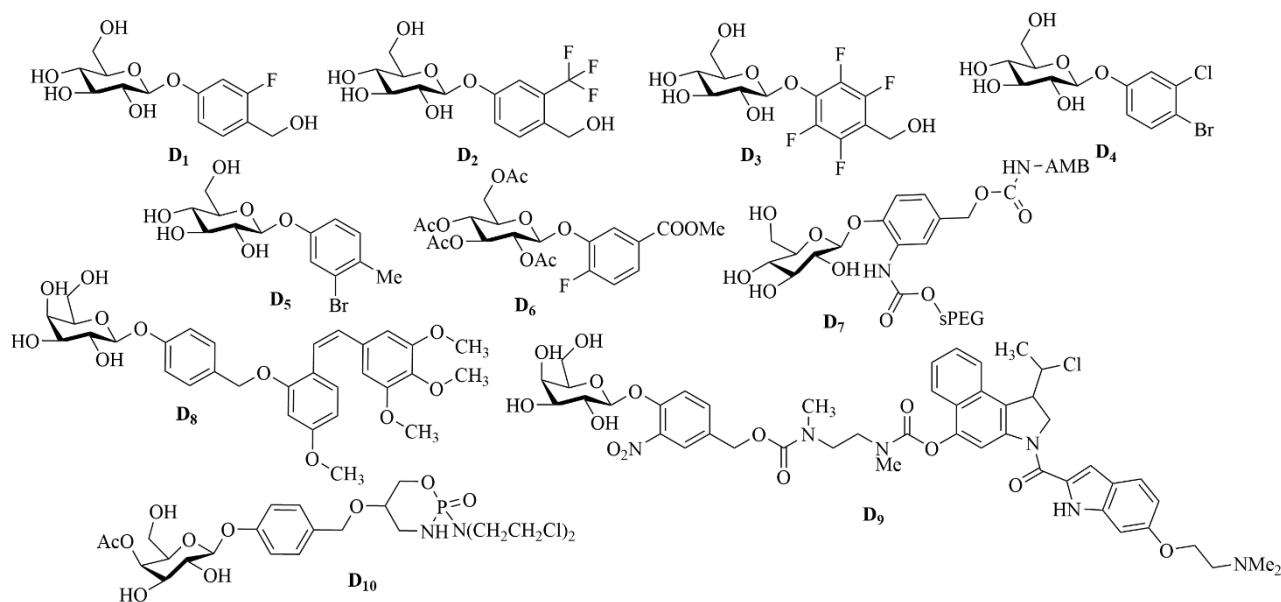


图 8 天麻素芳基取代修饰的衍生物

Fig. 8 Derivatives of gastrodin aromatic substitution modification

合物的催化下经 2 步反应合成 10 个新的 β -D-吡喃型葡萄糖苷类化合物, 并通过药理实验, 发现 3-氯-4-溴苯基- β -D-葡萄糖吡喃糖苷 (D_4)、3-溴-4-甲基- β -D-葡萄糖吡喃糖苷 (D_5) 和阳性药利巴韦林对丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 的半数效应浓度 (median effect concentration, EC_{50}) 值分别为 21.0、9.4、46.0 $\mu\text{mol/L}$, 半数毒性浓度分别为 150.4、145.9、320.0 $\mu\text{mol/L}$, 表明 D_4 和 D_5 对 HCV 有一定的抑制作用。糖基化药物可以增加药物溶解性、调节药物血浆半衰期提高与作用位点的特异性结合, 且毒性相对较低, 因此, 探究苯环上不同取代基和不同取代基位点的合成及生物活性的研究, 寻找具有优良生物活性的 β -D-吡喃型葡萄糖苷类化合物具有重要意义。

此外, Xue 等^[38]开展了天麻素芳基修饰, 合成了一系列芳基糖苷类似物, 发现天麻素衍生物中含氮杂芳环的存在能增强抗病毒活性, 可作为潜在抗流感药物, 研究发现 2-氟-5-甲酸甲酯苯基- β -D-乙酰葡萄糖吡喃糖苷 (D_6) 对甲型流感病毒 A/Hanfang/359/95 (H3N2)、甲型流感病毒 A/FM/1/47 (H1N1)、乙型流感病毒 B/Jilin/13/97 均有中等抑制作用, 其 IC_{50} 值分别为 44.40、34.45、33.01 $\mu\text{mol/L}$ 。对 D_6 进行体内抗流感活性实验发现, 阳性对照利巴韦林与 D_6 80 mg/kg 组对 H1N1 感染的小鼠进行治疗, 小鼠存活率均为 60%, 平均存活时间 11.3 d, 而 D_6 40 mg/kg 组小鼠存活率为 10%, 未给药组小鼠全部死亡。此外, 当 2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖基变为 2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃半乳糖基时, 抗病毒活性下降, 甚至消失; 当 D_6 中的氟取代基与酯基被氨基或羟甲基替换时, 其抗病毒活性显著降低; 当 D_6 中的氟基和酯基位置交换, 并不影响抗病毒活性, 综上, 猜测同时拥有疏水取代基 (-F、-COOMe) 可增强天麻素衍生物抗病毒活性。然而抗病毒机制研究表明 D_6 与神经氨酸酶或 M2 蛋白并无相互作用, 因此应加大对相关靶点的研究, 为进一步开发成为抗病毒药物提供依据。

4.2 天麻素分子拼接芳基取代修饰

近几年芳基取代修饰过程主要依赖于药物分子的拼接技术。Sedlák 等^[39]为减轻两性霉素 B (amphotericin B, AMB) 的肾毒性, 增强其水溶性, 合成了一种聚合物载体缀合物, 使 AMB 从聚合物载体中有针对性的释放, 引入能增强生物相容性的聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 与天麻素以

药物拼接的方式生成了新的靶向化合物 (AMB₄-sPEG) (D_7), 体外活性研究表明, 该化合物可在真菌病原体的预期活性区域释放 AMB, 增强了其靶向性。

Doura 等^[40]对考布他丁 A4 (combretastatin A4, CA4) 在治疗卵巢癌时可能出现的严重不良反应展开研究, 将天麻素的 β -D-吡喃葡萄糖基替换为易被人体癌细胞 β -半乳糖苷酶水解的 β -半乳糖基, 再进行芳香基取代修饰, 随后与 CA4 进行分子拼接, 形成对癌症具有选择性的 CA4- β -半乳糖分子 (D_8), 在对人卵巢癌 OVCAR-3 细胞抑制实验中发现, D_8 的 EC_{50} 值略小于阳性对照药物 CA4, 表明 D_8 可以作为恶性肿瘤药物开发的候选物。Schuster 等^[41]首先对多卡霉素进行结构改造, 再将天麻素的 β -D-葡萄糖基替换为 β -半乳糖基, 然后将二者进行化学结构拼接, 得到化合物 (D_9), 在活性测试中发现, D_9 的抗癌活性既不同于天麻素, 也不同于多卡霉素, 具有较小的 IC_{50} 值, 且稳定性高 DNA 烷基化效率极低。Zheng 等^[42]针对环磷酰胺抗肿瘤活性强且毒性较低, 而 β -半乳糖基介导的药物递送载体对于肝细胞具有选择性靶向的作用, 用 β -半乳糖基替换天麻素的 β -D-葡萄糖基, 进而进行芳基取代修饰, 设计合成了天麻素环磷酰胺衍生物 (D_{10}), 但具体药理活性尚未明确。以药物分子对接原理, 将天麻素和各种具有不同药理活性的化合物进行组合, 合成兼顾二者功能, 或加强整体药理活性, 或减弱某方毒理作用的新型天麻素衍生物是天麻素芳基取代的重要意义。

5 天麻素与高分子嵌合修饰

5.1 天麻素与聚氨酯交联

生物医用材料可以作为支架或载体, 促进受损组织的修复和再生, 控制药物的释放速率和位置, 提高药物的疗效并减少不良反应, 聚氨酯被证实是一种多功能弹性嵌段共聚物, 可被设计合成多种满足医疗和制药领域所需的材料^[43], 用于组织工程支架的多功能生物材料, 在损伤神经组织的轴突再生和肌肉功能恢复方面效果显著^[44]。天麻素作为具有双羟基官能团的吡喃葡萄糖苷, 其结构与葡萄糖相似, 其羟基含量较高, 可与聚氨酯进行交联, 从而增加聚氨酯基体的亲水性和交联密度^[45]。天麻素具有抗血栓形成和抗氧化等作用, 可作为有利于组织再生的低相对分子质量扩链剂的酚化合物^[46], 与聚氨酯材料表现出很大的生物相容性, 因此天麻素与

聚氨酯的嵌合修饰备受关注。

天麻素作为高羟基含量的多元醇，可形成新型聚氨酯多孔支架，用于组织工程，为细胞和基质形成提供临时结构模板。Li 等^[47]研究首次证明，天麻素可以与聚氨酯进行聚合，从而改善聚氨酯性能，用异佛耳酮二异氰酸酯（isophoronediiisocyanate, IPDI）做封闭固化剂与聚乙内酯反应形成线性预聚物后，与天麻素的羟基通过聚氨酯键形成紧密交联的网络。对其力学性能和细胞行为进行评价发现，适当的孔径有利于细胞的附着和增殖。Li 等^[19]利用原位聚合和盐浸法开发了天麻素/聚氨酯弹性体，测试结果表明天麻素/聚氨酯膜是高表面积、相互连接的多孔结构，具有良好的柔韧性、支撑强度和亲水性，有利于细胞的黏附。因此，天麻素交联聚氨酯化合物在神经组织工程支架材料领域的广大前景。

为避免血管移植过程中的炎症反应、纤维化沉积和血栓形成，Zheng 等^[48]制造了含有天麻素的聚

氨酯弹性薄膜（图 9），引入了能更好促进降解的亲水性 PEG 和延长预聚物的扩链剂赖氨酸乙酯盐。体外血液相容性实验发现天麻素/聚氨酯弹性薄膜能改善细胞相容性，减少血小板在薄膜的数量和扩散面积，溶血率（0.48%）远小于聚氨酯组（1.33%）；体外抗炎实验发现天麻素/聚氨酯复合材料组促炎因子肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , *TNF- α* ）和白细胞介素-1 β （interleukin-1 β , *IL-1 β* ）的 mRNA 和蛋白表达降低；体内抗炎实验发现天麻素/聚氨酯组的纤维化增生囊大小显著小于聚氨酯组，表明天麻素/聚氨酯弹性薄膜具有抗溶血、抗凝血、抗炎、抗氧化等作用，可作为药物包封材料应用于血管组织工程。

神经引导导管（nerve guidance conduit, NGC）可以调节成体干细胞（stem cells, SCs）的生物学行为，通过微环境重塑来促进轴突再生，有利于周围神经再生和功能恢复，天麻素具有抗氧化、抗炎和

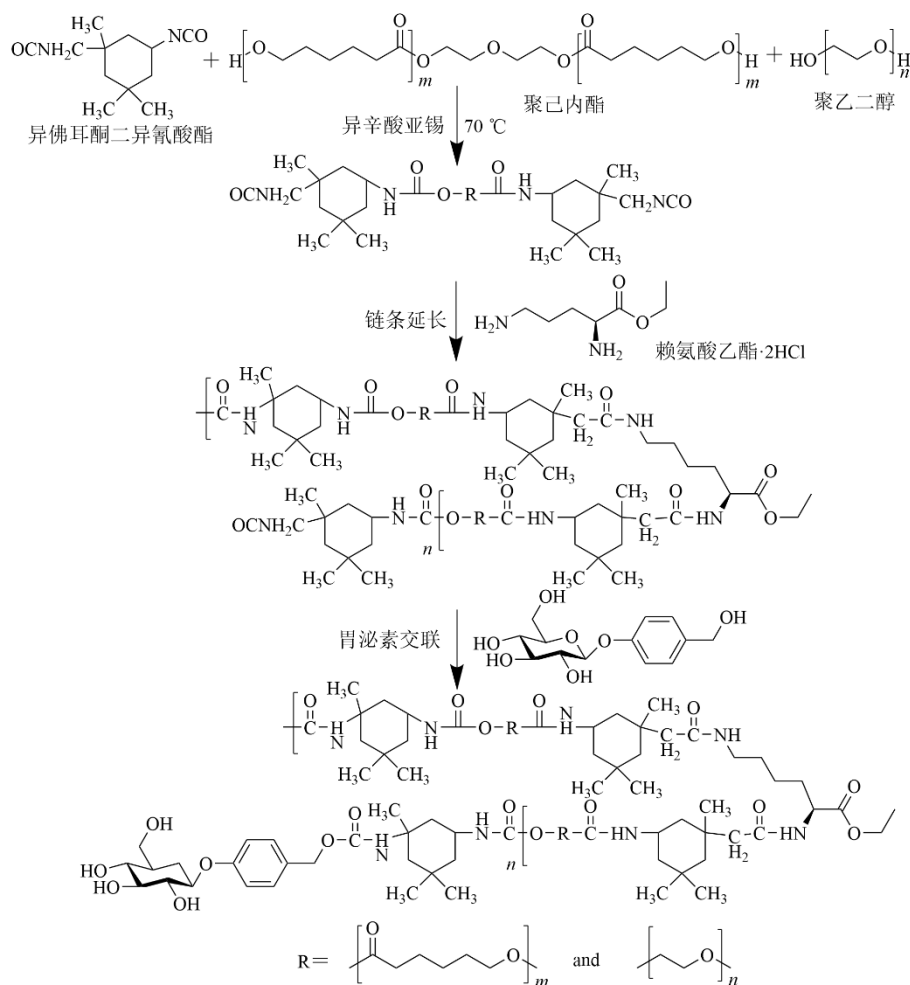


图 9 天麻素-聚氨酯材料结构改性的合成路线

Fig. 9 Synthetic route of gastrodin-polyurethane material structural modification

神经再生作用, Yang 等^[49]发现通过引入天麻素修饰聚氨酯-NGC, 可以提高其生物相容性和生物活性, 能够为神经再生创造合适的空隙结构, 从而使药物持续释放。将 SCs 接种到天麻素/聚氨酯-NGC 进行细胞迁移实验发现, 天麻素/聚氨酯-NGC 组 SCs 迁移能力大于聚氨酯组; 体外抗炎实验发现天麻素/聚氨酯-NGC 组促炎因子诱导型一氧化氮合酶与 *TNF- α* 基因表达均显著低于聚氨酯组, 表明天麻素/聚氨酯-NGC 在周围神经再生与修复领域具有极大的应用潜力。Król 等^[50]通过两步加聚反应合成了含有六亚甲基二异氰酸酯(1,6-diisocyanatohexane, HDI)、聚乙内酯、1,4-丁二醇(butane-1,4-diol, BD)和含有 IPDI、聚乙内酯、天麻素的 2 种弹性聚氨酯薄膜。天麻素作为低相对分子量扩链剂代替 BD 被引入, 从而增加薄膜的表面自由能和吸水量、降低盐溶液中水解的抵抗力, 即经天麻素改性的聚氨酯弹性膜可作为具有亲水性的临时生物材料用于组织工程膜被临时植入人体。

5.2 天麻素与聚酰胺胺交联

聚酰胺胺树枝状聚合物是一类高度支化的聚合物, 因其单分散性、水溶性、高载药量和优异的生物相容性而受到广泛关注, 通常被用作药物载体, 可延长药物的体循环时间并增加药物的靶向性。Huang 等^[51]采用物理吸附法, 制备具有一定封装效率的载药纳米复合材料(Au-G.NHAc-PS/天麻素), 探讨含多功能天麻素的纳米药物载体系统对脑缺血再灌注损伤治疗的可行性。体外模拟透析实验发现该复合材料可控制天麻素连续 12 h 释放, 降低其在未到达损伤部位前的释放量; 抗蛋白吸附实验发现 Au-G.NHAc-PS/天麻素可延长天麻素在血液循环中的持久性; 抗炎实验发现 Au-G.NHAc-PS/天麻素显著下调促炎因子 *TNF- α* 、*IL-1 β* 和 *IL-6* 的 mRNA 和蛋白表达; 脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法检测发现用 Au-G.NHAc-PS/天麻素处理组细胞凋亡水平显著降低。

综上, 天麻素可作为一种交联剂与高分子酯类在固化剂、扩链剂的共同作用下形成某种天麻素羟基与聚氨酯酯键交联的网络, 该网络可进一步形成多孔支架、神经组织工程支架、药物包封、神经引导导管、组织工程薄膜等材料, 可应用在血管组织及神经系统等方面。

6 结语与展望

天麻素及其衍生物具有保护神经和心脑血管、

提高机体免疫等药理活性, 广泛用于镇静、镇痛、降压等相关疾病的治疗。天麻素结构修饰具有重要科学价值, 天麻素羟基含量高、相对分子质量小易于修饰, 引入特定功能团, 可增加与靶标蛋白的亲合力, 从而提高药效; 改善药动学性质, 如更长的半衰期、更好的溶解性、更高的生物利用度; 优化分子结构, 减少天麻素潜在的不良反应, 提高安全性; 增加天麻素对特定靶标的选择性, 减少对非靶标的作用, 降低不必要的不良反应; 帮助天麻素穿过生物屏障, 如血脑屏障, 从而用于治疗中枢神经系统疾病。目前, 天麻素结构修饰的产物在增强药物作用功效、延缓药物释放速率、降低药物不良反应等药理活性方面均有大量研究。同时在高分子材料领域, 天麻素聚合材料以新型支架、导管、薄膜、包埋材料等形式, 被广泛用于神经、血管、组织等多个系统。

天麻素结构修饰未来研究的重点包括: (1) 可将天麻素分子局部进行环化(如通过形成内酯或内酰胺), 通过限制分子构象, 提高特异性结合能力; (2) 设计天麻素的前药, 通过在体内特定环境下(如 pH、酶)释放活性天麻素, 提高生物利用度; (3) 通过与金属离子(如钙、镁)形成配合物, 影响天麻素的理化性质来增强其药理活性; (4) 通过多种活化模式如金属催化光诱导反应, 实现对天麻素的选择性官能团化; (5) 利用绿色化学原则, 设计出对环境友好的新型药物分子, 减少药物生产和使用过程中的环境污染等; (6) 未来还应该注重保护通过结构修饰创造的天麻素衍生物的专利, 增加商业价值, 并推动相关药品的市场开发。相信随着药物研究的迅速发展, 新的技术、新的方法会层出不穷, 天麻素的修饰技术也将不断创新, 更多的活性高、生物利用度好、水溶性好、药物代谢慢的天麻素衍生产品会应用于临床, 为人类健康服务。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 上官晨虹, 全毅恒, 陈琛. 基于专利计量的天麻药品研发态势分析 [J]. 中草药, 2022, 53(15): 4915-4924.
- [2] 范殊琮, 刘东雪, 陈琛. 基于文献计量的天麻研究发展态势和热点分析 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(21): 2754-2762.
- [3] 全毅恒, 上官晨虹, 陈琛. 天麻中酚类成分对心脑血管疾病的药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(14): 4582-4592.
- [4] 胡焯, 冯丹, 田佳玉, 等. 天麻素对坐骨神经痛模型大

- 鼠 TNF- α /STAT3 通路及痛觉敏感性的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(18): 2209-2215.
- [5] 刘业志, 李云, 郭中原. 基于网络药理学与分子对接技术探讨天麻治疗高血压的作用机制 [J]. 山东化工, 2023, 52(24): 29-34.
- [6] 陈琛, 蔺蓓蓓, 苏鹏超, 等. 不同产地红天麻多酚组成及体外抗氧化活性研究 [J]. 西北农林科技大学学报: 自然科学版, 2021, 49(12): 144-154.
- [7] 朱锦峰, 刘博, 徐倩, 等. 天麻不同发育阶段 7 种有效成分的动态变化规律及质量差异标志物确认 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(2): 197-203.
- [8] 张静怡, 李凤兰. 天麻素改善糖尿病及其并发症的研究进展 [J]. 实用药物与临床, 2022, 25(6): 553-556.
- [9] Xiao G R, Tang R, Yang N, *et al.* Review on pharmacological effects of gastrodin [J]. *Arch Pharm Res*, 2023, 46(9/10): 744-770.
- [10] 卢闵, 饶佳丽, 郭瑜婕, 等. 天麻素药理活性及新制剂的研究进展 [J]. 药品评价, 2023, 20(8): 916-920.
- [11] 闫羽, 张允岭, 金香兰, 等. 天麻素治疗紧张型头痛有效性和安全性的系统综述与 Meta 分析 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(18): 4615-4622.
- [12] 李新月, 张辰辰, 程蒙, 等. 不同规格天麻主要营养成分分析[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(17): 4572-4577.
- [13] 陶成, 马腾, 陈玺, 等. 天麻素对癫痫的药理作用研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(7): 485.
- [14] 李琳, 张营, 赵晟珣, 等. 天麻素对高脂和高胆固醇饮食致小鼠非酒精性脂肪性肝炎的治疗作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2022, 36(11): 819-829.
- [15] 罗永明, 车鑫, 王红伟, 等. 基于微流控技术制备天麻素多囊脂质体及脑靶向评价 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(9): 2058-2066.
- [16] 贾凡凡, 王蓓蓓, 康思锐, 等. 天麻镇静催眠作用研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(13): 4555-4564.
- [17] Berini F, Presti I, Beltrametti F, *et al.* Production and characterization of a novel antifungal chitinase identified by functional screening of a suppressive-soil metagenome [J]. *Microb Cell Fact*, 2017, 16(1): 16.
- [18] 周本宏, 谭珺, 张婵, 等. 硫酸酯化天麻多糖的制备及其抗氧化活性 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(17): 1685-1691.
- [19] Li Q, Li L M, Yu M L, *et al.* Elastomeric polyurethane porous film functionalized with gastrodin for peripheral nerve regeneration [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2020, 108(8): 1713-1725.
- [20] 肖文平, 檀笑风, 高杨, 等. 新型席夫碱铂 (II) 配合物的合成及其光电性质研究 [J]. 分析测试学报, 2022, 41(7): 978-987.
- [21] 邢俊德, 李杰, 史一博. 选择性合成 (1,3-二苯基-2-亚丁烯基) 二苯甲胺席夫碱及其光催化选择性双键转移的研究[J]. 化学通报, 2022, 85(1): 86-91.
- [22] Balsa L M, Ferretti V, Sottile M, *et al.* New copper(II) and oxidovanadium(IV) complexes with a vitamin B₆ Schiff base: Mechanism of action and synergy studies on 2D and 3D human osteosarcoma cell models [J]. *Dalton Trans*, 2024, 53(7): 3039-3051.
- [23] Zehra S, Roisnel T, Arjmand F. Enantiomeric amino acid schiff base copper(II) complexes as a new class of RNA-targeted metallo-intercalators: Single X-ray crystal structural details, comparative *in vitro* DNA/RNA binding profile, cleavage, and cytotoxicity [J]. *ACS Omega*, 2019, 4(4): 7691-7705.
- [24] 张爱武, 刘乐乐, 解红霞, 等. 对羟基苯甲醛葡萄糖苷氨基酸席夫碱化合物的合成 [J]. 内蒙古医学院学报, 2005, 27(2): 99-101.
- [25] 张爱武, 刘乐乐, 解红霞, 等. 对羟基苯甲醛葡萄糖苷席夫碱衍生物的合成 [J]. 内蒙古医学院学报, 2007, 29(2): 101-112.
- [26] 张爱武, 罗素琴, 刘乐乐. 天麻苷元 1-位木糖苷席夫碱衍生物的合成 [J]. 内蒙古医学院学报, 2007, 29(4): 247-249.
- [27] 路广秀, 于晶峰, 解红霞, 等. 对羟基苯甲醛葡萄糖苷衍生物的合成 [J]. 内蒙古医学院学报, 2010, 32(4): 367-370.
- [28] 张琪, 黄娟, 薛鸿娇, 等. 乙酰天麻素平衡溶解度、油水分配系数及稳定性的测定[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(9): 819-821.
- [29] 杨晓春, 许建彪, 梅妍, 等. 天麻素及乙酰天麻素对糖尿病视网膜神经节细胞的保护作用 [J]. 眼科新进展, 2015, 35(1): 25-27.
- [30] 聂耀, 杨巧荷, 罗素琴, 等. 对羟基苯甲酸葡萄糖苷酰胺的合成 [J]. 内蒙古医学院学报, 2007, 29(5): 343-345.
- [31] 徐昆仑. 新型天麻素衍生物的设计合成及活性作用研究 [D]. 遵义: 遵义医学院, 2018.
- [32] Du K, Cao X T, Zhang P F, *et al.* Synthesis and anti-tumor activity of glycosyl oxadiazoles derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(22): 5318-5320.
- [33] 邵建本, 张青, 尹玉琴, 等. 新的天麻素类似物 EHTG 对中枢神经系统的作用[J]. 中国药学杂志, 1989, 3: 163-164.
- [34] 兰秀宏, 罗素琴, 云学英, 等. 对羟基苯甲酸葡萄糖苷酰胺类衍生物的合成 [J]. 内蒙古医学院学报, 2007, 1: 20-22.
- [35] Li C C, Yu F S, Fan M J, *et al.* Anticancer effects of cantharidin in A431 human skin cancer (Epidermoid carcinoma) cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Environ Toxicol*,

- 2017, 32(3): 723-738.
- [36] 张文静. 黄酮苷类化合物的酶促酰化研究 [D]. 淮安: 淮阴工学院, 2019.
- [37] 韩文霞, 朱华结. β -D-吡喃型葡萄糖酚苷类天然类似物的合成及抗 HCV 病毒活性 [J]. 高等学校化学学报, 2013, 34(2): 346-353.
- [38] Xue S T, He W Y, Ma L L, *et al.* Synthesis and anti-influenza virus activities of a novel class of gastrodin derivatives [J]. *Molecules*, 2013, 18(4): 3789-3805.
- [39] Sedlák M, Drabina P, Bílková E, *et al.* New targeting system for antimycotic drugs: Beta-glucosidase sensitive amphotericin B-star poly(ethylene glycol) conjugate [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(9): 2952-2956.
- [40] Doura T, Takahashi K, Ogra Y, *et al.* Combretastatin A4- β -galactosyl conjugates for ovarian cancer prodrug monotherapy [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2017, 8(2): 211-214.
- [41] Schuster H J, Krewer B, von Hof J M, *et al.* Synthesis of the first spacer containing prodrug of a duocarmycin analogue and determination of its biological activity [J]. *Org Biomol Chem*, 2010, 8(8): 1833-1842.
- [42] Zheng Y, Li Q. Synthesis and antitumor activities of 5-carbohydrate modified cyclophosphamide derivatives [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2010, 19(5): 327-340.
- [43] Fathi-Karkan S, Banimohamad-Shotorbani B, Saghati S, *et al.* A critical review of fibrous polyurethane-based vascular tissue engineering scaffolds [J]. *J Biol Eng*, 2022, 16(1): 6.
- [44] Mo X J, Zhang D J, Liu K D, *et al.* Nano-hydroxyapatite composite scaffolds loaded with bioactive factors and drugs for bone tissue engineering [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1291.
- [45] Zhang J Y, Beckman E J, Hu J, *et al.* Synthesis, biodegradability, and biocompatibility of lysine diisocyanate-glucose polymers [J]. *Tissue Eng*, 2002, 8(5): 771-785.
- [46] Xu K L, Yu L. Neuroprotective activity of different monosaccharide-modified gastrodin analogs [J]. *J Chin Chem Soc*, 2020, 67(7): 1263-1269.
- [47] Li L M, Li Q, Yang J, *et al.* Enhancement in mechanical properties and cell activity of polyurethane scaffold derived from gastrodin [J]. *Mater Lett*, 2018, 228: 435-438.
- [48] Zheng M, Guo J Z, Li Q, *et al.* Syntheses and characterization of anti-thrombotic and anti-oxidative gastrodin-modified polyurethane for vascular tissue engineering [J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(2): 404-419.
- [49] Yang H C, Li Q, Li L M, *et al.* Gastrodin modified polyurethane conduit promotes nerve repair via optimizing Schwann cells function [J]. *Bioact Mater*, 2022, 8: 355-367.
- [50] Król P, Byczyński Ł, Sochacka-Piętal M. Hydrophilic polyurethane films containing gastrodin as potential temporary biomaterials [J]. *Prog Org Coat*, 2023, 178: 107481.
- [51] Huang W Q, Wang L L, Zou Y H, *et al.* Preparation of gastrodin-modified dendrimer-entrapped gold nanoparticles as a drug delivery system for cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Brain Behav*, 2022, 12(12): e2810.

[责任编辑 赵慧亮]