

· 综述 ·

大黄酸的结构修饰及其生物活性研究进展

高鑫¹, 方方^{1,2,3}

(1 安徽中医药大学药学院, 合肥 230012; 2 安徽省中医药科学院药物化学研究所, 合肥 230012;
3 中药研究与开发安徽省重点实验室, 合肥 230012)

[摘要] 大黄酸是大黄素型羟基蒽醌, 主要存在于大黄等中药中。大黄酸具有抗癌、抗炎、抗菌、抗阿尔茨海默病等广泛的药理活性, 但由于其水溶性差、生物利用度低等缺点, 限制了其临床应用。为了克服这些缺点, 研究者通过对其进行结构修饰研究, 设计并合成了大量生物活性更为突出的大黄酸衍生物。本文综述了近年来大黄酸的结构修饰及其生物活性研究进展, 为类衍生物的进一步研究提供参考依据。

[关键词] 大黄酸; 衍生物; 结构修饰; 生物活性

[中图分类号] R961 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)01-0035-11

Structural modification and biological research progress of rhein

GAO Xin¹, FANG Fang^{1,2,3}

(1 College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 2 Department of Medicinal Chemistry, Anhui Academy of Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 3 Anhui Province Key Laboratory of Research & Development of Chinese Medicine, Hefei 230012, China)

[Abstract] Rhein is a kind of emodin-type hydroxy-anthraquinone, which mainly exists in traditional Chinese medicines like rhubarb. Rhein is well acknowledged for its pharmacological activities, such as anti-cancer, anti-inflammatory, anti-bacterial and anti-Alzheimer's disease; however, its clinical application is limited due to its poor water solubility and low bioavailability. In order to overcome these shortcomings, a large number of more bioactive Rhein derivatives were designed and synthesized by structural modification of Rhein. In this paper, the structural modification and pharmacological activity of rhein are reviewed, providing reference for future development of rhein derivatives.

[Key words] rhein; derivatives; structural modification; biological activity

大黄酸(rhein)又名大黄酚, 是一类存在于大黄、番泻叶、决明子、何首乌等中药中的大黄素型羟基蒽醌类化合物。其化学名为4,5-二羟基蒽醌-2-羧酸, 化学结构式见图1。

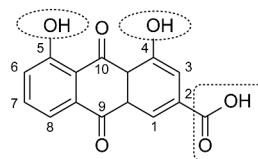


图1 大黄酸化学结构式及其主要修饰位点

[基金项目] 安徽省高校优秀青年人才支持计划重点项目资助(gxyqZD2016129)

[作者简介] 高鑫, 男, 硕士研究生, 主要从事小分子抗肿瘤药物设计、合成与活性研究。联系电话: (0551)68129144, E-mail: 1831215417@qq.com。

[通讯作者] 方方, 男, 教授, 硕士生导师, 主要从事合理药物设计与药物合成研究。联系电话: (0551)68129144, E-mail: ffsdu@126.com。

文献报道, 大黄酸具有抗肿瘤、抗菌、抗炎、抗阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、抗骨质疏松等广泛的药理学活性^[1-3], 特别是对肝癌、卵巢癌、肺癌、前列腺癌、宫颈癌等多种肿瘤细胞增殖具有较强抑制作用^[4]。然而, 由于大黄酸溶解度低、生物

利用度差、易引起胃肠道疾病等缺点,限制了其临床应用^[5]。为使大黄酸发挥其治疗疾病的作用,研究人员对其进行结构修饰,设计合成了大量具有潜在研究价值的大黄酸衍生物。

本文在现有文献的基础上,对大黄酸的 2 位羧基、4 和 5 位羟基以及母核 6 和 7 位的结构修饰及其衍生物的生物活性进行全面综述,为大黄酸的进一步研究提供参考。

1 大黄酸的结构修饰与抗肿瘤生物活性

近年来研究表明,将大黄酸与抗肿瘤活性成分偶联,利用 2 种药物的协同作用,可以达到提高疗效、降低毒性、靶向给药的目的^[6]。大黄酸的抗肿瘤机制主要是其具有能与 DNA 镶嵌结合的蒽醌结构,抑制蛋白质的合成和细胞增殖。然而,其蒽醌环对 DNA 的嵌入作用是可逆的,研究发现对蒽醌环侧链修饰可以提高其与 DNA 的嵌入作用,增强衍生物抗肿瘤活性^[7]。目前,其结构修饰主要包括将 2 位羧基修饰成酯或酰胺、将 4 和 5 位羟基修饰成醚或酯,少量衍生物涉及蒽醌母核的结构修饰。

1.1 2 位羧基的结构修饰 Huang 等^[8]用二溴代

烷烃对大黄酸羧基进行取代,然后与不同类型的烷醇胺发生亲核取代反应,最后成盐得到化合物 **1a** ~ **1x** (见图 2)。所有化合物对 5 株肿瘤细胞系的抗增殖实验结果显示,**1d** 对人骨肉瘤 U2OS 细胞的抗增殖作用[最大半数抑制浓度(IC_{50}) = 2.08 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$] 优于阳性对照药物多柔比星 (IC_{50} = 2.25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[9],**1h** 对人肺癌 A549、肝癌 HepG2、结肠癌 HCT116 和乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖抑制作用尤为显著 (IC_{50} = 0.31 ~ 7.63 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。抗癌机制研究发现,**1h** 通过抑制 CDK1 和 Cyclin B 的表达,使细胞生长周期阻滞于 G2/M 期,促使细胞凋亡。构效关系证实,大黄酸 2 位羧基引入胺基片段可以提高化合物的水溶性及抗肿瘤活性。在此基础上,该课题组^[10]在大黄酸 2 位羧基上引入 NO 供体基团合成了 NO 供体型大黄酸酯类衍生物 **2a** ~ **2e** (见图 2),并测试了其对 HepG2 细胞增殖的抑制活性。测试结果显示,所有衍生物抗增殖活性均强于大黄酸,尤其是连接臂为 4 个碳原子的化合物 **2c**,对 HepG2 细胞 (IC_{50} = 8.5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 的杀伤活性是阳性对照药物 5-氟尿嘧啶的 2 倍。

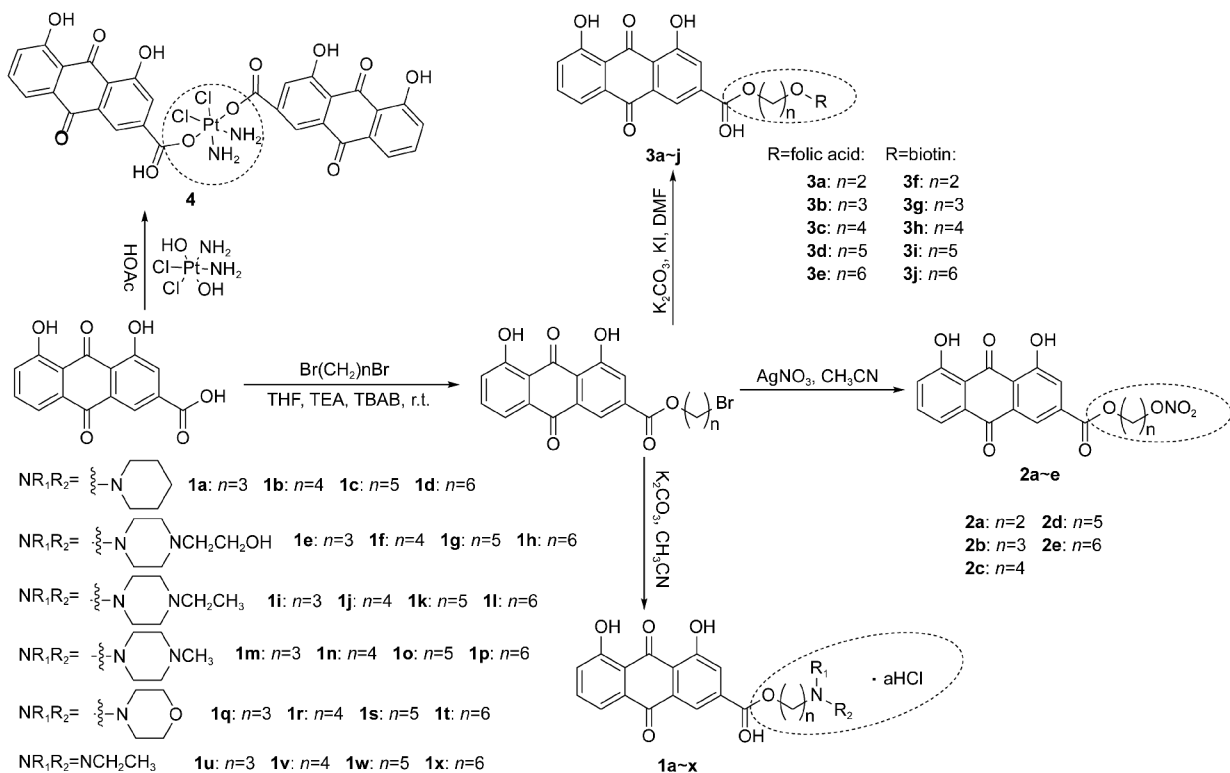


图 2 具有抗肿瘤活性的 2 位羧基修饰成酯的大黄酸衍生物的合成

张汪伟等^[11]在四氢呋喃体系中,通过烷烃链将大黄酸偶联到生物素或叶酸上得到大黄酸-生物素/

叶酸偶联物 **3a** ~ **3j** (见图 2)。相较于大黄酸 (IC_{50} > 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),上述化合物对 HepG2 细胞的抗增

殖活性 ($IC_{50} = 5.01 \sim 58.22 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 显著提升,且大黄酸-生物素偶联物比大黄酸-叶酸偶联物表现出更强的抗增殖作用。

顺铂是结构最简单的抗癌药物,其通过与 DNA 结合引起交叉联结,破坏 DNA 功能,从而发挥抗肿瘤作用^[12]。Tan 等^[13]将顺铂氧化后与大黄酸通过酯键连接合成了化合物 **4**(见图 2)。该化合物对人肺癌 A549/DDP 移植瘤的抑制作用 ($IC_{50} = 0.11 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 优于顺铂,对人肝正常细胞 HL-7702 无细胞毒性,具有较高的安全性,其作用机制是通过诱导细胞线

粒体损伤进而诱导细胞凋亡,这为靶向线粒体的大黄酸衍生物设计、合成提供了参考。

Chen 等^[14]以大黄酸和不同种类的氨基酸甲酯为原料,经过缩合、水解反应,得到大黄酸-氨基酸偶联物 **5a** ~ **5f**(见图 3),并测试了其对 HepG2 细胞增殖的抑制活性。结果表明,大黄酸-异亮氨酸偶联物 **5b**、大黄酸-苯丙氨酸偶联物 **5c** 对 HepG2 细胞的增殖抑制活性显著 ($IC_{50} = 31.66, 33.65 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$),而大黄酸-甘氨酸偶联物 **5e** 表现出促进细胞增殖作用。

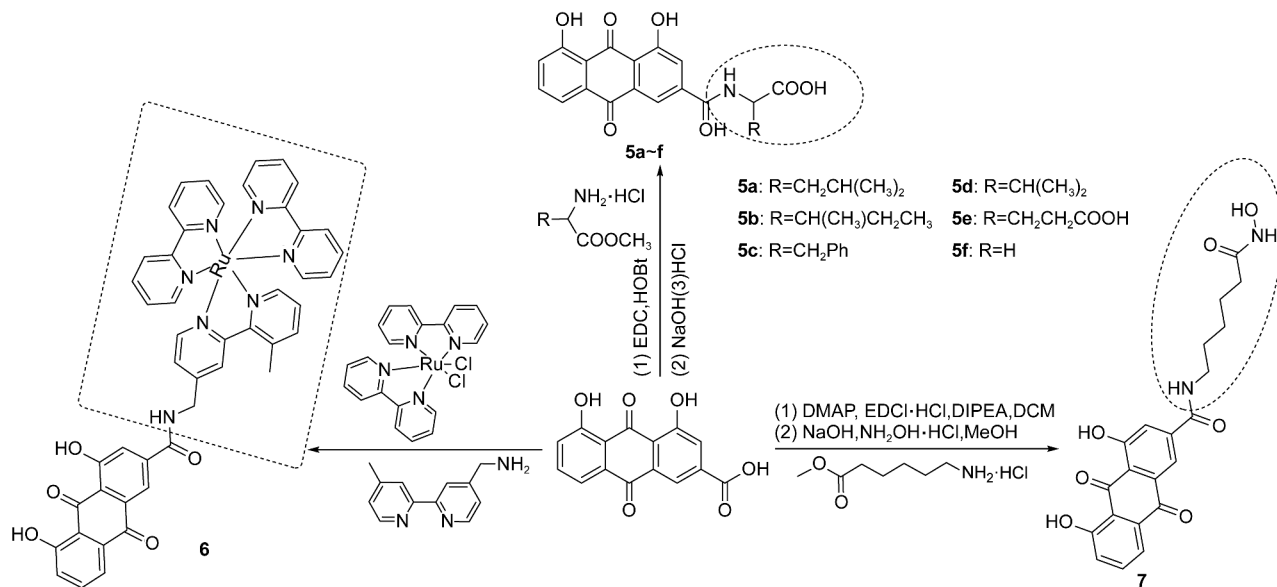


图 3 具有抗肿瘤活性的 2 位羧基修饰成酰胺的大黄酸衍生物的合成

多吡啶钌配合物具有光稳定性好、吸光度强等光化学性质,已被开发用于光化学治疗及肿瘤临床治疗^[15]。Chen 等^[16]以大黄酸和[4'-甲基(2,2'-联吡啶)-4-基]甲胺为原料,经酰胺化反应合成大黄酸-联吡啶配体化合物,后者在甲醇溶液中与二联吡啶钌反应生成化合物 **6**(见图 3)。体外细胞毒性实验表明,**6** 在光照条件下对 A2780, A2780R, A549, MCF-7 等 4 种肿瘤细胞有显著抗增殖作用 ($IC_{50} = 2.4 \sim 8.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$),而在黑暗条件下只表现出较低的细胞毒性 ($IC_{50} = 35.1 \sim 250.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$),因此可以在光动力治疗过程中降低对正常细胞的毒性。其作用机制是通过自噬途径诱导细胞凋亡,是一种潜在的靶向溶酶体的化疗与光动力协同治疗药物。

Chen 等^[17]将大黄酸与 6-氨基己酸甲酯通过酰胺键连接,再经肟化反应生成大黄酸酰胺衍生物 **7**(见图 3),其对 T98G, U87 和 U251 这 3 种胶质母细

胞瘤的抑制效果显著 ($IC_{50} = 5.5 \sim 8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)。Western blot 实验结果证实,**7** 主要通过上调 HDAC 和 SGK1 的靶基因 *Ac-K100* 和 *NDRG1* 的表达抑制细胞的增殖、侵袭和迁移。

大黄酸 2 位羧基结构修饰构效关系研究表明,引入胺基、硝酸酯、异羟肟酸等片段时,衍生物对肺癌、胶质母细胞瘤、人骨肉细胞瘤等多种实体肿瘤细胞具有显著抗增殖作用;引入异亮氨酸、苯丙氨酸等片段时,衍生物对肝癌细胞的抗增殖活性显著提升,而引入甘氨酸片段则表现出促增殖作用。

1.2 4,5 位羟基的结构修饰 Zhu 等^[18]以大黄酸为原料,先后经酯化、烷基化、水解等反应,合成了 4,5 位羟基取代的大黄酸衍生物 **8a** ~ **8j**(见图 4),考察了大黄酸 4,5 位含氧取代基的类型对目标物抗肿瘤活性的影响。实验结果表明,对宫颈癌 Hela 细胞增殖抑制作用最强的 4,5 位羟基被叔丁基取代的

化合物 **8g** ($IC_{50} = 167 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)、苯乙基取代的 **8i** ($IC_{50} = 169 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 也仅与大黄酸抑制活性相当。

构效关系表明,在大黄酸 4,5 位羟基上引入含氧取代基对大黄酸衍生物的抗肿瘤活性影响较小。

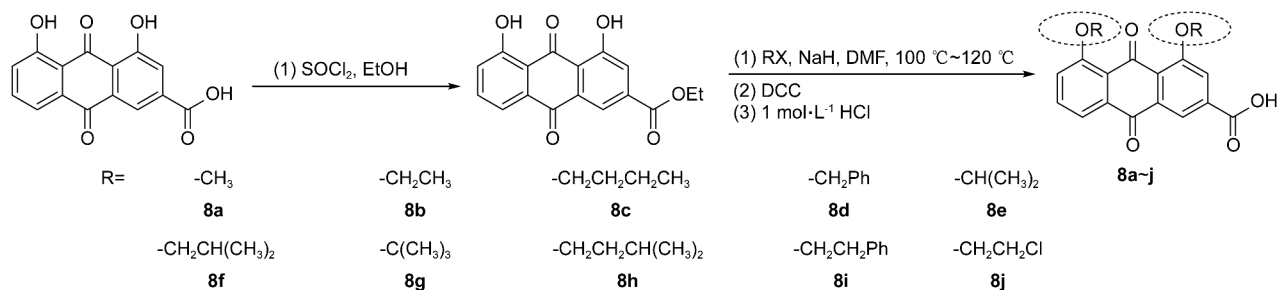


图 4 具有抗肿瘤活性的 4,5 位羟基结构修饰的大黄酸衍生物的合成

1.3 2 位羧基和 4,5 位羟基共同修饰 田炜等^[19]

在 4,5 位羟基上引入双乙酰基,再与二溴乙烷经亲核取代反应,合成溴代烷基酯衍生物 **9** (见图 5)。

其对骨肉瘤 MG-63 细胞显示出选择性增殖抑制活性 ($IC_{50} = 25.78 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$),通过诱导细胞凋亡并促使细胞周期停滞在 S 期发挥抗肿瘤作用。

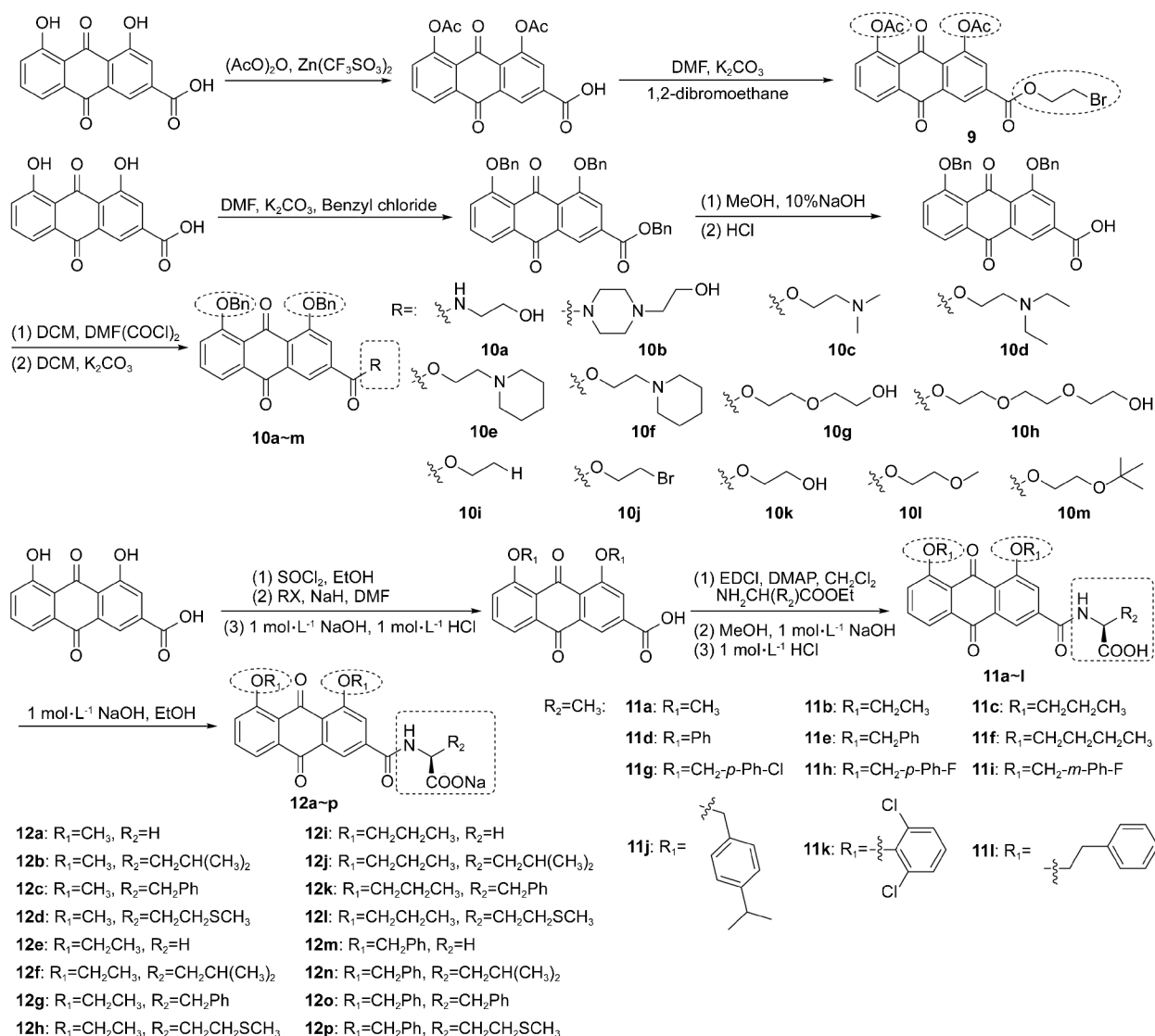


图 5 具有抗肿瘤活性的 2 位羧基和 4,5 位羟基共同修饰的大黄酸衍生物的合成

Tian 等^[20]以大黄酸为原料,与氯化苄发生亲核取代反应,再经水解、酰氯化、缩合等反应合成化合物 **10a** ~ **10m**(见图 5),考察了 2 位羧基上取代基的种类对目标物抗癌活性的影响。**10a** ~ **10e** 对人鼻咽癌 CNE-1, CNE-2 细胞和人肝癌 SMMC-7721, HepG2 细胞表现出显著抗增殖作用。其中 **10a** 对 SKOV3, SKOV3-PM4, A2780 这 3 种卵巢癌细胞 ($IC_{50} = 5.79, 4.56, 6.37 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 的增殖抑制作用尤为突出,其作用机制是激活卵巢癌细胞中 ERK1/2, p38 和应激活化蛋白激酶 (JNK 蛋白激酶) 的磷酸化,引起细胞内质网应激,诱导细胞通过类凋亡的形式死亡^[21]。**10b** 具有强结合 rac1 的能力,通过降低 rac1 启动子的转录活性,下调乳腺癌细胞 rac1 蛋白的表达,引起微丝重排,抑制癌细胞的侵袭和转移,且对人正常乳腺 MCF-10A 细胞无毒性^[22-23]。

张洁等^[24]以大黄酸为先导化合物,经过酯化、Williamson 醚合成反应、水解、缩合、再次水解、成盐等一系列反应,得到 4,5 位羟基取代的大黄酸-氨基酸衍生物 **11a** ~ **11p**(见图 5)。其中,4,5 位苯乙氧基取代的大黄酸-丙氨酸衍生物 **11i** 对 HeLa, MCF-7, HepG-2, KB, HEK293T 细胞等 5 种肿瘤细胞均显示较强的增殖抑制活性 ($IC_{50} = 1.6 \sim 9.4 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),优于阳性对照药物顺铂 ($IC_{50} = 3.3 \sim 15.8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。周昌健等^[25]更深入地研究了大黄酸 4,5 位含氧取代基种类以及 2 位羧基偶联的氨基酸种类对抗肿瘤活性的影响,以相同方法合成了化合物 **12a** ~ **12i**(见

图 5)。抗增殖实验结果表明,4,5 位苄氧基取代的大黄酸-亮氨酸衍生物 **12n** 对 5 种肿瘤细胞显示出中等抗增殖活性 ($IC_{50} = 24.1 \sim 44.4 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。这说明大黄酸与氨基酸偶联是抗癌药物的开发方向之一。

综上所述,大黄酸 2 位羧基和 4,5 位羟基同时修饰可以增强衍生物的抗肿瘤活性。其中,4,5 位羟基引入双苄基是诱导细胞内质网持续应激的必需药效团;2 位羧基引入哌嗪片段或卤代烷片段可以增强大黄酸衍生物与靶蛋白的结合能力;亮氨酸、苯丙氨酸、丙氨酸、蛋氨酸、甘氨酸等氨基酸片段的引入可以显著增强大黄酸的水溶性和抗肿瘤活性,尤以大黄酸-亮氨酸偶联物的抗肿瘤活性最强;大黄酸-氨基酸偶联物的 4,5 位羟基引入大体积基团时,对肿瘤细胞的抗增殖作用显著增强。这为进一步研究具有抗肿瘤活性的大黄酸衍生物结构修饰提供了参考。

1.4 2 位羧基和蒽醌骨架共同修饰 郝长波^[26]以大黄素为起始原料,经过乙酰化、氧化、水解、酯化、Williamson 醚合成反应、再次水解、缩合等反应,合成了一系列 6 位母核取代的大黄酸-缬氨酸衍生物 **13a** ~ **13k**(见图 6)。其中,7 位苄氧基取代的大黄酸-缬氨酸偶联物 **13e** 对胃癌 SGC-7901 细胞的增殖抑制作用最强 ($IC_{50} = 9.78 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),并表现出选择性抑制作用。构效关系研究表明,大黄酸-氨基酸偶联物的 7 位引入疏水性基团会增强其抗肿瘤活性。

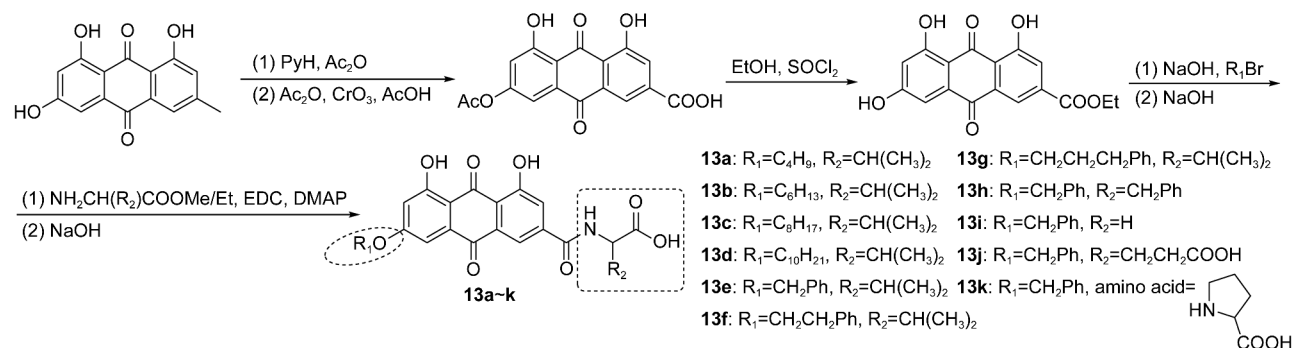


图 6 具有抗肿瘤活性的 2 位羧基和蒽醌骨架共同修饰的大黄酸衍生物的合成

1.5 其他位点结构修饰 清道夫受体 A (scavenger receptor A, SRA) 是一种免疫抑制因子,抑制 SRA 可以潜在抑制肿瘤生长。为确定大黄酸抑制 SRA 的必需基团,Zheng 等^[27]采用解构策略将蒽醌骨架上的 3 个官能团逐一去除,设计、合成了衍生物 **14a** ~ **14c**(见图 7)。生物学研究表明,**14c** 通过增加白介

素-2 (interleukin 2, IL-2) 基因的转录激活、IL-2 蛋白的产生和 T 细胞的增殖,增强了 T 细胞的活性,对 SRA 的抑制作用最强。综上所述,大黄酸抑制 SRA 的必需基团是 4,5 位羟基蒽醌结构,这为后续进一步开发蒽醌类 SRA 抑制剂提供了参考。

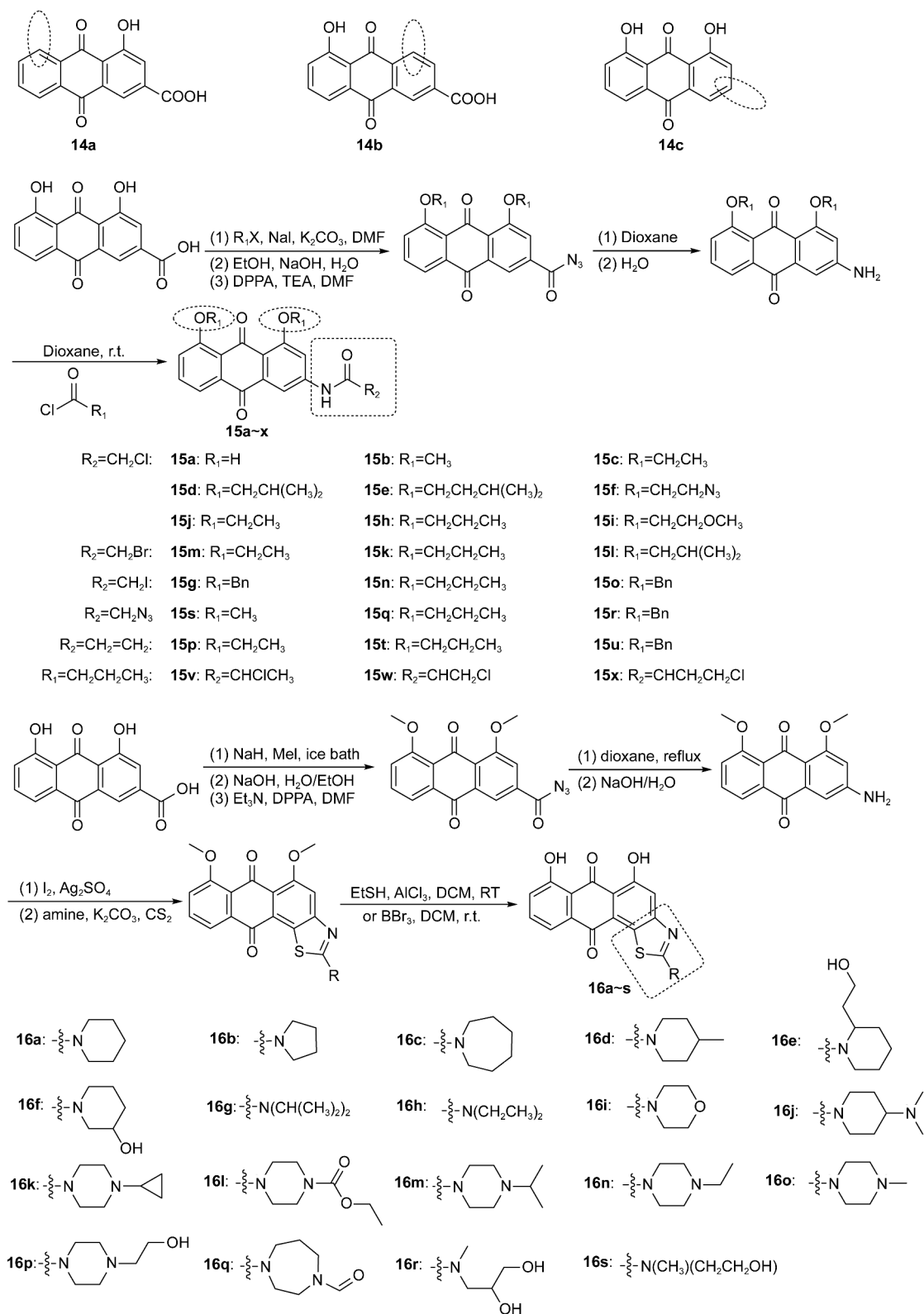


图7 具有抗肿瘤活性的其他位点修饰的大黄酸衍生物的合成

化合物 **15a** 已经被证实通过诱导 *MDM2* 基因下
调促使癌细胞凋亡^[28]。Draganov 等^[29] 对其结构进行

改造,以期获得更有效的 *MDM2* 诱导剂,该课题组以
大黄酸为先导化合物,经过烷基化、水解、亲核取代、

Curtius 重排等一系列反应合成目标物 **15b** ~ **15x** (见图 7)。细胞生物活性实验表明, **15c** 对白血病 Molt-4 和 EU-1 细胞的增殖抑制活性显著 ($IC_{50} = 0.12, 0.20 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 且对白血病细胞系的抗增殖活性强于实体瘤细胞系 ($IC_{50} > 2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。

Liang 等^[30] 设计、合成了一系列融合噻唑环的新型大黄酸类似物。首先在大黄酸 4,5 位羟基上引入甲基, 再将 2 位羧基转化为酰基叠氮得到 4,5-二甲氧基-9,10-蒽醌-2-叠氮羰基, 后者再经过 Curtius 重排反应、水解反应、碘选择性取代反应生成 2-胺基-1-碘-4,5-二甲氧基-9,10-蒽醌, 然后与不同仲胺和二硫化碳经一锅反应, 最后去甲基化得到目标物 **16a** ~ **16s** (见图 7)。并采用磺酰罗丹明 B 蛋白染色法评价了其抗肿瘤活性, 考察了噻唑环侧链连接含氮片段对其抗肿瘤活性的影响。结果显示, 噻唑环侧链上含有 2 个杂原子取代的化合物 (**16e**, **16f**, **16i**, **16j**, **16n**) 比含有 1 个杂原子取代的化合物

(**16a**, **16b**, **16d**) 的抗增殖活性更强, 尤其是侧链上含有 *N*-乙基哌嗪取代的 **16n**, 其对 A549 细胞和 HeLa 细胞的抗增殖活性 ($IC_{50} = 5.4, 4.3 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 约为大黄酸的 30 倍。这表明 N, O 等杂原子的引入, 增强了衍生物的水溶性并显著提升了其抗肿瘤活性, 且随着杂原子数量的增加, 抗肿瘤活性也显著增强。

2 大黄酸的结构修饰与抗菌活性

杨家强等^[31] 采用片段药物拼合方法, 在大黄酸 2 位羧基引入 α -羟基磷酸酯, 合成了一系列大黄酸酯类衍生物 **17a** ~ **17j** (见图 8), 并检测了其抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA) 活性。实验结果表明, **17j** 对 MRSA 的抑制活性 [最低抑菌浓度 (MIC) = $32 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$] 明显优于先导化合物大黄酸 (MIC = $512 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 和阳性对照药物苯唑西林 (MIC = $256 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。构效关系证实, 磷酸酯基团的引入可以提高大黄酸的抗 MRSA 活性。

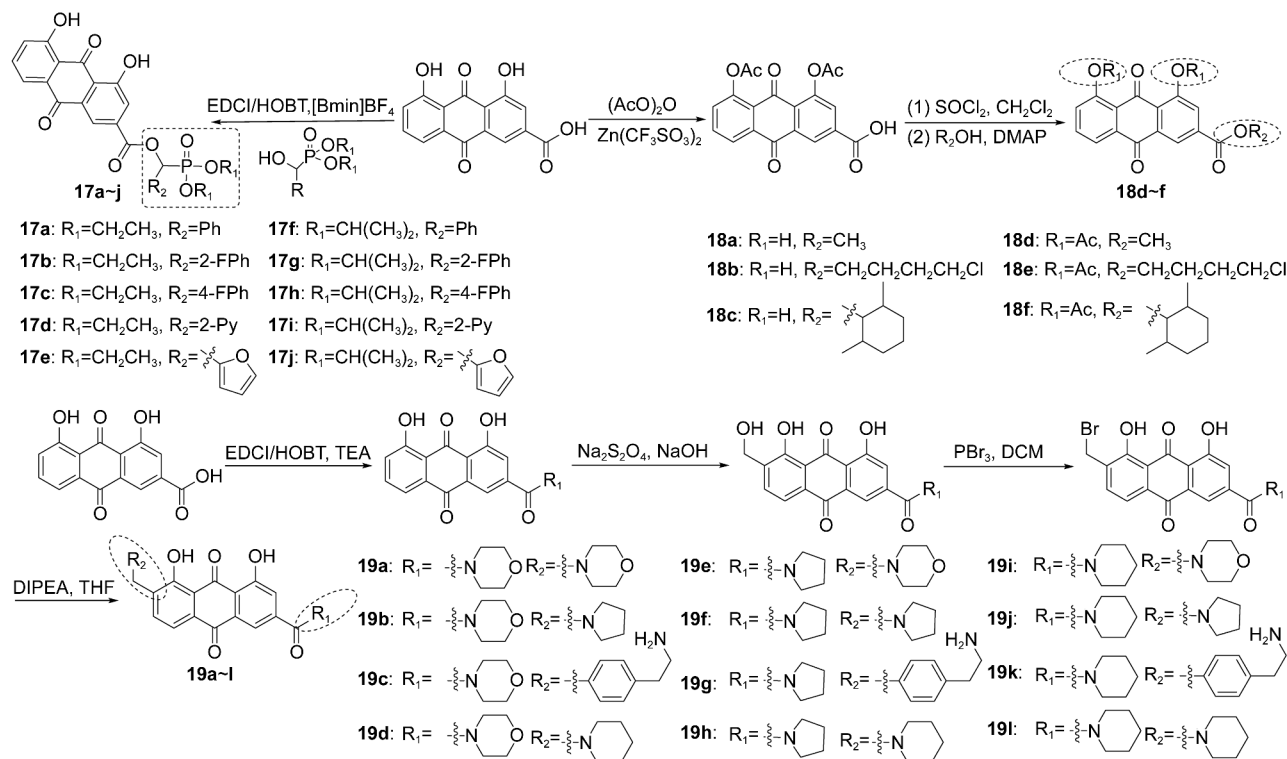


图 8 具有抗菌活性的大黄酸衍生物的合成

大黄酸因其较差的脂溶性不能透过细胞壁, 不具有抗结核分枝杆菌活性。Abrahams 等^[32] 将大黄酸和双醋瑞因的羧基酰氯化, 然后经酯化反应合成了化合物 **18a** ~ **18f** (见图 8)。所有化合物的脂溶性均显著增强, 对结核分枝杆菌的抑制活性显著提升

(MIC = $0.96 \sim 3.66 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。阿拉马蓝法体外抗菌实验研究表明, **18b** 对结核分枝杆菌 H37Rv 抑制活性最好 (MIC = $0.96 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 对哺乳动物正常 vero 细胞毒性较低, 且具有良好的肝微粒体稳定性。

谢建锋^[33] 和王兴达等^[34] 以大黄酸为先导化合

物,经缩合、Marschalk、亲电取代、亲核取代等4步反应,合成了一系列6位取代的大黄酸酰胺衍生物**19a~19l**(见图8),考察了2位羧基以及母核6位的结构修饰对大黄酸衍生物抑菌活性的影响。并以金黄色葡萄球菌(革兰阳性菌)和大肠杆菌(革兰阴性菌)对**19a~19l**进行抗菌作用评估。结果显示,**19h**对金黄色葡萄球菌的抑制活性最强($MIC = 0.78 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$),与卡拉霉素相当。6位被取代的大黄酸哌啶酰胺衍生物**19i**对大肠杆菌的抑菌活性($MIC = 0.78 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)是大黄酸的4倍,是阳性对照药物卡拉霉素($MIC = 1.56 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)的2倍。构效关系研究表明,大黄酸的抗菌药效基团是4,5-二羟基蒽醌母核,6位母核引入杂环基团可增强其抗菌活性。

综上所述,4,5位羟基是大黄酸衍生物的抗菌药效基团,当两者同时存在时,抗菌活性会显著增加。大黄酸2位羧基引入脂溶性片段、6位母核上引入杂环基团,均有利于提高衍生物的抗菌活性,可能是因为衍生物的脂溶性增强可以使其透过细胞壁,进入细胞内发挥抗菌作用。这为今后大黄酸类抗菌药物的开发奠定了基础。

3 大黄酸的结构修饰与抗炎活性

双醋瑞因(diacerein)是大黄酸最具代表性的衍生物之一^[35](见图9),其能够减少破骨细胞形成和抑制吸收因子的合成,临床上已广泛应用于治疗骨关节炎。*N,N,N'*-三甲基-*N'*-(4-羟基-苯基)-1,3-丙二胺(TPD)是临床肺显像剂HIPD的类似物,Li等^[36]将其与大黄酸经过酯键连接得到大黄酸-TPD偶联物**20**

(见图9),**20**可通过降低血浆组胺、血浆IL-5和肺泡IL-5的水平靶向抑制大鼠哮喘炎症。

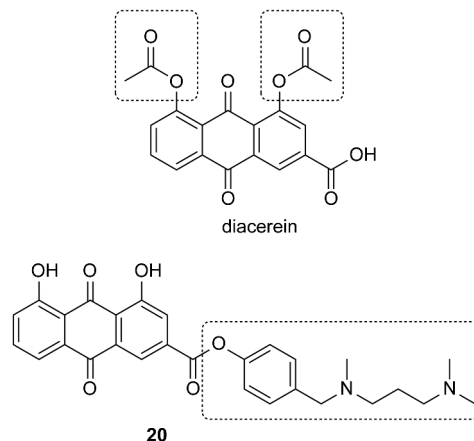


图9 具有抗炎活性的大黄酸衍生物化学结构式

4 大黄酸的结构修饰与抗AD

Viayan等^[37]通过酰胺键将大黄酸与胡普林偶联,合成一系列大黄酸-胡普林偶联物**21a~21h**(见图10),所有衍生物对乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)、丁酰胆碱酯酶(butyrylcholinesterase, BChE)、 β -分泌酶1(β -secretase 1, BChE-1)抑制作用显著,并且具有抑制A β 42和tau蛋白聚集的作用。此外,**21e**还显示出有效的BChE-1抑制活性($IC_{50} = 0.12 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),远高于胡普林($IC_{50} > 5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),因此被用来开发第2代大黄酸-胡普林类抗AD药物^[38]。初步构效关系显示,大黄酸-胡普林偶联物的连接臂越短对AChE抑制活性越强。

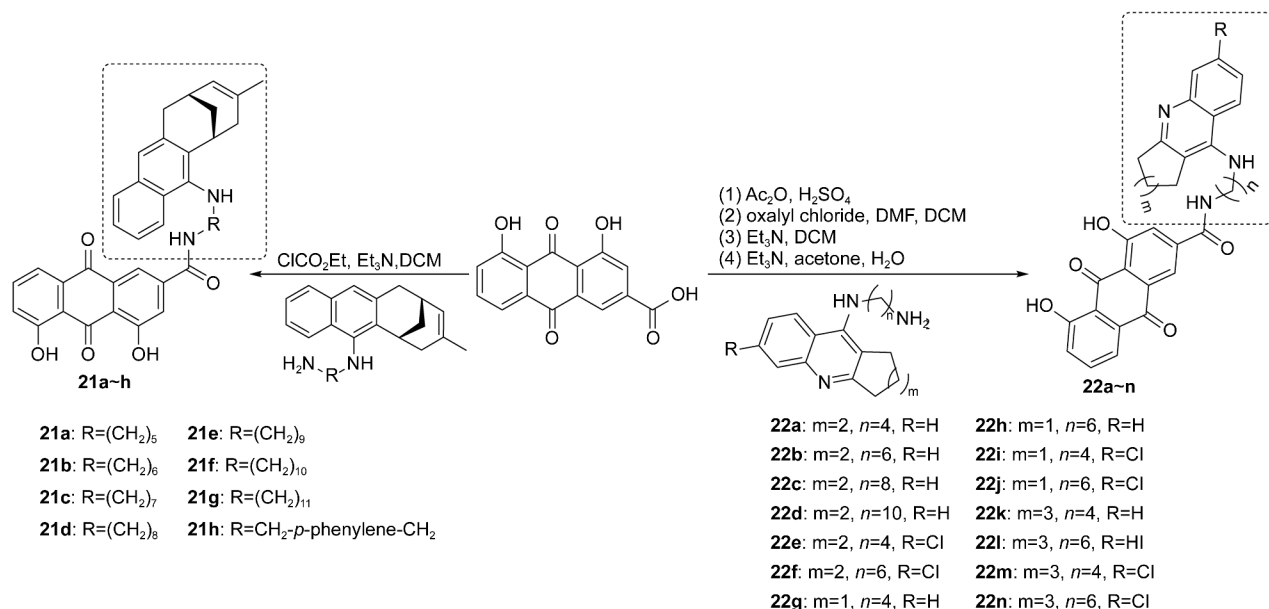


图10 具有抗AD活性的大黄酸衍生物的合成

他克林是临床用于治疗 AD 的 AChE 抑制剂,但由于肝脏毒性较大已逐渐被其他药物取代。Li 等^[39]以大黄酸为先导化合物,经过乙酰化、酰氯化、缩合、水解等一系列反应生成大黄酸-他克林衍生物 **22a** ~ **22n** (见图 10)。上述化合物对 AChE 和 BChE 显示出良好的抑制活性,并且具有低肝毒性和金属螯合作用。尤其是 **22b** 对 AChE 的抑制活性 ($IC_{50} = 27.3 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 是他克林的 5 倍,对 BChE 亦表现出中度的抑制作用 ($IC_{50} = 200 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$),且对 AChE 诱导的 $A\beta$ 聚集抑制作用优于他克林。

综上所述,大黄酸和胡普林、他克林偶联用来治

疗 AD 时,连接臂的长度和种类对抑制 AD 关键酶的活性有重要影响。其中大黄酸-胡普林偶联物的连接臂为 6 个碳原子时抑酶效果最好,大黄酸-他克林偶联物的连接臂为 9 个碳原子时抑酶效果更优。

5 大黄酸的结构修饰与其他活性

Su 等^[40]以大黄酸为原料,与二溴乙烷经亲核取代生成溴代烷基酯大黄酸衍生物,后者与 *N*-甲基哌嗪经过亲核取代生成化合物 **23** (见图 11)。其可通过激活 *rac1*/NADPH 信号通路及其下游的 JNK/AP-1 通路有效调节鼻咽癌 CNE1 和 CNE2 细胞的放射敏感性,是一种潜在的放射增敏剂。

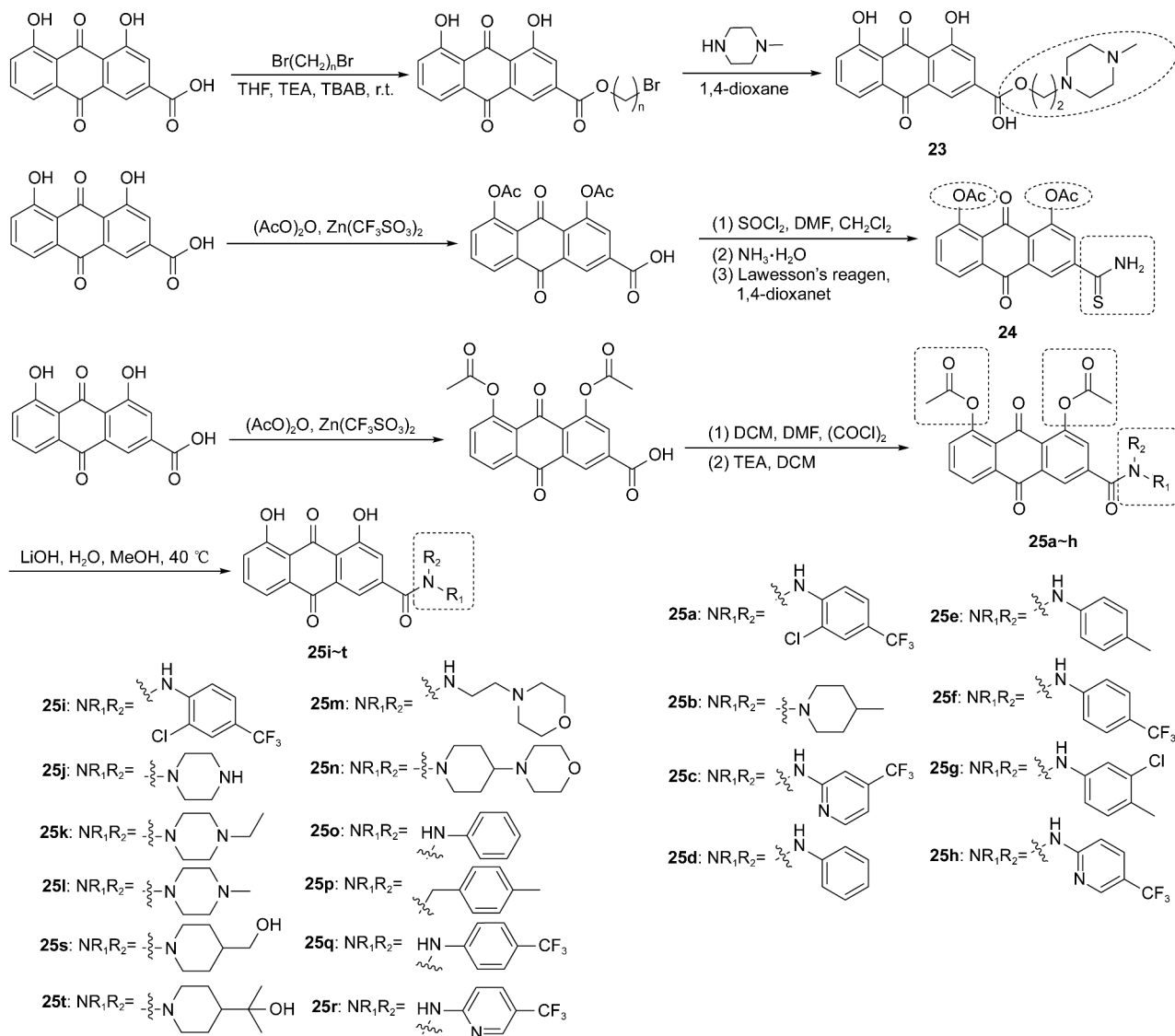


图 11 具有其他生物活性的大黄酸衍生物的合成

Jiang 等^[41]以大黄酸为原料,先后经乙酰化、酰氯化、氨解和硫羰基化等一系列反应,合成硫代酰胺

化合物 **24** (见图 11),并用 MTT 法和端粒重复序列扩增方法 (TRAP) 活性检测法测试其对破骨细胞分

化的抑制作用,结果显示 **24** 对破骨细胞分化的抑制作用强于大黄酸,而对正常骨髓基质细胞无细胞毒性。其作用机制是通过抑制 NFATc1, c-fos, TRAP, MMP-9 和组织蛋白酶 K 的表达,达到抑制破骨细胞分化的目的。Xu 等^[42] 在 4,5 位羟基引入乙酰基,同时在 2 位羧基引入了多种含氮基团,得到双醋瑞因衍生物 **25a** ~ **25h**,再经水解反应生成一系列大黄酸酰胺衍生物 **25i** ~ **25t**(见图 11)。其中, **25n** 可特异性释放 H₂S,通过抑制破骨细胞分化和促进成骨细胞表达发挥抗骨质疏松的作用,这为开发新型抗骨质疏松药物提供了新思路。

6 总结与展望

综合大黄酸衍生物构效关系发现,目前对大黄酸的结构修饰主要集中在 2 位羧基和 4,5 位羟基上,但是对大黄酸母核修饰研究较少,不利于其全面构效关系的分析。其中 2 位羧基的修饰是最常见的修饰方法,引入不同的基团可以提高不同的药理学活性,如引入氨基酸、含氮基团可以增强抗肿瘤效果,引入他克林、胡普林片段可以用于治疗 AD。此外,研究证实 4,5 位羟基是大黄酸衍生物的抗菌药效基团,如果将大黄酸衍生物用于抗菌,必须将 4,5 位羟基暴露出来。而 2 位羧基和 4,5 位羟基同时修饰的思路也可以显著提高化合物的抗肿瘤活性,丰富了大黄酸衍生物的结构。

对大黄酸结构改造得到的部分衍生物水溶性和生物利用度明显提升,对肿瘤细胞的抑制效果较大黄酸更强,提示将其开发为抗肿瘤药物具有一定的可行性。目前,对大黄酸衍生物的生物活性研究仅局限于抗肿瘤、抗菌、抗炎、抗 AD 等方面而忽略了其他药理活性研究价值,后期有必要进一步扩大大黄酸衍生物的生物活性筛选种类,如抗纤维化、抗病毒、抗糖尿病等。

总之,还应对大黄酸及其衍生物进行更深入的临床前研究,以期得到活性更高且临床利用率高的大黄酸衍生物用于疾病治疗。

[参 考 文 献]

- [1] REN BY, GUO WJ, TANG YW, *et al.* Rhein inhibits the migration of ovarian cancer cells through down-regulation of matrix metalloproteinases[J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(4): 568 - 572.
- [2] PEI R, JIANG YP, LEI GH, *et al.* Rhein derivatives, A promising pivot? [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2021, 21(5): 554 - 575.
- [3] GE H, TANG H, LIANG YB, *et al.* Rhein attenuates inflammation through inhibition of NF- κ B and NALP3 inflammasome *in vivo* and *in vitro* [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 1663 - 1671.
- [4] HENAMAYEE S, BANIK K, SAILO BL, *et al.* Therapeutic emergence of Rhein as a potential anticancer drug: a review of its molecular targets and anticancer properties [J]. *Molecules*, 2020, 25(10): 2278.
- [5] SUN H, LUO GW, CHEN DH, *et al.* A comprehensive and system review for the pharmacological mechanism of action of Rhein, an active anthraquinone ingredient[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 247.
- [6] CHENG L, CHEN QH, PI RB, *et al.* A research update on the therapeutic potential of Rhein and its derivatives [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 899: 173908.
- [7] LI Y, JIANG JG. Health functions and structure-activity relationships of natural anthraquinones from plants [J]. *Food Funct*, 2018, 9(12): 6063 - 6080.
- [8] HUANG JK, ZHANG Z, HUANG P, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of Rhein derivatives as anticancer agents [J]. *Med Chem Comm*, 2016, 7(9): 1812 - 1818.
- [9] 黄骏凯, 何黎琴, 黄鹏, 等. 大黄酸胺基醇酯衍生物的合成及其抗骨肉瘤细胞活性[J]. *药学学报*, 2018, 53(2): 249 - 255.
- [10] 黄骏凯, 何黎琴, 张汪伟. 大黄酸硝酸酯衍生物的设计、合成及抗肿瘤活性[J]. *化学世界*, 2018, 59(11): 717 - 721.
- [11] 张汪伟, 黄骏凯, 何黎琴, 等. 大黄酸衍生物的设计、合成及其抗肿瘤活性[J]. *化学世界*, 2017, 58(6): 346 - 352.
- [12] RAUDENSKA M, BALVAN J, FOJTU M, *et al.* Unexpected therapeutic effects of cisplatin [J]. *Metallomics*, 2019, 11(7): 1182 - 1199.
- [13] TAN MX, WANG ZF, QIN QP, *et al.* Complexes of oxoplatin with Rhein and ferulic acid ligands as platinum (iv) prodrugs with high anti-tumor activity [J]. *Dalton Trans*, 2020, 49(5): 1613 - 1619.
- [14] CHEN LJ, ZHANG JF, RONG JH, *et al.* Synthesis, screening and nanocrystals preparation of Rhein amide derivatives [J]. *J Microencapsul*, 2018, 35(4): 313 - 326.
- [15] HEINEMANN F, KARGES J, GASSER G. Critical overview of the use of Ru (II) polypyridyl complexes as photosensitizers in one-photon and two-photon photodynamic therapy [J]. *Acc Chem Res*, 2017, 50(11): 2727 - 2736.
- [16] CHEN J, TAO Q, WU J, *et al.* A lysosome-targeted ruthenium (II) polypyridyl complex as photodynamic anticancer agent [J]. *J Inorg Biochem*, 2020, 210: 111132.
- [17] CHEN JK, LUO BL, WEN SJ, *et al.* Discovery of a novel Rhein-SAHA hybrid as a multi-targeted anti-glioblastoma drug [J]. *Invest New Drugs*, 2020, 38(3): 755 - 764.
- [18] ZHU ZW, YANG M, ZHANG JP, *et al.* Synthesis of ester derivatives of Rhein and their *in vitro* antitumor activities on cervical cancer cells (Hela) [J]. *Indian J Chem Sect A*, 2020, 59A(9): 1359 - 1363.
- [19] 田炜, 粟正英, 蓝富, 等. 1, 8-二乙酰基大黄酸-(2-溴)-乙酯的合成及对骨肉瘤 MG-63 细胞的作用研究 [J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(1): 55 - 60.
- [20] TIAN W, LI JY, SU ZY, *et al.* Novel anthraquinone compounds induce cancer cell death through paraptosis [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2019, 10(5): 732 - 736.
- [21] PANG HF, LI XX, ZHAO YH, *et al.* Confirming whether novel Rhein derivative 4a induces paraptosis-like cell death by endoplasmic Reticulum stress in ovarian cancer cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 886: 173526.
- [22] LIU YF, ZHONG YP, TIAN W, *et al.* An autophagy-dependent cell death of MDA-MB-231 cells triggered by a novel Rhein derivative 4F [J]. *Anticancer Drugs*, 2019, 30(10): 1038 - 1047.
- [23] LI XX, LIU YF, ZHAO YH, *et al.* Rhein derivative 4F inhibits the malignant phenotype of breast cancer by downregulating Rac1 protein [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 754.
- [24] 张洁, 周昌健, 谢建伟, 等. 大黄酸-缬氨酸加合物的合成及

- 初步抗肿瘤活性[J]. 高等学校化学学报, 2016, 37(12): 2159 - 2167.
- [25] 周昌健, 谢建伟, 张洁, 等. 大黄酸-氨基酸缀合物的合成及初步抗肿瘤活性研究[J]. 有机化学, 2017, 37(1): 122 - 132.
- [26] 郝长波. 6-取代大黄酸衍生物的设计、合成及抗肿瘤活性研究[D]. 石河子: 石河子大学, 2019.
- [27] ZHENG Y, LI X, PAGARE PP, *et al.* Design, synthesis, and characterization of Rhein analogs as novel inhibitors of scavenger receptor A[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(1): 72 - 76.
- [28] GU LB, ZHANG HL, LIU T, *et al.* Inhibition of MDM2 by a Rhein-derived compound AQ-101 suppresses cancer development in SCID mice[J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(2): 497 - 507.
- [29] DRAGANOV AB, YANG XX, ANIFOWOSE A, *et al.* Upregulation of p53 through induction of MDM2 degradation: anthraquinone analogs[J]. *Bioorg Med Chem*, 2019, 27(17): 3860 - 3865.
- [30] LIANG YK, YUE ZZ, LI JX, *et al.* Natural product-based design, synthesis and biological evaluation of anthra[2, 1-d]thiazole-6, 11-Dione derivatives from Rhein as novel antitumour agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 84: 505 - 515.
- [31] 杨家强, 赵仕新, 安家丽, 等. 新型大黄酸酯衍生物的合成与生物活性研究[J]. 中国药学杂志, 2019, 54(15): 1216 - 1220.
- [32] ABRAHAMS KA, HU W, LI G, *et al.* Anti-tubercular derivatives of Rhein require activation by the monoglyceride lipase Rv0183[J]. *Cell Surf*, 2020, 6: 100040.
- [33] 谢建锋. 大黄酸的结构修饰及生物活性研究[D]. 成都: 西南民族大学, 2017.
- [34] 王兴达, 李蕾, 韩泳平. 大黄酸衍生物的合成及其抑菌活性研究[J]. 林产化学与工业, 2018, 38(2): 105 - 111.
- [35] ALMEZGAGI M, ZHANG Y, HEZAM K, *et al.* Diacerein: Recent insight into pharmacological activities and molecular pathways[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110594.
- [36] LI JB, YANG Y, WAN DD, *et al.* A novel phenolic propanediamine moiety-based lung-targeting therapy for asthma[J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 1117 - 1126.
- [37] VIAYNA E, SOLA I, BARTOLINI M, *et al.* Synthesis and multitarget biological profiling of a novel family of Rhein derivatives as disease-modifying anti-Alzheimer agents[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(6): 2549 - 2567.
- [38] PÉREZ-AREALES FJ, BETARI N, VIAYNA A, *et al.* Design, synthesis and multitarget biological profiling of second-generation anti-Alzheimer Rhein-huprine hybrids[J]. *Future Med Chem*, 2017, 9(10): 965 - 981.
- [39] LI SY, JIANG N, XIE SS, *et al.* Design, synthesis and evaluation of novel tacrine-Rhein hybrids as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Org Biomol Chem*, 2014, 12(5): 801 - 814.
- [40] SU ZY, LI ZQ, WANG CM, *et al.* A novel Rhein derivative: activation of Rac1/NADPH pathway enhances sensitivity of nasopharyngeal carcinoma cells to radiotherapy[J]. *Cell Signal*, 2019, 54: 35 - 45.
- [41] JIANG M, WANG TQ, YAN XM, *et al.* A novel Rhein derivative modulates bone formation and resorption and ameliorates estrogen-dependent bone loss[J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(2): 361 - 374.
- [42] XU X, QI XY, YAN YF, *et al.* Synthesis and biological evaluation of Rhein amides as inhibitors of osteoclast differentiation and bone resorption[J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 123: 769 - 776.

编辑: 蒋欣欣/接受日期: 2022-05-20