

雷公藤甲素结构优化及生物活性研究进展

周逸麒, 彭琳, 张宇辰, 孙漩嵘* (浙江工业大学, 长三角绿色制药协同创新中心, 杭州 310006)

摘要:雷公藤甲素(triptolide, TP)又称雷公藤内酯、雷公藤内酯醇,是一种从卫矛科植物雷公藤的木质部中提取的环氧二萜内酯化合物,作为雷公藤提取物的主要活性成分,已证明具有免疫抑制、抗肿瘤、抗炎等药理作用。但雷公藤甲素的开发由于其水溶性差、毒性大、不良反应明显、生物利用度低而受到限制,为此,国内外研究人员对雷公藤甲素的结构进行优化,以期改善其理化性质。目前主要有C-5,6、C-14、C-16、C-20、环氧基团、不饱和五元内酯环等位点的结构优化,本研究对以上位点的结构优化与生物活性相关研究进行了总结,为雷公藤甲素的临床应用提供思路。

关键词:雷公藤甲素;结构优化;构效关系;生物活性

doi:10.11669/cpj.2024.19.003 中图分类号:R282 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)19-1795-12

Research Progress on Structure Optimization and Biological Activity of Triptolide

ZHOU Yiqi, PENG Lin, ZHANG Yuchen, SUN Xuanrong* (Collaborative Innovation Center of Yangtze River Delta Region Green Pharmaceuticals, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: Triptolide (TP), also known as triptolide alcohol, is an epoxidised diterpene lactone compound extracted from the xylem of *Tripterygium wilfordii* Hook. f., a plant of the Weseraceae family. As the main active ingredient in *Tripterygium wilfordii* Hook. f. extracts, it has been proved to have immunosuppression, anti-tumor, anti-inflammation and other pharmacological effects. However, the development of triptolide has been limited due to its poor water solubility, high toxicity, obvious adverse reactions and low bioavailability. Therefore, researchers have optimised the structure of triptolide with the hope to improve its physicochemical properties. By now, the structure optimization has mainly been focused on sites like C-5,6, C-14, C-16, C-20, epoxy groups, unsaturated five-membered lactone ring. This paper summarizes the researches related to the structure optimization and their biological activity of the above reactive sites, which provides new thoughts for the structure-activity relationship and clinical application of triptolide.

KEY WORDS: triptolide; structure optimisation; structure-activity relationship; biological activity

雷公藤是一种传统中药材,取自于卫矛科植物雷公藤(*Tripterygium wilfordii* Hook. f.)的木质部,最早记载于明朝兰茂所著的《滇南本草》,称其“味辛,性温,有毒。入肝脾十二经,行十二经络”,在《湖南药物志》记载其具有“杀虫,消炎,解毒”的功效^[1]。雷公藤甲素(triptolide, TP)又称雷公藤内酯,是一种从雷公藤中提取的环氧化二萜内酯化合物(图1),目前的研究已证明其具有抗炎^[2]、抗生育^[3]、免疫抑制^[4-7]等作用,近年来研究发现雷公藤甲素对宫颈癌^[8]、乳腺癌^[9]、肺癌^[10]等60余种肿瘤细胞株具有明显的抑制作用,因此雷公藤甲素受到了广大研究者的热切关注。但是雷公藤甲素的水溶性极差且其治疗浓度与中毒浓度相近,大量动物实验显示,雷公藤甲素会导致肝毒性^[11]、肾毒性^[12]、生殖系统毒性^[13]等严重的毒副作用。

由于以上缺陷,雷公藤甲素的应用受到了较大的限制,因此对雷公藤甲素的结构优化主要围绕提高其水溶性,降低毒副作用,提高抗肿瘤活性展开。目前主流的结构优化主要

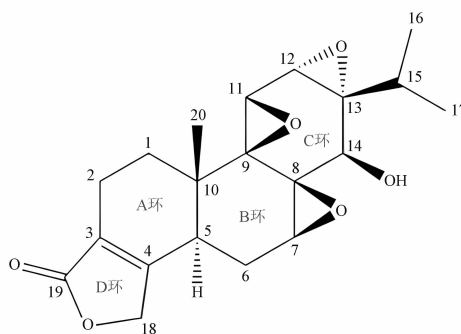


图1 雷公藤甲素(TP)的结构式

包括C-14点位、环氧基团、不饱和五元内酯环、C-5,6点位、C-16以及C-20点位,以下是各点位代表性研究的总结。

1 C-14的结构优化

研究表明,C-14羟基与雷公藤甲素的抗癌活性直接

作者简介:周逸麒,男,学士 研究方向:药物制剂 *通讯作者:孙漩嵘,女,副教授,博士生导师 研究方向:仿生载体介导的药物递送
Tel:(0571)88871566

相关^[14],通过在 C-14 羟基位点连接水溶性基团从而提高雷公藤甲素的水溶性,能够克服二萜内酯化合物水溶性差的缺陷,同时由于 C-14 位点修饰相对容易,目前已有许多结构优化成果。

1.1 琥珀酰雷公藤甲素单酯钠(PG490-88)

在 C-14 位点引入脂肪酸结构是最早起步的 C-14 的结构优化方式,其中酯化修饰最典型的成果是由泛华医药公司开发的 PG490-88(图 2),PG490-88 在进入血液环境后酯键水解形成雷公藤甲素从而发挥药效,PG490-88 在进行实体瘤的 I 期临床实验的过程中发现其转化为雷公藤甲素的剂量存在明显的个体差异,同时转化的速度缓慢且同样存在明显的差异,最终有 2 名患者出现了严重的毒副作用并导致死亡。经药动学分析这种显著的个体差异可能是 C-14 位空间位阻较大影响了酯键的水解、个体之间水解酯酶活性存在差异或者溶解得到雷公藤甲素重新产生毒性所导致^[15-16]。由于 PG490-88 的毒副作用不可控性,实体瘤的 I 期临床实验最终暂停。

Kim 等^[17]将 PG490-88 应用在顺铂诱导的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)小鼠模型实验,实验中 PG490-88 的给药浓度为 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,给药方式为静脉注射,给药时间

为 7 d,其结果表明,PG490-88 导致 AKI 患者的血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血清肌酐和急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)显著降低,同时肾小管细胞凋亡的情况无显著增加,免疫印迹分析表明,这与 PG490-88 对 AKI 的保护与磷酸细胞外信号调节激酶(phosphorylation activated extracellular signal-regulated kinase, p-ERK)的降低有关,并且与负调节 MAPK 信号传导的 MAPK 磷酸酶-1(MAPK phosphatase 1, MKP-1)和促炎细胞因子无关。

Pao 等^[18]就 PG490-88 对缺血/再灌注(ischemia-reperfusion injury, I/R)诱导的急性肺损伤的影响进行了评估,通过分离的灌注大鼠肺进行 40 min 缺血,然后再灌注 60 min 以诱导缺血/再灌注损伤,诱导 I/R 导致肺水肿、肺动脉压升高、肺部炎症、氧化应激以及支气管肺泡灌洗液中的细胞因子 TNF- α 和 CINC-1 水平升高,以 $50 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ PG490-88 处理大鼠细胞 60 min,实验发现 PG490-88 显著抑制了所有这些反应。此外,实验发现 PG490-88 诱导 I/R 降低了蛋白 claudin-4, occludin 和 ZO-1 的表达,并增加了肺组织中的细胞凋亡。因此 PG490-88 具有作为预防 I/R 诱导肺损伤的预防剂潜力,但目前尚未进入临床试验阶段。

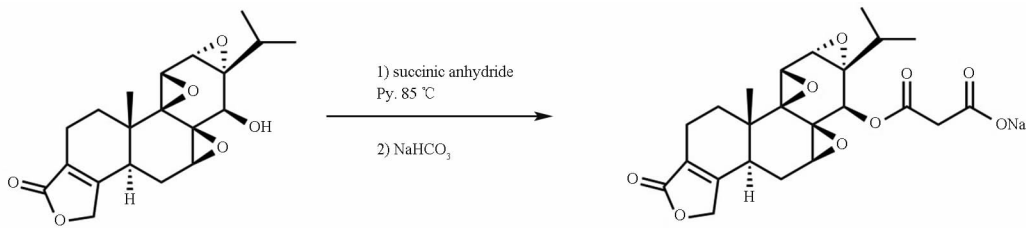


图 2 以雷公藤甲素为原料通过与琥珀酸酐和碳酸氢钠两步反应合成 C-14 结构优化产物 PG490-88 的合成路线

1.2 甲胺基乙酸雷公藤甲素酯枸橼酸盐(MC002)

MC002 是雷公藤内酯醇的酯类前药,采用对雷公藤甲素 C-14 位点引入氨基结构进行修饰(图 3),使其具有良好的水溶性。在体内实验中 MC002 已经证明对肺癌、乳腺癌、白血病、肠癌、胃癌有明显的抑制作用,以 $20 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ MC002 进行人非小细胞肺癌细胞 A-549、人纤维肉瘤细胞 HT-1080 荷瘤小鼠的肿瘤生长实验,给药时间为每周 3 次连续 3 周,MC002 对 A-549 和 HT-1080 的抑制率达 72.3% 和 58.6%^[19],Shi 等^[20]对 MC002 和 PG490 进行了人喉癌细胞 Hep-2 的 MTT 细胞增殖监测体外模型实验,直接给药浓度为 $50 \sim 300 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$,给药时程为 24 h,结果显示,MC002 和 PG490 的 IC_{50} 值分别为 $183.58, 119.35 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$,并证明其抑癌机制可能与调节凋亡因子 Bcl-2、Bax 及 ROS 的表达有关,然而 MC002 依旧存在着释放速度缓慢且存在个体差异的问题,研究表明 MC002 在狗体内完全释放需要 2 h^[21]。研究者认为其原因可能与 PG490-88 释放速度缓慢的原因相似,由于 C-14 位空间位阻较大影响其释放速度。由于 MC002 胃肠道毒性较大,所以 MC002 可以采用静脉滴注方式方便地给药,从而降低毒副作用对消化系统的影

响^[22],虽然 MC002 尚未进入临床研究,但在抗癌领域临床应用的前景十分乐观。

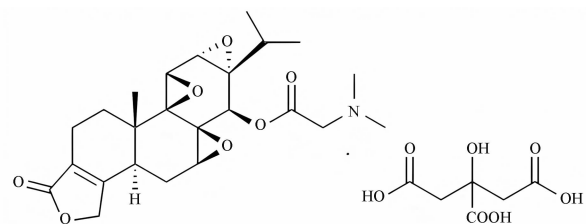


图 3 雷公藤甲素的 C-14 位点引入氨基结构优化产物 MC002 的结构式

1.3 引入磷酸基团

引入磷酸基团是一种常见的提高药物溶解性的方式,Georg 等^[23]通过在 C-14 位点引入磷酸基团,合成了 Minnelide 药物(图 4),成功降低了空间位阻导致的释放速度缓慢问题,其溶解度达到 $61 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,在磷酸酯酶的作用下使得 Minnelide 能快速转变为雷公藤甲素,极大地提高了药物释放

效率。其在胰腺癌临床 I 期试验中表现出了较高的安全性和转化效率^[24],目前 Minnelide 已经完成了胰腺癌临床 II 期试验,是目前研究进展最快的雷公藤甲素结构优化成果,可能成为胰腺癌的一线治疗候选药物^[25]。

Vivek 等^[25]进行了 Minnelide 有关宫颈癌的研究,通过在雌性无胸腺裸鼠皮下注射宫颈鳞癌细胞(SiHa),然后用该药以每天 $0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量治疗 21 d。在给药治疗 1 周后,肿瘤体积减小了 42.6%,在实验结束时肿瘤体积减小了 55.0%,进一步研究表明,Minnelide 通过阻断 HPV 诱导的 p53 和 pRb 蛋白变化来抑制宫颈癌的生长,同时该药物在用

于抑制宫颈癌的生长时,可以与铂类药物联合使用以提高治疗效果^[26]。

微小病变病(MCD)是儿童特发性肾病综合征的最常见原因, Ji 等^[27]研究了 Minnelide 对多柔比星(adriamycin, ADM)肾病小鼠的治疗效果,对 6~8 周雌性小鼠多柔比星肾病模型进行腹膜内给药 $14 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 共 2 周,取尿液、血液、肾脏组织分析治疗效果,结果表明,Minnelide 显著缓解了多柔比星肾病小鼠的蛋白尿和细胞凋亡,同时 Minnelide 对雄性和雌性小鼠没有引起生殖毒性,因此 Minnelide 有成为治疗肾病综合征药物的可能。

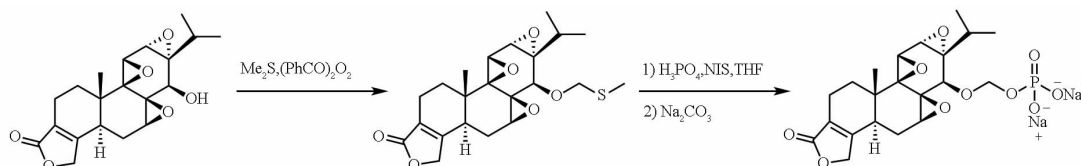


图 4 雷公藤甲素的 C-14 位点引入磷酸基团优化产物 Minnelide 的合成路线

1.4 氟化物衍生物

由于氟原子的引入会改变化合物的亲脂性、代谢稳定性、生物利用度等,因此在药物结构优化中应用广泛。Aoyagi 等^[28]从氟元素的性质出发,利用二乙胺基三氟化硫(diethylaminosulfur trifluoride, DAST)取代 C-14 羟基得到一系列雷公藤甲素的氟代衍生物(图 5),将氟代衍生物进行体外模型实验,通过 MTT 法处理 A-549、HT-29 癌细胞并计算 IC_{50} ,产物

5a 为 $3.0 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ (A-549) 和 $0.24 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ (HT-29),产物 5b 为 $0.42 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ (A-549) 和 $0.06 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ (HT-29),证明这些氟代衍生物的癌细胞毒性高于雷公藤甲素,通过对比 β 羟基氟代产物 5a 和氟代产物 5b 的 IC_{50} ,发现前者比后者的活性高 8 倍,说明将 C-14 位点转化为氟原子可以提高细胞毒性,同时 C-14 位点的立体化学性质对细胞毒性存在影响。

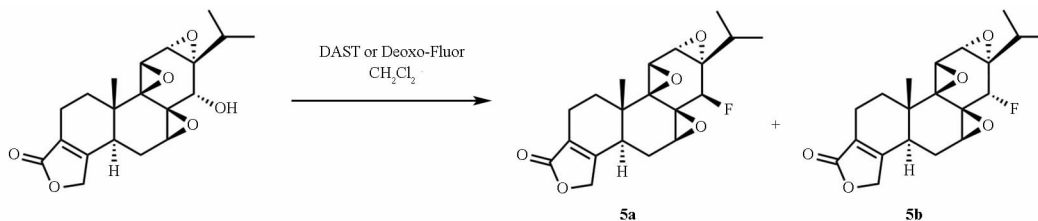


图 5 雷公藤甲素的 C-14 羟基的两种氟代产物合成路线

1.5 雷公藤内酯三醇(TP-3-OH)和丙烯酸雷公藤甲素酯(TPO)

Wang 等^[29]将雷公藤内酯醇解于磷酸缓冲溶液(pH 4.0)中加热回流 48 h 后,冷却至室温,通过二氯甲烷萃取,并用饱和氯化钠溶液、水洗涤,浓缩后得白色固体 TP-3-OH(图 6),并以雷公藤内酯醇(triptolide, TPL)和 4-二甲基氨基吡啶为原料合成了 TPO(图 6),通过与 TPL 组比较, $50, 100 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度条件下 TP-3-OH、TPO 组的人胚胎肝细胞 LO2 细胞培养上清中的乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)活性明显降低,同时通过 MTT 法检测药物对肝癌细胞增殖的影响,对 TPO 直接给药浓度为 25、50、 $100 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 下的肝癌细胞增殖情况进行检测,结果表明, TPO 对 HepG2、Hep3B、SMMC-7721 肝癌细胞具有明显增殖抑制作用,而 TP-3-OH 的抑制作用不明显。Zheng

等^[30]从 Nrf2/Keap1 信号通路出发,探究了雷公藤内酯三醇对雷公藤甲素诱导小鼠肝损伤模型的肝脏氧化应激和炎症的影响,通过检测小鼠血清谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)水平并使用苏木素-伊红(hematoxylin-eosin staining, HE)染色综合评估小鼠的肝损伤程度,并最终证明在腹腔注射 $200 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 雷公藤内酯三醇 24 h 的情况下能够抑制氧化应激和炎症反应,从而降低雷公藤甲素对肝脏的损伤,降低其对肝脏细胞的毒性。

1.6 葡萄糖、氨基酸和多肽与雷公藤甲素结合物

通过在 C-14 位点引入氨基酸、多肽等基团可有效提高对癌细胞的靶向性。Liu 等^[31]通过在 C-14 位点以琥珀酸酯键连接葡萄糖,设计合成了 6 种雷公藤甲素-葡萄糖偶联物(TG1 α 、TG1 β 、TG2、TG3、TG4 和 TG6)的位置异构体

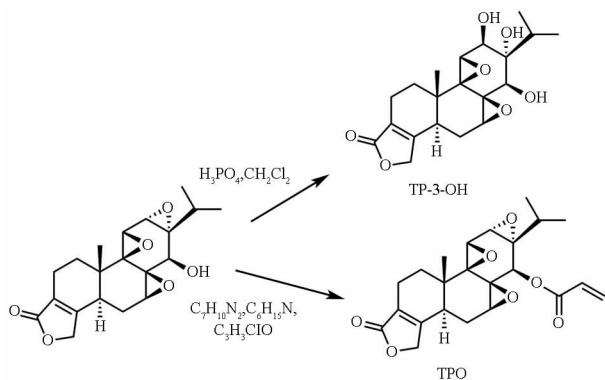


图6 雷公藤内酯三醇 (TP-3-OH) 和丙烯酸雷公藤甲素酯 (TPO) 的合成路线

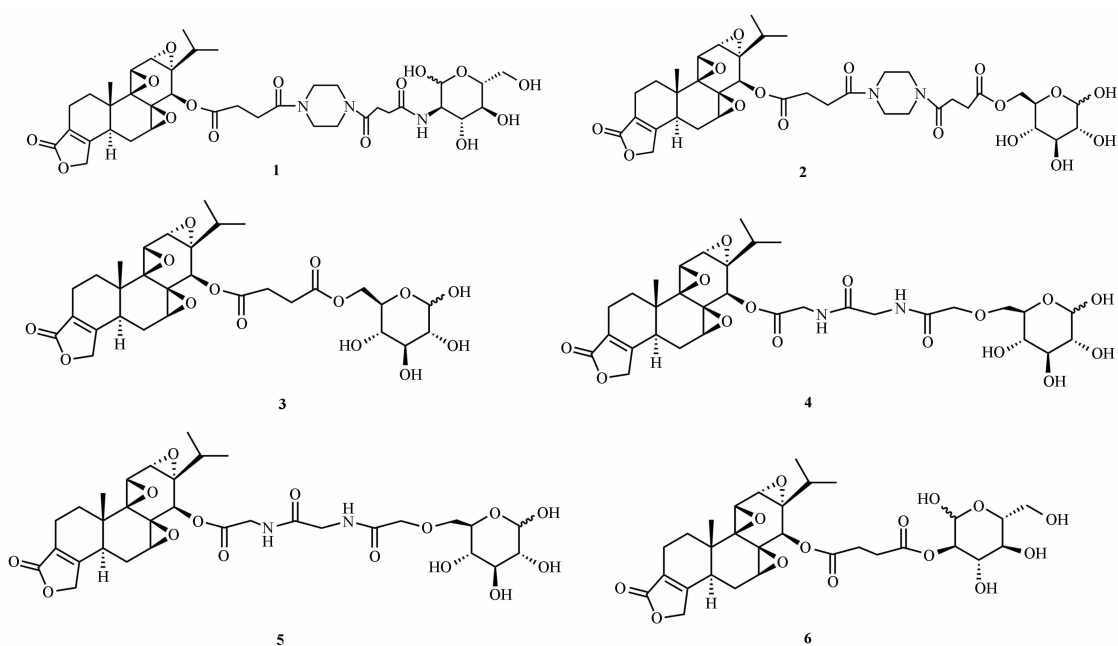


图7 6种雷公藤甲素-葡萄糖偶联物的结构式

实验,实验中所采用的 HUVEC 具有类似肿瘤新生血管的作用,其细胞表面有着高表达氨肽酶 N (aminopeptidases N, CD13),而 CD13 是肿瘤血管生成的重要调节因子,该因子在正常细胞上表达较少,在肿瘤新生血管的内皮细胞上高度表达,通过将雷公藤甲素和 NGR-TP-LPs 进行对比,给药浓度为 $6.25 \sim 100 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$,给药时程为 48 h, IC_{50} 分别为 (18.19 ± 0.75) 和 $(11.02 \pm 0.88) \text{ nmol} \cdot \text{mL}^{-1}$,说明 NGR-TP-LPs 对 HUVECs 细胞抑制作用增强。Xu 等^[34] 制备了负载雷公藤甲素的 Asn-Gly-Arg (NGR) 肽偶联 mPEG2000-DSPE 靶向脂质体 (NGR-PEG-TP-LPs) 以诱导肿瘤血管正常化,同时增加肿瘤细胞对放疗的敏感性,并评估了 NGR-PEG-TP-LPs 治疗后肿瘤血管的结构和功能,其结果显示 NGR-PEG-TP-LPs 可以调节肿瘤血管正常化,增加肿瘤微环境的含氧量,提高放疗效果。此外,同时进行的肝和肾毒性测试表明,NGR-PEG-TP-LPs 在癌症治疗中的应用是安全的。

(图7),并通过实验证明其在高表达葡萄糖转运蛋白 (recombinant glucose transporter 1, Glut-1) 的肿瘤细胞和低表达 Glut-1 的非肿瘤细胞之间具有选择性细胞毒性。Jian 等^[32] 对糖基化的雷公藤甲素进行小鼠肝癌细胞实验,发现糖基化的雷公藤甲素衍生物在高表达 Glut-1 的细胞上摄取明显提高,显示出更好的抗肝癌活性和更小的毒副作用。

Wang 等^[33] 通过薄膜分散法制备了精氨酸-甘氨酸-天冬酰胺 (Asn-Gly-Arg, NGR) 多肽修饰的雷公藤甲素脂质体 (NGR-TP-LPs, 图8),经过检测所得脂质体 NGR-TP-LPs 的平均粒径为 330.0 nm,多分散系数为 0.266, Zeta 电位为 +8.45 mV,包封率为 65.10%,通过对人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 进行细胞

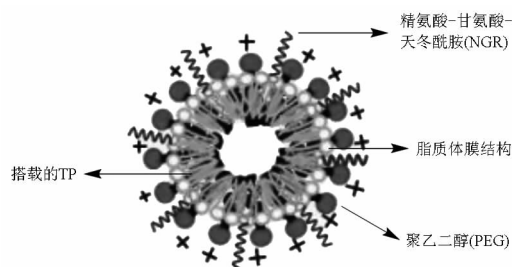


图8 精氨酸-甘氨酸-天冬酰胺多肽修饰的雷公藤甲素脂质体 (NGR-TP-LPs) 的示意图^[35]

Tian 等^[36] 用七聚精氨酸 (hepta arginine, R7) 对 C-14 羟基进行修饰,得到了 TP-S-S-CR7 衍生物 (图9),通过与雷公藤甲素比较,发现 TP-S-S-CR 的浓度为 1 和 $0.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,可大幅度降低对人永生表皮细胞 (human immortalized epidermal cells, HaCaT) 的毒性,同时证明在给药 6 ~ 12 h 后能在血浆中

检测到雷公藤甲素的存在,因此证明了 TP-S-S-CR 相比于雷公藤甲素具有更强的经皮渗透活性和缓释能力。

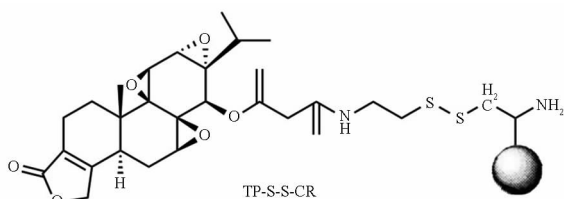


图9 多肽修饰产物 TP-S-S-CR 的结构式

1.7 基于NQO1还原酶的雷公藤甲素结构优化

由于NQO1在肝癌细胞和正常肝细胞中的表达差异,在实体瘤中NQO1还原酶的含量一般偏高,因而可以通过前药原理设计含有氢醌结构的药物,NQO1的生物激活作用与醌基团代谢有关,含有醌基团的抗癌化合物作为一种细胞毒性

药物只有在有高NQO1活性时才发挥作用。药物进入体内后,经该酶还原后释放出药物并发挥药理活性,从而提高药物在肿瘤部位的靶向性。Liu等^[37]通过在C-14羟基引入不同醌丙酸结构,合成了一系列靶向性衍生物,最终找到了高效低毒的NQO1靶向性药物CX-23(图10)。Xu等^[38]通过MTT法测定了其抑制A549肺癌细胞增殖活性,其结果IC₅₀为52.4 nmol·L⁻¹,进一步证明CX-23能显著性抑制肺癌细胞的增殖。大鼠的药动学体内实验证明,此药物进入体内5 min后达到最大血药浓度,达峰浓度为124 μg·L⁻¹,浓度为1 mg·kg⁻¹的CX-23经过腹腔注射、静脉注射后在脑组织中AUC和血浆中AUC的比值(AUC_{brain}/AUC_{plasma})分别为12.5%和13.1%,其结果证明CX-23能够透过血脑屏障进入脑组织,表明CX-23对肺癌脑转移患者有潜在治疗效果。由于此药需经过癌细胞中所生成的NQO1还原酶作用才会释放雷公藤甲素,因此能显著减少药物提前转化为雷公藤甲素产生的毒副作用,提高了药物的靶向性。

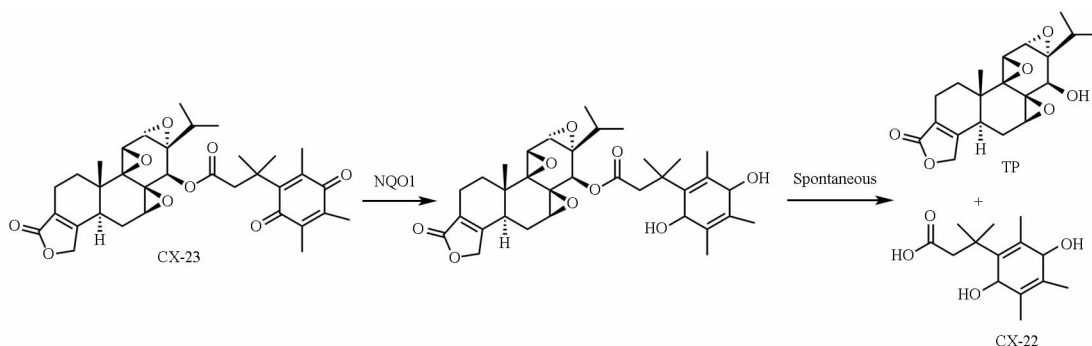


图10 醌NADH脱氢酶1(NQO1)靶向性药物CX-23及其在体内的代谢途径

2 环氧基团的结构优化

2.1 C-12,13-α-环氧基的结构优化

雷公藤甲素共有3个环氧基,大量研究表明雷公藤甲素的环氧基与其药物活性有直接关系,在3个环氧基中C-12,13-α-环氧基的空间位阻最小,容易受到亲核试剂的进攻,可在进攻后开环成为修饰点位。Yu等^[39]首次通过进攻C-12,13-α-环氧键得到开环产物雷公藤氯内酯醇(X1)、雷公藤溴内酯醇(X2)和雷公藤丙硫基内酯醇(X3)(图11),其中X1和X2仍具有免疫抑制活性,同时两者的细胞毒性降低,而X3的免疫抑制活性明显降低。其原因是X1和X2在体内被酶催化转化为雷公藤甲素,进而发挥药效。

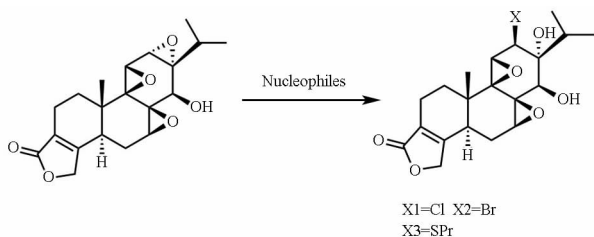


图11 雷公藤甲素的C环C-12,13-α-环氧键开环产物的合成路线

为提高雷公藤甲素的水溶性,Musser等^[40]在打开C-12,13-α-环氧基团后,进一步引入甲苯磺酰基、硝酸盐、磷酸基团等良好的离去基团(产物为R1-R3,图12),从而提高了雷公藤甲素的水溶性,这一系列结构优化产物在体内均表现出良好的水溶性。通过MTT法对小鼠的脾细胞进行细胞毒性评估,证明一系列结构优化产物相较于雷公藤甲素能够降低细胞毒性。

2.2 C-7,8-α-环氧基的结构优化

C-7,8-α-环氧基相比于C-12,13-α-环氧基空间位阻较大,且不易修饰,Jung等^[41]通过对C-7,8-α-环氧基进行开环得到5种衍生物(图13),通过在佐剂性关节炎大鼠模型体内实验,通过腹腔给药,以药物浓度为2和4 mg·kg⁻¹持续18 d,结果表明,其药物活性低于雷公藤甲素,因此证明C-7,8-α-环氧基结构的完整性对雷公藤甲素的药物活性至关重要。

Xu等^[42]对C-7,8-α-环氧基进行结构优化,得到了两种化合物(图14)。对这两种化合物以药物浓度20~100 nmol·L⁻¹,给药时程为24 h进行人胶质瘤细胞U251和人前列腺癌细胞PC-3的细胞毒性实验,给药方式为直接给药。结果同样发现雷公藤甲素衍生物的药物抗肿瘤活性基本丧失。因此再一次证明C-7,8-α-环氧基的三维结构完整性是雷公藤甲素药物活性的基本保障。

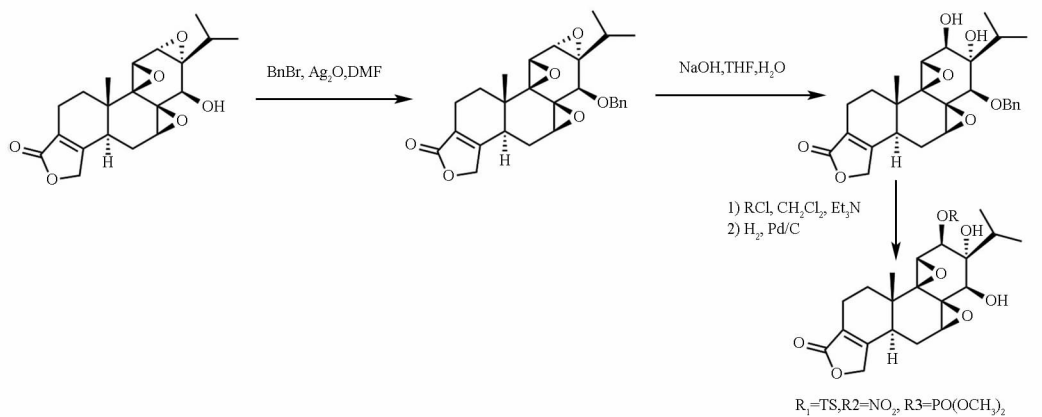


图 12 C-12,13- α -环氧基团引入甲苯磺酰基、硝酸盐、磷酸基团产物的合成路线

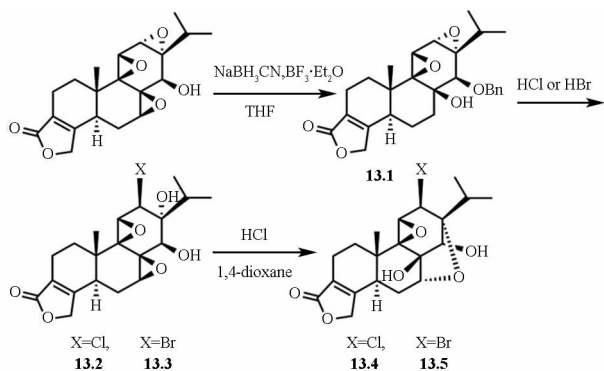


图 13 5 种 C-7,8- α -环氧基开环衍生物的合成路线

2.3 C-9,11- β -环氧基的结构优化

C-9,11- β -环氧基与 C-12,13- α -环氧基相比空间位阻较大,不易修饰,Zhou 等^[43]通过氧化还原法得到了 3 种 C-9,11- β -环氧键开环修饰的类似物(图 15),并对这 3 种化合物进行 SKOV-3 卵巢癌细胞和 PC-3 前列腺癌细胞的 MTT 细胞毒性测定,通过直接给药的方式,以药物浓度为 10 ~ 100 nmol · L⁻¹,给药时程为 24 h 进行实验,结果发现其中 15.2 化合物的细胞毒性未下降,其余两种细胞毒性均降低。因此说明 C-9,11- β -环氧键的完整性在雷公藤甲素的抗癌活性中发挥着重要的作用。

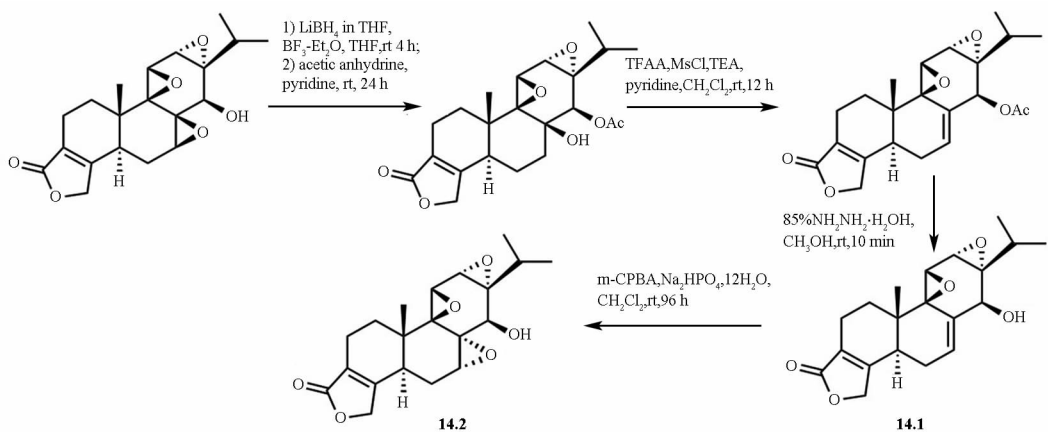


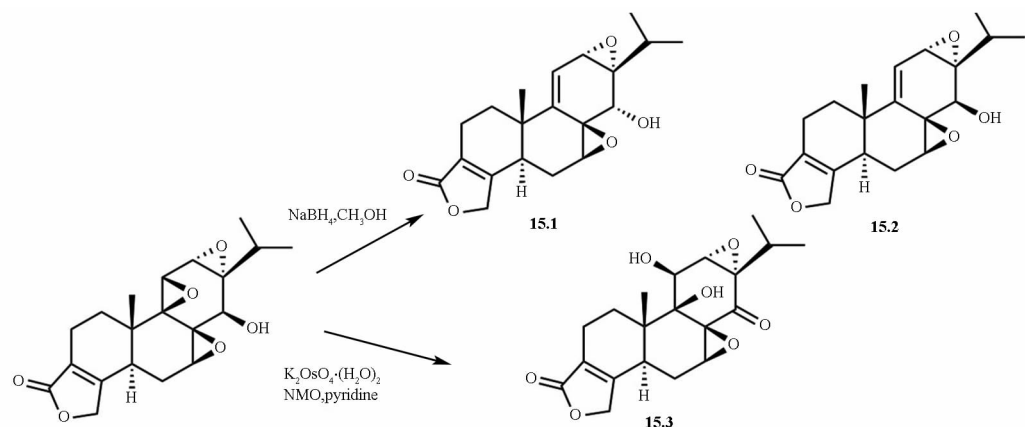
图 14 两种 C-7,8- α -环氧基开环衍生物的合成路线

在对 C-12,13- α -环氧基、C-7,8- α -环氧基、C-9,11- β -环氧基的结构优化过程中,经过对比可以发现,C-12,13- α -环氧基由于其空间位阻较小最容易修饰,结构优化后生物活性得到改善。另外,以上所有位点在修饰时均使优化产物的细胞毒性有所变化,证明雷公藤甲素的药物活性与环氧基团结构的完整性有密切关系。

3 不饱和五元内酯环结构优化

不饱和五元内酯环也称 D 环,大量研究表明不饱和五元

内酯环与抗肿瘤构效有直接关系。Aoyag 等^[44]将五元内酯环的 C-18 位点修饰为带甲基或乙基的咪喃环得到一系列衍生物(图 16),通过 MTT 法测定了其抑制 A549 肺癌细胞和 HT-29 人结肠癌细胞增殖活性,通过直接给药的方式,以药物浓度 10 ~ 100 nmol · L⁻¹,给药时程为 24 h 进行实验,测得衍生物的 IC₅₀值均高于雷公藤甲素。因此电子受体的不饱和五元内酯环被认为是雷公藤甲素抗肿瘤活性的必要结构,当雷公藤甲素 D 环换成电子供体的咪喃环时会导致抗肿瘤活性的下降。



NMO - *N*-甲基氧化吗啉。

图 15 3 种 C-9,11- β -环氧基结构修饰产物的合成路线

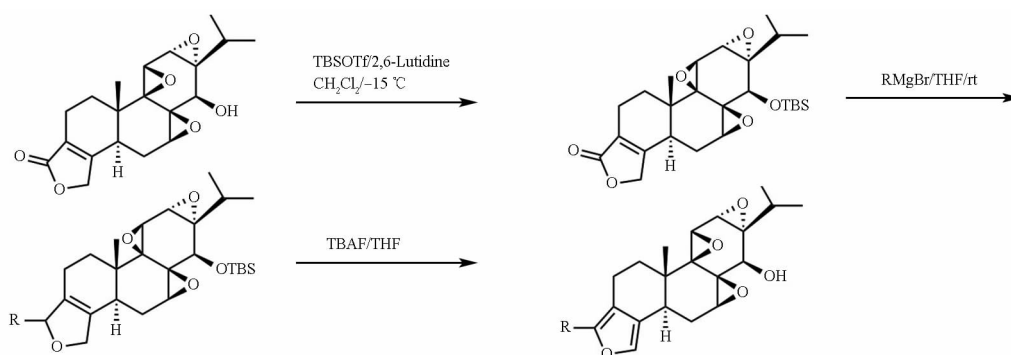


图 16 呋喃环取代不饱和五元内酯环产物的合成路线

Zhou 等^[45] 通过对比不含 D 环的雷公藤甲素类似物 **17.1**, 含呋喃环的雷公藤甲素类似物 **17.2**, 含反式丁烯内脂类雷公藤甲素类似物 **17.3** 以及丁烯酰胺类化合物 **17.4** (图 17), 并对人卵巢癌细胞 SKOV-3 和人前列腺癌细胞 PC-3 进行了抗癌活性检验, 通过直接给药的方式, 以药物浓度 $10 \sim 100 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 给药时程为 24 h 进行实验, 其结果显示除了丁烯酰胺类化合物 **17.4** 外, 其余 3 种修饰产物均失去了抗癌细胞活性, 这也进一步证明了不饱和五元内酯环和其抗肿瘤活性有着密切的联系, 同时研究者也提出 C-18 位的羧基可能对雷公藤甲素与靶向分子之间的相互作用产生重要的影响。

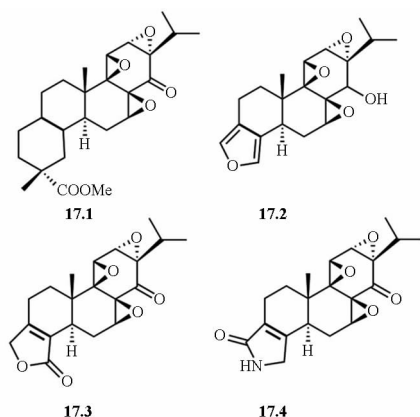


图 17 4 种 D 环修饰的雷公藤甲素衍生物

Xu 等^[46] 通过还原 C3, C4 双键得到一系列衍生物 (图 18), 并对 C-18 位带有键受体和供体的呋喃环化合物、C-19 取代物进行了研究, 并使用人前列腺癌细胞 PC-3 和人卵巢癌细胞 SKOV-3 对不饱和五元内酯环衍生物进行活性评估, 通过直接给药的方式, 以药物浓度 $10 \sim 100 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 给药时程为 24 h 进行实验, 结果显示, 通过改变不饱和五元内酯环所得到的衍生物均使细胞毒性大幅降低, 证明不饱和五元内酯环的三维结构改变会影响雷公藤甲素原有的抗肿瘤活性。

MRx102 是一种通过优化不饱和五元内酯环结构得到的衍生物 (图 19), 目前受到 MyeloRx, LLC 公司的专利保护。John 等^[47] 通过大鼠无可见有害作用水平实验 (no observed adverse effect level, NOAEL) 证明 MRx102 的安全性远高于雷公藤甲素。Carter 等^[48] 的研究显示, MRx102 对急性髓系白血病细胞株有明显的促亡作用, 在非肥胖性糖尿病/重症联合免疫缺陷 (non-obese diabetic/severe combined immunodeficiency, NOD/SCID) 小鼠静脉注射 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 持续 5 周, 半数效应剂量 (EC_{50}) 值为 $(14.5 \pm 0.6) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 通过降低 OCI-AML3 细胞内 XIAP 和 Mcl-1 蛋白水平抑制 RNA 合成, MRx102 能够提高 Ba/F3-ITD 细胞的 NOD/SCID 小鼠白血病的存活时间。Reno 等^[49] 将后皮下注射人非小细胞肺癌 (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) 细胞的免疫缺陷 (NSG) 小鼠, 以 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ MRx102 为计量静脉注射给药 2 周, 结构显示肿瘤的体积减小了 50%, 进一步证明 MRx102

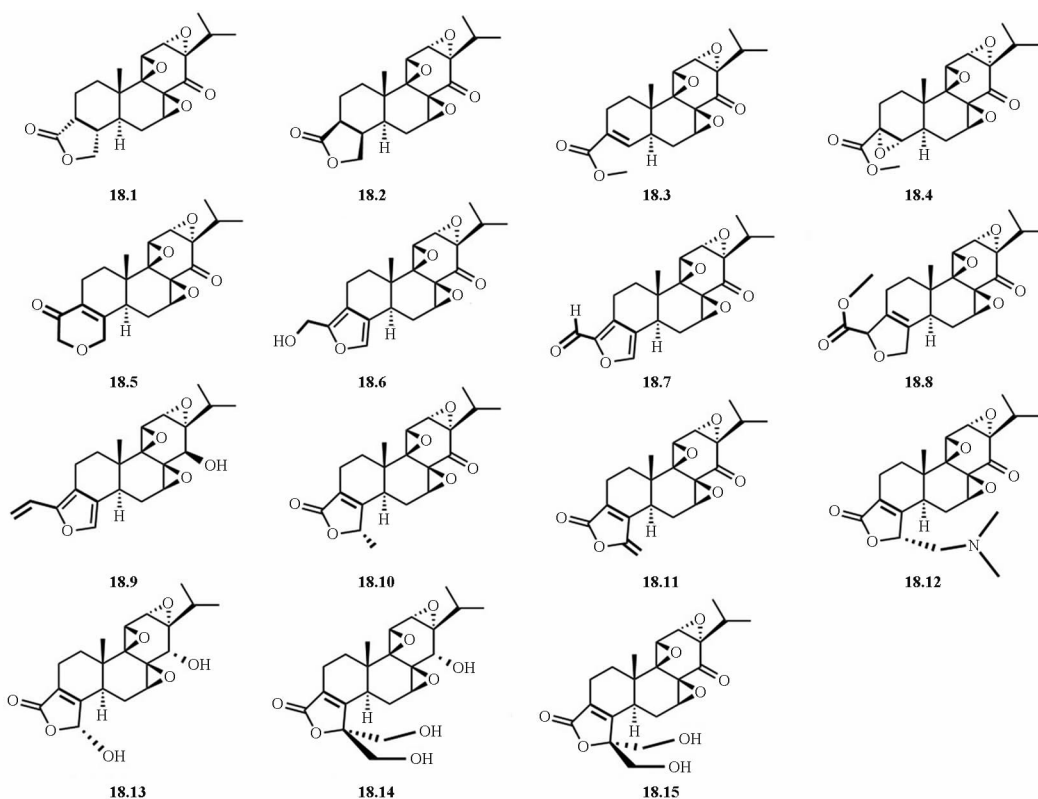


图 18 C3, C4 双键结构优化产物的结构式

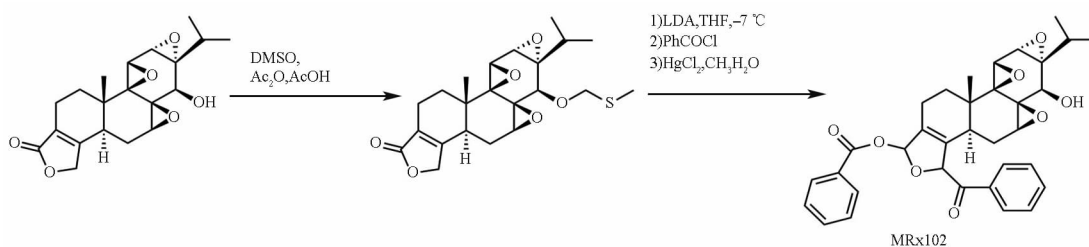


图 19 不饱和五元内酯环结构优化产物 MRx102 的合成路线

有成为 NSCLC 抑制剂的潜力,该药能显著降低 NSCLC 的增殖并刺激细胞凋亡。此外,MRx102 通过基质胶检测,证明其能有效抑制 NSCLC 细胞的迁移和侵袭。在体内,MRx102 应用于治疗 NSCLC 肿瘤的形成和转移,这与大多数肺癌提高了 Wnt 信号转导以及 Wnt 蛋白激活有关。

4 C-5,6 位的结构优化

C-5,6 位由于缺少修饰位点,目前的结构优化研究成果较少,中国科学院上海药物研究所合成的 5R-羟基雷藤甲素(雷藤舒,LLDT-8)化合物是目前较为成熟的优化产物(图 20)。LLDT-8 是雷藤甲素 C-5 位的氢被羟基取代产生的衍生物,目前已于 2012 年完成在类风湿关节炎患者的临床 I 期实验,并在 2018 年开始对艾滋病慢性异常免疫激活治疗的临床试验。Liu 等^[50]研究发现,LLDT-8 通过抑制 p65 活性和 p65 的入核,促进 Iba 的磷酸化降解阻断 NF- κ B 信号通路的活化,进而达到阻断类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)免疫炎症反应的效果。Wang 等^[51]通过以 50 nmol \cdot L⁻¹

LLDT-8 对肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 进行诱导,给药时程为 24 h,证明 LLDT-8 在抑制类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞(rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes, RA-HFLS)增殖的同时,能减轻滑膜炎,其分子机制可能与调控 Ras-p38MAPK 信号转导通路的异常活化有关。Yan 等^[52]通过以不同浓度(0、12.5、25 和 50 nmol \cdot L⁻¹)的 LLDT-8 对外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)进行给药,给药时程为 48 h,结果证明 LLDT-8 对破骨细胞有抑制作用,能抑制外周血单核细胞向破骨样细胞转化,减少破骨细胞(osteoclast, OC)的生成,抑制破骨细胞的增殖活化。

Xu 等^[42]合成了一系列雷藤甲素的 C-5, C-6 位修饰产物(图 21),并测试了它们对人胶质瘤细胞 U251 和人前列腺癌细胞 PC-3 的细胞毒性,以药物浓度 10 ~ 100 nmol \cdot L⁻¹,给药时程为 24 h 进行实验,其结果显示在 C-5, C-6 位上引入羟基、环氧化物、卤素或烯基团仍然可以使其保留细胞毒性,同时其抗癌活性略有下降。

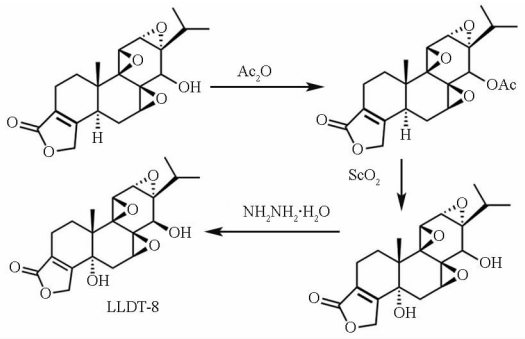


图 20 C-5,6 位结构优化产物 LLDT-8 的合成路线

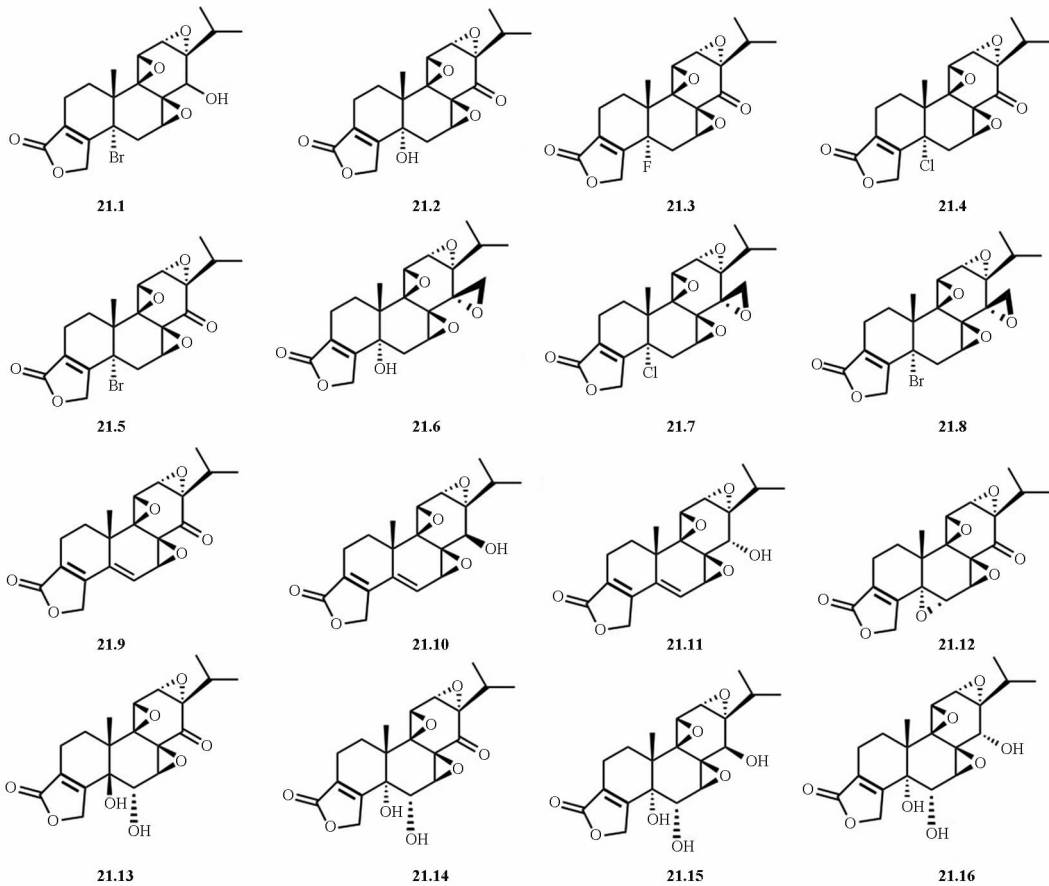


图 21 C-5,6 位结构优化产物的结构式

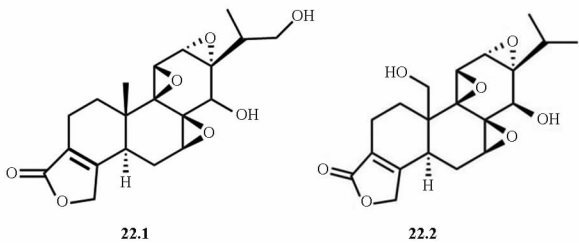


图 22 C-16 和 C-20 位结构优化产物结构式

SKOV-3 和 IC-3 的 IC_{50} 分别为 7.69 和 $7.56 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 其细胞毒性大幅下降, 可见 C-20 位的甲基可能在维持整个雷公藤甲素分子的电子性质方面起着关键作用, 对于保持细胞毒

5 C-16 和 C-20 位的结构优化

Xu 等^[53-54] 对 C-16 和 C-20 位进行修饰得到了 16-羟基雷公藤甲素(化合物 22.1, 图 22) 和 20-羟基雷公藤甲素(化合物 22.2, 图 22) 两种结构修饰产物, 并进行了初步的构效关系研究。其中 16-羟基雷公藤甲素通过直接给药的方式, 以药物浓度 $10 \sim 100 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 给药时程为 24 h 进行实验, 其抑制 SKOV-3 和 卵巢癌 IC-3 的 IC_{50} 分别为 0.215 和 $0.867 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 其抗肿瘤活性有所降低但细胞毒性依旧存在; 20-羟基雷公藤甲素通过直接给药的方式, 以药物浓度 $10 \sim 100 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 给药时程为 24 h 进行实验, 其抑制

性活性十分重要, 并且很容易受到引入新基团的影响。

6 总结和展望

笔者主要介绍了近年来雷公藤甲素的结构优化以及其生物活性测定(表 1)。对于其结构优化主要集中在 C-14、环氧基团、不饱和五元内酯环、C-5、C-6、C-16、C-20 等, 根据雷公藤甲素结构优化与生物活性的关系, 可以总结出以下构效关系: ①C-14 羟基的修饰主要从提高其水溶性、靶向性, 降低毒性出发, 主要采用氟原子、多肽等亲水基团和靶向基团取代来实现, 并且在癌症靶向治疗上展现出极大的前景; ②在环氧基团的结构优化过程中, 已证明雷公藤甲素的药物活性与环氧基团结构的完整性相关, 环氧基团结构的破坏往往

表 1 雷公藤甲素各类结构优化成果及其生物活性研究情况汇总

病症/癌细胞	结构优化产物	给药浓度	生物活性	参考文献
急性肾损伤	琥珀酰雷公藤甲素单酯钠 (PG490-88)	0.5 mg · kg ⁻¹	血尿素氮、血清肌酐和急性肾小管坏死显著降低,肾小管细胞凋亡的情况无显著增加	[17]
缺血/再灌注诱导的急性肺损伤	琥珀酰雷公藤甲素单酯钠 (PG490-88)	50 nmol · L ⁻¹	能显著抑制 L/R 诱导的肺损伤	[18]
人非小细胞肺癌细胞 A-549	甲胺基乙酸雷公藤甲素酯柠檬酸盐 (MC002)	20 nmol · L ⁻¹	肿瘤生长抑制率达 72.3%	[19]
	β 羟基氟代产物 5a	0.1 ~ 60 ng · mL ⁻¹	IC ₅₀ = 3.0 ng · mL ⁻¹	[28]
	β 羟基氟代产物 5b	0.1 ~ 60 ng · mL ⁻¹	IC ₅₀ = 0.42 ng · mL ⁻¹	[28]
	NQO1 靶向性药物 CX-23	1 mg · kg ⁻¹	IC ₅₀ = 52.4 nmol · L ⁻¹	[38]
	C-18 位点修饰为带甲基或乙基的咪唑环产物	10 ~ 100 nmol · L ⁻¹	抗肿瘤活性下降	[44]
人纤维肉瘤细胞 HT-1080	甲胺基乙酸雷公藤甲素酯柠檬酸盐 (MC002)	20 nmol · L ⁻¹	肿瘤生长抑制率达 58.6%	[19]
人结肠腺癌细胞 HT-29	β 羟基氟代产物 5a	0.1 ~ 60 ng · mL ⁻¹	IC ₅₀ = 0.24 ng · mL ⁻¹	[28]
	β 羟基氟代产物 5b	0.1 ~ 60 ng · mL ⁻¹	IC ₅₀ = 0.06 ng · mL ⁻¹	[28]
	C-18 位点修饰为带甲基或乙基的咪唑环产物	10 ~ 100 nmol · L ⁻¹	抗肿瘤活性下降	[44]
人喉癌细胞 Hep-2	甲胺基乙酸雷公藤甲素酯柠檬酸盐 (MC002)	50 ~ 300 nmol · L ⁻¹	IC ₅₀ = 183.58 nmol · L ⁻¹	[20]
宫颈鳞癌细胞 SiHa	Minnelide 药物	0.4 mg · kg ⁻¹	肿瘤体积减小了 42.6%	[26]
鼠多柔比星肾病	Minnelide 药物	14 μ g · kg ⁻¹	显著缓解多柔比星肾病小鼠的蛋白尿和细胞凋亡	[27]
肝癌细胞增殖	丙烯酰雷公藤甲素酯 (TPO)	25, 50, 100 nmol · L ⁻¹	对肝癌细胞具有明显增殖抑制作用	[29]
雷公藤甲素诱导的肝损伤	雷公藤内酯三醇 (TP-3-OH)	200 μ g · mL ⁻¹	抑制氧化应激和炎症反应	[30]
肿瘤新生血管	精氨酸-甘氨酸-天冬酰胺修饰的雷公藤甲素脂质体 (NGR-TP-LPs)	6.25 ~ 100 nmol · L ⁻¹	IC ₅₀ = 11.02 nmol · L ⁻¹	[33]
人永生化疗表皮细胞毒性	C-14 羟基七聚精氨酸修饰产物	1, 0.1 μ mol · L ⁻¹	大幅度降低对人永生化疗表皮细胞的毒性	[36]
人胶质瘤细胞 U251	C-7, 8- α -环氧基进行结构优化产物 14.1, 14.2	20 ~ 100 nmol · L ⁻¹	产物的药物抗肿瘤活性基本丧失	[42]
	C-5, 6 位修饰产物 21.1 ~ 21.16	10 ~ 100 nmol · L ⁻¹	在 C5, C6 位上引入羟基、环氧化物、卤素或烯基团仍然可以使其保留细胞毒性	[42]
人前列腺癌细胞 PC-3	C-7, 8- α -环氧基进行结构优化产物 14.1, 14.2	20 ~ 100 nmol · L ⁻¹	产物的药物抗肿瘤活性基本丧失	[42]
	C-9, 11- β -环氧基结构修饰产物 15.1, 15.2, 15.3	10 ~ 100 nmol · L ⁻¹	15.2 化合物的细胞毒性未下降, 15.1, 15.3 细胞毒性均降低	[43]
	丁烯酰胺类化合物 17.4	10 ~ 100 nmol · L ⁻¹	IC ₅₀ = 0.02 μ mol · L ⁻¹	[46]
	C-5, 6 位修饰产物 21.1 ~ 21.16	10 ~ 100 nmol · L ⁻¹	在 C5, C6 位上引入羟基、环氧化物、卤素或烯基团仍然可以使其保留细胞毒性	[42]
卵巢癌细胞 SKOV-3	C-9, 11- β -环氧基结构修饰产物 15.1, 15.2, 15.3	10 ~ 100 nmol · L ⁻¹	15.2 化合物的细胞毒性未下降, 15.1, 15.3 细胞毒性均降低	[43]
	丁烯酰胺类化合物 17.4	10 ~ 100 nmol · L ⁻¹	IC ₅₀ = 1.4 μ mol · L ⁻¹	[45]
	16-羟基雷公藤甲素	10 ~ 100 nmol · L ⁻¹	IC ₅₀ = 0.215 μ mol · L ⁻¹	[54]
	20-羟基雷公藤甲素	10 ~ 100 nmol · L ⁻¹	IC ₅₀ = 7.69 μ mol · L ⁻¹	[55]
急性髓系白血病细胞	MRx102	3 mg · kg ⁻¹	EC ₅₀ = 14.5 nmol · L ⁻¹	[48]
非小细胞肺癌 NSCLC	MRx102	1 mg · kg ⁻¹	肿瘤的体积减小了 50%	[49]
类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞增殖	LLDT-8	50 nmol · L ⁻¹	抑制类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞增殖的同时,能减轻滑膜炎症	[51]
类风湿关节炎细胞增殖转化	LLDT-8	25, 50 nmol · L ⁻¹	能抑制外周血单核细胞向破骨样细胞转化	[52]
卵巢癌 IC-3	16-羟基雷公藤甲素	10 ~ 100 nmol · L ⁻¹	IC ₅₀ = 0.867 μ mol · L ⁻¹	[53]
	20-羟基雷公藤甲素	10 ~ 100 nmol · L ⁻¹	IC ₅₀ = 7.56 μ mol · L ⁻¹	[54]
佐剂性关节炎	卤代试剂对 C-7, 8- α -环氧基开环产物 13.1 ~ 13.5	2, 4 mg · kg ⁻¹	药物活性降低	[41]

注: NQO1 - 醌 NADH 脱氢酶 1; IC₅₀ - 半数抑制浓度; EC₅₀ - 半数效应浓度。

会导致细胞毒性的大幅下降; ③ 不饱和五元内酯环被证明与抗肿瘤活性有直接关系, 部分对不饱和五元内酯环的改造会导致细胞毒性的下降。④ C-5, 6 位的结构优化如羟基取代已证明在降低毒性的同时, 表现出对自身免疫性疾病和移植排斥反应的抑制作用。⑤ C-20 位的甲基与保持细胞毒性活性相关, 破坏 C-20 位的甲基会导致抗肿瘤活性大幅下降。以上构效关系可为雷公藤甲素的结构优化以期降低雷公藤甲素毒副作用、提高水溶性、提高肿瘤靶向性提供参考和思路。

目前虽然在 C-14、环氧基团、不饱和五元内酯环等点位

的结构优化已有了许多成果, 但进入临床试验的结构修饰产物依旧很少, 相信随着对雷公藤甲素构效关系的深入研究, 定会有更多的高效、安全的结构修饰产物进入临床试验, 并为雷公藤甲素的临床应用提供更多选择。这将为治疗炎症和肿瘤等疾病提供新的药物策略, 为临床医学的相关领域带来重要的突破。

REFERENCES

- [1] DING Z H, ZHANG Y Q, LIN N. The research status and prospect of the "substance-efficacy/toxicity-target" association of tra-

- ditional Chinese medicine TwHF were discussed from the lipid metabolism pathway [J]. *Chin J Pharmacovigil* (中国药物警戒), 2023, 20(5):489-495.
- [2] YAN Y Y, ZHANG Z Q, ZENG H H, *et al.* Adverse effects of triptolide and the progress of toxicity reduction study[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*(中华中医药学刊), 2021, 39(11):139-143.
- [3] JIE G, YIFENG Z, XIHONG L, *et al.* Triptolide: pharmacological spectrum, biosynthesis, chemical synthesis and derivatives [J]. *Theranostics*, 2021, 11(15):7199-7221.
- [4] JIAN G, ZHENG L, FEI Z, *et al.* Triptolide inhibits oxidative stress and inflammation via the microRNA-155-5p/brain-derived neurotrophic factor to reduce podocyte injury in mice with diabetic nephropathy[J]. *Neurosci Lett*, 2022, 13(5):12275-12288.
- [5] LIU Q. Triptolide and its expanding multiple pharmacological functions[J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(3):377-383.
- [6] BAI S, HU Z, YANG Y, *et al.* Anti-inflammatory and neuroprotective effects of triptolide via the NF- κ B signaling pathway in a rat MCAO model[J]. *Anat Rec*, 2016, 299(2):256-266.
- [7] YUAN K, LI X, LU Q, *et al.* Application and mechanisms of triptolide in the treatment of inflammatory diseases-a review[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10(1):164-169.
- [8] LIU X L, WANG R N, FU X C, *et al.* Exploring the mechanism of autophagic death of cervical cancer-resistant cells induced by tretinoin based on the JAK2/STAT3 signalling pathway[J]. *Chin Pharm J*(中国药理学杂志), 2022, 57(24):2099-2107.
- [9] SHAO H, MA J, GUO T, *et al.* Triptolide induces apoptosis of breast cancer cells via a mechanism associated with the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Exp Therapeutic Med*, 2014, 8(2):505-508.
- [10] JIANG L, SHESTOV A A, SWAIN P, *et al.* Reductive carboxylation supports redox homeostasis during anchorage-independent growth[J]. *Nature*, 2016, 532(7598):255-258.
- [11] ZHAO J, XIE C, WANG K, *et al.* Comprehensive analysis of transcriptomics and metabolomics to understand triptolide-induced liver injury in mice [J]. *Toxicol Lett*, 2020, 333(880):290-302.
- [12] SUN L, LI H, HUANG X, *et al.* Triptolide alters barrier function in renal proximal tubular cells in rats[J]. *Toxicol Lett*, 2013, 223(1):96-102.
- [13] MA B, QI H, LI J, *et al.* Triptolide disrupts fatty acids and peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) levels in male mice testes followed by testicular injury: a GC-MS based metabolomics study[J]. *Toxicology*, 2015, 336(1):84-95.
- [14] YIFENG Z, JIE G, LIN M, *et al.* Tandemly duplicated CYP82Ds catalyze 14-hydroxylation in triptolide biosynthesis and precursor production in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Nat Comm*, 2023, 14(1):875-880.
- [15] DANIEL C, DUVAL C, AZAROUAL N, *et al.* Complexation of triptolide and its succinate derivative with cyclodextrins: affinity capillary electrophoresis, isothermal titration calorimetry and $^1\text{H-NMR}$ studies[J]. *J Chromatogr A*, 2011, 1218(48):8708-8714.
- [16] KITZEN I, DE J M, LAMERS C, *et al.* Phase I dose-escalation study of F60008, a novel apoptosis inducer, in patients with advanced solid tumours[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(10):1764-1772.
- [17] KIM H J, RAVICHANDRAN K, OZKOK A, *et al.* The water-soluble triptolide derivative PG490-88 protects against cisplatin-induced acute kidney injury[J]. *J Pharm Exp Therap*, 2014, 349(3):518-525.
- [18] PAO H P, LIAO W I, WU S Y, *et al.* PG490-88, a derivative of triptolide, suppresses ischemia/reperfusion-induced lung damage by maintaining tight junction barriers and targeting multiple signaling pathways[J]. *Int Immunopharm*, 2019, 68(1):17-29.
- [19] JIN Y H, WANG Y Z, SU D, *et al.* Study on the tumor growth inhibitory effect of MC002 on A-549 and HT-1080 hormonal mice [J]. *Chin Pharmacol Bull*(中国药理学通报), 2008(9):1196-1199.
- [20] SHI H, GUO S S, SHI Y J, *et al.* MC002 induces Hep-2 apoptosis in human laryngeal cancer cells and its mechanism of action [J]. *Mod Med J Chin*(中国现代医药杂志), 2011, 13(6):1-4.
- [21] ZHUANG X, LIU P, ZHANG Y, *et al.* Simultaneous determination of triptolide and its prodrug MC02 in dog blood by LC-MS/MS and its application in pharmacokinetic studies[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(1):131-137.
- [22] NOEL P, HOFF V D D, SALUJA K A, *et al.* Triptolide and its derivatives as cancer therapies[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2019, 40(5):327-341.
- [23] GREENO E, BORAZANCI E, GOCKERMAN J, *et al.* CT207: phase I dose escalation and pharmacokinetic study of 14-*O*-phosphonoxyethyl-triptolide[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(S15):18-22.
- [24] SATISH P, LEV G L, ROBERT J S, *et al.* Phosphonoxyethyl prodrug of triptolide: synthesis, physicochemical characterization, and efficacy in human colon adenocarcinoma and ovarian cancer xenografts[J]. *J Med Chem*, 2015, 58(23):9334-9344.
- [25] TONG L. Synthesis of triptolide analogs targeting fibroblast-activated proteins and study of their activity[D]. Shanghai:Shanghai University of Chinese Medicine, 2020.
- [26] VIVEK R, CHRISTOPHER H D, PETER W, *et al.* Minnelide, a prodrug, inhibits cervical cancer growth by blocking HPV-induced changes in p53 and pRb[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(5):2202-2214.
- [27] JI B, LIU J, MA Y, *et al.* Minnelide markedly reduces proteinuria in mice with adriamycin nephropathy by protecting against podocyte injury[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2023, 195(12):7379-7396.
- [28] AOYAGI Y, HITOTSUYANAGI Y, HASUD T, *et al.* Fluorination of triptolide and its analogues and their cytotoxicity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(7):2459-2463.
- [29] WANG Y, HAN L Q, YANG Y Q, *et al.* Studies on the effects of tretinoin derivatives on the proliferation and apoptosis of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*(中药新药与临床药理), 2022, 33(1):14-19.
- [30] ZHENG B D, WANG X W, WANG S Y, *et al.* Inhibition of oxidative stress and inflammation by tretinoin lactone triolide attenuates triptolide-induced liver injury via the Nr2/Keap1 signaling pathway[J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*(中药新药与临床药理), 2023, 34(4):509-519.
- [31] YAN L, JIAQING H, MIN W, *et al.* Design, synthesis of novel triptolide-glucose conjugates targeting glucose transporter-1 and their selective antitumor effect[J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 238(1):1-17.
- [32] JIAN X, FENG P, TENGCONG L, *et al.* Glycosylated triptolide affords a potent *in vivo* therapeutic activity to hepatocellular carcinoma in mouse model[J]. *Med Chem Res*, 2022, 32(2):254-270.
- [33] WANG J, CAI X J, NI J J. Preparation of NGR peptide-modified triptolide liposomes and preliminary study on the inhibitory effect on human umbilical vein endothelial cells[J]. *China Pharm*(中国药师), 2019, 22(6):1141-1142,1153.

- [34] XU Y Y, CHEN Y H, JIN J, *et al.* Modulating tumour vascular normalisation using triptolide-loaded NGR-functionalized liposomes for enhanced cancer radiotherapy [J]. *J Liposome Res*, 2023;1-7.
- [35] TAN X T. Preparation of mitochondria-targeted liposomes of tretinoin meglumine and anti-pancreatic cancer studies[D]. Hainan: Hainan University of Chinese Medicine, 2022.
- [36] TIAN T. Studies on the percutaneous absorption and local toxicity of triptolide peptide derivatives[D]. Dalian: Dalian University of Technology, 2020.
- [37] LIU M, SONG W, DU X, *et al.* NOO1-selective activated pro-drug of triptolide; synthesis and antihepatocellular carcinoma activity evaluation [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2018, 9(12):1253-1257.
- [38] XU L. Anti-lung cancer activity of triptolide derivative CX-23 and its pharmacokinetics in rats[D]. Hubei: Hubei University, 2021.
- [39] YU D Q, ZHANG D M, WANG B, *et al.* Structural modifications in triptolide[J]. *Acta Pharm Sin(药学报)*, 1992(11):830-836.
- [40] QI M Y. Immunosuppressive compounds and methods; Canada, CA2248266C[P]. 20071023.
- [41] WICKRAMARATNE M. Novel triptolide derivatives useful in the treatment of autoimmune diseases; Germany, DE69822297 [P]. 20040729.
- [42] XU H, CHEN Y, TANG H, *et al.* Semisynthesis of triptolide analogues: effect of B-ring substituents on cytotoxic activities[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(24):5671-5674.
- [43] ZHOU B, MIAO Z, DENG G, *et al.* Synthesis and biological evaluation of novel triptolide analogues for anticancer activity[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(21):6217-6221.
- [44] AOYAGI Y, HITOTSUYANAGI Y, HASUDA T, *et al.* Semisynthesis of triptolide analogues: effect of γ -lactone and C-14 substituents on cytotoxic activities[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(10):3046-3049.
- [45] ZHOU B, LI X, TANG H, *et al.* Total synthesis of novel D-ring-modified triptolide analogues; structure-cytotoxic activity relationship studies on the D-ring of triptolide[J]. *Org Biomol Chem*, 2011, 9(1):3176-3179.
- [46] HONGTAO X, HUANYU T, HUIJIN F, *et al.* Design, synthesis and structure-activity relationships studies on the D ring of the natural product triptolide[J]. *Chem Med Chem*, 2014, 9(2):290-295.
- [47] JOHN M F, JINHUA A, BING Z C, *et al.* Preclinical antileukemic activity, toxicology, toxicokinetics and formulation development of triptolide derivative MRx102 [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(5):961-974.
- [48] CARTER B Z, MAK D H, SHI Y, *et al.* MRx102, a triptolide derivative, has potent antileukemic activity *in vitro* and in a murine model of AML[J]. *Leukemia*, 2012, 26(3):443-450.
- [49] THERESA A R, SUN-WING T, JUN W, *et al.* The triptolide derivative MRx102 inhibits Wnt pathway activation and has potent anti-tumor effects in lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1):1-10.
- [50] LIU J, TANG P, ZUO J P, *et al.* Effect of LLDT-8 on NF- κ B signaling pathway in rheumatoid arthritis synoviocytes[J]. *Current Immunol(现代免疫学)*, 2018, 38(4):265-270.
- [51] WANG R S, LIU J, TONG P, *et al.* Pro-apoptotic, anti-inflammatory and modulatory effects of retensol on TNF- α -induced synovial fibroblasts in human rheumatoid arthritis and on the ras-MAPKs signaling pathway[J]. *J Shanghai Univ Tradit Chin Med(上海中医药大学学报)*, 2016, 30(3):82-87.
- [52] YAN Y, HE D Y, NIE H, *et al.* Studies on the mechanism of action of LLDT-8 on the transformation of monocytes to osteoblast-like cells in rheumatoid arthritis[J]. *Shanghai Med Pharm J(上海医药)*, 2022, 43(8):19-24,41.
- [53] XU H, TANG H, FENG H, *et al.* Divergent total synthesis of triptolide, triptonide, triptolide, 16-hydroxytriptolide, and their analogues[J]. *J Org Chem*, 2014, 79(21):10110-10122.
- [54] XU H, TANG H, YANG Z, *et al.* Synthesis and biological evaluation of 20-hydroxytriptonide and its analogues[J]. *Tetrahedron*, 2014, 70(19):3107-3115.

(收稿日期:2023-08-29)