

本文引用:张来宾,吕洁丽.天然倍半萜类环氧酶-2抑制剂研究进展[J].新乡医学院学报,2017,34(2):83-85. DOI:10.7683/xyxyxb.2017.02.001.

【国家自然科学基金专题述评】

天然倍半萜类环氧酶-2抑制剂研究进展

张来宾, 吕洁丽

(新乡医学院药学院,河南 新乡 453003)

摘要: 倍半萜是天然产物中一类重要的萜类成分,广泛存在于植物、微生物、海洋生物等生物体中,具有抗肿瘤、抗炎、抗菌及抗病毒等多种生物活性。环氧酶-2(COX-2)是抗炎、抗肿瘤等药物的作用靶点之一,其抑制剂可用于多种疾病的治疗,具有较好的应用前景。本文总结了天然倍半萜类 COX-2 抑制剂的最新研究进展,旨在为天然倍半萜类化合物的开发、利用提供参考。

关键词: 天然产物;倍半萜;环氧酶-2

中图分类号: R931 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2017)02-0083-03

临床应用的药物约 1/3 以上源自于天然产物,它们直接来自于天然产物或是以天然产物为先导进一步发展而来的衍生物、类似物、全合成产物,天然产物是药物发现的源泉之一。我国天然产物丰富,种类繁多,中药临床应用历史悠久,为药物先导化合物的发现提供了得天独厚的优势。倍半萜是一种含有 3 个异戊二烯单位和 15 个碳原子的萜类化合物,广泛存在于植物、微生物、海洋生物及某些昆虫中,具有抗肿瘤、抗菌、抗病毒、抗炎镇痛、免疫抑制、昆虫拒食等多种生物活性^[1-4]。环氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)是前列腺素(prostaglandin, PG)合成过程中的一种重要限速酶^[5],在大部分炎症和肿瘤等病变组织中高表达,因此,COX-2 抑制剂已成为抗炎和抗肿瘤药物等的研究热点。本文总结了天然倍半萜类 COX-2 抑制剂的最新研究进展,旨在为倍半萜类化合物的开发、利用提供理论参考。

1 COX-2

COX-2 是催化花生四烯酸(arachidonic acid, AA)生成 PG、前列环素和血栓烷的重要限速酶之一。COX-2 为诱生型的酶,其基因位于染色体 1p25.2~25.3,全长 8.3 kb,在正常组织中几乎不表达,但能被多种刺激因素如炎症、生长因子、细胞因子和某些癌蛋白等诱导而表达,参与炎症和肿瘤的发生、发展、侵袭和转移,在多种肿瘤组织中高表达,

如胃癌、肺癌、食管癌、大肠癌及膀胱癌等;在炎症组织中可被多种因子所诱导,其水平将以 8~10 倍的速度急剧增长,引起炎症部位的 PG 水平增加,促进炎症反应和组织损伤。COX-2 促进肿瘤发生的机制主要包括促进 PG 合成、诱导前致癌物活化、抑制凋亡、促进肿瘤新生血管形成、增加肿瘤细胞浸润与转移、免疫抑制等。研究表明,COX-2 在脑缺血、癫痫、动脉粥样硬化、神经退行性疾病中起重要作用^[5-10]。因此,COX-2 抑制剂可用于多种疾病的治疗,尤其是在炎症和肿瘤疾病的治疗中起着重要作用。

2 天然倍半萜类 COX-2 抑制剂

2.1 愈创木烷型 AL-ATTAS 等^[11]研究 *Costusspeciosus* 的根茎的抗炎活性成分,从其甲醇提取物的正己烷-氯仿萃取物中分离得到 2 个愈创木烷型倍半萜内酯 dehydrodihydrocostus lactone(化合物 1)和 dehydrocostus lactone(化合物 2)(图 1),活性评价结果显示,2 个化合物具有很好的抗炎活性,能够降低促炎细胞因子白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)水平,抑制靶酶 COX-2 和脂氧化酶-5 活性,减少炎症产物前列腺素 E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)的生成。在此之前, PARK 等^[12]研究发现,化合物 2 能够抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的 RAW264.7 细胞中 COX-2 和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达,以及一氧化氮(nitric oxide, NO)和 PGE₂ 的生成,并且呈剂量依赖性;此外,还能降低盲肠结扎穿孔法诱导的败血症小鼠血清中 IL-1 β 和 TNF- α 的水平,阻止巨噬细胞对肝脏组织的浸润。

DOI:10.7683/xyxyxb.2017.02.001

收稿日期:2016-10-27

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:31400305);河南省教育厅科学技术研究项目(编号:14A360012)。

作者简介:张来宾(1979-),男,河南新乡人,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:中药效应物质基础。

HU 等^[13]从中药南刘寄奴中分离得到 2 个新的愈创木烷型倍半萜内酯 artemanomalides A 和 B(化合物 3 和化合物 4)(图 1), 2 个化合物均显示出 COX-2 抑制活性, 半数抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC_{50})分别为 8.8 和 3.6 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。ZENG 等^[14]从 *Artemisia absinthium* 中分离得到 1 个愈创木烷倍半萜二聚体 caruifolin D(化合物 5)(图 1), 该化合物能明显抑制 LPS 刺激的小神经胶质细胞 BV-2 中的 iNOS 和 COX-2 的表达, 从而降低 NO 和 PGE_2 的生成; 还可抑制 IL-1 β 和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 基因的表达及 IL-6 和 TNF- α 的释放, 具有抗神经炎症作用, 其作用机制为抑制活性氧(reactive oxygen species, ROS)-蛋白激酶 C、ROS-c-Jun 氨基末端激酶和细胞核转录因子- κB (nuclear transcription factor- κB , NF- κB) 信号通路的激活。该课题组还从中药艾叶中分离得到 1 个愈创木烷倍半萜和单萜形成的聚合物 isoartemisolid(化合物 6)(图 1), 该化合物与化合物 5 具有相似的作用, 均具有抗神经炎症作用, 能够抑制 LPS 刺激的小神经胶质细胞 BV-2 中 NO、 PGE_2 和 TNF- α 的生成, 抑制 iNOS、COX-2、IL-1 β 、粒细胞巨噬细胞刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 和巨噬细胞炎症蛋白-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α) mRNA 的表达^[15]。

2.2 桉叶烷型 关苍术中的主要成分苍术酮(atractylon)(化合物 7)(图 1)能显著抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞中 COX-2 和 iNOS 的表达, 以及 NO 和 PGE_2 的生成, 具有抗炎作用; 此外, 还能够减轻小鼠醋酸扭体反应、角叉菜胶诱导足肿胀、热板疼痛反应, 具有镇痛作用^[16]。香附中异香附醇(isocyperol)(化合物 8)(图 1)也能抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞中 COX-2 和 iNOS 的表达, 以及 NO 和 PGE_2 的生成, 其作用机制为抑制 NF- κB 和信号转导与转录激活因子 3 信号通路和 ROS^[17]。云木香中桉叶烷(eudesmane)型倍半萜 santamarin(化合物 9)(图 1)同样可以抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞中 COX-2 和 iNOS 的表达, 阻止 NO、 PGE_2 、TNF- α 和 IL-1 β 的生成, 并且可被血红素氧化酶-1 抑制剂锡原卟啉部分地逆转^[18]。

2.3 广藿香烷型 广藿香油中广藿香烷(patchoulane)型倍半萜 β -patchoulene(化合物 10)(图 1)能够抑制二甲苯诱导的小鼠耳肿胀、角叉菜胶诱导的足肿胀以及醋酸刺激的血管渗透, 显示出抗炎作用

并具有剂量依赖性; 化合物 10 能够降低足肿胀模型中丙二醛水平和髓过氧化物酶活性, 下调 COX-2 和 iNOS 蛋白的表达, 抑制角叉菜胶诱导的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、 PGE_2 和 NO 的生成, 通过稳定 NF- κB 抑制蛋白 α 水平而抑制 NF- κB 的反式激活, 从而达到抗角叉菜胶诱导的炎症作用^[19]。

2.4 Daucane 型 SUDSAI 等^[20]从 *Boesenbergialongiflora* 根茎的乙醇提取物的氯仿萃取物中分离得到 3 个新的 daucane 型倍半萜 longiferones A-C, longiferones B 和 C(化合物 11)(图 1)显示出抗炎活性, 能够抑制 LPS 诱导的小鼠巨噬细胞 RAW264.7 中 NO 的释放(IC_{50} 分别为 21.0 和 31.3 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$); 化合物 11 还能够抑制 iNOS 和 COX-2 mRNA 的表达, 但是对 TNF- α 没有作用。

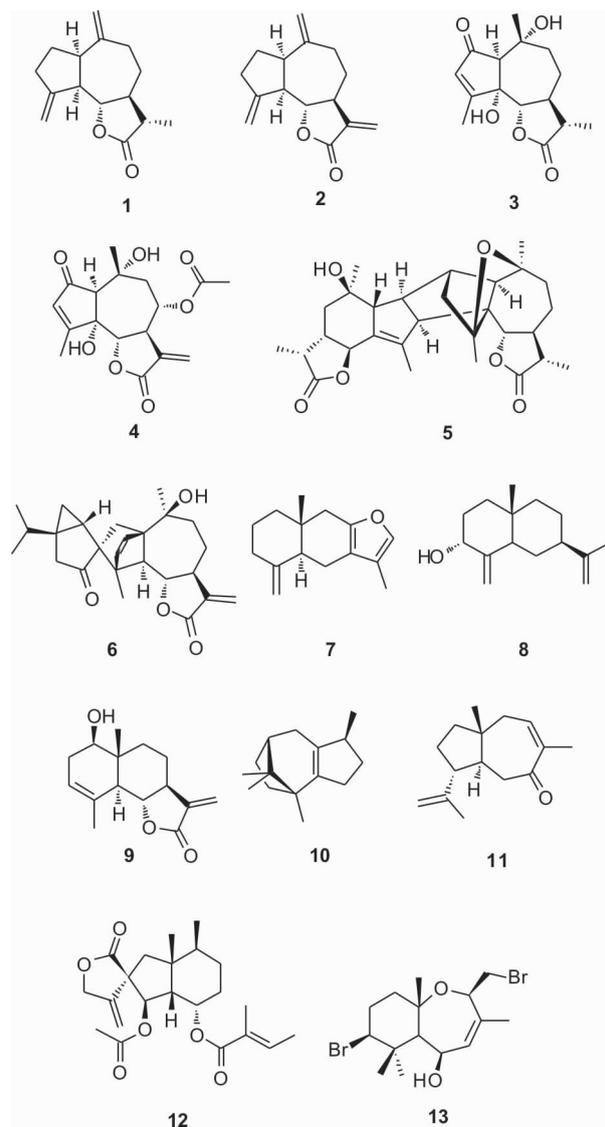


图 1 化合物 1~13 化学结构

Fig. 1 Chemical structures of compounds 1-13

2.5 Bakkane 型 LEE 等^[21]从 *Petasites japonicas* 的叶中分离得到 1 个 bakkane 型倍半萜 bakkenolide

B(化合物 12)(图 1),该化合物可剂量依赖性地抑制 RBL-2H3 肥大细胞脱颗粒;可以抑制小鼠腹膜巨噬细胞 iNOS 和 COX-2 基因的表达。此外,用卵清蛋白诱导哮喘模型测试化合物 12 的作用,发现该化合物能明显抑制支气管肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞数量的增加。化合物 12 具有抗过敏、抗炎和抗哮喘作用。

2.6 Monocyclofarnesane 型 WIJESINGHE 等^[22]

从低等植物红藻 *Laurencia snackeyi* 中分离得到 1 个 monocyclofarnesane 型倍半萜 5 β -hydroxypalisadin B(化合物 13)(图 1),该化合物能够显著地抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞中 NO 和 PGE₂ 的生成,抑制 iNOS 和 COX-2 基因的表达,减少促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的释放,具有抗炎作用。

3 结语

COX-2 抑制剂具有抗炎、抗肿瘤、保护缺血性神经元、抗动脉粥样硬化等多种药理作用,具有很好的应用前景,目前,已有 COX-2 抑制剂类药物在临床上应用,如塞来昔布、尼美舒利等。倍半萜是自然界资源较为丰富的一种萜类天然产物,因其骨架类型丰富,造成其化学结构复杂多样,为新型药物先导化合物的发现提供了资源,现代研究发现,倍半萜类化合物具有 COX-2 抑制作用。随着研究的深入,越来越多的新型倍半萜类 COX-2 抑制剂将会被发现。

参考文献:

- [1] 徐任生. 天然产物化学[M]. 北京: 科学出版社, 2004: 1-2.
- [2] 何兰, 姜志宏. 天然产物资源化学[M]. 北京: 科学出版社, 2008: 380.
- [3] 朱华野, 朴惠顺. 倍半萜内酯类化合物抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 华西药学杂志, 2015, 30(3): 381-383.
- [4] 徐静, 高玲, 谢永慧, 等. 倍半萜内酯类化合物药用作用[J]. 中国热带医学, 2007, 7(4): 623-624.
- [5] 蔡岩, 王雨生, 徐建锋, 等. 环氧化酶-2 和血管内皮生长因子在激光诱导的大鼠脉络膜新生血管中表达的相关性[J]. 眼科新进展, 2009, 29(4): 241-245.
- [6] 敖桂珍, 张玉彬, 张奕华. 新型非甾体抗炎药作用靶环氧化酶-2 研究进展[J]. 中国新药杂志, 2001, 10(7): 492-496.
- [7] 王雪莹, 黄绍平, 宋婷婷, 等. 环氧化酶-2 选择性抑制剂塞来昔布对癫痫持续状态大鼠脑组织 P-糖蛋白表达的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(12): 900-903.
- [8] 罗毅, 叶远良, 陈勇. COX-2 在肿瘤的侵袭及转移作用研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2011, 32(16): 2632-2633.
- [9] 黄晓静, 姚和权, 吴晓明, 等. 环氧化酶-2 抑制剂类抗肿瘤药物研究进展[J]. 药学与临床研究, 2013, 21(3): 251-256.
- [10] 牛建一, 陈红兵. 脑缺血与 COX-2 研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2005, 4(2): 209-211.
- [11] AI-ATTAS A A M, EI-SHAER N S, MOHAMED G A, et al. Anti-inflammatory sesquiterpenes from *Costus speciosus* rhizomes[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 176: 365-374.
- [12] PARK E J, PARK S W, KIM H J, et al. Dehydrocostuslactone inhibits LPS-induced inflammation by p38MAPK-dependent induction of hemeoxygenase-1 *in vitro* and improves survival of mice in CLP-induced sepsis *in vivo*[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 22(2): 332-340.
- [13] HU Z H, ZHANG P, HUANG D B, et al. New guaianolides from *Artemisia anomala*[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2012, 14(2): 111-114.
- [14] ZENG K W, LIAO L X, SONG X M, et al. Caruifolin D from *Artemisia absinthium* L. inhibits neuroinflammation via reactive oxygen species-dependent c-jun N-terminal kinase and protein kinase c/NF- κ B signaling pathways[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 767: 82-93.
- [15] ZENG K W, WANG S, DONG X, et al. Sesquiterpene dimer (DSF-52) from *Artemisia argyi* inhibits microglia-mediated neuroinflammation via suppression of NF- κ B, JNK/p38 MAPKs and Jak2/Stat3 signaling pathways[J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(3): 298-306.
- [16] CHEN L G, JAN Y S, TSAI P W, et al. Anti-inflammatory and antinociceptive constituents of *Atractylodes japonica* Koidzumi[J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(11): 2254-2262.
- [17] SEO Y J, JEONG M, LEE K T, et al. Isocyperol, isolated from the rhizomes of *Cyperus rotundus*, inhibits LPS-induced inflammatory responses via suppression of the NF- κ B and STAT3 pathways and ROS stress in LPS-stimulated RAW264.7 cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 38: 61-69.
- [18] CHOI H G, LEE D S, LI B, et al. Santamarin, a sesquiterpene lactone isolated from *Saussurea lappa*, represses LPS-induced inflammatory responses via expression of heme oxygenase-1 in murine macrophage cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 13(3): 271-279.
- [19] ZHANG Z, CHEN X, CHEN H, et al. Anti-inflammatory activity of β -patchoulene isolated from patchouli oil in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 781: 229-238.
- [20] SUDSAI T, PRABPAI S, KONGSAEREE P, et al. Anti-inflammatory activity of compounds from *Boesenbergia longiflora* rhizomes[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(2): 453-461.
- [21] LEE K P, KANG S, PARK S J, et al. Anti-allergic and anti-inflammatory effects of bakkenolide B isolated from *Petasites japonicus* leaves[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 148(3): 890-894.
- [22] WIJESINGHE W A J P, KANG M C, LEE W W, et al. 5 β -Hydroxypalisadin B isolated from red alga *Laurencia snackeyi* attenuates inflammatory response in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 macrophages[J]. *Algae*, 2014, 29(4): 333-341.