

引用:李美玲,李伟,孙赞,张永新,王成名,陆珊,刘丽.鸭嘴花碱的结构修饰与生物活性研究进展[J].中医药导报,2025,31(10):73-79.

综述

鸭嘴花碱的结构修饰与生物活性研究进展*

李美玲¹,李伟¹,孙赞²,张永新^{1,3},王成名¹,陆珊¹,刘丽^{1,3}

(1.个旧市中医医院/个旧市中西医结合医院,云南 个旧 661000;

2.云南中医药大学,云南 昆明 650500;

3.个旧市人民医院,云南 个旧 661000)

[摘要] 鸭嘴花碱(vasicine)是从民族药鸭嘴花及骆驼蓬属植物中分离得到的一种吡咯并[2,1-b]喹唑啉类生物碱,具有抗炎、抗肿瘤、镇咳、心血管保护、抗菌等多种生物活性。鸭嘴花碱分子中含有喹唑啉单元,活性位点较多且毒性较低,在新药研发方面具有较大的潜力。目前对鸭嘴花碱的研究主要集中在生物活性方面,对其进行结构修饰的研究较少。本研究对鸭嘴花碱的结构修饰与生物活性进行综述,为从天然产生的喹唑啉生物碱中发现更好的新药提供新的线索和可能性,以为民族药植物资源的开发和利用提供科学依据和技术支持。

[关键词] 鸭嘴花;鸭嘴花碱;结构修饰;生物活性;综述

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)10-0073-07

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2025.10.013

Research Progress on Structural Modification and Biological Activity of Vasicine

LI Meiling¹, LI Wei¹, SUN Yun², ZHANG Yongxin^{1,3}, WANG Chengming¹, LU Shan¹, LIU Li^{1,3}

(1.Gejiu Traditional Chinese Medicine Hospital/Gejiu City Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Gejiu Yunnan 661000, China; 2.Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming Yunnan 650500, China; 3.Gejiu City People's Hospital, Gejiu Yunnan 661000, China)

[Abstract] Vasicine is a pyrrolo [2,1-b] quinazoline alkaloid isolated from leaves and stems of *Adhatoda vasica* and Plants from genus *Peganum*, which has various biological activities such as anti-inflammatory, anti-tumor, antitussive, cardiovascular protection, and antibacterial. Vasicine molecules contain quinazoline units, with many active sites and low toxicity. It has great potential in the development of new drugs. At present, research on vasicine mainly focuses on its biological activity, while there is relatively little research on its structural modification. In present work, we summarized the progress in the research of the structural modification and biological activity of vasicine, providing new clues and possibilities for discovering better new drugs from naturally produced quinazoline alkaloids, and providing scientific basis and technical support for the development and utilization of ethnic minority medicinal plant resources.

[Keywords] *adhatoda vasica* nees; vasicine; structural modification; biological activity; review

民族药鸭嘴花又名莫哈蒿,来源于爵床科(Acanthaceae)植物鸭嘴花属(*Adhatoda*)鸭嘴花(*Justicia adhatoda* Linnaeus)。在国际上,鸭嘴花在东南亚地区,作为印度阿育吠陀类药物,常用于治疗感冒、咳嗽、肺结核、哮喘、支气管炎等呼吸系统方面的疾病,药用史超过两千年^[1]。在国内热带、亚热带地区广泛分布,资源丰富,产于云南等地,在傣族聚居地广泛种

植,也是傣医药里的常用药。傣医药理论认为,鸭嘴花味微苦、气辛、性平,具有祛风活血、化痰止痛、接骨疗伤等功效,临床上广泛用于风湿关节痛、跌打损伤、红肿疼痛、骨折疼痛、女子崩漏等病症^[2-3]。此外,藏医药中称鸭嘴花为“哇夏嘎”“巴夏嘎”,可以清血热、肝热、赤巴热,用于治疗刺痛、血热病、肝热病、赤巴病、疮疖肿痛等。其也被收录于一些地方本

*基金项目:云南中医药大学院校联合基金项目(XYLH202236)

通信作者:刘丽,女,主任医师,研究方向为中医药、民族药

草中,中医药理论认为其具有活血止痛、接骨、止血等功效^[4-6]。鸭嘴花中主要含有生物碱类、黄酮类及一些小分子挥发性成分,以生物碱类化合物为主,包括鸭嘴花碱(vasicine)、鸭嘴花酮碱(vasicinone)、鸭嘴花醇碱、鸭嘴花定碱、7-甲氧基鸭嘴花酮碱、5-甲氧基鸭嘴花酮碱、鸭嘴花酚碱等^[7-8]。此外,蒺藜科(Zygophyllaceae)骆驼蓬属(*Peganum*)植物中也分离得到鸭嘴花碱、去氧鸭嘴花碱(deoxypeganine)、鸭嘴花酮碱、去氧鸭嘴花酮碱(deoxyvasicinone)等喹啉类生物碱。鸭嘴花碱是骆驼蓬草中含量最高的一类生物碱,具有抗肿瘤、抗阿尔茨海默病、抗糖尿病、镇痛等多种药理作用^[9-10]。鸭嘴花碱是一种吡咯并[2,1-b]喹啉类生物碱,为浅黄色粉末,分子式为 $C_{11}H_{12}N_2O$,相对分子质量188.23,活性位点较多,易于合成多种衍生物,与受体结合后具有多种生物活性^[11]。鉴于鸭嘴花碱毒性较低的特点,其在新药研发方面具有较大的潜力^[12-14]。目前对鸭嘴花碱的研究主要集中在生物活性方面,对其进行结构修饰的研究相对较少。本文对鸭嘴花碱结构修饰进行综述,旨在为鸭嘴花碱的进一步开发提供参考。

1 鸭嘴花碱的生物活性

1.1 抗炎活性 鸭嘴花碱具有显著的抗炎活性。在角叉菜胶诱导的大鼠足跖肿胀模型中,当注射角叉菜胶6 h,注射剂量为20.0 mg/kg时,鸭嘴花碱对大鼠足跖肿胀的抑制作用最强。在弗氏完全佐剂建立的大鼠关节炎模型中,鸭嘴花碱的注射剂量为5 mg/kg时对大鼠关节炎的抑制活性最强,抑制率达到50%^[15]。通过改良的鸡胚尿囊膜试验,发现鸭嘴花碱具有抗炎活性,在中等浓度下与氢化可的松活性相当^[16]。此外,鸭嘴花碱能显著降低二甲苯所致的小鼠耳郭肿胀程度,且随着给药剂量的增加对小鼠耳郭肿胀抑制率亦逐渐提高^[17]。

1.2 对呼吸系统的作用 鸭嘴花碱作为印度的阿育吠陀类植物药,具有较高的医疗价值,常被用于治疗呼吸系统疾病,如感冒、咳嗽、肺结核、哮喘、支气管肺炎等^[16]。鸭嘴花碱在体内均具有支气管扩张作用,作用与茶碱相当,在体内则表现出支气管收缩作用^[18]。

鸭嘴花碱对离体豚鼠气管平滑肌具有较强的舒张作用,对氯化钾、乙酰胆碱和磷酸组胺所引起的气管平滑肌收缩具有抑制作用,为支气管哮喘及慢性气管炎的治疗提供了参考依据^[19]。

1.3 对生殖系统的作用 鸭嘴花碱对子宫具有兴奋作用,对子宫的收缩作用较强,效果与缩宫素和甲基麦角新碱相当^[11]。给已妊娠的小鼠皮下注射鸭嘴花碱,有显著的抗早孕作用。鸭嘴花碱的盐酸盐能够使子宫兴奋,使肌张力增加,收缩幅度加大^[20]。鸭嘴花碱可选择性地兴奋子宫底,对子宫颈无显著兴奋作用。当鸭嘴花水提物和鸭嘴花叶乙醇提取物剂量为175 mg/kg时,对雌性白化大鼠具有流产作用。鸭嘴花碱是导致大鼠流产的主要成分。此外,鸭嘴花叶水煎液可以促进孕妇分娩和缓解疼痛,鸭嘴花根有助于破坏胎膜和促进子宫收缩。鉴于鸭嘴花碱在子宫收缩方面的药理活性,其具有开发为堕胎药物成分的潜力,还可用于堕胎或人工分娩后的止血^[11,20]。

1.4 抗肿瘤活性 鸭嘴花碱对肺癌细胞、肝癌细胞、卵巢癌细胞等肿瘤细胞的增殖均具有不同程度的抑制作用,细胞增

殖抑制率与化合物浓度成正比。其中,鸭嘴花碱对肺癌细胞株LLC的细胞抑制作用最为明显, IC_{50} 为7.31 $\mu\text{g/mL}$,具有进一步深入研究的价值^[21]。鸭嘴花醋酸碱对A549肺腺癌细胞系有明显的抗细胞毒活性。鸭嘴花提取物具有抗卵巢癌的活性,p53基因、p21基因和GAPDH基因可在经处理的人卵巢畸胎瘤细胞中表达,对人卵巢畸胎瘤细胞具有抗增殖和抗转移作用^[22]。此外,鸭嘴花碱具有显著的DNA结合特性,可通过与双链DNA的二级结构结合促使癌细胞功能障碍^[23]。

1.5 对神经系统的作用 脱氢鸭嘴花碱有显著局部麻醉作用,对毛果芸香碱所致唾液分泌有抑制作用,对内源性和外源性乙酰胆碱和肾上腺素均有阻断作用^[11]。鸭嘴花碱具有较强的乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)抑制作用,其 IC_{50} 值为 $(13.68 \pm 1.25) \mu\text{mol/L}$,同时具有较强的丁酰胆碱酯酶(butyrylcholinesterase, BChE)抑制作用, IC_{50} 为 $(2.60 \pm 1.47) \mu\text{mol/L}$ 。另有研究报道,当鸭嘴花碱浓度为100 mmol/L时,其体外AChE抑制活性为 $(38.30 \pm 1.20)\%$,表明鸭嘴花碱在防治阿尔茨海默病方面具有潜在作用^[24]。

1.6 抗糖尿病作用 鸭嘴花叶甲醇提取物的活性成分鸭嘴花酚碱和鸭嘴花碱,对患糖尿病的大鼠具有较高的蔗糖抑制活性。鸭嘴花的提取物可降低糖尿病大鼠超氧化物歧化酶的酶反应和非蛋白巯基水平,提高肿瘤坏死因子- α 、海马区乙酰胆碱及脂质过氧化水平,证实鸭嘴花的提取物不仅对糖尿病有抑制作用,还对大脑记忆和神经方面具有促进作用^[4,22]。

1.7 其他作用 此外,鸭嘴花碱还具有心血管保护作用,能够减弱心肌收缩力,减少冠脉流量,具有轻度降低血压的作用^[14];鸭嘴花碱还具有镇咳作用,能显著抑制动物的咳嗽频率并延长咳嗽潜伏期,高剂量45 mg/kg的治疗效果与磷酸可待因(30 mg/kg)相当^[25];鸭嘴花碱对于乙醇诱导的大鼠溃疡模型具有较强的抗溃疡作用^[26]。

2 鸭嘴花碱的结构修饰与生物活性

鸭嘴花中生物碱类成分的基本母核为吡咯并[2,1-b]喹啉,其中A为吡咯环、B与C为喹啉环,活性位点较多,易于合成多种衍生物,且毒性较低。根据活性片段拼接原理,将活性基团引入到鸭嘴花碱分子中,可能得到活性更优的衍生物。其结构改造主要对母核N-4位亚胺键断裂结构改造,C-3位羟基结构改造以及C-7位引入取代基进行结构改造。(见图1)

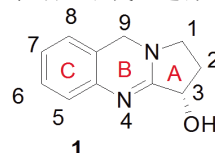


图1 鸭嘴花碱的化学结构

2.1 鸭嘴花碱结构修饰(C-3位修饰)与抗炎活性 1,2,3-三氮唑是一个活性显著的药效团,具有易于制备、稳定性好等优点,是构建杂环化合物的重要结构单元,在有机化学合成、药物化学等领域有广泛应用,具有抗炎、抗微生物、抗肿瘤等多种生物活性^[27]。根据活性片段拼合原理,将具有抗炎活性的基团三氮唑环引入到鸭嘴花碱分子中后,可能得到抗炎活性更优的衍生物。孔令麒等^[28]对鸭嘴花碱的C-3位羟基进行结构修饰,合成了7个含三唑取代的鸭嘴花碱衍生物,7个衍生

物的体外毒性均较小($EC_{50} > 40 \mu\text{mol/L}$)。衍生物2b的抗炎活性最强($IC_{50} = 27.13 \mu\text{mol/L}$), 优于鸭嘴花碱。合成路线见图2。

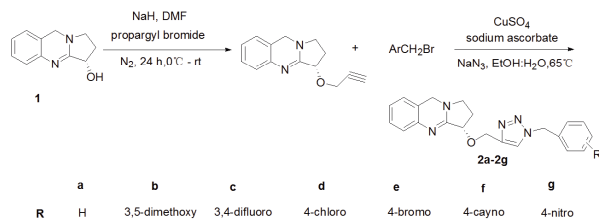


图2 鸭嘴花碱衍生物 2a-2g 的合成路线

从三氮唑衍生物的结构可以发现, 当苯基上含有供电子基团(OCH_3)时抗炎活性增强(2b); 当苯基上含有卤素F、Cl、Br(2c~2e)或吸电子基团CN、 NO_2 (2f、2g)时活性降低, 说明三唑环上电子云密度越高, 衍生物的抗炎活性可能越好, 为进一步构效关系研究提供了参考。

2.2 鸭嘴花碱结构修饰对呼吸系统的作用

2.2.1 N-4位开环修饰 以鸭嘴花碱为原型合成的衍生物溴己新(3)及溴己新的体内活性代谢产物氨溴索(4)是目前重要的呼吸系统用药, 化学结构见图3。作为新一代的祛痰药, 常用于各种原因引起的黏痰不易咳出等慢性呼吸系统疾病的治疗, 疗效显著且副作用小, 在临床上具有广泛的应用前景^[29]。GRANGE J M等^[30]发现溴己新和氨溴索对结核分枝杆菌具有pH依赖性的生长抑制作用, 能够提高溶菌酶水平, 清除空腔及支气管中的细菌黏液, 耐受性好, 可作为肺结核治疗的辅助用药。

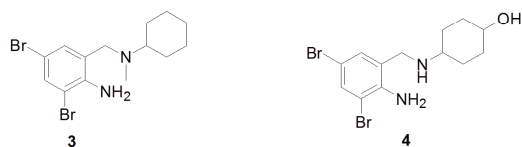


图3 溴己新和氨溴索的化学结构^[31]

2.2.2 C-3或C-9位修饰 研究发现, 鸭嘴花碱的氧化产物鸭嘴花酮碱, C-3位、C-9位为氧, 具有支气管扩张作用, 将其C-3位羟基去掉, 得到的脱氧鸭嘴花酮碱同样具有较强的支气管扩张作用。NEPALI K等^[31]以鸭嘴花碱为原料, 将3位羟基用氯取代, 经过脱卤、氧化反应, 合成了在C-9位上具有羰基功的脱氧鸭嘴花酮碱(5), 该分子具有明显的支气管扩张潜能。(见图4)

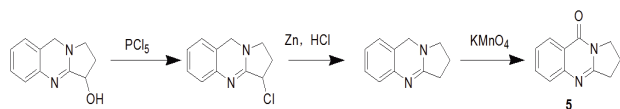


图4 脱氧鸭嘴花碱和脱氧鸭嘴花酮碱的合成路线

通过对鸭嘴花碱的构效关系研究发现, 环C上不同位置取代化合物的活性没有增强; 修饰环B和去除环A上的羟基可以得到一种有效的支气管扩张剂脱氧鸭嘴花酮碱; 环A在增强分子的支气管扩张潜能中起着重要作用, 当 $n=3$ 时, 支气管舒张电位活性显著增加, 是最有效的支气管扩张剂。当环的大小增加到 $n=4$ 时分子的活性下降, 因此 n 应小于3。

2.3 鸭嘴花碱结构修饰(N-4位开环或C-3位修饰)与抗肿瘤活性 组蛋白去乙酰化酶(HDACs)为一种关键的蛋白酶, 作为癌症及其他疾病化疗药物干预的靶点, 常应用于肿瘤疾病的治疗。组蛋白乙酰化是细胞调控基因表达、细胞生长、细胞

死亡等细胞过程的常见表观遗传机制, 而HDAC抑制剂可以调节组蛋白的乙酰化状态, 促进细胞分化, 阻滞细胞周期, 诱导细胞凋亡, 从而发挥抗肿瘤作用^[32-33]。

鉴于HDAC抑制剂的潜在治疗效果, 目前已经设计出几种类型的HDAC抑制剂, 但其临床应用尚未实现。天然产物如唑啉类药物具有抗癌、抗菌和抗炎等多种生物活性, 具有基本结构特征, 为设计新的HDAC抑制剂提供了很好的机会。左旋鸭嘴花碱具有电子密环系统和结构上的独特性, 为HDAC抑制剂的设计和合成提供可能。AHMAD M等^[33]将鸭嘴花碱用于设计和探索HDAC抑制剂的合成, 以左旋鸭嘴花碱衍生物作为cap基团, 通过硅法、靶定向合成和生物学研究, 发现在连接剂和金属螯合剂(如羟肟酸)中引入左旋鸭嘴花碱及其衍生物作为帽基可以调节组蛋白-DNA组装的去乙酰化, 设计出新型的HDAC抑制剂(6a), 合成路线见图5。6a以3-羟基吡咯烷环作为分子识别的帽基, 六碳长脂肪链作为连接体。与大多数癌细胞系相比, 6a对非癌性正常细胞系R-2和MCF 10A的 IC_{50} 值高出数倍, 表明6a诱导癌症特异性细胞死亡。此外, 6a在P388淋巴细胞模型的体内研究无毒。作用机制表明, 6a通过诱导人原髓细胞白血病细胞(HL-60)和人T-白血病悬浮细胞(MOLT-4)中的线粒体膜电位损失和自噬来促进细胞死亡。与其他基于天然产物的HDAC抑制剂不同, 6a不会导致HL-60中活性氧(ROS)的积累, 从而诱导ROS独立的细胞死亡。同时, 6a显示了DNA损伤, 这是癌细胞启动细胞死亡的重要事件, 也是细胞死亡检测的关键标志。迁移实验表明, 6a可诱导人单核细胞白血病细胞(THP-1)定位, 并降低其向THP-1单层诱导的伤口迁移的能力。

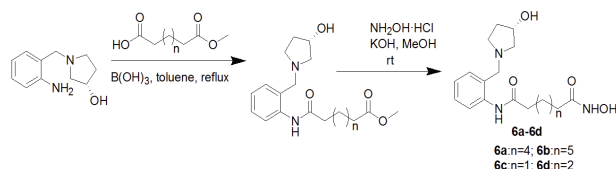


图5 vasicine 组蛋白去乙酰化酶抑制剂的合成路线

分子模型研究表明, 6a可与HDAC-2和HDAC-8结合口袋中的不同氨基酸相互作用, 对HDAC-8具有更强的效力。化合物6a-6d对HDAC有不同程度的抑制作用, 其活性随着碳链长度的变化而变化, 含7碳(6b)、3碳(6c)和4碳(6d)长连接体的3-羟基吡咯烷基分子对HDAC无活性, 而6个碳的连接长度6a的抑制作用最强, 可以显著抑制HDAC的酶活性, 并诱导细胞死亡。此外, 6a对HDAC亚型1、2、3和8活性最强, IC_{50} 值分别为415、268、368和211 nmol/L, 对HDAC亚型4和5具有中等活性, 而对HDAC亚型9、10和11的活性最低, 表明6a对I类HDAC更具有特异性。

2.4 鸭嘴花碱结构修饰(N-4位开环修饰)与抗高血压活性 奥福宁(Ofornine)是一种血管扩张剂, 具有较强的抗高血压作用, 不影响苯肾上腺素和硝普钠对自发性高血压大鼠(SHR)的反射性心动过缓或过快作用。鸭嘴花碱与奥福宁在结构上较为相似, 可通过对鸭嘴花碱进行结构修饰, 合成不同类型的奥福宁系列类似物, 以增强抗高血压活性。AGA M A等^[34]从鸭嘴花中分离得到鸭嘴花碱, 将其N4位断裂后对C-3位羟基进行结构修饰, 合成了一系列具有抗高血压活性的新型烷基

三唑衍生物,合成路线见图6。

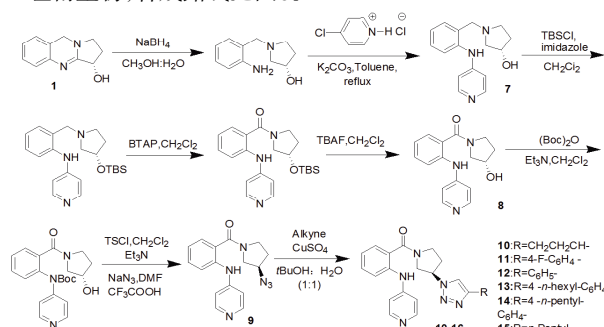


图6 鸭嘴花碱4-氨基吡啶基新型烷基三唑衍生物10-16的合成路线

此外,用三唑取代4-氨基吡啶基团合成了另一系列的三唑衍生物18~20,合成路线见图7。

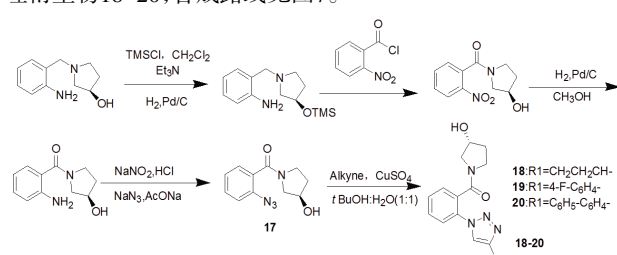


图7 鸭嘴花碱三唑取代4-氨基吡啶基新型烷基三唑衍生物18-20的合成路线

类似物8及其衍生物11~16均能够显著降低Wistar大鼠的收缩压和舒张压。其中,含有游离羟基的类似物8剂量为10 mg/kg时降压效果最好,降压作用持续约2.5 h,长于阳性药物奥福宁,是一种具有潜力的先导化合物,可作为降压候选药物。

通过体内抗高血压活性结果与构效关系研究表明,羟基、酰胺和吡啶环等官能团在降压活性中发挥着重要作用。当3-羟基被取代时,叠氮化类似物9的降压活性急剧下降,而带有游离3-羟基的类似物8的降压活性最强。同时,酰胺键是降压作用的必需基团,类似物8中存在酰胺键且活性较强,而类似物7中没有酰胺键则无降压活性。此外,吡啶环也起着重要作用,没有吡啶环的类似物17无降压活性,吡啶环被三唑取代的类似物18~20也没有降压活性。

2.5 鸭嘴花碱结构修饰对神经系统的作用

2.5.1 C-7位修饰 阿尔茨海默病是一种由多种因素引起的慢性神经系统退行性疾病,发病机制尚不明确,目前主要以AChE为靶点来降低中枢神经递质乙酰胆碱水平,同时促进 β -淀粉样蛋白的聚集,引起较强的神经毒性。但这种方法只能对症状起缓解作用,因此,寻找多靶点的药物成为治疗阿尔茨海默病的研究热点^[35-36]。鸭嘴花碱及其结构类似的喹唑啉生物碱与胆碱酯酶抑制剂他克林的化学结构相似,且表现出一定的AChE抑制作用。据报道,通过对喹唑啉生物碱的C-7、C-6、C-3位进行结构修饰,有助于提高AChE的抑制活性。

杜宏涛等^[37]根据AChE的结构特征,对脱氧鸭嘴花酮碱的C-7位进行结构修饰,以寻找新型的AChE双位点抑制剂,合成路线见图8。19个化合物21b~21f、23a~23c、23e、24b~24f、26a~26e对AChE的 IC_{50} 小于1 μ mol/L,明显优于脱氧鸭嘴花酮碱(IC_{50} =93 μ mol/L),特别是化合物24d和26b,对AChE的

IC_{50} 值小于10 nmol/L。化合物26b对AChE和 $A\beta_{1-42}$ 聚集均具有较强的抑制活性,具有深入研究的意义,为脱氧鸭嘴花酮碱进一步开发提供了参考。

通过构效关系发现,母体上含有羰基时,抗AChE活性降低。当为直链时,化合物的活性为6C>4C>7C>8C>5C>3C;含有哌嗪基团时,化合物活性和哌嗪两侧碳链长度之间关系的规律为3C>2C>4C>5C>6C(化合物23d和23e除外)。这些发现为后续脱氧鸭嘴花酮碱二聚体衍生物的设计合成提供了参考依据。

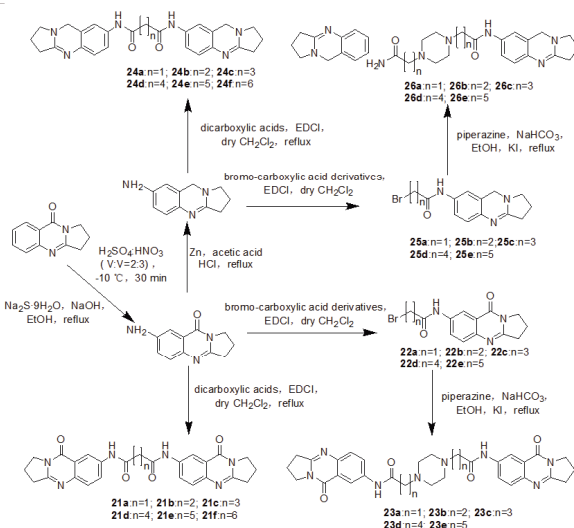


图8 脱氧鸭嘴花酮碱二聚体的合成路线

由于阿尔茨海默病的复杂性等原因,已经进入临床试验的单靶点定向药物都未成功。因此,一些研究人员致力于设计多靶点定向配体,可以同时与两个或两个以上的靶标相互作用,作为一种更好的治疗AD的策略。脱氧鸭嘴花酮碱及其结构类似的喹唑啉生物碱为胆碱酯酶抑制剂,其结构与胆碱酯酶抑制剂他克林的相似,对AChE和BChE具有中等抑制活性, IC_{50} 值分别为82.5 μ mol/L和25.1 μ mol/L。MA F等^[38]以鸭嘴花酮碱为先导化合物,在其C-7位引入结构多样的7-氨基乙酰胺基团,设计了一系列多靶点配体,得到了新型抗阿尔茨海默病的药物27a~27s(见图9)。通过体外实验研究发现合成的19个化合物27a~27s都具有人重组乙酰胆碱酯酶(hAChE)和人类血清丁酰胆碱酯酶(hBChE)抑制作用,对 $A\beta_{1-42}$ 有到中高度的抑制作用。化合物27h、27n和27q对hAChE具有较好的抑制活性, IC_{50} 值分别为(5.31 \pm 2.8)nmol/L、(4.09 \pm 0.23)nmol/L和(7.61 \pm 0.53)nmol/L。其中,化合物27q对hBChE的抑制能力最强, IC_{50} 值为(2.35 \pm 0.14)nmol/L,优于阳性对照他克林(IC_{50} =10.8nmol/L)。其通过结合AChE的活性位点(PAS和CAS)引起混合型的AChE抑制,对hAChE和hBChE的抑制活性分别比母体化合物高8 729倍和19 191倍。同时对 $A\beta_{1-42}$ 自聚集的潜在抑制活性较高[(63.90 \pm 4.90)%, 10 μ mol/L],也是一种优秀的金属螯合剂。因此,化合物27q是一种很有前途的治疗AD的多功能候选药物。

此外,化合物对hAChE的抑制效力随着碳链长度的增加而增强(27f、27g除外)。当从2个碳延长到16个碳时,hAChE的抑制活性从112倍增加到11 770倍(27a和27h)。含有不饱和基团的化合物27i和27l的AChE抑制活性(IC_{50} 分别为66.6 nmol/L

和46.4 nmol/L)高于含有饱和基团的衍生物(27b, IC_{50} =557 nmol/L)。当7-氨基乙酰胺基团中加入芳香基团时, hAChE抑制活性随邻位有供电子取代基或共轭体系的扩大而增加(27m、27o、27p、27r、27s)。在7-氨基乙酰胺基团中含有不饱和烷基的化合物中, 含有烯丙基的27i(IC_{50} =16.6 nmol/L)对hBChE的抑制活性高于含有丁-1-烯-4基的化合物27j(IC_{50} =81.5 nmol/L)。

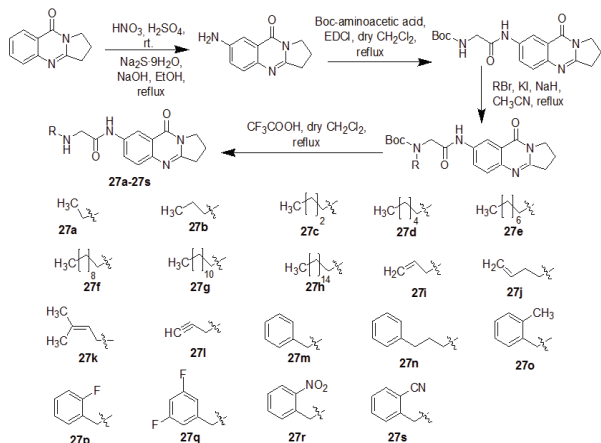


图9 脱氧鸭嘴花碱 7-氨基乙酰胺基衍生物 27a-27s 的合成路线

据报道, 鸭嘴花碱分子中的环状脒基及在同一分子中引入“联芳基”片段可能有利于G蛋白偶联受体的识别。SHEVYAKOV S V等^[39]以鸭嘴花碱为原料, 通过Suzuki反应将芳基或杂芳基引入到鸭嘴花碱的7位, 得到15个鸭嘴花碱的7-芳基和7-杂芳基衍生物28a-28o, 为G蛋白偶联受体的潜在调节剂设计提供了参考。(见图10)

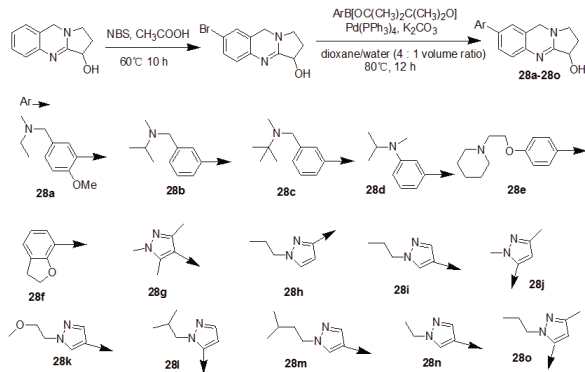


图10 鸭嘴花碱 7-芳基和 7-杂芳基衍生物 28a-28o 的合成路线

2.5.2 C-3位修饰 近年来, 脱氧鸭嘴花碱及其衍生物作为胆碱酯酶抑制剂被研究。此外, β -卡波林衍生物对胆碱酯酶、单胺氧化酶和A β 聚集具有潜在的抑制活性。由此推测脱氧鸭嘴花碱与 β -卡波林组合可以增强对AChE的抑制活性。DU H T等^[40]以脱氧鸭嘴花碱(5)为原料, 通过Claisen-Schmidt缩合反应制备中间体29和30, 接着在分子中引入 β -卡波林, 经过一系列改造后得到了治疗AD的潜在候选化合物。(见图11)

化合物32a-32e为乙酰胆碱酯酶和淀粉样蛋白聚集的双重抑制剂, 32b-32e和33b对hAChE的抑制活性均高于阳性药物他克林(IC_{50} =72.38 nmol/L)和多奈哌齐(IC_{50} =17.76 nmol/L), 32b、32d、32e和33e对A β ₁₋₄₂的抑制作用与白藜芦醇(IC_{50} =12.43 nmol/L)和姜黄素(IC_{50} =15.37 nmol/L)相似或更高。其中,

化合物32d通过 π - π 堆叠相互作用、疏水相互作用和氢键与hAChE的结合起重要作用, 抑制活性最强, 为白藜芦醇的6倍。化合物32b和32d对hAChE具有明显的抑制作用(IC_{50} 分别为0.93 nmol/L和1.08 nmol/L), 并具有较强的A β ₁₋₄₂自聚集抑制活性, 对A β ₁₋₄₂诱导的人神经母细胞瘤细胞损伤具有良好的神经保护作用, 且毒性较低。因此, 化合物32b和32d是治疗AD的有效候选药物, 可进一步深入研究其作用机制。

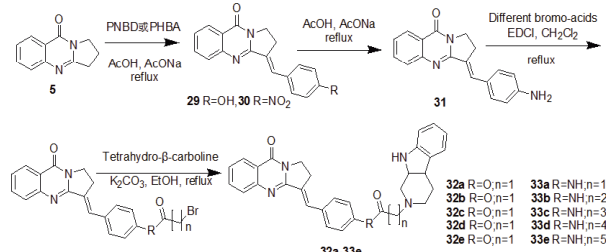


图11 脱氧鸭嘴花碱 β -卡波林组合衍生物 32a-33e 的合成路线

2.5.3 C-3位或C-6位修饰 从骆驼蒿的甲醇提取物中分离到的脱氧鸭嘴花碱, 其体外生物实验显示其对乙酰胆碱酯酶有轻微的抑制作用。陈丹等^[35]以脱氧鸭嘴花碱为先导化合物, 合成了一系列双靶点抗AD的脱氧鸭嘴花碱衍生物, 这些衍生物对乙酰胆碱酯酶有较强的抑制活性。其中, 衍生物40的抑制活性最高, IC_{50} 值仅为2.03 μ mol/L, 约为阳性对照加兰他敏的2倍, 对于AD的治疗具有较大潜力。

从构效关系分析, 由于对二甲氨基苯甲醛片段的取代, 衍生物37~40的体外抑制活性比衍生物34~36更强。氯原子可能增加了分子的长度, 同时氯原子具有亲电性, 使其更容易与乙酰胆碱酯酶中的极性残基相互作用。含氯取代基(R=Cl)的衍生物(40)比没有取代基(R=H)的衍生物(38)的体外抑制活性更强。此外, 七元杂环衍生物(38)比五元杂环衍生物(37)具有较高的体外抑制活性。(见图12)

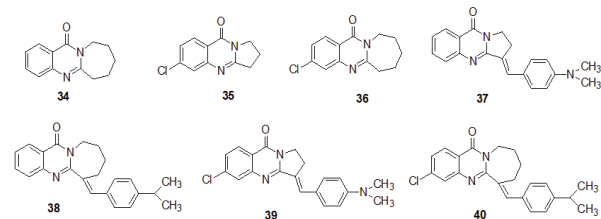


图12 脱氧鸭嘴花碱衍生物的化学结构

2.5.4 C-6位修饰 近年来, 脱氧鸭嘴花碱的各种衍生物被鉴定为胆碱酯酶抑制剂。同时, 芳香磺酰胺类化合物具有抗炎、抗菌和抗癌等药理活性, 可以与金属离子形成络合物。通过在化合物中加入苯磺酰胺部分, 可以使抗炎活性显著增强。此外, 氨基乙酰胺结构也具有金属离子螯合活性。基于这些结构性质, 董双宏^[41]设计并合成了一系列含苯磺酰胺取代基的去氧鸭嘴花碱衍生物, 以寻找一种多功能的抗AD药物。大多数化合物对AChE具有抑制作用, 而大多数化合物对BChE不具有抑制作用, 其余少数化合物对BChE显示微弱抑制作用, 表明了该系列衍生物对AChE具有选择性抑制作用。其中, 41q对AChE的抑制作用最强[IC_{50} =(0.24 \pm 0.04) μ mol/L]。

构效关系研究表明, 化合物41a-41x对AChE的抑制活性受苯环C2、C3、C4位置取代基的影响, C2位置抑制活性最强,

C4位置抑制活性最弱。当C2位置含有- CF_3 基(41q)比在C3位置含有- CF_3 基(41p)具有更强的抑制活性。化合物41p(C3位置含有- CF_3 基)的抑制活性高于化合物41o(C4位置含有- CF_3 基团)。其他化合物(41u-41w)也具有相同的结果。此外,含有双取代和三取代的化合物比含单取代的化合物具有较低的抑制活性。同时,在苯环C2位置引入的吸电子基团的电负性与化合物对AChE的抑制活性呈相关性,化合物的抑制活性随着引入基团电负性的增加而增加。如:当C2位置含有- CF_3 、- OCF_3 、-Cl和-Br基团时,化合物对AChE的抑制活性逐渐降低。(见图13)

分子对接结果表明41q与AChE的多个关键氨基酸残基形成了多种相互作用。此外,41q还具有良好的金属螯合性能,在41q溶液中加入氯化铜溶液后,紫外吸收曲线的强度出现明显降低,并且最大吸收波长从254 nm红移到了258 nm处。

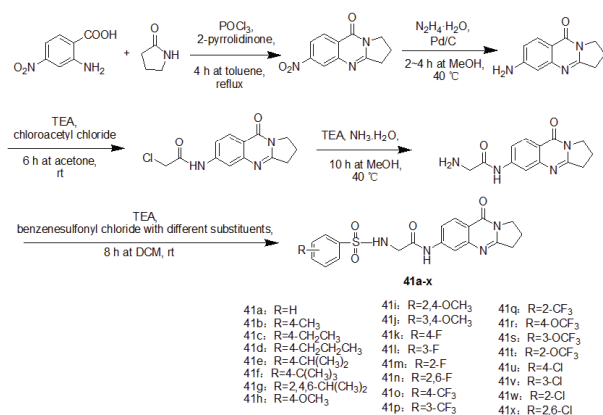


图 13 脱氧鸭嘴花酮碱苯磺酰胺基衍生物 41a-41x 的合成路线

3 总结与展望

云南素有“动植物王国”的美誉,民族药品种资源占全国的比重较大。特别是西双版纳及德宏等地雨量充沛、高温湿润,具有热带、亚热带气候特征,造就了植物资源多样性和丰富的民族药资源,为鸭嘴花药用资源的开发提供了保障^[42]。鸭嘴花是一种疗效确切的民族药,在云南地区分布较广,其化学成分丰富且药用价值较高。生物碱类成分为鸭嘴花的有效成分,具有抗炎、抗肿瘤、心血管保护、降糖、抗氧化、抗菌等药理作用。鸭嘴花已应用到许多复方中,如二十五味等。目前,对鸭嘴花的研究主要集中于化学成分和药理活性方面,但其进行结构修饰的研究较少,对其活性成分的作用机制尚未明确^[22]。

以天然产物为先导化合物开发新药是一个周期短、风险低的途径。鸭嘴花碱生物活性较多且毒性较低,与其结构类似的喹啉类药物一直是国内外研究的热点,具有深入研究的价值^[43]。但鸭嘴花碱溶解性差、生物利用度低等,在一定程度上限制了其开发利用。对天然的鸭嘴花碱进行结构修饰是当前研究的热点和难点,因此,后续研究需要进一步挖掘天然的先导化合物,同时,设计并合成一系列生物活性强、毒性低的系列衍生物。此外,基于目前已确定药效基团和作用机制,进一步阐明其作用机制及构效关系,为鸭嘴花的进一步开发利用提供依据^[44]。

民族药鸭嘴花的研究开发具有较大的应用前景,对鸭嘴

花碱的生物活性及衍生物的设计与合成进行系统深入探讨,可为寻找活性更好、功能多样的鸭嘴花碱衍生物提供先导化合物,同时为开发鸭嘴花碱衍生物提供依据。随着对鸭嘴花碱及其衍生物的进一步深入研究,对于鸭嘴花碱及其衍生物的体内活性及其作用机制将成为未来发展的方向,同时对于鸭嘴花民族药用资源的深度开发和挖掘具有深远的意义^[45-46]。

参考文献

- [1] 孙赞,王岚,陈进雄.鸭嘴花药用部分挥发油的GC-MS分析[J].精细化工,2013,30(9):1017-1020.
- [2] 朱成兰.傣药鸭嘴花的药理作用和临床应用[C]//中国民族医药学会.2005全国民族民间医药学术研讨会论文集,2005:69.
- [3] SINGH A, KUMAR S, BAJPAI V, et al. Structural characterization of flavonoid C- and O-glycosides in an extract of *Adhatoda vasica* leaves by liquid chromatography with quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. Rapid Commun Mass Spectrom,2015,29(12):1095-1106.
- [4] 陈雄,达娃卓玛,次丹多吉,等.藏药巴夏嘎生药鉴定[J].中药材,2011,34(12):1869-1872.
- [5] 干志强,熊双凤,钟镭,等.藏药鸭嘴花的指纹图谱建立、化学模式识别及含量测定[J].中国药房,2022,33(14):1712-1717.
- [6] 朱萍,何涛,饶高雄,等.傣药莫哈蒿研究进展[J].中国药业,2015,24(11):1-3.
- [7] 瞿璐,黄丰,孙赞,等.傣药莫哈蒿中化学成分的研究[J].中国民族民间医药,2022,31(10):18-22.
- [8] 罗晴方,王文祥,干志强,等.藏药鸭嘴花的化学成分研究[J].中药材,2020,43(8):1890-1893.
- [9] 赵婷,王长虹,王峥涛.骆驼蓬属植物中生物碱类化学成分及其药理活性研究进展[J].国际药学研究杂志,2010,37(5):333-339,345.
- [10] 赵欣.骆驼蓬氨基酸成分累积规律及其对鸭嘴花碱急性毒性和药动学的影响[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2015.
- [11] 范治国,黄毅岚,谢川黔.鸭嘴花化学成分和药理作用研究进展[J].中国药房,2008,19(6):464-465.
- [12] ZHU Y D, LIU W, QI S L, et al. Stereoselective glucuronidation metabolism, pharmacokinetics, anti-amnesic pharmacodynamics, and toxic properties of vasicine enantiomers *in vitro* and *in vivo*[J]. Eur J Pharm Sci, 2018,123:459-474.
- [13] ALI S K, HAMED A R, SOLTAN M M, et al. Kinetics and molecular docking of vasicine from *Adhatoda vasica*: An acetylcholinesterase inhibitor for Alzheimer's disease[J]. S Afr N J Bot, 2016,104:118-124.
- [14] PA R, MATHEW L. Antimicrobial activity of leaf extracts of *Justicia adhatoda* L. in comparison with vasicine[J]. Asian Pac J Trop Biomed,2012,2(3):S1556-S1560.

- [15] SINGH B, SHARMA R A. Anti-inflammatory and antimicrobial properties of pyrroloquinazoline alkaloids from *Adhatoda vasica* Nees[J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(5):441-445.
- [16] CHAKRABORTY A, BRANTNER A H. Study of alkaloids from *Adhatoda vasica* Nees on their antiinflammatory activity[J]. *Phytother Res*, 2001, 15(6):532-534.
- [17] 旦增曲培, 格桑群培, 格桑顿珠, 等. 藏药3种巴夏嘎对小鼠抗炎作用的比较研究[J]. *中医药导报*, 2019, 25(18):53-56.
- [18] GANTAIT S, PANIGRAHI J. *In vitro* biotechnological advancements in Malabar nut (*Adhatoda vasica* Nees): Achievements, status and prospects[J]. *J Genet Eng Biotechnol*, 2018, 16(2):545-552.
- [19] 高春艳, 聂珍贵, 梁翠茵, 等. 鸭嘴花碱对豚鼠离体气管平滑肌收缩功能的影响[J]. *天津药学*, 2003, 15(6):4-6.
- [20] 王世渝, 尤小春, 李惠民, 等. 鸭嘴花生物碱抗早孕作用的研究[J]. *中草药*, 1985, 16(6):13.
- [21] 朱小牧, 陈雄, 王曙. 藏药巴夏嘎中鸭嘴花碱的体外抗肿瘤活性研究[J]. *华西药学杂志*, 2013, 28(3):328-329.
- [22] 余黎明, 刘力宽, 左文明, 等. 鸭嘴花的化学成分与药理作用研究进展[J]. *中国野生植物资源*, 2023, 42(9):81-87, 118.
- [23] SAI MURALI R S, SAI SIDDHARDHA R S, RAJESH BABU D, et al. Interaction of vasicine with calf *Thymus* DNA: Molecular docking, spectroscopic and differential scanning calorimetric insights[J]. *Spectrochim Acta Part A Mol Biomol Spectrosc*, 2017, 180:217-223.
- [24] 刘伟, 程雪梅, 王峥涛, 等. 鸭嘴花碱的资源、药理活性、毒性、药代动力学及分析方法研究进展[J]. *国际药学研究杂志*, 2013, 40(4):386-395.
- [25] DURAI PANDIYAN V, AL-DHABI N A, BALACHANDRAN C, et al. Antimicrobial, antioxidant, and cytotoxic properties of vasicine acetate synthesized from vasicine isolated from *Adhatoda vasica* L[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:727304.
- [26] SHRIVASTAVA N, SRIVASTAVA A, BANERJEE A, et al. Anti-ulcer activity of *Adhatoda vasica* nees [J]. *J Herb Pharmacother*, 2006, 6(2):43-49.
- [27] 郭新乐, 于志, 鄢笑非, 等. 1,2,3-三氮唑类化合物的生物活性[J]. *国外医药(抗生素分册)*, 2018, 39(4):286-298.
- [28] 孔令麒, 李美玲, 邹秋萍, 等. 新型鸭嘴花碱衍生物的合成及其抗炎活性评价[J]. *合成化学*, 2022, 30(4):269-273.
- [29] 沙玲, 李振华. 盐酸氨溴索合成研究进展[J]. *杭州化工*, 2015, 45(2):19-22.
- [30] GRANGE J M, SNELL N J. Activity of bromhexine and ambroxol, semi-synthetic derivatives of vasicine from the Indian shrub *Adhatoda vasica*, against *Mycobacterium tuberculosis in vitro*[J]. *J Ethnopharmacol*, 1996, 50(1):49-53.
- [31] NEPALI K, SHARMA S, OJHA R, et al. Vasicine and structurally related quinazolines[J]. *Med Chem Res*, 2013, 22(1):1-15.
- [32] 许丽, 毛念栋, 张航, 等. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂在抗病毒药物研究中的进展[J]. *药理学学报*, 2022, 57(4):917-930.
- [33] AHMAD M, AGA M A, BHAT J A, et al. Exploring derivatives of quinazoline alkaloid l-vasicine as cap groups in the design and biological mechanistic evaluation of novel antitumor histone deacetylase inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(8):3484-3497.
- [34] AGA M A, RAYEES S, ROUF A, et al. Synthesis of Oformine mimics from natural product l-vasicine as anti-hypertensive agents[J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25(4):1440-1447.
- [35] 陈丹, 许莉, 秦飞, 等. 双靶点抗阿尔兹海默症药物的设计、合成与体外抑制活性[J]. *化学与生物工程*, 2021, 38(10):46-52.
- [36] 刘保宏. Aβ蛋白引发阿尔兹海默症发病机制及检测方法的研究进展[J]. *医学理论与实践*, 2021, 34(17):2959-2961.
- [37] 杜宏涛, 刘爽, 徐慧丽, 等. 脱氧鸭嘴花酮碱二聚体的设计合成及生物活性研究[J]. *中国药物化学杂志*, 2020, 30(8):453-463.
- [38] MA F, DU H T. Novel deoxyvasicinone derivatives as potent multitarget-directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease: Design, synthesis, and biological evaluation[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 140:118-127.
- [39] SHEVYAKOV S V, DAVYDOVA O I, PERSHIN D G, et al. Natural products as templates for bioactive compound libraries: Synthesis of biaryl derivatives of (+/-)-vasicine[J]. *Nat Prod Res*, 2006, 20(8):735-741.
- [40] DU H T, JIANG X Y, MA M, et al. Novel deoxyvasicinone and tetrahydro-beta-carboline hybrids as inhibitors of acetylcholinesterase and amyloid beta aggregation[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30(24):127659.
- [41] 董双宏. 新型脱氧鸭嘴花酮碱衍生物的设计、合成及多功能抗阿尔茨海默症生物学评价[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2024.
- [42] 李瑶, 李海涛, 张忠廉, 等. 西双版纳6个主要世居少数民族药用植物资源的应用与分析[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(20):5034-5041.
- [43] 杨雪怡, 封雪, 马代滢, 等. 香豆素类衍生物的合成研究与展望[J]. *山东化工*, 2025, 54(6):109-113.
- [44] 郭润发, 贾雪, 姜亚玲, 等. 以槲皮素为先导化合物的抗癌剂的合成研究进展[J]. *化学与粘合*, 2025, 47(1):80-84.
- [45] 何诗能, 张清, 谭珍媛, 等. 三萜类化合物结构修饰及活性研究进展[J]. *化学试剂*, 2023, 45(5):41-50.
- [46] 罗兴训, 李鹏, 陈琴华. 喜树碱及其衍生物药理活性与合成研究进展[J]. *中医药导报*, 2017, 23(7):83-86.

(收稿日期:2025-02-22 编辑:时格格)