

Advances in Pharmacological Studies of Linear Diarylheptanoids Derivatives

Haitao Xue, Li Yang, Yi Ai, Hang Zhong*

College of Pharmacy, Guizhou University, Guiyang Guizhou
Email: 1755604679@qq.com

Received: Apr. 9th, 2019; accepted: Apr. 23rd, 2019; published: May 6th, 2019

Abstract

The diarylheptanoids are based on 1,7-diphenylheptane and are a class of 1 natural products with significant biological activity. Since the discovery of curcumin, a characteristic compound of the bisaryl heptane compound in 1815, more than 400 diarylheptanoids have been identified and can be classified into linear or macrocyclic compounds. Intensive research has found that these compounds also have anti-tumor, anti-inflammatory, anti-oxidative, antibacterial and anti-proliferative activities. At present, we have a clear understanding of this class of compounds. This paper mainly reviews the research results of the pharmacological activities of diarylheptanoids.

Keywords

Curcumin, Biaryl Heptane, Pharmacological Activity

线型双芳基庚烷类衍生物药理作用研究进展

薛海涛, 杨 丽, 艾 义, 钟 杭*

贵州大学药学院, 贵州 贵阳
Email: 1755604679@qq.com

收稿日期: 2019年4月9日; 录用日期: 2019年4月23日; 发布日期: 2019年5月6日

摘 要

双芳基庚烷类化合物以1,7-二苯基庚烷为骨架, 是一类具有显著生物活性的天然产物。自1815年双芳基庚烷类化合物的特征化合物姜黄素被发现以来, 目前已确定400多种双芳基庚烷类化合物并且可分为线

*通讯作者。

型或大环类化合物。不断深入的研究发现该类化合物还具有抗肿瘤作用、抗炎作用、抗氧化作用、以及抗菌和抗增殖等活性。目前我们对于该类化合物已经有了较为清晰的认识, 本文主要从双芳基庚烷类化合物的药理活性的研究成果展开综述。

关键词

姜黄素, 双芳基庚烷, 药理活性

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肯库尔(Kencur)又名芳香姜、沙姜, 为姜科植物高良姜的芳香植物。它主要分布在亚洲的热带和亚热带地区, 包括中国、缅甸、印度尼西亚、马来西亚和泰国, 该植物的根茎在中药中使用频率很高, 且在我国四川西部、广东、湖北、福建、广西西部、贵州等地区广泛栽培[1]。姜黄素类化合物(Curcuminoids)是从姜科姜黄植物姜黄、郁金等植物的根茎中提取分离出来的一种具有多重药理活性的双芳基庚烷类植物多酚。自1815年姜黄素被鉴定以来, 由于其具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、雌激素、利什曼病、黑色素生成、保肝和神经保护等多种生理活性而日益被认为是潜在的治疗药物。近年来, 药理学研究发现了许多具有姜黄素类似结构的衍生物也具有很好的生物学活性。该类化合物的另一个明显特征是, 尽管在亚洲国家已经使用了几个世纪, 但它并未显示出任何毒性和副作用。双芳基庚烷类化合物(Diarylheptanoids)以1,7-二苯基庚烷为骨架, 是一类具有显著生物活性的天然产物, 目前已确定的400多种二芳基庚烷类化合物可分为线型或大环化合物(图1)。线性双芳基庚烷类化合物由1,3-二醇体系或 α,β -不饱和羰基和手性醇组成[2][3]。

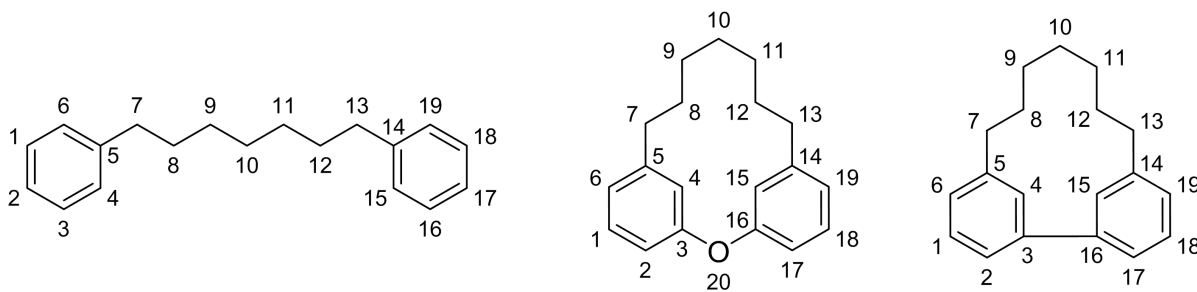


Figure 1. Structure of diarylheptanoids

图1. 双芳基庚烷类化合物结构

Alpinoid C (图2)是一种典型的线型含有 α,β -不饱和羰基系统的二芳基庚烷类化合物, 在2007年首次与其它两种二芳基庚烷类化合物一起, 从植物高良姜中分离得到[4]。中国传统上一直将此类药作为治疗胃痉挛、恶心、消化不良和花斑癣等真菌感染的药物。而经过研究发现, 线型的该类化合物不仅仅在治疗胃肠道疾病和真菌感染有良好的作用, 而且根据不同的作用机制, 该类化合物还有以下几个方面主要作用: 【I】抗炎、抗氧化作用; 【II】抗肿瘤作用; 【III】镇痛作用; 【IV】成纤维细胞的抑制及抗纤维化作用; 【V】阿尔茨海默病病变神经元抑制作用; 【VI】抗动脉粥样硬化的作用; 【VII】其他作用[5]。

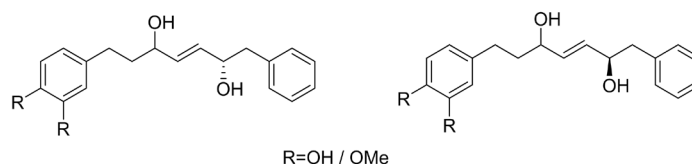


Figure 2. Diarylheptanoids
图 2. 双芳基庚烷类化合物

2. 双芳基庚烷类化合物的药理作用

2.1. 抗炎、抗氧化作用

炎症是机体免疫系统对损伤和感染而产生的正常生物学反应,以中和入侵的病原体,修复损伤的组织,促进伤口的愈合。

一氧化氮(NO)是一种广泛存在的内源性细胞信号分子,在许多生理过程中起着重要的介导作用。在慢性或免疫系统过度激活,释放 NO 和促炎性细胞因子,如白细胞介素 6 和白细胞介素 1,这些细胞因子是一系列疾病(如癌症、糖尿病和中风)严重程度的促进因素。因此,NO 的水平已作为信息和疾病发病机制的重要标志。He X J 等人通过合成一系列芳基庚烷类化合物和多酚类化合物进行细胞实验,发现该类化合物对于 NO 有显著的抑制活性,该类化合物可能是治疗炎症相关疾病的潜在候选药物[6]。

核转录因子(NF- κ B)和肿瘤坏死因子(TNF)介导的信号转导通路在炎症反应中起着极其重要的作用。NF- κ B 细胞通路炎症及肿瘤的发生密切相关,双芳基庚烷类化合物能有效抑制该信号通路传导。直线型双芳基庚酮类化合物能减少人体不同类型细胞中 TNF- α 的信号通路的表达,抑制其所在的信号通路。双芳基庚烷类衍生物还能通过抑制 I κ B 激酶(IKK)的活性,抑制炎症起始阶段 NF- κ B 的信号转导通路,进一步降低下游炎症因子达,从而减轻炎症反应[7]。

双芳基庚烷类衍生物还可以活化超氧化物歧化酶(SOD),过氧化氢酶(CAT)等抗氧化酶,从而减少超氧化物,过氧化物自由基的生成,并降低氧化的应激而带来的损伤。

We XT 等应用双芳基庚烷类衍生物作为治疗组治疗新生大鼠坏死性结肠炎(NEC)模型,实验组处理后肠组织病理学评分及 NF- κ B、NF- α 、IL-6 的表达显著降低,这也表明该类化合物对 NEC 大鼠具有保护作用,也推测该类化合物可能是通过抑制 NF- κ B 的细胞通路的激活及 TNF- α , IL-6 的表达,达到显著的抗炎效果[8]。

2.2. 抗肿瘤作用

双芳基庚烷类化合物在体内外可能通过抑制肿瘤细胞的侵袭转移及增殖、抑制肿瘤血管的生成、改变激素及应答反应、诱导肿瘤细胞凋亡和自噬等多种不同机制发挥抗肿瘤作用。目前已经发现双芳基庚烷类化合物对乳腺癌、膀胱癌、肺癌、前列腺癌、胃癌、宫颈癌、卵巢癌、皮肤癌、恶性淋巴瘤等多种恶性肿瘤均发挥抑癌作用,且已知的受该类化合物调控的信号通路包括 NF- κ B、MAPK、p53、Notch-1、Nrf2、JAK/STAT 及 PI3K/AKT 等细胞通路。

Hyeon S K 等人发现双芳基庚烷类化合物激活了大鼠 L6 肌管的 AMP-活化蛋白激酶(AMPK)并增加了葡萄糖的摄取,AMPK 级联反应下游的丝裂原活化蛋白激酶激酶(MEK) 36-p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路。该类化合物也可以增加骨骼肌中 AMPK 的磷酸化,从而激活骨骼肌中 AMPK-p38 MAPK 通路而促进葡萄糖摄取,由此可见双芳基庚烷类化合物对于 MAPK 的信号通路表达起着一定作用。Tsai 等人通过腹腔注射该类化合物于小鼠体内,发现小鼠体内 A549 细胞移植瘤的生长得到了抑制,由此可见该类化合物对于非小细胞型肺癌也起着一定的作用[9] [10]。

Wnt 信号途径能引起胞内 β -连锁蛋白(β -catenin)积累, β -连锁蛋白是一种多功能蛋白质。Wnt 的信号在哺乳动物体内也产生着重要作用, 当此信号出现异常表达时, 将往往伴随肿瘤的生成。Dou 等通过裸鼠成瘤实验发现, 双芳基庚烷类化合物可降低小鼠肿瘤细胞内 miR-130a 的表达, 进而抑制信号通路, 抑制结肠癌 S W 480 细胞的增殖和转移。在膀胱癌中, 双芳基庚烷类化合物也能起到相同的作用。

转化生长因子 β 是广泛存于人体及果蝇中能调控细胞的生长、增殖、分化和凋亡的一种分泌蛋白。该蛋白通过 TGF- β 1 通路激活上皮细胞间质化(EMT), EMT 广泛发生于胚胎的发育和肿瘤的发展转移, 也已经被证实于乳腺癌、胃癌等多种上皮恶性肿瘤的浸润和转移中发挥着重要作用。Jiao 等研究发现, 双芳基庚烷类化合物显著增加甲状腺乳头状癌 BCPAP 细胞中上皮细胞标志物 E 钙黏蛋白的表达, 并下调间充质细胞标志物波形蛋白的表达, 抑制 BCPAP 细胞的侵袭和转移。同时, 双芳基庚烷类化合物使细胞中 TGF- β 1 介导的 Smad2 和 Smad3 的磷酸化水平降低。以上结果表明, 双芳基庚烷类化合物可能通过下调 Smad2 及 Smad3 信号通路来抑制 TGF- β 1 诱导的 EMT [11]。

2.3. 镇痛作用

双芳基庚烷类化合物能够通过多种作用机制发挥镇痛作用, 缓解不同类型的疼痛。Di PF [12]等人使用双芳基庚烷类化合物对遭受疼痛的 50 名橄榄球运动员进行治疗时与传统镇痛药的镇痛效果对照, 并对结果进行了评估和耐受性评价, 得出结论: 在剧烈、高强度、高强度的体力活动相关的骨肌肉疼痛条件下, 该类化合物可能是一种有前景的较为安全的镇痛药物。

2.4. 成纤维细胞的抑制及抗纤维化作用

纤维化主要是由于细胞外基质(extracellular matrix, ECM)在炎症反应和细胞损伤及其修复过程中发生过多的沉积而产生了一系列的病理变化。人皮肤成纤维细胞的数量及活性对皮肤创口愈合和重要部位功能的恢复至关重要, 在此之中的 TGF- β 1 在正常组织中不具有活性, 当皮肤受损时, 通过 TGF- β 1/Smads 信号通路激活, 造成皮肤瘢痕形成。

Durairaj [13]等人通过单次气管内注入博来霉素(BLM)后 3、5、7、14 和 28 天处死导致支气管肺泡灌洗液中的总细胞数、总蛋白和血管紧张素转换酶(ACE)以及碱性磷酸酶(AKP)活性显著增加。给予 BLM 的大鼠肺泡巨噬细胞的培养液中肿瘤坏死因子(TNF)- α 的释放以及超氧化物和一氧化氮的产生显著增加。经灌胃给予双芳基庚烷类化合物(300 mg/kg^{-1} , 实验前 10 天和之后每天一次)抑制 BLM 诱导的 BALF 中总细胞计数和炎症反应, 得出结论双芳基庚烷及其衍生物可显著降低 BLM 大鼠全肺羟脯氨酸。此外, 该类化合物显著抑制 BLM 诱导的肺泡巨噬细胞产生 TNF- α 、超氧化物和 NO。这些结果表明该类化合物是一种有效的抗炎和抗纤维化药物, 可以对抗 BLM 诱导的大鼠肺纤维化。

2.5. 阿尔茨海默病病变神经元抑制作用

阿尔茨海默病(AD)是一种起病隐匿的进行性发展的神经系统退行性疾病, 是以执行功能障碍以及人格和行为改变等全面性痴呆表现为特征的在老年人中常见的一种疾病, AD 的主要病理变化改变为胞外的 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)粥样斑块的形成, 胞内神经元纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFTs), 大脑皮质和海马区突触联系缺失。Sun JY 等发现通过下调细胞表面的穴样内陷的膜内蛋白 Caveolin-1 的表达, 抑制糖原合成酶激酶-3 β (Glycogen synthase kinase 3 β)的活性, 从而抑制微管蛋白 Tau 的过度磷酸化, 发挥其抗 AD 作用[14]。

2.6. 抗动脉粥样硬化的作用

动脉粥样硬化很大程度上是由氧化应激和主动脉中大量脂质沉积所致, 广泛存在于中老年人中。最近

的一项研究表明,一些涉及胆固醇稳态的基因,如 LDL-R、固醇反应元件结合蛋白(SREBP)和 CD36,受双芳基庚烷类化合物的影响。但该类化合物的抗动脉粥样硬化的详细机制仍有待阐明。

Yuan HY [15] [16]等人通过用苏木精-伊红染色观察 apoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化病变的形态学改变。通过 West blotting 法定量检测 caveolin-1 的蛋白表达。间接免疫荧光法检测 SREBP-1 的转位和表达。对照小鼠在双芳基庚烷类化合物给药 4 月后出现动脉粥样硬化减轻了 50%,总胆固醇、胆固醇酯和游离胆固醇的数量和面积显著减少,SREBP-1 从细胞质向细胞核的移位受到抑制。进而得出结论:双芳基庚烷类化合物通过抑制 SREBP-1 的核转位增加 caveolin-1 的表达,从而抑制 OX-LDL 诱导的 VSMC 胆固醇蓄积。由此也可以得出该类化合物具有显著的抗动脉粥样硬化的活性。

2.7. 其他作用

铂类化合物在早期是晚期 NSCLC 肺癌的一线化疗药物(以顺铂、卡铂为代表),其机制是通过触发 DNA 的交联诱导肿瘤细胞 DNA 发生错乱进而促进癌症细胞的凋亡,但是因其耐药性限制了临床中的使用,许多研究者正在积极寻找能够逆转顺铂耐药的药物。一些研究通过体内外实验已经证实,双芳基庚烷类化合物与铂类化合物联合应用能够增加对肺癌细胞化疗的敏感性,因此该类化合物也可能作为抗癌药物的一类增敏剂来使用。

Vinod S. Patil 等人发展了一种含双芳基庚烷为分子骨架的新型医疗材料。他们将丙烯酸酯基团引入到了双芳基庚烷类的分子中,实现了单、双、三丙烯酸化的直线型分子的合成,并通过调节双芳基庚烷类与丙烯酰氯的反应量比例来控制产物中的丙烯酸化程度[17]。

3. 总结和展望

双芳基庚烷类化合物药理作用广泛且存在良好的活性,该类化合物同时也具有提取简单、资源丰富、价格低廉、毒副作用小等优点,结合以前的研究,我们认为该类化合物具备较好的研发潜力,尤其在抗肿瘤和抗炎抗氧化方面的药理作用,已经得到全世界广泛关注。我们同时也期待未来通过对双芳基庚烷类化合物进行结构改造,能够得到更具临床研究价值的药物。

基金项目

本项目由贵州大学 SRT 项目资助。

参考文献

- [1] Yao, F., Huang, Y., et al. (2018) Anti-Inflammatory Diarylheptanoids and Phenolics from the Rhizomes of *Kaempferia galanga* L. *Industrial Crops & Products*, **125**, 454-461. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.09.026>
- [2] Lv, H., She, G., et al. (2012) Naturally Occurring Diarylheptanoids—A Supplementary Version. *Records of Natural Products*, No. 6, 321-333.
- [3] Motiur Rahman, A.F.M., Lu, Y., et al. (2018) Linear Diarylheptanoids as Potential Anticancer Therapeutics: Synthesis, Biological Evaluation, and Structure-Activity Relationship Studies. *Archives of Pharmacal Research*, **41**, 1131-1148. <https://doi.org/10.1007/s12272-018-1004-8>
- [4] Purushotham Reddy, S., Chinnababu, B., et al. (2012) Stereoselective Synthesis of Alpinoid-C and Its Analogues and Study of Their Cytotoxic Activity against Cancer Cell Lines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **22**, 182-4184. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.04.021>
- [5] 苗淑涵, 高晋生. 姜黄素药理作用的研究进展[J]. 光明中医, 2017, 32(15): 2284-2287.
- [6] Kim, K.M., Pae, H.O., Zhung, M., et al. (2008) Involvement of Anti-Inflammatory Heme Oxygenase-1 in the Inhibitory Effect of Curcumin on the Expression of Pro-Inflammatory Inducible Nitric Oxide Synthase in RAW264.7 Macrophages. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **62**, 630-636. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2008.01.008>
- [7] 周瑶瑶, 韦小未, 郭玲玉, 等. 姜黄素对多糖联合干扰素 γ 诱导的巨噬细胞炎症因子表达的影响及其机制[J]. 中

- 国动脉硬化杂志, 2016, 24(1): 44-48.
- [8] 陈丽娟, 章卓. 姜黄素对 LPS 刺激 RAW264.7 细胞 PGE2 和 IL-10 影响[J]. 四川生理科学杂志, 2012, 34(2): 49-51.
- [9] Tsai, J.-R., Liu, P.-L., *et al.* (2015) Curcumin Inhibits Non-Small Cell Lung Cancer Cells Metastasis through the Adiponectin/NF- κ b/MMPs Signaling Pathway. *PLoS ONE*, **10**, e0144462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144462>
- [10] Tung, C., Jian, Y.J., Chen, J.C., *et al.* (2016) Curcumin Downregulates p38 MAPK-Dependent X-Ray Repair Cross-Complement Group 1 (XRCC1) Expression to Enhance Cisplatin-Induced Cytotoxicity in Human Lung Cancer Cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **389**, 657-666. <https://doi.org/10.1007/s00210-016-1235-5>
- [11] Jiao, D.M., Wang, J., *et al.* (2016) Curcumin Inhibited HGF-Induced EMT and Angiogenesis through Regulating c-Met Dependent PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathways in Lung Cancer. *Molecular Therapy Oncolytics*, **3**, 16018. <https://doi.org/10.1038/mto.2016.18>
- [12] Di, P.F., Zaccani, P., Bertuccioli, A., *et al.* (2017) A Naturally-Inspired, Curcumin-Based Lecithin Formulation (Meriva® Formulated as the Finished Product Algocur®) Alleviates the Osteo-Muscular Pain Conditions in Rugby Players. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **21**, 4935-4940.
- [13] Punithavathi, D., Venkatesan, N., *et al.* (2000) Curcumin Inhibition of Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in Rats. *British Journal of Pharmacology*, **131**, 169-172. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703578>
- [14] 孙洁芸. 姜黄素通过 Caveolin-1 在 AD 中发挥神经保护作用的分子机制[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.
- [15] Yuan, H.-Y., Kuang, S.-Y., *et al.* (2008) Curcumin Inhibits Cellular Cholesterol Accumulation by Regulating SREBP-1/Caveolin-1 Signaling Pathway in Vascular Smooth Muscle Cells. *Acta Pharmacologica Sinica*, **29**, 555-563. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2008.00783.x>
- [16] 袁静静, 王贺, 等. 姜黄素抗动脉粥样硬化作用研究进展[J]. 光明中医, 2018, 33(12): 后插 1, 封 3.
- [17] 陈鼎灏. 姜黄素类化合物的药理作用及应用研究进展[J]. 化工管理, 2018(33), 143-144.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2331-8287, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: hjmce@hanspub.org