

## · 专题笔谈 ·

## 雷公藤化学活性单体的研究进展

雷公藤属植物有 4 种,即(1)雷公藤(*Tripterygium wilfordii* Hook f.)主产于福建、浙江、安徽、湖南等地;(2)昆明山海棠(*Tripterygium hypoglaucum* Levl. Hutch.);(3)东北雷公藤(黑蔓)(*Tripterygium regelii* Sprague et Takeda);(4)苍山雷公藤(*Tripterygium forretii* Dicks)。其中昆明山海棠广泛分布于长江以南及西南地区。东北雷公藤分布在我国东北地区和朝鲜、日本,苍山雷公藤分布在我国西南地区。

雷公藤是中草药中一个瑰宝,一颗明珠、一朵奇葩,具有悠久的历史。近半个多世纪以来,研究甚广,可以治疗包括类风湿关节炎、肾病、红斑狼疮、皮肤病等 200 多种病种,涉及内科、内分泌科、风湿科、外科、妇产科、肿瘤科等广泛生命科学领域,现已发表 18 000 多篇论文,召开了六届全国雷公藤学术会议,获得 800 多个专利和成果奖,涌现出 50 余名雷公藤研究的理论家和实践家。古人言:“一味单方,气死名医”、“一味雷公藤,功盖百药”。雷公藤的真谛、雷公藤的实质在于雷公藤化学活性单体。雷公藤研究的前景非活性单体莫属的观点尤为重要和确切。

回顾历史有几个热门的雷公藤化学活性单体的发现。(1)雷公藤红素(*tripterine*, *celastrol*, 南蛇藤素):1936 年,我国学者赵承嘏、梅斌夫首先报告从雷公藤中提取到雷公藤红素(雷公藤红),系雷公藤三萜类化合物一种重要的单体。(2)雷公藤内酯醇(雷公藤甲素, *triptolide*):1972 年,美国学者 Kupcan SM 等首先发现报告,他们从我国台湾所产的雷公藤根中提取发现。其后我国学者吴大刚、邓福孝等从雷公藤及昆明山海棠中也分离提取得到雷公藤内酯醇,并应用于临床,雷公藤甲素系雷公藤二萜类化合物一种重要的活性单体。(3)去甲泽拉木醛(*Demethylzeylasteral*):20 世纪 80 年代末和 90 年代初,中国上海中山医院和日本津村株式会社进行雷公藤研究的全面协作,日本学者诸田隆(TAKASHI MOROTA)和中国学者杨春欣于 1991 年研究发现从雷公藤提取得到单一化合物去甲泽拉木醛,分子量 480,分子式  $C_{29}H_{36}O_6$ ,属三萜类化合物。具有较强的免疫抑制作用,有抗排斥、抗狼疮、抗肿瘤功能。

## 雷公藤化学活性单体及其衍生物的探讨

复旦大学附属中山医院皮肤科(上海 200032)

秦万章

在雷公藤的化学研究中,雷公藤的化学成分复杂,经考证到目前为止,现已从雷公藤属植物中提取单体及其化学结构修饰的衍生物有 380 多种单一化合物,主要为生物碱、三萜、二萜、倍半萜及其他等,其中有 130 多种被证实有生物活性。目前研究比较多的有雷公藤红素、雷公藤甲素、雷公藤内酯甲、雷公藤内酯酮、去甲泽拉木醛、萨拉子酸、生物碱等,既是有效成分,也是主要有毒成分;也是近年来药理研究最多的单体,具有多方面的药理活性;也有许多化学衍生物;也是多种雷公藤制剂的质控指标成分,有很好的发展前途。

雷公藤活性单体主要药理功能,一是抗炎、二是免疫调节。据研究,具有免疫调节和抗炎作用活性的单体成分,有雷公藤内酯甲、雷公藤新碱、雷公藤春碱、雷公藤吉碱,雷公藤碱戊、雷公藤康碱、异雷公藤春碱、雷公藤氯内酯醇、(5R)-5-羟基雷公藤内酯醇(LLDT-8)、雷公藤内酯酮、去甲泽拉木醛、雷公藤甲素、雷公藤红素、雷醇内酯等。从其免疫抑制活性来看雷醇内酯、雷公藤氯内酯醇、LLDT-8、雷公藤甲素、雷公藤内酯酮、雷公藤红素、去甲泽拉木醛作用较强。雷公藤碱戊、雷公等春碱、雷公藤新碱、雷公藤吉碱、雷公藤康碱及异雷公藤春碱作用较弱。在毒性方面,雷醇内酯、雷公藤碱戊、去甲泽拉木醛、LLDT-8 的毒性较小。雷公藤红素、雷公藤内酯酮、雷公藤甲素毒性较大。这些都是指导临床应用和研究的客观依据。

关于雷公藤活性单体衍生物的研究。雷公藤的活性成分具有很好的药理活性,但也有一定的毒性,因此在很大的程度上限制了其临床应用,雷公藤毒性成分,主要为二萜类,生物碱类和三萜类等,且铅、砷、镉含量也较高,其中二萜类毒性最大,对心、肝、肾等主要脏器均具有毒副作用。因此对其活性成分的减毒研究一直是当前国内外研究的热点之一。当前研究甚切的当属二萜类的雷公藤甲素和三萜类的雷公藤红素,经中国医院知识总库(CHKD)及 PubMed 中 1972—2014 年的

文献查询,国内外发表的雷公藤甲素文献有 1 440 篇,雷公藤红素达 550 篇,可见一般。其中衍生物研究也很活跃,现将两者先导化合物的结构修饰的衍生物作一介绍。

1 以雷公藤甲素为先导化合物的结构修饰衍生物 雷公藤甲素分子结构中环氧烷和内酯部分,是维持药效的结构基础,环氧烷是产生毒性的主要结构的基础,因此修饰时可作为依据之一。

1.1 雷公藤氯内酯醇(tripchlorolide) 是雷公藤甲素经羟基酰化并氯化修饰后得到的减毒单体。由中国医学科学院皮肤病研究所首先合成成功,他不仅提高母体化合物的溶解性,也使其毒性大大减低,而且增加了免疫抑制活性,具有分子质量小,亲脂性高,能通过血脑屏障,血、神经屏障等特点,具有较好的神经保护作用<sup>[1]</sup>。

1.2 (5R)-5-羟基雷公藤内酯醇(LLTD-8) 是雷公藤甲素通过结构修饰得到的同分异构体,由中国科学院上海药物研究所研制。LLTD-8 在保留免疫抑制活性的同时,在一定程度上减低了毒性,研究还证实对多种自身免疫病的和移植性排斥反应具有治疗作用<sup>[2]</sup>。

1.3 琥珀酰雷公藤甲素单酯钠(PG490-88) 是雷公藤甲素的 14-琥珀酸盐,该药已通过美国 FDA,欧共体药物主管机构 EMEA 批准,正在美国、法国、比利时进行临床试验。临床前的大量体内外抗肿瘤试验表明,其对多种人肿瘤细胞株裸鼠异种移植瘤具有非常强的抑制活性,能有效降低器官移植的加速型排斥反应和预防慢性排斥反应,且能减轻顺铂引起的急性肾损伤<sup>[3]</sup>。

1.4 2-二甲氨基乙酸雷公藤甲素酯柠檬酸盐(MC002) 是雷公藤甲素结构式中母核上的 C14 的 H 被甲氨基取代所形成的半合成衍生物,具有显著的抗肿瘤活性,具有水溶性好,刺激性小,广谱的特点,在制剂和临床方面具有一定的优势<sup>[4]</sup>。

2 以雷公藤红素为先导化合物的结构修饰衍生物 雷公藤红素属于三萜类,是第一个被分离的雷公藤活性成分,具有良好的抗肿瘤、免疫抑制与抗炎活性,此外尚有抗神经退行性疾病的活性,其抗肿瘤活性是当前研究的热点。

2.1 酯类衍生物 雷公藤红素容易被硼化钠还原成双氢雷公藤红素,3 位羟基可用氢化铝锂酯化成多种酯,29 位羧基可通过酯化反应得到酯类化合物,其酯类衍生物能增加细胞内热休克蛋白(HSP70)的表达,减少逆境细胞的胁迫表达,抑制中央神经系统的

受伤和老化,故可用于治疗中枢神经系统疾病,如阿尔次海默病、帕金森氏病等<sup>[5]</sup>。

2.2 28 位羟基取代衍生物 将雷公藤红素的 28 羟基换成-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>,得到雷公藤红素丙酰胺。将 28 位羟基换为-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>,得到雷公藤红素丙酯,这两种衍生物均可明显抑制白血病、乳腺癌、大肠癌、皮肤癌、肺癌多种癌细胞生长,可作为广谱性抗癌药物。

将雷公藤红素 28 位-H 换为-HmCn(n = 10 ~ 20, m = 2n + 1, 2n - 1, 2n - 3 等)可得到一系列的毒性低,水溶性强,活性高为特点的雷公藤红素衍生物,具有抗肿瘤及抗炎活性<sup>[6]</sup>。

## 参 考 文 献

- [1] Pan XD, Chen XC, Zhu YG, et al. Neuroprotective role of tripchlorolide on inflammatory neurotoxicity induced by lipopolysaccharide-activated microglia [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76(3): 362 - 372.
- [2] 左建平, 李援朝, 杨以阜, 等. 新型免疫抑制剂(5g)5-羟基雷公藤内酯醇(LLTD-8)的作用机理研究[A]. 第五届全国雷公藤学术会议论文汇编[C]. 福建: 2008.
- [3] 李建友, 夏素霞, 宋少江, 等. 雷公藤二萜类化学成分及在研新药的研究进展[J]. *沈阳药科大学学报*, 2012, 29(11): 901 - 907.
- [4] 金亚宏, 王意忠, 苏丹, 等. MC002 对 A-549、HT-1080 荷瘤小鼠肿瘤生长抑制作用的研究[J]. *中国药理学通报*, 2008, 24(9): 1196 - 1199
- [5] 王家强, 刘军峰. 雷公藤红素衍生物的合成与评价[J]. *中草药*, 2009, 40(2): 201.
- [6] 王静. 雷公藤红素衍生物的合成及生物学评价[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2014.

DOI: 10. 7661/j.cjim. 20180105. 031

(收稿: 2017 - 07 - 26 在线: 2018 - 01 - 31)

## 雷公藤红素研究的现状和展望

海军军医大学附属公利医院中法合作中心实验室  
(上海 200135)

张登海

雷公藤红素是从雷公藤植物中提取到的第一个化合物。其药理研究始于 20 世纪 80 年代,随后渐多;在进入 21 世纪后,研究加速。是雷公藤活性成分中被研究较多的成分之一,截止 2017 年 5 月 15 日, PubMed 收录雷公藤红素研究相关论文 440 余篇,涉及世界著名学术期刊,如 *Cell* 和 *Blood* 等。对论文第

一作者单位所属机构分析显示,近 40 个国家和 180 个城市发表过雷公藤红素研究论文;中国和美国居前列,其后是韩国、日本、印度等亚洲国家;在城市中上海、南京、北京、休斯顿、首尔和波士顿处于前列。

雷公藤红素主要药理作用为抗炎症、抗肿瘤、抗氧化、神经元保护,以及治疗代谢病,在后者中,对于糖尿病和肥胖治疗效果的基础研究,近年受到重视。雷公藤红素作用具有多靶点特征,目前报道能影响 460 多种蛋白;已发现了一批与雷公藤红素直接作用的蛋白靶点,包括热休克蛋白 90 (HSP90)、细胞分裂周期蛋白 37 (CDC37)<sup>[1]</sup>、心肌 Kir2.1 和 HERG 钾离子通道蛋白<sup>[2]</sup>、核转录因子抑制物激酶 IKK<sup>[3]</sup>、微管蛋白(tubulin)异二聚体<sup>[4]</sup>和 C-MYC-MAX 异二聚体<sup>[5]</sup>、细胞外信号调节激酶 ERK<sup>[6]</sup> 和淋巴细胞抗原 96 (MD2)<sup>[7]</sup>等。这些直接靶点研究工作提示,雷公藤红素至少通过两种方式与蛋白相互作用:一是和蛋白上的自由巯基进行化学加成反应,形成共价键,二是进入蛋白形成的疏水性区域。受雷公藤红素影响的蛋白集中在数条信号通路上,包括 TLR4-MD2-NF- $\kappa$ B-炎症因子通路、HIF 通路、HSP90/HSF1/HSP70/激酶通路、泛素化修饰/蛋白酶体通路、周期蛋白调节/细胞凋亡以及细胞自噬通路。

雷公藤红素进一步研究要注意以下几方面:(1)雷公藤红素对动物的全身影响。到目前为止,缺乏不同剂量雷公藤红素对全身主要器官和组织长期作用影响资料。过去,研究更多关注在雷公藤红素对病理状态细胞和组织影响上,并发现雷公藤红素因剂量不同而呈现不同效应;在 1 ~ 10  $\mu$ mol/L 级通过诱导细胞凋亡、导致细胞周期阻止,发挥抗肿瘤作用。在 100 nmol/L ~ 1  $\mu$ mol/L 之间,通过导致细胞周期阻滞、诱导热休克反应、抑制细胞因子生成等,发挥抗炎症、治疗自身免疫病、治疗代谢性疾病和神经元变性疾病作用。(雷公藤红素在更低的剂量也可能存在其他作用)。但不同剂量雷公藤红素对正常组织有何种影响,研究甚少,而该类研究是雷公藤红素临床转化的基础。(2)雷公藤红素新的治疗作用研究。对雷公藤红素所影响的蛋白进行 KEGG 信号通路富集分析,提示雷公藤红素还可能用于传染性疾病的治疗,如乙型肝炎、HIV 等,值得重视。(3)雷公藤红素直接靶点研究。已经发现了一些雷公藤红素作用的直接靶点,但雷公藤红素在细胞内可能还存在更多的直接靶点,有待证实。另外,到目前为止,关于雷公藤红素直接靶点研究,均限于功能学和生物信息学研究,雷公藤红素与靶点作用的结构学研究,特别是晶体结构研究还没有

开展;而结构学证据是雷公藤红素与靶点作用最有力的证据。(4)雷公藤红素与雷公藤中其他有效成分(如雷公藤甲素等)相互影响,也需要研究。

## 参 考 文 献

- [1] Sreeramulu S, Gande SL, Gobel M, et al. Molecular mechanism of inhibition of the human protein complex Hsp90-Cdc37, a kinome chaperone-cochaperone, by triterpene celastrol[J]. *Angew Chem Int Ed English*, 2009, 48 (32): 5853 - 5855.
- [2] Sun H, Liu X, Xiong Q, et al. Chronic inhibition of cardiac Kir2.1 and HERG potassium channels by celastrol with dual effects on both ion conductivity and protein trafficking[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (9): 5877 - 5884.
- [3] Lee JH, Koo TH, Yoon H, et al. Inhibition of NF-kappa B activation through targeting I kappa B kinase by celastrol, a quinone methide triterpenoid[J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72 (10): 1311 - 1321.
- [4] Jo H, Loison F, Hattori H, et al. Natural product Celastrol destabilizes tubulin heterodimer and facilitates mitotic cell death triggered by microtubule-targeting anti-cancer drugs[J]. *PLoS One*, 2010, 5 (4): e10318.
- [5] Wang H, Teriete P, Hu A, et al. Direct inhibition of c-Myc-Max heterodimers by celastrol and celastrol-inspired triterpenoids[J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (32): 32380 - 32395.
- [6] Kim Y, Kim K, Lee H, et al. Celastrol binds to ERK and inhibits FcepsilonRI signaling to exert an anti-allergic effect [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 612 (1 - 3): 131 - 142.
- [7] Lee JY, Lee BH, Kim ND, et al. Celastrol blocks binding of lipopolysaccharides to a Toll-like receptor4/myeloid differentiation factor2 complex in a thiol-dependent manner [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 172: 254 - 260.

DOI: 10.7661/j.cjim.20180105.032

(收稿: 2017 - 07 - 26 在线: 2018 - 01 - 31)

## 雷公藤甲素作用新机制研究

江苏美通制药有限公司(江苏 225300)

林 健

雷公藤甲素(雷公藤内酯醇、triptolide)在雷公藤化学单体中是研究最多、机制阐述最清楚、生物活性最

强、药效最明确、毒副作用最大的成分。由此,也成为雷公藤学界争议最大的议题。正是来自于它的极其稳定的生物活性机制,甲素对于多基因系列的诱导与抑制,对细胞周期的干预,是其药理作用与毒副作用的共同机制依据。

雷公藤甲素是一个多路径作用的活性物质。但比较重要地反映在 5 条生物途径上,包括 p21 基因诱导途径, NF- $\kappa$ B 的亚基因阻拦,以 MDR-1 基因为标志的系列多重化学耐受基因的抑制,调节 MAPK, 以及削弱 P450 各亚型。后三项也可以进行归类,即多途径打击化学耐受基因。除此之外,还有多重的其他生物活性。

活性表现中最重要的作用是 p21 诱导机制。雷公藤甲素通过直接上调 p21 表达,及增加 p21 与 CDK4/CDK6 联系来增强 p21 的作用,阻断 G1 期到 S 期的转换,起到抑制细胞增殖的作用<sup>[1]</sup>。p21 的强烈表达与活性增强,使核 DNA 长时间处于单链状态,由此引起分裂中的细胞凋亡。这种机制使炎症得以控制,肿瘤得以抑制,同时,也是生殖毒性,肝脏毒性的重要细胞学基础。

除了对 p21 基因的诱导影响,雷公藤甲素的另一个活性就是对 MDR-1 的抑制。这种抑制使细胞对于多重化学物质不能耐受,其带来后果是,使得炎性细胞与肿瘤细胞对药物治疗敏感,但同时也使人体对化学物质侵害缺乏抵御能力<sup>[2]</sup>。除了对 MDR-1 基因的抑制,雷公藤甲素还通过其他途径对多重药物耐受能力发挥了重要削弱作用。其中包括 MARK 途径,还有 P450 途径。P450 是肝脏对外源性化学物质,如药物与其它有害化学物质进行降解的重要功能成分。雷公藤甲素对于 P450 的削弱,是肝毒性的最重要的生化依据。

雷公藤甲素对于 NF- $\kappa$ B 亚单位的影响也是双向的,其中对于 P65 的阻滞是多重的,包括抑制 P65 表达,降低其功能,下调其下游基因表达水平等,从达成而抗炎与抗肿瘤作用<sup>[3]</sup>。雷公藤甲素的抗炎抗肿瘤效果明显,机制明确。但同时基于相同的机制,毒性作用也相当确定,这种机制是多重机制。

第六次全国雷公藤学术会议的为我们提供了新思路。雷公藤甲素的多路径机制,是否有可能进行有区别的干预。如以甘草酸削减雷公藤甲素对 P450 抑制,而对雷公藤甲素的其他机制影响不大。分析肿瘤细胞与炎性细胞在 DNA 合成期的数量比例,与健康细胞的差异,以确定量化的雷公藤甲素剂量,在技术上成为一种可能。

雷公藤甲素的机制明确,生物活性肯定,在雷公藤使用中,具有不可替代的作用。量化控制与多成分协

同使用,是未来发展的重要议题之一。

## 参 考 文 献

- [1] Liu J, Shen M, Yue Z, et al. Triptolide inhibits colon-rectal cancer cells proliferation by induction of G1 phase arrest through upregulation of p21 [J]. *Phytomedicine*, 2012 19(8-9): 756-762.
- [2] Guo Q, Nan XX, Yang JR, et al. Triptolide inhibits the multidrug resistance in prostate cancer cells via the downregulation of MDR1 expression [J]. *Neoplasma*, 2013, 60(6): 598-604.
- [3] Zhang W, Kang M, Zhang T, et al. Triptolide combined with radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma via NF- $\kappa$ B-Related mechanism [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12): E2139. doi: 10.3390/ijms17122139.

DOI: 10.7661/j.cjim.20180105.033

(收稿: 2017-07-26 在线: 2018-01-31)

## 去甲泽拉木醛的研究及展望

复旦大学附属中山医院药剂科(上海 200032)

杨春欣

去甲泽拉木醛(Demethylzeylasteral)是 20 世纪 90 年代从雷公藤根皮中分离得到的有效成分,20 余年来各国学者对其进行了各方面的研究,经查阅了 PubMed 和 CNKI 中论文发表情况,截止 2016 年 6 月,PubMed 收录有关去甲泽拉木醛的研究论文 19 篇,CNKI 收录的研究论文有 28 篇。通过对论文发表地区的分析表明,大部分去甲泽拉木醛的研究论文由我国学者发表,也有美国、日本、新加坡、马来西亚等国学者发表的论文。

药理研究显示去甲泽拉木醛的药理及作用靶点主要有以下几点。(1)免疫抑制作用:进行体外免疫抑制活性的检测表明去甲泽拉木醛具有低毒高效选择地抑制 T 淋巴细胞功能,在体内、体外实验中都有明显的免疫抑制活性作用;去甲泽拉木醛有强烈抑制小鼠脾细胞母细胞化的作用,且有抑制大鼠移植肾的排斥作用,抑制作用随剂量加大而增强,与泼尼松联用,更能延长肾移植大鼠的存活时间;肾移植大鼠的存活时间与环孢菌素 A 组相当,差异无统计学意义,高剂量优于雷公藤红素;对犬肾移植模型的免疫抑制活性去甲泽拉木醛在采用不同剂量口服能延长肾移植存活率可达 10.8、11.17 天,与环孢菌素 A 联合应用明显延长

生存 13.34 天<sup>[1]</sup>。(2)对肿瘤细胞的作用:去甲泽拉木醛对 T-24 膀胱癌细胞株有明确而强烈的抑制与杀伤作用,作用与吡柔比星近似;去甲泽拉木醛对于 Du-145 细胞的生长抑制作用具有时间依赖性以及浓度依赖性,同时也提示了药物作用的靶点可能位于 G1→S 转折点,使细胞周期停止在 G0/G1 期无法进入 DNA 合成期<sup>[2]</sup>;对人胰腺癌细胞具有显著的杀伤作用,可诱导肿瘤细胞周期阻滞在 G0/G1 期并通过诱导细胞自噬和 Caspase-3 依赖性细胞凋亡发挥抗胰腺癌作用,低浓度时可以诱导细胞自噬性死亡,高浓度时主要通过促进细胞凋亡<sup>[3]</sup>。此外能够纠正 MRL/lpr 狼疮鼠 24 h 尿蛋白,降低血清抗 ds-DNA 抗体水平,缓解的肾脏损伤<sup>[4]</sup>;去甲泽拉木醛还对 UDP-葡萄糖醛酸转移酶具有抑制作用<sup>[5]</sup>;还能显著抑制孕酮引起的精子顶体反应,具有抗生育活性<sup>[6]</sup>。

因此去甲泽拉木醛主要作用与雷公藤其他单体具有共同点,即具有免疫抑制和抗肿瘤活性。

去甲泽拉木醛毒性相对于雷公藤中的其他单体要小。在体外淋巴细胞毒性试验中实验中发现去甲泽拉木醛在 1 μg/mL 以下的浓度对淋巴细胞无明显的细胞毒性作用;而雷公藤甲素要在 0.001 μg/mL 以下的浓度才对淋巴细胞无明显的细胞毒性作用,去甲泽拉木醛的细胞毒性比雷公藤甲素要低 1 000 倍。因此去甲泽拉木醛的相对安全性要大。在雷公藤因为毒性阻碍临床用药及新药开发中尤为重要。

去甲泽拉木醛与雷公藤甲素的作用靶点不尽相同,因此进一步的作用机制的研究,确定其作用靶点。去甲泽拉木醛口服生物利用度较低,其绝对生物利用度为 4.2%<sup>[7]</sup>,因此研制新型的制剂或半合成衍生物,提高其生物利用度也是今后研究的重要方向。

去甲泽拉木醛是雷公藤中含量较高的单体,在雷公藤根皮中的含量与雷公藤红素相当,在雷公藤和昆明山海棠的根皮中去甲泽拉木醛的含量也接近。由于去甲泽拉木醛在根皮中含量高,有利于药物的研究与开发。

### 参 考 文 献

- [1] An H, Zhu Y, Xu W, et al. Evaluation of immunosuppressive activity of demethylzeylasteral in a beagle dog kidney transplantation model [J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 73(3): 673-679.
- [2] 尹瀚堃, 许乐, 朱煜, 等. 去甲泽拉木醛对 T24 膀胱癌细胞株药效强度的实验研究 [J]. 中国临床医学, 2010, 17(2): 228-230.
- [3] 王峰, 田孝东, 张正奎, 等. 雷公藤单体 ZST93 通过凋亡和自噬通路抑制人胰腺癌细胞增殖并增加吉西他滨化

疗敏感性 [A]. 第六届全国雷公藤学术会议论文汇编 [C]. 2017.

- [4] Hu Q, Yang C, Wang Q, et al. Demethylzeylasteral (T-96) treatment ameliorates mice lupus nephritis accompanied by inhibiting activation of NF-κB pathway [J]. PLoS One, 2015, 10 (7): e0133724.
- [5] Zhao JW, Wang GH, Chen M, et al. Demethylzeylasteral exhibits strong inhibition towards UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A6 and 2B7 [J]. Molecules, 2012, 17(8): 9469-9475.
- [6] Bai JP, Shi YL, Fang X, et al. Effects of demethylzeylasteral and celastrol on spermatogenic cell Ca<sup>2+</sup> channels and progesterone-induced sperm acrosome reaction [J]. Eur J Pharmacol, 2003, 464(1): 9-15.
- [7] 许文平. 去甲泽拉木醛的免疫抑制作用及药代动力学研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2012.

DOI: 10.7661/j.cjim.20180105.034

(收稿: 2017-07-26 在线: 2018-01-31)

## 雷腾舒的研究及展望

中国科学院上海药物研究所合成室(上海 201203)

李援朝

随着对雷公藤植物研究的日趋深入,其单体成分及生物活性也得到了国内外越来越广泛的认识。其中,雷公藤内酯醇(triptolide)是从雷公藤中分离提取出的二萜三环氧化物,是迄今研究发现的雷公藤植物活性成分中最具有代表性、免疫抑制活性最强的化合物<sup>[1,2]</sup>,其在类风湿性关节炎、肾小球肾炎、实验性自身免疫性葡萄膜炎等方面显示了良好的防治效果<sup>[3,4]</sup>。但其生物学上的毒性太强。狭窄的治疗窗和强烈的毒副反应使其难以开发利用为临床用药<sup>[5]</sup>。因此,根据雷公藤活性二萜化合物的构效关系,对雷公藤内酯醇进行结构改造及成药性或修饰,寻找低毒高效、全新结构的先导化合物势在必行,也是发展雷公藤活性二萜化合物成为新药的关键所在。一类新药“雷腾舒”(简称:LLDT-8)是中国科学院上海药物研究所从雷公藤植物中的二萜产物—雷公藤内酯醇经过化学结构修饰与优化后得到的具有我国创新特色的一个原创性全新化合物。“雷腾舒”与母体化合物相比,在体内外毒性大大降低的同时,仍然保持了相对较高的免疫抑制活性,比先导化合物更为理想,体现出低毒高效的明显优势,在关节炎模型、自身免疫性脑脊髓炎、刀豆素 A 诱导的急性肝炎、博来霉素引起的肺纤维化及

狼疮肾炎中均展示了良好的保护作用。“雷腾舒”作为化学单体,具有质量可控、安全性高、免疫抑制活性强等优点。“雷腾舒”的新药临床前研究覆盖了药理学、药毒理学、分析化学、药剂学、制药工艺学等学科,其质量可控、安全系数高、具有明显体内外免疫抑制活性。该化合物是具有自主知识产权的创新药物,获得中国发明专利授权(发明名称:“雷公藤内酯醇衍生物及其应用”。发明专利证书号:第 232748 号;专利号:ZL 03 1 02976.);PCT 申请(Triptolide derivatives and their use)已被公开,公开日为 2004 年 7 月 15 日,公开号为 WO2004/058770A1。

临床前的药学研究表明<sup>[6,7]</sup>，“雷腾舒”免疫抑制活性的有效剂量明显低于其毒性剂量,其毒性与抑制活性比明显优于先导化合物雷公藤内酯醇。对急、慢性炎症反应(角叉菜胶诱导的大鼠足跖肿胀急性炎症模型,棉球异物植入引起的大鼠肉芽组织慢性、炎性增生)具有明显的抑制作用;对实验诱导的关节炎疾病动物模型(佐剂诱导的大鼠关节炎和牛 II 型胶原诱导的 DBA/1 小鼠关节炎)具有优异的治疗作用。进一步的机制研究阐明了“雷腾舒”的分子机制,证实影响 T 细胞增殖、分化,通过抑制 IFN $\gamma$  为中心多维立体免疫网络的整合调节,干扰其产生与活化相关的信号通路,进而对 IFN $\gamma$  诱导的 IRF-1 途径、LPS 诱导的 MAPK 磷酸化及 NF- $\kappa$ B 途径、自身免疫性 T 细胞与巨噬细胞的功能活化及炎性细胞因子的生成等产生抑制作用,从而缓解类风湿关节炎疾病进程。

雷腾舒于 2009 年 9 月获得 I 期临床批件,已完成了在类风湿关节炎人群的单次、多次给药的耐受性及药代动力学研究、食物对药物代谢影响的研究及长期使用(24 周)雷腾舒的有效性和安全性研究。

耐受性及药代动力学研究结果显示:在 0.25 ~ 2 mg 剂量范围内,给药剂量与系统暴露量 AUC 和 C<sub>max</sub> 基本呈相应比例增加,T<sub>max</sub>: 约 1 h, t<sub>1/2</sub>: 约 2.7 h,连续给药无药物蓄积,单次给药和连续给药 14 天后比较,药动学参数无明显改变,食物对药物的代谢无影响。药物代谢及耐受性研究中发现的主要不良反应为白细胞减少、肝功能损伤及胃肠道不良反应。

在长期使用雷腾舒的安全性和有效性研究中<sup>[8,9]</sup>,采用了多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照设计,探索雷腾舒治疗甲氨蝶呤反应不足类风湿关节炎的有效性和安全性。研究共入组 120 例年龄 35 ~ 65 周岁的受试者,所有受试者无生育要求或已绝经,且对甲氨蝶呤临床耐药的、中、重活动度的类风湿关

节炎患者。主要疗效结果显示:治疗 24 周时,安慰剂、低、中、高剂量组(低、中、高剂量依次为:0.25、0.5、1 mg,所有组均有甲氨蝶呤作为基础药物治疗)的 ACR20 应答率分别为:20.0%、46.7%、50.0%、73.3%。所有给药组与安慰剂比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),且疗效随剂量增加而增加。一般不良反应结果显示:治疗后安慰剂组及低、中、高剂量组不良反应发生率,高剂量组(1 mg)与安慰剂组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其他组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。不良反应主要有:白细胞降低、肝功能损伤、上呼吸道感染等。不良反应严重程度大多数为轻度,均可自行或经治疗后恢复。育龄女性生殖系统不良反应结果显示:47 例育龄女性受试者中,生殖系统不良反应的集中发生在 0.25、1 mg 组,不良反应类型包括闭经、闭经外的各种月经失调(月经周期改变、经期改变、经量改变等)和阴道感染。其中闭经在高剂量组发生率最高,经期量少和经期过短在低剂量组发生率最高。大多数生殖系统不良反应可自行恢复或治疗后恢复。所有受试者,B 超检查未见有较基线水平的卵巢或子宫缩小。

#### 参 考 文 献

- [1] Asano K, Matsuishi J, Yu Y, et al. Suppressive effects of *Tripterygium wilfordii* Hook f., a traditional Chinese medicine, on collagen arthritis in mice[J]. Immunopharmacology, 1998, 39(2): 117-126.
- [2] Gu WZ, Banerjee S, Rauch J, et al. Suppression of renal disease and arthritis, and prolongation of survival in MRL-lpr mice treated with an extract of *Tripterygium wilfordii* Hook f[J]. Arthritis Rheum, 1992, 35(11): 1381-1386.
- [3] Asano K, Yu Y, Kasahara T, et al. Inhibition of murine chronic graft-versus-host disease by the chloroform extract of *Tripterygium wilfordii* Hook f[J]. Transpl Immunol, 1997, 5(4): 315-319.
- [4] Qiu D and Kao PN. Immunosuppressive and anti-inflammatory mechanisms of triptolide, the principal active diterpenoid from the Chinese medicinal herb *Tripterygium wilfordii* Hook. f[J]. Drugs RD, 2003, 4(1): 1-18.
- [5] Huynh PN, Hikim AP, Wang C, et al. Long-term effects of triptolide on spermatogenesis, epididymal sperm function, and fertility in male rats[J]. J Androl, 2000, 21(5): 689-699.
- [6] Zhou R, Zhang F, He PL, et al. (5R)-5-

- hydroxytriptolide (LLDT-8), a novel triptolide analog mediates immunosuppressive effects *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2005, 5 (13-14): 1895-1903.
- [7] Zhou R, Tang W, He PL, et al. (5R)-5-hydroxytriptolide inhibits the immune response of human peripheral blood mononuclear cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2009, 9(1): 63-69.
- [8] Tang W, Zuo JP. Immunosuppressant discovery from *Tripterygium wilfordii* Hook f: the novel triptolide analog (5R)-5-hydroxytriptolide (LLDT-8) [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(9): 1112-1118.
- [9] Liu J, Chen X, Zhang Y, et al. Derivatization of (5R)-hydroxytriptolide from benzylamine to enhance mass spectrometric detection: application to a Phase I pharmacokinetic study in humans [J]. *Anal Chim Acta*, 2011, 689(1): 69-76.
- DOI: 10.7661/j.cjim.20180105.035  
(收稿: 2017-07-26 在线: 2018-01-31)  
责任编辑: 白霞

## 中国中西医结合学会第八届活血化瘀专业委员会 2017 年学术年会在北京召开

中国中西医结合学会第八届活血化瘀专业委员会学术年会于 2017 年 12 月 16 日在北京市隆重召开,来自全国各地的 200 余名从事活血化瘀临床和基础领域研究的专家共聚一堂。本次年会由中国中西医结合学会第八届活血化瘀专业委员会主办,中国中医科学院西苑医院承办,陈可冀院士担任大会荣誉主席,史大卓教授担任大会主席,徐浩教授任秘书长,赵英强、霍清萍、贾海忠、陆曙、林谦教授担任大会副主席,大会特邀顾东风院士、陈润生院士、黄璐琦院士、吴宗贵教授、李梢教授、李英贤教授、商洪才教授为大会特邀演讲。此次年会学术日程分为上午院士论坛、主题报告以及下午四个分论坛(心血管病学术论坛、肾脏病学术论坛、名医传承论坛及转化创新论坛)。本次年会同时成立专委会下属的心血管病、肾病两个专家委员会,为活血化瘀在各个学科领域的进一步研究发展提供了支撑。

院士论坛上,中国医学科学院阜外医院副院长顾东风院士作了“中国心血管疾病流行现状、挑战与对策”的报告,系统回顾了我国心血管疾病防治的现状、难点及对策,评述了中国心血管疾病防治工作今后的方向;中国科学院院士、中国科学院生物物理研究所陈润生院士作了“基因组、大数据和精准医学”的报告,详细介绍了目前基因组和精准医学的进展及发展前景,提供了一场学术饕餮盛宴;中国中医科学院常务副院长黄璐琦院士做了“中药材产业的科技创新”报告,论述了我国中药材产业化的现状和存在问题、中药材产业化的创新发展、产业前景。院士论坛分别由中国科学院资深院士、国医大师陈可冀院士、中国中医科学院首席研究员史大卓教授和北京中医药大学王硕仁教授主持。

史大卓、商洪才、李英贤、吴宗贵、林谦、霍清萍教授分别作了主题报告,内容涉及中西药抗血小板相互作用、心血管功能的非编码 RNA 调控机制及应用、痰瘀同治防治冠心病、应用气血理论治疗慢性心力衰竭、补肾化瘀中西医结合治疗脑小血管病及中医临床研究报告规范等,证明了中西药合用能增强抗血小板作用但不增加出血风险;丰富了痰瘀同治治疗冠心病、气血理论治疗慢性心力衰竭、补肾化瘀治疗脑小血管病的理论内涵,提升了中医临床疗效水平;探讨了心血管功能的基因调控,为微观研究领域指出了方向;梳理了中医临床研究报告规范,为中医临床研究如何体现其特色提供了指导。

此次学术年会分设了心血管病学术论坛、肾脏病学术论坛、名医传承论坛、转化创新论坛,成立了心血管病专家委员会、肾脏病专家委员会,为活血化瘀在各个领域的发展提供了发展平台。心血管病论坛针对难治性冠心病、高血压、心力衰竭、介入后复发心律失常、动脉粥样硬化的中西医结合切入点、难点、优势及治疗策略等进行探讨,结合临床病例,精彩纷呈,反响热烈。肾脏病论坛报告涉及活血化瘀治疗肾脏病血管病变、IgA 肾病的血栓性微血管样病变以及糖尿病肾病等,结合叶传慧教授活血化瘀治疗经验,指出了活血化瘀在肾脏病领域的切入点。名医传承论坛介绍了名老中医活血化瘀治疗各科疾病的临床经验,交流了传承研究方法,促进了名医经验的传承与推广。名医传承弟子分别介绍了陈可冀院士、祝湛予教授、周绍华教授、蔡连香教授的学术经验,内容丰富,为活血化瘀治疗各系统疾病提供了思路,同时介绍了如何应用现代技术方法进行中医传承研究,开拓了思路,提供了方法学指导。转化创新论坛报告内容涉及中医网络药理、促血管新生、介入后中医干预机制、炎症反应以及药效学评价等,介绍了新理论、新思路、新方法,为活血化瘀研究提供借鉴。