

· 综 述 ·

中西药杂合体多靶点抗阿尔茨海默病研究进展

胡胜全^{1, 2} 陈可冀³ 吴正治^{1, 2}

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是最为常见的中枢神经系统退行性疾病。目前临床 AD 治疗药物包括多奈哌齐 (donepezil)、利斯的明 (rivastigmine)、美金刚 (memantine), 以及源于天然药用植物石蒜科雪花莲的加兰他敏 (galantamine) 和千层塔的石杉碱甲 (huperzine A)。但这些药物大多作用于单一靶点, 无法延缓 AD 进程。原因在于: 随着 AD 病程进展, 各种 AD 神经毒素相互影响, 神经元损伤级联性放大。

鉴此, 2014 年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准缓释美金刚 / 多奈哌齐 (namzaric) 组合药剂用于中到重度 AD 的对症治疗, 其疗效明显优于单用美金刚或多奈哌齐^[1]。另一方面, 科学家们追求新颖的药物设计理念, 提出“一药多靶点”策略^[2, 3], 即一个药物同时作用多个靶点, 单分子多靶点、多因素、多途径、多环节协同防治 AD 等复杂性疾病。

多靶点 AD 药物的开发策略有很多, 最常见的是药效团连接法, 即通过组合两个或多个已知活性的药效团而拼接成杂合体 (hybrid), 这些杂合体不仅承袭了母体化合物的抗 AD 生物活性之效能, 而且可能将效价提升数十~数万倍之多。由于乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 是 AD 药物研发的热门靶点, 中药活性成分则拥有多靶点优势, 故科研工作者偏向于对具有 AChE 抑制活性的药效团与中药单

体分子的活性官能团进行骨架拼合, 可望研发出全新结构的多靶点抗 AD 先导化合物。本文对基于 AChE 活性抑制的多靶点 AD 药物设计及其多重药理活性进行了综述, 重点关注由中药单体活性小分子与化学合成药物拼接而成的中西药结合新型多功能杂合体。

1 基于双位点 AChE 抑制之药物分子设计

胆碱功能紊乱是最早被提出的 AD 发病机制, 目前仍是 AD 热点研究领域。该学说认为: 乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh) 是促进学习和认知功能等大脑高级活动的重要神经递质, 是记忆的物质基础。而随着 AD 病程进展, ACh 水平下降, 导致患者出现认知功能障碍。在 AD 早期, AChE 是水解 ACh 的关键酶。在 AD 病程后期, 患者脑内 AChE 活性下降至正常水平的 10%~15%, 而丁酰胆碱酯酶 (butyrylcholinesterase, BChE) 的蛋白表达和酶活力上升了 30%~60%, 替代 AChE 在 ACh 的催化水解中发挥重要作用。故抑制 AChE/BChE 双酯酶活性, 均能有效提高突触间隙内 ACh 含量, 提高认知功能。

AChE 酶形似一个深而窄的谷沟, 包含 2 个重要的结构域: 催化活性位点 (catalytic active site, CAS) 和外周阴离子位点 (peripheral anionic site, PAS)。CAS 位于 AChE 口袋底部, 由 Ser200, His440 和 Glu327 等氨基酸组成, 占据该位点可有效抑制 AChE 酶活, 被认为是传统的 AChE 抑制剂作用靶点。PAS 位于谷的入口处, 主要以 Trp279 为核心。近年来研究发现, PAS 在 AD 药物设计中的地位日益增强, 原因在于: (1) 占据 PAS 位点, 同样可显著抑制 AChE 酶活; (2) PAS 可通过静电吸引与游离 A β 结合, 诱使 A β 向 β -折叠构象转变, 促进 A β 寡聚化等 AD 病理进程。鉴此, 科研人员开始致力于设计和开发能同时针对 PAS 和 CAS 的双位点 AChE 抑制剂, 他们在双效增强 AChE 抑制活性的同时可干预 A β 寡聚体的形成, 发挥多重防治 AD 之药效。

双位点 AChE 抑制剂通常是将 2 个完整的配体分子或部分结构通过一定长度的链接体 (如烷基) 连接而成, 根据两端分子结构相同或相异而分

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81574038); 广东省基础与应用基础研究基金 (No.2020A1515011427, No.2022A1515011777); 深圳市医疗卫生三名工程项目 (No.SZSM201612049); 深圳市科技计划项目 (No.JSGG20210901145539016, No.JCYJ20190812171005713, No. JCYJ20210324121611032); 深圳市宝安区中医药发展基金会 (No.2020KJCX-KTYJ-215)

作者单位: 1. 深圳市转化医学研究院, 深圳大学第一附属医院 / 深圳市第二人民医院 (深圳 518035); 2. 深圳市老年医学研究所 (深圳 518035); 3. 中国中医科学院西苑医院心血管病中心, 国家中医心血管病临床医学研究中心 (北京 100091)

通讯作者: 吴正治, Tel: 755-82530086, Email: szwzz001@163.com.

DOI: 10.7661/j.cjim.20220922.023

为“同型”和“异型”双联体两大类。他克林是第一代抗 AD 药物,属于可逆性非选择性 AChE 抑制剂 ($IC_{50}=0.093\sim0.223\ \mu\text{mol/L}$)。由于其具有较强肝毒性,目前已被临床淘汰。但由于他克林血脑屏障通透性好,停药后肝功能可很快恢复正常,故有大量研究人员对他克林结构加以改造,以期合成新一代强效 AChE 抑制剂。Carlier PR 教授等将他克林分子和石杉碱甲结构片段 (hupryridone) 通过不同长度 ($n=2\sim13$) 的亚甲基连接成一系列“同型”和“异型”双联体^[4],其中,7 个亚甲基连接而成的 bis (7) - cognitin 活性最强,其 AChE 抑制活性 ($IC_{50}=1.6\ \text{nmol/L}$) 比他克林强 130 余倍。另外,将几乎无 AChE 抑制活性的 hupryridone ($IC_{50}=500\ \mu\text{mol/L}$) 与其自身或他克林分子拼接后,抑制活性极大提高。12 个碳原子连接的 bis (12) - hupryridone 和 10 个碳原子连接的 hupryridone (10) - tacrine 活性最优,对 AChE 半数抑制浓度 IC_{50} 分别为 $0.052\ \mu\text{mol/L}$ 和 $0.0088\ \mu\text{mol/L}$,是母体 hupryridone 的数万倍之多。原因在于:这些“同型”和“异型”双联体分子可同时占据 CAS 和 PAS 双位点,极大提高 AChE 抑制效能和效价。

2 基于 AChE 和 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体之多靶点药物分子设计 谷氨酸是中枢神经系统内最重要的兴奋性神经递质,通过激活突触后膜上的 NMDA 受体等,参与神经冲动和突触可塑性,促进记忆储存。但在病理情况下,突触间隙内谷氨酸浓度过高, NMDA 受体被过度激活, Ca^{2+} 大量涌入胞内,诱发神经元死亡。这一过程即为谷氨酸兴奋性神经毒性,是 AD 重要的发病机制。科研人员寻求将 NMDA 受体拮抗剂和 AChE 抑制剂链接成一个化学实体分子,以期待设计合成能同时针对 NMDA 受体和 AChE 的多靶点杂合体,发挥如同 Namzaric 的多靶点药效。

博洛尼亚大学的 Andrea Cavalli 研究小组将美金刚和天然产物加兰他敏用 6 个亚甲基连接成杂合体 memagal^[5]。Memagal 对 AChE 和 NMDA 受体产生双重抑制作用,且抑制活性远高于其母体化合物。在 AChE 抑制活性方面,Memagal ($IC_{50}=1.16\ \text{nmol/L}$) 活性是加兰他敏 ($IC_{50}=2.55\ \mu\text{mol/L}$) 的 2 000 余倍。在 NMDA 受体拮抗方面,memagal 承袭了美金刚对受体上 [3H]MK801 结合位点的抑制作用,更重要的是,美金刚对 NMDA 受体亚基 NR2B 之 [3H]ifenprodil 特异性结合位点抑制作用甚微 ($K_i>100\ \mu\text{mol/L}$),而 memagal 对该位点抑制活性却大大增强 ($K_i=4.6\ \mu\text{mol/L}$),故在 NMDA 诱导

SH-SY5Y 神经元损伤的 AD 细胞模型上,memagal ($IC_{50}=0.28\ \text{nmol/L}$) 效果是母体美金刚 ($IC_{50}=718\ \text{nmol/L}$) 和加兰他敏 ($IC_{50}=747\ \text{nmol/L}$) 的 2 500 倍之多。

此外,巴塞罗那大学的 Diego Munoz-Torrero 研究小组将他克林类似物 (6-chlorotacrine, AChE, $IC_{50}=14.5\ \mu\text{mol/L}$) 和美金刚衍生物 fluorobenzohomoadamantanamine (NMDA-CGN, $IC_{50}=1.93\ \mu\text{mol/L}$) 拼合成两系列多功能杂合体^[6],其中活性较强的杂合体 A 抑制 AChE 和 NMDA 受体的 IC_{50} 分别为 $0.33\ \text{nmol/L}$ 和 $1.21\ \mu\text{mol/L}$,杂合体 B 抑制 AChE 和 NMDA 受体的 IC_{50} 分别 $1.30\ \text{nmol/L}$ 和 $0.89\ \mu\text{mol/L}$,而且,这些杂合体在保留母体化合物对 NMDA 受体拮抗的同时,AChE 抑制活性均比他克林类似物提高数十倍。

3 基于 AChE 和 β 位点淀粉样前体蛋白剪切酶 1 (beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1, BACE-1) 之多靶点药物分子设计 $A\beta$ 沉积而成的老年斑是 AD 的核心病理特征之一。近年来,分子药理实验研究证明:异常折叠的聚集态 $A\beta$,尤其是毒性极高的寡聚体形态,可诱发谷氨酸兴奋性神经毒性、氧化应激及过磷酸化的 tau 蛋白等典型 AD 特征。例如, $A\beta$ 寡聚体可过度激活 NMDA 受体,调控特定信号通路和核转录因子活性,诱导氧化应激和 Ca^{2+} 稳态失衡,从而损伤神经元突触可塑性,最终导致与记忆密切相关的脑区 (如海马、皮层等) 神经元死亡。 $A\beta$ 是其前体蛋白 APP 经由 β -、 γ -剪切酶剪切产生的 39~43 个氨基酸组成的肽段。APP 的 BACE-1 是 $A\beta$ 生成的限速酶和关键酶。故抑制 BACE-1 剪切酶活性可从源头减少 $A\beta$ 的生成量,BACE-1 抑制剂在抗 AD 药物研发中也占据越来越重要的地位。

苯并呋喃 (benzofuran) 类化合物是一类重要的杂环分子,广泛存在于补骨脂、桑白皮等中药植物中。在 AChE 和 BACE-1 多靶点药物设计方面,如,Manuela Bartolini 教授课题组合成了 26 种新型他克林-苯并呋喃杂合体 (tacrine-benzofuran hybrids),其中活性最强的杂合体抑制 AChE 和 BACE-1 的 IC_{50} 分别为 $0.86\ \text{nmol/L}$ 和 $1.35\ \mu\text{mol/L}$,AChE 抑制活性比母体他克林高出 259 倍^[7]。此外,新合成的杂合体分子还可抑制 $A\beta$ 自身和 AChE 诱导的 $A\beta$ 异常聚集 (58.4% 和 61.3%),显著对抗 scopolamine 诱发的小鼠记忆和认知功能障碍。更令人鼓舞的是,当该杂合体分子以 $30\ \text{mg/kg}$ 剂量灌胃给予雄性 ICR

小鼠, 8、22、36 h 后眼球后静脉丛取血, 血清中的谷草转氨酶和谷丙转氨酶含量并无显著升高, 而同等剂量的他克林却使两种与肝毒性相关的酶活增加 1.5 倍以上, 提示源自中药的 benzofuran 基团的引入成功避开了他克林的肝毒性。

除此之外, 黄酮类骨架分子 (4-oxo-4H-chrome) 亦是常见的拼合骨架分子, 存在于杨梅素、槲皮素、芹菜素等多种中药黄酮类化合物中, 其 BACE-1 抑制活性 IC_{50} 为 2.8~38.5 $\mu\text{mol/L}$ ^[8]。科学家将 4-oxo-4H-chrome 骨架和他克林分子链接成一系列新型杂合体。其中最优杂合体既保持了母体黄酮分子的 BACE-1 抑制活性 ($IC_{50}=2.8 \mu\text{mol/L}$), 又大大提高了 AChE 抑制效率 ($IC_{50}=8 \text{ nmol/L}$, 比母体他克林提高 10~20 倍)^[9], 且具有良好的脑屏障通透性。

4 基于 AChE 和 COX-2、LOX-5 之多靶点药物分子设计

炎症主要是由促炎介质分子等主导的复杂生物过程, 广泛参与 AD 发生发展的诸多环节。这些促炎的介质分子是花生四烯酸衍生物, 在人体内花生四烯酸可以通过环氧合酶 -2 (cyclooxygenase, COX-2) 和 5-脂氧合酶 (5-lipoxygenase, 5-LOX) 途径代谢, 产生前列腺素等脂质炎症介质。传统非甾体类抗炎药, 如 COX-2/5-LOX 双重抑制剂的出现即为了限制病理性花生四烯酸的炎性代谢产物的过量生成, 抑制炎症反应, 缓解 AD 症状。

中国药科大学徐进宜教授课题组将单靶点的 COX-2 抑制剂 celecoxib (IC_{50} 0.14~0.26 $\mu\text{mol/L}$)^[10] 和 5-LOX 抑制剂咖啡酸 (IC_{50} 3.7 $\mu\text{mol/L}$)^[11] 拼接成 COX-2/5-LOX 双效抑制剂类 NSAIDs。结果显示, 这一杂合体抑制剂沿袭了母体化合物的双重抑制活性, 对 COX-2 和 5-LOX 的 IC_{50} 分别为 0.58 $\mu\text{mol/L}$ 和 0.84 $\mu\text{mol/L}$ ^[12]。

此外, Ribeiro D 课题组继续利用具有 5-LOX 抑制活性的黄酮 4-oxo-4H-chromene 骨架^[13] 和多奈哌齐设计合成了一系列 donepezil-flavonoid 杂合体, 其中, 最优杂合体具有 5-LOX 和 AChE 双重抑制活性 (AChE, $IC_{50}=0.021 \mu\text{mol/L}$; 5-LOX, $IC_{50}=9.8 \mu\text{mol/L}$)^[14]。

5 基于 AChE 和金属离子 (Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Zn^{2+}) 之多靶点药物分子设计

有研究发现, 在 AD 患者脑内的淀粉样斑块中存在高浓度的金属离子, 如 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Zn^{2+} 和 Al^{3+} 等, 提示这些金属离子与 AD 发展关系密切^[15, 16]。这些金属离子失衡与 AD 的关系主要表现在: (1) 可与

$\text{A}\beta$ 结合, 加速 $\text{A}\beta$ 异常聚集, 形成神经毒性的络合物; (2) 发挥金属酶样作用, 诱发活性氧的产生, 增加氧化应激压力。

Fernandez-Bachiller MI 课题组设计合成了 Tacirne-8-Hydroxyquinoline hybrids。其中最优杂合体保留母体 clioquinol 螯合金属离子的能力, 同时, AChE 抑制活性 ($IC_{50}=5.5 \text{ nmol/L}$) 比他克林提高 40 倍^[17]。

中国药科大学陈莉课题组设计合成了一系列他克林-姜黄素杂合体。代表性杂合体保留了母体他克林的 AChE 抑制活性 ($IC_{50}=0.09 \mu\text{mol/L}$)。紫外-可见光吸收谱进一步显示: 随着 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 的加入, 金属离子与代表性杂合体络合物的特征吸收波长 (225 nm 和 250 nm) 吸光度逐渐增强, 提示杂合体化合物具有螯合 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 等金属离子的能力。进一步研究发现, 这些杂合体亦具有抗氧化能力, 能显著拮抗 H_2O_2 和 $\text{A}\beta$ 在 PC12 细胞上诱导的神经毒性^[18]。

再如, 复旦大学和上海交通大学课题组在 AChE 抑制剂 (-)-meptazinol (27) 结构上引入金属离子螯合剂, 设计合成杂合体 ZLA 和 ZLB^[19]。这些杂合体不仅承袭了 (-)-meptazinol 的 AChE 抑制活性, 且具有了螯合 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 等金属离子的能力, 同时显著阻止 AChE 诱发的 $\text{A}\beta$ 聚集。

6 其他 AD 重要靶点及其相关杂合体化合物

除去上述靶点外, 新近研究发现了众多参与 AD 疾病发生发展的其他重要分子靶标。主要包括: (1) 白介素 -6 (interleukin-6, IL-6)。IL-6 在 AD 患者血清中浓度较高, 且早于老年斑等 AD 特征性病理标志被检测到, 被认为是启动炎症级联反应和老年斑形成的关键促炎性细胞因子^[20]。花椒油素 (xanthoxylin) 广泛存在于天然植物中, 是一类重要的 IL-6 抑制剂^[21]。有学者将花椒油素和具有 AChE 抑制活性的 carbamoyl amine 拼接成高活性杂合体, 其抑制 AChE、BChE 和 IL-6 的 IC_{50} 分别为 0.69 $\mu\text{mol/L}$ 、9.04 $\mu\text{mol/L}$ 和 0.38 $\mu\text{mol/L}$, 且在链脲霉素诱发的 AD 小鼠模型中, 杂合体可显著对抗记忆功能下降。在小鼠脑组织病理切片中, 已检测不到老年斑, 提示杂合体具有极佳的抗 AD 疗效^[22]。(2) $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体、5-羟色胺受体、细胞周期素依赖蛋白激酶 5 等靶点调节剂分别能促进记忆生成、使人产生愉悦情绪以及抑制 Tau 磷酸化和堆积等, 提示这些蛋白亦是 AD 药物研发的重要靶点。在众多分子、细胞和动物 AD 模型等平台中, 基于这些靶点而设计的多功能杂合体展现出良好的生物活性, 一些令人鼓舞的抗

AD 先导化合物亦被不断被开发和研制出来^[23]。

7 讨论

长期以来, 药物研发模式遵循“一药一靶位”的研发思路, 追求药物对靶点的高选择性和高特异性, 以求达到最佳疗效。而同时针对两个或多个靶点的“一药多靶位”药物常常不受重视。但在 AD 等复杂疾病防治方面, 科研学者发现: 由于发病机制复杂, 呈现出多因素、多环节等特征, 单靶点药物通常很难达到良好的治疗效果, 而多靶点治疗则被认为颇具前景。

中医学对 AD 的描述多为“郁症”“呆病”等, 可见于《素问》《医家四要》和《伤寒杂病论》等典籍。我国传统中医药用于防治 AD 已有上千年历史, 临床上诞生了几百个经典方剂, 不仅有效改善症状, 更从宏观角度把控和维系人的整体平衡。多靶点、多途径、多因素协同干预是中医药基本治疗理念, 这种策略和现代医学多靶点治疗复杂疾病的原理不谋而合。经临床药效和实验分子机制证实, 多种中医药整体观念指导下的复方及组分中药发挥多靶点优势, 展现良好的抗 AD 药效。如《备急千金药方》记载的好忘方, 共十六首, 其中一首由续断、肉苁蓉、远志、茯苓、菖蒲等中药材组成, 通过益精填髓和豁痰开窍等途径用以治疗健忘。现代药理学则证明: 好忘方通过同时抑制糖原合成激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β) 和激活环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 和脑源性神经营养因子等蛋白, 多靶点协同改善 AD 小鼠认知障碍^[24]。

随着现代医学的进一步发展和多靶点策略的进一步深化, 科学家们从中医药经典复方中提炼出高活性的单体成分, 并将中药单体和化学合成小分子拼接成多功能中西合璧新型杂合体化合物。这一设计理念直接受到中医药理论的指导, 而且是对中医药多靶点理念指导下的技术创新。在本质和功效上, 与中医药整体观念指导下的复方和单靶点药物联合应用一致, 这些新型杂合体化合物能同时针对 AD 发生的多个靶点, 产生协同作用, 系统防治 AD。区别在于, 杂合体化合物具有单一的化学实体结构, 避免了药物联用中可能出现的药物-药物相互作用风险, 以及不同药物在生物利用度及代谢方面的差异, 更加符合现代药物临床用药习惯。此外, 这些新实体分子还具有其他潜在优势, 包括: (1) 展现出多重药理活性, 且将原母体化合物的效价提高数十至数万倍。(2) 中药单体活性官能团的引入, 很大可能降低杂合体化合物的毒性。综上所述, 杂合体的出现为现代中医药防治 AD 等复

杂疾病提供了一种新的药物设计思想和理念。

被记录的中药活性成分多达数万种之多, 仅仅依赖实验发掘具有抗 AD 的高活性小分子成分, 可行性 (实验条件受限、实验周期长、筛选速度慢) 不高, 如何将中药有效成分和 AD 关键靶点有机结合成为遴选抗 AD 天然药物的重大问题。科学家们利用计算机辅助药物设计技术, 将数据库中的中药活性成分与已知的 AD 关键靶点进行分子对接层面的虚拟筛选, 通过几何匹配、能量匹配等原则, 选择具有最佳对接值 (结合能最低) 的活性成分与 AD 靶点结合的稳定构象, 最终确定高活性的抗 AD 中药化学成分。在此基础上, 进一步利用药效团连接法等拼接技术, 设计更多的具有多重药理活性的多靶点防治 AD 杂合体化合物, 继而对这些靶向设计的化合物进行成药性筛选, 获得具有良好血脑屏障渗透性、无肝脏毒性等特征的抗 AD 先导化合物, 为攻克 AD 的“堡垒”添砖加瓦。

诚然, 杂合体等多靶点药物的合成设计、研发面临机遇, 也有诸多亟待解决的问题。如计算机药物辅助设计是新药研发的主导力量, 杂合体方法可能借助计算机分子设计使拼接对象选择更加的有的放矢, 提高成功率。但杂合体的出现是否会限制药物设计的想象空间和自由度? 又如, 如何把控剂量实现同时对多个靶点的有效调控? 不同活性药效团的引入及拼接是否会改变新化学实体的药动学性质? 会不会带来不可预测的不良反应呢? 这些多靶点药物的开发设计大多处于临床前阶段, 临床上应用后, 其疗效是否会大大增加, 是否会避免药物联用中可能的药物-药物相互作用风险, 仍需要科学家们的持续研究以及临床监测数据证实。

另一方面, 尽管世界各地设计合成了数以万计的抗 AD 先导化合物, 而且这些针对 AD 现有治疗靶点的化合物在实验室阶段显示出强大的生物活性和安全性, 但纷纷折戟于二、三期临床试验, 提示现有 AD 靶点具有很大的局限性。遵循中医药理论指导, 从中医典籍中寻找启发, 应用现代科技手段, 基于中医药的临床疗效来筛选有效化合物, 再进一步研究其作用的分子靶点^[25], 有可能发现全新靶点, 并促进人类对 AD 发病机制的新认识。基于多核拼接的杂合体化合物因为是全新分子结构, 也可能会有新的作用靶点, 均值得深入研究。

参 考 文 献

- [1] Greig SL. Memantine ER/Donepezil: A review in Alzheimer's disease [J]. CNS Drugs, 2015, 29 (11):

- 963–970.
- [2] Martinez Gil A, Nozal V, Garcia-Rubia A, et al. From kinase inhibitors to multitarget ligands as powerful drug leads for Alzheimer's disease using protein-templated synthesis [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2021, 60 (35): 19344–19354.
- [3] Zhang P, Xu S, Zhu Z, et al. Multi-target design strategies for the improved treatment of Alzheimer's disease [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 176: 228–247.
- [4] Carlier PR, Du DM, Han Y, et al. Potent, easily synthesized huperzine A-tacrine hybrid acetylcholinesterase inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1999, 9 (16): 2335–2338.
- [5] Simoni E, Daniele S, Bottegoni G, et al. Combining galantamine and memantine in multitargeted, new chemical entities potentially useful in Alzheimer's disease [J]. *J Med Chem*, 2012, 55 (22): 9708–9721.
- [6] Perez-Areales FJ, Turcu AL, Barniol-Xicota M, et al. A novel class of multitarget anti-Alzheimer benzohomoadamantane-chlorotacrine hybrids modulating cholinesterases and glutamate NMDA receptors [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 180: 613–626.
- [7] Zha X, Lamba D, Zhang L, et al. Novel Tacrine-benzofuran hybrids as potent multitarget-directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease: design, synthesis, biological evaluation, and X-ray crystallography [J]. *J Med Chem*, 2016, 59 (1): 114–131.
- [8] Shimmyo Y, Kihara T, Akaike A, et al. Flavonols and flavones as BACE-1 inhibitors: structure-activity relationship in cell-free, cell-based and in silico studies reveal novel pharmacophore features [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1780 (5): 819–825.
- [9] Fernandez-Bachiller MI, Perez C, Monjas L, et al. New tacrine-4-oxo-4H-chromene hybrids as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease, with cholinergic, antioxidant, and beta-amyloid-reducing properties [J]. *J Med Chem*, 2012, 55 (3): 1303–1317.
- [10] Jiang B, Zeng Y, Li MJ, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of 1,5-diaryl-1,2,4-triazole derivatives as selective cyclooxygenase-2 inhibitors [J]. *Arch Pharm (Weinheim)*, 2019, 343 (9): 500–508.
- [11] Koshihara Y, Neichi T, Murota S, et al. Caffeic acid is a selective inhibitor for leukotriene biosynthesis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1984, 792 (1): 92–97.
- [12] Cai H, Huang X, Xu S, et al. Discovery of novel hybrids of diaryl-1, 2, 4-triazoles and caffeic acid as dual inhibitors of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase for cancer therapy [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 108: 89–103.
- [13] Ribeiro D, Freitas M, Tome SM, et al. Inhibition of LOX by flavonoids: a structure-activity relationship study [J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 72: 137–145.
- [14] Estrada Valencia M, Herrera-Arozamena C, de Andres L, et al. Neurogenic and neuroprotective donepezil-flavonoid hybrids with sigma-1 affinity and inhibition of key enzymes in Alzheimer's disease [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 156: 534–553.
- [15] Yi Y, Lin Y, Han J, et al. Impact of sphingosine and acetylsphingosines on the aggregation and toxicity of metal-free and metal-treated amyloid-beta [J]. *Chem Sci*, 2020, 12 (7): 2456–2466.
- [16] Chaparro D, Flores-Gaspar A, Ali-Torres J. Computational design of copper ligands with controlled metal chelating, pharmacokinetics, and redox properties for Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 82 (s1): S179–S193.
- [17] Fernandez-Bachiller MI, Perez C, Gonzalez-Munoz GC, et al. Novel tacrine-8-hydroxyquinoline hybrids as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease, with neuroprotective, cholinergic, antioxidant, and copper-complexing properties [J]. *J Med Chem*, 2010, 53 (13): 4927–4937.
- [18] Liu Z, Fang L, Zhang H, et al. Design, synthesis and biological evaluation of multifunctional tacrine-curcumin hybrids as new cholinesterase inhibitors with metal ions-chelating and neuroprotective property [J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25 (8): 2387–2398.
- [19] Zheng W, Li J, Qiu Z, et al. Novel bis-(-)-nor-meptazinol derivatives act as dual binding site AChE

- inhibitors with metal-complexing property [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 264 (1): 65–72.
- [20] Lyra E Silva NM, Goncalves R, Pascoal TA, et al. Pro-inflammatory interleukin-6 signaling links cognitive impairments and peripheral metabolic alterations in Alzheimer's disease [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11 (1): 251.
- [21] Kaur S, Bansal Y, Kumar R, et al. A panoramic review of IL-6: structure, pathophysiological roles and inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2020, 28 (5): 115327.
- [22] Kaur S, Bansal Y. Design, molecular docking, synthesis and evaluation of xanthoxylin hybrids as dual inhibitors of IL-6 and acetylcholinesterase for Alzheimer's disease [J]. *Bioorg Chem*, 2022, 121: 105670.
- [23] Yu YF, Huang YD, Zhang C, et al. Discovery of novel pyrazolopyrimidinone derivatives as phosphodiesterase 9A inhibitors capable of inhibiting butyrylcholinesterase for treatment of Alzheimer's disease [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8 (11): 2522–2534.
- [24] 郭小燕, 张海楼, 夏宝妹, 等. 好忘方改善 AD 模型小鼠认知障碍及机制研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2020, 36 (6): 831–836.
- [25] 黎润红, 张大庆. 青蒿素: 从中国传统药方到全球抗疟良药 [J]. *中国科学院院刊*, 2019, 34 (9): 1046–1057.
- (收稿: 2022–05–06 在线: 2022–11–08)
责任编辑: 赵芳芳

《中国中西医结合杂志》再次荣获“百种中国杰出学术期刊”

2023 年 9 月 20 日, 中国科技论文 2022 年统计结果在京发布。中国科学技术信息研究所每年出版《中国科技期刊引证报告》发布中国科技论文与引文数据库收录的中国科技论文核心期刊的 20 余项文献计量指标, 从 1999 年开始以此为基础, 研制了中国科技期刊综合评价指标体系, 对期刊进行综合评定。根据 2022 年引证报告,《中国中西医结合杂志》继续被收录为“中国科技核心期刊”, 再次荣获“百种中国杰出学术期刊”及“第 6 届中国精品学术期刊”。

2002 年开始, 中国科学技术信息研究所每年评选一次百种中国杰出学术期刊。此次是《中国中西医结合杂志》自 2002 年首次评选以来第 19 次入选, 充分彰显我刊的学术影响力。

感谢长期以来广大作者、读者以及专家对中国中西医结合杂志社的大力支持, 在此表示由衷的感谢。杂志社愿与广大科研工作者一起努力, 共同促进中西医结合事业发展。

(本刊讯)