姜黄素前药的研究进展

涂永元^{a,b} 徐先祥^{a,b} 邱飞^{*,a,b}^(a) 华侨大学分子药理学研究所 泉州 362021)^(b) 分子药物教育部工程研究中心 泉州 362021)

摘要 近年来,天然产物姜黄素因其显著的抗肿瘤等多种生物活性引起广泛关注.然而姜黄素水溶性差、化学结构不稳定、生物利用度低,限制了其在临床上的进一步应用.用小分子或大分子载体对姜黄素的酚羟基进行修饰制备得到的姜黄素前药能较好地解决姜黄素上述的缺点,也是改善姜黄素成药性的有效策略.综述了近年来国内外姜黄素前药的研究进展.

关键词 姜黄素; 前药; 药物化学; 抗肿瘤药物

Research Progress in the Prodrugs of Curcumin

Tu, Yongyuan^{a,b} Xu, Xianxiang^{a,b} Qiu, Fei^{*,a,b}^(a) Institute of Molecular Medicine, Huaqiao University, Quanzhou 362021)^(b) Engineering Research Center of Molecular Medicine, Ministry of Education, Quanzhou 362021)

Abstract In recent years, curcumin, a natural product, has been drawing attention from researchers for it has many kinds of significant bioactivities, such as antitumor activity. However, its clinical utility is limited due to a number of undesirable difficulties, such as its low aqueous solubility, instability and low bioavailability. Through conjugated the phenolic hydroxyl group of curcumin with low or high molecular weight carriers, various prodrugs of curcumin have been studied and developed to overcome its disadvantages. The development of prodrugs of curcumin was an effective method to improve the druggability of curcumin. In this paper, the research progresses in the prodrugs of curcumin in recent years are reviewed.

Keywords curcumin; prodrugs; medicinal chemistry; antitumor drug

姜黄素 **1** (curcumin, diferuloyl methane)是由一个具有 β -二酮的庚二烯与两个邻甲基化的酚相连组成的对称分子结构^[1]的多酚类化合物,天然来源的姜黄素分布于姜黄(*curcuma longa*)、莪术(*curcuma zedoaria*)、郁金(*curcuma aromatica*)等姜黄属植物中,这些植物通常作为传统的活血化瘀中药使用.近年来,姜黄素因具有抗炎、抗氧化、抗菌、抗纤维化、抗血管生成^[2~5]和抗阿尔茨海默症^[6]等多种药理作用引起人们广泛关注^[7].其中,研究最多的是它的抗肿瘤活性,其广谱抗肿瘤活性已在多种动物实验中得到证实,其抗肿瘤机制研究也成为近期研究的热点^[8].同时,姜黄素具有很好的耐受性和较低的毒性,在高达 12 g/d 剂量下对人体无明显毒

副作用^[9].然而,姜黄素水溶性差^[10],结构不稳定,在体内容易被降解,导致其生物利用度极低^[11],在许多体内抗肿瘤实验中没有活性^[12],这些阻碍了姜黄素作为候选药物的进一步研究.

解决姜黄素在应用中存在的缺陷的方法主要有剂型改造^[13~15]、同源类似物改造(analog)^[1,16~18]和前药(prodrug)修饰.近年来的研究表明对姜黄素母体结构进行前药设计是一种有效的方法.姜黄素前药设计主要是用含有羧基的小分子或大分子载体对其酚羟基进行酯化修饰,通过改造酚羟基一方面增强烯醇结构的电子转移,保护酚羟基并消除结构上电子离域,增强姜黄素衍生物稳定性^[11];另一方面通过连接的小分子或大分子

* E-mail: qiuifei@hqu.edu.cn; Tel.: 0595-22692300; Fax: 0595-22690952.

Received July 22, 2011; revised November 2, 2011; accepted December 12, 2011.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30900351), the Natural Science Foundation of Fujian Province of China (No. 2009J05029), the Fujian Biomedical Engineering Graduate Student's Educational Innovation Base (No. 06070205) and the Scientific Research Foundation of Huaqiao University (No. 08BS412).

国家自然科学基金(No. 30900351)、福建省自然科学基金(No. 2009J05029)、福建省生物医药工程研究生教育创新基地(No. 06070205)和华侨大学科研基金(No. 08BS412)资助项目.

载体的性质可以改善姜黄素的溶解性、提高稳定性、延长半衰期、提高生物利用度, 增强生物活性, 同时具有一定的控释、缓释效果^[17], 这成为解决姜黄素应用缺陷的有效策略之一^[13]。目前, 国外对姜黄素的前药研究已经取得了比较好的进展和应用, 而国内对姜黄素前药的研究相对较少。本文以连接的载体基团分子量大小和结构等为线索, 综述了近年来的姜黄素前药研究的现状及进展。

1 小分子修饰的姜黄素前药

目前这方面的研究主要是通过姜黄素的酚羟基位置上引入内源性小分子, 如氨基酸、胡椒醛和葡萄糖等, 结构见图 1。

1.1 氨基酸衍生物

姜黄素的氨基酸衍生物由姜黄素的酚羟基与氨基酸的羧基共价连接得到, 通过引入氨基酸的结构性质改善姜黄素的性能。氨基酸衍生物通常具有良好的水溶性, 并且可以在肿瘤等组织或细胞富集, 并降解、释放出姜黄素, 发挥出抗氧化、抗突变、抗肿瘤作用等^[19~22]。

Parvathy 等^[19]采用氨基叔丁氧羰基(*t*-Boc)保护的氨基酸与姜黄素发生酯化反应, 再用三氟乙酸(TFA)脱保护, 得到姜黄素氨基衍生物, 它们能不同程度地提高姜黄素的水溶性(在 1~10 mg/mL 之间)。在清除有机自由基 1,1-二苯基苦基苯肼(DPPH)法的抗氧化实验中, 与姜黄素相比, 经丙氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、丝氨酸、半胱氨酸等 β 位碳上有取代基的氨基酸修饰的姜黄素衍

图 1 小分子载体修饰的姜黄素前药结构示意图

Figure 1 Structures of the prodrugs of curcumin with low molecular weight carriers

生物 **2~6** 清除自由基的能力均提高了 45%以上, 其中含巯基的化合物 **6**(半胱氨酸衍生物)更是高达 70%, 这与含巯基结构的化合物具有良好的抗氧化活性有关; 化合物 **7**(亮氨酸衍生物)和 **8**(甘氨酸衍生物)则与姜黄素的活性无差别. 化合物 **9**(苯丙氨酸衍生物)、**10**(苯甘氨酸衍生物)和 **11**(脯氨酸衍生物)清除自由基的能力较低但仍表现出较好的抗氧化活性, 这有可能与该结构中基团的空间位阻大有关. 在细菌回复突变检测(the Ames test)中, 所有的氨基酸衍生物都表现较高的抗突变活性, 尤其对 *S. typhimurium* TA 98 和 TA 1531 具有极佳的抗突变活性. 这可能是姜黄素的氨基酸衍生物经内吞和酶解等过程在细胞内活化为原药姜黄素, 进而发挥姜黄素强效的抗氧化和抗突变效应^[21].

Mishra 等^[21]制备了化合物 **8** 和 **12**(胱氨酸衍生物), 其中 **12** 是以 9-芴甲氧羰基(Fmoc)保护的胱氨酸与姜黄素在 1-羟基苯并三氮唑(HOBT)催化下经 *N,N'*-二环己基碳二亚胺(DCC)缩合, 脱保护和氧化得到的内酯化二硫衍生物. **8** 具有良好的促肿瘤细胞凋亡活性, 在 12.5 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下化合物 **8** 能使 80%的 AK-5 肿瘤细胞发生了凋亡. 由于胱氨酸水溶性较差, 姜黄素经胱氨酸修饰后水溶性得不到提高, 不能促进细胞对它的吸收, 所以化合物 **12** 的生物利用度差, 虽然能够有效地下调 Bcl-2, 但不能产生活性氧(reactive oxygen species, ROS), 不具有促肿瘤细胞凋亡作用, 发挥不了姜黄素的活性.

陆鹏等^[22]合成了化合物 **13** (*N*-马来酰-甘氨酸衍生物)和 **14** (*N*-马来酰-*L*-缬氨酸衍生物), 这两个前药水溶性较差, 而且不同细胞内的酯酶含量不同, 致使前药活化效率比较低. 经 MTT 法研究表明这两种姜黄素衍生物抑制人膀胱肿瘤 EJ 细胞增殖作用呈浓度、时间依赖性, 略低于姜黄素的抑制作用; **14** 比 **13** 的抗肿瘤活性低, 可能是缬氨酸结构存在比较大的空间位阻, 妨碍了酯键的水解, 导致前药活化率降低.

Dubey 等^[23]将姜黄素分别将缬氨酸、甘氨酸通过高分子固相载体树脂(CPG-LCAA)制备得到姜黄素的单酯衍生物 **15** 和 **16**; 双酯衍生物 **17**, **18** 则在溶液中分别与谷氨酸和缬氨酸反应得到的. 这些姜黄素衍生物具有良好的水溶性、缓慢的代谢过程以及良好的细胞吸收, 抗肿瘤实验表明这些衍生物在相同水平下比单用姜黄素具有更强的活性. 另外, 姜黄素的单酯衍生物活性优于其双酯衍生物. 单酯衍生物具有游离的酚基团, 本身就继承了姜黄素原药的抗氧化活性, 因此设计姜黄素的单酯衍生物, 保留其一端酚羟基对保持和增强姜黄素的抗肿瘤等活性具有重要价值.

1.2 羧酸酯衍生物

Mishra 等^[21]制备的化合物 **19**(醋酸衍生物)是通过

姜黄素与乙酸酐在 10% NaOH 的水溶液中反应得到的, 该化合物比姜黄素诱导细胞凋亡活性低, 可能与衍生物进入生物体后释放姜黄素比较慢, 进一步生成活性氧(ROS)的能力较低有关.

1.3 胡椒碱衍生物

胡椒碱(Piperine)具有广泛的药理活性, 具有增强机体免疫力、抗肿瘤、抗抑郁等作用, 此外胡椒碱还能提高药物的生物利用度、促进药物吸收的作用. 将胡椒碱与姜黄素联合用药, 能够将姜黄素在人体中的生物利用率提高 20 倍^[23~25], 同时, 增加肿瘤细胞对药物的敏感性和化疗药物的吸收保留作用, 并对减少多药耐药性(multiple drug resistance, MDR)有重要的意义^[21].

Mishra 等^[21]设计合成姜黄素的胡椒碱衍生物作为抗肿瘤前药, 希望通过引入胡椒碱增加姜黄素的生物利用度. 化合物 **20** 是由姜黄素和胡椒酸对硝基苯酚酯在 DCC、二甲氨基吡啶(DMAP)催化下得到, **21** 是则以甘氨酸为连接臂连接胡椒碱和姜黄素得到. **20** 和 **21** 能增强细胞对它们的摄取并减缓其代谢过程, 从而在细胞内形成有效的药效浓度. 在肿瘤细胞的凋亡实验中, 低浓度的 **20** 显示出明显的促细胞凋亡活性, **21** 和 **12** 则没有促细胞凋亡活性. 同时, 进一步的实验表明姜黄素衍生物的促凋亡活性与是否产生 ROS 有密切的联系, 虽然细胞中谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平没有显著的变化, 但姜黄素及其衍生物能下调 Bcl-2 和促进 caspase-3 凋亡肿瘤细胞.

Dubey 等^[23]通过将姜黄素与脱去亚甲基的胡椒酰氯在吡啶中反应得到双酯衍生物 **22**. 由于该衍生物结构上具有多个酚羟基, **22** 比 **20** 具有更好地抗突变活性. 因此, 通过设计合成多元酚结构有助于明确和放大姜黄素的生物活性, 特别是抗肿瘤活性.

1.4 葡萄糖醛酸类糖苷载体

应用葡萄糖醛酸类糖苷载体来修饰化疗药是近年来运用药物治疗肿瘤的趋势^[26,27]. 肿瘤细胞中存在大量转运吸收葡萄糖进而实现有氧糖酵解、产能依赖增强的现象, 即肿瘤的“瓦博格效应(Warburg effect)”, 因此认为肿瘤细胞中存在大量跨膜葡萄糖转运蛋白. 基于该原理设计的糖基-抗肿瘤药复合物能靶向于肿瘤细胞, 经肿瘤细胞吸收后, 在肿瘤细胞内被特异的 β -糖苷酶选择水解, 释放出具有活性的糖苷基药物与靶 DNA 作用, 诱导细胞凋亡, 实现针对肿瘤细胞的靶向给药.

Arafa^[28]报道姜黄素 β -糖苷衍生物 **23** 在对 Caco-2, HT29 和 T84 人类肿瘤细胞株的 MTT 实验中, 能结合 β -糖苷酶并活化凋亡蛋白酶, 通过激活 caspase-3 和 caspase-9 促使肿瘤细胞凋亡, 且 **23** 的细胞毒活性呈时间依赖性. 同时, **23** 是胞质和溶酶体中 β -糖苷酶的底物,

经酶解游离出的姜黄素从而发挥其细胞毒活性, 并且酶动力学研究表明它不会被胰脂肪酶、肝脂酶、肝半乳糖苷酶等酶水解. 因此葡萄糖醛酸类糖苷载体能使姜黄素在体循环中不失活, 并靶向肿瘤, 在肿瘤细胞中水解释放出原药从而发挥疗效.

2 大分子修饰的姜黄素前药

与姜黄素的小分子衍生物相比, 姜黄素的大分子载体药物通过负载多个姜黄素形成高分子量的多元酚, 能放大姜黄素的药理活性^[29], 如抗氧化、抗肿瘤活性. 同时, 大分子量的药物载体能够增加药物的作用时间和选择性, 控制药物的释放, 药效持久稳定^[30]. 另外, 大分子药物通过实体瘤的滞留效应和高通透性(enhanced permeability and retention, EPR)效应^[31], 能够被动积聚在肿瘤部位, 具有一定的肿瘤靶向性.

2.1 硫酯衍生物

Tang 等^[32]报道具有 β -硫酯结构的化合物在中性和酸性条件下稳定, 在硫醇或酯酶存在下选择性水解, 而与正常细胞相比, 在肿瘤细胞内有较多的硫醇化合物——谷胱甘肽^[33], 因此 Tang 等^[32]设计合成了含有 β -硫酯结构的具有靶向和可控释放性能的姜黄素 β -硫酯衍生物 **24** [Curcumin-oligo(ethylene glycol) conjugate, Cur-OEG]. 该化合物是甲氧基聚乙二醇丙烯酸酯与 3-巯基丙酸经迈克尔加成, 然后与姜黄素经 DCC 缩合得到. **24** 具有前药和纳米微球的特性, 在水溶液中能够形成一个包含姜黄素局部疏水环境的核心和表面亲水性壳的纳米粒(37 nm), 其载药量为 25.3%, 具有良好的水溶性(> 50 mg/mL). 研究表明 **24** 在 pH 7.4 或 5.0 的 PBS 缓冲液中 24 h 的释放量为 12%, 在 30 U 的酯酶的 pH 7.4 的 PBS 缓冲液中, 有超过 80% 的 **24** 在 2 h 之内水解. 给药 25 mg/kg(相对于姜黄素 6.25 mg/kg)的剂量后, **24** 经静脉注射小鼠体内在血浆检测到浓度为 0.1~0.2 $\mu\text{g/mL}$ 姜黄素, 比姜黄素采用不同给药方式(口服、静脉注射或腹腔)后检测到的血浆浓度高出 50~500 倍的, 且 **24** 体内运输后分布肝脏、脾脏和肿瘤组织中有较高的浓度, 在给药 1 h 后脾脏中的姜黄素浓度降低, 而肿瘤组织中的浓度显著增加至 8 $\mu\text{g/mL}$. 以上数据说明该化合物在体循环中有一定的稳定性, 对肿瘤具有靶向性, 并在肿瘤细胞内水解释放出原药姜黄素. 急性或者亚慢性毒性研究表明, 该前药剂量加大到 100 和 250 mg/kg, 也没有观察到明显的毒副作用, 说明 **24** 具有较高的安全性. 在小鼠体内抗肿瘤实验中, **24** 以 25 mg/kg 的剂量静脉注射 48 h 后, 在 SKOV-3 腹腔异位移植小鼠模型中, 肿瘤重量为 0.77 g, 远低于空白组的 2.68 g; 在 MDA-MB-468 乳腺癌皮下转移模型中, 可以明显地观察到肿瘤减少了

50%. 通过病理学观察给药组小鼠的肿瘤组织, 发现其中有许多空穴区域, 表明释放姜黄素具有诱导肿瘤细胞凋亡和自噬作用, 这也说明它对多种肿瘤细胞系具有抑制活性.

2.2 反义寡核苷酸衍生物

近年来, 有学者提出运用特异性核酸触发前体药物活化的全新构想, 即设计具有基因导向的前药^[34]. 融合当前药物化学方法和基因工程技术, 将姜黄素与肿瘤特异性表达基因(如 *survivin*)的反义核酸进行共价偶连, 制备姜黄素的反义寡核苷酸衍生物, 将有望提高姜黄素的靶向性和组织特异性. 这类姜黄素抗肿瘤前药的设计是基于两种治疗策略: 反义技术和前药理论, 为姜黄素治疗肿瘤提供更多可能性, 减少对正常细胞毒副作用, 为研制核酸触发的姜黄素前体药物活化系统奠定基础.

85%的肿瘤细胞端粒酶具有活性, 而在正常细胞中端粒酶没有活性^[35]. Kapoor 等^[36]基于反转录原理合成了姜黄素脱氧寡核苷酸衍生物 **25** (5'-O-Cur-DNA-3'). 姜黄素与两分子甘氨酸-甘氨酸二肽的 C 端反应形成双酯, 然后在二肽 N 端以亚磷酸化的 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 作为连接臂, 共价连接 5'-GT TAG GGT TAG-3', 这段序列与端粒酶 RNA 模板区碱基序列 5'-CU AACCCUAAC-3'互补, 从而构建了抗端粒酶反义寡脱氧核苷酸与姜黄素的杂合结构. 经以上改性后的序列片段, 解链温度由 32.46 $^{\circ}\text{C}$ 提高至 35.06 $^{\circ}\text{C}$, 这种热稳定性能够使反义寡核苷酸链与靶标更好地结合, 同时也将耦合的姜黄素带入靶细胞内发挥活性. 用 5'-O-Cur-DNA-3'感染 DU145 前列腺癌细胞, 经过 75 d 的观察, 有 80% 的肿瘤增殖细胞减少, 脱氧寡核苷酸衍生物的靶向特异性和抑制重组作用证实其具有抗肿瘤的活性. 在感染 KB 和 HeLa 肿瘤细胞时, **25** 能在 30 h 内减少了 32% KB 肿瘤细胞的增殖, 而未修饰姜黄素的寡核苷酸没有抑制作用, KB 肿瘤细胞反而增殖了 16%; 但是 **25** 对 HeLa 肿瘤细胞则无明显抑制作用, 这可能与该细胞中的酯酶等的活性有关, 前药进入该细胞后不能有效游离出带有酚羟基的姜黄素. 同时, 有学者指出反义寡核苷酸链本身透膜能力有限, 它成功应用的关键还在于能够形成有效的细胞摄取途径.

2.3 聚乙二醇(PEG)衍生物

聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)是一种呈高水溶性、无毒无免疫原性且具有淋巴系统导向性的线性聚合物^[37], PEG 常用于偶联难溶性抗肿瘤药物如紫杉醇、喜树碱和姜黄素等, 通过 PEG 的水溶性来增加药物的水溶性、降低毒性和延长半衰期等. 结合姜黄素的结构特点, 目前主要采用羧基化 PEG 偶联姜黄素酚羟基的策略制备姜黄素的聚乙二醇前药.

孙洲亮等^[38]将 PEG6000 与丁二酸酐反应, 再经 DCC 缩合与 *N*-羟基丁二酰亚胺(NHS)反应得到聚乙二醇 6000-二酸-活泼酯(PEG6k-DA-NHS), 然后在碱性溶液中与脯氨酸反应, 最后偶联姜黄素, 得到了聚乙二醇 6000-二酸-脯氨酸-姜黄素衍生物 **26** (PEG_{6k}-DA-Pro-Cur), 与姜黄素比较, 其水溶解性提高了 110 倍, 但其相关的生物活性等未见报道. Safavy 等^[39]一端氨基功能化的 3500 和 750 Da 的 PEG 经二(对硝基苯)碳酸酯 [(bis(4-nitrophenyl)carbonate, BNPC)]活化后偶联姜黄素, 得到了以氨基甲酸乙酯作为连接臂的两种单酯化的姜黄素衍生物 **27**, **28**. 它们在中性环境中不稳定, 容易水解, 如在 PBS 溶液中(pH 7.4, 37 °C)的半衰期分别为 60 和 200 min. **28** 对 PC-3, MIA PaCa-2 细胞的 IC₅₀ 比单纯用姜黄素值小 2~3 倍, 而对 LS-174T, BxPC-3 细胞则与姜黄素相当; **27** 虽然仅对 PC-3 有细胞毒作用, 但仍比姜黄素的活性高出 2 倍. Kim 等^[40]研究发现, **28** 能影响

3T3-L1 小鼠前脂细胞的分化, 对分化中的前脂细胞有抗脂肪生成的作用. 这些结果表明 PEG 能改善姜黄素的水溶性, 具有抗肿瘤细胞增殖作用, 还能够有效地提高姜黄素运送 3T3-L1 前体脂肪细胞的能力, 从而抑制前脂细胞的分化作用. Li 等^[41]用 35 kDa 的两端羧基化 PEG 在 DMAP, DCC 条件下与两分子姜黄素结合形成姜黄素的二聚衍生物 **29**, 并进行抗肿瘤研究. 结果发现了肿瘤治疗的新靶标 Jab1, 它能够整合 COP9 信号传导复合体, 进一步诱导产生抑癌基因和细胞周期调节因子, 使产生无活性的蛋白质, 另外该化合物能够促进吉西他滨对胰腺癌细胞的凋亡作用和细胞增殖的抑制作用.

2.4 聚酸酐衍生物

聚酸酐化合物具有水不稳定性的酸酐键, 能水解成羧酸. 聚酸酐具有良好的生物相容性和安全性, 不易引起毒性反应, 且无致癌性^[42].

Tang 等^[43]将姜黄素分别与苯四甲酸二酐、二乙烯三胺五乙酸二酐、环丁烷四羧酸二酐作为预聚物在 DMSO 中发生缩聚反应,再用聚乙二醇单甲醚经 DCC 缩合接枝得到聚酸酐 **30**~**32**,姜黄素与 3,3'-二硫代二丙酸经 DCC 缩合得到聚酸酐 **33**,或姜黄素同时与 3,3'-二硫代二丙酸和 PEG 经 DCC 缩合得到聚酸酐 **34**。由于得到的聚酸酐不易溶于水,因此结构中再引入 PEG 链增加其水溶性,但姜黄素载药量也相应的降低了。化合物 **30**~**34** 由可降解的酯键组成,实验表明这些化合物能够在 pH 7.4 下稳定存在并能在酸性条件下水解。另外,**33** 和 **34** 分子中的二硫键有利于它们选择性的经细胞内谷胱甘肽引导的裂解反应产生活性的姜黄素。但是 **30**~**34** 水解释放姜黄素的速度比较慢,活性比姜黄素低,因此能否构建具有适当水解速率的前药载体成为前药设计的关键之一。

2.5 聚缩醛衍生物

聚缩醛载体(Polyacetal)是一种中性生理条件稳定、

生物相容性好、在肿瘤弱酸性条件下可发生酸催化降解的高分子,目前常作为 pH 敏感的药物载体而倍受人们关注^[44,45]。

Tang 等^[43]将姜黄素与三乙二醇二乙烯基醚经 4-甲苯磺酸催化聚合得到聚缩醛 **35**,引入长链 PEG 后得到聚缩醛 **36**。**36** 抗肿瘤效果突出,在生理条件下稳定性良好,溶解度为 30 mg/mL, IC₅₀ (SKOV-3)为姜黄素的六分之一;**36** 对多种肿瘤细胞(SKOV-3, OVCAR-3 和 MCF-7)等具有较高的抑制活性,其抑制活性与一些抗肿瘤药物例如喜树碱活性相当。进一步研究表明,**36** 在中性溶液中稳定性良好,在酸性条件下(pH 4~5),能稳定、迅速的水解游离出姜黄素,发挥其细胞毒作用。另外,电镜下观察 SKOV-3 对 **36** 的摄取作用迅速(2 h, 25 mg/mL),进入细胞后能被溶酶体选择降解。在对 **36** 的 SKOV-3 细胞凋亡机制研究中发现, caspase-3 活化与之介导的细胞凋亡作用有紧密的相关性。

36

2.6 聚乙烯吡咯烷酮(PVP)衍生物

聚乙烯吡咯烷酮(polyvinyl pyrrolidone, PVP)具有良好的生物相容性且安全无毒,是由 *N*-乙烯基吡咯烷酮(*N*-vinylpyrrolidone, NVP)经自由基聚合形成的水溶性高分子,广泛用于提高难溶性药物的溶解性和生物利用度^[46].

Manju 等^[47]将 PVP 和姜黄素在 DMAP, TEA 催化下偶联形成 PVP-姜黄素衍生物 **37**, 水溶性约为姜黄素的 32 倍. **37** 在水溶液中能够自组装形成具有疏水性的内核, 亲水性外壳的纳米粒, 通过动态光散射(dynamic light scattering, DLS)和透射电子显微镜(transmission electron microscope, TEM)测得粒径约为 22.4 nm. 由于 **37** 含有仲胺结构使纳米粒显正电性, Zeta 电位测试也表明在 pH 3~7.4 的溶液中该纳米粒表面带有正电荷. 这种正电性使该纳米粒易于吸附在细胞表面从而促进细胞对它的吸收. 该纳米粒还能够保护姜黄素, 在 37 °C, pH 7.4 环境中, **37** 能稳定存在 8 h, 而相同条件下姜黄素在 25 min 时就有 60% 降解. **37** 与姜黄素一样, 其对肿瘤细胞的抑制活性与其浓度呈负相关, 在 L929 成纤维细胞 MTT 实验中, 2.5 mg/mL 时细胞成活率为 11.3%.

37

3 总结与展望

姜黄素分子结构简单、活性确切, 通过修饰姜黄素一端酚羟基结构设计的前药具有良好应用前景, 利用肿瘤与正常细胞或组织的生物学差异性(例如瓦博格效

应、EPR 效应等), 修饰内源性的小分子或大分子载体化合物使姜黄素前药不仅能增加药物的溶解性, 改善给药途径, 易于靶向作用于病变组织活化释放原药, 还可提高药物稳定性和生物利用度. 另外值得一提的是, 以姜黄素两端酚羟基改造的单体直接缩聚的聚合物, 随着分子量的提高, 分子粒径增大, 规避了小分子药物体内肝中和肾脏等部位水解迅速的缺点; 并且与其他药物, 如紫杉醇、喜树碱等, 直接偶合在聚合物载体上的前药相比, 该类前药聚合物极大地改善了姜黄素的载药量及水溶性, 并使之具有缓释、控释效果和被动靶向性, 发展和创新了前药的形式, 该类姜黄素高分子聚合物的设计在今后其他药物的高分子前药的研究上值得借鉴和参考.

此外, 鉴于姜黄素本身的多效结构, 通过前药设计形成主链结构为姜黄素的载体前药^[32]或改造成单体^[43]支载、偶合或包埋作用机制不同的其它抗肿瘤药物[如紫杉醇、喜树碱、5-氟尿嘧啶(5-FU)等], 形成联合的递送途径, 一方面姜黄素前药保留和继承其母体药物的功效和作用, 另一方面增强肿瘤细胞对药物的灵敏度(敏化作用)和化疗药物的吸收保留作用, 协同增效, 有利于肿瘤等的治疗.

同时, 与紫杉醇、5-FU、喜树碱等抗肿瘤药相比, 针对姜黄素前药研究大多数仅仅停留在单纯释放过程的基础研究阶段, 通过动物实验和临床试验来证明姜黄素具有的安全性、有效性和质量可控性也将成为近期研究重点. 相信随着其治疗机制的深入研究及相关技术的不断完善, 姜黄素及其前药必将广泛应用于疾病的治疗.

References

- [1] Liang, G.; Tian, J. L.; Shao, L. L.; Yang, S. L.; Li, X. K. *Chemistry* **2008**, *71*, 110 (in Chinese). (梁广, 田吉来, 邵丽丽, 杨树林, 李校堃, 化学通报, **2008**, *71*, 110.)
- [2] Venugopal, P. M.; Adluri, R. S. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2007**, *595*, 105.
- [3] Negi, P. S.; Jayaprakasha, G. K.; Jagan, M. R. L.; Sakariah, K. K. *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 4297.
- [4] Li, K. J.; Hu, X. M. *China Trop. Med.* **2008**, *8*, 314 (in Chinese). (李凯杰, 胡锡敏, 中国热带医学, **2008**, *8*, 314.)
- [5] Gururaj, A. E.; Belakavadi, M.; Venkatesh, D. A.; Marmé, D.; Salimath, B. P. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2002**, *297*, 934.
- [6] Calabrese, V.; Butterfield, D. A.; Stella, A. M. *Ital. J. Biochem.*

- 2003, 52, 177.
- [7] Su, J.; Xu, Z. P. *Jiangxi J. Trad. Chin. Med.* **2010**, 41, 78 (in Chinese).
(苏菁, 徐宗佩, 江西中医药, **2010**, 41, 78.)
- [8] Han, T.; Mi, H. M. *Pharm. J. Chin. PLA* **2001**, 17, 95 (in Chinese).
(韩婷, 宓鹤鸣, 解放军药科学报, **2001**, 17, 95.)
- [9] Preetha, A.; Ajaikumar, B.; Kunnumakkara, R. *Mol. Pharm.* **2007**, 4, 807.
- [10] Kurien, B. T.; Singh, A.; Matsumoto, H.; Scofield, R. H. *Assay Drug Dev. Technol.* **2007**, 5, 567.
- [11] Wichitnithad, W.; Nimmannit, U.; Wacharasindhu, S.; Rojsitthisak, P. *Molecules* **2011**, 16, 1888.
- [12] Jiang, F. S.; Xu, X. L.; Jin, B.; Chen, N. B.; Gao, C. X.; Ding, Z. S.; Lu, G. Y. *Chin. Pharm. J.* **2009**, 19, 1492 (in Chinese).
(蒋福升, 徐秀玲, 金波, 陈妮钹, 高承贤, 丁志山, 吕圭源, 中国药学杂志, **2009**, 19, 1492.)
- [13] Cao, F.; Ping Q. N.; Chen, J. *Acta Pharm. Sin.* **2008**, 43, 343 (in Chinese).
(操锋, 平其能, 陈军, 药科学报, **2008**, 43, 343.)
- [14] Zhang, J.; Guo, W.; Zhai, G. X. *Food Drug* **2010**, 12, 133 (in Chinese).
(张军, 郭卫, 翟光喜, 食品与药品, **2010**, 12, 133.)
- [15] Makoto, T.; Shuntoku, U.; Kensaku, T.; Yonathan, A.; Koji, W. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, 57, 9141.
- [16] Li, P. Z.; Liu, Z. Q. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 1821.
- [17] Anand, P.; Kunnumakkara, A. B.; Newman, R. A.; Aggarwal, B. B. *Mol. Pharm.* **2007**, 4, 807.
- [18] Ohtsu, H.; Xiao, Z.; Ishida, J.; Nagai, M.; Wang, H. K.; Itokawa, H.; Su, C. Y.; Shih, C.; Chiang, T.; Chang, E.; Lee, Y.; Tsai, M. Y.; Chang, C.; Lee, K. H. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 5037.
- [19] Parvathy, K. S.; Negi, P. S.; Srinivas, P. *Food Chem.* **2010**, 120, 523.
- [20] Kapoor, N.; Narain, U.; Misra, K. *J. Sci. Ind. Res.* **2007**, 66, 647.
- [21] Mishra, S.; Kapoor, N.; Mubarak, A. A.; Pardhasaradhi, B. V.; Kumari, A. L.; Khar, A.; Misra, K. *Free Radical Biol. Med.* **2005**, 38, 1353.
- [22] Lu, P.; Tong, Q. S.; Jiang F. C. *Chin. Pharmacol. Bull.* **2006**, 22, 321 (in Chinese).
(陆鹏, 童强松, 姜凤超, 陈方敏, 郑丽端, 张胜民, 曾甫清, 董继华, 中国药理学通报, **2006**, 22, 321.)
- [23] Dubey, S. K.; Sharma, A. K.; Narain, U.; Misra, K.; Pati, U. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 1837.
- [24] Mishra, S.; Narain, U.; Mishra, R.; Misra, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 1477.
- [25] Shoba, G.; Joy, D.; Joseph, T.; Majeed, M.; Rajendran, R.; Srinivas, P. S. *Planta Med.* **1998**, 64, 353.
- [26] Qiu, J. B.; He, L. *Prog. Pharm. Sci.* **2009**, 33, 385 (in Chinese).
(邱嘉斌, 何玲, 药科学报, **2009**, 33, 385.)
- [27] Qiao, J.; Chen X. H. *Prog. Pharm. Sci.* **2008**, 32, 145 (in Chinese).
(乔静, 陈秀华, 药科学报, **2008**, 32, 145.)
- [28] Arafat, H. M. *Invest. New Drugs* **2010**, 28, 306.
- [29] Shi, W.; Dolai, S.; Rizk, S.; Hussain, A.; Tariq, H.; Averick, S.; L'Amoreaux, W.; El Idrissi, A.; Banerjee, P.; Raja, K. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5461.
- [30] Li, J. L.; Feng X.; Yuan Y. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2001**, 21, 428 (in Chinese).
(李金亮, 冯霞, 元英进, 有机化学, **2001**, 21, 428.)
- [31] Wu, C. Y.; Quan, J.; Li, S. B. *Chem. World* **2009**, 50, 561 (in Chinese).
(吴承尧, 权静, 李树白, 化学世界, **2009**, 50, 561.)
- [32] Tang, H.; Murphy, C. J.; Zhang, B. *Nanomedicine (London, U. K.)* **2010**, 5, 855.
- [33] Meister, A.; Anderson, M. *Ann. Rev. Biochem.* **1983**, 52, 711.
- [34] He, L. *World Clin. Drugs* **2006**, 27, 55 (in Chinese).
(何亮, 世界临床药物, **2006**, 27, 55.)
- [35] White, L. K.; Wright, W. E.; Shay, J. W. *Trends Biotechnol.* **2001**, 19, 114.
- [36] Kapoor, N.; Sharma, A. K.; Dwivedi, V. *Cancer Lett.* **2007**, 248, 245.
- [37] Lu, J.; Luo, G.; Wang, Y. M.; Liu, Q. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 1167 (in Chinese).
(路娟, 刘清飞, 罗国安, 王义明, 有机化学, **2009**, 29, 1167.)
- [38] Sun, Z. L.; Wang, K.; Lin, X. H. *Strait Pharm. J.* **2008**, 20, 7 (in Chinese).
(孙洲亮, 王昆, 林新华, 海峡药学, **2008**, 20, 7.)
- [39] Safavy, A.; Raisch, K. P.; Mantena, S.; Sanford, L. L. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 6284.
- [40] Kim, C. Y.; Bordenave, N.; Ferruzzi, M. G. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, 59, 1012.
- [41] Li, J.; Wang, Y.; Yang, C. *Mol. Pharmacol.* **2009**, 76, 81.
- [42] Yu, Y.; Lu, T. L.; Sun, G. W.; Chen, T. *Chin. Pharm. J.* **2009**, 22, 1681 (in Chinese).
(于洋, 卢婷利, 孙伟光, 陈涛, 中国药学杂志, **2009**, 22, 1681.)
- [43] Tang, H.; Murphy, C. J.; Zhang, B.; Shen, Y.; Van, K. E. A.; Murdoch, W. J.; Radosz, M. *Biomaterials* **2010**, 31, 7139.
- [44] Shu, J.; Peng, M.; Chen, Q. *Chem. J. Chin. Univ.* **2007**, 28, 1398 (in Chinese).
(舒婕, 彭敏, 余家会, 高等学校化学学报, **2007**, 28, 1398.)
- [45] Kim, J. K.; Garripelli, V. K.; Jeong, U. H.; Park, J. S.; Repka, M. A.; Jo, S. *Int. J. Pharm.* **2010**, 401, 79.
- [46] Zheng, J. M. *Polymers in Pharmaceutics*, Chinese Medical Science and Technology Press, Beijing, **2007**, p. 156 (in Chinese).
(郑俊民, 药用高分子材料学, 中国医药科技出版社, 北京, **2007**, p. 156.)
- [47] Manju, S.; Sreenivasan, K. *J. Pharm. Sci.* **2011**, 100, 504.

(Zhao, X.)