

吴茱萸次碱:一种多靶点天然化合物的药理学作用研究进展

罗丹^{1#*}, 颜行^{2#}

¹南昌大学医学院生理学系; ²南昌大学药学院基础药理重点实验室, 南昌 330006

摘要: 吴茱萸次碱是中药吴茱萸的主要有效成分, 具有广泛的药理学效应, 如心血管保护作用、改善脑功能、保护胃黏膜、抗炎抗氧化等。在多种疾病模型的研究发现, 吴茱萸次碱可作用于辣椒素受体、环氧化酶-2、NADPH 氧化酶及乙酰胆碱酯酶等多种药物靶点, 从多环节缓解疾病的病理生理过程。本文对近年来吴茱萸次碱作用的靶点及药理学作用及其衍生物的构效关系进行综述, 为以吴茱萸次碱为先导化合物开发多靶点药物提供依据。

关键词: 吴茱萸次碱; 多靶点; 辣椒素受体; NADPH; 环氧化酶-2

中图分类号: R932

文献标识码: A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2018.12.027

Pharmacological Effects of Rutaecarpine as Multi-targets Nature Compound

LUO Dan^{1#*}, YAN Hang^{2#}

¹Department of Physiology, Medical School, Nanchang University; ²Key Provincial Laboratory of Basic Pharmacology, School of Pharmaceutical Science, Nanchang University, Nanchang 330006, China

Abstract: Rutaecarpine was one of the main bioactive ingredients isolated from Chinese herbs 'Wu-Chu-Yu', and has been shown to have various biological effects such as cardiovascular protection, neuroprotection, gastric mucosal protection, and anti-inflammatory effects. Studies on multiple disease models showed rutaecarpine has a superior ability to bind various proteins, such as TRPV1, COX-2, NADPH and AChE, which prevents the progress of disease through multi-targets. This review summarizes the recent advances on the biological activity of rutaecarpine and focuses on pharmacological targets, aiming to provide more evidence supporting its use as a lead compound to design more multi-target drugs.

Key words: rutaecarpine; multi-targets; TRPV1; NADPH; COX-2

大量临床研究发现, 作用于单靶点的药物在治疗动脉粥样硬化、糖尿病、肿瘤等发病机制复杂的疾病时常疗效不佳。而多靶点药物可同时作用于疾病发病机制中的多个靶点, 产生协同效应, 减少副作用和抗药性的产生, 从而达到更佳疗效。中药有效成分往往通过多个靶点而发挥系统治疗作用, 是我们设计先导化合物寻找多靶点药物的宝贵资源。传统中药吴茱萸属芸香科植物, 始载于《神农本草经》, 临床应用已有数千年历史。吴茱萸次碱 (rutaecarpine, Rut) 是从吴茱萸将近成熟的果实中提取出来的一种吡啶啉类生物碱, 其化学结构式为 C₁₈-H₁₃-N₃-O。作为吴茱萸的主要活性成分之一, Rut 具有广泛的药理作用^[1], 如心血管保护作用、改善脑功能、保护胃黏膜、抗炎抗氧化等, 其药理学作用

机制涉及多种生物靶点。本文对近十年来文献报道的 Rut 的作用的靶点及药理学作用, 及以 Rut 为先导化合物开发的衍生物及类似物的相关进展进行综述, 为 Rut 对相关疾病的治疗提供依据。

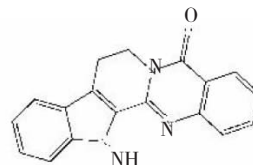


图1 吴茱萸次碱的化学结构

Fig. 1 The chemical structure of rutaecarpine

1 Rut 的作用靶点

1.1 TRPV1

辣椒素受体 (Transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1), 属瞬时感受器电位离子通道 (TRP) 超家族中的成员, 是一种多型信号探测器, 可被高温、氢离子等理化因素及天然配体如辣椒素、

收稿日期: 2018-04-18 接受日期: 2018-08-23

基金项目: 国家自然科学基金 (81360493); 江西省自然科学基金 (20161BAB215205)

* 通信作者 Tel: 86-015070844563; E-mail: thinker_20080502@126.com

共同第一作者

Rut、树脂毒素等激活。TRPV1 为一种配体门控的非选择性阳离子通道,激活可产生以 Ca^{2+} 内流为主的阳离子内流。TRPV1 主要分布于感觉神经元末梢,也广泛存在于非神经组织,如血管内皮细胞、平滑肌细胞、单核细胞等。国内外大量研究提示,Rut 为 TRPV1 的激动剂,其多种药理学效应均通过 TRPV1 介导。最早日本学者 Kobayashi 在豚鼠的心房肌发现,Rut 对心肌有正性肌力和正性频率作用,该效应可被 TRPV1 非选择性的阻断剂红所取消;随后 Hu 和 Deng 等的研究相继证实 Rut 的心脏保护作用及舒张血管和降压作用均与激活 TRPV1 有关,其效应可被 TRPV1 竞争性阻断剂 Capsazepine 所阻断^[1]。最近 Wang 等的研究提供了直接证据,Rut 及吴茱萸的另一有效成分吴茱萸碱与辣椒素有相同的结合位点,是 TRPV1 的部分激动剂^[2]。他们采用膜片钳的技术在转染 TRPV1 受体的 HEK293 细胞证实,Rut 及 Evo 能激活 TRPV1 介导的阳离子内流,两者的效应分别比辣椒素低 9 倍和 3.5 倍。值得注意的是,辣椒素和吴茱萸碱等 TRPV1 激动剂反复使用均会产生受体脱敏,而 Rut 不会产生这种脱敏作用。这提示 Rut 作为 TRPV1 部分激动剂,通过适度激活 TRPV1 产生效应,可能具有更为广泛的临床应用前景。

1.2 NADPH 氧化酶

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(Nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶是体内活性氧(Reactive oxygen species, ROS)产生的主要来源之一。Heo 等^[3]在培养的单核细胞发现,Rut 可抑制致动脉粥样硬化因子 LIGHT 诱导的 NADPH 的激活和 ROS 的产生,进而抑制炎症因子的释放和单核细胞迁移。随后, Bao 等^[4]在心肌细胞的缺氧复氧模型也证实,Rut 可抑制 NADPH 氧化酶的活性,下调 NADPH 氧化酶亚基 Nox2, Nox4, 及调节蛋白 p47(phox)表达上调而减少 ROS 的生成。这些研究提示,Rut 可能通过抑制 NADPH 氧化酶源性的 ROS 生成而发挥抗氧化应激作用。

1.3 环氧合酶-2

环氧合酶(Cyclooxygenase, COX)是催化花生四烯酸转化为前列腺素(prostaglandins, PGs)的关键酶,主要包括 COX-1 和 COX-2 两种同工酶。前者为结构型,主要存在于正常的组织细胞中,催化产生维持正常生理功能的 PGs。后者为诱导型,可被各种病理因素诱导表达,产生大量 PGE2,介导炎症反应。

因而,COX-2 是目前非甾体抗炎药的主要作用靶点。Moon 等的研究提示,Rut 可能为一种新型的 COX-2 抑制剂。在骨髓源性的肥大细胞,Rut 剂量依赖性地抑制 COX 依赖性的 PGD2 生成,在感染了 COX-2 的 HEK293 细胞,Rut 可抑制外源性花生四烯酸转化为 PGE2。Rut 并不能抑制 COX-1 的活性和 COX-2 的蛋白和 mRNA 表达水平,提示其可能通过直接抑制 COX-2 的活性发挥抗炎效应。最近 Lee 等在培养的小鼠巨噬细胞株 RAW264.7 中发现,Rut 的低毒衍生物 Br-Rut 可显著抑制脂多糖诱导的 COX-2 蛋白水平升高^[5]。

1.4 胆碱酯酶

乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)是体内诱导乙酰胆碱水解失活的关键酶。He 等^[6]的研究报道,Rut 的衍生物表现为高选择性的 AChE 抑制作用。通过抑制双倒数作图法和分子模型研究结果表明,这些化合物可以分别和 AChE 的催化活性区及外周阴离子区结合,抑制 AChE 的水解而增加内源性乙酰胆碱的水平。

1.5 细胞色素 P450

细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP450)是调节内源性和外源性物质(如药物、环境化合物等)代谢的关键酶。大量研究表明 Rut 可影响 CYP450 的作用,从而影响药物的代谢过程。这一效应在中药及药物的相互作用中值得注意。在大鼠和小鼠肝脏微粒体的研究发现 Rut 可诱导 CYP450 1A 和 2B。Rut 可提高 CYP1A2 的催化活性,从而促进氨茶碱的分解代谢,两药合用可降低氨茶碱的药效^[7]。但也有报道认为 Rut 可抑制某些 CYP 酶的活性,如在小鼠和人肝微粒体的研究发现,吴茱萸次碱是一种 CYP1A2 的选择性抑制剂。最近研究认为 Rut 的肝脏毒性及诱导药物相互作用可能与抑制 CYP1A2, CYP3A4 等多种 CYPs 的活性有关^[8]。

1.6 β 1 肾上腺素能受体

Xue 等^[9]结合 β 1 肾上腺素能受体/细胞膜层析技术及超高压相色谱/质谱技术筛选发现,Rut 是 β 1 受体的拮抗剂,离体实验证实 Rut 下调 β 1 受体下游 cAMP 和 PKA 的水平,在体实验发现 Rut 通过抑制 β 1 受体调节能量代谢可抑制心肌缺血再灌注损伤。

1.7 胆固醇逆向转运蛋白 ABCA1

胆固醇逆向转运蛋白(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)是促进胆固醇外排的关键转运体。Li 等^[10]的系列研究发现 Rut 及其衍生物可

上调 ABCA1 的表达,提示 Rut 具有抗动脉粥样硬化的潜在药理学作用。

2 Rut 的药理学作用

2.1 心脏保护作用

在多种心脏缺血模型中均证实 Rut 具有显著的心脏保护效应,其主要机制均与激活 TRPV1 受体促进降钙素基因相关肽(Calcitonin gene-related peptide, CGRP)释放有关。CGRP 是辣椒素敏感的感觉神经的主要递质,广泛分布于神经和心血管系统中,是一种重要的内源性心肌保护物质。离体心脏灌流和在体实验均发现, Rut 可减轻缺血再灌注所致心肌损伤,增加冠脉流出液或血清中 CGRP 的水平,其心脏保护效应可被竞争性 TRPV1 受体阻断剂 Capsazepine 和选择性 CGRP 受体阻断剂 CGRP8-37 取消^[1]。此外, Rut 还可有效逆转多种病理因素诱导的心脏肥厚。异丙肾上腺素诱导的心脏重构模型中发现, Rut 可逆转心脏重构,表现为降低左心室与体重比及心脏横截面积,抑制心肌细胞凋亡和胶原沉积,其机制与上调 CGRP 水平有关^[11]。最近 Li 等^[12]发现, Rut 可抑制低氧诱导的右室重构,减少 TGF- β 诱导的心肌成纤维细胞的增殖,其机制与促进 CGRP 释放,进而调节 eIF3a/p27 通路有关。

2.2 对血管的影响

2.2.1 舒张血管和降压

中药吴茱萸内服和外敷均能有效降低血压,其主要成分 Rut 在离体血管和整体动物水平均证明能有效地舒张血管和降压,可能涉及以下机制: Wang 等^[13]研究认为, Rut 可促进内皮细胞非电压依赖性钙通道开放,升高胞内钙水平,后者通过 NO-cGMP 途径而发挥内皮依赖性舒张血管作用;而在培养的血管平滑肌细胞, Rut 则抑制 L 型电压依赖性 Ca^{2+} 通道开放,从而导致 Ca^{2+} 内流减少,血管平滑肌舒张。Li 课题组^[14]系列研究则表明 Rut 的舒血管和降压效应是通过激活 TRPV1 促 CGRP 合成和释放所介导的,后者是一种强大的舒血管活性物质,其舒血管效应比乙酰胆碱强 1000 倍。主要证据如下:在离体的大鼠血管环和在体实验中发现, Rut 的舒血管和降压效应均伴随 CGRP 浓度的升高。预先给予辣椒素耗竭 CGRP 和 CGRP 受体阻断剂 CGRP8-37, 可显著抑制 Rut 的上述效应。在两肾一夹型高血压大鼠^[15]和自发性高血压大鼠模型^[16]中均发现,连续口服 Rut 产生稳定的降压效应,伴随血浆 CGRP

浓度及背根神经节 CGRP 的 mRNA 表达水平升高,这些作用可被预先给予辣椒素所减弱。该课题组最近的研究在稳定转染 TRPV1 的 293 细胞和培养的背根神经节细胞发现, Rut 可剂量依赖性上调 CGRP 的表达,该效应可被 TRPV1 阻断剂 CAPZ 所取消, Rut 可升高细胞内 Ca^{2+} 的水平^[17]。

2.2.2 保护血管内皮

我们前期的研究发现,吴茱萸次碱可抑制 LPC 诱导的血管内皮损伤和功能紊乱,其机制与激活 TRPV1 上调内源性血管保护物质 CGRP 水平有关^[18]。循环中的内皮祖细胞在维持内皮完整和促进血管修复有重要生理学意义。内皮祖细胞的衰老和功能失调与多种心血管疾病有密切关系。Zhou 等^[19]研究发现,高血压状态下内皮祖细胞的衰老加速与体内 CGRP 生成减少有关,给予 Rut 激活 TRPV1 促进内源性 CGRP 生成可有效抑制高血压和 AngII 诱导的内皮祖细胞衰老,其效应可被 CGRP8-37 和 capsazepine 所阻断。

2.2.3 抑制血管平滑肌增殖

血管平滑肌细胞异常增殖是多种因素诱导血管重构狭窄的重要病理基础。在培养的大鼠胸主动脉平滑肌细胞发现, Rut 可下调 VSMC 增殖相关基因 e-myc 的表达,上调 eNOS 促进 NO 生成,从而抑制 Ang II 诱导的血管平滑肌细胞增殖^[20]。最近有研究报道^[21], Rut 可抑制缺氧诱导的人肺动脉血管平滑肌 HPASMCs 增殖,并诱导其凋亡,其机制与抑制 HIF-1 α 表达及下游信号通路有关,表现为减少 PCNA 表达,上调 p53 和 p21 的表达。

2.2.4 抗炎

炎症是机体对内外刺激的一种防御反应,也是多种疾病发生发展的病理生理基础。Rut 在多种炎症模型中均能起到抗炎作用,可能涉及多种机制。

2.2.3.1 抑制前列腺素合成

前列腺素 PGE2、PGD2 在炎症反应中起着重要作用。在培养的小鼠巨噬细胞株 RAW264.7 中发现, Rut 可显著抑制脂多糖诱导的 PGE2 生成,至少部分介导其抗炎机制^[22]。如前所述, Rut 可通过抑制 PGs 合成的限速酶 COX-2 而减少前列腺素生成。然而, Woo 等在钙离子载体 A23187 诱导的小鼠巨噬细胞炎症模型发现, Rut 可直接抑制合成 PGs 的前体花生四烯酸释放,但对 COX-1 和 COX-2 活性却无显著影响^[23]。

2.2.3.2 抗氧化

众所周知,ROS 过度生成诱导基因表达的改变在炎症反应中亦起着重要作用。NADPH 氧化酶是体内生成 ROS 的重要限速酶。日本学者等发现 Rut 可抑制 LIGHT 诱导的单核细胞迁移,其机制与抑制 NADPH 的激活导致的 ROS 的产生,进而抑制 CCR1、CCR2、ICAM-1、ERK 和 p38 MAPK 等炎症过程^[3]。最近 Jin 等^[24]研究发现,Rut 可抑制叔丁基过氧化氢诱导的肝细胞损伤,其机制涉及激活 CaMKII-PI3K/Akt-Nrf2 抗氧化信号途径,上调其下游靶基因血红素氧合酶-1 hemeoxygenase-1 (HO-1) HO-1 表达,进而抑制 AST,ALT 和脂质过氧化有关。

2.2.4 抗动脉粥样硬化

大量研究表明 Rut 具有保护血管内皮、抑制单核细胞迁移粘附、调节血脂、抑制血栓形成等多种抗 AS 效应,可能是一种潜在的抗 AS 药物。

2.2.4.1 抑制内皮-单核细胞粘附

循环中的单核细胞与受损的血管内皮粘附,迁移并吞噬脂质发展为泡沫细胞,是动脉粥样硬化斑块形成的关键环节。Rut 可抑制致 AS 因子 LIGHT 诱导的单核细胞迁移及 IL-8、MCP-1、TNF- α 等多种炎症介质的释放^[3]。近年来大量研究提示缝隙连接蛋白(connexin,Cx)与动脉粥样硬化密切相关,参与介导单核细胞和血管内皮的相互作用。其中 Cx37 和 Cx40 被认为有抗 AS 作用,而 Cx43 过度表达则有促 AS 效应。我们最近的研究表明^[25,26],Rut 可抑制 Ox-LDL 诱导的内皮功能紊乱和单核细胞粘附,促进内皮源性 Cx37 和 Cx40 及单核源性 Cx37 的表达,抑制两者 Cx43 的表达,其机制与激活 TRPV1 有关。

2.2.4.2 促进胆固醇排出

Yu 等^[27]研究提示,Rut 可通过促进胆固醇外排而抑制 AS 斑块形成。离体水平,Rut 可促进巨噬细胞株 RAW264.7 中胆固醇外流。在 ApoE^{-/-}小鼠,给予 Rut 八周可显著抑制斑块面积,减少斑块区的胆固醇和巨噬细胞聚集,其机制与促进肝脏中胆固醇逆向转运蛋白 ABCA1 和清道夫受体 SR-BI/CLA-1 的表达有关。

2.2.4.3 抗血栓作用。

血栓形成是动脉粥样硬化斑块形成的终末病理变化。离体和在体的实验均证明 Rut 可抑制多种因素(如胶原、ADP、肾上腺素和花生四烯酸)诱导的血小板聚集和血栓形成^[28]。在小鼠肠系膜上静脉血栓模型,Rut 可以显著抑制血小板血栓形成,表现

为延长静脉的阻塞时间、出血时间和血小板血栓的潜伏期,其作用甚至超过阳性对照药阿司匹林。此外,静脉注射 Rut 亦能有效降低 ADP 诱导的小鼠急性肺血栓栓塞症的死亡率。其抗血小板活化机制可能通过抑制了磷脂酶 C 的活性,导致磷酸肌醇的分解减少,使血栓素 A₂ 的生成减少,进而抑制血小板内 Ca²⁺ 动员^[29]。此外,Li 等^[30]研究认为,Rut 抑制血小板聚集的作用与上调 CGRP 表达有关,后者可抑制血小板源性组织因子 TF 的释放。

2.3 抑制肥胖与代谢综合症

在高脂饮食诱导和瘦素缺陷两种肥胖小鼠模型的研究发现,Rut 可通过抑制摄食而降低肥胖,并降低血脂、血糖和胰岛素水平,其机制与抑制下丘脑中两种具有促进食欲作用的神经肽(神经肽 Y 和刺鼠色蛋白相关蛋白)的表达有关^[31]。Chen 等^[32]研究发现,Rut 及其衍生物可抑制脂肪细胞的分化和脂质合成,减少脂质堆积,其机制与激活 AMPK 信号通路,抑制非折叠蛋白 UPR 通路有关。最近在高脂饮食诱导的 STZ 糖尿大鼠的高脂高糖模型发现,Rut 可显著抑制肥胖和内脏脂肪素堆积,减低血脂和血糖,增高胰岛素敏感性。降低肝脏中的 NF-KB 活性,抑制 IL-6、CRP and MCP-1 等炎症因子的释放,减轻肝脏和胰脏的病理损伤。前者与通过肝脏的 IRS-1/PI3K/Akt 通路有关,后者通过 AMPK/ACC2 促进糖摄取^[33]。这些研究提示,Rut 具有潜在的减肥和抗糖尿病代谢综合征效应。

2.4 抗阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer's, AD)俗称老年性痴呆,是一种进行性发展的神经系统退行性疾病。乙酰胆碱为促进学习记忆的重要神经递质,老年痴呆的重要病理机制之一就是胆碱能神经元的退化。胆碱酯酶抑制剂(AChE)可通过抑制乙酰胆碱的降解而提高内源性乙酰胆碱的水平,因而成为老年痴呆治疗最常用的一类药物。最近有研究报道^[6],Rut 的低毒衍生物 7,8-脱氢 Rut 是胆碱酯酶的选择性抑制剂,能减少 β -淀粉样蛋白聚集,再加上强大的抗氧化和金属离子螯合作用,提示其可被开发成新型的多功能抗 AD 药物。

2.5 胃粘膜保护作用

中药吴茱萸治疗胃肠道紊乱已有数千年历史。胃肠道分布有丰富的辣椒素敏感的感觉神经,其主要递质 CGRP 是一种重要的内源性胃黏膜保护物质,机制涉及促进胃黏膜血流,抑制胃酸分泌,减少

胃黏膜细胞的凋亡和氧化损伤等^[34]。在阿司匹林^[35]和酒精^[36]诱导的大鼠胃溃疡模型的研究均发

现,Rut可显著降低溃疡指数和H+返流,其机制与激活TRPV1促进CGRP释放有关。

表1 吴茱萸次碱的主要作用靶点和临床应用

Table 1 The major targets and clinical applications of rutaecarpine

分子靶点 Molecular Targets	药理学效应 Pharmacological effects	临床应用潜能 Clinical application
TRPV1的部分激动剂,促进感觉神经递质CGRP合成与释放 ^[2,7]	舒张血管、降压(动物水平) ^[13-16] 心脏保护(动物水平) ^[1,11,12] 胃黏膜保护(动物水平) ^[35,36] 抗血栓(细胞和动物水平) ^[28-30] 抑制缝隙连接重构(细胞水平) ^[25,26]	高血压 缺血性心脏病 心脏重构 胃溃疡、胃炎 动脉粥样硬化
NADPH氧化酶抑制剂,抑制ROS生成	抗氧化应激(细胞和动物水平) ^[3,4]	动脉粥样硬化
COX-2抑制剂	抗炎(细胞水平) ^[5]	抗炎
乙酰胆碱酯酶抑制剂	提高内源性乙酰胆碱的水平,减少(-淀粉样蛋白聚集(动物水平) ^[6]	阿尔茨海默病
影响CYP450	影响药物代谢(细胞水平) ^[7,8]	药物相互作用
β_1 受体拮抗剂	减轻心肌缺血再灌注损伤(细胞和动物水平) ^[9]	缺血性心脏病
上调胆固醇逆向转运蛋白ABCA1表达	促进胆固醇排出(细胞和动物水平) ^[10,27]	动脉粥样硬化
抑制下丘脑有促进食欲作用的神经肽(神经肽Y和刺鼠色蛋白相关蛋白)的表达	抑制摄食(动物水平) ^[31]	肥胖
激活AMPK信号途径,抑制非折叠蛋白UPR通路	抑制脂肪细胞的分化和脂质合成(细胞水平) ^[32]	肥胖
激活肝脏的IRS-1/PI3K/Akt,并通过AMPK/ACC2促进糖摄取	降低血糖血脂,增高胰岛素敏感性(动物水平) ^[33]	糖尿病代谢综合征

3 吴茱萸次碱的衍生物和类似物

目前吴茱萸次碱主要通过化学合成或生物提取的方法获得。大量研究通过对吴茱萸次碱结构进行化学修饰,开发出一系列吴茱萸次碱的衍生物和类似物,可改变其药理学活性或理化特性,这些构效关系的研究有助于开发新的选择性更高药效更稳定的天然药物^[37]。

在研究Rut及其衍生物的抗血小板活性作用发现,2,3-亚甲二氧基吴茱萸次碱,3-氯代吴茱萸次碱和3-羟基吴茱萸次碱在低浓度就表现为更强的抑制血小板聚集的作用。3-甲氧基吴茱萸次碱的丁酸衍生物还可抑制ADP、胶原等诱导的血小板聚集。这些衍生物均表现为优于吴茱萸次碱的抗血小板活性^[38]。

Chen等^[39]研究比较了12种Rut的衍生物和11种类似物的舒血管活性,发现N14原子可能是关键部位,该位点的修饰可增加舒血管活性,而5-羰基的作用不大,单纯吡啶或喹啉环的取代也不能

增加舒血管活性。

在Rut衍生物的抗肿瘤作用的研究发现,不同位点的环取代可导致对不同的肿瘤细胞的选择性毒性。如11-甲氧基吴茱萸次碱表现为对肺癌和肾癌细胞的细胞毒性。10,11-亚甲二氧基类似物则表现为对卵巢癌细胞的细胞毒性^[40]。Rut衍生物的抗肿瘤细胞毒性机制与抑制拓扑异构酶有关,而对拓扑异构酶I和II的抑制作用可能与E环取代有关,如10-溴代吴茱萸次碱和3-氯代吴茱萸次碱均表现为较强的对拓扑异构酶I和II的抑制作用^[41]。

Wang等^[42]研究了一系列Rut衍生物对胆碱酯酶的抑制性。这些衍生物的抗胆碱酯酶活性及对乙酰胆碱酯酶(AChE)或丁酰胆碱酯酶(BuChE)的选择性抑制作用可能与骨架结构及侧链的长度有关;如基本骨架中由芳香C环的衍生物较无芳香环及开链结构的衍生物有更强的活性和选择性;7,8-去氢吴茱萸次碱的衍生物较吴茱萸次碱的衍生物及开C环衍生物表现为更强的AChE的高选择性及抑制效应;此外,提高侧链的长度也增加衍生物的选择

性和活性^[6]。

4 展望

对天然药物有效成分的多靶点调节作用的研究将成为探索中药作用机制,挖掘中药新的临床应用的重要趋势。近年来,吴茱萸的另一个有效成分吴茱萸碱的多靶点抗肿瘤效应倍受关注,其可影响多条信号转导通路而抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移和血管新生,有望开发为新的多靶点抗肿瘤药物^[43]。Rut 的抗肿瘤效应较吴茱萸碱弱,但在心脑血管领域有较好临床应用前景。目前研究认为 Rut 的较多药理学作用均与激活 TRPV1 有关,后者通过促进钙内流可触发一系列生理学效应。Rut 对其他靶点的作用是 TRPV1 激活胞内钙信号途径的下游机制,还是独立于 TRPV1 之外的直接作用,尚需研究。并且目前作用靶点大多采用药理学方法推测,其蛋白相互作用及构效关系尚未完全阐明。此外,RUT 的低溶解度也是影响其作为药物的生物利用度的重要原因,因而 Rut 在离体实验水平效果较好,而在整体水平灌胃给药效果欠佳。因而,以吴茱萸次碱为分子骨架,结合计算机分子模拟、基因敲除和药物化学等技术对吴茱萸次碱进行结构创新和靶点确证,明确其构效关系,升高生物活性和生物利用度,降低毒性,是开发吴茱萸次碱这一多靶点药物的趋势。

参考文献

- Jia S, *et al.* Pharmacological effects of rutaecarpine as a cardiovascular protective agent [J]. *Molecules*, 2010, 15: 1873-1881.
- Wang S, *et al.* Partial activation and inhibition of TRPV1 channels by evodiamine and rutaecarpine, two major components of the fruits of *evodia rutaecarpa* [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79: 1225-1230.
- Heo SK, *et al.* Evodiamine and rutaecarpine inhibit migration by LIGHT via suppression of NADPH oxidase activation [J]. *J Cell Biochem*, 2009, 107: 123-33.
- Bao MH, *et al.* Rutaecarpine prevents hypoxia-reoxygenation-induced myocardial cell apoptosis via inhibition of NADPH oxidases [J]. *Can J Physiol Pharm*, 2011, 89: 177-186.
- Lee CM, *et al.* Low-cytotoxic synthetic bromorutaecarpine exhibits anti-inflammation and activation of transient receptor potential vanilloid type 1 activities [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 12: 795095.
- He Y, *et al.* Synthesis and evaluation of 7, 8-dehydrorutaecarpine derivatives as potential multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 63: 299-312.
- Zhu QN, *et al.* Rutaecarpine effects on expression of hepatic phase-1, phase-2 metabolism and transporter genes as a basis of herb-drug interactions [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147: 215-219.
- Zhang FL, *et al.* Mechanism-based inhibition of CYPs and RMs-induced hepatotoxicity by rutaecarpine [J]. *Xenobiotica*, 2015, 45: 978-989.
- Xue H, *et al.* Rutaecarpine and evodiamine selected as β 1-AR inhibitor candidates using β 1-AR/CMC-offline-UPLC/MS prevent cardiac ischemia-reperfusion injury via energy modulation [J]. *J Pharmaceut Biomed*, 2015, 115: 307-314.
- Li Y, *et al.* Optimization of rutaecarpine as ABCA1 up-regulator for treating atherosclerosis [J]. *Acs Med Chem Lett*, 2014, 5: 884-888.
- Li JZ, *et al.* Reversal of isoprenaline-induced cardiac remodeling by rutaecarpine via stimulation of calcitonin gene-related peptide production [J]. *Can J Physiol Pharm*, 2010, 88: 949-959.
- Li WQ, *et al.* Rutaecarpine attenuates hypoxia-induced right ventricular remodeling in rats [J]. *N-S Arch Pharmacol*, 2016, 389: 757-767.
- Wang GJ, *et al.* Vasorelaxing action of rutaecarpine; effects of rutaecarpine on calcium channel activities in vascular endothelial and smooth muscle cells [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 289: 1237-1244.
- Hu CP, *et al.* The depressor and vasodilator effects of rutaecarpine are mediated by calcitonin gene-related peptide [J]. *Planta Med*, 2003, 69: 125-129.
- Qin XP, *et al.* Calcitonin gene-related Peptide-mediated depressor effect and inhibiting vascular hypertrophy of rutaecarpine in renovascular hypertensive rats [J]. *Can J Physiol Pharm*, 2007, 50: 654-659.
- Deng PY, *et al.* Stimulation of calcitonin gene-related peptide synthesis and release; mechanisms for a novel antihypertensive drug, rutaecarpine [J]. *J Hypertens*, 2004, 22: 1819-1829.
- Yang Y, *et al.* Involvement of TRPV1 in the expression and release of calcitonin gene-related peptide induced by rutaecarpine [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17: 5168-5174.
- Qiu MC (邱模昌), *et al.* Protective effect of rutaecarpine (Rut) on human vein endothelial cell (HVUECs) injury [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res (时珍国医国药)*, 2013, 3: 580-582.
- Zhou Z, *et al.* Calcitonin gene-related peptide inhibits angio-

- tensin II-induced endothelial progenitor cells senescence through up-regulation of klotho expression [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 213:92-101.
- 20 Li Y, *et al.* Rutaecarpine inhibits angiotensin II-induced proliferation in rat vascular smooth muscle cells [J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20:682-687.
- 21 Jun D, *et al.* Rutaecarpine suppresses proliferation and promotes apoptosis of HPASMCs in hypoxia possibly via HIF-1 α -dependent pathways [J]. *J Cardiovasc Pharm*, 2018, 71: 293-302.
- 22 Choi YH, *et al.* Anti-inflammatory principles from the fruits of *Evodia rutaecarpa* and their cellular action mechanisms [J]. *Arch Pharm Res*, 2006, 29:293-297.
- 23 Woo HG, *et al.* Rutaecarpine, a quinazolinocarboline alkaloid, inhibits prostaglandin production in RAW264.7 macrophages [J]. *Planta Med*, 2001, 67:505-509.
- 24 Jin SW, *et al.* Protective effect of rutaecarpine against t-BHP-induced hepatotoxicity by upregulating antioxidant enzymes via the CaMKII-Akt and Nr2/ARE pathways [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 100:138-148.
- 25 Liu Y, *et al.* Rutaecarpine reverses the altered connexin expression pattern induced by oxidized low-density lipoprotein in monocytes [J]. *J Cardiovasc Pharm*, 2016, 67:519-525.
- 26 Peng WJ, *et al.* Rutaecarpine prevented dysfunction of endothelial gap junction induced by Ox-LDL via activation of TRPV1 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 756:8-14.
- 27 Xu Y, *et al.* Rutaecarpine suppresses atherosclerosis in ApoE $^{-/-}$ mice through upregulating ABCA1 and SR-BI with RCT [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55:1634-1647.
- 28 Sheu JR, *et al.* The antiplatelet activity of rutaecarpine, an alkaloid isolated from *Evodia rutaecarpa*, is mediated through inhibition of phospholipase C [J]. *Thromb Res*, 1998, 92:53-64.
- 29 Sheu JR, *et al.* Antithrombotic effect of rutaecarpine, an alkaloid isolated from *Evodia rutaecarpa*, on platelet plug formation in in vivo experiments [J]. *Br J Haematol*, 2000, 110: 110-115.
- 30 Li D, *et al.* Calcitonin gene-related peptide-mediated antihypertensive and anti-platelet effects by rutaecarpine in spontaneously hypertensive rats [J]. *Peptides*, 2008, 29:1781-1788.
- 31 Kim SJ, *et al.* Rutaecarpine ameliorates bodyweight gain through the inhibition of orexigenic neuropeptides NPY and AgRP in mice [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2009, 389: 437-442.
- 32 Chen Y C, *et al.* Rutaecarpine analogues reduce lipid accumulation in adipocytes via inhibiting adipogenesis/lipogenesis with AMPK activation and UPR suppression [J]. *ACS Chem Biol*, 2015, 10:1570-1571.
- 33 Nie XQ, *et al.* Rutaecarpine ameliorates hyperlipidemia and hyperglycemia in fat-fed, streptozotocin-treated rats via regulating the IRS-1/PI3K/Akt and AMPK/ACC2 signaling pathways [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37:483-496.
- 34 Luo XJ, *et al.* Stimulation of calcitonin gene-related peptide release through targeting capsaicin receptor: a potential strategy for gastric mucosal protection [J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58: 320-325.
- 35 Wang L, *et al.* The protective effects of rutaecarpine on gastric mucosa injury in rats [J]. *Planta Med*, 2005, 71: 416-419.
- 36 Liu YZ, *et al.* Reduction of asymmetric dimethylarginine in the protective effects of rutaecarpine on gastric mucosal injury [J]. *Can J Physiol Pharm*, 2008, 86:675-681.
- 37 Son JK, *et al.* Progress in studies on rutaecarpine. II. --synthesis and structure-biological activity relationships [J]. *Molecules*, 2015, 20:10800-10821.
- 38 Liu Q, *et al.* Synthesis and aggregation activities in vitro of rutaecarpine derivatives [J]. *Chin J Med Chem (中国药物化学杂志)*, 2006, 16:20-22.
- 39 Chen Z, *et al.* Synthesis and vasodilator effects of rutaecarpine analogues which might be involved transient receptor potential vanilloid subfamily, member 1 (TRPV1) [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17:2351-2359.
- 40 Yang LM, *et al.* Synthesis of rutaecarpine and cytotoxic analogs. Bioorg [J]. *Med Chem Lett*, 1995, 5:465-468.
- 41 Kim S, *et al.* New topoisomerases inhibitors: synthesis of rutaecarpine derivatives and their inhibitory activity against topoisomerases [J]. *Arch Pharm Res*, 2012, 35:785-789.
- 42 Wang B, *et al.* Synthesis and evaluation of novel rutaecarpine derivatives and related alkaloids derivatives as selective acetylcholinesterase inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45: 1415-1423.
- 43 Yu H, *et al.* Pharmacological actions of multi-target-directed evodiamine [J]. *Molecules*, 2013, 18:1826-1843.