

# 苦参碱及其衍生物合成及生物活性研究进展

何雄, 韦星船\*, 田裕昌, 赖家雄(广州大学化学化工学院, 广州 510006)

**摘要:** **目的** 综述苦参碱及其衍生物的最新研究进展。 **方法** 通过查阅大量相关文献, 对苦参碱及其衍生物的合成和药理活性资料进行整理、分析, 并总结了一部分化合物的构效关系。 **结果与结论** 大多数苦参碱衍生物在抗肿瘤、抑菌、抗炎镇痛等方面的生物活性都有较大的提高。

**关键词:** 苦参碱; 苦参碱衍生物; 合成; 生物活性; 药理活性

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2011)09-0816-08

## Advances in Synthesis and Biological Activity of Matrine and Its Derivatives

HE Xiong, WEI Xingchuan\*, TIAN Yuchang, LAI Jiaxiong(*School of Chemistry and Chemical Engineering, Guangzhou University, Guangzhou 510006, China*)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To introduce advances in research of matrine and its derivatives. **METHODS** Based on the correlative materials from documents, the synthesis and pharmacology of matrine and its derivatives had been briefly summarized. The structure-activity relationship of some matrine derivatives was included. **RESULTS & CONCLUSION** Many bioactivities of matrine derivatives have been improved greatly, such as antitumor, antiseptic, anti-inflammation and analgesic.

**KEY WORDS:** matrine; derivatives; synthesis; biological activity; pharmacology

苦参始载于《神农本草经》, 列为上品。历代 本草皆有收载, 为传统中药。根据中医理论, 苦

作者简介: 何雄, 男, 硕士生 Tel: 15521001585  
Tel: (020)39366902 E-mail: xing6363@126.com

E-mail: hexiong525@126.com

\*通信作者: 韦星船, 女, 硕士, 副教授, 硕士

参味苦、性寒，具有清热、燥湿、解毒、利尿、祛风、杀虫之功效<sup>[1]</sup>。李时珍谓：“苦以味名，参以功名”<sup>[2]</sup>。长期的临床应用也说明了苦参碱类生物碱具有广泛而有效的药理活性。

研究表明苦参的主要药理活性物质是生物碱类、黄酮类化合物，从苦参根、茎、叶和花中共分离出 23 种生物碱，大多数为喹诺里西啶类，极少数为双哌啶类<sup>[3]</sup>。苦参碱广泛用于临床，不仅具有抗癌、抑癌、抑制和杀灭各种微生物作用，而且对免疫系统、神经系统、心血管系统有广泛的药理作用<sup>[4]</sup>。另外该类化合物在治疗和预防老年痴呆疾病、少儿智力低下性疾病、重症肌无力等肌肉收缩力下降性疾病、睡眠障碍性疾病以及解救有机磷中毒等方面均具有良好的活性<sup>[5]</sup>。早年曾从苦参中分离出生物碱，证明苦参碱(matrine)和氧化苦参碱(oxymatrine)是其主要成分，其他含量少的生物碱没有进一步研究<sup>[6]</sup>。近年随着分析分离技术的进步，经过大量的研究发现其还含有少量的槐果碱(sophocarpine)、氧化槐果碱(oxyphocarpine)、槐啉碱(sophoridine)、槐胺碱(sophoramine)、槐醇碱(sophoranol)、莱曼宁(lehmannine)等 20 多种生物碱<sup>[7]</sup>，结构式见图 1。最近我国学者又从苦参碱中分离出了两种新型结构的苦参碱类化合物(9 $\alpha$ -hydroxy-7,11-样 dehydromatrine 和 1,4-diazaindan-type alkaloid flavascensine<sup>[8]</sup>，结构式见图 2)，进一步丰富了苦参碱类化合物的种类。另外在苦豆子、广豆根等植物中均有类似的生物碱存在<sup>[9]</sup>。苦参碱的纯品为白色晶体，由骈合部位可知苦参碱是属于内酰胺状态，苦参碱分子具有 4 个手性碳原子中心(C5、C6、C7 和 C11)，绝对构型为 5S、6S、7S、11R 和 16R<sup>[10]</sup>。苦参碱的 N16 和 C15 内酰胺结构可被水解生成羧酸衍生物或生成苦参酸(matrinic acid)，苦参酸又很易脱水环合，生成苦参碱，因此在水解苦参碱生成苦参酸来形成酯时，应对亚氨基部位进行保护，以防止苦参酸的环合。苦参碱有 4 种形态： $\alpha$ -苦参碱为针状或柱状， $\beta$ -苦参碱为斜方晶状， $\gamma$ -苦参碱为液体， $\delta$ -苦参碱为柱状结晶，常用的是  $\alpha$ -苦参碱<sup>[11]</sup>。国内外大量的研究表明苦参碱类化合物有多方面的药理作用，如抗心率失常、抗动脉粥样硬化、保肝利胆，升高白细胞、治疗湿疹、乙型肝炎等<sup>[12-14]</sup>。近年来还有报道其具有较强的抗肿瘤活性作用<sup>[15]</sup>，对黑色素瘤、胃癌、膀胱癌、上皮性卵巢癌和乳腺癌等都有不同程度的抑

制作用<sup>[16-20]</sup>。王磊等<sup>[21]</sup>对其的抗肿瘤作用机制进展进行了较为详尽的报道。苦参碱抗肿瘤机制较为复杂，多靶点、多途径作用是其亮点。通过查阅大量的国内外文献，发现涉及苦参碱类化合物的研究国内居多，国外较少。目前有关苦参碱的研究主要在 3 方面，一是苦参作为天然药物，利用现代先进的分离和分析技术，对其主要成分苦参碱等进行分离分析；二是苦参作为传统中药在治疗效果、药理和临床功能方面的研究，研究苦参各种不同类型制剂的抗菌、抗炎、抗过敏、抗肿瘤、抗心率失常、消肿利尿、免疫及生物调节等作用。研究药理过程中苦参碱的药动学及分子结构生物活性<sup>[22]</sup>；另外是对苦参碱的全合成、结构修饰以及与其他药物联合应用的研究。这方面尤以槐果碱的研究最多(其因为槐果碱可修饰的活性位点较多，易于进行结构修饰)，而苦参碱的研究相对较少。本文探讨了近年来苦参碱类化合物及其衍生物的合成、药理作用及生物活性研究进展。

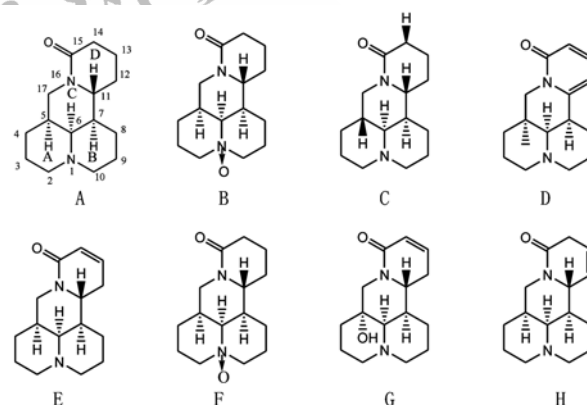


图 1 几种常见的苦参碱类生物碱结构图

A-苦参碱；B-氧化苦参碱；C-槐啉碱；D-槐胺碱；E-槐果碱；F-氧化槐果碱；G-槐醇碱；H-莱曼宁

Fig 1 Several common structures of matrine alkaloids

A-matrine; B-oxymatrine; C-sophoridine; D-sophoramine; E-sophocarpine; F-oxyphocarpine; G-sophoranol; H-lehmannine

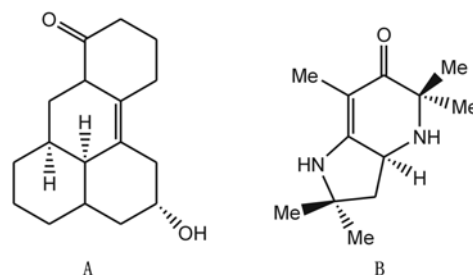


图 2 新苦参碱类生物碱结构图

A-9 $\alpha$ -羟基左旋-7,11-去氢苦参碱；B-1,4-二氮苈蒽苦参类生物碱

Fig 2 Structure of new matrine alkaloids

A-9 $\alpha$ -hydroxy-7,11-dehydromatrine; B-1,4-diazaindan-type alkaloid flavascensine

## 1 苦参碱天然类化合物

苦参碱在 1958 年首次被分离和确认, 是一类独特的生物碱[喹里西啉生物碱, 也称羽扇生物碱(tetracyclo-quinolizindine alkaloids)]。目前, 临床上使用的苦参碱主要剂型包括注射剂、片剂与胶囊剂等。近年来, 肌注型苦参碱注射液及氧化苦参碱为主要成分的苦参素注射液在临床中广泛应用于治疗慢性肝炎<sup>[23]</sup>。氧化苦参碱与苦参碱同是苦参中有生物活性的有效成分, 口服后, 大部分的氧化苦参碱被转化成了苦参碱, 它的主要作用也是用于慢性肝炎的治疗。有研究表明氧化苦参碱对炎症因子的抑制作用要好于苦参碱。另外槐果碱、氧化槐果碱、槐啉碱、槐胺碱、槐醇碱、莱曼宁等也相继在 1958 至 1978 年间从苦参中被发现。近年来国外对这些化合物药理方面和临床功能的研究又掀起了高潮。目前对苦参碱类化合物的提取方法有溶剂提取法、离子交换法、树脂吸附法、超临界流体萃取法等<sup>[24]</sup>。随着现代医药科学技术的迅猛发展, 苦参碱提取工艺和测定方法的研究工作进展得很快, 当前苦参碱的工业化产品其纯度可以达到 98% 或更高。

虽然苦参碱在 1958 年就被分离和确认, 但真正对苦参碱的全合成直到 1965 年 Miandell Lean 等<sup>[25]</sup>才利用丙烯腈胺化、腈乙基化作用和迪克曼环化作用, 水解、脱羧、烷基化作用等, 得以合成。以后有许多学者对苦参碱进行了全合成研究<sup>[26-29]</sup>, 反应的步骤虽有所减少, 但总的来说, 所报道的合成方法大多数合成路线长、收率较低或原料不易得、反应条件苛刻。因此, 到目前为止还没有找到一条适合于大批量工业化生产的全合成路线。目前苦参碱产品主要依靠从天然苦参中提取。

## 2 苦参碱合成类化合物

### 2.1 全合成类衍生物(或类似物)

1956 年 Tsuda 等<sup>[30]</sup>以甲基-4-吡啶酮的酯类衍生物为原料, 通过氨水、铜盐催化加氢, 然后去甲基化, 钯去氢, 并与  $\alpha$ -乙氧基丙烯酸二乙酯反应, 合成了苦参碱衍生物, 合成路线见图 3。此后多年未见以全合成的方法合成苦参碱衍生物或类似物的报道。2005 年赵鹏英等<sup>[31]</sup>以磺酰胺、酰胺、内酰胺、酰亚胺和  $N,N$ -二甲氨基-3-氯丙烷盐酸盐为主要原料, 首次经过两步反应合成了一系列氧化苦参碱的类似物(1~6), 并对产物的结构进行了表

征。但遗憾的是上述报道的苦参碱全合成衍生物或类似物, 一直未见有关其生物活性的研究报道。近年日本学者 Kobashi 等<sup>[32]</sup>为了探寻苦参碱及其类似物分子中具有镇痛作用的药效基团, 合成了一系列苦参碱的类似物(7~18)。构效关系研究发现, 1 位的氨基基团是其具有镇痛作用的关键, 改变酰胺键其镇痛作用减弱。化合物 1~8 的结构式见图 4。

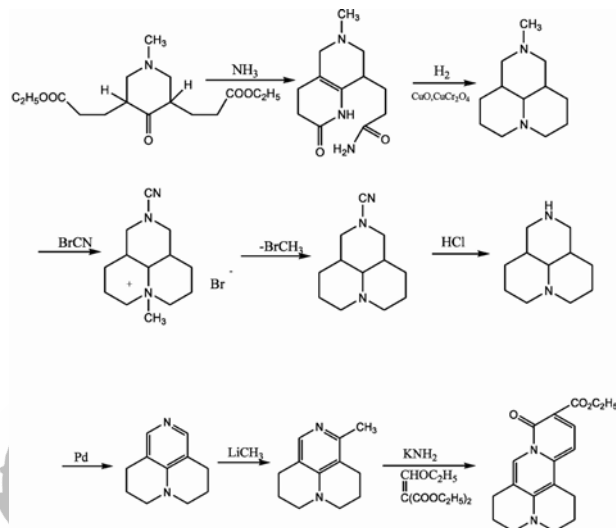


图 3 苦参碱衍生物合成路线图

Fig 3 Synthetic route of matrine derivatives

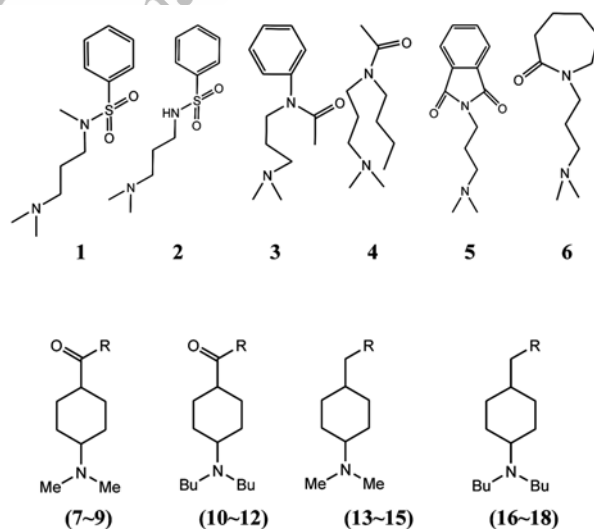


图 4 苦参碱类似物(1~18)的结构

Fig 4 Structure of matrine analogues(1-18)

### 2.2 半合成(或称结构修饰)类衍生物

从天然药物和中草药中寻找生物活性成分并开发新药, 或以其为先导化合物来合成更有效的药物, 是一条加快我国具有自主知识产权的创新药物研究切实可行的途径<sup>[33]</sup>。苦参碱类化合物作为我国一类传统中药, 大量研究表明其有多种药

理作用, 并已开发了多种制剂, 取得较好的疗效<sup>[34]</sup>。但该类化合物生物利用度低, 并且有一定毒副作用, 从而限制了它的广泛利用, 因此开展对苦参碱类生物碱进行结构修饰, 以期获得低毒性、药理活性较强的药物, 具有十分重要的意义。从苦参碱结构式可知, 苦参碱属喹诺里西啶类生物碱, 其整个分子由 4 个六元环组成, 由两个双稠环哌啶啉合成, 呈内酰胺状态, 故对其进行结构修饰具有一定难度。因此对苦参碱进行结构修饰和改造通常在以下几个位点进行: A, B 环的 N-1 位成季铵盐、复盐或氧化, C, D 环的 13, 14-位双键加成、成酯或氧化, 15, 16-位水解, 14-位  $\alpha$ -H 的反应。对此国内外学者对此做了大量的工作。

**2.2.1 A, B 环的结构修饰** 由于苦参碱 A, B 环整个结构呈饱和状态, 因此整个 A, B 反应活性不高, 查阅大量的文献发现所有的工作都是围绕 N-1 成季铵盐、复盐或氧化来开展的。目前国内很多学者以苦参碱为原料合成的盐类有苦参碱的水杨酸盐(化合物 19), 桂皮酸盐(化合物 20), 阿魏酸盐(化合物 21), 甘草酸草盐(化合物 22), 氧化苦参碱甘草酸草盐(化合物 23), 以及一些无机酸盐类<sup>[35-39]</sup>, 化合物 19~23 的结构式见图 5。另外, 苦参碱还可以与水飞蓟宾、水飞蓟宾二琥珀酸酯、丹参酚酸 B 等制成复盐, 形成复盐后, 苦参碱的药理作用得到改善, 与其他药物形成一种协同作用。

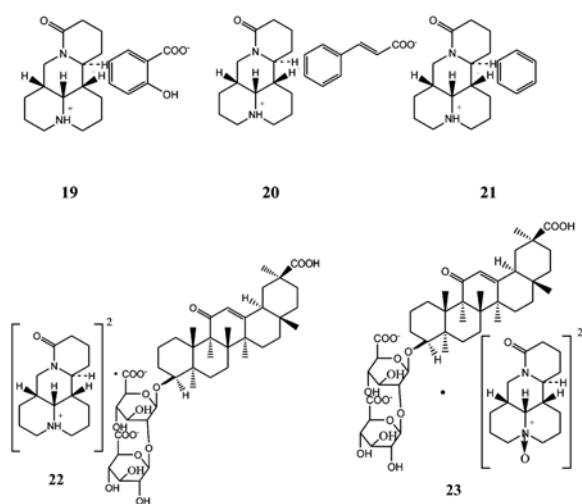


图 5 苦参碱盐类(19~23)的结构

Fig 5 Structure of matrine salts (19-23)

**2.2.2 C, D 环的结构修饰** 由于 C, D 环中存在有羰基、内酰胺结构以及槐果碱中存在的双键,

使得 C, D 环较 A, B 环的修饰容易, 目前对 C, D 环的改造主要是 13, 14-位双键加成、成酯或氧化, 15, 16-位水解, 14-位  $\alpha$ -H 的反应。段振华等<sup>[22]</sup>以槐果碱为原料, 对槐果碱的  $\alpha$ ,  $\beta$ -不饱和双键进行双羟化氧化, 成功的合成出了 13,14-二羟基苦参碱(化合物 24), 另外其还成功的提出了一个新颖、高效、绿色的一锅法合成二硫代(N, N-二烃基)氨基甲酸苦参碱酯的方法, 合成出了 2 个结构新颖的苦参碱衍生物(化合物 25~26), 并且对产物结构进行了表征。张静涛<sup>[40]</sup>同样以槐果碱为原料, 合成了水解苦参碱(化合物 27), 通过 Michael 加成反应合成了 13a-甲氧基苦参碱、13a-乙氧基苦参碱、13a-甲氨基苦参碱、13a-乙氨基苦参碱、13a-(2-氨基)乙氧基苦参碱(化合物 28~32), 并对他们进行了结构表征。2007 年张俊青等<sup>[41]</sup>再次以槐果碱为先导化合物, 通过对其结构改造, 合成出了 7 种新颖的苦参碱衍生物先导化合物(化合物 33~39), 并对他们进行了结构表征。上述研究者虽然通过对苦参碱类化合物的结构修饰, 合成了大量的苦参碱衍生物, 在一定程度上丰富了苦参碱类化合物的性质和种类, 但由于都没有对这些衍生物开展药理活性研究, 使这些苦参碱衍生物的活性无从考究, 使得研究工作做得不够全面。笔者认为将结构改造和药理活性研究相结合, 应该成为苦参碱衍生物下一步研究的一个主要方向, 这才使得对该类化合物的研究更有意义。

为了降低苦参碱的毒性、增强其药理活性, 廖丹丹等<sup>[42]</sup>以槐果碱为原料合成了苦参碱的磺酸盐(化合物 40), 通过对其药理实验进行研究发现与苦参碱和槐果碱相比, 该衍生物对变形杆菌的抑制效果显著提高, 而对大肠杆菌的排制效果无明显改善, 对白色念珠菌和假丝酵母菌无抑制作用。王立升等<sup>[43]</sup>以苦参碱为原料、对其酰胺键的  $\alpha$ -位引入芳基、取代芳基、呋喃基、噻吩基、吡啶基等, 合成了大量未见文献报道的苦参碱衍生物, 极大地丰富了苦参碱类化合物的种类。通过这些衍生物对肝癌细胞的抑制作用, 发现有 14 个化合物(化合物 41~54)有抗肿瘤活性作用(合成化合物或植物提取纯品的  $IC_{50} < 10 \mu g \cdot mL^{-1}$  时, 则判断样品在体外对肿瘤细胞有杀伤作用), 抗肿瘤活性都优于对照药苦参碱。由于一直以来苦参碱的抗肿瘤活性不高, 使其临床应用受到一定的限制。何黎琴等<sup>[44]</sup>基于高浓度的 NO 可产生对癌细胞的抑

制作用的理念，先对苦参碱改造得到苦参酸，然后以苦参酸为中间体设计合成了 13 个 NO 供体型苦参碱衍生物(化合物 55~67)，采用 MTT 法测试所合成化合物的体外抗肿瘤活性，发现所合成的化合物均有一定的抗肿瘤作用，其中化合物 55~57，62，63 对肝癌细胞 HepG2 的抑制活性优于 5-氟尿嘧啶。张俊平等<sup>[45]</sup>以槐果碱为原料，发明了新的苦参碱类化合物及其制备方法，合成了大量的苦参碱衍生物(化合物 68~82)，并且提供了衍生物盐类的制备方法，通过药理研究发现该类化合物毒性低，能显著抑制细胞因子产生和核转录因子 NF- $\kappa$ B 转录活性作用，可用于制备药物治疗细胞因子和核转录因子 NF- $\kappa$ B 参与的相关的炎症性疾病和病理过程。苦参碱拥有多种生物活性，其结构与生物活性见表 1。从表 1 可以看出经修饰过的苦参碱衍生物大多能表现出更好的生物活性，尤其是苦参碱衍生物的抗肿瘤活性方面，经结构修饰后苦参碱的抗肿瘤活性大为提高，另外结合构效关系来展开对苦参碱的研究也是近年来的发展趋势，例如通过改变酰胺键来研究苦参碱的镇痛作用，发现该酰胺键结构对苦参碱具有镇

痛作用是必须的。苦参碱的研究前景广阔。将苦参碱和临床医学药剂或者具有生物活性的试剂结合起来也许会有令人意想不到的结果。但这方面的工作还有待开展。

化合物 24~82 的结构式见图 6。

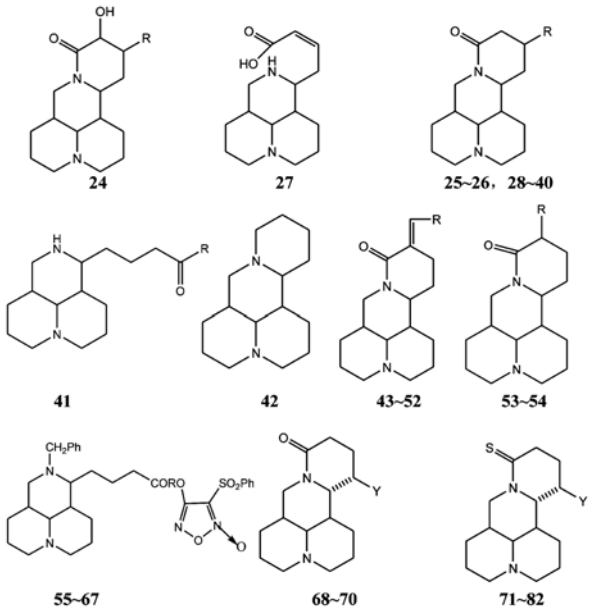


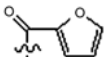
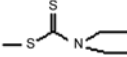
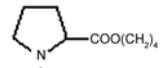
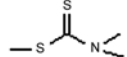
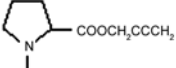
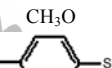
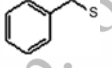
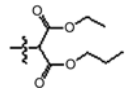
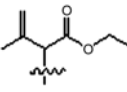
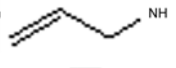
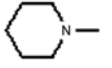
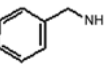
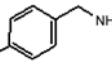
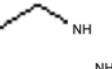
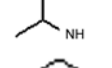
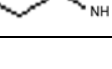
图 6 苦参碱衍生物(化合物 24~82)的结构  
Fig 6 Structures of matrine derivatives(24~82)

表 1 苦参碱衍生物的结构和生物活性

Tab 1 Structures and biological activity of matrine derivatives

| 化合物 | R  | 活性 | 化合物 | R | 活性  |
|-----|----|----|-----|---|-----|
| 1   |    | -  | 42  |   | a++ |
| 2   |    | -  | 43  |   | a++ |
| 3   |    | -  | 44  |   | a++ |
| 4   |    | -  | 45  |   | a++ |
| 5   |    | -  | 46  |   | a++ |
| 6   |    | -  | 47  |   | a++ |
| 7   | Me | c+ | 48  |   | a++ |
| 8   | Bu | c+ | 49  |   | a++ |
| 9   | Ph | c+ | 50  |   | a++ |
| 10  | Me | c+ | 51  |   | a++ |
| 11  | Bu | c+ | 52  |   | a++ |
| 12  | Ph | c+ | 53  |   | a++ |

(续表)

|    |                                                                                     |     |    |                                                                                      |            |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 13 | Me                                                                                  | c+  | 54 |    | a++        |
| 14 | Bu                                                                                  | c+  | 55 | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                                                     | a++        |
| 15 | Ph                                                                                  | c+  | 56 | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>                                                     | a++        |
| 16 | Me                                                                                  | c+  | 57 | OCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>                                                 | a++        |
| 17 | Bu                                                                                  | c+  | 58 | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>                                                     | a++        |
| 18 | Ph                                                                                  | c+  | 59 | OCH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                                 | a++        |
| 19 |                                                                                     | -   | 60 | OCH <sub>2</sub> CCCH <sub>2</sub>                                                   | a++        |
| 20 |                                                                                     | -   | 61 | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>                                                     | a++        |
| 21 |                                                                                     | -   | 62 | O(CH <sub>2</sub> )O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                                  | a++        |
| 22 |                                                                                     | d++ | 63 | NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>                                                    | a++        |
| 23 |                                                                                     | d++ | 64 | NHCH(CH <sub>3</sub> )COO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>                             | a++        |
| 24 | OH                                                                                  | -   | 65 | NHCH(CH <sub>3</sub> )COOCH(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>         | a++        |
| 25 |    | -   | 66 |    | a++        |
| 26 |    | -   | 67 |    | a++        |
| 27 |                                                                                     | -   | 68 |    | a+ b+      |
| 28 | OCH <sub>3</sub>                                                                    | -   | 69 |   | a++ b+     |
| 29 | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                    | -   | 70 |   | a+ b+      |
| 30 | NHCH <sub>3</sub>                                                                   | -   | 71 |                                                                                      | a+ b+      |
| 31 | NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                   | -   | 72 |                                                                                      | a+ b+      |
| 32 | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                                    | -   | 73 |   | a+ b+      |
| 33 |  | -   | 74 | CH <sub>3</sub> NH                                                                   | a++<br>b+  |
| 34 |  | -   | 75 |  | a++<br>b++ |
| 35 |  | -   | 76 |  | a+ b+      |
| 36 |  | -   | 77 |  | a+ b+      |
| 37 |  | -   | 78 |  | a+ b+      |
| 38 |  | -   | 79 |  | a++<br>b++ |
| 39 |  | -   | 80 |  | a++<br>b+  |
| 40 | SO <sub>3</sub> Na                                                                  | b++ | 81 |  | a++<br>b+  |
| 41 | NH <sub>2</sub>                                                                     | a++ | 82 |  | a++<br>b+  |

注: ++-活性较苦参碱高; +-活性与苦参碱相近; --没有开展药理活性研究

a-抗肿瘤活性; b-抗炎、抗菌活性; c-镇痛活性; d-保肝护肝活性

Note: ++-higher activity than matrine; +-approximately activity with matrine; --no pharmacology activity research

a-antitumor activity; b-antiinflammation and antibacterial activity; c-analgesic activity; d-protect liver activity

### 2.3 其他

除了对苦参碱类化合物进行结构修饰外, 苦参碱类化合物还可以与金属形成配合物、与其他

药物联合应用。并且大多数苦参碱类化合物形成的配合物表现出了比原来较强的生物活性。如毛俐等<sup>[46]</sup>以苦参碱为天然活性配体, 与 Fe(III)反应

得到黄色的离子型苦参碱 Fe(III) 化合物 [H-Matrine] [FeCl<sub>4</sub>], 体外抗肿瘤活性测试结果表明, 相比于苦参碱, 配体化合物对肾癌、肝癌、结肠癌和鼻咽癌等肿瘤株的抑制活性明显增强, 其中对肝癌细胞和结肠癌细胞表现出较强的抑制活性。Chen 等<sup>[47]</sup> 合成了苦参碱 Ga(III), Au(III) 的离子化合物以及 Sn(IV) 的配合物, 通过 MTT 法研究该类化合物对 8 种癌细胞的作用, 发现苦参碱 Ga(III) 的离子化合物的活性较高, 其活性远远高于苦参碱和顺铂, 另外他们还发现苦参碱 Ga(III) 的离子化合物和 Sn(IV) 的配合物能阻滞 G<sub>2</sub>/M 细胞周期并且苦参碱 Ga(III), Au(III) 的离子化合物对拓扑异构酶有抑制作用而 Sn(IV) 的配合物和苦参碱没有此作用。除此之外苦参碱还可以与其他药物联合应用, 如与胸腺肽、还原型谷胱甘肽、腺素 E1、复方丹参等联合应用治疗慢性乙型肝炎, 通过研究发现联合应用较单独使用这些治疗慢性乙型肝炎药物治疗效果有很大的提高<sup>[48-52]</sup>。

## 2.4 苦参碱及其衍生物的药理作用与结构之间的关系

大量的药理研究表明, 苦参碱及其衍生物的药理作用与其结构之间有紧密的关系: ①苦参碱 1-位的氨基基团是其具有镇痛作用的关键。通过改善苦参碱衍生物的亲脂性(例如通过引入酰基以及降低叔胺基团的空间位阻), 有望获得更大效价强度的镇痛药物<sup>[31]</sup>。②苦参碱母体化合物去氢可使此类生物碱的毒性减弱<sup>[42]</sup>。③苦参碱与氧化苦参碱的电子结构具有相似性和相异性, 对生物受体的立体作用、轨道作用和电性作用相近而大小不同, 相比而言氧化苦参碱的作用要强一些, 其药理活性要大于苦参碱<sup>[53]</sup>。④苦参碱因为与多巴胺受体的结构相似, 可以与多巴胺结合, 在多巴胺受体稀少的部位与多巴胺结合, 在多巴胺受体密集的部位则释放多巴胺, 起到一种体内调节多巴胺平衡的作用<sup>[9]</sup>。⑤苦参碱类化合物与某些抗炎、抗病毒以及抗癌类药物结合具有降低毒性增强药效的协同作用<sup>[48-49]</sup>。

## 3 结论

通过以上文献报道可以得出, 苦参碱及其衍生物具有良好的生物活性, 以苦参碱类化合物为先导化合物合成更高效的苦参碱类衍生物是当前国际药物开发领域的热点之一。国内外科学家在苦参碱类化合物的结构改造方面做了不少的工

作, 寻找苦参碱类化合物的活性必需部位, 有助于解释其作用机理和开发新药。但当前很多对苦参碱的研究仅仅停留在对其进行结构修饰, 对结构修饰得到的衍生物或类似物药理活性没有进一步研究。因此开展苦参碱结构修饰或类似物合成, 结合药理活性研究及机理阐述将是苦参碱类化合物研究的重要方向。随着科学技术的进步与发展, 这一古老的药物在结构修饰、类似物合成、药理活性及作用机理方面研究将不断深入, 为此类化合物的临床应用研究提供更多的依据和支持。

## REFERENCES

- [1] PENG Y, CHEN J H, TAN J M, et al. Development of the application of matrine in animal husbandry [J]. The Chinese Livestock and Poultry Breeding(中国畜禽种业), 2010(1): 136-137.
- [2] ZHAN B Y, LI D X, GAO M. Modern progress of matrine research [J]. Inf Tradit Chin Med(中医药信息), 2009, 26(1): 23-25.
- [3] MIAO K L, ZHANG J Z, DONG Y, et al. Research progress on the chemical compounds and pharmacology of sophora flavescents [J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2000, 13(2): 69-73.
- [4] Neimongol Matrine Biochemical Group Co., Ltd. Study on the technique of oxymarine from *Sophora alopecuroides*: China, 99109187.6 [P]. 2000-12-6.
- [5] MA F W. The new medical use of matrine alkaloids: China, 200410036218.9 [P]. 2006-05-10.
- [6] WANG N X. Organic Reactions-the Reactions of Polynitrogen Compounds and Some Theoretic Questions(有机反应—多氮化合物的反应及若干理论问题)[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2007: 6-7.
- [7] LIU M, LIU X Y, CHENG J F. Advance in the pharmacological research on matrine [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2003, 28(9): 801-804.
- [8] LIU X J, CAO M A, LI W H, et al. Alkaloids from *Sophora flavescens* Aiton [J]. Fitoterapia, 2010, 81(6): 524-527.
- [9] LI D, WANG Q P, ZHANG N S. Advances in study and clinical application of matrine alkaloids [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 1996, 2(5): 308-309.
- [10] JIN Z M, MA L L, WEI W X, et al. On the absolute configuration of matrine: crystal structure of matrin-1-ium-trichlorozincate [J]. J Struc Chem, 2009, 50(1): 190-194.
- [11] XI C Q. Advance in the central nervous pharmacological research on matrine [J]. Chin J Mod Drug Appl(中国现代药物应用), 2009, 3(1): 187-189.
- [12] LI X, CHU W, LIU J, et al. Antiarrhythmic properties of long-term treatment with matrine in arrhythmic rat induced by coronary ligation [J]. Biol Pharm Bull, 2009, 32(9): 1521-1526.
- [13] FENG G L. Progress in therapeutic effect of matrine on bitter ginseng vegetable dish [J]. Dis Monit Control(疾病监测与控制杂志), 2010, 4(4): 210-211.
- [14] WANG X Y. Observation and nursing of the therapeutic effects of ozone immune with oxymatrine on 55 patients with

- chronic hepatitis b(chb)-related liver fibrosis [J]. J Qilu Nurs(齐鲁护理杂志), 2010, 16(11): 63-64.
- [15] CHEN B H, ZHOU Y H, QIAN W B. Study on anti-tumor mechanisms of matrine [J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med(浙江中西医结合杂志), 2010, 20(8): 524-526.
- [16] QIU M, ZHOU X B. Inhibition of proliferation and induction of apoptosis of human malignant melanoma cell line a375 by matrine [J]. Chin J Mod Med(中国现代医学杂志), 2010, 20(5): 676-678.
- [17] DONG Y, LI Y X, YAN X, et al. Protection effect of matrine against precancerous lesion of gastric cancer in model rats [J]. J China Pharm(中国药房), 2010, 21(15): 1357-1359.
- [18] DANG G Y, SHENG Y W. Effects of matrine on the apoptosis of human bladder carcinoma cell line Ej and its mechanism [J]. Shandong Medi J(山东医药), 2010, 50(11): 43-45.
- [19] ZHANG J R. Effects of matrine on cisplatin sensitivity of epithelial ovarian cancer and analysis of its potential mechanism [J]. Guid Chin Med(中国医药指南), 2010, 8(22): 26-28.
- [20] YU P, LIU Q, LIU K, et al. Matrine suppresses breast cancer cell proliferation and invasion via VEGF-Akt-NF- $\kappa$ b signaling [J]. Cytotechnology, 2009, 59(3): 219-229.
- [21] WANG L, LI Q L. Advances of antitumor mechanism research of matrine [J]. Anhui Med Pharm J(安徽医药杂志), 2010, 13(4): 360-362.
- [22] DUAN Z H. Study on the structure modification of the alkaloid of matrine [D]. Shangxi: Shangxi Normal University, 2007.
- [23] ZHUANG W X, SUN L H. Clinical application of matrine [J]. Chin Clin Med Nurs(中华临床医药与护理), 2005, 2(3): 89-90.
- [24] JIANG Z O. Research progress on extraction and determination methods of matrine advances in studies on [J]. Guid J Tradit Chin Med(中医药导报), 2005, 11(8): 90-94.
- [25] MIANDELL L, SINGH K P, GRESHAM J T, et al. The total syntheses of *d,l*-matrine and *d,l*-leontine [J]. J A Chem Soc, 1965, 87(22): 5234-5236.
- [26] OKUDA S, YOSHIMOTO M, TSUDA K. Studies on lupine alkaloids IV total syntheses of optically active matrine and allomatrine [J]. Chem Pharm Bull, 1966, 14(3): 275-279.
- [27] CHEN J, BROWNE L J, GONNELA N C. Total synthesis of ( $\pm$ )-matrine [J]. J Chem Soc Chem Commu, 1986, (12): 905-907.
- [28] FLEMING F F, HUSSAIN Z, WEAVER D.  $\alpha,\beta$ -unsaturated nitriles: stereoselective conjugate addition reactions [J]. J Org Chem, 1997, 62(5): 1305-1309.
- [29] BOITEAU L, BOIVIN J, LIARD A, et al. A short synthesis of ( $\pm$ )-matrine [J]. Chem inform, 1998, 29(31): 1128-1131.
- [30] TSUDA K, SAEKI S, IMURA S I, et al. Studies on the synthesis of matrine. I. The total synthesis of nordehydro- $\alpha$ -matrinidine and dehydro- $\alpha$ -matrinidine [J]. J Org Chem, 1956, 21(12): 1481-1486.
- [31] ZHAO P Y. Synthesis of a few analogues of oxymatrine [D]. Tianjin: Tianjin University, 2005.
- [32] KOBASHI S, TAKIZAWA M, KUBO H, et al. Antinociceptive effects of *n*-acyloctahydropyrido[3,2,1-ij][1,6]naphthyridine in mice: structure-activity relation study of matrine-type alkaloids part ii [J]. Biol Pharm Bull, 2003, 26(3): 375-379.
- [33] FANG Q C. Natural compounds structure modify is considered as an important means to create new drugs [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2006, 15(16): 1321-1324.
- [34] WU Z H, HUANG S W, HU X B. Advanced research on the pharmacology of matrine [J]. Central South Pharmacy(中南药学), 2006, 4(5): 380-382.
- [35] YUAN L M, WANG R, CHEN W Z, et al. Synthesis of the matrine salicylic acid [J]. Anhui Chem Ind(安徽化工), 2009, 35(4): 47-48.
- [36] ZHANG Q Y, GU H X, HE L Q, et al. Synthesis of the matrine cinnamic acid [J]. Anhui Chem Ind(安徽化工), 2009, 35(3): 21-22.
- [37] YE Y H. Synthesis of the matrine ferulic acid [J]. Anhui Chem Ind(安徽化工), 2009, 35(3): 19-20.
- [38] ZHU J. Hepatoprotective activity and in situ intestinal absorption of dioxymatrine glycyrrhizinate and dimatrine glycyrrhizinate [D]. Shandong: Shandong University, 2006.
- [39] DENG Y H. Preparation methods of matrine and kushenin inorganic salt: China, 99122564.3 [P]. 2001-06-6.
- [40] ZHANG J T. Synthesis of matrine derivatives and structure identification [D]. Shangxi: Shangxi Normal University, 2007.
- [41] ZHANG J Q. Structure modification of matrine alkaloids [D]. Shangxi: Shangxi Normal University, 2008.
- [42] LIAO D D. Synthesis of 13a-sodium sulfonate-matrine and research on its pharmacological effect [D]. Chongqing: Xinan University, 2010.
- [43] WANG L S, YOU Y J, YANG H, et al. Synthesis of matrine derivatives: China, 201010188491.9 [P]. 2010-10-20.
- [44] HE L Q, GU H X, YIN D K, et al. Synthesis and anticancer activity of nitric oxide donor-based matrine derivatives [J]. Chem J Chin Univ(高等学校化学学报), 2010, 31(8): 1541-1547.
- [45] ZHANG J P, HU H G, WANG S Z, et al. The preparation, application of new matrine alkaloids: China, 200910199252.0 [P]. 2010-05-12.
- [46] MAO L, LIU L M, LIU Y C, et al. Synthesis and antitumor activities of iron(III) compound with matrine [J]. J Guangxi Norm Univ: Nat Sci Ed(广西师范大学学报 自然科学版), 2008, 26(2): 60-63.
- [47] CHEN Z F, MAO L, LIU L M, et al. Potential new inorganic antitumor agents from combining the anticancer traditional Chinese medicine (TCM) matrine with Ga(III), Au(III), Sn(IV) ions, and dna binding studies [J]. Dalton Trans, 2009, 14(2): 262-272.
- [48] LIAO D D, ZHAO C G. Research progress on matrine derivatives [J]. Guangzhou Chem Ind(广州化工), 2009, 37(9): 32-38.
- [49] YANG D J. Clinical observation of the therapeutic effects of thymic peptide with matrine on chronic hepatitis [J]. Chin J Mod Drug Appl(中国现代药物应用), 2010, 4(13): 133-134.
- [50] ZHANG H, YANG Y J, ZHU J S. Clinical analysis of therapeutic effects of reduced glutathione with matrine on chronic icterohepatitis [J]. Chin Hepat(肝脏), 2010, 15(2): 149-150.
- [51] PENG H Y, ZHANG S B, ZENG G Q, et al. Prostaglandin e1 oxymatrine preventive effect on liver fibrosis evaluation [J]. Pract J Cardiac Cereb Pneu Vasc Dis(实用心脑血管病杂志), 2010, 18(8): 1077-1078.
- [52] SUI C Z, LIU Z H. Observation and nursing of the therapeutic effects of compound Danshen with oxymatrine on 64 patients with chronic hepatitis b(chb)-related liver fibrosis [J]. Chin Pract Med(中国实用医药), 2008, 3(15): 151-152.
- [53] ZHAO B Z, RONG D Q, WANG X J, et al. Relationship of activity with electron structure for matrine and oxymatrine [J]. J Mol Sci(分子科学学报), 2000, 16(2): 88-93.

收稿日期: 2010-11-10