

五味子乙素的药理作用及其分子机制的研究进展

梁婧¹, 侯海燕¹, 兰晓霞², 孙阳¹, 陈亚琼^{1*} (1.武警后勤学院附属医院, 天津 300162; 2.武警后勤学院, 天津 300162)

摘要: 五味子是木兰科植物五味子的干燥成熟果实, 是著名的滋补性中药, 习称“北五味子”。其单体活性成分五味子乙素具有保肝、抗炎、抗肿瘤及抗氧化等多种药理作用, 临床广泛应用于肝病的防护与治疗、心脑血管疾病、多种神经退行病变等领域。现对五味子乙素的药理作用、安全性及生物利用度等相关国内外最新研究现状作一系统综述, 为进一步研究、开发和合理应用五味子乙素提供参考。

关键词: 五味子; 五味子乙素; 药理作用; 分子机制; 安全性; 生物利用度; 研究进展

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2014)04-0506-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.04.032

Advance in Study on Pharmacological Effect and Molecular Mechanisms of Schisandrin B

LIANG Jing¹, HOU Haiyan¹, LAN Xiaoxia², SUN Yang¹, CHEN Yaqiong^{1*} (1. Affiliated Hospital of the Chinese People's Armed Police Force Logistics College, Tianjin 300162, China; 2. The Chinese People's Armed Police Force Logistics College, Tianjin 300162, China)

ABSTRACT: Schisandra, the dried ripe fruit of *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill, is a topic traditional Chinese medicine, often called "*Schisandra chinensis*". Its single active ingredient of schizandrin (Schisandrin B) has a variety of pharmacological effects, such as hepatoprotective, anti-inflammatory, anti-tumor, anti-oxidation and so on. The schizandrin is widely applied in liver protection and treatment, cardiovascular and cerebrovascular diseases, a variety of neurodegenerative diseases in clinical. Our paper make a systematic review of recent related research at home and abroad which study the pharmacological effects, safety and bioavailability of the schizandrin.

KEY WORDS: *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill; schisandrin B; pharmacological effect; molecular mechanisms; security; bioavailability; advance

五味子是常用的滋补固涩类中药, 性味温和, 主产于东北和华北地区; 神农本草经列为上品, 具补益强壮之功、奏固涩生津之效, 能对人体五脏——心、肝、脾、肺、肾发挥平衡作用, 中国药典 2010 年版列为补益类和镇静类中药^[1]。现代研究表明, 五味子的主要药用成分是木脂素^[2], 而五味子乙素正是五味子木脂素的主要活性成分之一^[3]。笔者对五味子乙素的药理作用、作用机制、安全性及临床研究应用的国内外研究现状进行系统综述, 为五味子乙素的进一步研发提供理论支持。

1 五味子乙素的理化性质

五味子乙素($C_{23}H_{28}O_6$)相对分子质量为 400.46, 外观呈无色片状结晶, 熔点为 120~121 °C。溶于

石油醚、甲醇、乙醇, 极易溶于苯及氯仿, 不溶于水。

2 药动学研究

五味子乙素经大鼠口服给药后, 体内的主要代谢途径是肝脏代谢, 其次是经肾脏代谢, 且存在肝肠循环代谢^[4]。五味子乙素在大鼠体内的保留时间为 2.96 min, 血浆平均最大浓度为 $1.01 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 灌胃后达峰时间为 5.65 h, 浓度时间曲线下的平均面积为 $15.98 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$, 平均清除率为 $0.94 \mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$ ^[5]。

3 药理学作用

3.1 保肝作用

肝病的病理基础是外源性或内源性因素对肝细胞引起的损伤, 而五味子乙素具有保护肝脏、修复受损肝细胞、降低转氨酶的作用。Lam 等^[6]

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81273977); 天津市自然科学基金项目(12JCYBJC16200)

作者简介: 梁婧, 女, 博士生 Tel: 13821734538 E-mail: liangjing19850903@163.com *通信作者: 陈亚琼, 女, 博士, 教授 Tel: (022)60577582 E-mail: chenyaq82@hotmail.com

用乙醇对大鼠进行长期灌胃,造成大鼠肝损伤模型。五味子乙素与乙醇混合处理的大鼠经检测,其线粒体抗氧化能力增加,评估肝细胞氧化应激损伤程度的各项指标,如血浆中的 ROM 水平、抗氧化酶活性、丙二醛(mtMDA)产物和热休克蛋白 25/70 的表达均得以改善,从而揭示了五味子乙素可能是通过增强肝细胞线粒体抗氧化损伤的能力来发挥保肝作用的。

李丽波等^[7]采用静脉注射刀豆蛋白 A(Con A)的方法诱导小鼠免疫性肝损伤模型。造模成功后,用五味子乙素和热休克蛋白抑制剂槲皮素灌胃给药,发现五味子乙素可明显增加小鼠肝脏热休克蛋白 27(HSP27)、热休克蛋白 70(HSP70)的蛋白水平及 mRNA 的表达,同时小鼠肝细胞坏死程度明显减轻,小鼠血清转氨酶水平显著降低。从而证实了五味子乙素可通过诱导小鼠肝脏 HSP27 和 HSP70 的表达逆转 Con A 所致的小鼠免疫性肝损伤。

蛋白组学技术也同样应用到了五味子乙素保肝作用的研究中^[8],通过蛋白组学技术,识别出经五味子乙素干预后小鼠肝脏内的 13 种差异表达蛋白。激酶抑制蛋白(RKIP)可能是肝毒素诱导肝细胞损伤过程中的关键调控蛋白。研究进一步证实,五味子乙素可能是通过下调 RKIP 蛋白激活 Raf/MEK/ERK 信号通路,来防止四氯化碳诱导的肝细胞毒性。

3.2 对心血管系统的作用

为了阐明五味子乙素在心肌缺血再灌注损伤中对心肌所起的保护作用,Chiu 等^[9]用大鼠造模,形成心肌缺血再灌注损伤的模型。他们在研究中发现,心肌缺血再灌注损伤导致了由 Ca^{2+} 刺激而引起的线粒体通透性的高敏感状态,经五味子乙素干预后,线粒体敏感度降低,从而起到了保护心肌缺血再灌注损伤的作用。

随着对心肌缺血再灌注损伤机制研究的进一步深入,研究者们发现,五味子乙素对心肌的保护作用机制与其对肝细胞的保护作用机制十分类似。研究证实,细胞色素 P450(CYP)是五味子乙素发挥保肝作用的关键因素^[10]。同样,CYP 在心肌的保护中作用也很显著。近期研究发现,在大鼠的心脏微粒体中,五味子乙素诱导的 P450 的催化作用产生了氧自由基(ROS),增加了心肌线粒体中谷胱甘肽水平,并且在大鼠心脏中发挥了预防心肌缺血再灌注损伤的作用。由此,五味子乙素诱导

的谷胱甘肽抗氧化反应和心肌保护作用机制可能是通过 CYP 催化反应产生大量 ROS 来实现的^[11]。

五味子乙素还可用于增敏蒽环类药物的抗肿瘤作用并减轻其心肌毒性。蒽环类药物是临床常用的抗癌药物,主要用于多种实体肿瘤和白血病的化疗。但是,蒽环类抗肿瘤药物会造成永久性的心肌损害,临床表现为急性、亚急性和慢性心肌毒性。李玲等^[12]通过体内外实验研究表明,五味子乙素可明显减轻阿霉素诱发的心肌损伤,改善心肌功能,使血清心肌酶和心肌匀浆自由基损伤程度减轻。因此,五味子乙素是目前发现的唯一一个同时具有逆转肿瘤耐药性又减轻蒽环类药物心肌毒性的天然有效成分。

3.3 抗肿瘤作用

3.3.1 抑制肿瘤内血管的生成 肿瘤周围的新生血管供给肿瘤所必须的营养物质,是肿瘤赖以生存的基础。因此,抑制肿瘤内新生血管的形成是抗肿瘤治疗的有效手段。研究表明,五味子乙素可通过抑制血管内皮生长因子(VEGF)的表达,直接抑制肿瘤新生血管的形成和构建,从而发挥其抗肿瘤作用^[13]。这种直接抑制肿瘤新生血管的机制具有靶向性,即五味子乙素可以直接抑制肿瘤对血管生长因子的诱导合成和释放过程,抑制瘤体内新生血管的形成^[14]。此外,五味子乙素还可抑制缺氧诱导因子(HIF-1 α)的表达,而 HIF-1 α 是促进肿瘤内血管生成的一个重要因素。由此,起到间接抑制肿瘤内血管生成的作用^[15]。综上,五味子乙素可以通过直接和间接 2 种方式抑制肿瘤内血管的生成,达到抗肿瘤的效果。

3.3.2 诱导肿瘤细胞凋亡 近年来,凋亡与抗肿瘤的关系越来越受到研究者的重视。诱导肿瘤细胞凋亡是治疗肿瘤的有效手段。五味子乙素能够促进阿霉素在人肝癌细胞系(SMMC7721 细胞)诱导的凋亡^[16],这一诱导凋亡的过程,是五味子乙素增强了线粒体膜电位改变而实现的,也进一步说明五味子乙素所促进的凋亡现象是通过线粒体途径激活 caspase 来实现的。在五味子乙素联合顺铂对 H₂₂ 肿瘤小鼠的抑瘤作用研究中,也表明五味子乙素的抗癌作用与诱导细胞凋亡有关^[17]。

3.3.3 抑制肿瘤的侵袭和转移 肿瘤的转移是一个极其复杂的过程,而上皮间质转化又在肿瘤的转移过程中起了十分重要的作用。刘振^[18]在乳腺癌的相关研究中发现,五味子乙素可抑制上皮间

质转化过程,减少乳腺癌的肺转移灶数目,并有效延长乳腺癌荷瘤小鼠的生存时间。对早、中和晚期乳腺癌的手术治疗的同时辅以五味子乙素,均可使小鼠生存时间延长。五味子乙素使肿瘤细胞对周围肌肉组织的侵袭力降低,并使肿瘤细胞之间保持相对紧密的连接,抑制了其向间质细胞形态的转化过程,并能有效抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。由此,体、内外实验均证实了五味子乙素抑制肿瘤转移的作用。

3.3.4 逆转肿瘤细胞的多药耐药性 肿瘤多药耐药性(MDR)是临床化疗失败的重要原因之一^[19]。五味子乙素的抗肿瘤作用可能是通过逆转MDR来实现的。研究表明,五味子乙素对结肠癌细胞、膀胱癌细胞、人早幼粒白血病细胞等肿瘤细胞的多药耐药性均有逆转作用^[20-21]。

3.4 抗皮肤老化作用

延缓皮肤衰老,保持肌肤的年轻状态是人们致力解决的难题。随着纯天然植物成分的开发和利用,五味子乙素显著的抗皮肤老化作用逐渐被发掘。侯微等^[22-23]在前人研究的基础上,以H₂O₂诱导正常人皮肤成纤维细胞(HaCat)氧化损伤,从细胞水平建立皮肤衰老模型,造模成功后,分别考察五味子甲素、乙素和丙素的抗氧化作用,结果显示3种五味子的有效成分均对细胞损伤有保护作用,以乙素和丙素的效果更为显著。

紫外线是加速皮肤老化的关键因素^[24]。胡杰^[25]研究发现,五味子乙素可抑制紫外线UVB对HaCat细胞及人疤痕成纤维细胞(FB细胞)的氧化损伤,提高UVB损伤模型中抗氧化物SOD和GSH-Px的含量,降低脂质过氧化物MDA的产生,减少UVB损伤模型中ROS含量,从而有效抑制紫外线对皮肤的损伤。近期一项大鼠体外皮肤实验表明^[26],五味子乙素局部皮肤给药,增强了受紫外线损伤大鼠皮肤中的还原谷胱甘肽(GSH)水平,从而有效防止了紫外线辐射造成的皮肤氧化损伤。在此研究基础之上,研究者们在BJ人皮肤成纤维细胞中进行类似实验,发现五味子乙素同样可以增加GSH水平来防止紫外线对细胞造成的损伤,这种光损伤保护作用可能是通过减少胰凝乳蛋白酶E的活性及金属蛋白酶-1(MMP-1)来实现的。细胞色素P-450诱导五味子乙素产生ROS,随着抗氧化剂作用和谷胱甘肽抗氧化作用的产生,五味子乙素发挥了其防止皮肤老化的作用^[27]。

3.3 对中枢神经系统的作用

五味子乙素对中枢神经系统有保护作用,可以对抗环境污染物、重金属造成的神经损伤。汞是一种有毒的重金属,汞甲基汞(MeHg)是汞的存在形式之一,主要造成中枢神经系统的损伤。五味子乙素作为一种强有效的抗氧化剂,具有多种生物活性,对神经系统有保护作用。其机制可能是通过清除自由基,减少自由基生成,降低其对DNA的损伤或通过激活细胞内抗氧化酶及相关物质来实现的^[28-29]。

刘薇等^[30]做了五味子乙素和大脑退行性病变的相关研究。阿尔茨海默病(AD)是以进行性认知功能障碍和记忆损害为特征的脑退行性疾病,其病理特点之一是神经元之间出现由 β 淀粉样蛋白(A β)聚集形成的老年斑(SP)。A β 过量产生和聚集是AD发病机制中的关键因素^[31]。他们以M146L细胞株为研究对象,发现五味子乙素对 γ 分泌酶有抑制作用,其降低A β ₄₂生成是通过抑制 γ 分泌酶的活性来实现的,由此可进一步推测五味子乙素可能是通过抑制A β 实现对脑神经保护作用的。

Ko等^[32]用强氧化剂叔丁基过氧化氢(t-BHP)诱导小鼠形成脑损伤模型,五味子乙素干预后,发现其阻止了脑脂质体氧化反应的进程并防止通过脑室内注射t-BHP而引起的抗氧化状态下所产生的谷胱甘肽的耗损。五味子乙素通过抗氧化作用,实现了对脑神经组织的保护作用。

3.7 抑菌作用

李斌等^[33]发现五味子乙素有明显的抑菌作用。他们采用超临界萃取五味子粉末,液相色谱制备后的五味子乙素提取液进行抑菌作用研究,结果显示五味子乙素提取液对金黄色葡萄球菌、白色念珠菌、沙门氏菌、大肠杆菌、枯草芽孢杆菌均有一定的抑制作用,其中对白色念珠菌和金黄色葡萄球菌的抑制作用最强,最低抑菌浓度为0.25 mg·mL⁻¹。

4 安全性研究

五味子乙素毒性较小,被认为是安全的治疗药物,单独口服剂量(0.8 g·kg⁻¹),连续口服剂量(200 mg·kg⁻¹×30 d),膳食补充剂量(0.012%,从9个月开始补充直到死亡),这3种剂量在啮齿类动物中都不会产生隐匿的不良反^[34]。

五味子乙素不仅在动物试验中安全性高,其对细胞的毒性也很小。研究显示,五味子乙素在

1~25 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 内对多种细胞株无明显的细胞毒性作用, 其生长抑制率(R)均<10%^[35]。有研究用 CCK-8 比色法对五味子乙素的细胞毒性做了相关实验^[30], 结果表明, 五味子乙素低、中、高剂量(1.67, 5.00 和 15.00 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)对细胞生长代谢均无不利影响, 排除了五味子乙素的细胞毒作用。

5 生物利用度

陈新民等^[36]运用在体单向肠灌流模型并采用 HPLC 测定五味子提取物中五味子醇甲、五味子甲素、五味子乙素 3 种主要有效成分在大鼠的肠吸收性质。结果发现, 3 种有效成分在各肠段均有较好吸收。说明五味子乙素在肠道的生物利用率高, 经口服吸收效果好。同样, 五味子乙素由于对脑部神经具有保护作用, 且对神经退行性病变效果显著, 可以认为五味子乙素可以透过血脑屏障, 在血脑屏障中存在较高的生物利用度, 并能够达到有效的血药浓度^[37]。

6 结论与展望

五味子是久负盛名的滋补类中药, 其有效成分五味子乙素也因其显著的药理作用而被熟知。五味子乙素的多种作用均已用于临床疾病的治疗及日常营养保健, 尤其在治疗肝病、心脑血管疾病、肿瘤等疾病中应用前景广阔。此外, 随着社会不断进步, 人们对生活质量要求的提高, 五味子乙素以其安全性高、不良反应小的突出优势, 在保健品、化妆品、环境污染物防护剂等领域极具研发潜质和利用价值。但是, 五味子乙素目前的应用剂型较单一, 应在更深层次药理研究基础上开发多种剂型, 以期得到更加合理有效的利用。

REFERENCES

- [1] Ch.P(2010)Vol I (中国药典 2010 年版. 一部) [S]. 2010: 61-62.
- [2] GU W, WEI N, WANG Z. LC analysis of lignans from *Schisandra sphenanther* Rehd.et Wils [J]. Chromatographia, 2008, 67(11/12): 979-983.
- [3] CHOI Y H, KIM J, JEON S H, et al. Optimum SFE condition for lignans of *Schisandra chinensis* fruits [J]. Chromatographia, 1998, 48(9/10): 695- 699.
- [4] ZHU H, Zhang X, GUAN J, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution study of schisandrin B in rats by ultra-fast liquid chromatography with tandem mass spectrometry [J]. J Pharm Biomed Anal, 2013, 78/79: 136-140.
- [5] CHEN W Y, LI H, LUO W H, et al. Rapid determination of Schisandrin B by liquid chromatography mass spectrometry and analysis of plasma pharmacokinetics in rat [J]. China J Mod Med(中国现代医学杂志), 2007, 17(14): 1665-1669, 1673.
- [6] LAM P Y, CHIU P Y, LEUNG H Y, et al. Schisandrin B co-treatment ameliorates the impairment on mitochondrial antioxidant status in various tissues of long-term ethanol treated rats [J]. Fitoterapia, 2010, 81(8): 1239-1245.
- [7] LI L B, YANG H Y, XIN Y B, et al. Protective effect of schisandrin B against Con A-induced liver injury in mice through inducing heat shock protein 27/70 [J]. J Third Mil Med Univ(第三军医大学学报), 2013, 35(12): 1210-1214.
- [8] CHEN Y, IP S P, KO K M, et al. A proteomic approach in investigating the hepatoprotective mechanism of Schisandrin B: role of raf kinase inhibitor protein [J]. J Proteome Res, 2011, 10(1): 299-304.
- [9] CHIU P Y, LEUNG H Y, SIU A H, et al. Schisandrin B decreases the sensitivity of mitochondria to calcium ion-induced permeability transition and protects against ischemia-reperfusion injury in rat hearts [J]. Acta Pharmacol Sin, 2007, 28(10): 1559-1565.
- [10] LEONG P K, CHIU P Y, LEUNG H Y, et al. Cytochrome P450-catalysed reactive oxygen species production mediates the (-)-schisandrin B-induced glutathione and heat shock responses in AML12 hepatocytes [J]. Cell Biol Int, 2012, 36(3): 321-326.
- [11] CHEN N, KO M. Schisandrin B-induced glutathione antioxidant response and cardioprotection are mediated by reactive oxidant species production in rat hearts [J]. Biol Pharm Bull, 2010, 33(5): 825-829.
- [12] LI L, HU X, PAN J R, et al. Research schisandrin multidrug resistance reversal effect of MPR-mediated [J]. J Tongji Univ (Med Ed)(同济大学学报: 医学版), 2006, 27(6): 19-22.
- [13] QI L, JIN H, LI Y Q, et al. Effect of schisandrin B on expression of vascular endothelial growth factor in glioma SHG-44 cells and its inhibit or effect on cell growth [J]. J Jilin Univ(Med Ed)(吉林大学学报: 医学版), 2013, 39(1): 1-4.
- [14] TAO Y L, XU X N, HOU X J, et al. Inhibitory effects of schizandrin B on tumor angiogenesis and its mechanism [J]. J Jilin Med Coll(吉林医药学院学报), 2013, 34(1): 58-60.
- [15] CHI D B. Schisandrin B inhibits vascular endothelial growth factor expression in anoxic human glioma cells [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2008.
- [16] GU Y, LI L. Study of doxorubicin-induce dapoptosis of hepatoma cells SMMC7721 schisandrin promote [J]. J Pract Oncol, 2006, 23: 412-461.
- [17] FAN X Y, LV D X, YAO H T, et al. Schisandrin combine dinhibitory effect of cisplatin on H₂₂ tumorin mice [J]. Chin J Gerontol(中国老年学杂志), 2013, 33(2): 619-620.
- [18] LIU Z. Schisandrin B suppresses invasion and metastasis of breast cancer *in vivo* and *in vitro* by epithelial—mesenchymal transition inhabitation [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2011.
- [19] SUN M, XU X, LU Q, et al. Schisandrin B: a dual inhibitor of P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein 1 [J]. Cancer Letters, 2007, 246(1/2): 300-307.
- [20] XU Q L, JIN X D, GUO R, et al. Reversing the multidrug resistance of human carcinoma of colon cell of Sch B [J]. Food Nutr China(食物与营养), 2011, 17(12): 64-66.
- [21] WANG M. Reversal effect of Sch B on bladder tumor multidrug resisatnce [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2011.
- [22] HOU W, WEI Z B, GAO W, et al. Protective effects of schizandrin A, B and C of HaCat cells from oxidative damage [J]. J Anhui Agri Sci(安徽农业科学), 2013, 41(3): 1047-1049.
- [23] DU X H, LI H Y, WANG S, et al. H₂O₂-induced cultured skin

- fibroblasts oxidative stress [J]. Chin J Gerontol(中国老年学杂志), 2011, 31(4): 644-646.
- [24] SUDEL K M, VENZKE K, MIELKE H, et al. Novel aspects of intrinsic and extrinsic aging of human skin: beneficial effects of soy extract [J]. Photochem Photobiol, 2005, 81(3): 581-587.
- [25] HU J. Protective effect of Schisandrin B against oxidative damage of UVB irradiated skin cells and its molecular mechanism [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2011.
- [26] LAM P Y, YAN C W, CHIU P Y, et al. Schisandrin B protects against solar irradiation-induced oxidative stress in rat skin tissue [J]. Fitoterapia, 2011, 82(3): 393-400.
- [27] CHIU P Y, LAM P Y, YAN C W, et al. Schisandrin B protects against solar irradiation-induced oxidative injury in BJ human fibroblasts [J]. Fitoterapia, 2011, 82(4): 682-691.
- [28] LIU W, XU Z F. Research progress on antioxidants against neurotoxicity induced by methylmercury [J]. Chin J Ind Med (中国工业医学杂志), 2011, 24(4): 276-279.
- [29] ZOU Q, YAN M M, CHA Y H, et al. Protective effect and probable mechanism of schisandrin B on PC12 cells [J]. Her Med(医药导报), 2013, 32(8): 1010-1014.
- [30] LIU W, YU R, WU J H, et al. γ -Schisandrin inhibits production of amyloid β -protein 42 in M146L cells [J]. Acta Pharm Sin(药理学学报), 2006, 41(12): 1136-1140.
- [31] WIRTHS O, MULTHAUP G, BAYWE T A. A modified beta2 amyloid hypothesis: intraneuronal accumulation of the beta2 amyloid peptide—the first step of a fatal cascade [J]. J Neurochem, 2004, 91(3): 513-520.
- [32] KO K M, LAM B Y. Schisandrin B protects against tert-butylhydroperoxide induced cerebral toxicity by enhancing glutathione antioxidant status in mouse brain [J]. Mol Cell Biochem, 2002, 238(1/2): 181-186.
- [33] LI B, MENG X J, XUE X, et al. Free radical-scavenging and antimicrobial activities of schisandrin B from *Schisandra chinensis* [J]. Food Sci(食品科学), 2011, 32(5): 79-82.
- [34] KO K M, CHEN N, LEUNG H Y, et al. Long-term schisandrin B treatment mitigates age-related impairments in mitochondrial antioxidant status and functional ability in various tissues, and improves the survival of aging C57BL/6J mice [J]. Biofactors, 2008, 34(4): 331-342.
- [35] LI L, WANG T, XU Z L, et al. Effects of schisandrin B on reversing multidrug resistance in human breast cancer cells transfected with *mdr1* gene [J]. Natl Med J China(中华医学杂志), 2005, 85(23): 1633-1636.
- [36] CHEN X M, LI J S, LI W, et al. Intestinal absorption of the effective components of *Schisandra chinensis* Baill by rats single-pass perfusion *in situ* [J]. Acta Pharm Sin(药理学学报), 2010, 45(5): 652-658.
- [37] LAM P Y, KO K M. Schisandrin B as a hormetic agent for preventing age-related neurodegenerative diseases [J]. Oxid Med Cell Longev, 2012: 250825. Doi: 10.1155/2012/250825. Epub 2012 May 13.

收稿日期: 2013-07-18

HIV 蛋白酶抑制剂的关键中间体——手性氨基环氧烷合成研究进展

杨建科¹, 郑鹏¹, 金海明², 罗书平² (1.杭州华东医药集团新药研究院有限公司, 杭州 310012; 2.浙江工业大学绿色化学合成技术国家重点实验室培养基地, 杭州 310014)

摘要: 拟肽类 HIV 蛋白酶抑制剂是临床治疗艾滋病的主要药物, 它们的共性结构片段——(2*R*, 3*S*)-3-氨基-4-苯基-2-丁醇从关键中间体手性氨基环氧烷得到, 笔者对该中间体的合成研究进行归纳和总结。

关键词: HIV 蛋白酶抑制剂; 手性氨基环氧烷; 合成

中图分类号: R914.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)04-0510-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.04.033

Research Progress of Chiral Amino Epoxide-The Important Intermediate of HIV Protease Inhibitors

YANG Jianke¹, ZHENG Mei¹, JIN Haiming², LUO Shuping² (1.Hangzhou Huadong Medicine Group Research Academy Co Ltd., Hangzhou 310012, China; 2.State Key Laboratory Breeding Base of Green Chemistry-Synthesis Technology, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT: Peptide analogue HIV protease inhibitors are the main drugs for clinical treatment of AIDS. They have a common structural segment (2*R*, 3*S*)-3-amino-4-phenyl-2-butanol, which is synthesized by chiral amino epoxide. In this review, the recent research process in the synthesis methods of this key intermediate is summarized.

KEY WORDS: HIV protease inhibitors; chiral amino epoxide; synthesis methods

基金项目: 浙江省重点创新团队项目(2011R09002-01)

作者简介: 杨建科, 男, 副主任药师 Tel: (0517)88472008

E-mail: yjk268@163.com