

Dvl 交叉调控 Wnt 及 NF- κ B 信号通路在类风湿性关节炎骨侵蚀中的作用研究进展

刘兴振¹, 范洁², 赵东宝¹ (1. 第二军医大学附属长海医院风湿免疫科, 上海 200433; 2. 南京军区杭州疗养院, 杭州 310007)

摘要: Wnt 信号通路在骨细胞的成熟、分化和凋亡过程中具有重要的调控作用, 通过调控成骨细胞和破骨细胞从而达到骨代谢的动态平衡。Wnt 通路激活不足或过度激活均参与了类风湿性关节炎的发生和发展。核因子 κ B(NF- κ B) 是一种具有多向性调节作用的转录因子, 参与细胞的生长、发育、凋亡等多种生理功能。如果 NF- κ B 通路被不适当的活化, 则可能导致多种自身免疫和炎症性疾病, 这其中就包括类风湿性关节炎。Dvl 蛋白是 Wnt 信号通路中关键蛋白, 有研究发现其也参与 NF- κ B 通路的调控。因此, 通过对 Dvl 蛋白交叉调控 Wnt 和 NF- κ B 通路的研究, 有可能为我们提供治疗类风湿关节炎新的药物靶点。

关键词: 类风湿性关节炎; Wnt 通路; NF- κ B 通路; Dvl; 破骨细胞; 成骨细胞

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2015)11-1404-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.11.029

Research Progress of Regulating Effects of Dvl on Bone Erosion in Rheumatoid Arthritis by Crosstalk Between Wnt and NF- κ B Signalling Pathway

LIU Xingzhen¹, FAN Jie², ZHAO Dongbao¹ (1. Department of Rheumatology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Hangzhou Sanatorium of Nanjing Military Command Region, Hangzhou 310007, China)

ABSTRACT: The Wnt signalling cascades have essential roles in development, growth and homeostasis of skeleton through regulating osteoblasts and osteoclasts. Lack or excessive of Wnt signalling pathway activation could impair repair of erosion of rheumatoid arthritis. NF- κ B is a kind of multi-directional regulation of transcription factors, involved in a variety of physiological functions like cell growth, development and apoptosis. Inappropriate NF- κ B activity has been linked with many autoimmune and inflammatory diseases, including rheumatoid arthritis. Dvl is a key protein in the Wnt signaling pathway, and studies have found that it is also involved in the regulation of NF- κ B pathway. Therefore, research on crosstalk between Wnt and NF- κ B signalling pathway and its associates may facilitate development of specific therapeutic interventions for rheumatoid arthritis targeting the two pathway.

KEY WORDS: rheumatoid arthritis; Wnt; NF- κ B; dishevelled; osteoclast; osteoblast

Wnt 信号通路在胚胎发育和组织器官形成、生长及稳态的保持方面均具有非常重要的调控作用, 还参与多种疾病的发生和发展。近几年, 越来越多的研究显示 Wnt 通路在骨细胞的成熟、分化和凋亡过程也发挥重要的调控作用, 通过调控成骨细胞和破骨细胞(OB/OC)从而达到骨代谢的平衡^[1-2]。核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B) 是一种具有多向性调节作用的转录因子, 对细胞内许多基因的表达起着关键性的调控作用, 参与细

胞的生长、发育、凋亡等多种生理功能, 并在细胞纤维化过程中起重要作用。如果 NF- κ B 通路的异常或持续活化, NF- κ B 水平上调, 则加剧骨侵蚀进程^[3]。

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以关节滑膜的增生和炎症为主要病理改变的自身免疫性疾病。最主要的 2 个特征是炎症和骨侵蚀, 目前生物制剂已经广泛应用于 RA 的治疗中, 但其虽然在抗炎方面效果显著, 对骨破坏的逆转作用

基金项目: 国家自然科学基金(81471607、81273284); 上海科委基础研究重点课题(12DZ1931003)

作者简介: 刘兴振, 男, 博士, 主治医师 Tel: 15900613491 E-mail: xzliu7@163.com *通信作者: 赵东宝, 男, 博士, 教授, 主任医师 Tel: (021)3115687 E-mail: dongbaozhao@163.com

还非常有限。因此, 目前大家都在寻找能促进骨与关节修复的治疗 RA 的新思路。巢乱蛋白(dishevelled, Dvl, 在果蝇中称为 Dsh)是 Wnt 信号通路中关键的具有高度保守区域的信号蛋白分子, 其存在不仅可以激活经典的 Wnt3A 敏感的 Wnt 信号通路, 还可以激活非经典 Wnt 信号通路^[4]。另外, Dvl 还可以和几十种蛋白发生作用。Deng 等^[5]发现 Dvls 可以通过直接与 p65 蛋白结合而抑制 NF- κ B 通路, 而这种作用是不依赖于 Wnt 通路或其下游的 β -catenin。因此, Dvl 就很有可能成为既可以上调经典 Wnt 信号通路又可以抑制 NF- κ B 通路的关键的信号蛋白, 从而为治疗 RA 骨侵蚀的新药研发提供理论依据。本文将 NF- κ B 及 Wnt 信号通路在骨代谢及性关节炎中的作用机制以及 Dvl 蛋白在二者间可能发挥交叉调控的作用进行归纳总结。

1 Dvl 的结构及作用

Dvl 是 Wnt 信号通路中关键的信号蛋白分子, 在 2 种 Wnt 通路类型中均有参与。在进化的过程中具有高度保守的区域, 也是近期研究的热点。Dvl 蛋白有 3 个保守区域: N 末端的 DIX 域、中间的 PDZ 域以及 C 末端的 DEP 域。DIX 域包括 5 个 β -折叠和 1 个 α -螺旋, 通过介导 Dvl 的聚合作用来参与 Wnt/ β -catenin 通路^[6]; PDZ 域包括 2 个 α -螺旋和 6 个 β -片层, 其通过与细胞膜上的 Fz 受体直接作用而将信号传递给下游组件。正因为 PDZ 域在 Wnt 通路中的这一特性, 使得其有望成为新的药物治疗靶点。目前已经报道至少 2 种蛋白(NSC668036、Compound3289-8625)可以与 PDZ 域结合, 从而阻止 PDZ 域与 Fz 受体结合, 继而阻断 Wnt 通路^[7]; DEP 域包括 3 个 α -螺旋、2 个 β -折叠和 2 个短 β -折叠, 其蛋白表面的 K434、D445 和 D448 可以与其他蛋白相互作用, 从而发挥信号传递的作用。另外, 在 Wnt 的细胞极性通路中, DEP 域还可以使 Dvl 与细胞膜上的脂类结合从而发挥作用^[8]。正是 Dvl 蛋白的这几种保守的结构域, 使得 Dvl 就像 Wnt 通路中的集线器, 将胞外的信号传给不同的 Wnt 通路类型, 从而发挥不同的生物学作用。

目前, 有 3 种 Dvl 同型异构体(Dvl 1, Dvl 2, Dvl 3)在哺乳动物中被发现。Dvl 1 单基因突变的小鼠尽管可以正常的出生及生长但出现了诸如远离鼠群等社交障碍; Dvl 2 单基因突变的小鼠尽管

可以存活至分娩, 但出生后只有 50%可以存活, 表现的出生缺陷主要发生在心脏、神经管及骨骼; Dvl 3 单基因突变的小鼠则较少能够存活^[9]。基因分析显示骨关节炎患者软骨下骨组织中 Dvl 2 表达量是上调的^[10-11]。可见, Dvl 2 在骨骼发育及性关节炎中扮演着重要角色。

2 Wnt 及 NF- κ B 通路在骨代谢及 RA 中的作用及其调控机制

2.1 Wnt 及 NF- κ B 信号通路在骨代谢中的作用

Wnt 通路主要通过经典通路和非经典通路的相互协调来调控 OB/OC 的分化从而维持骨代谢的平衡。早在十年前, 随着骨质疏松-假神经胶质瘤综合征(osteoporosis-pseudoglioma syndrome, OPPG)患者中 LRP5 基因缺陷的发现, Wnt 通路在骨代谢平衡中的重要作用就引起了人们的重视^[12]。经典途径 Wnt/ β -catenin 通路通过上调成骨细胞的发育和分化从而促进骨形成, 和 OPPG 患者 LRP5 基因缺陷所表现的骨量降低相反, 获得 LRP5 功能突变的小鼠则表现出骨量增加^[13]。LRP5/6 在骨代谢中的主要作用通过对 Wnt 拮抗剂的研究也可以得到证实, Sclerostin 和 Dickkopf1(Dkk1)可以通过与 LRP5/6 结合从而抑制 Wnt 通路。对小鼠的 Sclerostin 或 Dkk1 基因进行敲除, 或者对它们进行拮抗均可促进骨的形成, 目前抗-Sclerostin 和抗-Dkk1 抗体已经进入临床试验阶段^[14-15]。经典途径 Wnt/ β -catenin 通路除了通过促进成骨细胞的增殖分化来调节骨量外, 还可以通过对骨吸收的影响来维持骨代谢的平衡。Wnt/ β -catenin 通路可以影响破骨细胞前体的增殖分化, 持续的激活该通路可以抑制前体细胞向破骨细胞分化。另外, Wnt/ β -catenin 通路也可以通过调节破骨细胞前体在骨表面沉积来调节骨吸收^[16]。

Wnt 非经典通路对骨形成也有一定影响, 但这方面的研究还比较有限。Wnt3a 介导的成骨细胞分化需要 PKC δ 的参与, Wnt7b 可以通过激活 PKC δ 介导成骨细胞的分化, Wnt5a 也参与骨形成。另外, Wnt4、Wnt5b 及 Wnt16 也是通过 Wnt 非经典通路参与骨量的调节。对于 Wnt 非经典通路调节骨吸收, 目前对 Wnt5a-Ror2 轴研究的较多。Wnt5a-Ror2 轴无论在生理还是病理条件下, 都是调节破骨细胞生成非常关键的通路。在生理条件下, Wnt5a 由成骨细胞分泌与 Ror2 结合后激活破骨细胞前体中的 Jnk, 然后 cJun 与 RANK 启动子

上的 Sp1 结合促进 RANK 表达,从而促进 RANKL 介导的破骨细胞生成^[17]。最近的一项研究证明 Wnt16 可以抑制破骨细胞生成和防止脆性骨折的发生^[18]。可见 Wnt 非经典通路对骨代谢的影响要比经典通路复杂的多。

NF- κ B 是一种具有多向性调节作用的转录因子,对细胞内许多基因的表达起着关键性的调控作用。NF- κ B 家族包括 5 种蛋白:RelA(p65)、RelB、c-Rel、NF- κ B1(p50)、NF- κ B2(p52)。它们共同的特点是 N-末端都具有同源的 Rel 结构域,该结构域可以与抑制性蛋白结合,也参与核内迁移及与 DNA 绑定^[19]。在没有上游信号刺激情况下,NF- κ B 在胞浆中与其抑制性蛋白 I κ B 结合,从而处于未激活的状态。当上游出现刺激信号后,I κ B 被 I κ B 激酶 I κ B kinases(IKKs)磷酸化而降解,NF- κ B 从中解离,进入细胞核,与细胞核内特定的 DNA 序列结合并发挥转录调节作用。

2.2 Wnt 及 NF- κ B 通路在 RA 中的作用

RA 是以关节滑膜的增生和炎症为主要病理改变的自身免疫性疾病。滑液中大量存在的 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 等炎症因子可以促进 RANKL 的表达,从而使破骨细胞前体向破骨细胞分化,对关节造成破坏。在 RA 患者的滑膜组织中,Wnt5a 的量是增加的,这说明 Wnt 通路参与了关节炎的形成和发展。TNF- α 可以促进 Dkk1 在滑膜组织中的表达,使用抗-Dkk1 抗体治疗 RA 小鼠模型,可以增加骨形成,减少骨质吸收。所以,Dkk1 通过改变 Wnt 通路使得炎症关节炎中成骨/破骨失衡进一步加重。研究表明,Wnt5a-Ror2 轴在 RA 中亦发挥作用。滑膜细胞在炎症因子的刺激下可以大量分泌 Wnt5a,Wnt5a 通过前述途径促进破骨细胞的增殖分化。但在病理条件下,还原型谷胱甘肽转移酶溶性 Ror2 融合蛋白 (glutathioneS-transferase-soluble Ror2 fusion protein, GST-sRor2) 也可以与 Ror2 相互竞争,从而使一部分 Wnt5a 不能促进破骨细胞的分化,进而对关节起到一定的保护作用。所以 Wnt5a-Ror2 轴也有可能成为治疗 RA 的新靶点^[18]。

NF- κ B 通路贯穿于炎症关节炎引起的骨侵蚀和骨重塑。在关节炎发病早期,上游 TNF 等启动炎症因子触发了炎症因子级联瀑布反应,而 TNF 相关因子正是 NF- κ B 活化最有效的激动剂,我们的研究也已证实 NF- κ B 是炎症关节炎发病早

期的扳机信号^[20]。当 NF- κ B 通路持续活化,NF- κ B 水平进一步上调,则加剧骨侵蚀进程,对关节造成不可逆的损伤。在 RA 滑膜炎阶段可以观察到增生的滑膜或血管翳由骨软骨移行部向骨组织侵蚀征象,其最前线有大量的 OC 存在。RA 滑膜内有 2 种细胞可表达 NF- κ B 受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL),一是滑膜成纤维细胞,二是滑膜内激活的 T 细胞,RANKL 起破骨作用,而骨保护素(osteoprotegerin, OPG)对骨丢失有保护作用。致炎因子如 TNF α 、IL-1、IL-17 通过提高 RANKL,减少 OPG,使 RANKL/OPG 比值升高,从而促进 OC 增殖、分化、成熟和骨吸收活性。该信号通路被认为是炎症关节炎骨侵蚀性的关键途径,由 NF- κ B 主导调控该通路的活化,是十年来研究的热点^[21-23]。目前很多药物被证明是通过 OPG/RANKL/RANK 轴发挥作用^[24],由其成功研发出的抗 RANKL 单克隆抗体(Denosumab)新药,也可用于 RA、骨质疏松和溶骨性肿瘤治疗。

3 Dvl 对 NF- κ B 和 Wnt 信号通路的双向调控作用

目前,围绕 Wnt 信号通路在骨代谢及炎症关节炎中作用,有 2 个比较热门的研究方向:一个是经典 Wnt 通路与非经典通路间的功能对话^[25],特别是非经典通在其中发挥的作用^[26-27]。而另外一个比较热门的方向就是 Wnt 信号通路是否与其他通路存在功能对话,特别是与 NF- κ B 这一重要的通路。OC 生成和 OB 生成既独立又偶联,之前认为 NF- κ B 轴控制前者,而 Wnt/ β -catenin 则是后者的主要调节器。有些研究提示 Wnt 和 NF- κ B 两种调节骨代谢通路存在分子、细胞水平的功能对话。但是关于这 2 条炎症关节炎中重要通路间功能对话的数据还非常有限。有研究发现经典 Wnt 通路可以通过上调 OPG 及下调 RANKL 的表达来抑制骨吸收^[28];近期,Yu 等^[29]通过 Wnt4 转基因小鼠的构建,通过 TNF α 转基因小鼠模型、卵巢切除小鼠模型及重组 Wnt4 注射等多种方法验证了 Wnt4 可以通过抑制 NF- κ B 轴,从而减轻前述小鼠模型的骨量减少。其可能的机制为 Wnt4 一方面可以促进骨的形成,一方面可以通过抑制 Tak1 的活性从而减轻 NF- κ B 轴对巨噬细胞和破骨细胞前体的影响,进而减少骨的吸收。因此,Wnt4 也有可能成为治疗骨质疏松和 RA 潜在的靶点。

Dvl 可以与几十种蛋白相互作用,因此也有可能与 NF- κ B 通路中的关键蛋白相互作用从而影响

其生物学功能。Deng 等^[5]通过研究发现 Dvl 可以通过直接与 p65 蛋白结合而抑制 NF- κ B 通路的作用,而这种作用是不依赖于 Wnt 通路或其下游的 β -catenin。当沉默 Dvl 基因后,利用染色质免疫沉淀法测得胞核内的 p65 蛋白及 NF- κ B 目标基因都明显增加。因此,他们的工作不仅发现了 Dvl 可以调控 NF- κ B 通路的新功能,也进一步证明了 Wnt 和 NF- κ B 两种通路存在分子、细胞水平功能对话。那么 Dvl 蛋白特别是 Dvl 2 在体内是否存在这种交叉调控的作用,这种作用能否为治疗性关节炎导致的骨侵蚀提供新的治疗靶点都还需要进一步的探索。

4 总结

借助于新的研究工具和方法,随着对 Wnt 和 NF- κ B 信号通路各个方面理解的深入,越来越多的证据显示这 2 条信号通路在维持骨代谢动态平衡方面发挥了重要作用。Wnt 通路激活不足或 Wnt 和 NF- κ B 信号通路过度激活均可导致类风湿性关节炎骨侵蚀和关节损伤的加速。因此,对 Dvl 蛋白交叉调控 Wnt 和 NF- κ B 信号通路的进一步研究,不仅可以为治疗 RA 新药的研发提供更多更特异的靶点,还可以通过测定某些特异性的生物学标志物为 RA 患者提供更为个性化的治疗方案。

REFERENCES

- [1] BARON R, KNEISSEL M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments [J]. *Nat Med*, 2013, 19(2): 179-192.
- [2] YOON J K, LEE J S. Cellular signaling and biological functions of R-spondins [J]. *Cell Signal*, 2012, 24(2): 369-377.
- [3] RIGOGLOU S, PAPAVALASSIOU A G. The NF- κ B signaling pathway in osteoarthritis [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(11): 2580-2584.
- [4] GAO C, CHEN Y G. Dishevelled: The hub of Wnt signaling [J]. *Cell Signal*, 2010, 22: 717-727.
- [5] DENG N, YE Y, WANG W, et al. Dishevelled interacts with p65 and acts as a repressor of NF- κ B-mediated transcription [J]. *Cell Res*, 2010, 20(10): 1117-1127.
- [6] SCHWARZ-ROMOND T. Three decades of Wnt signalling [J]. *EMBO J*, 2012, 31(12): 2664. Doi: 10.1038/emboj.2012.159.
- [7] LEE H J, WANG N X, SHAO Y, et al. Identification of tripeptides recognized by the PDZ domain of dishevelled [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(4): 1701-1708.
- [8] GEETHA-LOGANATHAN P, NIMMAGADDA S, FU K, et al. Avian facial morphogenesis is regulated by c-Jun N-terminal kinase/planar cell polarity (JNK/PCP) wingless-related(WNT) signaling [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(35): 24153-24167.
- [9] WYNshaw-BORIS A. Dishevelled: *in vivo* roles of a multifunctional gene family during development [J]. *Curr Top*

- Dev Biol*, 2012(101): 213-235.
- [10] SÁNCHEZ-SABATÉ E, ALVAREZ L, GIL-GARAY E, et al. Identification of differentially expressed genes in trabecular bone from the iliac crest of osteoarthritic patients [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009, 17(8): 1106-1114.
- [11] VELASCO J, ZARRABEITIA M T, PRIETO J R, et al. Wnt pathway genes in osteoporosis and osteoarthritis: differential expression and genetic association study [J]. *Osteoporos Int*, 2010, 21(1): 109-118.
- [12] GONG Y, SLEE R B, FUKAI N, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development [J]. *Cell*, 2001, 107(4): 513-523.
- [13] Chang M K, Kramer I, Keller H, et al. Reversing LRP5-dependent osteoporosis and SOST deficiency-induced sclerosing bone disorders by altering WNT signaling activity [J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(1): 29-42.
- [14] LORIES R J, CORR M, LANE N E. To Wnt or not to Wnt: the bone and joint health dilemma [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2013, 9(6): 328-339.
- [15] JIN H, WANG B, LI J, et al. Anti-DKK1 antibody promotes bone fracture healing through activation of β -catenin signaling [J]. *Bone*, 2015(71): 63-75.
- [16] Maeda K, Takahashi N, Kobayashi Y, et al. Roles of Wnt signals in bone resorption during physiological and pathological states [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91(1): 15-23.
- [17] MAEDA K, KOBAYASHI Y, UDAGAWA N, et al. Wnt5a-Ror2 signaling between osteoblast-lineage cells and osteoclast precursors enhances osteoclastogenesis [J]. *Nat Med*, 2012, 18(3): 405-412.
- [18] MOVÉRARE-SKRTIC S, HENNING P, LIU X, et al. Osteoblast-derived WNT16 represses osteoclastogenesis and prevents cortical bone fragility fractures [J]. *Nat Med*, 2014, 20(11): 1279-1288.
- [19] GE X P, GAN Y H, ZHANG C G, et al. Requirement of the NF- κ B pathway for induction of Wnt-5A by interleukin-1 β in condylar chondrocytes of the temporomandibular joint: functional crosstalk between the Wnt-5A and NF- κ B signaling pathways [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, 19(1): 111-117.
- [20] BAO L, ZHU T, ZHAO D, et al. Adeno-associated virus-mediated osteoprotegerin gene transfer protects against joint destruction in a collagen-induced arthritis rat model [J]. *Joint Bone Spine*, 2012, 79(5): 482-487.
- [21] BAO L Z, HAN X H, ZHAO D B, et al. Protection of human osteoprotegerin mediated by adeno-associated virus on joint destruction in collagen-induced arthritis [J]. *Chin J Rheumatol(中华风湿病学杂志)*, 2010, 14(2): 98-101.
- [22] 鲍礼智, 赵东宝, 韩星海, 等. 携带人护骨素基因的腺相关病毒在关节炎大鼠膝关节转导的初步研究[J]. *中华内科杂志*, 2009, 48: 324-326.
- [23] BAO L Z, HAN X H, ZHAO D B, et al. Effect of intra-articular osteoprotegerin gene transduction on the expression of tartrate-resistant acid phosphatase and vascular endothelial growth factor mRNA in collagen induced arthritis [J]. *Chin J Rheumatol(中华风湿病学杂志)*, 2009, 13(6): 397-399.
- [24] LIU K, WU F Q, WU L K, et al. Effect on OPG/RANKL/RANK Axial system in osteoporotic rats by total flavones of *Drynariae Rhizoma* [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2015, 32(6): 652-656.
- [25] BOUAZIZ W, FUNCK-BRENTANO T, LIN H, et al. Loss of sclerostin promotes osteoarthritis in mice via β -catenin-dependent and -independent Wnt pathways [J]. *Arthritis Res*

- Ther, 2015(17): 24. Doi: 10.1186/s13075-015-0540-6.
- [26] WERGEDAL J E, KESAVAN C, BROMMAGE R, et al. Role of WNT16 in the regulation of periosteal bone formation in female mice [J]. *Endocrinology*, 2015, 156(3): 1023-1032.
- [27] BARON R, SAITO H, GORI F. Bone cells crosstalk: noncanonical Ror1 in the Wnt [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(3): 415-417.
- [28] TAKAHASHI N, MAEDA K, ISHIHARA A, et al. Regulatory mechanism of osteoclastogenesis by RANKL and Wnt signals [J]. *Front Biosci*, 2011(16): 21-30.
- [29] YU B, CHANG J, LIU Y, et al. Wnt4 signaling prevents skeletal aging and inflammation by inhibiting nuclear factor- κ B [J]. *Nat Med*, 2014, 20(9): 1009-1017.
- 收稿日期: 2015-06-05

液液平衡手性萃取拆分的研究进展

熊晴¹, 王小平¹, 鲁梦霞¹, 黄娟², 童胜强^{1*} (1.浙江工业大学, 杭州 310032; 2.浙江省兽药饲料监察所, 杭州 310020)

摘要: 目的 介绍液液平衡手性萃取拆分技术的基本原理, 总结近年来液液平衡手性萃取拆分的研究进展。方法 根据手性选择剂的分类, 对近年来液液平衡手性萃取拆分的最新应用研究情况做了介绍。结果 总结归纳了 5 大类手性选择剂的应用, 包括过渡金属络合物、酒石酸衍生物、冠醚类、 β -环糊精衍生物及金鸡纳碱类, 并简要介绍了液液萃取拆分相关模型研究。结论 液液平衡手性萃取拆分技术分离效果良好, 适用性强, 易于实现工业规模, 有望成为制备型分离外消旋体化合物的先进技术。

关键词: 液液平衡手性萃取拆分; 手性分离; 手性试剂; 研究进展

中图分类号: R917 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2015)11-1408-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.11.030

Progress on Enantioselective Liquid-Liquid Extraction

XIONG Qing¹, WANG Xiaoping¹, LU Mengxia¹, HUANG Juan², TONG Shengqiang^{1*} (1.Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310032, China; 2.Zhejiang Province Institute of Veterinary Drug and Feed Control, Hangzhou 310020, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To introduce the principle of enantioselective liquid-liquid extraction, and to review the progress on enantioselective liquid-liquid extraction in recent years. **METHODS** The recent progress on enantioselective liquid-liquid extraction was systematically reviewed according to the classification of chiral selectors. **RESULTS** Five typical types of chiral selector were summarized, including transitional metal complexes, tartaric acid derivatives, crown ethers, β -cyclodextrin derivatives and cinchona alkaloids. Meanwhile, studies on modeling and reaction kinetics of this technique were mentioned. **CONCLUSION** Enantioselective liquid-liquid extraction is an ideal resolution technology for preparative enantioseparation of racemates due to its high separation efficiency and ease-to-be scaled up characteristics.

KEY WORDS: enantioselective liquid-liquid extraction; chiral separation; chiral selector; progress

随着人们对单一手性物质尤其是手性药物的需求日益增长, 手性物质的拆分技术成为科研和很多高科技新产品开发领域的热点。获得光学纯化合物最常用的技术是传统的结晶拆分法, 但是此方法通用性较差。与其他手性拆分方法相比, 液液平衡手性萃取拆分技术(Enantioselective liquid-liquid extraction, ELLE)成本低, 操作简便, 容易实现连续拆分, 且能量消耗低, 分离效果好, 更容易扩大生产规模, 将有很广阔的应用空间。

1 液液平衡手性萃取拆分的基本原理

液液平衡手性萃取拆分与主-客体化学这个大领域密切相关, 此方法结合了对映体识别和溶剂萃取两个概念^[1]。对映体识别原则对于对映选择性结合来说很重要, 因此其对于 ELLE 技术也很重要。手性识别的原理是手性试剂通过分子间作用力与对映体形成非对映体而实现的。这些分子间作用力可能包括离子配对、氢键、 π - π 共轭、偶极作用和范德华力等。基本原理可以分为 3 种萃取

基金项目: 国家自然科学基金(21105090); 浙江省高等学校中青年学科带头人攀登项目(pd2013031)

作者简介: 熊晴, 女, 硕士生 Tel: 17764526972 E-mail: 1009152692@qq.com *通信作者: 童胜强, 男, 博士, 副教授 Tel: (0571) 88320613 E-mail: sqtong@zjut.edu.cn