

异香兰素类化合物的生物活性研究进展

王镜超, 王明鑫智, 金成浩*

黑龙江八一农垦大学生命科学技术学院 黑龙江大庆

【摘要】异香兰素又称异香草醛, 具有活泼的羟基和醛基, 是合成多种活性药物、复杂天然产物的芳香烃类化合物。近年来, 国内外研究者已将异香兰素作为重要原料合成多种医药中间体, 其中包括第二态抑制剂磷酸二酯酶-4 (Phosphodiesterase-4)、肾素抑制剂 Aliskiren、肿瘤新血管生成抑制剂 CombretastatinA-4、新一代抗生素 santiagonamine 等。本文将异香兰素以及其作为原料合成的重要产物为对象, 围绕其药理作用以及分子机制进行综述, 为异香兰素的深入研究和开发利用提供新思路。

【关键词】异香兰素; 生物活性; 医药中间体; 抗肿瘤

【基金项目】中央支持地方高校改革发展基金人才培养项目 (2020GSP16)

【收稿日期】2023 年 1 月 30 日 **【出刊日期】**2023 年 3 月 14 日 **【DOI】**10.12208/j.ijgf.20230001

Progress in the study of antitumor mechanism of isovanillin

Jingchao Wang, Mingxinzi Wang, Chenghao Jin*

College of Life Science and Technology, Heilongjiang Bayi Agricultural University, Daqing, Heilongjiang

【Abstract】Isovanillin, also known as isovanillin, has active hydroxyl groups and aldehyde groups, and is an aromatic hydrocarbon compound that synthesizes a variety of active drugs and complex natural products. In recent years, researchers at home and abroad have used isovanillin as an important raw material to synthesize a variety of pharmaceutical intermediates, including the second state inhibitor phosphodiesterase-4 (Phosphodiesterase-4), renin inhibitor Aliskiren, tumor neoangiogenesis inhibitor CombretastatinA-4, and a new generation of antibiotics santiagonamine. In this paper, we will review the pharmacological effects and molecular mechanisms of isovanillin and its synthesis as raw materials, so as to provide new ideas for the in-depth research, development and utilization of isovanillin.

【Keywords】Isovanillin; Biological activity; Pharmaceutical intermediates; Antitumor

引言

异香兰素 (Isovanillin) 是一种芳香烃类的化合物, 以游离态的形式广泛存在于自然界百日青、川黄柏、亚麻等天然植物中。化学名为 3-羟基-4 甲氧基苯甲醛, 分子式为 $C_8H_8O_3$, 为淡黄色结晶粉末, 常具有橄榄样香气和浓郁的奶香。大量研究报道, 异香兰素作为起始原料可合成多种重要药物, 包括抗肿瘤药物康博泰定^[1]、吉非替尼^[2]以及治疗阿尔兹海默症、改善记忆学习能力的外消旋加兰他敏^[3]。现将近几年异香兰素的生物活性研究进展进行整

理, 为异香兰素的深入研究及开发利用提供新思路。

1 异香兰素类化合物的抑制肿瘤血管生成作用

肿瘤的生长和转移会促进新血管大量生成。杨兆琪^[4]等人利用异香兰素为起始原料, 通过维蒂希 (Wittig) 等反应合成肿瘤新血管生成抑制剂 Combretastatin-4 (CA-4)。CA-4 对多种癌细胞具有良好的毒活性, 并能使肿瘤血管损伤, 同时抑制肿瘤组织内新血管的生成, 起到阻断营养物质运输和抑制癌细胞生长的作用。Graham^[5]等人利用乳腺癌 MDA-MB-231 细胞构建移植瘤裸鼠模型, 用 CA-4

作者简介: 王镜超 (2001-) 男, 陕西人, 主要从事抗癌药物药理活性研究。

*通讯作者: 金成浩 (1977-) 男, 吉林人, 教授, 博导, 主要从事癌症发病机理研究及药物研发工作

处理后对小鼠肿瘤进行切片分析后发现, 处理组切片染色强度明显降低, 大量癌细胞凋亡、血管组织坏死。其中, 肿瘤血管体积在 6 h 后减少 93%, CA-4 的用量仅为小鼠所能承受最大剂量的十分之一。说明少量的 CA-4 就可有效破坏肿瘤血管组织, 诱导乳腺癌细胞凋亡。吕泽良^[6]等人研究发现, 以异香兰素为原料合成的 Combretastatin B-1 (CB-1) 与 CA-4 具有相似的作用效果, CB-1 能抑制微管蛋白活性 ($IC_{50}=3 \mu\text{mol/L}$), 还能在抗肿瘤方面发挥作用, 使肿瘤血管内皮细胞形态发生改变, 继而死亡、脱落并堵塞血管。这些结果表明, 以异香兰素为起始原料合成的 CA-4 可抑制肿瘤生长, 破坏肿瘤内血管形成, 并诱导癌细胞坏死。

2 异香兰素类化合物阻断癌细胞自我修复作用

肺癌为肺部原发性恶性肿瘤, 起源于肺部支气管黏膜或腺体。肺癌在病理分型上被划分为小细胞癌 (SCLC) 与非小细胞癌 (NSCLC)。孙键^[2]等人以异香兰素为原料, 通过氰基化、氯烷基化、硝化、还原、Dimroth 重排及吗啉基的引入等过程高效合成了抗肿瘤药物吉非替尼 (Gefitinib)。Gefitinib 是一种表皮生长因子受体酪氨酸激酶 (EGFR-TKI) 抑制剂, 可通过抑制 EGFR-TKI 的活性, 抑制肿瘤的生长、转移及新血管生成。

Gefitinib 早在 2002 年 7 月在日本首次上市, 并在次年 5 月获得美国 FDA 批准, 主要用于治疗化疗失败的晚期非小细胞肺癌^[7]。Tetsuya^[8]等人研究发现, 每日口服 250 mg Gefitinib 的实验组 NSCLC 患者相比于每三周采用顺铂 (80 mg/m^2) 和多烯紫杉醇 (60 mg/m^2) 静脉注射一次的对照组 NSCLC 患者, 在无进展生存期与中位无进展生存期中有更好的治疗效果, 且发生不良反应的频率更低。刘曦^[9]等人在研究晚期 NSCLC 综合治疗中发现, Gefitinib 联合放疗可明显降低肿瘤标志物 CA12-5、CA15-3 及 CEA 等表达水平, 增强癌细胞放射敏感性, 阻断癌细胞自我修复、增殖, 并降低其毒副作用^[10]。以上结果说明, 以异香兰素为重要原料合成的 Gefitinib 能用于治疗晚期 NSCLC 患者, 并降低不良反应发生频率、延长患者生存期。

抗癌药物的联合使用是当前癌症治疗中的重要手段, 其能克服治疗中出现的耐药性高、毒性高及疗效不足等缺点。Carine^[11]等人研究发现, Gefitinib

与他莫昔芬 (Tamoxifen) 联合使用可同时保留 ER 拮抗剂活性和 EGFR 抑制作用, 并对人乳腺癌细胞 (MCF7、MDA-MB-231、MDA-MB-468、BT-549) 发挥良好的抗癌效果。这些结果表明, 以异香兰素为重要原料合成的 Gefitinib 可用于治疗肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤。

3 异香兰素类化合物诱导癌细胞 DNA 断裂作用

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤, 与高危型人乳头瘤病毒 (hrHPV) 的持续感染有关。张博^[12-14]等人通过体外实验发现, 6-溴异香兰素 (BVAN08) 可有效抑制宫颈癌 HeLa 细胞 (IC_{50} 值为 $19.07 \mu\text{mol/L}$) 增殖, 并随时间依赖性的方式提高对 HeLa 细胞 DNA 的损伤程度。通过 Western Blot 实验发现, 细胞中 γ H2AX 蛋白表达水平升高、DNA 损伤修复蛋白 DNA-PKcs 表达水平降低, 说明 BVAN08 能有效破坏肿瘤细胞中 DNA 双链结构。

肝癌是一种发生在肝内胆管上皮细胞的恶性肿瘤, 具有发病率高、致死率高、疾病隐蔽等特点。张博^[12-14]等人研究发现, BVAN08 可有效抑制肝癌 HepG2 细胞生长、阻滞细胞周期并破坏细胞纺锤体结构。尤其是对 HepG2 细胞处理 $60 \mu\text{mol/L}$ 的 BVAN08 药物 24 h 后, 细胞周期被阻滞在 G2/M 期, 并产生大量的亚二倍体细胞和多倍体细胞, 进而诱导大量癌细胞在 48 h 内脱落并死亡。通过免疫荧光观察细胞内部结构变化发现, 处理 BVAN08 后细胞出现多中心体并发生形态变化, 出现多核细胞和核区碎裂现象, 说明 BVAN08 破坏细胞纺锤体结构, 诱导 HepG2 细胞发生凋亡。通过 Western Blot 检测实验发现, BVAN08 可抑制细胞中 Fox M1 的表达水平, Cdk1 蛋白与细胞周期蛋白 B1 的表达水平随 BVAN08 剂量的增加也明显降低。

脑胶质瘤是最常见的原发性颅脑肿瘤, 具有高复发率、高死亡率以及浸润性生长等特点。临床上常以手术切除和术后放疗为主要治疗手段, 但恶性胶质瘤普遍对辐射具有抗性作用, 所以治疗预后较差。王树彬^[15]等人通过流式细胞术检测实验发现, BVAN08 可剂量与时间依赖性地显著抑制人脑胶质瘤 U-251 细胞增殖 (48、72 h 的 IC_{50} 分别为 $55.3 \mu\text{mol/L}$ 、 $52.7 \mu\text{mol/L}$) 并诱导细胞凋亡, 其中, $60 \mu\text{mol/L}$ BVAN08 对细胞周期的阻滞率为 63.26%。通

过克隆形成率法及 Western Blot 检测实验发现, BVAN08 可通过抑制 DNA-PKcs 蛋白的表达水平提高 U-251 细胞对辐射的敏感性, 抑制癌细胞 DNA 双链的修复作用, 从而提高癌细胞凋亡率。此外, 60 $\mu\text{mol/L}$ BVAN08 作用细胞 48 h 后, 癌细胞出现核膜皱折、线粒体肿胀以及大量空泡样结构, 说明 BVAN08 能诱发 U-251 细胞的自噬死亡。这些结果表明, 以异香兰素为原料合成的 BVAN08 不仅能抑制细胞增殖、诱导细胞自噬死亡, 还能增强癌细胞的放射敏感性, 有望成为宫颈癌、人脑胶质瘤、肝癌治疗的新型药物。

4 异香兰素类化合物的细胞毒作用

喹唑啉 (Quinazoline) 是一种杂环化合物, 具有抗癌、消炎、止痛、抗过敏以及降血压等多种生物活性。刘仁杰^[16]等人以异香兰素为原料, 通过腈基化、醚化、硝化、环化及取代等反应合成了 5 种新型含二苯乙烯结构单元的 4-芳氨基喹唑啉衍生物。以人表皮癌细胞 (A431)、人宫颈癌细胞 (Hela) 和人肝癌细胞 (Hep G2) 为受试细胞株, 采用 MTT 法检测化合物的抗肿瘤活性。结果发现, 合成化合物 ($\text{IC}_{50}=0.20\sim 9.37 \mu\text{mol/L}$) 的抗肿瘤活性相比于阳性对照药物 Gefitinib ($\text{IC}_{50}=12.93\sim 17.92 \mu\text{mol/L}$) 的活性普遍高出约 10 倍, 且化合物的抗肿瘤活性受 R 基上的取代基位置和个数影响。这些结果表明, 以异香兰素为原料合成的 4-芳氨基喹唑啉类衍生物具有良好的抗肿瘤活性。

5 异香兰素类化合物抑制肿瘤生长作用

前列腺癌是前列腺上皮细胞恶性增生所导致的一种肿瘤, 具有隐蔽性强、转移率高等特点。Caitlin^[17]等人通过前列腺癌细胞建立移植瘤裸鼠模型, 并根据肿瘤大小平均分配为对照组与实验组, 分别用纯净水 (20 mL/kg) 与 GZ17 (异香兰素与 Arum Palaestinum、亚麻酸和 β -谷甾醇) (1000 mg/kg) 给药处理 21 天后解剖观察。结果发现, GZ17 能有效抑制前列腺癌 22Rv1 细胞生长并阻断前列腺肿瘤的生长。此外, GZ17 处理组各器官组织重量和形态与对照组相比无明显差异。这些结果表明, 以异香兰素为原料组成的 GZ17 可有效抑制体内前列腺肿瘤生长, 且无副作用发生。

6 异香兰素类化合物调节脑部神经作用

阿尔兹海默症 (Alzheimer's disease, AD) 俗称

老年痴呆, 是老年期常见的一种痴呆类型, 其具体表现为情景记忆和认知功能的进行性丧失, 是由基因、生活方式和环境因素共同影响而导致的神经系统退行性疾病。刘涛^[3]等人以异香兰素为主要原料, 经溴化、缩合还原、甲酰化、氧化偶合及还原等五步反应合成外消旋加兰他敏 (Galanthamine)。加兰他敏是一种具有长效性、选择性、可逆性及竞争性的 AChE 抑制剂。目前在临床上多用于治疗 AD 患者。Luis^[18]等人研究发现, Galanthamine 可改善提升 AD 患者记忆力, 并在患者体内表现出易于吸收、耐受性良好等特征。Scott^[19]等人通过为期半年的临床实验发现, Galanthamine 能有效改善 AD 患者的认知和整体症状, 并提高患者的活动能力, 使患者在临床治疗与日常生活方面减少对医护人员的需求。莫瑛^[20]等人通过建立 Galanthamine 与复方海蛇胶囊联合实验发现, Galanthamine 联合药物处理组血清中高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 表达及细胞因子 (TNF- α 、IL-1 及 IL-6) 水平均低于对照组。说明 Galanthamine 与其他药物联合使用能有效治疗 AD 患者。此外, 在临床治疗脑梗死中 Galanthamine 与胞磷胆碱的联合使用可有效提高患者神经功能, 明显改善患者偏瘫、语言障碍等症状^[21]。Galanthamine 具有良好的抗神经毒作用, 相比于其它 AChE 抑制剂更高效, 且自身毒性更小^[22]。这些结果表明, 以异香兰素为重要原料合成的 Galanthamine 可用于治疗阿尔兹海默症, 其效果显著且毒性小。

7 异香兰素类化合物抑制肾素作用

肾素 (renin) 是肾小球旁器的球旁细胞释放的一种蛋白水解酶, 是血浆中血管紧张素浓度的决定性条件。renin 与血管紧张素、醛固酮三者共同构成相连的作用系统, 称为肾素-血管紧张素-醛固酮系统。当 renin 含量过高时, 会提高该系统中血管紧张素与醛固酮的整体表达含量, 从而间接导致心脏与肾脏功能。吴忠忠^[23]等人用异香兰素为原料通过化学修饰合成肾素抑制剂 (Aliskiren) 的一个重要中间体。Aliskiren 可用于治疗心脏与肾脏等方面疾病, 具有高度选择、耐受好、作用时间长等特性。

8 异香兰素类化合物的其他药理作用

Sadraei^[24]等人研究发现, 异香兰素 (2 mg/kg 和 5 mg/kg) 以剂量依赖性的方式使由蓖麻油 (0.5

ml) 引起的腹泻分别降低 58 %和 66 %, 相比于对照组丙炔啉 (5 mg/kg) 处理有更好的治疗效果, 在处理硫酸镁诱发的腹泻实验中, 异香兰素同样以剂量依赖方式降低腹泻发生率, 说明异香兰素具有解痉、改善胃肠道及止泻活性。

异香兰素作为起始原料还能合成抗生素 *santia-gonamine*^[25]以及 PDE-4 第二态抑制剂^[26], 在抗炎和治疗哮喘等疾病中也发挥良好的改善和延缓症状效果。

9 展望

异香兰素是天然植物中的有效成分, 可作为起始原料合成多种具有药用价值的产物和重要医药中间体, 在抗肿瘤、抗炎、止泻、预防痴呆以及治疗哮喘中发挥重要作用, 是基础研究及临床治疗中广受瞩目的活性成分。异香兰素在抗肿瘤等方面的研究还处于起步阶段, 这也正是科研工作者值得关注的领域, 需要进一步从多方面多角度对异香兰素的抗肿瘤作用及其分子机制进行深入、系统的研究, 为异香兰素的药物研发及临床应用提供科学依据。

参考文献

- [1] 沈卫平, 刁银军, 金红梅, 王建平, 王建国. 聚合物固载合成康博泰定[P]. 浙江: CN1704393, 2005-12-07.
- [2] 孙键, 李妍毅, 张喜全, 顾红梅, 杨玲, 李宝林. 抗肿瘤药物吉非替尼的合成方法研究[J]. 化学研究与应用, 2013, 25(08): 1180-1184.
- [3] 刘涛, 钱超, 陈新志. 外消旋加兰他敏全合成研究[J]. 浙江大学学报(工学版), 2006(03): 520-523.
- [4] 杨兆琪, 邱国福, 梁淑彩, 胡先明. 肿瘤血管生成抑制剂 CA-4 的合成[J]. 中国现代应用药学, 2005(03): 210-211.
- [5] Dark GG, Hill SA, Prise VE, Tozer GM, Pettit GR, Chaplin DJ. Combretastatin A-4, an agent that displays potent and selective toxicity toward tumor vasculature. *Cancer Res.* 1997 May 15; 57(10): 1829-34.
- [6] 吕泽良, 黄桐堃, 徐田龙, 黄琦, 张恩生, 何树杰, 邹永. 天然产物 Combretastatin B-1 的合成[J]. 精细化工, 2013, 30(08): 915-919.
- [7] 谭芬来, 王印祥, 袁晓玢, 丁列明, 胡蓓, 张力, 周建英, 申屠建中, 孙燕. EGFR-TKIs 治疗非小细胞肺癌进展[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(17): 1594-1601.
- [8] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, Asami K, Katakami N, Takada M, Yoshioka H, Shibata K, Kudoh S, Shimizu E, Saito H, Toyooka S, Nakagawa K, Fukuoka M; West Japan Oncology Group. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010 Feb; 11(2): 121-8.
- [9] 刘曦, 许超, 戴美云. 放疗联合吉非替尼综合治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床效果[J]. 中国医药导报, 2022, 19(14): 113-116.
- [10] 高岭, 杨增强, 李宁, 徐志巧. 放疗联合吉非替尼治疗局部晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(16): 2529-2532.
- [11] Abdelmalek CM, Hu Z, Kronenberger T, Küblbeck J, Kinnen FJM, Hesse SS, Malik A, Kudolo M, Niess R, Gehringer M, Zender L, Witt-Enderby PA, Zlotos DP, Laufer SA. Gefitinib-Tamoxifen Hybrid Ligands as Potent Agents against Triple-Negative Breast Cancer. *J Med Chem.* 2022 Mar 24; 65(6): 4616-4632.
- [12] 张博, 王林, 张士猛, 徐勤枝, 王豫, 刘晓丹, 周平坤. 6-溴异香兰素对 HeLa 细胞的增殖抑制及放射增敏作用[J]. 军事医学科学院院刊, 2010, 34(03): 210-215.
- [13] 张博, 张士猛, 关华, 王豫, 刘晓丹, 徐勤枝, 周平坤. 6-溴异香兰素诱发人宫颈癌上皮细胞纺锤体损伤及有丝分裂灾难死亡[J]. 科技导报, 2010, 28(10): 19-23.
- [14] 张博, 王林, 王豫, 徐勤枝, 张士猛, 周平坤. 6-溴异香兰素 BVAN08 诱发肝癌细胞 HepG2 纺锤体损伤和有丝分裂灾难死亡[J]. 细胞生物学杂志, 2008(05): 629-634.
- [15] 王树彬. 6-溴异香兰素对人脑胶质瘤 U-251 细胞增殖抑制及放射增敏效应研究[D]. 中国人民解放军军事医学科学院, 2010.
- [16] 刘仁杰, 王留昌, 徐宏江, 张喜全, 顾红梅, 高宏亮, 李宝林. 4-芳氨基喹啉类衍生物的合成及抗肿瘤活性研究[J]. 化学试剂, 2014, 36(10): 881-884.
- [17] Cole C, Burgoyne T, Lee A, Stehno-Bittel L, Zaid G. Arum Palaestinum with isovanillin, linolenic acid and β -sitosterol inhibits prostate cancer spheroids and reduces the growth rate of prostate tumors in mice. *BMC Complement Altern Med.* 2015 Aug 5; 15: 264.
- [18] Marco L, do CarmoCarreiras M. Galanthamine, a natural

- product for the treatment of Alzheimer's disease. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2006 Jan;1(1):105-11.
- [19] Scott LJ, Goa KL. Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs.* 2000 Nov;60(5):1095-122.
- [20] 莫瑛, 钟海潮, 徐汉文. 复方海蛇胶囊联合加兰他敏治疗老年早发型阿尔茨海默病临床研究[J]. *新中医*, 2021, 53(05): 79-82.
- [21] 郑烁, 唐小容. 胞磷胆碱联合加兰他敏治疗脑梗死的临床效果[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2020, 30(05): 104-105.
- [22] Albuquerque EX, Pereira EF, Aracava Y, Fawcett WP, Oliveira M, Randall WR, Hamilton TA, Kan RK, Romano JA Jr, Adler M. Effective countermeasure against poisoning by organophosphorus insecticides and nerve agents. *Proc Natl AcadSci U S A.* 2006 Aug 29;103(35):13220-5.
- [23] 吴忠忠, 梁渠, 闫书一, 王平. (R)-2-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)苄基]-3-甲基丁酸的制备改进[J]. *化学工程师*, 2009, 23(03): 11-13.
- [24] Sadraei H, Ghanadian M, Asghari G, Azali N. Antidiarrheal activities of isovanillin, iso-acetovanillon and Pycnocy-claspinsa Decneex. Boiss extract in mice. *Res Pharm Sci.* 2014 Mar-Apr;9(2):83-9.
- [25] Markey MD, Fu Y, Kelly TR. Synthesis of santiagonamine. *Org Lett.* 2007 Aug 16;9(17):3255-7.
- [26] 黄小锋, 李大伟, 陆豫. 异香兰素化学合成的研究进展[J]. *化学世界*, 2015, 56(04): 251-256.

版权声明: ©2023 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS