



冬凌草甲素磺酰脲衍生物的设计与抗炎活性的研究

吴若南, 叶爽, 李墨晨轩, 缪震元, 罗川

Synthesis and anti-inflammatory activity of oridonin sulfonylurea derivatives

WU Ruonan, YE Shuang, LI Mochenxuan, MIAO Zhenyuan, LUO Chuan

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202401048>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

新型Hsp90抑制剂的设计合成及其抗真菌和抗肿瘤活性研究

Design, synthesis and antifungal and antitumor activity research of novel Hsp90 inhibitors

药学实践与服务. 2025, 43(3): 124-135 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202501019](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202501019)

具核梭杆菌小分子抑制剂的筛选及其抗结直肠癌活性研究

Screening and anti-colorectal activity of small molecule inhibitors of *Fusobacterium nucleatum*

药学实践与服务. 2024, 42(12): 503-507 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202405009](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202405009)

黄芪甲苷衍生物治疗慢性心力衰竭小鼠的药效评价及作用机制研究

Efficacy and mechanism of astragaloside IV derivatives on chronic heart failure in mice

药学实践与服务. 2024, 42(5): 190-197 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202310004](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202310004)

中药青蒿抗氧化活性的谱效关系研究

Study on spectrum-effect relationship based on antioxidant activity of *Artemisiae Annuae Herba*

药学实践与服务. 2024, 42(5): 203-210, 216 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202211012](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202211012)

紫杉醇棕榈酸酯的合成及其脂质体的制备与处方研究

Synthesis of paclitaxel palmitate and the formulation optimization of its liposomes

药学实践与服务. 2024, 42(9): 379-384, 410 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202404062](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202404062)

虎奶菇菌核多糖功能化纳米硒抗疲劳功效研究

Anti-fatigue activity of selenium nanoparticles functionalized by polysaccharides from *Pleurotus tuber-regium* sclerotium

药学实践与服务. 2024, 42(10): 426-432 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202206072](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202206072)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

冬凌草甲素磺酰脲衍生物的设计与抗炎活性的研究

吴若南¹, 叶爽^{2,3}, 李墨晨轩^{2,3}, 缪震元², 罗川¹ (1. 安徽华润金蟾药业有限公司, 安徽 淮北 235000; 2. 海军军医大学药学院, 上海 200433; 3. 华东理工大学药学院, 上海 200237)

[摘要] **目的** 研究迈克尔结构片段对冬凌草甲素抗炎活性的影响作用。**方法** 基于光催化反应和骨架跃迁策略, 设计合成出 2 个冬凌草甲素磺酰脲类化合物; 以 IL-1 β 抑制率为指标, 进行新化合物的抗炎活性评价。**结果** 目标化合物均显示出较好的抗炎活性, 在 20 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下, 化合物 **ZM658** 和 **ZM659** 对人单核细胞白血病 THP-1 细胞中炎症因子 IL-1 β 抑制率分别为 69.3% 和 59.7%, 并且显示出一定的量效关系和低毒性。**结论** 以磺酰脲代替冬凌草甲素的迈克尔受体结构片段后可保持化合物的抗炎活性。

[关键词] 冬凌草甲素; 光催化反应; 骨架跃迁; 合成; 抗炎活性

[文章编号] 2097-2024(2025)00-0001-05 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202401048

Synthesis and anti-inflammatory activity of oridonin sulfonylurea derivatives

WU Ruonan¹, YE Shuang^{2,3}, LI Mochenxuan^{2,3}, MIAO Zhenyuan², LUO Chuan¹ (1. Anhui Huarun Golden Frog Pharmaceutical Ltd., Huaibei 235000, China; 2. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 3. School of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

[Abstract] **Objective** To study anti-inflammatory activities of oridonin derivatives without Michael fragment. **Methods** Two oridonin sulfonylureas were designed and synthesized by a photocatalysis reaction and a scaffold hopping strategy. The inhibitory rate of IL-1 β was selected for anti-inflammatory activity evaluation. **Results** Both compound ZM658 and ZM659 revealed potent anti-inflammatory activities with the values of 69.3% and 59.7% in THP-1 cells, respectively. Moreover, two compounds also showed dose-dependent and low cytotoxicity. **Conclusion** The result indicated that Michael receptor fragment of oridonin could be substituted with sulfonylurea group.

[Key words] oridonin; photocatalysis reaction; scaffold hopping; synthesis; anti-inflammatory activity

NLRP3(NLR family pyrin domain containing 3)炎症小体作为固有免疫的重要组分, 在机体免疫反应、炎症性疾病发生和发展过程中发挥着重要作用。NLRP3 炎症小体包括传感器(NLRP3 受体蛋白)、适配器(含有 CARD 的凋亡相关斑点样蛋白)和效应器(caspase-1 蛋白), 其中, NLRP3 受体蛋白是炎症反应中的关键调控蛋白^[1]。研究发现, NLRP3 炎症小体的激活可以分为经典激活途径和非经典激活途径, 在 NLRP3 炎症性小体的经典激活途径中, 激活全过程可以分为启动和激活两阶段。NLRP3 炎症小体的激活在先天免疫反应调节中起着关键作用, 但过度激活会导致自身免疫性疾病、中枢神经系统疾病、代谢性疾病、心血管疾病

和癌症等多种疾病的发生和进展^[2-4]。因此, 以 NLRP3 炎症小体为靶点的药物研发成为药物设计领域的热点^[5-6]。

迄今为止报道的 NLRP3 抑制剂可分为直接抑制 NLRP3 炎症小体激活的抑制剂和通过抑制炎症小体成分或相关信号通路来间接抑制 NLRP3 炎症小体激活的抑制剂(图 1)^[7-8]。Canakinumab 是诺华制药公司研发的一种能抑制 IL-1 β 活性的抗 IL-1 β 单克隆抗体, 在 2009 年获得美国食品药品监督管理局批准用于对冷吡啉相关周期性综合征患者的治疗^[9]。MCC950 是由辉瑞公司研发的二芳基磺酰脲类 NLRP3 炎症小体抑制剂, 目前已进入临床研究。MCC950 能直接与 NLRP3 受体蛋白 NACHT 结构域的 Walker B 基序产生非共价结合, 使 NLRP3 炎症小体处于非活性状态, 抑制 NLRP3 活化和 ASC 寡聚, 阻断 NLRP3 炎症小体的经典和非经典激活途径^[10-11]。此外, 还有多个小分子抑制剂也进入了临床试验阶段^[12]。

[作者简介] 吴若南, 本科, 工程师, Email: wurn521@163.com

[通信作者] 缪震元, 教授, 研究方向: 小分子免疫药物研究, Tel: (021)81871241, Email: miaozhenyuan@hotmail.com; 罗川, 教授级高级工程师, 研究方向: 基于传统中药材的创新药物研究, Tel: (0561)3152858, Email: luoch51@126.com

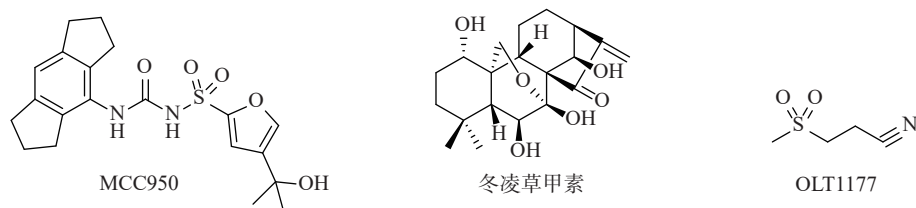


图 1 代表性 NLRP3 炎症小体小分子抑制剂的化学结构

天然产物是新药研发中先导化合物的重要来源,冬凌草甲素是从中药材冬凌草中提取分离得到,具有抗肿瘤、抗炎、抗菌等多种药理活性的四环二萜类化合物。研究发现,冬凌草甲素通过靶向 NLRP3 受体蛋白的 Cys279 来阻断 NLRP3 和 NEK7 之间的相互作用,特异性抑制 NLRP3 炎症小体的激活。其中,冬凌草甲素中的迈克尔受体片段被认为是产生活性的关键药效团^[13-15]。为进一步研究冬凌草甲素的抗炎活性构效关系,研发基于天然产物冬凌草甲素的新型 NLRP3 炎症小体抑制剂,本课题组采用光催化化学反应^[16]和骨架跃迁药物设计策略,设计合成出一类冬凌草甲素磺酰胺类衍生物,并考察其抗炎活性。

1 仪器与试剂

实验所用试剂分别采购自泰坦、毕得、乐研等公司,各类试剂均为市售分析纯或化学纯。600 MHz 型核磁共振波谱仪(德国 Bruke 公司),采用 TMS 作为内标,使用 DMSO-*d*₆ 或 D₂O 等为溶剂。耦合常数(*J*)和化学位移(δ)单位分别用 Hz 和 ppm 表示。高分辨质谱采用的是德国 Bruke micrOTOF 10257。薄层色谱(TLC)使用的硅胶板为 GF254 (中国青岛海洋化学),柱层析使用的是 200 ~ 300 目硅胶(中国青岛海洋化学)。

2 实验方法

2.1 叔丁基 (2-((1*S*, 4*aR*, 5*S*, 6*S*, 6*aR*, 8*S*, 11*aS*, 11*bS*, 14*R*)-1,5,6,14-四羟基-4,4-二甲基-7-氧代十二氢-1*H*-6,11*b*-(环氧基甲烷)-6*a*,9-甲基环庚烷[a]萘-8-基)乙基)氨基甲酸酯 (2) 的制备

将冬凌草甲素(473 mg, 1.20 mmol)、*N*-Boc-甘氨酸(252 mg, 1.44 mmol)光催化剂 Ir[dF(CF₃)ppy]₂ (dtbbpy)PF₆(14 mg, 0.012 mmol)和 DMF(6 ml)加入到 10 ml 玻璃瓶中。然后,加入磷酸氢二钾(251 mg, 1.44 mmol),密封玻璃瓶,脱气 15 min 后充入氮气,在蓝光 LED 灯带照射下室温反应 36 h。反应结束后加入 10 ml 水,乙酸乙酯萃取 3 次(10 ml $\times$ 3)。合并有机相,水洗(10 ml),无水 Na₂SO₄ 干燥,减压

蒸去溶剂,柱色谱纯化得 507 mg 黄色固体 2(二氯甲烷:甲醇=100:3),收率 85.0%。¹H NMR(600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.87(t, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 6.78(s, 1 H), 6.08(d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 5.71(d, *J* = 10.9 Hz, 1 H), 4.80(s, 1 H), 4.35(d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 4.10(d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 4.07(d, *J* = 10.1 Hz, 1 H), 3.83(d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 3.42(dd, *J* = 10.9, 6.2 Hz, 1H), 3.32(dd, *J* = 11.0, 5.5 Hz, 1H), 2.97 – 2.93(m, 1H), 2.82(dd, *J* = 14.8, 6.8 Hz, 1H), 2.42(t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.00(dt, *J* = 12.7, 9.3 Hz, 1H), 1.92 – 1.85(m, 1H), 1.84 – 1.75(m, 1H), 1.67 – 1.57(m, 1H), 1.54 – 1.41(m, 5H), 1.38(s, 9H), 1.32(d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.24 – 1.16(m, 1H), 1.09(d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.00(s, 3H), 0.97(s, 3H). HRMS(ESI): *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₂₆H₄₁NO₈: 518.2730; found: 518.2724。

2.2 (1*S*, 4*aR*, 5*S*, 6*S*, 6*aR*, 8*S*, 11*aS*, 11*bS*, 14*R*)-8-(2-氨基乙基)-1,5,6,14-四羟基-4,4-二甲基脱氧-1*H*-6,11*b*-(环氧基甲烷)-6*a*,9-甲基环庚烷-7(8*H*)-酮三氟乙酸盐 (3) 的制备

将化合物 2(149 mg, 0.2 mmol)加入到 25 ml 单口瓶中,然后加入 2 ml 二氯甲烷和 TFA(1.5 ml, 19.5 mmol),室温下反应 1.5 h。反应结束后减压蒸去溶剂,得 122 mg 黄色晶体 3,收率 79.8%。¹H NMR(600 MHz, D₂O) δ 4.99(d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.16(d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.03(d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.57(t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.48 – 3.45(m, 1H), 3.09 – 2.95(m, 3H), 2.55(t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.05 – 1.95(m, 3H), 1.87 – 1.84(m, 1H), 1.74 – 1.69(m, 1H), 1.63 – 1.56(m, 1H), 1.56 – 1.47(m, 1H), 1.47 – 1.35(m, 3H), 1.27 – 1.25(m, 1H), 1.22 – 1.18(m, 1H), 1.00(s, 3H), 0.93(s, 3H)。

2.3 4-甲基-N-(2-((1*S*, 4*aR*, 5*S*, 6*S*, 6*aR*, 8*S*, 11*aS*, 11*bS*, 14*R*)-1,5,6,14-四羟基-4,4-二甲基-7-氧代十二氢-1*H*-6,11*b*-(环氧基甲烷)-6*a*,9-甲基环庚烷[a]萘-8-基)乙基)氨基甲酰基)苯磺酰胺 (ZM658) 的制备

向 10 ml 单口瓶中分别加入化合物 3(51 mg,

0.1 mmol)、2 ml 二氯甲烷和三乙胺 25.9 μ l (20 mg, 0.2 mmol), 冷却至 0 $^{\circ}$ C, 缓慢加入对甲苯磺酰异氰酸酯 (19.7 mg, 0.1 mmol), 缓慢升至室温反应过夜。反应结束后加入 5 ml 水, 二氯甲烷萃取 (5 ml $\times$ 3), 合并有机相。有机相用水洗涤 (10 ml), 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压蒸去溶剂, 柱层析纯化得 30 mg 白色固体 (二氯甲烷: 甲醇=100: 5), 收率 25.9%。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.59 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 11.0, 6.2 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 10.8, 5.2 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 13.3, 7.0 Hz, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.36 – 2.32 (m, 1H), 1.96 (dd, J = 13.5, 7.9 Hz, 1H), 1.80 (dd, J = 19.6, 10.1 Hz, 1H), 1.72 (dd, J = 13.5, 6.5 Hz, 1H), 1.58 (dd, J = 13.2, 6.2 Hz, 1H), 1.53 – 1.37 (m, 4H), 1.33 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.18 (dd, J = 15.2, 12.0 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 224.71, 129.23, 128.93, 128.51, 127.12, 97.02, 73.66, 73.52, 71.92, 63.23, 61.67, 60.54, 52.97, 48.52, 45.88, 40.58, 38.83, 38.14, 36.92, 33.80, 32.97, 29.73, 26.34, 21.91, 21.38, 19.62, 18.71。HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$: 615.2353; found: 615.2347。

2.4 *N*-(2-(1*S*, 4*aR*, 5*S*, 6*S*, 6*aR*, 8*S*, 11*aS*, 11*bS*, 14*R*)-1,5,6,14-四羟基-4,4-二甲基-7-氧代十二氢-1*H*-6,11*b*-(环氧甲烷)-6*a*, 9-甲基环庚烷[a]萘-8-基)乙基)氨基甲酰基)苯磺酰胺 (ZM659) 的制备

参考化合物 ZM658 的合成操作步骤, 以苯磺酰异氰酸酯代替对甲苯磺酰异氰酸酯, 得白色固体, 收率 17.3%。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.66 (s, 1H), 7.91 – 7.86 (m, 2H), 7.66 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.33 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 10.2, 1.3 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 11.0, 6.2 Hz, 1H), 3.30 – 3.27 (m, 1H), 2.98 (dd, J = 13.2, 6.6 Hz, 2H), 2.74 (dd, J = 15.1, 6.5 Hz, 1H), 2.35 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 1.95 (td, J = 13.2, 7.6 Hz, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.74 (td, J = 13.3, 7.4 Hz, 1H), 1.58 (dd, J = 12.7, 6.2 Hz, 1H),

1.52 – 1.33 (m, 5H), 1.30 (dd, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 1.18 (td, J = 13.6, 3.2 Hz, 1H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 224.45, 152.19, 141.13, 133.38, 129.40, 127.51, 97.03, 73.62, 73.55, 71.93, 63.24, 61.65, 60.53, 52.94, 49.06, 48.43, 38.84, 38.18, 37.04, 33.80, 32.98, 29.74, 26.01, 21.92, 19.61, 18.70。HRMS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$: 601.2196; found: 601.2190。

2.5 细胞毒活性和抗炎活性测试

选用人单核细胞白血病细胞 (THP-1, 普诺赛) 作为试验细胞株。所有目标化合物用药用级 DMSO 配置成对应浓度的药液, 阳性药物以同样的条件配成对照品溶液。采用 CCK-8 法测化合物细胞毒性。将 THP-1 细胞置于 96 孔板中, 用 100 ng/ml PMA 刺激 48 h。取上清液, 用含有 Ori 或不同浓度目标化合物的新鲜培养基替换。然后用 Ori 或不同浓度目标化合物处理细胞 24 h。用含有 CCK8 (10 μ l) 的新鲜培养基替换培养上清液, 并在 37 $^{\circ}$ C 下继续培养 3 h。用酶标仪在 450 nm 处记录吸光度 (A) 值, 根据 A 值计算细胞活力。

$$\text{Cell viability (\%)} = [(A_{\text{test}} - A_{\text{blank}}) / (A_{\text{control}} - A_{\text{blank}})] \times 100\%$$

THP-1 细胞在完全培养基 (含 10% 胎牛血清、1% 青链霉素合剂和 0.05 mmol β -巯基乙醇的 RPMI1640 培养基)、含有 5% 二氧化碳和 95% 空气的 37 $^{\circ}$ C 的无菌环境中培养。吸出培养瓶中的含 THP-1 细胞的培养基, 1 000 r/min 离心 3 min, 用完全培养基重悬细胞, 调整细胞浓度为 510^5 个/ml, 接种于 24 孔板中, 每孔细胞培养基混合液 1 ml。加入浓度为 100 ng/ml 的 PMA, 刺激 THP-1 细胞 48 h。将 PMA 分化的 THP-1 细胞用磷酸盐缓冲液洗涤, 然后在基础培养基中用 100 μ g/ml 的 LPS 处理 3 h。去除培养基, 向 24 孔板中分别加入各浓度的化合物培养基, 混匀, 孵箱孵育处理 24 h, ATP (5 mmol/L) 刺激细胞 1 h。收集细胞培养上清液, 12 000 r/min 离心 5 min, 去除死细胞, 使用 ELISA 法分析细胞上清液中的 IL-1 β 抑制率。

3 结果与讨论

3.1 化学合成

光催化反应因其具有高清洁性和高效率等优点, 在药物研究领域逐渐得到应用。本课题组以冬凌草甲素 (**1**) 为起始原料, 在磷酸氢二钾和 $\text{Ir[dF(CF}_3\text{)]}$

ppy]₂(dtbbpy)PF₆ 催化和 LED 光照射下,与 Boc-甘氨酸发生加成反应,以较高收率得到 C-16 位带有氨基侧链的关键中间体(2)。然后,关键中间体(2)脱去 Boc 保护基得到氨基中间体(3)。最后,以

三乙胺为缚酸剂,与取代异氰酸酯反应,合成得到 2 个目标产物(图 2)。整条合成路线共有 3 步反应,反应条件温和,后处理和分离纯化较简单。

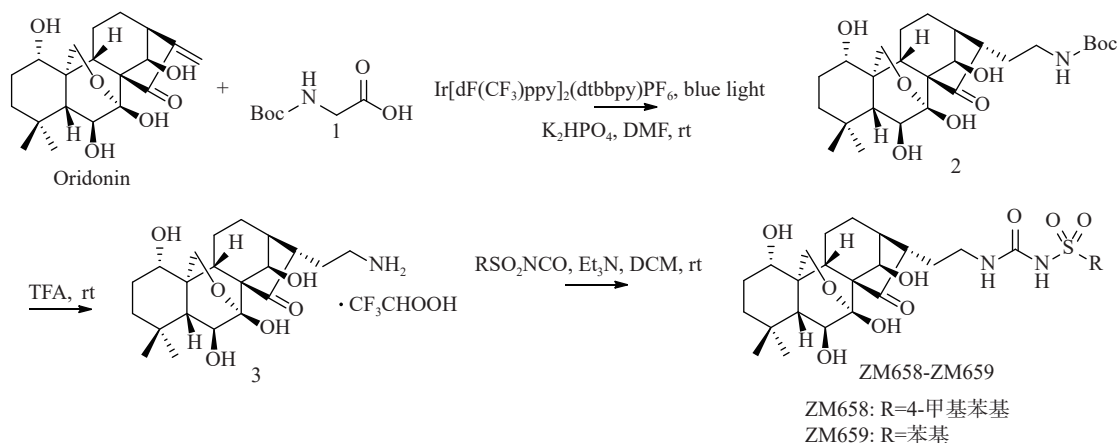


图 2 冬凌草甲素磺酰脲衍生物的合成路线

3.2 细胞毒活性和抗炎活性研究

本课题组使用 ATP 作为 NLRP3 炎症小体激活剂,采用肉豆蔻酸乙酯刺激 THP-1 细胞分化的巨噬细胞模型进行体外抗炎活性测试^[17]。采用 ELISA 法检测 IL-1 β 分泌水平,用以评估目标化合物对 NLRP3 炎症小体的抑制作用,并以先导化合物冬凌草甲素为阳性对照。

首先,本课题组采用 MTT 法测试了新化合物的毒性,测试结果如表 1。从表中可以看出,将冬凌草甲素的迈克尔受体片段 α , β -不饱和酮的双键替换成苯磺酰脲后,化合物的细胞毒性均得到了大幅下降,CC₅₀ 值均大于 100 $\mu\text{mol/L}$ 。抗炎活性研究表明,将冬凌草甲素的迈克尔受体片段中双键去除后,几乎丧失了抗炎活性,如中间体 2 和 3 无论是在 20 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下还是 50 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下,IL-1 β 的抑制率均很低。但将磺酰脲片段引入后显示出优秀的抗炎活性,其中,化合物 ZM658 在 20 $\mu\text{mol/L}$ 浓度时,IL-1 β 的抑制率为 69.3%,优于冬凌草甲素;化合物 ZM659 对 IL-1 β 的抑制率也

达 59.7%,稍低于冬凌草甲素。然而,在高浓度(50 $\mu\text{mol/L}$)时,冬凌草甲素磺酰脲衍生物的抗炎活性均低于先导物冬凌草甲素。

4 结论

基于光催化反应和骨架跃迁药物设计策略,以磺酰脲片段代替冬凌草甲素的关键药效团——迈克尔受体片段,设计合成出 2 个冬凌草甲素磺酰脲衍生物。细胞毒活性测试表明,新化合物的毒性较小,低于先导物冬凌草甲素。抗炎活性研究发现,冬凌草甲素磺酰脲衍生物均显示出优秀的抗炎活性,化合物 ZM658 在 20 $\mu\text{mol/L}$ 浓度时,对 IL-1 β 的抑制率优于冬凌草甲素,并且随着浓度的提高也呈现出一定的量效关系。本研究结果初步表明,冬凌草甲素的迈克尔受体片段并非是其作为 NLRP3 炎症小体抑制剂的必需药效团,这为以冬凌草甲素为骨架的新型 NLRP3 炎症小体抑制剂的进一步研究提供了新的优化设计思路。

【参考文献】

- [1] FU J N, WU H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation[J]. Annu Rev Immunol, 2023, 41: 301-316.
- [2] 邓波, 霍亚南. NLRP3 炎症小体与代谢性疾病关系研究进展[J]. 中国当代医药, 2023, 30(17): 24-27.
- [3] MANGAN M S J, OLHAVA E J, ROUSH W R, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases[J]. Nat Rev Drug Discov, 2018, 17(8): 588-606.
- [4] KELLEY N, JELTEMA D, DUAN Y H, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and reg-

表 1 冬凌草甲素磺酰脲衍生物的抗炎活性

化合物	IL-1 β 抑制率(%)		CC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$)
	20 $\mu\text{mol/L}$	50 $\mu\text{mol/L}$	
ZM658	69.3	75.7	>100
ZM659	59.7	60.8	>100
2	9.8	22.8	>100
3	-8	4.0	>100
冬凌草甲素	63.0	90.1	19.8

- ulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3328.
- [5] BLEVINS H M, XU Y M, BIBY S, et al. The NLRP3 inflammasome pathway: a review of mechanisms and inhibitors for the treatment of inflammatory diseases[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 879021.
- [6] MA Q. Pharmacological inhibition of the NLRP3 inflammasome: structure, molecular activation, and inhibitor-NLRP3 interaction[J]. *Pharmacol Rev*, 2023, 75(3): 487-520.
- [7] ZAHID A, LI B F, KOMBE A J K, et al. Pharmacological inhibitors of the NLRP3 inflammasome[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2538.
- [8] YANG Y, WANG H N, KOUADIR M, et al. Recent advances in the mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its inhibitors[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 128.
- [9] DE BENEDETTI F, GATTORNO M, ANTON J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(20): 1908-1919.
- [10] LI H, GUAN Y L, LIANG B, et al. Therapeutic potential of MCC950, a specific inhibitor of NLRP3 inflammasome[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 928: 175091.
- [11] BAKHSHI S, SHAMSI S. MCC950 in the treatment of NLRP3-mediated inflammatory diseases: latest evidence and therapeutic outcomes[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 106: 108595.
- [12] DAI Z, CHEN X Y, AN L Y, et al. Development of novel tetrahydroquinoline inhibitors of NLRP3 inflammasome for potential treatment of DSS-induced mouse colitis[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(1): 871-889.
- [13] WANG L, ZHAO X Q, DING J W, et al. Oridonin attenuates the progression of atherosclerosis by inhibiting NLRP3 and activating Nrf2 in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(4): 1993-2005.
- [14] HE H B, JIANG H, CHEN Y, et al. Oridonin is a covalent NLRP3 inhibitor with strong anti-inflammasome activity[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2550.
- [15] 徐博, 王茂楠. 冬凌草甲素对 DSS 诱导的小鼠溃疡性结肠炎的保护作用[J]. *吉林医学*, 2023, 44(5): 1148-1151.
- [16] BELLOTTI P, ROGGE T, PAULUS F, et al. Visible-light photocatalyzed *peri*-(3 + 2)cycloadditions of quinolines[J]. *J Am Chem Soc*, 2022, 144(34): 15662-15671.
- [17] LI M, WANG C H, YE S, et al. Discovery of novel oridonin sulfamide derivatives as potent NLRP3 inhibitors by a visible-light photocatalysis-enabled peripheral editing[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2024, 99: 129621.
- [收稿日期] 2024-01-21 [修回日期] 2024-04-13
[本文编辑] 李春德