

小檗碱的结构修饰及其衍生物的降脂作用研究进展

尹梦轩¹, 肖桂芝², 赵翔翔¹, 邓雁如^{1*}, 牟佳佳^{1*}

(1. 天津中医药大学 中药学院, 天津 301617; 2. 天津药物研究院有限公司, 天津 300301)

摘要:高脂血症是现代社会高发的代谢性疾病,其临床治疗主要依赖于他汀类药物及降脂中药。小檗碱作为一种源于中药的季铵异喹啉类生物碱,近年来在降脂领域展现出良好的应用潜力。然而,小檗碱水溶性差且生物利用度低,限制了其临床转化与应用。因此,研究者们通过结构修饰策略,对小檗碱开展了多元化结构优化,旨在提高其衍生物的降脂活性。本文作者系统综述了小檗碱的结构修饰方法、衍生物的降脂活性以及相应的构效关系,以期为开发具有小檗碱母核的新型降脂药物提供理论参考和实践指导。

关键词:小檗碱;小檗碱衍生物;结构修饰;降脂作用;构效关系

中图分类号:R914

文献标志码:A

高脂血症是一类常见的代谢性疾病,近年来随着人们生活质量的提高,逐渐成为现代人普遍面临的健康问题^[1]。血脂异常的主要机制为脂肪代谢紊乱或脂质转运功能异常,进而导致血脂或脂蛋白水平失衡,主要表现为总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)升高,以及高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)降低^[2]。若未能及时有效干预,高脂血症可能诱发一系列严重的并发症^[3],对身体健康造成极大威胁。当前,高脂血症的治疗策略首选是对生活方式进行干预和对饮食习惯进行调整。然而,当这些措施无法达到预期效果时,药物治疗则成为必要手段^[4]。在临床常用的降脂药物中,他汀类药物应用最为广泛^[5],可显著降低血脂水平,但其可引起胃肠道反应、肝功能异常以及横纹肌溶解等不良反应,因而限制了其临床应用^[6]。

中药有效成分降脂作用温和持久,不良反应相对较少,在高脂血症的治疗中展现出独特优势^[7]。其多样化的活性成分可通过不同作用机制发挥降脂作用,如促进脂质代谢、抑制胆固醇合成、调节脂蛋白转运相关基因表达等^[8]。从中药中筛选并开发降脂有效成分,不仅有助于发掘传

统中药的现代价值,还能为降脂治疗提供更多天然、安全的药物选择,同时为开发新型、高效的降脂药物提供新的思路 and 方向。

小檗碱(berberine,图1)是一种源于中药的季铵异喹啉类生物碱^[9-10],主要存在于毛茛科(Ranunculaceae)植物黄连(*Coptis chinensis* Franch.)、芸香科(Rutaceae)植物黄檗(*Phellodendron chinense* Schneid.)和小檗科(Berberidaceae)植物小檗(*Berberis thunbergii* DC.)的根、根茎、茎和树皮中^[11-12]。该化合物具有抗氧化^[13]、抗菌^[14]、抗肿瘤^[15]、抗炎^[16]、抗病毒^[17]和抗糖尿病^[18]等多种生物活性,被广泛应用于中医药领域。

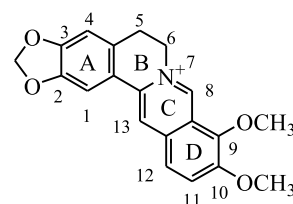


Figure 1 The structure of berberine

近年来,其降脂作用备受关注,研究证实小檗碱具有抗高脂血症和降低外源性胆固醇的作用,进而对动脉粥样硬化等心血管疾病起到防治作

收稿日期:2024-07-17

基金项目:国家自然科学基金项目(82274221,82274236)

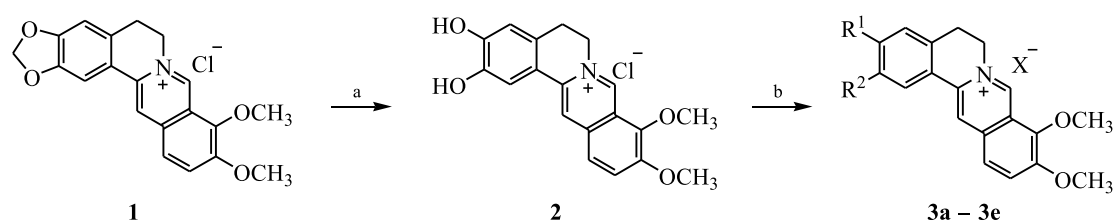
作者简介:尹梦轩(2000-),女(汉族),四川绵竹人,硕士研究生,E-mail:15883400898@163.com; *通信作者:邓雁如(1963-),女(汉族),江西宜春人,博士,教授,主要从事中药有效成分的提取、分离及药效物质基础研究,E-mail:dyanru@sina.com; 牟佳佳(1981-),女(汉族),山东烟台人,博士,副教授,主要从事中药有效成分的结构修饰研究,E-mail:moujiajia66@163.com。

用^[19]。小檗碱降脂的作用机制主要有:1)上调低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)表达,增强机体对低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)的清除能力^[20];2)阻断磷酸腺苷激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路,抑制肝脏脂质合成^[21];3)抑制脂肪细胞分化,减少脂肪组织的形成和积累^[22]。然而,小檗碱因药物代谢动力学性质欠佳、口服生物利用度低等缺陷,限制了其临床应用。为了提高小檗碱的降脂效果,研究者们通过结构修饰策略对其进行了优化,所得衍生物的降脂活性有所增强。本文作者将系统梳理小檗碱的结构修饰策略、衍生物的合成方法和降脂活性,分析总结小檗碱衍生物降脂活性的构效关系,旨在为深入探究小檗碱类化合物的降脂机制,开发新型高效的降脂药物提供有力的科学依据和实验参考。

1 小檗碱的结构修饰及降脂活性

1.1 对小檗碱 A 环的修饰

在肝细胞表面,LDLR 的表达调控着人体血液中 LDLC 的平衡状态,确保 LDL 能够将胆固醇有效转运至胆固醇需求细胞^[23]。鉴于小檗碱能够显著上调肝脏中 LDLR 的表达,其具备开发为降胆固醇药物的潜力^[24]。小檗碱 A 环上存在亚甲二氧基取代基,Song 课题组探索了 A 环 C-2 和 C-3 位取代基的变化对小檗碱生物活性的影响^[25]。该研究按照图 2 所示路线合成了系列目标化合物 **3a**~**3e**。生物活性研究结果显示,所有衍生物对 LDLR 表达的调控作用均较弱(表 1)。这一结果表明,对小檗碱 A 环 C-2 和 C-3 位进行结构修饰,会部分或完全削弱其对 LDLR 表达的上调效应。由此可推断,C-2 和 C-3 位的亚甲二氧基是小檗碱上调 LDLR 表达的关键结构部分,不可或缺。



Reagents and conditions: a) phloroglucinol, 60% H_2SO_4 , 90–95 °C; b) RX , NaOH , CH_3OH , reflux.

Figure 2 Synthetic route to compounds **3a**–**3e**

Table 1 The structures and activities on LDLR expression of compounds **3a**–**3e**

Compd.	R^1	R^2	X	LDLR mRNA ^a /(5.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
3a	OH	OCH_3	I	1.0 ± 0.1
3b	OH	OC_2H_5	Br	0.9 ± 0.1
3c	OCH_3	OCH_3	I	0.8 ± 0.1
3d	$\text{O}-n\text{-C}_3\text{H}_7$	$\text{O}-n\text{-C}_3\text{H}_7$	Br	0.9 ± 0.1
3e	OCH_2Ph	OCH_2Ph	Br	1.0 ± 0.1
berberine	–	–	–	2.2 ± 0.3

a: The level of LDLR mRNA in cells of the untreated group was defined as 1.

除在 A 环上进行结构修饰,Song 课题组进一步开展了 A 环和 D 环同步修饰研究^[26]。该研究以不同取代的苯甲醛为起始原料,按照图 3 所示合成路线,通过引入甲氧基、羟基和苄氧基等不同苯环取代基,首次合成了 12 个 A 环和 D 环双重修饰的小檗碱衍生物(**9**)。结构分析表明,该系列衍生物的 A 环取代基与小檗碱差异显著,而 D 环则保留着小檗碱类生物碱 C-9 位和 C-10 位的

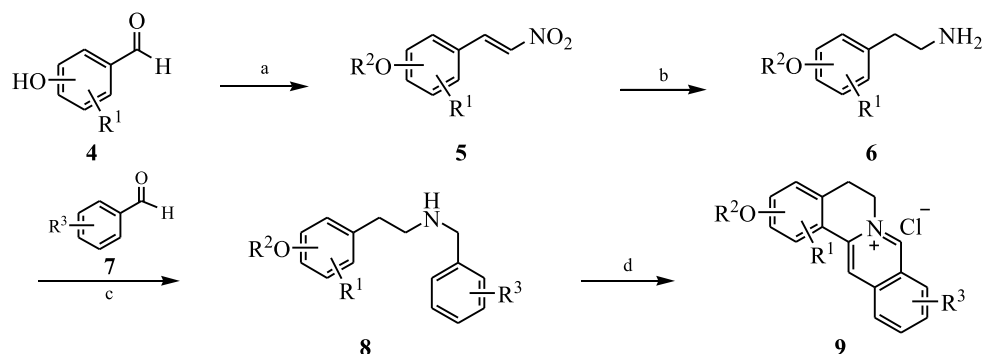
甲氧基或 C-10 位和 C-11 位的甲氧基或 C-10 位的羟基结构不变。生物活性测定结果表明,当 A 环亚甲二氧基改变后,化合物对 LDLR 表达的上调作用普遍下降。该结果与前述单一 A 环修饰的研究结论一致。值得注意的是,其中化合物芬氏唐松草定碱(thalifendine,图 4)因 A 环保留亚甲二氧基结构,且 D 环引入 9-甲氧基和 10-羟基,不仅可上调 LDLR mRNA 的转录水平,增加

LDLR 基因表达,还能上调胰岛素受体 (insulin receptor, InsR) mRNA 的表达量,提高 InsR 基因活性。此外,化合物 **10**(图4)虽然 A 环缺失亚甲二氧基结构,但通过 2-苄氧基和 3-甲氧基的双取代修饰,同样可增加 LDLR 和 InsR 的基因表达水平。 $10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 浓度下,LDLR mRNA 相对表达量为 (1.5 ± 0.2) , InsR mRNA 相对表达量为 (1.7 ± 0.1) 。

后续研究中,Song 课题组仍采用图3所示合成路线成功合成了14个新型小檗碱或假小檗碱衍生物,并系统测定了该系列衍生物激活 AMPK 通路和上调 LDLR 基因表达的活性^[27]。活性评价结果显示,与前述研究结果一致,A 环改造的小檗碱衍生物活性几乎完全丧失。而 A 环保留亚

甲二氧基的假小檗碱(pseudoberberine,图4)上调 LDLR 基因表达的活性优于小檗碱,在 $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下,两者的 LDLR mRNA 相对表达量分别为 (3.23 ± 0.50) 和 (2.35 ± 0.30) 。同时,假小檗碱可以时间依赖性和剂量依赖性的方式激活 AMPK 信号通路,其激活活性与小檗碱相近 ($10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下,两者相较于空白对照组的 p-AMPK α /AMPK α 比值分别升高到 2.6 倍和 3.2 倍)。基于上述活性特征,假小檗碱可以作为多靶点候选化合物,用于后续深入的活性评价及机制研究。

综合上述研究结果可得出结论:小檗碱 A 环的亚甲二氧基是其发挥降脂活性的必需基团,对该基团进行改造通常会削弱甚至丧失降脂活性。



Reagents and conditions: a) i. BnBr, K_2CO_3 , DMF, 4 h; ii. CH_3NO_2 , CH_3NH_2 , MeOH, 4 h; b) i. NaBH_4 , 1,4-dioxane, reflux, 2 h; ii. Zn, HCl; c) i. 100°C , 8 h; ii. NaBH_4 , MeOH, reflux, 5 h; d) i. glyoxal, formic acid, CuSO_4 , HCl, 100°C , 5 h; ii. MeOH/ H_2O , CaO, r. t., 2 h; iii. MeOH/HCl, r. t., 0.5 h.

Figure 3 Synthetic route to berberine derivative **9**

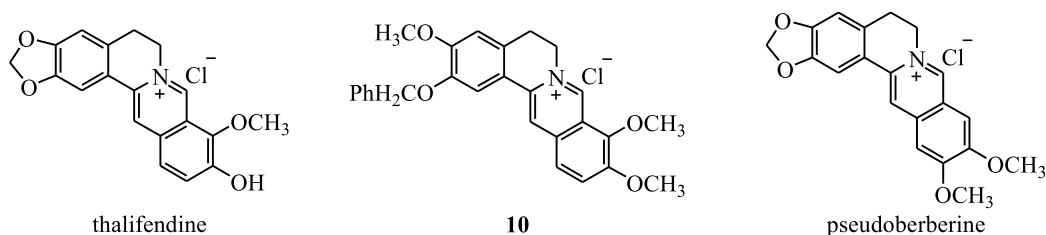


Figure 4 The structures of thalifendine, compound **10** and pseudoberberine

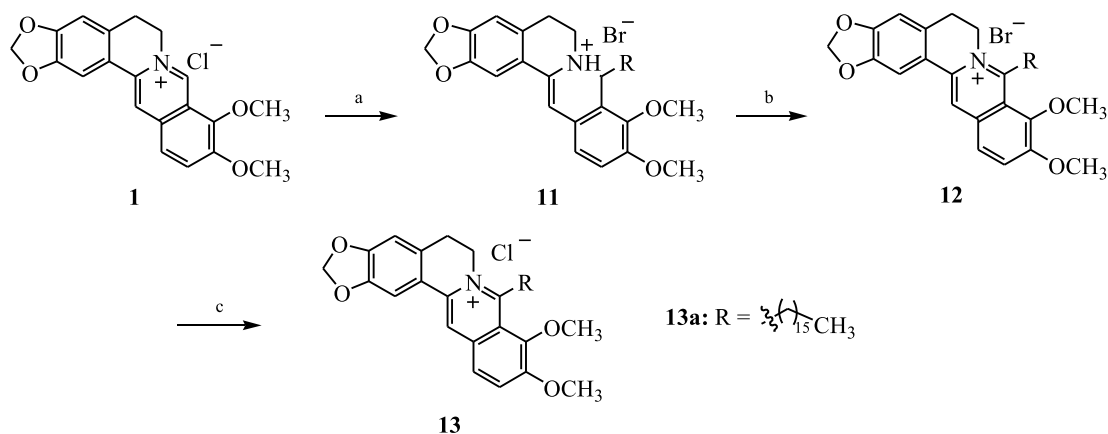
1.2 对小檗碱 C 环的修饰

对小檗碱 C 环进行结构修饰亦是改善其降脂活性的重要策略。Li 课题组针对小檗碱 C 环 C-8 位开展烷基化修饰研究,成功合成了一系列 C-8 位长链烷基取代的小檗碱衍生物(**13**,脂肪链碳链长度为 10~20 个碳,图5)^[28]。体外降脂活性评价结果表明,随着 C-8 位脂肪链长度的增加,该系列化合物对羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶

(hydroxy methylglutaryl coenzyme A reductase, HMGR) 的抑制活性逐渐增强,同时 LD_{50} 显著升高。其中化合物 **13a** 活性最优,在 $8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下对 HMGR 的抑制率达 $(42.7 \pm 2.7)\%$,显著优于阳性对照药洛伐他汀的 $(20.2 \pm 1.4)\%$ 。但当脂肪链长度超过最优范围后,化合物的 HMGR 抑制活性随碳链延长呈下降趋势。动物体内降脂活性评价结果表明,该系列衍生物均能不同程度

调节高脂模型动物的血脂水平。其中,化合物 **13a** 的体内降脂活性仍最优,在 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量下,其降 TG 和 LDLC 的效果与 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量的洛伐他汀相当,可使模型动物 TG 水平稳定在 $(1.58 \pm 0.39) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,LDLC 水平稳定

在 $(2.02 \pm 0.44) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。此外,化合物 **13a** 还可以修复因长期高脂高胆固醇饮食诱导的模型动物肝脏损伤。因此,化合物 **13a** 具备开发为新型降脂药物的潜力。

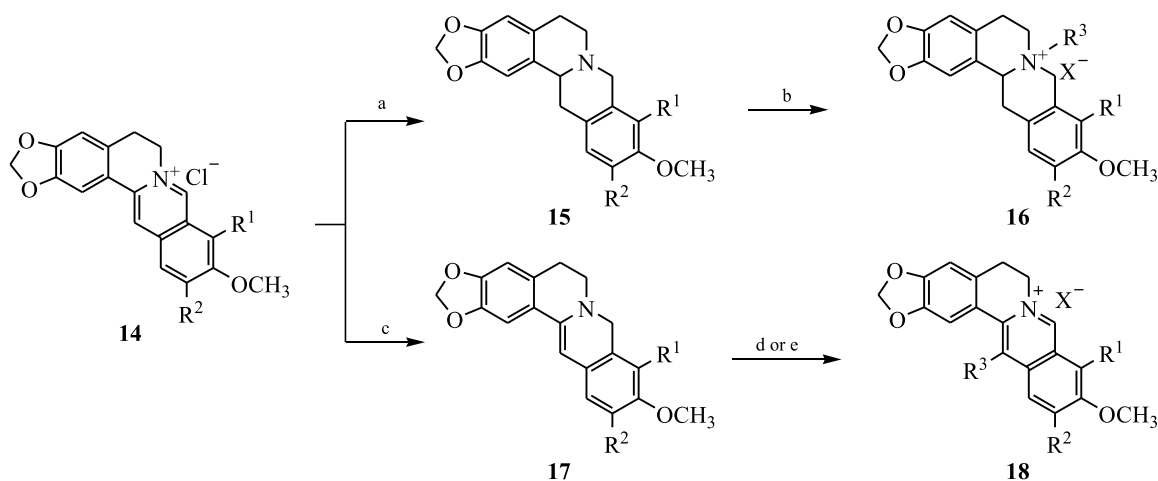


Reagents and conditions: a) RMgBr , THF, N_2 ; b) Br_2 , AcOH, reflux; c) AgCl , MeOH.

Figure 5 Synthetic route to 8-alkyl berberine derivatives

除对 A 环进行结构修饰外, Song 课题组同步开展了对小檗碱 C 环 N-7 位和 C-13 位的结构修饰研究^[25]。该课题组以氯化小檗碱或假小檗碱为先导化合物, 分别采用图 6 所示合成路线成功合成了 9 个 N-7 位取代小檗碱衍生物(**16**)及 10 个新型小檗碱 13-烷基化衍生物(**18**)。LDLR 表

达调控活性评价结果表明, 所有 N-7 位及 C-13 位修饰衍生物的活性均显著低于其对应的先导化合物。进一步分析表明, N-7 位取代基无论侧链空间位阻大或小, 均会破坏化合物的平面结构, 进而导致其降脂活性下降。因此, 在小檗碱 C 环 N-7 位或 C-13 位引入供电子基, 均会导致降脂活性下降。



Reagents and conditions: a) NaBH_4 , K_2CO_3 , 80% EtOH, reflux; b) RX , K_2CO_3 , CH_3CN , reflux; c) NaBH_4 , K_2CO_3 , MeOH, r. t.; d) RCHO , AcOH, 80% EtOH, 85–95 °C; e) PhCH_2Br , NaI, CH_3CN , r. t., reflux, NBS.

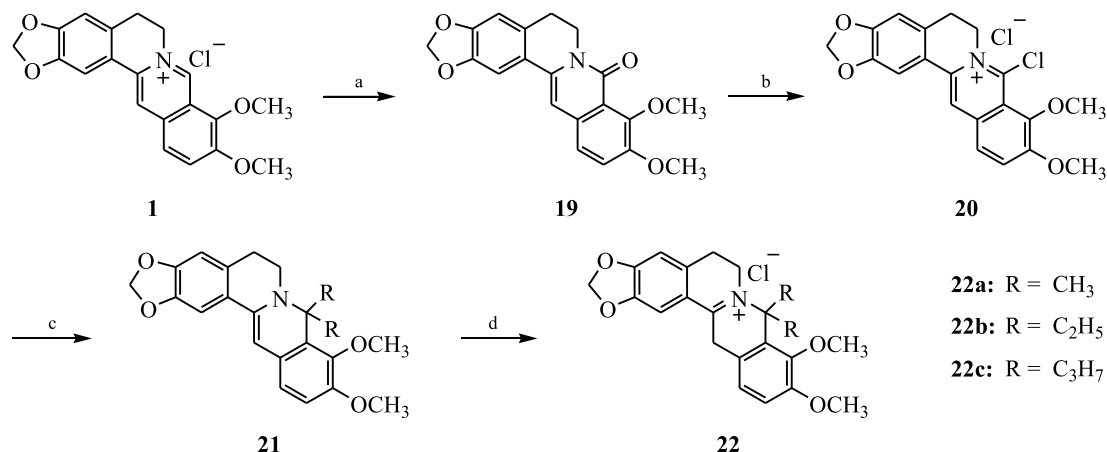
Figure 6 Synthetic routes to N-7 and C-13 substituted berberine derivatives

Hu 课题组针对小檗碱及二氢小檗碱生物利用度低、稳定性欠佳等缺陷, 采用图 7 所示合成路线, 通过在小檗碱 C 环的 C-8 位引入适宜链长的烷基, 成功阻断二氢小檗碱的芳香化进程, 设计并合成了 8,8-二烷基二氢小檗碱盐酸盐衍生物

(**22**)^[29]。该策略显著改善了衍生物的水溶性、耐酸性及生物利用度等理化性质。体内过程研究结果显示, 化合物 **22a** 的生物利用度和稳定性均显著优于先导化合物小檗碱和二氢小檗碱。在 SD 大鼠体内实验中, 化合物 **22a** 以 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂

量给药时,生物利用度达 10.03%,远高于二氢小檗碱 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量下 2.65% 的生物利用度。且在大鼠血浆中未检测到小檗碱或者二氢小檗碱,说明其在血浆环境中具有较好稳定性。生物活性实验表明,化合物 **22a** 兼具降糖活性与降脂

效应,可显著减少饮食诱导肥胖大鼠组织中 TG 积累。在 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量连续给药五周后,可使模型大鼠组织 TG 水平降低 38%。该研究结果为相关代谢性疾病(如肥胖合并糖尿病、高脂血症)的治疗提供了新的实验依据与药物研发方向。



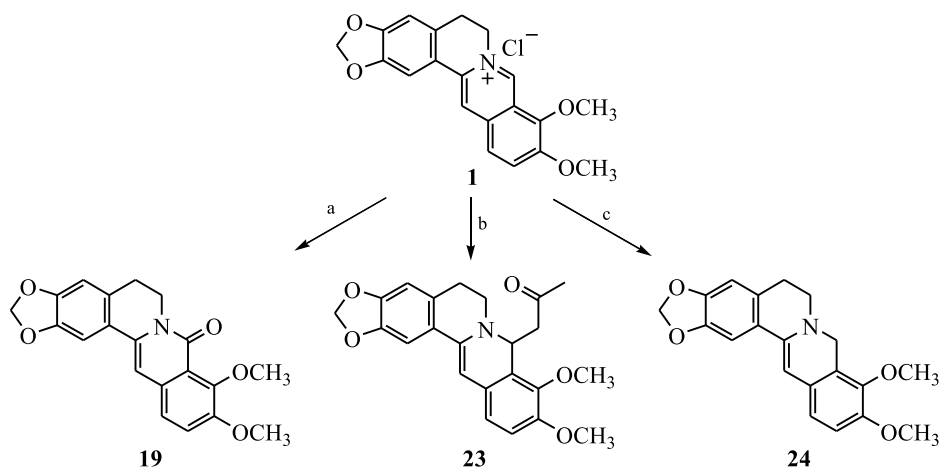
Reagents and conditions: a) 20% KOH; b) POCl₃; c) RMgCl; d) HCl/EtOAc.

Figure 7 Synthetic route to 8,8-dialkyl berberine derivatives

Xiao 课题组在开展小檗碱 D 环 C-9 位结构修饰的过程中,同步合成了 3 个 C 环修饰的小檗碱衍生物 **19**、**23**、**24**(图 8)^[30]。该课题组以 3T3L 脂肪细胞和 HepG2 肝癌细胞为评价模型,系统测定了 3 种化合物在调节 TC、TG、LDLC 水平以及升高 HDLC 水平方面的活性。评价结果显示,化合物 **24** 的脂溶性相对于小檗碱显著提高。在 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度下,该化合物可显著降低 3T3L 细胞和 HepG2 细胞内 TC 水平,抑制率分别达 78% 和 40%。此外,其还能降低 3T3L 细胞内 LDLC 的含量(抑制率 38%),并升高 HepG2 细胞中 HDLC 的含量(升

高率 79%)。值得注意的是,所有 3 个 C 环修饰衍生物对细胞 TG 水平均无明显调控作用。作为二氢小檗碱类衍生物,化合物 **24** 展现出良好的降脂潜力,其构效关系及作用机制值得进一步研究。

综合上述研究结果可得出结论:小檗碱 C 环 N-7 位的季铵结构和母核四个环系的平面结构是其发挥降脂活性的必需结构要素。在 C-8 位引入亲脂性取代基的部分氢化的小檗碱衍生物,可通过改善生物利用度提高降脂活性。而在 C-13 位引入供电子取代基时,会降低 N-7 位季铵的电负性,进而导致降脂活性下降。



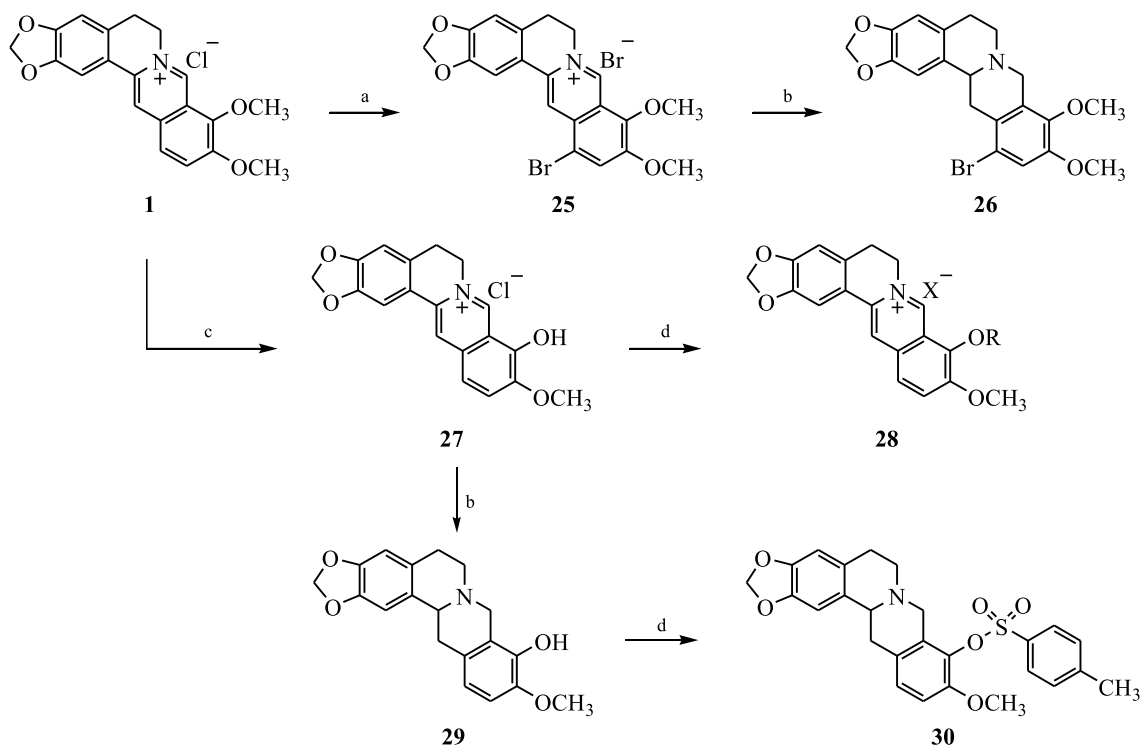
Reagents and conditions: a) DMSO, NaOH, 50 – 60 °C, 12 h; b) $5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaOH aqueous solution, acetone, 2 h; c) NaBH₄, pyridine, 2 h.

Figure 8 Synthetic routes to compounds 19, 23 and 24

1.3 对小檗碱 D 环的修饰

小檗碱的 D 环是其降脂活性修饰的关键位点。研究表明,将 D 环 C-9 位羟基游离,可作为一个灵活的“游离臂”,用于连接不同的结构片段,从而有望改善母核的生物利用度并提高体内疗效。基于此,Nechepurenko 等^[31]对 C 环进行保留或者还原修饰后,分别对 D 环 C-9 位和 C-12 位进行了结构衍生化,成功获得化合物 **25** ~ **30** (图 9)。体内外降脂活性评价结果显示,C 环还

原型化合物 **26** 和 **29** 上调 HepG2 细胞 LDLR mRNA 表达的能力优于对应的 C 环芳环化合物 **25** 和 **27**,在 $20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 浓度下,各化合物上调值分别为 1.2 (**25**)、2.1 (**26**)、1.0 (**27**)、2.8 (**29**)。此外,化合物 **30** 和 **26** 的降脂活性最为突出,在 $100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 剂量下连续给药 4 天,可分别使 Triton WR1339 诱导的高脂血症大鼠 TC 水平降低 33% 和 27%,TG 水平降低 25% 和 26%,为降脂药物的研发提供了潜在的候选化合物。



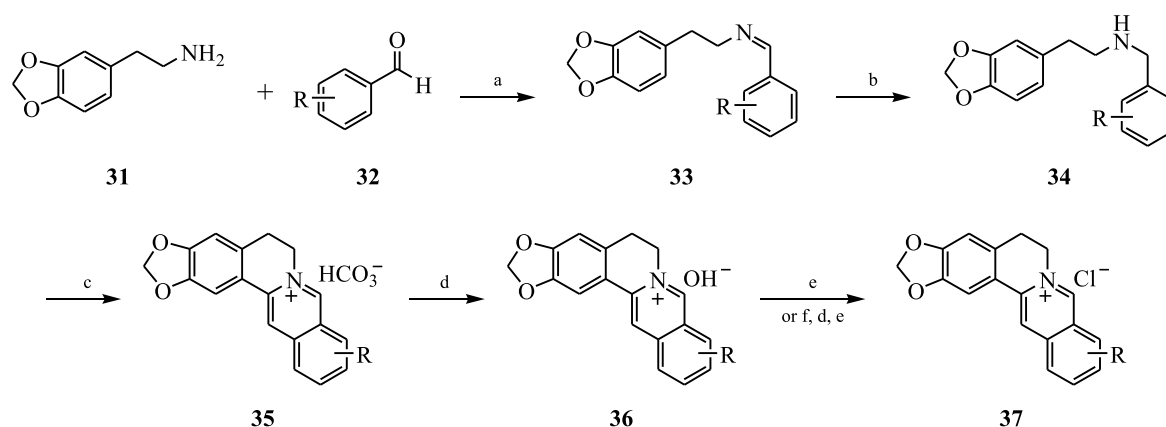
Reagents and conditions: a) Br_2 , AcOH, 120°C ; b) NaBH_4 , MeOH, r. t.; c) 30 mmHg, 190°C , 15 min; d) *p*-TsCl, NEt_3 , CH_2Cl_2 , r. t. .

Figure 9 Synthetic routes to compounds **25** – **30**

Song 课题组在完成小檗碱 A 环和 C 环结构修饰研究的基础上,进一步开展了小檗碱 D 环取代基的修饰研究^[32]。该课题组按照图 10 所示的合成路线,合成了 19 个 D 环 C-9 ~ C-12 位由不同烷氧基取代的小檗碱衍生物(**37**)。通过体外活性评价考察了该系列化合物对 LDLR 基因表达的上调作用,结果表明,D 环具有邻二甲氧基取代结构的衍生物展现出更优的活性。其中,假小檗碱的 LDLR 基因表达上调活性最佳,约为小檗碱的 1.6 倍。该结果与该课题组前期研究结论一致,提示假小檗碱可以作为潜在的降脂候选化合物进行进一步的动物实验研究。

此外,该课题组按照图 3 所示合成路线,在小

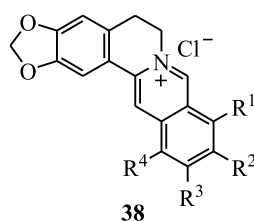
檗碱 D 环 C-9 ~ C-12 位上引入甲氧基、乙氧基或者卤素,合成了一系列化合物(表 2),并通过体外实验考察了其对于 HepG2 细胞 LDLR mRNA 表达的影响^[27]。结果表明,所有化合物的 LDLR mRNA 上调活性均弱于小檗碱。结合上述以及前期实验结果可推断,C-9 和 C-10 位双甲氧基取代,或 C-10 和 C-11 位双甲氧基取代是维持小檗碱类化合物 LDLR 上调活性的必需结构特征。进一步考察该系列化合物和小檗碱的代谢产物对 AMPK 的激活活性,结果显示所有化合物的 AMPK 的激活活性仍弱于小檗碱。综上所述,对 D 环进行简单的取代基替换无法提高小檗碱衍生物的降脂活性。



Reagents and conditions: a) 100 °C, 8 h; b) NaBH₄, MeOH, reflux, 5 h; c) glyoxal, formic acid, CuSO₄, HCl, 100 °C, 5 h; d) MeOH, H₂O, CaO, r. t., 2 h; e) EtOH, HCl, r. t., 0.5 h; f) DMF, K₂CO₃, RBr, r. t., 2 h.

Figure 10 Synthetic route to C-9 – C-12 alkoxy groups substituted berberine derivatives

Table 2 The structures of compounds 38a – 38f



Compd.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
38a	H	OCH ₃	OC ₂ H ₅	H
38b	H	-OCH ₂ O-		H
38c	Cl	OCH ₃	OCH ₃	H
38d	Cl	OCH ₃	H	H
38e	F	OCH ₃	H	H
38f	OH	OCH ₃	H	Br

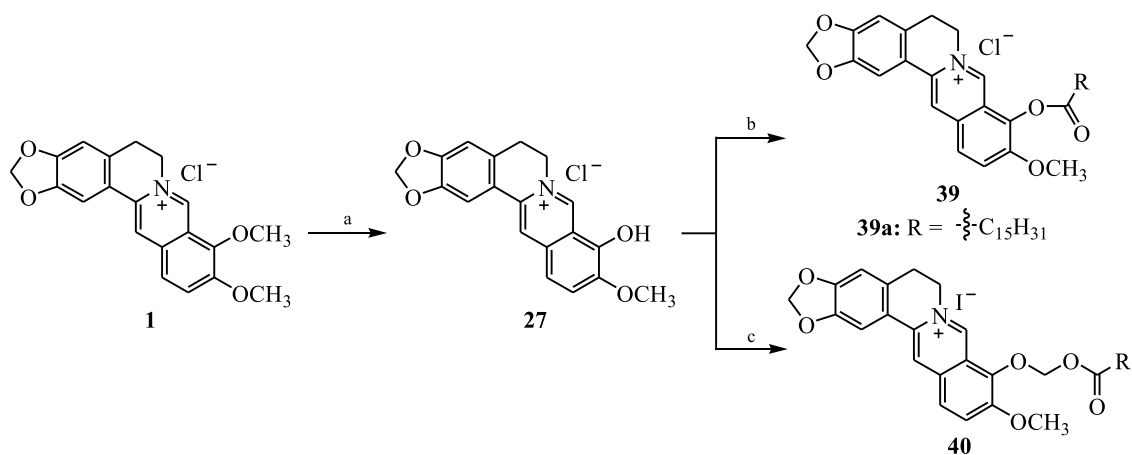
小檗碱经肝脏首过代谢后,产生四种主要代谢产物,分别是小檗红碱(27)、芬氏唐松草定碱、二亚甲基小檗碱(2)和药根碱。体外活性评价结果显示,在上述四种代谢产物中,27上调 LDLR mRNA 表达的活性最强,但仍不及小檗碱。为提高化合物 27 的亲脂性和生物利用度, Song 课题组以其为母核,按照图 11 所示合成路线,在 D 环 C-9 位进行酯化或醚化修饰,设计并合成了两类前药衍生物(39, 40),并进行了系统的理化性质表征和生物学活性评价^[33]。其中, C-9 位为棕榈酸酯的化合物 39a 表现出适中的脂水分配系数和血液水解速率,理化性质契合前药设计理念。SD 大鼠体内降脂活性实验结果表明,化合物 39a 在 100 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 剂量下连续给药 28 天,对 TC 和 LDLC 的降低率分别达 35.8% 和 45.5%,与小檗

碱相当。同时,安全性评价结果显示,该化合物对大鼠肝肾功能无明显损伤,具有良好的体内安全性。综上,前药设计策略能改善小檗碱的体内药物代谢动力学特性并提高生物利用度。该研究发现为进一步优化小檗碱类药物的降脂活性提供了重要的科学依据与研究方向。

黄连和黄芩是中药复方中具有显著药效的常用配伍药材,其主要药效物质分别为小檗碱和黄芩素(baicalin)。研究证实,二者联合应用时,可产生协同增效作用,显著提升临床治疗效果^[34-35]。基于这一经典配伍原理, Hao 等^[36]依据图 12 所示合成路线,在小檗碱的 C-9 位酚羟基氧上引入脂肪链连接臂,通过该连接臂与黄芩素分子偶联,成功合成了全新的化合物 42。体外生物活性评价结果表明,化合物 42 对 3T3-L1 脂肪细

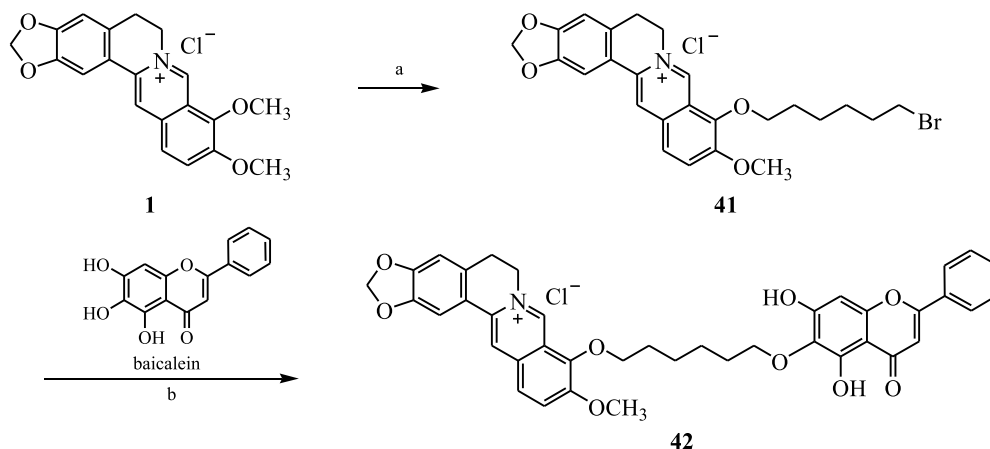
胞增殖/分化的抑制活性优于两种阳性对照小檗碱和黄芩素,三者的 IC_{50} 值分别为 (9.42 ± 0.60) 、 (21.84 ± 1.67) 和 $(29.81 \pm 0.90) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。表

明该偶联物具有更为显著的降脂潜力。该研究结果为中药药效物质的协同作用机制研究以及中药的现代化开发提供了全新的思路和方法。



Reagents and conditions: a) 4 000 – 5 000 Pa, 195 – 210 °C, 15 min; b) RCOCl , pyridine, CH_3CN , reflux, 4 h; c) RCOOCH_2I , K_2CO_3 , CH_3CN , 60 °C, 5 h.

Figure 11 Synthetic routes to compounds 39 and 40



Reagents and conditions: a) 1,6-dibromoethane, DMF, microwave irradiation (400 W), reflux, 15 min, or acetonitrile, 86 °C, 1 h; b) DMF, Et_3N , reflux, microwave irradiation (240 W), 10 min.

Figure 12 Synthetic route to compound 42

采用类似的设计思路, Xiao 课题组以具有特定降脂特性的化合物作为修饰片段, 对小檗碱的 C-9 位进行结构修饰, 合成了 10 个新型降脂化合物 (43, 图 13)^[30], 并基于 3T3L 脂肪细胞和 HepG2 肝癌细胞评价模型考察了目标化合物在降低 TC、TG、LDLC 以及升高 HDLC 方面的作用效果。结果表明, 多数目标化合物的综合降脂活性优于小檗碱, 其中, 化合物 43a、43b 活性最优。在 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度下, 43a 对 3T3L 细胞和 HepG2 细胞 TC 抑制率分别为 67% 和 53%, TG

抑制率分别为 20% 和 70%, 同时对 HepG2 细胞的 LDLC 抑制率为 34%, HDLC 升高率为 64%。43b 对 3T3L 细胞和 HepG2 细胞 TC 抑制率分别为 85% 和 39%, TG 抑制率分别为 5% 和 73%, 对 3T3L 细胞 HDLC 升高率为 50%, 对 HepG2 细胞的 LDLC 抑制率为 58%, HDLC 升高率为 34%。上述研究结果表明, 含有 9-O-肉桂酰基结构的小檗碱类似物在降脂药物开发中具有极大的潜力, 为开发类似小檗碱类降脂药物提供了新的研究方向与物质基础。

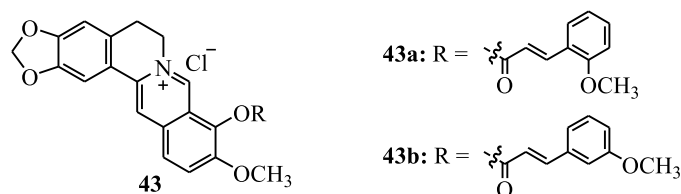
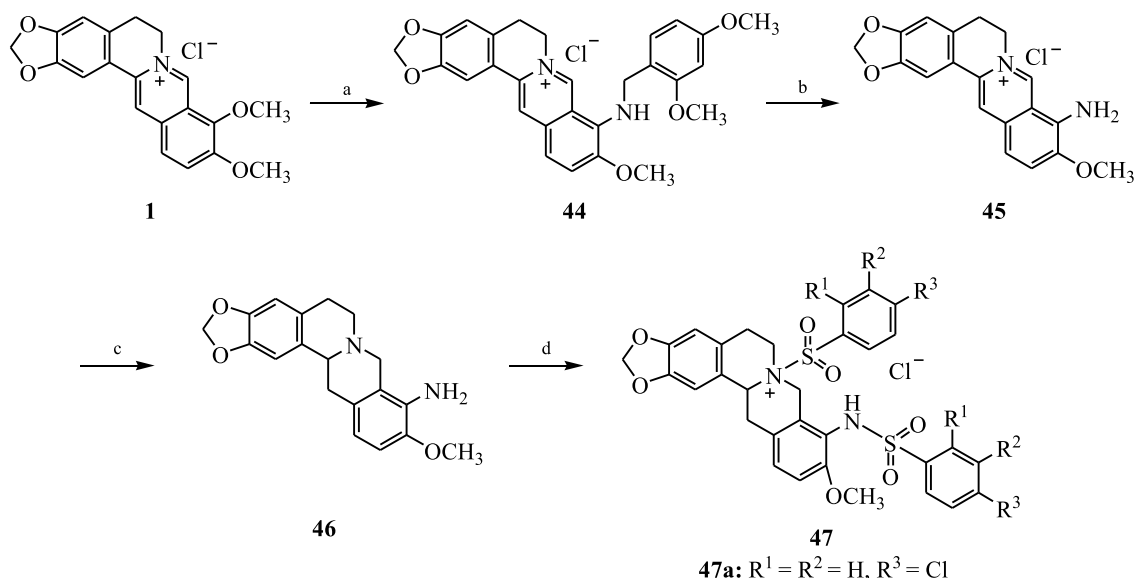


Figure 13 The structures of compounds 43a and 43b

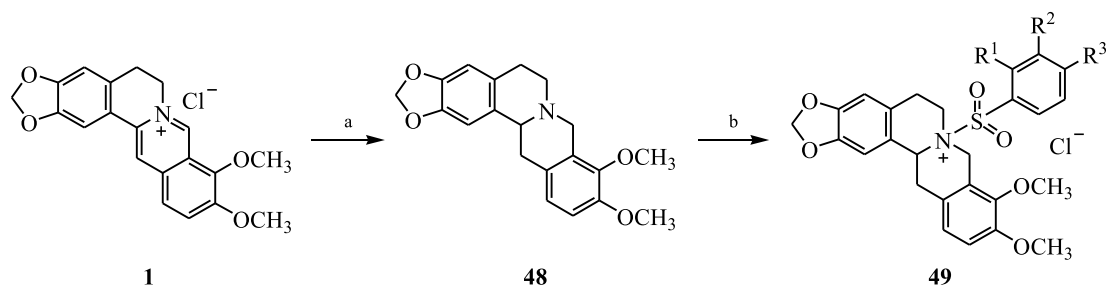
Xiao 课题组分别按照图 14、15 所示合成路线,设计并合成了一系列 7,9-二磺酰基取代的四氢小檗碱衍生物(**47**)^[37]和 7-单磺酰基取代的四氢小檗碱衍生物(**49**)。对上述两个系列化合物进行体外降脂活性评价,结果表明,在 3T3-L1 脂肪细胞和 HepG2 肝癌细胞中,7,9-双磺酰基取代衍生物的降脂效果显著优于 7-单磺酰基取代衍

生物。在 7,9-双取代衍生物中,化合物 **47a** 表现出最佳的降脂效果,在 $10\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下,对 TC 的抑制率超过 60%,对 TG 的抑制率超过 70%,对 LDLC 的抑制率约为 75%,而对 HDLC 的升高率也超过了 50%。**47a** 的各项降脂活性指标均显著高于阳性对照小檗碱组,表明其具有作为新型降脂药物开发的巨大潜力。



Reagents and conditions: a) 2,4-dimethylbenzenemethanamine, 120 °C, 8 h; b) concentrated HCl, MeOH, r. t., 6 h; c) NaBH₄, MeOH, reflux, 1 h; d) SOCl₂, 80 °C, 2 h; Et₃N, CH₂Cl₂, 12 h.

Figure 14 Synthetic route to 7,9-disulfonyl tetrahydroberberine derivatives



Reagents and conditions: a) NaBH_4 , K_2CO_3 , MeOH, 1h; b) K_2CO_3 , CH_3CN , 12 h.

Figure 15 Synthetic route to 7-sulfonyl tetrahydroberberine derivatives

尽管已有研究针对小檗碱 C-9 位开展了多种结构修饰以提高其降脂活性,但受限于取代基的数量和类型,优化成效尚不明显。为了突破这一瓶颈,Zhao 课题组创新性地在小檗碱的 C-8 和 C-9 位引入多个“类药物”片段,成功构建了一个包含 12 600 个分子的结构多样的小檗碱类化合物库^[38]。随后,该课题组基于前期建立的定量构效关系模型,从该化合物库中筛选出 16 个具有潜力的候选化合物。综合考量合成可行性和制备成本后,最终选定 4 个最具开发前景的候选化合物 **50**~**53**(图 16),并对其进行合成和初步活性评价。活性结果表明,含苯磺酰基的化合物 **50** 降脂活性优于小檗碱。基于上述研究结果,该课题组进一步开展结构优化,设计合成了一系列 9-*O*-苯磺酰基小檗碱衍生物和 9-*O*-苯磺酰基四氢小檗碱衍生物^[39]。降脂活性评价结果表明,个别 9-*O*-

苯磺酰基四氢小檗碱衍生物在部分降脂指标上表现出显著活性,但整体降脂效果仍弱于 9-*O*-苯磺酰基小檗碱衍生物。在所有化合物中,**54**(图 16)的降脂活性最优,其在 $10\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下,对 3T3-L1 脂肪细胞和 HepG2 肝癌细胞模型中 TC 的抑制率接近 50%,对 TG 生成的抑制率超过 70%。值得注意的是,在 HepG2 细胞模型中,化合物 **54** 对 LDLC 的抑制率接近 70%,对 HDLC 的升高率超过 75%,表现出优异的综合降脂效果。高血脂 SD 大鼠体内降脂实验结果表明,化合物 **54** 在 $15\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 剂量下连续给药 40 天,可使大鼠血液中 TC 降低 19.6%,TG 降低 34.52%,LDLC 降低 41.49%。延长给药至 80 天,化合物 **54** 组上述三项指标仍优于小檗碱组。综上,化合物 **54** 可作为一种新型小檗碱衍生物候选药物,进行后续降脂作用评价。

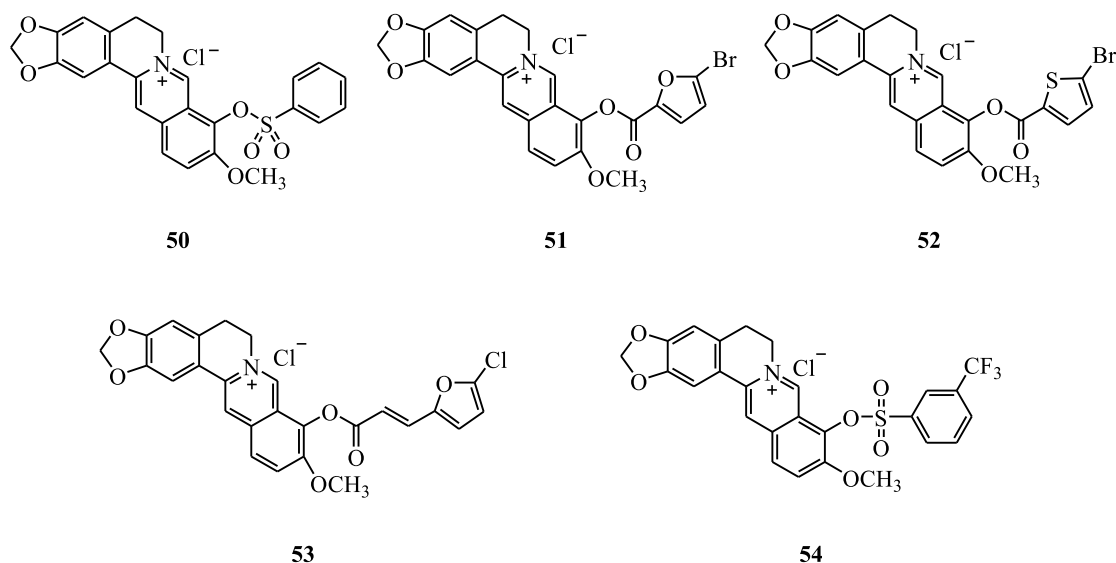
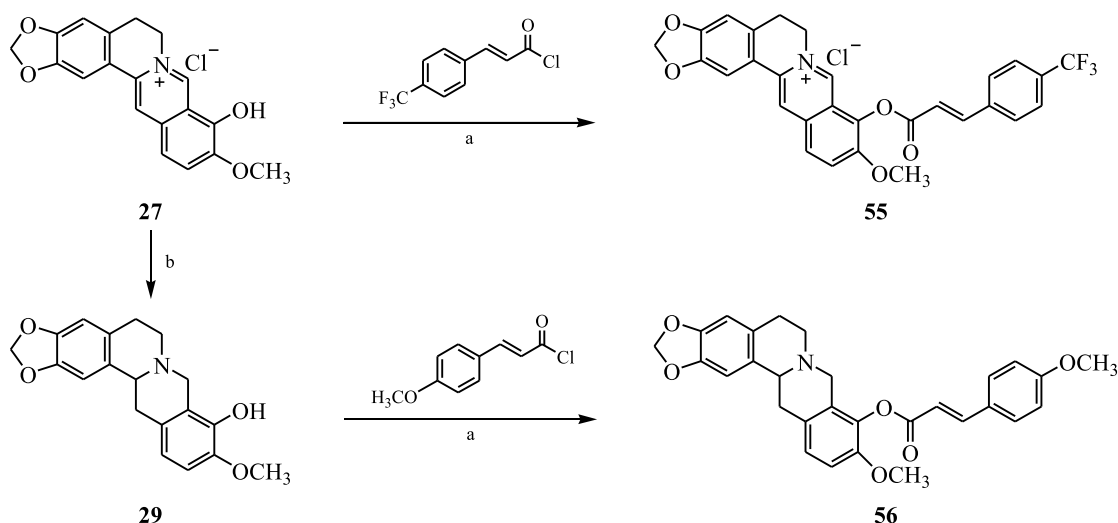


Figure 16 The structures of compounds **50**–**54**

随后,该课题组按照图 17 所示合成路线,成功合成了 9-*O*-肉桂酰小檗碱衍生物 **55** 和 9-*O*-肉桂酰四氢小檗碱衍生物 **56**。降脂活性测试结果表明,化合物 **55** 对 3T3-L1 和 HepG2 细胞 TG 生成具有显著抑制活性,在 $10\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下,其对两种细胞 TG 生成的抑制率分别达到 40.5% 和 76.8%;化合物 **56** 则对上述两种细胞的 HDLC 具有显著的升高作用,升高率分别为 52.6% 和 70.5%^[40]。该实验结果不仅进一步验证了肉桂酰基团在增强小檗碱类化合物降脂活性方面的关

键作用,更为后续降脂药物的开发提供了新的方向。

综合上述研究结果可得出如下结论:D 环是小檗碱降脂活性修饰的核心部位。其中,C-10 和 C-11 位为甲氧基取代的假小檗碱在多项活性评价实验中均展现出优良的降脂活性,而在 C-9 位氧原子上引入可改善脂水分配系数的结构片段或者有降脂潜力的药效团,均可增强小檗碱的降脂活性。



Reagents and conditions: a) CH_3CN , pyridine, $50 - 60\text{ }^\circ\text{C}$; b) NaBH_4 , MeOH , $30 - 40\text{ }^\circ\text{C}$, 5 h.

Figure 17 Synthetic routes to compounds 55 and 56

2 构效关系分析

综上所述,小檗碱降脂活性的结构修饰主要集中于 A 环 C-2 和 C-3 位, C 环 N-7、C-8 位和 C-13 位, 以及 D 环 C-9、C-10、C-11 和 C-12 位。研究表明,小檗碱分子中的四个芳香环平面结构、A 环 C-2 和 C-3 上的亚甲基二氧基以及 C 环 N-7 位的季铵氮原子是其发挥降脂作用的必需结构单元和官能团。因此,对 A 环和 C 环的结构修饰通常难以提高其降脂活性,甚至可能因破坏上述必

需官能团的结构完整性而导致活性丧失。相比之下, D 环的结构修饰是提高小檗碱降脂活性的关键方向,其中 C-9 和 C-10 位或 C-10 和 C-11 位双甲氧基结构的修饰,对提高 LDLR 的活性具有关键作用。与小檗碱相比, C-10 位和 C-11 位含双甲氧基的衍生物通常表现出更高的 LDLR 上调活性。此外,在 C-9 位氧原子上引入适宜的化学基团,不仅可以提高降脂活性,还能优化药物在体内的生物利用度(图 18)。

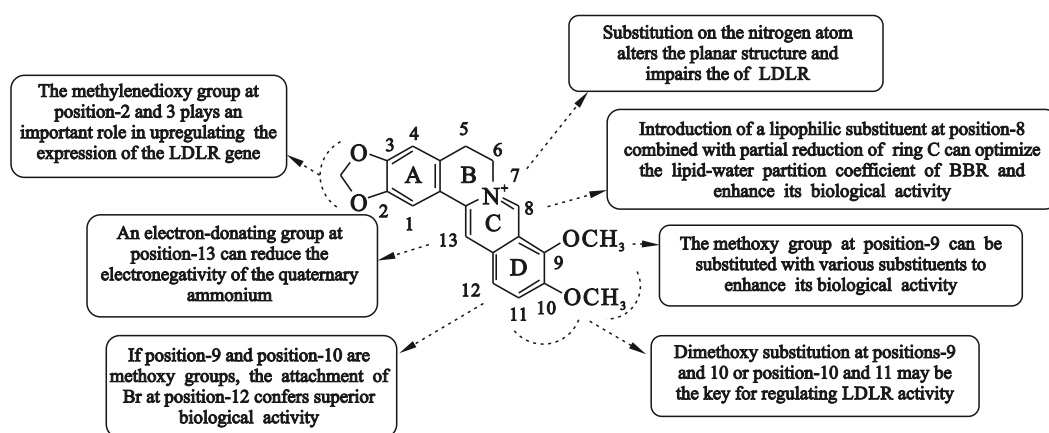


Figure 18 SAR analysis of lipid-lowering effects of berberine derivatives

3 结语

小檗碱是一种天然的季铵异喹啉生物碱,具有显著的抗高脂血症和降低外源性胆固醇作用,因而对动脉粥样硬化等心血管疾病具有潜在的防治价值。然而,小檗碱存在药物代谢动力学性质

欠佳、口服生物利用度低等缺陷,极大限制了其临床应用。为改善小檗碱的降脂效果,研究者们围绕其分子结构开展了一系列结构修饰研究。尽管当前已报道的小檗碱衍生物在降脂活性研究中取得了一定进展,但多数衍生物存在取代基团结构简单、类型单一的问题,且其降脂活性与母体小檗

碱相比无显著提升。鉴于小檗碱 C-9 位是调控其降脂活性的关键可修饰位点,未来的结构修饰可重点围绕以下两个方向展开:其一,将已知降脂药物中的特征药效基团引入小檗碱分子结构中,在丰富取代官能团多样性的同时,提高化合物的成药性;其二,引入结构新颖且脂水分配系数适宜的基团,以改善小檗碱的体内生物利用度。在此基础上,对设计合成的目标化合物进行系统的降脂活性评价,并深入探究其降脂作用机制,从而开发出高效、安全的新型降脂药物。

参考文献:

- [1] GIRI A, O'HANLON D, JAIN N B. Risk factors for rotator cuff disease: a systematic review and meta-analysis of diabetes, hypertension, and hyperlipidemia [J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2023, 66(1): 101631.
- [2] SU X, PENG H, CHEN X, et al. Hyperlipidemia and hypothyroidism [J]. *Clin Chim Acta*, 2022, 527: 61 – 70.
- [3] O'KEEFE J H, BELL D S H. Postprandial hyperglycemia/hyperlipidemia (postprandial dysmetabolism) is a cardiovascular risk factor [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100(5): 899 – 904.
- [4] WANG F R, WANG J, CAI H D, et al. Network pharmacology combined with metabolomics to investigate the anti-hyperlipidemia mechanism of a novel combination [J]. *J Funct Foods*, 2021, 87: 104848.
- [5] ZHENG E, MADURA P, GRANDOS J, et al. When the same treatment has different response: the role of pharmacogenomics in statin therapy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 170: 115966.
- [6] THOMPSON P D, PANZA G, ZALESKI A, et al. Statin-associated side effects [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(20): 2395 – 2410.
- [7] WANG Y L, WANG Z J, SHEN H L, et al. Effects of artesunate and ursolic acid on hyperlipidemia and its complications in rabbit [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 50: 366 – 371.
- [8] MA R T, MA Y Y, QIAO J C, et al. A randomized clinical efficacy trial of Hehui capsule against hyperlipidemia [J]. *Med Nov Tech Dev*, 2022, 16: 100187.
- [9] LI C H, TANG S C, WONG C H, et al. Berberine induces miR-373 expression in hepatocytes to inactivate hepatic steatosis associated AKT-S6 kinase pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 825: 107 – 118.
- [10] LIU J, FAN J Y, ZHOU F L, et al. Berberine combined with formononetin inhibits migration of nasopharyngeal carcinoma cells through the MAPK/ERK1/2 signaling pathway [J]. *J Funct Foods*, 2022, 93: 105088.
- [11] ZHU C P, LI K Q, PENG X X, et al. Berberine a traditional Chinese drug repurposing: its actions in inflammation-associated ulcerative colitis and cancer therapy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1083788.
- [12] ZHU N, CAO X M, HAO P Y, et al. Berberine attenuates mitochondrial dysfunction by inducing autophagic flux in myocardial hypoxia/reoxygenation injury [J]. *Cell Stress Chaperon*, 2020, 25(3): 417 – 426.
- [13] BHATTACHARJEE K, NATH M, CHOUDHURY Y. Berberine is as effective as the anti-obesity drug orlistat in ameliorating betel-nut induced dyslipidemia and oxidative stress in mice [J]. *Phytomedicine Plus*, 2021, 1: 100098.
- [14] KANG S, LI Z W, YIN Z Q, et al. The antibacterial mechanism of berberine against *Actinobacillus pleuropneumoniae* [J]. *Nat Prod Res*, 2015, 29(33): 2203 – 2206.
- [15] REN S, CAI Y Q, HU S F, et al. Berberine exerts anti-tumor activity in diffuse large B-cell lymphoma by modulating c-myc/CD47 axis [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 188: 114576.
- [16] CHEN S H, LI Y P, GU L Q, et al. Evaluation of anticholinesterase and anti-inflammation activities of berberine derivatives [J]. *Chin J Med Chem (中国药物化学杂志)*, 2011, 21(6): 423 – 429.
- [17] SHIN H B, CHOI M S, YI C M, et al. Inhibition of respiratory syncytial virus replication and virus-induced p38 kinase activity by berberine [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 27(1): 65 – 68.
- [18] ZHOU J Y, ZHOU S W, TANG J L, et al. Protective effect of berberine on beta cells in streptozotocin- and high-carbohydrate/high-fat diet-induced diabetic rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 606: 262 – 268.
- [19] PIRILLO A, CATAPANO A L. Berberine, a plant alkaloid with lipid- and glucose-lowering properties: from *in vitro* evidence to clinical studies [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 243(2): 449 – 461.
- [20] KONG W J, WEI J, ABIDI P, et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins [J]. *Nat Med*, 2004, 10: 1344 – 1351.
- [21] BRUSQ J M, ANCELLIN N, GRONDIN P, et al. Inhibition of lipid synthesis through activation of AMP kinase: an additional mechanism for the

- hypolipidemic effects of berberine[J]. J Lipid Res, 2006,47(6):1281–1288.
- [22] YANG Y Q, LIU F L, LU R S, et al. Berberine inhibits adipogenesis in porcine adipocytes *via* AMP-activated protein kinase-dependent and – independent mechanisms [J]. Lipids, 2019, 54 (11/12): 667 – 678.
- [23] YANG F, DU Y, ZHANG J, et al. Low-density lipoprotein upregulate SR-BI through Sp1 Ser702 phosphorylation in hepatic cells [J]. BBA-Mol Cell Biol, 2016, 1861 (9): 1066 – 1075.
- [24] ZHAO W, XUE R, ZHOU Z X, et al. Reduction of blood lipid by berberine in hyperlipidemic patients with chronic hepatitis or liver cirrhosis [J]. Biomed Pharmacother, 2008, 62: 730 – 731.
- [25] LI Y H, YANG P, KONG W J, et al. Berberine analogues as a novel class of the low-density-lipoprotein receptor up-regulators: synthesis, structure-activity relationships, and cholesterol-lowering efficacy [J]. J Med Chem, 2009, 52: 492 – 501.
- [26] WANG Y X, WANG Y P, ZHANG H, et al. Synthesis and biological evaluation of berberine analogues as novel up-regulators for both low-density-lipoprotein receptor and insulin receptor [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19: 6004 – 6008.
- [27] WANG Y X, KONG W J, LI Y H, et al. Synthesis and structure-activity relationship of berberine analogues in LDLR up-regulation and AMPK activation [J]. Bioorg Med Chem, 2012, 20 (22): 6552 – 6558.
- [28] YE X L, HE K, ZHU X K, et al. Synthesis and anti-hyperlipidemic efficiency of berberine-based HMG-CoA reductase inhibitor [J]. Med Chem Res, 2012, 21: 1353 – 1362.
- [29] CHENG Z, CHEN A F, WU F, et al. 8,8-Dimethyldihydroberberine with improved bioavailability and oral efficacy on obese and diabetic mouse models [J]. Bioorg Med Chem, 2010, 18: 5915 – 5924.
- [30] LI D D, YU P, XU H, et al. Discovery of C-9 modified berberine derivatives as novel lipid-lowering agents [J]. Chem Pharm Bull, 2021, 69 (1): 59 – 66.
- [31] NECHEPURENKO I V, BOYARSKIKH U A, KH-VOSTOV M V, et al. Hypolipidemic berberine derivatives with a reduced aromatic ring C [J]. Chem Nat Compd, 2015, 51 (5): 916 – 922.
- [32] YANG P, SONG D Q, LI Y H, et al. Synthesis and structure-activity relationships of berberine analogues as a novel class of low-density-lipoprotein receptor up-regulators [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2008, 18: 4675 – 4677.
- [33] LI Y H, LI Y, YANG P, et al. Design, synthesis, and cholesterol-lowering efficacy for prodrugs of berberubine [J]. Bioorg Med Chem, 2010, 18 (17): 6422 – 6428.
- [34] MA Y, OU T M, HOU J Q, et al. 9-*N*-substituted berberine derivatives: stabilization of G-quadruplex DNA and down-regulation of oncogene c-myc [J]. Bioorg Med Chem, 2008, 16 (16): 7582 – 7591.
- [35] WANG J R, TANAKA T, ZHANG H, et al. Formation and conformation of baicalin-berberine and wogonoside-berberine complexes [J]. Chem Pharm Bull, 2012, 60 (6): 706 – 711.
- [36] HAO M J, LI Y, LIU L X, et al. The design and synthesis of a novel compound of berberine and baicalin that inhibits the efficacy of lipid accumulation in 3T3-L1 adipocytes [J]. Bioorg Med Chem, 2017, 25 (20): 5506 – 5512.
- [37] LI D D, YU P, WANG Z Z, et al. Discovery of 7,9-disulfatetrahydroberberine as novel lipid-lowering agents [J]. ACS Omega, 2020, 5 (48): 30836 – 30848.
- [38] YU P, LI D D, NI J J, et al. Predictive QSAR modeling study on berberine derivatives with hypolipidemic activity [J]. Chem Biol Drug Des, 2018, 91 (4): 867 – 873.
- [39] KONG Y, YI Y J, LIU X Q, et al. Discovery and structural optimization of 9-*O*-phenylsulfonyl-berberines as new lipid-lowering agents [J]. Bioorg Chem, 2022, 121: 105665.
- [40] KONG Y, XING Q Q, TIAN Y X, et al. Design, synthesis, and biological activity of 9-*O*-cinnamoylberberines as novel lipid-lowering agents [J]. Nat Prod Res, 2023, 37 (20): 3452 – 3460.

Progress on the structural modification of berberine and the plasma lipids-lowering effects of its derivatives

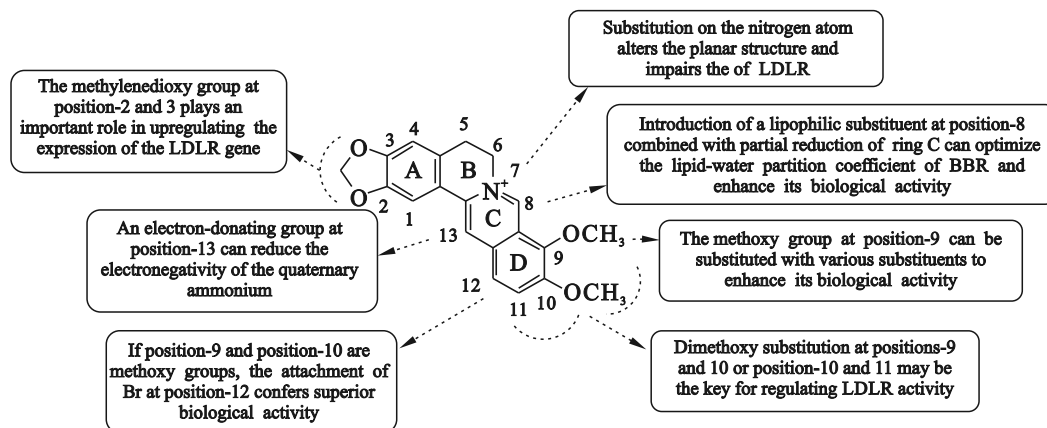
YIN Mengxuan¹, XIAO Guizhi², ZHAO Xiangxiang¹, DENG Yanru^{1*}, MOU Jiajia^{1*}

(1. School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional

Chinese Medicine, Tianjin 301617, China;

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co., Ltd., Tianjin 300301, China)

Abstract: Hyperlipidemia is a highly prevalent metabolic disease in modern society. Its clinical treatment mainly relies on statins and lipid-lowering traditional Chinese medicine. Berberine, as a naturally occurring quaternary ammonium isoquinoline alkaloid, has shown promising application potential in the lipid-lowering field in recent years. However, the poor water solubility and low bioavailability limit its clinical translation and application. Therefore, researchers used diversified structural modification methods to optimize the structure of berberine, in order to enhance its lipid-lowering effect. This review systematically summarized the structural modification methods of berberine, the lipid-lowering effects of its derivatives, and the corresponding structure-activity relationship, aiming to provide theoretical reference and practical guidance for the development of new lipid-lowering drugs with berberine scaffold.



Key words: berberine; berberine derivatives; structural modification; plasma lipids-lowering effects; structure-activity relationship

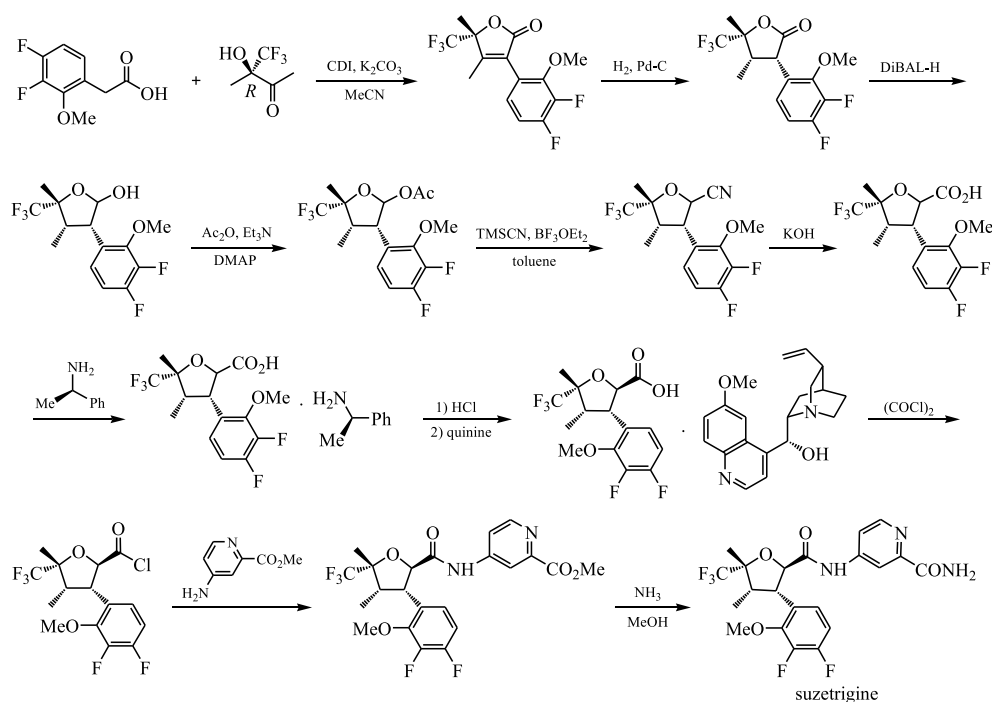
苏泽曲林 (Suzetrigine, Journavx)

苏泽曲林(suzetrigine)是由美国福泰制药(Vertex Pharmaceuticals)研发的一种电压门控型钠离子通道 1.8 (Nav1.8)阻滞剂,于 2025 年 1 月 30 日经美国 FDA 批准上市。作为全球首款上市的选择性 Nav1.8 抑制剂,其不仅是 20 多年来首款全新机制的非阿片类口服镇痛药,更打破了阿片类药物在中至重度疼痛治疗领域长达一个多世纪的垄断,为全球数亿疼痛患者带来“高效止痛且无成瘾风险”的全新选择^[1]。

苏泽曲林的中文化学名称:4-[(2R,3S,4S,5R)-3-

(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-甲酰胺基]吡啶-2-甲酰胺;英文化学名称:4-[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-methoxyphenyl)-4,5-dimethyl-5-(trifluoromethyl)oxolane-2-amido]pyridine-2-carboxamide;分子式: $C_{21}H_{20}F_5N_3O_4$;相对分子质量: 473.4;CAS 登记号:2649467-58-1。

文献[2]报道了苏泽曲林的合成路线:以 3,4-二氟-2-甲氧基苯乙酸为起始原料,经缩合、氢化、还原、氰化、水解、酰氯化-酯化、酰胺化得到苏泽曲林。合成路线如下所示。



苏泽曲林的获批基于腹部整形术(NCT05558410)、拇囊切除术(NCT05553366)两项 III 期随机双盲安慰剂对照试验^[3]。腹部整形术试验中,苏泽曲林组镇痛效果显著优于安慰剂组,疼痛缓解中位时间 119 min 远短于安慰剂组 480 min;拇囊切除术试验中,其止痛效果亦优于安慰剂,疼痛缓解中位时间 240 min,同样短于安慰剂组的 480 min^[4]。苏泽曲林的最常见不良反应是瘙痒、肌肉痉挛、肌酸磷酸激酶升高和皮疹。服用强效 CYP3A 抑制剂的患者禁用该药物,严重肝功能不全患者也应避免使用该药物^[5]。

与苏泽曲林相关的专利有 WO 2022256660、US 20230303497、CN 117838648,这些专利分别对苏泽曲林及其衍生物合成方法、用途、剂型等进行了保护。

参考文献:

[1] US FDA. FDA approved drug products[EB/OL]. [2025 -

01 - 30]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-non-opioid-treatment-moderate-severe-acute-pain>.

[2] Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Process for the synthesis of substituted tetrahydrofuran modulators of sodium channels; WO,2022/256660 A1[P]. 2022 - 12 - 08.

[3] JONES J,CORRELL D J,LECHNER S M,et al. Selective inhibition of Nav 1.8 with VX-548 for acute pain[J]. N Engl J Med,2023,389(5):393 - 405.

[4] BERTOCH T,D'AUNNO D,McCOUN J,et al. Suzetrigine,a nonopioid Nav 1.8 inhibitor for treatment of moderate-to-severe acute pain; two phase 3 randomized clinical trials[J]. Anesthesiology,2025,142(6):1085 - 1099.

[5] OSTEN J D,IMMANI S,TAPLEY T L,et al. Pharmacology and mechanism of action of suzetrigine,a potent and selective Nav 1.8 pain signal inhibitor for the treatment of moderate to severe pain[J]. Pain Ther,2025,14(2):655 - 674.

河南中医药大学 周思远 编译/王彦志 审校