

昆明植物所等在灯台叶生物碱新药系统研究中取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/14049.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

近年来，中国科学院昆明植物研究所在灯台叶生物碱新药系统研究中取得系列进展。2019年，科研人员完成灯台叶总生物碱完成IIa临床试验，显示了其初步的临床有效性。随后，昆明植物所协助企业完成三批合格灯台叶总生物碱的中试生产，围绕灯台叶研究发表了下列论文：

药理药效研究

：昆明植物所博士赵云丽等揭示出灯台叶生物碱体外能明显抑制H1N1、RSV和HSV-1病毒的复制及乙型溶血性链球菌的生长；12.5 mg/kg对H1N1感染小鼠的死亡保护率为67%，肺重指数降低54%；400mg/kg对乙型溶血性链球菌感染小鼠的死亡保护率为40%(*Natural Products and Bioprospecting*

2021)。进一步与广州医科大学团队合作，发现灯台叶生物碱对感染甲型H1N1流感病毒的小鼠表现出显著的死亡保护作用，有效抑制小鼠肺部病毒复制和促炎因子的产生；显著降低感染小鼠肺部的单核细胞来源巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞的比例，抑制肺泡巨噬细胞的耗竭。细胞信号通路分析表明，Toll样受体3(TLR-3)、视黄酸诱导基因蛋白I(RIG-I)等介导的

固有免疫信号通路可能是灯台叶改善流感病毒感染引起肺损伤的关键靶标(*Phytomedicine* 2020,77, 153272)。赵云丽等采用猪胰弹性蛋白酶诱导构建小鼠肺气肿模型，发现灯台叶生物碱能显著降低气道炎症因子(IL-1 β 、IL-11、MCP-1、MMP-12、TGF- β 、VEGF)、纤维连接蛋白、NF- κ B和b连环蛋白(β -catenin)水平，显著增加弹性蛋白含量及B淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2)表达，缓解气流抵抗，减少肺弹性回缩和平衡蛋白酶/抗蛋白酶，抑制肺泡巨噬细胞过度激活(*Journal of Ethnopharmacology*2020, 259,

112949)。赵云丽等研究发现灯台叶生物碱能降低涎液化糖链抗原(KL-6)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase)、转化生长因子- β (TGF- β)、羟脯氨酸(Hydroxyproline)及I型胶原蛋白及丙二醛等氧化应激，抑制肺部炎症，进而显著改善肺部病变，抑制基质金属蛋白酶-1及转化生长因子- β 的表达为其治疗肺纤维化主要作用机制(*Journal of Ethnopharmacology*2021,267, 113506)。

论文链接：[1](#)、[2](#)、[3](#)、[4](#)

毒理研究：

与云南药物研究所合作，采用ICR小鼠灌胃途径LD50和比格犬(Beagle)口服近似致死量测定考察灯台叶总生物碱急性毒性情况。研究显示，灯台叶总生物碱小鼠灌胃急性毒性半数致死量(LD50)为5.48 g/kg.bw，小鼠最大耐受量(LD0)为2.2 g/kg.bw。一次经口给予比格犬(Beagle)4.0 g/kg.bw的灯台叶总生物碱，观察期内无动物死亡(*Natural Products and Bioprospecting*2020, 209-220)。连续灌胃给予SD大鼠3个剂量灯台叶总生物碱13周，各组动物活动自如、皮毛光泽，一般状况

良好；病理组织学检查未见与给药相关的组织形态学改变，提示灯台叶总生物碱在临床拟用剂量的50倍以下为无毒性反应剂量。连续经口给予比格犬3个剂量灯台叶总生物碱13周，停药恢复4周，各

指标检查均无异常，提示灯台叶总生物碱在临床拟用剂量的60倍以下为安全剂量范围(*Natural Products and Bioprospecting*2020, 77-88)。灯台叶总生物碱3个剂量单次灌胃给药，一般行为活动未见明显变化，对小鼠协调运动无明显影响，各组动物睡眠率与溶媒对照组相比无显著差异；3个剂量经十二指肠单次给予比格犬，对其心血管、呼吸系统无明显影响；对鼠伤寒沙门氏菌回变菌落数均未超出自发回变菌落数的参考值范围，提示回复突变试验结果为阴性；对中国仓鼠肺成纤维细胞(CHL)畸变率均<5%，提示其无染色体畸变作用；不引起小鼠骨髓嗜多染红细胞微核率增高和PCE/(PCE + NCE)比值下降，提示无致突变作用(*Natural Products and Bioprospecting* 2020, 119-129)。

论文链接：[1](#)、[2](#)、[3](#)

植物化学研究：

博士魏鑫等发现两个新的吡啶生物碱，其结构具有罕见的C17降马钱碱分子骨架及马钱碱C-16/19呋喃环，其分子中苯环上的氢能够在没有催化剂的氘代甲醇中被氘交换，这是第一个报道的C-H自活化的天然产物(*Tetrahedron Letters*2020, 61, 151894)。云南大学科研人员发现两个具有重排骨架的新颖三萜类化合物Alstoscholarinoids A和B，具有6/6/6/7/5环系的重排及降C-28的新骨架三萜，和罕见的6/6/5/6/6/6环系及一个独特的C28→C11内酯环(*Organic Letters*2021)。

论文链接：[1](#)、[2](#)

I期临床试验：

与华西医院专家合作，开展的随机、双盲、安慰剂对照I期耐受临床试验中，通过8个剂量组的单次给药试验及2个剂量的连续多次给药试验，进行生命体征观察及体格检查，包括血常规、尿常规、大便常规；肝肾功的生化指标；十二导联心电图；上腹部彩超等，结合随访期发生的任何不良事件/不良反应及合并用药，临床试验结果未见明显不良反应(*Pharmaceutical Biology*

2021)。与北京西苑医院专家等合作，开展随机、开放性、交叉试验设计的I期临床药代及安全性试验，除进一步评价其耐受性外，全面暴露了所有受试者4个剂量下，12个时间点，10余个活性化合物及35个代谢化合物（主要代谢途径）的暴露情况。获得了活性成分群在人体血药的总体暴露状况，确定了高暴露量的药效成分，计算了高暴露药效化合物的药代参数。通过灯台叶总生物碱临床的药代试验，揭示出受试者针对多种药效成分的剂量-时间-暴露量的相关性，对多种药效分子在人体内的暴露，客观支持了灯台叶总生物碱能够多靶点、多方面综合治疗呼吸道疾病的物质基础(*Phytomedicine*2019, 61, 152828)。

论文链接：[1](#)、[2](#)

研究员罗晓东研究团队以植物化学为核心，研究成果丰富了天然产物结构类群，并为药理研究提供了新颖、多样化的分子，引起广泛关注，其中6个“灯台碱”被作为Hot off the press在*Natural Products Reports*

介绍；14个“灯台碱”被化学家完成全合成。团队围绕灯台树资源、化学、药理药代、工艺及安全性、临床等系列研究，单个植物品种研究发表论文40余篇，支撑了灯台叶碱新药的创新性和科

技成果转化价值。

研究团队单位：昆明植物研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发