

齐墩果酸和熊果酸衍生物的化学合成及体外抗丙肝病毒作用的研究

肖树文, 周鹤洋, 金永生, 乔丽名, 郑巍

Synthesis and *in vitro* antiviral effects against hepatitis C virus of oleanolic acid and ursolic acid derivatives

XIAO Shuwen, ZHOU Heyang, JIN Yongsheng, QIAO Liming, ZHENG Wei

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202502045>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

苦参碱及衍生物的抗炎作用及其机制研究进展

Research progress on anti-inflammatory effect and mechanism of matrine and its derivatives

药学实践与服务. 2025, 43(4): 163-168, 194 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202406035](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202406035)

RRx-001衍生物的合成和抗肿瘤活性研究

Synthesis and antitumor activity of novel RRx-001 derivatives

药学实践与服务. 2025, 43(8): 400-403 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202408053](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202408053)

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)

山楂酸药理作用的研究进展

Research progress on the pharmacological effects of maslinic acid

药学实践与服务. 2024, 42(5): 185-189 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202307052](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202307052)

冬凌草甲素磺酰脲衍生物的设计与抗炎活性研究

Synthesis and anti-inflammatory activities of oridonin sulfonyleurea derivatives

药学实践与服务. 2025, 43(7): 335-338, 352 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202401048](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202401048)

异硒唑酮类化合物在疾病治疗中的作用和化学合成方法

Research progress on the treatment role and chemical synthesis methods of isoselenoazolones

药学实践与服务. 2025, 43(8): 367-372 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202308064](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202308064)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

齐墩果酸和熊果酸衍生物的化学合成及体外抗丙肝病毒作用的研究

肖树文¹, 周鹤洋², 金永生^{3a}, 乔丽名^{3b}, 郑巍⁴ (1. 陆军第八十集团军医院药剂科, 山东 潍坊 261000; 2. 中国人民解放军驻香港部队深圳基地门诊部, 广东 深圳 518017; 3. 海军军医大学: a. 药理学系, b. 第一附属医院, 上海 200433; 4. 陆军第七十二集团军医院药剂科, 浙江 湖州 313000)

[摘要] **目的** 设计合成齐墩果酸和熊果酸衍生物, 并考察它们以及常见三萜酸的抗丙型肝炎病毒(HCV)的活性, 以期获得更高活性化合物, 初步探索构效关系, 为天然产物来源的抗 HCV 药物研究提供依据。**方法** 齐墩果酸和熊果酸采用 PyBOP 作为缩合剂, 在 DIEA 存在下直接与相应的胺反应; 或者采用 PCC 氧化, 再通过 *m*-CPBA 氧化发生 Baeyer-Villiger 反应制备得到目标化合物。采用 HCVcc 体外感染模型进行体外抗 HCV 活性测试。对活性化合物采用 Autodock 软件与 HCV 的 NS5B 进行分子对接。**结果** 齐墩果酸、甘草次酸、熊果酸和积雪草酸都具有一定的抗 HCV 作用, 齐墩果酸衍生物 OA2-OA4、OA6 和 OA7, 熊果酸衍生物 UA1 和 UA2 都显示出比母体化合物更好的抗 HCV 活性。初步构效关系分析可以发现, 齐墩果酸和熊果酸 28 位羟基引入加大基团有利于提高活性。分子对接结果显示, 活性化合物 OA6 可以与 HCV 的 NS5B 较稳定的结合, 从而发挥抗病毒活性。**结论** 五环三萜酸具有抗 HCV 作用, 对其进行衍生物合成可以得到更好活性化合物, 且该类化合物的抗 HCV 作用机制可能与其抑制 NS5B 有关。

[关键词] 五环三萜酸; 衍生物; 抗丙型肝炎病毒作用; NS5B

[文章编号] 2097-2024(2025)10-0503-06

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202502045

Synthesis and *in vitro* antiviral effects against hepatitis C virus of oleanolic acid and ursolic acid derivatives

XIAO Shuwen¹, ZHOU Heyang², JIN Yongsheng^{3a}, QIAO Liming^{3b}, ZHENG Wei⁴ (1. Department of Pharmacy, The 80th Group Military Hospital of PLA, Weifang 261000, China; 2. Outpatient Department of Shenzhen Base of PLA Hong Kong Garrison, Shenzhen 518017, China; 3a. School of Pharmacy, 3b. The First Affiliated Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 4. Department of Pharmacy, The 72nd Group Military Hospital of PLA, Huzhou 313000, China)

[Abstract] **Objective** To design and synthesize derivatives of oleanolic acid and ursolic acid, and investigate their anti-hepatitis C virus (HCV) activity along with that of common triterpenoid acids. To explore the structure-activity relationship and provide a reference for the research of anti-HCV drugs derived from natural products through obtaining compounds with higher activity. **Methods** Oleanolic acid and ursolic acid were directly reacted with corresponding amines using PyBOP as a condensing agent in the presence of DIEA. Alternatively, the target compounds were prepared through PCC oxidation followed by the Baeyer-Villiger reaction catalyzed by *m*-CPBA. *In vitro* anti-HCV activity was tested using the HCVcc infection model. Molecular docking was performed by Autodock software to investigate the interaction between the active compounds and HCV NS5B. **Results** Oleanolic acid, glycyrrhetic acid, ursolic acid, and asiatic acid all exhibited certain anti-HCV effects. Specifically, oleanolic acid derivatives OA2-OA4, OA6, and OA7, as well as ursolic acid derivatives UA1 and UA2, demonstrated superior anti-HCV activity compared to their parent compounds. Preliminary structure-activity relationship analysis revealed that introducing a bulky group to 28-COOH of oleanolic acid and ursolic acid enhanced their activity. Molecular docking results demonstrated that the active compounds could stably bind to HCV NS5B, thereby exhibiting antiviral activity. **Conclusion** Pentacyclic triterpenoids possessed anti-HCV effects, and their derivatives could be synthesized to obtain more active compounds. The anti-HCV mechanism of these compounds may be associated with their inhibition of NS5B.

[Key words] pentacyclic triterpenoid acid; derivatives; antiviral effect against hepatitis C virus; NS5B

[作者简介] 肖树文, 本科, 副主任药师, 研究方向: 中药学, Tel: 18706360011, Email: 18706360011@139.com

[通信作者] 乔丽名, 博士, 主管药师, 研究方向: 临床药学及天然活性成分研究, Tel: (021)31161035, Email: drqiaoliming@163.com;

郑巍, 硕士, 高级工程师, 研究方向: 天然药物化学, Tel: 15167295527, Email: 279493365@qq.com

据世界卫生组织(WHO)估计,2015 年全世界有 7 100 万人存在慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染,并且有 399 000 人死于 HCV 感染引起的肝硬化或肝细胞癌^[1]。我国人口基数大,HCV 感染者众多,且呈递增趋势,目前 HCV 感染者居世界首位^[2]。慢性丙型肝炎因其高隐匿性,早期不易被发现,诊断率低、反复发作、治疗难度大等特点,若早期没及时处理和干预,会逐渐发展为肝纤维化、肝硬化甚至肝癌^[3-4]。索磷布韦(sofosbuvir)是一种 NS5B 多聚酶核苷抑制剂,临床上显示出较好的效果^[5-6]。但是索磷布韦也存在着一些副作用,如接受索非布韦和胺碘酮治疗的患者发生严重心动过缓的风险增加^[7-9],因此,仍有必要寻找和发现新型抗 HCV 药物。

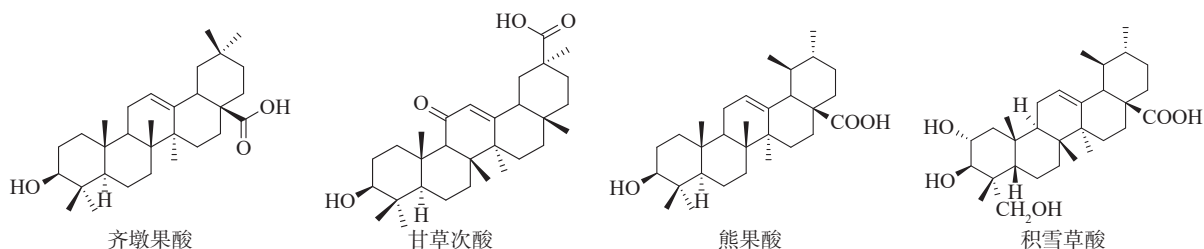


图 1 几种三萜酸的化学结构

1 材料与方法

1.1 仪器

Broker Spectrospin AC-300P 型核磁共振仪(德国布鲁克公司); Agilent LC/MS-6210 液相质谱联用仪(安捷伦科技有限公司); Synergy 2 多功能酶标仪(美国 BioTek 公司); CO₂ 细胞培养箱(美国 Thermo scientific 公司); CKX31 倒置相差显微镜(日本 Olympus 公司)。

1.2 试剂

齐墩果酸、甘草次酸、熊果酸、积雪草酸白桦酸[购于萨恩化学技术(上海)有限公司];合成与纯化所用试剂均为市售化学纯或分析纯试剂。DMEM 培养基 10% 胎牛血清等试剂均购自 GIBCO-Invitrogen 或 Sigma-Aldrich; 人肝癌 Huh7 细胞(购自中国科学院上海细胞所); 细胞活性检测(CCK-8)试剂盒[购自同仁化学研究所(Dojindo)]。

1.3 体外抗 HCVcc 活性测试

首先采用 CCK-8 方法确定对细胞活力不产生影响的药物的合适浓度范围。将药物用 DMSO 溶解,配制成合适浓度母液,再稀释为合适浓度的候选工作液。然后在 96 孔板中接种细胞悬液(100 μ l, 5×10^4 个/孔),将培养板放在培养箱预培养(37 $^{\circ}$ C,

五环三萜类化合物是一类重要的天然产物,自然界中多以苷或游离苷元形式存在;其苷及苷元具有抗肿瘤、保肝、抗炎、抗病毒等多种药理活性^[10]。其中,齐墩果酸(OA)、甘草次酸(GA)、熊果酸(UA)和积雪草酸(AA)等均有报道具有保肝作用^[11-13],见图 1。前期研究中我们发现 GA 及其衍生物显示出较好的抗 HCV 活性^[11],因此,我们又进一步测试了 OA、UA 和 AA 这些天然的五环三萜酸的抗 HCV 活性,并最终选择原料较易获得的 OA 和 UA 进行了初步的结构修饰和抗 HCV 活性测试,以期获得更高活性化合物并初步探索构效关系,为进一步研究天然产物来源的抗 HCV 药物研究提供基础和依据。

5% CO₂),待细胞融合度达到 80% 时,用不同浓度的药物进行处理,后置于培养箱中孵育,24 h 后各孔换上新鲜培养基,每孔加入 10 μ l 的 CCK-8 溶液,将培养板放在培养箱内孵育。2 h 后用酶标仪测定 450 nm 吸光度值。

取处于对数生长期的 Huh7 细胞,调整细胞浓度为 1×10^5 个/ml,将 Huh7 细胞隔夜种于 96 孔板中(1×10^4 个/孔),次日每孔加一定体积的 HCVcc 病毒颗粒液,再加入不同浓度的药物,37 $^{\circ}$ C 孵育 6 h 后更换新鲜含有 10% 胎牛血清的 DMEM 全培养基,继续 37 $^{\circ}$ C 培养 48 h,在荧光显微镜下计算每个孔中的表达绿色荧光蛋白的阳性克隆数。

1.4 化合物的合成

化合物 OA1-OA6 和 UA1 采用 PyBOP 作为缩合剂,在 DIEA 存在下直接与相应的胺反应制备而得。OA7 和 UA2 通过 PCC 将 3 位羟基氧化为羰基后,再通过 m-CPBA 氧化发生 Baeyer-Villiger 反应而制得(图 2)。

1.4.1 齐墩果酸-28-酰甲胺(OA1)

OA(200 mg, 0.43 mmol), PyBOP(244.6 mg, 1.47 mmol), 2 ml DIEA 溶解,再加入甲胺盐酸盐 100 mg,然后室温下搅拌反应 6 h。将反应液倒入

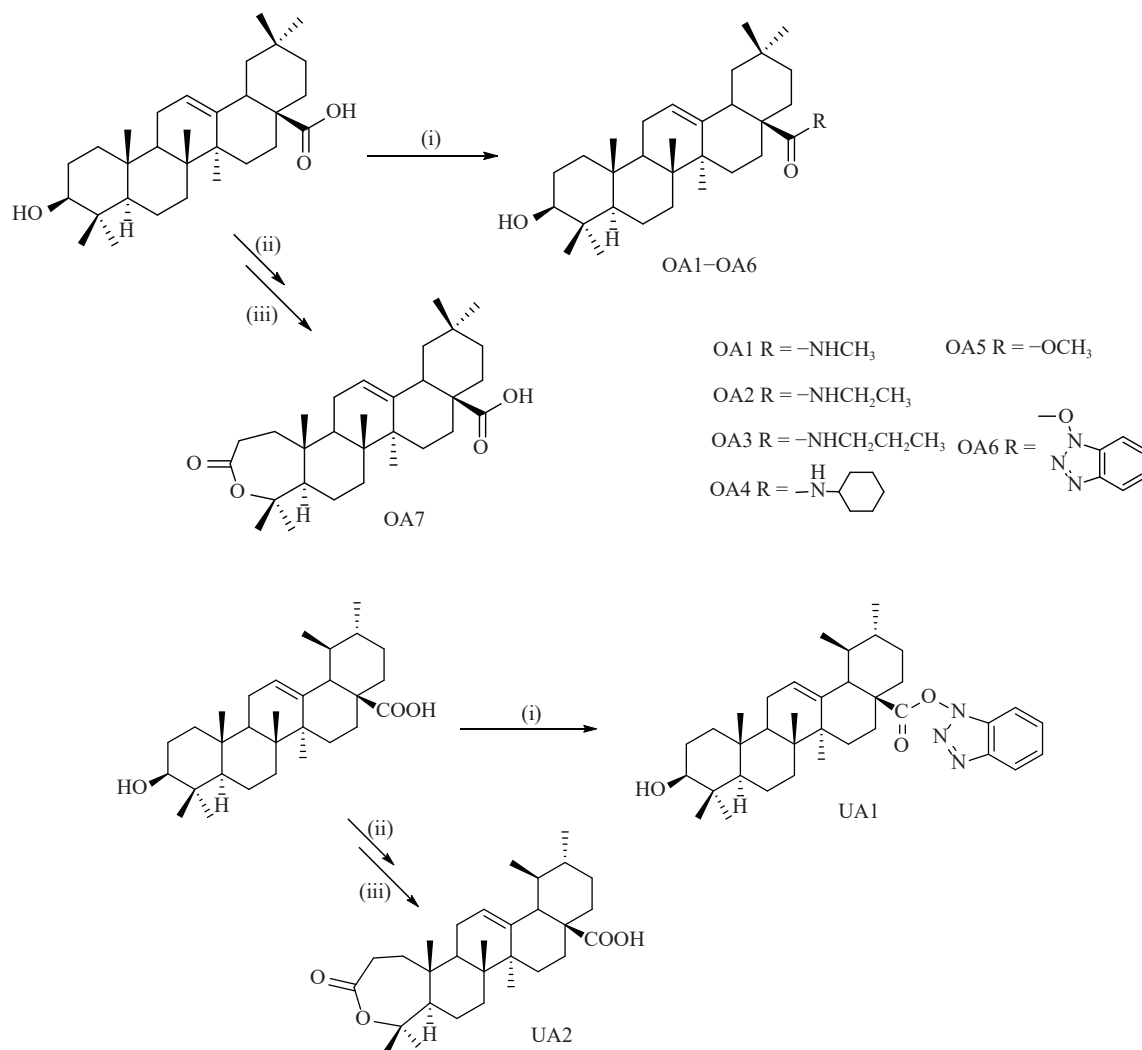


图 2 目标化合物的合成路线

注: (i).RNH 或 ROH, PyBOP/DIEA(r.t.); (ii).PCC, DCM,(r.t.); (iii).m-CPBA, r.t.

到 100 ml 冰水,析出白色固体,抽滤,然后用 10 ml 95% 乙醇重结晶得粗品,再用硅胶柱层析纯化分离得到目标化合物 101 mg,产率 47%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.88(d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.31(m, 1H), 3.16(d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.67(d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.40(m, 1H), 1.09(s, 3H), 0.92(s, 3H), 0.83(s, 9H), 0.72(s, 3H), 0.67(s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 179.1, 145.4, 123.0, 79.9, 55.5, 48.7, 47.0, 46.9, 43.3, 43.0, 39.9, 39.8, 39.4, 37.9, 34.5, 33.9, 33.1, 32.9, 31.3, 30.4, 29.2, 28.1, 28.2, 27.2, 24.9, 24.6, 24.5, 18.2, 17.9, 16.6, 16.4; LC-MS, [M+H]⁺ = 470.8。

1.4.2 齐墩果酸-28-酰乙胺(OA2)

采用乙胺盐酸盐为原料,合成方法与 OA1 基本相同。产率 43%。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 5.87(s,1H), 5.38(m, 1H), 3.35(m, 1H), 3.23(m, 1H), 3.11(m, 1H), 2.50(m, 1H), 1.16(s, 3H), 1.10

(s, 3H), 0.99(s, 3H), 0.91(m, 9H), 0.78(m, 6H); ¹³C NMR(CDCl₃, 75 MHz): δ 176.8, 144.3, 123.0, 78.7, 54.9, 48.3, 46.7, 45.6, 43.5, 42.8, 39.6, 39.0, 38.6, 37.1, 35.0, 34.1, 33.0, 32.8, 32.0, 31.2, 30.8, 28.5, 28.0, 26.6, 24.1, 23.4, 23.0, 17.5, 16.9, 16.0, 15.3. LC-MS, [M+H]⁺ = 484.7。

1.4.3 齐墩果酸-28-酰丙胺(OA3)

采用正丙胺为原料,合成方法与 OA1 基本相同。产率 51%。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 5.93 (s,1H), 5.38(m, 1H), 3.35(m, 1H), 3.20(s, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.50(m, 1H), 1.16(s, 3H), 0.99(s, 3H), 0.91 (m, 12H), 0.78(s, 3H), 0.77(s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 176.8, 144.3, 123.0, 78.7, 54.9, 48.3, 46.7, 45.6, 43.5, 42.8, 39.6, 39.0, 38.6, 37.14, 35.0, 34.1, 33.0, 32.8, 32.0, 31.2, 30.8, 28.5, 28.0, 26.6, 24.1, 23.4, 23.0, 17.5, 16.9, 16.0, 15.3. LC-MS, [M+H]⁺ = 498.9。

1.4.4 齐墩果酸-28-酰环己胺(OA4)

采用环己胺为原料,合成方法与 OA1 基本相同。产率 45%。 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 5.63(d, $J=7.4$ Hz, 1H), 5.27(m, 1H), 3.65(m, 1H), 3.15(m, 1H), 2.46(m, 1H), 1.09(s, 3H), 0.92(s, 3H), 0.85(s, 3H), 0.83(m, 6H), 0.74(s, 3H), 0.71(s, 3H)。LC-MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=539.0$ 。

1.4.5 齐墩果酸-28-甲酯(OA5)

采用无水甲醇为原料,合成方法与 OA1 基本相同。产率 52%。 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 5.26(s, 1H), 3.62(m, 1H), 3.17(s, 3H), 2.46(m, 1H), 1.10(s, 3H), 0.94(s, 3H), 0.88(s, 9H), 0.75(s, 3H), 0.69(s, 1H); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 75 MHz): δ 178.3, 143.7, 122.4, 79.2, 55.2, 51.6, 47.6, 46.7, 45.6, 41.7, 41.2, 39.3, 38.8, 38.4, 37.1, 33.9, 33.2, 32.6, 32.5, 31.0, 28.2, 27.3, 27.2, 26.0, 23.6, 23.4, 23.1, 18.4, 16.8, 15.6, 15.3。LC-MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=471.7$ 。

1.4.6 齐墩果酸-28-(苯并三氮唑-1-醇)酯(OA6)

采用 1-羟基苯并三氮唑为原料,合成方法与 OA1 基本相同。产率 41%。 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.07(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.54(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.40(m, 2H), 5.40(s, 1H), 3.64(s, 1H), 3.24(m, 1H), 3.00(m, 1H), 1.24(s, 3H), 1.02(s, 6H), 0.99(s, 3H), 0.93(s, 3H), 0.87(s, 3H), 0.81(s, 3H); ^{13}C NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 173.7, 143.6, 142.1, 128.8, 128.5, 124.6, 123.9, 120.5, 108.2, 79.0, 55.3, 47.6, 47.6, 45.5, 41.9, 41.6, 39.5, 38.8, 38.5, 37.0, 33.7, 32.9, 32.9, 32.5, 30.7, 28.1, 27.2, 25.8, 23.5, 23.5, 23.2, 18.3, 17.3, 15.6, 15.4。LC-MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=574.8$ 。

1.4.7 齐墩果酸-3-羧酸- ϵ -内酯(OA7)

OA(200 mg, 0.43 mmol), NaHCO_3 (85.69 mg, 1.02 mmol), m-CPBA(264.03 mg, 1.53 mmol), 4 ml 无水二氯甲烷溶解,室温搅拌反应 15 min 后减压蒸除溶剂,继续放置过夜反应,柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1),得 151 mg 白色固体,产率 45%。 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 5.28(s, 1H), 2.79(m, 1H), 2.55(m, 1H), 1.49(s, 3H), 1.46(s, 3H), 1.11(m, 6H), 1.09(s, 3H), 0.65(s, 3H), 0.63(s, 3H) ppm。 ^{13}C NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 178.9, 177.6, 140.4, 122.6, 79.9, 73.3, 57.7, 50.9, 47.2, 43.6, 42.5, 41.6, 40.3, 37.6, 34.9, 33.4, 32.1, 31.1, 29.9, 30.4, 30.0, 29.9, 27.4, 25.2, 22.8, 22.0, 20.9, 15.6, 15.0。

1.4.8 熊果酸-28-(苯并三氮唑-1-醇)酯(UA1)

以熊果酸为原料,参考齐墩 OA6 的合成方法

制备。 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 8.12(m, 1H), 7.62(m, 1H), 7.41(m, 1H), 7.35(m, 1H), 5.45(m, 1H), 3.56(m, 1H), 2.31(m, 2H), 2.10(m, 6H), 1.02(m, 9H), 0.92(m, 9H)。 ^{13}C NMR(75 MHz, CDCl_3) δ 172.5, 142.4, 141.0, 127.7, 127.3, 123.5, 122.8, 119.4, 107.0, 77.9, 76.3, 76.1, 75.9, 75.4, 54.1, 46.5, 46.5, 44.4, 40.8, 40.5, 38.4, 37.6, 37.4, 35.9, 32.6, 31.8, 31.7, 31.3, 29.5, 27.0, 26.9, 26.1, 24.6, 22.4, 22.3, 22.0, 17.2, 16.2, 14.4, 14.2。 $[\text{M}+\text{H}]^+=574.5$ 。

1.4.9 熊果酸齐墩果酸-3-羧酸- ϵ -内酯(UA2)

以熊果酸为原料,参考齐墩 OA7 的合成方法制备。 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 5.28(s, 1H), 2.62(m, 1H), 1.48(s, 3H), 1.42(s, 3H), 1.15(s, 3H), 1.09(s, 3H), 0.96(d, $J=5.7$ Hz, 3H), 0.85(m, 5H), 0.80(s, 1H)。 $[\text{M}+\text{H}]^+=471.5$, $[\text{M}-\text{H}]^-=469.7$ 。

1.5 分子对接

首先利用 Chem3D 软件对化合物 OA 和 OA6 结构进行能量最小化并保存(mol2 格式)。然后通过 RCSB PDB 数据库获取 HCV 的 NS5B(PDB ID: 3PHE), PyMOL3.1 软件中输入命令(“Remove Solvent” “RemoveOrganic”)去除水分子及配体并保存(PDB 格式)。采用 Autodock1.5.7 进行分子对接(选择精确的“遗传参数算法”,其余参数均默认),以关键氨基酸残基 476 位丝氨酸和 477 位酪氨酸为活性口袋^[14]。比较结合能大小及氢键个数,以预测活性成分与核心靶蛋白的亲合力。最后,选择最低结合能及构象最佳的对接结果并利用 PyMOL 软件将大分子-配体复合体进行可视化处理。

2 结果与讨论

共合成 OA 衍生物 7 个,UA 衍生物 2 个。测试了五环三萜酸 OA、GA、UA 和 AA 的抗 HCV 作用。结果表明它们都具有一定的抗 HCV 作用。在合成的衍生物中多数也显示了比母体化合物更好抗 HCV 活性。首先选择 28 位羧基进行结构修饰,考察对活性的影响。合成了齐墩果酸-28-甲酯(OA5),抗 HCV 活性测试结果表明,其抗 HCV 活性没有提高(表 1)。因此,又设计合成了酰胺类化合物(OA1-OA4),它们都显示出了强于 OA 的作用,其中,OA3 的作用最强,提示酰胺化可能有利于提高活性,引入适当长短的烷基取代的氨基可能提高活性。对与三萜酸的 A 环,采用 Baeyer-Villiger 氧化得到内酯类化合物 OA7,也显示出较好的抗 HCV 活性。此外,合成过程中发现,活化酯中间体 OA6 具有较强的稳定性,不易发生下一步反应,因

此将其分离出来,并测定了抗 HCV 的活性,发现它在 OA 衍生物中具有最好的活性。这提示 28 位羧基引入一个体积较大基团后可能有利于提高活性。在此基础上,进一步以 UA 为原料,合成了 UA 的内酯和活性酯衍生物,结果发现它们也具有强于母体化合物的更高的活性。这些结果表明,三萜的 A 环氧化为内酯结构,或者 28 引入较大体积结构都有利于提高活性。

表 1 目标化合物抗 HCV 活性结果

化合物	IC ₅₀ (μmol/L)	化合物	IC ₅₀ (μmol/L)	化合物	IC ₅₀ (μmol/L)
OA	198.6	GA	159.4	UA	142.6
AA	146.8	OA1	>200	OA2	192.3
OA3	178.2	OA4	185.2	OA5	>200
OA6	136.3	OA7	144.2	UA 1	121.2
UA2	134.3				

NS5B 是一种 RNA 依赖性 RNA 聚合酶(RdRp),

是 HCV RNA 复制的中心酶,因此是抗病毒药物研发的有吸引力的靶标^[15]。文献 [16] 报道了齐墩果酸可以通过抑制 HCV 的 NS5B 而发挥抗 HCV 的作用。因此,采用分子对接的方法,将 OA 及活性最高的化合物 OA6 与 HCV 的 NS5B 进行了对接。结果如图 3 所示:OA6(结合能-10.05 kJ/mol)作为配体时与蛋白的结合能小于 OA(结合能-8.01 kJ/mol),表明 OA6 与蛋白形成的复合物结构更稳定。由图 3 可知,OA 可以与 475 位组氨酸以及 533 位赖氨酸形成分子间氢键,但由于键长较长所以配体与蛋白之间的结合作用较弱,复合物稳定性较差。而 OA6 除了与 474 位亮氨酸形成短距离氢键外,其三氮唑结构还能与 475 位组氨酸的咪唑环形成 π - π 堆积进一步稳定复合物的整体结构,进而表现出复合物较高的稳定性。这一结果与体外抗 HCV 活性结果一致。

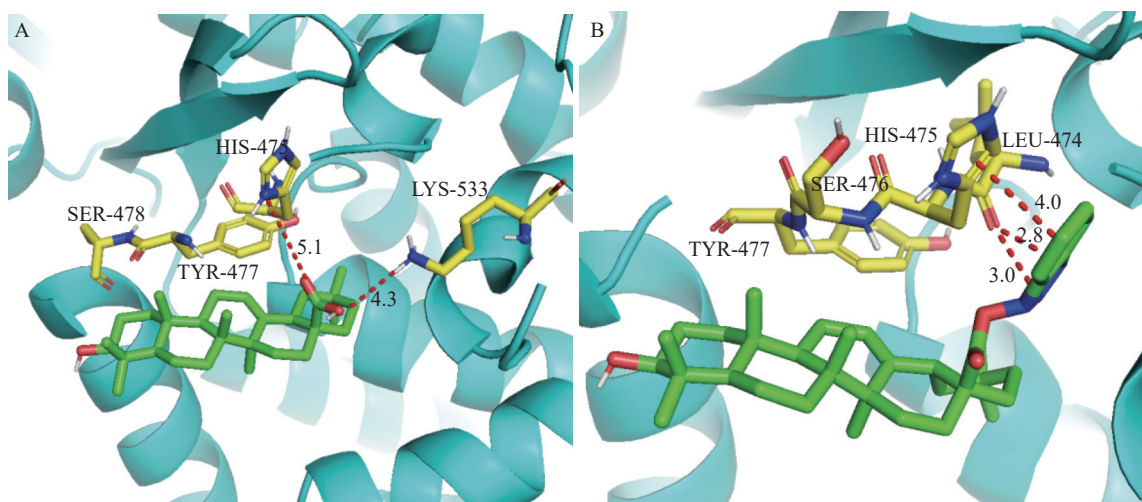


图 3 化合物 OA 和 OA6 与 HCV 的 NS5B 分子对接结果

A.化合物 OA; B.化合物 OA6

综上所述,本研究测试了 4 种常见的五环三萜酸 OA、GA、UA 和 AA 的抗 HCV 活性,并对 OA 和 UA 进行了衍生物设计与合成。多数 OA 和 UA 衍生物都显示出更强的抗 HCV 活性,其中,以引入活性酯的 OA6 和 UA1 活性最强。进一步的分子对接结果表明,活性分子可能是通过抑制 NS5B 发挥抗 HCV 作用。因此,这些五环三萜酸以及它们的衍生物值得进一步的研究,为寻找和发现新型的天然来源的抗 HCV 药物提供依据。

【参考文献】

[1] WHO. 丙型肝炎 [EB/OL]. (2024-04-09)[2025-04-03]. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
[2] 刘丽改,王艳斌.丙型肝炎病毒感染的流行病学研究进展[J].中国临床医生杂志,2019,47(3):255-257.

[3] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.丙型肝炎防治指南(2022年版)[J].中华临床感染病杂志,2022,15(6):428-447.
[4] 王安辉,王波,黄长形,等.丙型肝炎防治现状及展望[J].中国热带医学,2024,24(1):34-39.
[5] 张伟,翟嵩,杜虹,等.12周索磷布韦联合可洛派韦治疗慢性丙型肝炎的效果和安全性分析[J].临床肝胆病杂志,2023,39(3):539-545.
[6] 王姣,刘明,张艳茹,等.基于索磷布韦的药物治疗中国海南地区基因 6 型丙型肝炎病毒感染的真实世界研究[J].中华肝脏病杂志,2021,29(7):679-684.
[7] CALDEIRA D, RODRIGUES F B, DUARTE M M, et al. Cardiac harms of sofosbuvir: systematic review and meta-analysis[J]. Drug Saf, 2018, 41(1): 77-86.
[8] YAO X, GAO S, WANG J X, et al. Structural basis for the severe adverse interaction of sofosbuvir and amiodarone on L-type Cav channels[J]. Cell, 2022, 185(25): 4801-4810. e13.
[9] 韩丽,陈力,陈乾,等.基于美国 FAERS 数据库索磷布韦/维

- 帕他韦和来迪派韦/索磷布韦不良反应信号分析[J]. 中国药物警戒, 2024, 21(4): 440-446.
- [10] LI Y L, WANG J, LI L Y, et al. Natural products of pentacyclic triterpenoids: from discovery to heterologous biosynthesis[J]. *Nat Prod Rep*, 2023, 40(8): 1303-1353.
- [11] 田丽婷, 马龙, 堵年生. 齐墩果酸的药理作用研究概况[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(12): 884-886, 901.
- [12] ZHANG K X, WANG P R, CHEN F, et al. Synthesis and anti-HCV activities of 18 β -glycyrrhetic acid derivatives and their in-silico ADMET analysis[J]. *Curr Comput Aided Drug Des*, 2021, 17(6): 831-837.
- [13] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸保肝药理作用的研究进展[J]. *抗感染药学*, 2012, 9(1): 13-19.
- [14] KUMAR D V, RAI R, BRAMELD K A, et al. Quinolones as HCV NS5B polymerase inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(1): 82-87.
- [15] BEHRENS S E, TOMEI L, DE FRANCESCO R. Identification and properties of the RNA-dependent RNA polymerase of hepatitis C virus[J]. *EMBO J*, 1996, 15(1): 12-22.
- [16] KONG L B, LI S S, LIAO Q J, et al. Oleanolic acid and ursolic acid: novel hepatitis C virus antivirals that inhibit NS5B activity[J]. *Antiviral Res*, 2013, 98(1): 44-53.
- [收稿日期] 2025-02-28 [修回日期] 2025-04-17
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 480 页)

- [36] 杨磊, 邵荣, 吴梦霖, 等. 车前子壳多糖热水提取工艺优化及成膜性能研究[J]. *食品科技*, 2022, 47(10): 197-220.
- [37] XU Y Q, SUN Q W, CHEN W, et al. The taste-masking mechanism of chitosan at the molecular level on bitter drugs of alkaloids and flavonoid glycosides from traditional Chinese medicine[J]. *Molecules*, 2022, 27(21): 7455.
- [38] 成伟业, 陈怡, 张彩云, 等. 白藜芦醇苷固体分散体的制备及体内外评价[J]. *中草药*, 2017, 48(3): 468-473.
- [39] ZHOU L B, ZHANG Q. Multiple indicators metrological analysis for 5 kinds of tea produced in Yunnan, China[J]. *Food Sci Technol*, 2022, 42(12): e70922.
- [40] ZHOU L B, JIANG C Y, LIN Q X. Entropy analysis and grey cluster analysis of multiple indexes of 5 kinds of genuine medicinal materials[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 6618.
- [41] ZHANG S P, MEI Y Y, LIN G Y. Pyrolysis interaction of cellulose, hemicellulose and lignin studied by TG-DSC-MS[J]. *J Energy Inst*, 2024, 112: 101479.
- [42] 周利兵, 林清霞. 5 种清热解毒类中草药燃烧分析[J]. *云南民族大学学报(自然科学版)*, 2021, 30(5): 509-514.
- [43] 易冰, 康利平, 赵新宇, 等. 基于艾绒热重特性与其纤维素含量及非腺毛显微特征的关联性分析研究不同叶绒比艾绒的质量[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(18): 4950-4958.
- [44] 易冰, 乔嘉祺, 赵立春, 等. 基于热分析研究蕲艾和九牛草的不同储存年份灸绒品质[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(14): 3693-3700.
- [45] LAN L L, YANG T, FAN J J, et al. Anti-inflammation activity of Zhizi Jinhua Pills and overall quality consistency evaluation based on integrated HPLC, DSC and electrochemistry fingerprints[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 311: 116442.
- [46] LAN L L, ZHANG Y J, ZHANG M T, et al. Evaluation of the quality of compound liquorice tablets by DSC and HPLC fingerprints assisted with dissolution[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 175: 112715.
- [47] HUANG J J, LIU X, FU K X, et al. Selective microcrystalline cellulose extraction from Chinese medicine residues via direct PMS oxidation[J]. *Engineering*, 2024, 43: 139-145.
- [48] LU Q, LI C L. Comprehensive utilization of Chinese medicine residues for industry and environment protection: Turning waste into treasure[J]. *J Clean Prod*, 2021, 279: 123856.
- [49] ZHU H Y, LANG L, FANG G, et al. Thermogravimetric characteristics and kinetics of herb residues catalyzed by potassium carbonate[J]. *J Anal Appl Pyrolysis*, 2021, 156: 105170.
- [50] WANG X T, CUI X Q, CHE Y C, et al. Gasification of Tibetan herb residue: thermogravimetric analysis and experimental study[J]. *Biomass Bioenergy*, 2021, 146: 105952.
- [收稿日期] 2025-06-24 [修回日期] 2025-08-04
[本文编辑] 李睿旻