

查尔酮衍生物在阿尔茨海默病治疗和诊断中的研究进展

陈琳¹, 王柯人², 桑志培^{2*}

(1. 杭州市余杭区第一人民医院药剂科, 浙江 杭州 311100; 2. 南阳师范学院化学与制药工程学院, 河南 南阳 473000)

[摘要] 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是老年人群中最常见的一种慢性神经退行性疾病。目前 AD 发病机制尚不明确, 鉴于 AD 的复杂病因, 多靶点药物是 AD 领域的重要研究方向; 靶向 β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 的分子荧光探针对于 AD 早期诊断具有重要的临床和现实意义。查尔酮是一种天然产物, 具有多种药理活性, 值得进一步深入开发。根据公开发表的文献, 从乙酰胆碱酯酶、氧化应激、单胺氧化酶 B、A β 聚集等方面对查尔酮及其衍生物作为多靶点 AD 治疗药物和诊断剂 A β 荧光探针进行总结, 以期对 AD 的治疗和诊断提供重要线索和理论依据。

[关键词] 阿尔茨海默病; 查尔酮衍生物; β 淀粉样蛋白; 多靶点药物; 荧光探针

[中图分类号] R914.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2019) 04-0293-07

Progress of Chalcone Derivatives in Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease

CHEN Lin¹, WANG Keren², SANG Zhipei²

(1. Pharmacy Department, First people's Hospital of Yuhang District, Hangzhou 311100 China; 2. College of Chemistry and Pharmaceutical Engineering, Nanyang Normal University, Nanyang 473000, China)

[Abstract] Alzheimer's disease (AD) is the most common chronic progressive neurodegenerative disease in elder people. At present, the pathogenesis of AD is still unclear. Due to the complex pathogenesis of AD, multi-target drugs are an important research direction for AD therapies. In addition, the development of imaging probes targeting amyloid β -protein (A β) plaque plays a key role in the early diagnosis of AD. Chalcone is a natural compound with diverse biological activities that deserves further development. According to the current literature, the development of chalcone and its derivatives into multi-target AD therapies and diagnostic A β imaging probes was summarized based on their activities on acetylcholinesterase (AChE) inhibition, antioxidation, monoamine oxidase B (MAO-B) inhibition, A β aggregation inhibition, so as to provide useful information and theoretical basis for AD treatment and diagnosis.

[Key words] Alzheimer's disease; chalcone derivatives; β -amyloid; multi-target drug; imaging probe

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD), 又称早老性痴呆, 是老年人群中致死率和发病率最高的疾病之一。目前全球有超过 4 700 万痴呆症患者, 预计到 2050 年将达到惊人的 1.315 亿, 其中中国痴呆症患者将达到 3 000 万^[1-2]。截至目前, 美国 FDA 批准用于 AD 的临床治疗药物主要包括胆碱酯酶抑制剂 (卡巴拉汀、他克林、多奈哌齐和加兰他敏) 和 N-甲基-D-天门冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体拮抗剂美金刚, 长期临床应用表明, 上述药物仅能在短时期内局限性地改善患者症状, 并不能有效阻止或逆转病程^[3]。AD 病因复杂, 涉及的关键靶点有 25 个^[4]。目前单靶

点药物不能从根本上改变 AD 的进程, 针对诱发 AD 的多个靶点、多个环节同时干预疾病的多靶点药物, 即“一药多靶 (one-drug-multiple-targets)”有望为 AD 治疗带来新的曙光^[5]。

β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 级联假说揭示了 A β 沉积是导致 AD 的重要原因, 在病理状态下, A β 通过高度 β 折叠形成不溶性纤维并产生沉积, 从而发挥神经毒性, 进一步引起炎症反应和氧化应激, 并导致神经递质的缺乏和认知障碍, 最终导致 AD 并发。另外, 研究表明: A β 斑块在脑内的缓慢沉积是 AD 的重要病理特征之一, 而尸检在脑部发现 A β 斑块也是 AD 确证的重要标准。因此, 以 A β 斑块作为靶点, 开发与之具有高亲和力的分子探针, 并利用分子影像技术实现 AD 的早期无损伤诊断具有重要的临床和现实意义^[6]。

查尔酮的化学结构为 1, 3-二苯基-2-丙烯-1-酮 (**1**), 以其为母体的天然化合物多存在于甘草、红花等植物中, 是植物体内合成黄酮和异黄酮的主要前体物质^[7]。由于其分子结构具有较大柔性, 能与多种生物大分子

接受日期: 2018-03-30

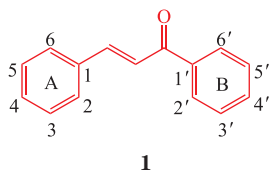
项目资助: 河南省基础与前沿研究计划项目 (No. 162300410103); 河南省高等学校重点科研项目 (No. 17B350002); 南阳师范学院专项科研项目 (No. ZX2016017)

通讯作者: 桑志培, 副教授;

研究方向: 抗阿尔茨海默病药物研发;

Tel: 0377-63513540; **E-mail:** sangzhipei@126.com

相互作用, 因而呈现出广泛的生物活性^[8]。本文对查尔酮衍生物在 AD 治疗和诊断方面的研究进展作一综述。

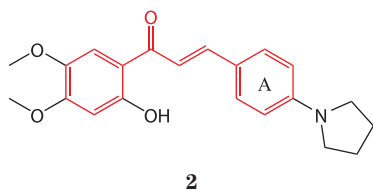


1 阿尔茨海默病治疗药物

查尔酮具有多重药理活性, 其中抗炎、抗氧化、清除自由基和抑制 A β 聚集等活性对 AD 具有潜在的治疗作用, 科研工作者基于经典药物设计原理和多靶点药物设计策略对查尔酮母体结构进行结构优化, 发现了一系列抗 AD 先导化合物。

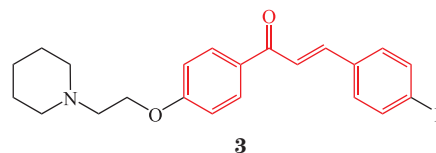
1.1 乙酰胆碱酯酶抑制剂

Sheng 等^[9] 设计并合成了一系列查尔酮衍生物作为潜在的乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 抑制剂, 测试结果显示合成的查尔酮衍生物均为选择性 AChE 抑制剂。构效关系表明: 取代基位于 A 环的 4 位比 3 位显示了更好的抑制活性; 取代基对 AChE 的抑制活性也有一定的影响, 其活性顺序由大到小依次为吡咯、二乙胺、哌啶、*N*-乙基-甲基胺, 其中化合物 2 是活性最强的高选择性 AChE 抑制剂 ($IC_{50}=0.037 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 为进一步开发抗 AD 药物提供了重要线索。



Liu 等^[10] 设计合成了一系列新颖的胺烷基取代的 F-查尔酮衍生物, F 原子的位置及胺烷基显著地影响了化合物对胆碱酯酶的抑制活性。构效关系研究表明: 3-氟取代的查尔酮衍生物的抑制活性比 2-氟取代或 4-氟取代显示了较低的 AChE 抑制活性, 当胺烷基为二乙胺或二甲胺时, 2-氟取代查尔酮显示了最强的 AChE 抑制活性, 当胺烷基为哌啶或吡咯时, 4-氟取代查尔酮显示了最强的抑制活性; 另外, 氟原子的位置对于胆碱酯酶的选择性具有重要影响, 4-氟取代的查尔酮衍生物对于 AChE 抑制具有更高的选择性, 其中化合物 3 显示了最强的 AChE 抑制活性 [$IC_{50}=0.21 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 选择性指数 (selectivity index, SI) 为 65]。酶动力学和分子对接研究表明: 化合物 3 是一个混合型 AChE 抑制

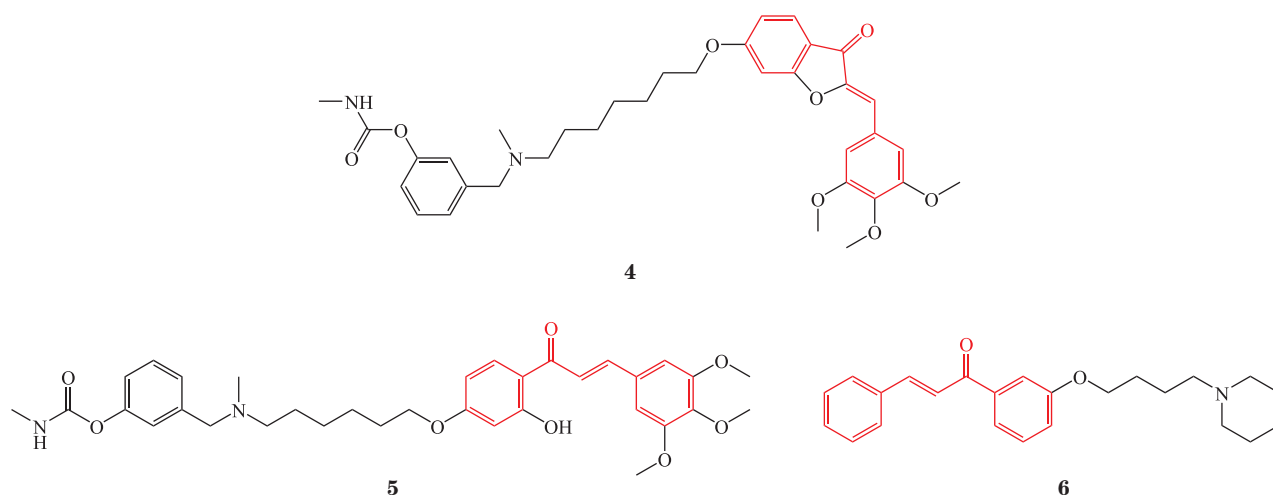
剂, 能够同时作用于 AChE 的催化活性部位 (catalysis active site, CAS) 和外周阴离子位点 (peripheral anionic site, PAS), 其可作为抗 AD 药物研发的候选化合物。



Belluti 等^[11] 合成了一系列吡啶类查尔酮-*O*-氨基甲酸酯衍生物, 研究结果表明含有 7 个亚甲基的化合物绝大部分显示了纳摩尔水平的 AChE 抑制活性, 其中拥有 3, 4, 5-三甲氧基苯基结构的化合物 4 的 AChE 抑制活性最强 ($IC_{50}=0.52 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$), 且对丁酰胆碱酯酶 (butyrylcholine esterase, BuChE) 也有良好的抑制活性 ($IC_{50}=136 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)。构效关系研究表明: 当用 α -或 β -萘基、蒽基、苯基取代化合物 4 中的 3, 4, 5-三甲氧基苯基时, AChE 抑制活性则明显降低, 当取代为 3, 5-二氯苯基片段时, AChE 抑制活性进一步减弱; 当化合物 4 中吡啶环被环戊酮、吡喃酮和环己酮取代时, AChE 抑制活性不同程度地降低。另外, 化合物 4 能够抑制 AChE 诱导的 A β 聚集, 上述研究结果为寻找新型的抗 AD 药物提供了重要支撑。

Rampa 等^[12] 在化合物 4 的基础上, 通过吡啶环开环设计并合成了一系列氨基甲酸酯类化合物, 生物活性测试结果表明碳链长度对 AChE 抑制活性有显著的影响, 当碳链长度为 3~7 时, 目标化合物显示了良好的 AChE 抑制活性, IC_{50} 达 $0.81\sim 1.80 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 然而, 当碳链长度增加到 10 时, AChE 抑制活性则显著降低。化合物 5 的 AChE 抑制活性最强 ($IC_{50}=0.81 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$), BuChE 抑制活性也较强 ($IC_{50}=106 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)。另外, 化合物 5 对 A β 诱导的神经毒性还有一定的保护作用, 同时能够调节神经炎症反应, 为抗 AD 药物研发提供了先导化合物。

Liu 等^[13] 设计并合成了一系列含氮的查尔酮衍生物, 体外生物活性测试的构效关系表明: 查尔酮衍生物的胺烷基侧链对 AChE 抑制活性有显著的影响, 其中化合物 6 的 AChE 抑制活性最强 ($IC_{50}=0.85 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 并且对 BuChE 具有最高的选择性 ($SI=35.79$)。与化合物 3 相似, 化合物 6 也是混合型 AChE 抑制剂, 能够同时作用于 AChE 的 CAS 和 PAS 部位, 是 AD 治疗的潜在的先导化合物。



Wang 等^[14]设计并合成了一系列新颖的查尔酮-卡巴拉汀衍生物。体外生物活性测试结果表明: 查尔酮骨架上含有 2 个氨基甲酸酯 (2' 和 4' 位) 时, 对胆碱酯酶几乎没有抑制活性, 当单氨基甲酸酯位于查尔酮 3' 位时对胆碱酯酶也几乎没有抑制活性, 单氨基甲酸酯位于 1'、2'、5' 和 6' 位则为高选择性的 BuChE 抑制剂。氨基甲酸酯片段中的取代基对胆碱酯酶抑制活性也有一定的影响, 一般来说, *N*-乙基-*N*-甲基胺和二甲基胺取代时显示了较高的胆碱酯酶抑制活性, 其中化合物 **7** 对 AChE 和 BuChE 均有显著的抑制活性, 其 IC_{50} 分别为 0.87 和 0.36 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。另外, 化合物 **7** 能够降低 SH-SY5Y 细胞中氧化应激的产生。化合物 **7** 是一个潜在的先导化合物, 其进一步的结构优化仍在进行中。随后, Xiao 等^[15]对查尔酮-卡巴拉汀衍生物中查尔酮的 4' 位进行结构改造, 得到了一系列新颖的 4'-氨基查尔酮-卡巴拉汀衍生物。研究表明: 该类目标化合物为选择性 AChE 抑制剂, 且查尔酮母核的 4' 位被环胺取代比非环胺取代显示了更强的抑制活性, 其中 4' 位被吡咯环取代得到的化合物 **8** 的 AChE 抑制活性最强 ($IC_{50}=4.91\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 并对 BuChE 具有很高的选择性。酶动力学和分子对接结果表明化合物 **8** 是一个混合型 AChE 抑制剂, 能够同时结合 AChE 的 CAS 和 PAS 部位。另外, 化合物 **8** 显示了较强的抗氧化活性 [氧化自由基吸收能力 (oxygen radical absorbance capacity, ORAC) 为水溶性维生素 E 的 2.83 倍] 和金属离子络合能力, 并且能够抑制自身诱导和 Cu^{2+} 诱导的 $\text{A}\beta_{1-42}$ 聚集, 其抑制率分别为 89.5% 和 79.7%, 同时化合物 **8** 还是一个高选择性的单胺氧化酶 (MAO) -B 抑制剂 ($IC_{50}=0.29\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。因此, 化合物 **8** 是一个潜在的抗 AD 先导

化合物。

1.2 神经保护剂

Kim 等^[16]设计并合成了一系列新颖的查尔酮衍生物, 并测试了抗神经退行性变化的保护作用, 研究表明: 化合物 **9** 在 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下显示了最强的自由基清除能力, 对 $\text{A}\beta$ 诱导的神经细胞损伤显示了显著的保护作用, 对于 $\text{A}\beta_{1-42}$ 注射小鼠, 体内实验表明化合物 **9** 在 20 和 50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时能够提高学习和记忆能力, 对神经退行性疾病是一个潜在的治疗药物。

1.3 单胺氧化酶 B 抑制剂

MAO 是催化单胺类物质氧化脱氨反应的酶, 调节大脑和外周组织主要单胺类神经递质 (如 5-羟色胺、去甲肾上腺素、多巴胺和苯丙胺等) 的浓度和新陈代谢。其包括 MAO-A 和 MAO-B, MAO-A 主要位于神经轴突, MAO-B 主要位于胶质细胞。选择性 MAO-A 抑制剂在临床上用作抗抑郁和抗焦虑药, 抑制 MAO-B 可改善 AD 的症状^[17-19]。选择性的 MAO-B 抑制剂 (如司来吉兰和雷沙吉兰) 已经证实能够延缓 AD 的神经变性^[20]。因此, 选择性 MAO-B 抑制剂也是治疗 AD 的重要策略。

Mathew 等^[21]合成了一系列甲氧基查尔酮, 并测试了其对 MAO-A 和 MAO-B 的抑制活性, 研究表明该系列化合物均是可逆的选择性 MAO-B 抑制剂, 其中化合物 **10** 的 MAO-B 抑制活性最强 ($IC_{50}=0.22\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $SI=0.05$), 分子对接进一步为其高活性提供了合理的解释, 化合物 **10** 作为可逆的选择性 MAO-B 抑制剂, 为进一步的抗 AD 药物的结构优化奠定了基础。

Morales-Camilo 等^[22]合成并测定了查尔酮和噢呀

类化合物的 MAO 抑制活性, 研究结果表明化合物 **11** 显示了最强的、高选择性的 MAO-B 抑制活性 ($IC_{50}=2.8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $SI > 35.7$), 其分子对接结果进一步证实了其良好的 MAO-B 抑制活性。

1.4 μ -钙蛋白酶和组织蛋白酶 B 双靶点抑制剂

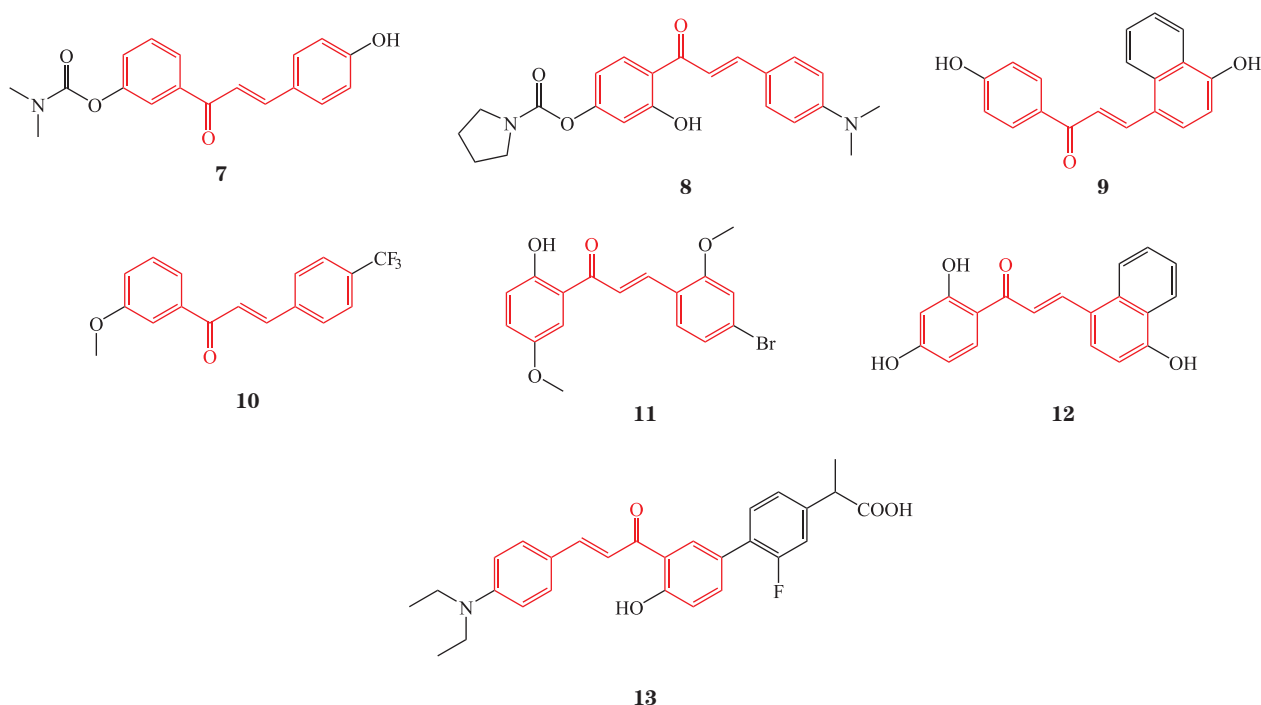
μ -钙蛋白酶 (μ -calpain) 是一种钙依赖的半胱氨酸蛋白酶, 能够被体外微摩尔水平的钙离子浓度激活, 细胞内钙离子的紊乱导致了 μ -钙蛋白酶的高度活化, 进一步通过 β -分泌酶的高表达增加了 A β 的聚集和 Tau 蛋白磷酸化^[23]。研究表明组织蛋白酶 B (cathepsin B) 在神经炎症的起始阶段和神经功能紊乱中起着关键作用^[24]。因此, 抑制 μ -钙蛋白酶和组织蛋白酶 B 是治疗 AD 潜在的治疗手段。

Jeon 等^[25] 设计并合成了一系列查尔酮衍生物, 通过测试目标化合物 μ -钙蛋白酶和组织蛋白酶 B 的抑制活性, 发现化合物 **12** 对两者显示了较强的抑制活性, 其 IC_{50} 分别为 18.83 和 6.34 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。化合物 **12**

在 $5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时能够显著地保护 H_2O_2 诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤; 此外, 其还能减少 Tau 蛋白磷酸化和不可溶 A β 蛋白的形成。综上所述, 化合物 **12** 是 μ -钙蛋白酶和组织蛋白酶 B 双靶点抑制剂, 对于 AD 治疗是一个潜在的先导化合物。

1.5 多靶点抑制剂

Cao 等^[26] 设计并合成了一系列 4'-OH 氟比洛芬-查尔酮衍生物作为抗 AD 潜在的多靶点抑制剂, 体外生物活性测试结果表明: 大部分目标化合物显示了良好的多重活性, 其中化合物 **13** 对自身诱导和 Cu^{2+} 诱导的 A β_{1-42} 聚集显示了最强的抑制活性, 其抑制率分别为 78.2% 和 95.0%。此外, 其还显示了良好的抗氧化活性、MAO 抑制活性、金属离子螯合活性和抗炎活性。更进一步的研究表明该化合物能够透过体外血脑屏障。综上所述, 化合物 **13** 是一个潜在的具有多靶点性质的抗 AD 先导化合物, 值得进一步开发。



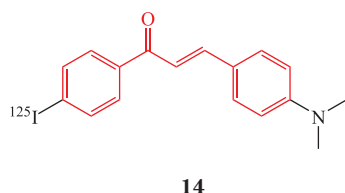
2 β 淀粉样蛋白荧光探针

A β 斑块的沉积是 AD 发展早期阶段重要的病理特征, 针对 A β 的生物标记物——荧光探针将能够有效识别个人是否患 AD, 对 AD 早期诊断具有重要的临床意义。

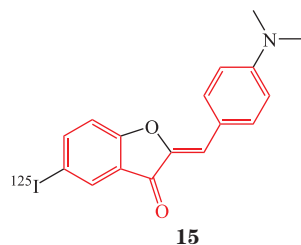
Ono 等^[27] 合成了一系列新颖的查尔酮衍生物, A β 聚集的体外结合试验表明查尔酮衍生物对 A β 具有良好

的结合能力, K_i 为 2.9~104.7 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。通过给正常小鼠体内注射放射性碘化的查尔酮衍生物来研究体内分布情况, 结果显示放射性碘化的查尔酮衍生物在脑部有很好的吸收 [第 2 min, 2.0~4.7 %ID·g⁻¹ (%ID·g⁻¹ 表示单位质量组织的百分注射剂量)], 并且在脑部能够快速清除 (第 30 min, 0.2~0.6 %ID·g⁻¹)。其中化合物 **14** 对 A β_{1-42} 聚集显示了最强的结合能力 ($K_i=$

2.9 nmol·L⁻¹), 其放射性碘化的化合物 [¹²⁵I]**14** 在脑部具有良好的吸收 (第 2 min, 2.04 %ID·g⁻¹), 并且在脑部具有良好的清除能力 (第 2 min, 0.61 %ID·g⁻¹)。以上结果提示放射性碘化的查尔酮衍生物对于 AD 的诊断可能是潜在的荧光探针。



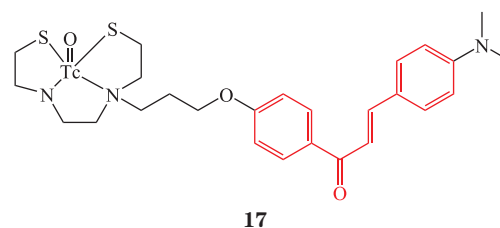
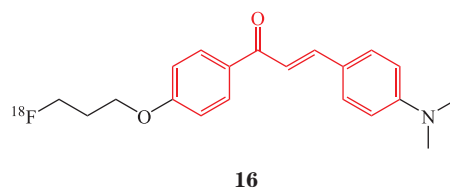
同时, Ono 等^[28]设计并合成了一系列噁嗪衍生物作为检测 AD 患者脑内 A β 斑块的荧光探针。体外 A β 聚集结合实验表明目标化合物对 A β 聚集显示了高亲和力 (K_i 为 1.2~6.8 nmol·L⁻¹), 其中化合物 **15** 显示了较好的亲和力 (K_i = 6.8 nmol·L⁻¹), 体内分布结果表明化合物 [¹²⁵I]**15** 在脑部显示了良好的吸收能力 (第 2 min, 1.89 %ID·g⁻¹), 并且能够快速清除 (第 60 min, 0.11 %ID·g⁻¹)。因此, 噁嗪衍生物 [¹²⁵I]**15** 对于 AD 患者脑内 A β 斑块的检测将是一个很有希望的探针。



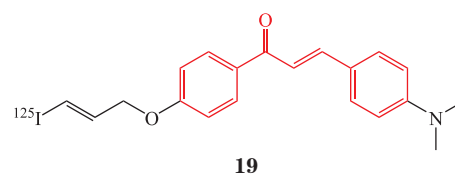
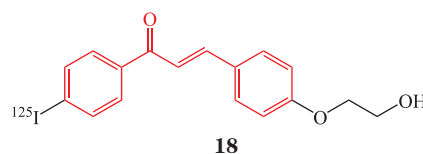
随后, Ono 等^[29]设计并合成了一系列氟代-聚乙二醇 (PEG) 化的查尔酮用于 AD 患者 A β 斑块的荧光检测。体外研究表明: 化合物对 A β 聚集的亲和力受 4 位氨基取代基的影响很大, 二甲氨基、单甲氨基、氨基对 A β 聚集亲和力依次降低; PEG 的长度则对亲和力影响不大, 其中含有 3 个碳链长度的氟修饰的化合物 **16** 对 A β 聚集显示了较强的亲和力, 其 K_i 为 38.9 nmol·L⁻¹。小鼠体内生物分布结果表明: [¹¹C]**16** 能够透过血-脑脊液屏障, 并且化合物 **16** 显示良好的吸收性, 其在第 2 min 的脑部吸收为 4.31% ID·g⁻¹, 且表现了最快的放射性消除能力 (第 60 min, 0.35 %ID·g⁻¹)。另外, [¹⁸F]**16** 在脑部也显示了高的吸收能力和良好的清除能力。整体来说, 氟代-PEG 查尔酮衍生物 **16** 是一个很有希望的 A β 荧光探针。

Ono 等^[30]设计并合成了 4 个 ^{99m}Tc 标记的查尔酮衍生物作为 A β 荧光探针。研究结果显示该类衍生物对

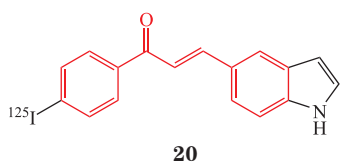
A β_{1-42} 聚集有更高的亲和力; 在正常小鼠体内的分布实验表明: 化合物 **17** 在脑部显示了最高的吸收能力 (第 2 min, 1.48 %ID·g⁻¹), 侧链胺烷氧基部分碳链增加则吸收降低, 并且 [^{99m}Tc]**17** 的放射性在脑部能够快速清除 (第 60 min, 0.17 %ID·g⁻¹), 增加碳链长度则清除能力降低, 因此 [^{99m}Tc]**17** 是一个潜在的 A β 荧光探针。



Fuchigami 等^[31]报道了一系列放射性碘 (¹²⁵I) 标记的查尔酮衍生物, 用于开发针对 A β 斑块的单光子发射计算机断层成像术 (single-photon emission computed tomography, SPECT) 荧光探针。研究结果表明衍生物 **18** 和 **19** 对 A β 聚集显示了高亲和力, K_i 分别为 24.0 和 4.5 nmol·L⁻¹。转基因小鼠 (Tg2576 鼠) 脑切片的荧光成像实验表明化合物 **18** 和 **19** 能够与 A β 斑块特定地结合, 体外放射自显影法揭示了 [¹²⁵I]**18** 在 Tg2376 鼠脑内未观察到 A β 聚集, 然而, [¹²⁵I]**19** 在 Tg2576 鼠和 AD 患者脑内观察到了清晰的 A β 斑块聚集。正常鼠的体内分布结果表明: [¹²⁵I]**18** 表现了更好的药动学性质 (第 2 min, 4.82 %ID·g⁻¹; 第 60 min, 0.45 %ID·g⁻¹), 然而 [¹²⁵I]**19** 只显示了适当的脑部吸收 (第 2 min, 1.62 %ID·g⁻¹) 并能够缓慢地消除 (第 60 min, 0.56 %ID·g⁻¹)。整体来说, [¹²⁵I]**19** 对于 A β 斑块表现了更有前景的结合性质, 但需进一步通过结构修饰来提高血-脑脊液屏障透过性以及快速从脑部清除的能力。



Cui 等^[32]设计并合成了一系列吡啶-查尔酮衍生物。构效关系表明: 苯基对位是卤素 (Cl、Br 或 I) 时能够增加化合物对 A β 聚集的结合亲和力; 当用羟基取代卤素时则亲和力显著降低, 甲氧基取代则使亲和力增强; 苯环对位的氨基取代对亲和力也有一定的影响, 如二甲氨基取代衍生物和单氨基取代衍生物对 A β 聚集的结合亲和力依次降低; 增加芳香共轭体系也能够增加亲和力, 其中含有吡啶苯基的查尔酮衍生物 **20** 对 A β 聚集表现了较好的亲和能力 ($K_i = 8.22 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)。进一步的体内生物分布实验表明 [¹²⁵I]**20** 在脑部具有较低的吸收性 (第 2 min, 0.41 %ID·g⁻¹) 和缓慢的清除能力 (第 60 min, 0.13 %ID·g⁻¹), 该研究为进一步优化吡啶-查尔酮衍生物的结构以便寻找 A β 荧光探针提供了重要线索。



3 结语

AD 是一种慢性神经退行性疾病, 是老年人群中发病率和致死率最高的疾病之一。目前已上市的单一靶点药物只能短期内暂时缓解 AD 的症状, 并不能有效阻止或逆转 AD 的进程。鉴于 AD 的复杂病因, 多靶点药物 (multi-target-directed-ligands, MTDLs) 被认为是最有效的治疗策略。A β 斑块在脑内的缓慢沉积是 AD 的重要病理特征之一, 以 A β 斑块为靶点, 开发与之具有高亲和力的分子探针, 对 AD 早期诊断具有重要的临床和现实意义; 查尔酮具有重要的药理作用, 其衍生物作为多靶点抗 AD 药物已经取得了新的进展, 但由于查尔酮骨架具有 α, β -不饱和酮结构, 易与体内生物大分子发生结合, 使得其作为 AD 治疗药物受到一定限制。靶向 A β 荧光探针的查尔酮衍生物作为 AD 早期诊断剂已获得初步的成果, 其作为荧光探针的研发将进一步激起科学家的兴趣, 值得 AD 领域深入开发。

[参考文献]

- [1] Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, *et al.* Dementia prevention, intervention, and care[J]. *Lancet*, 2017, 390(10113): 2673-2734.
- [2] Alzheimer's Disease International. World Alzheimer report 2015: the global impact of dementia[R/OL]. [2018-03-30]. <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>.
- [3] 郭静静, 廖红. 阿尔茨海默病治疗药物的研究进展 [J]. *中国药科大学学报*, 2010, 41(5): 395-400.
- [4] Fang J, Li Y, Liu R, *et al.* Discovery of multitarget-directed ligands against Alzheimer's disease through systematic prediction of chemical-protein interactions[J]. *J Chem Inf Model*, 2015, 55(1): 149-164.
- [5] De Freitas Silva M, Dias K S T, Gontijo V S, *et al.* Multi-target-directed drugs as a modern approach for drug design towards Alzheimer's disease: an update[J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(29): 3491-3525.
- [6] Zhou K, Bai H, Feng L, *et al.* Smart D- π -A type near-infrared A β probes: effects of a marked π bridge on optical and biological properties[J]. *Anal Chem*, 2017, 89(17): 9432-9437.
- [7] Matos M, Vazquez-Rodriguez S, Uriarte E, *et al.* Potential pharmacological uses of chalcones: a patent review (from June 2011-2014)[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2015, 25(3): 351-366.
- [8] Singh P, Anand A, Kumar V. Recent developments in biological activities of chalcones: a mini review[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2014, 85: 758-777[2018-03-30]. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.033>.
- [9] Sheng R, Lin X, Zhang J, *et al.* Design, synthesis and evaluation of flavonoid derivatives as potent AChE inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(18): 6692-6698.
- [10] Liu H, Zhou C, Fan H, *et al.* Novel potent and selective acetylcholinesterase inhibitors as potential drugs for the treatment of Alzheimer's disease: synthesis, pharmacological evaluation, and molecular modeling of amino-alkyl-substituted fluoro-chalcones derivatives[J/OL]. *Chem Biol Drug Des*, 2015, 86: 517-522[2018-03-30]. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12514>.
- [11] Belluti F, Rampa A, Piazzini L, *et al.* Cholinesterase inhibitors: xanthostigmine derivatives blocking the acetylcholinesterase-induced beta-amyloid aggregation[J]. *J Med Chem*, 2005, 48(13): 4444-4456.
- [12] Rampa A, Montanari S, Pruccoli L, *et al.* Chalcone-based carbamates for Alzheimer's disease treatment[J]. *Fut Med Chem*, 2017, 9(8): 749-764.
- [13] Liu H, Fan H, Gao X, *et al.* Design, synthesis and preliminary structure-activity relationship investigation of nitrogen-containing chalcone derivatives as acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors: a further study based on flavokawain B mannich base derivatives[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2016, 31(4): 580-589.
- [14] Wang L, Wang Y, Tian Y, *et al.* Design, synthesis, biological evaluation, and molecular modeling studies of chalcone-rivastigmine hybrids as

- cholinesterase inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25(1): 360-371.
- [15] Xiao G, Li Y, Qiang X, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of 4'-aminochalcone-rivastigmine hybrids as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25(3): 1030-1041.
- [16] Kim M J, Lee Y H, Kwak J, *et al.* Protective effects of a chalcone derivative against A β -induced oxidative stress and neuronal damage[J]. *BMC Rep*, 2011, 44(11): 730-734.
- [17] Edmondson D E, Binda C. Monoamine oxidases[J/OL]. *Subcell Biochem*, 2018, 87: 117-139[2018-03-30]. https://doi.org/10.1007/978-981-10-7757-9_5.
- [18] Borroni E, Bohrmann B, Grueninger F, *et al.* Sembragiline: a novel, selective monoamine oxidase type B inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2017, 362(3): 413-423.
- [19] Weinreb O, Amit T, Bar-Am O, *et al.* Neuroprotective effects of multifaceted hybrid agents targeting MAO, cholinesterase, iron and β -amyloid in ageing and Alzheimer's disease[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(13): 2080-2094.
- [20] Ng K, Pascoal T, Mathotaarachchi S, *et al.* Monoamine oxidase B inhibitor, selegiline, reduces ^{18}F -THK5351 uptake in the human brain[J/OL]. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9(1): 25[2018-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5374697/>. Doi: 10.1186/s13195-017-0253-y.
- [21] Mathew B, Mathew G, Uçar G, *et al.* Development of fluorinated methoxylatedchalcones as selective monoamine oxidase-B inhibitors: synthesis, biochemistry and molecular docking studies[J/OL]. *Bioorg Chem*, 2015, 62: 22-29[2018-03-20]. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2015.07.001>.
- [22] Morales-Camilo N, Salas C, Sanhueza C, *et al.* Synthesis, biological evaluation, and molecular simulation of chalcones and aurones as selective MAO-B inhibitors[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2015, 85(6): 685-695.
- [23] Lee E, Eom J, Kim H, *et al.* Effect of conjugated linoleic acid, μ -calpain inhibitor, on pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1831(4): 709-718.
- [24] Wu Z, Ni J, Liu Y, *et al.* Cathepsin B plays a critical role in inducing Alzheimer's disease-like phenotypes following chronic systemic exposure to lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* in mice[J/OL]. *Brain Behav Immun*, 2017, 65: 350-361[2018-03-30]. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.06.002>.
- [25] Jeon K, Lee E, Jun K, *et al.* Neuroprotective effect of synthetic chalcone derivatives as competitive dual inhibitors against μ -calpain and cathepsin B through the downregulation of tau phosphorylation and insoluble A β peptide formation[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2016, 121: 433-444[2018-03-20]. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.06.008>.
- [26] Cao Z, Yang J, Xu R, *et al.* Design, synthesis and evaluation of 4'-OH-flurbiprofen-chalcone hybrids as potential multifunctional agents for Alzheimer's disease treatment[J]. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26(5): 1102-1115.
- [27] Ono M, Haratake M, Mori H, *et al.* Novel chalcones as probes for *in vivo* imaging of β -amyloid plaques in Alzheimer's brains[J]. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(21): 6802-6809.
- [28] Ono M, Maya Y, Haratake M, *et al.* Aurones serve as probes of β -amyloid plaques in Alzheimer's disease[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 361(1): 116-121.
- [29] Ono M, Watanabe R, Kawashima H, *et al.* Fluoro-pegylatedchalcones as positron emission tomography probes for *in vivo* imaging of β -amyloid plaques in Alzheimer's disease[J]. *J Med Chem*, 2009, 52(20): 6394-6401.
- [30] Ono M, Ikeoka R, Watanabe H, *et al.* Synthesis and evaluation of novel chalcone derivatives with $^{99m}\text{Tc}/\text{Re}$ complexes as potential probes for detection of β -amyloid plaques[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2010, 1(9): 598-607.
- [31] Fuchigami T, Yamashita Y, Haratake M, *et al.* Synthesis and evaluation of ethyleneoxylated and allyloxylatedchalcone derivatives for imaging of amyloid β plaques by SPECT[J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22(9): 2622-2628.
- [32] Cui M, Ono M, Kimura H, *et al.* Synthesis and biological evaluation of indole-chalcone derivatives as β -amyloid imaging probe[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(3): 980-982.