

DOI:10.12405/j.issn.2097-1486.2025.01.008

从专利视角解读白藜芦醇抗癌用途的研究进展

曹倩^{1#}, 薛姣^{1#}, 房长进¹, 张浩宇², 王瑞², 张全^{2*}

1. 国家知识产权局专利局专利审查协作江苏中心, 江苏 苏州 215163

2. 浙江工业大学 环境学院, 浙江 杭州 310032

摘要: 白藜芦醇是一种天然酚类中药活性成分, 具有抗癌、抗氧化、抗炎及神经保护等多重药理活性, 但其临床应用受限于水溶性差、光敏性、化学不稳定性及快速代谢等问题。本文通过专利视角, 梳理了白藜芦醇在抗肿瘤领域的全球专利申请现状、主要申请人及技术路线, 重点分析了在结构修饰优化、组合物协同增效及新型递送系统三方面的技术优化, 旨在为白藜芦醇在肿瘤治疗中的实际应用提供思路和借鉴。

关键词: 专利分析; 白藜芦醇; 抗癌药物; 结构修饰; 药物递送

中图分类号: R282.71

文献标志码: A

文章编号: 2097-1486(2025)01-0080-09

Research advances in anticancer applications of resveratrol from a patent perspective

CAO Qian^{1#}, XUE Jiao^{1#}, FANG Changjin¹, ZHANG Haoyu², WANG Rui², ZHANG Quan^{2*}

1. Patent Examination Cooperation Jiangsu Center of the Patent Office, China National Intellectual Property Administration, Suzhou 215100, China

2. School of Environmental Science and Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China

Abstract: Resveratrol, a natural phenolic phytochemical with multifaceted pharmacological properties such as anticancer, antioxidant, anti-inflammatory, and neuroprotective activities. However, it faces clinical challenges due to its poor water solubility, photosensitivity, chemical instability and rapid metabolism. This study employs a patent-based analysis to systematically review the global patent applications, the key applicants and the technological trends of resveratrol in the antitumor field. The research highlights three optimization strategies: (1) structural modification; (2) synergistic composite formulations combining resveratrol with natural or synthetic compounds; and (3) advanced delivery systems. By integrating these technological advancements, the study aims to provide insights into the resveratrol's practical application in oncology therapeutics.

Key words: patent-based analysis; resveratrol; antitumor; structural modification; delivery system

0 引言

白藜芦醇是一种天然存在的酚类二苯乙烯分子, 主要存在于葡萄、浆果、花生和药用植物中^[1]。1940年, 白藜芦醇首次从藜芦(白藜芦)的根部被分离, 1963年人们从虎杖的根部提取到了白藜芦醇^[2]。

1992年, 当红酒中含有的白藜芦醇被认为具有保护心脏的功能时^[3], 这种化合物开始被重视。作为一种新型抗癌药物, 自1997年白藜芦醇被报道可以预防小鼠皮肤癌症模型中的肿瘤发生时, 其抗癌用途开始被广泛研究^[4]。

白藜芦醇在癌症发生的四个主要阶段, 即起始、

#共同第一作者

*通信作者

基金项目: 浙江省自然科学基金(LRG25B070001); 国家自然科学基金(22476182; 22276173); 浙江省属高校基本科研业务费专项资金(RF-C2024004)

收稿日期: 2025-02-14; 修回日期: 2025-03-02

促进、进展和转移中都发挥了化学预防剂的作用^[5]。迄今为止,已显示白藜芦醇在肝癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌、肺癌等癌症中的治疗作用^[6-10]。然而,白藜芦醇在体内具有水溶性差、光敏性、化学不稳定性、快速代谢、潜在肝毒性等缺点,在一定程度上限制了其临床应用和商业化^[11]。

本研究基于全球专利数据分析,系统梳理了白藜芦醇在抗癌应用中的技术演进脉络与产业化动态,聚焦于核心技术创新路径及竞争主体布局策略。研究发现,当前技术研发主要围绕“结构修饰优化”“组合物协同增效”以及“新型递送系统开发”三大方向展开。本研究不仅为突破白藜芦醇临床转化瓶颈提供了技术范式,也为我国中药活性成分的现代化开发及天然产物创新药物研发提供了可借鉴的产业化路径。

1 数据来源与方法

本文所用的专利信息来自 Himmpat 专利搜索引擎,结合关键词、国际专利分类号对涉及白藜芦醇抗肿瘤的专利进行检索。本文使用的检索式如下:

(resveratrol OR 白藜芦醇)/TAC AND((癌 OR 肿瘤 OR cancer OR tumor)/TAC)。检索式中,TAC 表示标题、摘要和权利要求检索字段,检索获得相关专利 5 342 条,去重、合并简单同族专利后,共计得到 1 894 项专利,再经人工标引提取专利有效信息,开展专利技术分析。

2 数据统计结果

2.1 专利申请整体状况分析

从图1所示的白藜芦醇抗肿瘤专利申请数量来看,全球专利申请整体上呈现上升趋势。白藜芦醇的抗肿瘤机制研究(如抑制癌细胞增殖、诱导凋亡)推动了早期专利布局,相关专利申请在2012年达到一个小高峰,随后有所下降再逐步上升;2018年全球专利申请增至109项,之后又有所下降再逐步上升;2023年达到最高峰,专利申请数量为116项,近年来增速趋缓反映白藜芦醇抗肿瘤技术成熟度提高。中国专利申请数量整体呈相似趋势。另外,由于专利从申请到公开最长可达到18个月,因此2024年之后的专利申请可能未包含全部专利申请。

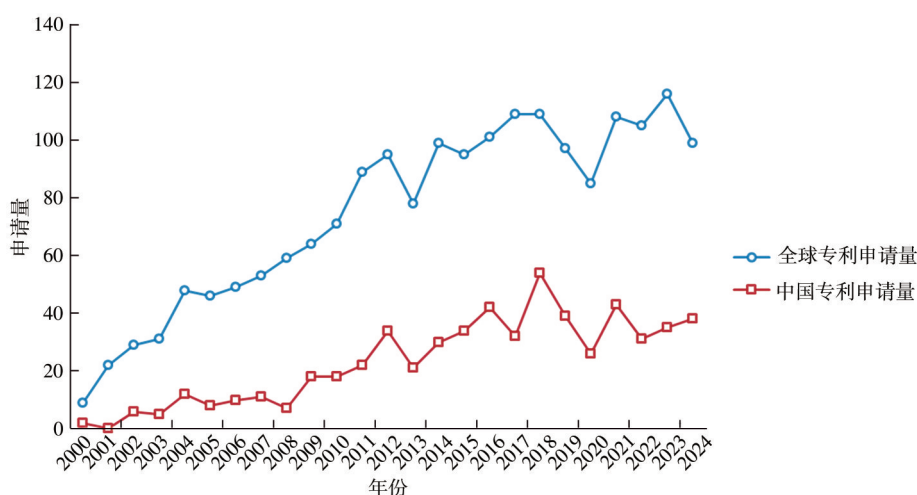


图1 2000—2024年白藜芦醇抗肿瘤专利申请趋势(项)

Figure 1 Trends in patent applications for resveratrol in anti-tumor applications (2000—2024)

2.2 专利类型分析

从图2所示的白藜芦醇抗肿瘤专利申请类型来看,绝大部分为发明专利申请,占比达到99.63%。说明该领域技术以创新性发明为主,符合生物医药领域特点,白藜芦醇抗肿瘤技术的核心在于化合物制备方法、新用途或组合物设计,而非器械改进,因此更适合通过发明专利保护。

2.3 专利申请公开局分析

公开局专利申请数量,可以反映出全球申请人

围绕白藜芦醇抗肿瘤重点布局的国家和地区,进一步反映出相关产品开发、应用研究的目标市场。从图3所示的白藜芦醇抗肿瘤专利申请在全球各专利局公开件数来看,中国是最主要的申请国家,共580项,占据主导地位;其次是美国412项、印度133项、世界知识产权组织131项、韩国110项。专利公开局分析清晰呈现了白藜芦醇抗肿瘤领域的重要研发地区,中国专利申请数量占据主导地位,这与我们传统药用植物研究基础深厚相匹配,但同时也应

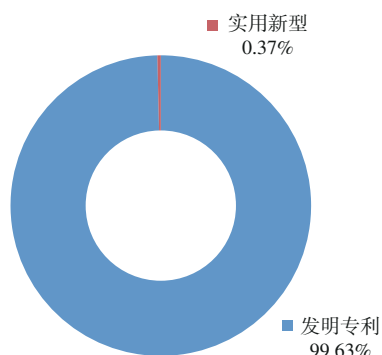


图2 白藜芦醇抗肿瘤专利申请类型分布

Figure 2 Distribution of patent application types for resveratrol in anti-tumor applications

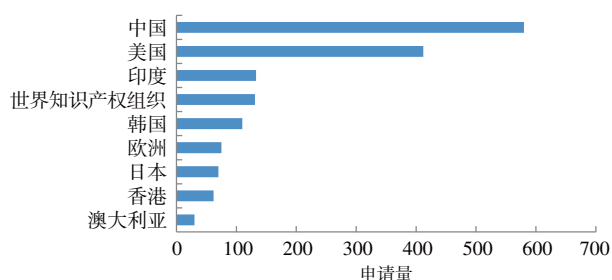


图3 白藜芦醇抗肿瘤专利申请公开局分布

Figure 3 Distribution of resveratrol anti-tumor patent applications by patent offices

注意到,美日欧韩印度等经济体同样专利布局活跃,反映出随着现代药理学研究深入,越来越多的国家关注白藜芦醇这一天然产物抗肿瘤方面的研究。

2.4 全球专利法律有效性分析

在全球白藜芦醇抗肿瘤专利技术领域,专利的法律有效性呈现出多样化的特点,如图4所示。失效专利856项,占比45.20%,表明这可能是因为部分专利在申请后,由于技术更新换代、市场策略调整或研发方向改变等原因,未继续维持其有效性。有效专利有461项、审中专利446项,共占比47.89%,表明该领域仍然有较大发展空间和潜力。根据《专利合作条约》(Patent Cooperation Treaty, PCT)申请的国际PCT申请,仍处于PCT阶段的专利共计占比6.92%。总体来看,白藜芦醇抗肿瘤专利技术领域研发活跃,但也有近半数专利失效,因此后续应关注专利的维持和保护策略。

2.5 中国专利申请法律状态分析

在中国白藜芦醇抗肿瘤专利申请的专利法律状态中(图5),有效专利占比24.31%(141项),驳回专利占比21.72%(126项),视为撤回占比20.52%(119项)。驳回和视为撤回、主动撤回的专利数量较多,可能是

因为部分申请存在文件质量问题,或是不符合专利法的相关规定,如缺乏新颖性、创造性和实用性等。审中专利占比19.66%(114项),表明有相当一部分专利申请正处于审查阶段,其最终的法律状态尚未确定,这也反映出当前白藜芦醇抗肿瘤专利申请的活跃度较高,有较多的创新成果在积极寻求专利保护。

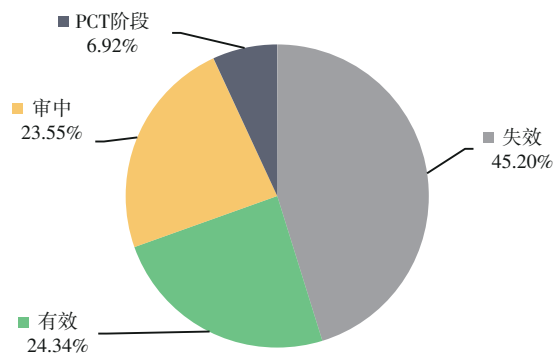


图4 白藜芦醇抗肿瘤全球专利法律有效性

Figure 4 Global patent legal validity of resveratrol in anti-tumor applications

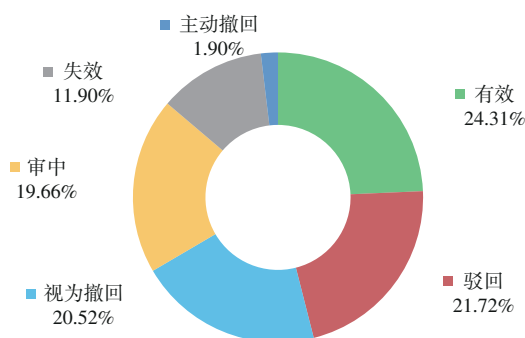


图5 白藜芦醇抗肿瘤中国专利申请法律有效性

Figure 5 Legal validity of Chinese patent applications for resveratrol in anti-tumor applications

整体来看,中国白藜芦醇抗肿瘤专利申请的专利法律状态呈现出多样化的特点,这既体现了该领域的创新活力,也提示研发者在申请专利时需充分考虑技术的创新性和市场前景,以提高专利授权率和有效性。

3 重要研究方向

3.1 结构修饰优化

针对白藜芦醇作为抗癌药物开发中存在的光敏性缺陷和代谢不稳定性等瓶颈问题,研究者通过精准结构修饰策略实现了关键突破。以二苯乙烯母核作为关键药效团,近五年全球专利申请中主要聚焦三大修饰路径:①酚羟基保护;②苯环及其取代基结构修饰;③聚合物共价偶联,白藜芦醇结构修饰相关重要专利及代表结构式如表1所示。

表 1 白藜芦醇抗肿瘤重要专利及其结构

Table 1 Key Patents and the structures of resveratrol in anti-tumor applications

专利号	结构种类	结构式
CN202410564682.2	白藜芦醇-葡萄糖偶联物	
CN202411754938.2	肉桂基哌嗪白藜芦醇偶联物	
JP2011068508	阿魏酸-白藜芦醇衍生物	
CN201510761316.7	白藜芦醇基茛苈酰胺类似物	
CN201610357637.5	含杂环的白藜芦醇类似物	
KR1020110037820	白藜芦醇二聚体衍生物	

续表 1 白藜芦醇抗肿瘤重要专利及其结构

Continued Table 1 Key Patents and the structures of resveratrol in anti-tumor applications

专利号	结构种类	结构式
CN201210389908.7	白藜芦醇三聚体衍生物 芪类化合物	

3.1.1 酚羟基基团的修饰

白藜芦醇的酚羟基基团极易氧化,通过引入保护基团(如甲氧基、酯基、氨基、苯磺酰基、糖苷等)对白藜芦醇的一个或多个酚羟基基团进行修饰,可以改善其稳定性、溶解度、生物活性、生物利用度和靶向性。通过醚化反应在酚羟基上引入糖基,可改善其水溶性,同时保留或增强靶向活性。CN202410564682.2 通过连接桥将环状结构葡萄糖的 6 号位碳与白藜芦醇中的一个酚羟基相连,形成葡萄糖和白藜芦醇的新型偶联物,因为葡萄糖的引入,使得白藜芦醇分子结构上的羟基数目减少,进而使得该新型偶联物比单独的白藜芦醇具有更好的理化稳定性;同时经过试验结果表明,该偶联物的细胞毒性比白藜芦醇有所降低,对神经细胞氧化损伤也具有更强的保护作用。

另外,将药效团键连在酚羟基上,可以起到协同作用,增强抗肿瘤效果。例如,CN202411754938.2 涉及一类肉桂基哌嗪白藜芦醇偶联物,通过分子杂交策略将肉桂基哌嗪类药效团通过连接桥与白藜芦醇及其衍生物偶联形成,并首次发现肉桂基哌嗪白藜芦醇偶联物能够抑制多种肿瘤细胞的增殖,在体外能够显著抑制肝癌、结肠癌、乳腺癌、三阴性乳腺癌细胞的增殖活性,并能够抑制肿瘤细胞的横向和纵向迁移能力。所合成的盐酸盐溶解度较好,具有良好的成药潜力,因此,该类化合物在抗肿瘤方面具有良好的应用前景。

3.1.2 苯环取代基结构修饰

对白藜芦醇苯环的取代基引入姜黄素、查尔酮、硝基乙烯等结构,可以改善其抗炎、抗癌、抗菌、抗氧化和神经保护等生物活性。

阿魏酸作为天然酚酸类化合物,通过多靶点作

用在结直肠癌的预防与治疗中展现出显著潜力^[12]。JP2011068508 提供一种新的白藜芦醇衍生物,以白藜芦醇和阿魏酸为原料,白藜芦醇 A 环的 4 位进行修饰,合成的衍生物其具有比白藜芦醇、阿魏酸更优的抗癌活性,特别是针对口腔癌的活性。CN201510761316.7 提供一类白藜芦醇基茛菪酰胺类似物,本发明筛选出丙烯酰胺类化合物,将其引入到白藜芦醇的 B 环结构上,白藜芦醇的结构上引入药效官能团从而增强其抗癌活性,合成的化合物高于现有抗肿瘤化合物茛菪酰胺。

3.1.3 含杂环的白藜芦醇类似物

将白藜芦醇苯环中的双键(C=C)替换为 C=N 键,以增强白藜芦醇苯环结构的灵活度,以此增强衍生物的生物效应。

CN201610357637.5 合成的化合物均具有很强的组蛋白赖氨酸特异性去甲基化酶 1(LSD1)抑制活性,大部分化合物的 LSD1 抑制 IC₅₀ 均小于 1 μmol/L,活性均强于阳性对照药物苯环丙胺。本发明的化合物代表着一类结构全新的 LSD1 抑制剂,为 LSD1 抑制剂类药物的研发提供了基础,为 LSD1 的生物学功能研究提供了有效工具。

3.1.4 寡聚体衍生物

白藜芦醇聚合物和白藜芦醇都是各种植物中自然存在的多酚化合物。白藜芦醇天然寡聚体是由白藜芦醇单体通过特定化学键连接形成的低聚物,通常以二聚体、三聚体或四聚体形式存在^[13]。其结构多样性与生物活性显著高于单体形式,尤其在抗肿瘤、抗衰老及神经保护领域展现出独特优势。

KR1020110037820 的药物组合物是黄芩尾种子提取物,其包含选自鸢尾花 A、鸢尾花 B、鸢尾花 C,是白藜芦醇二聚体衍生物。CN201210389908.7 涉及的

白藜芦醇三聚体芪类化合物,通过提取分离的方法从豆科锦鸡儿属植物或其他同科植物中得到。上述白藜芦醇寡聚体与白藜芦醇单体相比,抗癌活性、抗氧化活性、抗菌活性等生理活性优异,因此可作为新型的抗癌活性剂、抗氧化剂、抗菌剂。

综上,白藜芦醇衍生物的结构修饰提供了它们在不同生物活性之间转化的可能性。通过合理的设计和修改,可以开发具有更强生物活性和更好药代动力学特性的新的白藜芦醇衍生物,从而为治疗相关疾病提供新的策略和手段。

3.2 组合物协同给药

关于白藜芦醇与天然/人工合成化合物组合物的发明专利,近年主要呈现以下技术方向:①天然成分协同递送;②靶向增效复合体系。

3.2.1 与天然活性成分联用

天然药物联用策略在抗癌领域展现出显著潜力,近年专利数据显示,白藜芦醇与姜黄素、番茄红素及槲皮素的多组分联用方案在抗癌领域占比超30%,其核心在于通过多组分协同作用增强抗肿瘤效果并降低毒副作用。

CN201810304163.7 提供了一种具有抑制肝癌细胞增殖作用的组合物,包含活性成分白藜芦醇和姜黄素,两者的组合对肝癌细胞增殖具有更优抑制作用。EP09844719.6 公开了一种饮食补充剂组合物,其中番茄红素和白藜芦醇的比例是1:2至1:4,该组合物在抑制肿瘤生长方面显示出协同作用。此外,专利数据显示(CN201880018640.1、CN201810790020.1、CN202211334310.8),南蛇藤醇、人参皂苷 Rg3 及小檗碱与白藜芦醇联用,可形成多维度抗肿瘤协同网络。

3.2.2 与化学试剂联用

研究者非常关注一种或多种合成化学治疗剂与具有化学预防活性的天然来源分子的组合,与常规方案中使用的单一疗法相比能够确保更好的治疗功效和减少副作用^[14]。此外,不同抗癌分子和天然化合物的组合还能防止癌细胞产生耐药性。CN201410715412.3 公开了紫杉醇和白藜芦醇联合使用治疗易复发性癌症,两者的联用展现出显著的多靶点协同增效,可在维持等效抗肿瘤活性的前提下,使紫杉醇类药物的使用剂量降低,并且减少毒副作用的发生。KR1020160068586 的组合物含有靶向制剂顺铂和白藜芦醇,在不影响正常细胞的低浓度下,其组合抑制恶性间皮瘤细胞增殖的效果更优。此外,白藜芦醇还能通过与阿霉素联用,有效缓解阿

霉素造成的心脏及肝脏功能紊乱,IN2491/CHE/2015 首次将白藜芦醇和阿霉素包封在纳米脂质体制剂中,通过降低盐酸阿霉素的心脏毒性,进而减轻动物模型中顺铂的神经毒性,进一步改善化学疗法的副作用。

3.3 包封

包封技术是指将药物活性成分包裹在载体材料(如脂质体、聚合物、纳米颗粒等)内部的过程。选择合适的包封技术、载体材料和壁材对于药物的商业化应用至关重要。通过对发明专利技术创新点的梳理和归类,发现生产白藜芦醇的封装技术改进主要有三方面:①提高白藜芦醇在水溶液中的分散性;②保护白藜芦醇免受环境因素的影响造成化学降解;③提高白藜芦醇在肠胃道中的溶解度,并在吸收前减少其代谢,从而提高其生物利用度。近年来,食品级包封技术的设计及应用研究持续深化,其中聚合物包覆、聚合物胶束、脂质体及纳米制剂等系统因其独特的性能优势,已成为提升功能性成分生物利用率与稳定性的核心技术路径。这些体系通过调控分子间作用力(如疏水相互作用、静电吸附)实现活性物质的高效负载与靶向递送,在抗肿瘤药中展现出应用潜力。

3.3.1 聚合物

白藜芦醇通过与聚合物材料形成主客体复合物来提高其溶解度,控制其释放速度,从而提高药物的生物利用度。CN201611033078.9 提供了一种可控释放白藜芦醇的可降解聚合物载体材料,可降解聚合物为聚己内酯、聚丙交酯、聚乙醇酸、聚(丙交酯-乙醇酸)共聚物、聚(丙交酯-己内酯)共聚物、聚羟基脂肪酸酯、聚对二氧六环己酮中的一种或几种,该体系能实现长时间缓慢释放白藜芦醇的效果,提高内皮细胞的功能,包括内皮细胞形成管的能力、内皮细胞迁移能力以及内皮细胞合成和释放 NO 的能力。合成材料可通过分子结构精准调控实现性能定制化设计,而生物聚合物凭借其生物基来源及与生命系统的固有相容性,在药物递送系统中展现出更优越的生物安全性^[15]。环糊精因其独特的结构被广泛用于生物医学载体^[16],用其包含白藜芦醇可以达到高包封效率、良好的保留能力以及提高其稳定性。例如,PCT/IB2008/003271 公开了一种含有白藜芦醇和环糊精的药物制剂,环糊精通过增强粘附性将白藜芦醇长时间保留在口腔黏膜或皮肤上,可以获得局部足够的治疗浓度,避免全身降解,从而改善白藜芦醇的半衰期并提高其抗肿瘤活性。CN202210078380.5

设计了一种白藜芦醇-氨基酸-环糊精三元包合物,其中白藜芦醇、氨基酸、环糊精的摩尔比为1:1:1~10:10:1,相比于二元包合物,本发明加入的氨基酸,使得在包合过程中,白藜芦醇被环糊精包合得更多,进而使得白藜芦醇的溶解度更好,人体对白藜芦醇的吸收能力更高。

3.3.2 胶束

胶束是自组装的两亲嵌段或接枝共聚物。在这些胶体系统中,疏水性嵌段通常形成核心,构成亲脂性货物分子的“微容器”。胶束的亲水部分形成外壳,稳定了核与外部水性环境之间的界面。CN201410715412.3公开一种用于治疗易复发性癌症的聚合物胶束组合物,包含两亲性嵌段聚合物和活性成分,活性成分为紫杉烷和白藜芦醇,两亲性嵌段共聚物为单甲氧基聚乙二醇-聚交酯、聚乙二醇-聚天冬氨酸或聚乙二醇-聚丙交酯乙交酯。由于增强的渗透性和滞留性效应,所述聚合物胶束组合物可以高浓度地沉积在肿瘤组织上。CN201810931224.2公开了一种具有肝肿瘤靶向作用的胶束制剂,通过当归多糖接枝甘草次酸,形成具有水溶性和生物相容性的肝肿瘤靶向载体材料,再通过二硫键结合白藜芦醇,形成胶束制剂,可增强疏水性药物白藜芦醇的溶解性和稳定性,同时,当归多糖和甘草次酸都具有肝肿瘤靶向性,能提高白藜芦醇的靶向性。

3.3.3 脂质体

脂质体是球形囊泡结构。从专利分析可知,溶剂蒸发、电成形、超声都是常见的白藜芦醇的脂质体制备方法。相比于其他载体,脂质体的优点在于可以用大豆、鸡蛋、乳制品等天然成分合成,例如,CN201910412275.9采用大豆卵磷脂、蔗糖酯、白藜芦醇、吐温-80制备白藜芦醇脂质体,长时间放置,白藜芦醇脂质体释放量很少,可保持较高的包封率。另外,脂质体包覆活性药物有效解除了由溶媒引发的超敏风险,例如,CN201110402113.0中载药脂质体包括长循环脂质体和包裹于其中的药物活性组分,长循环脂质体表面被二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-甲氧基聚乙二醇2000修饰,药物活性组分为紫杉醇和白藜芦醇,实验结果显示脂质体的毒副反应较注射液明显减轻,并且提高了机体对活性组分的耐受性。此外,脂质体还能增强细胞的亲和性和靶向性,例如,US17250317涉及脂肪细胞靶向组合物,其包含:(a)能够调节脂质氧化和产热调节的治疗剂白藜芦醇;(b)靶向元件,其促进细胞吸收和将治疗剂递送至靶向的脂肪细胞;和(c)包含鞘磷

脂,DMPC和胆固醇的脂质体颗粒,其中脂质体颗粒增强了治疗剂的细胞内渗透并保护治疗剂免于降解。

3.3.4 纳米载药

水不溶性药物由于不能有效地溶解于胃肠液,限制了其在人体内作用的发挥。提高难溶药物的溶解度和溶解速率,是提高有效成分生物利用度的关键。由于颗粒粒径减小导致的比表面积增加和高润湿性,可以促进颗粒的快速溶解^[17],因此,纳米技术已成为提升药物靶向递送效率的有效途径。

CN201110030051.5提供一种白藜芦醇纳米分散体,其中白藜芦醇的粒径小于150 nm,通过本发明所述方法制备的分散体可迅速分散在冷水中形成透明液,有效解决了白藜芦醇稳定性低,在水中溶解度低的问题,有利于提高白藜芦醇的生物利用度。IN201921004266公开了采用微波辅助法合成包含白藜芦醇银的纳米颗粒,纳米颗粒尺寸小于200 nm,可用于治疗乳腺癌。同时基于银纳米对医学和工业过程中存在的各种微生物具有抑制作用,白藜芦醇银纳米颗粒除了具备抗肿瘤作用,还具有抗菌特性。除了将白藜芦醇自身制成纳米尺度以外,将载体材料制成纳米尺度也成为该领域研究热点。例如,CN202310693812.8提供一种可以靶向肿瘤给药的纳米递送载体及其应用,通过将特异性靶向肿瘤的核酸适配体与DSPE-PEG2000-NHS连接构成靶向肿瘤给药的纳米递送载体,然后使用溶剂置换法,使用白藜芦醇将NHS替换制备得到靶向给药的抗肿瘤药物。包含白藜芦醇的纳米递送载体对卵巢癌细胞进行靶向杀伤,且不使正常组织受损。

此外,将纳米技术与脂质体及胶束联用,可精准调控粒径、载药量及跨膜渗透性,在肿瘤靶向治疗场景中也成为核心解决方案。例如,CN202211278212.7提供了基于维生素E聚乙二醇1000琥珀酸酯(Tocopherol Polyethylene Glycol 1000 Succinate,TPGS)修饰的白藜芦醇纳米晶脂质体的制备方法与应用,将白藜芦醇纳米晶体负载于TPGS修饰的脂质体,TPGS可以减小脂质体的粒径并增加其稳定性,同时可以促进药物进入肿瘤细胞抑制P糖蛋白(P-gp)介导的外排作用。CN202111022945.X采用水飞蓟宾碱性复合物(如水飞蓟宾葡甲胺复合物或水飞蓟宾氨基葡萄糖复合物)作为类表面活性剂,包载疏水性药物白藜芦醇,可显著提高白藜芦醇在水中的溶解度,制得粒径为30~200 nm纳米尺寸的药物微粒,且水飞蓟宾碱性复合物本身具有药理活性,可发挥协同作用。

4 总结与展望

过去十余年间,白藜芦醇的结构修饰研究取得显著突破,研究者通过定向化学改造开发出多种兼具增强生物活性与优化药理特性的衍生物。基于天然-人工分子协同策略,白藜芦醇与天然活性成分及靶向药物配伍,构建出一系列具有抗癌功能的创新组合生物,展现出广阔的临床应用前景。在药物递送领域,封装技术的改良与创新(如脂质体、纳米载药、胶束)从溶解性调控、胃肠稳定性提升及靶向释放等多个维度突破白藜芦醇的生物利用度瓶颈。上述系统性工作为白藜芦醇从天然活性分子向高成药性候选药物的转化奠定了关键技术基础。

在化学结构方面,未来研究亟需突破白藜芦醇多靶点广谱作用的局限性,通过理性修饰构建疾病选择性衍生物。例如,聚合物键合药,将药物分子用共价键结合到高分子聚合物上,在特定生理条件下,药物分子从聚合物高分子上解离下来,发挥治疗或诊断的作用。对白藜芦醇而言,其与高分子聚合物键合后可以改善亲油性药物的亲水性,在聚合物高分子的保护下,可以免受生理环境中酶和免疫系统的攻击,达到缓释和长效的目的,由于与高分子聚合物结合牢固,所以它既具有传统物理包埋胶束的优点,又避免了因动力学上的不稳定造成的药物突释,从而可提高药物的生物利用度和减少药物的毒副作用。

通过对白藜芦醇的结构修饰合成的衍生物除了抗癌用途外,还显示出抗炎、抗菌、神经保护以及治疗心血管和生殖系统疾病。在当前全球新发病毒性疾病频发与抗病毒药物耐药性加剧的背景下,白藜芦醇的抗病毒活性研究展现出了重要的价值。例如,CN202210854448.4提供一种以白藜芦醇为活性成分制备抗人冠状病毒用药物的方法。另外,随着肥胖代谢综合征的流行,白藜芦醇也成为新型减重制剂研发热点,例如,PCT/US2024/038805公开了载有白藜芦醇和槲皮素的纳米颗粒用于治疗或预防代谢疾病或病症的方法,例如,肥胖症、肥胖相关疾病或病症。

人工智能(AI)在药物分析领域正引发范式变革,其通过深度学习、生成模型与强化学习等技术,突破传统分析方法的效率与精度瓶颈。应用高通量筛选和计算方法可定向设计具有特定靶点亲和力的新型分子,并且可解析超百万级化合物库的构效关系,甚至可以设计白藜芦醇衍生物绿色低碳的合成路径和方法,从而大量减少药物开发的时间和成本。

在封装技术方面,基于纳米技术构建的给药系统克服了白藜芦醇的诸多缺点,但由于目前对此项研究仅限于体外模拟或细胞和动物实验,在一定程度上缺少基于临床的应用研究,并且高剂量的纳米给药系统可能存在毒性问题,在代谢上对人体产生不可逆的影响,因此,白藜芦醇的纳米给药系统的开发和应用仍需谨慎。

与人工合成的纳米载体相比,外泌体作为新型药物载体在药物释放领域的应用具有独特的优势:①组成成分均来源于细胞,避免了人工合成的脂质体、高分子、纳米硅等材料的使用带来的细胞毒性、生物相容性等问题;②继承了细胞的磷脂、表面蛋白等物质,具有丰富的生理功能,可以提高药物的传递效率,实现药物的特异性递送、跨生物屏障传递以及免疫豁免等功能;③外泌体自身携带的蛋白、基因等物质具有细胞调控能力,可以对特定的疾病起到治疗作用。目前专利中也公开了一些外泌体作为载体的技术,其中CN202310414932.X提供了一种酸敏融合肽靶向外泌体,包含有低pH插入肽与Lactadherin蛋白中与外泌体结合的结构域C1C2形成的融合蛋白,具有靶向肿瘤的作用。以该靶向外泌体作为载体来装载有抗肿瘤作用的中药单体,包括白藜芦醇,以此构建具有靶向肿瘤作用的载药系统,实现了对中药单体的高载药量,为胃癌的中药靶向治疗提供了新的思路 and 参考。

此外,DNA四面体框架核酸(Tetrahedral Framework Nucleic Acids, tFNAs)也是一种新型的药物载体,它是一种带负电的通过精确碱基互补配对形成的DNA立体结构,tFNAs作为药物,具有保护细胞抵抗衰老等作用。例如,CN202110144200.4提供了一种DNA四面体-白藜芦醇复合物,利用tFNAs与白藜芦醇相互作用,自发形成复合物,不仅能发挥两者的协同作用,还具有生物相容性好、可生物降解性等优点。DNA四面体-白藜芦醇复合物可有效降低体重和血糖含量,进而有效治疗肥胖以及改善甚至治疗肥胖导致的胰岛素抵抗所引发的疾病。与单独使用DNA四面体框架核酸或白藜芦醇相比,本发明复合物发挥了协同增效作用,具有良好的应用前景。

参考文献:

- [1] 刘子歌,宋国瑞,张晨,等.白藜芦醇药用价值的研究进展[J].中国医学创新,2021,18(15):181-184. DOI:10.3969/j.issn.1674-4985.2021.15.044.

- [2] 刘海平,唐宗军,马文晋.合成白藜芦醇糖苷的研究进展[J].有机化学研究,2022,10(2):60-68. DOI: 10.12677/JOCR.2022.102006.
- [3] 王汝朋,刘延囡,李广平.白藜芦醇与心血管疾病研究进展[J].中华老年医学杂志,2018,37(6):709-714. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2018.06.025.
- [4] JANG M, CAI L, UDEANI G O, *et al.* Cancer chemopreventive activity of resveratrol natural product derived from grapes[J]. *Science*, 1997, 275: 218-200. DOI: 10.1126/science.275.5297.218.
- [5] SRIMANTA P, BISWAJITA P, RABINDRA N, *et al.* Dietary polyphenols in chemoprevention and synergistic effect in cancer: clinical evidences and molecular mechanisms of action[J]. *Phytomedicine*, 2021, 90: 153554. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153554.
- [6] BORYS S, KHOZMI B, KRANC W, *et al.* Resveratrol and Its Analogues-Is It a New Strategy of Anticancer Therapy?[J]. *Advances in Cell Biology*, 2017, 5: 32-42. DOI: 10.1515/acb-2017-0003.
- [7] HWANG T L, KUMAR S, CHANG Y C. *et al.* Resveratrol, a Molecule with Anti-Inflammatory and Anti-Cancer Activities: Natural Product to Chemical Synthesis [J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2021, 28: 3773-3786. DOI: 10.2174/0929867327999200918100746.
- [8] SHU L Y, HOU X Y, SONG G Y, *et al.* Comparative Analysis of Long Non Coding RNA Expression Profiles Induced by Resveratrol and Metformin Treatment for Hepatic Insulin Resistance [J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2021, 48: 206. DOI: 10.3892/ijmm.2021.5039.
- [9] NAM K Y, DAMODAR K, LEE Y, *et al.* Design and Synthesis of π -Extended Resveratrol Analogues and in Vitro Antioxidant and Anti-Inflammatory Activity Evaluation [J]. *Molecules*, 2021, 26: 646. DOI: 10.3390/MOLECULES26030646.
- [10] TORREGROSA-MUUMER R, VARA E, FERNÁNDEZ-TRESGUERRES J N, *et al.* Resveratrol Supplementation at Old Age Reverts Changes Associated with Aging in Inflammatory, Oxidative and Apoptotic Markers in Rat Heart[J]. *European Journal of Nutrition*, 2021, 60: 2683-2693. DOI: 10.1007/s00394-020-02457-0.
- [11] 舒晓宏.白藜芦醇及其生物利用度[J].大连医科大学学报,2018,40(3):193-197. DOI: 10.11724/jdmu.2018.03.01.
- [12] LIU X H, PEI J, LI J H, *et al.* Recent Advances in Resveratrol Derivatives: Structural Modifications and Biological Activities [J]. *Molecules*, 2025, 30: 958. DOI: 10.3390/molecules30040958.
- [13] 韩吉来,唐美麟,孙逊.白藜芦醇二聚体 Quadrangularin A 和 Pallidol 合成方法学研究[J].有机化学,2020(6):1571-1577. DOI: 10.6023/cjoc202001031.
- [14] 李培春.青蒿素和白藜芦醇协同抗肿瘤作用及其复方囊泡的制备研究[D].重庆:西南大学,2015.
- [15] THOMAS S, MONIKA F S, PHILIPP S, *et al.* Resveratrol and Resveratrol Analogues-Structure-Activity Relationship [J]. *Pharm Res*, 2010(27): 1042-1048. DOI: 10.1007/s11095-010-0090-1.
- [16] 刘小英,陈方敏,张慧娟,等.基于环糊精的抗肿瘤药物主客体递送系统研究进展[J].应用化学,2023,40(7):964-975. DOI: 10.19894/j.issn.1000-0518.230055.
- [17] 罗丹,张经纬,周芳,等.抗肿瘤纳米制剂药代动力学评价的研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2013,18(2):205-210.



张全,浙江工业大学研究生院学术副院长,博士,健行特聘教授,博士生导师,国家特殊人才支持计划青年拔尖人才,浙江省杰出青年基金获得者。主要研究方向为环境暴露和健康,已发表SCI论文90余篇,其中第一/通讯作者60余篇(13篇发表于环境科学与工程国际顶级期刊 *Environmental Science & Technology*),SCI引用2000余次,H因子31。近五年先后获得教育部霍英东青年教师奖、浙江省自然科学奖等奖项。入选浙江省“151人才工程”,受邀担任北美环境化学与毒理学会(SETAC)烟碱类农药生态与健康风险分会共同主席、*Chinese Chem. Lett.* 青年编委等学术兼职。Email: quanzhang@zjut.edu.cn

(责任编辑:云 洋)