

·論文·

N-苄氧羰基甘氨酸-L-脯氨酸-鬼臼毒素衍生物的合成及其抗肿瘤活性

梁光平¹, 杨俊^{1*}, 吴云秋², 万路平¹, 阮丽君², 宋志军²(¹遵义医药高等专科学校药学系,遵义 563006; ²广西壮族自治区药用植物园西南濒危药材资源开发国家工程实验室,南宁 530023)

摘要 以鬼臼毒素(podophyllotoxin)、N-苄氧羰基甘氨酸-L-脯氨酸为原料,首次合成了10个新型鬼臼毒素衍生物(**IIIa**~**IIIi**、**IV**),目标化合物结构经¹H NMR、¹³C NMR和MS确认。采用MTT法测试化合物**IIIa**~**IIIi**和**IV**对HepG2、THP-1、HeLa、MCF-7细胞的抑制活性。结果表明:所有目标化合物均具有不同程度的抑制活性,其中化合物**IIIa**对HepG2细胞的活性最突出,IC₅₀达0.58 nmol/L。通过分子对接模拟技术进一步研究了化合物**IIIa**和FAPα酶的结合模式,**IIIa**可以与FAPα酶的多个位点产生相互作用,值得进一步研究其抗肿瘤机制。

关键词 鬼臼毒素;衍生物;合成;抗肿瘤;N-苄氧羰基甘氨酸-L-脯氨酸

中图分类号 R914;R965 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2022)01-0032-09

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20220105

引用本文 梁光平,杨俊,吴云秋,等.N-苄氧羰基甘氨酸-L-脯氨酸-鬼臼毒素衍生物的合成及其抗肿瘤活性[J].中国药科大学学报,2022,53(1):32~40.

Cite this article as: LIANG Guangping, YANG Jun, WU Yunqiu, et al. Synthesis and anti-tumor activity of Z-Gly-Pro-OH-podophyllotoxin derivatives[J]. J China Pharm Univ, 2022, 53(1):32~40.

Synthesis and anti-tumor activity of Z-Gly-Pro-OH-podophyllotoxin derivatives

LIANG Guangping¹, YANG Jun^{1*}, WU Yunqiu², WAN Luping¹, RUAN Lijun², SONG Zhijun²

¹Department of Pharmacy, Zunyi Medical and Pharmaceutical College, Zunyi 563006; ²National Engineering Laboratory of Southwest Endangered Medicinal Resources Development, Guangxi Botanical Garden of Medicinal Plants, Nanning 530023, China

Abstract Ten novel podophyllotoxin derivatives (**IIIa**–**IIIi** and **IV**) were synthesized by three-step reactions using podophyllotoxin and N-benzyloxycarbonyl glycine-L-proline as raw material. The structures of the target compounds were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR and MS. MTT method was used to test anti-tumor activity of the target compounds on HepG2, THP-1, HeLa and MCF-7 cells. The results showed that all the target compounds had inhibitory activity against HepG2, THP-1, HeLa and MCF-7 cells, and the inhibitory activity of **IIIa** on HepG2 cells was the most prominent with an IC₅₀ value of 0.58 nmol/L. The binding mode of compound **IIIa** and FAPα was studied by molecular docking. Compound **IIIa** could bind to multiple sites of FAPα enzyme.

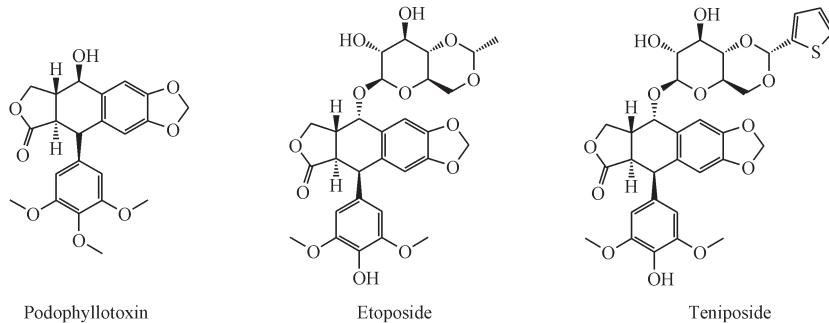
Key words podophyllotoxin; derivative; synthesis; anti-tumor; Z-Gly-Pro-OH

This study was supported by Guizhou Vocational Education Quality Improvement Project (No. [2019]7) and the Science and Technology Project of Zunyi City (No. [2018]37)

收稿日期 2021-10-08 *通信作者 Tel:18798012481 E-mail:420625539@qq.com

基金项目 贵州省职业教育质量提升工程计划资助项目(黔教办职成函[2019]7号);遵义市科技计划资助项目(遵市科合社字(2018)37号)

鬼臼毒素(podophyllotoxin)是一种具有显著抗肿瘤活性的天然产物,但因其存在水溶性较差、骨髓抑制、易产生耐药性等缺陷严重制约了临床应用^[1-2]。虽然许多药学工作者对鬼臼毒素进行了大量的结构改造,相继也发现了依托泊昔(etoposide)、替尼泊昔(teniposide)等药物^[3]。然而,它们在临床应用时依然存在水溶性差、易耐药、严重的胃肠道功能紊乱等缺陷。因此,寻找更安全、选择性更好的鬼臼毒素类衍生物十分必要。



研究表明^[4-5],N-苄氧羰基甘氨酰-L-脯氨酸(Z-Gly-Pro-OH)能特异性激活FAPα酶,导致肿瘤细胞行为发生改变。这在表阿霉素^[6]、吉西他滨^[7]、沙蟾毒精^[8]、蟾毒灵^[9]等多个副作用较强的小分子中得以证实,这些副作用较强的小分子在与Z-Gly-Pro-OH连接后,它们对正常器官或组织的副作用均有显著的降低。结合文献对鬼臼毒素构效关系的报道^[10],本课题组前期借助计算机辅助药物设计技术筛选鬼臼毒素C₄-OH与Z-Gly-Pro-OH之间的连接臂,最终获得130余个虚拟分子^[11]。从这些虚拟分子中可知,采用氨基酸作为连接臂时,形成的虚拟分子与FAPα酶具有更多的结合位点。为进一步研究氨基酸作为连接臂在该类鬼臼毒素衍生物研发中的价值,本研究采用不同的氨基酸将鬼臼毒素与Z-Gly-Pro-OH进行拼接,合成了10个新的鬼臼毒素衍生物,并通过测试它们的抗肿瘤活性,以期为开发具有自主知识产权的新型鬼臼毒素候选分子提供参考。

1 合成路线

合成路线如路线1所示。以鬼臼毒素为原料,通过与N-Cbz保护的不同氨基酸进行酯化反应,中间体I脱除Cbz保护基得到中间体II,最后与N-苄氧羰基甘氨酰-L-脯氨酸(Z-Gly-Pro-OH)进行酰胺化反应制得目标化合物III。同时,鬼臼毒素与Z-Gly-Pro-OH直接进行酯化反应得到目标化合物IV。

side)、替尼泊昔(teniposide)等药物^[3]。然而,它们在临床应用时依然存在水溶性差、易耐药、严重的胃肠道功能紊乱等缺陷。因此,寻找更安全、选择性更好的鬼臼毒素类衍生物十分必要。

2 实验部分

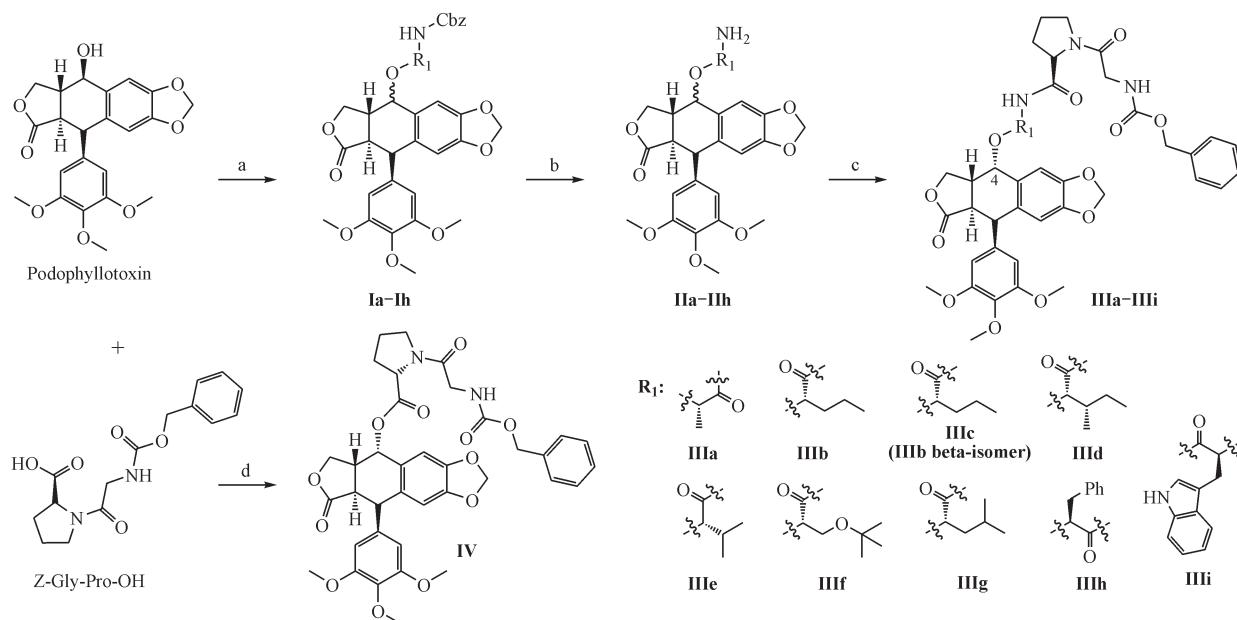
2.1 仪器和试剂

Avance NEO 400 MHz、600MHz 核磁共振仪(德国 Bruker 公司, CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标); LCMS-8045 三重四极杆液质联用仪(日本岛津公司); CKX41 倒置光学显微镜(日本奥林巴斯公司); ELx808 酶标仪(美国 BioTek 公司); RE-2000B 旋转蒸发仪(巩义瑞德仪器); DFY-10L/80 低温恒温反应浴(巩义予华仪器公司); MTT 试剂盒(上海碧云天公司); 柱色谱硅胶(青岛海洋化工厂)。所有化学试剂均为市售化学纯或分析纯,未经纯化处理直接使用。

2.2 化学合成

中间体 I a 在50 mL的反应管中,依次加入鬼臼毒素(0.207 g, 0.5 mmol)、N-苄氧羰基-L-丙氨酸(0.167 g, 0.75 mmol, 1.5 eq.)、DMAP(0.183 g, 1.50 mmol, 3.0 eq.)、无水CH₂Cl₂(10 mL),搅拌溶解,N₂保护下,0℃冷却搅拌30 min后,再加入DCC(0.155 g, 0.75 mmol, 1.5 eq.),自然升温到室温,薄层色谱(TLC)监测,约2~3 h反应完全,加入乙酸乙酯(50 mL×2)萃取,依次用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤,减压浓缩溶剂,得无色油状物,产物未经纯化直接用于下一步反应。中间体I b~I h按照相同方法合成得到。

中间体 II a 取上一步浓缩至干的油状化合物I a(0.20 g, 0.287 mmol)于100 mL的茄形瓶,N₂保护下,依次加入CH₂Cl₂(10 mL)、PdCl₂(5.0 mg),



Scheme 1 Synthetic route of FAP α -activated podophyllotoxin derivatives

a: Different amino acids protected by *N*-Cbz, DCC, DMAP, Anhydrous CH_2Cl_2 , N_2 , 0°C -r.t., 2–3 h; b: Triethylsilane, PdCl_2 , Anhydrous CH_2Cl_2 , N_2 , r.t., 30 min; c: Z-Gly-Pro-OH, DCC, DMAP, Anhydrous CH_2Cl_2 , N_2 , 0°C -r.t., 3–4 h

0.29 mmol, 0.1 eq.)、三乙胺(0.12 mL, 0.86 mmol, 3.0 eq.),搅拌溶解,室温下缓慢滴加三乙基硅烷(0.14 mL, 0.86 mmol, 3.0 eq.)的 CH_2Cl_2 溶液(1 mL),薄层色谱(TLC)监测,约20~40 min反应完全,缓慢滴加三氟乙酸(0.5 mL)终止反应,继续搅拌30 min,加入1 mol/L的氢氧化钠水溶液调节pH至8,硅藻土过滤,滤液用乙酸乙酯萃取(50 mL×2),依次用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤,减压浓缩溶剂,得浅黄色油状物,产物未经纯化直接用于下一步反应。中间体**IIb**~**IIh**按照相同方法合成得到。

化合物**IIIa** 参照中间体**Ia**的方法制备,在50 mL的反应管中,依次加入中间体**IIa**(0.207 g, 0.5 mmol)、Z-Gly-Pro-OH(0.75 mmol, 1.5 eq.)、DMAP(0.183 g, 1.50 mmol, 3.0 eq.)、无水 CH_2Cl_2 (10 mL),搅拌溶解, N_2 保护下, 0°C 冷却搅拌30 min后,再加入DCC(0.155 g, 0.75 mmol, 1.5 eq.),自然升温到室温反应,薄层色谱(TLC)监测,约3~4 h反应完全,加入乙酸乙酯(50 mL×2)萃取,依次用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤,减压浓缩溶剂,得粗产品,采用硅胶柱色谱分离纯化[洗脱剂:乙酸乙酯-石油醚(2:1)],得白色固体,即目标化合物**IIIa**。目标化合物**IIIb**~**IIIi**、**IV**按照相同方法合成得到。

化合物**IIIa** 白色固体,总收率38.6%;mp 180~181 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38~7.30 (7H, m, Ar-H × 5, NH × 2), 6.84 (1H, s, Ar-H), 6.52 (1H, s, Ar-H), 6.38 (2H, s, -OCH₂O-), 5.96 (2H, d, J =6.9 Hz), 5.72 (1H, s), 5.12 (2H, s, Ar-CH₂), 4.60 (1H, d, J =4.3 Hz), 4.57 (1H, d, J =7.5 Hz), 4.51~4.42 (1H, m), 4.36 (1H, dd, J =9.0, 7.1 Hz), 4.24~4.14 (1H, m), 4.00 (2H, d, J =14.7 Hz), 3.81 (3H, s, -OCH₃), 3.75 (6H, s, -OCH₃ × 2), 3.66~3.51 (2H, m), 3.42 (1H, dd, J =16.7, 8.9 Hz), 2.86~2.76 (1H, m), 2.42~2.32 (1H, m), 2.18~2.11 (1H, m), 2.06~1.98 (1H, m), 1.96~1.86 (1H, m), 1.42 (3H, d, J =7.2 Hz, CH₃); ^{13}C NMR(151 MHz, CDCl_3) δ : 173.6 (C=O), 173.3 (C=O), 170.8 (C=O), 168.5 (C=O), 156.3 (C=O), 152.6 (C × 2), 148.2, 147.6, 137.0, 136.2, 134.8, 132.1, 128.5 (C × 2), 128.2, 128.1 (C × 2), 127.8, 109.6, 108.1, 108.0, 107.2, 101.6 (-OCH₂O-), 74.4, 71.1, 67.0, 60.7 (-OCH₃), 59.9, 56.2 (-OCH₃), 56.1 (-OCH₃), 48.7, 46.5, 45.4, 43.6, 43.4, 38.5, 29.7, 24.9, 17.5 (CH₃); ESI-MS (m/z): 796.2 [M+Na]⁺。

化合物**IIIb** 白色固体,总收率5.8%;mp 104~105 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.39~7.29

(7H, m, Ar-H × 5, NH × 2), 6.87(1H, s, Ar-H), 6.53(1H, s, Ar-H), 6.38(2H, s, OCH₂O), 5.97(2H, d, *J* = 6.6 Hz), 5.69(1H, s), 5.12(2H, s, Ar-CH₂), 4.61(1H, d, *J* = 4.4 Hz), 4.44(1H, dd, *J* = 13.7, 6.5 Hz), 4.36(1H, dd, *J* = 9.2, 7.1 Hz), 4.24 ~ 4.12(2H, m), 4.05 ~ 3.96(2H, m), 3.81(3H, s, OCH₃), 3.75(6H, s, OCH₃ × 2), 3.60 ~ 3.53(1H, m), 3.42(1H, dd, *J* = 16.7, 9.2 Hz), 2.93(1H, dd, *J* = 14.5, 4.5 Hz), 2.85 ~ 2.74(1H, m), 2.45 ~ 2.36(1H, m), 2.19 ~ 2.10(1H, m), 2.05(1H, dd, *J* = 10.0, 6.7 Hz), 1.92 ~ 1.84(1H, m), 1.82 ~ 1.74(1H, m), 1.40 ~ 1.31(3H, m), 0.91(3H, t, *J* = 7.3 Hz, CH₃); ¹³C NMR(151 MHz, CDCl₃) δ: 173.6(C=O), 173.0(C=O), 170.8(C=O), 168.5(C=O), 156.3(C=O), 152.7(C × 2), 148.3, 147.7, 137.2, 136.3, 134.9, 132.2, 128.6(C × 2), 128.2, 128.1(C × 2), 127.9, 109.6, 108.1(C × 2), 107.3, 101.6, 74.4, 71.3, 67.1, 60.8(OCH₃), 60.0 56.2(OCH₃ × 2), 52.9, 46.5, 45.5, 43.7, 43.5, 38.6, 33.9, 27.2, 24.9, 18.9, 13.7(CH₃); ESI-MS(*m/z*): 824.3[M + Na]⁺。

化合物 IIIc(IIIb 的 C₄β 异构体) 白色固体, 总收率 28.5%; mp 187 ~ 188 °C; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 7.38 ~ 7.30(6H, m, Ar-H × 2, NH), 7.20(1H, d, *J* = 6.9 Hz, NH), 6.80(1H, s, Ar-H), 6.50(1H, s, Ar-H), 6.38(2H, d, *J* = 5.1 Hz, OCH₂O), 5.95(2H, d, *J* = 11.2 Hz), 5.78(1H, d, *J* = 5.4 Hz), 5.11(2H, d, *J* = 9.5 Hz, Ar-CH₂), 4.55(1H, d, *J* = 6.9 Hz), 4.41(1H, dd, *J* = 9.6, 6.7 Hz), 4.36(1H, d, *J* = 3.8 Hz), 4.33 ~ 4.27(2H, m), 4.04 ~ 3.96(2H, m), 3.83(3H, s, OCH₃), 3.80(6H, s, OCH₃ × 2), 3.58 ~ 3.51(1H, m), 3.43 ~ 3.37(1H, m), 3.24(1H, dd, *J* = 9.2, 3.8 Hz), 2.92 ~ 2.85(1H, m), 2.38 ~ 2.31(1H, m), 2.15 ~ 2.08(1H, m), 2.07 ~ 1.97(1H, m), 1.91 ~ 1.82(1H, m), 1.52 ~ 1.43(1H, m), 1.28 ~ 1.20(3H, m), 0.84(3H, t, *J* = 7.3 Hz, CH₃); ¹³C NMR(151 MHz, CDCl₃) δ: 177.1(C=O), 172.2(C=O), 170.7(C=O), 168.4(C=O), 156.3(C=O), 153.3(C × 2), 148.5, 147.3, 138.9, 136.9, 136.3, 130.9, 128.5(C × 2), 128.2, 128.1(C × 2), 126.0, 109.7, 108.0, 105.6(C × 2), 101.4(OCH₂O), 73.0, 70.6,

67.0, 60.8(OCH₃), 60.0, 56.2(OCH₃ × 2), 52.8, 46.4, 45.6, 44.0, 43.4, 39.7, 33.6, 27.3, 24.9, 18.8(CH₂), 13.6(CH₃); ESI-MS(*m/z*): 824.2[M + Na]⁺。

化合物 IIId 白色固体, 收率 23.8%; mp 114 ~ 115 °C; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 7.44(1H, d, *J* = 7.1 Hz, NH), 7.38 ~ 7.32(5H, m, Ar-H), 7.31(1H, d, *J* = 4.7 Hz, NH), 6.89(1H, s, Ar-H), 6.52(1H, s, Ar-H), 6.38(2H, s, OCH₂O), 5.97(2H, d, *J* = 9.5 Hz, Ar-H), 5.92(1H, d, *J* = 9.3 Hz), 5.12(2H, s, Ar-CH₂), 4.62(1H, d, *J* = 7.2 Hz), 4.60(1H, d, *J* = 4.1 Hz), 4.47(1H, d, *J* = 8.0 Hz), 4.35(1H, dd, *J* = 13.9, 6.4 Hz), 4.21(1H, t, *J* = 9.9 Hz), 4.03(2H, s), 3.81(3H, s, OCH₃), 3.77(1H, s), 3.74(6H, s, OCH₃ × 2), 3.56(1H, t, *J* = 7.7 Hz), 3.42(1H, dd, *J* = 16.6, 9.1 Hz), 2.92(1H, dt, *J* = 13.2, 6.6 Hz), 2.84 ~ 2.74(1H, m), 2.46 ~ 2.37(1H, m), 2.33 ~ 1.99(2H, m), 1.93 ~ 1.82(1H, m), 1.76 ~ 1.53(2H, m), 0.90(6H, m, CH₃ × 2); ¹³C NMR(151 MHz, CDCl₃) δ: 173.5(C=O), 172.2(C=O), 170.8(C=O), 168.6(C=O), 156.3(C=O), 152.7(C × 2), 148.3, 147.7, 137.2, 136.3, 134.9, 132.2, 128.6(C × 2), 128.2, 128.1(C × 2), 127.9, 109.6, 108.1(C × 2), 107.4, 101.6(OCH₂O), 74.5, 71.4, 67.1, 60.8(OCH₃), 60.0, 57.3, 56.1(OCH₃ × 2), 46.5, 45.6, 43.7, 43.5, 38.7, 37.3, 27.0, 25.6, 25.0, 15.6(CH₃), 11.6(CH₃); ESI-MS(*m/z*): 838.1[M + Na]⁺。

化合物 IIId 白色固体, 总收率 24.2%; mp 100 ~ 101 °C; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 7.46(1H, d, *J* = 7.3 Hz, NH), 7.38 ~ 7.30(5H, m, Ar-H), 6.88(1H, s, Ar-H), 6.52(1H, s, Ar-H), 6.38(2H, s, OCH₂O), 5.97(2H, d, *J* = 8.8 Hz, Ar-H), 5.92(1H, d, *J* = 9.2 Hz), 5.11(2H, d, *J* = 8.6 Hz, Ar-CH₂), 4.63(1H, d, *J* = 7.6 Hz), 4.60(1H, d, *J* = 4.6 Hz), 4.43 ~ 4.31(2H, m), 4.20(1H, dd, *J* = 16.7, 7.0 Hz), 4.09 ~ 3.98(2H, m), 3.81(3H, s, OCH₃), 3.74(6H, s, OCH₃ × 2), 3.62 ~ 3.51(1H, m), 3.42(1H, dd, *J* = 16.8, 9.3 Hz), 2.92(1H, dt, *J* = 14.1, 7.1 Hz), 2.86 ~ 2.73(1H, m), 2.48 ~ 2.39(1H, m), 2.22 ~ 2.01(3H, m), 1.94 ~ 1.82(1H, m), 0.94(3H, d, *J* = 4.6 Hz, CH₃), 0.92(3H,

$d, J = 4.5 \text{ Hz}, \text{CH}_3$; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 173.6 ($\text{C}=\text{O}$), 172.4 ($\text{C}=\text{O}$), 171.0 ($\text{C}=\text{O}$), 168.7 ($\text{C}=\text{O}$), 156.4 ($\text{C}=\text{O}$), 152.8 ($\text{C} \times 2$), 148.4, 147.8, 137.3, 136.4, 134.9, 132.3, 128.7 ($\text{C} \times 2$), 128.4, 128.2 ($\text{C} \times 2$), 127.9, 109.7, 108.2 ($\text{C} \times 2$), 107.5, 101.8 (OCH_2O), 74.6, 71.5, 67.2, 60.9 (OCH_3), 60.1, 58.2, 56.3 ($\text{OCH}_3 \times 2$), 46.6, 45.7, 43.8, 43.6, 38.8, 30.8, 27.1, 25.1, 19.2 (CH_3), 18.3 (CH_3); ESI-MS (m/z): 824.2 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺。

化合物 III f 白色固体, 总收率 21.7%; mp 96~97 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.43 (1H, d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, NH), 7.36~7.29 (6H, m, Ar-H, NH), 6.89 (1H, s, Ar-H), 6.51 (1H, s, Ar-H), 6.38 (2H, s, OCH_2O), 5.96 (2H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 5.92 (1H, d, $J = 5.0 \text{ Hz}$), 5.11 (2H, s, Ar- CH_2), 4.61 (1H, d, $J = 4.5 \text{ Hz}$), 4.58 (1H, d, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 4.39 (1H, dd, $J = 9.2, 7.1 \text{ Hz}$), 4.24~4.14 (2H, m), 3.82~3.78 (2H, m), 3.79 (3H, s, OCH_3), 3.75 (6H, s, $\text{OCH}_3 \times 2$), 3.64~3.52 (3H, m), 3.46~3.37 (1H, m), 2.97~2.88 (1H, m), 2.85~2.72 (1H, m), 2.44~2.24 (1H, m), 2.03 (1H, m), 1.98~1.88 (2H, m), 1.08 (s, 9H, CH_3); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 173.7 ($\text{C}=\text{O}$), 171.0 ($\text{C}=\text{O}$), 170.8 ($\text{C}=\text{O}$), 168.0 ($\text{C}=\text{O}$), 156.2 ($\text{C}=\text{O}$), 152.6 ($\text{C} \times 2$), 148.2, 147.6, 137.1, 136.2, 134.9, 132.1, 128.5 ($\text{C} \times 2$), 128.2, 128.0 ($\text{C} \times 2$), 127.7, 109.6, 108.0 ($\text{C} \times 2$), 107.3, 101.6 (OCH_2O), 74.6, 73.7, 71.3, 67.0, 62.2, 60.7 (OCH_3), 60.0, 56.1 ($\text{OCH}_3 \times 2$), 49.8, 46.3, 45.4, 43.6, 43.4, 38.8, 28.1, 27.2 ($\text{CH}_3 \times 3$), 24.8; ESI-MS (m/z): 868.3 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺。

化合物 III g 白色固体, 总收率 35.9%; mp 134~135 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.63 (1H, d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, NH), 7.43 (1H, d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, NH), 7.40~7.30 (5H, m), 6.90 (1H, s, Ar-H), 6.53 (1H, s, Ar-H), 6.39 (2H, s, OCH_2O), 5.97 (2H, d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, Ar-H), 5.93 (1H, d, $J = 9.3 \text{ Hz}$), 5.12 (2H, s, Ar- CH_2), 4.66 (1H, d, $J = 4.7 \text{ Hz}$), 4.44 (1H, d, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 4.39~4.32 (1H, m), 4.23~4.12 (2H, m), 4.10~3.92 (2H, m), 3.81 (3H, s, OCH_3), 3.75 (6H, s, $\text{OCH}_3 \times 2$), 3.68~3.36 (3H, m), 2.97~2.76 (1H, m), 2.44~2.23 (1H, m), 2.15~1.81 (5H, m), 1.42~1.25 (1H,

m), 1.00~0.85 (6H, m, $\text{CH}_3 \times 2$); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 173.6 ($\text{C}=\text{O}$), 171.0 ($\text{C}=\text{O}$), 168.5 ($\text{C}=\text{O}$), 167.3 ($\text{C}=\text{O}$), 156.1 ($\text{C}=\text{O}$), 152.6 ($\text{C} \times 2$), 148.2, 147.7, 137.1, 136.3, 134.9, 132.1, 128.5 ($\text{C} \times 2$), 128.2, 128.1 ($\text{C} \times 2$), 127.9, 109.5, 108.0 ($\text{C} \times 2$), 107.3, 101.6, 74.3, 71.2, 67.0, 60.7 (OCH_3), 59.2, 56.1 ($\text{OCH}_3 \times 2$), 51.7, 46.8, 45.5, 43.7, 43.4, 40.6, 33.9, 27.2, 25.3, 24.9, 22.6, 21.9; ESI-MS (m/z): 838.3 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺。

化合物 III h 白色固体, 收率 25.8%; mp 206~207 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54 (1H, d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, NH), 7.43 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, NH), 7.41~7.31 (5H, m, Ar-H), 7.24~7.17 (3H, m, Ar-H), 7.11 (1H, s), 7.09 (1H, s), 6.54 (1H, s, Ar-H), 6.49 (1H, s, Ar-H), 6.36 (2H, s, OCH_2O), 5.94 (1H, s), 5.89 (1H, s), 5.81 (1H, d, $J = 9.4 \text{ Hz}$), 5.14 (2H, d, $J = 4.0 \text{ Hz}$, Ar- CH_2), 4.58 (1H, d, $J = 4.5 \text{ Hz}$), 4.55 (1H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 4.16~4.07 (2H, m), 3.99 (1H, d, $J = 4.8 \text{ Hz}$), 3.86 (1H, d, $J = 3.9 \text{ Hz}$), 3.81 (3H, s, OCH_3), 3.74 (6H, s, $\text{OCH}_3 \times 2$), 3.58 (1H, dd, $J = 8.3, 5.8 \text{ Hz}$), 3.53~3.39 (3H, m), 3.20~3.15 (1H, m), 2.89 (1H, dd, $J = 14.5, 4.6 \text{ Hz}$), 2.71~2.61 (1H, m), 2.47~2.33 (1H, m), 2.07~1.89 (3H, m); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 173.6 ($\text{C}=\text{O}$), 171.9 ($\text{C}=\text{O}$), 170.4 ($\text{C}=\text{O}$), 168.4 ($\text{C}=\text{O}$), 156.2 ($\text{C}=\text{O}$), 152.6 ($\text{C} \times 2$), 148.2, 147.5, 136.2, 135.5, 134.9, 132.1, 129.1 ($\text{C} \times 2$), 128.7, 128.6 ($\text{C} \times 2$), 128.5 ($\text{C} \times 2$), 128.4, 128.2, 128.1, 127.5 ($\text{C} \times 2$), 109.5, 108.0 ($\text{C} \times 2$), 107.3, 101.6 (OCH_2O), 74.8, 71.3, 67.1, 60.7 (OCH_3), 59.8, 56.2 ($\text{OCH}_3 \times 2$), 53.8, 46.3, 45.5, 43.6, 43.4, 38.4, 33.9, 28.1, 24.9; ESI-MS (m/z): 872.1 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺。

化合物 III i 白色固体, 总收率 26.3%; mp 124~125 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.52 (1H, t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, NH), 7.47 (1H, d, $J = 5.7 \text{ Hz}$, NH), 7.45~7.41 (1H, m), 7.40~7.31 (9H, m, Ar-H), 7.11 (1H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 6.93 (1H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$), 6.55 (1H, s), 6.49 (1H, s), 6.38 (2H, s, OCH_2O), 5.78 (1H, d, $J = 9.4 \text{ Hz}$), 5.14 (1H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, Ar- CH), 5.11 (1H, d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, Ar- CH), 4.56 (1H, d, $J = 4.3 \text{ Hz}$), 4.52 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$),

4.43 ~ 4.28(1H, m), 4.22 ~ 4.15(1H, m), 4.02(2H, t, $J = 7.9$ Hz), 3.89(1H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.81(3H, s, OCH₃), 3.75(6H, s, OCH₃ × 2), 3.60 ~ 3.53(1H, m), 3.51 ~ 3.39(1H, m), 3.37 ~ 3.32(1H, m), 3.25(2H, dd, $J = 14.4, 6.5$ Hz), 2.94 ~ 2.81(1H, m), 2.31 ~ 2.24(1H, m), 2.18 ~ 1.87(3H, m); ¹³C NMR(151 MHz, CDCl₃) δ : 173.7(C=O), 172.4(C=O), 170.9(C=O), 168.4(C=O), 156.8(C=O), 152.6(C × 2), 148.3, 147.5, 136.3, 136.2, 135.0, 134.8, 132.1, 128.7(C × 2), 128.5, 128.1, 128.0(C × 2), 127.9, 123.2, 122.4, 119.5, 118.2, 111.5, 109.5, 109.1, 108.2, 108.0, 107.3, 101.6(OCH₂O), 74.6, 71.2, 67.6, 60.8(OCH₃), 59.9, 56.3(OCH₃ × 2), 53.5, 46.2, 45.5, 43.6, 43.4, 38.4, 30.7, 29.7, 24.8; ESI-MS(*m/z*): 889.4 [M + H]⁺。

化合物 IV 白色固体, 收率 56.2%; mp 176 ~ 177 °C; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 7.41 ~ 7.29(5H, m, Ar-H), 6.97(1H, s, Ar-H), 6.52(1H, s, Ar-H), 6.39(2H, s, OCH₂O), 5.98(1H, s, Ar-H), 5.97(1H, d, $J = 1.0$ Hz, Ar-H), 5.11(2H, s, Ar-CH₂), 4.60(1H, d, $J = 4.3$ Hz), 4.54(1H, d, $J = 8.3$ Hz), 4.34(1H, t, $J = 8.0$ Hz), 4.17(1H, dd, $J = 12.8, 6.7$ Hz), 4.13 ~ 4.05(1H, m), 3.97(2H, dd, $J = 17.1, 4.2$ Hz), 3.80(3H, s, OCH₃), 3.75(6H, s, OCH₃ × 2), 3.65 ~ 3.50(3H, m), 2.96 ~ 2.74(1H, m), 2.71 ~ 2.62(1H, m), 2.54 ~ 2.44(1H, m), 2.33 ~ 2.21(1H, m), 2.18 ~ 1.91(1H, m); ¹³C NMR(151 MHz, CDCl₃) δ : 173.6(C=O), 172.6(C=O), 167.2(C=O), 156.3(C=O), 152.6(C × 2), 148.2, 147.8, 137.3, 136.3, 134.9, 132.1, 128.5(C × 2), 128.1(C × 3), 128.0, 109.6, 108.3(C × 2), 107.2, 101.6(OCH₂O), 74.4, 71.1, 67.0, 60.8(OCH₃), 59.2, 56.3(OCH₃ × 2), 46.1, 45.4, 43.7, 43.4, 38.5, 29.2, 25.0; ESI-MS (*m/z*): 702.3[M]⁺。

2.3 抗肿瘤活性测试

以鬼臼毒素(podophyllotoxin)和临床使用的抗肿瘤药物依托泊苷为阳性对照, 目标化合物设置 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 μmol/L 6 个浓度, 按文献[12]的 MTT 法测试对人肝癌细胞 HepG2、人髓系白血病单核细胞 THP-1、人宫颈癌细胞 HeLa、

人乳腺癌细胞 MCF-7 的体外抗细胞增殖活性。

2.4 分子对接模拟分析

采用 ChemBio3D Ultra 14.0 绘制目标化合物结构并进行能量最小化, 设置 Minimum RMS Gradient 为 0.001, 保存为 mol2 格式。将优化的目标化合物导入 AutodockTools 1.5.6 进行加氢、计算并分配电荷、设置可旋转键后保存为“pdbqt”格式。从 PDB 数据库下载 FAPα 蛋白(PDB ID: 1Z68), 使用 PyMoL(2.3.0) 去除水分子, 将蛋白导入 AutoDock-tools 1.5.6 进行加氢、计算并分配电荷、指定原子类型并保存为“pdbqt”格式。采用 Autodock Vina 1.1.2 进行对接, 参数设置为: 中心坐标 (center_x=38.033, center_y=0.39, center_z=69.392); 格点盒子大小设定为 126 × 126 × 126(格点间距为 0.375 Å), 其余参数为默认。利用 PyMOL 2.3.0 对结果进行相互作用分析。

3 结果与讨论

3.1 化合物的合成

在合成中间体 I 时, 尝试了 *N*-叔丁氧羰基(Boc)、*N*-芴甲氧羰基(Fmoc)保护的氨基酸与鬼臼毒素反应, 但所得产物在进行脱 Boc 或脱 Fmoc 时, 无法将 Boc 或 Fmoc 彻底脱除, 产物经 MS 确认也不是所需中间体 II, 最终选择苄氧羰基(Cbz)保护的氨基酸作为原料, 通过两步反应成功制备了中间体 II。同时, 在 TLC 跟踪第一步反应进度时, 发现除原料与缩合剂外有 2 个新的斑点生成, 且这 2 个新斑点在后续进行第二步和第三步反应时分别转为新产物而消失, 由此我们断定这 2 个斑点为目标中间体 I 的 α 和 β 两种异构体。在进行脱 Boc 或脱 Fmoc 制备中间体 II 时, 采用三乙基硅烷作为氢源、氯化钯催化的条件下, 在 20 ~ 40 min 的时间内得到中间体 II, 且该条件所需试剂相比钯碳-氢气的条件更便捷、更安全。在合成目标产物 III 时, 用 TLC 检测目标产物存在 α 和 β 两种异构化产物, 但由于 β 构型产物的量较少, 在通过硅胶柱色谱分离时只获得以正缬氨酸为连接臂的 IIIb 和 IIIc 两种异构体, 以其他氨基酸为连接臂的 β 构型产物很遗憾都未通过分离获得, 仅获得了它们的 α 构型产物。

3.2 化合物的表征

在目标化合物 IIIa ~ IIIi 和 IV 的 ¹H NMR 中, δ_H 7.63 ~ 7.29 处的多重峰为苯环上的 H 和两个

CONH 上的 H 信号, δ_{H} 6.38 附近的单峰为鬼臼毒素亚甲二氧基(-OCH₂O-)信号, δ_{H} 5.12 附近的单峰为 Z-Gly-Pro-OH 中苄基结构的-CH₂-信号, δ_{H} 3.81 和 δ_{H} 3.75 为鬼臼毒素结构中的 3 个-OCH₃ 信号。在目标化合物 IIIa ~ IIIi 和 IV 的 ¹³C NMR 中, δ_{C} 173.6, 173.3, 170.8, 168.5, 156.3 等附近的 C 信号为目标化合物的多个 C=O 信号, δ_{C} 101.6 附近的 C 信号为亚甲二氧基, δ_{C} 60.8, 56.2 附近的 C 信号为 3 个-OCH₃。

为进一步确定目标化合物的 C₄ 位置的构型, 本研究使用 400 MHz 核磁共振仪采集了鬼臼毒素的 ¹H NMR 数据, 再通过对文献[13]的鬼臼毒素数据, 确定鬼臼毒素 δ_{H} 4.63 具有 7.1 Hz 的 H 信号为鬼臼毒素 C₄-H 信号。随后, 对比鬼臼毒素与化合物 IIIb、IIIc 的核磁数据可确认化合物 IIIb 在 δ_{H} 4.61 的 H 信号与化合物 IIIc 在 δ_{H} 4.55 的 H 信号为 C₄-H 的信号, 再对比它们的耦合常数大小, 化合物 IIIb 在 δ_{H} 4.61 信号的耦合常数为 4.4 Hz, 化合物 IIIc 在 δ_{H} 4.55 信号的耦合常数为 6.9 Hz。由此可见, 化合物 IIIc 的耦合常数与鬼臼毒素 C4-H 信号的耦合常数更接近。因此, 确认化合物 IIIc 为 C-4β 构型产物, 而化合物 IIIb 为 C-4α 构型产物。并且根据化合物 IIIb、IIIc 在经过硅胶柱色谱分离后的质量,

二者的比例约为 5:1。采用相同方式, 化合物 IIIa、IIId ~ IIIi、IV 在 δ_{H} 4.60 附近 H 信号的耦合常数均在 4.5 Hz 左右, 故判断化合物 IIIa、IIId ~ IIIi、IV 为 C-4α 构型产物。

3.3 抗肿瘤活性及构效关系

由表 1 结果可知, 目标化合物 IIIa ~ IIIi 和 IV 对 HepG2、THP-1、HeLa、MCF-7 肿瘤细胞株都有不同程度的抑制作用, 且大部分目标化合物对 4 种肿瘤细胞的抑制作用优于依托泊苷。其中, 化合物 IIIa ~ IIIc、IIIe ~ IIIi、IV 对 HepG2 细胞的抑制作用强于依托泊苷, 并且化合物 IIIa 和 IV 对 HepG2 细胞的抑制作用还强于鬼臼毒素。所有目标化合物对 THP-1 细胞的抑制作用均强于依托泊苷, 并且化合物 IIIa、IIIb、IIIe、IIIi、IV 对 THP-1 细胞的抑制作用还强于鬼臼毒素。化合物 IIIa ~ IIIe、IIIi、IV 对 HeLa 细胞的抑制作用强于依托泊苷和鬼臼毒素。化合物 IIIa、IIIb、IIIi、IV 对 MCF-7 细胞的抑制作用强于依托泊苷和鬼臼毒素。化合物 IIIh 对 HepG2、THP-1、HeLa 细胞的作用优于依托泊苷, 但不及鬼臼毒素。在这些目标化合物中, 化合物 IIIa 对 HepG2 细胞的抑制作用最强, IC₅₀ 为 0.58 nmol/L, 对 THP-1、HeLa、MCF-7 细胞的作用强度也约为依托泊苷的 167、206 和 23 倍。

Table 1 Anti-tumor activity of compounds IIIa~IIIi and IV ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Compd.	IC ₅₀ /(μmol/L)			
	HepG2	THP-1	HeLa	MCF-7
IIIa	0.58 × 10 ⁻³ ± 0.46	0.10 ± 1.82	0.57 ± 0.57	1.42 ± 1.03
IIIb	1.14 ± 0.37	2.69 ± 0.43	3.89 ± 0.47	3.79 ± 0.29
IIIc	2.43 ± 0.94	2.34 ± 1.03	3.17 ± 1.02	8.38 ± 0.89
IIId	>40	0.41 ± 0.78	>40	13.32 ± 1.17
IIIe	1.69 ± 0.76	0.41 ± 2.28	3.02 ± 0.44	7.15 ± 0.92
IIIf	6.84 ± 0.72	12.12 ± 1.32	>40	>40
II Ig	2.22 ± 0.86	1.36 ± 1.19	>40	28.15 ± 1.21
II Ih	12.89 ± 1.59	4.56 ± 0.48	>40	>40
IIIi	1.29 ± 0.89	0.56 ± 1.60	3.68 ± 1.32	5.38 ± 0.85
IV	0.11 ± 0.62	0.25 ± 0.79	6.08 ± 0.53	2.57 ± 1.05
Podophyllotoxin	0.79 ± 1.39	0.95 ± 0.95	>40	6.26 ± 1.13
Etoposide	17.75 ± 0.68	16.76 ± 1.33	>40	32.88 ± 1.05

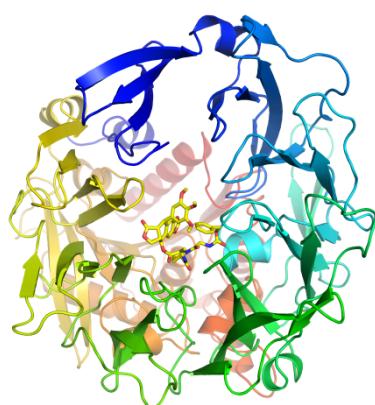
初步构效关系分析发现: 当作为连接臂的氨基酸具有更小空间体积时, 目标产物对 HepG2、THP-1、HeLa、MCF-7 细胞具有更好的抑制作用。随着氨基酸空间结构增大, 形成的目标产物对 4

种细胞的抑制作用多有减弱趋势, 如化合物 IIId、IIIf、II Ig、II Ih 等, 尤其是化合物 IIIf 和 II Ig, 对 HeLa 细胞的抑制作用相比化合物 IIIa 大大降低。鬼臼毒素与 Z-Gly-Pro-OH 通过酯化反应直接得到的化

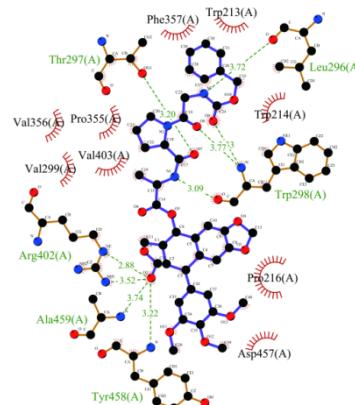
合物IV, 对 HepG2、THP-1、HeLa、MCF-7 细胞显示出良好的活性, 也进一步体现了连接臂所占空间较小时有利于发挥抗肿瘤作用。

鉴于 Z-Gly-Pro-OH 能激活 FAP α 酶, 为进一步探索合成衍生物与 FAP α 酶是否具有相互作用, 采用分子对接模拟分析了化合物IIIa 与 FAP α 酶的结合作用(路线 2), 发现化合物IIIa 与 FAP α 酶的 Tyr458(A)、Ala459(A)、Arg402(A)、Thr297(A)、Leu296(A)、Trp298(A)残基能形成氢键, 其氢键长度分别为 3.22 Å、3.74 Å、3.52 Å、2.88 Å、3.20 Å、3.72 Å、3.33 Å、3.77 Å、3.09 Å; 化合物IIIa 与 FAP α 酶的与 Asp457(A)、Pro216(A)、Trp214(A)、Trp213(A)、Phe357(A)、Pro355(A)、Val403(A)、

Val356(A)、Val299(A)具有疏水作用。从这些结合位点可看出, 鬼臼毒素和 Z-Gly-Pro-OH 结构均可与 FAP α 酶产生结合位点, 偶联的氨基酸结构几乎没有产生结合位点, 这也揭示鬼臼毒素和 Z-Gly-Pro-OH 进行拼接合成时, 连接臂结构过大可能不利于目标分子作用于 FAP α 酶发挥抗肿瘤作用。而本研究合成的新型衍生物是否通过作用于 FAP α 酶从而发挥抗肿瘤作用, FAP α 酶在本文研究的细胞株中是否也具有高表达, 均将通过后期研究进行验证。如合成化合物对 FAP α 低表达细胞都具有显著抑制作用, 则可为研究人员提供新的研究出发点。



Scheme 2 Molecular docking of compound IIIa and FAP α enzyme



4 结 论

以天然来源化合物鬼臼毒素为原料, 结合前期虚拟筛选结果, 首次合成了 10 个新型的鬼臼毒素衍生物, 体外抗肿瘤活性筛选结果表明, 大部分目标化合物对 HepG2、THP-1、HeLa、MCF-7 肿瘤细胞的抑制作用优于依托泊苷和鬼臼毒素, 尤以化合物IIIa 对 HepG2 细胞的抑制作用最为显著, 值得进一步深入研究。

References

- [1] Shah Z, Gohar UF, Jamshed I, et al. Podophyllotoxin: history, recent advances and future prospects [J]. *Biomolecules*, 2021, **11**(4):603.
- [2] Han HW, Lin HY, He DL, et al. Novel podophyllotoxin derivatives as potential tubulin inhibitors: design, synthesis, and anti-proliferative activity evaluation [J]. *Chem Biodivers*, 2018, **15**(11):e1800289. doi:10.1002/cbdv.201800289.
- [3] Xu H, Lv M, Tian X. A review on hemisynthesis, biosynthesis, biological activities, mode of action, and structure-activity relationship of podophyllotoxins: 2003-2007 [J]. *Curr Med Chem*, 2009, **16**(3):327-349.
- [4] Shi JF, Wei XY, Wu P, et al. Research progress on enzyme activated antitumor prodrugs based on FAP[J]. *Drugs Clin(现代药物与临床)*, 2019, **34**(10):3182-3186.
- [5] Garin-Chesa P, Old LJ, Rettig WJ. Cell surface glycoprotein of reactive stromal fibroblasts as a potential antibody target in human epithelial cancers[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990, **87**(18):7235-7239.
- [6] Liu GQ. The study of pharmacodynamics and cardiotoxicity for a new targeting anti-tumor candidate compound Z-GP-EPI(新靶向抗肿瘤候选化合物 Z-GP-EPI 的药效学及心脏毒性考察)[D]. Guangzhou:Jinan University, 2015.
- [7] Sun J, Yang D, Cui SH, et al. Enhanced anti-tumor efficiency of gemcitabine prodrug by FAP α -mediated activation [J]. *Int J*

- Pharm*, 2019, **559**:48-57.
- [8] Deng LJ, Wang LH, Peng CK, et al. Fibroblast activation protein α activated tripeptide bufadienolide antitumor prodrug with reduced cardiotoxicity [J]. *J Med Chem*, 2017, **60**(13) : 5320-5333.
- [9] Chai XP. Evaluation of anti-tumor efficacy of FAPα-activated prodrugs of BF211 *in vitro* and *in vivo* (FAP α 激活式BF211系
列前药的体内外抗肿瘤药效评价)[D]. Shanghai: East China Normal University, 2017.
- [10] Zhang SJ, Zhu X, Xu YG. Study on structure-activity relationship of podophyllotoxin derivatives and ideas for the develop-
ment of related new drugs [J]. *Prog Pharm Sci* (药学进展), 2012, **36**(11):494-500.
- [11] Liang GP, Huang YM, Huang QZ, et al. Virtual design of FAP α -activated anti-tumor prodrug of podophyllotoxin [J]. *Hans J Med Chem* (药物化学), 2021, **9**(2):28-34.
- [12] Zhang ZG, Zhang YH, Ji H, et al. Design, synthesis and anti-asthmatic activities of NO-donatingseratrodast derivatives [J]. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 2004, **39**(9):705-710.
- [13] Zheng JH. Study on chemical constituents of *Diphylleia sinensis* Li. (窝儿七化学成分的研究)[D]. Xi'an: Shaanxi University of Science & Technology, 2012.

·本刊讯·

《中国药科大学学报》入选第七届“华东地区优秀期刊”

近日,第七届华东地区优秀期刊评选结果公布,由教育部主管、中国药科大学主办的《中国药科大学学报》脱颖而出,荣获“第七届华东地区优秀期刊奖”。据了解,“华东地区优秀期刊奖”由华东地区六省一市期刊协会联盟组织评选,每4年评选一次,第七届从2021年7月份启动,经各省(市)两轮评审推荐、华东地区优秀期刊评审委员会终评审定,最终有281种期刊入选第七届“华东地区优秀期刊”。《中国药科大学学报》位居全省获奖70种期刊第2位,科技期刊第1位。

《中国药科大学学报》创刊于1956年,是药学科研成果宣传的重要载体和传播科学思想、弘扬科学精神的重要窗口,在药学界享有较高的学术声誉:入选中国药学双核心期刊方阵——《中文核心期刊要目总览》(2020年版)以及中国科学引文数据库核心库(全国药学类期刊仅9家);入选美国《剑桥科学文摘》、荷兰爱思唯尔Scopus、美国《化学文摘》等国外知名数据库;先后被评为中国高校精品科技期刊、中国高校百佳科技期刊、江苏科技期刊“金马奖”十佳精品期刊。根据中国知网《中国学术期刊影响因子年报》的数据显示:《中国药科大学学报》2021年最新复合影响因子突破1,达到1.137,在药学期刊界的学术声誉和影响力持续不断攀升。

《中国药科大学学报》多年来认真贯彻党和国家新闻出版路线方针,执行国家和江苏省出版政策法规,始终注重刊物的品牌化、精品化、数字化建设:优质稿源保障学术品牌、特色栏目打造学术品牌、特色服务提升学术品牌,力求从学术期刊价值链角度,对刊物进行全方位经营和运作。作为药学特色的研究型大学学报期刊,《中国药科大学学报》在融媒体环境下积极转型升级,以技术牵引谋求期刊传统媒体和新兴媒体的协同发展,成功打造“十佳微信公众号”。

《中国药科大学学报》编辑部团队在学术期刊服务于创新型国家战略思想的指导下,凝心聚力、锐意进取,有效提升了期刊的影响力、传播力和吸引力,近年来多次荣获教育部和江苏省“科技期刊优秀团队”称号。学报编辑部将坚持以学术质量为生命,以创新发展为己任,紧跟时代步伐,追求卓越,更好地为学校“双一流”建设服务。

(本刊编辑部)