

· 专论与综述 ·

与微管作用的抗肿瘤天然产物的研究进展

黄 歆, 杨尚金

(武汉远大制药集团, 湖北 武汉 430035)

摘要:自从紫杉醇广泛应用于临床治疗以来,与微管作用的抗肿瘤天然产物的发现、化学修饰和机制研究已经成为学术和临床研究的热点。介绍了与微管作用的抗肿瘤天然产物的研究情况,包括紫杉醇、埃博霉素、disco-dermolid、考布他汀、软海绵素、海兔毒素、那可丁等,简要探讨了目前存在的问题和未来的发展方向。

关键词:微管蛋白;抗肿瘤;天然产物;紫杉醇;埃博霉素

中图分类号:R979.19

文献标识码:A

文章编号:1674-5515(2010)01-0001-05

Anticancer natural products with tublin-interactive properties

HUANG Xin, YANG Shang-jin

(Wuhan Grand Pharmaceutical, Wuhan 430035, China)

Abstract: After taxol was widely used in clinical treatments, the discovery, chemical modification and mechanism study of anticancer natural products with tublin-interactive properties have become focal point of research both in academic and clinical field. This review provides brief information and recent development of anticancer natural products with tublin-interactive properties such as Paclitaxel, epothilones, discodermolide, combretastatin, halichondrin, dolastatin, noscapine. The disadvantage and future development of anticancer agents are also discussed in this article.

Key words: tublin; anticancer; natural products; Paclitaxel; Epothilones

目前已经有许多天然产物被证实具有相当不错的抗肿瘤效果,这些天然产物能特异性地与蛋白或者其他具有特定生物活性的受体分子有效地识别和结合。这些为数众多的天然产物不仅为癌症患者提供了有效的治疗药物,还能更深入地从分子水平上了解抗肿瘤药的作用机制。与细胞微管蛋白作用的天然产物无疑是非常重要的一类。这些天然产物的作用靶点微管由 α 、 β 两类微管蛋白组成。两种微管蛋白通过鸟苷三磷酸(GTP)水解作用的能量聚合形成的微管蛋白异二聚体,是微管装配的基本单位,这些基本单位的动态组装和解离能改变微管的长度,使其在细胞内呈网状或束状分布。微管几乎存在于所有真核细胞的胞质中,它的组合和解体对于细胞的正常生理活动尤其是细胞分裂相当重要,对于这些过程的任何影响都将直接导致细胞分裂的失常甚至是细胞的凋亡。由于肿瘤细胞比正常细胞分裂快而且更频繁,因此其对药物作用于微管所带来

的影响尤为敏感。这使得微管成为抗肿瘤药物作用的有效靶点。按照破坏微管蛋白微管循环机制,可将药物对微管的作用分为2类:促进微管蛋白聚合和抑制微管蛋白聚合^[1]。笔者对作用于微管的抗肿瘤天然产物的研究进展进行综述,并对存在的一些问题和未来的发展方向进行探讨。

1 紫杉醇(Paclitaxel)

针对微管起作用的抗肿瘤药物,就不能不提到紫杉醇。紫杉醇是从一种生长在美国西部大森林中太平洋杉(Pacific Yew)树皮和木材中分离得到的,结构见图1。紫杉醇是红豆杉属植物中的一种复杂的次生代谢产物,通过结合到游离微管蛋白并诱导和促使微管蛋白装配成稳定微管并抑制已形成微管的解体,使得细胞内积累大量的微管,这些微管的过量积累干扰了细胞的各种功能,阻断了细胞的

正常有丝分裂并引起细胞凋亡,因而对肿瘤细胞有抗增殖效果。目前市场上的紫杉醇按原料来源不同可分成两类:直接从紫杉树皮中提取原料加工成的制剂;以及先从欧洲紫杉嫩枝条或树叶等可再生资源中提取出“浆果赤霉碱”,再经半合成即成为多烯紫杉醇(多西他赛, docetaxel, 结构见图1),其生物利用度甚至比紫杉醇还要好。紫杉醇的分子结构非常复杂,有11个立体中心和1个17碳的四环骨架结构,因此对紫杉醇的全合成和半合成在化学合成领域是一个很大的挑战,但也取得了很多成果。尽管紫杉醇来源稀少并且价格昂贵,但由于疗效确切,尤其对某些晚期肿瘤有良好的疗效,作为一种广谱抗肿瘤药,几十年来紫杉醇在市场上始终畅销不衰。

近年来,寻找及扩大紫杉醇药源是一个十分活跃的领域,其中生物合成紫杉醇是非常有效的途径,紫杉醇前体生物合成途径的分子生物学研究是开展紫杉醇基因工程的必要前提^[2]。紫杉醇是目前最畅销的抗肿瘤药,其市场销售总额累计已经超过200亿美元,无论是单一或联合用药的效果都优于以往的化疗方案,作为一种“历史悠久”的抗肿瘤药物。现在的很多临床工作的重心都集中在紫杉醇与其他抗肿瘤药物的联合治疗上,例如多柔比星(Doxorubicin)、环磷酰胺(Cyclophosphamide)等^[3]。由于紫杉醇在植物中的量极少,其植物来源也仅限于红豆杉属,使得寻找其易于合成的类似物或增加水溶性的修饰都是研究的热点^[4]。

2 埃博霉素(Epothilones)

埃博霉素是从粘细菌纤维堆囊菌 *Sorangium cellulosum* Imshenetski et Solntseva 中分离出来的一类能促进微管聚合的大环内酯类化合物,是粘细菌纤维堆囊菌的次级代谢产物,有和紫杉醇类似的活性,能促进微管蛋白聚合并稳定微管,以非常低的浓度抑制肿瘤细胞的生长;埃博霉素与紫杉醇有相同的微管蛋白结合位点,是紫杉醇促进微管蛋白聚合的竞争性抑制剂^[5]。埃博霉素由微生物产生,具有通过生物发酵和基因工程进行大规模工业生产的潜力,而且结构相对简单,具有良好的化学修饰能力,容易开发类似物及进行全合成,目前已经实现了对埃博霉素A~F的全合成^[6]。由于市场对紫杉醇的过度需求以及对现有生态资源的过度开发和严重破坏,埃博霉素被看好成为可替代紫杉醇的、疗效更强、更广谱的天然抗肿瘤药物,将是“后紫杉醇”

(post-Paclitaxel) 抗肿瘤药中效果最为出色的一种。目前,一种埃博霉素的半合成类似物伊沙匹隆(Ixabepilone)已经用于治疗晚期乳腺癌,可与卡培他滨(Capecitabine)联合用于转移性乳腺癌^[7]。Sagopilone(ZK-EPO)是一种全合成埃博霉素,在临床前模型中有很高的抗肿瘤活性,目前正处在治疗转移性黑色素瘤的Ⅱ期临床试验中^[8]。正在进行埃博霉素B(patupilone, 结构见图1)治疗原发性输卵管癌、腹膜癌的Ⅱ期临床试验,并表现出不错的结果^[9]。

3 Discodermolide

Discodermolide来自海洋生物海绵 *Discodermia dissoluta*, 是一种多羟基内酯化合物,对微管具有稳定作用,能增强细胞内微管的稳定性从而阻止细胞的有丝分裂,也是一种微管稳定剂(microtubule stabilizing agents, MSA)。结构研究表明,其在微管蛋白上与紫杉醇有相同的结合位点,但是结合方向不同,是紫杉醇与微管蛋白结合的竞争性抑制剂,并在体外观察到了与紫杉醇互补的微管稳定效果^[10]。它能使细胞周期阻滞在G₂-M期,从而停止有丝分裂并引起细胞凋亡,其对微管的亲和力和细胞毒性甚至高于紫杉醇,是一种潜在的抗肿瘤候选新药^[11]。而且随着discodermolide及其类似物的全合成工作的进一步深入,有几种类似物非常可能成为新的临床试验的候选对象^[12]。

4 考布他汀(Combretastatin)

考布他汀是从南非的一种灌木卡菲风车子 *Combretum caffrum* 中分离出来的一系列结构类似于秋水仙碱、具有抗肿瘤活性的二苯乙烯类化合物,此系列化合物不仅能抑制微管蛋白的聚合,对肿瘤细胞也有很好的抑制作用,其中以考布他汀A4(Combretastatin A4, CA4)的活性最好,它对肿瘤的血管有靶向性,引起内皮细胞的形态改变,从而破坏已生成的肿瘤血管,最终杀死肿瘤细胞。由于CA4的溶解性很差,因此改善CA4的溶解问题也是CA4研究的重点。其中在增加溶解性方面的代表是Oxigene开发的磷酸化修饰合成的前药CA4磷酸酯二钠(CA4P),其磷酸盐基团能在血浆中解离,从而释放CA4。CA4P主要作用于肿瘤的血管内皮细胞,对分裂状态的内皮细胞具有相当强的细胞毒活性,能破坏肿瘤组织的血管收缩,因此被称为血管破坏剂(vascular disruptive agent, VDA)。目前,正在进行

CA4P的Ⅲ期临床试验,预期可以用于治疗非小细胞性肺癌、前列腺癌、卵巢癌和甲状腺癌等癌症^[13]。

有报道称,NO合成酶的抑制对于CA4P的肿瘤血管破坏效果有增强作用,这表明CA4P的抗肿瘤机制还有待更深入的研究,同时也为CA4P的抗肿瘤联合治疗提供了更多的选择方案^[14]。通过对CA4的母体结构进行化学修饰,也得到了一些活性相当甚至更高的类似物^[15]。但是其中只有少数进入动物和人体试验阶段,例如AC-7700是水溶性的CA4类似物,具有比CA4前药更强的抗C26肿瘤的活性^[16]。另外,也有报道表明,CA4的类似物查耳酮衍生物 α -甲基查耳酮具有抑制微管聚合的活性^[17],并且查耳酮的Pt(Ⅱ)复合物也有长效抑制肿瘤细胞增殖的效果^[18],这也是CA4类抗肿瘤药物的一个新的热点研究方向。

5 软海绵素(Halichondrin)

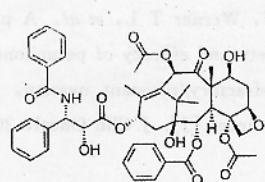
软海绵素是从西太平洋的软海绵属植物 *Halichondria okadai* 中分离得到的,这些化合物能够非竞争性地结合到微管蛋白的长春碱结合位点并使细胞分裂停滞于G₂-M期,最终导致细胞凋亡,也是一

种用于临床治疗的优秀候选物^[19]。这一系列化合物的新成员也在不断扩充中,在新西兰的深海海绵 *Lissodendoryx* sp. 中又发现了4种新的软海绵素^[20],提供了软海绵素类抗肿瘤药的更多选择。

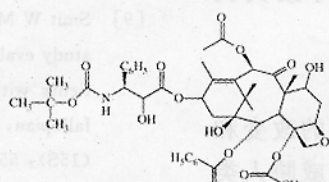
为了解决天然软海绵素的来源问题,优化并修饰软海绵素B的结构后得到了eribulin(结构见图1),这也是一种微管聚合的抑制剂^[21]。该化合物与天然的软海绵素B有类似的抗肿瘤活性,现在已经进入联合蒽环霉素(anthracycline)和紫杉醇治疗转移性乳腺癌的Ⅱ期临床研究阶段,并且得到了不错的结果^[22]。相比其他与微管作用的抗肿瘤药,eribulin的优势在于其神经毒性比较低,开发前景更加光明。

6 海兔毒素(Dolastatin)

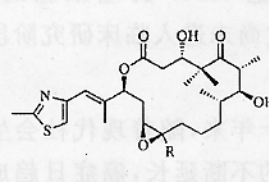
海兔毒素是从印度洋的耳状截尾海兔中分离发现的一系列多肽类抗肿瘤活性成分,共有十多种。其中,海兔毒素10是与海兔共生的蓝藻 *Symploca* 的一种次生代谢产物,是一种五肽,能与微管蛋白结合在一个特殊的位点从而抑制微管蛋白的聚合。



紫杉醇

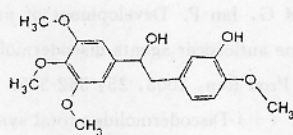


多西他赛

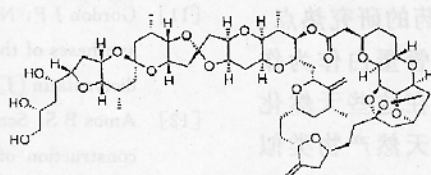


埃博霉素 A: R=H

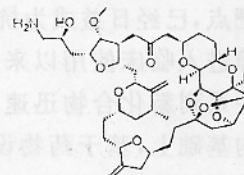
埃博霉素 B: R=CH₃



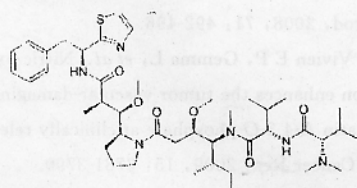
考布他汀



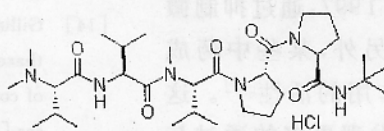
软海绵素 B



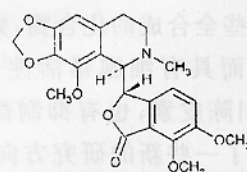
eribulin



海兔毒素 10



tasidotin



那可丁

图1 与微管作用的抗肿瘤天然产物

Tasidotin 是海兔毒素 15 的一个衍生物,能够抑制微管蛋白聚合成微管,还能强烈地抑制微管的动态不稳定性,从而具有相当的细胞毒活性,该化合物已经完成了 I 期临床试验,目前正在进行 II 期临床试验^[23]。另外,一种海兔毒素 10 的类似物,TZF-1027 也已经进入临床试验阶段^[24]。

7 那可丁 (Noscapine)

那可丁是一种在鸦片中发现的无毒苄基异喹啉类生物碱,结构见图 1,在过去几十年中作为镇咳有效成分应用,但是那可丁能与微管蛋白结合,改变其构型、组合能力和微管组合的动态平衡^[25]。还可抑制肿瘤细胞增殖并导致细胞凋亡,例如,能在小鼠体内抑制前列腺癌的发展和转移以及诱导人神经胶质瘤细胞的凋亡^[26-27]。那可丁低剂量、低毒性、高选择性地抑制和杀伤肿瘤细胞的特性使其成为一类非常好的先导化合物,目前已经进入 I、II 期临床试验阶段^[28]。那可丁的类似物 EM015 对乳腺癌具有更好的抑制作用,并且没有明显的毒性^[29]。那可丁的另一种理论设计的无毒类似物 EM011 也能在体外抑制非小细胞 A549 肺癌细胞的增殖并导致其凋亡^[30],不过尚未进入临床研究阶段。

8 小结

近几十年来,随着现代社会生活方式的改变和人类寿命的不断延长,癌症日趋成为严重威胁人类健康的常见病和多发病,而且死亡率越来越高,其死亡率仅次于心血管疾病,因此新的抗肿瘤药物的研发就显得非常重要。近 20 年来,微管蛋白作为抗肿瘤药物的靶点,已经日益成为抗肿瘤药的研究热点。自从紫杉醇进入临床使用以来,以微管蛋白作为作用位点的一系列新化合物迅速发展,在这些天然化合物的结构基础上,基于药物设计的天然产物类似物的开发也是新的研究热点。为适应环境和植被保护以及经济效益的要求,正在开发这些天然产物及其类似物的化学合成、半合成方法。值得一提的是,也有一些全合成的化合物,如 CYT997,通过抑制微管聚合而具有细胞毒活性^[28]。另外,某些中药成分,如川陈皮素,也有抑制微管作用的活性^[29]。这也代表了一些新的研究方向,为发现更多的通过与微管作用的抗肿瘤药物提供了新的选择。这些作用于微管的化合物有着非常光明的开发前景,期望在不久的将来能提供更多、更有效并且毒性更低的抗肿瘤药物。

参考文献

- [1] 崔萍,霍长虹,李力更,等. 作用于微管的天然产物 [J]. 中草药, 2010, 41(1): 139-147.
- [2] 刘万宏,姚波,祝顺琴,等. 紫杉醇前体生物合成途径及生物技术研究进展 [J]. 中草药, 2009, 40(8): 1327-1331.
- [3] Luca G, José B, Wolfgang E, *et al.* Phase III trial evaluating the addition of Paclitaxel to Doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: european cooperative trial in operable breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27: 2474-2481.
- [4] 赵锐,赵玮玮. 抗癌植物紫杉醇研究进展与动态 [J]. 中草药, 2009, 40(7): 1172-附 2.
- [5] Altmann K, Memmert K. Epothilones as lead structures for new anticancer drugs-pharmacology, fermentation, and structure-activity-relationships [J]. Prog Drug Res, 2008, 66: 275-334.
- [6] Johann M, Kathrin P. The epothilones: total synthesis of epothilones A-F [J]. ChemInform, 2009, 40:21.
- [7] Paul S, David R S. Epothilones: better or more of the same [J]. J Clin Oncol, 2009, 27: 3079-3081.
- [8] Daud A, Weber J, Urbas P, *et al.* Phase II trial of sagopilone (ZK-EPO), a novel synthetic epothilone, with significant activity in metastatic melanoma [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(15S): 9031.
- [9] Smit W M, Sufliarsky J, Werner T L, *et al.* A phase II study evaluating the safety and efficacy of patupilone in patients with platinum refractory/resistant ovarian, primary fallopian, or peritoneal cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(15S): 5563.
- [10] Marina K, Vilas M, Pascal V, *et al.* Distinct pose of discodermolide in taxol binding pocket drives a complementary mode of microtubule stabilization [J]. Biochemistry, 2009, 48: 11664-11677.
- [11] Gordon J F, Nicola M G, Ian P. Development of practical syntheses of the marine anticancer agents discodermolide and dictyostatin [J]. Nat Prod Rep, 2008, 25: 342-375.
- [12] Amos B S, Scott F B. (+)-Discodermolide: total synthesis, construction of novel analogues, and biological evaluation [J]. Tetrahedron, 2008, 64: 261-298.
- [13] Banerjee S, Wang Z, Mohammad M, *et al.* Efficacy of selected natural products as therapeutic agents against cancer [J]. J Nat Prod, 2008, 71: 492-496.
- [14] Gillian M T, Vivien E P, Gemma L, *et al.* Nitric oxide synthase inhibition enhances the tumor vascular-damaging effects of combretastatin A-4 3-O-phosphate at clinically relevant doses [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15: 3781-3790.
- [15] Kristin O, Jean H, Jérémie F C, *et al.* 1,5-Disubstituted, 1,2,3-triazoles as cis-restricted analogues of combretastatin A-4: Synthesis, molecular modeling and evaluation as cytotoxic agents and inhibitors of tubulin [J]. Bioorg Med Chem, 2008, 16: 4829-4838.

- [16] 佚名. 抗癌药物 Combretastatin A4 及其类似物 [J]. 药学进展, 2007, 31(1): 138-139.
- [17] Sylvie D, David R, Meiko W, *et al.* Combretastatin-like chalcones as inhibitors of microtubule polymerization [J]. Bioorg Med Chem, 2009, 17: 7698-7710.
- [18] Rainer S, Bernhard B, Andrea D, *et al.* Pt (II) complexes of a combretastatin A-4 analogous chalcone: effects of conjugation on cytotoxicity, tumor specificity, and long-term tumor growth suppression [J]. J Med Chem, 2009, 52: 241-246.
- [19] Dabdeen D, Florence G, Paterson I, *et al.* A quantitative evaluation of the effects of inhibitors of tubulin assembly on polymerization induced by discodermolide, epothilone B, and Paclitaxel [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2004, 53: 397-403.
- [20] Sarah J H, John W B, Murray H G. Antitumour polyether macrolides: Four new halichondrins from the New Zealand deep-water marine sponge *Lissodendoryx* sp. [J]. Bioorg Med Chem, 2009, 17: 2199-2203.
- [21] Donnette A D, James C B, Ruoli B. Comparison of the activities of the truncated halichondrin B analog NSC 707389 (E7389) with those of the parent compound and a proposed binding site on tubulin [J]. Mol Pharmacol, 2006, 70: 1866-1875.
- [22] Linda T V, Brian P, Carol J F, *et al.* Phase II study of eribulin mesylate, a halichondrin B analog, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane [J]. J Clin Oncol, 2009, 27: 2954-2961.
- [23] Ruoli B, Michael C E, Peter L B, *et al.* Intracellular activation and deactivation of tasidotin, an analog of dolastatin 15: correlation with cytotoxicity molecular pharmacology [J]. Mol Pharmacol, 2009, 75: 218-226.
- [24] Kenji T, Kazuhiko N, Takayasu K, *et al.* Phase I study of TZT-1027, a novel synthetic dolastatin 10 derivative and inhibitor of tubulin polymerization, which was administered to patients with advanced solid tumors on days 1 and 8 in 3-week courses [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2007, 60: 285-293.
- [25] Mahmoudian M, Rahimi-Moghaddam P. The anti-cancer activity of noscapine [J]. Recent Patents Anti-Cancer Drug Discovery, 2009, 4: 92-97.
- [26] Israel B, Jack G, Moshe R. Noscapine inhibits human prostate cancer progression and metastasis in a mouse model [J]. Anticancer Res, 2008, 28: 3701-3704.
- [27] Newcomb E W, Lukyanov Y, Smirnova I, *et al.* Noscapine induces apoptosis in human glioma cells by an apoptosis-inducing factor-dependent pathway [J]. Anti Cancer Drugs, 2008, 19: 553-563.
- [28] Zhou J, Giannakakou P. Targeting microtubules for cancer chemotherapy [J]. Curr Med Chem, 2005, 5(1): 65-71.
- [29] Aneja R, Lopus M, Zhou J, *et al.* Rational design of the microtubule-targeting anti-breast cancer drug EM015 [J]. Cancer Res, 2006, 66: 3782-3791.
- [30] Prasanthi K, Starlette M S, Clayton Y, *et al.* EM011 activates a survivin-dependent apoptotic program in human non-small cell lung cancer cells [J]. Mol Cancer, 2009, 8: 93.
- [31] Christopher J B, Emmanuelle F, Ian D P, *et al.* CYT997: a novel orally active tubulin polymerization inhibitor with potent cytotoxic and vascular disrupting activity *in vitro* and *in vivo* [J]. Mol Cancer Ther, 2009, 8: 3036-3045.
- [32] 刘义, 吴科峰, 李延平. 川陈皮素体外对微管蛋白聚合的影响 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33: 2113-2115.

(收稿日期 2009-08-17)

黄酮类化合物抗肿瘤作用研究进展

朱荣鑫^{1,2}, 张赛龙^{1,2}, 金永生^{2*}

(1. 第二军医大学研究生管理大队, 上海 200433; 2. 第二军医大学药学院, 上海 200433)

摘要: 黄酮类化合物是广泛存在于自然界中的一类多酚化合物, 有极其丰富的药理活性。最新研究表明, 天然以及人工合成的黄酮表现出显著的抗肿瘤活性; 并且一些黄酮组合应用时会引起抗肿瘤效果改变; 另外一些天然黄酮及查耳酮衍生物都表现出逆转多药耐药的活性。这些研究为临床肿瘤治疗提供新的思路, 黄酮类化合物也可以作为一种潜在的肿瘤治疗辅助药物。综述近年来天然以及合成的 flavopiridol、佩兰素等黄酮类化合物抗肿瘤作用机制、多药耐药逆转活性以及构效关系的研究进展。

关键词: 黄酮类化合物; 抗肿瘤; 多药耐药; 佩兰素; 构效关系

中图分类号: R979.19

文献标识码: A

文章编号: 1674-5515(2010)01-0005-06

* 通讯作者 金永生 Tel: (021) 81871227, E-mail: ysjin@smmu.edu.cn