

抗肿瘤抗生素的作用机制研究进展

邓卫宁¹, 赵力挥², 王璐³

1. 西安医学院附属宝鸡医院 医学检验科, 陕西 宝鸡 721006

2. 天士力控股集团有限公司天士力研究院, 天津 300410

3. 内蒙古医科大学 药学院, 内蒙古 呼和浩特 010100

摘要: 抗肿瘤抗生素来源于微生物的代谢物及其衍生物, 是一类重要的细胞毒类抗肿瘤药物, 结构独特、活性优良, 但具有明显的毒副作用也是其显著的特点。近年来不断有新的抗肿瘤抗生素被发现, 按照不同的作用机制, 分别对干扰肿瘤细胞 DNA 结构与功能, 抑制肿瘤细胞分裂、增殖和迁移, 抑制肿瘤细胞重要蛋白酶, 诱导肿瘤细胞凋亡, 通过自由基损伤发挥作用的抗肿瘤抗生素的研究进展进行综述, 并展望其在未来临床中的应用。

关键词: 抗肿瘤; 抗生素; 作用机制

中图分类号: R978.1; R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)02-0439-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.02.051

Research progress on anticancer mechanisms of anticancer antibiotics

DENG Wei-ning¹, ZHAO Li-hui², WANG Lu³

1. Department of Laboratory Medicine, Baoji Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Baoji 721006, China

2. Tasly Academy, Tasly Holding Group. Co., Ltd., Tianjin 300410, China

3. College of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, China

Abstract: Antitumor antibiotics, derived from microbial metabolites and their derivatives, are an important class of cytotoxic antitumor drugs with unique structure and excellent activity, but their obvious toxic and side effects are also notable. New anticancer antibiotics have been found continuously in recent years. In this paper, antitumor antibiotics according to different mechanism of action such as interfering with the DNA structure and function of tumor cells, inhibiting tumor cell division, proliferation, and migration, inhibiting the important protease of tumor cells, inducing the apoptosis of tumor cell, acting through free radical damage are reviewed. And their future clinical applications are prospected.

Key words: anticancer; antibiotics; antitumor; mechanism of action

抗生素最初发现于微生物新陈代谢过程中所产生的具有抗病原体活性的一类次级代谢产物。后来发现某些抗生素对肿瘤细胞具有细胞毒作用, 对动物肿瘤增殖具有抑制活性, 称之为抗肿瘤抗生素。自1957年第1个蒽环类抗肿瘤抗生素柔红霉素被分离并应用于临床以来^[1], 抗肿瘤抗生素已发展为种类众多、结构多样、活性确切的一大类抗肿瘤药物。从化学结构来看, 包括蒽环类、大环内酯类、糖肽类、苯丙二吡咯类, 烯二炔类和喹啉类等。随着肿瘤靶向治疗和肿瘤免疫治疗等全新作用机制的抗肿瘤药物的不断涌现, 抗肿瘤抗生素的市场份额逐

渐减少, 但仍然占据着重要地位。近年来, 随着靶向给药技术的成熟以及在临床上的逐渐应用, 抗肿瘤抗生素迎来了新的生命。按照不同的作用机制, 分别对干扰肿瘤细胞 DNA 结构与功能, 抑制肿瘤细胞分裂、增殖和迁移, 抑制肿瘤细胞重要蛋白酶, 诱导肿瘤细胞凋亡, 通过自由基损伤发挥作用的抗肿瘤抗生素的研究进展进行综述, 并展望了该类药物的未来发展方向。

1 干扰肿瘤细胞 DNA 结构和功能的抗肿瘤抗生素

肿瘤细胞具有代谢旺盛而且增殖迅速的特点, 一些源自于放线菌属和链霉菌属细菌的抗肿瘤抗生

收稿日期: 2017-12-02

作者简介: 邓卫宁, 女, 主管检验师, 研究方向为临床微生物学。Tel: (0917)3619568 E-mail: 153813445@qq.com

素通过影响肿瘤细胞中 DNA 的正常功能而抑制肿瘤细胞的增殖。

1.1 来源于放线菌属

蒽环类抗肿瘤抗生素来源于放线菌属细菌的代谢物,分子中含有一个环己烷并蒽的结构。该类抗生素可与 DNA 发生交叉偶联,从中断开 DNA 双螺旋结构,同时可以抑制 DNA 拓扑异构酶 II,破坏 DNA 的双链结构并且抑制核酸复制过程;代表药物多柔比星 20 世纪 70 年代开始应用于临床。去掉结构中的氨基糖部分得到米托蒽醌和比生群,抗肿瘤作用与阿霉素相当,而心脏毒性有所降低。Menarini Ricerche SpA 公司通过延长和修饰糖环结构得到的新型蒽环类药物盐酸莎巴比星,增强药效的同时降低了心脏毒性;临床前数据显示,莎巴比星对包括多柔比星耐药细胞系在内的多种细胞系均具有较好的抗肿瘤活性^[2]。近年来,该类药物的研究主要集中在药物靶向输送方面,如将阿霉素^[3]和丝裂霉素 C^[4-5]制成脂质体和纳米制剂,有望提高药物的治疗指数。

1.2 来源于链霉菌属

博来霉素类抗生素是提取自轮枝链霉菌的氨基糖肽类抗生素,目前在临床上应用的是博来霉素 A2 和 B2,主要和其他药物联合使用治疗恶性淋巴瘤和头颈部癌等^[6]。另外,博来霉素 A5(平阳霉素)和博来霉素 A6(博安霉素)为国内科研人员研究和开发上市的两种抗肿瘤抗生素。这一类抗生素均可以与亚铁离子形成复合物,引发 NDA 断裂从而阻止肿瘤细胞的复制。该类药物在临床使用中并没有明显的骨髓抑制和引发机体免疫抑制;但近年来的研究发现,该类药物可能具有导致肺纤维化的作用,值得引起注意^[7]。

倍癌霉素是来源于链霉菌中的一大类抗肿瘤抗生素,包括倍癌霉素 A、B1、B2、C1、C2、D 以及 CC-1065 等,该类化合物对肿瘤细胞具有较强的活性和选择性^[8]。这些化合物结构中大部分均含有苯并吡咯和环丙烷片段,与其活性密切相关;研究发现,这类药物结合在 NDA 双螺旋结构的小沟内,通过共价键与小沟的碱基相结合而使得 NDA 烷基化,从而抑制 DNA 的解旋与复制。该类化合物水溶性普遍较差,因此通过前药修饰或靶向技术,有望弥补这一缺点。有研究显示,CC-1065 制备成抗体药物偶联物,活性优异而且毒性有所降低^[9]。

喹啉类抗生素来自于链霉菌,是一种含有 2

个喹啉基团的环状缩肽,其中棘霉素具有显著的抗肿瘤活性^[10-11]。棘霉素通过两个扁平状的喹啉环插入到 DNA 分子的碱基对之间,从而抑制了 DNA 的复制和转录^[12]。最近研究表明,棘霉素对敏感及伊马替尼耐药的 K562 细胞均有较强的抑制作用,作用机制可能与下调鞘氨醇激酶进一步抑制 P-gp 的表达,从而增加药物在细胞内的累积浓度有关^[13]。

1.3 来源于海洋曲霉属

近年来,从海洋曲霉属真菌中发现了众多抗肿瘤化合物。灰绿霉素 A 是从海洋红树林根部海泥的灰绿曲霉 *Aspergillus glaucus* HB1-19 中提取获得的一个结构新颖的蒽环内酯类化合物。研究显示,该化合物通过引起 DNA 断裂的方式诱导肿瘤细胞凋亡,在小鼠肝癌模型和人肝癌 BEL-7402 小鼠移植瘤模型中均具有显著的抗肿瘤活性^[14]。

2 抑制肿瘤细胞分裂、增殖和迁移的抗肿瘤抗生素

一些来源于植物内生菌、海洋真菌以及土壤细菌中的抗肿瘤抗生素通过抑制肿瘤细胞分裂、增殖和迁移相关的蛋白而发挥抗肿瘤作用。

最新的研究证明,美登素类化合物来源于卫矛科植物的某些内生真菌^[15],是含有安莎大环内酯结构的一类微管抑制剂,通过影响微管蛋白的自组装而干扰细胞有丝分裂过程,对 Lewis 肺癌和鼻咽癌疗效显著^[16]。根据美登素的构效关系,该类化合物的改造主要集中在 C₃ 位羰基侧链,目前已有多种优化结构,主要用于抗体药物偶联物(ADC),其中罗氏公司已上市的 ADC 药物 Kadcyla 是由曲妥珠单抗和美登素衍生物 DM-1 偶联形成,用于治疗 Her-2 阳性的晚期或转移性乳腺癌^[17]。

埃博霉素是由粘细菌 *Sorangium cellulosum* 分泌的一种大环内酯类抗肿瘤抗生素,包括埃博霉素 A 和 B。其作用机制与紫杉醇类似,通过与微管蛋白 β -亚单位结合,促进微管蛋白聚合形成微管并抑制微管解聚,从而阻止肿瘤细胞的有丝分裂;埃博霉素衍生物 ixabepilone 临床上用于乳腺癌的治疗^[18]。

渥曼青霉素是真菌踝节菌属的一种产物,通过与 PI3K 的 110 催化亚基相结合而特异性抑制 PI3K,从而通过抑制 PI3K/Akt 信号通路发挥抑制细胞增殖和迁移的作用^[19]。

源自海洋链霉菌 *Streptomyces* sp. 04DH110 的小分子化合物 streptochlorin 通过抑制血管内皮细胞因子及基质金属蛋白酶-9 的表达,从而阻断肿瘤组

组织的迁移,在胆囊肿瘤的小鼠移植瘤模型中展示出显著的肿瘤抑制作用^[20]。

来源于海洋曲霉属真菌的天然产物 halimide 衍生而来的 plinabulin 是一种肿瘤血管生成阻断剂,同时具有影响微管蛋白解聚的作用;目前正在开展其 III 期临床研究,用于治疗转移性的晚期非小细胞肺癌。

3 抑制肿瘤细胞重要蛋白酶的抗肿瘤抗生素

维持肿瘤细胞中能量代谢、蛋白合成以及核酸物质正常功能的重要蛋白质是抗肿瘤药物的作用靶点。一些来自于放线菌和链霉菌的抗生素通过抑制某些肿瘤依赖的重要蛋白而发挥抗肿瘤作用。

3.1 来源于放线菌属

吡喹酮并咪唑类生物碱来源于放线菌,包括较早发现的具有蛋白激酶 C 抑制作用的十字孢碱及其 7-羟基衍生物 UCN-01^[21]、DNA 拓扑异构酶 I 的 NB-506 及其衍生物 edotecarin^[22]。近年来有两个上市的药物 lestaurtinib^[23]和米哚妥林^[24-25],这两种药物均用于治疗急性髓细胞样白血病,与抑制 FMS 样的酪氨酸激酶 3 有关。

新生霉素是放线菌 CPCC 203471 产生的脂溶性次级代谢产物,是一种香豆素类抗生素;新生霉素通过抑制 DNA 螺旋酶干扰 DNA 正常的螺旋化状态从而发挥抗肿瘤作用,并能与其他药物联用逆转肿瘤耐药^[26]。

salinosporamide A 来自海洋放线菌 *Salinispora tropica*,通过结构中的 γ -内酰胺和 β -内脂药效团结合到其靶点 20S 蛋白酶体的 β 亚基上,抑制蛋白酶体活性;该化合物现已作为治疗多发性骨髓瘤候选药物进入临床研究^[27]。

3.2 来源于链霉菌属

雷帕霉素是来源于土壤链霉菌的次生代谢物,含有三烯大环内酯的结构,起初被用于抗真菌和免疫抑制。近年来发现,雷帕霉素在肿瘤细胞中与一种被称为雷帕霉素靶分子(mTOR)的信号转导分子结合,抑制肿瘤细胞从 G₁ 期到 S 期的转变,并通阻断肿瘤细胞能量合成与利用,发挥抗肿瘤作用^[28-29]。有报道以羧甲基壳聚糖为骨架材料,以 Fe₃O₄ 为磁性材料制备雷帕霉素纳米药物,在外加磁场的作用下可富集于肿瘤细胞,可以提高抗肿瘤活性^[30]。

格尔德霉素是来源于链霉菌的一种苯醌安莎霉素类抗肿瘤抗生素,对其衍生化得到 17-丙烯胺-17-去甲氧基格尔德霉素,降低毒性的同时提高了抗肿瘤

瘤活性;该衍生物通过抑制热休克蛋白 HSP90 而干扰肿瘤中多种蛋白的折叠、活化和转运过程,从而发挥抗肿瘤活性^[31]。

3.3 其他

布雷菲德菌素 A 是一种天然存在的大环内酯类抗生素,通过抑制蛋白质从内质网向高尔基体的转运过程干扰肿瘤中蛋白质的成熟过程,其衍生物也具有广泛的抗肿瘤活性^[32]。

4 诱导肿瘤细胞凋亡的抗肿瘤抗生素

一些抗肿瘤抗生素具有诱导肿瘤细胞凋亡的作用。spicamycins 是来源于白色链霉菌的一种核苷类抗生素,其衍生物 KRN5500 可以将肿瘤细胞阻滞在 G₁ 期,激活 caspase 从而激活线粒体途径的细胞凋亡,在多发性骨髓瘤移植瘤模型中具有抑制肿瘤增殖的活性^[33]。

袁洁等^[34]报道了一种来源于海洋的新型萜环类化合物 D19,研究发现其对人乳腺癌细胞 MCF-7 和 MDA-MB-435 均具有显著的抑制活性,抗肿瘤作用与激活 caspase 9 以及下游的效应蛋白 PARP 有关,可作为抗肿瘤先导化合物。

粘细菌是广泛分布于自然界的单细胞革兰阴性菌,由于分离纯化较难而研究较少。唐少军等^[35]利用大肠杆菌子实体诱导法从广东土样中分离得到了粘细菌菌株 STXZ54,并从中分离得到了具有广谱抗肿瘤活性的组分 SGF5,对多个肿瘤细胞的 IC₅₀ 均在 10 μ g/mL 左右;染色实验发现该组分具有诱导 B16 鼠黑色素瘤细胞凋亡的作用。Wang 等^[36]粘细菌 *Stigmatella eracta* WXNXJ-B 中分离得到了一种含有内酯结构的抗生素 quinoxalone,研究表明该抗生素对 B16、HepG2、MCF-7、SGC-7901、MDA-MB-231 和 CT-26 多个细胞系具有强的抗肿瘤活性而对正常细胞无明显毒性;该化合物可以将 HepG2 细胞阻滞在 G₂/M 期,呈时间和浓度相关性诱导肿瘤细胞凋亡。

来源于海洋曲霉 *Aspergillus* sp. 的二倍半萜类代谢物 ophiobolin O 可以将 MCF-7 细胞周期阻滞在 G₀/G₁ 期,并通过 MAPK 途径呈现时间和剂量相关性诱导肿瘤细胞凋亡^[37]。

5 通过自由基损伤发挥作用的抗肿瘤抗生素

烯二炔类抗生素是由放线菌属产生,含有 1,2-二炔基取代乙烯的九元或十元环烯结构,该类抗生素大多具有优异的抗肿瘤活性,作用普遍强于萜环类抗生素,包括卡奇霉素^[38]、esperamicins、新制瘤

菌素、kedarcin 和力达霉素^[39]。该类化合物中的烯二炔基团可以在 DNA 的小沟内引发 Bergman 和 Myers-Saito 环芳香化反应,产生活性的苯基双自由基,导致 DNA 单链裂解而发生凋亡^[40]。黄帅等^[41]通过 Sonogashira 反应合成了一种以马来酰亚胺为主体的开环烯二炔结构,并证明该烯二炔在适度加热的情况下也能够通过 Bergman 环化反应产生芳基双自由基,为开环烯二炔结构的研究提供了思路。

6 结语

抗肿瘤抗生素属于天然来源的化合物,在体外和体内均具有优异抗肿瘤活性,一般具有较好的生物利用度,但往往伴随着较为明显的系统毒性。与化学合成药物相比,抗肿瘤抗生素类药物的开发具有如下特点:(1)抗肿瘤抗生素来源于微生物的次级代谢产物,结构复杂而且独特;在主体母核基础上经过修饰,采用半合成的手段进行优化,是新药发现的重要途径之一;(2)自然界的微生物资源十分丰富,所蕴含的抗生素化学结构种类繁多,为药物发现提供了一种可借鉴的化学多样性宝库;(3)微生物次级代谢物可以通过发酵的方法得到,通过对菌种筛选和发酵工艺的优化,易于实现工业化生产,从而可以解决抗肿瘤抗生素的来源问题;(4)某些抗肿瘤抗生素具有非常优异的活性,结合现代的靶向给药技术,有望提高其治疗指数。因此,不断探索和发现新型抗肿瘤抗生素,并结合新型给药技术进行开发,是未来该类药物研究的一个重要方向。

鉴于抗肿瘤药物不断扩大的市场和药物研发机构对抗肿瘤药物的迫切追求,抗肿瘤抗生素研究在近年来得到了新的发展。以抗体药物偶联物、脂质体和纳米药物为代表的新型靶向给药技术已经得到应用,并有不少药物成功应用于临床。

随着基因组学、微生物代谢组学、微生物分离纯化技术和高通量活性筛选技术等不断发展,以及药物构效关系、抗肿瘤药物靶点和新型靶向给药技术研究的继续深入,近年来微生物来源的抗肿瘤药物的研究和开发得到快速进展。抗肿瘤抗生素类药物的开发将为肿瘤的化疗提供更多的选择。

参考文献

- [1] Kanter P M, Schwartz H S. Quantitative models for growth inhibition of human leukemia cells by antitumor anthracycline derivatives [J]. *Cancer Res*, 1979, 39(9): 3661-3672.
- [2] 张 妍. 抗肿瘤新药 I 期临床试验药代动力学研究

[D]. 北京:北京协和医学院,2016.

- [3] 黄发珍,姜晓淳,胡 青,等. 配体多肽 GE11 修饰的阿霉素靶向脂质体的制备及表征 [J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(17): 2086-2089.
- [4] 侯 鲁,蔺金燕,周水帆,等. 一种肿瘤靶向丝裂霉素 C 类脂质体及其制备方法 [P]. 中国: 201310687141, 2015-06-17.
- [5] 李 阳. 基于丝裂霉素 C-磷脂复合物的新型纳米靶向载药系统的构建及性能评价 [D]. 厦门: 厦门大学, 2015.
- [6] Gao N, Shang B, Zhang X, *et al*. Potent antitumor actions of the new antibiotic boningmycin through induction of apoptosis and cellular senescence [J]. *Anticancer Drugs*, 2011, 22(2): 166-175.
- [7] 何爱明,金美芳,叶瑞洪. 肺成纤维细胞在博来霉素致肺纤维化中的作用机制 [J]. *心肺血管病杂志*, 2015, 34(11): 863-866.
- [8] van der Lee M M, Groothuis P G, Ubink R, *et al*. The preclinical profile of the duocarmycin-based HER2-targeting ADC SYD985 predicts for clinical benefit in low HER2-expressing breast cancers [J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(3): 692-703.
- [9] Chavda S, Babu B, Yanow S K, *et al*. A novel achiral seco-cyclopropylpyrido[e]indolone (CPyI) analog of CC-1065 and the duocarmycins: synthesis, DNA interactions, in vivo anticancer and anti-parasitic evaluation [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(14): 5016-5024.
- [10] Park J Y, Ryang Y S, Shim K Y, *et al*. Molecular signaling cascade in DNA bisintercalator, echinomycin-induced apoptosis of HT-29 cells: evidence of the apoptotic process via activation of the cytochrome c-ERK-caspase-3 pathway [J]. *Inter J Biochem Cell Biol*, 2006, 38(2): 244-254.
- [11] Kong D, Park E J, Stephen A G, *et al*. Echinomycin, a small-molecule inhibitor of hypoxia-inducible factor-1 DNA-binding activity [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(19): 9047-9055.
- [12] 张会霞. 棘霉素在实体瘤小鼠模型中的药物代谢动力学研究 [D]. 青岛: 青岛农业大学, 2015.
- [13] 许严伟,林海红,杜钢军. 棘霉素对耐伊马替尼 K562 细胞 SPK 及 P-gp 表达的影响 [J]. *河南大学学报: 医学版*, 2015, 34(4): 240-243.

- [14] 王媛媛. 一种海洋真菌来源萜环类化合物灰绿霉素 A 抗肿瘤作用的早期成药性研究 [D]. 青岛: 中国海洋大学, 2012.
- [15] Kusari S, Lamshöft M, Kusari P, *et al.* Hiding in plain sight, root endophytic community is the 'true' producer of maytansine in *Putterlickia* plants [C]. Conference of the Association for General and Applied Microbiology. Berlin: International Committee on Food Microbiology and Hygiene, 2015.
- [16] Kusari S, Lamshöft M, Kusari P, *et al.* Endophytes are hidden producers of maytansine in *Putterlickia* roots [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(12): 2577-2584.
- [17] Venkatesan P. Trastuzumab emtansine for HER2-positive breast cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17: e528.
- [18] Brogdon C F, Lee F Y, Canetta R M. Development of other microtubule-stabilizer families: the epothilones and their derivatives [J]. *Anticancer Drugs*, 2014, 25(5): 599-609.
- [19] Hosoya H, Murata-Hori M, Takahashi F, *et al.* Effects of wortmannin on the cytoskeletal structure of HeLa cells [J]. *Biomed Res*, 2015, 18(4): 321-324.
- [20] Kwak T W, Shin H J, Jeong Y I, *et al.* Anticancer activity of streptochlorin, a novel antineoplastic agent, in cholangiocarcinoma [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 2201-2214.
- [21] Nie C, Luo Y, Zhao X, *et al.* Caspase-9 mediates Puma activation in UCN-01-induced apoptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1495.
- [22] Saif M W, Sellers S, Diasio R B, *et al.* A phase I dose-escalation study of edotecarin (J-107088) combined with infusional 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced/metastatic solid tumors [J]. *Anticancer Drugs*, 2010, 21(7): 716-723.
- [23] Knapper S, Russell N, Gilkes A, *et al.* A randomised assessment of adding the kinase inhibitor lestaurtinib to 1st-line chemotherapy for FLT3-mutated AML [J]. *Blood*, 2017, 129(9): 1143-1154.
- [24] Strati P, Kantarjian H, Ravandi F, *et al.* Phase I/II trial of the combination of midostaurin (PKC412) and 5-azacytidine for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(4): 276-281.
- [25] 宋和勇, 马春兰, 薛 婷, 等. 雷帕霉素抗神经胶质瘤的活性及其机制 [J]. 中国老年学, 2017, 37(17): 4202-4204.
- [26] 李 婷, 游雪甫, 武临专, 等. 链霉菌 CPCC 203471 产生的新生霉素新组分 [C]. 全国微生物资源学术暨国家微生物资源平台运行服务研讨会. 厦门: 中国微生物学会微生物资源专业委员会, 2014.
- [27] Gulder T A, Moore B S. Salinosporamide natural products: Potent 20S proteasome inhibitors as promising cancer chemotherapeutics [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2010, 49(49): 9346-9367.
- [28] 王胤颖, 孙婉玲. 米哌妥林治疗急性髓系白血病的研究进展 [J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(6): 1780-1784.
- [29] Yea S S, Fruman D A. Cell signaling. New mTOR targets Grb attention [J]. *Science*, 2011, 332(6035): 1270-1271.
- [30] 操良丽. 雷帕霉素磁性 CMCS 纳米药物的制备及其靶向抗肝癌研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2013.
- [31] 顾觉奋. 微生物来源的 Hsp90 抑制剂—抗癌格尔德霉素衍生物 17-AAG 的研究进展 [J]. 国外医药: 抗生素分册, 2016, 37(2): 52-60.
- [32] 薛 锋, 王亚军, 郑裕国. 新型抗肿瘤抗生素布雷菲德菌素 A 的研究进展 [J]. 科技通报, 2010, 26(4): 536-541.
- [33] Miki H, Ozaki S, Nakamura S, *et al.* KR5500, a spicamycin derivative, exerts anti-myeloma effects through impairing both myeloma cells and osteoclasts [J]. *Br J Haematol*, 2011, 155(3): 328-339.
- [34] 袁 洁, 何振健, 吴珏珩, 等. 一种新型海洋来源的萜环类化合物 D19 抗肿瘤活性及机制研究 [J]. 广东药学院学报, 2010, 26(5): 524-528.
- [35] 唐少军, 肖 蓉, 文 也, 等. 粘细菌 STXZ54 的分离鉴定及其抗肿瘤活性 [J]. 微生物学报, 2014, 54(5): 532-542.
- [36] Wang D, Yuan J, Tao W. Identification of a novel antibiotic from myxobacterium *stigmatella erecta* WXNXJ-B and evaluation of its antitumor effects *in-vitro* [J]. *Iran J Pharm Res*, 2014, 13(1): 171-180.
- [37] Yang T, Lu Z, Meng L, *et al.* The novel agent ophiobolin O induces apoptosis and cell cycle arrest of MCF-7 cells through activation of MAPK signaling pathways [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(1): 579-585.

- [38] 丰 雪, 龙亚一, 廖 翰, 等. 抗肿瘤抗体-药物偶联物的临床研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(16): 3164-3168.
- [39] 江海飞, 陈建华, 顾觉奋. 烯二炔类抗生素及其靶向药物研究新进展 [J]. 国外医药: 抗生素分册, 2011, 32(4): 150-155.
- [40] Galm U, Hager M H, Van Lanen S G, *et al.* Antitumor antibiotics: bleomycin, enediynes, and mitomycin [J]. *Chem Rev*, 2005, 105(2): 739-758.
- [41] 黄 帅, 李 竞, 李保君, 等. 一种新型开环烯二炔的设计、合成及细胞毒性研究 [J]. 华东理工大学学报: 自然科学版, 2017, 43(1): 1-7.