

高三尖杉酯碱研究进展

杨志欣^{1,2}, 王鑫¹, 张蕾¹, 程静¹, 王莹¹, 侯立强^{2*}

1. 黑龙江中医药大学药学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150001

摘要: 高三尖杉酯碱存在于三尖杉属植物, 2012年被美国FDA批准上市用于慢性粒细胞白血病, 引起医药工作者更广泛关注。目前, 在其原料药的来源途径、理化性质、抗癌活性、临床应用、作用机制等方面已积累了较大量文献, 现有综述主要集中在抗癌机制及在血液病应用方面, 对药物研发有重要影响的原料药来源、理化性质、质量控制、构效关系等少有梳理。本文以“homoharringtonine”、“Cephalotaxine”、“Tissue culture”、“SAR”等为中、英文主题词, 查询Elsevier及cnki、vip、Wanfang等数据库, 归纳整理上述内容, 以期为进一步开发奠定基础。

关键词: 高三尖杉酯碱; 三尖杉属; 来源途径; 白血病; 构效关系

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)04-0781-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.04.035

Research progress in homoharringtonine

YANG Zhixin^{1,2}, WANG Xin¹, ZHANG Lei¹, CHENG Jing¹, WANG Ying¹, HOU Liqiang²

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine-School of Pharmacy, Haerbin 150040, China

2. The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Haerbin 150001, China

Abstract: Homoharringtonine exists in the genus Cephalotaxine, approved by FDA for chronic myeloid leukemia in 2012, causing wider concern for pharmaceutical workers. At present, a large number of literatures have been accumulated on the origin of its raw material drugs, physicochemical properties, anticancer activity, clinical application, mechanism of action and so forth. The current review focuses on anticancer mechanisms and applications in hematologic diseases. The origin of raw material drugs, physical and chemical properties, quality control and structure-activity relationship which have important influence on drug research and development are rarely combed. This article takes "homoharringtonine", "Cephalotaxine", "Tissue culture", "SAR" as the Chinese and English subject words, queries databases including Elsevier and CNKI, vip, Wanfang and so forth, summarize the above contents, in order to lay the foundation for further development.

Key words: homoharringtonine; cephalotaxine; origine; leukemia; SAR

高三尖杉酯碱(homoharringtonine, HHT)存在于三尖杉属 *Cephalotaxus* 植物中, 1963年由Paudler等首次从日本粗榧 *C. drupacea sieb. et Zucc* 和三尖杉 *C. fortunei* Hook. f.)中分离出粗榧碱(Cephaloyaxine)^[1]; 1969年, Powell等从柱冠粗榧中首次分离出高三尖杉酯碱, 确定其结构为(2R)-2-羟基-2-(4-羟基-4-甲基戊基)丁二酸(甲基)(三尖杉碱)酯^[2](结构见图1), 并发现其对小鼠淋巴白血病P388有明显的活性。1969年9月, 在我国石家

庄召开的首届‘抗肿瘤药物研究会议’上, 考虑到三尖杉主产于中国, 遂成立全国三尖杉抗肿瘤研究协作组, 并于1977年9月, 经全国会议正式鉴定, 证明高三尖杉酯碱对人体非淋巴系统白血病有显著疗效, 并使其成为我国首创推荐应用于临床的抗白血病新药。90年代, 被卫生部列入常用47种抗癌药之一, 载入1990年版《中国药典》。本文着重对HHT原料药来源途径, 理化性质、构效关系及检测方法等整理归纳, 该内容国内外未见报道。

收稿日期: 2018-10-18

基金项目: 黑龙江省自然科学基金(H2016057, H2017066); 黑龙江中医药大学“优秀创新人才支持计划”项目(2012); 国家教育部春晖计划(Z2008-1-15016); 黑龙江省教育厅骨干教师基金(1251 G058)

第一作者: 杨志欣, 博士, 教授, 研究方向为新剂型与新药开发。Tel: 0451-87266893, Email: zhixin.y@163.com.

*通信作者: 侯立强, 硕士, 副主任药师, 研究方向为中药新药开发及医院药学。Email: hlqyk@163.com

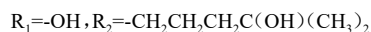
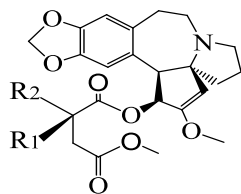


图1 高三尖杉酯碱的化学结构

Fig. 1 Structure of homoharringtonine

1 HHT的来源途径

三尖杉碱类化合物从植物来源看主要为三尖杉属植物(三尖杉、粗榧、海南粗榧 *Cephalotaxus hainanensis* Li、日本粗榧 *Cephalotaxus harringtonii* K. K、篦子三尖杉 *Cephalotaxus oliveri* Mast), 其主要分布于我国热带和亚热带地区, 为第三纪残遗种, 分布星散、保存数量少。其种群组成不完整、结实量少、发芽率低, 更新十分困难。加之过度采伐, 导致许多种类陷入了濒危乃至灭绝的境地。并且, 三尖杉酯类碱含量极低, 提取1 g三尖杉酯类碱需要100~150 kg三尖杉干枝叶^[3]。因此, 从植物组织培养、化学合成和微生物发酵等领域寻找新的方法以获得成本更低的HHT, 成为研究者关注的热点。

1.1 植物组织培养和细胞培养

植物组织和细胞培养是以细胞全能性为理论基础、利用植物体的部分组织和细胞, 置于人工培养液, 在一定条件下培养使其生长, 以达到大量繁殖或生产某些次生代谢物质的方法。上个世纪80年代我国就已经开始了三尖杉组织培养的研究。惠明月等成功诱导生物碱含量为原含量千分之一的愈伤组织, 胡之壁、白雪芳等筛选了光、温度、悬浮培养接种量、摇床转速等条件, 得到四中具有药理活性的细胞系, 并发现其悬浮培养产生生物碱能力比固体细胞高出一倍以上^[4]。现今, 该技术已相当成熟, 为三尖杉酯类碱的主要来源。然而, 仍旧存在培养周期长、合成三尖杉生物碱能力低的问题。近年, 随着新技术的运用, 该技术的上述问题, 正在逐步改善。李永成、蒋旋嫻等发现, 添加代谢抑制剂可通过调节细胞代谢途径, 进而提高悬浮培养海南粗榧的三尖杉酯类碱的总含量, 复合添加代谢调节剂对细胞生物量和细胞活力的影响较单独添加小, 对产物三尖杉酯类碱合成的促进作用更明显。在15 d添加10 mg/L L-色氨酸和5 mg/L 5-MT后, 三尖杉酯类碱产量可达最高^[5]; 微囊化培养技术可将细胞、蛋白质等大分子物质截留在微囊中, 而

培养基成分及代谢产物等小分子物质可以通过微囊膜进行物质传递, 该技术在三尖杉植物组织培养中的应用, 可提高悬浮细胞表面固定的效果, 提高生产效率; 潘亚华等^[6]利用海藻酸钠凝胶包埋法对海南粗榧悬浮细胞进行固定化, 并改变了固定化条件, 大大缩短了三尖杉酯碱的生产周期。此外, 微扦插技术与组织培养相结合, 可简化组培程序, 降低组培苗成本; 利用毛状根技术进行三尖杉基因转移, 为提高三尖杉酯碱含量开辟了新途径。

1.2 化学合成

1.2.1 半合成 在生物体内, HHT等具有明显药理活性的酯碱类都是经过一系列合成反应, 由粗榧碱演化过来的。然而在粗生物碱的提取混合物中, 粗榧碱的含量却高达50%, 其本身却并不具有药理活性。因此目前获得HHT最实际的途径是先合成酯侧链, 再将酯侧链偶联到C-3羟基上进行半合成。Jean-Pierre等第一次给出了以适当取代的四氢吡喃羧酸为空间紧凑型手性侧链前体与粗榧碱直接酯化得到HHT的半合成路线。该方法可以在酰化的5%外消旋的粗榧碱中实现HHT的快速、大规模生产, 重结晶后, HHT纯度达99.8%^[7]。近年来, HHT侧链的合成已取得很大进展。Yang等^[8]以廉价的L-天冬氨酸为原料, 通过10种化学操作, 合成了HHT对映体侧链二酯HHT, 总收率为38%, 平均每步收率为91%。每一步实验操作方便、经济、易于推广。以5 g L-天冬氨酸为原料, 在一周内制备出7~10 g的侧链二酯HHT。

1.2.2 全合成 半合成成为现今生产HHT的主要合成方法, 却受到三尖杉自然资源稀缺的限制。所以, HHT的全合成是令研究者们钻研至深的一个领域。在粗榧碱的全合成方面, Powell等^[2,3]在一种新的金催化酰胺与丙基酯的环化反应基础上, 引进了关键的氮杂环核, 然后通过Witkop环化构造了苯并氮杂卓单元, 进而合成了粗榧碱, 使粗榧碱的来源方式不仅仅局限于天然植物^[9]。Marguerit等^[10]在参考了10多个外消旋和5个对映选择性合成路线后, 经过17步反应, 得到^[14C]标记的HHT的全合成路线, 收率37%, 纯度100%。其用于美国食品和药物管理局所要求的人体质量平衡研究, 该药物在商业上被称为Synribo, 用于治疗成人慢性髓系白血病(CML)患者, 特别适用于那些对两种或两种以上酪氨酸激酶抑制剂(TKI)具有抵抗力或不耐药的患者。HHT全合成方面的研究进展, 为该药物的量化生产和在临床上的良好实践开拓了广阔的前景。

1.3 植物内生菌

植物内生真菌一般是指在某一时期生活在植物体内,但对宿主植物组织不引起明显病害症状的、与宿主植物建立和谐联合关系的一类真菌。1993年 Stierle 首次从短叶红豆杉中分离得到一种能合成紫杉醇的内生菌。Hu 等^[11]运用 HPLC、LC-MS/MS 和 NMR 法从海南粗榧分离的 213 株菌株中发现了唯一一种能产生 HHT 的菌株,并通过形态特征和 ITS 序列分析确定该菌株为唐氏链格孢菌,命名为 CH1307。利用植物内生菌产生 HHT,将生产药物的主体从资源稀缺的三尖杉属植物转移到了可以传代的菌株上,对药物的大量获取有着深远的意义。然而该技术仍处于初级阶段,分离到的菌株还不是很多,相信这将会是一个全新的领域。

2 理化性质

HHT 的外观呈类白色或微黄色结晶性粉末或无定型疏松固体,分子式为 $C_{29}H_{39}NO_9$, 相对分子质量 545.63,与碘化铋钾试液生成橘红色沉淀^[12]。热重分析(TG)和差示扫描量热法(DSC)得到 HHT 热熔范围为 143~145℃,推测其熔点为 144~146℃,紫外最大吸收波长为 288 nm,红外光谱分别在 3 552(羟基)、1 743(酯基)、1 653(烯键)、1 082 与 932 cm^{-1} (亚甲二氧基)处产生特征吸收峰。X 射线粉末衍射图谱显示在 7.9、9.2、10.9、14.9、16.0、17.7、19.5、19.7、21.78、23.1、25.3、25.4、25.7 2 θ (deg) 处有特征吸收峰^[13]。HHT 在甲醇、乙醇或三氯甲烷中易溶,水或乙醚中微溶^[12],推测其口服吸收较差,提示在制药的过程中应采取修饰主药、加入增溶剂等辅料或制成混悬液等手段对改善 HHT 的口服吸收问题。

He 等考察了 HHT 固体及酸碱环境下的稳定性,结果证实固体状态的 HHT 稳定,60℃ 环境下存放 30 d,仍未产生杂质。中性条件下 HHT 稳定,75℃ 强酸和弱酸条件下均产生杂质,强碱环境下 HHT 极不稳定^[14]。HHT 分解产物主要有三尖杉酯碱、HHT 的同分异构体和其乙酯类似物。上述研究结果提示,在制药生产、储存、运输中应注意酸碱性和光照的影响,宜采用避光保存、避光输注、调节适宜的 pH 值等方法以提高安全性和利用率。

3 药物动力学研究

在人和小鼠体内,HHT 主要在血浆中水解为 4'-DMHHT^[15],以同位素标记、高效液相色谱法分析 HHT 的代谢情况,结果显示,高三尖杉酯碱在鼠、犬体内符合二室药物动力学模型。口服吸收速度快,但是吸收不完全,利用率低。分布广泛,但以肝肾

骨髓的浓度最高。代谢过程主要在肝脏进行,经尿液、粪便和胆汁排泄,其中一半是原型药物的形式排出体外。在鼠、犬的半衰期分别为 0.9、9.7 h,但其代谢产物消除过程极长,为 63.5 h。杨铭等采用 HPLC 分析方法对 42 例白血病急性患者进行了药动学研究,结果表明高三尖杉酯碱在人体亦为二室分布,半衰期为 193.9 min,清除率(CL)为 421 mL/min, K_{12}/K_{21} 为 1.66,并指出 K_{12}/K_{21} 的值与疗效呈负相关($P < 0.01$)。针对其体内过程,可考虑在制剂过程中加入吸收促进剂、制成脂质体等易吸收剂型和制成控释制剂控制药物释放等方法,解决其吸收缓慢和药物在体内存留时间过长的问题^[16]。

4 制剂学研究

4.1 普通注射剂

目前高三尖杉酯碱的制剂主要以注射剂为主,以注射给药,可弥补其口服吸收不完全的缺点,在制剂过程中应注意 pH 要同时保证药物稳定性和人体耐受程度的要求,并且要注意药物溶解性和渗透压的调节的要求。张湛睿等^[17]以酒石酸为助溶剂,甘露醇和乳糖为赋型剂,采用冷冻干燥法,成功制备了高三尖杉酯碱冻干粉针剂,并通过光照和高温实验表明,同等条件下冻干粉针剂要比水针剂稳定的多,可提高临床用药的安全性和有效性,便于长期贮存和运输。高三尖杉酯碱作为一种珍贵的抗癌药物,更多新技术新剂型正在逐渐成熟,以期进一步提高其药物利用率。

4.2 脂质体载体

多相脂质体作为一种多相分散体系载体用于 HHT,可提高药物的淋巴系统定向性、肿瘤细胞亲和性,显著提高药效。Liu 等^[18]将含有 HHT、磷脂酰胆碱、胆固醇和 DSPE-PEG 2000 的乙醇溶液滴入涡旋状态的水中,采用旋蒸、冻干等操作除去有机溶剂,纯水复溶,成功制备了 HHT 的聚乙二醇长循环脂质体。药动学实验研究表明,与传统注射液相比,HHT 的聚乙二醇长循环脂质体可提高血浆浓度和血液循环时间,从而提高药物的给药效率。溶血试验、血管刺激性试验和急性毒性试验表明,该剂型在血管刺激性,血液相容性,安全性方面都更优。长循环脂质体是抗白血病治疗的一种有前景的抗癌制剂。

4.3 纳米递药系统

随着纳米技术的不断发展,其正逐步应用于癌症的治疗当中。磁性纳米氧化铁作为唯一被 FDA 批准用于临床的纳米材料,具有化学稳定、可降解、

可磁性引导等特点,可用来修饰HHT,制成纳米颗粒。由于肿瘤组织血流丰富、血管壁较宽可以达到被动靶向的目的,经胞吞进入细胞。

Tapan等以HHT为主药,以油酸、四氧化三铁、泊洛萨姆188为辅料,制备了磁性纳米氧化铁修饰的高三尖杉酯碱纳米制剂。电镜观察发现,经过修饰后药物对NB4细胞的细胞核和染色质的影响更为显著,在囊泡内可清晰观察到黑色纳米颗粒明显提高HHT对NB4细胞的增殖抑制作用和凋亡作用,在裸鼠荷瘤试验中,疗效强于HHT注射剂。但相关毒性和药动学情况还需进一步研究,以期应用于临床^[19]。细胞实验结果显示,与未经修饰的HHT相比,磁性纳米氧化铁修饰后药效更为显著。0.015 625~0.125 $\mu\text{mol/L}$ 修饰后的药物对NB4细胞的抑制率均有明显提高,并且在NB4细胞周期、细胞集落形成等方面效果都更为显著。抗肿瘤效应体内研究结果表明,修饰后的药物作用于小鼠,其肿瘤的瘤体体积和质量都明显低于未经修饰的药物。

4.4 经皮给药制剂

高三尖杉酯碱用药剂量低,在血中代谢快,并且口服和肌内注射吸收慢而不完全。选择适当的给药剂量和促渗剂,以经皮给药制剂给药,可以减少给药次数,增加患者用药的顺应性。赵维娟等^[20]将HHT(主药)和氮酮(促进剂)分别溶于水相和油相,于75~80℃,在高速搅拌下将油相加入水相,制备了高三尖杉酯碱的乳膏剂。以小鼠皮肤为材料进行了体外释放研究,结果表明,加入氮酮促进剂后,在相同时间点,药物累计释放量和吸收速率都有显著提高。

5 作用机制与构效关系

HHT与核糖体60S亚基的A位点结合,竞争性地抑制氨酰基-tRNAs的结合。这种抑制作用具有剂量和时间的相关性^[21],可抑制肽键的形成,从而抑制下游一系列致癌蛋白的合成,如bcr-abl,进而引发一系列的药理作用。2014年9月首次揭示了HHT与核糖体60S亚基A位的共晶结构。结合模式见图2。RT-PCR方法和Western Blot方法检测HHT处理的K562细胞可发现,HHT可抑制;HHT在60S亚基的A-位点口袋内有很深的结合。

HHT中的氮原子与C=O和C2821的N形成两个氢键。HHT中的苯环与C2821的1,4-二氢嘧啶环发生 π - π 相互作用。另外,在G2403中,4位的C=O基序与NH和NH₂形成两个氢键,见图3。阐明HHT与A位的结合方式,为进一步优化HHT的结

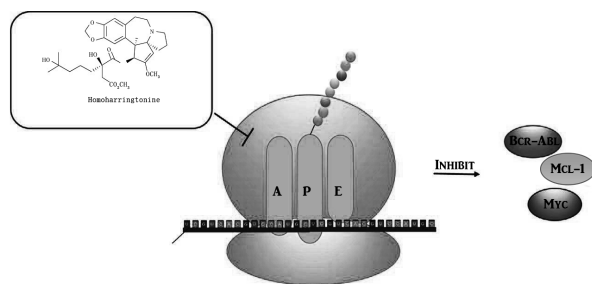


图2 HHT与核糖体60S亚基的结合模式

Fig. 2 Binding pattern of HHT to ribosome 60S subunit

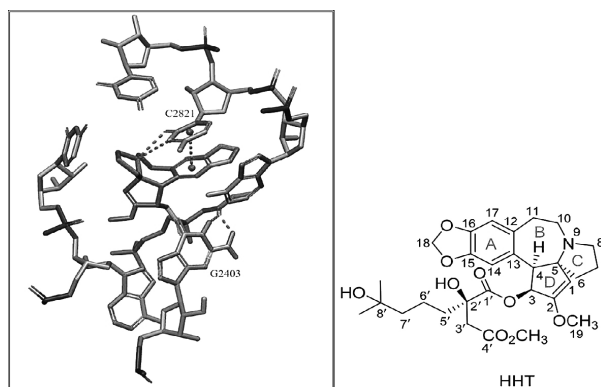


图3 HHT与核糖体的结合位点

Fig. 3 Binding site of HHT to ribosome

构提供了有益的见解^[22]。

电子显微镜下观察腹腔注射HHT的小鼠细胞,可发现肝细胞平均核仁数和单位核体积的核仁体积都显著增加。H流式细胞仪检测HHT作用后的细胞株,两种亚型DLBCL细胞均表现出G₀/G₁期细胞百分比升高,S期细胞百分比明显下降的趋势,24~48 h出现明显的G₀/G₁期阻滞现象^[23]。该药可有效诱导癌细胞凋亡、抑制其增殖和癌细胞转移。

芳香核、三个五元环和一个七元环构成了HHT及三尖杉类生物碱(CTA)的基本骨架,国内外众多学者对该类生物碱的构效关系进行了深入研究。Robin等在对其合成的60多种衍生物的研究中发现,C-4'位的酯碱对生物活性的保持有着重要的意义,如果C-4'位的空间大到容纳苯,甚至萘环等大基团,可提高HHT的抗白血病活性。Xu等在HHT的2'-OH和8'-OH位置进行了结构修改。当在8'-OH位置添加替代物时,生物活性要么保持不变,要么增强。相反,如果在2'-OH位置放置替代品,其生物活性就会下降。Chang等^[24]将CTAs的构效关系总结于图4,C-11的羟基会使其活性降低5~6倍。C-2和C-11之间的氧桥对其效价影响不大,脂肪侧链对化合物的活性起着至关重要的作用。如果在2'-羟基有替代,活性就会显著降低C-3'的羟基能减

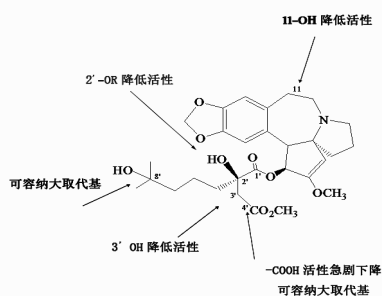


图4 HHT的结构-活性关系

Fig. 4 Structure-activity relationship of HHT

弱抑制作用。在8'-OH和C-4'的空间要足够容纳一些大的取代基,包括一个萘基。C-4'的酯键是必需的,不可由其他基团替代。

6 毒副作用

高三尖杉酯碱主要的毒副作用在于对心脏、消化系统和造血细胞的毒副作用,过敏反应、变态反应,低血压、低血糖也较为常见。HHT的心脏毒性主要表现为窦性心动过速、房性或室性期外收缩,心电表现为S-T段变化和T波平坦等心肌缺血表现,奔马律、房室传导阻滞、束支传导阻滞和心房颤动等也偶有出现。常见厌食、恶心、呕吐等消化道反应,偶见肝功能损害。本品对骨髓各系列的造血细胞均有抑制作用。对粒细胞系列的抑制作用较重,红细胞系列次之,对巨核细胞系列的抑制较轻。个别病人有脱发、皮疹现象出现,当高三尖杉酯碱每次计量 $>3.0 \text{ mg/m}^2$ 时,部分患者于给药后4 h左右会出现血压降低的现象。高三尖杉酯碱毒副作用在化疗药物中较轻,并有剂量相关性,低剂量、长期缓慢给药可降低其毒副作用发生的机率^[25]。

7 应用现状

在高三尖杉酯碱的众多应用中,其对急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)的疗效尤为明显。在应用中主要采用联合用药的方式,以HA(HHT、阿糖胞苷)方案、HAA(HHT、阿糖胞苷和阿克拉霉素)方案和HAD(HHT、阿糖胞苷和柔红霉素)方案为主。另外,还有一些独具特色的联合用药方法,例如,HIA(去甲氧柔红霉素+HHT+阿糖胞苷)方案可降低心血管毒性,提高治疗耐受性;HIA联合地西他滨治疗复发难治性AML;HAAG(HHT+阿柔比星+阿糖胞苷+粒细胞集落刺激因子)+地西

他滨(DAC)用于进展期急性髓系白血病;HAAG联合中药治疗,可以减轻老年患者化疗不良反应,降低患者痛苦程度;HHT联合伊布替尼联合对FLT3-ITD突变型急性髓系白血病有显著疗效^[26]。

慢性髓细胞性白血病(CML)是一种起源于多能造血干细胞的恶性克隆性增殖疾病,目前首选疗法为异基因造血干细胞移植和酪氨酸酶抑制剂伊马替尼,然而,学者们发现,HHT对于伊马替尼耐药的CML患者有临床疗效,从而使HHT再次受到了重视^[27]。研究表明,HHT联合伊马替尼可显著提高用药的疗效,并且安全性可靠,不良反应无明显增加。此外,HHT联合干扰素 α 和羟基脲、HHT联合 As_2O_3 以及HA方案联合小剂量干扰素的联合用药方案均是有效的联合用药方案,值得推广。

骨髓增生异常综合征(MDS)是一种异质性克隆性疾病,其特征是无效造血,临床表现为贫血,中性粒细胞减少和血小板减少。小剂量HHT或小剂量HHT联合阿糖胞苷可用于治疗MDS,有一定的疗效,且不良反应少,易于耐受。GHA(粒细胞集落刺激因子、HHT、小剂量阿糖胞苷)方案、司坦唑醇+全反式维甲酸+小剂量HHT、HAG(HHT+阿糖胞苷+粒细胞集落刺激因子)、沙利度胺+HAG、地西他滨+HAG、HA+全反式维甲酸、HA+亚砷酸等都是有效的联合用药方法。此外,HHT还可用于真性红细胞增多症和原发性血小板增多症的临床治疗,关于HHT用于淋巴细胞白血病、淋巴瘤和急性淋巴细胞白血病(ALL),主要处于在实验室研究阶段。

除了血液系统外,HHT在眼科、肺癌、肾病的诊疗中,存在着广阔的应用前景。Li等^[28]用CCK-8法检测HHT对成纤维细胞的抑制作用,通过Western blot、流式细胞仪和TUNEL法观察HHT对成纤维细胞凋亡的影响。结果表明,HHT能抑制成纤维细胞增殖,诱导细胞凋亡,免疫组化染色研究显示,其机制可能与通过ER应激信号途径抑制成纤维细胞增殖和诱导成纤维细胞凋亡有关。Weng等^[29]检测了HHT对携带Kras突变基因G12D和G12C的两种小鼠肺癌模型的治疗效果和免疫效应,发现HHT改变了免疫细胞的特征,对表达Kras突变基因的肺癌细胞表现出高效的抗肿瘤活性。Wolff等^[30]证实了HHT对基因突变型和未突变型肾细胞癌(RCC)均有明显的抑制作用,可作为RCC的潜在治疗药物。

8 应用前景与展望

高三尖杉酯碱对多种白血病疗效显著,和其他药物联合用药可显著提高疗效,有着广阔的应用前

景。目前最核心的问题还是来源问题,就目前研究数据来看,仍不能达到预期的理想收率,因此寻求更为有效、实用的方法是很重要的,寻找经济简便的化学成路线,更科学有效的植物组织培养和微生物发酵方法,降低原料药的成成本,是高三尖杉酯碱广泛应用于临床的重中之重。

参考文献

- [1] Paudler W W, Kerley G I, Mckay J. The Alkaloids of *Cephalotaxus drupacea* and *Cephalotaxus fortune* [J]. J Org Chem, 1963, 28(9): 2194-2197.
- [2] Powell R G, Weisleder D, Smith C R Jr, et al. Structures of harringtonine, isoharringtonine, and homoharringtonine [J]. Tetrahedron Lett, 1970, 11(11): 815-818.
- [3] 吴方评,金 苹,姚祖福,等. SPE-HPLC法测定三尖杉中的三尖杉酯碱和高三尖杉酯碱[J]. 中成药, 2016, 38(5): 1070-1073.
- [4] 郭永俊. 三尖杉次生代谢物质组织培养研究进展 [J]. 林业勘察设计, 2008(1): 102-107.
- [5] 蒋旋嫻. 代谢抑制剂对海南粗榧悬浮细胞合成三尖杉酯类碱的影响 [D]. 海口: 海南大学, 2016.
- [6] 潘亚华, 蒋旋嫻, 李永成. 植物细胞固定化条件对海南粗榧细胞生产三尖杉酯碱的影响[J]. 海南大学学报: 自然科学版, 2016, 34(2): 155-160.
- [7] Robin J P, Dhal R, Dujardin G, et al. The first semi-synthesis of enantiopure homoharringtonine via anhydrohomoharringtonine from a preformed chiral acyl moiety [J]. Tetrahedron Lett, 1999, 40(15): 2931-2934.
- [8] Yang H, Lai Y, Jia X, et al. A concise and scalable formal synthesis of the enantiopure side-chain diester of homoharringtonine [J]. J Chem Res, 2015, 39(1): -.
- [9] Ma X Y, An X T, Zhao X H, et al. Au-catalyzed [2 + 3] annulation of enamides with propargyl esters: Total synthesis of cephalotaxine and cephalomezine 1H [J]. Organic Lett, 2017, 19(11): 2965.
- [10] Marguerit M, Little G, Wang Y, et al. Total synthesis of [¹⁴C]-labelled homoharringtonine [J]. Europ J Org Chem, 2016, 2015(36): 8003-8010.
- [11] Hu X, Li W, Yuan M, et al. Homoharringtonine production by endophytic fungus isolated from *Cephalotaxus hainanensis*, Li [J]. World J Microbiol Biotechnol, 2016, 32(7): 110.
- [12] 中国药典[S]. 二部. 2015.
- [13] Bhagwan V, Badgujar. Homoharringtonine: a nascent phytochemical for cancer treatment (a review) [J]. World J Pharm Pharmaceut Sci, 2015, 5(1): 421-432.
- [14] He J, Cheung A P, Wang E, et al. Stability-indicating LC assay of and impurity identification in homoharringtonine samples [J]. J Pharmaceut Biomed Anal, 2000, 22(3): 541-554.
- [15] Ni D, Ho D H, Vijjeswarapu M, et al. Metabolism of homoharringtonine, a cytotoxic component of the evergreen plant *Cephalotaxus harringtonia* [J]. J Experim Therap Oncol, 2010, 3(1): 47-52.
- [16] 杨 铭, 杨纯正, 马建国, 等. 高三尖杉酯碱的临床药动力学及其在急性白血病化疗中的意义 [J]. 中国肿瘤临床, 2000, 27(3): 174-176.
- [17] 李剑宇. 注射用高三尖杉酯碱无菌粉针处方及工艺研究 [J]. 科学与财富, 2017(5): 206.
- [18] Liu D, Xing J, Xiong F, et al. Preparation and *in vivo* safety evaluations of antileukemic homoharringtonine-loaded PEGylated liposomes [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2017, 43(4): 652-660.
- [19] 陈梅玉. 磁性纳米氧化铁修饰的高三尖杉酯碱对白血病细胞的体内外效应研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2014.
- [20] 赵维娟, 黄通瑞, 张 梅. 高三尖杉酯碱乳膏体外透皮吸收作用研究 [J]. 医药导报, 2009, 28(12): 1554-1555.
- [21] Wang X, Lee K H, Itokawa H. Homoharringtonine and related compounds [M]. Anticancer Agents from Natural Products. 2005.
- [22] Garreau N D L, Prokhorova I, Holtkamp W, et al. Structural basis for the inhibition of the eukaryotic ribosome [J]. Nature, 2014, 513(7519): 517-522.
- [23] 叶丽霖. 高三尖杉酯碱诱导K562细胞自噬及其机制的研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2013.
- [24] Chang Y, Meng F C, Wang R, et al. Chemistry, bioactivity, and the structure-activity relationship of cephalotaxine-type alkaloids from *Cephalotaxus sp* [J]. Stud Nat Prod Chem, 2017, 53: 339-373.
- [25] 刘黔伟, 魏 辉. 高三尖杉酯碱在血液病中的应用及研究进展 [J]. 癌症进展, 2015, 13(04): 382-385.
- [26] Li X, Yin X, Wang H, et al. The combination effect of homoharringtonine and ibrutinib on FLT3-ITD mutant acute myeloid leukemia [J]. Oncotarget, 2017, 8(8): 12764-12774.
- [27] 王 倩, 李玉峰. 高三尖杉酯碱对伊马替尼耐药的慢性髓系白血病疗效的研究进展 [J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(2): 596-599.
- [28] Li X, Wang S, Dai J, et al. Homoharringtonine prevents surgery-induced epidural fibrosis through endoplasmic reticulum stress signaling pathway [J]. Europ J Pharmacol, 2017, 815.
- [29] Weng T Y, Wu H F, Li C Y, et al. Homoharringtonine induced immune alteration for an efficient anti-tumor response in mouse models of non-small cell lung adenocarcinoma expressing kras mutation [J]. Scientific Reports, 2018, 8: 8216.
- [30] Wolff N C, Andrea P J, Tcheuyap V T, et al. High-throughput simultaneous screen and counterscreen identifies homoharringtonine as synthetic lethal with von Hippel-Lindau loss in renal cell carcinoma [J]. Oncotarget, 2015, 6(19): 16951-16962.