

喜树碱类抗癌药——又一世界性热门课题

国家医药管理局天津药物研究院(300193) 董锡裕* 徐 莉

摘 要 简述了喜树碱及其衍生物的开发历程,作用机理的研究,构效关系和新化合物的开发。

关键词 喜树碱 拓扑异构酶 I 抗癌药

喜树碱(camptothecin)是广泛分布在我国南方和印度的珙珙科旱莲属落叶乔木喜树 *Camptotheca acuminata* Decsne 的根、皮、茎和种子中的生物碱^[1,4,6]。1966 年美国北卡罗来纳大学、伊利诺依大学和国家癌症研究所的研究人员首次从喜树茎中提取分离了该生物碱并确定了它的化学结构^[2](图 1)。由于该生物碱在体外对 HeLa 细胞和 L1210 细胞及啮齿类动物显示较强抗癌活性,引起了人们的极大关注^[6]。70 年代初,喜树碱进入临床研究。当时是用其钠盐的水溶液及腹腔注射方式治疗白血病和其它一些癌症。然而,由于该药的令人难以耐受的副作用(如恶心,呕吐等)以及制成钠盐后抗癌活性的降低,几乎使喜树碱的临床研究陷于停顿^[1]。此后的十几年中,一直未有突破性进展。1985 年,美国约翰·霍普金斯大学 Hisang 等发现喜树碱的抗癌机理与某些作用于拓扑异构酶 II(简称 topo II)的抗癌抗生素并不相同,喜树碱的作用靶是拓扑异构酶 I(topo I)^[3]。这一重大发现使沉寂了十余年的喜树碱起死回生,重新走上了蓬勃发展的道路。此后几年中,美国、日本、加拿大和英国等国家积极投入喜树碱的开发,合成了数百个衍生物进行生化筛选^[1,4],不少药物已经或即将进行临床研究^[1,4,6]。喜树碱终于成了继紫杉醇之后的第二个由植物衍生的重要抗癌药物,成了又一个世界性热门课题。

1 作用机理

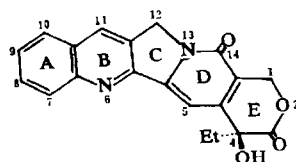


图 1 camptothecin

喜树碱在体外对癌细胞(HeLa 细胞系和 L1210 细胞系)产生的强大抑制作用,起初只认识到是由于喜树碱对核酸(RNA 和 DNA)合成的抑制以及使癌细胞的 DNA 降解所致^[5],更确切的机制当时还不清楚。此后,美国生物化学家 Horwitz 博士经过几年生物化学和药理学研究,积累了大量实验数据,进一步揭示了喜树碱及其类似物的抗癌活性实质与其说是对核酸合成的抑制不如说是对癌细胞 DNA 复制酶的抑制。换言之,癌细胞 DNA 的降解,阻碍癌细胞的生成,是喜树碱细胞毒作用的基础。但导致 DNA 降解的分子水平的机制仍不很清楚。直到 1985 年,霍普金斯大学的 Hsiang 等发现喜树碱的抗癌机理并不象大多数抗癌抗生素那样是由于抑制 topo II,而是由于抑制 topo I。在正常细胞中,topo I 的功能只涉及基因转录和 DNA 的复制,但在正常的催化循环过程中,topo I 也可以非共价键的形式(一说共价键)与 DNA 形成一个暂时的络合中间体并以打开缺口/重新封口(Nicking/resealing)的机理松弛 DNA 的超螺旋结构^[3,4]。尽管科学家们在这个领域作了大量的研究,但由于缺乏

* Address: Dong Xiyu, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, State Pharmaceutical Administration of China, Tianjin

对 topo I 与 DNA 间的反应机理的深刻了解,喜树碱的抗癌活性和细胞毒的诸多方面仍有不解之谜。已知 topo I 松弛 DNA 的超螺旋结构分为三个步骤:首先, topo I 以非共价键的形式与癌细胞的 DNA 结合成中间体(B),然后 topo I 通过它的酪氨酸残基使 DNA 的磷酸二酯链断裂,形成一个含有游离羟基的中间体(C)。最后,断链的一端缠绕在另一条完整的磷酸二酯链上并紧密结合在一起,从而改变 DNA 的链环数目(增量为 ± 1)。另一发现是,当 topo I 不存在时,药物对 DNA 不起任何作用;若没有 DNA 在场,药物对 topo I 也不产生任何影响,这个事实意味着喜树碱对 topo I 的抑制是“药物—DNA—topo I”三者同时参与的活动^(3,4)。药物在这个过程中的作用被认为是减慢重新封口的反应速度和稳定仍可断裂的中间体(C),或者说,在 S-期细胞中,药物的细胞毒作用就体现在促进重新闭合的 DNA 磷酸二酯链断裂。继此而产生的酶的失活和消除表明断裂 DNA 水平的提高^(3,4)。霍普金斯大学分子生物学家 Hertzberg 等进行的一系列平衡透析测量实验结果对上述三元络合物的机理提供了有力支持(图 2)。尽管如此,人们对喜树碱抑制此过程的能力仍知之甚少,这有待于今后在细胞分子生物学基础上的进一步探讨。

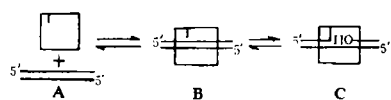


图 2 Topo I 松弛 DNA 机制示意图

2 构效关系

喜树碱的初期临床结果导致人们做了大量的合成努力。人们一方面进行喜树碱本身的全合成研究,一方面进行结构改造。Yale 大学高等化学实验室的 Robert 等对合成的喜树碱前体化合物和芳香化喜树碱全碳类似物的前体化合物以及对喜树碱分子中的 B、D、E 环进行化学修饰,从而设计、合成了一系列化合物并进行了构效关系的研究,以期

推测出喜树碱识别“酶—DNA”二元络合物能力的关键性结构参数。他们用抑制时效实验评价这些化合物与喜树碱对 topo I 的抑制活性并找到了维持和提高抑制活性的至关重要的结构规律。如 5 位引入空间位阻大的基团可使活性下降。抑制 topo I 的体外实验证实 E 环中的内酯环是维持活性必不可少的, A 环与 B 环处在同一平面也是必需的。在化学修饰方面, 7、8 位的取代有损活性, 而 9~11 位的取代可增强活性, 5 位取代基应有最小空间位阻⁽⁴⁾。上述这些规律均可用诱导效应和空间效应加以解释, 并为设计新类似物提供了可靠依据。

3 药物与临床

近十年来, 美、日、英等国先后设计并合成了大量喜树碱类似物以供筛选。其中有些已进入临床研究阶段并取得了明显进展。在 1995-05 美国临床肿瘤学会(ASCO)会议上, 报道了一系列令人鼓舞的新的 topo I 抑制剂的临床结果⁽⁷⁾。专门从事 topo I 抑制剂研究的美国 San Antonio 癌症治疗与研究中心的 Howard 博士在一份最新资料上宣称, topo I 抑制剂治疗对 5-FU 无效的结肠癌有效率约 20%, 对未经 5-FU 治疗的病例有效率可达 30%。为了证实这一发现, 一项大规模的 III 期临床试验正在美国进行。

在众多 topo I 抑制剂中, 临床有前途的药物包括 irinotecan, topotecan, 9-amino-camptothecin, GG-211, DX-8951 和 NB-506 等。

Irinotecan (CPT-11) 是日本 Yakult/Daiichi 公司开发的, 治疗小细胞肺癌和非小细胞肺癌很有前途, 包括与顺铂联用, 有效率达 30%。该药于 1994-04 在日本上市, 由于副作用较大, 使用受到严格限制。法国 RPR 公司获得了在法国及大多数欧洲国家开发和销售此药的权利, 1995 年初已在法国提出了申请, 治疗晚期结肠癌。美国 Upjohn 公司也获得了在南美和澳大利亚进行 II、III 期临床试验的许可(图 3)。

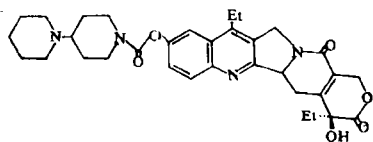


图3 irinotecan

Topotecan 是 SK & F · Beecham 公司开发的。该药治疗对顺铂无效的卵巢癌有效率达 25%。对小细胞肺癌有效,但对非小细胞肺癌几乎无活性。纽约 Rochester 大学肿瘤中心 Chang 报道,治疗 16 名乳腺癌病人有效率达 36%。Chang 现在用 topotecan 分别加顺铂和紫杉醇进行治疗其它癌症的试验。此外,美国也正在用 topotecan 对小细胞肺癌和卵巢癌进行 DNA 定向试验,及 topotecan 与依托泊甙(Etoposide)或阿霉素的联合使用的临床也正在评价之中。Burris 博士认为 topo I 与 topo I 抑制剂的联合使用可能会产生协同作用(图 4)。

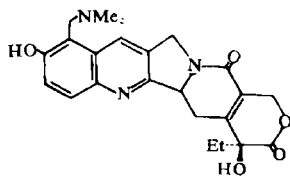


图4 topotecan

GG-211 是 Glaxo-Wellcome 公司开发的。来自费城 Fox Chase 肿瘤中心、英国格拉

斯市 Western 医院及 Glaxo-Wellcome 公司的 O'Dwyer 等在 ASCO 会议上报道了该药 I 期临床情况和主要副作用。GG-211 是水溶性的类似物,治疗 44 例结肠癌,5 人有效。现正进行为期 5d 的 30min 输注该药的 I 期临床试验。

9-aminocamptothecin 现正进行 I 期临床。

DX-8951 是日本 Daiichi 公司开发的,现正进行 I 期临床。

NB-506 是 Banyan & Kobe 大学研制的能抑制 topo I、DNA 聚合酶和 RNA 聚合酶的药物,现正进行有 21 名病人参加的 I 期临床试验。

综上所述,这些新的 topo I 抑制剂已经展现出光明前景,经各国细胞分子生物学家、药物化学家和临床医生的不懈努力,予期将有更多的耐受良好且活性更强的 topo I 抑制剂问世。此外,喜树碱的开发历程为我们开发创制新药提供了有益的启示。

参考文献

- 1 Kingsbury W D, et al. J Med Chem, 1991, 34(1):98
- 2 Wall M E, et al. J Am Chem Soc, 1966, 88:3888
- 3 Hsiang Y H, et al. J Biol Chem, 1985, 260(27):14873
- 4 Crow R T, et al. J Med Chem, 1992, 35(22):4160
- 5 Susan M S, et al. Cancer Treat Rep, 1976, 60(8):1127
- 6 Lin L F, et al. Science, 1989, 246(4933):1046
- 7 Scrip, 1995, (2036):23

(1995-09-04 收稿)

~~~~~

(上接第 230 页)

见证。本组 50 例均符合血瘀证诊断标准(1986 年全国活血化瘀学术会议修订)。益胃散方中重用香附、玄胡索,行气活血并重。香附为疏肝利气之良药,辛散行气,和胃止痛,无伤阴之弊;玄胡辛致温痛,活血行气止痛之功极好,先父治胃脘痛每重用玄胡而获效。方中配大黄苦寒之品,为活血祛瘀推陈致新之要药,与玄胡温凉相济;大黄中有效成分能刺激大肠壁,增强分泌,促进蠕动,荡涤胃肠积滞,消除胀满疼痛;大黄还能凝固溃疡表面蛋白,改善毛细血管脆性,消除病灶充血水肿,有利于溃疡愈合。大黄所含

3-羧基大黄酸,羟基芦荟大黄素有很强的抑菌作用,其对 HP(幽门螺旋杆菌)的抑制作用明显,而 HP 与胃溃疡和慢性胃炎发病密切相关。单味大黄治疗上消化道出血屡有报道,本方对有黑便见症的胃脘痛患者疗效很好,与大黄止血功能有关。其它白芍滋阴养血而缓急止痛,海螵蛸收敛止血、制酸和胃,与诸药配合能明显增强疗效。

六腑以通为顺,“不通则痛,通则不痛”,本方剂(益胃散)行气活血,通腑止痛,近期综合痊愈率高于雷尼替丁,有待扩大样本,在临床推广研究。

(1995-01-27 收稿)