

天然产物在抗癌药物发现和开发中的作用

上海第二医科大学化学教研室(200025) 陈聪颖* 陆 阳 陈泽乃

摘 要 主要从抗癌、防癌两方面对近年来天然产物在药物发现和开发中的作用作一综述。

关键词 天然产物 抗癌 防癌

癌症是严重危害人类健康的疾病,从天然产物中寻找预防和治疗恶性肿瘤的活性成分始终是药物化学家研究的热点之一。我国已经对 2 000 多种植物进行了抗癌活性的筛选,其中约有 190 种在动物试验中显示有抗肿瘤活性^[1],许多中药复方也被证明有抗癌作用。自 1957 年以来,美国国立癌症研究所(NCI)每年评价 1 500~5 000 种植物提取物的抗癌活性,至今被筛选的植物在 3 万种以上,被评价的提取物在 10 万种以上^[1]。到 1994 年,87 种抗癌新药中 54 种为天然产物及其衍生物,1989~1995 年间 299 种预审抗癌新药中,天然产物及其衍生物为 61%^[2]。笔者主要从抗癌、防癌两方面对近年来这一领域的研究情况进行综述。

1 天然抗癌药物

随着对肿瘤发生、恶变分子机制研究的不断深入,人们以肿瘤发生、发展过程中相关酶、受体为作用靶点,设计出一些利用新的作用机制筛选抗癌药物的方法。这些方法特别适用于天然抗癌先导化合物的跟踪分离筛选。近年来利用这些方法已筛选出一些新的有潜在抗癌活性的天然先导化合物。

1.1 抑制 DNA 拓扑异构酶:DNA 拓扑异构酶参与 DNA 的复制、重组过程,利用抑制 DNA 拓扑异构酶的功能可能成为发现潜在抗癌药物的有效策略^[3]。临床上一些重要的抗癌药物如柔红霉素、阿霉素、放线菌素 D、

喜树碱等能不同程度地抑制此酶活性,导致肿瘤细胞 DNA 单链和/或双链断裂,达到干扰基因转录而产生抗肿瘤作用。这一事实证实了 DNA 拓扑异构酶可作为肿瘤化疗的重要靶点。

近 10 年来,美、日、英等国先后设计并合成了大量喜树碱类似物,并进行了抗癌活性的筛选,其中有些类似物已进入临床研究阶段并取得了明显进展。在 1995 年美国临床肿瘤学会(ASCO)会议上,报道了一系列令人鼓舞的拓扑异构酶 I 抑制剂的临床研究结果^[4]。在众多拓扑异构酶 I 抑制剂中,有临床应用前途的药物包括:irinotecan、topotecan、9-amino-camptothecin、GG-211、DX-8951、NB-506 等喜树碱衍生物。其中 irinotecan 已获 7 个国家批准用于治疗对氟尿嘧啶(5-Fu)标准治疗无效的晚期结肠直肠癌^[5]。以活性导向从植物老鹳草 *Erodium stephanianum* Willd. 的 MeOH 提取物中发现并跟踪分离出两种新的拓扑异构酶 I 抑制剂 corilagin 和 chebulagic acid,后者比喜树碱及 10-羟基喜树碱的活性高 10~50 倍,是迄今报道的最强的拓扑异构酶抑制剂^[6]。

李风琴^[7]等从百合科植物芦笋 *Asparagus officinalis* L. 干燥茎皮中分离鉴定了 12 个化合物,其中 3 个螺旋甾苷。通过拓扑异构酶 II 找到了抗肿瘤活性的有效部位,具有肯定的促进酶介导 DNA 断裂作用,并具明显

* Address:Chen Congying,Department of Chemistry,Shanghai Second Medical University,Shanghai

陈聪颖 女,1992 年毕业于上海医科大学药学院,获学士学位,现为上海第二医科大学化学教研室讲师,1996 年至今在上海第二医科大学化学教研室攻读硕士学位,从事天然产物的研究。

的剂量-效应相关性,表明有特异性靶点。该部位体内、外均显示了肯定的抗肿瘤作用。

有文献报道,鞣质体外抗拓扑异构酶Ⅱ作用高于临床常规化疗药物^[8,9]。Tsai等^[10]发现多种多聚鞣花鞣质除具有明显抗聚(ADP-核糖)葡萄糖水解酶活性外,还具有通过干扰鼠乳腺癌病毒(MMTV)mRNA的合成,抑制基因表达而产生抗肿瘤的作用。鞣质类物质对各种化学诱癌物、致癌物作用的多个环节有不同程度的抑制效应,是一类具有抗肿瘤潜能的有发展前途的活性成分。

1.2 抗有丝分裂:紫杉醇(paclitaxel,商品名Taxol)是从红豆杉属*Taxus* L. 植物紫杉树皮中分离提纯的天然化合物,为新一代的抗肿瘤药。目前应用于临床试验研究的还有紫杉醇半合成产物 docetaxel^[11],商品名Taxotere。紫杉醇抗肿瘤作用是通过促进微管聚合及抑制其解聚作用,影响肿瘤细胞的分裂和增殖。与抗肿瘤药物长春新碱、美登素等不同,紫杉醇对微管的稳定作用为其独特的抗癌机制,故备受关注。1992年12月美国FDA正式批准紫杉醇用于卵巢癌和乳腺癌的治疗,同时发现它对肺癌和黑色素瘤亦有较好疗效^[13]。近几年用紫杉醇治疗肺癌,尤其是非小细胞肺癌(NSCLC)的Ⅰ~Ⅱ期试验,均显示出其临床应用价值^[12]。我国红豆杉属植物有4种1变种,均已开展了植化研究,如从云南红豆杉*Y. yunnanensis*中就已分离鉴定了包括紫杉醇在内的40多个紫杉烷骨架的二萜化合物。利用国产资源研制开发的紫杉醇新药——紫素(paclitaxel)于1995年通过Ⅱ期临床试验审评被批准上市^[13]。

自念珠藻属*Cyanobacteria* 菌中分得具有细胞毒活性的新环肽成分 cryptophycin^[14],体外实验表明,其对L1210白血病细胞有丝分裂的抑制作用具有量的依赖性,可抑制肿瘤细胞繁殖,其最大中位有效浓度低于10 pmol/L,对A-10血管平滑肌细胞有明显的抗微管作用。长春碱与 cryptophycin

联合用药会增强细胞毒活性。实验表明,卵巢癌和乳腺癌的抗药机制是P-糖蛋白的过度表达,cryptophycin是P-糖蛋白的不适底物,不能使P-糖蛋白过度表达,因而肿瘤细胞对 cryptophycin 的抗药性非常小。此特点将在抗药肿瘤的治疗中发挥优势。

1.3 抑制生长调节及信号传导途径:癌基因的突变或过度表达等经常干扰肿瘤细胞中信号传导,结果使信号传导不可调节。这些信号传导途径可能成为肿瘤治疗的靶点。抑制蛋白-酪氨酸激酶(PTK)和蛋白激酶C(PKC)是目前较多采用的筛选天然抗癌药物的方法^[15]。利用这些方法已发现了一些天然 PTK 抑制剂,如:白藜芦醇(resveratrol)^[16]、oltipraz^[17]、lavendustins、erbstatin、herbimycin A、doxorubicin等^[18];还从光滑漆树*Rhus glabra* L. 分离到对PKC有强抑制作用的成分 pentagalloyl- β -D-glucose等^[19]。

1.4 其它机制:一些钙离子通道阻滞剂如 phenothiazines 等具有逆转多药耐药(MDR)作用,这些化合物能与抗肿瘤药物竞争结合P-170蛋白,从而提高细胞内抗肿瘤药物的浓度。利用逆转多药耐药机制,采用同位素标记或荧光标记方法,测定药物对P-170蛋白竞争性结合,发现了一些具有逆转MDR活性的天然环肽,如 patellamides B^[19]。

从百合科植物芦笋种子的MeOH提取物中分离得到甾苷 protodioscin 及其甲基衍生物,两者均显示对人白血病HL-60细胞的DNA、RNA和蛋白质的合成有抑制作用^[20]。

苦马豆素(swainsonine)是高尔基复合体内 α -甘露糖苷酶Ⅱ的抑制剂,作为一种新的抗癌药物近年来得到了极大的关注,其特点在于具有直接杀伤肿瘤细胞和免疫调节的双相作用。它能抑制肿瘤的生长和转移,增强NK细胞和LAK细胞对肿瘤的杀伤力,刺激骨髓细胞增殖^[21]。在国外,苦马豆素已进入临床研究^[22]。

番荔枝内酯是番荔枝科的植物成分,由于其结构独特以及具有作用于线粒体、干扰

能量代谢的作用而无致突变发生,已引起国内外学者极大兴趣。近年来已从该科的7属植物中得到110多个番荔枝内酯类化合物,这类化合物体内、体外抗肿瘤活性都很强,是一类很有开发潜力的抗癌活性成分^[13]。

2 化学防癌

“化学防癌”一词最早出现于1979年,此后,学者们发现了许多防癌物质,其中以具有抗氧化性能的物质最为重要,许多已知的防癌物质存在于天然食物中。

Cohen^[23]认为酚类抗氧化剂能增强动物解毒系统功能,原儿茶胺酸(PCA)即属该类物质。由于在癌的始发及促生阶段均有自由基形成及出现细胞增殖水平的增高,故其防癌机制可能涉及到氧自由基的清除与细胞增殖水平的受抑。在可食用的水果、蔬菜及坚果中广泛存在酚类化合物,如柑桔类、茴香类植物均含有一定量的酚类化合物。近年来对饮食营养与癌症发生的关系越来越关注^[24]。Tanaka^[25]认为某些天然或合成抗氧化剂能减少胃、肝、大肠、口腔等器官癌的发生。由于酚类抗氧化剂如茶叶中的茶多酚^[26]、PCA等具有一定的抗炎、抗癌、抗突变、抗氧化及调节某些细胞酶系代谢的功能,因此,在消化系统癌预防中有十分重要的意义^[25]。

从十字花科(*Cruciferae*)蔬菜等绿色植物中提取的巯基类化合物 oltipraz 是一种防癌、抑癌剂,对肝癌、胃癌、结肠癌、肺癌、胰腺癌等多种癌症均有较好防治作用。它是一种抗氧化剂,其结构与还原型谷胱甘肽相似。Chung^[27]认为 oltipraz 在许多靶器官能有效预防多种不同阶段致癌物,在美国已进行临床试验^[28]。

目前,抗氧化剂用于癌症治疗仅是一个开端,象维生素类与胡萝卜素这些营养物质作为抗氧化剂具有毒性小、成本低的优点,并且具有防癌潜力,可以作为一种辅助治疗手段与其它药物结合使用,以提高治疗效果。由于这些优势,相信抗氧化剂的治疗前景也越来越广阔。

干扰和拮抗促癌剂的作用对阻止和延缓细胞恶化意义重大,促癌剂在促癌早期呈现可逆性作用更使化学抗促癌研究备受重视。伞形科当归属植物 *Angelica edulis* 广泛分布于日本北部,Mizuno^[29]等人研究表明,从该植物果实的己烷和乙醚提取物中分离出的6种角形呋喃香豆素(angular furanocoumarins)具有抗促癌作用。Tokuda^[30]等人报道,禾本科植物薏苡 *Coix lacryma-jobi* L. 的种籽薏苡仁中的 α -monolinolein 可强烈地抑制促癌剂。Hidaka^[31]等报道,薏苡仁中的某些物质可增强人外周的淋巴细胞数,从而表现出抗癌作用。另外,薏苡仁的丙酮提取物中所含的游离脂肪酸(棕榈酸、硬脂酸和油酸)具有强的抗癌作用,但其抗癌作用机制仍不清楚^[32]。据报道,我国将薏苡仁中提取分离到的活性物质辅加天然乳化剂已制成供人体静、动脉直接注射的乳剂,在抑杀癌细胞,提高肌体免疫功能方面均显示良好疗效,并已被批准为国家二类新药。

白藜芦醇是对癌的另一重要的化学预防剂,它对癌的始发、促生、发展三个主要阶段均有作用。在 HL-60 细胞中加入产生自由基的 12-O-十四烷酰波醇-13-乙酸,通过监测 550 nm 处的吸收,确定所加入的白藜芦醇具有抑制自由基形成的活性^[33]。白藜芦醇能抑制环氧合酶(COX)的活性^[34],从而抑制癌的促生。通过对 HL-60 细胞分化系统的模型研究,发现白藜芦醇能诱导 HL-60 细胞的分化,从而证明了其对癌的抗发展作用^[35]。

3 结论

天然产物的研究与开发历来是人类寻找新药以及向疾病作斗争的重要手段。借助天然产物的结构先导、修饰和改造也促进了合成药物的迅速发展。由于许多促癌抑制剂存在于蔬菜、水果、食用菌和香料等食物中,对预防人类癌症非常有益。随着人们对天然产物研究的逐渐深入,新药的研究重点日益转向天然产物的开发和利用,必会发现一些新的抗癌成分,这为人们寻找新的抗肿瘤天然

药物和合成药物开辟了新的思路和途径。

参考文献

- 1 王本祥. 现代中药药理学. 天津:天津科学技术出版社,1997;1437
- 2 Gordon M G, *et al.* J Nat Prod, 1997, 60(1):52
- 3 Hecht S M, *et al.* J Nat Prod, 1992, 55(4):401
- 4 Scrip, 1995, (2036):23
- 5 Inpharma, 1997, (1099):22
- 6 Berry D E, *et al.* J Org Chem, 1992, 57:420
- 7 李凤琴, 等. 癌症, 1993, 12(3):200
- 8 Kashiwada Y, *et al.* J Pharm Sci, 1993, 82:487
- 9 Bastow K F, *et al.* Planta Med, 1993, 59:240
- 10 Tsai Y J, *et al.* J Biol Chem, 1992, 267:14436
- 11 Li-Chevalier T. Anticancer Drugs, 1995, 6(suppl 4):13
- 12 罗继红, 等. 国外医学-肿瘤学分册, 1997, 24(4):223
- 13 冯孝章. 中草药, 1996, 27(增刊):5
- 14 Smith C D, *et al.* Cancer Res, 1994, 54(14):3779
- 15 Chang C J, *et al.* J Nat Prod, 1992, 55(11):1529
- 16 Gamini S, *et al.* J Nat Prod, 1993, 56(10):1805
- 17 Prochaska H J, *et al.* J Cell Biochem, 1995, 22(suppl):

117

- 18 Burke T R, Stem Cell, 1994, 12:1
- 19 张庆林, 等. 国外医学-肿瘤学分册, 1997, 24(6):330
- 20 Yu S, *et al.* Planta Med, 1997, 63:258
- 21 邹恒琴, 等. 中草药, 1997, 28(7):437
- 22 Gross P E, *et al.* Cancer Res, 1994, 54(6):1450
- 23 Cohen S M, *et al.* Science, 1990, 249:107
- 24 Willett W C. Science, 1994, 264:532
- 25 Tanaka T, *et al.* Cancer, 1995, 75:1433
- 26 谭晓华, 等. 国外医学-肿瘤学分册, 1998, 25(1):4
- 27 Chung F L, *et al.* Carcinogenesis, 1996, 17:1385
- 28 Benson A B, *et al.* Proc Am Assoc Clin Oncol, 1992, 11:145
- 29 Mizuno A, *et al.* Planta Med, 1994, 60:333
- 30 Tokuda H, *et al.* Planta Med, 1990, 56:653
- 31 Hidaka Y, *et al.* Biotherapy, 1992, 5:201
- 32 Numata M, *et al.* Planta Med, 1994, 60:356
- 33 Sharma S, *et al.* Cancer Res, 1994, 54:5848
- 34 Jang M, *et al.* Science, 1997, 275:218
- 35 Suh N, *et al.* Anticancer Res, 1995, 15:233

(1998-06-22 收稿)

RAPD 技术在药用植物学研究中的应用

中国协和医科大学

中国医学科学院

药物研究所(北京 100050)

舒艳群*

白守梅

陈毓亨

摘要 概述了 RAPD 技术在药用植物学中应用的理论意义及依据,并综述了该技术在药用植物中的应用情况、注意的问题及技术方法上的改进,展望了 RAPD 技术在药用植物分子生物学方面的应用前景。

关键词 RAPD 技术 药用植物 分子生物学

过去几年里,在分子生物学领域中, DNA 分子遗传标记(DNA Molecular Genetic Marker)技术迅猛发展,新方法、新技术不断涌现。继同工酶(isozyme)^[1,2]、RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism)和 DNA 指纹(DNA fingerprinting)^[3,4]技术以后,90 年代又发展了 RAPD

(Random Amplified Polymorphic DNA,随机引物扩增多态 DNA)^[5,6]、CAPS (Cleaved Amplified Polymorphic Sequence)^[7]、AFLP (Amplified Fragment Length Polymorphic)技术等^[8,9]。其中 RAPD 技术由于操作简便、快速、省时、省力而迅速得到广大分子生物学家的重视,并在农、林、医学及动、植物和微生

* Address: Shu Yanqun, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Chinese Xiehe Medical University, Beijing

舒艳群 1996 年毕业于厦门大学生物系,获学士学位。现在中国医学科学院、中国协和医科大学药物研究所攻读硕士研究生。