

。综述。

抗癌及抗艾滋病天然药物在美国的研发现状

吴久鸿,李国雄

(美国北卡罗来纳大学药学院 天然产物实验室, Chapel Hill, N C 27599)

摘要: 简要叙述了美国抗癌及抗艾滋病天然药物研究发展现状。特别介绍了活性海洋天然产物的最新研究进展,列出了目前已进入临床试验阶段的海洋活性物质的化学结构,介绍了美国国家癌症研究院(NCI)选中并支持进行临床前研究的部分活性海洋天然产物。简要介绍了北卡罗来纳大学药学院天然产物实验室在抗艾滋病活性天然产物研究领域的贡献。亦论及了新技术、新方法在药物研发中的应用及局限性,进而阐述了从天然产物研发新药的前景与重要意义。

关键词: 海洋及植物活性天然产物;抗癌;抗艾滋病

中图分类号: R979.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2002)11-1045-05

Recent advances in discovery and development of natural products as anti-cancer and anti-HIV agents in United States

WU Ju-hong, Lee Kuo-Hsiung

(Natural Products Laboratory, School of Pharmacy, University of North Carolina, Chape Hill, N C 27599, U SA)

Key words marine and plant natural products; anti-cancer; anti-HIV

在人类进入 21 世纪的今天,从天然植物和海洋生物中寻找和开发新药已越来越受到世人瞩目。各种植物药品及保健品已被各国民众所接受,期盼用以改善生活质量、预防疾病、治疗慢性病和老年病以及西医目前尚束手无策的疑难重症。特别是在抗癌与抗艾滋病药物的研究领域,来自天然产物的新药开发研究更显示其蓬勃发展的生机及诱人前景。

1 美国抗癌及抗艾滋病天然药物研究发展的现状

在美国,对天然药物包括中草药、海洋生物活性物质、各国民间及传统药物的研究,其主要目的在于寻找并开发新药。目前在全美几所主要大学的一些实验室、公、私立的研究所和大制药公司的研发部门对天然药物的研究正如火如荼地进行。由于是侧重于新药的开发,其基础研究途径是通过适当的筛选模型,以分离其活性成分并合成此类活性先导物质的系列类似物和衍生物。通过进一步的活性筛选、机制研究与毒性试验,确定可开发利用的高效低毒的可供临床试验用的药品。

1.1 活性天然药物研究方法的主要步骤:首先,以生物活性或作用机制做导向的活性化合物的分离与结构鉴定;其次,在合理药物设计基础上的结构修饰与改造及系列衍生物和类似物的合成制备;第三,作用机制的研究,以找出药物的作用靶点,再利用此生物靶点进行新化合物的设计、修饰、合成及药效评估以指导新药的研发。

1.2 植物抗癌新药的开发现状:在这一研究领域,美国的天然

药物研究较侧重于抗癌与抗艾滋病药物的研究与开发。到目前为止,美国已批准可用于临床的植物抗癌药及其类似物共有 9 个。它们是:vinblastine(长春碱,velban),vincristine(长春新碱,oncovin),navelbine(新霉酰胺,vinorelbine),etoposide(V P-16),teniposide(V M-26),taxol(紫杉醇,paclitaxel),taxotere(docetaxel),topotecan(hycamptin),irinotecan(camptosar)^[1-3]。虽然《中华人民共和国药典》收载植物药很多,但到目前为止还没有一种该药典中所载的植物药获得美国 FDA 的认定。

美国北卡罗来纳大学药学院天然产物实验室多年从事植物抗癌成分的研究,发现了许多新抗癌活性成分及其衍生或类似物。其中一种源于鬼臼毒素(podophyllotoxin)而研发的 GL331 目前已进入人体 II 期临床试验中^[4,5]。GL331 与 etoposide(V P-16)均为拓扑异构酶 II(DNA topoisomerase II)的抑制剂。但 GL331 的体内活性均比后者强,且能克服 V P-16 肿瘤细胞株的耐药性问题。而且合成步骤少,易于工业化生产,是一个极具抗癌潜力的化疗候选药物。

1.3 从海洋天然产物中开发抗癌新药的前景:在海洋天然药物研究方面,美国起步很早,在过去的 30 多年中,从海洋微生物(细菌(bacteria)、真菌(fungi)、微藻(microalgae)、海藻(seaweeds)、海绵(sponges,porifera)、软珊瑚虫(soft corals)、后鳃目软体动物(opisthobranch mollusks)、苔藓虫(bryozoans)、棘皮类动物(echinoderms)、海鞘类(ascidians)

* 收稿日期:2001-12-06

作者简介:吴久鸿,女,博士,中国人民解放军第 306 医院药剂科主任(副主任药师)。2000 年 9 月—2002 年 9 月美国北卡罗来纳大学药学院博士后客座副教授,现为中药学会高级会员,美国生药学会会员,从事天然产物植物及海洋生物活性物质的抗癌与抗艾滋病研究,主持多项自然科学基金及军队科研基金,在“Tetrahedron Letters”等国际国内重要学术期刊发表论文 30 余篇。

I、II、III期试验的活性化合物却有 10 余个(表 1)。因此,相信不久的将来会有来自海洋的药物造福于人类。与此同时,被 NCI 选中并支持进行临床前研究的海洋产物亦不少(表 2)。

1.4 抗艾滋病药物的开发: 在抗艾滋病的药物研究方面,

基 源	化 合 物	疾 病	临床试验 (期)
多孔动物类 (Porifera)			
群海绵科海绵 <i>Agelas mauritanus</i>	K N R 7000(1) ^[7]	癌症	I
矾海绵科海绵 <i>Petrasia contignata</i>	IPL-567(2) ^[8]	炎症	I
腔肠动物类 (Coelenterata)			
<i>Pseudoptero gorgia elisabeth æ</i>	methopterosin(3) ^[9]	炎症 创伤	I
纽形动物类 (Nem erte a)			
两孔纽虫 <i>Amphiporus lactifloreus</i>	GTS-21(4) ^[10]	早老性痴呆 /精神分裂症	I
软体动物类 (Mollusca)			
耳状截尾海兔 <i>Dolabella auricularia</i>	dolastat ion 10(5) ^[11]	癌症	II
耳状截尾海兔 <i>D. auricularia</i>	LU-103793(6) ^[12]	癌症	I
幻节螺 <i>Conus m agnus</i>	ziconitide (7) ^[13]	疼痛	III
<i>Elysia rubefscens</i>	kahalalide F(8) ^[14]	癌症	I
苔藓虫类 (Bryozoa)			
总合草苔虫 <i>Bugula neritina</i>	bryostat ion 1(9) ^[15]	癌症	II
尾索动物类 (Urochordata)			
<i>Trididemnum solidum</i>	didemnin B(10) ^[16]	癌症 (毒性大)	II
<i>Aplidiun albicans</i>	dehydr didemnin B(11) ^[17]	癌症	II
<i>Ecteinascidia turbinate</i>	ecteinascidin 743(12) ^[18]	癌症	II
脊索动物类 (Chordata)			
白斑角鲨 <i>Squalus acanthias</i>	squalamine (13) ^[19]	癌症	I
海绵类 (Spong e)			
碧玉海绵 <i>Jasp is sp.</i>	bengamide (14) ^[20]	癌症	I

基 源	化 合 物	分 布
海绵类 (Sponge)		
软海绵 <i>Halichondria okadai</i>	halichondrin B (15)	日本海
扁矛海绵 <i>Lissodendoryx sp.</i>	isohomohalichondrin B (16)	新西兰
圆皮海绵 <i>Disodermia dissoluta</i>	discodermolide (17)	加勒比海
碧玉海绵 <i>Jaspis sp.</i>	jasplakinolide (18)	西太平洋
格形海绵 <i>Hyattella sp.</i>	laulimalide (19)	太平洋
Fasciospongia rimosa		
<i>Cymbastella sp.</i>	hemiasterlins A&B (20)	巴布亚新几内亚
蜂海绵 <i>Haliclona sp.</i>	salicylhalamid A (21)	澳大利亚西部海域
放射菌类 (Actinomycete)		
小单孢囊菌 <i>Micromonospora marina</i>	thinocoraline (22)	莫桑比克海峡
蓝藻类植物 (Cyanophyte)		
巨大鞘丝藻 <i>Lyngbya majuscula</i>	curacin A (23)	Curaçao
软珊瑚虫类 (Soft Coral)		
<i>Eleutherobia</i>	eleutherobin (24)	澳大利亚西部海域
<i>Sarcodictyon roseum</i>	sarcodictyin A (25)	地中海
Tunicate		
颗粒二段海鞘 <i>Didemnum granulatum</i>	isogranulatimide (26)	大西洋
海兔 (Sea Hare)		
云斑海兔 <i>Aplysia kurodai</i>	aplyronine A (27)	日本海

[illegible]

发新抗艾滋病病毒新药的最佳来源与研发重点

北卡罗来纳大学药学院天然产物实验室在抗艾滋病药物的研究方面,采用抑制 HIV 生长的组织培养方法以筛选治疗 AIDS 的新先导化合物。对所发现的先导化合物再进行其结构的改造以开发更有效、毒性更低的候选药物。最成功的有两个系列:一是将从台湾棒花赤楠 *Syzygium daviflorum* 所分得的 betulinic acid,加以结构改造成三萜类衍生物 DSB(28)和 DSD(29);另一是由北美前胡 *Lomatium suksdorfii* 或山独活 *Angelica morii* 中分出的 suksdorfins,加以改造的 coumarin 衍生物 DCK(30)及 4-methyl DCK(31)。这些化合物均具有极强的抑制 HIV 复制的活性,其程度远超过抗 AIDS 的首选药物 AZT(表 3)。此类化合物(28~31)预定于一年内在美国进行 I 期的抗艾滋病临床试验^[21~23]。

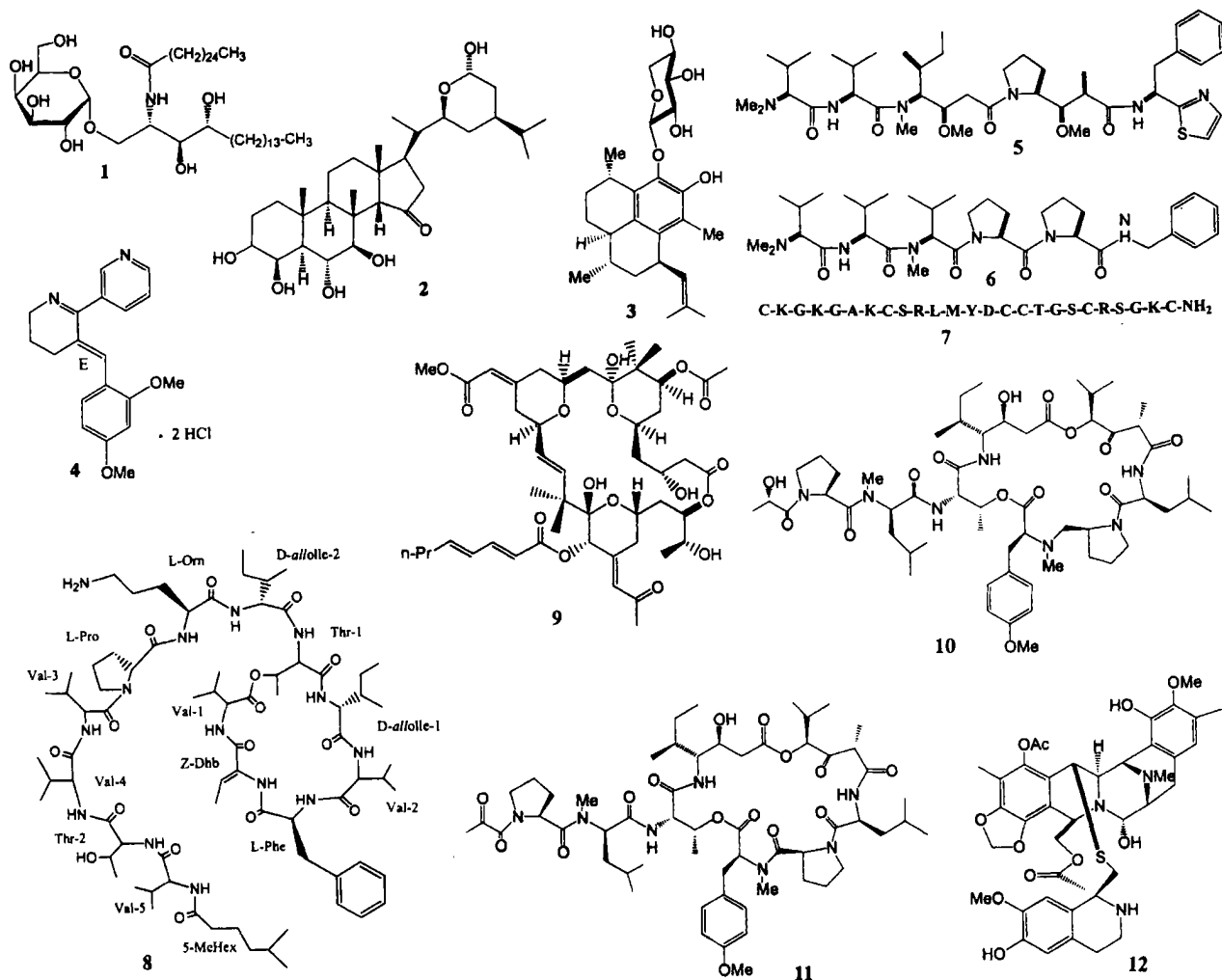
表 3 DSB, DSD, DCK, 4-Me DCK, AZT 的抗艾滋病病毒活性

化合物	IC ₅₀ (10 ⁻⁶ mol/L)	EC ₅₀ (10 ⁻⁶ mol/L)	治疗指数
DSB(28)	7.0	< 0.000 35	> 2 × 10 ⁴
DSD(29)	4.9	< 0.000 35	> 1.4 × 10 ⁴
DCK(30)	55	0.000 4	1.36 × 10 ⁵
4-Me DCK(31)	160	0.000 000 16	> 1 × 10 ⁹
AZT		0.15	1.25 × 10 ⁴

2 研发新药的新技术

随着近代科技的蓬勃发展,新药的开发除了上述的传统研发方法外,近年来出现了 3 种新技术^[28]:(1)利用组合化学(Combinatorial Chemistry)方法合成具有分子多样性的化合物库(Compound Library);(2)建立以生物靶分子为模型的筛选系统,用机器人进行高通量的快速筛选(High Throughput Screening);(3)针对靶分子用计算机进行药物辅助设计(Computer Aided Drug Design)。然而组合化学也有其一定的局限性,即其“化合物库”往往是已知结构先导化合物的结构修饰物和衍生物,因此从这些“化合物库”中只能优化出相同结构类型的化合物而不能发现新的结构类型。因此,要发现新的活性结构类型必须通过天然产物的活性成分研究。这也正是近年来世界各地科学家们对研究天然产物包括陆地与海洋生物活性物质趋之若鹜的征结所在。

从单一的天然产物中寻找、开发新颖、有效、安全且高品质的新药已屡见不鲜。从使用多种天然产物的复方,如从中药中开发新药,除了遵循上述研发西药的途径外,尚可从中药中抽取含活性成分的有效部位或将中药古方和有效验方通过严格的品质管制与毒性测试及临床再评估以开发成优



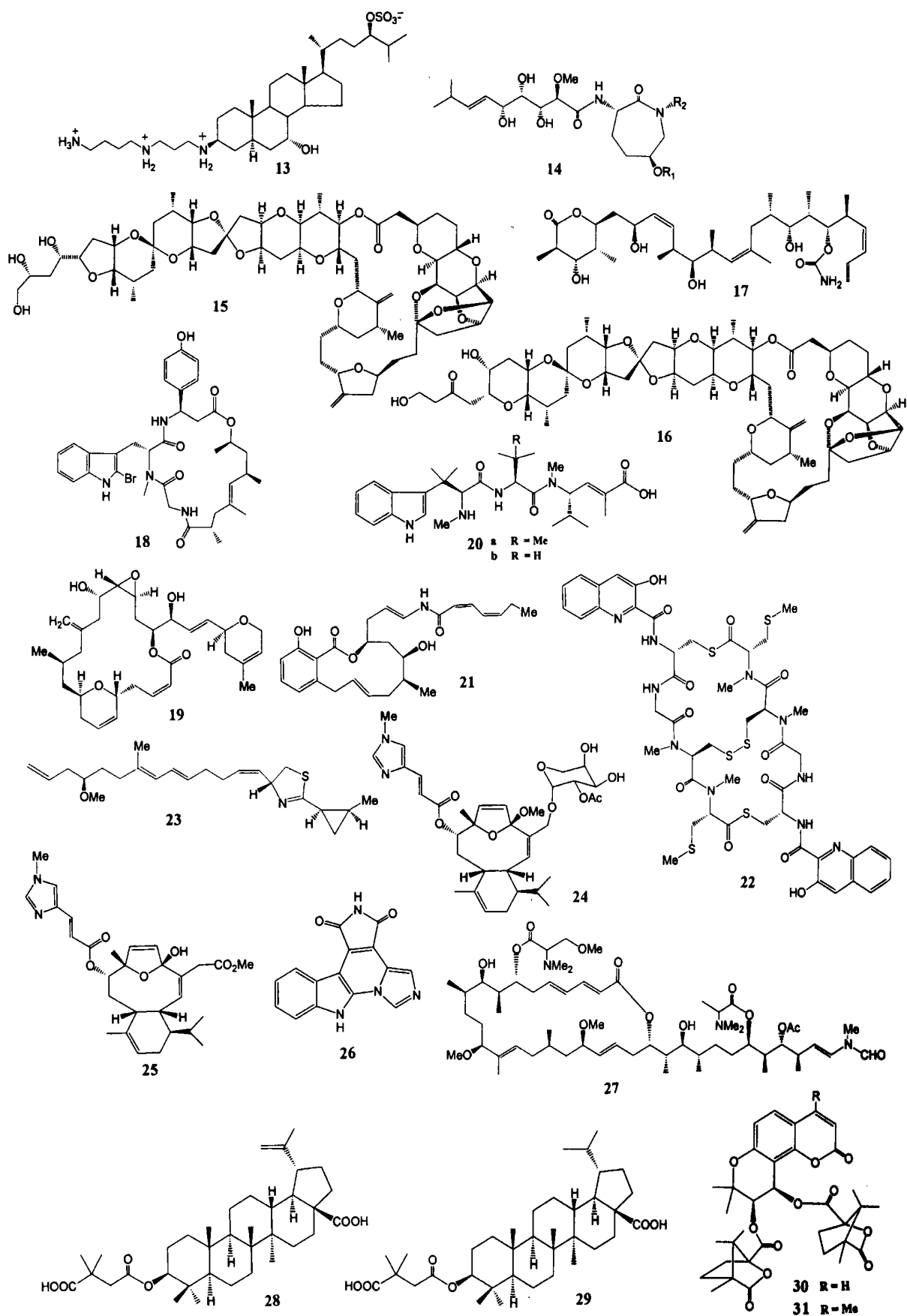


图 1 用于开发抗癌、抗艾滋病的天然化合物的结构

良的现代复方制剂^[24-27]。

3 结语

天然产物包括中药除了在中国及亚洲国家普遍使用外,近年来亦风行于欧美,每年中药及天然产物交易额可达百亿至数百亿美元,且以年 20% 的增长率逐年递增。因此包括欧美在内,每个国家都非常重视该领域的研究,并期望能在该领域取得领先的地位。

致谢: 特别感谢 NCI(美国国家癌症研究院)天然产物部 David J. Newman 博士所提供经由 NCI 资助的海洋生物活性物质研究成果的最新信息。同时,特别感谢本室白木宏明博士对该文中化学结构式的校对及上海第二军医大学海洋药物研究中心易杨华教授对海洋生物名称翻译的校对。该文亦为 NIH CA 17625 及 AI 33066 研究基金的部分资助。

参考文献:

- [1] Wang H K, Lee K H. Antitumor agents 176. plant-derived anticancer agents and their analogs currently in clinical use or in clinical trials [J]. Bot Bull Acad Sinica, 1997, 38(4): 225-235.
- [2] Lee K H. Antitumor agents 195. anticancer drug design based on plant-derived natural products [J]. J Biomed Sci, 1999, 6: 236-250.
- [3] Lee K H. Antitumor agents of 197. novel antitumor agents from higher plants [J]. Med Res Rev, 1999, 19: 569-596.
- [4] Lee K H, Wang K H. Current status of bioanalysis of etoposide and related compounds [J]. J Food & Drug Anal, 1996, 3: 209-232.
- [5] Wang H K, Morris-Natschke S L, Lee K H. Antitumor agents 170. recent advances in the discovery and development of topoisomerase inhibitors as antitumor agents [J]. Med Res Rev, 1997, 17: 367-425.
- [6] Fusetani N. Drugs from the sea [M]. New York: S Karger AG press, 2000.
- [7] Hoshi A, Castaner J. KRN-7000. immunostimulant. AGL-582 [J]. Drugs Future, 1996, 21(2): 152-154.
- [8] Coulson F R, O'Donnell S R. The effect of Contignasterol (IZP-94.005) on allergen-induced plasma protein exudation in the tracheobronchial airways of sensitized Guinea-pigs *in vivo* [J]. Inflamm Res, 2000, 49: 123-127.
- [9] Lazerwith S E, Johnson T W, Corey E J. Syntheses and stereochemical revision of pseudopterosin G-J aglycon and heliopodin E [J]. Org Lett, 2000, 2(15): 2389-2392.
- [10] Van Haaren S, Anderson K G, Haworth S C, *et al.* GTS-21, a mixed nicotinic receptor agonist/antagonist, does not affect the nicotine cue [J]. Pharmacol Biochem Behav, 1999, 64(2): 439-444.
- [11] Luesch H, Moore R E, Paul V J, *et al.* Isolation of dolastatin 10 from the marine cyanobacterium *symploca* species VP642 and total stereochemistry and biological evaluation of its analogue symplostatin 1 [J]. J Nat Prod, 2001, 64(7): 907-910.
- [12] De Arruda M, Cocchiari C A, Nelson C M, *et al.* LU1037-93(NC SC D-669356): a synthetic peptide that interacts with microtubules and inhibits mitosis [J]. Cancer Res, 1995, 55(14): 3085-3092.
- [13] Basus V J, Nadasdi L, Ramachandran J, *et al.* Solution structure of ω -conotoxin MVIIA using 2D NMR spectroscopy [J]. FEBS Lett, 1995, 370: 163-169.
- [14] Hamann M T, Otto C S, Scheuer P J. Kahalalides bioactive peptides from a marine mollusk *Elysia rufescens* and its algal diet *Bryopsis* sp. [J]. J Org Chem, 1996, 61: 6594-6600.
- [15] Mutter R, Martin W. Chemistry and clinical biology of the bryostatins [J]. Bioor Med Chem, 2000, 8: 1841-1860.
- [16] Xiao D, Vera M D, Liang B, *et al.* Total synthesis of a conformationally constrained didemnin B analog [J]. J Org Chem, 2001, 66: 2734-2742.
- [17] Francisco C, Michael T, Miguel F, *et al.* Conformational analysis of dehydrididemnin B (aplidine) by NMR spectroscopy and molecular mechanics/dynamics calculations [J]. J Org Chem, 2001, 66(13): 4580-4584.
- [18] Garcia-Neito R, Manzanares I, Cuevas C, *et al.* Increased DNA binding specificity for antitumor ecteinascidin 743 through protein-DNA interactions [J]. J Med Chem, 2000, 42(23): 4367-4369.
- [19] Zhou X D, Cai F, Zhou W S. A New highly stereoselective construction of the sidechain of squalamine through improved Sharpless catalytic asymmetric dihydroxylation [J]. Tetrahedron Lett, 2001, 42: 2537-2539.
- [20] Fernandez R, Dherbomez M, Yves N, *et al.* Antifungal metabolites from the marine sponge *Pachastrixa* sp.: new bengamide and bengazole derivatives [J]. J Nat Prod, 1999, 62: 678-680.
- [21] Lee K H, Morris-Natschke S. Anti-AIDS Agents 35. recent advances in the discovery and development of plant-derived natural products and their analogs as anti-HIV agents [J]. Pure Appl Chem, 1999, 71: 1045-1051.
- [22] Lee K H. Antitumor agents 206. anti-AIDS agents 39. molecular modifications of lead compounds to develop potent antitumor and anti-HIV agents [A]. Abstracts of UNESCO regional symposium on chemistry of medicinal plants [C]. Kunming: Chinese Chemical Society, 2000, 14-26.
- [23] Lee K H. Antitumor agents 188. highlights of research on plant-derived natural products and their analogs with antitumor, anti-HIV, and antifungal activity [J]. Biol Active Nat Prod Pharm, 2000, 6: 73-94.
- [24] Joel D A T, Reid R C, Tyssen D P. Synthesis, stability, antiviral activity, and protease-bound structures on substrate-mimicking constrained macrocyclic inhibitors of HIV-1 Protease [J]. J Med Chem, 2000, 43(19): 3495-3504.
- [25] De Clercq E. Antiviral drugs: current state of the art [J]. J Clin Virol, 2001, 22(1): 73-89.
- [26] Lee K H. Scientific chinese herbal medicine: research and movements toward worldwide acceptance [J]. J Food & Drug Anal, 1997, 5: 233-234.
- [27] Lee K H. Research and future trends in the pharmaceutical development of medicinal herbs from Chinese medicine [J]. Public Health Nutrition, 2000, 3: 515-522.
- [28] 张礼和. “新药研究的发展趋势” [A]. 香港科技大学生物技术研究所. 中药研究与开发综述. 生物技术研究所访问学者文集 [C]. 北京: 科学出版社, 2000.