

## · 综述 ·

## 植物来源抗肿瘤药物研究进展

谢 峻, 谈 锋\*

(西南大学生命科学学院, 三峡库区生态环境教育部重点实验室, 重庆市三峡库区植物生态与资源重点实验室, 重庆 400715)

**摘 要:** 植物来源抗肿瘤药物乃当今抗肿瘤药物市场上的主角。随着科学技术的不断发展和分子生物学的兴起, 对已发现的植物来源抗肿瘤药物的作用机制的认识也日渐深入。为满足抗肿瘤药物市场的需要, 通过化学结构的修饰与改造, 获得了毒性低而抗肿瘤作用显著的新衍生物; 而通过药用植物生物技术与生化工程, 大规模生产植物来源抗肿瘤药物亦取得突飞猛进的发展。此外, 由于新的筛选方法的建立, 新的植物来源抗肿瘤药物及其先导化合物也在不断涌现。着重介绍了目前几种植物来源主流抗肿瘤药物的研究情况及最新进展, 包括作用机制、构效关系、结构修饰与改造、生物技术应用等。

**关键词:** 抗肿瘤; 构效关系; 紫杉醇; 喜树碱; 长春碱

**中图分类号:** R286.91

**文献标识码:** A

**文章编号:** 0253-2670(2007)02-0285-05

## Advances in studies on antitumor drugs originated from plant

XIE Jun, TAN Feng

(Key Laboratory of Eco-environments in Three Gorges Reservoir Region, Ministry of Education,

Key Laboratory of Plant Ecology and Resources in Three Gorges Reservoir Region,

School of Life Sciences, Southwest University, Chongqing 400715, China)

**Key words:** antitumor; structure-activity relationship; paclitaxel; camptothecin; vinblastine

癌症威胁着人类的健康和生命。全世界 60 亿人口中, 每年约新增 800 万癌症患者, 600 多万人死于癌症, 几乎每 6 秒钟就有一名癌症患者死亡。当今国际上临床常用的抗肿瘤药物有 80 余种, 其中, 抗肿瘤植物药和辅助化疗的中药主要包括紫杉醇、喜树碱、长春花碱、白藜芦醇、鬼臼毒素、青蒿素、人参等。它们在肿瘤治疗中疗效确切、不良反应小, 成为抗肿瘤药物市场上的主角。随着信息科学的发展和分子生物学的兴起, 从天然植物中寻找活性成分, 大规模快速筛选先导化合物; 运用计算机辅助设计对天然产物进行结构修饰改造; 通过现代生物技术, 以基因工程的方法解决有限的资源与日益增长的需求之间的矛盾, 是当前及今后一段时期内抗肿瘤药物研究的热点。

## 1 紫杉醇

紫杉醇(paclitaxel)是 1971 年由 Wani 等首先从短叶红豆杉中提取分离出来的, 具有良好抗肿瘤活性。目前被广泛用于治疗卵巢癌、乳腺癌、肺癌及与艾滋病(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)相关的 Kaposi's 肉瘤<sup>[1]</sup>。由于其作用机制独特、抗癌疗效显著, 已成为目前全球销售量排名第一的抗肿瘤药物。在我国医院用药的调查中约占植物抗肿瘤药的 51%。紫杉醇目前主要来源于红豆杉树

皮, 其资源有限, 近年来由于掠夺性砍伐对红豆杉种群造成了灾难性的破坏。目前关于紫杉醇的研究主要集中在抗癌机制、结构的改造与修饰、人工合成、利用生物技术提高紫杉醇产量和寻求红豆杉替代资源等方面。

1.1 作用机制: 正常情况下, 微管蛋白和组成微管的微管蛋白二聚体存在动态平衡, 随后形成 24 nm 的微管束, 继而进入细胞增殖过程。紫杉醇主要与  $\beta$  蛋白 N 端第 31 位氨基酸和第 217~231 位氨基酸结合, 促进微管蛋白聚合和微管装配, 防止解聚, 使微管稳定, 形成 22 nm 的微管束, 使得细胞在有丝分裂时不能形成纺锤体和纺锤丝。由于缺失了细胞周期检验点, 癌细胞不能进入细胞周期, 停止在 G<sub>2</sub> 期和 M 期, 最终导致癌细胞的死亡<sup>[2]</sup>。

1.2 紫杉醇的构效关系及结构修饰研究: 影响紫杉醇活性的结构部位主要是苯基异丝氨酸和巴卡亭 III 部位(图 1)。

1.2.1 苯基异丝氨酸(phenylisoserine)部分: 1) 2'-羟基修饰是活性必需结构, 可以酯化, 酯化后溶解性提高。例如, 形成苹果酸单酯时, 活性略有升高, 溶解性也有升高<sup>[3]</sup>。2) 3'-氮原子通过修饰形成紫杉醚后活性升高。3) 3'-氮酰基上基团有较大的修饰灵活性, 修饰后活性相当或略有升高。4) 3'-苯基是活性必需结构, 当改为氯苯基、杂环芳基后活性相当。

收稿日期: 2006-07-12

基金项目: 国家 863 课题资助(2002AA212191)

作者简介: 谢 峻(1982—), 男, 安徽人, 微生物与生化药学硕士研究生。Tel: (023)68367091 Fax: (023)68252365

E-mail: xjlxchq@swu.edu.cn

\* 通讯作者 谈 锋 Tel: (023)68252698 Fax: (023)68252365 E-mail: tanfeng@swu.cn

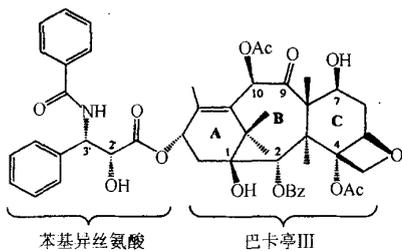


图 1 紫杉醇的结构

Fig. 1 Structure of paclitaxel

若由甲基替换,活性下降到 5%。5)C-13 侧链通过酰胺基修饰后活性丧失。6)C-2' 和 C-3' 的立体化学对保持活性起重要作用,2' S、3' R 异构体较天然异构体 2' R、3' S 活性大为下降<sup>[4]</sup>。

1.2.2 巴卡亭 III (baccatin III) 部分: 1)C-1 位 OH 缺失,活性下降。2)C-2 位 O-苯甲酰基(O-benzoyl)是与受体结合的重要部位。3)C-4 位 O-酰基(O-acyl)和 4,5,20-氧杂四元环是活性必需结构。4)C-7 位羟基修饰后活性可升可降,但 C-7 位羟基酯化,引进强极性基团,可增加水溶性<sup>[6]</sup>。5)9 位酮还原,活性略有上升。6)在紫杉醇中,10-乙酰氧有较好活性;而在其他一些结构类似物中,10-羟基有较好活性。7)去掉 10-位酰氧基不会带来紫杉醇活性的丧失。8)环骨架总体结构, A 环双键对紫杉醇衍生物和微管的相互作用发挥重要作用。C 环保持六元环对抗肿瘤活性具有重要作用。

1.3 人工半合成紫杉醇: 人工半合成的多西紫杉(docetaxel, 商品名: 多西他赛)由罗纳普朗克罗尔公司(Rhone Poulenc Rorer, RPR)开发,1995 年已被墨西哥、南非批准用于治疗乳腺癌和非小细胞肺癌。本品与紫杉醇的活性谱相似,但对结肠直肠癌无效。由于其具有造成体液滞留的副作用,目前尚未通过美国 FDA 认证。多西他赛在我国植物类抗肿瘤药物销售中约占 14% 的份额,其合成步骤多,涉及手性侧链的拆分,合成成本较高,其起始原料仍源于红豆杉。

1.4 利用生物技术方法生产紫杉醇: 解决紫杉醇资源问题是当今研究焦点,其中包括植物细胞培养法<sup>[5]</sup>、内生真菌生产紫杉醇<sup>[6]</sup>。2002 年,刘晓兰等<sup>[7]</sup>对从东北红豆杉中分离得到的内生真菌融合子进行发酵条件优化研究,在 2.8、10 L 发酵液中紫杉醇质量浓度分别达到 406.90、395.12 μg/L (平均值)。

目前在紫杉醇的生物合成机制和紫杉醇代谢的基因工程研究方面已经取得了一些进展,以牻牛儿苗牻牛儿苗二磷酸(GGPP)为前体的紫杉醇生物合成大约有 20 步酶促反应,其反应过程已基本阐明,近一半的相关酶基因已得到克隆与表达。编码参与紫杉醇生物合成的紫杉二烯合成酶、紫杉二烯-5α-羟化酶、紫杉烷-10β-羟化酶、紫杉烷-13α-羟化酶、紫杉二烯-5α-醇-O-乙酰基转移酶、紫杉烷-2α-苯甲酰转移酶、去乙酰基巴卡亭 III-10β-O-乙酰转移酶、3-氨基-3-苯基丙酰转移酶和 3-N-去苯甲酰-2-脱氧紫杉醇-苯甲酰转移酶等的基因已经得到克隆和表达。但限速酶基因的表达调控规律以及限速酶的活性调节规律尚有待进一步研究<sup>[8]</sup>。

1.5 紫杉醇替代资源——曼地亚红豆杉的研究与开发: 目前紫杉醇主要来源于红豆杉树皮,枝叶中几乎不含紫杉醇,对紫杉醇的需求造成了红豆杉资源的毁灭性破坏,红豆杉已经被列为我国一级保护珍稀濒危植物,寻求紫杉醇替代资源已成为当务之急。1993 年在北美太平洋沿岸发现的曼地亚红豆杉 *Taxus media* cv. *Hicksii* 为灌木型,耐寒,易于扦插繁殖,耐修剪,萌发力强,适应性广,是东北红豆杉 *T. cuspidata* Sieb. et Zucc. (母本)和欧洲红豆杉 *T. baccata* L. (父本)的天然杂交品种。其针叶中紫杉醇量达 0.017%<sup>[9]</sup>~0.046%<sup>[10]</sup>,高于云南红豆杉树皮中的量(0.015%)。3~5 年后即可每年收获枝叶,直接利用枝叶提取紫杉醇,缩短了利用周期且不影响生长。中国医学科学院药物研究所和林业部于 1996 年春天合作引进了曼地亚红豆杉 23 000 株,并在四川一些地区进行种植,同时采用插枝法进行繁殖,成活率达 95% 以上。近年来国内外陆续有关于曼地亚红豆杉生态适应性<sup>[11~13]</sup>、化学成分分析<sup>[14]</sup>及其紫杉醇制备工艺<sup>[15]</sup>的报道,研究表明曼地亚红豆杉适于生长在海拔 1 000~1 500 m,微酸性和中性土壤条件下,夏季气温在 30 ℃ 以下生长旺盛;在重庆地区生长的曼地亚红豆杉冬季半致死温度为 -13 ℃,幼苗需适当遮荫,成株对光照条件有较广阔的适应,对水分状况较为敏感,不耐涝也不宜过度干旱。在具有适宜生态环境的地区引种、繁殖和规模化栽培曼地亚红豆杉,是从根本上解决紫杉醇来源的可行途径,种植的规模应根据紫杉醇的市场需求确定。

## 2 喜树碱

喜树碱(camptothecin, CPT)是美国化学家 Wall 和 Wani 在 1996 年首先从珙桐科植物喜树 *Camptotheca acuminata* Decne. 中提取出来的一种生物碱。临床用于膀胱癌、大肠癌、原发性肝癌等的治疗。

2.1 作用机制: 喜树碱及其类似物是拓扑异构酶 I (topoisomerase I) 的特异性抑制剂<sup>[16,17]</sup>,它能够抑制 S 期肿瘤细胞内显著高于正常组织中的 Topo I,引起 DNA 损伤,从而选择性地抑制增殖期肿瘤细胞的 DNA 复制,对转移性结、直肠癌,顽固性卵巢癌等多种肿瘤有显著疗效。

2.2 喜树碱的构效关系及结构修饰研究: 根据以往对喜树碱结构修饰的研究报道,可以对其构效关系作出如下总结(图 2)。

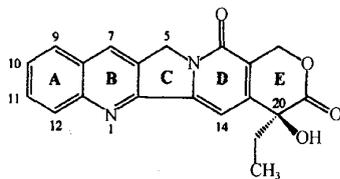


图 2 喜树碱的结构

Fig. 2 Structure of camptothecin

2.2.1 A、B、C 环: 1)在 C-7、9、10 位甚至 11 位引入不同的取代基,特别是 7 位和 10 位引入双取代基,可干扰喜树碱开环形式及喜树碱与人血清白蛋白(human serum albumin, HAS)的结合,从而提高内酯在体内的稳定性<sup>[18]</sup>。2)在 C-7、

9;C-9,10;C-10,11 间增加一个环虽不能增加内酯环的稳定性,但能增加体内和体外的抗肿瘤活性<sup>[19]</sup>。3)在 C-5、12、14 位取代则活性降低或丧失。4)B 环饱和,几无活性。

2.2.2 D、E 环:1)20 位的氧为活性必需,内酯环氧被氯或硫取代,活性丧失。2)D 环吡啶酮为抗肿瘤活性必需;3)20 (S)异构体较 20(R)异构体活性强 10~100 倍<sup>[4]</sup>。4)E 环扩环成七元内酯环,形成高喜树碱能消除 E 环的分子内氢键,降低羰基活性;5)E 环  $\alpha$  羟基可以酯化,以增大羰基的位阻并破坏分子内氢键。其引入脂肪族氨基酸、大分子或糖均能增加药物的稳定性和水溶性。6)去除 E 环的 A~D 四元环衍生物活性降低或丧失,说明喜树碱的内酯环是其抗肿瘤的关键部位<sup>[20]</sup>。

2.3 利用生物学方法生产喜树碱:喜树可全株用药,具有显著的抗癌活性,对胃肠道腺癌、膀胱癌等多种恶性肿瘤都具有较好的近期疗效。鉴于喜树被列为国家二级保护植物,我国喜树资源仍相对短缺,单纯从喜树中提取喜树碱尚无法满足市场需求。刘文哲等对喜树幼枝中喜树碱积累及其组织内定位的研究表明,幼枝因喜树碱含量高、产量大以及可重复采收等优点,以收获幼叶为目的的高密度集约化栽培,可作为喜树碱原料基地建设的一种模式。随后王玲丽等<sup>[21]</sup>在刘文哲的基础上不仅比较了幼枝与其他器官中喜树碱的量,还比较了来自 14 个不同种源地喜树实生苗幼枝中喜树碱的量及变化,为筛选高量喜树碱的优良品系提供科学依据。

此外,喜树碱的生物合成途径的研究亦有所进展<sup>[22]</sup>。近年来运用放射性同位素饲喂喜树悬浮细胞,通过 NMR 分析中间产物的结构,研究 CPT 的生物合成途径。经甲羟戊酸途径和甲基磷酸赤藓糖途径合成的裂环马钱子苷,和经莽草酸途径合成的色胺,在直夹竹桃啶合酶(strictosidine synthase SSS)的催化下,生成直夹竹桃啶苷,同位素示踪法显示其为 CPT 的前体。直夹竹桃啶苷之后的中间代谢步骤还没有被阐明,推测可能包括一个吲哚环的氧化体系,导致喜树碱 B 环和 C 环的重排,所形成的中间产物已证明是山松醇苷。接下来的可能中间体是脱氧山松醇苷,之后再经过 3 个左右其他的中间体,最后合成出喜树碱。由于对喜树碱生物合成过程中的许多中间产物仍不十分清楚,对喜树碱生物合成代谢调控机制和次生代谢产物的研究仍将是今后一段时期内研究的方向和中心。

### 3 长春碱

长春碱(vinblastine)是从夹竹桃科植物长春花 *Catharanthus roseus* (L.) G. Don 中提取的一种具有明显的抗肿瘤活性的二聚吲哚类生物碱。它对何杰金病及非小细胞性肺癌、恶性淋巴瘤等有显著疗效。

3.1 作用机制:尽管长春碱类药物有不同的抗肿瘤谱和不同的细胞毒性,但均是通过与微管蛋白结合,抑制微管聚合,阻碍纺锤体微管的形成,从而使细胞中期停止分裂,阻止细胞的增殖<sup>[23]</sup>。

#### 3.2 长春碱的构效关系及结构修饰的研究(图 3)

##### 3.2.1 对文多灵(vindoline)部分的修饰

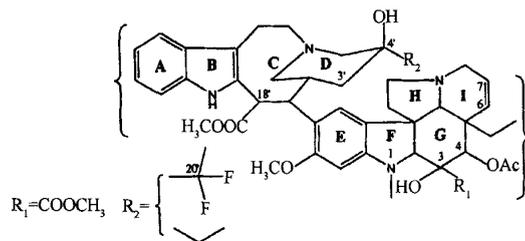


图 3 长春碱的结构

Fig. 3 Structure of vinblastine

F 环: N-CH<sub>3</sub> (长春碱)和 N-CHO [长春新碱(vincristine)]在 N-1 位的区别使长春新碱抗肿瘤谱较长春碱广,但神经毒性较长春碱大。

G 环:1)C-3 位的 R<sub>1</sub> 被 4-去乙酰-C-3 酰胺取代,即为长春地辛(vindesine)。在 R<sub>1</sub> 的 N 原子上引入大的取代基,活性降低。增加 N 原子取代基的亲脂性并不能提高抗肿瘤活性, N-烷基化后活性保留或降低。2)C-4 位可脱乙酰基或进行 N,N-二取代甘氨酸氧基取代均保留抗肿瘤活性,为抗肿瘤非关键部位<sup>[24]</sup>。

I 环:C-6 和 C-7 位间氢化还原,可增强抗肿瘤作用。

##### 3.2.2 对长春质碱(carantheadine)部分的修饰

C 环:1)7'-硝基长春新碱。2)八元环取代九元环,且 D 环的 C-3' 和 C-4' 之间形成双键,即长春瑞宾(vinorelbine)。其有更强的亲脂性,更高的组织保持力,对有丝分裂微管亲和力更大<sup>[25]</sup>。3)18' 位甲氧基取代关键。

D 环:C-4' 修饰对抗肿瘤活性影响大,但 D 环对抗肿瘤活性非绝对必要。R<sub>2</sub> 的 20'-二氟代春碱,即为长春氟宁(vinflunine)。其神经毒性更小,但由于其作为 P-糖蛋白的底物,亲和力较弱,故其耐药性远不如长春瑞宾<sup>[26]</sup>。

目前主要是对 C 环和 G 环的修饰,且 C 环 C-4' 位和 G 环 C-3 和 C-4 位修饰对抗肿瘤活性影响明显;C-2' 的 R 构型、C-4' 的 S 构型和 C-18' 的 S 构型的手性对抗肿瘤活性影响较大<sup>[27]</sup>。

3.3 利用生物学方法生产长春碱:由莽草酸途径得来的色氨酸经色氨酸脱羧酶(tryptophan decarboxylase, TDC)脱羧生成色胺,和经甲羟戊酸途径得来的牻牛儿醇在牻牛儿醇 10-羟化酶(geraniol-10 hydroxylase, G10H)催化下生成 10-羟基牻牛儿醇,最后经多步反应生成的裂环马钱子苷在异胡豆苷合成酶作用下生成异胡豆苷<sup>[28]</sup>。异胡豆苷再经不同的途径生成文多灵和长春质碱,经血红素类氧化酶催化聚合生成长春碱<sup>[29]</sup>。萜类吲哚生物碱的形成是调节限速步骤,其中,起关键限速作用的是 G10H,而和 SSS 相比, TDC 的调节效应更强。在从它波宁(tabersonine)到文多灵的转化过程中,邻甲酰转移酶(O-methyltransferase, OMT)起重要作用。16-羟它波宁-O-甲酰转移酶(16-hydroxytabersonine-O-methyltransferase, 16HT-OMT)催化甲氧它波宁的合成<sup>[30]</sup>。此外, Hong 等<sup>[31]</sup>证明了反馈抑制邻氨基苯甲酸酯合成酶和色氨酸脱羧酶的表达对萜类吲哚生物碱(terpenoid indole alkaloids, TIAs)水平也有紧密的调节作用。

由于天然植物中所含长春碱和长春新碱的量极其微小,仅为百分之几至十万分之几,运用生物技术生产长春花生物碱是当前研究的热点和方向。其中,对代谢调控的研究主要集中在培养条件的研究、前体物质饲喂以及诱导子的作用。近年发现,镉处理后,可以增加 TDC 的转录和细胞内色胺的浓度并促进阿玛碱的分泌,这些都导致了阿玛碱的产量增加<sup>[32]</sup>。Whitmer<sup>[33]</sup>通过前体饲喂研究发现,过量表达 TDC 的长春花转基因细胞系 T22 可以增加 TIAs 的积累。Xu<sup>[34]</sup>发现以硝普钠(sodium nitroprusside,  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$ )作为 NO 的供体,能够通过一种蛋白酶依赖的信号通路促进 TIAs 的生物合成。

对长春花生物碱的合成途径和一些关键限速酶的调节规律还不甚清楚,为得到高产植株,充分了解代谢调控的规律,这方面工作仍将是今后一段时期生物学工作者和药理学工作者的研究重点。

#### 4 其他

白藜芦醇(resveratrol, Res)广泛存在于种子植物中,其中以新鲜的葡萄皮中量为最高。其具有调节脂质代谢、抑制血小板聚集、抗炎及抗肿瘤作用。可通过抑制肿瘤细胞合成、阻滞细胞周期、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制酶类活性、干扰相关信号传导等发挥抑瘤作用<sup>[35]</sup>。对白藜芦醇的构效关系研究目前主要集中在其抑制动脉粥样硬化和血栓形成的各种氧化反应上<sup>[36]</sup>,而对抗肿瘤作用的构效关系研究是今后的一个研究方向。

鬼臼毒素(podophyllotoxin)是从鬼臼类植物中分离得到的一种具有抗肿瘤活性的天然成分。其药理作用机制根据结构的不同,可分为:(1)C-4'位为甲氧基的鬼臼毒素衍生物,主要作用为阻止微管蛋白形成微管,从而抑制细胞的有丝分裂,使其停止于 M 期;(2)C-4'位为羟基的鬼臼毒素衍生物,则是通过 DNA 拓扑异构酶 I 起作用,使细胞周期终止于 G 期<sup>[37]</sup>。朱承根等<sup>[38]</sup>对其构效关系作过总结,主要集中在 C-4 位和 C-4' 位。刘海军等<sup>[39]</sup>对利用生物技术生产鬼臼毒素作过概述,并认为桃儿七 *Sinopodophyllum emodi* (Wall.) Ying 生长周期长,可以通过细胞培养、组织培养、引种栽培、毛状根感染生产鬼臼毒素,且细胞培养是当前生产鬼臼毒素的最佳途径。

此外,基于不同抗肿瘤机制的植物来源抗肿瘤药物,人参、青蒿素、风车子抑碱、小檗碱、苦参类生物碱以及天然黄酮类化合物的抗肿瘤作用的研究也日渐升温。

#### 5 结语

由于植物来源抗肿瘤药物的作用机制独特、抗癌疗效显著,如今在临床上已经逐步占据了主导地位,达到 40% 的市场份额<sup>[40]</sup>。但因往往资源有限,以致价格昂贵。通过药用植物生物技术与生化工程寻找合理有效的替代资源,以解决有限的宝贵资源与日益增长的需求之间的矛盾是当务之急;而通过化学结构的修饰与改造,获得毒性低而抗肿瘤作用显著的植物来源抗肿瘤药物的新衍生物亦是今后努力的方向。同时,这也将孕育出广阔的开发前景和巨大的社会效益及经济

效益。

此外,当前研究的植物来源抗肿瘤药物的作用机制主要集中在与免疫系统的相互作用,干扰细胞周期及引发肿瘤细胞的凋亡机制,抑制癌细胞的迁移等方面。但确切药物作用靶点,以及作用的信号传导通路仍不甚清楚,尚待进一步阐明,是今后植物来源抗肿瘤药物研究的新领域和新方向。

#### References:

- [1] Rowinsky E K. The development and clinical utility of the taxane class of antimicrotuble chemotherapy agents [J]. *Annu Rev Med*, 1997, 48: 353-374.
- [2] Rao S, Krauss N E, Heerding J M, et al. 3-(p-Azidoben zomido) taxol photolabels the N-terminal 31 amino acids of p-tubulin [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(5): 31-32.
- [3] Damen E W P, Wiegerinck P H G, Braamer L, et al. Paclitaxel esters of malic acid as prodrugs with improved water solubility [J]. *Bioorg Med Chem*, 2000, 8(2): 427.
- [4] Srivastava V, Negi A S, Kumar J K, et al. Plant-based anticancer molecules: A chemical and biological profile of some important leads [J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13: 5892-5908.
- [5] Hu K, He Y, Zhu S Q, et al. Progress of taxol biosynthesis in cell suspension culture of taxus [J]. *Nat Pro Res Dev* (天然产物研究与开发), 2003, 15(5): 471-475.
- [6] Hu K, Tan F, Tang K X, et al. Isolation and screening of endophytic fungi breeding up taxol from *Taxus mairei* [J]. *J Southwest China Norm Univ: Nat Sci* (西南师范大学学报:自然科学版), 2006, 31(1): 134-137.
- [7] Liu X L, Zhou D P, Sun J Q, et al. A study on fermentation process for production of taxol by *nodulisporium sylviforme* [J]. *Mycosystema* (菌物学报), 2002, 21(2): 246-251.
- [8] Sun Q P, Zhao F K, Guan X L, et al. A review on enzymes related to Taxol biosynthesis [J]. *J Beijing Agric Coll* (北京农学院学报), 2005, 20(3): 67-72.
- [9] Cragg G M, Saul A S, Mattew S, et al. The taxol supply crisis: New NCI policies for handling the large-scale production of novel natural product anticancer and anti-HIV [J]. *J Nat Prod*, 1993, 56(10): 1657-1668.
- [10] Castor T P, Theodore A T. Determination of taxol in *Taxus media* needles in the presence of interfering components [J]. *J Liq Chromatogr*, 1993, 16(3): 723-731.
- [11] Tan F, Pang Y Z, Xiong N X, et al. Introduction, propagation and taxol's accumulation in leaves of *Taxus media* [J]. *J Southwest China Norm Univ: Nat Sci* (西南师范大学学报:自然科学版), 2000, 25(4): 448-451.
- [12] Lu Z G, Zhou F J, Zhao C Q, et al. Studies on the adaptation of *Taxus media* cv. *Hicksii* to natural temperature reduction [J]. *Acta Phytocool Sin* (植物生态学报), 2004, 28(1): 73-77.
- [13] Zhao C Q, Lu Z G, Han Y, et al. Physiological adaptation of membrane protective system to soil water stress in *Taxus media* cv. *Hicksii* [J]. *J Southwest China Nor Univ: Nat Sci* (西南师范大学学报:自然科学版), 2003, 28(1): 112-116.
- [14] Gabetta B, Peterlongo F, Zini G, et al. Taxanes from *Taxus media* [J]. *Phytochemistry*, 1995, 40(6): 1825-1828.
- [15] Zhu S Q, Tan F, Tang K X. Technology progress on extraction and purification of taxol [J]. *Chin J Biochem Pharm* (中国生化药物杂志), 2004, 25(1): 59-62.
- [16] Pommier Y. Diversity of DNA topoisomerases I and inhibitors [J]. *Biochimie*, 1998, 80: 255-270.
- [17] Pommier Y, Redon C, Rao V A, et al. Repair of and checkpoint response to topoisomerase I-mediated DNA damage [J]. *Mutat Res*, 2003(532): 173-203.
- [18] Pan X D, Wang C Y. Current status of camptothecin derivatives as natural antitumor agents [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2003, 38(9): 715-720.
- [19] Gao H Y, Zhang X W, Chen Y. Synthesis and antitumor activity of the hexacyclic camptothecin derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15: 3233-3236.
- [20] Chen C, Li Y Y, You Q D. Advance in camptothecin ketolides derivatives [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2005, 40(14): 1048-1051.
- [21] Wang L L, Liu W Z. Contents of camptothecin in

- camptotheca acuminata from different provenances [J]. *Chin Bull Bot* (植物学通报), 2005, 22(5): 584-589.
- [22] Li L Q, Pan X C, Tan F. Advances in studies on biosynthetic pathway and biotechnology of camptothecin [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2006, 37(4): 623-626.
- [23] Renu M, Namrata R, Irishi N, et al. Synthesis and evaluation of  $\alpha$ -hydroxymethylated conjugated nitroalkenes for their anticancer activity: Inhibition of cell proliferation by targeting microtubules [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(23): 8073-8085.
- [24] Wang C Y, Pan X D, Wei X Y. Advances in structure and activity relationship of antineoplasm drug-vinblastine's derivatives [J]. *Bull Med Res* (医学研究通讯), 2004, 33(4): 38-40.
- [25] Ding Y F, Bao Y M, An L J. Progress research of antitumor agents vinblastine analogues [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2005, 26(7): 424-428.
- [26] Kruczynski A, Hill B T. Vinflunine, the latest Vinca alkaloid in clinical development: A review of its preclinical anticancer properties [J]. *Critical Rev Oncol/Hematol*, 2001, 40: 159-173.
- [27] Dong J G, Bornmann W. Structural studies of vinblastine alkaloids by exciton coupled circular dichroism [J]. *Phytochemistry*, 1995, 40(6): 1821-1824.
- [28] Wang H, Sun M, Wu C L, et al. Advances in key steps in alkaloids biosynthetic pathway and regulation of metabolism in catharanthus roseus [J]. *Chin J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2001, 26(10): 656-659.
- [29] Zhao J, Zhu W H, Wang W K. Progress of studies on regulation of enzymes and genes involved in biosynthetic pathway and production of indole alkaloids in catharanthus roseus [J]. *Plant Physiol Commun* (植物生理学通讯), 1999, 35(1): 60-68.
- [30] Cacace S, Schroder G. A flavonol O-methyltransferase from *Catharanthus roseus* performing two sequential methylations [J]. *Phytochemistry*, 2003, 62: 127-137.
- [31] Hong S B, Christie A M, Shanks J V, et al. Peebles expression of the arabidopsis feedback-insensitive anthranilate synthase holoenzyme and tryptophan decarboxylase genes in *Catharanthus roseus* hairy roots [J]. *J Biotech*, 2006, 122: 28-38.
- [32] Zheng Z G, Wu M. Cadmium treatment enhances the production of alkaloid secondary metabolites in *Catharanthus roseus* [J]. *Plant Sci*, 2004, 166: 507-514.
- [33] Whitmer S, van der Heijden R, Verpoorte R. Effect of precursor feeding on alkaloid accumulation by a tryptophan decarboxylase over-expressing transgenic cell line T22 to *Catharanthus roseus* [J]. *J Biotech*, 2002, 96: 193-203.
- [34] Xu M J, Dong J F. Nitric oxide stimulates indole alkaloid production in *Catharanthus roseus* cell suspension cultures through a protein kinase-dependent signal pathway [J]. *Enzyme Microb Technol*, 2005, 37: 49-53.
- [35] Wang G X, Pu P Y. Advances in antineoplasm drug-resveratrol [J]. *Foreign Med; Sci Oncol Sect* (国外医学:肿瘤学分期), 2005, 32(12): 892-896.
- [36] Cheng J C, Fang J G. Structure-activity relationship studies of resveratrol and its analogues by the reaction kinetics of low density lipoprotein peroxidation [J]. *Bioorg Chem*, 2006, 34: 142-157.
- [37] Gao R, Tian X, Zhang X, et al. A brief review on podophyllotoxin analogues [J]. *Chin J Pest Sci* (农药学报), 2000, 2(1): 1-6.
- [38] Zhu C G, Yang J, Li D Z, et al. Advances in natural antineoplasm drug-podophyllotoxin and its derivatives [J]. *Drug Evaluat* (药品评价), 2004, 1(4): 306-309.
- [39] Liu H J, Xu Y, Su G Q, et al. Research progress in *Sinopodophyllum emodi* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2004, 35(1): 98-100.
- [40] Chen Q C, Liu Q. Analysis of anticancer drugs used in our hospitals during the period 2002-2004 [J]. *Evaluat Anal Drug Use Hosp China* (中国医院用药评价与分析), 2005, 5(6): 362-364.

## 白花丹化学成分和药理活性研究进展

谭明雄<sup>1,2</sup>, 王恒山<sup>1</sup>, 陈振锋<sup>1</sup>, 刘延成<sup>1</sup>, 梁 宏<sup>1,2\*</sup>

- (1. 广西师范大学化学化工学院 药用资源化学与药物分子工程省部级共建教育部重点实验室, 广西 桂林 541004;  
2. 中南大学化学化工学院, 湖南 长沙 410083)

**摘要:** 白花丹是我国以及许多东南亚国家的传统药材, 研究表明白花丹含萘醌类、香豆素类、有机酸类、甾醇类等多种化学成分并具有广泛的药理活性, 包括抗炎抑菌作用、抗氧化作用、抗肿瘤作用、抑制葡萄糖酵解作用、肝损伤保护作用以及对中枢神经系统的兴奋作用等。对国内外有关白花丹的化学成分、生物合成和药理作用等方面进行了系统的综述, 为开发利用有药用价值的天然产物提供科学依据。

**关键词:** 白花丹; 抗肿瘤; 生物合成

中图分类号: R282.71

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2007)02-0289-05

## Advances in studies on chemical constituents and pharmacological activities of *Plumbago zeylanica*

TAN Ming-xiong<sup>1,2</sup>, WANG Heng-shan<sup>1</sup>, CHEN Zhen-feng<sup>1</sup>, LIU Yan-cheng<sup>1</sup>, LIANG Hong<sup>1,2</sup>

- (1. Province and Ministry Co-established Key Laboratory of Medicinal Resource Chemistry and Drug

收稿日期: 2006-08-08

基金项目: 国家自然科学基金地区基金联合资助项目(30460153); 国家自然科学基金资助项目(20361002); 教育部新世纪优秀人才支持计划资助项目(NECT-04-0836); 广西科学基金项目(0575046, 0575049); 广西高校科研项目资助

作者简介: 谭明雄(1968-), 女, 广西玉林市人, 副教授, 硕士学位, 在读博士, 研究方向是天然产物抗肿瘤有效成分的改性及其金属配合物研究。 E-mail: tanmxoo@163.com

\* 通讯作者 梁 宏 E-mail: chenxfxnu@yahoo.com