

为先导化合物,进行有目的的结构修饰,已得到许多活性较好的化合物,并有个别化合物进入 I 期临床。因此,在它们的结构上引入不同的基团有望获得高效、低毒的抗 HIV 新药,给艾滋病的防治带来新的希望。

参考文献:

- [1] 魏文青,卢洁,王明霞. 抗艾滋病药物的研究进展 [J]. 国外医学:药学分册, 2001, 28(5): 294-297.
- [2] Zuco V, Supino R, Righetti S C, et al. Selective cytotoxicity of betulinic acid on tumor cell lines, but not on normal cells [J]. *Cancer Lett*, 2002, 175: 17-25.
- [3] 王立新,韩广轩,刘文庸,等. 齐墩果酸的化学及药理研究 [J]. 药学实践杂志, 2001, 19(2): 104-107.
- [4] 陈武,熊筱娟,李开泉. 乌索酸的化学、药理及临床研究 [A]. 2001 年全国药用植物与中药院士论坛及学术研讨会论文集 [R]. 61-64.
- [5] Fujioka T, Kashiwada Y, Kikushie R E, et al. Anti AIDS agents, 11. betulinic acid and plantanic acid as anti-HIV principles from *Syzygium claviflorum*, and the anti-HIV activity of structurally related triterpenoids [J]. *J Nat Prod*, 1994, 57(2): 243-247.
- [6] De Clercq E. Antiviral therapy for human immunodeficiency virus infections [J]. *Clin Microbiol Rev*, 1995, 8: 200-239.
- [7] Cichewicz R H, Kouzi S A. Chemistry, biological activity, and chemo-therapeutic potential of betulinic acid for the prevention and treatment of cancer and HIV infection [J]. *Med Res Rev*, 2004, 24(1): 90-114.
- [8] Mayaux J F, Bousseau A, Pauwels R, et al. Triterpene derivatives that block entry of human immunodeficiency virus type 1 into cells [J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1994, 91(9): 3564-3568.
- [9] Moore J P, Stevenson M. New targets for inhibitors of HIV-1 replication [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 1(10): 40-49.
- [10] Evers M, Poujade C, Soler F, et al. Betulinic acid derivatives; a new class of human immunodeficiency virus type 1 specific inhibitors with a new mode of action [J]. *J Med Chem*, 1996, 39(5): 1056-1068.
- [11] Kashiwada Y, Hashimoto F, Cosentino L M, et al. Betulinic acid and dihydrobetulinic acid derivatives as potent anti-HIV agents [J]. *J Med Chem*, 1996, 39(5): 1016-1017.
- [12] Kanamoto T, Kashiwada Y, Kanbara K, et al. Anti-human immunodeficiency virus activity of YK-FH312 (a betulinic acid derivative), a novel compound blocking viral maturation [J]. *Anti-microb Agent Chemother*, 2001, 45(4): 1225-1230.
- [13] Li F, Golia-Gaur R, Salzwedel K, et al. PA-457: A potent HIV inhibitor that disrupts core condensation by targeting a late step in Gag processing [J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2003, 100(23): 13555-13560.
- [14] 李舟,周金培,吴晓明. 白桦酸及其衍生物的研究进展 [J]. 药学进展, 2004, 28(3): 121-125.
- [15] Kim D S H L, Chen Z D, Nguyen V T, et al. A concise semisynthetic approach to betulinic acid from betulin [J]. *Synthetic Commun*, 1997, 27(9): 1607-1612.
- [16] Kashiwada Y, Chiyo J, Ikeshiro Y, et al. 3,28-Di-(dimethylsuccinyl)-betulin isomers as anti-HIV agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2001, 11(2): 183-185.
- [17] Zhu Y M, Shen J K, Wang H K, et al. Synthesis and anti-HIV activity of oleanolic acid derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2001, 11(24): 3115-3118.
- [18] Kashiwada Y, Wang H K. Anti-AIDS agents 30. Anti-HIV activity of oleanolic acid, pomolic acid, and structurally related triterpenoids [J]. *J Nat Prod*, 1998, 61(9): 1090-1095.
- [19] Ma C M, Nakamura N, Miyashiro H, et al. Inhibitory effect of constituents from *Cynomorium songaricum* and related triterpene derivatives on HIV-1 protease [J]. *Chem Pharm Bull*, 1999, 47(2): 141-145.
- [20] Ma C M, Nakamura N, Hattori M. Chemical modification of oleanene type triterpenes and their inhibitory activity against HIV-1 protease dimerization [J]. *Chem Pharm Bull*, 2000, 48(1): 1681-1688.
- [21] Kashiwada Y, Nagao T, Hashimoto A, et al. Anti-HIV activity of 3-O-acyl ursolic derivatives [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(12): 1619-1622.

天然来源萜醌类化合物抗肿瘤活性研究进展

王增涛,金光洙*

(延边大学药学院,吉林 延吉 133000)

摘要:天然来源萜醌类化合物是一类具有明显生物活性的物质,多具有抗肿瘤作用。通过查阅近期国内外文献,综述了天然来源萜醌类抗肿瘤化合物的自然界来源、化合物结构、抗肿瘤作用及其机制,以期为进一步研究与开发提供有价值的参考。

关键词:萜醌;天然产物;抗肿瘤活性

中图分类号:R286.91

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)09-附2-05

Advances in studies on anti-tumor activities of natural naphthoquinone compounds

WANG Zeng-tao, JIN Guang-zhu

(College of Pharmacy, Yanbian University, Yanji 133000, China)

Key words: naphthoquinone; natural products; anti-tumor activity

天然来源萜醌是一类较重要活性成分,在自然界大致分布在 20 科高等植物中,在低等植物中也有分布,少量经天然产物

修饰得到。天然来源萜醌类化合物具有广泛药理活性,尤其抗肿瘤活性以其天然、低毒、高效的特点,备受国内外学者关注。

收稿日期:2008-04-07

基金项目:吉林省科技厅重点项目(20050909)

作者简介:王增涛(1983—),男,山东省日照市人,延边大学药学院硕士研究生,主要从事抗肿瘤药物的研究。

Tel:13514332161 E-mail:wangzengtao2005@126.com

*通讯作者 金光洙 Tel:(0433)2660611 E-mail:gzjin@ybu.edu.cn

1 化学结构及来源

具有抗肿瘤活性的天然来源萘醌类化合物结构主要为

α -(1,4)类型(图1),在自然界中分布较多的科为紫草科、胡桃科、蓝雪科、爵床科等,具体来源见表1。

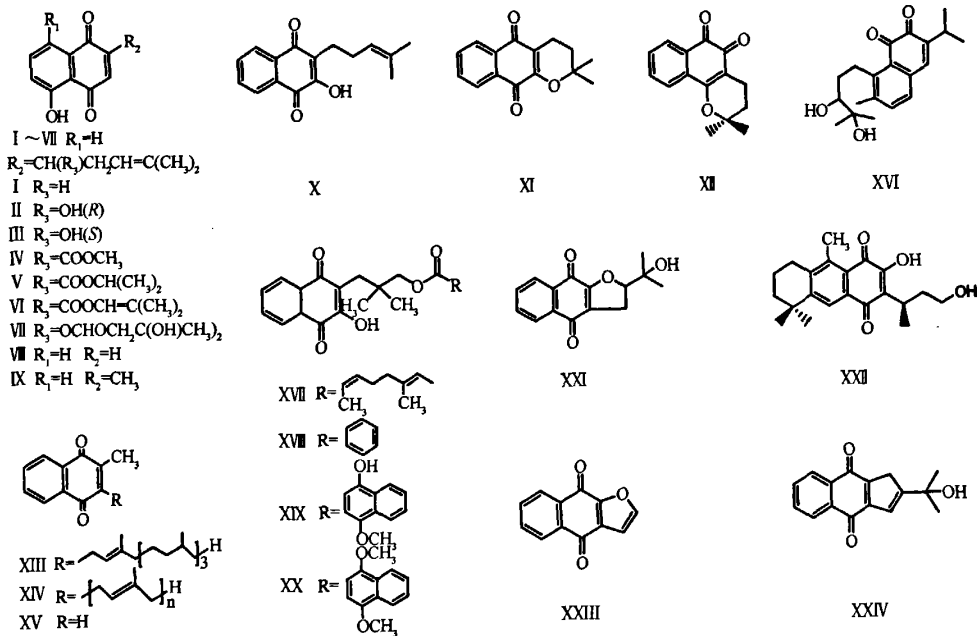


图1 抗肿瘤天然来源萘醌类化合物的结构

Fig. 1 Chemical structures of natural naphthoquinone compounds with antitumor activity

表1 抗肿瘤天然萘醌类化合物的来源

Table 1 Resources of natural naphthoquinone compounds with antitumor activity

编号	化合物名称	来源	文献
I	去氧紫草素(deoxyshikonin)	软紫草、硬紫草、蒙紫草、滇紫草	1,2
II	紫草素(shikonin)	软紫草、硬紫草、蒙紫草、滇紫草	1,2
III	异紫草素(alkannin)	软紫草、硬紫草、蒙紫草、滇紫草	1,2
IV	乙酰紫草素(acetylshikonin)	软紫草、硬紫草、蒙紫草、滇紫草 <i>Lithospermum canescens</i>	1~3
V	异丁酰紫草素(isobutylshikonin)	软紫草、硬紫草、蒙紫草、滇紫草	1,2
VI	β , β' -二甲基丙烯酰紫草素(β , β' -dimethylacrylshikonin, β -HIVS)	软紫草、硬紫草、蒙紫草、滇紫草	2,4
VII	β -羟基异戊酰紫草素(β -hydroxyisovalerylshikonin)	软紫草、硬紫草、蒙紫草、滇紫草	1,2,5
VIII	胡桃醌(juglone)	胡桃、黑胡桃、欧洲胡桃	6,7
IX	蓝雪醌(plumbagin)	蓝花丹、白花丹、茅膏菜、圆叶茅膏菜、鸡娃草、补血草属植物、厚瓣柿	8~10
X	拉帕醌(lapachol)	<i>Tabebuia avellanedae</i> , <i>Diphysa robinoides</i> 、褐色钟花树	11,12
XI	α -拉帕醌(α -lapachone)	<i>Radermachera zyllocarpa</i>	13
XII	β -拉帕醌(β -lapachone)	<i>Tabebuia avellanedae</i>	14
XIII	维生素K ₁	绿叶蔬菜、苜蓿及植物油	15,16
XIV	维生素K ₂	肠道细菌合成	15,17
XV	维生素K ₃	维生素K衍生物	15,18
XVI	鼠尾蚤草辛(salvin)	红根草	19
XVII	白鹤灵芝素C(rhinacanthin C)	爵床科植物	20
XVIII	白鹤灵芝素M(rhinacanthin M)	爵床科植物	21
XIX	白鹤灵芝素N(rhinacanthin N)	爵床科植物	20
XX	白鹤灵芝素Q(rhinacanthin Q)	爵床科植物	20
XXI	火轮树醌(stenocarpoquinone)	红树	22
XXII	埃及鼠尾草酮B(aegyptionone B)	鼠尾草	23
XXIII	白骨壤醌B(avicequinone B)	白骨壤	22,24
XXIV	白骨壤醌C(avicequinone C)	白骨壤	22,24

2 抗肿瘤作用及其机制

2.1 抑制 DNA 拓扑异构酶的活性: DNA 拓扑异构酶 (TOPO) 作为调节 DNA 空间构型动态变化的关键性核内酶, 与 DNA 的功能密切相关, 许多研究资料已证实, DNA 拓扑异构酶抑制剂可诱导细胞凋亡。作为 TOPO- I 抑制剂的 β -拉帕醌^[25], 在近年来引起人们很大的兴趣, 它是从南美洲植物 *Tabebuia avellanedae* 中提取出来的一种萘醌类衍生物, 对结肠癌、卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌等都有较强的抗肿瘤活性^[26]。国外有人专门对 β -拉帕醌和喜树碱抑制 TOPO- I 的机制进行了比较^[27], 发现在人体恶性神经胶质瘤细胞中, β -拉帕醌比喜树碱具有更强烈的细胞毒性, 相比之下, β -拉帕醌可上调 Bax 蛋白的表达, β -拉帕醌为并不稳定 cleavable 复合物, 这也是它们作用机制差异之处。Li 等^[28]在研究中通过交换 DNA 底物、TOPO- I 和拉帕醌的加入顺序, 发现 β -拉帕醌不能抑制酶和底物的结合, 而是直接与 TOPO- I 结合形成复合物, 从而使酶失去与底物结合的机会。此外, 有报道, 紫草素是通过抑制 TOPO- I 而发挥抗肿瘤作用的^[29], 但紫草素不能象蓝雪醌^[30]那样嵌入 DNA 链中, 形成药物-DNA 复合物。唯一得到证实的是有酚羟基存在的萘醌类化合物可与一些二价离子 (Mg^{2+} 、 Zn^{2+}) 产生螯合作用, 使得这类化合物与 TOPO- I 中的某段锌指蛋白区域相结合, 从而抑制酶的活性。而没有酚羟基的萘醌类化合物对 TOPO- I 没有作用。尽管有的化合物虽然与 Zn^{2+} 能很好地结合, 但体外实验却没有 TOPO- I 抑制活性, 这也说明尽管这种螯合作用非常重要, 但不是唯一因素。我国自主研发的国家一类抗癌新药沙尔威辛 (SAL)^[31], 是对红根草活性成分进行结构修饰得到的二萘醌类化合物, 它是一种拓扑异构酶 I 抑制剂, 能够特异地抑制拓扑异构酶 I 介导的负超螺旋 PBR322 解旋, 无论是体内还是体外实验中, 沙尔威辛都对各种血液和固态瘤细胞系表现出潜在的活性, 目前已进入 III 期临床试验。

2.2 诱导肿瘤细胞凋亡: 诱导肿瘤细胞凋亡是天然萘醌类化合物抗肿瘤重要机制之一, 是通过系列死亡信号活化而导致的主动性死亡过程, 它主要是引起细胞核的变化, 包括核固缩凝集、DNA 断裂以及出现凋亡小体等。天然萘醌类化合物很多是通过这一机制来抑制肿瘤。崔越宏等^[32]进行了异紫草素对人胃癌细胞 SGC 7901 凋亡的实验研究, 发现在异紫草素的作用下, 有明显的亚二倍体峰出现, 细胞凋亡率可达 81.69%。Tsujioka 等^[33]对维生素 K₂ 进行了抗肿瘤实验研究, 发现它对骨髓瘤细胞和 B 细胞淋巴瘤细胞很敏感, 通过流式细胞仪检测到细胞大多发生凋亡, 其诱导凋亡的机制是启动了线粒体通路 (内源通路), 释放出细胞色素 C, 而细胞色素 C 可形成活化 caspase 的多蛋白组合物, 中心成分是 Apaf1 和 caspase-9, 其中 Apaf1 可以与细胞色素 C 结合来激活原 caspase-9, 该组合进一步激活 caspase-3、caspase-6 和 caspase-7, 最后内源核酸酶被激活, 核酸裂解, 引起细胞凋亡。

除了作用于诱导凋亡促进因子 caspase 家族外, 天然萘醌类化合物还可通过另一种因子—survivin (存活蛋白) 而发挥诱导肿瘤细胞凋亡的作用。Survivin 是目前发现的最强的

凋亡抑制因子, 是细胞凋亡抑制基因家族中的一个新成员, 主要表达于细胞周期中的 G₂/M 期, 在许多恶性肿瘤组织中均有表达, 主要用于各种恶性肿瘤的研究, 在肿瘤的发生过程中起重要的作用。因此, 以 survivin 为靶点的肿瘤生物学治疗具有巨大的潜在临床应用价值。石亮等^[34]对维生素 K₂ 诱导肝癌细胞 SMMC-7721 凋亡进行了较细致的研究, 发现 Annexin V/P1 双标记法检测在维生素 K₂ (2、5、10、20、25 μ mol/L) 作用 48 h 后, 随着浓度的升高, 细胞凋亡比率 (早期凋亡 + 晚期凋亡) 逐渐增加的同时, 伴随着 SMMC-7721 细胞内 survivin 基因的表达明显下降, 两者呈明显的负相关。K₂ 抑制 SMMC-7721 细胞增殖, 并诱导其发生凋亡, 其作用机制很可能与 survivin 基因表达变化有关。

最近研究报道, β -拉帕醌能够迅速引起人肺癌上皮细胞的凋亡, 尽管机制还不清楚, 但已证实其能降低 p53 蛋白和 NF- κ B 蛋白的表达, 增加细胞色素 C 的释放。此外, 它对前列腺癌细胞、乳腺癌细胞有诱导凋亡作用, 其机制是抑制了 PRB 蛋白的磷酸化, 并影响 p21 基因表达^[35], 目前 β -拉帕醌已进入 II 期临床试验。Siripong 等^[20, 21]发现从泰国爵床科植物灵芝草中提取得到的白鹤灵芝素 C、M、N、Q, 对人宫颈癌 HeLaS3 细胞有诱导凋亡的作用, 电镜下出现核裂现象, 并有亚二倍体峰出现, 初步认为其机制是 caspase-3 蛋白的激活引起。蒋英丽等^[36]发现紫草素可诱导大肠癌 CCL229 细胞凋亡, 并且凋亡细胞的比例与药物浓度和作用时间有一定的相关性。

2.3 抑制蛋白酪氨酸激酶 (protein tyrosine kinase, PTK): 维生素 K 族可通过 PTK 调控不同的转录因子 (Myc、Fos) 产生抗癌作用。维生素 K 结构中的萘醌核通过氧化还原反应产生氧自由基, 触发核转录因子 NK-B 的表达, 通过抑制抗凋亡基因 bcl-2 的表达, 使 bcl-2/box 下降, 线粒体功能受损, 导致细胞死亡^[37]。紫草素也具有抑制 PTK 的作用^[38]。

2.4 影响肿瘤细胞分裂周期及增殖: 影响肿瘤细胞分裂周期及增殖是治疗肿瘤恶化的有效途径, 很多天然萘醌类化合物具有此作用。早在 20 世纪 70 年代就有对蓝雪醌抗肿瘤活性的相关报道, 近年来研究表明, 蓝雪醌能抑制乳癌细胞的增殖, 阻断 Akt/mTOR 的信号通道, 诱发癌细胞 G₂/M 期阻滞及自噬性细胞死亡, 其阻断细胞周期的机制与抑癌因子 p21/WAF1 的表达、细胞周期检测点激酶 Ck2 以及细胞周期蛋白 B1、A、Cdc2 激酶和 Cdc25C 磷酸酶量的改变有关。Hsu 等^[39]对蓝雪醌进行了深入研究, 发现蓝雪醌可诱导非小细胞型肺癌细胞的凋亡, 并阻滞细胞进入 G₂/M 期, 与此同时, 增加了 p21 基因蛋白的表达, 减少了细胞周期蛋白 B1、Cdc2、Cdc25C 的量; 在实验过程中, 当通过 p53 肿瘤抑制基因的显性负效应来阻断蓝雪醌活性时, 可一定程度上促使其诱导细胞凋亡率的降低及肿瘤细胞 G₂/M 期阻滞的消除, 从而可以看出, 蓝雪醌是依赖 p53 基因的调节, 来阻滞肿瘤细胞进入 G₂/M 期。紫草素及其衍生物, 包括去氧紫草素、异丁酰紫草素、 β 、 β' -二甲基丙烯酰紫草素、 β -羟基异戊酰紫草素等都具有抑制肿瘤增殖的作用。从红树植物中提取出来斯特诺卡渡醌也具有较强的抑制肿瘤增殖的作用。

2.5 逆转肿瘤细胞的多药抗药性(multi-drug resistance, MDR):紫草素作为 necroptotic 细胞的一种诱导剂^[40],对癌症化疗,特别是在治疗细胞凋亡机制下产生的抗药耐药性癌症方面有积极的意义。另外,能够有效地杀死多药耐药性细胞系^[41],如 K562/A02、KB/VCR 和 MCF-7/ADR 细胞株,作用明显强于阿霉素(DOX)、长春新碱(VCR)和依托泊苷(VP16)。其抗耐药性机制是通过激活 JNK 激酶使 c-Jun 蛋白磷酸化,磷酸化 c-Jun 促进自身表达,使 mdm-1 基因表达下调,导致细胞凋亡。这是在国际上首次提供直接证据表明转录因子 c-Jun 在 SAL 下调 mdm-1 基因表达和诱导凋亡过程中起着关键作用。Gotoh 等^[42]从白鹤灵芝醇提取物中得到的白鹤灵芝素 C 对多药耐药亚系 Hvr100-6 细胞显示明显的抗肿瘤活性。

2.6 抑制肿瘤血管形成:Kung 等^[43]对 β -拉帕醌体外抑制血管生成进行了研究,从人体血管内皮细胞、Eahy926 细胞和人脐静脉内皮细胞中, β -拉帕醌可诱导血管内皮细胞死亡,且环鸟苷酸水平和线粒体膜电位降低,蛋白酶和半胱天冬酶被激活。Pietrosiuk 等^[44]实验发现乙酰紫草素(200 μ g)可抑制 Balb/c 小鼠肉瘤血管的生成。

2.7 直接的细胞毒作用:Moein 等^[23]发现埃及鼠尾草酮 B 对肿瘤细胞株有轻度的细胞毒作用。另外,有实验证实 β 、 β -二甲基丙烯酰紫草素在对小鼠白血病 L1210 细胞株具有明显的细胞毒作用,且该作用强于紫草素^[45]。

2.8 抑制肿瘤细胞的黏附、侵袭及转移:王艳红等^[46]就维生素 K₂ 对人肝癌细胞的抗黏附、抗侵袭作用进行了较深入的研究,在体外细胞基质黏附试验中,发现随维生素 K₂ 浓度的增加,细胞黏附抑制率亦增加,当浓度达 100 μ mol/L 时,细胞对纤连蛋白的黏附抑制率达到 69.9%;在体外细胞侵袭试验中,维生素 K₂ 侵袭抑制率为 57.5%。作用机制是维生素 K₂ 能增强细胞内的蛋白激酶 A(PKA)的活性,通过激活 PKA 和 MAPK 介导的信号传导通路,进而抑制肝癌细胞的增殖和侵袭。Monks 等^[47]对胡桃醌的抗肿瘤作用进行了相关的研究,结果显示,胡桃醌能够非常有效地控制乳头状瘤向恶性肿瘤的转化。

3 结语

目前萘醌类化合物的研究主要集中在紫草素类、 β -拉帕醌及沙尔威辛等,它们具有广泛的抗肿瘤活性和多种抗肿瘤作用机制,不仅抑制肿瘤细胞的生长,诱导其凋亡,还可抑制拓扑异构酶 I 的活性,对肿瘤血管的形成也有抑制作用,并且沙尔威辛还具有抗多药耐药作用,增加了肿瘤治疗的适应症,它们对肠癌、卵巢癌、宫颈癌、膀胱癌、前列腺癌、乳腺癌、肺癌、肝癌、胃癌、骨髓癌等都有治疗作用。因此,在抗肿瘤领域,开发天然来源萘醌类化合物具有广阔的应用前景和重要意义。

参考文献:

[1] 宋振玉,周同惠,方超程,等. 中草药现代研究 [M]. 北京:人民卫生出版社,1996.
[2] 刘鲁明,杨宇飞. 肿瘤科中西药物手册 [M]. 北京:人民卫生出版社,2003.

[3] Pietrosiuk A, Furmanowa M, Skopiniska-Rózewsha E, et al. The effect of acetylshikonin isolated from *Lithospermum canescens* roots on tumor-induced cutaneous angiogenesis [J]. *Arch Pharm Res*, 2005, 28(4): 400-403.
[4] Gaddipati J P, Mani H, Shefali Rja K, et al. Inhibition of growth and regulation of IGFs and VEGF in human prostate cancer cell lines by shikonin analogue 93/637 (SA) [J]. *Anticancer Res*, 2000, 20(4): 2547-2598.
[5] Hashimoto S, Xu M, Masuda Y, et al. Bata-hydroxyisovalerylshikonin inhibits the cell growth of various cancer cell lines and induces apoptosis in leukemia HL-60 cells through a mechanism different from those of Fas and etoposide [J]. *J Biochem*, 1999, 125(1): 17-22.
[6] Von Kiparski G R, Lee L S, Gillespie A R. Occurrence and fate of the phytotoxin juglone in alley soils under black walnut trees [J]. *J Environ Qual*, 2007, 36(3): 709-725.
[7] Colaric M, Veberic R, Solar A, et al. Phenolic acids, syringaldehyde, and juglone in fruits of different cultivars of *Juglans regia* L. [J]. *J Agric Food Chem*, 2005, 53(16): 6390-6395.
[8] 张倩睿,梅之南,杨光忠,等. 白花丹化学成分的研究 [J]. 中药材, 2007, 30(5): 558-617.
[9] Babula P, Mikelova R, Adam V, et al. Using of liquid chromatography coupled with diode array detector for determination of naphthoquinones in plants and for investigation of influence of pH of cultivation medium on content of plumbagin in *Dionaea muscipula* [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2006, 842(1): 28-62.
[10] Dzoyem J P, Tangmouo J G, Lontsi D, et al. In vitro antifungal activity of extract and plumbagin from the stem bark of *Diospyros crassiflora* Hiern (Ebenaceae) [J]. *Phytother Res*, 2007, 21(7): 671-674.
[11] Sagrero-nieves L. Isolation of lapachol from *Diphysa robinoides* [J]. *J Nat Prod*, 1986, 49(3): 547.
[12] Pereira E M, Machado T B, Leal I C, et al. *Tabebuia avellanae* naphthoquinones: activity against methicillin-resistant staphylococcal strains, cytotoxic and in vivo dermal irritability analysis [J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2006, 5:5.
[13] Shetgiri N P, Kokitkar S V, Sawant S N. *Radermachera zylcarpa*: the highly efficient source of lapachol and synthesis of its derivatives [J]. *Acta Pol Pharm*, 2001, 58(2): 133-137.
[14] Choi Y H, Kang H S, Yoo M A. Suppression of human prostate cancer cell growth by beta-lapachone via down-regulation of pRB phosphorylation and induction of Cdk inhibitor p21(WAF1/CIP1) [J]. *J Biochem Mol Biol*, 2003, 36(2): 223-231.
[15] 王伟群,李菁菁. 维生素 K 的发现和研究的 [J]. 化学教育, 2006(2): 64-65.
[16] Thane C W, Bolton-Smith C, Coward W A, et al. Comparative dietary intake and sources of phyloquinone (vitamin K1) among British adults in 1986-7 and 2000-1 [J]. *Br J Nutr*, 2006, 96(6): 1105-1119.
[17] 邹志强,符诗聪,刘忠厚. 维生素 K₂ 的研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2005, 11(3): 389-392.
[18] von Ardenne M, Reitnauer P G, Rieger F. The pharmacokinetics of vitamin K3-sodium bisulfite as a thermal sensitizer for cancer cells [J]. *Arch Geschwulstforsch*, 1967, 30(4): 284-306.
[19] Miao Z H, Tong L J, Zhang J S, et al. Characterization of salicine-resistant lung adenocarcinoma A549/SAL cell line

- [J]. *Int J Cancer*, 2004, 110(5): 627-658.
- [20] Siripong P, Yahuaifai J, Shimizu K, *et al.* Antitumor activity of liposomal naphthoquinone esters isolated from Thai medicinal plant; *Rhinacanthus nasutus* KURZ [J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(11): 2279-2361.
- [21] Kongkathip N, Luangkamin S, Kongkathip B, *et al.* Synthesis of novel rhinacanthins and related anticancer naphthoquinone esters [J]. *J Med Chem*, 2004, 47(18): 4427-4464.
- [22] Han L, Huang X, Dahse H M, *et al.* Unusual naphthoquinone derivatives from the twigs of *Avicennia marina* [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(6): 923-929.
- [23] Moein M R, Pawar R S, Khan S I, *et al.* Antileishmanial, antiparasmodial and cytotoxic activities of 12, 16-dideoxy aegyptinone B from *Zhumeria majdae* Rech. f. & Wendelbo [J]. *Phytother Res*, 2008, 22(3): 283-287.
- [24] Ito C, Katsuno S, Kondo Y, *et al.* Chemical constituents of *Avicennia alba*. Isolation and structural elucidation of new naphthoquinones and their analogues [J]. *Chem Pharm Bull*, 2000, 48(3): 339-381.
- [25] Dgrassi F, De Salvia R, Berghella L, *et al.* The production of chromosomal alterations by beta-lapachone, an activator of topoisomerase [J]. *Mutat Res*, 1993, 288(2): 263-269.
- [26] Choi Y H, Kim M J, Lee S Y, *et al.* Phosphorylation of p53, induction of Bax and activation of caspases during beta-lapachone-mediated apoptosis in human prostate epithelial cells [J]. *Int J Oncol*, 2002, 21(6): 1293-1301.
- [27] Weller M, Winter S, Schmidt C, *et al.* Topoisomerase-I inhibitors for human malignant glioma; differential modulation of p53, p21, bax and bcl-2 expression and of CD95-mediated apoptosis by camptothecin and beta-lapachone [J]. *Int J Cancer*, 1997, 73(5): 707-720.
- [28] Li C J, Averboukh L, Pardee A B. β -Lapachone, a novel DNA topoisomerase I inhibitor with a mode of action different from camptothecin [J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(30): 22463-22468.
- [29] Plyta Z F, Li T, Papageorgiou V P, *et al.* Inhibition of topoisomerase I by naphthoquinone derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1998, 8(23): 3385-3390.
- [30] Kawiak A, Piosik J, Stasiłojc G, *et al.* Induction of apoptosis by plumbagin through reactive oxygen species-mediated inhibition of topoisomerase I [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2007, 223(3): 267-342.
- [31] 罗志国, 冯奉仪. 新型抗肿瘤药物拓扑异构酶 I 抑制剂沙尔威辛的临床前研究 [J]. *中国新药杂志*, 2005, 14(2): 76-79.
- [32] 崔越宏, 刘天舒, 董武, 等. 紫草素抑制胃癌细胞增殖、黏附及诱导凋亡 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2006, 15(6): 353-356.
- [33] Tsujioka T, Miura Y, Otsuki T, *et al.* The mechanisms of vitamin K2-induced apoptosis of myeloma cells [J]. *Haematologica*, 2006, 91(5): 613-621.
- [34] 石亮, 林向阳, 陈晓东, 等. 维生素 K3 诱导肝癌细胞 SMMC-7721 凋亡及 survivin 基因表达的变化 [J]. *临床检验杂志*, 2007, 25(3): 189-191.
- [35] Choi Y H, Kang H S, Yoo M A, *et al.* Suppression of human prostate cancer cell growth by beta-lapachone via down-regulation of PRB phosphorylation and induction to Cdk inhibitor P21 (WAF1/CIP1) [J]. *Biochem Mol Biol*, 2003, 36(2): 223-231.
- [36] 蒋英丽, 宋今丹. 新疆紫草素诱导人大肠癌细胞的凋亡 [J]. *癌症*, 2001, 20(12): 1355-1358.
- [37] Lamson D M, Plaza S M. The anticancer effects of vitamin K [J]. *Altern Med Res*, 2003, 8(3): 303-318.
- [38] Masuda Y, Nishida A, Hori K, *et al.* β -hydroxyisovalerylshikonic acid induces apoptosis in human leukemia cells by inhibiting the activity of a polo-like kinase 1 (PLK1) [J]. *Oncogene*, 2003, 22(7): 1012-1023.
- [39] Hsu Y L, Cho C Y, Kuo P L, *et al.* Plumbagin (5-hydroxy-2-methyl-1, 4-naphthoquinone) induces apoptosis and cell cycle arrest in A549 cells through p53 accumulation via c-Jun NH2-terminal kinase-mediated phosphorylation of serine 15 *in vitro* and *in vivo* [J]. *Pharmacol Exp Ther*, 2006, 318(2): 484-573.
- [40] Hu X, Han W, Li L, *et al.* Targeting the weak point of cancer by induction of necroptosis [J]. *Autophagy*, 2007, 3(5): 490-491.
- [41] Miao Z H, Tang T, Zhang Y X, *et al.* Cytotoxicity, apoptosis induction and downregulation of MDR-1 expression by the anti-topoisomerase II agent, salvicine, in multidrug-resistant tumor cells [J]. *Int J Cancer*, 2003, 106(1): 108-112.
- [42] Gotoh A, Sakaeda T, Kimura T, *et al.* Antiproliferative activity of *Rhinacanthus nasutus* (L.) Kurz extracts and the active moiety, Rhinacanthin C [J]. *Biol Pharm Bull*, 2004, 27(7): 1070-1073.
- [43] Kung H N, Chien C L, Chau G Y, *et al.* Involvement of NO/cGMP signaling in the apoptotic and anti-angiogenic effects of beta-lapachone on endothelial cells *in vitro* [J]. *J Cell Physiol*, 2007, 211(2): 522-553.
- [44] Pietrosiuk A, Furmanowa M, Skopiniska-Rózewska E, *et al.* The effect of acetylshikonic acid isolated from *Lithospermum canescens* roots on tumor-induced cutaneous angiogenesis [J]. *Acta Pol Pharm*, 2004, 61(5): 379-460.
- [45] Kundakovic T, Fokialakis N, Dobric S, *et al.* Evaluation of the anti-inflammatory and cytotoxic activities of naphthazarine derivatives from *Onosma leptantha* [J]. *Phytomedicine*, 2006, 13(4): 290-293.
- [46] 王艳红, 刘银坤, 叶胜龙, 等. 维生素 K2 对肝细胞癌细胞的黏附和抗侵袭作用 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2004, 26(12): 220.
- [47] Moks T J, Walker S E, Flynn L M, *et al.* Epidermal ornithine decarboxylase induction and mouse skin tumor promotion by quinines [J]. *Carcinogenesis*, 1990, 11(10): 1795-1801.

天然来源萘醌类化合物抗肿瘤活性研究进展

作者: 王增涛, 金光洙, WANG Zeng-tao, JIN Guang-zhu
作者单位: 延边大学药学院, 吉林, 延吉, 133000
刊名: 中草药 ISTIC PKU
英文刊名: CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS
年, 卷(期): 2008, 39(9)
被引用次数: 5次

参考文献(47条)

1. 宋振玉;周同惠;方起程 中草药现代研究 1996
2. 刘鲁明;杨宇飞 肿瘤科中西药物手册 2003
3. Pietrosiuk A;Furmanowa M;Skopiniska-R(o)zewsha E [The effect of acetylshikonin isolated from Lithospermum canescens roots on tumor-induced cutaneous angiogenesis](#)[外文期刊] 2005(04)
4. Gaddipati J P;Mani H;Shefali Rja K [Inhibition of growth and regulation of IGFs and VEGF in human prostate cancer cell lines by shikonin analogue 93/637\(SA\)](#) 2000(04)
5. Hashimoto S;Xu M;Masuda Y [Bata-hydroxyisovalerylshikonin inhibits the cell growth of various cancer cell lines and induces apoptosis in leukemia HL-60 cells through a mechanism different from those of Fas and etoposide](#) 1999(01)
6. Von Kiparski G R;Lee L S;Gillespie A R [Occurrence and fate of the phytotoxin juglone in alley soils under black walnut trees](#)[外文期刊] 2007(03)
7. Colarie M;Veberic R;Solar A [Phenolic acids, syringaldehyde, and jnglone in fruits of different cultivars of Juglans regia L](#)[外文期刊] 2005(16)
8. 张倩馨;梅之南;杨光忠 白花丹化学成分的研究[期刊论文]-[中药材](#) 2007(05)
9. Babula P;Mikelova R;Adam V [Using of liquid chromatography coupled with diode array detector for determination of naphthoquinones in plants and for investigation of influence of pH of cultivation medium on content of plumbagin in Dionaea muscipula](#)[外文期刊] 2006(01)
10. Dzoyem J P;Tangmouo J G;Lontsi D [In vitro antifungal activity of extract and plumbagin from the stem bark of Diospyros crassiflora Hiern\(Ebenaceae\)](#)[外文期刊] 2007(07)
11. Sagrero-nieves L [Isolation of lapachol from Diphysa robinoides](#)[外文期刊] 1986(03)
12. Pereira E M;Machado T B;Leal I C [Tabebuia avellaneda naphthoquinones:activity against methicillinresistant staphylococcal strains, cytotoxic and in vivo dermal irritability analysis](#)[外文期刊] 2006
13. Shetgiri N P;Kokitkar S V;Sawant S N [Radermachera zylocarpa:the highly efficient source of lapachol and synthesis of its derivatives](#) 2001(02)
14. Choi Y H;Kang H S;Yoo M A [Suppression of human prostate cancer cell growth by beta-lapachone via downregulation of pRB phosphorylations and induction of Cdk inhibitor p21\(WAF1/CIP1\)](#) 2003(02)
15. 王伟群;李菁菁 维生素K的发现和研究[期刊论文]-[化学教育](#) 2006(02)
16. Thane C W;Bolton-Smith C;Coward W A [Comparative dietary intake and sources of phylloquinone\(vitamin KI\)among British adults in 1986-7 and 2000-1](#)[外文期刊] 2006(06)
17. 邹志强;符诗聪;刘忠厚 维生素K2的研究进展[期刊论文]-[中国骨质疏松杂志](#) 2005(03)

18. [yon Ardenne M;Reitnauer P G;Rieger F The pharmacokinetics of vitamin K3-sodium bisulfite as a thermal sensitizer for cancer cells 1967\(04\)](#)
19. [Miao Z H;Tong L J;Zhang J S Characterization of salvicine-resistant lung adenocarcinoma A549/SAL cell line\[外文期刊\] 2004\(05\)](#)
20. [Siripong P;Yahuafai J;Shimizu K Antitumor activity of liposomal naphthoquinone esters isolated from Thai medicinal plant:Rhinacanthus nasutus KURZ\[外文期刊\] 2006\(11\)](#)
21. [Kongkathip N;Luangkamin S;Kongkathip B Synthesis of novel rhinacanthina and related anticancer naphthoquinone esters\[外文期刊\] 2004\(18\)](#)
22. [Han L;Huang X;Dahse H M Unusual naphthoquinone derivatives from the twigs of Avicennia marina\[外文期刊\] 2007\(06\)](#)
23. [Moein M R;Pawar R S;Khan S I Antileishmanial, antiparasmodial and cytotoxic activities of 12, 16-dideoxyaegyptinone B from Zhumeria majdae Rech. f. & Wendelbo\[外文期刊\] 2008\(03\)](#)
24. [Ito C;Katsuno S;Kondo Y Chemical constituents of Avicennia alba. Isolation and structural elucidation of new naphthoquinones and their analogues 2000\(03\)](#)
25. [Dgrassi F;De Salvia R;Berghella L The production of chromosomal alterations by beta-lapachone, an activator of topoisomerase\[外文期刊\] 1993\(02\)](#)
26. [Choi Y H;Kim M J;Lee S Y Phosphorylation of p53, induction of Bax and activation of caspases during betalapachone-mediated apoptosis in human prostate epithelial cells 2002\(06\)](#)
27. [Weller M;Winter S;Schmidt C Topoisomerase- I inhibitors for human malignant glioma: differential modulation of p53, p21, bax and bcl-2 expression and of CD95 mediated apoptosis by camptothecin and beta-lapachone\[外文期刊\] 1997\(05\)](#)
28. [Li C J;Averboukh L;Pardee A B \$\beta\$ -Lapachone, a novel DNA topoisomerase I inhibitor with a mode of action different from camptothecin 1993\(30\)](#)
29. [Plyta Z F;Li T;Papageorgiou V P Inhibition of topoisomerase I by naphthoquinone derivatives\[外文期刊\] 1998\(23\)](#)
30. [Kawiak A;Piosik J;Stasiol G Induction of apoptosis by plumbagin through reactive oxygen species-mediated inhibition of topoisomerase I \[外文期刊\] 2007\(03\)](#)
31. [罗志国;冯奉仪 新型抗肿瘤药物拓扑异构酶 I 抑制剂沙尔威辛的临床前研究\[期刊论文\]-中国新药杂志 2005\(02\)](#)
32. [崔越宏;刘天舒;董武 紫草素抑制胃癌细胞增殖、黏附及诱导凋亡\[期刊论文\]-中国临床药理学杂志 2006\(06\)](#)
33. [Tsujioka T;Miura Y;Otsuki T The mechanisms of vitamin K2-induced apoptosis of myeloma cells\[外文期刊\] 2006\(05\)](#)
34. [石亮;赖向阳;陈晓东 维生素K3诱导肝癌细胞SMMC-7721凋亡及survivin基因表达的变化\[期刊论文\]-临床检验杂志 2007\(03\)](#)
35. [Choi Y H;Kang H S;Yoo M A Suppression of human prostate cancer cell growth by beta-lapachone via downregulation of PRB phosphorylation and induction of Cdk inhibitor P21\(wAF1/CIP1\) 2003\(02\)](#)
36. [蒋英丽;宋今丹 新疆紫草素诱导人大肠癌细胞的凋亡 2001\(12\)](#)
37. [Lamson D M;Plaza S M The anticancer effects of vitamin K 2003\(03\)](#)

38. [Masuda Y;Nishida A;Hori K \$\beta\$ -hydroxyisovalerylshikonin induce apoptosis in human leukemia cells by inhibiting the activity of a polo-like kinase 1 \(PLK1\)](#) [外文期刊] 2003(07)
39. [Hsu Y L;Cho C Y;Kuo P L Plumbagin\(5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone\) induces apoptosis and cell cycle arrest in A549 cells through p53 accumulation via c-Jun NH2-terminal kinase-mediated phosphorylation at serine 15 in vitro and in vivo](#) [外文期刊] 2006(02)
40. [Hu X;Han W;Li L Targeting the weak point of cancer by induction of necroptosis](#) 2007(05)
41. [Miao Z H;Tang T;Zhang Y X Cytotoxicity, apoptosis induction and downregulation of MDR-1 expression by the anti-topoisomerase I agent, salvicine, in multidrug-resistant tumor cells](#) [外文期刊] 2003(01)
42. [Gotoh A;Sakaeda T;Kimura T Antiproliferative activity of Rhinacanthus nasutus\(L.\) Kurz extracts and the active moiety, Rhinacanthin C](#) [外文期刊] 2004(07)
43. [Kung H N;Chien C L;Chau G Y Involvement of NO/cGMP signaling in the apoptotic and anti-angiogenic effects of beta-lapachone on endothelial cells in vitro](#) [外文期刊] 2007(02)
44. [Pietrosiuk A;Furmanowa M;Skopiniska-R6zewska E The effect of acetylshikonin isolated from Lithospermum canescens roots on tumor-induced cutaneous angiogenesis](#) 2004(05)
45. [Kundakovic T;Fokialakis N;Dobric S Evaluation of the anti-inflammatory and cytotoxic activities of naphthazarine derivatives from Onosma leptantha](#) [外文期刊] 2006(04)
46. [王艳红;刘银坤;叶胜龙 维生素K2对人肝癌细胞的抗黏附和抗侵袭作用](#) [期刊论文]-[中华肿瘤杂志](#) 2004(12)
47. [Moks T J;Walker S E;Flynn L M Epidermal ornithine decarboxylase induction and mouse skin tumor promotion by quinines](#) [外文期刊] 1990(10)

本文读者也读过(3条)

1. [李玮. 李岩. 夏爱华 高效液相法测定胡桃楸树皮中胡桃醌的含量](#) [会议论文]-2009
2. [管鹏健. 徐德锋. 李绍顺 萘醌类化合物抗肿瘤活性研究进展](#) [期刊论文]-[中国药物化学杂志](#) 2004, 14(4)
3. [冯超. 薛飞群. FENG Chao. XUE Fei-qun 天然产物Deoxyfrenolicin和Frenolicin B的全合成研究进展](#) [期刊论文]-[合成化学](#) 2007, 15(2)

引证文献(5条)

1. [李芳. 康前进. 姚晓玲. 李妍妍. 魏茂龙. 曹勇. 林双君. 白林泉. 马伟. 邓子新 基于化学遗传学筛选产萘醌类化合物内生放线菌](#) [期刊论文]-[微生物学报](#) 2012(4)
2. [高飞飞. 罗金岳. 阙晨曦 6-\(4-甲基-3-戊烯基\)-5,8-二氢-1,4-萘二酚的合成研究](#) [期刊论文]-[林产化学与工业](#) 2012(4)
3. [李聪. 陈雯. 张明晓 5-硝基-1,4-萘醌在玻碳电极上的电化学行为研究](#) [期刊论文]-[化学研究与应用](#) 2011(11)
4. [罗金岳. 高飞飞. 海维 5,5-二甲基-5,6,7,8,9,10-六氢萘二酚二乙酸酯的合成研究](#) [期刊论文]-[南京师大学报\(自然科学版\)](#) 2012(2)
5. [王建. 刘玮炜. 周再伟. 秦玉. 杨昶 2,5-二\(氨基\)-1,4-萘醌类化合物的简易合成](#) [期刊论文]-[化学试剂](#) 2012(12)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200809050.aspx