

- [36] Hua H, Peng J, Fronczek F R, *et al.* Crystallographic and NMR studies of antiinfective tricyclic guanidine alkaloids from the sponge *Monanchora unguifera* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12: 6461-6464.
- [37] Lindsay B S, Christiansen H C, Copp B R. Structural studies of cytotoxic marine alkaloids: synthesis of novel ring-E analogues of ascididemin and their *in vitro* and *in vivo* biological evaluation [J]. *Tetrahedron*, 2000, 56: 497-505.
- [38] Tabopda T K, Ngoupayo J, Liu J, *et al.* Bioactive aristolactams from *Piper umbellatum* [J]. *Phytochemistry*, 2008, 69: 1726-1731.
- [39] 许晏, 王松, 朱明, 等. 去氢骆驼蓬碱体外杀菌作用的研究 [J]. *新疆医科大学学报*, 2003, 26(3): 252-253.
- [40] Arnone A, Bava A, Fronza G, *et al.* Convavine, and unusual diterpenic alkaloid produced by the fungus *Clitocybe concave* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, 46: 8037-8039.

天然抗肿瘤药物研究进展

张靖^{1,2}, 杨柳², 高文远²

(1. 中国医学科学院 北京协和医学院 药物研究所, 北京 100050; 2. 天津大学 药物科学与技术学院, 天津 300072)

摘要:天然药物在抗肿瘤药物的研究中占有相当大的比例。天然药物除通过抑制增殖或诱导凋亡等直接作用于肿瘤细胞外, 还通过免疫调节、抑制转移等间接调节诱导肿瘤细胞死亡。对近几年来广泛研究的天然抗肿瘤药物按照作用方式进行分类, 具有直接杀伤作用的天然药物主要介绍 DNA 拓扑异构酶抑制剂、蛋白激酶 C 抑制剂、细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂、端粒酶抑制剂、微管抑制剂、DNA 干扰剂等; 间接调节作用的天然药物则主要对免疫调节剂、抑制转移剂进行总结。

关键词:天然药物; 抗肿瘤; 拓扑异构酶; 免疫调节剂

中图分类号:R284 **文献标识码:**A **文章编号:**0253-2670(2010)06-附1014-07

Advances in studies on natural antitumor drugs

ZHANG Jing^{1,2}, YANG Liu², GAO Wen-yuan²

(1. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China; 2. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Key words: natural drugs; antitumor; topoisomerase; immunomodulator

随着生命科学研究的飞速发展, 人们对肿瘤机制的研究不断深入, 肿瘤细胞内信号转导、细胞周期调控、细胞凋亡、血管生成以及细胞转移、浸润等各种基本过程正在被逐步阐明, 许多抗肿瘤药物随之研发, 其中对天然药物的研究占有相当大的比例。这些天然药物除通过抑制增殖或诱导凋亡等直接杀伤外, 还通过免疫调节、抑制转移等间接调节作用于肿瘤细胞。本文按照药物的作用方式对近几年来广泛研究的天然抗肿瘤药物进行总结。

1 直接杀伤作用的天然药物

1.1 DNA 拓扑异构酶抑制剂: DNA 拓扑异构酶作为一种重要核酶, 在 DNA 复制、转录及染色体解离等方面起着非常重要的作用。根据其对于 DNA 作用方式的不同, 分为 DNA 拓扑异构酶 I 和 DNA 拓扑异构酶 II, 前者作用于 DNA 单链, 后者则是 DNA 双链。研究发现, 肿瘤细胞的拓扑异构酶活性往往高于正常体细胞。目前, DNA 拓扑异构酶抑制研究较多的是喜树碱 (camptothecin) 和鬼臼毒素 (podo-

phyllotoxin), 结构见图 1。

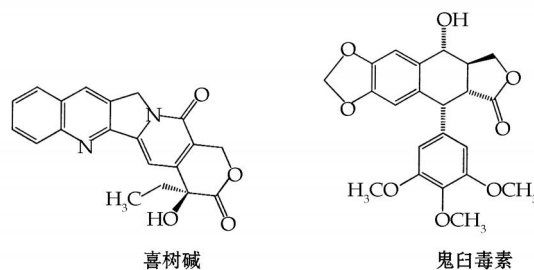


图 1 DNA 拓扑异构酶抑制剂

Fig. 1 DNA Topoisomerase inhibitors

喜树碱来源于珙桐科植物喜树 *Camptotheca acuminata* Decne., 是一种喹啉生物碱, 作用于 DNA 拓扑异构酶 I, 特异性地抑制 DNA 拓扑异构酶 I 的活性, 从而干扰 DNA 的结构和功能, 使 DNA 链断裂, 产生积聚, 以致癌细胞停止分裂而死亡。喜树碱属细胞周期非特异性药物, 抗癌谱广。20

①收稿日期: 2010-01-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30873378)

作者简介: 张靖 (1972—), 女, 吉林省长春人, 助理研究员, 在读博士, 主要从事新药科研工作及项目管理。

Tel: (010) 88225160 E-mail: jingzhang.2009@yahoo.com.cn

*通讯作者: 高文远 E-mail: pharmgao@tju.edu.cn

世纪 90 年代中期,其两个类似物 topotecan 和 irinotecan 获得 FDA 批准用于治疗卵巢癌、肺癌、乳腺癌和结肠癌^[1,2]。

鬼臼毒素来源于小檗科植物鬼臼 *Podophyllum emodi* Wall., 作用于拓扑异构酶 II, 抑制细胞有丝分裂, 从而导致 DNA 链破坏。其适用于小细胞肺癌、急性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病、恶性淋巴瘤、睾丸瘤等肿瘤的治疗。临床表明, 鬼臼毒素辅助注射甲氨蝶呤在治疗多发性骨髓瘤上和与顺铂联用治疗神经胚细胞瘤上效果都非常显著^[3]。

1.2 蛋白激酶 C 抑制剂: 蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 是由多种密切相关的亚型组成的丝氨酸/苏氨酸激酶。正常情况下, PKC 处于失活状态, 当受到外界刺激时, PKC 被激活, 使多种蛋白的丝氨酸和苏氨酸发生磷酸化, 从而调节细胞增殖、分化、凋亡等生命过程。近几年, 研究较多的 PKC 抑制剂有苔藓虫素-1 (bryostatin-1) 和 calphostin C (UCN-1028c), 结构式见图 2。

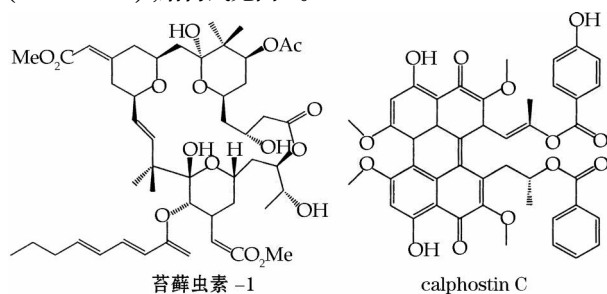


图 2 蛋白激酶 C 抑制剂

Fig. 2 PKC Inhibitors

苔藓虫素-1 是 1982 年 Pettit 等从苔藓动物总合草苔虫 *Bugula neritina* L. 中分离得到的一种大环内酯类化合物, 通过与蛋白激酶结合, 刺激蛋白质磷酸化, 抑制 DNA 合成。苔藓虫素-1 主要用于白血病、肺癌、前列腺癌和非霍奇金淋巴瘤的治疗。在已完成的多个 I II 期临床试验 (如白血病、卵巢癌、淋巴瘤等) 中, 苔藓虫素-1 显示出良好的疗效, 具有毒性低、耐受性好及无骨髓抑制等特点^[4,5]; 并与其他抗癌药物如克拉屈滨、氟达拉滨有很好的协同效应^[6]。目前, 正在进行与顺铂、长春新碱和紫杉醇的联合用药 I 期临床试验。

Calphostin C 是从枝孢菌 *Cladosporina* sp. 分离出的二萜萜苯醌代谢物, 作用于 cPKC/ nPKC 亚类调节结构域, 选择性抑制 PKC 活性。其主要用于治疗各种淋巴白血病、人类胶质瘤、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、试验表明, 其促凋亡能力不依赖遗传背景、体内恶性潜能以及 p53 存在状态; 在不足以引起凋亡的浓度下, 其能增强其他药物对凋亡的诱导作用并增加多种抗肿瘤药物的细胞毒性^[7]。

莱菔硫烷为异硫代氰酸盐衍生物, 广泛存在于十字花科植物中, 研究发现, 莱菔硫烷能诱导人肝癌 Hep G2 细胞凋亡, 这一过程与阻断 p38MAPK 途径有关^[8]。

1.3 细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂: 细胞周期进程是一种非常复杂和精细调节的过程, 结果引起细胞分化、生长或程序性死亡。该过程由环境信号严格调节, 结果导致细胞周期蛋白依赖激酶 (cyclin dependent kinase, CDKs) 激活, 其激活

由活化周期素 (cyclin) 和细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂 (cyclin dependent kinase inhibitors, CDKIs) 控制。CDKs 成员有 CDK1~CDK9, 其中 CDK1~CDK7 与 cyclin 组成的复合物可推动细胞跨越细胞周期各时间, 使细胞完成由 G₁-S-G₂-M 各期的转换, 在细胞分裂增殖的调控处于核心地位。多数恶性肿瘤存在细胞周期信号转导因子异常, CDKs 活性改变, 细胞周期失控, 不能有效监控 DNA 合成的完整性以及 DNA 损伤修复机制不全。近来, 研究较多的 CDKs 抑制剂主要有苦参碱 (matrine) 和靛玉红 (indirubin), 结构式见图 3。

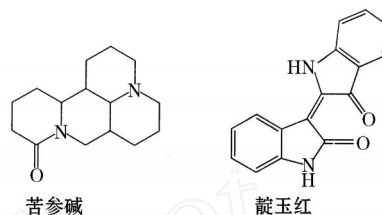


图 3 细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂

Fig. 3 CDKs Inhibitors

苦参碱来源于豆科槐属植物苦参 *Sophora flavescens* Ait.、苦豆子 *S. alopecuroides* L. 等。一定浓度范围内, 对 HT29 细胞增殖抑制呈量效关系; 同时, 可使甲胎蛋白 (AFP)、增殖细胞抗原 (PCNA) 分裂指数降低, 抑制 K562 细胞的增殖, 用直接杀伤的方式来影响 K562 细胞的代谢, 抑制肿瘤细胞增殖^[9]。苦参碱体外能诱导肝癌 BEL-7402 细胞自吞噬和自噬性死亡^[10]。

靛玉红来源于豆科植物木蓝 *Indigofera tinctoria* L., 与 ATP 竞争 CDKs 激酶的催化位点, 抑制肿瘤细胞 DNA 生物合成; 其主要用于治疗慢性粒细胞白血病。实验表明, 靛玉红对动物移植性肿瘤表现出中等强度的抑制作用。通过 sc 或 ip 靛玉红, 对大鼠 W256 癌肉瘤抑制率为 47%~58%, 其 ip 化疗指数为 2.23, ig 仅为 23%~33%; 对 C57BL 系小鼠 Lweis 肺癌抑制率为 43%, 但对小鼠淋巴细胞白血病 L1212、P388、L1210 等没有明显抑制作用^[11]。

此外, 从深红色海藻中分离出的藻红蛋白对人宫颈癌 HeLa 细胞的生长有显著抑制作用, 它能将细胞周期阻滞在 G₂/M 期, 从而抑制细胞增殖并诱导凋亡^[12]。

1.4 端粒酶抑制剂: 端粒是真核细胞染色体末端的特有结构, 正常情况下随细胞分裂而缩短, 与染色体稳定性有直接关系, 它的长度决定细胞增殖能力和寿命。端粒酶是一种能延长端粒末端的核糖核酸蛋白酶, 早在 1994 年 Kim 发现端粒酶活性与恶性肿瘤关系后, 端粒酶的研究引起科学家极大的兴趣。近年来研究表明, 大多数恶性肿瘤有端粒酶表达, 而大部分正常组织没有, 肿瘤细胞及一些增殖活跃的细胞由于端粒酶的激活持续维持了端粒长度而延长细胞存活时间, 从而进一步证明了端粒酶激活与恶性肿瘤形成的密切关系。虽然端粒酶抑制剂的研究还处于实验阶段, 但由于抗端粒酶治疗具有广谱、高效、低毒的特点, 使得其具有很好的临床应用前景。

三尖杉酯碱 (harringtonine)、高三尖杉酯碱 (homohar-

ringtonine) 来源于粗榧科植物三尖杉 *Cephalotaxus fortune* Hook. f.、粗榧 *C. sinensis* (Rehd. et Wils.) Li 等。三尖杉酯碱和高三尖杉酯碱可抑制 hTERT mRNA 转录和端粒酶活性诱导 HL-60 细胞凋亡^[13]。其主要用于急、慢性粒细胞白血病、单核细胞白血病、恶性淋巴瘤、真性红细胞增多症及早幼粒细胞白血病及绒毛膜癌等。高三尖杉酯碱和格列卫在慢性髓样白血病的 II 期临床试验于 2009 年 3 月完成,同年 1 月也结束了在晚期实体瘤和血液瘤试验,而用于治疗急性早幼粒细胞白血病 I/II 期临床试验由于招募者不够被迫中止。目前,正在进行慢性 CML 和晚期 CML II 期临床试验。苦参碱能抑制肺腺癌 A549 细胞的生长并诱导其凋亡,其机制与下调 hTERT 基因表达,抑制端粒酶活性,破坏端粒稳定性有关^[14]。三尖杉酯碱和高三尖杉酯碱的结构式见图 4。 β -榄香烯对人宫颈癌 HeLa 细胞,人脑胶质瘤 U251 细胞,人白血病 HL-60 细胞等均有抑制作用,且与 β -榄香烯抑制 hTERT 的作用有关^[15]。

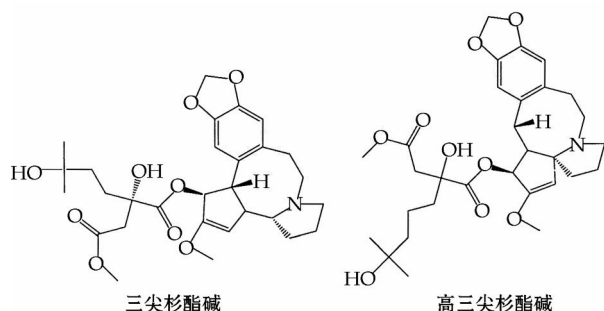


图 4 端粒酶抑制剂

Fig. 4 Telomerase inhibitors

1.5 微管抑制剂:微管作为细胞主要结构和组分,已经成为抗癌药物的最佳靶点之一。微管是微管蛋白高动力学组装体,在细胞内极易聚合和解聚,其动力学组装特性对细胞有丝分裂至关重要,在细胞内受到精细调节。微管抑制剂能干扰细胞分裂中纺锤体的形成,使细胞停滞在有丝分裂中期,阻断细胞分裂繁殖;同时,由于微管是信号转导和物质运输

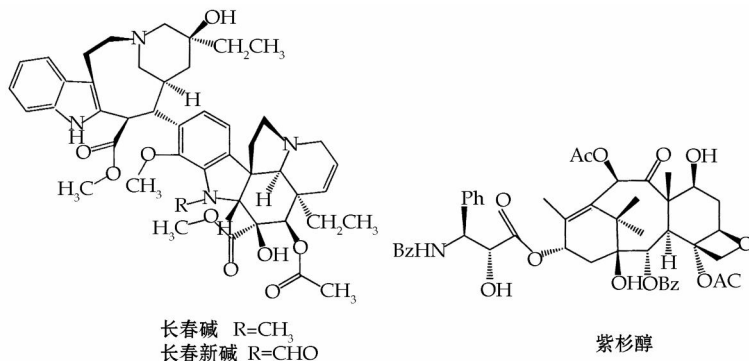


图 5 微管抑制剂

Fig. 5 Microtubule inhibitors

1.6 DNA 干扰剂:DNA 干扰剂是一类以 DNA 为靶点的抗癌药物,通过与 DNA 结合形成 DNA 加合,导致 DNA 链间、链内或分子间的 DNA 交联,DNA 单链断裂、DNA 双链

的通道,干扰微管的形成可影响与凋亡相关的信号转导通路,引起细胞凋亡。

长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)都来源于夹竹桃科植物长春花 *Catharanthus roseus* (L.) G. Don,两者结构类似,作用机制类似,主要是与微管蛋白结合,抑制纺锤体形成,从而阻止肿瘤细胞分裂繁殖。其主要用于恶性淋巴瘤、淋巴网状细胞瘤、急性白血病和绒毛膜上皮癌等治疗。

临床试验表明,长春碱和长春新碱能抑制骨髓生长,对胃肠道产生毒害,伤口处外渗等。体外试验表明,长春碱对人卵巢癌 A2780、鼠白血病 L1210 和人支气管上皮细胞癌(CSCLC-V₆C₂)的 IC₅₀ 为 42.0、5.0 和 2.6 nmol/L;体内对 P1534 鼠白血病等疗效显著。以长春碱为活性成分的抗癌药物大部分已经下市,目前市面上只有 Bedford Laboratories Div Ben Venue Laboratories INC 和 Abraxis Pharmaceutical Products 两个机构生产的长春碱类药物流通。

紫杉醇(paclitaxel)来源于红豆杉科植物短叶红豆杉 *Taxus brevifolia* Nutt.。其通过促进微管聚合,抑制解聚,稳定微管,从而使细胞在有丝分裂时不能形成纺锤体和纺锤丝,抑制细胞分裂和增殖,产生抗肿瘤作用^[16~18]。紫杉醇于 1992 年就被美国 FDA 批准用于治疗耐药转移性卵巢癌,并对乳腺癌、非小细胞肺癌、食管癌和头颈部肿瘤等疗效突出。体外实验表明,紫杉醇浓度依赖性、可逆性结合到微管上,CHO 和 A2780 卵巢癌细胞经 1.5~5.5 μ g/L 紫杉醇处理后死亡率达 99%,白血病细胞经 85 μ g/L 紫杉醇处理后死亡率为 40%。紫杉醇对动物移植性肿瘤 B16、Lewis 肺癌、P388 和 C38 等都有很强的抑制生长作用,对 KB 细胞和 L1210 细胞抑制强度超过长春新碱和秋水仙碱。II 期临床表明,每 3~4 周持续 iv 紫杉醇,可使 16%~48% 卵巢癌患者或 20%~61.5% 转移性乳腺癌患者获得完全或部分缓解。多西紫杉醇(docetaxel)为其半合成类似物,研究发现其比紫杉醇具有更好的抗肿瘤效果,其生物利用度甚至比紫杉醇还要好^[17],常用于治疗晚期转移性乳腺癌和非小细胞肺癌^[19~23]。结构式见图 5。

断裂、或者 DNA-蛋白质交联,最终导致肿瘤细胞死亡。

海鞘素 743(ecteinascidin 743)来自加勒比红树林被囊动物 *Ecteinascidia turbinata*,是一种四氢异喹啉类生物碱,可

与 DNA 鸟苷残基结合形成 DNA 加合物,使 DNA 主沟弯曲,构象改变,抑制若干基因包括 HSP70 和 p21 转录,导致细胞凋亡^[24]。其可用于治疗软组织肉瘤、卵巢癌、肺癌、皮肤癌、乳腺癌和淋巴系统肿瘤。海鞘素 743 自 1996 年进入临床以来,已完成对软组织肉瘤 III 期临床,于 2007 年在欧洲、俄国、韩国以商品 Yondelis 上市用于治疗软组织肉瘤。目前,海鞘素 743 在美国和欧洲正进行乳腺癌、前列腺癌和儿科肉瘤 I 期临床试验。

膜海鞘素 B(didemnin B)来自被囊动物膜海鞘 *Tri didem-*

num solidum。实验表明,膜海鞘素 B 对鼠白血病细胞 P388、L1210 具有细胞毒性。早在 20 世纪 80 年代其作为第一个被确定化学结构的海洋药物进入肾腺癌、上皮卵巢癌、转移性乳腺癌临床 I 期试验,不幸的是,试验中由于发现其具有高毒性,导致病人出现大规模过敏反应,于 20 世纪 90 年代被迫终止。但许多研究者仍继续对其研究,发现其可能通过与延伸因子 1- α (ef1- α)结合导致细胞凋亡^[25],但 Johnson 等^[26]通过雷帕霉素抑制膜海鞘素 B 对人 HL-60 细胞的凋亡实验得出其可能与 FK 结合蛋白相连,致使细胞死亡。结构式见图 6。

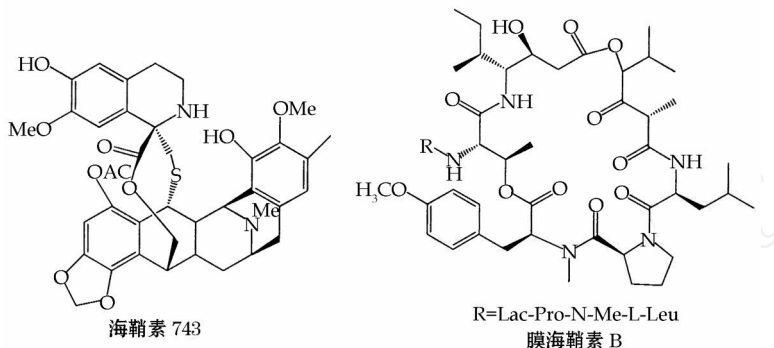


图 6 DNA 干扰剂

Fig. 6 DNA Disrupters

2 间接调节作用的天然药物

2.1 免疫调节剂:免疫调节是抗肿瘤的机制之一,通过激活免疫细胞如 NK 细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等提高机体免疫力,或改变机体对肿瘤细胞的生长学效应,而产生细胞或体液介导的抗肿瘤免疫,并且对机体无任何不良反应,是真正意义上的生物促进剂,在肿瘤防治中发挥的作用正越来越受到关注。

β -榄香烯(β -elemene)来源于姜科植物温莪术,能显著增强 NK 细胞活性,提高白细胞介素-2(IL-2)产生,通过 IL-2 激活 NK 细胞增强其裂解细胞能力;还可通过激活机体免疫系统使宿主特异性免疫功能增强,而获得明显的免疫保护效应。临床上用于恶性胸、腹腔积液,脑瘤,呼吸道和消化道肿瘤的治疗。实验表明,其可明显抑制白血病 HL-60 和 K562 细胞生长,IC₅₀ 分别为 27.5、81 μ g/L^[27]。

α -半乳糖神经酰胺(KRN7000)提取自海绵 *Agelas mauritianus*,是一种含有 α -半乳糖的天然酰基鞘氨醇类化合物,在多种自发性肿瘤转移模型上显示出良好的抗肿瘤活性^[28],具有免疫增强和抗逆行转移活性,通过与 CD1d 结合产生干扰素、白细胞介素、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子,激活 NK 细胞活性,主要用于结肠癌治疗。2002 年在非小细胞肺癌 I 期临床中,未发现 α -半乳糖神经酰胺严重细胞毒性,同时也没有药物积蓄或饱和现象^[29]。结构式见图 7。

2.2 转移抑制剂:肿瘤转移是癌症患者死亡的主要因素,是恶性肿瘤的基本特征和重要标志。肿瘤转移包括从肿瘤原发灶脱离,进入周围基质,进入循环或淋巴系统,黏附在内皮细胞(EC)壁并向血管外迁移及远处浸润,血管增生,形成新的转移灶等一系列复杂的多阶段过程^[30~32]。在这些过程

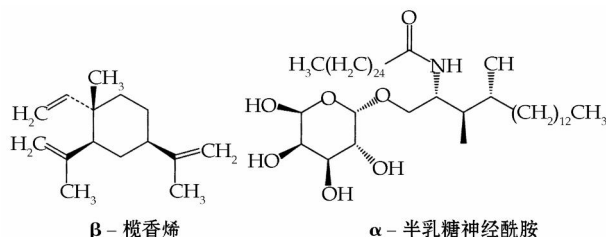


图 7 免疫调节剂

Fig. 7 Immunomodulators

中,受蛋白溶酶类、细胞黏附分子、血管生成相关因子、血小板等因子及其产物的调控,它们的过量表达可非特异性地增加肿瘤细胞的转移潜能^[33]。通过抑制这些转移相关基因表达或相关蛋白酶的活性,对于防止肿瘤恶化、发展及改进肿瘤的诊断与治疗具有重大意义。

2.2.1 基质金属蛋白酶抑制剂:肿瘤细胞侵袭力很大程度上依赖于所处微环境,通过蛋白水解酶降解和重建细胞外基质(ECM),从而改变其微环境。其中,基质金属蛋白酶(MMP)在细胞增殖、血管生成、肿瘤入侵和转移方面起着关键作用。通过水解 ECM、分解细胞间和细胞-基质间黏附分子,释放某些调控细胞行为的隐藏位点,促进癌细胞入侵和转移。

表没食子酸儿茶素没食子酸酯(EGCG)是从绿茶中分离得到的多酚类儿茶素,是目前研究最多也最透彻的 MMP 抑制剂。EGCG 通过多重信号转导途径抑制 MMP 转录,并抑制 MMP-14 转染的 COS-7 细胞迁移,表明其在 MMP-14 基因表达和蛋白酶活性水平都起作用^[34];用 EGCG 处理肺癌 95-D 细胞,发现核内 NF- κ B 因子剂量依赖性减少,MMP-9

表达下调,抑制细胞浸润;在人前列腺癌 DU145 细胞中,EGCG 通过抑制 ERK1/2 和 p38 磷酸化以及抑制转录因子 c-Jun 和 NF- κ B 的激活来抑制 MMP-2 和 MMP-9 表达^[35],其 IC₅₀ 分别为 6.0、1.5 μ mol/L^[36,37]。

姜黄素(curcumin)提取自姜科郁金 *Curcuma aromatica* Salisb.,能够抑制贲口癌、十二指肠和结肠癌。研究表明,姜黄素可通过减少 MMP-9 的分泌抑制人肝癌细胞的迁移和浸润,而在人乳腺癌细胞中,其通过减少 MMP-2,增加 TIMP-1 来抑制浸润;对高浸润性肺癌细胞而言,其可通过调节转录因子和 AP-1 系统抑制 MMP-14、MMP-2 的表达^[38]。一项 I 期临床研究显示,服用姜黄素后,部分膀胱癌切除患者的癌前期病变、口腔、白斑患者、胃黏膜肠上皮化生患者,Bowen's 病患者获得组织学改善^[39]。结构式见图 8。

2.2.2 酪氨酸蛋白激酶抑制剂:酪氨酸蛋白激酶(tyrosine protein kinase, TPK)是一组催化蛋白质底物酪氨酸残基磷酸化酶,在细胞生长、增殖和转化等信号反应中起关键作用。肿瘤细胞 TPK 活性异常升高,已成为衡量肿瘤细胞增殖恶

变的标志。具有 TPK 活性的受体包括上皮生长因子受体(EGFR)、胰岛素受体、血小板源生长因子受体(PDGFR)、纤维细胞生长因子受体(FGFR)、血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)、肝细胞生长因子受体(HGFR)、神经细胞生长因子受体(NGFR)等家族^[40]。

染料木黄酮(genistein)是存在于豆科植物大豆 *Glycine max* Merr. 中的一种异黄酮,是国际公认的第一个 TPK 抑制剂。染料木黄酮通过抑制 VEGF、FGF-2 表达,抑制 TPK 受体磷酸化,使细胞分裂停止于 G₀/G₁ 期,抑制细胞进入 S 期,从而诱导细胞凋亡^[41]。

冬凌草甲素(oridonin)来源于唇形科植物冬凌草,作用于受体型酪氨酸激酶 IGF-1R,抑制 DNA 合成,主要用于治疗食管癌、贲门癌和肝癌。Oridonin 对人体食管癌 109 细胞系和人体肝癌 BEL-7402 细胞株有明显的细胞毒作用,抑制率分别为 40%、75%;对小鼠 L615 白血病、淋巴瘤 1 号腹水型及脑瘤 B22 等则无效^[42]。商品冬凌草甲素注射剂(癌得宁)试用于临床,虽然具有较好的抑瘤效果,但不良反应较大。结构式见图 9。

目前,一些天然抗肿瘤药物已成功上市或进入临床阶段,见表 1 和表 2。

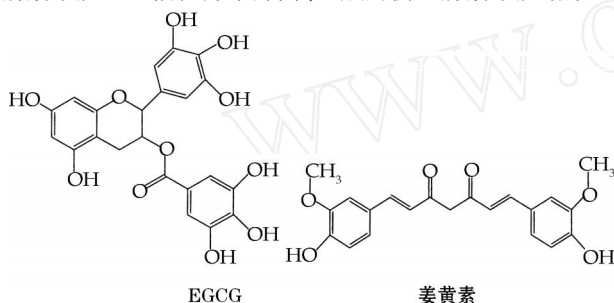


图 8 基质金属蛋白酶抑制剂

Fig. 8 MMP Inhibitors



图 9 酪氨酸蛋白激酶抑制剂

Fig. 9 TPK Inhibitors

表 1 临床中的天然抗肿瘤药物^{a,b}

Table 1 Natural antitumor drugs in clinic

天然药物	来 源	作用机制	适应症	阶段
polyphenon E	绿茶	抑制 PK	表浅膀胱肿瘤	II
白藜芦醇	蓼科虎杖	抑制 MMP	乳腺癌、结肠癌、宫颈癌、胃腺癌、多发性骨髓瘤	I
槲皮素	壳斗科、小檗科等	抑制 PTK	结肠癌、卵巢癌、淋巴瘤和乳腺癌	I
染料木黄酮	大豆	抑制 PTK	乳腺癌、前列腺癌	I/ II
bleomycin	链霉菌	破坏 DNA 链	霍奇金病、扁平细胞癌、睾丸癌	II
neovastat	鲨鱼	抑制 MMP	肺癌、肾癌、多发性骨髓瘤	II/ III
bryostatins-1	总合草苔虫	抑制 PK	白血病、肺癌、前列腺癌和非霍奇金淋巴瘤	II
雷公藤甲素	雷公藤	抑制血管生成	实体瘤	I
combretastatin A4	非洲灌木	抑制微管	甲状腺癌	I/ II
棉子酚	锦葵科	抑制 PK	淋巴瘤	II
KRN7000	海绵	免疫调节	结肠癌	II
那可汀	罂粟	抑制微管	多发性骨髓瘤	I
水飞蓟宾	紫花水飞蓟	阻滞 P 糖蛋白	皮肤癌、前列腺癌、乳腺癌、子宫癌、肺癌等	II
UCN-01	星形孢菌素	PKC 抑制剂	转移性胰腺癌、晚期实体瘤、淋巴瘤、白血病	I

a Med Koo Biosciences Database

b U. S. National Institutes of Health

表 2 已上市的天然抗肿瘤药物^a

Table 2 Natural antitumor drugs on market

天然药物	商品名	来源	作用机制	适应症
苦参碱 Dactinomycin	Alkaloids Spophora Flavescen Cosmegen	苦参 链霉菌	抑制细胞周期蛋白依赖激酶 周期非特异性药物,嵌入 DNA 链	消化道及生殖系统恶性肿瘤 肾母细胞瘤、绒毛膜上皮癌、横纹肌肉瘤和神经母细胞瘤等
长春碱 teniposide(鬼白 毒素的半合 成产物)	Vinblastine Sulfate Vumon	长春草、黄长春花 鬼白	作用于微管 周期特异性细胞毒药物,抑制拓扑 异构酶 II	霍奇金病、绒毛膜上皮癌等实体瘤 中枢神经系统肿瘤、急性白血病、恶性 淋巴瘤、霍奇金病、小细胞肺癌、卵巢 癌、睾丸癌、膀胱癌、网状细胞肉瘤、 淋巴瘤细胞肉瘤、小儿神经母细胞瘤等
紫杉醇 bleomycin	Taxol, Abraxane, Paclitaxel Bleomycin Sulfate	短叶红豆杉 轮丝链霉菌	作用于微管 DNA 链断裂	乳腺癌 皮肤癌、头颈部癌、食管癌、肺癌、宫颈 癌、阴茎癌、恶性淋巴瘤等
etoposide	Vepeside Etoposide Preservative free	鬼白	细胞周期特异性药物,作用于拓扑 异构酶 II	小细胞肺癌
mitomycin	Mutacycin	链霉菌	属细胞周期非特异性药物,与 DNA 链形成交联,抑制 DNA 复 制,对 RNA 也有抑制作用。	慢性淋巴瘤、慢性骨髓性白血病、胃癌、 结肠、直肠癌、肺癌、胰腺癌、肝癌、子宫 颈癌、子宫体癌、乳癌、头颈部肿瘤、 膀胱肿瘤

a U. S. FDA Drugs Database

3 结语

纵观抗肿瘤天然药物的发展,可发现研究重点集中在:1)对现有药物进行结构改造,从而起到增加水溶性、降低不良反应等效果;2)以新的作用机制或作用靶点为指导寻找新的活性物质作为先导化合物;3)发现新的作用靶点;4)加强天然药物构效关系的研究,寻找药效基团,建立药效基团分子模型以指导药物设计,有助于寻找更为有效的衍生物。随着癌细胞分子生物学、癌病理生理学、癌治疗药理学与免疫学等方面的研究进展,提出了寻找抗肿瘤药物的新设想与新途径,建立了各种靶标,并建立相应的模型和方法。由于天然药物极其丰富多样,从中寻找抗肿瘤药物有着广阔的资源优势和应用前景,可预见其在肿瘤治疗中将发挥更大的作用。

参考文献:

- [1] Tsuchida Y, Shitara T, Kuroiwa M, *et al.* Current treatment and future directions in neuroblastoma [J]. *Indian J Pediatr*, 2003, 70: 809-812.
- [2] Kamiyama H, Takano S, Tsuboi K, *et al.* Anti-angiogenic effects of SN38 (active metabolite of irinotecan): inhibition of hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α)/vascular endothelial growth factor (VEGF) expression of glioma and growth of endothelial cells [J]. *Cancer Res Clin Oncol*, 2005, 131: 205-213.
- [3] Fisher R I, Gaynor E R, Dahlborg S, *et al.* A phase III comparison of CHOP vs. m-BACOD vs. ProMACE-CytaBOM vs. MACOP-B in patients with intermediate or high-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of SWOG-8516 (Intergroup 0067), the national high-priority lymphoma study [J]. *Ann Oncol*, 1994, 5 (Suppl 2): 91-95.
- [4] Varterasian M L, Mohammad R M, Shurafa M S, *et al.* Phase II trial of bryostatins in patients with relapsed low grade non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(3): 825-828.
- [5] Roberts J D, Smith M R, Feldman E J, *et al.* Phase I study of bryostatins and fludarabine in patients with chronic lymphocytic leukemia and indolent (non-Hodgkin's) lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(19): 5809-5816.
- [6] Ahmad I, Al-Katib A M, Beck F W J, *et al.* Sequential treatment of a resistant chronic lymphocytic leukemia patient with bryostatins followed by 2-chlorodeoxyadenosine: a case report [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(4): 1328-1332.
- [7] Maxhimer J, Reddy R, Zuo J, *et al.* Induction of apoptosis of lung and esophageal cancer cells treated with the combination of histone deacetylase inhibitor (trichostatin A) and protein kinase C inhibitor (calphostin C) [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, 129: 53-63.
- [8] 孙胜男, 邹翔, 高鹏, 等. 莱菔硫烷诱导人肝癌 Hep G2 细胞凋亡的 p38 MAPK 途径 [J]. *药物评价研究*, 2009, 32(1): 29-33.
- [9] Zhang Y, Jiang J K, Liu X S, *et al.* Differentiation and apoptosis in K562 erythroleukemia cells induced by matrine [J]. *Nat Med*, 1998, 52(4): 295-299.
- [10] 皇甫超申, 刘彬, 马永超, 等. 苦参碱诱导人肝癌细胞 BEL-7402 自吞噬性死亡 [J]. *中草药*, 2008, 39(9): 1347-1350.
- [11] Nam S, Buettner R, Turkson J, *et al.* Iridin derivatives inhibit Stat3 signaling and induce apoptosis in human cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 5998-6003.
- [12] 李宇彬, 刘日嘉, 高世勇. 藻红蛋白诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞衰老的研究 [J]. *药物评价研究*, 2009, 32(1): 13-18.
- [13] 林茂芳, 孟小莉. 高三尖杉酯碱诱导白血病细胞凋亡与人端粒酶逆转录酶及端粒酶的关系 [J]. *上海医学*, 2003, 26(6): 285-288.
- [14] 钟梁, 刘北忠, 郝坡, 等. 苦参碱诱导肺腺癌 A549 细胞凋亡及对人端粒酶逆转录酶表达的影响 [J]. *中草药*, 2008, 39(10): 1507-1510.
- [15] 王宏虹, 刘华钢, 刘丽敏. β -榄香烯抗肿瘤作用机制研究概况 [J]. *药物评价研究*, 2009, 32(2): 140-143.
- [16] Mans D R, Rocha A B, Schwartzmann G, *et al.* Anti-cancer drug discovery and development in Brazil: targeted plant collection as a rational strategy to acquire candidate anti-cancer compounds [J]. *Oncologist*, 2000, 5: 185-198.
- [17] Duffin J. Poisoning the spindle: serendipity and discovery of the anti-tumor properties of the vinca alkaloids [J]. *Canc Bull Med Hist*, 2000, 17: 155-192.
- [18] 赵锐, 赵玮玮. 抗癌植物药紫杉醇研究与动态 [J]. *中草药*, 2009, 40(7): 1172-附 2.
- [19] 黄歆, 杨尚金. 与微管作用的抗肿瘤天然产物的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2010, 25(1): 1-5.
- [20] Nabholz J M, Gligorov J. The role of taxanes in the treatment of breast cancer [J]. *Exp Opin Pharmacother*, 2005, 6: 1073-1094.
- [21] Dubois J. Recent progress in the development of docetaxel and paclitaxel analogues [J]. *Exp Opin Ther Patents*, 2006, 16: 1481-1496.
- [22] Fang W S, Lian X T. Recent progress in structure activity relationship and mechanistic studies of taxol analogues [J]. *Mini-Rev Med Chem*, 2005, 5: 1-12.
- [23] Ojima I, Geney R, Ungureanu I M, *et al.* Medicinal chemistry and chemical biology of new gene generation taxane antitumor agents [J]. *Jubmb Life*, 2002, 53: 269-274.
- [24] Soares D G, Escargueil A E, Poindessous V, *et al.* Replication and homologous recombination repair regulate DNA double-strand break formation by the antitumor alkylator eteinasidin 743 [J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2007, 104(32): 13062-13067.
- [25] Meng L, Sin N, Crews C M. The Antiproliferative agent

- didemnin B uncompetitively inhibits palmitoyl protein thioesterase C [J]. *Biochemistry*, 1998, 37: 10488-10492.
- [26] Johnson K L, Lawen A. Immunol Rapamycin inhibits didemnin B-induced apoptosis in human HL-60 cells: Evidence for the possible involvement of FK506-binding protein 25 [J]. *Cell Biol*, 1999, 77: 242-248.
- [27] Wang G, Li X, Huang F, et al. Antitumor effect of β -elemene in non-small-cell lung cancer cells is mediated via induction of cell cycle arrest and apoptotic cell death [J]. *Cell Molec Life Sci*, 2005, 62: 881-893.
- [28] Franck R W, Tsuji M. Alpha-Galactosylceramides: synthesis and immunology [J]. *Acc Chem Res*, 2006, 39(10): 692-700.
- [29] Giaccone G, Punt C J, Pinedo H M, et al. A phase I study of the natural killer T-cell ligand α -galactosylceramide (KRN7000) in patients with solid tumors [J]. *Chin Cancer Res*, 2002, 8(12): 3702-3709.
- [30] Fidler I J. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'soil and seed' hypothesis revisited [J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3: 453-458.
- [31] Joyce C T, Raghu K. Mechanisms of metastasis: epithelial-to-mesenchymal transition and contribution of tumor microenvironment [J]. *Cell Biochem*, 2007, 101: 816-829.
- [32] Elisa C W, Rodrigo F C, Lance A L. General mechanisms of metastasis [J]. *Skeletal Complicat Malign*, 1997, 80: 1529-1537.
- [33] 钱文慧, 陆茵, 陈磊, 等. 血小板活化介导的肿瘤转移及丹参治疗的前景展望 [J]. *中草药*, 2010, 41(2): 311-314.
- [34] Annabi B, Lachambre M P, Bousquet G N, et al. Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin 3-gallate inhibits MMP-2 secretion and MT1-MMR-driven migration in glioblastoma cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1542: 209-220.
- [35] Vayalil P K, Katiyar S K. Treatment of epigallocatechin-3-gallate inhibits matrix metalloproteinases-2 and -9 via inhibition of activation of mitogen-activated protein kinases, c-jun and NF- κ B in human prostate carcinoma DU-145 cells [J]. *Prostate*, 2003, 59: 33-42.
- [36] Jung Y D, Kim M S, Shin B A, et al. EGCG, a major component of green tea, inhibits tumour growth by inhibiting VEGF induction in human colon carcinoma cells [J]. *Br J Cancer*, 2001, 84(6): 844-850.
- [37] Oneda H, Shihara M, Inouya K. Inhibitory effects of green tea catechins on the activity of human matrix metallopeptidase 7 (Matrilysin) [J]. *Biochemistry*, 2003, 133: 571-576.
- [38] Ferdinando M. Natural bio-drugs as matrix metalloproteinase inhibitors: new perspectives on the horizon [J]. *Recent Patents Anti-cancer Drug Discov*, 2006, 13: 91-103.
- [39] Bengmark S, 刘青. 植物源保护剂姜黄素的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2009, 24(1): 22-31.
- [40] Mao Y J, Li H, Li J F, et al. Singal transduction by protein tyrosine kinases and antitumor agents [J]. *Acta Pharm Sin*, 2008, 43(4): 323-334.
- [41] Fotis T, Pepper H A, Fleischmann G, et al. Genistein, a dietary-derived inhibitor of *in vitro* angiogenesis [J]. *Proc Natl Acad*, 1993, 90: 2690-2694.
- [42] Chen J H, Wang S B, Chen D Y, et al. The inhibitory effect of oridonin on the growth of fifteen human cancer cell lines [J]. *Chin J Clin Oncol*, 2007, 4(1): 69-74.

多维液相色谱及其在中药研究中的应用

吴剑威^{1,2}, 赵润怀², 陈波², 杨美华¹

(1. 中国医学科学院 北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193;

2. 中国药材集团公司 科技研发部, 北京 102600)

摘要: 多维高效液相色谱以其快速、高效、自动化程度以及易与质谱等其他技术联用等优势成为研究应用的热点。对近年来多维液相色谱技术及其在中药研究中的应用进行了综述, 并对多维液相色谱的发展趋势和前景进行了展望。

关键词: 多维液相色谱; 中药; 应用

中图分类号: R286.02

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)06-1020-04

Multidimensional liquid chromatography and its application in Chinese materia medica

WU Jian-wei^{1,2}, ZHAO Run-huai², CHEN Bo², YANG Mei-hua¹

(1. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China; 2. Technology Development Center, China National Group Corp.

of Traditional and Herbal Medicine, Beijing 102600, China)

Key words: multidimensional liquid chromatography (MDLC); Chinese materia medica; application

中药活性成分的分离、分析一直是中药研究的热点问题。近10年来, 色谱填料粒径的降低以及固定相表面理化特性的改变极大地提高了液相色谱柱的分辨能力, 在一定程度上, 较好地实现了对目标物质的分析研究。但是, 中药是

复杂的体系, 通常一个样品中包含了几十甚至几百种组分^[1], 而各组分之间的量差别通常又很大。因此, 如何更好地解决单柱、单检测器色谱分析方法的局限性迫在眉睫。多维液相色谱 (multidimensional liquid chromatography,

①收稿日期: 2009-12-22

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目 (7082060)

作者简介: 吴剑威 (1982—), 男, 硕士研究生, 主要从事中药材质量标准及新药开发研究。

*通讯作者: 杨美华 Tel & Fax: (010) 62899730 E-mail: yangmeihua15@hotmail.com