

抗肿瘤抗生素研究进展

杨鸣琦¹, 张福良^{1,2}, 路宏朝¹

(1 西北农林科技大学 动物科技学院, 陕西 杨凌 712100;

2 安阳大学 畜牧兽医系, 河南 安阳 455000)

[摘要] 对烯二炔类、糖肽类、蒽环类、苯并二吡咯类、核苷类、 β -内酰胺类、苯醌类等7类抗肿瘤抗生素的研究开发、作用机制、药效及临床应用现状进行了综述, 提出今后抗肿瘤抗生素的研究应在新的分子靶点寻找、前药研究、多药耐药性克服等方面有所加强。

[关键词] 抗肿瘤抗生素; 作用机制; 药效; 临床应用; 分子靶点

[中图分类号] R979.1⁻⁴; S853.53

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-9387(2005)12-0027-07

抗肿瘤抗生素是由微生物代谢产生的具有抗肿瘤活性的化学物质, 其种类繁多, 已应用于临床的有10余种。丝裂霉素、阿霉素、博来霉素、柔红霉素等天然来源的抗肿瘤抗生素以及经化学修饰的同类药物, 已成为肿瘤治疗的较常用药物。近年来, 随着对肿瘤发生、发展机制认识的深入, 一些结构新颖、作用机制独特的抗肿瘤抗生素不断涌现, 这些抗生素抗肿瘤活性强、选择性高、毒性较低, 显示出了很好的应用前景。本文从几类抗肿瘤抗生素的研究状况、作用机制、临床应用等方面入手, 综述了此类药物的研究现状, 并提出今后研究应注意的问题, 以期为此类药物的研发提供参考。

1 烯二炔类抗肿瘤抗生素

烯二炔(enedinye)类抗肿瘤抗生素, 由放线菌产生, 对多种肿瘤细胞均有强烈的杀伤作用, 且作用迅速, 是迄今发现的活性最强的抗肿瘤类抗生素^[1~5]。

1.1 烯二炔类抗肿瘤抗生素分子结构与抗肿瘤活性的关系

就目前已确定的几个结构而言, 烯二炔类抗肿瘤抗生素可进一步分成九元环烯二炔(NCS, kedaricin 和 C1027)和十元环烯二炔(Calicheamicins, Esperamicins 和 Dynemicins)2种类型, 其结构均由蛋白质和发色基团2部分组成。烯二炔是这类抗生素共有的结构部分, 是裂解DNA的活性中心, 当其芳构化后, 药物活性会大幅下降^[6]。而其他结构部分

不尽相同, 各自发挥着其功能。

九元环烯二炔类抗生素由蛋白质和发色基团以非共价键结合而成, 呈水溶性, 蛋白质和发色基团分别在分子稳定性和抗肿瘤活性中各司其职。蛋白质部分约由110个高度保守的氨基酸组成, 有2个分子内二硫键, 通过折叠形成的三维构象有一个深深的凹槽, 发色团结合于凹槽中; 该凹槽虽不参与DNA的裂解, 也无抗癌活性, 但对发色团有稳定和保护作用, 使发色团免遭外来化学物质的破坏及物理因素的影响, 并携带发色团到达肿瘤部位, 有的蛋白质还具有氨肽酶功能^[7]。发色团由烯二炔活性中心、萘甲酸(或氮氧萘甲酸)和氨基糖3部分组成, 烯二炔活性中心为1,5-diyne-3-ene组成的9元环结构^[8]。分子药理学研究^[9]证实, C1027发色团主要引起双链DNA序列的选择性断裂, 其断裂位点主要在GTTAT/ATAAC。甄永苏等^[10]研究表明, C1027分子单独的发色基团对癌细胞有很强的杀伤作用, 效力与天然完整的C1027相近; 而C1027单独分子中蛋白质部分活性很低, 其IC₅₀(半数有效抑制浓度)与天然完整的C1027相差10个数量级; 若将发色基团与蛋白质部分混合, 两者可重新结合而产生重建的C1027, 其活性与天然C1027相当。发色团与蛋白质部分的结合具有特异性和稳定性, 所以BSA(牛血清蛋白)不能置换C1027的蛋白质部分而夺取其发色团。邵荣光等^[11]研究表明, C1027被链霉蛋白酶降解成3~5 ku的较小肽段后仍具有活性, 说明分子质量为3 ku的C1027肽段就能起到保护发

[收稿日期] 2005-04-04

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30270979); 陕西省自然科学基金项目(2003C119)

[作者简介] 杨鸣琦(1963—), 男, 陕西扶风人, 副教授, 主要从事动物病理学研究。E-mail: xbdymq@163.com

色团的作用,同时也说明蛋白质部分不是不可改变的,而是可以裁剪的,但小于 3 ku 的肽段对发色团的保护作用会大大减弱。对 NCS 作用机制的研究结果^[12]显示,萘甲酸部分能插入到 DNA 碱基对中,氨基糖辅助激活发色团,而烯二炔部分可引起 DNA 裂解。

十元环烯二炔类抗生素无蛋白质部分,其稳定性较九元环烯二炔类好,呈脂溶性。其是多组物质,有 Calicheamicins 等 7 种组分;其结构包括 1 个烯二炔(活性中心,起“弹头”作用,裂解 DNA)、1 个低聚糖片段(携带“弹头”到达肿瘤细胞)和 1 个烯丙基三(四)硫化合物(激活装置,激活活性中心)等。Esperamicins 家族在化学结构、生物活性和作用方式等方面与 Calicheamicins 相似;Dynemicins 家族的独特之处在于,其是由蒽环类抗生素的蒽醌发色团与 1 个烯二炔部分结合构成的。

1.2 烯二炔类抗肿瘤抗生素的抗肿瘤活性

除 NCS 外,烯二炔类抗肿瘤抗生素对肿瘤细胞的杀伤作用浓度均在 $\mu\text{g/mL}$ 水平左右,其抗肿瘤活性较阿霉素强 1 000 倍以上^[13]。体外试验结果显示^[13,14],C1027 对胃癌 BGC-823 细胞的 IC_{50} 为 $1.5 \times 10^{-17} \text{ mol/L}$,同样条件下,阿霉素、氨甲酰喋呤和顺铂的 IC_{50} 分别为 2.0×10^{-9} , 1.5×10^{-8} 和 $2.0 \times 10^{-8} \text{ mol/L}$,表明 C1027 对癌细胞有很强的杀伤作用,按 IC_{50} 比较,其活性较其他 3 种药物强 8~9 个数量级。掺入 [^3H] 胸苷后的测定结果^[11]表明,C1027 ($0.001 \mu\text{mol/L}$) 在 10 min 内就显示出对肝癌 BEL-7402 细胞的 DNA 合成有强烈的抑制作用,而阿霉素 ($10 \mu\text{mol/L}$) 与丝裂霉素 ($10 \mu\text{mol/L}$) 在 30 min 后才表现出抑制作用。

甄红英等^[15]利用鸡胚尿囊膜模型研究发现,C1027 有很强的抑制血管生成的作用,低剂量的 C1027 ($0.01 \mu\text{g/鸡胚}$) 即可抑制鸡胚尿囊膜血管的生成,且可以抑制 bFGF (碱性成纤维细胞生长因子) 与鼠肺细胞膜 bFGF 受体的结合,其 IC_{50} 为 $2.3 \times 10^{-6} \mu\text{g/mol}$;毒性剂量比较发现,C1027 (0.1 mg/kg) 和丝裂霉素 (1.25 mg/kg) 对小鼠 Lewis 肺癌转移抑制率分别为 98% 和 78%,对皮下肿瘤抑制率分别为 86% 和 50%。说明 C1027 是一种很强的血管生成抑制剂,可能以 bFGF 受体为作用靶点,抑制血管生成,并阻断小鼠 Lewis 肺癌的自发性转移。

C1027 低剂量时能抑制肝癌 BEL-7402 细胞的 N-ras 基因表达,并能引起 N-ras 基因的损伤。用 Southern 杂交法研究^[6] C1027 (10^{-7} mol/L) 时发

现,N-ras 基因的外显子较内含子对 C1027 更敏感;对一些小鼠移植性肿瘤如白血病 P388、黑色素瘤 B16 等, $0.5 \sim 1.5 \mu\text{g/kg}$ 的 Calicheamicins, $0.1 \mu\text{g/kg}$ 的 Esperamicins, $30 \sim 60 \mu\text{g/kg}$ 的 Dynemicins 或 $2.0 \sim 3.3 \mu\text{g/kg}$ 的 Kedarcidin 均有较好的抑制作用。

1.3 烯二炔类抗肿瘤抗生素在导向药物研制中的作用

目前,以单克隆抗体为载体的抗肿瘤导向药物研究已取得了重要进展,并且越来越受到医药研究者的高度重视。烯二炔类抗肿瘤抗生素对肿瘤细胞具有极强的杀伤作用,可用作高效“弹头”药物,其中,C1027 因其强烈的细胞毒性,已成为抗肿瘤导向药物的首选“弹头”之一^[16]。2000 年,美国 FDA 批准的 Mylotarg 是由 CD33 分子的单抗与 Calicheamicin 连接的偶联物,已获准用于治疗急性复发性髓性白血病^[17],该偶联物对移植于裸鼠的人乳腺癌、骨髓瘤和卵巢癌均有显著疗效,尤其是对卵巢癌,其可使肿瘤完全消退^[18]。甄永苏等^[11]通过新的交联方法 (SPDP) 制备的 C1027 与抗胃癌小鼠单抗 3H₁₁ 或抗肿瘤大鼠单抗 3A₃Fab 片段 (分子量之比均为 1:1) 的强化偶联物,可使 C1027 的抗肿瘤活性大大提高。裸鼠体内试验^[11]表明,游离时以 0.05 和 0.1 mg/kg 剂量给药,C1027 对胃癌生长的抑制率分别为 49% ($P < 0.05$) 和 54% ($P < 0.05$);在相当剂量下,3H₁₁-C1027 偶联物的抑制率分别为 78% ($P < 0.01$) 和 83% ($P < 0.01$),3H₁₁-C1027 偶联物的肿瘤抑制率高于游离的 C1027;游离的 C1027 对肝癌生长的抑制率为 65% ($P < 0.01$),Fab-C1027 偶联物的抑制率为 85% ($P < 0.01$)。这些结果均表明,将 C1027 用于小型化导向药物的研制有重要意义。

此外,利用基因工程技术将会编码出具有特定功能的活性肽基因。如将编码抗黏附肽的基因与 C1027 肽的编码基因进行联结,其所表达的融合蛋白将具有双重功能,再将重组蛋白与 C1027 发色团因子重建,将为单抗治疗肿瘤提供新的思路^[16]。

2 糖肽类抗肿瘤抗生素

糖肽类抗肿瘤抗生素主要指博莱霉素 (Bleomycin, BLM) 族抗生素,包括博莱霉素 (主要成分 BLMA₂ 和 BLMB₂)、博安霉素 (Boanmycin, BNM, BLMA₆)、平阳霉素 (Pingyangmycine, BLMA₅)、博宁霉素 (主要成分为 BLMA₅ 和 BLMA₆) 和培洛霉素

(Peplomycin, PEP; BLM 的衍生物)等。

BLM 族抗生素的抗肿瘤作用机制可以解释为^[19]: BLM 进入体内后与 Fe^{2+} 形成 Bleomycin- Fe^{2+} 复合物,使氧分子形成氧自由基(包括超氧阴离子和羟基自由基)与 DNA 的脱氧核糖反应,引发 DNA 降解、断链,阻止 DNA 复制,从而抑制肿瘤细胞 DNA 的合成。在体内氧化酶的作用下, Bleomycin- Fe^{2+} 可形成 Bleomycin- Fe^{3+} ,后者在含巯基的化合物作用下可还原为前者,此循环作用可不断破坏肿瘤 DNA 的复制。

2.1 临床应用

临床上,BLM 主要与其他药物联合使用,用于治疗各种肿瘤,如食管癌、睾丸癌、恶性淋巴瘤、头颈部鳞癌、乳腺癌及皮肤癌,对肝癌细胞的杀伤作用较阿奇霉素和丝裂霉素强,对结肠癌 HT-29 的抑制率明显高于丝裂霉素和氟尿嘧啶。另外,其在非恶性肿瘤疑难症的治疗中也有明显效果,如治疗银屑病的总有效率为 90%;对尖锐湿疣的治愈率达 97.67%;对翼状胬肉和眼睑黄色瘤的有效率均为 100%;对血管瘤的有效率为 92.3%;对鼻息肉的有效率为 93.5%等^[20]。Aebeck 等^[21]试验表明,BLM 与齐多夫定(AZT)、RTV 或印地那韦(Indinavir)双药共同使用,可大大提高 BLM 对 HIV-1 在外周血淋巴细胞(PBL)中复制的抑制作用;BLM 与雅得里亚霉素(Adriamycin, ADM;或称阿霉素)和长春新碱(ABV)联用进行化疗,对与艾滋病相关的卡波济肉瘤和非霍奇金淋巴瘤等有一定疗效。这两方面的研究表明,BLM 与 AZT 或 ABV 等抗病毒药物联用,可提高其治疗艾滋病的疗效。虽然 BLM 对多种 G^+ 菌和 G^- 菌也具有较强的抑菌作用,但因其毒性较大,故不宜作普通抗生素使用。

2.2 研究展望

BLM 族抗生素对肿瘤细胞的毒性作用具有一定的选择性,同时其对正常细胞也有毒性。因此,若将 BLM 族抗生素与单克隆抗体耦联,则能增加其对肿瘤细胞的选择性结合,增强其在体内的抗肿瘤作用。

3 蒽环类抗肿瘤抗生素

蒽环类抗肿瘤抗生素的化学结构中均具有蒽环,且环上还有 1 个以六元环为基础的侧链与 1 个氨基糖。继 1957 年分离到第 1 个蒽环类抗肿瘤药物柔红霉素(Daunorubicin, DUR)不久,出现了第 2 代产品阿霉素(Adriamycin, ADM)。阿霉素自 20 世纪

70 年代进入临床试验以来,因具有抗瘤谱广、临床疗效高、对乏氧细胞有效的显著特点,已成为蒽环类抗肿瘤药物的代表,临床上主要用于乳腺癌、恶性淋巴瘤、胃癌、肺癌等实体瘤的治疗。

试验^[22]证明,此类药物可与 DNA 发生交叉联结,部分断开 DNA 的双螺旋结构,与 DNA 键合后可抑制 DNA 聚合酶和核酸的合成。另外,蒽环类药物可稳定 DNA 酶和高二聚体拓扑异构酶 II 的亚型结构,对 DNA 的双链结构有破坏作用。

3.1 近几年新开发的蒽环类抗肿瘤抗生素

3.1.1 4-脱甲氧基-3'-脱氨基-3'-吡丙啶基-甲磺酰基-柔红霉素(NPU-159548) NPU-159548 是去甲氧柔红霉素的一种衍生物,在体内外均具有良好的抗肿瘤活性;在能使骨髓抑制的毒性剂量下,其对心脏的毒性低于柔红霉素,且对肾脏没有影响;并能克服传统的常用抗肿瘤药物治疗后所表现出的耐药性问题,在治疗一些用传统治疗方法难以奏效的肿瘤时,可作为首选药物^[23]。

3.1.2 3'-去氨基-3'-吗啉代-3'-去氧代-10-羟基-盐酸洋红霉素(MX2) MX2 是亲脂性的吗啉代蒽环类化合物,其毒性较低,并能通过血脑屏障,可作为一种潜在的抗脑肿瘤的化疗药物。其抗肿瘤活性与多柔比星相似,体内外试验^[24,25]证明,其可抑制恶性胶质瘤细胞的生长。

3.1.3 1,4-蒽醌 1,4-蒽醌可阻止核苷转运,抑制 DNA 合成,诱导 DNA 分裂,减弱 L1210 白血病细胞的生长和繁殖能力。1,4-蒽醌(毫摩尔范围内)在体外抗白血病肿瘤细胞活性和减弱肿瘤细胞对多种药物耐药的敏感性方面有相当大的优势^[26]。

3.1.4 DA-125 DA-125 与 DNA 有很高的亲和力,可抑制拓扑异构酶 II 的活性,能通过生成强氧化物而诱导细胞凋亡^[27]。

3.2 蒽环类抗肿瘤抗生素的心脏毒性

蒽环类抗肿瘤抗生素的心脏毒副作用存在明显的剂量依赖性,这严重地限制着其在临床上的应用。宋希日等^[28]研究表明,在用氨基苷素(Aminosidine, AMD)、柔红霉素(Daunomycin, DNR)、嘌呤霉素(Achromycin, ACM)等抗肿瘤抗生素治疗淋巴瘤、乳腺癌、肺癌等多种实体瘤的同时,配伍右旋苯异丙胺(Dextroamphetamine, DEX)或右丙亚胺-187(I-CRF-187),可明显减轻心脏的毒性反应,而对其抗癌活性没有影响。刘平等^[29]指出,DEX 和 Probucol 可能是目前减轻 AMD 心脏毒性最有前途的药物。Lopez^[30]报道,预计 AMD 累积量 $\geq 300 \text{ mg/m}^2$ 、EPI

(Epichlorohydrin, 环氧氯丙烷) 累积量 ≥ 480 mg/m²时, 可以从化疗开始就使用 DEX, 对晚发、迟发心脏毒性都有改善。Venturini 等^[31]报道, 在临床应用 AMD 前 30 min 内, 按 DEX 与 AMD 剂量为 10:1 或 20:1 的比例静脉注射 DEX, 能较好地保护心脏且不影响治疗。研究表明^[29], Probucol 能完全控制 AMD 引起的心肌病的发展。

3.3 蒽环类抗肿瘤抗生素新剂型的研究

3.3.1 肽-药物结合物 蒽环类药物与肽链耦合而获得的肽-药物结合物可与肿瘤细胞膜上的特异性受体结合, 从而增强其对肿瘤的选择性治疗作用。例如, 将短肽 N- β -丙氨酰基-L-亮氨酰基-L-丙氨酰基-L-亮氨酰基与多柔比星结合为一种前体药物, 在体外, 将 MCF-7/6 肿瘤细胞及 MRC-5 正常成纤维细胞分别置于前体药物和普通多柔比星中, 结果发现: MCF-7/6 肿瘤细胞在前体药物中积聚的多柔比星浓度较 MRC-5 正常成纤维细胞高 14 倍, 而在普通多柔比星中, 前者仅略高于后者^[32]。

3.3.2 用脂质体包封药物 研究证实^[33], 将脂质体技术应用于肿瘤的化疗, 可显著增加药物的抑瘤效果, 通过脂质体给药后可改变药物在体内的动力学特征, 如增加血药浓度-时间曲线的曲线下面积、增加淋巴系统的导向性、降低正常组织的血药浓度等。脂质体可分为隐性脂质体与普通脂质体 2 种, 吕万良等^[33]在比较了多柔比星隐性脂质体与普通脂质体的抗肿瘤活性后指出, 多柔比星隐性脂质体给药组的肿瘤抑制率较普通脂质体高, 且在体内的循环时间延长。

3.3.3 药物与聚乳酸-聚羟乙酸(PLGA)末端的基团键合 Yoo 等^[34]研究指出, 将 PLGA 末端的羧基与多柔比星的羟基键合而制成的微小粒子, 其在体内释放多柔比星的时间可超过 1 个月, 与单一多柔比星相比, 其抗肿瘤活性更强。由此可见, 对要求直接作用于肿瘤细胞, 并在肿瘤细胞中释放的药物, 这种键合成微小粒子的方法是很有有效的。

4 苯并二吡咯类抗肿瘤抗生素

微生物来源的苯并二吡咯类抗肿瘤抗生素包括 CC-1065, DUM-SA, Pyrindamycin 和 Gilvusmycin 等 4 类共 9 个品种, 其具有新颖的化学结构, 可通过分子中独特的环丙烷基团与 DNA 发生特异性共价结合, 使 DNA 链更加稳定, 从而抑制其解旋以达到抗肿瘤的目的, 是迄今为止抗肿瘤活性最强的抗生素之一。

4.1 抗癌活性

据报道, 此类抗生素具有较强的生物活性和选择性。几乎对 P388 白血病都具有活性, 是很有潜力的一类治疗白血病的药物。CC-1065 对 P388 的活性是阿霉素的 400 倍, 是放线菌素 D 的 80 倍。DUM-SA 抗 P388 活性是 DUM 类药物中最强的, 约是 DUM-C₂ 的 10 倍, 是 DUM-B₁ 的近 30 倍; DUM 可抑制对阿霉素有耐药性的肿瘤细胞的生长^[35]。

4.2 前药研究

Upjohn 公司于 1992 年开发的 Carzelesin 是 CC-1065 的前药类似物, 对 B16 黑色素瘤的治疗效果尤其明显, 具有良好的水溶性且无内脏蓄积毒性, 目前在欧洲已进入 II 期临床研究^[36~38]。Reynolds 等^[36]研究表明, 保留 CC-1065 的 a 亚基而改造 b、c 亚基, 可提高其活性并降低毒性。1994 年合成的 KW-2189 为 DUM-B₂ 的衍生物^[37], 是 DUM-B₂ 分子中 9 位 -OH 中的氢被 4-甲基哌嗪酰基取代所得, 其水溶性好, 性质更稳定, 抗 P388 白血病的活性是 DUM-B₂ 的近 30 倍, 对肝、肾等无蓄积毒性。新西兰 Auckland 大学目前正在研究开发 DUM-SA 的类似物, 即试图将 DUM-SA 9 位上的 -OH 替换为 -NO₂/ -NH₂, 以大大降低其毒性, 故其是很好的候选前药, 将有很大的应用潜力^[39]。

5 核苷类抗肿瘤抗生素

核苷类药物作为病毒类疾病的主要治疗药, 在临床上受到了广泛关注, 但有关核苷类抗肿瘤抗生素的报道并不多见。我国宋普球等^[40]从四川省成都市郊区土壤中分离纯化得到 1 株放线菌, 暂定名为放线菌 9705, 其活性成分具有抑菌活性和较强的抗肿瘤活性, 特别是对神经系统肿瘤具有选择性抑制作用; 有关其进一步的分类鉴定、活性物质的化学结构及纯品对各种肿瘤细胞的 GI₅₀ 值、抗菌谱还有待进一步研究。云南霉素(Yunnanmycin)^[39~42]是从我国云南省关坪自然保护区土壤样品中分离得到的 1 株链霉菌(*Streptomyces albulus* 2321)产生的抗肿瘤活性物质, 经理化性质与鉴别研究, 确定云南霉素是新的胞嘧啶核苷类抗生素, 其分子结构包括胞嘧啶、氨基己糖(酸)和肌氨酰丝氨酸二肽 3 部分。云南霉素在体外杀伤肿瘤细胞主要是通过引起细胞 G₂/M 期阻滞、S 期抑制并诱导细胞凋亡来完成的。体内试验^[41]表明, 云南霉素对小鼠肝癌 22、结肠癌 26 和肉瘤 180 等有较显著的疗效。作为新的抗肿瘤抗生素, 云南霉素有可能应用于肿瘤的治疗。

6 β -内酰胺类抗肿瘤抗生素

张维西等^[39]于 1983 年从我国云南西双版纳土壤分离的链霉菌 (*Streptomyces hygroscopicus* G0069) 的发酵液中, 获得了 G0069A, G0069B 及 G0069C 3 种棒烷化合物, 体外试验发现 G0069 具有抗肿瘤活性。经研究确定, G0069A 分子具有氧青霉烷的母核结构, 并有缬氨酰丝氨酸二肽的侧链, 其化学名为 3-(缬氨酰-3-丝氨酸)-7-氧挂-4-氧杂-1-氮杂杀环[3,2,0]-庚烷, 或称棒烷肽, 系 β -内酰胺类物质。薛玉川等^[41]用体外 MTT 法和动物移植性肿瘤模型, 研究了 G0069A 的抗肿瘤活性, 结果表明, G0069A 对多药耐药性肿瘤细胞显示出较高的杀伤活性, 与阿霉素、长春新碱无交叉耐药性; G0069A 经静脉注射或皮下注射, 在小鼠可耐受的剂量范围内, 对肉瘤 180 和肝癌 22 的抑制率分别达 87% 和 74%。G0069A 是第 1 个报道的有抗肿瘤活性的天然来源的棒烷肽类抗生素。据报道^[42], 化学合成的 G0069A 衍生物亦具有抗肿瘤作用。

值得注意的是, G0069A 的侧链为二肽, 即缬氨酰丝氨酸, 而具有抗肿瘤活性的核苷类抗生素谷氏菌素 (gougerotin)、云南霉素 (yunnanmycin) 和云谷霉素 (yungumycin) 的侧链为肌氨酰丝氨酸二肽。因而可以推断, 某些具有寡肽侧链的化合物可能具有抗肿瘤活性。故在寻找抗肿瘤活性物质时, 他们是潜在的、值得注意的对象。

7 苯醌类抗肿瘤抗生素

此类抗生素包括格尔德霉素 (Geldanamycin, GA)、17-烯丙胺-17-脱甲氧格尔德霉素 (17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin, 17-AAG)、Herbimycin A 和 Macbecin 等。1970 年 DeBoer 等^[43]研究发现, GA 具有抗菌、抗血原虫及抗肿瘤作用; 1997 年, Tao P Z 等^[44]又发现其具有良好的抗病毒活性, 这些特点显示 GA 有良好的应用前景, 关于 GA 衍生物对实体瘤的治疗作用, 现已在美国 NCI 进行了 I 期临床实验^[45]。

增殖调节的失控是肿瘤细胞的典型特征。近年来, 癌细胞中 Ras 基因的丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen-activated protein kinases, MAPK) 途径颇受关注, 其主要对胞外增殖信号产生效应; Ras 基因突变及 MAPK 的过度激活均与肿瘤发生有关, 多种针对 Ras-to-MAPK 信号通路的激酶抑制剂已经进

入临床应用。Ras 下游效应器之一是 Raf-1, 其具有调节增殖、分化和凋亡的功能, Raf-1 在肿瘤发生中起广泛作用, 在许多人类肿瘤中发现有 Raf 突变。Raf-1 是热休克蛋白 90 (Heat shock protein-90, Hsp90) 的客体蛋白之一, 其功能需要 Hsp90 的参与^[43]。而苯醌类抗生素可以特异性地结合 Hsp90, 破坏 Hsp90-Raf-1 复合物, 促进 Raf-1 降解而使之去稳定化^[46], 阻断 Raf-1-MEK1-MAPK 的信号传递, 从而抑制细胞增殖产生抗肿瘤作用。

据报道^[47], 在大量消耗 Raf-1 的情况下, GA 可抑制低浓度 (5 nmol/L) 紫杉醇诱导的亚二倍体细胞的累积, 从而间接促进 G_2 -M 细胞的累积和 G_0/G_1 细胞的减少。另外, 低浓度 GA 可增强顺铂、丝裂霉素 c、阿糖胞苷和阿霉素的细胞毒性, 增强顺铂对人肝癌细胞的 G_2 -M 阻断作用^[48]。日本学者^[49]曾报道, GA 衍生物可使 Rauscher 白血病病毒的感染能力下降。研究^[49]显示, Hsp90 是丙肝病毒 NS2/3 蛋白酶活性的必需因子, GA 可在体内体外阻止 NS2/3 的裂解从而抑制了丙肝病毒的复制。此外, GA 可使 Hsp90/Cdc37 功能失活从而阻断 Cdk9 复合物的形成, 最终影响 HIV-1 的转录。总之, 以 Ras-to-MAPK 信号转导抑制剂的抗肿瘤抗生素的发现为契机, 信号转导抑制剂可能会成为人类对付肿瘤的新手段。

8 结 语

综上所述, 科研工作者们已在抗肿瘤抗生素的研究方面取得了很大成就。但迄今为止, 仍然未能找到一个可以完全治愈肿瘤的药物, 这说明寻求广谱高效抗肿瘤抗生素的研究任务依然十分艰巨。

未来抗肿瘤抗生素研究的主要趋势是: ①寻找新的与肿瘤发生、发展相关的分子靶点。利用特定的分子靶点, 建立相应的抗肿瘤抗生素的筛选方法, 并针对特定的分子靶点定向制备抗体药物, 实现靶向给药。②研究微生物分离、培养的条件与方法, 培养迄今为止研究甚少、难以培养的微生物, 并筛选其产生的活性物质。③进一步加强前药研究。增强药物对肿瘤细胞选择性的杀伤作用, 减小其在体内对正常细胞的毒副作用。④加强多药耐药性 (MDR) 研究。寻找一些高效、低毒、能用于临床的 MDR 逆转剂, 与抗肿瘤抗生素合用, 增强抗生素的抗肿瘤作用; 其次, 致力于寻找一些对 MDR 细胞无耐药性的新的抗肿瘤抗生素。

[参考文献]

- [1] Hu J L, Xue Y C, Xie M Y, et al. A new macromolecular antitumor antibiotics, C21027. Discovery, taxonomy of producing organism fermentation and biological activity[J]. Antibiot, 1988, 41: 1575—1580.
- [2] Oiani T, Minami Y, Marunaka T, et al. A new macromolecular antitumor antibiotic, C21027. Isolation and physico chemical properties [J]. Antibiot, 1988, 41: 1580—1585.
- [3] Zhen Y S, Ming X Y, Yu B, et al. A new macromolecular antitumor antibiotic, C21027(EB). Antitumor activity[J]. Antibiot, 1989, 42 (8): 1294—1296.
- [4] 李卓荣, 朱锦桃, 张致平, 等. 烯二炔类抗癌抗生素的前要研究[J]. 国外医药抗生素分册, 1998, 19(1): 15—18.
- [5] Bergman R G V. Reactive 1,4-dehydroaromatics[J]. Accounts Chem Res, 1973, 6: 25—29.
- [6] 邵荣光, 甄永苏. 烯二炔类高效抗肿瘤抗生素研究进展[J]. 国外医药抗生素分册, 1995, 16(3): 194—196.
- [7] Watanabe T, Wada N, Kim E E, et al. Structural Evidence of Functional Divergence in Human Alkaline Phosphatases[J]. J Biol Chem, 1991, 266: 21174—21178.
- [8] Ishida K, Murakami M, Matsuda H, et al. Micropeptin 90, a plasmin and trypsin inhibitor from the blue-green alga *Microcystis aeruginosa* (NIES-90) [J]. Tetrahedron Letters, 1995, 36: 3535—3538.
- [9] Xu Y J, Zhen Y S, Goldberg I H. C1027 chromophore, a potent new enediyne antitumor antibiotic, induces sequence specific double-strand DNA cleavage[J]. Biochemistry, 1994, 33: 5947—5950.
- [10] 甄永苏, 薛玉川, 邵荣光. 烯二炔类新抗生素 C1027 的抗肿瘤作用研究[J]. 中国抗生素杂志, 1994, 19(2): 164—168.
- [11] 邵荣光, 甄永苏. 新烯二炔类大分子抗肿瘤抗生素 C1027 的分子构成与活性关系[J]. 药学报, 1995, 30(5): 336—338.
- [12] Gomibuchi T, Fujiwara K, Nehira T, et al. Synthesis and chemistry chromoprotein antitumor antibiotics[J]. Tetrahedron Lett, 1993, 34: 5753—5758.
- [13] 孙一伟, 李电东, 甄永苏. 烯二炔类大分子抗肿瘤抗生素 C1027 抗肿瘤研究进展[J]. 药物生物技术, 1998, 5(4): 252—255.
- [14] 甄永苏, 邵荣光, 江敏, 等. 抗癌抗生素 C1027 与单克隆抗体耦联物的抗转移作用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 1995, 2(2): 94—99.
- [15] 甄红英, 薛玉川, 甄永苏. 抗肿瘤抗生素 C1027 抑制血管生成及其抗肿瘤转移作用[J]. 中华医学杂志, 1997, 77(9): 657—661.
- [16] 甄永苏. 抗肿瘤导向药物研究的现状与展望[J]. 药学报, 1994, 29(1): 1—8.
- [17] Bross P F, Beitz J, Chen G, et al. Approval summary: gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7: 1490—1495.
- [18] Emily S, Van L, Steven W, et al. Antitumor activity of irifolven monotherapy and in combination with mitoxantrone or docetaxel against human prostate cancer models[J]. Proc Am Assoc Cancer Res, 2002, 43(304): 6047—6052.
- [19] Gu Z L, Bian C F, Zhang Y D, et al. Medical Pharmacology[M]. Beijing: People's Publish House, 1998, 144—150.
- [20] 姜平军, 郭英, 周晓. 抗癌活性络合物平阳霉素的溶液态构型及活化机理研究[J]. 药学报, 1998, 33 (10): 785—790.
- [21] BS van Asbeck, Georgiou N A, T van der Bruggen, et al. Anti HIV effect of iron chelaters: different mechanisms involved[J]. Clin Virol, 2001, 20: 141—146.
- [22] 沈伟明, 胡洁. 蒽环类抗生素研究进展[J]. 国外医药抗生素分册, 2003, 24(6): 269—273.
- [23] Marchini S, Damia G, Brogini M, et al. 4-Demethoxy-3'-deamino-3'-aziridinyl-4'-methylsulphonyl-daunorubicin (PNU-159548), a novel anticancer agent active against tumor cell lines with different resistance mechanisms[J]. Cancer Res, 2001, 61 (5): 1991—1998.
- [24] Mima T, Mostafa M G, Mori K. Antitumor effect and peritumoral brain edema formation in relation to MX2, ACNU, and doxorubicin therapy: a comparative analysis using rodent models of gliomas[J]. Neurol Res, 2000, 22(8): 819.
- [25] Park S J, Kaye A H, Hill J S. An investigation of the cytotoxicity of the morpholino anthracycline MX2 against glioma cells invitro[J]. Clin Neurosci, 2000, 7(1): 42—48.
- [26] Perchellet E M, Magill M J, Huang X, et al. 1,4-Anthraquinone: an anticancer drug that blocks nucleoside transport, inhibits macro molecule synthesis, induces DNA fragmentation, and decreases the growth and viability of L1210 leukemic cells in the same nanomolar range as daunorubicin invitro[J]. Anticancer Drugs, 2000, 11(5): 339—342.
- [27] Kim S G, Sung M, Kang K W, et al. DA-125, a novel anthracycline derivative showing high-affinity DNA binding and topoisomerase II inhibitory activities, exerts cytotoxicity via c-Jun N-terminal kinase pathway[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2001, 47 (6): 511—518.
- [28] 宋希日, 王祖武. 丙亚胺类抗肿瘤转移药的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 1987, 14(2): 103—106.
- [29] 刘平, 胡春宏. 蒽环类抗肿瘤抗生素心脏毒性防治研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2001, 28(12): 951—958.
- [30] Lopez M Dextrazoxane. Current status and perspectives of cardiotoxicity of chemotherapy[J]. Clin Ther, 1999, 150(1): 37—42.
- [31] Venturini M, Micheotti A, Del Mastrol, et al. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dextrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer[J]. Clin Oncol, 1996, 14(21): 3112—3120.

- [32] Nabholz J M, Smylie M, Mackey J R, et al. Taxotere (docetaxel), doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC) in the treatment of metastatic breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 1997, 46: 57–62.
- [33] 吕万良, 魏树礼, 张强, 等. 阿霉素脂质体与普通脂质体的抗肿瘤活性比较[J]. *中国药理学杂志*, 2000, 35(10): 670–676.
- [34] Yoo H S, Lee K H, Oh J E, et al. In vitro and in vivo antitumor activities of nanoparticles based on doxorubicin-PLGA conjugates[J]. *Control Release*, 2000, 68(3): 419–423.
- [35] 戴 垚, 顾觉奋. 苯并二吡咯类抗肿瘤抗生素的研究概述[J]. *国外医药抗生素分册*, 2002, 23(5): 221–224.
- [36] Reynolds V L, McGovern J P, Hurley L H. The chemistry, mechanism of action and biological properties of CC1065, a potent antitumor antibiotic[J]. *Antibiot*, 1986, 39 (3): 319–325.
- [37] Park H J, Hurly L H. Covalent modification of N3 of guanine by (+)CC1065 results in protonation of the cross strand cytosine[J]. *Am Chem Soc*, 1997, 119(3): 629–633.
- [38] Tercel, Moana, Denny, et al. Nitron and substituted seco-duocarmycin SA alkylating agent[M]. *National Medicinal Chemistry Symposium*, 1998, 26: 321–333.
- [39] 张维西, 戚长菁, 田 洁, 等. 新克拉维烷抗生素 G0069A 的研究[J]. *中国抗生素杂志*, 1991, 16: 1–8.
- [40] 宋普球, 侯明贞, 高小平, 等. 核苷类抗生素产生菌的筛选及其活性组分研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2003, 15(3): 8–12.
- [41] 薛玉川, 吴淑英, 李 毅, 等. 云谷霉素的抗肿瘤作用[J]. *药学报*, 1996, 31: 171–175.
- [42] Singh R, Yamashita T, Fiakpui C, et al. Synthesis and structure activity relationship of novel 22-substituted oxapenam derivatives as anti-tumor agent[J]. *Proc A m Assoc Cancer Res*, 1996, 37: 297–302.
- [43] 廖志永, 甄永苏. 靶向 Ras-to-MAPK 信号传递途径的抗肿瘤抗生素研究进展[J]. *国外医药抗生素分册*, 2002, 23(5): 215–220.
- [44] Tao P Z, Lou Z X, Yao T J, et al. Antiviral study on the broad spectrum antiviral antibiotic 17997 in vitro and in vivo[J]. *Chinese Journal of Antibiotics*, 1997, 22(5): 368–372.
- [45] Nimmanapalli R, O Bryan E, Bhalla K. Geldanamycin and its analogue 17-allylamino-17 demethoxy geldanamycin lowers Bcl-1 levels and induces apoptosis and differentiation of Bcl-1-Ab1-Positive human leukemic blasts[J]. *Cancer Research*, 2001, 61: 1799–1804.
- [46] Ochel H J, Eichhorn K, Gademann G. Geldanamycin; the prototype of a class of antitumor drugs targeting the heat shock protein 90 family of molecular chaperones[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2001, 6(2): 105–112.
- [47] Torres K, Horwitz S B. Mechanisms of Taxo-induced cell death are concentration dependent[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(16): 3620–3626.
- [48] Liao Z Y, Zhang S H, Zhen Y S. Synergistic effects of geldanamycin and antitumor drugs[J]. *药学报*, 2001, 36(8): 569–573.
- [49] 汪 澜, 蒋建东. 几种具有抗病毒作用的抗生素及其作用机制研究[J]. *中国抗生素杂志*, 2003, 28(5): 316–321.

Research development in Antitumor

YANG Ming-qi¹, ZHANG Fu-liang^{1,2}, LU Hong-zhao¹

(1 College of Animal Science and Technology, Northwest A&F University, Yangling, Shaanxi 712100, China;

2 Department of Animal Science and Veterinary Medicine of AnYang University, AnYang 455000, China)

Abstract: The paper reviewed the research of application, mechanism of effect, function and clinical application of 7 kinds of antitumors: enedinyes, glycopeptides, anthracene nucleus, coumarone dipyrroles, nucleosides, β -lactams and benzoquinones. The aspects of searching new molecule target, researching the pro-drug and multi-drug resistance should be strengthened in the research into antitumor in the future.

Key words: Antitumor; mechanism of effect; drug function; clinical application; molecule target