

## • 天然药物 •

# 喜树碱类抗肿瘤药物研究概况

王昌林, 周月芬, 李 昱(解放军第 546 医院, 马兰 841700)

**摘要:** 本文简要综述了喜树碱类抗肿瘤药物的药动学、药效学、生化结构、衍生物、制剂及其新用途。认为以后的科研目标应着重于喜树碱前药的研究, 使其靶向性更优, 从而更好的发挥其抗肿瘤的特性。

**关键词:** 喜树碱; 抗肿瘤

**中图分类号:** R286

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1006- 0111(2001)- 03- 0172- 03

喜树碱(CPT)是从珙桐科植物喜树中提取的五环类抗肿瘤生物碱。1961 年开始临床试验, 到 70 年代开始应用于临床。但由于喜树碱的毒副作用大, 为了更好的应用于临床, 扩大用药范围, 广大科研工作者经过多年的系统研究, 现已开发出多种喜树碱类抗肿瘤药物及新的剂型。现将近几年有关喜树碱药动学、药效学、生化结构、衍生物、制剂以及新的用途作一简要的综述。

### 1 药动学研究

喜树碱在动物体内有明显的抗肿瘤活性, 作为化疗药的潜在价值, 因而在建立合理的治疗方案以前, 了解该药的药动学特点是很有必要的。有文献报道<sup>[1]</sup>, 采用高效液相色谱法测定喜树碱的血药浓度, 最低检出量为  $0.400 \times 10^{-4}$  mmol, 在  $2.500 \times 10^{-4}$  mmol 至  $25.000 \times 10^{-4}$  mmol 范围内呈良好的浓度- 峰高的线性关系, 从而说明高效液相色谱法测定喜树碱的血药浓度, 具有高度的选择性。赵玉兰<sup>[2]</sup>等通过给家兔股动脉注入喜树碱的药代动力学研究发现, 喜树碱的药- 时数据经计算机拟合后, 最适合的药动学模型为二室开放模型 ( $r = 0.9981$ ),  $t_{1/2}$  为 38.37min。实验结果表明, 静脉给药后, 喜树碱的血药浓度在 2h 内很快下降, 4h 后未能检测到, 这说明喜树碱在血液循环中短期高药物浓度后很快被代谢。另据报道<sup>[3]</sup> 喜树碱微球栓塞家兔股动脉, 用 HPLC 检测喜树碱浓度发现栓塞部位组织中喜树碱浓度极高, 是动脉灌注的 8.960 倍, 而循环血中的喜树碱无法测出。药动学研究提示我们, 喜树碱的不良反应是可以通过改变药物剂型, 达到靶向给药而有所克服的。

### 2 构效关系研究

喜树碱中仅含有一个不对称中心的 20 位碳原子, 对 P- 388 白血病系统的药效学测试表明<sup>[4]</sup>, (RS)- CPT 的活性是 (S)- CPT 的 1/2, 而对 T O P O I 的抑制实验中也发现 20S- CPT 活性高出 20R- CPT 100 倍。因此, 20S(d/+)- CPT 才是抗

肿瘤的必需构型。

环的修饰方面一般认为, A 环单取代衍生物活性大小顺序为  $9 \approx 10 > 11, 12$ , A 环的双取代基一般应在一个平面上, 且电子效应对其活性亦有一定的影响; 7 位是目前认为 B 环修饰的重点, 且 7- 乙基取代增强了药物在血浆中的稳定性; C 环修饰的衍生物体内测试几乎没有活性; D 环的 14 位立体效应为该药活性的首要因素; E 环的 20- OH 尤为重要。根据目前研究大致可得以下结论: ①A、B、C、D 环组成的芳环共轭平面为必需结构。②E 环是发挥作用的关键部位。③喜树碱中不宜取代的 12、N1、14 位组成的凹槽, 可能在药物作用时, 进入酶- DNA 复合物的内部。④7、9、11 位选取合适的取代基可以提高药物的活性并降低毒性。

### 3 衍生物的研究现状

由于喜树碱的毒性作用大, 但又具有很明确的抗肿瘤作用, 因此如何研制出毒副作用小而又具有抗肿瘤活性的喜树碱类衍生物显得十分必要。在国外, 已有两种喜树碱类衍生物被应用于临床, 伊诺替康(CPT- 11), 一般用于其它抗癌药物无效的转移的结肠、直肠癌, 拓扑替肯(TPT)用于晚期难治性卵巢癌, 另外几种喜树碱类衍生物也正在早期临床试验阶段, 包括 9- 氨基喜树碱(9- AC)、9- 硝基喜树碱(9- NC)、GH47211 和 DX- 8591f 等。

3.1 CPT- 11 是一种前药, 经羧酸酯酶转移酶把 10 位的双- 六氢吡啶环裂解开, 转化为 SN- 38(7- 乙基- 10- 羟基喜树碱), 其抑制活性远大于 CPT- 11。在毒理学方面, CPT- 11 的剂量依赖性主要是迟发性腹泻。最常见的血液毒性是中性粒细胞减少症, 骨髓抑制一般不积累, 严重的贫血和血小板减少比中性粒细胞减少症少见得多。在药动学方面, CPT- 11 代谢产物 SN- 38 的血浆  $t_{1/2}$  为 10.2h 左右<sup>[5]</sup>。短时间内静脉给药后, SN- 38 的纳克分子浓度将持续 48h, 比其它喜树碱类制剂长得多, 从而杀伤更多的肿瘤 S- 期细胞。

3.2 TPT 是一种水溶性半合成喜树碱类衍生物, 在 9 位上有一个稳定的碱性侧链。TPT 主要的不良反应为骨髓抑制<sup>[6]</sup>, 但骨髓抑制通常不蓄积, 以恶心、呕吐、脱发、粘膜炎、肝转氨酶升高, 皮疹常见。但严重的腹泻、膀胱出血未见报道。在药动学方面, TPT 的内酯占总药的 33%。血浆蛋白结合率低于 20%, 这可能是 TPT 易进入脑脊液的原因, 其  $t_{1/2}$  为 3.3h。

3.3 其它衍生物如 9-AC 是一种水溶性制剂, 剂量依赖性不良反应为中性粒细胞减少, 但无肺毒性, 不引起出血性膀胱炎。9-AC 在人类血浆中的稳定性比 CPT-11、TPT 高,  $t_{1/2}$  为  $(8.4 \pm 2.1)$  h; 9-NC 在体内转化为 9-AC 而起作用, 而 DX-8951f 等喜树碱类衍生物也正在临床前与临床试验当中。

#### 4 剂型的研究

由于喜树碱脂溶性高, 制备理想的剂型较为困难, 并且在 pH6.5 以上内酯环易打开而形成喜树碱盐, 其药效显著下降, 且毒性增加, 从而限制了临床应用。杨时成<sup>[7]</sup> 等采用热融分散技术制备了喜树碱固体脂质纳米粒, 在反相高效液相色谱-荧光检测其体内和体外喜树碱的浓度, 发现纳米粒平均粒径为 196.8nm 时载药量为 4.9%, 在 pH 为 7.4 的磷酸盐缓冲液中, 体外释药符合 Weibull 方程, Poloxamen188 喜树碱固体脂质纳米粒静脉给药后, 药物在血液中滞留时间显著延长, 小鼠脑、心、肝、脾、血浆、肾及肺中分布显著增高。但在单核吞噬细胞丰富的肝和脾脏中的靶向性低于血液、心脏和脑组织。提示喜树碱纳米粒有利于对淋巴瘤和脑癌等疾病的治疗。另有人<sup>[8]</sup> 将其制成水溶性精氨酸盐, 实验证明能明显降低毒性, 治疗指数明显提高, 而抗肿瘤作用不受影响。吴玉波<sup>[9]</sup> 等报道, 将喜树碱制成静脉乳后, 经静脉给药, 其在肝脏的分布较血中喜树碱浓度高出 5 倍, 比胃肠高出 10 倍, 比肾高出 2~3 倍, 说明该制剂具有较好的肝靶向性, 且药动学研究还表明, 该制剂具有缓释性。这一研究提示我们, 喜树碱静脉乳可用来治疗肝癌, 且胃肠及肾的毒副作用降低。

#### 5 临床应用

喜树碱类抗癌药物作为 TOPO I 抑制剂, 已广泛应用于临床, 如: 肝癌、膀胱癌、结肠癌、卵巢癌、白血病和绒毛膜上皮癌等。近几年来, 无论是在抗癌方面还是其它方面都有新的突破。①在抗肿瘤方面。研究表明, 其抗肿瘤活性与其抑制拓扑异构酶 I (TOPO I) 的作用有关<sup>[10]</sup>。在作用过程中, 喜树

碱内酯环打开, 酰基与 TOPO I 中亲核部分相互作用, 抑制 TOPO I, 从而使肿瘤细胞的 DNA 被抑制而起到抗肿瘤作用。张群洲<sup>[12]</sup> 等报道, 喜树碱对人低分化鼻咽癌上皮细胞具有明显的凋亡诱导作用, 从而提示该药有可能作为鼻咽癌治疗的新靶点。另据报道<sup>[13]</sup>, 喜树碱能有效地抑制体外胃癌细胞 SII A 的生长, 并且喜树碱能诱导该细胞株的凋亡, 从而为该药治疗胃癌打下理论基础; 许青等报道<sup>[14]</sup> 羟基喜树碱体外可诱导人肺癌细胞株 SPC-A-1 的凋亡, 提示羟基喜树碱可作为细胞凋亡诱导剂应用于肺癌治疗。②其他方面。有报道<sup>[15]</sup>, 动物实验显示喜树碱可抑制人类角朊细胞的增殖(浓度为  $10^{-7} \sim 10^{-9}$  mol/L), 并能促进角朊细胞的分化(浓度为  $10^{-9} \sim 10^{-11}$  mol/L), 从而为临床应用于银屑病治疗打下理论基础。他们用 0.03% 喜树碱制剂外用治疗寻常性银屑病, 取得了显著疗效。另据报道<sup>[16]</sup> 喜树碱抑制剂滤过泡瘰痕化的临床研究表明喜树碱对兔眼结膜成纤维细胞有明显抑制作用; 临床研究表明, 喜树碱作为青光眼滤过性手术后抗瘰痕形成的辅助药物优于 5-Fu, 从而提示, 喜树碱在青光眼滤过性手术中有一定的应用价值。

综上所述, 喜树碱类抗癌药作为 TOPO I 抑制剂已广泛应用于临床, 但由于靶向性不好, 虽然广大科研工作者做了很大的努力, 其毒副作用仍然很多, 因此在以后的科研目标上, 应着重于喜树碱前药的研究, 使其靶向性更优, 从而更好的发挥其抗肿瘤的特性。

#### 参考文献:

- [1] 涂文升. 抗癌药物喜树碱的高效液相色谱测定[J]. 广西医科大学学报, 1995, 12(2): 240.
- [2] 赵玉兰, 李楠, 陆庆国. 抗癌药物喜树碱注射液的药代动力学研究[J]. 安徽医科大学学报, 1997, 32(4): 370.
- [3] 赵玉兰. 高效液相色谱法分析抗癌喜树碱在家兔组织及血浆中的浓度[J]. 药物分析杂志, 1995, 15(增刊): 140.
- [4] 朱杰, 张万年, 季海涛. 喜树碱类化合物的构效关系及作用方式研究[J]. 药学实践杂志, 1999, 02.
- [5] Rivory LP, chatelut E, Canal P, et al. Kinetics of the in vivo interconversion of the carboxylate and lactone forms of irinotecan (CPT-11) and of its metabolite SN-38 in patients[J]. Cancer res, 1994, 54(24): 6330.
- [6] Rowinsky EK, Baker SD, Burks K, et al. High-dose topotecan with granulocyte-colony stimulating factor in fluoropyrimidine-refractory colorectal cancer: a phase 2 and pharmacodynamic study[J]. Ann Oncol, 1998, 9(2): 173.
- [7] 杨时成, 朱家壁, 梁秉文, 等. 喜树碱固体脂质纳米粒的研究[J]. 药科学报, 1999, 34(2): 146.
- [8] 胡成久. 喜树碱前体多相脂质体药物动力学研究[J]. 沈阳药学院学报, 1991, 8(1): 4.

# 鸡蛋参化学成分的研究

韩广轩, 谷 莉, 尹建设, 程金玲(解放军第 534 医院, 洛阳 471003)

**摘要:** 目的: 研究鸡蛋参的化学成分。方法: 溶剂提取, 硅胶柱色谱分离, 根据化合物理化性质和光谱数据鉴定其结构。结果: 分离得到 5 个化合物, 为蒲公英萜酮(taraxerone) (1), 蒲公英萜醇(taraxerol) (2), 莽草酸(shikimic acid) (3), 香脂素(syringaresinol) (4), 豆甾醇(stigmasterol) (5)。结论: 化合物均为首次从该植物中分得。

**关键词:** 鸡蛋参; 化学成分

中图分类号: R282.71 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111-(2001)03-0174-02

## Studies on chemical constituents in roots of *Codonopsis convolvulacea* Kurz

HAN Guang-xuan, GU Li, YIN Jian-she, CHENG Jin-ling(No. 534 Hospital of PLA, Luoyang 471003, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE:** To Study the chemical constituents in the roots of *Codonopsis convolvulacea*. **METHODS:** Chromatography and spectral analysis were used to isolation the constituents and elucidate their structures. **RESULTS:** Five compounds were isolated from the alcohol extracts of the roots and identified as taraxerone(1), taraxerol(2), shikimic acid(3), syringaresinol(4), stigmasterol(5). **CONCLUSION:** All the compounds are isolated from the roots of this plant for the first time.

**KEY WORDS:** *Codonopsis convolvulacea* Kurz; chemical constituents

鸡蛋参(*Codonopsis convolvulacea* Kurz)为桔梗科鸡蛋参的根,为多年生缠绕草本。分布于四川,贵州,云南等地。本品具有补气养血,润肺生津。主治贫血,自汗,乳汁稀少,肺虚咳嗽,神经衰弱等作用<sup>[1]</sup>。但对其化学成分的研究未见报道,为了发掘我国的民间中草药,用现代方法研究其药理活性,开发新的药用资源,我们对鸡蛋参的化学成分作了初步的研究。从中分离得到 5 个化合物,分别鉴定为:蒲公英萜酮(taraxerone) (1),蒲公英萜醇(taraxerol) (2),莽草酸(shikimic acid) (3),丁香脂素(syringaresinol) (4),豆甾醇(stigmasterol) (5)。5 个化合物均为首次从该植物中分得。

### 1 仪器与材料

熔点用 Kofler 显微熔点仪测定(温度未校正), Perkin-Elmer 599 型红外光谱仪(KBr 压片), Bruker AM-300 型核磁共振仪(TMS 内标), MAT-711 型质谱仪。柱色谱用硅胶 100~200 目、200~300 目,薄层色谱用硅胶 H(青岛海洋化工厂); HSGF-254 TLC 板(烟台化工研究所)。显色剂用 5% 硫酸乙醇溶液。鸡蛋参采自云南省思茅地区,由第二军医大学药学院生药教研室陈万生博士鉴定为 *Codonopsis convolvulacea* Kurz。

### 2 提取与分离

鸡蛋参的干燥根(5kg)粉碎后,用 95% 乙醇渗漉,减压浓缩后加适量水混悬,依次用石油醚、乙酸乙酯和正丁醇萃取,分别得萃取物 45g, 25g, 70g。

[9] 吴玉波,张永恒,孙世忠,等.喜树碱精氨酸盐静脉乳剂药物动力学及组织分布研究[J].中国医学院学报,1994,14(9):406.

[10] 潘启超.新抗癌药物拓扑特肯(Topotecan)的药理与临床(一)[J].广州医药,2000,31(1):5.

[11] 张群洲,周克元,凌光鑫.DNA 拓扑异构酶 I 抑制诱导鼻咽癌上皮细胞凋亡的实验研究[J].中华耳鼻喉科杂志,1997,32(6):332.

[12] 秦环龙.喜树碱通过促细胞凋亡和多细胞内途径抑制胃癌

[J].国外医学外科分册,2000,27(1):58.

[13] 许青,王杰军,郭静,等.羟基喜树碱诱导人肺癌细胞 SPC-A-1 的凋亡[J].肿瘤,2000,20(1):11.

[14] 黄 晔,林熙然,郭 静,等.喜树碱对角质化上皮增殖及分化的作用[J].中国皮肤性病学杂志,1996,10(6):325.

[15] 郭茜如,李舒茵,种 平,等.喜树碱抑制滤过泡瘢痕化的临床研究[J].眼科研究,1995,13(4):262.