

## 抗肿瘤青蒿素衍生物的研究

廖洪利<sup>1</sup>, 苏春丽<sup>2</sup>, 王伟新<sup>3</sup>, 杨倩<sup>1</sup> (1. 成都医学院药学院, 四川 成都 610083; 2. 四川省质检院食品中心, 四川 成都 610031; 3. 中国人民解放军第 101 医院, 江苏 无锡 214044)

**摘要** 目的: 为抗肿瘤青蒿素衍生物的深入研究和开发提供参考。方法: 查阅文献, 对抗肿瘤青蒿素衍生物的研究新进展进行归纳总结。结果: 高活性的抗肿瘤青蒿素衍生物多为 C-10 位取代物; 青蒿素二聚体及三聚体的抗肿瘤活性可能优于单体衍生物。结论: 青蒿素衍生物有望在不久的将来应用于肿瘤治疗。

**关键词** 抗肿瘤; 青蒿素衍生物

中图分类号: R283 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2009)02-0084-03

青蒿素 (artemisinin, 图 1) 是我国科学家 1971 年从菊科植物黄花蒿 *Artemisia annua* L. 叶中提取分离得到的一种具有过氧桥结构的倍半萜内酯。目前, 青蒿素及其衍生物已经成为最重要的抗疟药之一。随着研究的不断深入, 人们相继发现了该类化合物在其它方面的药理作用, 特别是它的抗肿瘤<sup>[1-3]</sup>作用引起了人们的兴趣, 并且在临床应用<sup>[4]</sup>中显示了其潜力。本文对近年来抗肿瘤青蒿素衍生物的研究情况综述如下。

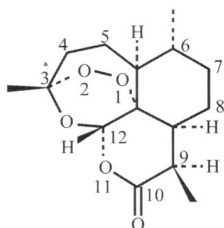


图 1 青蒿素的化学结构

### 1 常见青蒿素衍生物的研究

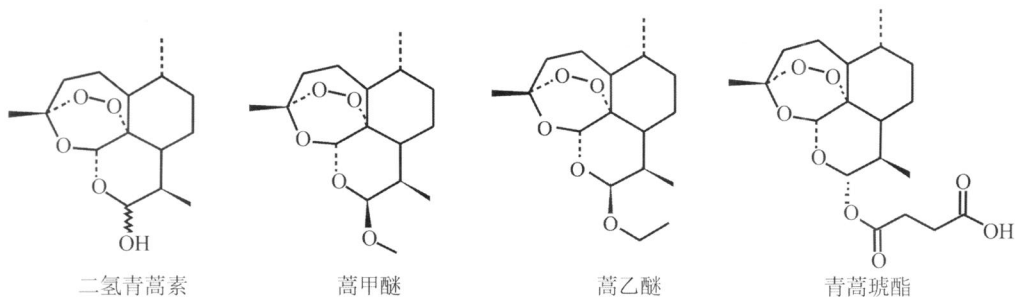


图 2 常见青蒿素衍生物

自青蒿素问世以来, 学者们对其衍生物的研究一直未曾停止, 并迅速获得了二氢青蒿素、蒿甲醚、蒿乙醚及青蒿琥酯等青蒿素衍生物 (图 2)。其后, 针对这些化合物开展了大量的研究, 发现了青蒿素衍生物在抗肿瘤活性方面的巨大价值。

Huang XJ 等<sup>[5]</sup>的研究表明, 二氢青蒿素可以增加活性氧并抑制缺氧诱导的  $\beta$  因子的激活, 从而对大鼠 C6 细胞发挥选择性细胞毒作用。Mu D 等<sup>[6,7]</sup>研究了钙离子在二氢青蒿素诱导肿瘤细胞凋亡中的作用, 表明二氢青蒿素可诱导肺癌细胞系 PC-14 细胞和 SPC-A-1 细胞凋亡。Li LN 等<sup>[8]</sup>研究了青蒿琥酯对人大肠癌细胞的抑制作用, 发现其对大肠癌细胞的抑制增殖和促进凋亡作用呈剂量依赖性。Efferth T 等<sup>[9]</sup>研究了蒿甲醚、蒿乙醚和青蒿琥酯作用于肿瘤细胞后 mRNA 的表达情况, 并开展了它们对肿瘤细胞的抑制作用与 mRNA 的表达情况之间的相关性研究。结果表明, 青蒿素衍生物的作用方式与已知 16 种抗肿瘤药物不一致。

目前, 在对二氢青蒿素等常见青蒿素衍生物进

行研究的同时, 一些结构新颖的抗肿瘤青蒿素类化合物已经引起了学者们的关注。

作者简介: 廖洪利 (1974-), 男, 硕士, 讲师。E-mail: liaohongli@cmc.edu.cn.

### 2 新型抗肿瘤青蒿素衍生物的研究

Beekman AC等<sup>[10]</sup>报道了青蒿素及去氧青蒿素的部分衍生物的抗肿瘤活性。其中,二氢青蒿素的二聚体(图3)显示出较好的抗肿瘤活性。Galal AM等<sup>[11]</sup>合成了系列去氧青蒿素衍生物并测定了它们的抗肿瘤活性,发现亚甲基取代的去氧青蒿素(图4)显示出明确的抗肿瘤活性。

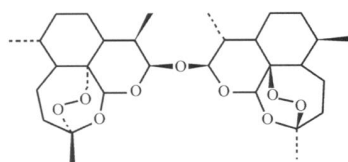


图3 二氢青蒿素二聚体

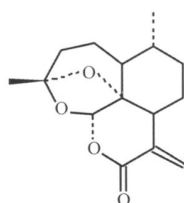


图4 亚甲基取代去氧青蒿素

Posner GH等人长期致力于青蒿素衍生物的研究<sup>[12-17]</sup>,他们相继合成了大量青蒿素衍生物。研究发现,相当数量的具有连接部分的青蒿素二聚体(图5)具有优良的抗肿瘤活性。这些研究结果显示,连接部分引入苯环的青蒿素二聚体(图6)抗肿瘤活性较强,亦有其它特殊结构的青蒿素二聚体(图7)表现出较强的活性。

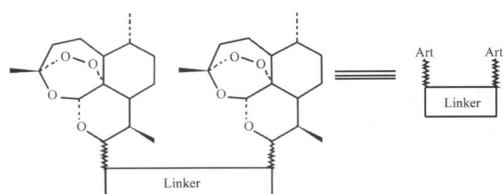


图5 Posner GH 报道的青蒿素二聚体

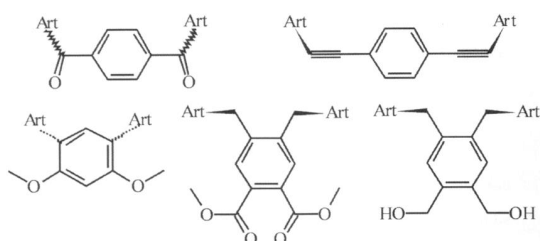


图6 连接部分引入苯环的青蒿素二聚体

取得了可喜的进展。Jung M等<sup>[18]</sup>合成了一系列包括富勒烯取代的青蒿素衍生物,发现部分化合物(图8)的抗血管生成活性达到青蒿琥酯的10~15倍。他们认为,C-10青蒿素衍生物具备高耐酸性、低毒和高抑制血管生成活性的特点,可以成为候选抗肿瘤药物。Nam W等<sup>[19]</sup>研究发现,在连接部分引入酰胺的青蒿素三聚体(图9)对口腔癌细胞(YD-10B)的作用很强( $IC_{50} = 6.0 \text{ mmol/L}$ ),甚至优于紫杉醇( $IC_{50} = 13.1 \text{ mmol/L}$ )。

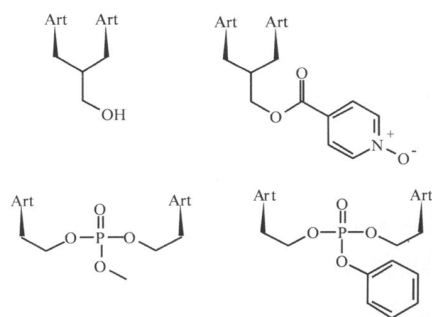


图7 其它抗肿瘤青蒿素二聚体

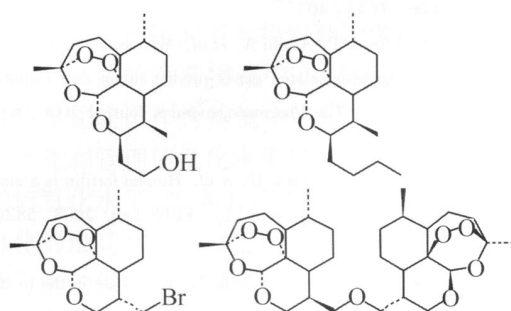


图8 Jung M 等报道的青蒿素

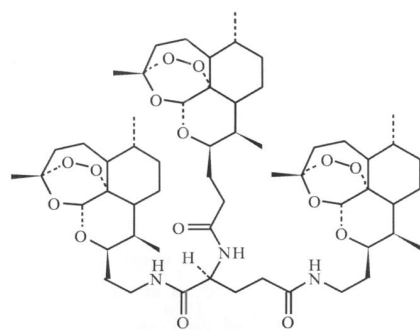


图9 Nam W 报道的青蒿素三聚体

### 3 结语

数十年来,青蒿素类药物长期用于对抗疟疾并未产生耐药,而且还证明了它在人体良好的耐受性,

韩国学者在抗肿瘤青蒿素衍生物的研究方面也

其相对于肿瘤化疗药物来说优势明显,极具研究价值。因此,人们对青蒿素衍生物的抗肿瘤作用开展了大量研究<sup>[20-24]</sup>,也取得了一定的成果。目前的研究认为,青蒿素类化合物的抗肿瘤作用机制主要有以下几个特点:抑制新生血管生成;诱导细胞凋亡;阻滞细胞周期; $Fe^{2+}$ 介导的细胞毒作用;与致癌基因和抑癌基因相关;作用于特殊靶蛋白;对抗多药耐药。

可见,抗肿瘤青蒿素衍生物的研究已经展现出良好的前景,其中以下两个特点尤为引人注目:一是高活性的抗肿瘤青蒿素衍生物多为C-10位取代物;二是青蒿素二聚体及三聚体的抗肿瘤活性可能优于单体衍生物。这些发现为青蒿素衍生物的进一步研究奠定了良好的基础,也为抗肿瘤药物的开发提供了新的选择。正如德国学者Efferth T<sup>[25]</sup>所说,青蒿素不仅是来自古老中国的优秀的抗疟药,而且在抗肿瘤领域也极具价值,有望在不久的将来应用于肿瘤治疗。

#### 参考文献:

- [1] Efferth T. Molecular pharmacology and pharmacogenomics of artemisinin and its derivatives in cancer cells[J]. *Current drug targets*, 2006, 7(4): 407.
- [2] Anfoso L, Efferth T, Albini A, *et al* Microarray expression profiles of angiogenesis-related genes predict tumor cell response to artemisinins[J]. *The Pharmacogenomics Journal* 2006, 6(4): 269.
- [3] Fujita T, Felix K, Pinkaw D, *et al* Human fortilin is a molecular target of dihydroartemisinin[J]. *FEBS Lett* 2008, 582(7): 1055.
- [4] Berger TG, Dieckmann D, Efferth T. Artesunate in the treatment of metastatic uveal melanoma—first experiences[J]. *Oncol Rep*. 2005, 14(6): 1599.
- [5] Huang XJ, Ma ZQ, Zhang WP, *et al* Dihydroartemisinin exerts cytotoxic effects and inhibits hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  activation in C6 glioma cells[J]. *JPP*. 2007, 59(6): 849.
- [6] Mu D, Chen W, Yu B. Calcium and surviving are involved in the induction of apoptosis by dihydroartemisinin in human lung cancer SPC-A-1 cells[J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2007, 29(1): 33.
- [7] Mu D, Zhang W, Chu D, *et al* The role of calcium, P38MAPK in dihydroartemisinin-induced apoptosis of lung cancer PC-14 cells[J]. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008, 61(4): 639.
- [8] Li LN, Zhang HD, Yuan SJ, *et al* Artesunate attenuates the growth of human colorectal carcinoma and inhibits hyperactive Wnt/beta-catenin pathway[J]. *Int J Cancer* 2007, 121(6): 1360.
- [9] Efferth T, Olbrich A, Bauer R. mRNA expression profiles for the response of human tumor cell lines to the antimalarial drugs artesunate, arteether, and artemether[J]. *Biochem Pharmacol* 2002, 64(4): 617.
- [10] Beekman AC, Wierenga PK, Woerdenbag HJ, *et al* Artemisinin-derived sesquiterpene lactones as potential antitumor compounds: cytotoxic action against bone marrow and tumor cells[J]. *Planta Med* 1998, 64(7): 615.
- [11] Galal AM, Ross SA, Elshly MA, *et al* Deoxyartemisinin derivatives from photooxygenation of anhydrodeoxydihydroartemisinin and their cytotoxic evaluation[J]. *J Nat Prod* 2002, 65(2): 184.
- [12] Posner GH, Pbypradith P, Parker MH, *et al* Antimalarial, antiproliferative, and antitumor activities of artemisinin-derived, chemically robust, trioxane dimers[J]. *J Med Chem*. 1999, 42(21): 4275.
- [13] Posner GH, Northrop J, Paik IH, *et al* New chemical and biological aspects of artemisinin-derived trioxane dimers[J]. *Bioorg Med Chem*. 2002, 10(1): 227.
- [14] Posner GH, Paik IH, Sur S, *et al* Orally active, antimalarial, anticancer, artemisinin-derived trioxane dimers with high stability and efficacy[J]. *J Med Chem*. 2003, 46(6): 1060.
- [15] Jeyadevan JP, Bray PG, Chadwick J, *et al* Antimalarial and antitumor evaluation of novel C-10 non-acetal dimers of 10-(2-hydroxyethyl) deoxyartemisinin[J]. *J Med Chem*. 2004, 47(5): 1290.
- [16] Posner GH, McRiner AJ, Paik IH, *et al* Anticancer and antimalarial efficacy and safety of artemisinin-derived trioxane dimers in rodents[J]. *J Med Chem*. 2004, 47(5): 1299.
- [17] Park IH, Xie S, Shapno TA, *et al* Second generation, orally active, artemisinin-derived trioxane dimers with high stability, efficacy, and anticancer activity[J]. *J Med Chem* 2006, 49(9): 2731.
- [18] Jung M, Tak J, Chung WY, *et al* Antiangiogenic activity of deoxyartemisinin derivatives on chorioallantoic membrane[J]. *Bioorg Med Chem Lett* 2006, 16(5): 1227.
- [19] Nam W, Tak J, Ryu JK, *et al* Effects of artemisinin and its derivatives on growth inhibition and apoptosis of oral cancer cells[J]. *HEAD & NECK* 2007, 29(4): 335.
- [20] Lee J, Zhou HJ, Wu XH. Dihydroartemisinin downregulates vascular endothelial growth factor expression and induces apoptosis in chronic myeloid leukemia K562 cells[J]. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006, 57(2): 213.
- [21] Hou J, Wang D, Zhang R, *et al* Experimental therapy of hepatoma with artemisinin and its derivatives: in vitro and in vivo activity, chemosensitization, and mechanisms of action[J]. *Clin Cancer Res* 2008, 14(17): 5519.
- [22] Zhou HJ, Wang Z, Li A. Dihydroartemisinin induces apoptosis in human leukemia cells HL60 via downregulation of transferrin receptor expression[J]. *Anticancer Drugs* 2008, 19(3): 247.
- [23] Nakase I, Lai H, Singh NP, *et al* Anticancer properties of artemisinin derivatives and their targeted delivery by transferrin conjugation[J]. *Int J Pharm*. 2008, 354(1-2): 28.
- [24] Li LN, Zhang HD, Yuan SJ, *et al* Differential sensitivity of colorectal cancer cell lines to artesunate is associated with expression of beta-catenin and E-cadherin[J]. *Eur J Pharmacol* 2008, 588(1): 1.
- [25] Efferth T. Wilmar schwabe award 2006: antiparasitoid and antitumor activity of artemisinin—from bench to bedside[J]. *Planta Med* 2007, 73(4): 299.