

长春碱的抗癌活性及其降低毒性的结构修饰

祖元刚 付玉杰 罗 猛* 牟璠松

(东北林业大学森林植物生态学教育部重点实验室 哈尔滨 150040)

摘 要 长春碱是长春花中所含生物碱的一种。作为一种抗有丝分裂药物,它能够抑制微管聚合并诱导自缔合的微管蛋白形成盘绕的螺旋形聚合体。目前人们已经合成了一系列长春碱类衍生物,其中大多数具有药理活性,有一些甚至产生极大变化。但长春碱类药物的构效关系至今仍不清楚。本文结合长春碱类生物碱衍生物与微管及相关蛋白质的作用机制并通过前人对长春碱成功修饰的范例总结了长春碱的活性作用点,同时也对长春碱可能进行的化学结构修饰提出建议。

关键词 长春碱 抗癌活性 化学结构修饰 活性作用点

Structure Modification for Reduced Toxicity Derivatives and Anticancer Activity of Vinblastine

Zu Yuangang, Fu Yujie, Luo Meng*, Mu Fansong

(Key Laboratory of Forest Plant Ecology, Ministry of Education, Northeast Forestry University, Harbin 150040, China)

Abstract Vinblastine is one of the alkaloids from *catharanthus roseus*. As an antimitotic drug it can inhibit microtubule assembly and induce tubulin self-association into coiled spiral aggregates. Several semisynthesis vinblastine analogues were prepared and lots of them have pharmacological activities, some even changed significantly. But the relationship between chemical structure and pharmacological activity of vinblastine are still unknown. So in this paper we summarized some mechanism of vinblastine analogues with microtubules and proteins and the reactive center of vinblastine through the successful chemical structure modification cases previously. We also suggest the possible successful chemical structure modification methods of vinblastine in this study.

Key words Vinblastine, Anticancer activity, Derivatives, Chemical structure modification
Reactive center

长春碱又称长春花碱,是夹竹桃科植物长春花(*Catharanthus roseus*)中所含生物碱的一种,它被发现的历史已广为人知^[1]。1958 年 Noble 等从长春花中分离了一种能够减少白细胞的化合物,将它称为 vinblastine(长春碱)^[2]。不久以后 Svoboda 又从长春花中分离了另一种生物碱——vincristine(长春新碱)^[3]。1960 年长春碱和长春新碱首次被用于治疗 Hodgkins lymphoma(何杰金氏病)^[4]。从那时起,科学家们开始研究长春碱及其衍生物的合成。这其中有两种半合成长春碱衍生物在治疗癌症方面产生较大影响,它们是 1983 年由美国的 Eli Lilly and Company 生产的长春地辛(vindesine)和 1989 年由法国的 Pierre Fabre medicament 生产的长春瑞宾(vinorelbine)。近年来,长春碱的抗肿瘤机理、长春碱全合成、长春碱新衍生物的制备等方面的研究成为长春碱

祖元刚 男, 48 岁, 教授, 主要从事药用植物和植物药的研究工作。E-mail: zygorl@public.hr.hl.cn *联系人
2003-03-15 收稿, 2003-10-08 接受

在药理学和化学领域研究的新热点。

1 长春碱的化学结构及药理活性

1.1 长春碱的化学结构

长春碱属于双吲哚类生物碱，即由吲哚(上半部分的长春质碱环)和双氢吲哚(下半部分的文多灵环)通过 C—C 连接构成^[7]。在其分子的四个氮原子中有两个显碱性，可与适当的酸形成相应的盐。研究表明，长春碱 18'-位反式结构将导致长春碱抗癌活性的降低^[8]。长春碱的化学结构如图 1。

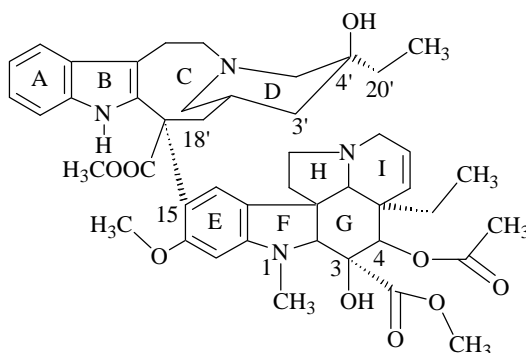


图 1 长春碱的化学结构

Fig.1 Chemical structure of vinblastine

科学家们已经合成了一些长春碱衍生物，其中绝大部分都具有抗肿瘤活性。一些典型的长春碱类生物碱衍生物的化学结构列在图 2 和表 1 中。

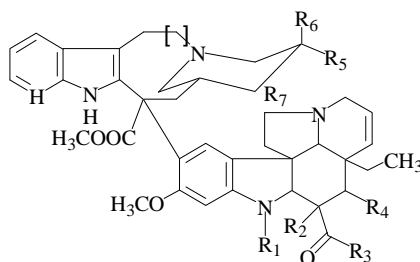


图 2 长春碱衍生物化学结构

Fig.2 Chemical structure of vinblastine derivatives

表 1 典型的长春碱类生物碱及其衍生物

Tab.1 Typical vinca alkaloids and their derivatives

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	[]
Vinblastine	CH ₃	OH	OCH ₃	OCOCH ₃	CH ₂ CH ₃	OH	--
Vincristine	CHO	OH	OCH ₃	OCOCH ₃	CH ₂ CH ₃	OH	--
Vindesine	CH ₃	OH	NH ₂	OH	CH ₂ CH ₃	OH	--
Vinorelbine	CH ₃	OH	OCH ₃	OCOCH ₃	CH ₂ CH ₃	Double bond	—
Vinflunine	CH ₃	OH	OCH ₃	OCOCH ₃	CF ₃ CH ₃	Double bond	—
Vinzolidine	CH ₃	OCO	NCH ₂ CH ₂ Cl	OCOCH ₃	CH ₂ CH ₃	OH	--
Vinepidine	CHO	OH	OCH ₃	OCOCH ₃	H	CH ₂ CH ₃	--
Vinglacinatate	CH ₃	OH	OCH ₃	OCOCH ₃	CH ₂ CH ₃	OH	--
Vinrosidine	CH ₃	OH	OCH ₃	OCOCH ₃	OH	CH ₂ CH ₃	--

“Double bond”表示 R₆与 R₇之间形成双键；“--”表示“[]”中存在一个碳原子，“—”表示此处的碳原子被脱去

1.2 长春碱的药理活性

目前用于临床的长春碱药物是其硫酸盐——硫酸长春碱，由 Eli Lilly and Company 在美国注册为 Velban 并应用于临床，属细胞周期特异性药物，主要用于治疗何杰金氏病、恶性淋巴瘤、绒毛膜上皮癌与乳腺癌等^[5,6]。

长春碱的抗癌活性与其剂量有很大关系^[9]。在较低剂量时，长春碱抑制微管蛋白形成微管并能使正常的微管解聚，这可能是通过与微管末端结合抑制 GTP 水解^[10~12]。近来的实验研究也表明，纺锤体微管的机能对完成有丝分裂来说是非常关键的，而低剂量的长春碱恰恰是通过破坏纺锤体微管聚合机能的动力学稳定化处理来抑制有丝分裂^[13]。在较高剂量时，长春碱可以使微管蛋白聚合形成螺旋形聚合体并最终形成类晶体。这些类晶体被认为是由一两个初级丝组成的盘旋的螺旋体排列形成“大管状物”^[14~18]。热力学分析表明，长春碱与微管之间的联系是复杂的，并且高度依赖于剂量的变化^[19~21]。在大多数情况下，微管键联与蛋白的自缔合作用紧密相关。

除了药理活性外，长春碱也有一些副作用。它可以导致骨髓损耗、恶心、也可以引起脱发、腹泻、便秘、手脚麻痹、头疼等，在一些情况下甚至引起局部肿瘤疼痛^[22]。因此，怎样减少长春碱的副作用是摆在各国科学家面前的一道难题。

2 长春碱结构修饰中心

尽管在长春碱的结构修饰中存在很多困难，科学家们还是对其进行了成功的化学修饰。到目前为止，已经合成了几百个长春碱类生物碱衍生物，并且它们中有很多具有抗肿瘤活性。同时，也发现了一些长春碱的结构与药理活性间的关系。笔者将其活性中心归纳如下。

2.1 上半部分长春质碱环上的修饰

将长春质碱环中的四个环分别命名为 A、B、C、D 环(如图 1 所示)。研究表明，在 C 环和 D 环上的修饰表现出明显的抗肿瘤活性^[23]。为了形成不同结构和药理活性的衍生物，研究人员将更多的兴趣集中在对长春质碱环进行修饰所形成的衍生物上。在这些衍生物中，长春瑞宾(vinorelbine)和长春氟宁(vinflunine)就是典型的代表。长春瑞宾的下半部与长春碱下半部分文多灵环是相同的，但长春质碱环却有很大不同：在长春瑞宾中长春质碱环的 C 环中以八元环取代了原有的九元环，同时在 D 环的 3' 和 4' 之间形成双键(图 3)。这种结构使长春瑞宾具有更强的亲脂性、更高的组织保持力和对有丝分裂优于轴突微管的更大的亲合力^[24]。目前长春瑞宾是美国 FDA 认证的用于治疗非小细胞肺癌(Non-Small-Cell Lung Cancer, NSCLC)的一线药物。

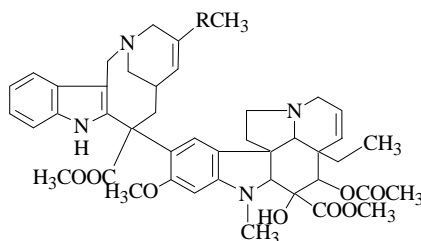


图 3 长春瑞宾和长春氟宁的化学结构

Fig.3 Chemical structure of vinorelbine and vinflunine
vinorelbine: R=CH₂ vinflunine: R=CF₂

越来越多的证据表明，长春碱类药物作用机理的细微差别取决于个体分子与细胞微管的精

确的相互作用,例如药物分子对微管机能的抑制。长春碱类生物碱的新衍生物——长春氟宁显著的药理活性有力地支持了这一观点^[25]。长春氟宁是长春碱的半合成衍生物,它与长春瑞宾的区别在于在 C-20'位上由两个氟原子取代两个氢原子。在老鼠机体内已经显示出对 P338 白血病、B16 恶性黑素瘤及对人体肺部和胸部肿瘤的抗肿瘤活性,被称为新一代长春碱类生物碱抗肿瘤药物。

2.2 下半部分文多灵环的修饰

将文多灵环所包含的五个环分别称为 E、F、G、H、I 环(如图 1 所示)。这一部分的结构修饰主要集中在 G 环。可能的原因是在 G 环上 C-3 位有一个手性碳原子。大多数 C-3 酰胺和 C-3 联胺衍生物显示出药理活性^[26,27]。与此相连的官能团常含有亲水集团或能够提供与某一特定肿瘤组织相作用的官能团。

也有很多在 C-4 位修饰的长春碱衍生物。C-4 位的化学修饰包括水解乙酰基,形成 4-去乙酰衍生物,如长春苷酯(vinglacinat)(图 2)^[28]。Wright 等^[29]将 4-去乙酰衍生物的 4-OH 氧化为 4-酮基,形成 4-酮基化合物。这些衍生物均表现出药理活性。一些具有特定结构的长春碱类衍生物可以与细胞内的转铁逆蛋白形成共价键。转铁逆蛋白是循环醌蛋白,其作用是作为铁的运载体向造血系统运送铁。转铁逆蛋白通过细胞表面的转铁逆蛋白接受器与铁结合形成共价键,将铁运至细胞内。而这种共价键受 4-去乙酰类双吲哚生物碱的影响^[30]。

F 环上的 N-1 位是一个新的活性修饰中心。长春碱与长春新碱的结构在 N-1 位存在的细微不同,却使它们的药理药效产生了很大差异,这里一定存在某种特殊的构效关系^[31]。

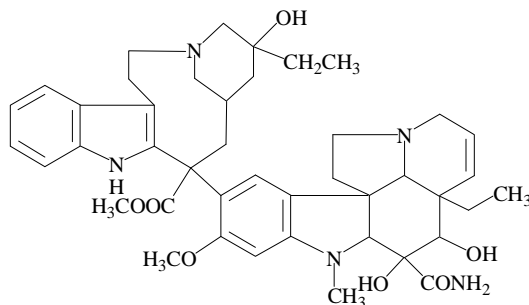


图 4 长春地辛的化学结构
Fig.4 Chemical structure of vindesine

长春碱所有的活性反应中心都不是孤立的,对其进行结构修饰需要全面细致的了解。首次由 Cullinan 等^[32]合成的长春地辛(图 4)就是一个很好的例子。长春地辛是对长春碱结构中 G 环的 3、4 位进行修饰而得到的典型的 4-去乙酰-C-3 酰胺衍生物。

3 结语

长春碱及其很多衍生物都在临床上显示出较高的药理活性,尽管它们有一些细胞毒性。因此,怎样降低长春碱类生物碱的毒副作用并增加其水溶性对各国研究人员来说是两个很有价值同时也很艰难的研究方向。通过上面的论述可以看出对长春碱进行结构修饰,其结构中活性较强的作用点如 D 环的 3'位和 4'位, G 环的 3 位和 4 位等是值得优先考虑的反应位点。同时有几个问题值得注意:首先,降低长春碱类药物的毒副作用,保持其原始的药理活性是长春碱类药

物化学结构修饰最基本的原则；其次，要合成的目的产物需具有一定的作用点可以与微管或细胞相应的部分结合，从而对肿瘤组织产生作用；第三，由于细微的结构差别可能导致药理活性的巨大变化，因此，必须注意结构修饰中的官能团立体构型的变化。

参考文献

- [1] I S Johnson. *Cancer Chemother. Rep.*, 1968, 52: 455~458.
- [2] R L Noble, C T Beer, J H Cutts. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1958, 76: 882~894.
- [3] G H Svoboda. *Lloydia*, 1961, 24: 173~178.
- [4] B A Chabner, P Calabresi. *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill Publishing Co., 1996: 1225~1289.
- [5] N Neuss, M N Neuss. *The Alkaloids*. New York: Academic Press, 1990(37): 229~239.
- [6] R Marantz, M Ventilla, M Shelanski. *Science*, 1969, 165: 498~501.
- [7] J G Dong, W Bornmann. *Photochemistry Oxford*, 1995, 40(6): 1821~1824.
- [8] H L Pearce. *The Alkaloids*. New York: Academic Press, 1990(37): 145~152.
- [9] W D Singer, R T Hersh, R H Himes. *Biochem. Pharmacol.*, 1988, 37: 2691~2695.
- [10] S E Malawista, K G Bensch, H Sato. *Science*, 1968, 160(5): 770~771.
- [11] M A Jordan, L Wilson. *Biochemistry*, 1990, 29(11): 2730~2739.
- [12] D Panda, H P Miller, L Wilson. *Biochemistry*, 2002, 41(5): 1609~1617.
- [13] R J Toso, M A Jordan, K W Farrel1 et al. *Biochemistry*, 1993, 32(5): 1285~1293.
- [14] K G Bensch, S E Malawista. *Nature*, 1968, 218: 1176~1177.
- [15] R H Himes, R N Kersey, F E Samson et al. *Cancer Res.*, 1976, 36(10): 3798~3802.
- [16] S Lobert, B Vulevic, J J Correia. *Biochemistry*, 1996, 35(21): 6806~6814.
- [17] S Lobert, J Fahy, B T Hill, et al. *Biochemistry*, 2000: 39(39): 12053~12062.
- [18] Chatterjee S K, Laffray J, P Patel. *Biochemistry*, 2002, 41(47): 14010~14018.
- [19] J J Correia, S Lobert. *Exploration*, 1996, 3: 7~8.
- [20] B Vulevic, S Lobert, J J Correia. *Biochemistry*, 1997, 36(42): 12828~12835.
- [21] S Lobert, C A Boyd, J J Correia. *Biophysical Journal*, 1997, 72: 416~427.
- [22] P Magnus, M Ladlow, J Elliot. *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109(25): 7929~7930.
- [23] F Jacques. *Current Pharmaceutical Design*, 2001, 7(13): 1181~1197.
- [24] S Lobert, J W Ingram, B T Hill et al. *Mol. Pharm.*, 1998, 53(5): 908~915.
- [25] T H Bridget. *Current Pharmaceutical Design*, 2001, 7(13): 1199~1212.
- [26] G J Cullinan, K Gerzon. *USP*: 4,166,810, 1979.
- [27] B A De, M Verzele. *Planta Medica*, 1989, 55(4): 364~366.
- [28] W W Hargrove. *USP*: 3,392,173, 1968.
- [29] I G Wright, N Neuss. *USP*: 4,122,082, 1978.
- [30] E W Ades, G J Cullinan. *USP*: 4,522,750, 1985.
- [31] M Gorman. *USP*: 3,354,163, 1967.
- [32] S F Brady, J M Pawluczyk, P K Lumma et al. *J. Med. Chem.*, 2002, 45(21): 4706~4715.