



TCM Series of Active Components
Anticancer Active Components in TCM
中药药理活性成分丛书

中药抗癌 活性成分

周家驹 谢桂荣 严新建◎编著

科学出版社



内 容 简 介

本丛书共 10 分册,各分册按化合物结构类型划分章节,采用了规范的植物分类学、化学、药理学数据表达方法,包括表达中药原植物的简化拉丁双名法、表达化合物立体化学特征的分子结构图及格式统一的癌细胞简明代码等,对相关学科核心信息实现了科学、精炼的表述。书末附有化合物药理活性索引、化合物中文名称索引、化合物英文名称索引、植物中文名称及活性成分索引、植物拉丁学名及活性成分索引,完备的索引集可帮助读者快速实现各种途径的内容查找。本丛书与医药各专科对口,可作为中、西医临床医生和从事相关管理、科研、开发、教学的医药工作者、大学生、研究生以及对中药现代化感兴趣的各界读者查找、了解中药活性成分来源、结构、药理活性的一套小型工具书。

图书在版编目(CIP)数据

中药抗癌活性成分 / 周家驹, 谢桂荣, 严新建编著. —北京: 科学出版社, 2012.3

(中药药理活性成分丛书)

ISBN 978-7-03-033830-3

I. 中… II. ①周…②谢…③严… III. 抗癌药(中药)—生物活性—中药化学成分 IV. R284

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 042851 号

责任编辑: 何海青 / 责任校对: 刘小梅

责任印制: 刘士平 / 封面设计: 范璧合

版权所有, 违者必究。未经本社许可, 数字图书馆不得使用

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

骏立印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2012 年 3 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2012 年 3 月第一次印刷 印张: 40 1/2

字数: 1 329 000

定价: 168.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

《中药药理活性成分丛书》序

过去十几年来,作为中国科学院过程工程研究所分子设计课题组的长期课题“中药化学信息研究”的阶段性成果,我们相继编写出版了英文的《中药》第一、二版(英国 Ashgate 出版社,1999,2003),中文的《中药原植物化学成分手册》(化学工业出版社,2004),中文三卷本的《中药原植物化学成分集》(科学出版社,2009)和英文六卷本的《中药大全》(Springer 出版社,2011)。最后两套书籍的出版标志着该课题的既定任务终告完成,以后的工作则转为按照一套已经成形且行之有效的规范继续收集逐年产生的新信息,并在数据结构和表达方面不断改进,使之趋于完善。

现在呈献给广大读者的这套《中药药理活性成分丛书》是该课题近两年的最新结果。编写这套丛书的起因是:国内外读者反映,上面的工具书确有实用参考价值,但篇幅巨大,价格昂贵,使用不便,不太适合普及。我们就想到编写一套和医药各专科一一对口的系列丛书,以便各专业医药工作者和社会各界读者在日常工作和生活方便地作为小型工具书参考使用。参照《Goodman & Gilman 治疗学的药理学基础》(第 11 版)采用的国际上最新的药物分类系统,结合中药现代研究和发展的实际情况,编写了下面 10 个分册:《中药抗癌活性成分》、《中药抗微生物感染活性成分》、《中药抗炎活性成分》、《中药抗氧化抗衰老活性成分》、《中药抗寄生虫活性成分》、《中药影响心脑血管系统活性成分》、《中药影响神经系统活性成分》、《中药影响消化呼吸系统活性成分》、《中药活性成分中的酶抑制剂》和《多靶标的中药活性成分》。

其中,《中药抗癌活性成分》、《中药抗微生物感染活性成分》、《中药抗炎活性成分》、《中药影响心脑血管系统活性成分》、《中药影响神经系统活性成分》、《中药影响消化呼吸系统活性成分》六个分册是和医学界几个主要专科相对应的;《中药抗寄生虫活性成分》核心内容是抗疟药物,是考虑到抗疟药物研究开发是一个有国际意义的课题,应该给以较多关注;而《中药抗氧化抗衰老活性成分》、《中药活性成分中的酶抑制剂》、《多靶标的中药活性成分》三个分册则是根据中药现代研究中人们十分关注的专题领域定题编写的;《中药抗氧化抗衰老活性成分》论及当前备受重视的抗氧化抗衰老领域;《中药活性成分中的酶抑制剂》专论分子药理学中无处不在的核心角色之一——酶的抑制剂;《多靶标的中药活性成分》则是期望告知人们关注多年的中药物质基础其实主要就是常见常用中药当中含有的几百种多靶标、多来源的活性成分,对此给出直观的事实证据。

和前述的工具书《中药原植物化学成分集》、《中药大全》相比,在信息内容收集和数据结构编排两方面,这套丛书又有一些新的重要进展。

在内容上,一是对所有近 8000 种活性成分都给出了明确详尽的结构类型,这是我们过去未曾做到的;二是对 700 多种常见中药活性成分都收集、整理,给出了在原植物中的含量数据,这些定量含量信息是系统阐明中药物质基础的基础数据;三是对《中药抗癌活性成分》和《中药抗寄生虫活性成分》这两个分册收集补充了 2010 年的最新数据。

在编排格式上,我们期望兼顾该套丛书的工具性和可读性两个方面,力求做到既具备工具书有便于进行各种途径检索查找的功能,又适合读者像阅读一般专业书那样进行顺畅的阅读。

在作为工具书时，每个分册正文后面的 5 个索引将起到重要作用。例如，从任一药理活性条目查找有关活性成分；从中药原植物的中文名称或拉丁学名查找其全部有关化学成分；从化合物中文或英文名称查找其结构、结构类型、天然来源、药理活性及其他相关信息等。

作为一般书籍，本丛书各分册也具有良好的可读性，因为各分册正文是按照结构类型划分章节的。例如，读者期望了解有抗癌作用的黄酮类化合物的情况，直接阅读《中药抗癌活性成分》第 3 章即可。因为只有化合物的结构是和各种性质密切相关的，按照结构类型划分章节就保证了书中位置相近者，其内容一定密切相关。

总之，同时实现上述两种属性的具体措施是：一方面以结构为“纲”划分章节，以活性为“目”详述各自的属性，便于读者把握结构和活性关系的总体特征，起到纲举目张的作用；另一方面，利用编者长期从事计算机化学和科学数据库研究，有构建化学信息体系的经验，编制了完整的索引集，实现了除结构检索以外的几乎所有类型的信息检索功能。最后，对于复杂纷纭的药理活性数据，建立并实现了一整套简单明确、易于掌握使用的规范化的方法，例如，200 多种癌细胞的 CCC 规范化代码。连同我们过去长期以来积累形成的用简化拉丁双名法表示中药原植物，用结构类型和立体化学分子结构图直观地表示化合物结构特征，用规范化格式精炼地定性或定量表达药理活性的方法等，对相关学科的核心信息全面实现了科学、精炼的表述。

期望这套《中药药理活性成分丛书》能以其简洁明快的表达方式向广大医药界、科学界及社会各界读者提供当前中药植物、化学、药理现代研究发展的总体概况，并对人们思考、探索、研究和实践“中药现代化”这一重大科学命题有所裨益。倘能如此，编者幸甚。

是为自序。

中国科学院过程工程研究所



2012 年 1 月于北京

体例说明

本书正文是按照“结构为纲，活性为目”的格式框架编写的。我们以《天然产物字典》(Chapman & Hall, 1994)为基本依据，同时参照天然产物化学和中草药化学的相关书籍，建立了适用于中药化学信息的三层次结构类型表达体系。

该结构表达体系包括十三大类，在本丛书中，每一个大的类别各自成章。各章内容分别为生物碱、萜类、黄酮类、甾族化合物、脂肪族天然产物、聚酮化合物、含氧杂环、简单芳香化合物、多环芳香化合物、苯并咪唑和苯并吡唑类、香豆素类、木脂体和鞣质。对每一大类，又根据分子骨架结构特征或生源关系分为若干小类，各自成节。最后，对于数量巨大、结构类型繁多的生物碱和萜类化合物(以及少数脂肪族和芳香族天然产物)，在每一小类中再细分为若干具体类型。这个三层次结构表达体系的优点是科学实用，简繁得当，容易掌握。对于研究或了解成千上万种天然产物的结构和活性的关系，能起到提纲挈领的作用，有时甚至有一目了然的效果。浏览本丛书任一分册的目录，就可以了解该结构表达体系的具体内容，在此不再赘述。

如果说上述的结构表达体系是“纲”，下面介绍的本书正文中的每一种化合物及其各种属性就是“目”，在英文写作的数据库和其他信息表达体系中称为“入口(entry)”。对每一个化合物入口，按顺序最多给出 13 项数据：分册中的化合物代码、英文名称、中文名称、英文别名、CAS 登录号、分子式、相对分子质量、物理化学性质、结构类别、药理活性、天然来源、参考文献和该化合物的化学结构式。其中，化合物代码、英文名称、分子式、相对分子质量、结构类别、药理活性、天然来源、参考文献和化学结构式各项是必须有数据的非空项目，其他几项是根据原始文献尽量给出的可选项。应该指出，在看似复杂纷纭的诸多类别信息中，分子结构及其类型，规范化的药理活性，以及用中文名和拉丁名“捆绑”表达的天然来源这三项是最有价值的核心信息。

1. 化合物代码 即本分册正文中化合物的顺序号，用黑体给出，是一个非空项。在后面的五个索引中，也都是用化合物代码来代表化合物，从索引中查到化合物代码之后，就可方便地从正文部分查到该化合物的全部信息。

2. 化合物英文名 化合物英文名用黑体给出，首字母大写，是一个非空项。前缀中所用的 α -, β -, γ -, δ -, ϵ -, ζ -, ψ ...(+), (-), (\pm), *dl*-, *D*-, *L*-, *R*-, *S*-; *cis*-, *trans*-, *Z*-, *E*-, Δ (双键符号); *o*-, *m*-, *p*-; *O*-, *N*-, *S*-; *sec*-, *ter*-, *ent*-, *meso*-, *rel*-等符号均为斜体。但 *iso*-, *epi*-, *abeo*-, *seco*-, *nor*-等用正体。对极少数没有英文名的化合物，采用了一种可以自解释其原始参考文献来源的英文名称代码。

3. 化合物中文名 化合物中文名用黑体给出。对英文原始文献中的化合物没有中文名的，大部分都根据通用的规则给出了中文试用名。这些由本书编者给出的化合物中文名都加了“*”标记。

4. 化合物英文学名或别名 对多数化合物，本书只给出一个英文名，部分常见化合物给出了英文别名。

5. CAS 登录号 本书只对部分化合物给出了 CAS 登录号，表达在方括弧中。

6. 分子式 在化合物分子式中，各元素按国际上通用的 Hill 规则排序。

7. 相对分子质量 化合物相对分子质量表达在分子式之后的圆括弧中, 小数点后取两位数字。

8. 物理化学性质 收集的物理化学性质包括晶形、熔点、沸点、旋光等。

9. 结构类别 是一个非空项。用上述三层次结构表达体系的最后一个层次的结构类型表达, 在小标题【类型】后面给出。

10. 药理活性 是一个非空项。对每一入口化合物的药理活性实验数据, 在小标题【活性】后面给出。同一化合物有多项药理活性时, 各项数据平行排列, 用分号隔开。来自不同原始文献的同种药理活性数据一般不予合并。各项活性数据的出现先后顺序是随机的, 并不表示其重要性的顺序, 只有毒性数据 LD₅₀ 等统一规定放在最后。在每一项药理活性数据中, 按照下面的规范化的格式进行细节的描述: 药理项目名称(关于该项药理性质的进一步描述, 实验对象, 定量活性数据, 对照物, 定量活性数据, 关于作用机制等的补充描述)。对于发表了实验数据但是未发现明显活性甚至没有活性的数据, 同样作为有价值的科学实验数据加以收集, 因此, 数据收集范围不仅包括活性成分, 也包括少量无活性成分, 这些无活性结果的表达格式是“活性条目+实验无活性”。这样的格式保证了在活性索引中无活性结果紧随在同一条目有活性结果之后, 便于读者查找相关信息。

11. 天然来源 对每一个化合物的中药原植物信息, 在小标题【来源】后面给出。在本书中, 绝大多数情况下天然来源是指原植物, 也有极少数情况下是动物或其他生物。为方便读者确认原植物物种, 对该化合物的每一种天然来源原植物都同时采用先后给出中文名和拉丁学名的“捆绑”表达方式。部分植物在文献及工具书中只有拉丁学名而查不到中文名的, 大部分已由本书作者根据植物学常规的命名规则予以命名。这些由本书作者命名的植物中文名在正文和索引中出现时标有“*”。对植物拉丁学名, 参考近年来国外一些植物学词典的表达方式, 采用简洁的双名方式给出, 即略去物种发现人和命名人的信息。对于收集了两个或两个以上拉丁学名的植物(同物异名), 在第一个拉丁学名(正名)后面用方括弧给出其余的拉丁学名(异名)。对于同一化学成分有多种植物来源的, 种类较少时随机排序; 种类较多时按照植物中文名拼音排序, 以便于读者查找。无论何种排序方式, 其先后都不表示其重要性的顺序。当不给出该化合物存在的植物部位时, 表示其存在的植物部位和该种中药的药用部位相同, 当需要给出其采样部位以及分离产率时, 表示在括弧中。对于没有中文名称的植物以及只有中文属名而无中文种名或是不确定种的植物, 依照其名称的不完整和不确定程度排列在有完整中文名的植物后面。最后要指出的是, 在本丛书中, 第一次对 700 多种常见中药原植物的重要活性成分给出了用可靠分析方法测定的含量数据, 这些系统收集的含量数据有重要的科学意义和应用价值。

12. 参考文献 在小标题【文献】后面给出参考文献的顺序号。读者可根据这些顺序号从正文后面的“参考文献”部分查到原始文献的信息, 包括第一作者、期刊名称、卷、期、页号及年代等。参考文献采用两种方式标注。首先是对每一个活性化合物入口, 都在最后列出全部参考文献的编号。对那些近些年来发表的数据, 则同时在文中具体数据条目处再增加用方括弧表示的上标, 以便于读者查阅。

13. 化学结构式 化学结构及其类别是本书的核心信息, 其立体化学信息一般根据最新的文献。所有的化学结构式都和相对分子质量及分子式数据进行过一致性检验。

14. 五个索引 在本丛书各分册的正文后面都给出了五个索引, 索引中的编号是化合物的编号, 而不是页码。读者可通过这些化合物编号来定位、查找有关化合物的详细信息。

导 言

人或动物异常失控的细胞增殖导致形成恶性肿瘤的任何疾病称为癌症。恶性肿瘤和良性肿瘤的区别是恶性肿瘤有侵入周围组织,并将癌细胞扩散转移到其他部位,形成继发肿瘤的趋势。癌症原因复杂,一般认为,缺乏正常调控的癌细胞是因为突变的长时间积蓄而产生,其详细机制至今尚未完全阐明,看来是多因素的。

临床使用和研发过程中的抗癌药物涉及许多类别,这里关注的主要是植物来源的抗癌活性成分。本书收集了来自 2539 种中药原植物及其同属植物的小分子活性成分 2143 种。全书引用参考文献 1392 篇,文献收集年代至 2004 年,还充实了近两三年的部分文献和最新综述文章^[1375, 1377~1389]。

在这 2143 种中药活性成分当中,每一种都至少有一条抗癌活性数据。由于许多文献并不是对该成分的初次研究,所以多数都有多重的抗癌活性数据。当该成分同时还有其他种类药理活性时也一并收集,以反映其活性谱的全貌。作为统一规范,本书所有体外实验的抗癌活性(*in vitro*)一律用“细胞毒”表达,而所有体内实验的抗癌活性(*in vivo*)一律用“抗肿瘤”表达。对体外细胞毒实验数据采取的规范化表达格式是:细胞毒(靶癌细胞类别代码,定量活性数据,对照物名称,对照物定量活性数据,作用类别、作用机制的扼要描述,其他重要信息)。

一、当前投入临床使用的抗癌中药活性成分

迄今为止,已经成功地用于临床的抗癌中药活性成分主要有下列类型:

1. 白坚木属类生物碱(181~188) 又叫长春花生物碱,包括已用于临床的长春碱(186)和长春新碱(188)。长春碱在长春花全株中的含量为 0.0383%,用于治疗霍奇金病、绒毛膜癌、淋巴肉瘤等。它们是细胞周期特异性药物,主要作用于 M 期,是抑制微管蛋白聚合的微管解稳定剂。

2. 紫杉烷型二萜(700~745) 包括已用于临床的紫杉醇(726),是促进微管蛋白聚合的微管稳定剂。

3. 三尖杉类生物碱(73~82) 包括已用于临床的三尖杉酯碱(77)和高三尖杉酯碱(78),是细胞周期非特异性药物,抑制蛋白合成的起始阶段,抑制 DNA 聚合酶 α 的活性,导致 DNA 合成下降,严重抑制蛋白合成。三尖杉酯碱是治疗急性粒细胞白血病的有效药物,临床应用广泛,在海南粗榧小枝和树皮中的平均含量为 0.032%。高三尖杉酯碱用于急性早幼粒细胞白血病和急性单核细胞白血病,但有致畸、心脏毒性等副作用,在三尖杉小枝和树皮中的平均含量为 0.070%,在海南粗榧小枝和树皮中的平均含量为 0.041%。

4. 喜树碱类生物碱(103~107) 包括用于临床的喜树碱(103)和 10-羟基喜树碱(104),是细胞周期特异性药物,主要作用于 S 期,是拓扑异构酶 I 选择性抑制剂。

近三十年来,除上述几类以外,人们从中药原植物中发现的抗癌活性成分类型繁多,数量巨大,机制各异。下面从植物来源、结构类别、作用机制等不同角度各自综述一些突出的例子:

在抗癌活性成分植物新来源方面专门描述番荔枝属植物;随后综述活性突出的五类结构和高活性的十类结构;之后从作用机制出发概述微管键合天然产物、芳化酶抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、肿瘤化疗药物的细胞凋亡途径;最后讨论抗癌药的先导化合物。

二、乙酰精宁类聚酮化合物 (1582~1655)

番荔枝属植物生长在热带和亚热带地区。来源于番荔枝属植物的乙酰精宁类聚酮化合物发现于 20 世纪 80 年代,结构独特,活性极高,是最有潜力的抗癌活性成分。此类化合物是一般含有 35 或 37 个碳原子,0~3 个四氢呋喃环,一个 γ -内酯环,若干个羟基、酮基等含氧功能团的不分支长链脂肪族化合物。对多种受试癌细胞大都表现出非常高的抗癌活性。例如,莫维查灵 (1610) 对 A549、HT29、A498、PC3 和 PACA-2 癌细胞,其 ED_{50} 值在 0.00000709~0.0000447ng/mL,不久前发现莫维查灵是卵巢癌 1A9 细胞高度选择性的抑制剂,其抑制 DNA 复制的 ED_{50} 值为 5pg/mL (JMC, 2003, 3185),比对其他癌细胞的活性高百万倍。Asimicin (1603) 对肝癌细胞 HepG2 的活性 IC_{50} 为 0.063ng/mL,对肝炎病毒转染的肝癌细胞 Hep2, 2, 15 的活性 IC_{50} 为 0.066ng/mL。泡番荔枝辛 (1604) 对 HepG2 的 IC_{50} 为 0.063ng/mL,对 Hep2, 2, 15 的 IC_{50} 为 0.069ng/mL,对 9PS、9KB、A549、HT29、MCF7 的 ED_{50} 值在 1×10^{-15} ~ 1×10^{-12} μ g/mL。本书收集的 74 个化合物只是其中一小部分。

三、活性突出的五类结构

1. 美登素类生物碱 (243~248) 例如,来源于齿叶美登木的美登布新 (243) 对 KB 的细胞毒为 ED_{50} 0.0015ng/mL。

2. 菲并吡啶里西定生物碱 (138~146) 和菲并喹啉定生物碱 (199~200) 来源于牛心朴子和徐长卿根的 7-去甲氧基娃儿藤碱 (146) 是菲并吡啶里西定生物碱,对人肺癌细胞 A549 的 IC_{50} 值为 7.0ng/mL,远低于对照物椭圆玫瑰树碱的 500ng/mL,对人结肠癌细胞 Col2 的 IC_{50} 值为 8.6ng/mL,也远低于椭圆玫瑰树碱的 340ng/mL。其作用机制为阻止细胞周期中的 G_2/M 阶段。来源于束序苧麻的束序苧麻碱 A (199) 是菲并喹啉定生物碱,结构上和菲并吡啶里西定生物碱类似。对癌细胞 A549、NCI-H460、ACHN、UO-31、HT29、Colon205 的 GI_{50} 值在 0.2~0.4ng/mL,对癌细胞 DU145 的 GI_{50} 值为 2ng/mL,对癌细胞 MDA-MB-231 的 GI_{50} 值为 3ng/mL,对癌细胞 HL-60、MCF7 和 PC3 的 GI_{50} 值均为 5ng/mL,在测定的 12 种癌细胞中,癌细胞 K562 的 GI_{50} 值最高,也只有 100ng/mL。而对照物紫杉醇的 GI_{50} 值在几十至超过 100ng/mL 范围内。

3. 胆甾烷类甾族化合物 来源于夏风信子的化合物 1408 对 HL-60 细胞的细胞毒活性为 $IC_{50} = 0.00012 \mu$ mol/L,低于对照依托泊苷的 0.025 μ mol/L。化合物 1414 对 HL-60 细胞的细胞毒活性为 $IC_{50} = 0.00048 \mu$ mol/L。化合物 1415 对 HL-60 细胞的细胞毒活性为 $IC_{50} = 0.0024 \mu$ mol/L。

4. 强心甾内酯类甾族化合物 来源于翅果藤的翅果藤苷 A (1366) 对 9 种癌细胞株的平均 GI_{50} 值为 0.346 μ g/mL。

5. 羊毛甾烷型四环三萜类灵芝酸 C 和赤芝酸 A 灵芝酸 C (802) 对 HepG2 的 IC_{50} 值为 0.144nmol/L,对 Hep2,2,15 的 IC_{50} 值为 0.105nmol/L。在灵芝干燥子实体中的平均含量为

0.472%。赤芝酸 A (817) 对 HepG2 的 IC_{50} 值为 0.164nmol/L, 对 Hep2,2,15 的 IC_{50} 值为 0.205nmol/L。在灵芝干燥子实体中的平均含量为 0.06%。

四、值得关注的十类结构

1. 原小檗碱生物碱 (50~54) 抗癌生物碱中异喹啉类生物碱 (1~84) 数量最多, 原小檗碱生物碱是异喹啉类中一个小的结构类别, 代表性化合物是小檗碱。小檗碱对多种人食管癌细胞、小鼠白血病 P₃₈₈ 细胞、大鼠神经胶质瘤 9L 细胞都有细胞毒性。已经发现小檗碱是通过细胞凋亡途径产生抗癌作用的。值得注意的是, 在许多原植物中小檗碱含量相当高, 在短萼黄连根茎中含 5.31%, 在峨嵋野黄连根茎中含 8.77%, 在古蔺野连根茎中含 4.82%, 在黄连 (味连) 根茎中平均含量 5.92%, 在三角叶黄连 (雅连) 根茎中平均含量 4.39%, 在云南黄连 (云连) 根茎中平均含量 8.10%。

2. 苯并[c]菲啶生物碱 (57~64) 其中白屈菜红碱 (57) 和血根碱 (64) 是蛋白激酶抑制剂, 崖椒宁 (62) 和两面针碱 (63) 插入键合小牛胸腺 DNA, 对拓扑异构酶 I 和 II 有毒, 是拓扑异构酶抑制剂。

3.1, 4-苯醌衍生物 来源于马蔺、黄芩蒲的鸢尾酮 A (1570) 结构类别为长链芳香系统。对 U₁₄、S-180V、HeLa、鼠 Ma7373 乳腺癌细胞、裸鼠的人肠黏液腺癌有细胞毒性, 作用机制可能是抑制肿瘤细胞中氧的积累和谷胱甘肽的消耗。对急性白血病、实体瘤 (如肝癌)、鼠瘤 U14、鼠淋巴管肉瘤等有抗肿瘤活性。在 558 名肺癌、食管癌或化疗中的患者中开展的临床试验显示, 口服后肿瘤明显缩小, 存活时间延长。来源于酸藤子属植物巴贝酸藤子、粗壮酸藤子、马桂花、咸酸蕈等的酸藤子酚 (1564) 结构类别也是长链芳香系统。

4. 贝壳杉烷型四环香茶菜二萜 (582~665) 冬凌草素 (643) 的作用机制为抑制 DNA、RNA 和蛋白质合成, 抗血管生成和促进细胞凋亡, 对 K562、Bcap37、BIU87、CA、CNE、HeLa 细胞的 IC_{50} 值在 0.06 μ mol/L~56 μ mol/L, 可用于治疗食管癌、胰腺癌和肝癌。在其原植物冬凌草 (碎米桠) 全株中的平均含量为 0.575%, 叶中平均含量为 0.775%。冬凌草乙素 (644) 的作用机制为抗血管生成和细胞凋亡, 对 K562、Bcap37、BGC823、BIU87、CA、CNE、HeLa 细胞的 IC_{50} 值在 0.06 μ mol/L~55 μ mol/L, 可用于治疗多种类型转移癌。在其原植物冬凌草 8 月采集的叶中平均含量为 0.206%。对香茶菜二萜, 我国科学工作者做了系统研究, 分离鉴定了数百种化学成分。

5. 苦木素类去甲三萜 (908~960) 这类活性成分数量不少, 活性各异, 值得关注。来源于鸦胆子的鸦胆亭 (914) 在体外实验对一系列肿瘤细胞都有效, 临床实验中对实体瘤无明显效果, 而鸦胆子油乳剂有临床疗效。这可以作为中药提取物和纯化合物活性成分明显有别, 体内体外实验明显有别的一个典型实例。

6. 黄芩黄酮类 (1122, 1123, 1126, 1131, 1142, 1144, 1146, 1154, 1155) 是一组来自黄芩及其同属植物的黄酮类化合物, 以黄芩苷元、黄芩苷、汉黄芩素、汉黄芩苷为代表。黄芩苷元 (1122) 是典型的多靶标活性成分, 它是多种酶的抑制剂, 包括芳化酶、cAMP 磷酸二酯酶、 α -葡萄糖苷酶、黄嘌呤氧化酶、酪氨酸激酶、乙二醛酶 I 和 DNA 拓扑异构酶 II。在黄芩干燥根中, 20 批样本含量范围是 0.17%~11.94%, 平均含量 1.85%。黄芩苷 (1123) 是黄芩素的 7-葡萄糖醛酸苷, 是整合蛋白 MAC-1 抑制剂、NO 生成抑制剂和酪氨酸激酶抑制剂。

在黄芩干燥根中 10 批样本含量范围是 4.42%~23.31%，平均含量 13.06%。汉黄芩素 (1154) 抗肿瘤通过细胞凋亡途径，也是黄嘌呤氧化酶抑制剂和酪氨酸激酶抑制剂。在黄芩干燥根中，10 批样本含量范围是 0.04%~2.59%，平均含量 0.66%。汉黄芩苷 (1155) 是汉黄芩素的 7-O-葡萄糖醛酸苷，是 cAMP 磷酸二酯酶抑制剂、肝脏涎酶抑制剂和酪氨酸激酶抑制剂。在黄芩干燥根中，10 批样本含量范围是 1.07%~3.24%，平均含量 2.34%。

7. 多甲氧基黄酮类 此类化合物大都有广泛的生物活性谱，换言之，它们往往是多靶标的活性成分。川陈皮素(1140)对许多肿瘤细胞有抗增殖作用，体外以浓度依赖方式诱导 HL-60 细胞分化，对鼠 Lewis 肺癌和 W₂₅₆ 有抗肿瘤作用。同时又是有抗炎作用的细胞因子网络调节器，被建议作为研发新的抗炎或免疫调节药物的先导化合物。甜橙素 (1145) 是 5, 6, 7, 3', 4'-五甲氧基黄酮，诱导细胞分化，同时还是 15-脂加氧酶抑制剂。橘皮素 (1147) 是 5, 6, 7, 8, 4'-五甲氧基黄酮，对许多肿瘤细胞有抗增殖作用，体外以浓度依赖方式诱导 HL-60 细胞分化。

8. 抗癌睡茄内酯 (1495~1516) 来源于费城酸浆的 18-羟基睡茄内酯 D (1509) 是睡茄内酯类甾族化合物。对培养鼠肝癌细胞 Hepalcl7 诱导醌还原酶实验的 IC₅₀ 值为 0.029μg/mL，对 JB6 细胞软琼脂转换实验的 IC₅₀ 值为 0.31μg/mL，鼠乳腺培养实验 10μg/mL 抑制 63%。来源于催眠睡茄和费城酸浆的睡茄酮 (1515) 鼠乳腺培养实验 10μg/mL 抑制 63%。来源于费城酸浆的睡茄酸浆卡品 (1516) 对培养鼠肝癌细胞 Hepalcl7 诱导醌还原酶实验的 IC₅₀ 值为 0.015μg/mL，对 JB6 细胞软琼脂转换实验的 IC₅₀ 值为 0.020μg/mL，鼠乳腺培养实验 10μg/mL 抑制 88%。而来源于费城酸浆和黏性果实酸浆的黏性果实酸浆内酯 A (1492) 则是和睡茄内酯类结构关系密切的麦角甾族类甾族化合物。对培养鼠肝癌细胞 Hepalcl7 诱导醌还原酶实验的 IC₅₀ 值为 0.16μg/mL，对 JB6 细胞软琼脂转换实验的 IC₅₀ 值为 0.13μg/mL，鼠乳腺培养实验 10μg/mL 抑制 60%。化合物 1509、1515、1516、1492 都是有希望的抗癌先导化合物。

9. 靛蓝双吲哚类 靛蓝 (147) 来源于大青叶，含量范围是 2.21~8.00%，对鼠 Lewis 肺癌、W₂₅₆ 肉瘤有细胞毒性，是依赖于 cyclin 的激酶抑制剂。靛玉红 (148) 对慢性髓细胞性白血病细胞的细胞毒性是通过细胞凋亡途径起作用，用于治疗粒细胞白血病总有效率>90%。靛玉红来源于板蓝根，根中含量 0.0058%，大青叶，干燥叶含量 0.14%，蓼蓝叶，干燥叶含量 0.0063%，马蓝根，根中含量 0.0036%。

10. 开环杜松烷型倍半萜类 这一结构类别在本书中只有一种化合物，即著名的抗癌药物青蒿素 (413)。近来又因发现青蒿素有优良的抗癌活性而备受关注。

五、微管键合天然产物

微管键合天然产物是抗癌药物中的重要角色。自 1961 年长春碱 (186) 用于临床，1992 年紫杉醇 (726) 用于临床，直到 2007 年 ixabepilone (半合成品) 用于临床，在癌症治疗中作出了持久的贡献。微管是一种在真核细胞中发现的圆柱状无分支的细管，它具有维持细胞形状和结构，参与有丝分裂中纺锤体形成等功能。微管的壁由微管蛋白组装而成，这种组装和拆分受多种因素促进或抑制。能抑制微管组装的化学因素包括微管解稳定剂长春碱 (186)、秋水仙碱 (215)、美登碱 (246)、鬼臼毒素 (2074)、五加前胡脂素 (2111)、苯并咪唑和能促进微管组装的微管稳定剂紫杉醇 (726)、紫杉醇 D (728)、N-甲基紫杉酚 C (713)、紫杉素 B

(723)、紫杉斯品 B (736)、麦角甾烷类甾族化合物箭根薯酮内酯 A (1493) 和箭根薯酮内酯 E (1494) 等。

紫杉醇的发现是癌症化疗药物发展史中的重大成就。紫杉醇来源于紫杉、短叶红豆杉、介质红豆杉、云南红豆杉、酱果紫杉、美丽红豆杉、红豆杉, 以及喜马拉雅红豆杉、苏门答腊红豆杉和海南粗榧等。在短叶红豆杉树皮中的含量为 0.063%, 针叶中的含量为 0.011%, 在其他红豆杉树皮和针叶中的含量为 3/100 000~3/10 000。在结构类别上属于紫杉烷型二萜。以半数抑制生长浓度 GI_{50} 活性为活性指标: 紫杉醇对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞毒活性为 40ng/mL, 对人乳腺癌 MCF7 细胞毒活性为 80~100ng/mL, 对人肺癌 NCI-H460 细胞毒活性为 20ng/mL, 对人非小细胞肺癌 A549 细胞毒活性为 30ng/mL, 对人急性早幼粒细胞性白血病 HL-60 细胞毒活性为 77ng/mL, 对人肾癌 ACHN 细胞毒活性为 88ng/mL, 对人结肠癌 Colon205 细胞毒活性为 40ng/mL, 对人结肠癌 HT29 细胞毒活性为 40ng/mL, 对人前列腺癌 DU145 细胞毒活性为 40ng/mL, 对人前列腺癌 PC3 细胞毒活性为 44ng/mL。临床广泛用于治疗卵巢癌、乳腺癌、肺癌和鼻咽癌等。近年发现紫杉醇也是细胞凋亡诱导剂。

此类天然产物有多种作用键位。除秋水仙碱键位、长春花生物碱键位、紫杉烷键位外, 其他类型的新的键位也相继发现, 包括 Epothilones 键位、Laumilalides 键位、Pelorusides 键位、Taccalonolides 键位、Halichondrins 键位等。Epothilones 是非紫杉烷型微管稳定剂, 来自纤维堆囊黏细菌 *Sorangium cellulosum*。Laumilalides、Pelorusides、Taccalonolides 和 Halichondrins 都来自海洋天然产物。微管键合天然产物的进一步发展将在新配方、新来源、新靶标三个方面展开, 前景仍然看好。

六、芳化酶抑制剂

在体内, 雄激素可通过芳化酶的作用合成雌激素, 故芳化酶是体内合成雌激素的重要酶系, 抑制芳化酶的活性就可以减少雌激素的生成。当前有合成的芳化酶抑制剂在临床用于处理激素受体阳性的绝经后女性的乳腺癌, 如非甾体的氨鲁米特, 因其被乙酰化而产生笨拙、恶心、头晕、头痛等不良反应而使人们关注研发新的天然产物芳化酶抑制剂。

高活性芳化酶抑制剂大部分是黄酮类化合物, 以 IC_{50} 值小于 $5\mu\text{mol/L}$ 作为高活性判断依据, 本书收集的有: 黄烷酮类化合物 (1170), 其 IC_{50} 值为 $0.1\mu\text{mol/L}$; 异甘草黄酮醇 (1227), 其 IC_{50} 值为 $0.1\mu\text{mol/L}$ (对照物氨鲁米特 IC_{50} 值为 $6.4\mu\text{mol/L}$); 甘草苷元 (1187), 其 IC_{50} 值为 $0.34\mu\text{mol/L}$; 埃塞俄比亚刺桐二氢黄酮 II (1157) 来源于构树和极宽刺桐, 其 IC_{50} 值为 $0.4\mu\text{mol/L}$; 查耳酮类化合物 (1320), 其 IC_{50} 值为 $0.5\mu\text{mol/L}$; 草原大戟苷元 (1197), 其 IC_{50} 值为 $2.2\mu\text{mol/L}$; (2*S*)-台湾山豆根黄烷酮 A7 (1178), 其 IC_{50} 值为 $3.4\mu\text{mol/L}$; 异甘草苷元 (1321), 其 IC_{50} 值为 $3.8\mu\text{mol/L}$; 四羟基-3'-异戊烯基查耳酮 (1326), 其 IC_{50} 值为 $4.6\mu\text{mol/L}$ 等。其他结构类别的有大牻牛儿烷型单环倍半萜类化合物 (363), 其 IC_{50} 值为 $0.21\mu\text{mol/L}$; 松香烷型三环二萜类的去氢松香酸 (511), 其 IC_{50} 值为 $0.32\mu\text{mol/L}$; 咕吨酮类的 γ -倒捻子亭 (1770), 其 IC_{50} 值为 $4.97\mu\text{mol/L}$ 。其中黄烷酮类化合物 (1170)、异甘草黄酮醇 (1227)、埃塞俄比亚刺桐二氢黄酮 II (1157) 和异甘草苷元 (1321) 是有希望的抗癌药先导化合物。 IC_{50} 值在 $5\sim 10\mu\text{mol/L}$ 的有: 倒捻子酮 D (1746), 其 IC_{50} 值为 $5.2\mu\text{mol/L}$; γ -倒捻子亭 (1770), 其 IC_{50} 值为 $6.9\mu\text{mol/L}$; 双花金丝桃查耳酮 C (1317), 其 IC_{50} 值为 $7.1\mu\text{mol/L}$; 阿尔本酚 A (1945),

其 IC_{50} 值为 $7.5\mu\text{mol/L}$; 构树黄酮醇 F (1204), 其 IC_{50} 值为 $9.7\mu\text{mol/L}$; 杨梅树皮素 (1231), 其 IC_{50} 值为 $10\mu\text{mol/L}$ 。其中, 双花金丝桃查耳酮 C 是有希望的抗癌药先导化合物。以游离苷元或糖苷的形式广泛地分布于许多植物中的多靶标活性成分芹菜苷元 (1119) 和黄芩苷元 (1122) 也都是芳化酶抑制剂。

七、拓扑异构酶抑制剂

这是一类以拓扑异构酶为靶标扰乱 DNA 复制的药物。拓扑异构酶 I 是一种在 DNA 复制中使 DNA 单股断裂的酶, 拓扑异构酶 II 则使 DNA 双股断裂。拓扑异构酶抑制剂药物的发展和微管稳定剂紫杉醇的发现, 一起被认为是天然产物研究中历史性的成就, 随后导致了鉴定一系列中药成分拓扑异构酶 I 和 II 的抑制剂的产生。

1. 拓扑异构酶 I 抑制剂 表小檗碱 (52) 是拓扑异构酶 I 抑制剂, 在黄连 (味连) 根茎中的平均含量为 1.29%, 在三角叶黄连 (雅连) 根茎中的平均含量为 0.54%。来源于两面针 (入地金牛) 干燥根 (含量为 0.15%) 的苯并[c]菲啉生物碱类化合物两面针碱 (63) 强烈地稳定拓扑异构酶 I 和 DNA 之间形成的共价二元络合物。来源红根草的开环松香烷型二萜类化合物 (535) 是 IC_{50} 值为 $0.8\mu\text{mol/L}$ 的高活性拓扑异构酶 I 抑制剂。胆甾烷类甾族化合物 (1412) 抑制由 DNA 拓扑异构酶 I 诱导的 DNA 超螺旋 pBR322 的松弛。

2. 拓扑异构酶 II 抑制剂 来源于蟾酥的蟾酥内酯类甾族化合物蟾酥灵 (1378) 是拓扑异构酶 II 抑制剂, 在蟾酥中的含量为 0.34~0.73%。黄酮类化合物黄芩苷元 (1122), 作用机制可能是稳定共价结合的酶-DNA 三元络合物中间体。来源于尼泊尔嵩草的芪类/苯并呋喃类化合物尼泊尔嵩草酚 D (1800)、尼泊尔嵩草酚 E (1801)、尼泊尔嵩草酚 F (1802) 和尼泊尔嵩草酚 G (1803) 都是拓扑异构酶 II 抑制剂。尼泊尔嵩草酚 F 的 IC_{50} 值为 $5.5\mu\text{mol/L}$, 活性高于对照物柔红霉素 (IC_{50} 值为 $9.1\mu\text{mol/L}$)。来源于萍蓬草的鞣质类化合物萍蓬草素 A (2131), 其 IC_{100} 值为 $0.2\mu\text{mol/L}$ 。来源于菲利桂栎的鞣质类化合物菲利桂栎素 A (2132), 其 IC_{100} 值为 $0.5\mu\text{mol/L}$ 。来源于石榴皮、乔木状榄仁的石榴皮新鞣质 C (2137), 其 IC_{100} 值为 $0.5\mu\text{mol/L}$ 。来源于石岩枫、龙眼叶、珠子草的鞣质类化合物石岩枫酸 A (2139), 其 IC_{100} 值为 $0.5\mu\text{mol/L}$ 。来源于白芍鲜果、胡桃仁、板栗叶、番石榴叶、化香树叶、赤杨、丁香和玫瑰花的鞣质类化合物小木麻黄素 (2142), 其 IC_{100} 值为 $0.5\mu\text{mol/L}$ 。来源于大黄、红花鹿蹄草、天荞麦根的鞣质类化合物原矢车菊素 B2-3, 3'-O-双没食子酸酯 (2136), 其 IC_{50} 值为 $12.5\mu\text{mol/L}$ 。原小檗碱类生物碱小檗红碱 (51) 是拓扑异构酶 II 抑制剂和 DNA 分裂诱导剂。

3. 拓扑异构酶 I 和 II 抑制剂 木犀草素 (1136) 是来源于豆科、木犀草科、大戟科、伞形科、玄参科、菊科、半日花科和西番莲科等多种植物的极为常见的黄酮类化合物, 1832 年首次从淡黄木犀草分离, 在忍冬花蕾 (金银花) 中的含量范围是 0.45%~5.18%, 在菊花中 24 产地含量范围是 0.002%~0.105%, 平均含量 0.056%。木犀草素为拓扑异构酶 I 和 II 抑制剂, 抑制 NF- κ B 和 AP-1, 活化 p53, 抑制 STAT3、IGF1R 和 HER2。来源于石蒜、小波斯石蒜和亚洲文殊兰果实的石蒜碱类生物碱恩其明 (228) 也是拓扑异构酶 I 和 II 抑制剂, 在克隆实验中强烈抑制人肿瘤异种移植物的生长, 对各种类型的 21 种人肿瘤异种移植物的 IC_{50} 值在 $0.002\sim 27.5\mu\text{mol/L}$, 平均 $0.8\mu\text{mol/L}$, 临床实验中处理子宫癌、卵巢癌、胃癌及其他肿瘤, 在 233 例不同的癌症病例中总有效率约为 35%, 未观察到明显的脊髓毒性、心脏毒性、肝毒性

等副作用。

此外,来源于野花椒叶的吡喃并喹啉生物碱类化合物 Benzosimuline (100)和花椒精(102)也是有高细胞毒活性的异构酶抑制剂,还包括来源于地榆的鞣质类化合物地榆素 H6 (2141)。

八、细胞凋亡途径的抗肿瘤药物

细胞凋亡(细胞程序性死亡)是多细胞生物中细胞有序破坏和清除的自然过程,有明显的特征,受细胞内外多种信号的调控,多种因素的影响。物理和化学因素均可诱导细胞凋亡。无论引起凋亡的是何种刺激,凋亡过程的机制均伴随有胱天蛋白酶(caspases,天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶)的激活。这些胱天蛋白酶的活性部位有一个半胱氨酸残基,在靠近天门冬氨酸残基的位点切割特异的蛋白质底物。了解半胱氨酸蛋白酶活化机制对评价细胞程序性死亡过程很重要,相关研究工作正在活跃地开展和进行中。据一项统计显示,在涉及62种不同的中药原植物的104项独立研究中,有85项显示细胞凋亡是植物药杀死各种癌细胞的关键模式。可以认为,细胞凋亡途径是中药活性成分抗癌机制中最常见的途径。

本书收集了上百个涉及细胞凋亡途径的抗癌活性中药成分。许多人们熟知的抗癌活性成分都被证明是经历了细胞凋亡途径而起作用的。

1. 至少作用于两种癌细胞的细胞凋亡抗癌剂(557, 50, 1954, 1833, 643, 644, 1899, 1901, 196, 1154, 413, 726, 1008, 1017, 1048~1060) 有多项研究证实,雷公藤内酯(557)是通过抑制细胞存活促进因子 BCL-2,活化胱天蛋白酶-3和胱天蛋白酶-8等细胞凋亡途径杀死癌细胞的。小檗碱(50)对成胶质细胞瘤细胞是通过提高 BAX/BCL-2比例,活化胱天蛋白酶-9、胱天蛋白酶-3和 PARP-1的细胞凋亡途径杀死癌细胞的;对 HONE-1人鼻咽癌细胞在低浓度抑制 Rho GTP酶和细胞迁移,在高浓度诱导细胞周期停止于 G₂期而凋亡;对 Jurkat 白血病细胞则是通过抑制 I κ B α 激酶激活的 NF- κ B途径而凋亡。藤黄酸(1954)对 A375人黑色素瘤细胞和 HL-60白血病细胞都是活化胱天蛋白酶-8和胱天蛋白酶-9;活化 BAX;抑制 BCL-2而实现细胞凋亡。姜黄素(1833)对 HL-60细胞是通过活化胱天蛋白酶-3,抑制 MMP,对 HTLV-1-T白血病细胞是通过抑制 JAK和 STAT磷酸化而实现凋亡。冬凌草素(643)对 K562人白血病细胞的细胞凋亡途径是抑制端粒酶和 BCL-2,活化 BAX,冬凌草乙素(644)对肺癌细胞的细胞凋亡途径是抑制 BCL-2,活化胱天蛋白酶 s和 BAX。大黄酸(1899)对 HCT116人结肠癌细胞的细胞凋亡途径是提高 BAX/BCL-2比例;活化 ROS,其类似物 5-羟基-3,7-二甲氧基-1,4-萘醌(1901)对 A549肺腺癌细胞的细胞凋亡途径是失活 AKT,活化胱天蛋白酶-3、AIF和 BAD,产生线粒体功能障碍,对 U937人白血病细胞的细胞凋亡途径是抑制 TNF α 和 NF- κ B并通过生成 ROS诱导凋亡。苦参碱(196)对 K562人白血病细胞的细胞凋亡途径是活化 PARP和胱天蛋白酶-3,对胃癌细胞的细胞凋亡途径是活化 Fas/FasL和胱天蛋白酶-3。汉黄芩素(1154)对 MDA-MB-453乳腺癌细胞的细胞凋亡途径是通过 ROS上调 p53和 PUMA提高 TNF相关的诱导凋亡配体 TRAIL的细胞毒性而实现的,对 T淋巴细胞的细胞凋亡途径是活化 PLC γ 。近来发现,抗癌药物青蒿素(413)及衍生物同时也是高活性的抗癌药物,对癌细胞抑制活性在毫微克分子到微克分子范围之间,其细胞凋亡途径是活化 p53,抑制 BCL-2,活化 BAX,抑制 NF- κ B,已成功进行了临床前研究和部分前期临床研究。紫杉醇(726)对 HL-60细胞是细胞凋亡引导剂,属于齐墩果烷型五环三萜的一系列皂荚皂苷化合物也都是细胞凋亡

引导剂 (1008, 1017, 1048~1060)。齐墩果酸本身活性较弱, 但系列中的化合物大部分活性较强。

2. 生物碱类细胞凋亡抗癌剂 (57, 148, 242, 254, 258) 白屈菜红碱 (57) 诱导细胞凋亡, 引起多种对化疗、放疗抵抗的人鳞状细胞癌细胞快速凋亡。靛玉红 (148) 对慢性髓细胞性白血病的细胞凋亡途径是抑制 CDK。茄碱 (242) 对肝癌 HepG2 细胞的细胞凋亡途径是抑制 BCL-2。吴茱萸碱 (254) 诱导 HeLa 细胞凋亡。Rocaglamide (258) 对白血病细胞的细胞凋亡途径是活化 p38, 活化胱天蛋白酶-9、胱天蛋白酶-8、胱天蛋白酶-3 和胱天蛋白酶-2。

3. 萜类细胞凋亡抗癌剂 (307, 355, 379, 419, 547, 610, 636, 670, 761, 866, 875, 1031, 1108) 云南草蔻新 A (307) 对 U266 多发骨髓瘤细胞的细胞凋亡途径是抑制 JAK/STAT, 活化胱天蛋白酶-3、胱天蛋白酶-8 和胱天蛋白酶-9。莪术呋喃二烯 (355) 对 HepG2 人肝癌细胞的细胞凋亡途径是诱导细胞周期在 G₂/M 期停止, 通过抑制促分裂原激活性蛋白激酶 (MAPK) 信号调节和线粒体胱天蛋白酶途径而凋亡。红球姜酮 (379) 对 HCT116 人结肠癌细胞的细胞凋亡途径是活化 p53, 抑制 BCL-2, 活化胱天蛋白酶-3。去氢木香内酯 (419) 对 DU145 前列腺癌细胞的细胞凋亡途径是活化胱天蛋白酶-8、胱天蛋白酶-9、胱天蛋白酶-7 和胱天蛋白酶-3; 活化 PARP; 抑制 BCL-XL。丹参酮 IIa (547) 对人神经胶质瘤细胞的细胞凋亡途径是诱导凋亡和分化, 抑制 nestin。对映-11 α -羟基-16-贝壳杉烯-15-酮 (610) 对人白血病细胞是细胞凋亡增强剂, 苞叶香茶菜庚素 (636) 对 HL-60 白血病细胞的细胞凋亡途径是抑制谷胱甘肽, 提高 As₂O₃ 毒性。广防风二内酯 (670) 对 SCC-4 舌癌细胞的细胞凋亡途径是活化胱天蛋白酶和 PARP; 活化 ROS。土荆皮酸 B (761) 对 HT29 人结肠癌细胞的细胞凋亡途径是活化胱天蛋白酶-3 和 PARP。五味子醇酸 (866) 对 HepG2 人肝癌细胞的细胞凋亡途径是活化 PARP 卵裂。二氢葫芦素 B (875) 对 Bcap37 人乳腺癌细胞的细胞凋亡途径是诱导 G₂/M 细胞周期停止于 G₂/M 期和依赖线粒体的凋亡。柴胡皂苷 B₂ (1031) 对小鼠黑色素瘤 B16 诱导细胞凋亡。奇果菌素 (1108) 对人骨肉瘤细胞的细胞凋亡途径是抑制 PI3K/AKT、FOXO 和 GSK3。

4. 黄酮类细胞凋亡抗癌剂 (1142, 1144, 1153, 1210, 1322, 1327, 1341) 木蝴蝶素 A (1142) 对 HepG2 人肝癌细胞的细胞凋亡途径是活化 MAC 相关的线粒体途径。高山黄芩素苷 (1144) 对 SCG-7901 胃癌细胞的细胞凋亡途径是增强 5-FU 诱导的胱天蛋白酶-6 和凋亡。牡荆素 (1153) 对 RAW264.7 巨噬细胞和 THP-1 细胞的细胞凋亡途径是降低 BCL-2/BAX 比例; 活化胱天蛋白酶。紫花牡荆素 (1210) 对 K562 人白血病细胞的细胞凋亡途径是活化 p21 和 p27; 活化胱天蛋白酶-3 和 PARP 卵裂。胀果甘草查耳酮 A (1322) 对 LNCaP 人前列腺癌细胞的细胞凋亡途径是抑制 BCL-2 表达和 mTOR 途径, 诱导 LNCaP 人前列腺癌细胞自吞噬。2, 4, 4'-三羟基查耳酮 (1327) 对人子宫平滑肌瘤细胞的细胞凋亡途径是活化 p53、p21 和胱天蛋白酶-3, 抑制 BCL-2、p-Rb、CDK2/4 和 E2F, 诱导生长抑制和凋亡。新狼毒素 A (1341) 对 LNCaP 人前列腺癌细胞的细胞凋亡途径是活化 p21、胱天蛋白酶-3 和胱天蛋白酶-9。

5. 其他结构类别细胞凋亡抗癌剂 丹皮酚 (1691) 对 HepA 肝癌小鼠模型的细胞凋亡途径是活化 BAX, 抑制 BCL-2, 刺激 IL-2 和 TNF α 生成。倒捻子亭 (1768) 诱导 HL-60 细胞凋亡。紫草素 (1877) 对口腔鳞状细胞癌的细胞凋亡途径是活化胱天蛋白酶-8、胱天蛋白酶-9 和胱天蛋白酶-3; 抑制 BCL-2 和 NF- κ B。爵床脂定 A (2055) 对 HepG2 和 Hep3B 细胞的细胞凋亡途径是活化胱天蛋白酶-8, 抑制 BCL-XL。和厚朴酚 (2117) 对 PC3 前列腺癌异种移植植物

的细胞凋亡途径是活化 BAX、BAK 和 BAD；抑制 BCL-XL 和 MCL-1，抑制移植组织的生长。

九、抗癌药先导化合物

前文提及的活性化合物 1157、1170、1227、1317、1321、1492、1509、1515、1516 都是有希望的抗癌药先导候选物。在众多的活性化合物中确定先导候选物是一项艰难的任务。有研究者提出用鼠乳腺培养抗癌药理模型 (MMOC) 作为简单的判断依据。这里扼要概述用此判断依据提出的一些先导化合物。

麦角甾烷类、睡茄内酯类甾族化合物包括 1509、1515、1516 和 1492。

黄酮类化合物包括：①来源于构树和极宽刺桐的(2*S*)-埃塞俄比亚刺桐二氢黄酮 II (1157)。②来源于构树的(2*S*)-2', 4'-二羟基-2"- (1-羟基-1-甲基) 二氢呋喃[2, 3-*h*]-黄烷酮 (1170)。③来源于构树、双花金丝桃的双花金丝桃查耳酮 C (1317)。④来源于甘草、构树、针叶血桐的异甘草黄酮醇 (1227) 是抗衰老的自由基清除剂，也是环加氧酶-2 (COX-2) 抑制剂和芳化酶抑制剂。⑤来源于甘草、毒灰毛豆、刺槐花、岭南槐树、绢毛黄檀、斯特文黄檀、胡葱、回回豆、驴豆、龙血树、牙买加樱桃等多种植物的异甘草苷元 (1321) 抗癌药理模型鼠乳腺培养测定，10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 抑制 76%。⑥去甲桂木生黄亭 (1141) 是黄酮类化合物，来源于达达赫面包果和波罗蜜。MMOC 测定结果是 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 抑制 85%。⑦6, 8-二异戊烯基柚皮素 (1174) 是二氢黄酮类化合物，来源于啤酒花和针叶血桐。MMOC 测定结果是 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 抑制 86%。⑧草原大戟苷元 (1197) 是(2*S*)-5, 7, 2', 4'-四羟基黄烷酮，是二氢黄酮类化合物，来源于达达赫面包果和构树。MMOC 测定结果是 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 抑制 67%，也是芳化酶抑制剂和 COX-1 抑制剂。⑨二氢桑色素 (1247) 是二氢黄酮醇类化合物，来源于达达赫面包果和桑枝。MMOC 测定结果是 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 抑制 82%。⑩来源于毒灰毛豆茎、灰叶根、毛鱼藤和鱼藤的 α -异灰叶素 (1282) 是二氢异黄酮类化合物，MMOC 测定结果是 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 抑制 80%，来源毒灰毛豆的 11-羟基灰毛豆素 (1955) 的 MMOC 测定结果是 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 抑制 60%。

生物碱类化合物包括：①来源于黄花稔白叶藤碱类生物碱 Cryptolepinone (110)，MMOC 测定结果是 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 抑制 83%。②来源于鸦胆子的 β -吡啶类生物碱伏拉京 (159)，MMOC 测定结果 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 抑制 75%。③酰胺类生物碱 *N-trans*-阿魏酰基酪胺 (208) 存在于番荔枝、淮通、莨苳子、麦冬、何首乌、黄花稔、天茄子、刺天茄、马铃薯、火麻仁、红海椒、膜质脚骨脆、藜、苍白秤钩风、台湾芙蓉、刺蒺藜、白花油麻藤等许多植物中。MMOC 测定结果是 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 抑制 75%。

三萜类化合物包括来源于三维治番櫻桃的(3*Z*)-顺香豆酰基阿江榄仁酸 (998)，是齐墩果烷型五环三萜。MMOC 测定结果是 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 抑制 79.2%，反式的(3*E*)-反香豆酰基阿江榄仁酸没有活性。

目 录

1. 生物碱	1
1.1 异喹啉类生物碱	1
苄基异喹啉生物碱/1 双苄基异喹啉生物碱/1 阿朴啡生物碱 (附: 氧异阿朴啡生物碱, 前阿朴啡生物碱)/8 原小檗碱生物碱/11 普罗托品生物碱/13 吐根生物碱/13 苯并[c]菲啶生物碱/13 吗啡生物碱/16 阿朴啡-苄基异喹啉生物碱/16 Azafluoranthrene 生物碱/16 三尖杉生物碱/17 高刺桐生物碱/19	
1.2 喹啉类生物碱	19
喹啉生物碱/19 咪喃并喹啉生物碱/20 吡喃并喹啉生物碱/22 喜树碱类生物碱/22 白叶藤碱类生物碱/23 吡啶酮生物碱/24	
1.3 喹啶类生物碱	25
1.4 吡咯烷类生物碱	25
吡咯烷生物碱 (附: 叶绿素衍生物)/25 吡咯烷士定生物碱/26 吡咯烷士定生物碱 (大环内酯)/27 吲哚里西定生物碱/28 菲并吲哚里西定生物碱/28	
1.5 吲哚类生物碱	30
简单吲哚生物碱/30 咔唑生物碱 (9-氮杂茛) (附: 吡啶并咔唑生物碱, 吲哚[2,3-a]咔唑生物碱, 环色胺生物碱, 色胺生物碱)/31 β -咔啉生物碱 (2,9-二氮茛)/33 吲哚-1,5-二氮杂萘酮类生物碱/33 类阿吗碱类生物碱/34 育亨宾类生物碱/35 蛇根精类生物碱/36 老刺木碱类生物碱/36 马钱子生物碱/37 白坚木属生物碱/37 鸭脚树叶型生物碱/39	
1.6 吡啶和哌啶类生物碱	39
吡啶生物碱/39 喹啉定生物碱/40 菲并喹啉定生物碱/41 哌啶生物碱/41	
1.7 有机胺和酰胺类生物碱	42
酰胺生物碱/42 秋水仙碱生物碱/44	
1.8 石蒜科生物碱	45
加兰他敏类生物碱/45 网球花定生物碱/45 水仙花碱类生物碱/46 石蒜碱类生物碱/46 高石蒜碱生物碱/48 水仙环素生物碱/48	
1.9 甾醇生物碱	49
甾醇生物碱(cerveratrum)/49 甾醇生物碱(conanine)/49 甾醇生物碱(spirosolane)/49 甾醇生物碱 (茄啶类)/50	
1.10 美登素类生物碱	51
1.11 其他生物碱	52
其他生物碱/52 其他生物碱 (嘌呤类)/54 其他生物碱 (阿替新型)/55	
1.12 氨基酸和肽类	55
2. 萜类	59

2.1 单萜类	59
链状单萜/59 卤化二甲辛烷类单萜/59 环烯醚类单萜/60 薄荷烷型单萜/63 环己烷型单萜/63	
2.2 倍半萜类	64
没药烷型单环倍半萜/64 榄香烷型单环倍半萜/65 大牻牛儿烷型单环倍半萜/66 蛇麻烷型单环倍半萜/75 桉烷型双环倍半萜/76 沉香呋喃桉烷型倍半萜/80 杜松烷型双环倍半萜/80 开环杜松烷型倍半萜/82 愈创木烷型双环倍半萜/83 伪愈创木烷型双环倍半萜/89 木防己苦烷型双环倍半萜/91 杂类倍半萜/92	
2.3 二萜类	93
半日花烷型双环二萜/93 哈里曼烷型双环二萜/96 克罗烷型双环二萜/97 松香烷型三环二萜/100 开环松香烷型二萜/105 降、高松香烷型三环二萜/106 移松香烷型三环二萜/108 竹柏内酯型二萜/110 海松烷型三环二萜/111 异海松烷型三环二萜/112 柯桉树烷型三环二萜/113 罗汉松烷型二萜/114 贝壳杉烷型四环二萜/114 粗裂豆烷型五环二萜/130 西柏烷型单环二萜/130 环西柏烷型双环二萜/130 假白榄烷型双环二萜/131 瑞香烷型三环二萜/133 巴豆烷型四环二萜/133 巨大戟烷型四环二萜/134 紫杉烷型二萜/135 杂类二萜/144	
2.4 三萜、四萜、局部萜	149
线型三萜/149 羊毛甾烷型四环三萜/149 环羊毛甾烷型四环三萜/161 葫芦烷型四环三萜/167 达玛烷型四环三萜/169 大戟烷型四环三萜/172 完整四去甲三萜/174 裂环四去甲三萜/175 苦木素类去甲三萜/176 羽扇豆烷型五环三萜/184 齐墩果烷型五环三萜/191 Multiflorane 烷型五环三萜/212 无羁萜烷型五环三萜/212 乌苏烷型五环三萜/214 千层塔烷型五环三萜/219 杂类三萜/220 四萜/221 杂类萜/221 局部萜/222	
3. 黄酮类	225
3.1 黄酮类	225
3.2 二氢黄酮类	238
3.3 黄酮醇类	246
3.4 二氢黄酮醇类	256
3.5 异黄酮类	258
3.6 二氢异黄酮类	262
3.7 黄烷类	265
3.8 黄烷-3-醇类	265
3.9 异黄烷类	268
3.10 查耳酮类	268
3.11 二氢查耳酮类	274
3.12 噢啉类	275
3.13 双黄酮类	276
4. 甾族化合物	279
4.1 孕甾烷类	279