



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2021.06.01

文章编号: 2095-1264(2021)06-0651-07

维康醇与维泰醇的抗肿瘤作用研究进展*

刘旺¹, 王衡², 黄剑², 李本义^{1,2*}

(¹堪萨斯大学医学院 泌尿外科, 堪萨斯州 堪城, 66160, 美国; ²广东医科大学附属临床病理诊断与研究
中心, 广东 湛江, 524002)

摘要: 维泰醇是从短叶红豆杉树皮的真菌突变株中提取并纯化的单体化合物, 维康醇是其氧化物异构体。近期研究表明, 二者均具有良好的特异性抗肿瘤活性, 可干扰肿瘤细胞中多重信号通路的活性, 调控细胞周期相关蛋白表达, 引起细胞周期阻滞。维泰醇可特异性作用于黄嘌呤氧化酶, 促进细胞内活性氧堆积, 激活内源性凋亡通路, 导致细胞死亡。蛋白质谱研究表明, 维泰醇可特异性地与线粒体三羧酸循环中的 4 种酶蛋白结合, 扰乱线粒体有氧呼吸功能和细胞能量代谢, 减少 ATP 的产生, 遏制体内肿瘤生长。维泰醇与维康醇均表现出抑制肿瘤细胞侵袭和迁移的能力, 并可诱导肿瘤细胞分化。研究还指出, 维泰醇具有选择性作用于肿瘤细胞的特性, 对正常细胞无明显影响, 目前在细胞水平和动物体内的实验均取得了良好的抗肿瘤效果, 具有极大的研究价值和成药前景。

关键词: 维泰醇; 维康醇; 肿瘤; 凋亡; 细胞周期; 氧自由基

中图分类号: R979.1 **文献标识码:** A

Research progress of natural compounds alternol/alteronol as anti-cancer agents*

LIU Wang¹, WANG Heng², HUANG Jian², LI Benyi^{1,2*}

(¹ Department of Urology, University of Kansas Medical Center, Kansas, KS, 66160, USA; ² Pathological Diagnosis and Research Center, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, 524002, China)

Abstract: Alternol is a monomeric compound extracted and purified from a mutant fungal strain of *Taxus brevifolia* bark. Alteronol is its oxide isomer. Recent studies have shown that both of them have potent and specific anti-tumor activity by interfering with multiple signal pathways in tumor cells, regulating the expressions of cell cycle-related proteins, and causing cell cycle arrest. Alternol specifically acts on xanthine oxidase, promotes the accumulation of reactive oxygen species in malignant cells, and activates intrinsic apoptotic pathway leading to cell death. Protein profiling studies discovered that alternol specifically binds to four enzymes which were involved in the mitochondrial tricarboxylic acid cycle, disrupting mitochondrial aerobic respiration and cellular energy metabolism, resulting in ATP reduction and xenograft tumor suppression *in vivo*. They also have shown the ability to inhibit tumor cell invasion and migration and to induce tumor cell differentiation. Most importantly, alternol has the property of selectively acting on tumor cells, no obvious effects on normal cells. Altogether, they possess potent anti-tumor effects at both cell culture models *in vitro* and xenograft models *in vivo*, representing a great research value and prospects as novel anti-cancer therapies.

Keywords: Alternol; Alteronol; Cancer; Apoptosis; Cell cycle; Oxygen free radical

*基金项目: 国家自然科学基金项目(81572610); 广东省扬帆紧缺拔尖人才项目(4YF16002G)。

作者简介: 刘旺, 男, 理学博士, 堪萨斯大学医学院泌尿外科博士后, 研究方向: 抗癌药物研发。

*通信作者: 李本义, 男, 医学博士, 堪萨斯大学医学院泌尿外科学教授, 研究方向: 抗癌药物研发。

前言

维泰醇(alternol,分子式 $C_{20}H_{16}O_6$,分子量352.3)和维康醇(alteronol,分子式 $C_{20}H_{14}O_6$,分子量350.3)是从链格孢真菌突变体(*Alternaria alternata* var. *monosporus*)发酵菌体中提取纯化的小分子单体化合物^[1],这种真菌的野生型是从红豆杉树皮中分离出来的,红豆杉树皮也是纯化紫杉醇的来源^[2]。通过紫外线诱变链格孢真菌可增加紫杉醇的产量^[3-4],同时从该真菌的提取物中发现了另外一种更加高产的二聚双萜酚化合物维康芬净(alterfungin)^[5]。化学结构分析表明,维康芬净是另外一种天然化合物克拉多酚(cladosporol)的手性异构体,克拉多酚最初是从锈菌超级寄生虫 *Cladosporium tenuissimum* 发酵液中分离出来的次生代谢物^[6]。有趣的是,链格孢菌单孢子菌的培养液中也分离纯化出了克拉多酚^[7],目前,体内外实验均证实克拉多酚对多种人类肿瘤细胞系表现出一定的抗肿瘤作用^[7-10]。

维康芬净目前已被重命名为维泰醇^[11],其氧化衍生物被命名为维康醇^[12]。作为氧化异构体,维泰醇和维康醇具有相同的物理和化学性质。近年来,维泰醇和维康醇已在多种肿瘤细胞系和动物异种移植瘤模型中进行了抗肿瘤潜力测试,结果显示二者均可选择性抑制肿瘤细胞的体外增殖和肿瘤的体内生长,而对良性细胞或宿主动物器官组织无明显毒性。本文对维泰醇和维康醇的抗肿瘤作用及机制研究的最新结果进行总结,现报道如下。

1 抑制细胞周期

恶性肿瘤的异常增殖往往伴随着细胞周期紊乱、细胞周期检查位点功能失活以及周期调控蛋白的异常表达,因此,以细胞周期为靶点的药物研究对肿瘤的治疗具有重要意义。维泰醇的抗肿瘤作用研究最早以胃癌细胞 MGC-803 为研究对象,发现维泰醇给药后可引起胃癌细胞 MGC-803 的 G₂/M 周期阻滞,进而激活细胞内源性凋亡通路,导致细胞死亡,且呈时间和剂量依赖性。蛋白印迹数据显示,给药后 Polo 样激酶-1(PLK1)表达水平降低,引起下游 Wee1 蛋白和细胞周期蛋白 B1(Cyclin B1)表达上调;并发现细胞分裂周期蛋白 25 同源蛋白 C(CDC25C)表达水平在给药后降低,其下游的细胞分裂周期 2 蛋白(CDC2)在 Tyr15 位点的磷酸化水平升高^[13]。另外,用维泰醇分别处理小鼠黑色素瘤

细胞 B16F0、B16F10 和人肾上皮细胞 293T,发现维泰醇能够选择性抑制 B16F0、B16F10 细胞的增殖,而对 293T 细胞的生长无明显抑制作用;进一步细胞周期分析发现,黑色素瘤细胞存在 S 期阻滞,而 293T 的细胞周期无明显异常;分析其机制可能与周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白 p21 的基因表达上调有关,进而引起其下游靶基因增殖细胞核抗原(PCNA)表达下调,周期蛋白依赖性激酶 2(CDK2)表达上调,最终导致细胞 S 期阻滞^[14]。此外,维泰醇还可抑制胰腺癌细胞 PANC-3 和 BxPC3 的增殖,且细胞周期 S 期阻滞呈时间和剂量依赖性^[15]。同样,维康醇可抑制宫颈癌 HeLa 细胞的增殖,引起 p21 表达上调,降低 CDK2、CDK4 和 Cyclin D1 的 mRNA 表达水平,导致细胞周期 G₁ 期阻滞^[16]。维康醇还可抑制乳腺癌细胞 T47D 的增殖,导致 G₂/M 期阻滞。进一步研究还发现,维泰醇可下调 CDC2、cyclin B1 的 mRNA 表达,并上调 p21、p53 的 mRNA 表达,引起 p-cyclin B1 和 p-cdc2 表达上调^[17]。以上研究均说明,维泰醇和维康醇可通过诱导肿瘤细胞周期阻滞抑制细胞增殖,但对不同类型肿瘤细胞的作用机制有所差异。

1.1 诱导细胞内活性氧激增,促进细胞凋亡 大多数肿瘤细胞因增殖异常活跃而导致其活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平异常升高,与正常细胞相比,更容易因 ROS 进一步堆积超过细胞的代偿能力,引起超强氧化应激反应而诱导细胞凋亡。细胞凋亡是细胞程序性死亡的一种形式,能够有效、有序地清除体内受损细胞,维持机体的平衡。细胞凋亡失调是恶性肿瘤的基础特征之一,不但与肿瘤的发生和恶性程度相关,也与肿瘤的耐药性关系密切,因此,以 ROS 为作用靶点促进肿瘤细胞凋亡是抗肿瘤药物研究的重点之一^[18-19]。目前的研究显示,除了前列腺癌细胞 DU145^[20]和白血病细胞 HL60^[21],维泰醇可诱导绝大多数肿瘤细胞凋亡^[11-17, 20, 22-26],常见的效果是给药后细胞内 ROS 水平升高,线粒体膜电位下降,进而激活内源性凋亡通路,且 Bcl-2 蛋白表达水平及 Bcl-2/Bax 比值均明显降低,半胱天冬酶 9(caspase-9)和半胱天冬酶 3(caspase-3)蛋白表达水平明显升高^[11, 22]。鉴于维泰醇与紫杉醇来源相同,有研究比较了二者的抗肿瘤作用,发现维泰醇可抑制小鼠宫颈癌细胞 U14 的增殖并诱导其凋亡,给药后 U14 细胞中抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Survivin 表达水平降低,促凋亡蛋白 Bax 表

达水平升高;对比发现维泰醇的抗肿瘤效果较紫杉醇弱,但毒性可能更为轻微^[27-29]。前期研究发现,维泰醇可选择性抑制前列腺癌细胞 LNCaP、C4-2、PC-3 和 22RV1 的增殖并诱导其凋亡,且呈时间和剂量依赖性;给药后细胞内 ROS 水平迅速升高,caspase-3 被激活,PARP 蛋白发生剪切,而 ROS 清除剂 N-Ac 可完全逆转维泰醇引起的细胞凋亡,但对良性前列腺上皮细胞 BPH1 和 RWPE-1 的生长无显著影响;在促凋亡蛋白 Bax 缺陷的前列腺癌细胞 DU145 中,给药后 ROS 水平虽然升高,但并未导致细胞凋亡,而在转入外源 Bax 蛋白后给药则可导致凋亡,说明 Bax 蛋白在维泰醇诱导的细胞凋亡中发挥重要作用^[20]。为进一步探究维泰醇诱导 ROS 产生的具体作用机制,我们采用荧光探针联合多种类型 ROS 生成酶抑制剂来探讨维泰醇对细胞 ROS 生成的影响,结果显示,黄嘌呤脱氢酶(xanthine dehydrogenase, XDH)抑制剂非布索坦(febugostat)和别嘌呤醇(allopurinol)能够有效拮抗维泰醇诱导的 ROS 累积和细胞凋亡,而一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase, NOS)抑制剂以及 NADPH 合成酶(NADPH oxidase, NOX)抑制剂则对 ROS 积累和细胞凋亡无明显抑制作用;同时还发现,线粒体特异性 ROS 清除剂 MitoQ 并不能逆转维泰醇诱导的细胞凋亡,表明线粒体超氧化作用并不是维泰醇诱导 ROS 累积的主要因素;进一步计算机模拟实验表明,维泰醇可直接与 XDH 的催化结构域结合,说明维泰醇可能是通过直接靶向激活 XDH 提高细胞 ROS 水平,进而引起细胞凋亡;此外还发现,与恶性肿瘤细胞相比,良性细胞在维泰醇处理后,参与细胞抗氧化功能的超氧化物歧化酶和过氧化氢酶被高效激活,这可能是维泰醇对良性细胞无毒性作用的主要原因^[30]。这些研究结果说明,维泰醇和维康醇能够通过诱导肿瘤细胞中 ROS 的累积,激活内源性凋亡通路,导致细胞死亡,而良性细胞的 ROS 水平通常较低,并具有更强的抗氧化能力,不易受维泰醇和维康醇的影响。综上,维泰醇和维康醇可通过诱导肿瘤细胞内 ROS 累积、降低线粒体膜电位、上调促凋亡相关蛋白表达并抑制抗凋亡蛋白表达等方式激活内源性凋亡通路,进而引起肿瘤细胞死亡。

1.2 激活肿瘤细胞自噬通路 自噬是一种重要的细胞机制,通过在能量压力条件下消化受损的细胞蛋白或细胞器来再生营养^[31]。细胞能量感受器 AMPK 和促进生长的 AKT/mTOR 是自噬通量的主要

调节剂^[32]。早期研究表明,低浓度维泰醇可导致良性前列腺细胞 RWPE-1 自噬通量显著升高,而对恶性前列腺细胞 C4-2 无明显影响^[31]。自噬反应可通过增加自噬通量的关键参与者 LC3B 蛋白的生物合成和加工来证明。自噬激活与更少的细胞死亡和 RWPE-1 细胞中 AMPK 的激活增加有关。抑制 RWPE-1 细胞中 AMPK 的活性可持续促进维泰醇诱导的细胞死亡。这些数据均证明了自噬通量在维泰醇处理后的良性细胞生存中的作用。

另一方面,较低浓度的维康醇可诱导恶性黑色素瘤细胞 A375、UACC62 发生自噬反应,如 LC3B 的加工和细胞再分布、SQSTM1/p62 蛋白降解以及自噬泡的形成^[32]。交替蛋白引起的自噬反应与交替蛋白治疗后的 AKT/mTOR 活性降低有关。3-MA 自噬抑制或敲除 Bif-1 引起的自噬破坏可增强维康醇诱导的 A375 和 UACC62 细胞死亡。另外,有报道称克拉多酚可通过 ROS 依赖性机制诱导乳腺癌细胞自噬^[10]。这些研究表明,一旦达到足够的药物浓度,维泰醇和维康醇就能发生自噬诱导,从而引发针对良性细胞死亡的作用。

1.3 抑制肿瘤细胞侵袭和转移 恶性肿瘤在生长过程中可出现侵袭和转移,并通过淋巴管和血管将肿瘤细胞从原发器官扩散至身体其他部位,从而大大提高肿瘤的致死率并增加治疗的难度^[33]。肿瘤转移是一个极为复杂的过程,涉及多种蛋白,作用于细胞黏附、细胞外基质和基底膜。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是一种能够降解细胞外基质和基底膜的酶,在许多肿瘤细胞中过表达,与肿瘤细胞的生长和浸润相关^[34]。通过对比维泰醇和紫杉醇的抗肿瘤转移能力,发现维泰醇在抑制黑色素瘤细胞 B16F1 增殖的同时,还可通过下调 MMP-2 蛋白表达来抑制其转移,同时抑制血管内皮细胞 ECV304 的管腔形成能力。虽然维泰醇的整体抑制效果低于紫杉醇,但低细胞毒性使其依然有望成为抗肿瘤转移药物^[35]。有研究报道,维康醇在细胞水平和动物肿瘤模型中均能抑制黑色素瘤细胞 B16F0、B16F10 的增殖、侵袭和转移,下调 MMP-2 表达,并上调金属蛋白酶组织抑制因子 2(tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2)的表达^[36]。MMP-9 在肝癌细胞中过表达,并与肝癌细胞的浸润和侵袭关系密切^[37]。初步研究表明,维泰醇可抑制 MMP-9 表达,并逆转肝癌细胞的上皮间充质转化,进而抑制肝癌细胞的侵袭和迁

移^[38-39]。另外,维康醇与自噬抑制剂 3-MA 联用可通过减弱细胞自噬作用来促进细胞凋亡,并抑制其侵袭和迁移,在细胞水平和动物模型中均取得了良好的治疗效果^[32]。目前,关于维泰醇和维康醇与肿瘤侵袭和迁移的相关性研究并不多,初步研究表明,维泰醇和维康醇的作用靶点主要集中在 MMPs,但具体作用机制仍需要进一步研究。

1.4 诱导黑色素瘤细胞分化 终末分化功能缺失是恶性肿瘤的一个基础特征,部分肿瘤细胞受激素和细胞因子的调控,细胞表型发生不可逆的改变。已有临床研究通过磺酸联合砷化合物诱导细胞分化来治疗急性早幼粒细胞白血病^[40]。黑色素瘤是由黑色素细胞突变导致的恶性肿瘤,手术和传统化疗的治疗效果有限,因此,研究黑色素瘤的诱导分化治疗意义重大^[41]。有研究表明,维康醇和维泰醇处理后,B16F0 细胞形态由梭形转为树突状,且黑色素生成关键蛋白 TRP-1、TRP-2 的 mRNA 表达水平明显上升,二者均为黑色素瘤分化标志物,说明维康醇和维泰醇能够诱导黑色素瘤细胞 B16F0 分化,有望应用于黑色素瘤的分化治疗^[42-44]。

1.5 扰乱肿瘤细胞能量代谢 细胞能量代谢失调是恶性肿瘤的一种常见特征。近年来,大量研究关注肿瘤代谢的调控,并以肿瘤代谢为治疗靶点进行机制研究和药物设计,其中,前列腺癌细胞代谢的差异表现尤为明显^[45]。研究发现,与良性前列腺上皮细胞相比,前列腺癌细胞中丙酮酸脱氢酶复合体(pyruvate dehydrogenase complex, PDHC)和 α -酮戊二酸脱氢酶复合体(KGDHC)的基础活性更高,而维泰醇可使前列腺癌细胞中 PDHC、KGDHC 的活性降至良性细胞水平,而对良性前列腺细胞无明显影响;代谢组学分析显示,维泰醇处理后,前列腺癌细胞中三羧酸循环中间产物苹果酸、延胡索酸、异柠檬酸和琥珀酸的表达水平均显著降低,同时线粒体有氧呼吸和 ATP 生成急剧减少,但对良性细胞的代谢无明显影响,这些结果在动物异种移植瘤实验中也得到了验证^[46]。以上研究提示,维泰醇可选择性干扰前列腺癌细胞的三羧酸循环,显著减少 ATP 生成,为前列腺癌治疗提供了新的方法。

1.6 抑制 DNA 拓扑异构酶活性 DNA 拓扑异构酶

参与 DNA 的拓扑修饰,在 DNA 转录、复制和修复等生理过程中发挥重要作用,并在多种肿瘤中过表达,因此,以拓扑异构酶为作用靶点的抗肿瘤药物研究意义重大^[47]。有研究探讨了维康醇对拓扑异构酶 TOP- I 和 TOP- II 体外活性的影响,结果显示,维康醇可显著抑制 TOP- II 介导的双链 DNA 解螺旋反应,而对 TOP- I 活性无明显抑制作用,提示维康醇可能直接作用于 TOP- II。

1.7 增强化疗药物疗效 紫杉醇联合阿霉素是临床治疗乳腺癌的常用化疗方案,维康醇与紫杉醇的来源相同,因此也可能具有与阿霉素联合应用的潜力^[48]。研究者通过一系列体外细胞培养和裸鼠异种移植瘤模型联合给药研究,发现维康醇与阿霉素联合给药可明显抑制乳腺癌细胞中 CDC2、Cyclin B1 蛋白的表达,进而引起 G₂/M 期阻滞,并激活 p38 和 JNK 激酶,导致 ROS 水平升高和线粒体膜电位改变,释放细胞色素 C,通过内源性通路诱导乳腺癌细胞凋亡^[49]。临床上为达到理想的治疗效果,往往采用较高浓度的阿霉素进行治疗,给患者带来极大痛苦,且易产生耐药性。裸鼠异种移植瘤实验表明,低剂量维泰醇(2 mg·kg⁻¹)和阿霉素(1 mg·kg⁻¹)联合给药能够获得与单用大剂量阿霉素(8 mg·kg⁻¹)相似的抗肿瘤效果^[49],有效克服了阿霉素毒性大且易产生耐药的缺点,为临床用药提供了理论基础。

2 结语

维泰醇和维康醇对多种肿瘤均表现出良好的抗肿瘤作用,其作用机制主要包括:诱导肿瘤细胞周期阻滞;通过激活 XDH 诱导肿瘤细胞内氧自由基大量累积,从而破坏线粒体膜电位极性;上调促凋亡蛋白表达并下调抗凋亡蛋白表达,抑制 AKT/mTOR 信号通路,进而导致细胞凋亡;通过下调 MMP-2 和 MMP-9 的表达抑制肿瘤细胞侵袭和迁移;直接作用于多个线粒体关键代谢酶,扰乱肿瘤细胞的能量代谢,减少 ATP 生成,从而抑制肿瘤生长(表 1)。此外,维康醇与阿霉素联用也具有良好的协同抗肿瘤作用。随着对维泰醇和维康醇作用机制的深入研究,其对肿瘤的影响将更为明确,从而进一步为临床用药提供指导。

表 1 维泰醇和维康醇对不同类型肿瘤细胞的抗肿瘤作用机制
 Tab. 1 The anti-tumor mechanism of alternol and alteronol in different kinds of cancer cells

器官/组织	细胞系	细胞生物学效应	分子生物学效应	体内抗肿瘤效应	参考文献
前列腺癌	PC-3, 22RV1, C4-2, LNCaP, DU145	细胞内 ROS 水平升高, 细胞蛋白氧化	XDH 蛋白水平和酶活性升高		Xu H, FRBM 2019
	PC-3, 22RV1, C4-2	抑制线粒体代谢, ATP 生成减少	抑制 PDH/ODGH 复合物活性	抑制 PC-3 异种移植瘤 ATP 水平	Li C, Prostate 2018
	LNCaP, C4-2, 22RV1, PC-3, DU145, BPH1, RWPE-1	ROS 累积, 细胞凋亡, 线粒体受损	激活 Casp-3 和 Bax, Bif-1 降低, Bcl-2/Bcl-XL 降低	抑制 PC-3 异种移植瘤生长	Tang Y, MCT 2014
	C4-2, RWPE-1	自噬防御反应	激活 AMPK, 促进 p27 磷酸化		Yeoung E, Prostate 2012
黑色素瘤	UACC62, A375, WM35	抑制细胞增殖, 导致细胞凋亡, 激活自噬反应	抑制 AKT/mTOR 磷酸化		Bao Y, CDD 2020
	B16F1	抑制细胞增殖和迁移	降低 MMP-2 蛋白水平	B16F1 肿瘤体内转移	Chen J, CPB 2011
	B16F0	抑制细胞增殖, 导致细胞凋亡	Bax/Bcl-2 比值升高, 激活 Casp-3/9		Yang F, CPB 2013
	B16F0	抑制细胞增殖, 导致细胞分化	Melanin 水平升高	延缓 B16F0 肿瘤生长	Wang C, RPACDD 2015
肺癌	A549	抑制细胞增殖, 导致细胞凋亡	激活 Casp-3/9		Yang F, JSHZ 2013
宫颈癌	U14, HeLa	抑制细胞增殖, 导致细胞凋亡	下调 Bcl-2/Survivin, 上调 Bax		Su X, MO 2012
		细胞周期 G ₁ 期停滞	下调 Cyclin D1 蛋白表达		
淋巴瘤	L210	抑制细胞增殖, 导致细胞凋亡 线粒体跨膜电位降低, ROS 水平升高	Bcl-2/Bax 比值下降		Liu Z, APS 2007
肝癌	HepG2	抑制细胞生长, 导致细胞凋亡 细胞周期 G ₂ /M 期停滞			Wang Y, JCMU 2013
乳腺癌	4T1, MCF7	抑制细胞生长, 导致细胞凋亡	下调 Cyclin B1 蛋白表达	抑制 4T1 异种移植瘤生长	Ren B, Fin-Pharm 2019
		细胞周期 G ₂ /M 期停滞	激活 Casp-9/Casp-3/PARP 凋亡通路		
		ROS 水平升高	激活 JNK/p38 信号通路		
胃癌	MGC803	抑制细胞生长, 导致细胞凋亡 细胞周期 G ₂ /M 期停滞	CDC2/pY15 增加, PLK1 蛋白水平降低 上调 p53/p21 蛋白表达		Liu X, IND 2007
食管癌	ECA-109	抑制细胞生长, 导致细胞凋亡			Liu X, IND 2007
卵巢癌	A2780	抑制细胞生长, 导致细胞凋亡			Liu X, IND 2007

续表

器官/组织	细胞系	细胞生物学效应	分子生物学效应	体内抗肿瘤效应	参考文献
胰腺癌	PANC-1, BxPC3	抑制细胞生长, 导致细胞凋亡 细胞周期 S 期停滞	激活 Casp-3, 上调 p53/p21 蛋白表达, 下调 Bcl-2 表达		Cong P, WJG 2015
骨肉瘤	143B, KRIB, MG63, U2OS	抑制细胞生长和迁移, 导致细胞凋亡 细胞周期 G ₂ /M 期停滞	上调 p21/p27/cyclin B1 表达, 下调 CDC2 蛋白表达 激活 Casp-8/Casp-3/ PARP 凋亡途径 激活 JNK/p38 信号通路	抑制 143B 异种移植瘤生长	Zuo D, Jcmm 2016
淋巴母细胞癌	HL60	抑制细胞生长	下调 Cyclin D1 和 Rb 蛋白表达		Liu L, APS 2012

参考文献

- [1] 段丽丽, 陈鸿锐, 陈杰鹏, 等. 新型抗癌单体化合物维泰醇的发酵工艺[J]. 沈阳药科大学学报, 2009, 26(4): 316-323.
- [2] WANI M C, TAYLOR H L, WALL M E, et al. Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia* [J]. J Am Chem Soc, 1971, 93(9): 2325-2327. DOI: 10.1021/ja00738a045.
- [3] 段丽丽, 陈鸿锐, 陈杰鹏, 等. 选育紫杉醇高产菌株格孢单孢变种[J]. 中国抗生素杂志, 2008, 33(11): 650-652.
- [4] 程首先, 王荣华, 陈杰鹏, 等. 紫杉醇高产菌发酵产物的分离、纯化和鉴定[J]. 中国药科大学学报, 2011, 42(6): 570-572.
- [5] 陈杰鹏, 段丽丽, 陈鸿锐, 等. 维康芬净及其衍生物的抗真菌活性研究[J]. 中国抗生素杂志, 2009, 34(1): 15-17.
- [6] NASINI G, ARNONE A, ASSANTE G, et al. Secondary mould metabolites of *Cladosporium tenuissimum*, a hyperparasite of rust fungi [J]. Phytochemistry, 2004, 65(14): 2107-2111. DOI: 10.1016/j.phytochem.2004.03.013.
- [7] CHEN J P, QIU X L, WANG R H, et al. Inhibition of human gastric carcinoma cell growth *in vitro* and *in vivo* by cladosporol isolated from the paclitaxel-producing strain *Alternaria alternata* var. *Monosporus* [J]. Biol Pharm Bull, 2009, 32(12): 2072-2074. DOI: 10.1248/bpb.32.2072.
- [8] ZURLO D, LEONE C, ASSANTE G, et al. Cladosporol a stimulates G1-phase arrest of the cell cycle by up-regulation of p21^{waf1/cip1} expression in human colon carcinoma HT-29 cells [J]. Mol Carcinog, 2013, 52(1): 1-17. DOI: 10.1002/mc.20872.
- [9] ZURLO D, ASSANTE G, MORICCA S, et al. Cladosporol A, a new peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) ligand, inhibits colorectal cancer cells proliferation through β -catenin/TCF pathway inactivation[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1840(7): 2361-2372. DOI: 10.1016/j.bbagen.2014.04.007.
- [10] KOUL M, KUMAR A, DESHIDI R, et al. Cladosporol A triggers apoptosis sensitivity by ROS-mediated autophagic flux in human breast cancer cells [J]. BMC Cell Biol, 2017, 18(1): 26. DOI: 10.1186/s12860-017-0141-0.
- [11] LIU Z Z, CHEN J P, ZHAO S L, et al. Apoptosis-inducing effect of alteronol on mouse lymphocyte leukemia cells and its mechanism [J]. Yao Xue Xue Bao, 2007, 42(12): 1259-1265.
- [12] LIU L L, CHEN N, YUAN X, et al. The mechanism of alteronol inhibiting the proliferation of human promyelocytic leukemia HL-60 cells [J]. Yao Xue Xue Bao, 2012, 47(11): 1477-1482.
- [13] LIU X, WANG J, SUN B, et al. Cell growth inhibition, G2M cell cycle arrest, and apoptosis induced by the novel compound Alteronol in human gastric carcinoma cell line MGC803 [J]. Invest New Drugs, 2007, 25(6): 505-517. DOI: 10.1007/s10637-007-9057-4.
- [14] LIU L, ZHANG B, YUAN X, et al. Alteronol induces an S-phase arrest of melanoma B16F0 cells [J]. Cell Biol Int, 2014, 38(3): 374-380. DOI: 10.1002/cbin.10226.
- [15] CONG P F, QU Y C, CHEN J P, et al. Growth inhibition and apoptosis induction by alteronol in pancreatic carcinoma cells [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(15): 4526-4535. DOI: 10.3748/wjg.v21.i15.4526.
- [16] YAO Y, ZHANG B, CHEN H, et al. Alteronol inhibits proliferation in HeLa cells through inducing a G1-phase arrest [J]. J Pharm Pharmacol, 2012, 64(1): 101-107. DOI: 10.1111/j.2042-7158.2011.01375.x.
- [17] REN B, LI D, SI L, et al. Alteronol induces cell cycle arrest and apoptosis via increased reactive oxygen species production in human breast cancer T47D cells [J]. J Pharm Pharmacol, 2018, 70(4): 516-524. DOI: 10.1111/jphp.12879.
- [18] D'ARCY M S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy [J]. Cell Biol Int, 2019, 43(6): 582-592. DOI: 10.1002/cbin.11137.
- [19] PERILLO B, DI DONATO M, PEZONE A, et al. ROS in cancer therapy: the bright side of the moon [J]. Exp Mol Med, 2020, 52(2): 192-203. DOI: 10.1038/s12276-020-0384-2.
- [20] TANG Y, CHEN R, HUANG Y, et al. Natural compound Alteronol induces oxidative stress-dependent apoptotic cell death preferentially in prostate cancer cells [J]. Mol Cancer Ther, 2014, 13(6): 1526-1536. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0981.
- [21] 刘亮亮, 陈娜, 袁莹, 等. 维康醇抑制白血病 HL-60 细胞增殖机制研究[J]. 药科学报, 2012, 47(11): 1477-1482. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2012.11.018.
- [22] 刘兆喆, 陈杰鹏, 赵素兰, 等. 维康醇对小鼠淋巴白血病细胞促进凋亡的作用及其机制[J]. 药科学报, 2007, 42(12): 1259-1265. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2007.12.009.
- [23] 杨帆, 冉芳, 郭丹丹, 等. 维康醇诱导 A549 人肺癌细胞凋亡作用研究[J]. 石河子大学学报(自然科学版), 2013, 31(3): 365-370. DOI: 10.13880/j.cnki.65-1174/n.2013.03.018.

- [24] 杨帆, 孙秋艳, 刘亮亮, 等. 维康醇诱导小鼠 B16F0 细胞凋亡的研究[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(9): 1269-1274. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2013.09.021.
- [25] LIU Z Z, ZHU J, SUN B, et al. Alternol inhibits proliferation and induces apoptosis in mouse lymphocyte leukemia (L1210) cells [J]. Mol Cell Biochem, 2007, 306(1-2): 115-122. DOI: 10.1007/s11010-007-9560-0.
- [26] ZUO D, ZHOU Z, WANG H, et al. Alternol, a natural compound, exerts an anti-tumour effect on osteosarcoma by modulating of STAT3 and ROS/MAPK signalling pathways [J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(2): 208-221. DOI: 10.1111/jcmm.12957.
- [27] WU X, DANIELS G, LEE P, et al. Lipid metabolism in prostate cancer [J]. Am J Clin Exp Urol, 2014, 2(2): 111-120.
- [28] 宿星, 巩平, 刘文, 等. 维泰醇和紫杉醇对 U14 细胞抗肿瘤作用的研究[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(6): 1145-1149. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2012.06.15.
- [29] 宿星, 巩平, 王冬慧, 等. 维泰醇对小鼠宫颈癌 U14 细胞抗肿瘤作用的研究[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(7): 1321-1324. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2012.07.01.
- [30] XU H, LI C, MOZZICONACCI O, et al. Xanthine oxidase-mediated oxidative stress promotes cancer cell-specific apoptosis [J]. Free Radic Biol Med, 2019, 139: 70-79. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.05.019.
- [31] YEUNG E D, MORRISON A, PLUMERI D, et al. Alternol exerts prostate-selective antitumor effects through modulations of the AMPK signaling pathway [J]. Prostate, 2012, 72(2): 165-172. DOI: 10.1002/pros.21417.
- [32] BAO Y, DING Z, ZHAO P, et al. Autophagy inhibition potentiates the anti-EMT effects of alteronol through TGF- β /Smad3 signaling in melanoma cells [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(4): 223. DOI: 10.1038/s41419-020-2419-y.
- [33] JIN K, LI T, VAN DAM H, et al. Molecular insights into tumour metastasis: tracing the dominant events [J]. J Pathol, 2017, 241(5): 567-577. DOI: 10.1002/path.4871.
- [34] ÅGREN M S, KELLER U A U F D E M. Matrix metalloproteinases: how much can they do? [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(8): 2678. DOI: 10.3390/ijms21082678.
- [35] 陈姬, 陈娜, 陈小宇, 等. 维泰醇和紫杉醇抗肿瘤转移作用比较[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(8): 1111-1115. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2011.08.019.
- [36] WANG Z H, WANG D, LIU L L, et al. Alteronol inhibits the invasion and metastasis of B16F10 and B16F1 melanoma cells *in vitro* and *in vivo* [J]. Life Sci, 2014, 98(1): 31-38. DOI: 10.1016/j.lfs.2013.12.213.
- [37] MONDAL S, ADHIKARI N, BANERJEE S, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its inhibitors in cancer: a minireview [J]. Eur J Med Chem, 2020, 194: 112260. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112260.
- [38] ZHU X L, WANG Y L, CHEN J P, et al. Alternol inhibits migration and invasion of human hepatocellular carcinoma cells by targeting epithelial-to-mesenchymal transition [J]. Tumour Biol, 2014, 35(2): 1627-1635. DOI: 10.1007/s13277-013-1224-y.
- [39] 王艳丽, 朱晓琳, 段丽丽, 等. 维康醇对肝癌细胞增殖抑制和诱导凋亡的作用[J]. 中国医科大学学报, 2013, 42(11): 999-1002.
- [40] DE THÉ H. Differentiation therapy revisited [J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(2): 117-127. DOI: 10.1038/nrc.2017.103.
- [41] KIM G, BHATTARAI P Y, OH C H, et al. All-*trans* retinoic acid overcomes acquired resistance to PLX4032 *via* inhibition of PIN1 in melanoma cells [J]. Anticancer Res, 2019, 39(12): 6537-6546. DOI: 10.21873/anticancer.13869.
- [42] WANG C, ZHANG B, CHEN N, et al. Alteronol induces differentiation of melanoma b16-f0 cells [J]. Recent Pat Anticancer Drug Discov, 2015, 10(1): 116-127. DOI: 10.2174/1574892809666140923125521.
- [43] WANG C X, XU W J, HAO W J, et al. Alternol inhibits the proliferation and induces the differentiation of the mouse melanoma B16F0 cell line [J]. Oncol Rep, 2016, 36(2): 1150-1156. DOI: 10.3892/or.2016.4844.
- [44] 任玉宁, 韩吉春, 郑秋生. 维泰醇对人黑色素瘤细胞增殖及黑色素生成的影响[J]. 药学服务与研究, 2018, 18(2): 110-113. DOI: 10.5428/pcar20180207.
- [45] GONTHIER K, POLURI R T K, AUDET-WALSH É. Functional genomic studies reveal the androgen receptor as a master regulator of cellular energy metabolism in prostate cancer [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2019, 191: 105367. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.04.016.
- [46] LI C, HE C, XU Y, et al. Alternol eliminates excessive ATP production by disturbing Krebs cycle in prostate cancer [J]. Prostate, 2019, 79(6): 628-639. DOI: 10.1002/pros.23767.
- [47] DELGADO J L, HSIEH C M, CHAN N L, et al. Topoisomerases as anticancer targets [J]. Biochem J, 2018, 475(2): 373-398. DOI: 10.1042/BCJ20160583.
- [48] SWAIN S M, EWER M S, VIALE G, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study [J]. Ann Oncol, 2018, 29(3): 646-653. DOI: 10.1093/annonc/mdx773.
- [49] REN B, YE L, GONG J, et al. Alteronol enhances the anti-tumor activity and reduces the toxicity of high-dose adriamycin in breast cancer [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 285. DOI: 10.3389/fphar.2019.00285.

收稿日期: 2020-06-18 校稿: 于静 李征

本文引用格式: 刘旺, 王衡, 黄剑, 等. 维康醇与维泰醇的抗肿瘤作用研究进展[J]. 肿瘤药学, 2021, 11(6): 651-657. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2021.06.01.

Cite this article as: LIU Wang, WANG Heng, HUANG Jian, et al. Research progress of natural compounds alternol/alteronol as anti-cancer agents [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2021, 11(6): 651-657. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2021.06.01.