



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.07

文章编号: 2095-1264(2024)02-0179-07

## 化学合成 DFV-紫杉烷类化合物对未分化甲状腺癌细胞的抗肿瘤作用研究<sup>\*</sup>

王美晨<sup>1,2\*</sup>, 王昌伟<sup>3</sup>, 冯超<sup>2</sup>, Iwao Ojima<sup>4</sup>

(西安交通大学第一附属医院<sup>1</sup>肿瘤内科, <sup>2</sup>陕西省肿瘤精准医学重点实验室, 陕西 西安, 710061; <sup>3</sup>密歇根大学医学院, 密歇根州 安娜堡, 48109-5368, 美国; <sup>4</sup>纽约州立大学石溪分校 化学生物与药物研究所, 纽约州 纽约, 11749-3400, 美国)

**摘要:** **目的** 探索化学合成 DFV-紫杉烷类化合物对未分化甲状腺癌细胞的抗肿瘤作用及可能机制。**方法** 噻唑蓝(MTT)实验测定 DFV-紫杉烷类化合物对肿瘤细胞增殖及细胞活性的影响;紫外分光光度计测定新型紫杉烷类化合物处理后肿瘤细胞的存活情况;克隆形成实验评价新型紫杉烷类化合物对肿瘤细胞增殖能力的敏感性;结晶紫染色计数存活克隆数;流式细胞仪检测新型紫杉烷类化合物对肿瘤细胞周期分布的影响。**结果** 甲状腺癌细胞系 8505C 和 8305C 经四种不同的 DFV-紫杉烷类化合物处理后,  $IC_{50}$  在 0.5~5.5  $nmol \cdot L^{-1}$  之间;不同药物处理后, 甲状腺癌细胞的增殖能力显著降低( $P < 0.001$ );不同浓度的 DFV-紫杉烷类化合物可不同程度地抑制甲状腺癌细胞的克隆形成能力( $P < 0.001$ );DFV-紫杉烷类化合物可诱导甲状腺癌细胞  $G_2/M$  期周期阻滞( $P < 0.001$ ), 从而抑制甲状腺癌细胞的生长。**结论** 四种化学合成 DFV-紫杉烷类化合物对未分化甲状腺癌细胞具有生长抑制和抗肿瘤作用。

**关键词:** DFV-紫杉烷类化合物; 未分化甲状腺癌; 抗肿瘤作用

**中图分类号:** R736.1 **文献标识码:** A

## Antitumor effects of chemically synthesized DFV-taxane compounds on anaplastic thyroid cancer cells<sup>\*</sup>

WANG Meichen<sup>1,2\*</sup>, WANG Changwei<sup>3</sup>, FENG Chao<sup>2</sup>, OJIMA Iwao<sup>4</sup>

(<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, <sup>2</sup>International Joint Research Center for Tumor Precision Medicine of Shaanxi Province, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710061, Shaanxi, China; <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, 48109-5368, MI, USA; <sup>4</sup>Institute of Chemical Biology and Drug Discovery, Stony Brook University, the State University of New York, New York, 11794-3400, NY, USA)

**Abstract: Objective** To explore the anti-tumor effects and possible mechanisms of chemically synthesized DFV-taxane compounds on anaplastic thyroid cancer cells. **Methods** MTT assays were performed to determine the impact of the DFV-taxane compounds on tumor cell proliferation and viability. UV spectrophotometry was used to assess cell survival after treatment with the DFV-taxane compounds. Clone formation assays were conducted to evaluate the effect of DFV-taxane compounds on the proliferation ability of tumor cells. Crystal violet staining was employed to count surviving clones. Flow cytometry was utilized to detect the effects of the novel taxanes on the cell cycle distribution of tumor cells. **Results** After treatment with four different DFV-taxane compounds, the  $IC_{50}$  values for anaplastic thyroid cancer cell lines 8505C and 8305C ranged between 0.5~5.5  $nmol \cdot L^{-1}$ . The proliferation ability of thyroid cancer cells was significantly reduced af-

<sup>\*</sup>基金项目:西安交通大学第一附属医院基金(2022QN-27);西安交通大学第一附属医院优秀青年医学人才培养计划。  
作者简介:王美晨,女,医学博士,助理研究员,研究方向:恶性肿瘤发病机制的表观遗传学研究。

ter treatment with different DFV-taxane compounds ( $P < 0.001$ ). Different concentrations of DFV-taxane compounds inhibited the clone formation ability of thyroid cancer cells to varying degrees ( $P < 0.001$ ). The DFV-taxane compounds induced G<sub>2</sub>/M phase cell cycle arrest ( $P < 0.001$ ), thereby exerting growth-inhibitory effects on thyroid cancer cells. **Conclusion** Four chemically synthesized DFV-taxane compounds exhibit growth inhibition and antitumor effects on anaplastic thyroid cancer cells.

**Keywords:** DFV-taxane compounds; Anaplastic thyroid cancer; Antitumor effects

## 0 前言

甲状腺癌主要起源于甲状腺滤泡上皮细胞,是头颈部最常见的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。近年来,全球范围内甲状腺癌的患病率呈快速增长趋势<sup>[2]</sup>。据报道,我国城市地区女性甲状腺癌发病率在女性恶性肿瘤中排名第四,预计我国甲状腺癌的发病率将以每年 20% 的速度持续上升<sup>[3]</sup>。根据甲状腺癌的起源及生物学差异可将其分为不同类型,其中以乳头状甲状腺癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)占比最高(85%~90%)。PTC 患者通过手术联合术后放射性<sup>131</sup>I 治疗等标准化诊疗策略一般可获得有效控制。而未分化甲状腺癌(anaplastic thyroid cancer, ATC)恶性程度极高,预后极差,目前尚缺乏有效治疗手段<sup>[4]</sup>。因此,探索针对未分化甲状腺癌的新型药物和治疗策略变得迫切而重要。

紫杉醇是一种天然紫杉类药物,已被证明对乳腺癌、卵巢癌、肺癌、食管癌及头颈部肿瘤等均有一定的抗肿瘤活性<sup>[5]</sup>。紫杉醇可通过促进微管蛋白聚合干扰细胞分裂和重要间期过程所需正常微管动力学,导致细胞死亡。紫杉醇产生获得性抗药的机制包括微管蛋白结构改变,以及作为药物泵的膜磷脂酰蛋白质的放大作用。紫杉醇相关毒性包括过敏反应、神经毒性和血液毒性等<sup>[6]</sup>。因此,开发新的紫杉烷类药物有利于减少药物副作用、优化药物特性和增强药物抗肿瘤活性。

Ojima 教授团队通过 $\beta$ -内酰胺合成法将 10-乙酰巴卡菌素 III (10-DAB) 衍生的 2,10-修饰的巴卡菌素 7 与 (3S, 4R)1-Boc-3-Tipso-4-DFV- $\beta$ -内酰胺 10 进行 Ojima-Holton 偶联,合成了新的第三代 DFV-紫杉醇,即通过在 DAB(10-乙酰巴卡菌素)四环二萜骨架的 C2、C10、C3' 和 C3'N 上进行系统修饰合成药物<sup>[7]</sup>。Ojima 教授团队发现,向药物中加入氟或有机氟基团可以通过氟独特的蛋白-药物相互作用诱导出理想的药理特性,并基于此开发了第二代、第三代紫杉醇类似物;同时,已报道了第二代和第三代类固醇 C3' 位上的 2,2-二氟乙烯基(DFV)及

C2-苯甲酰基 3 位上的 CF<sub>3</sub>O 和 CHF<sub>2</sub>O 基团对药效的显著影响,这些新型 DFV-紫杉烷类化合物对人类乳腺癌、肺癌、结肠癌、胰腺癌和前列腺癌等细胞系均具有显著的细胞毒性<sup>[7-8]</sup>。

多项临床研究<sup>[9-12]</sup>表明,紫杉类化合物在甲状腺癌中有效,既往研究报道,紫杉醇或多烯紫杉醇在 ATC 的治疗中取得了一定的疗效。本研究立足于四种化学合成第三代 DFV-紫杉烷类化合物,着力研究其对 ATC 细胞系生长、克隆形成及细胞周期的影响,从而为 ATC 的治疗提供新的思路和方向。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

CO<sub>2</sub> 培养箱(美国赛默飞)、生物安全柜 Class II (上海力康)、4 °C 冰箱(日本松下)、-20 °C 冰箱(海尔)、-80 °C 冰箱(普和希)、低温离心机(美国艾本德)、常温离心机(美国赛默飞)、紫外分光光度计(上海美普达仪器)、荧光酶标仪(德国 Molecular Devices)、流式细胞仪(美国安捷伦)。RPMI 1640 培养基(Invitrogen)、胎牛血清(BI)、胰酶(碧云天)、结晶紫(科秘欧)、碘化丙啶(propidium iodine, PI)粉末(MP Biomedicals)、噻唑蓝(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)(XINTAI)、乳酸脱氢酶(lactic acid dehydrogenase, LDH)检测试剂盒(碧云天)。96 孔、24 孔、12 孔、6 孔细胞培养板(海狸生物公司)。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 化学合成 DFV-紫杉烷类化合物和紫杉醇** 四种第三代 DFV-紫杉烷类化合物(SB-T-1285206、SB-T-1285305、SB-T-1285705、SB-T-1285706) 化学结构如图 1 所示,由密歇根大学王昌伟教授和纽约州立大学石溪分校 Ojima 教授提供<sup>[7]</sup>,使用二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)充分溶解后分装保存于-80 °C 超低温冰箱。紫杉醇购自 MedChemExpress 公司。使用 0.1% DMSO 作为对照。

**1.2.2 细胞培养** 人源性 ATC 细胞系 8505C、8305C 和甲状腺上皮细胞 HTori-3 由广东省人民医院关海霞教授惠赠,并在上海天昊公司(中国,上海)通过

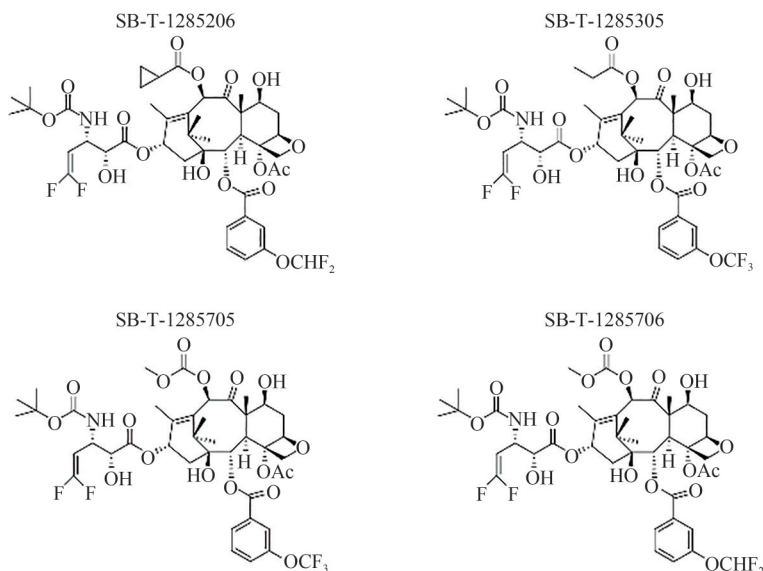


图 1 第三代 DFV-紫杉烷类化合物结构

Fig. 1 Structures of the third generation DFV-taxane compounds

STR分析鉴定<sup>[13]</sup>,结果与COMIC数据库([http://cancer.sanger.ac.uk/cell\\_lines](http://cancer.sanger.ac.uk/cell_lines))中一致。8505C、8305C、HTori-3 细胞培养相关操作均在生物安全柜中完成,并严格遵循无菌操作流程。从液氮罐中取出细胞,迅速置于 37 °C 水浴中 1 min,使细胞完全融化,加入 15 倍体积以上含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基,混匀,2 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 4 min,弃上清液,用新的含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基重悬细胞,接种至细胞培养板,置于 37 °C,5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养。

**1.2.3 细胞 IC<sub>50</sub> 测定** 将细胞以 1 000~2 000 个/孔接种于 96 孔板,24 h 后使用不同浓度(0.01、0.05、0.1、0.5、1、2、5、10、100 nmol·L<sup>-1</sup>) 的四种第三代 DFV-紫杉烷类化合物、紫杉醇和 0.1% DMSO 处理细胞,48 h 后采用 MTT 法和紫外分光光度法测定细胞活力和 IC<sub>50</sub><sup>[14]</sup>,并绘制细胞存活率随浓度变化曲线。

**1.2.4 细胞生长曲线绘制** 使用 5 nmol·L<sup>-1</sup> 四种 DFV-紫杉烷类化合物和紫杉醇处理 8505C、8305C 细胞,分别于 0、6、12、24、48、72 h 采用 MTT 法和紫外分光光度法测定细胞活力,绘制细胞存活率随时间变化曲线。

**1.2.5 克隆形成实验** 用不同浓度(1、5、10 nmol·L<sup>-1</sup>) 的四种 DFV-紫杉烷类化合物、紫杉醇和 0.1% DMSO 处理 8505C、8305C 细胞 48 h,然后更换为含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基,继续培养 1 周,甲醇固定,结晶紫染色,计数细胞克隆数。

**1.2.6 细胞周期分布** 取 8505C、8305C 细胞用无血

清 RPMI-1640 培养基培养 12 h,然后用 50 nmol·L<sup>-1</sup> 四种 DFV-紫杉烷类化合物、紫杉醇和 0.1% DMSO 处理一定时间。消化细胞,用 70% 冰乙醇固定 4 h 以上,PBS 润洗 2 次,PI 染色,吹打成单个细胞,流式细胞仪分析细胞周期。

**1.2.7 LDH 释放实验** 用不同浓度(5、10 nmol·L<sup>-1</sup>) 的四种 DFV-紫杉烷类化合物及紫杉醇处理 HTori-3 细胞,分别于 0、6、12、24、48、72 h 采用紫外分光光度计检测 LDH 释放水平,进一步明确药物对细胞的毒副作用。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料用“均数±标准差”表示,两独立样本间比较采用 *Student's t* 检验,两组间比较使用双向方差分析和单向方差分析法, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。采用 GraphPad Prism 9.0 软件绘图。

## 2 结果

### 2.1 四种 DFV-紫杉烷类化合物对 ATC 细胞增殖的抑制作用

SB-T-1285206、SB-T-1285305、SB-T-1285705、SB-T-1285706 四种 DFV-紫杉烷类化合物及紫杉醇在 8505C 细胞中的 IC<sub>50</sub> 分别为:(3.44±1.36) nmol·L<sup>-1</sup>、(2.84±0.74) nmol·L<sup>-1</sup>、(4.14±2.48) nmol·L<sup>-1</sup>、(5.21±2.24) nmol·L<sup>-1</sup>、(5.35±0.50) nmol·L<sup>-1</sup>,在 8305C 细胞中的 IC<sub>50</sub> 分别为:(0.51±0.07) nmol·L<sup>-1</sup>、(0.67±0.10) nmol·L<sup>-1</sup>、(0.83±0.20) nmol·L<sup>-1</sup>、(0.38±0.07) nmol·L<sup>-1</sup>、(2.05±

0.29)  $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 表明四种第三代 DFV-紫杉烷类化合物对 8505C 和 8305C 细胞的增殖抑制呈浓度依赖性, 且敏感性较紫杉醇增加 1~5 倍(图 2)。与对照组

相比, 四种 DFV-紫杉烷类化合物对 8505C 和 8305C 细胞的增殖抑制呈现时间依赖性, 且抑制效果较紫杉醇更强烈(图 3)。

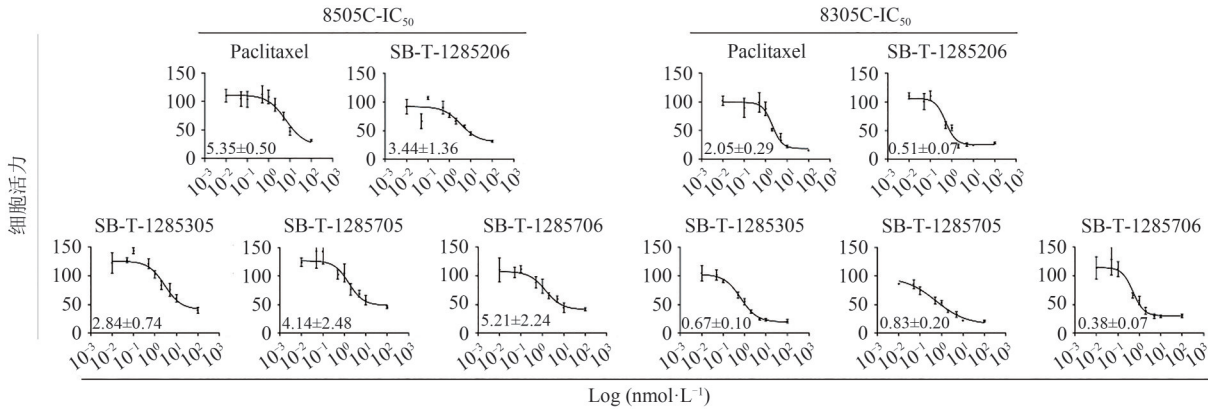


图 2 四种 DFV-紫杉烷类化合物及紫杉醇处理 ATC 细胞系的  $\text{IC}_{50}$   
 Fig. 2 The  $\text{IC}_{50}$  of four DFV-taxane compounds and paclitaxel to ATC cells

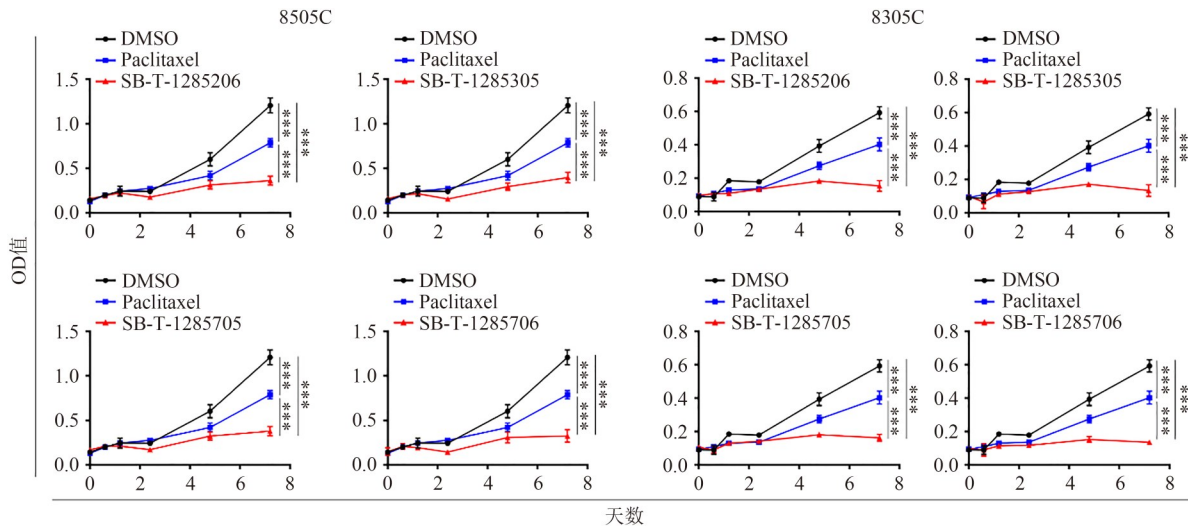


图 3 DFV-紫杉烷类化合物及紫杉醇对 ATC 细胞生长的抑制作用 (\*\*\*)  $P < 0.001$   
 Fig. 3 The inhibition effects of DFV-taxane compounds and paclitaxel on the growth of ATC cells

## 2.2 四种 DFV-紫杉烷类化合物对 ATC 细胞克隆形成能力的影响

与紫杉醇相比, SB-T-1285206、SB-T-1285305、SB-T-1285705、SB-T-1285706 可更明显地抑制 8505C 和 8305C 细胞的克隆形成能力, 且化合物浓度越高、作用时间越长, 抑制作用越明显(图 4)。

## 2.3 四种 DFV-紫杉烷类化合物诱导 ATC 细胞周期阻滞

与对照相比, 紫杉醇、SB-T-1285206、SB-T-1285305、SB-T-1285705、SB-T-1285706 可导致 8505C 细胞发生明显的  $G_2/M$  期阻滞 [从对照的 (21.33±0.50)% 分别增加到 (40.40±1.08)%、(58.50±

5.34)%、(66.41±0.41)%、(58.51±1.68)%、(54.72±0.75)%]; 与对照相比, 紫杉醇、SB-T-1285206、SB-T-1285305、SB-T-1285705、SB-T-1285706 可导致 8305C 细胞发生明显的 S 期 [从对照的 (6.47±0.09)% 增加到 (10.22±0.77)%、(10.87±2.08)%、(18.16±2.60)%、(14.32±0.88)%、(19.77±1.63)%] 和  $G_2/M$  期 [从对照的 (28.79±0.11)% 增加到 (25.20±0.92)%、(46.20±2.25)%、(43.53±1.85)%、(50.60±0.33)%、(37.98±0.83)%] 阻滞, 表明新型 DFV-紫杉烷类化合物较紫杉醇具有更明显的诱导肿瘤细胞发生周期阻滞的优势(图 5)。

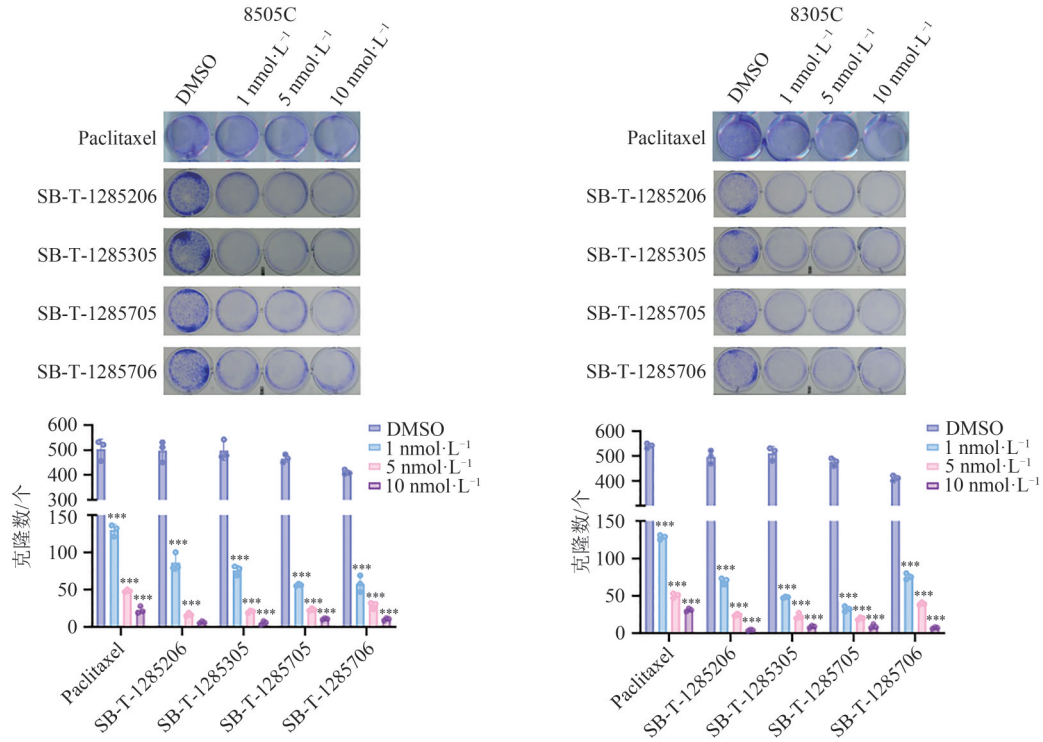


图 4 DFV-紫杉烷类化合物及紫杉醇对 ATC 细胞系克隆形成能力的抑制作用 (\*\* $P < 0.001$ )

Fig. 4 The inhibition effects of DFV-taxane compounds and paclitaxel on the clone formation ability of ATC cells (\*\* $P < 0.001$ )

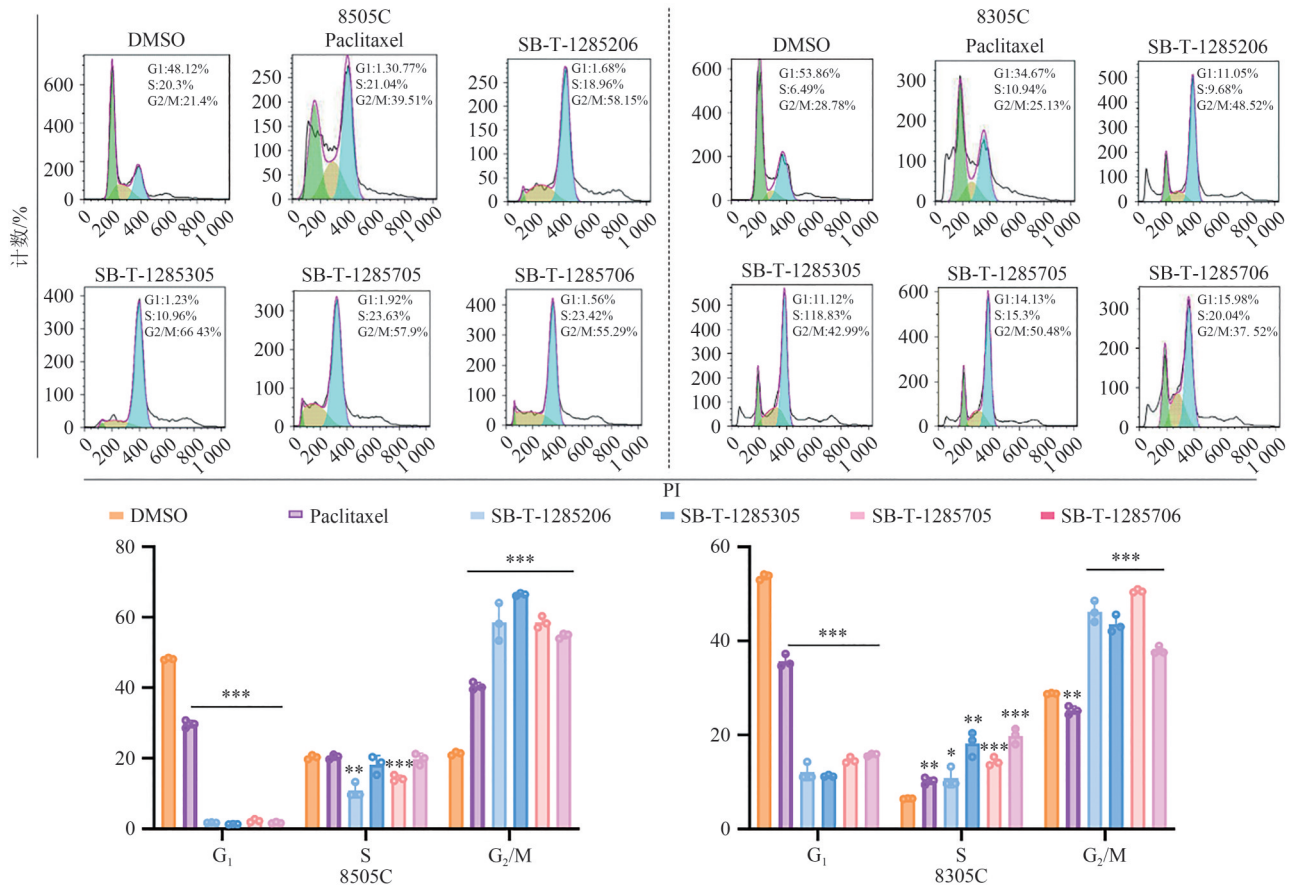


图 5 DFV-紫杉烷类化合物及紫杉醇对 ATC 细胞周期阻滞的影响 (\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ )

Fig. 5 The effects of DFV-taxane compounds and paclitaxel on the ATC cell cycle arrest (\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ )

## 2.4 四种 DFV-紫杉烷类化合物的安全性

LDH 释放实验结果显示,经四种 DFV-紫杉烷类化合物处理后的 HTori3 细胞 LDH 释放水平与紫杉醇组相当,提示 DFV-紫杉烷类化合物的使用是安全的(图 6)。

## 3 讨论

ATC 发病率低,但致死率极高,中位生存时间

仅 3 个月,死亡率几乎可达 100%<sup>[15]</sup>。中位(平均)发病年龄为 69(65)岁,其中女性约占 60%<sup>[15-16]</sup>。ATC 通常表现为突然出现颈部肿块,产生气道和食道阻塞症状,包括呼吸困难、吞咽困难、声音嘶哑(喉返神经受累)、疼痛、咳嗽和咯血<sup>[11]</sup>。ATC 失去了正常甲状腺滤泡上皮细胞的摄碘、甲状腺球蛋白合成及 TSH 依赖等正常生物学功能<sup>[17]</sup>。目前几乎没有治愈和延长 ATC 患者生存期的有效策略<sup>[18]</sup>。

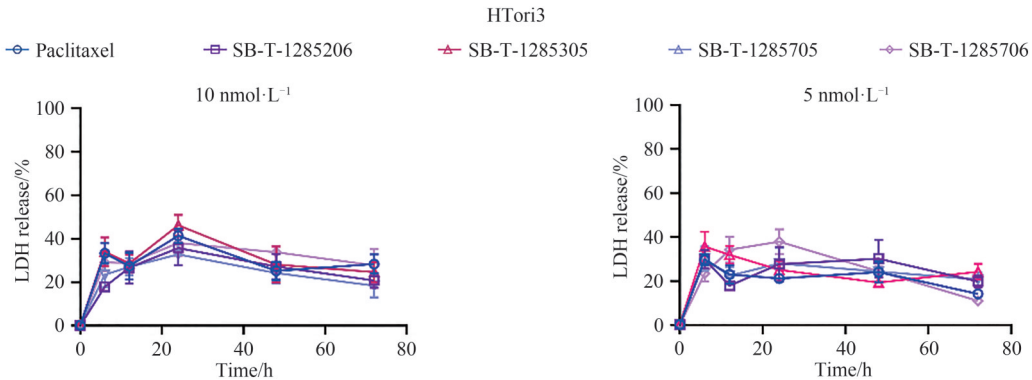


图 6 LDH 释放实验

Fig. 6 LDH release assay

多项临床研究表明,紫杉烷类化合物可有效控制 ATC<sup>[9-11]</sup>。Ain 等<sup>[9]</sup>2000 年首次报道了 19 例 ATC 患者使用紫杉醇治疗的有效性,结果显示,连续 96 h 使用药物后,治疗缓解率为 53%,且有 1 例患者完全缓解。Kawada 等<sup>[10]</sup>的研究显示,7 例 ATC 患者使用多烯紫杉醇,治疗缓解率约 43%,且有 1 例患者完全缓解。Higashiyama 等<sup>[11]</sup>的回顾性研究发现,13 例 ATC 患者中有 31% 获得治疗缓解,其中 1 例完全缓解,且紫杉醇周疗方案可显著提升 IVB 期患者的生存率。Onoda 等<sup>[12]</sup>开展的一项多中心、非随机、单臂临床研究表明,在新辅助治疗中,ATC 患者每周服用紫杉醇可获得临床疗效。以上研究表明,紫杉烷类化合物对 ATC 治疗有效。

然而,天然紫杉烷类药物的获得性耐药限制了其治疗适用范围,而一些新型紫杉烷类化合物、新制剂和新的联合疗法正处于临床前或临床开发阶段<sup>[19-21]</sup>。因此,开发具有卓越药理活性和疗效的新一代紫杉烷类化合物,对耐药、转移性肿瘤都具有重要意义<sup>[22]</sup>。本研究使用的第三代 DFV-紫杉烷类化合物(在 C2、C10、C3' 和 C3' N 位进行化学修饰)相较于一代紫杉烷类药物,如天然紫杉醇、多西他赛等,在多种多药耐药表型细胞系中呈现出良好的抗肿瘤特性<sup>[23-24]</sup>。

本研究评估了四种 DFV-紫杉烷类化合物(SB-T-1285206、SB-T-1285305、SB-T-1285705、SB-T-1285706)在 ATC 细胞系中的抗肿瘤活性,这四种化合物是在紫杉醇化学结构的基础上在 C2、C10 位进行修饰而得到。我们通过一系列体内、外实验发现,这四种 DFV-紫杉烷类化合物在抑制肿瘤细胞增殖和克隆形成等恶性行为时具有浓度和时间依赖性,即在一定范围内,随着药物浓度增加和作用时间延长,其对细胞增殖和克隆形成的抑制作用越明显,且效果优于紫杉醇。同时,这四类 DFV-紫杉烷类化合物可导致 ATC 细胞发生 G<sub>2</sub>/M 期阻滞,这可能是其发挥肿瘤生长抑制作用的机制。以上实验结果表明,这四种 DFV-紫杉烷类化合物在 ATC 细胞中均有一定的抗肿瘤作用,为临床探索 ATC 的治疗策略提供了新的思路和方向。

## 参考文献

- [1] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1): 1-9. DOI: 10.1016/j.jncc.2022.02.002.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

- [3] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA A Cancer J Clinicians*, 2016, 66(2): 115–132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [4] CABANILLAS M E, MCFADDEN D G, DURANTE C. Thyroid cancer [J]. *Lancet*, 2016, 388(10061): 2783–2795. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30172-6.
- [5] AISNER J, CORTÉS-FUNES H. Paclitaxel in head and neck and other cancers: future prospects [J]. *Semin Oncol*, 1997, 24(1 Suppl 2): S2–S113–S2–115.
- [6] MEKHAIL T M, MARKMAN M. Paclitaxel in cancer therapy [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2002, 3(6): 755–766. DOI: 10.1517/14656566.3.6.755.
- [7] WANG C W, CHEN L, SUN Y, et al. Design, synthesis and SAR study of Fluorine-containing 3rd-generation taxoids [J]. *Bioorg Chem*, 2022, 119: 105578. DOI: 10.1016/j.bioorg.2021.105578.
- [8] WANG C W, WANG X, SUN Y, et al. Design, synthesis and SAR study of 3rd-generation taxoids bearing 3-CH<sub>3</sub>, 3-CF<sub>3</sub>O and 3-CHF<sub>2</sub>O groups at the C2-benzoate position [J]. *Bioorg Chem*, 2020, 95: 103523. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103523.
- [9] AIN K B, EGORIN M J, DESIMONE P A. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group [J]. *Thyroid*, 2000, 10(7): 587–594. DOI: 10.1089/thy.2000.10.587.
- [10] KAWADA K, KITAGAWA K, KAMEI S C, et al. The feasibility study of docetaxel in patients with anaplastic thyroid cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40(6): 596–599. DOI: 10.1093/jjco/hyq025.
- [11] HIGASHIYAMA T, ITO Y, HIROKAWA M, et al. Induction chemotherapy with weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid carcinoma [J]. *Thyroid*, 2010, 20(1): 7–14. DOI: 10.1089/thy.2009.0115.
- [12] ONODA N, SUGINO K, HIGASHIYAMA T, et al. The safety and efficacy of weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid cancer patients: a nationwide prospective study [J]. *Thyroid*, 2016, 26(9): 1293–1299. DOI: 10.1089/thy.2016.0072.
- [13] LI Y Q, LI X R, PU J, et al. C-myc is a major determinant for antitumor activity of aurora A kinase inhibitor MLN8237 in thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2018, 28(12): 1642–1654. DOI: 10.1089/thy.2018.0183.
- [14] YANG Q, JI M J, GUAN H X, et al. Shikonin inhibits thyroid cancer cell growth and invasiveness through targeting major signaling pathways [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(12): E1909–E1917. DOI: 10.1210/jc.2013-2583.
- [15] LIN B, MA H Q, MA M G, et al. The incidence and survival analysis for anaplastic thyroid cancer: a SEER database analysis [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(9): 5888–5896.
- [16] SMALLRIDGE R C, ABATE E G. Anaplastic thyroid carcinoma: clinical aspects [M]// WARTOFSKY L, VAN NOSTRAND D. *Thyroid cancer: a comprehensive guide to clinical management*. Totowa: Humana Press, 2016: 929–932.
- [17] MELMED S, POLONSKY K S, LARSEN P R, et al. *Williams textbook of endocrinology* [M]. 13<sup>th</sup> Edition. Amsterdam: Elsevier, 2016: 819–822.
- [18] RAO S N, SMALLRIDGE R C. Anaplastic thyroid cancer: an update [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2023, 37(1): 101678. DOI: 10.1016/j.beem.2022.101678.
- [19] OJIMA I, LICHTENTHAL B, LEE S, et al. Taxane anticancer agents: a patent perspective [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2016, 26(1): 1–20. DOI: 10.1517/13543776.2016.1111872.
- [20] QIU W Q, CUI Y M, TANG P, et al. Synthesis and biological evaluation of novel A-seco-taxoids derived from 1-deoxybac-catin VI [J]. *Nat Prod Res*, 2018, 32(2): 121–127. DOI: 10.1080/14786419.2017.1340281.
- [21] HARANAHALLI K, HONDA T, OJIMA I. Recent progress in the strategic incorporation of fluorine into medicinally active compounds [J]. *J Fluor Chem*, 2019, 217: 29–40. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2018.11.002.
- [22] OJIMA I, WANG X, JING Y R, et al. Quest for efficacious next-generation taxoid anticancer agents and their tumor-targeted delivery [J]. *J Nat Prod*, 2018, 81(3): 703–721. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.7b01012.
- [23] OJIMA I, CHEN J, SUN L, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of new-generation taxoids [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(11): 3203–3221. DOI: 10.1021/jm800086e.
- [24] OJIMA I. Strategic incorporation of fluorine into taxoid anticancer agents for medicinal chemistry and chemical biology studies [J]. *J Fluor Chem*, 2017, 198: 10–23. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2016.12.016.

校稿: 李征 刘颖

**本文引用格式:** 王美晨, 王昌伟, 冯超, 等. 化学合成 DFV-紫杉烷类化合物对未分化甲状腺癌细胞的抗肿瘤作用研究[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(2): 179–185. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.07.

**Cite this article as:** WANG Meichen, WANG Changwei, FENG Chao, et al. Antitumor effect of chemically synthesized DFV-taxane compounds on anaplastic thyroid cancer cells [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(2): 179–185. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.07.