

文章编号:1001-6880(2016)10-1664-13

# 红豆杉的抗肿瘤活性成分及其衍生物研究进展

卫 强\*, 孙 涛

安徽新华学院药学院, 合肥 230088

**摘要:**通过文献调研,对红豆杉中活性成分和衍生物研究成果进行总结。结果显示,从红豆杉树皮、针叶、枝叶和内生真菌中发现有潜在研究价值的二萜、木脂素、多糖成分或有效部位,可作为重要的先导化合物,具有抑制前列腺癌、宫颈癌、卵巢囊腺癌、肺癌、胃癌、肝癌、黑色素瘤、舌鳞癌、肾癌、结肠癌、肠癌、乳腺癌和白血病细胞等作用。通过对红豆杉中紫杉烷类化合物中 C-1、C-2、C-7、C-8、C-10、C-13、C-14、C-2'、C-3'等结构的化学修饰,发现了一系列活性高,毒副作用小的新型抗肿瘤活性成分,如含氟多烯紫杉醇、二茂铁-紫杉烷、噁二唑-多烯紫杉醇、吡啶-紫杉醇、喹啉-多烯紫杉醇、烷基化多烯紫杉醇和丙酯化、丙烯化多烯紫杉醇衍生物及单体化合物 larotaxel、carbazitaxel、5-oxo-13-TBDMS-taxchinin A、5-oxo-13,15-epoxy-13-*epi*-taxchinin A 等,为临床应用提供了新的药源。

**关键词:**红豆杉; 抗肿瘤; 活性成分; 衍生物; 综述

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2016.10.031

## Review on Anti-tumor Components from *Taxus* and Their Derivatives

WEI Qiang\*, SUN Tao

Pharmacy School, Anhui Xinhua University, Hefei 230088, China

**Abstract:** On the basis of the literature research, this paper summarized the studies on the active components and derivatives of *Taxus*. The results showed that diterpenoids, lignins, polysaccharides were found from the bark, needles, branches and leaves, endophytic fungi of *Taxus*, which aroused the effects of inhibiting the cancer cell lines of prostate, cervical, ovarian cystadenocarcinoma, lung, gastric, liver, melanin, tongue squamous, renal, colon, intestine, breast and leukemia from and had some potential value as lead compounds. A series of active anti-tumor components such as fluorine-containing docetaxel, ferrocenyl-paclitaxel, oxadiazole-docetaxel, pyridine-paclitaxel, quinoline-docetaxel, alkylated docetaxel and propylene-propylene-docetaxel derivatives, and monomer compounds of larotaxel, carbazitaxel, 5-oxo-13-TBDMS-taxchinin A, 5-oxo-13,15-epoxy-13-*epi*-taxchinin A, which had higher activities and lower side effects, were found by modifying the structure of taxanes in C-1, C-2, C-7, C-8, C-10, C-13, C-14, C-2' and C-3', which provided the new medicine sources for clinical application.

**Key words:** *Taxus*; anti-tumor; active components; derivatives; review

《2015 年中国癌症统计》预计,我国 2015 年新增约 429.2 万癌症病例,癌症死亡病例或超过 281.4 万,即平均每天有近 1.2 万人被确诊患癌症,7500 人因患癌死亡<sup>[1]</sup>。寻找新的抗肿瘤活性成分治疗肿瘤和提升肿瘤患者“五年存活率”是医学研究的难题。天然产物是抗肿瘤药物的重要来源,红豆杉是珍贵的抗癌植物,全世界约有 23 种和 1 变种,其中我国有 4 种和 1 变种,有中国红豆杉 [*Taxus chinensis* ( Pilg ) Rehd. ]、东北红化杉 (*T. cuspidate*

Seb. et Zucc. )、西藏红豆杉 (*T. wallichiana* Zucc. )、云南红豆杉 (*T. yunnanensis* Cheng et L. k. Fu) 和南方红豆杉 (*T. chinensis* var *mairei*)<sup>[2]</sup>。1963 年, Wani 和 Wall 从美国西太平洋杉中分离紫杉醇<sup>[3]</sup>, 1992 年 12 月紫杉醇被 FDA 批准上市, 1994 年之后又陆续扩大至转移性乳腺癌、晚期卵巢癌和非小细胞肺癌的一期治疗, 目前紫杉醇已成为世界公认的强活性广谱抗癌药物<sup>[4]</sup>。近年来, 紫杉醇脂质体、注射用白蛋白结合型紫杉醇和紫杉醇聚合物胶束等新剂型的研制, 降低了临床使用过程中的不良反应<sup>[5,6]</sup>。紫杉醇联合顺铂治疗宫颈癌<sup>[7]</sup>、胃癌<sup>[8]</sup>、胰腺癌<sup>[9]</sup>也取得新进展。本文总结了近几年红豆杉中抗肿瘤

收稿日期:2016-5-16 接受日期:2016-06-15

基金项目:安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2016A313)

\* 通讯作者 E-mail: weiqiang509@sina.com

活性成分及衍生物研究进展,为进一步研究和开发抗肿瘤药物提供参考。

## 1 红豆杉中抗肿瘤活性成分

### 1.1 二萜类

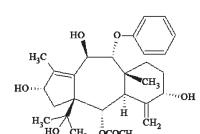
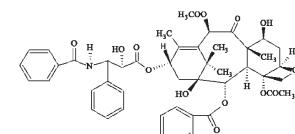
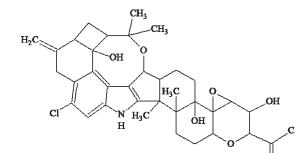
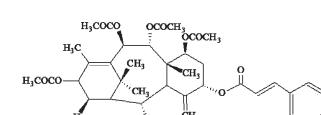
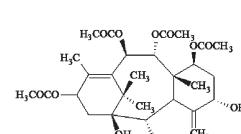
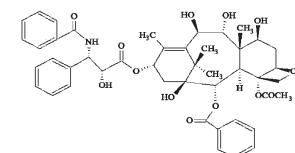
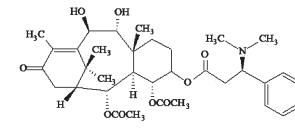
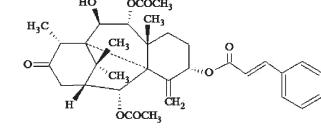
如表1所示。从东北红豆杉中分离出抗肿瘤活性成分主要有:(1)7-木糖-10-去乙酰基紫杉醇(**1**)可抑制前列腺癌PC-3细胞增殖,导致其细胞凋亡。其机制与上调 caspase-3、-6、-9通路,上调 Bad 和 Bax 蛋白的表达,下调 Bcl-XL、Bcl-2 蛋白的表达而阻滞癌细胞G1/M期、G1 和 S 期有关<sup>[10]</sup>。(2)2 $\alpha$ ,10 $\beta$ -Diacetyl-5-cinnamoyl-phototaxicin II(**2**)可抑制宫颈癌HeLa细胞增殖,引起肿瘤细胞凋亡。其机制也与激活 caspase 通路,上调 Bax 蛋白的表达,下调

Bcl-2 蛋白表达有关<sup>[11]</sup>。(3)9,10-去乙酰紫杉宁(**3**)可抑制宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢囊腺癌细胞,其机制可能是与诱导肿瘤细胞凋亡有关<sup>[12]</sup>。(4)Taxinine (**4**)和 2 $\alpha$ , 10 $\beta$ -diacetyl-5-cinnamoyl-phototaxicin II (**5**)成分可明显抑制肺癌A549、肺癌RERF-LC-KJ 和 QG-56、肺癌PC-6 和 QG-90 细胞的增殖,机制不清<sup>[13]</sup>。(5)化合物**6**和**7**可抑制宫颈癌Hela、子宫内膜癌HEC-1、卵巢透明癌SHIN-3、卵巢癌HOC-21 和 卵巢囊腺癌HAC-2 细胞,作用机制与诱导肿瘤细胞凋亡有关<sup>[14]</sup>。从东北红豆杉和加拿大红豆杉针叶中分离出16种二萜类化合物,其中化合物**8**、**9**可明显抑制肺癌A549、肺癌RERF-LC-KJ 和 QG-56、肺癌PC-6 和 QG-90 细胞<sup>[15]</sup>。

表1 红豆杉中二萜类抗肿瘤活性成分

Table 1 Active anti-tumor diterpenoids of *Taxus*

序号 No.	化合物及存在植物 Compounds and the existing plant	结构 Structure	肿瘤类型 Types of tumor	参考文献 Reference
1	7-木糖-10-去乙酰基紫杉醇(东北红豆杉)		前列腺癌 PC-3 细胞	[10]
2	2 $\alpha$ , 10 $\beta$ -Diacetyl-5-cinnamoyl-phototaxicin II(东北红豆杉)		宫颈癌 HeLa 细胞	[11]
3	9,10-去乙酰紫杉宁(东北红豆杉)		宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢囊腺癌细胞	[12]
4	Taxinine(东北红豆杉)		肺癌 A 549、肺癌 RERF-LC-KJ 和 QG-56、肺癌 PC-6 和 QG-90 细胞	[13]
5	2 $\alpha$ , 10 $\beta$ -Diacetyl-5-cinnamoyl-phototaxicin II(东北红豆杉)		肺癌 A 549、肺癌 RERF-LC-KJ 和 QG-56、肺癌 PC-6 和 QG-90 细胞	[13]
6	紫杉烷类 I(东北红豆杉)		宫颈癌 Hela、宫内膜癌 HEC-1、卵巢透明癌 SHIN-3、卵巢癌 HOC-21 和 卵巢囊腺癌 HAC-2 细胞	[14]
7	紫杉烷类 II(东北红豆杉)		宫颈癌 Hela、宫内膜癌 HEC-1、卵巢透明癌 SHIN-3、卵巢癌 HOC-21 和 卵巢囊腺癌 HAC-2 细胞	[14]
8	紫杉烷类 III(东北红豆杉和加拿大红豆杉)		肺癌 A549、肺癌 RERF-LC-KJ 和 QG-56、肺癌 PC-6 和 QG-90 细胞	[15]

序号 No.	化合物及存在植物 Compounds and the existing plant	结构 Structure	肿瘤类型 Types of tumor	参考文献 Reference
9	紫杉烷类 IV (东北红豆杉和加拿大红豆杉)		肺癌 A549、肺癌 RERF-LC-KJ 和 QG-56、肺癌 PC-6 和 QG-90 细胞	[15]
10	紫杉醇(红豆杉)		喉癌 Hep-2、胃癌、肺癌 A549、前列腺癌 PC3、HepG2 和 L02 肝癌、卵巢癌、舌鳞癌 Tca8113 细胞	[16-23]
11	震颤毒素 Penitrem A (南方红豆杉内生真菌)		恶性黑色素瘤细胞	[24]
12	taxawallin I (喜马拉雅红豆杉)		肝癌 HepG2、肾癌 A498、肺癌 NCI-H226、抗 MDR 的人类移植瘤 2780AD 细胞	[25,26]
13	1-hydroxy-2-deacetoxy-5-decinnamoyltaxinine J (喜马拉雅红豆杉)		乳腺癌 MCF-7、肝癌 WRL-68、口腔表皮样癌 KB、卵巢畸胎瘤 PA-1、结肠癌 Colo 320DM 细胞	
14	7-epi-10-deacetyltaxol (加拿大红豆杉)		肝癌 BEL-7402 细胞	[27]
15	9,10-deacetyl-taxinine (加拿大红豆杉)		肝癌 BEL-7402 细胞	[27]
16	2 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -diacetyl-5-cinnamoyl-phototoxicin II (加拿大红豆杉)		肝癌 BEL-7402 细胞	[27]

紫杉醇(**10**)抗肿瘤有:(1)抑制人喉癌 Hep-2 细胞核仁的功能,导致瘤细胞核仁降解甚至消失,诱导 Hep-2 细胞凋亡,降低细胞蛋白表达<sup>[16,17]</sup>。(2)48 h 内可有效诱导胃癌细胞凋亡,端粒体酶活性逐渐下降,促进诱导细胞凋亡<sup>[18]</sup>。(3)诱导肺癌细胞 A549 凋亡,具有较明显的时效和量效关系<sup>[19]</sup>。(3)引起前列腺癌 PC3 细胞凋亡,其机制与阻滞细胞

G2/M 期,升高 Ca<sup>2+</sup> 水平,降低 ATP 水平有关<sup>[20]</sup>。(4)通过抑制细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERKs)而抑制肝癌细胞生长。ERKs 调节着细胞的增殖、分化和存活,是多种生长因子(EGF、NGF、PDGF 等)的下游蛋白,在肿瘤侵袭和转移过程中起中介和放大信号的作用,在口腔癌、黑色素瘤、乳腺癌等都可发现 ERK 的过度

激活<sup>[21]</sup>。紫杉醇可抑制肝癌 HepG2 细胞,其机制与影响肝癌细胞的 miRNA 表达,涉及 PI3K/Akt 信号通路有关,miR-1290、mir-508-5p、miR-509-5p 可能是紫杉醇的作用基因<sup>[22]</sup>。(5)卡铂和紫杉醇联合治疗晚期卵巢癌,引起癌细胞凋亡,其机制可能与下调 Bcl-2 和 Survivin 蛋白的表达有关。Survivin 是凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis proteins, IAP)家族中发现的最强的凋亡抑制因子, Survivin 直接或间接抑制细胞凋亡下游主要效应分子半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-3(Caspase-3)而引发肿瘤。(6)紫杉醇也可通过抑制 Survivin mRNA 而诱导舌鳞癌 Tca8113 细胞的凋亡<sup>[23]</sup>。

从 10 年以上树龄的南方红豆杉树皮中分离出红豆杉内生真菌 20 个菌种。采用薄层色谱法、高效液相色谱法从内生真菌的代谢产物中筛选出一株青霉菌 H⑥.1 的发酵产物具有抗恶性黑色素瘤细胞活性,其活性成分之一经鉴定为震颤毒素 Penitrem A(11)<sup>[24]</sup>。

从喜马拉雅红豆杉(*Taxus wallichiana* Zucc.)树皮和针叶中分离出化合物 taxawallin I(12) 和 1-hy-

droxy-2-deacetoxy-5-decinnamoyltaxinine J(13),可分别抑制肝癌 HepG2、肾癌 A498、肺癌 NCI-H226、抗 MDR 的人类移植瘤 2780AD 和乳腺癌 MCF-7、肝癌 WRL-68、口腔表皮样癌 KB、卵巢畸胎瘤 PA-1、结肠癌 Colo 320DM 细胞<sup>[25,26]</sup>。从加拿大红豆杉中分离出化合物 7-epi-10-deacetyltaxol(14)、9,10-deacetyl-taxinine(15) 和 2 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -diacetyl-5-cinnamoyl-phototaxicin II(16) 成分,可抑制肝癌 BEL-7402 细胞。其中 15 可增加 p53 表达,促进 Bax 表达,抑制 Bcl-2 表达,引起 Caspase-3 表达增加,诱导肝癌 BEL-7402 细胞凋亡<sup>[27]</sup>。

## 1.2 木脂素类

如表 2 所示,从喜马拉雅红豆杉(*Taxus wallichiana* Zucc.)心材中分离出木脂素类抗肿瘤活性成分 taxiresinol 1(17),对肠癌、肝癌,卵巢癌和乳腺癌细胞有抑制作用<sup>[28]</sup>。从红豆杉(*Taxus baccata* L.)心材中分离出(-)-taxiresinol(18)、(-)-3'-demethyl-isolariciresinol-9'-hydroxyisopropylether(19) 和 (-)-3'-demethylisolariciresinol(20) 可抑制肺癌、肠癌、卵巢癌、前列腺癌细胞<sup>[29]</sup>。

表 2 红豆杉中木脂素类抗肿瘤活性成分

Table 2 Active anti-tumor lignins of *Taxus*

序号 No.	化合物及存在植物 Compounds and the existing plant	结构 Structure	肿瘤类型 Types of tumor	参考文献 Reference
17	taxiresinol 1(喜马拉雅红豆杉)		肠癌、肝癌,卵巢癌和乳腺癌细胞	[28]
18	(-)-taxiresinol(红豆杉)		肺癌、肠癌、卵巢癌、前列腺癌细胞	[29]
19	(-)-3'-demethylisolariciresinol-9'-hydroxyisopropylether(红豆杉)		肺癌、肠癌、卵巢癌、前列腺癌细胞	[29]
20	(-)-3-demethylisolariciresinol(红豆杉)		肺癌、肠癌、卵巢癌、前列腺癌细胞	[29]

## 1.3 多糖

研究表明,不同来源的植物多糖组成不尽相同。如烤烟叶、白肋烟叶和香料烟叶多糖中单糖组成为:甘露糖:阿拉伯糖:半乳糖:核糖、甘露糖:半乳糖:核糖:葡萄糖:阿拉伯糖、甘露糖:半乳糖:核糖:鼠李糖:阿拉伯糖<sup>[30]</sup>。盛文静<sup>[31]</sup>研究 10 种海参多

糖表明,其化学组成差异明显,均含有岩藻糖和半乳糖,但部分含有甘露糖和葡萄糖。曹诣斌<sup>[32]</sup>发现金佛手、川佛手多糖中单糖组成为:甘露糖:葡萄糖:半乳糖、鼠李糖:木糖:甘露糖:葡萄糖:半乳糖。因此,不同产地的同一植物或不同种属植物的多糖组成可能存在显著差异,这种非同源性产生了不同

的生理活性。

如表 3 所示。从南方红豆杉枝叶中分离的活性多糖有:(1)多糖组分 CPTC-2 可抑制胃癌细胞 SGC-7901,诱导其凋亡。与 5-氟尿嘧啶联合应用可明显发挥增效作用,可作为佐剂使用<sup>[33]</sup>。(2)多糖组分 PSY-1 可抑制 S<sub>180</sub>肉瘤、Lewis 肺癌、HepA 肝癌荷瘤小鼠模型的肿瘤生长,其机制可能与抑制基质金属酶 MMP-2 和 MMP-9 的表达及 I<sub>K</sub>B 的磷酸化有关<sup>[34]</sup>。

(3)多糖组分 TMP90W 可抑制乳腺癌 MCF-7、肺癌 A549 细胞<sup>[35]</sup>。(4)活性多糖 PCHO.5 可抑制 S<sub>180</sub>肉瘤、肺癌 HepA 和 Lewis 肺癌细胞<sup>[36]</sup>。从云南红豆杉中分离出的活性多糖有:(1)多糖 TMP70W 可抑制白血病 K562、宫颈癌 MCF7 细胞<sup>[37]</sup>。(2)多糖 TMP70S-1 可抑制宫颈癌 Hela、纤维肉瘤 HT1080 细胞<sup>[38]</sup>。

表 3 红豆杉中多糖类抗肿瘤活性成分

Table 3 Active anti-tumor polysaccharides of *Taxus*

序号 No.	来源植物 Plant species	多糖结构或组成 Structures or compositions of polysaccharides	肿瘤类型 Types of tumor	参考文献 Reference
21	南方红豆杉	葡萄糖:甘露糖:木糖:阿拉伯糖:鼠李糖:半乳糖(摩尔比 1:0.32:0.27:3.34:1.22:1.84)	胃癌 SGC-7901 细胞	[33]
22	南方红豆杉	2,4-二氧-甲基-甘露糖:鼠李糖:阿拉伯糖:木糖:半乳糖:甘露糖:半乳糖醛酸:葡萄糖醛酸(摩尔比 2:5:24:9:3:46:1:10)	S180 肉瘤、Lewis 肺癌、肝癌 HepA 细胞	[34,35]
23	南方红豆杉	2,4-二氧甲基-D-甘露糖:2-脱氧-D-葡萄糖:D-木糖(α型):D-木糖(β型):D-阿拉伯糖:D-甘露糖:D-半乳糖(摩尔比 2:6:28:9:3:3:49),骨架由(1→5) α-L-呋喃阿拉伯糖连接、(1→2,5) α-L-呋喃阿拉伯糖连接、(1→6) β-D-吡喃半乳糖和 α-D-吡喃葡萄糖-(1→2)-α-D-吡喃半乳糖-(1→2)-α-L-呋喃阿拉伯糖构成	S180 肉瘤、肺癌 HepA、Lewis 肺癌细胞	[36]
24	云南红豆杉	白血病 K562 细胞、宫颈癌细胞 MCF7	[37]	
25	云南红豆杉	鼠李糖:半乳糖:木糖(摩尔比 2.01:6.74:1)	宫颈癌 Hela、纤维肉瘤 HT1080 细胞	[38]

## 1.4 总成分

如表 4 所示。红豆杉种子脂肪油对鼻咽癌 CNE2 细胞有很强的杀伤作用,通过诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[39]</sup>。皖南红豆杉枝叶总黄酮可显著抑制 S180 肿瘤细胞的生长,提高荷瘤小鼠的脾指数,且对小鼠无免疫抑制作用<sup>[40]</sup>。东北红豆杉枝叶 70% 乙醇提取物可抑制小鼠 Lewis 肺癌、黑色素瘤 B16、结肠癌 Colon26、肉瘤 S<sub>180</sub>等肿瘤<sup>[41]</sup>。东北红豆杉水提物可明显抑制胰腺癌细胞的生长,其机制与抑制 cyclin D1 和 CDK4 的表达,阻止细胞于 G1 期,干扰 wnt/β-catenin 信号通路有关<sup>[42]</sup>。

南方红豆杉水提液具有显著的抗肿瘤作用,主要表现在:(1)抑制肺癌 A549 细胞、胃癌 SGC-7901 细胞和乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖<sup>[43]</sup>。(2)通过多靶点抑制肺癌 A549 细胞增殖,如通过下调 PCNA,上调 P-P38 蛋白表达,下调 P-ERK 蛋白,阻断 ERK1/2 信号通路<sup>[44]</sup>。抑制 Survivin 蛋白,抑制 EGFR 磷酸化;抑制磷酸化 EGFR 和 ERK1/2 的水平,促进 p38 MAPK 磷酸化,进而抑制 EGFR/MAPK

信号通路诱导其细胞凋亡<sup>[45,46]</sup>。(3)增强顺铂抑制肺癌 A549 细胞作用,通过下调 Bcl-2、Survivin,上调 Bax 的表达而促进细胞凋亡<sup>[47]</sup>。(4)增强厄洛替尼抑制肺癌 A549 细胞增殖,其机制与下调环氧酶-2 (COX-2)、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 蛋白表达有关<sup>[48]</sup>。南方红豆杉中总多糖、总黄酮可增强紫杉醇抑制小鼠乳腺癌 4T1、肺癌 A549 细胞作用,总多糖可增强紫杉醇抑制乳腺癌 MCF-7 细胞作用,减轻紫杉醇的骨髓抑制作用<sup>[49]</sup>。

红豆杉茎、叶提取液在浓度 50 mg/L 下可显著抑制乳腺癌细胞的增殖。其机制是增加细胞培养液中乳酸脱氢酶(LDH)活力,引起乳腺癌细胞损伤。同时,提高 T-47D 细胞中 Caspase-3 活力,导致细胞凋亡<sup>[50]</sup>。中国红豆杉水提物可抑制肺癌 A549 细胞,通过降低 phospho-Jun N-terminal kinase(p-JNK) 和 phospho-extracellular signal-regulated kinase1/2 (ERK1/2) 水平,抑制 EGFR/MAPK 通路发挥抗癌作用<sup>[51]</sup>。

表 4 红豆杉中抗肿瘤活性总成分

Table 4 Active anti-tumor general constituents of *Taxus*

序号 No.	来源植物 Plant species	总成分 General constituents	抗肿瘤类型 Types of anti-tumor	参考文献 Reference
26	红豆杉	脂肪油	鼻咽癌 CNE2 细胞	[39]
27	皖南红豆杉	总黄酮	S180 肉瘤	[40]
28	东北红豆杉	70% 乙醇提取物	Lewis 肺癌、黑色素瘤 B16、结肠癌 Colon26、肉瘤 S180	[41]
29	东北红豆杉	水提物	胰腺癌	[42]
30	南方红豆杉	水提物	肺癌 A549、胃癌 SCG-7901、乳腺癌 MCF-7 细胞	[43~48]
31	南方红豆杉	总多糖、总黄酮	乳腺癌 4T1、肺癌 A549 细胞	[49]
32	红豆杉	总提取物	乳腺癌 T-47D 细胞	[50]
33	中国红豆杉	水提取物	肺癌 A549 细胞	[51]

## 2 红豆杉抗肿瘤活性成分衍生物

### 2.1 多烯紫杉醇

1996 年,多烯紫杉醇(**34**)批准上市,为第二代紫杉烷类抗癌药,活性是紫杉醇的 2~3 倍,生物利用度高,毒副作用小,抗癌谱广,作用机理与紫杉醇相同<sup>[52,53]</sup>。其结构变化如图 1 所示,紫杉醇 C-3'位

苯甲酰胺基取代为三甲基甲酰基甲酰胺,C-10 位乙酰氧基取代为羟基,为多烯紫杉醇结构。从立体结构来说(图 1),紫杉醇由于 C-3'位苯甲酰胺基和 C-10 位乙酰氧基团较大,形成一定缠绕,结构母核不清晰。而多烯紫杉醇相应基团取代原子小,形成清晰的结构母核。

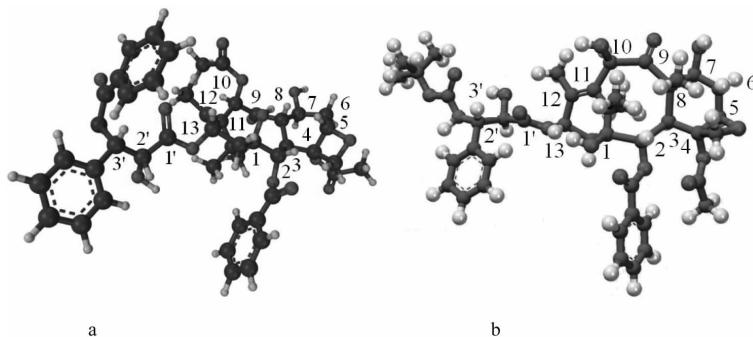
图 1 紫杉醇(a)与多烯紫杉醇(b)立体结构比较<sup>[54,55]</sup>

Fig. 1 Three-dimensional structure of paclitaxel (a) and docetaxel (b)

### 2.2 紫杉醇和多烯紫杉醇的结构修饰

#### 2.2.1 C-2 和 C-3' 的改造

Lu HF 等<sup>[56]</sup>利用氟改造多烯紫杉醇 C-2 位所连的苯甲酰氧基中的苯环得到含氟多烯紫杉醇衍生物 A(**35**),对 C-3'位改造得到多烯紫杉醇衍生物 B(**36**)。化合物 A、B 抑制口腔表皮样癌 KB-0528、早幼粒细胞白血病 HL60-0607-2、多药耐药性 HL60OR-0604-2 细胞优于多烯紫杉醇。Roh EJ 等<sup>[57]</sup>合成紫杉醇 C-3'苯甲酰胺基中的苯基取代化合物(**37**),对肺癌 A549、SK-OV3 细胞细胞毒性为

紫杉醇的 20 倍,体外对 B16 黑色素瘤的活性超过紫杉醇。王莉<sup>[54]</sup>合成新型紫杉烷类化合物,其中化合物 **38** 抑制食管癌 EC-109、肺腺癌 SPC-A1 和肺癌 A549 细胞活性分别是多烯紫杉醇的 17 倍、7 倍和 35 倍。

#### 2.2.2 C-7 和 C-8 的改造

车鑫等<sup>[58]</sup>改造多烯紫杉醇的 C-7 和 C-8 位,得到紫杉烷类化合物 Larotaxel(**39**),对紫杉醇或多烯紫杉醇耐药的肿瘤细胞有强的细胞毒性,主要用于乳腺和胰腺癌,II 期临床表明对紫杉醇耐药的乳腺

癌患者有效<sup>[59]</sup>。

### 2.2.3 C-7 和 C-10 的改造

Imura S 等<sup>[60]</sup>将多烯紫杉醇 7 位和 10 位进行甲氧基取代,合成 carbazitaxel(40)。2010 年开始用于已经接受过多西紫杉醇治疗的抗激素转移性前列腺癌患者的治疗<sup>[61]</sup>。该药通过与肿瘤细胞的微管蛋白结合,抑制微管的解聚,破坏肿瘤细胞的分裂进程,导致肿瘤细胞凋亡<sup>[62]</sup>。后期发现该药对宫颈癌、结肠癌、子宫内膜癌及肺癌患者也表现出较好的耐受性和活性<sup>[63]</sup>。DJ-927(41)是一种新型可口服的紫杉醇衍生物,水溶性较好,没有神经毒性,且体内外活性优于紫杉醇和多西紫杉醇<sup>[64]</sup>。目前,DJ-927 已经完成对恶性实体瘤的 I 期临床试验,患者耐受性和适应性良好<sup>[65]</sup>。

### 2.2.4 C-2' 的改造

法国的 Bouvier E 等<sup>[66]</sup>以  $\beta$ -D-葡萄糖苷酸酶水解作用为基础的专属性运输,对 C-2' 改造后设计出可选择性输送多烯紫杉醇到达肿瘤靶点的前药。将 C-2' 改造为含有葡萄糖苷基长链的氨基甲酸盐紫杉醇衍生物(42)和硝基甲酸盐多烯紫杉醇衍生物(43),在到达靶点位置后利用酶作用释放紫杉醇。Plazuk D 等<sup>[67]</sup>将二茂铁羧酸键合在紫杉醇与多烯紫杉醇 C2'-OH 上,得到 4 个二茂铁-紫杉烷衍生物(44~47),有抑制耐药的结肠癌细胞活性。陈明<sup>[68]</sup>合成 14 个新型喹啉-多烯紫杉醇衍生物,发现化合物 48、49、50 和 51 抑制宫颈癌 Hela、肺癌 A549、卵巢癌 A2780、乳腺癌 MCF-7 细胞的能力比多烯紫杉醇强 3~5 倍。

### 2.2.5 C-14 的改造

由云南红豆杉的愈伤组织培养物分离的 Sinen-xan A[2 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,10 $\beta$ ,14 $\beta$ -tetraacetoxy-4(20),11-taxadiene,SIA]为前体合成化合物 52,可以在多种耐药肿瘤细胞中发挥肿瘤多药耐药逆转作用。通过抑制 P-糖蛋白(P-glycoprotein,P-gp)的功能活性发挥自身及协同维拉帕米逆转耐药的作用<sup>[69]</sup>。P-gp 表达可以减少胞内化疗药物的蓄积,是导致肿瘤细胞耐药的重要机制之一<sup>[70]</sup>。

### 2.2.6 C-2'、C-3' 和 C-3'-N 位叔丁烷的改造

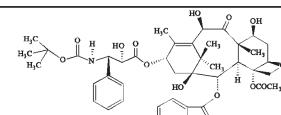
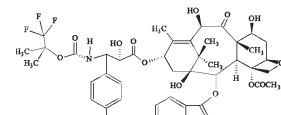
Sun 等<sup>[71]</sup>合成 8 个含氟多烯紫杉醇衍生物(53),其中衍生物 H 对早幼粒细胞性白血病细胞的抑制活性是多烯紫杉醇的近 100 倍。最近,该小组又将手性因素引入位点,得到 7 个新的衍生物(54)。其中衍生物 M 和 N 抑制卵巢癌 SK-OV-3 细胞活性均优于紫杉醇和多烯紫杉醇;抑制肺癌 A549 细胞活性是紫杉醇和多烯紫杉醇的 65 倍以上<sup>[72]</sup>。紫杉烷类化合物 Lx2-32c<sup>[73]</sup>(55)可抑制卵巢癌 MX-1 细胞和对紫杉醇耐药的 MX-1/T 细胞增殖及克隆原形成,抑制作用均优于紫杉醇。其机制是诱导两种细胞出现 G2/M 期阻滞,影响耐药细胞膜上 P-gp 的表达和功能,改变 Caspase3、Bax、Bcl-1、cytC、Cyclin A 的含量。

### 2.3 其他类

从红豆杉 *T. chinensis* 叶、茎中分离两个先导化合物 brevifoliol 和 taxchinin A,分别合成化合物 56 和 57,具有明显的抑制肺癌细胞 A549 活性<sup>[74]</sup>。

表 5 红豆杉活性成分衍生物

Table 5 Derivatives of active anti-tumor components from *Taxus*

序号 No.	先导化合物 Lead compounds	结构修饰 Structural modifications	名称或类别 Name or classification	衍生物 Derivatives	活性特点 Biological activities characteristics	参考文献 Reference
34	紫杉醇	C-3',C-10	多烯紫杉醇		紫杉醇的 2~3 倍	[52~53]
35	多烯紫杉醇	C-2'、C-3'	含氟多烯紫杉醇衍生物 A		抑制口腔表皮样癌 KB-0528 细胞活性是多烯紫杉醇的 18 倍;抑制早幼粒细胞白血病 HL60-0607-2、多药耐药性 HL60OR-0604-2 细胞活性是多烯紫杉醇的 10-20 倍	[54]

序号 No.	先导化合物 Lead compounds	结构修饰 Structural modifications	衍生物 Derivatives		活性特点 Biological activities characteristics	参考文献 Reference
			名称或类别 Name or classification	Chemical structure		
36	多烯紫杉醇	C-2、C-3'	含氟多烯紫杉醇衍生物 B		抑制口腔表皮样癌 KB-0528 细胞活性是多烯紫杉醇的 18 倍；抑制早幼粒细胞白血病 HL60-0607-2、多药耐药性 HL60OR-0604-2 细胞活性是多烯紫杉醇的 10-20 倍	[54]
37	紫杉醇	C-3'	苯甲酰胺基中的酰基取代		抑制肺癌 A 549 和 SK-OV3 细胞是紫杉醇的 20 倍	[55]
38	多烯紫杉醇	C-3'	噁二唑-多烯紫杉醇衍生物		抑制食管癌 EC-109、肺腺癌 SPC-A1 和肺癌 A549 细胞分别是多烯紫杉醇的 17 倍、7 倍和 35 倍	[56]
39	多烯紫杉醇	C-7、C-8	Larotaxel		对紫杉醇或多烯紫杉醇耐药的肿瘤细胞有强的细胞毒性	[57,58]
40	多烯紫杉醇	C-7、C-10	carbazitaxel		用于接受过多西紫杉醇治疗的抗激素转移性前列腺癌患者的治疗	[59-62]
41	紫杉醇	C-9、C-10、C-3'	吡啶-紫杉醇衍生物		体内外活性优于紫杉醇和多西紫杉醇	[63,64]
42	紫杉醇	C-2'	氨基甲酸盐紫杉醇衍生物		靶向释放紫杉醇	[65]
43	多烯紫杉醇	C-2'	硝基甲酸盐多烯紫杉醇衍生物		靶向释放紫杉醇	[65]
44	紫杉醇	C-2'	二茂铁-紫杉烷衍生物		抑制耐药的结肠癌细胞	[66]
45	多烯紫杉醇	C-2'	二茂铁-紫杉烷衍生物		抑制耐药的结肠癌细胞	[66]

序号 No.	先导化合物 Lead compounds	结构修饰 Structural modifications	名称或类别 Name or classification	衍生物 Derivatives		活性特点 Biological activities characteristics	参考文献 Reference
46	紫杉醇	C-2'	二茂铁-紫杉烷衍生物			抑制耐药的结肠癌细胞	[66]
47	多烯紫杉醇	C-2'	二茂铁-紫杉烷衍生物			抑制耐药的结肠癌细胞	[66]
48	多烯紫杉醇	C-2'	喹啉-多烯紫杉醇衍生物			抑制宫颈癌 HeLa、肺癌 A549、卵巢癌 A2780、乳腺癌 MCF-7 细胞比多烯紫杉醇强 3-5 倍	[67]
49	多烯紫杉醇	C-2'	喹啉-多烯紫杉醇衍生物			抑制宫颈癌 HeLa、肺癌 A549、卵巢癌 A2780、乳腺癌 MCF-7 细胞比多烯紫杉醇强 3-5 倍	[67]
50	多烯紫杉醇	C-2'	喹啉-多烯紫杉醇衍生物			抑制宫颈癌 HeLa、肺癌 A549、卵巢癌 A2780、乳腺癌 MCF-7 细胞比多烯紫杉醇强 3-5 倍	[67]
51	多烯紫杉醇	C-2'	喹啉-多烯紫杉醇衍生物			抑制宫颈癌 HeLa、肺癌 A549、卵巢癌 A2780、乳腺癌 MCF-7 细胞比多烯紫杉醇强 3-5 倍	[67]
52	Sinenxan A	C-14	紫杉烷类似物			可克服肿瘤多药耐药。	[68]
53	多烯紫杉醇	C-3'	烷基化多烯紫杉醇衍生物			相似或优于多烯紫杉醇，其中衍生物 H 抑制早幼粒细胞性白血病细胞是多烯紫杉醇的近 100 倍	[70]
54	多烯紫杉醇	C-3'	烷基化多烯紫杉醇衍生物			抑制卵巢癌 SK-OV-3 细胞活性优于紫杉醇和多烯紫杉醇；抑制肺癌 A549 细胞活性是紫杉醇和多烯紫杉醇的 65 倍以上	[71]
55	多烯紫杉醇	C-3', C-7	丙酯化、丙烯化多烯紫杉醇衍生物			抑制卵巢癌 MX-1 细胞和对紫杉醇耐药的 MX-1/T 细胞增殖及克隆原形成，抑制作用优于紫杉醇	[72]

序号 No.	先导化合物 Lead compounds	结构修饰 Structural modifications	衍生物 Derivatives		活性特点 Biological activities characteristics	参考文献 Reference
			名称或类别 Name or classification			
56	brevifoliol	C-2,C-5,C-13	5-oxo-13-TB-DMS-taxchinin A		抑制肺癌 A549 细胞 IC50 0.48 μM	[73]
57	taxchinin A	C-1,C-5,C-13	5-oxo-13,15-epoxy-13-epi-taxchinin A		抑制肺癌 A549 细胞 IC50 0.75 μM	[73]

### 3 讨论

国内外研究成果表明,从红豆杉树皮、针叶、枝叶和内生真菌中发现有潜在研究价值的二萜、木脂素、多糖成分或有效部位。药理研究表明,分离的活性成分或部位具有抑制前列腺癌、宫颈癌、肺癌、喉癌、胃癌、肝癌、舌鳞癌、恶性黑色素瘤、口腔表皮样癌、结肠癌、白血病、胰腺癌、鼻咽癌等相关癌细胞作用,促进细胞凋亡。其作用机制有:(1)7-木糖-10-去乙酰基紫杉醇和南方水提液激活 Caspase 通路,上调 Bax 蛋白的表达,下调 Bcl-2 和 Survivin 蛋白表达;(2)紫杉醇抑制多种生长因子(EGF、NGF、PDGF 等)的下游蛋白(如细胞外信号调节蛋白激酶,ERKs)的表达;(3)东北红豆杉水提物抑制 cyclin D1 和 CDK4 的表达,干扰 wnt/β-catenin 信号通路;(4)红豆杉茎、叶提取液增加乳酸脱氢酶(LDH)活力,激活 Caspase-3 表达。(5)紫杉醇调节 PI3K/Akt 信号通路,抑制肝癌细胞的 miRNA 表达;(6)南方红豆杉枝叶多糖抑制 COX-2、基质金属酶 MMP-2 和 MMP-9 的表达及 Iκβ 的磷酸化;(7)中国红豆杉水提物抑制 EGFR/MAPK 通路。通过对红豆杉中紫杉烷类化合物的 C-1,C-2,C-7,C-8,C-10,C-13,C-14,C-2',C-3'等位置的结构修饰,国外已发现一系列活性高,毒副作用小的新型抗肿瘤活性化合物,如含氟多烯紫杉醇、二茂铁-紫杉烷、噁二唑-多烯紫杉醇、吡啶-紫杉醇、喹啉-多烯紫杉醇、烷基化多烯紫杉醇和丙酯化、丙烯化多烯紫杉醇衍生物及单体化合物 larotaxel、carbazitaxel、5-oxo-13-TBDMS-taxchinin A、5-oxo-13,15-epoxy-13-epi-taxchinin A 等,在抑制口腔表皮样癌、早幼粒细胞白血病、结肠癌、宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌等癌细胞上具有明显优势。

通过研究,说明红豆杉中活性单体或总成分均具有良好的抗肿瘤作用,可作为药物或佐剂开发,与化疗药物合用达到增效减毒作用。对红豆杉中活性紫杉烷类成分进行结构修饰,主要是研究高效低毒、逆转耐药衍生物和靶向制剂,提高抗肿瘤效果和患者适应性。

### 参考文献

- 1 Liu CR(刘昶荣). Health survey:cancer prevention doesn't ignore the psychological pollution. *Gansu Daily* (甘肃日报), 2016-05-03(11).
- 2 Liu XX(刘新星), et al. Research progress of cultivation technology of taxus and its distribution in China. *Biotech Bull* (生物技术通报), 2015, 31(7):51-57
- 3 Wani MC, et al. Plant antitumor agents VI:the isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc*, 1971, 93:2325-2327.
- 4 Farina V. The chemistry and pharmacology of taxol and its derivatives. Amsterdam: Elsevier, 1995, 22:1-335.
- 5 Jiang L, et al. Anti-Cancer efficacy of paclitaxel loaded in pH triggered liposomes. *J Biomed Nanotechnol*, 2016, 12(1):79-90
- 6 Xu JM(徐佳茗), et al. Advances in clinical research of new formulation of paclitaxel. *Pract Pharm Clin Remed* (实用药物与临床), 2016, 19:510-517.
- 7 Song D(宋丹), et al. Feasibility of cisplatin/carboplatin plus paclitaxel for advanced or recurrent cervical cancer. *Pract J Cancer* (实用癌症杂志), 2016, 31:421-424.
- 8 Wu MJ(武梦娇), et al. Paclitaxel liposome/conventional paclitaxel combined with S-1 in treatment of advanced gastric cancer: Comparison of pharmacokinetic, efficacy and safety. *Tumor* (肿瘤), 2016, 31:303-309.
- 9 Goldstein D, et al. Development of peripheral neuropathy

- and its association with survival during treatment with nab-paclitaxel plus gemcitabine for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas: A subset analysis from a randomised phase III trial ( MPACT). *Eur J Cancer*, 2016, 52: 85-91.
- 10 Jiang SG(姜守刚). Study on 7-xylosyl-10-deacetylpaclitaxel antitumor activity and mechanism. Harbin: Northeast Forestry University(东北林业大学), PhD. 2008.
- 11 Xu L(许立). Study on growth inhibition of human cancer cell lines and mechanism by taxane compound from *Taxus cuspidata*. Shijiazhuang: Hebei Medical University(河北医科大学), MSc. 2009.
- 12 Li S(李珊), et al. Anti-proliferation activity against tumor cells of non-paclitaxel-type taxoids from *Taxus cuspidata* and its mechanism. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2010, 22:1109-1113.
- 13 Li Y(李勇), et al. Studies on the inhibitory effects of non-paclitaxel-type taxoids from *Taxus cuspidata* on human lung tumor *in vitro*. *Tumor*, 2010, 30:656-660.
- 14 Li S(李珊). Study on anti-growth activity and its mechanism in human gynecological tumor cell lines by non-paclitaxel-type taxoids from *Taxus cuspidata*. Shijiazhuang: Hebei Medical University(河北医科大学), MSc. 2009.
- 15 Li Y(李勇). Studies on the anti-tumor activity against human lung cancer of terpenoids from *Taxus cuspidata* and compositae family. Shijiazhuang: Hebei Medical University(河北医科大学), PhD. 2011.
- 16 Yang XL(杨小林), et al. Effect of taxol on the nuclear structure and the content of kinetochore proteins of Hep-2. *Techn Mark*(技术与市场), 2014, 21(3):61-62.
- 17 Yu L, et al. Alteration in TWIST expression; possible role in paclitaxel-induced apoptosis in human laryngeal carcinoma Hep-2 cell line. *Croat Med J*, 2009, 50:536-542.
- 18 Zou Y(邹宇), et al. Study of apoptosis in human gastric cancer MGC803 cell and the induction by paclitaxel. *Chin Med Herald*(中国医药导报), 2008, 5(11):11-13.
- 19 Gao BA(高宝安), et al. Effects of paclitaxel on cell proliferation and apoptosis of human lung. *Tianjin Med J*(天津医药), 2008, 36:133-136.
- 20 Wang Z(汪琢). Study on the apoptosis of PC-3 cells induced by nano-paclitaxel. Harbin: Northeast Forestry University(东北林业大学), MSc. 2010.
- 21 Okano J, et al. The growth inhibition of liver cancer cells by paclitaxel and the involvement of extracellular signal regulated kinase and apoptosis. *Oncol Rep*, 2007, 17:1195-1200.
- 22 Yan H(颜桦). Preliminary study on the microRNA expression profile and molecular mechanism of paclitaxel-induced apoptosis in Hepg2 and L02 cells *in vitro*. Xi'an: Northwest University(西北大学), PhD. 2013.
- 23 Wang ZM(王智明). The correlation of Survivin, caspas-3, VEGF in tongue squamous cell carcinoma and the antitumor role of paclitaxel *in vitro*. Shenyang: China Medical University(中国医科大学), PhD. 2007.
- 24 Yuan Y(袁遥). Study on the metabolite extract of endophytic fungi of *Taxus chinensis var. mairei*. Changsha: Central South University(中南大学), MSc. 2010.
- 25 Khan I, et al. Molecular simulations of Taxawallin I inside classical taxol binding site of  $\beta$ -tubulin. *Fitoterapia*, 2011, 82:276-281.
- 26 Chattopadhyay SK, et al. Taxoid from the needles of the Himalayan yew *Taxus wallichiana* with cytotoxic and immuno-modulatory activities. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16:2446-2449.
- 27 Hou SL(侯森林). Study on anti-growth activity of hepatoma cancer cells and the mechanism of taxanes isolated from the *Taxus canadensis*. Shijiazhuang: Hebei Medical University(河北医科大学), PhD. 2015.
- 28 Sharma H, et al. A review of traditional use, phytoconstituents and biological activities of Himalayan yew, *Taxus wallichiana*. *J Integr Med*, 2015, 13(2):80-90.
- 29 Erdemoglu N, et al. Bioactivity of lignans from *Taxus baccata*. *Z Naturforsch C*, 2004, 59:494-498.
- 30 Yang CC(杨琛琛). Researches on the extract, structure and properties of different types of tobacco polysaccharides. Zhengzhou: Zhengzhou University of Light Industry(郑州轻工业学院), MSc. 2014.
- 31 Sheng WJ(盛文静). Extraction and chemical component analysis of polysaccharides from different sea cucumbers. Qingdao: Ocean University of China(中国海洋大学), MSc. 2007.
- 32 Cao YB(曹诣斌). Preliminary analysis on purification of the water-soluble polysaccharides in bergamots from different areas. *J Zhejiang Norm Univ*(浙江师范大学学报), 2008, 31: 190-194.
- 33 Zhang FF(张菲菲). Isolation, structural characterization and anti-tumor activity of one-component polysaccharides from *Taxus chinensis*. Hangzhou: Zhejiang University(浙江大学), MSc. 2015.
- 34 Zheng ZQ(郑造乾). Investigation of the anti-tumor activity and the underlying mechanisms of polysaccharide. Hangzhou: Zhejiang University(浙江大学), MSc. 2015.
- 35 Yuan F(原菲), et al. The purification and characterization of polysaccharides isolated from *Taxus chinensis* and their anti-tumor activities *in vitro*. *Chin J Biochem Pharm*(中国生化药)

- 物杂志),2011,32:41-43.
- 36 Han FF(韩飞飞). Purification structural investigation and antitumor effect of polysaccharide from *Taxus chinensis* var. *mairei*. Hangzhou: Zhejiang University(浙江大学), MSc. 2006.
- 37 Yan C, et al. Structural characterization and *in vitro* antitumor activity of a novel polysaccharide from *Taxus yunnanensis*. *Carbohydr Polym*, 2013, 96:389-395.
- 38 Yin Y, et al. Structural characterization and anti-tumor activity of a novel heteropolysaccharide isolated from *Taxus yunnanensis*. *Carbohydr Polym*, 2010, 82:543-548.
- 39 Wei ZB(韦正波), et al. Study on seed oil extraction and anti-tumor activities of *Taxus chinensis* var. *J Guangxi Med Univ* (广西医科大学学报), 2009, 26:237-240.
- 40 Wei Q(卫强), et al. Study on antitumor activities of total flavones from the leaves and branches of *Taxus wallichiana* var. *mairei* in Anhui south region. *Guangzhou Chem Ind* (广州化工), 2014, 42(17):45-47.
- 41 Qu C, et al. Antitumor effect of water decoctions of *Taxus cuspidate* on pancreatic cancer. *Evid Based Complem Alternat Med*, 2014, 1:291675-291675.
- 42 Zhang J(张晶). The preliminary study on antitumor mechanism of aqueous extract of *Taxus chinensis* *in vitro*. Hanzhou: Zhejiang University of Chinese Medicine(浙江中医药大学), MSc. 2011.
- 43 Tu XL(屠小龙). Study of the effect of aqueous extract of *Taxus chinensis* on human lung A549 cell an which combined with erlotinib EGFR expression. Hanzhou: Zhejiang University of Chinese Medicine(浙江中医药大学), MSc. 2011.
- 44 Cui QL(崔庆丽), et al. Study on inhibitory effect of aqueous extract of *Taxus chinensis* var. *mairei* on growth of A549 lung cancer xenografts in nude mice and its mechanism. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2013, 38:3549-3553.
- 45 Shu QJ(舒琦瑾), et al. Research on aqueous extract of *Taxus chinensis* var. *mairei* (AETC) induces apoptosis of human lung carcinoma A549 cells through EGFR/MAPK pathway. *China J Tradit Chin Med Pharm* (中华中医药杂志), 2013, 28:3412-3416.
- 46 Shu QJ(舒琦瑾), et al. Study on inhibitory action of proliferation of human lung carcinoma A549 cell with aqueous extract of *Taxus chinensis*. *China J Tradit Chin Med Pharm* (中华中医药杂志), 2011, 26:2982-2985.
- 47 Li P(李萍), et al. Study on aqueous extract of *Taxus chinensis* var combining cisplatin inhibiting proliferation of human lung carcinoma A549 cells. *Chin Arch Tradit Chinese Med* (中华中医药学刊), 2016, 34:339-342.
- 48 Shan SS(单双双), et al. Study on the synergistic effect of aqueous extract *Taxus chinensis* combining erlotinib on human lung carcinoma A549 cells in COX-2、MMP-2 expression. *J Xinjiang Med Univ* (新疆医科大学学报), 2013, 36:789-792.
- 49 Cai W(蔡伟), et al. Study on enhancing efficacy and reducing toxicity of total flavonoids, total polysaccharides in *Taxus mairei* compatibility with taxol. *World Sci Techn/Mod Tradit Chin Med Mater Med* (世界科学技术-中药现代化), 2015, 17:556-562.
- 50 Wang J(王健), et al. Effect of extracts from *Taxus chinensis* on cell growth and apoptosis of breast cancer cells T47D. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2015, 21(15):88-91.
- 51 Shu QJ, et al. Aqueous extract of *Taxus Chinensis* (Pilger) Rehd inhibits lung carcinoma A549 cells through the epidermal growth factor receptor/mitogen-activated protein kinase pathway *in vitro* and *in vivo*. *J Tradit Chin Med*, 2014, 34:293-301.
- 52 Gubrite-Voegelein F, et al. Relationships between the structure of taxol analogs and their antimitotic activity. *J Med Chem*, 1991, 34:992-998.
- 53 Heo JH, et al. Development of new efficient synthetic methods for docetaxel. *Bull Korean Chem Soc*, 2009, 30(1):25-26.
- 54 Wang L(王莉). Synthesis and antitumor activity evaluation of taxane and phloretin derivatives. Xi'an: The Fourth Military Medical University(第四军医大学), PhD. 2012.
- 55 Cheng HX(程弘夏). Study on interactions of docetaxel with protein and cyclodextrins inclusion complexes. Wuhan: Wuhan University(武汉大学), PhD. 2014.
- 56 Lu HF, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel fluorinated docetaxel analogues. *Eur J Med Chem*, 2009, 44:482-491.
- 57 Roh EJ, et al. Synthesis, biological activity and receptor-based 3-D QSAR study of 3'-N-substituted-3'-N-debenzoyl paclitaxel analogues. *Bioorg Med Chem*, 2002, 10: 3135-3143.
- 58 Che X, et al. Isolation and characterization of process-related impurities and degradation products in larotaxel. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 55:1190-1196.
- 59 Diéras V, et al. Phase II multicenter study of larotaxel (XRP9881), a novel taxoid, in patients with metastatic breast cancer who previously received taxane-based therapy. *Ann Oncol*, 2008, 19:1255-1260.
- 60 Iimura S, et al. Orally active docetaxel analogue: synthesis of 10-deoxy-10-C-morpholinoethyl docetaxel analogues. *Bioorg Med Chem Lett*, 2001, 11:407-410.