

“碱”入佳境——喜树碱变身之旅

沈子墨¹, 张桐玮¹, 朱芷怡¹, 贡宗豪¹, 冯清², 杨金焱³, 李真³, 刘敏^{2,*}, 齐伟^{2,*}

¹ 华中科技大学同济医学院护理学院, 武汉 430030

² 华中科技大学化学与化工学院, 武汉 430074

³ 河南金数网科信息技术有限公司, 郑州 410100

摘要: 源于中华本草的喜树碱是一种重要的抗癌物质, 本文以科幻小说的形式构思了喜树碱大战肿瘤细胞的场景, 通过科学且风趣的语言描述了其性质、作用机理, 以及在结构修饰、功能提升、临床应用等方面的研究工作进展。

关键词: 喜树碱; 抗肿瘤; 结构修饰; 药物递送系统

中图分类号: G64; O6

From Alkaloid to Anticancer Agent: The Transformative Journey of Camptothecin

Zimo Shen¹, Tongwei Zhang¹, Zhiyi Zhu¹, Zonghao Gong¹, Qing Feng², Jinyi Yang³, Zhen Li³, Min Liu^{2,*}, Wei Qi^{2,*}

¹ School of Nursing, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China.

² School of Chemical Engineering and Chemistry, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China.

³ Henan Jinshu Network Technology Co., Ltd., Zhengzhou 410100, China.

Abstract: Camptothecin, a potent anticancer agent derived from traditional Chinese medicine, serves as the focal point of this article. Through the imaginative lens of a science fiction narrative, the article depicts camptothecin's battle against tumor cells. Employing a combination of scientific rigor and engaging language, it elucidates the compound's properties, mechanisms of action, and recent research progress in structural modifications, functional enhancements, and clinical applications.

Key Words: Camptothecin; Antitumor; Structural modification; Drug delivery system

起初, 只是人体中的某个角落里一个小小的细胞发生了异变, 然而这个叛变的细胞瞬间化身为癌细胞的先锋队, 如一个幽灵潜伏在黑暗中。随着时间的流逝, 癌细胞开始了肆无忌惮的分裂, 在人体内蔓延开来。

“警报——警报——细胞养分缺失, 肺部堆积肿块, 肝脏病变, 营养吸收障碍, 警报——警报——”

“抓紧调动人手, 迅速扼杀癌细胞!” 华博士站在抗癌作战中心大厅, 下达紧急指令。

“具有抗癌效用的药物, 迅速集结!” 科博士指挥着众人。

突然, 一个略显沧桑的身影出现在了大厅。

“喜树碱? 他怎么来了。” 科博士对来人露出了惊讶的表情。

收稿: 2024-11-06; 录用: 2025-02-24; 网络发表: 2025-05-29

*通讯作者, Emails: liumin@hust.edu.cn (刘敏); qiwei@hust.edu.cn (齐伟)

基金资助: 教育部产学研合作协同育人项目(231003226085746); 华中科技大学教学研究专项项目(2023019)

1 喜树碱的作战往事

1.1 初入人体，信心满满

时间拨回到癌细胞的上一次大肆进攻，彼时的喜树碱意气风发。

“博士们好，我叫喜树碱(Camptothecin, CPT, 图1(a))，是Wall^[1]与他的搭档在1966年给我取的名字，是一种从喜树(图1(c))的皮和果实中分离得到的吲哚类生物碱，具有抗癌功效。”喜树碱自豪地介绍着自己。

“喜树？那个我国特有的树种？”

“是的。”华博士看了看手中的资料，给疑惑的科博士介绍道，“喜树，最早可以追溯于吴其濬1848年刻印的《植物名实图考》^[2]，在《中华本草》^[3]中也有记载，喜树能够治疗疮肿、牛皮癣等疾病，具有消症散结，清热解毒的功效。”

“原来是源自于中华传统文化中的药材。”科博士点了点头，“那你与抗癌又有什么关系？”

喜树碱骄傲地抬起头：“我的分子式为 $C_{20}H_{16}N_2O_4$ ，现在可以通过有机化学方法合成^[4]，我率领喹啉环、吡咯环、吡啶酮环和 α -羟基内酯环等小分队，组成了五环结构。我派遣这些小分队主动与DNA拓扑异构酶I (Topoisomerase I, Topo I)产生联络，阻断该酶继续催化，抑制肿瘤细胞的双链DNA合成与复制，诱导肿瘤细胞凋亡^[5]，并辅助免疫细胞军队击退肿瘤细胞大军。”

1.2 突发情况，忧心忡忡

喜树碱率领小分队在人体内来回穿梭。

“紧急情况！报告指挥中心，小分队成员失联，请求支援！”

“怎么回事？喜树碱！”科博士焦急地问。

“内酯环分队失踪了。”华博士眉头紧锁，自言自语道，“ α -羟基内酯环分队在溶液中会发生水解(图1)：如果是在酸性环境中，化学平衡向左移动，喜树碱的内酯环保持闭环状态，不会出现故障。而人体血液呈弱碱性，会发生水解反应使平衡右移，促使 α -羟基内酯开环^[6](图1(b))，导致喜树碱内酯环分队出现故障并失联。”

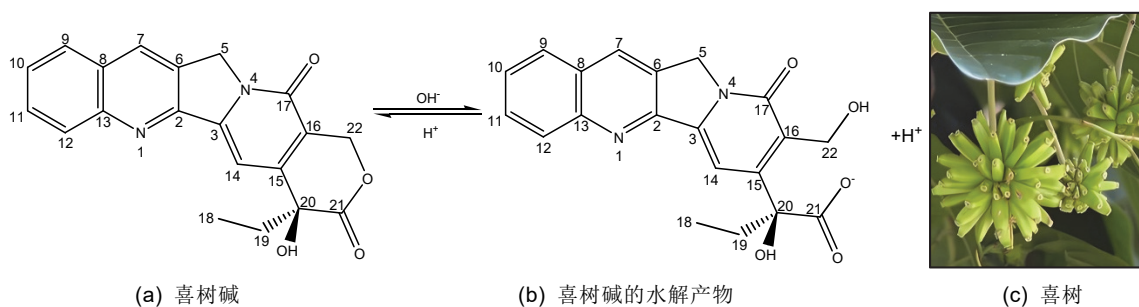


图1 喜树与喜树碱

喜树碱急忙汇报：“没错，一进入血液我就觉得不对劲，当向肿瘤细胞发起攻击时，内酯环分队已经开始水解，丧失了精良作战装备，变成无抗肿瘤活性的喜树碱羧酸盐。哎！都怪我，没有战前考察环境，造成人员损失。”

“滴——滴——”突然间警铃大作。

“喜树碱！你的内酯环水解时遭敌人攻击，变成了喜树碱羧酸盐，具有严重毒性！它若与人体内血浆蛋白结合，将引起呕吐、腹泻、骨髓抑制、出血性膀胱炎、血尿等病症！^[5]”科博士紧张地看着体内监控数据。

“喜树碱，迅速返程！”华博士斩钉截铁地命令道。

2 喜树碱的变身历程1.0——化学结构修饰

喜树碱躺在治疗仓中。

“华博士，我是不是没机会参加抗癌大战了呀？”

华博士紧紧盯着喜树碱的结构，眉头皱得能夹死苍蝇。突然，她眼睛一亮：“别灰心，咱们还有办法，你敢不敢来一场结构大变身？”

2.1 改变自己——降低毒性的结构修饰

只见华博士迅速铺开一张白纸，在纸上奋笔疾书。

“只要让你的内酯环小队变得更强大，敌人就没办法破坏它们，毒性也能自然而然降低。”“没错！”科博士猛地一拍脑袋，恍然大悟，“你看啊，喜树碱，你 α -羟基内酯环上的羰基氧，就像个捣蛋鬼，和C-20位点上的羟基易形成分子内氢键，致使内酯环小队随时面临散架风险。咱们要是能给C-20羟基来个大改造，肯定能让 α -羟基内酯环稳如泰山！”

华博士连连点头，嘴里念叨着：“要改羟基的话……用酯化反应请来一些厉害的取代基帮忙，肯定效果不错。”

“可以请铜大侠来帮忙！让20(S)-羟基和带有磺酰基胺的残基来一场酯化反应，在C-20羟基上安个磺酰胺基团，这样就能合成20-O-磺酰胺喜树碱衍生物^[1](图2(a))。”科博士兴奋得手舞足蹈，仿佛已经看到胜利的曙光。

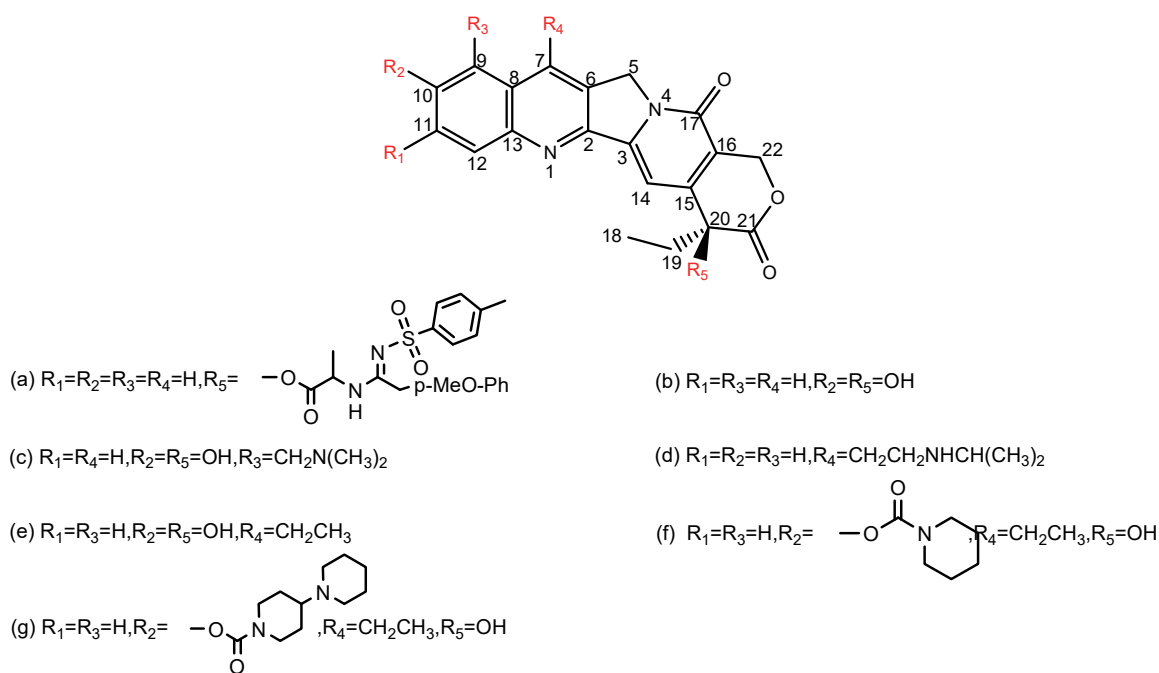


图2 喜树碱的衍生物

2.2 成就新生——增强抗肿瘤活性的结构修饰

听到自己还能上阵杀敌，喜树碱热血澎湃。

“博士，那还有没有能提高我的身体素质的方法，我的水溶性实在太差了，导致人体吸收困难，以致于我在攻击肿瘤细胞的时候，总感觉使不上劲。”喜树碱急切地说道。

华博士和科博士听到这话，不禁露出了欣慰的笑容。

“当然！”华博士抽出写满研究结果的图纸，在众人面前展开，“看，这可有不少办法。”华博士得意地点了点头，“这就好比给你升级装备，无论是对你身体的不同地方修饰，还是给你换些不

同的‘小零件’，都能让你战斗力爆表哦！你看啊，在C-7、C-9、C-10、C-11位的修饰会有利于提高你的抗肿瘤活性。如像这样——”华博士指了指她写在图上的流程，“我们可以让铂这个小助手当催化剂，氢气跑到你所在的溶液里，加上醋酸，就可以制备出中间体1,2,6,7-四氢喜树碱，接着再让四乙酸铅[Pb(OAc)₄]和你经过氧化还原反应后，就变成了10-羟基喜树碱^[6](图2(b))。而你一旦再变成钠盐后，就算发生水解，毒性也犹如被驯服的野兽，不再那么凶猛了。”

“可是羟基喜树碱效果似乎并没有那么理想？”科博士挠挠头说。

“别着急，你看——如果我们在C-10位点引入羟基，可以使C-9位点更加活跃，如同给它的‘装备升级’打开了一扇大门。举个例子，我们可以在C-9引入不同的氮取代基，制出如拓扑替康^[6](Topotecan, TPT, 图2(c))的抗癌药物，它可是治疗卵巢癌、小细胞肺癌等的厉害角色。”华博士继续解释道。

“这样进行升级后，水溶性似乎也能增强。”科博士激动地说。

“没错，TPT相当于在羟基喜树碱的C-9位引入了一条稳定的碱基侧链，犹如给它穿上了一件能在水里畅游的泳衣，使它的水溶性大大增强！”华博士继续分析道，“我们也可以在C-7位点给它装上亚氨基甲基，获得抗癌药物贝洛替康^[1](图2(d))。

事实上，基团修饰本身不仅提高了药物水溶性，也提升了其抗肿瘤活性。如以7-乙基-10-羟基喜树碱(SN-38, 图2(e))为原料修饰得到的7-乙基-10-[2-氧基-2(哌啶基)乙氧基]喜树碱(图2(f))，肿瘤细胞看到它就瑟瑟发抖！”

科博士也兴奋地说道：“喜树碱，你还可以让一号小分队SN-38与二号小分队4-哌啶基哌啶-1-甲酰氧基强强联手，通过缩合反应成功会师，使喜树碱军队使出一加一大于二的功效，即药物伊立替康^[1](Irinotecan, CPT-11, 图2(g))，它可是结直肠癌、肺癌、宫颈癌的强劲天敌！^[7]”

喜树碱听着这些改造方法，仿佛已然看到自己在人体里大杀四方、守护健康的英勇模样，满心期待着自己的华丽变身。

3 一波三折——喜树碱的致命弱点

“不行不行！”科博士眉头皱成一团，“但是不管怎么对喜树碱修饰，它水溶性差、结构宛如脆弱的积木塔、毒性还强的问题依旧如影随形。这可没法随便让它去‘打仗’。”

华博士也跟着点头，无奈地说：“确实如此啊。那些衍生出来的家伙们也是状况百出。拓扑替康就像个调皮的捣蛋鬼，专门破坏骨髓，让患者的血小板数量直线下降；10-羟基喜树碱呢，会干扰造血系统这个‘大工厂’的运作，使白细胞变少，还可能让胃肠道翻江倒海，而且它上面的氨基甲酰也会导致人体神经系统中的胆碱酯酶结构发生变化，催化活性降低，无法发挥正常功效；连伊立替康也不省心，会让人不停地跑卫生间，还把中性粒细胞都‘赶跑’了^[8]。”

4 喜树碱的变身历程2.0——剂型改造

众人议论纷纷，这时华博士示意大家安静，郑重宣布：“经多年钻研，科学家已研制出多种新型药物递送系统并应用于喜树碱。”

4.1 喜树碱的“速溶魔法秀”——固体分散体

“新型药物递送系统？”

科博士回答道：“我们为了让喜树碱的溶解度大增，需要把它变成固体分散体。利用熔融法这个神奇的魔法，把羟基喜树碱和高分子聚合物聚乙二醇6000(PEG 6000)按照1:20(质量比)的比例混合起来，在45分钟内，就有90%以上的羟基喜树碱能溶出^[8]！通过固体分散体为喜树碱开设的这条快速通道，口服药物就能在身体里快速抵达战场，发挥功效。”

4.2 喜树碱的“快递大冒险”——纳米递送系统

“还有现在最新的纳米技术也能来助力喜树碱！”华博士补充道，“如我们对喜树碱C-20上的羟

基来一番修饰,得到像喜树碱-二硫醚醋酸盐-油酸的复合物^[5],接着通过纳米沉淀法,使它们变成纳米粒‘小包裹’。当这些‘小包裹’进入人体后,遇到与其接头的二硫苏糖醇,就会快速变身喜树碱-巯基化合物,再缓慢释放喜树碱,躲开血液的‘陷阱’,让充满活力的‘战士们’顺利到达目标位置,一举击毙肿瘤细胞!”

4.3 喜树碱的“超级保镖”——脂质体

“听我说,”科博士也灵光一闪,“我们能不能用常见的抗癌药物载体——脂质体^[5],来运送喜树碱呢?”

“当然可以!”华博士眼中闪烁着睿智的光芒,“这可是我们的秘密武器!脂质体就像一个保镖,能增加药物和癌细胞间亲和力,对癌细胞实施精准打击,不会错伤健康细胞。而且,药物更容易被癌细胞吸收,可减少用药剂量。想象一下,当我们把10-羟基喜树碱装进脂质体^[8],它就像穿上了一件隐身斗篷,在体内循环中缓慢释放,达到缓释效果。”

喜树碱就像是装备了高科技武器的战士,穿梭在战场上,对抗那些凶猛的癌细胞。原本像海啸一样汹涌的癌细胞,现在却被喜树碱一一消灭。

“喜树碱,战况如何?”指挥中心问道。

“报告指挥中心,一切顺利!”喜树碱回答道。看着逐渐恢复健康的人们,它的脸上露出了欣慰和释然的微笑。

5 结语

在健康中国的战略背景下,医药研发领域的每一次突破都意义非凡。喜树碱类药物自被发现以来,逐渐在抗肿瘤药物中占据重要地位,伊立替康、拓扑替康等衍生物已应用于临床,新型药物研究也不断推进。中国科学院上海药物研究所丁健院士团队开发的喜树碱类拓扑异构酶抑制剂希明替康,在前期实验中,人体耐受性好、低剂量显效、安全窗口广,表现出极富潜质的应用前景^[9]。相信在科技工作者不懈努力下,未来会有更多创新成果,助力健康中国建设,让越来越多的患者受益,为全人类健康事业发展贡献力量。

参 考 文 献

- [1] 孙树蕾,刘听听,胡志伟,王子铭. 生物医学转化, **2024**, *5* (1), 53.
- [2] 吴其濬. 植物名实图考. 北京: 中华书局, 2018.
- [3] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草. 上海: 上海科学技术出版社, 2002.
- [4] 阮树堂. 绿色科技, **2013**, No. 12, 267.
- [5] 赵婷婷,蔡泽东,杜琳琳,宦梦蕾,张邦乐. 中国新药杂志, **2023**, *32* (3), 246.
- [6] 王小淑,许丽丽,侯星,朱守记. 化学通报, **2022**, *85* (8), 943.
- [7] 张姝琦,张诗淼,孔阳乾,徐中琦,刘聘,贾娴. 沈阳药科大学学报, **2016**, *33* (6), 434.
- [8] 姜琦,王海翔. 药学进展, **2007**, *31* (9), 408.
- [9] 科学家揭示喜树碱类药物肠道毒性机制和克服毒性治疗方案. [2025-01-03].
https://www.cas.cn/zkyzs/2017/04/98/kyjz/201704/t20170417_4597273.shtml