DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20240106

·述　　评·

喜树碱结构修饰研究进展

孙树蕾，刘昕昕，胡志伟，王子铭*

（温州大学生命与环境科学学院，浙江 温州 325035）

【摘要】喜树碱及其衍生物是一类具有广谱抗肿瘤活性的生物碱，对恶性肿瘤具有显著抑制作用，已开发出伊立替康、拓扑替康等临床用药。喜树碱类抗肿瘤药物的主要缺陷是水溶解度低、结构稳定性差、毒副作用强，因而相应的结构修饰策略也随着药物开发的进程而逐渐迭代。作者以提高喜树碱类抗肿瘤药物药效为目的，从结构修饰策略角度综述喜树碱及其衍生物的发展过程，着重总结2015年以来在各种策略指导下喜树碱类衍生物研究的最新进展，为后期喜树碱类抗肿瘤新药物的开发提供参考。

【关键词】喜树碱；结构修饰；抗肿瘤

中图分类号：R284　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2024）01-0053-13

Research progress in structural modification of Camptothecins

Sun Shulei, Liu Xinxin, Hu Zhiwei, Wang Ziming*

(College of Life and Environmental Sciences, Wenzhou University, Wenzhou 325035, Zhejiang, China)

【**Abstract**】Camptothecin and its derivatives are alkaloids with broad-spectrum anti-tumor activities and have significant inhibitory effect on malignant tumors. Its derivatives such as irinotecan and topotecan have been on market over 20 years. As a antitumor drug family, main problems of camptothecins are low solubility, poor structural stability, and strong toxic side effects, therefore the corresponding structural modification strategies are upgraded with the improvement of drug development. The author aims to improve the efficacy of camptothecin based anti-tumor drugs and reviews the development process of camptothecin and its derivatives from the perspective of structural modification strategies. The focus is on summarizing the latest progress in research on camptothecin based derivatives under various strategic guidance since 2015, providing reference for the development of new camptothecin based anti-tumor drugs in the future.

【**Keywords**】Camptothecin; Structural modification; Anti-tumor

喜树（*Camptotheca acuminata* Decne.）是蓝果树科（Nyssaceae）喜树属植物，为我国特有树种。喜树自古药用，始载于《植物名实图考》：“木类，全身均可入药[1]”。《中华本草》中也有记载：喜树具有清热解毒、散结消症的作用，且对牛皮癣、疮肿具有良好的治疗效果。

1957年，美国国立癌症治疗服务中心（Cancer Chemotherapy National Service Center，CCNSC）分析了农业部东部地区实验室两千余种植物乙醇提取物的抗肿瘤活性，喜树提取物对CA-755标准分析系统表现出了极高的生理活性。随后进行的小鼠L1210白血病生命延长率测定，喜树提取物仍表现

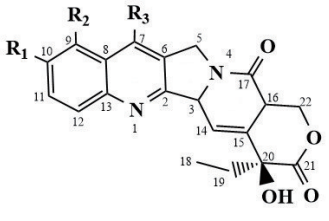
收稿日期：2024-02-29；**修回日期**：2024-03-10

基金项目：浙江省自然科学基金-青年基金项目（LQ23C020001）；浙江省教育厅（科技）一般项目（Y202250066）

通信作者：王子铭（1988-），女，内蒙古呼伦贝尔人，讲师，主要从事天然产物活性利用方面的研究。E-mail：20200086@wzu.edu.cn

出极高的生理活性，Wall等[2]确定了这种高抗肿瘤活性成分为一种五环单萜吲哚类生物碱，并将其命名为喜树碱（Camptothecin，CPT，见图1A）[2]。喜树碱分子由喹啉环AB、吡咯环C、吡啶酮环D和α-羟基内酯环E组成，它作为拓扑异构酶I（Top I）抑制剂的独特抗肿瘤机制被后续研究者认为是最具应用前景的天然抗肿瘤化合物[3-4]。但是，直到20世纪90年代喜树碱类药物才得以临床应用，其主要原因是喜树碱E环上的α-羟基-δ-内酯结构在生理条件下会迅速地水解开环，形成毒性很强的水溶性羧酸盐。以喜树碱为母体的结构修饰及相应药物研究经过几代科学家50多年的不懈努力，已取得诸多成果[5-6]，已有伊立替康（Irinotecan，CPT-11，见图1J）[7-8]、拓扑替康（Topotecan，TPT，见图1H）、贝洛替康（Belotecan，见图1I）[9-10]、羟基喜树碱（10-hydroxycamptothecin，见图1B）[11]等临床应用，另有数十种衍生物的数百个临床或临床前研究（https://clinicaltrials.gov）正在进行。

本文从结构修饰策略角度综述喜树碱及其衍生物的发展过程，着重总结2015年以来在各种策略指导下喜树碱及其衍生物研究的最新进展（见表1）。



A: R_1=H, R_2=H, R_3=H

B: R_1=OH, R_2=H, R_3=H

C: R_1=OCH_3, R_2=H, R_3=H

D: R_1=H, R_2=OCH_3, R_3=H

E: R_1=H, R_2=NH_2, R_3=H

F: R_1=H, R_2=NO_2, R_3=H

G: R_1=OH, R_2=H, R_3=CH_2CH_3

H: R_1=OH, R_2=$CH_2N(CH_3)_2$, R_3=H

I: R_1=H, R_2=H, R_3=$CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$

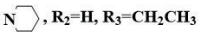
J: R_1=, R_2=H, R_3=CH_2CH_3

图1 喜树碱及其衍生物化学结构

Figure 1 Chemical structure of camptothecin and their derivatives

1 增强抗肿瘤活性的结构修饰

喜树碱被发现后，研究者又提取分离得到数种喜树碱天然衍生物，包括10-甲氧基喜树碱（见图1C）[12]、9-甲氧基喜树碱（见图1D）[13-14]和羟基喜树碱[15-16]等。随后，大量研究集中于喜树碱结构修饰研究以期获得抗肿瘤活性更强的喜树碱类衍生物，并阐明了不同取代基和不同取代位点对其抗肿瘤活性的影响[17-18]，C7、C9、C10、C11位的修饰被确认有利于提高抗肿瘤活性，并成为主要修饰位点[19-23]。临床应用的羟基喜树碱、深入临床研究的9-氨基喜树碱（见图1E）、9-硝基喜树碱（见图1F）[24-25]、7-乙基-10-羟基喜树碱（SN-38，见图1G）[26-28]等，均为这一修饰策略产物。

Zhou等[29]通过氨基甲酸酯键将氨基酸或二肽偶联到SN38的10-羟基上，制备了一系列氨基酸或二肽取代的SN38系列喜树碱衍生物（ZBH），对HeLa细胞和SGC-7901细胞的体外抗肿瘤活性均高于CPT-11。其中，ZBH-1205（见图2A）在HeLa和SGC-7901细胞系中具有更强的抗肿瘤活性，对多药耐药的SK-OV-3/DDP卵巢癌细胞系也具有较强的抑制作用[30]。2022年报道的ZBH-1207（见图2B），对7种肿瘤细胞系的增殖抑制显著强于CPT-11，靶向Top I表现出显著的剂量/时间依赖性。与CPT-11和SN38相比，ZBH-1207处理治疗CRC细胞的细胞周期阻滞和凋亡更为明显[31]。

兰州大学联合美国北卡罗来纳大学研究团队开展了系列7-取代喜树碱衍生物的探索。2017年，Zhu等[32]将溴代7-羟甲基喜树碱与各种取代的磺酰哌嗪偶联生成系列7-N-取代-磺酰哌嗪基-甲基喜树碱。5种人源肿瘤细胞系（A-549、MDA-MB-231、KB、KB-VIN和MCF-7）的体外细胞毒性评价显示，多数新衍生物的细胞毒性高于对照化合物CPT-11和TPT，其中2个化合物（结构见图2C、2D）对多药耐药口腔上皮癌细胞KB-VIN显示出最强的细胞毒性（图2C，IC50=1.2 nM；图2D，IC50=20.2 nM），值得作为临床前候选药物进一步开发。同年，Yang等[33]发表了另一系列喜树碱C7-取代的哌嗪基磺酰胺衍生物。先将喜树碱在酸性介质中用硫酸亚铁与氯乙醛进行自由基取代反应，再用N-Boc保护的哌嗪对7-氯甲基-喜树碱进行处理，得到关键的中间胺，将胺与磺酰叠氮化物和末端炔进行铜催化得到相应的哌嗪基磺酰胺衍生物。其中2个化合物（结构见图2E、2F，IC50分别为0.38和0.85 μM）细胞毒性最强，显示出对KB-VIN细胞的强细胞毒性；与CPT-11相比，2个化合物对三阴性乳腺癌MDA-MB-231细胞的细胞毒活性均有所提高。这些结果表明，在C-7位点引入磺酰胺基团可能提高药物对抗p-糖蛋白过表达引起的肿瘤多药耐药的能力，是值得进一步开发的候选药物。

2020年，Song等[34]采用类似的反应路线，利用中间胺在无水二氯甲烷中与适当的异硫氰酸酯偶联，形成了系列N-取代硫脲哌嗪基-甲基衍生物。

以喜树碱、CPT-11和TPT为阳性对照，用磺胺（Sulforhodamine B，SRB）比色法评估了这些衍生物对A-549、MDA-MB-231、MCF-7、KB和KB-VIN细胞的抗增殖活性。与CPT-11相比，所有化合物都显示出更高的细胞毒性。其中的一个化合物（见图2G）对KB-VIN细胞表现出较强的细胞毒性，效价是TPT的2倍。该化合物可高效合成，值得进一步开发。该团队的研究结果表明，R3联接复杂取代基团和喜树碱母体结构的亚甲基是保持该系列喜树碱类衍生物抗肿瘤活性的必需结构。构效关系分析表明，硫脲基侧链上取代基的大小、电子密度和分布对衍生物的活性至关重要。

研究人员也致力于同时优化多个结构位点，Tan等[35]以TPT为原料，分别与各种硫醇和烷基乙烯醚反应，合成了一系列9-(烷基硫甲基)-10-羟基喜树碱和吡喃融合衍生物，均具有抗肿瘤活性。其中9位疏水烷基侧链较大的化合物具有较好的生物活性，如TPT与烷基乙烯基醚的环加成反应得到的衍生物（见图2H）对肝癌细胞HepG2、KB、HCT-8和SGC7901表现了良好的抗肿瘤活性。进一步对接研究表明，该类衍生物与Top I结合位点之间存在更多的相互作用。此外，Hong等[36]设计合成了另外一系列含吡喃酮9位和10位熔合的新型A环修饰喜树碱衍生物。通过筛选4种人源肿瘤细胞系，结果表明大多数化合物具有与羟基喜树碱相当的体外细胞毒性。其中饱和二氢吡喃酮喜树碱（见图2I）与羟基喜树碱和TPT相比，具有更强的细胞毒性，这表明融合吡喃环不会破坏喜树碱与Top I之间的相互作用，且增强了喜树碱体外细胞毒性。

Naumczuk等[37]以SN38和乙醇胺为原料，通过Mannich反应合成了新型化合物10-羟基-9-[N-(2'羟乙基)甲基]喜树碱（见图2J），对人结肠癌细胞HT-29、人早幼粒白血病细胞HL-60和人非小细胞肺癌细胞A549具有很强的抗肿瘤活性。其中3个化合物（见图2J、2K和2L）对肿瘤细胞增殖影响显著，对正常细胞毒性则较弱，可能引起新突破。

综上，为增强抗肿瘤活性的结构修饰的喜树碱药物研究日益增多，以传统的骨架修饰策略和分子

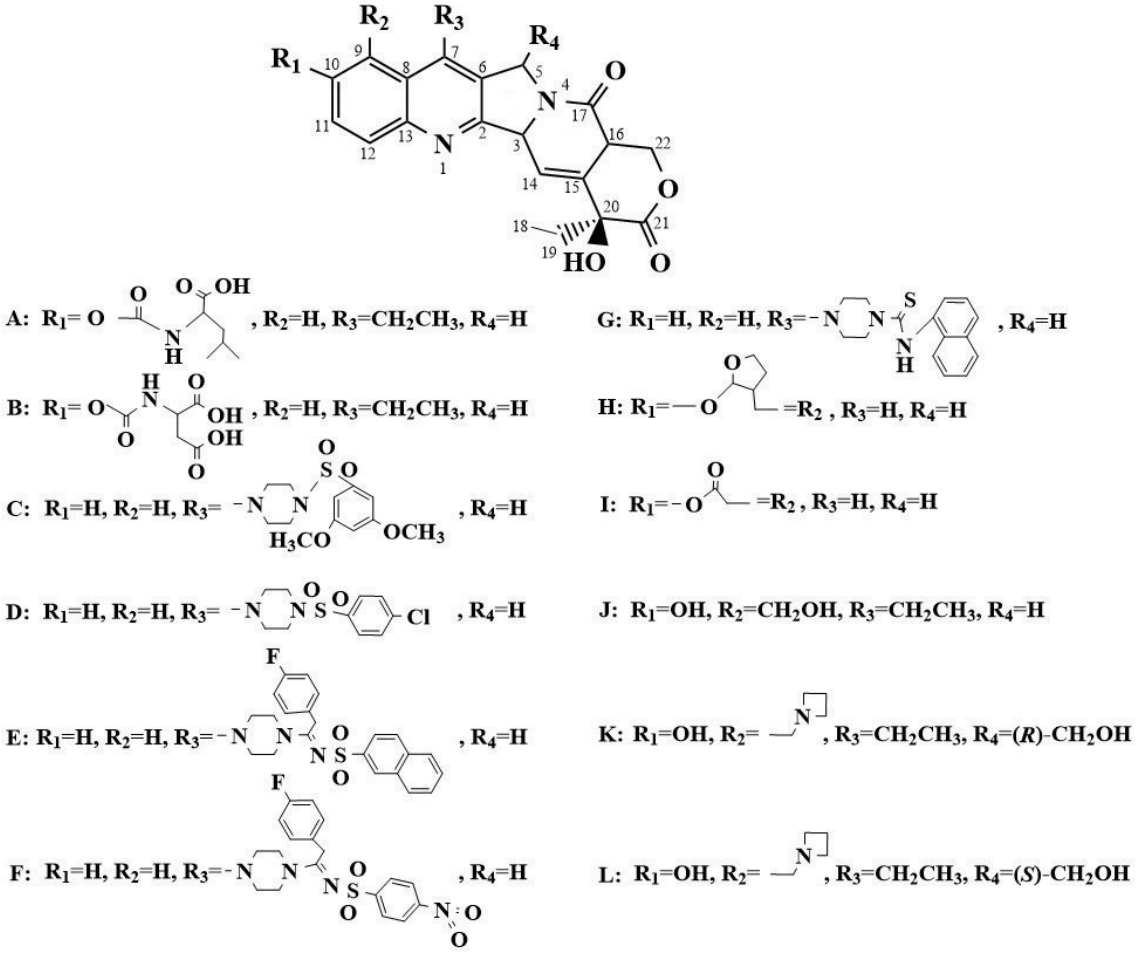


图2 增强活性的喜树碱类衍生物化学结构

Figure 2 Chemical structure of camptothecin derivatives with enhanced activity

杂交策略为主，依据基础结构特征，将药效团片段通过“强强结合”，越来越多的喜树碱类似物抗肿瘤候选新药被发现。

2 降低毒性的结构修饰

喜树碱E环的α-羟基内酯结构在生理pH条件下，极易转化为羧酸盐形式，在体内与血浆白蛋白结合，引起许多不良反应[38]，如骨髓抑制[39]、出血性膀胱炎、血尿[40]、腹泻、呕吐[41]等。此外，不同的喜树碱衍生物，由于引入取代基的差异也可能产生独特的毒性[41]，例如：CPT-11及其代谢产物SN38导致腹泻的原因是在A环上的氨基甲酰部分可以通过与胆碱酯酶相互作用刺激胆碱能系统从而导致的[42]。由于水解过程由C20位羟基和内酯结构之间的分子内氢键促进，因而通过E环α-羟基衍生化反应增加空间位阻以稳定封闭的内酯环是常见降低毒性的策略[43]。喜树碱可以通过20-羟基共价连接到多种化合物形成前药，如甘油三酯、聚酰胺、三嗪衍生物、聚乙二醇、聚[N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺]、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯亚胺、聚（l-谷氨酸）、β-环糊精、透明质酸、壳聚糖和多肽等。这些前药改善了喜树碱的递送和生物利用度，有效地降低了毒性[44]。Beretta等[45]通过铜催化的三组分反应合成了一系列喜树碱衍生物，其特征是20(S)-羟基与含有磺酰基胺片段的残基发生酰基酯化反应。在C20羟基上结合一个磺酰胺基团合成20-O-磺酰胺喜树碱衍生物，作为前药可提高血浆中喜树碱内酯环的稳定性，该系列的最佳衍生物（见图3A）对小鼠的急性毒性极低，没有体重减轻或过敏反应的迹象，与阳性对照CPT-11相比，毒性显著降低。该化合物展示了对Top I的选择性和体内抗肿瘤活性。Li等[46]报道了20(S)-O-氟尿嘧啶-1'(N)-乙酸酯喜树碱衍生物（见图3B），并采用5种人源肿瘤细胞系（A549、Bel7402、BGC-823、HCT-8和A2780）进行了体外细胞毒性评价。进一步的体内抗肿瘤活性结果表明，该化合物与TPT相比具有更高的肿瘤抑制活性和更低的毒性，具有更好的药代动力学参数，具有成为抗肿瘤临床试验候选药物的潜力。

20-(S)-10,11-亚甲基二氧基喜树碱（FL118，见图3C）是一种新的喜树碱类似物，已被证明对多种实体肿瘤具有显著的抗肿瘤功效[47-49]。FL118的抗癌活性高度依赖于其一级结构和立体构型[49-50]，但同时FL118对Topo I的抑制可能主要涉及造血毒性的副作用和腹泻，其副作用严重，阻碍了其进一步开发[50-52]。以FL118的核心结构作为一种核心结构骨架，利用C20位OH发生酯化反应设计并合成了一系列糖苷衍生物。其中，10,11-亚甲基二氧喜树碱鼠李糖苷（见图3D）中显示出显著的活性，对小鼠前列腺癌细胞RM-1（IC50为48.27 nM），显示出优于CPT-11的体外细胞毒性。在RM-1小鼠前列腺癌移植模型（TGI=44.9%）中，该衍生物显示出较高的体内抗肿瘤活性，与空白对照组比较，体重变化的标准误差（SE）均在10%以内，说明该衍生物对正常组织具有极低的毒性[51]。Dai等[53]通过甘氨酸与5-取代尿嘧啶等杂环偶联，合成了新的20-取代FL118系列衍生物，所有衍生物均表现出较强的体外细胞毒性，IC50值在纳摩尔范围内。其中，图3中衍生物E对几种癌细胞的细胞毒性高于FL118，体内抗肿瘤效果与FL118相似，但毒性较低，是一种很有前景的癌症治疗药物。综上，FL118的核心结构代表了一个有前景的平台，通过结构修饰可以获得低毒副作用、高抗肿瘤活性的新型抗肿瘤药物。

Yang等[54]通过半合成得到了46个20-O-酰基硫脲取代的喜树碱衍生物，并进行了体内抗肿瘤活性和毒性评价。其中一个衍生物（见图3F）对6种肿瘤细胞系（Hep3B、MCF7、A549、MDA-MB-231、KB和KB-VIN）表现出较强的体外细胞毒性，体内评价也表明其与TPT相比，在异种移植和原发性肝癌小鼠模型中抑制肿瘤生长更有效。值得关注的是与TPT相比，该衍生物具更高的安全性，经3F处理后小鼠血清中天冬氨酸转氨酶（AST）和丙氨酸转氨酶（ALT）、肌酸酐和血尿素氮（BUN，肾脏损伤的血清标志物）均未升高，说明其极低的肝肾毒性，具有优越的开发前景。Zhou等[55]设计并合成了一种新型的9-硝基-20(S)-碳酸喜树碱（NCP4，见图3I），并在体外和体内对NCP4的化疗潜力进行了临床前评估。NCP4可以作为9-NC的前药，在人肝癌Bel-7402异种移植模型中，静脉注射NCP4比9NC具有更强的抗肿瘤作用。在HepG2异种移植模型中，NCP4以剂量依赖性方式显著抑制肿瘤生长，并且与9-NC处理组相比，NCP4处理组无腹泻、虚弱和体重下降，小鼠脾脏重量和脾脏指数均有所改善，小鼠小肠结构未见明显组织病理学改变，NCP4体内生物安全性远优于9-NC。

针对CPT-11的独特毒性，Yuki等[56]的策略比较独特，他们将SN38与支链甘油三聚体（SN38-BGL）偶联，设计并合成了新型喜树碱衍生物（结

构见图3G、3H），使不良反应最小化。与CPT-11相比，SN38-BGLs在小鼠异种移植肺癌模型中表现出相同或稍强的肿瘤抑制作用。但是，当给予SN38-BGLs时，没有观察到早发性腹泻和晚发性腹泻，空肠和回肠绒毛高度均大于CPT-11处理小鼠，表明SN38-BGLs对小鼠的危害小于CPT-11。Dai等[57]为了解决SN38对癌细胞缺乏选择性和E环水解导致的严重副作用阻碍了其临床应用的问题，合成了含有生物素（肿瘤靶向组）和丙戊酸（组蛋白去乙酰化酶抑制剂）的多功能SN38衍生物（见图3J），该衍生物显著降低了小鼠胚胎成纤维细胞NIH3T3细胞的毒性。由于生物素、SN38和丙戊酸之间的酯连接，在C20-OH位置引入丙戊酸可以增强该环的稳定性以减少SN38的失活，将SN38与生物素结合可以有效地将SN38递送到肿瘤组织中，有效减少对正常细胞的伤害。

众所周知，化合物的反应活性取决于其化学结构。具有相同药效团的化合物，由于分子中其他结构部分或取代基的差异，会对化合物生理作用产生不同程度的影响。因此，在喜树碱类母体化合物上进行结构优化或引入不同取代基，以达到降低毒性的目标。

3 增强水溶性的结构修饰

喜树碱水溶性差不利于药物吸收，因而在提高活性的基础上，另一主要结构修饰策略就是增加水溶性，这也是目前最成功的策略，获得临床应用的CPT-11、TPT和贝洛替康均为这一策略下的产物。CPT-11是在SN38的10-OH引入联哌啶甲酰基团增加水溶性，TPT是在羟基喜树碱的化学结构C9位点上引入一条稳定的碱基侧链从而增加了水溶性[58-59]，贝洛替康（见图1）则是在C7位引入了水溶性亚氨基甲基基团，成功克服了水溶性差的问题[60-63]。近年来，对于增加喜树碱水溶性的结构修饰策略仍在不断更新。

2016年，Song等[64]针对喜树碱的20-磺酰基脒系列衍生物进行了研究，合成了具有不同取代模式的含有亲水性尾部结构的喜树碱衍生物（结构式见图4A、4B和4C）以改进水溶性，化合物4A、4B和4C对A-549、KB和KB-VIN三种人源肿瘤细胞系表现出抗增殖活性，细胞毒活性均优于CPT-11。而在2019年的研究中，Zheng等[65]通过与过量的胺反应（3-吗啉-4-烷基丙胺或3-咪唑-1-烷基丙胺），生成羟基酰胺或者酸酐酰化化合物。这些酰胺基团不

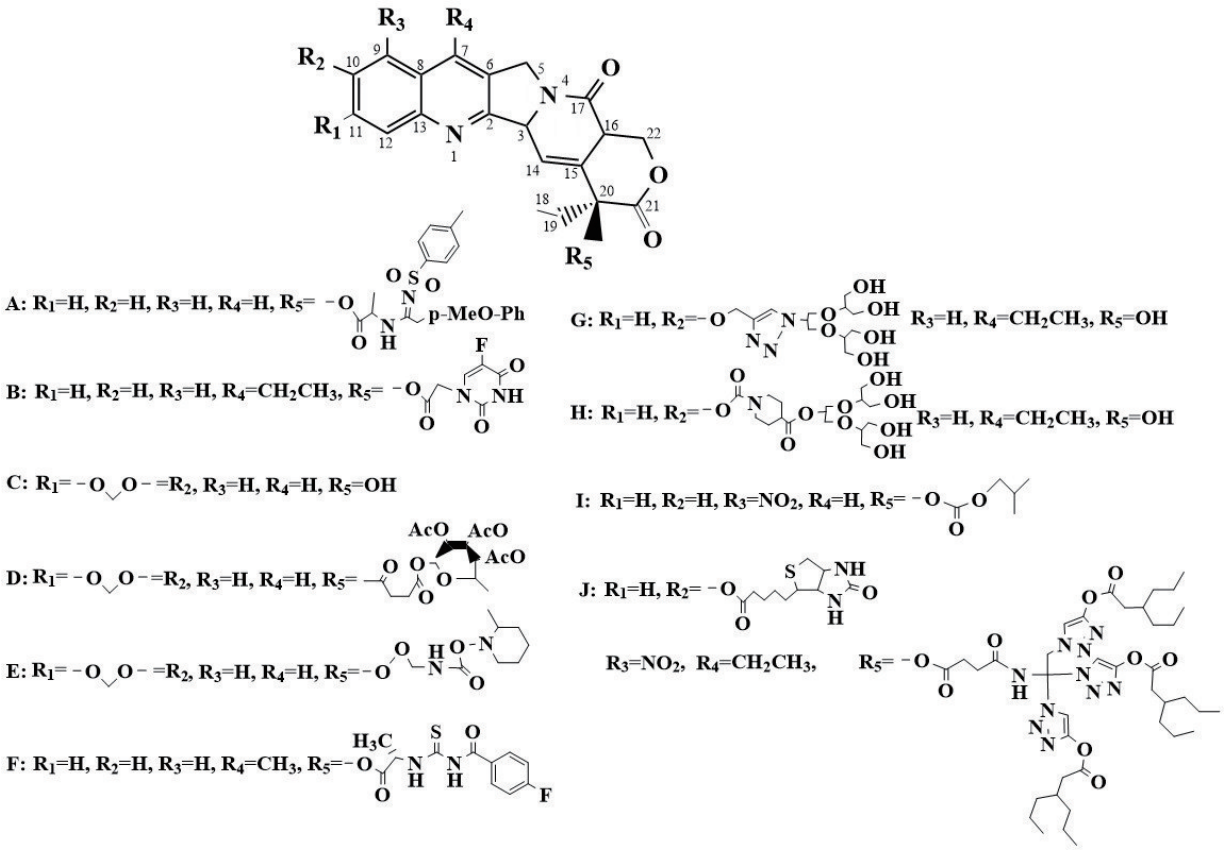


图3 降低毒性的喜树碱衍生物化学结构

Figure 3 Chemical structure of camptothecin derivatives with reduced toxicity

仅可以转化为胺盐以提高其水溶性，还可以为生物大分子提供额外的氢键位点，从而提高其生物活性。在这项研究中，一个化合物（见图4E）在水溶液中表现出较好的稳定性（在pH 10.36的条件下，该化合物5 mg可溶于1 mL水中），在磷酸盐缓冲液中，仅有不到50%的该化合物在40 h内转化为喜树碱。初步结果表明，开放羟基内酯环的羟基酰胺具有更好的水溶性，并且该化合物在体内和体外的抗肿瘤活性均优于喜树碱本身和羟基喜树碱。综上所述，开放羟基内酯环酰胺衍生物和开放羟基内酯环酯酰胺化合物，与喜树碱相比表现出更好的药物效力和水溶性，该研究也表明羟基内酯环α-羟基内酯结构的完整性并非维持喜树碱衍生物抗肿瘤活性的必要条件。

2020年，以10-羟基喜树碱和SN38为原料，Fan等[66]在喜树碱的10位上附着饱和碳原子，合成了10种新的喜树碱衍生物。其中7-乙基-10-[2-氧基-2(哌啶基)乙氧基]喜树碱（见图4D）表现突出，该化合物在水中溶解度约为6.22 μg/mL、在pH 4.5和pH 7.4的缓冲溶液中的溶解度分别约为9.86 μg/mL和19.87 μg/mL与SN38（三种溶剂均小于0.25 μg/mL）相比溶解度明显提高；该化合物对Raji、HCT116、A549和Lovo细胞的IC50分别为0.002、0.003、0.011和0.081 μM，比10-羟基喜树碱和SN38表现出更强的细胞毒活性；对体内裸鼠HCT116移植瘤的生长具有明显的抑制作用（与对照组比较，低、中、高剂量组的抑瘤率分别为71.8%、92.0%和90.2%）。结果说明，在喜树碱的10位上连接亲水基团，不仅可以提高其在水中的溶解度，还可以提高衍生物的活性。这是在喜树碱杂环平面外附加侧链可提高杂环化合物水溶性的一个新突破。

除此之外，一些研究者探索应用各种纳米、微米制剂体系克服喜树碱水溶性差的缺陷，但受限于溶剂溶解度低和制剂体系载药量低等问题。通过优化和修改化学基团来提高其自身水溶性，仍然是改善喜树碱及其衍生物水溶性的主要方法。

4 基于肿瘤靶向的结构修饰

随着分子生物学技术的发展，对肿瘤发生学和药物抗肿瘤机制研究的不断深入，越来越多的研究成果被应用于新药开发。新的结构修饰策略包括通过靶向配体、载体修饰、控释系统和活性基团修饰实现瘤靶向衍生化应用于喜树碱新衍生物的合成[67]。

戈沙妥珠单抗（Sacituzumab Govitecan，SG，商品名：Trodelvy，见图5A），一种靶向跨膜糖蛋白Trop-2抗体-SN38偶联物，是同类首创的抗体-药物偶联物，分别于2020年和2021年获得美国FDA和欧洲EMA批准临床应用于不可切除的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌治疗，实现了疗效增强的同时毒性降低，推动靶向的前药设计策略快速发展[68-69]。使用DNA拓扑异构酶I抑制剂DXd结合SN-38的靶向抗体偶联化合物（见图5B），实现无迹结合和释放，具有治疗指标增强、稳定性更高和改善肿瘤内药效学反应的特点，具有扩大响应患者群体和肿瘤类型（肺癌、结肠癌等）的潜力[70]。基于维生素B7受体在肿瘤组织高表达，设计、合成的2种新的生物素化喜树碱衍生物（见图5C、5D）对5种人源肿瘤细胞系（HL-60、SMMC-7721、A-549、MCF-7和SW480）表现出良好的抑制作用IC50=0.13~3.31 μM；IC50=0.23~1.48 μM），极具开

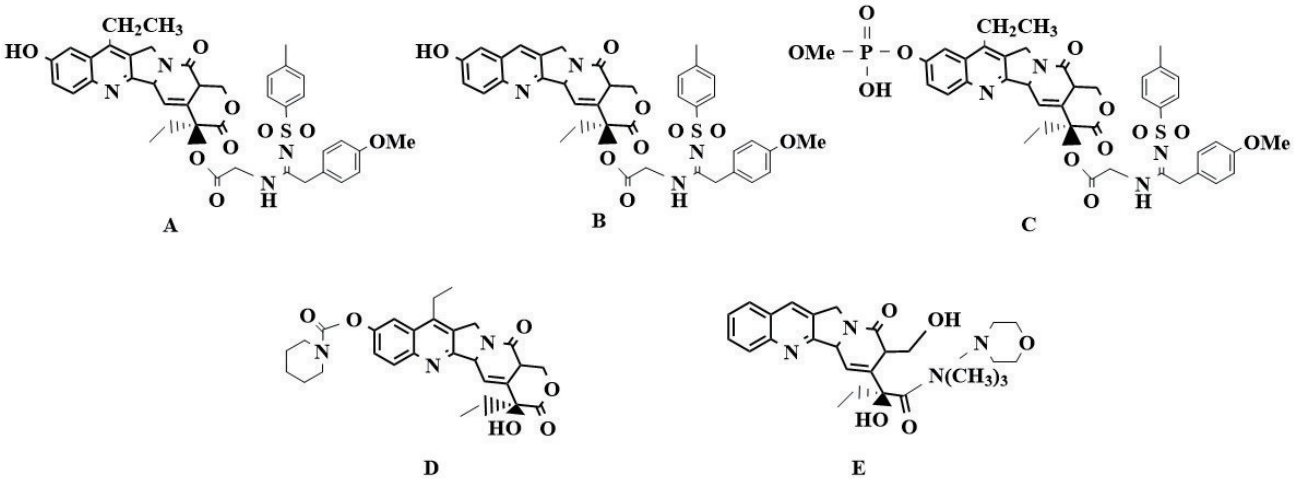


图4 增加水溶性的喜树碱衍生物化学结构

Figure 4 Chemical structure of camptothecin derivatives with increased water solubility

发前景[71]。可生物降解的聚酯基属于靶向聚合物系统，可以显著降低与传统癌症治疗相关的全身毒性和严重副作用[72]，具有将有效载荷传递到目标的潜力，同时也增加了预期部位的药物可用性，如P（EAEP-PPA）-g-ss-喜树碱前药（见图5E）[73]，以及利用聚合物前药设计和细胞膜隐身获得的可生物降解的聚合物共轭喜树碱前药（见图5F）[74]，增加了细胞摄取和抑瘤作用，表现出更高的肿瘤积聚水平，而不会引起全身毒性。

基于肿瘤靶向的喜树碱及其衍生物的结构修饰策略获得的新型衍生物，在临床前体内研究中表现出更高的肿瘤积聚水平，有效抑制肿瘤生长和转移，同时避免全身毒性，实现高效低毒的治疗。

5 结论与展望

从1966年发现喜树碱至今的50多年间，喜树碱类药物已经发展成为抗肿瘤药物家族，已有伊立替康、拓扑替康、贝洛替康等衍生化药物，MM398联合给药体系和戈沙妥珠单抗等新型抗体-药物偶联物应用于临床，而且大量新型喜树碱类药物处于临床研究阶段，有望实现进一步突破。本文围绕改善其抗肿瘤活性、降低毒性、增强水溶性以及肿瘤靶向性等修饰策略，综述了2015年以来喜树碱结构修饰研究的最新进展，为喜树碱类新药物的开发提供方向。但是，已有喜树碱类药物和制剂的体内代谢稳定性差、毒副作用大以及获得性耐药性仍是喜树碱类药物发展的严峻考验。期望随着新型制剂技术、衍生化偶联技术不断迭代，以及新的未知技术的不断涌现，结合传统结构修饰策略的深入挖掘，提高药物的溶解度和稳定性、改善药物靶向性、增强抗肿瘤活性或开放新的给药途径[75-76]。

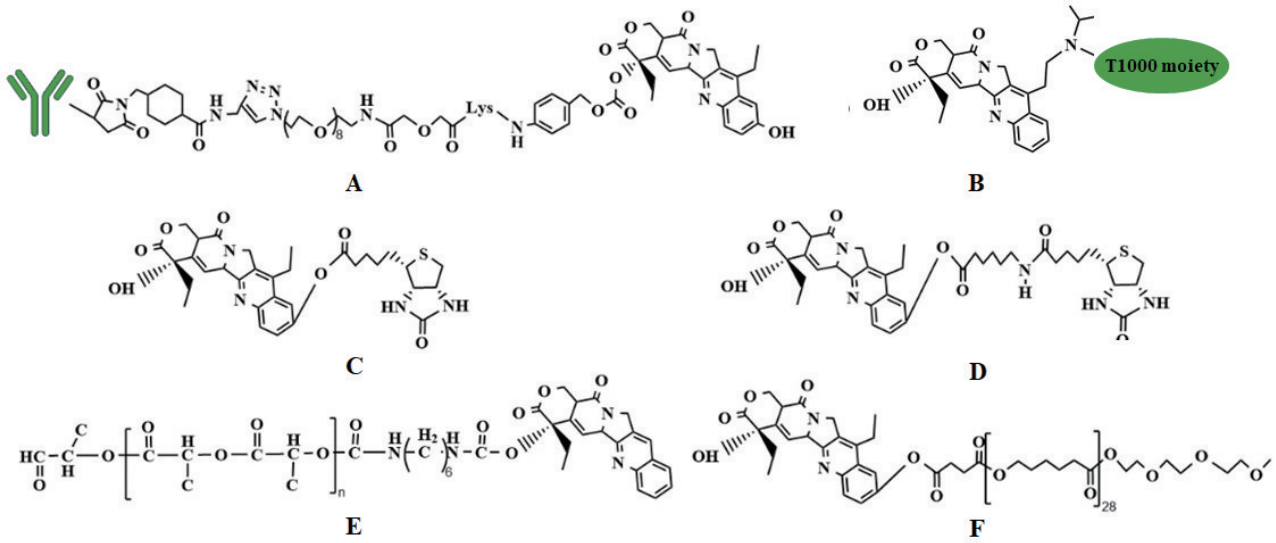


图5 基于肿瘤靶向的喜树碱衍生物化学结构

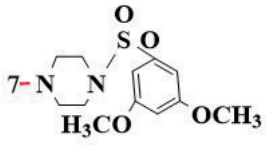
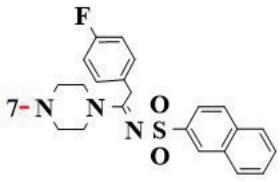
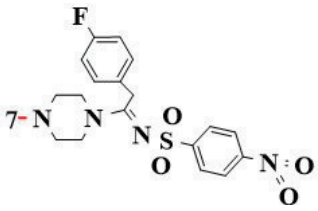
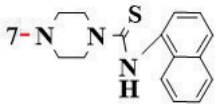
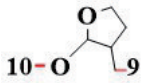
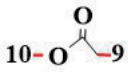
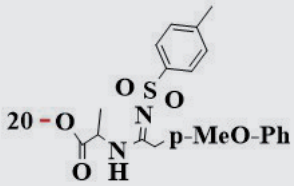
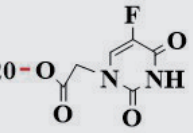
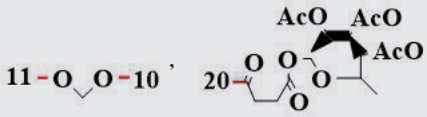
Figure 5 Chemical structure of camptothecin derivatives based on tumor targeting

表1 喜树碱衍生物

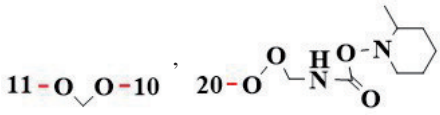
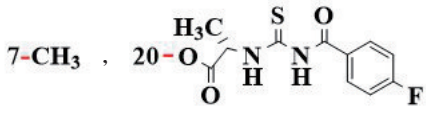
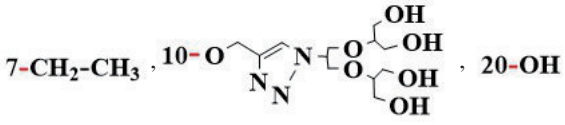
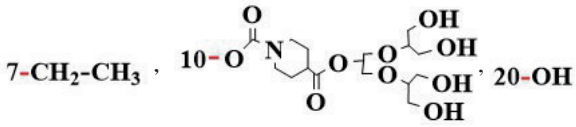
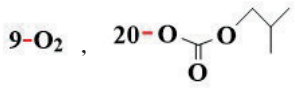
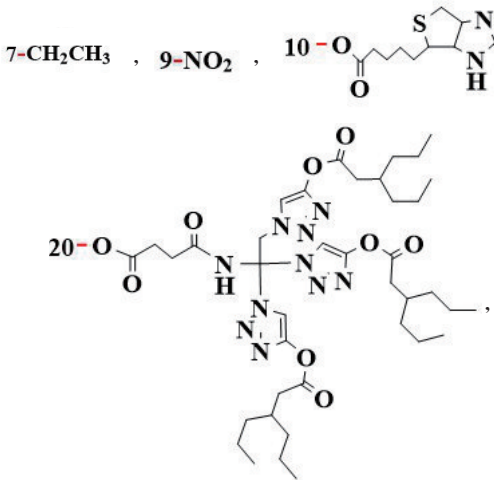
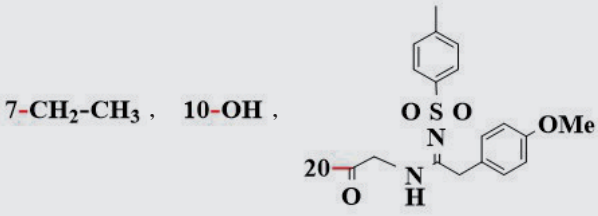
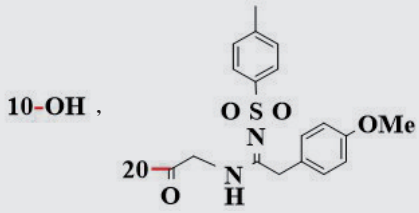
Table 1 Camptothec in derivatives

衍生物序号	修饰结构	修饰策略	参考文献
图2A	7-CH_2-CH_3，10-O-	增强抗肿瘤活性	[29−37]
图2B	7-CH_2-CH_3，10-O-		

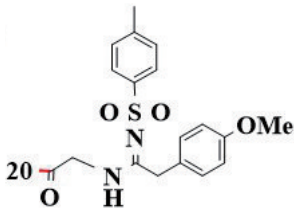
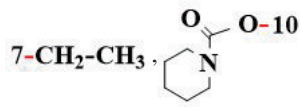
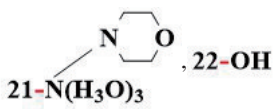
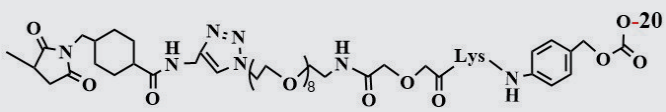
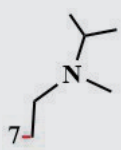
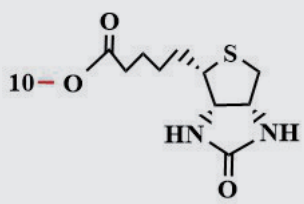
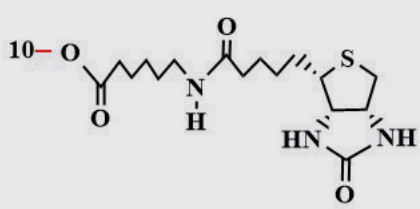
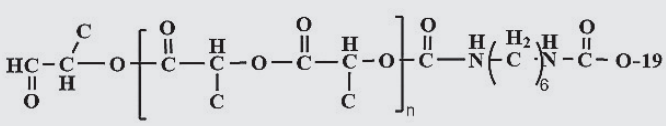
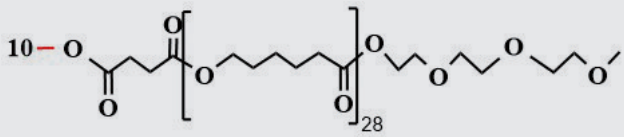
续表

衍生物序号	修饰结构	修饰策略	参考文献
图2C			
图2D			
图2E			
图2F		增强抗肿瘤活性	[29−37]
图2G			
图2H			
图2I			
图2J	7-CH_2-CH_3，9-CH_2-OH，10-OH		
图2K	5-(*R*)-CH_2OH，7-CH_2-CH_3，，10-OH		
图2L	5-(*S*)-CH_2OH，7-CH_2-CH_3，，10-OH		
图3A			
图3B	7-CH_2-CH_3，	降低药物毒性 增强抗肿瘤活性	[45−57]
图3C			
图3D			

续表

衍生物序号	修饰结构	修饰策略	参考文献
图3E			
图3F			
图3G			
图3H			
图3I		降低药物毒性 增强抗肿瘤活性	[45–57]
图3J			
图4A		提高水溶性 增强抗肿瘤活性	[64–66]
图4B			

续表

衍生物序号	修饰结构	修饰策略	参考文献
	7-CH_2-CH_3，OMe－P(=O)(OH)－O-10，		
图4C		提高水溶性 增强抗肿瘤活性	[64-66]
图4D			
图4E			
	7-CH_2-CH_3，10-OH，		
图5A			
图5B			
图5C		增强药物靶向性 增强抗肿瘤活性	[68-74]
图5D			
图5E			
图5F			

参考文献

[1] BALDASSARI S, BALBONI A, DRAVA G, et al. Phytochemicals and cancer treatment: Cell-derived and biomimetic vesicles as promising carriers[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(5): 1445.

[2] WALL M E. Camptothecin and taxol: Discovery to clinic [J]. Med Res Rev, 1998, 18(5): 299-314.

[3] SHEN C H. Diagnostic Molecular Biology[M]. New York, Academic Press, 2019.

[4] KHAIWA N, MAAROUF N R, DARWISH M H, et al. Camptothecin's journey from discovery to WHO Essential Medicine: Fifty years of promise[J]. Eur J Med Chem, 2021, 223: 113639.

[5] TALUKDAR A, KUNDU B, SARKAR D, et al. Topoisomerase I inhibitors: Challenges, progress and the road ahead[J]. Eur J Med Chem, 2022, 236: 114304.

[6] JO U, MURAI Y, AGAMA K K, et al. TOPI-DNA trapping by exatecan and combination therapy with ATR inhibitor[J]. Mol Cancer Ther, 2022, 21(7): 1090-1102.

[7] KANEDA N, NAGATA H, FURUTA T, et al. Metabolism and pharmacokinetics of the camptothecin analogue CPT-11 in the mouse[J]. Cancer Res, 1990, 50(6): 1715-1720.

[8] CHEN A Y, LIU L F. Design of topoisomerase inhibitors to overcome MDR1-mediated drug resistance[J]. Adv Pharmacol, 1994, 29B: 245-256.

[9] KIM H S, PARK S Y, PARK C Y, et al. A multicentre, randomised, open-label, parallel-group phase 2b study of belotecan versus topotecan for recurrent ovarian cancer [J]. Brit J Cancer, 2021, 124(2): 375-382.

[10] SONG L, LV Z, ZHANG K,et al. Recent advances in the asymmetric total synthesis of camptothecin[J]. Asian J Org Chem, 2022, 11(11): e202200515.

[11] SI P, CHEN H, LIU J, et al. Identification of (S)-10-Hydroxycamptothecin as a potent BRD4 inhibitor for treating triple-negative breast cancer[J]. J Mol Struct, 2022: 1265.

[12] WANI M C, RONMAN P E, LINDLEY JT, et al. Plant antitumor agents 18 Synthesis and biological activity of camptothecin analogues[J]. Med Chem, 1980, 23(5): 554-560.

[13] GUNASEKERA S P, BADAWI M M, CORDELL G A, et al. Plant anticancer agents X. Isolation of camptothecin and 9-methoxycamptothecin from Ervatamia heyneana [J]. Nat Prod, 1979, 42(5): 475-477.

[14] PURI S C, HANDA G, BHAT B A, et al. Separation of 9-methoxycamptothecin and camptothecin from Nothapodytes foetida by semipreparative HPLC[J]. J Chromatogr Sci, 2005, 43(7): 348-350.

[15] ULUKAN H, SWAAN P W. Camptothecins: A review of their chemotherapeutic potential[J]. Drugs, 2002, 62(14): 2039-2057.

[16] CHAI L P, SU Z Z, XIAN Z X. Inhibition of hydroxycamptothecin on laryngeal squamous carcinoma cell line [J]. Chin J Cancer, 2003, 22(4): 372-375.

[17] MARTINO E, DELLA VOLPE S, TERRIBILE E, et al. The long story of camptothecin: From traditional medicine to drugs[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2017, 27(4): 701-707.

[18] BACHERIKOV V A. Total synthesis, mechanism of action, and antitumor efficacy of camptothecin and some of its analogues[J]. Anti-Cancer Agents Med Chem, 2022, 22(20): 3438-3465.

[19] SCHULTZ A G. Camptothecin[J]. Chem Rev, 1973, 73 (4): 385-405.

[20] SLICHENMYER W J, ROWINSKY E K, DONEHOWER R C, et al. The current status of camptothecin analogues as antitumor agents[J]. J Natl Cancer Inst, 1993, 85(4): 271-291.

[21] BAILLY C. Topoisomerase I poisons and suppressors as anticancer drugs[J]. Curr Med Chem, 2000, 7(1): 39-58.

[22] SRIRAM D, YOGEESWARI P, THIRUMURUGAN R, et al. Camptothecin and its analogues: A review on their chemotherapeutic potential[J]. Nat Prod Res, 2005, 19(4): 393-412.

[23] BASILI S, MORO S. Novel camptothecin n derivatives as topoisomerase I inhibitors[J]. Expert Opin Ther Pat, 2009, 19(5): 555-574.

[24] KE L, XIAOYAN C, DAFANG Z, et al. Identification of the metabolites of 9-nitro-20(S)-camptothecin in rats[J]. Drug Metab Dispos, 2003, 31: 792-797.

[25] HINZ H R, HARRIS N J, NATELSON E A, et al. Pharmacokinetics of the in vivo and in vitro conversion of 9-nitro-20(S)-camptothecin to 9-amino-20(S)-camptothecin in humans, dogs, and mice[J]. Cancer Res, 1994, 54: 3096-3100.

[26] MINAGAWA Y, KIGAWA J, ISHIHARA H, et al. Synergistic enhancement of cisplatin cytotoxicity by SN-38, an active metabolite of CPT-11, for cisplatin-resistant HeLa cells[J]. Jpn J Cancer Res, 1994, 85(9): 966-971.

[27] MATHIJSSEN R H J, VAN ALPHEN R J, VERWEIJ J, et al. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan(CPT-11) [J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(8): 2182-2194.

[28] UENO M, NONAKA S, YAMAZAKI R, et al. SN-38 induces cell cycle arrest and apoptosis in human testicular cancer[J]. Eur Urol, 2002, 42(4): 390-397.

[29] ZHOU M, LIU M, HE X, et al. Synthesis and biological evaluation of novel 10-substituted-7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) prodrugs[J]. Molecules, 2014, 19 (12): 19718-19731.

[30] WU D, SHI W, ZHAO J, et al. Assessment of the chemotherapeutic potential of a new camptothecin derivative, ZBH-1205[J]. Arch Biochem Biophys, 2016, 604: 74-85.

[31] ZHAO D, WU D, ZHANG G, et al. A novel irinotecan derivative ZBH-1207 with different anti-tumor mechanism from CPT-11 against colon cancer cells[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(9): 8359-8368.

[32] ZHU G X, CHENG P L, GOTO M, et al. Design, synthesis and potent cytotoxic activity of novel 7-(N-[(substituted-sulfonyl) piperazinyl]-methyl)-camptothecin derivatives[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2017, 27(8): 1750-1753.

[33] YANG C J, SONG Z L, GOTO M, et al. Design, synthesis, and cytotoxic activity of novel 7-substituted camptothecin derivatives incorporating piperazinyl-sulfonylamidine moieties[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2017, 27(17): 3959-3962.

[34] SONG Z L, YANG G Z, LI J C, et al. Design and synthesis of novel 7-[(N-substituted-thioureidopiperazinyl)-methyl]-camptothecin derivatives as potential cytotoxic agents[J]. Nat Prod Res, 2020, 34(14): 2022-2029.

[35] TAN H, WANG G, LI J, et al. Synthesis of novel 10-hydroxycamptothecin derivatives utilizing topotecan hydrochloride as ortho-quinonemethide precursor[J]. Bioorgan Med Chem, 2015, 23(1): 118-125.

[36] HONG B, MENG G, TAN H, et al. Synthesis and antitumor activity of pyrano [3,2-i]-fused camptothecin derivatives [J]. Med Chem Res, 2019, 28(6): 884-891.

[37] NAUMCZUK B, GÓRECKI M, WIKTORSKA K, et al. New camptothecin derivatives for generalized oncological chemotherapy: Synthesis, stereochemistry and biology[J]. Bioorgan Med Chem Lett, 2021, 46: 128146.

[38] SIRIKANTARAMAS S, YAMAZAKI M, SAITO K. Mutations in topoisomerase I as a self-resistance mechanism coevolved with the production of the anticancer alkaloid camptothecin in plants[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(18): 6782-6786.

[39] MUGGIA F M, CREAVEN P J, HANSEN H H, et al. Phase I clinical trial of weekly and daily treatment with camptothecin (NSC-100880): Correlation with preclinical studies[J]. Cancer Chemother Rep, 1972, 56(4): 515.

[40] MOERTEL C G, SCHUTT AJ, REITEMEIER R J, et al. Phase Ⅱ study of camptothecin (NSC-100880) in the treatment of advanced gastrointestinal cancer[J]. Cancer Chemother Rep, 1972, 56(1): 95-101.

[41] CRONIN A, BARNES J, PEDERSEN J, et al. Mitigating exacerbation of Irinotecan-induced gastrointestinal toxicity in combination with an ATM inhibitor in the rat[J]. Toxicol Lett, 2016, (258): S243.

[42] VENDITTO V J, SIMANEK E E. Cancer therapies utilizing the camptothecins: A review of the in vivo literature [J]. Mol Pharm, 2010, 7(2):307-349.

[43] LI Q Y, ZU Y G, SHI R Z, et al. Review camptothecin: Current perspectives[J]. Curr Med Chem, 2006, 13(17): 2021-2039.

[44] BOTELLA P, RIVERO-BUCETA E. Safe approaches for camptothecin delivery: Structural analogues and nanomedicines[J]. J Control Release, 2017, 247: 28-54.

[45] BERETTA G L, ZAFFARONI N, VARCHI G. Novel 20(S)-sulfonylamidine derivatives of camptothecin and the use thereof as a potent antitumor agent: A patent evaluation of WO2015048365 (A1)[J]. Expert Opin Ther Pat, 2016, 26(5): 637-642.

[46] LI D Z, ZHANG Q Z, WANG C Y, et al. Synthesis and antitumor activity of novel substituted uracil-1'(N)-acetic acid ester derivatives of 20 (S)-camptothecins[J]. Eur J Med Chem, 2017, 125: 1235-1246.

[47] LING X, CAO S, CHENG Q, et al. A novel small molecule FL118 that selectively inhibits survivin, Mcl-1, XIAP and cIAP2 in a p53-independent manner, shows superior antitumor activity[J]. PLoS One, 2012, 7: e45571.

[48] WESTOVER D, LING X, LAM H, et al. FL118, a novel camptothecin derivative, is insensitive to ABCG2 expression and shows improved efficacy in comparison with irinotecan in colon and lung cancer models with ABCG2-induced resistance[J]. Mol Cancer, 2015, 14(1): 1-11.

[49] LI F, LING X, HARRIS D L, et al. Topoisomerase I (Top1): A major target of FL118 for its antitumor efficacy or mainly involved in its side effects of hematopoietic toxicity? [J]. Am J Cancer Res, 2017, 7(2): 370-382.

[50] ZHAO J, LING X, CAO S, et al. Antitumor activity of FL118, a survivin, Mcl-1, XIAP, and cIAP2 selective inhibitor, is highly dependent on its primary structure and steric configuration[J]. Mol Pharm, 2014, 11(2): 457-467.

[51] SANTHA S, LING X, ALJAHDALI I A M, et al. Mutant kras as a biomarker plays a favorable role in FL118-induced apoptosis, reactive oxygen species (ROS) production and modulation of survivin, Mcl-1 and XIAP in human bladder cancer[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(11): 3413.

[52] WU G, MAI X, LIU F, et al. Synthesis of novel 10, 11-methylenedioxy-camptothecin glycoside derivatives and investigation of their anti-tumor effects in vivo[J]. RSC advances, 2019, 9(20): 11142-11150.

[53] DAI X, WU G, ZHANG Y, et al. Design, synthesis, and in vitro/in vivo anti-cancer activities of novel (20S)-10,11-methylenedioxy-camptothecin heterocyclic derivatives[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22): 8495.

[54] YANG C J, LI B, ZHANG Z J, et al. Design, synthesis and antineoplastic activity of novel 20 (S)-acylthiourea derivatives of camptothecin[J]. Eur J Med Chem, 2020, 187: 111971.

[55] ZHOU H, ZHANG Y, TIAN Y, et al. 9-Nitro-20(S)-carbonate-camptothecin (NCP4), a novel prodrug of 9-nitrocamptothecin (9-NC), exhibits potent chemotherapeutic efficacy and improved safety against hepatocarcinoma[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 923: 174898.

[56] YUKI T, ABE S, MIYAMOTO L, et al. Novel hydrophilic camptothecin derivatives conjugated to branched glycerol trimer suppress tumor growth without causing diarrhea in murine xenograft models of human lung cancer[J]. Mol Pharmaceutics, 2020, 17(4): 1049-1058.

[57] DAI Y, ZHANG Y, YE T, et al. Synthesis and antitumor evaluation of Biotin-SN38-Valproic acid conjugates[J]. Molecules, 2023, 28(9): 3936.

[58] FEENEY G P, ERRINGTON R J, WILTSHIRE M, et al. Tracking the cell cycle origins for escape from topotecan action by breast cancer cells[J]. Brit J Cancer, 2003, 88 (8): 1310-1317.

[59] OHNESEIT P A, PRAGER D, KEHLBACH R, et al. Cell cycle effects of topotecan alone and in combination with irradiation[J]. Radiother Oncol, 2005, 75(2): 237-245.

[60] JUNG J Y, SONG S H, KIM T Y, et al. The synergism between Belotecan and cisplatin in gastric cancer[J]. Cancer Res Treat, 2006, 38(3): 159-167.

[61] LEE J H, LEE J M, KIM J K, et al. Antitumor activity of 7 - [2 - (N-isopropylamino) ethyl] - (20S) - camptothecin, CKD602, as a potent DNA topoisomerase I inhibitor[J]. Arch Pharm Res, 1998, 21(5): 581-590.

[62] HUR J, GHOSH M, KIM T H, et al. Synergism of AZD6738, an ATR inhibitor, in combination with belotecan, a camptothecin analogue, in chemotherapy-resistant ovarian cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3): 1223.

[63] 王秀林, 董南 . 喜树碱和七元瓜环固体包合物的溶解性考察[J]. 化学研究与应用, 2013, 25(1): 53-57.

[64] SONG Z L, WANG M J, LI L, et al. Design, synthesis, cytotoxic activity and molecular docking studies of new 20(S)-sulfonylamidine camptothecin derivatives[J]. Eur J Med Chem, 2016, 115: 109-120.

[65] ZHENG C, LI M Z, YOU T P, et al. Synthesis and antitumor activity of a series of lactone-opened camptothecin derivatives[J]. J Asian Nat Prod Res, 2019, 21(1): 51-61.

[66] FAN S, CAO Y X, LI G Y, et al. F10, a new camptothecin derivative, was identified as a new orally-bioavailable, potent antitumor agent[J]. Eur J Med Chem, 2020, 202: 112528.

[67] BEHERA A, PADHI S. Passive and active targeting strategies for the delivery of the camptothecin anticancer drug: A review[J]. Environ Chem Lett, 2020, 18(5): 1557-1567

[68] SHASTRY M, JACOB S, RUGO H S, et al. Antibody-drug conjugates targeting TROP-2: Clinical development in metastatic breast cancer[J]. Breast, 2022, 66: 169-177.

[69] KOPP A, HOFSESS S, CARDILLO T M, et al. Antibody-drug conjugate sacituzumab govitecan drives efficient tissue penetration and rapid intracellular drug release[J]. Mol Cancer Ther, 2023, 22(1): 102-111.

[70] WENG W, MENG T, ZHAO Q, et al. Antibody-exatecan conjugates with a novel self-immolative moiety overcome resistance in colon and lung cancer[J]. Cancer Discov, 2023, 13(4): 950-973.

[71] ZI C T, YANG L, XU F Q, et al. Synthesis and antitumor activity of biotinylated camptothecin derivatives as potent cytotoxic agents[J]. Bioorgan Med Chem Lett, 2019, 29 (2): 234-237.

[72] STRZELECKA K, PIOTROWSKA U, SOBCZAK M, et al. The advancement of biodegradable polyesters as delivery systems for camptothecin and its analogues-a status report [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(2): 1053.

[73] DU X, SUN Y, ZHANG M, et al. Polyphosphoester-camptothecin prodrug with reduction-response prepared via michael addition polymerization and click reaction[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9(16):13939-13949.

[74] YING K, ZHU Y, WAN J, et al. Macrophage membrane-biomimetic adhesive polycaprolactone nanocamptothecin for improving cancer-targeting efficiency and impairing metastasis[J]. Bioact Mater, 2023, 20: 449-462.

[75] CAO L, TIAN H, FANG M, et al. Activating cGAS-STING pathway with ROS-responsive nanoparticles delivering a hybrid prodrug for enhanced chemo-immunotherapy[J]. Biomaterials, 2022, 290: 121856.

[76] ZHANG L, ZHU L, TANG L, et al. Glutathione-responsive nanoparticles of camptothecin prodrug for cancer therapy [J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(3): e2205246.