

5- 氟尿嘧啶靶向衍生物的研究进展

李楠 陈曦 梁蓉梅 江婉 雍小兰[△]

(成都军区总医院临床药学科 四川 成都 610083)

摘要 5- 氟尿嘧啶是目前临床上的一线抗肿瘤药物之一,其抗癌谱广,为高效抗代谢药物,但其首过代谢明显,毒副作用大,治疗剂量与中毒剂量接近,且口服吸收不稳定,半衰期短。因此,对 5- 氟尿嘧啶进行有效的分子修饰,以克服其缺点,提高其靶向性,最大程度地发挥其活性作用和减轻毒副作用,已成为当今抗癌药物研究的热点。本文根据不同靶向载体,对近年来国内外各种分子修饰的 5- 氟尿嘧啶靶向衍生物及其抗肿瘤活性研究进行综述。

关键词 5- 氟尿嘧啶; 靶向性; 靶向载体; 分子修饰

中图分类号 R979.1 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2011) 13-2581-03

Advances in Research on 5- Fluorouracil Derivatives with Targeting Activity

LI Nan, CHEN Xi, LIANG Rong-mei, JIANG Wan, YONG Xiao-lan[△]

(Department of Clinical Pharmacy, Chengdu Military General Hospital, Chengdu 610083, China)

ABSTRACT: 5-Fluorouracil is one of first line antitumor drugs as a highly active antimetabolite clinically now. It has a broad antitumor spectrum, but it has shown a significant first pass metabolism, serious toxic side effects, a treatment does near toxic dose, an unstable oral absorption and a shorter half-life. Therefore, the molecular modification of 5-fluorouracil for overcoming its disadvantages, improving its targeting activity, playing its active role at the most and reducing its toxic and side effects has become a hot point of research on anticancer drugs. The recent advances in research on varied molecular modifications of 5-fluorouracil derivatives with targeting activity and their antitumor activities were reviewed, according to different targeting carriers.

Key words: 5-Fluorouracil; Targeting activity; Targeting carrier; Molecular modification

Chinese Library Classification(CLC): R979.1 **Document code:** A

Article ID:1673-6273 (2011) 13-2581-03

5- 氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU),是目前临床上广泛应用的抗代谢类抗肿瘤药物之一,通过干扰核酸的合成抑制癌细胞的增生,主要用于结直肠癌、乳腺癌、胃癌等^[1]。但由于首过代谢显著且亲脂性较低,5-FU 的生物利用度低,影响抗肿瘤疗效,其治疗剂量与中毒剂量接近,临床应用时引起严重的消化道反应和骨髓抑制等不良反应。

为了降低 5-FU 严重的不良反应,提高其肿瘤靶向性,国内外学者对 5-FU 进行了大量的化学修饰工作,合成了多种 5-FU 衍生物。其中以替加氟(tegafur)、卡培他滨(capecitabine)最具代表性,虽然它们毒性均比 5-FU 低,化疗指数较 5-FU 高,但对肿瘤细胞无选择性,故都不能避免对正常组织对损害。利用某些结构对肿瘤细胞的特殊亲和力作为靶向药物的载体,已成为当今靶向药物研究的热点。现根据不同靶向载体,对 5-FU 靶向衍生物进行综述和介绍。

1 以卟啉类为载体

由于卟啉类化合物能选择性地滞留在癌细胞中,对恶性肿瘤有特殊亲和性的特点,用卟啉类化合物为载体修饰 5-FU,

受到广泛的关注。

刘彦钦等^{[2][3]} 将卟啉与 5-FU 连接,合成了一系列卟啉-5-FU 化合物,并采用 MTT 法对其进行了抗肿瘤活性实验,结果显示其中某些化合物具有明显的抗肿瘤活性,在体外实验中提示卟啉基团能提高 5-FU 对肿瘤细胞的亲和性。高书涛等^[4]将 5-[3-(3- 溴丙氧基)苯基]-10,15,20- 三(3- 氯苯基)卟啉或 5-[3-(4- 溴丁氧基)苯基]-10,15,20- 三(3- 氯苯基)卟啉与 5-FU 反应,通过氯苯基卟啉中苯环间位的烷氧链与 5-FU 的 N 原子相连,合成了 4 种间氯苯基卟啉-5- 氟尿嘧啶化合物,期望其具有潜在的某种特定的生物活性。李雅等^[5]设计合成了两种氯代苯基卟啉-5- 氟尿嘧啶化合物,马红等^[6]用 5-[4-(5- 溴戊氧基)苯基]-10,15,20- 三(3,4- 二氯苯基)卟啉或 5-[4-(6- 溴己氧基)苯基]-10,15,20- 三(3,4- 二氯苯基)卟啉与 5-FU 反应,合成了 1-[5-(4- 戊氧苯基)-10,15,20- 三(3,4- 二氯苯基)卟啉]-5-FU 和 1-[5-(4- 己氧苯基)-10,15,20- 三(3,4- 二氯苯基)卟啉]-5-FU,以期具有较好的肿瘤靶向作用。

2 以磺胺嘧啶为载体

磺胺嘧啶具有明确的亲肿瘤特性,其亲肿瘤特性与叶酸受体有关。因此,磺胺嘧啶也可作为肿瘤靶向的给药载体。

胡喜钢等^[7]通过聚乙二醇(PEG)将 5-FU 与磺胺嘧啶相连合成了以磺胺嘧啶为载体的氟尿嘧啶靶向药物(SFPEG5-FU),并在体外进行了抗人鼻咽癌细胞株 CNE2 的实验研究。研究表明^[8]

作者简介 李楠(1984-),女,本科,药师,主要研究方向 临床药理学,
E-mail: hthnan@hotmail.com

△通讯作者 雍小兰(1966-),女,本科,副主任药师,主要研究方向:
临床药理学,E-mail: yongxlan@126.com

(收稿日期 2010-11-23 接受日期 2010-12-30)

其对人鼻咽癌细胞 CNE2 表现出明确的抗肿瘤活性,且具有一定的选择性抗肿瘤特性。在体内进行抗鼠 H22 肝癌实验研究,研究表明^[9]SPFEG5-FU 对荷肝癌 H22 小鼠有明显的抑制肿瘤作用及较低的毒性,并可延长荷瘤小鼠的中位生存期,显示了较好的肿瘤靶向性,提示磺胺嘧啶可作为靶向载体应用于抗肿瘤药物的设计合成中。

3 以葡萄糖醛酸类糖苷为载体

在肿瘤组织中,特别是在结肠癌、胃癌、乳腺癌、子宫癌等恶性肿瘤中, β -葡萄糖醛酸苷酶的活性比在正常组织中高许多倍^[10],所以,5-FU 的 β -D-葡萄糖醛酸类糖苷有可能在体内经此酶分解,定向释放出 5-FU 达到肿瘤靶向作用。

孙昌俊等^{[11][12]}合成了 12 种 5-氟尿嘧啶葡萄糖醛酸苷类化合物和 13 个 2-O-烷基-5-氟尿嘧啶-O-葡萄糖醛酸甲酯(酰胺)苷类化合物。生物学实验表明,其中某些化合物对小鼠 S-180 腹水瘤(实体型)具有较高的抗肿瘤活性,具有一定的肿瘤靶向作用。因此,通过葡萄糖醛酸类糖苷作为抗肿瘤药物的载体,以提高对肿瘤的靶向作用具有一定的可行性。

4 以半乳糖为载体

去唾液酸糖蛋白受体主要存在于肝脏,对半乳糖具有特异的亲和性,以半乳糖为载体的治疗药物可模拟去唾液酸糖蛋白,从而达到肝靶向的作用。目前将半乳糖作为载体的肝靶向药物研究已引起人们极大的关注。

蔡春^{[13][14]}设计并合成了肝靶向药物半乳糖化人血清白蛋白与 5-FU 的偶合物(Gal-HAS-5-FU),合成的 Gal-HAS-5-FU 肝靶向作用显著,体外抗肿瘤活性与 5-FU 相当,肝脏摄取率达到 75.0%。研究表明,半乳糖基是优良的受体介导的肝靶向药物载体,其与 5-FU 的偶合物具备肝靶向药物特点,有进一步研究的价值。

5 以偕二磷酸为载体

在研究骨疾病的靶向治疗中发现,偕二磷酸化合物具有一定的亲骨性,它能与骨组织表面的羟磷灰石晶体结合。骨组织特别是病变部位的骨对偕二磷酸化合物的摄取率更高,通常病变骨较正常骨的摄取率高 4~12 倍。偕二磷酸还具有抑制破骨细胞活性的作用,可用于治疗骨肿瘤引起的骨溶解、高钙血症和骨折等并发症。偕二磷酸作为骨靶向药物载体的研究已引起药物学家的重视^{[15][16]}。

黄振等^[17]以 5-氟尿嘧啶为原料,经加成、缩合、催化氢解等 3 步反应合成得到一个 5-氟尿嘧啶-偕二磷酸偶合物,并采用羟磷灰石晶体吸附实验考察其骨靶向性,结果显示目标化合物有较好的骨靶向性。小分子羟二磷酸对骨组织具有强亲和性,许刘华^[18]以其为载体,通过不同长度的碳链,分别与药物活性分子 5-FU 的 N1-,N3- 和 O4- 位连接,设计出三个系列的 12 个骨靶向抗肿瘤药物。以羟基磷灰石和猪骨粉模拟骨组织对此类抗肿瘤药物进行亲骨性试验,结果显示,其中有些化合物有明显的亲骨性。

6 以羧酸为载体

血脑屏障(BBB)控制血液中的物质选择性的进入脑组织和

脑脊液^[19]。要提高治疗脑肿瘤的疗效,药物必须首先通过 BBB,从循环系统到达中枢神经系统的细胞外液并达到有效浓度。一般来说,药物能否通过 BBB,取决于 BBB 的状态,药物的理化性质——分子大小(分子质量小于 600)、脂溶性、离解状态,药物与特异性载体蛋白结合能力以及生物酶转化作用等的影响^[20]。利用羧酸作为脑靶向的载体,提高药物的脂溶性,使其能透过 BBB,达到脑靶向的作用。

5-FU 分子量小、脂溶性小并且难以透过 BBB,对脑部肿瘤疗效较差。罗维早等^[21]利用羧酸为载体,将 5-氟尿嘧啶 1 位氨基上的氢以羧基取代,合成了 5 个系列 N¹ 羧酰 5-FU 化合物,提高了药物的脂溶性,并能利用脑毛细血管内皮细胞膜上的单羧酸类运送系统,达到提高透过 BBB 的能力和增加脑内药物浓度的目的。在体外试验中,N¹ 羧酰 5-FU 系列化合物对人星形胶质瘤(U251)细胞和大鼠脑内皮细胞的具有一定的抑制活性。通过培养鼠脑毛细血管内皮细胞来模拟 BBB 组织结构,建立了体外模拟 BBB 模型,对较稳定的 N¹ 维甲酰 5-FU 和 N¹ 山梨酰 5-FU 2 个化合物进行了体外透 BBB 抑制 U251 细胞活性的研究^[22]。

7 结语

5-FU 是一种应用广泛的抗肿瘤药物,目前临床上作为抗肿瘤治疗的一线或二线用药,特别是对实体瘤有良好的治疗效果。国内外学者通过对 5-FU 的结构修饰,将其特异性地运输至靶细胞或靶器官,提高 5-FU 的靶向性,降低其严重的不良反应。目前研究的热点是寻找较理想的对肿瘤特异性识别的载体,本文对不同载体的 5-FU 靶向衍生物进行综述和介绍,为其他抗肿瘤药物的靶向性研究打好基础 and 提供启示。

参考文献(References)

- [1] Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies[J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(5): 330-338
- [2] 刘彦钦, 张慧娟, 韩士田. 5-氟尿嘧啶-卟啉化合物的合成及抗癌活性[J]. 有机化学, 2002, 22(4): 279-282
Liu Yan-qin, Zhang Hui-juan, Han Shi-tian. Synthesis and antitumor activity of 5-fluorouracil-porphyrin compounds[J]. Chinese Journal of Organic Chemistry, 2002, 22(4): 279-282
- [3] 刘彦钦, 韩士田, 陈索霞. 新型吡啶-5-氟尿嘧啶化合物的合成[J]. 应用化学, 2005, 22(2): 219-221
Liu Yan-qin, Han Shi-tian, Chen Su-xia. Synthesis of pyridylporphyrin-5-fluorouracil compounds[J]. Chinese Journal of Applied Chemistry, 2005, 22(4): 279-282
- [4] 高书涛, 刘彦钦, 韩士田. 新型间氯苯基卟啉-5-氟尿嘧啶化合物的合成与表征[J]. 应用化学, 2007, 24(11): 1295-1298
Gao Shu-tao, Liu Yan-qin, Han Shi-tian. Synthesis and characterization of new m-chlorophenyl porphyrin-5-fluorouracil compounds [J]. Chinese Journal of Applied Chemistry, 2007, 24(11): 1295-1298.
- [5] 李雅, 韩士田, 刘彦钦. 新型氯代苯基卟啉-5-氟尿嘧啶化合物的合成及结构表征[J]. 化学试剂, 2008, 30(6), 443-444: 467
Li Ya, Han Shi-tian, Liu Yan-qin. Synthesis and characterization of novel chlorophenyl porphyrin-5-fluorouracil compounds [J]. Chemical Reagents, 2008, 30(6), 443-444: 467
- [6] 马红, 韩士田, 刘彦钦. 两种新型二氯代苯基卟啉-5-氟尿嘧啶衍生物的合成与表征[J]. 光谱实验室, 2010, 1: 234-237

- Ma Hong, Han Shi-tian, Liu Yan-qin. Synthesis and characterization of two new dichloro-phenyl porphyrin-5-fluorouracil compounds[J]. Chinese Journal of Spectroscopy Laboratory, 2010, 1: 234-237
- [7] 胡喜钢, 汪森明, 张起兴, 等. 以磺胺嘧啶为载体的氟尿嘧啶导向药物的合成[J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(11): 1042-1044
Hu Xi-gang, Wang Sen-ming, Zhang Qi-xing, et al. Synthesis of targeted drug delivery system for fluorouracil using sulfadiazine as the carrier[J]. Journal of First Military Medical University, 2002, 22(11): 1042-1044
- [8] 胡喜钢, 汪森明, 张积仁. 以磺胺嘧啶为载体的氟尿嘧啶靶向药物的体外抗人鼻咽癌细胞 CNE2 的作用 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25(1): 31-33
Hu Xi-gang, Wang Sen-ming, Zhang Ji-ren. The antitumor role of targeted drug of fluorouracil using sulfadiazine as the carrier on CNE2 cells[J]. The Journal of Practical Medicine, 2009, 25(1): 31-33
- [9] 胡喜钢, 汪森明, 张积仁, 等. 以磺胺嘧啶为载体的氟尿嘧啶靶向药物抗鼠 H22 肝癌实验研究[J]. 中国肿瘤, 2008, 17(11): 958-960
Hu Xi-gang, Wang Sen-ming, Zhang Ji-ren, et al. An experimental study of sulfadiazine rectored fluorouracil as targeting drug for mice bearing H22 Hepatoma [J]. Bulletin of Chinese Cancer, 2008, 17(11): 958-960
- [10] 曹敬和. β -葡萄糖醛酸苷酶与肿瘤的关系[J]. 生物化学与生物物理进展, 1976, (2): 55
Cao Jing-he. The relationship between β -glucuronidase and tumors [J]. Progress in Biochemistry and Biophysics, 1976, (2): 55
- [11] 孙昌俊, 徐贝力. 糖苷合成研究(IV) 氟脲嘧啶 N-葡萄糖醛酸苷的合成及抗肿瘤活性[J]. 高等学校化学学报, 1994, 15(8): 1169-1171.
Sun Chang-jun, Xu Bei-li. Studies on the synthesis of glycosides(IV) -Synthesis of N-glucuronides of 5-fluorouracil and their antitumor activities [J]. Chemical Research In Chinese Universities, 1994, 15(8): 1169-1171
- [12] 孙昌俊, 徐贝力. 糖苷合成研究 V. 2-O-烷基-5-氟脲嘧啶-O-葡萄糖醛酸苷的合成及其抗肿瘤活性研究 [J]. 合成化学, 1994, 2(3): 246-250
Sun Chang-jun, Xu Bei-li. Study on the synthesis of glycosides V. Study on the synthesis of O-glucuronides of 2-O-alkyl-5-fluorouracil and their antitumor activities[J]. Chinese Journal of Synthetic Chemistry, 1994, 2(3): 246-250
- [13] 蔡春. Gal-HAS-5-Fu 的合成、肝靶向作用和抗癌活性初探[D]. 四川大学博士学位论文, 2006, 1-168
Cai Chun. Study on synthesis, hepatic targeting action and antitumor activity of Gal-HSA-5-Fu[D]. PhD thesis of Sichuan university, 2006, 1-168
- [14] 蔡春, 蔡康荣, 徐美奕. 肝靶向药物载体半乳糖基蛋白的合成及其特性研究[J]. 广东医学院学报, 2005, 23(3): 235-237
Cai Chun, Cai Kang-rong, Xu Mei-yi. Synthesis and characterization of galactosyl-HAS (a hepatic targeting drug carrier)[J]. Journal of Guangdong Medical College, 2005, 23(3): 235-237
- [15] Bohacek RS, Dalarno DC, HatadaM, et al. X-Ray structure of citrate bound to Src SH2 leads to a high-affinity, bone-targeted Src SH2 inhibitor[J]. J Med Chem, 2001, 44(5): 660-663
- [16] Sturtz G, Voisin P. Preparation of gem-diphosphonates analogs of metrotrexate as antitumor agents[P]. PCT Int Appl WO, 1988-06-158
- [17] 黄振, 张国尧, 蒋庆琳, 等. 5-氟尿嘧啶-偕二膦酸偶合物的合成及其初步骨靶向性实验[J]. 中国药物化学杂志, 2005, 15(6): 363-368
Huang Zhen, Zhang Guo-yao, Jiang Qing-lin, et al. Synthesis and preliminary bone-targeted test of bis(phosphonic acid)-5-fluorouracil conjugate [J]. Chinese Journal of Medicinal Chemistry, 2005, 15(6): 363-368
- [18] 许刘华. 骨靶向抗肿瘤药物的设计、合成及亲骨性研究[D]. 四川大学博士学位论文, 2005: 1-70
Xu Liu-hua. Design, synthesis and investigation of bone affinity of the conjugate of 5-fluorouracil and hydroxybisphosphonate [D]. PhD thesis of Sichuan university, 2005: 1-70
- [19] 邓孔昭, 黄如训. 血脑屏障[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1984: 6-10
Deng Kong-zhao, Huang Ru-xun. Blood brain barrier[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1984: 6-10
- [20] van Bree JB, de Boer AG, Danhof M, et al. Characterization of an "in vitro" blood-brain barrier: effects of molecular size and lipophilicity on cerebrovascular endothelial transport rates of drugs[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1988, 247(3): 1233-1239
- [21] 罗维早, 张志荣, 张强, 等. N1-羧酰-5-氟尿嘧啶系列前体药物的合成[J]. 华西药科学杂志, 2001, 16(1): 1
Luo Wei-zao, Zhang Shi-rong, Zhang Qiang, et al. Synthesis of prodrugs of N1-alkyl-5-fluorouracil derivatives [J]. West China Journal of Pharmaceutical Sciences, 2001, 16(1): 1
- [22] 覃瑶, 罗维早, 刘戟, 等. 脑靶向 N1-羧酰-5-氟尿嘧啶系列化合物体外透过血脑屏障抑制肿瘤细胞活性 [J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(4): 313-317
Qin Yao, Luo Wei-zao, Liu Ji, et al. Activity of brain targeted N1-acyl-5-fluorouracil derivatives to inhibit the U-251 astrogloma across the blood brain barrier in vitro[J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2008, 25(4): 313-317

(上接第 2561 页)

- [37] Steens W, von Foerster G, Katzer A, et al. Severe cobalt poisoning with loss of sight after ceramic-metal pairing in a hip: a case report [J]. Acta Orthop, 2006, 77: 830-832
- [38] No authors listed. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. 2004[J]. <http://monographs.iarc.fr/> (date last accessed 5 October 2006)
- [39] Morgan MS, Schaller KH. An analysis of criteria for biological limit values developed in Germany and in the United States [J]. Int Arch Occup Environ Health, 1999, 72: 195-204
- [40] MacDonald SJ. Can a safe level for metal ions in patients with metal-on-metal total hip arthroplasties be determined? [J] J Arthroplasty, 2004, 19(3): 71-77
- [41] Brodner W, Grohs JG, Bitzan P, et al. Serum cobalt and serum chromium level in 2 patients with chronic renal failure after total hip prosthesis implantation with metal-metal gliding contact[J]. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 2000, 138: 425-429
- [42] Antoniou J, Zukor DJ, Mwale F, et al. Metal ion levels in the blood of patients after hip resurfacing: A comparison between twenty-eight and thirty-six-millimeter-head metal-on-metal prostheses [J]. J Bone Joint Surg Am, 2008; 90-A: 142-148