

鬼臼毒素类药物的生物合成及药理作用的研究现状*

郭源辉¹, 申佰轩¹, 韩霜², 李晶晶³, 段佳佳^{4**}, 刘传鑫^{1**}

(1. 河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院内分泌代谢中心 河南省罕见病实验室 洛阳 471003;
2. 北京中医药大学中药学院 北京 100029; 3. 河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院妇产科
洛阳 471003; 4. 河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院检验科 洛阳 471003)

摘要:目的 本文总结了鬼臼毒素类药物生物合成及其药理作用的研究进展, 以为该类药物的广泛应用提供参考。方法 归纳了鬼臼毒素类药物的植物来源、化学结构、作用机理及合成途径, 探讨了这些药物的药理、毒理特点和机制, 并梳理了鬼臼毒素药物新剂型的研究进展。结果 鬼臼毒素及其衍生物是中药八角莲、山荷叶及桃儿七等鬼臼属植物中的重要化学成分。该类药物天然来源较少, 可通过化学及生物合成途径进行人工生产。鬼臼毒素类药物具有抗炎、抗肿瘤和抗病毒等药理作用, 但其毒性作用对此类药物的临床应用有着限制, 可通过运载体运送药物以达到减毒增效的目的, 为此类药物的临床应用提供新途径。结论 鬼臼毒素类药物具有广泛临床应用前景, 未来将在抗炎、抗肿瘤和抗病毒等领域得到更多的研究和应用。

关键词: 鬼臼毒素 鬼臼毒素类药物 人工合成 药理作用 毒理作用 鬼臼毒素新剂型

doi: 10.11842/wst.20230116001 中图分类号: R914.5 文献标识码: A

鬼臼毒素属于芳基四氢萘木脂素类成分, 大多来源于八角莲属 (*Dysosma Woodson*)、山荷叶属 (*Diphylleia*)、桃儿七属 (*Podophyllum*) 等植物^[1], 在尖锐湿疣、疱疹、多发性浅表性上皮瘤病、毒蛇咬伤及跌打损伤等病症的治疗中具有一定疗效。目前, 关于鬼臼毒素的来源、合成、药理作用以及细胞培养等研究获得了较大进展^[2]。但由于鬼臼毒素受其自身毒性限制, 临床上不宜直接使用^[3]。现阶段已有大量研究聚焦在鬼臼毒素减毒增效的新剂型研发与其衍生物的合成, 为更好的将鬼臼毒素运用于临床治疗提供了新策略。已有研究者对鬼臼毒素进行结构改造并成功研制出依托泊昔 (VP-16) 和替尼泊昔 (VM-26) 等抗肿瘤药物^[4]; 鬼臼毒素在新型载药系统中对多种肿瘤细

胞表现出强有力的抗肿瘤作用, 同时可降低毒副作用^[5]。

明确鬼臼毒素的药理活性、相关特性及其毒性特点可为后续药理实验研究、新剂型研究及化学结构改造研究提供一定思路。本研究对鬼臼毒素类药物的植物来源、化学性质、药物作用及特点、生物及化学合成途径综述如下。

1 鬼臼毒素的植物来源

鬼臼毒素又称鬼臼脂素, 属于环木脂内酯化合物。小檗科鬼臼亚科类植物, 如鬼臼属植物八角莲 (*Dysosma versipellis*) 及六角莲 (*Dysosma pleiantha*)、南方山荷叶属植物南方山荷叶 (*Diphylleia sinensis*)、桃儿

收稿日期: 2023-01-16

修回日期: 2023-07-02

* 国家自然科学基金委员会青年科学基金项目 (82204938): 基于“毒理证据链”解析八角莲致肝损伤的“证-量-毒”关系与体内毒性传递路径, 负责人: 刘传鑫。

** 通讯作者: 段佳佳, 博士, 主管技师, 主要研究方向: 肠-脑轴参与药物作用及毒理的机制研究; 刘传鑫, 博士, 主管药师, 硕士研究生导师, 研究方向: 体质毒理学与个体化药学监护。

七属植物桃儿七(*Sinopodophyllum hexandrum*)等均含有鬼臼毒素类成分,这些植物由于总体上具有相似的形态特征、相同的个体发育方式,因而被称为“鬼臼毒素药源植物”^[6]。鬼臼毒素两种最常见的来源是桃儿七和足叶草(*Podophyllum peltatum*)的根茎,这些植物广泛分布在喜马拉雅地区和中国西部^[7]。“鬼臼”始载于《神农本草经》,列为下品,具有悠久的历史。鬼臼类中药具有祛风湿、活血散瘀、止血止痛、清热化痰等功效,可以用来治疗多种疾病。鬼臼毒素药源植物资源有限,且有效成分含量较低^[8]。通过合成生物学原理,设计和构建高效的人工生物合成系统来生产稀缺植物活性成分,不仅有效保护药用植物资源及环境,也为药物开发提供了新的途径^[11]。

2 鬼臼毒素的化学结构和作用机理

2.1 鬼臼毒素及其衍生物的化学结构

鬼臼毒素包含4个连续的手性中心(C1-C4)、5个环(A-E)、1个反式内酯和1个芳基四氢化萘骨架的芳基四氢萘类木脂素^[9]。Shah等^[7]指出大多数鬼臼毒素类物质有5个重要的结构特征:①有1个四环基团,即从二恶茂环(A环)到内酯环(D环);②存在位于多个官能团上的4个氧原子;③存在 α 构型的E环;④结构中存在着4个连续的手性中心;⑤第4号手性中心(C4)的化学性质在分子的作用机制中起到不可或缺的作用。为了获取活性高、化学稳定性好、生物利用度高以及毒副作用小的鬼臼毒素类药物,通过对鬼臼毒素进行结构修饰、生物以及化学合成等可以得到多种具有药物活性的衍生物,例如VP-16和VM-26等抗癌药物^[10]。因此,了解鬼臼毒素及其衍生物的结构在帮助探究其药理活性以及合成途径起到关键作用。图1中列举出部分具有药理活性以及在生物合成中的常见的鬼臼毒素及其衍生物的化学结构。

2.2 鬼臼毒素类化合物的作用机理

通过对鬼臼毒素类化合物4个环的修饰,可以使其产生不同的化学性质。换言之,结构多样性将会影响此类化合物的作用机理和效果。研究发现^[3,7,11-12],对A环进行选择性裂解修饰所产生的衍生物活性不如其天然底物,但A环系统对化合物的DNA拓扑异构酶II(dtop II)抑制活性至关重要,因此A环需完整存在;而对于B环修饰产生的衍生物却存在显著的抗病毒和抗肿瘤活性,提示此类衍生物或在临床上具有重要意

义;对C环进行修饰可以得到C环芳构化化合物,结果显示化合物毒性的减弱或丧失,其结果可能与轴向E环构象的丢失有关; γ -内酯D环完整性是化合物具有抗癌活性的关键,对D环进行开环处理将导致生物学活性下降,且与母体化合物相比,细胞毒性降低是D环修饰衍生物的一大特点。然而对D环修饰产生的乙酰肼衍生物进行临床实验发现其具有毒性而被禁止使用;E环的修饰相对于其他环来说,作用较单一,仅仅增强了E环化合物的细胞毒机制。另有学者证明,鬼臼毒素类化合物可通过保留C-4'位羟基或甲氧基来发挥抗肿瘤作用,导致肿瘤细胞DNA不能正常重组,激活致死性蛋白酶,使细胞周期终止于G期(DNA合成前期),促进肿瘤细胞凋亡^[13]。此外,具有邻醌特性的鬼臼毒素衍生物,能导致活泼自由基的形成,引起细胞DNA断裂。

3 鬼臼毒素类药物特点

鬼臼毒素具有一定的秋水仙碱功能,可通过抑制纺锤体形成阻止细胞分裂,还可通过与微管蛋白结合阻止纺锤体形成,进而发挥其药理作用^[3]。根据研究发现,鬼臼毒素药源性植物因富含鬼臼毒素,自古以来可用作泻药和驱虫剂等^[12]。鬼臼毒素衍生物VP-16和VM-26于60年代问世(结构如图1所示),通过临床研究发现具有抗多种肿瘤的功效^[14-17]。瑞士山道士公司先后合成了VP-16和VM-26,并证明是高活性的抗肿瘤药物,这两种药物已被美国食品药品监督管理局批准上市,并成为临床的抗癌代表药物^[18]。最近,VP-16被重新开发用于治疗COVID-19患者的细胞因子风暴^[19]。此外,在临床上试用抗癌的还有SPG和SPI等鬼臼类木脂素衍生物(结构如图1所示)^[20-21]。

4 鬼臼毒素及其衍生物的合成途径

4.1 鬼臼毒素生物合成

目前,鬼臼毒素的生物合成机制相对来说比较清楚,进一步研究完整的生物合成机制会使人们更容易获得鬼臼毒素以及加工修饰后具有活性的衍生物,为体外合成此类物质奠定了基础^[22]。多个研究^[1,11,23]表明,鬼臼毒素在植物体内的合成可分为5个部分(如图2所示):①在植物体内由苯丙氨酸或酪氨酸经过苯丙烷途径合成松柏醇(Coniferyl alcohol)^[24];②由两分子松柏醇在Dirigent蛋白催化下偶联生成(+)-松脂酚

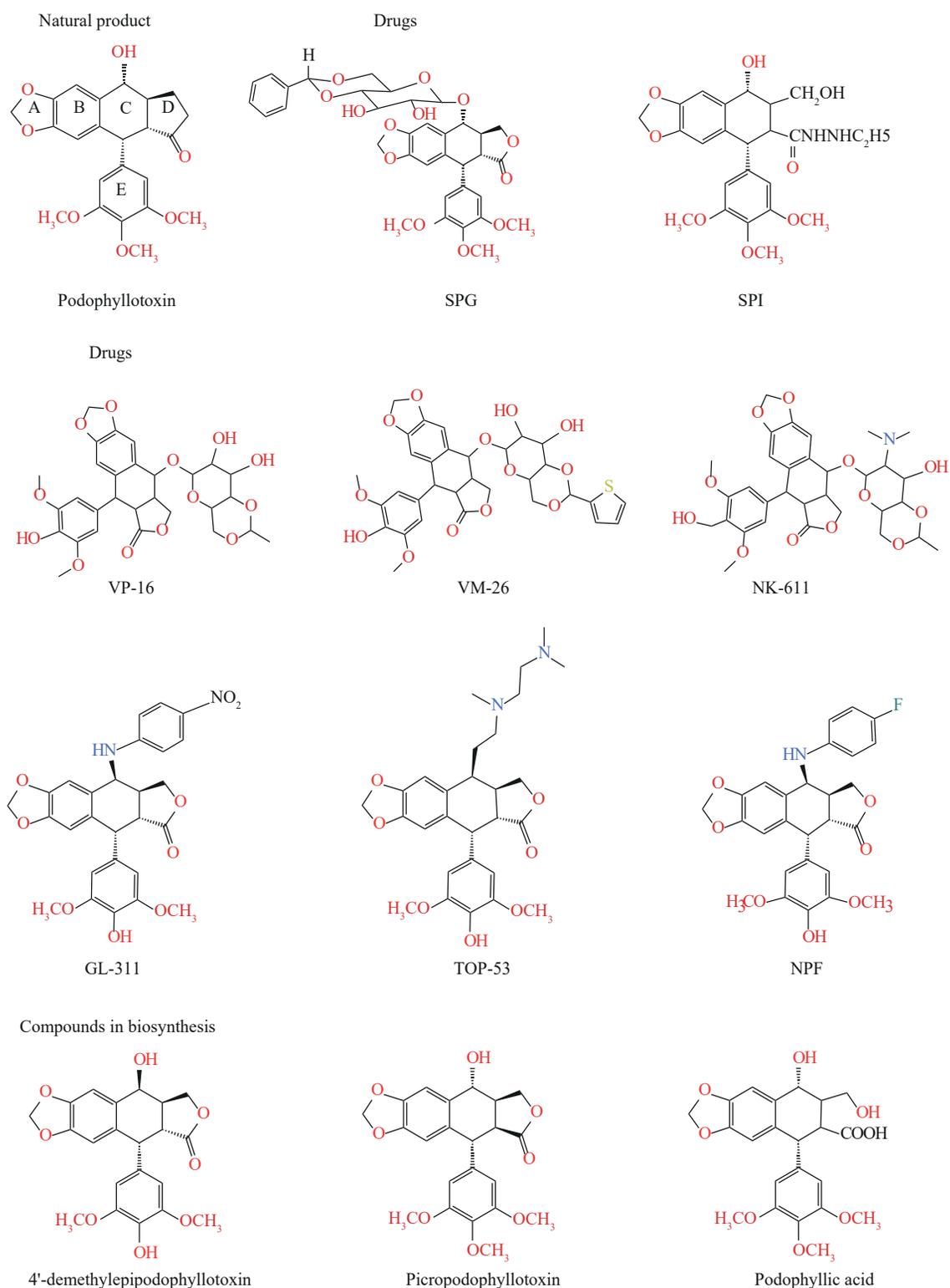


图1 鬼臼毒素及其衍生物的化学结构图

注:VP-16:依托泊苷;VM-26:替尼泊苷;NK-611:铵盐化依托泊苷;GL-311:对硝基苯胺4'-去甲基表鬼臼毒素;TOP53、NPF:烷氨基4'-去甲基表鬼臼毒素;SPG:鬼臼毒素、葡萄糖与苯甲醛缩合产物;SPI:鬼臼酸乙基酰胺。

(Pinoresinol), 松脂酚又在松脂酚-落叶松脂醇还原酶 (Pinoresinol-lariciresinol reductase, PLR)、开环异落叶

松脂醇脱氢酶 (Secoisolariciresinol dehydrogenase, SDH) 多步催化下生成(-)-罗汉松脂酚 (Matairesinol);③(-)-

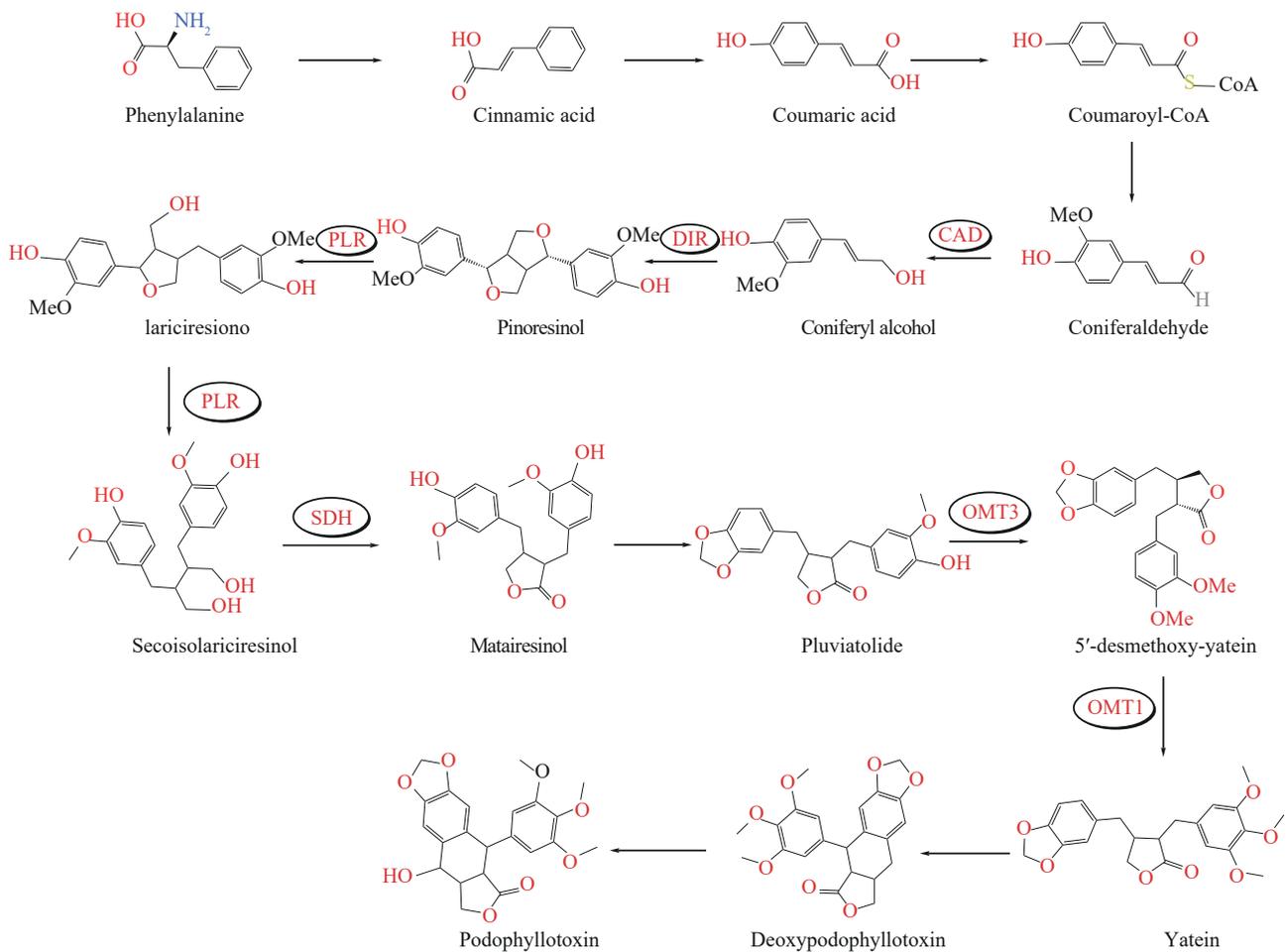


图2 鬼臼毒素生物合成途径及部分关键酶示意图

注:CAD:肉桂醇脱氢酶;DIR:Dirigent蛋白;PLR:松脂酚-落叶松脂醇还原酶;SDH:开环异落叶松脂醇脱氢酶;OMT1、OMT3:甲基转移酶。

罗汉松脂酚在两个细胞色素 P450 酶^[25]催化下成为(-)-pluviatolide,后者又在 Lau 等^[26]研究发现的 OMT3 甲基转移酶催化下生成(-)-5'-去甲氧基亚太因(5'-desmethoxy-yatein),紧接着上述物质由可能位于内质网上的 CYP71CU1^[27]羟化为(-)-5'-去甲基亚太因(5'-desmethyl-yatein),甲基转移酶 OMT1 催化 C-5' 羟基甲基化生成(-)-亚太因。最后,2-酮戊二酸/Fe(II)-依赖性双加氧酶 Phex30848 催化(-)-亚太因生成(-)-脱氧鬼臼毒素;④脱氧鬼臼毒素在有表达 CYP71BE54 基因的植物体内合成(-)-4'-去甲基脱氧鬼臼毒素(4'-desmethyldesoxypodophyllotoxin);后者经最后一步⑤糖基化修饰为最终的产物:鬼臼毒素。

4.2 环境参数对鬼臼毒素生物合成的影响

在鬼臼毒素生物合成中,植物所处的生长环境将会对其合成量具有一定的影响。Yousefzadi 等^[28]发现,对药源性植物施以红光和蓝光可以促进鬼臼毒素的

合成,而白光却有相反的结果;Yang 等^[29]研究发现,不同程度的低温处理植物可以增加或减少鬼臼毒素的生物合成,实验结果显示当植物处于 10℃ 的环境中鬼臼毒素的产量比 4℃ 环境要低;改变葡萄糖、磷酸盐、氮的浓度会使合成的最高产量发生不同的变化^[30];对于一些微观养分如一定量的 Fe^{2+} 、 Mn^{2+} 等会提高鬼臼毒素的合成量, SO_4^{2-} 、 K^+ 等则会降低合成量,还有一些离子如 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 对其合成量几乎无影响^[31];此外,土壤的 pH、氮和碳含量对鬼臼毒素的合成均有不同程度的影响^[32]。因此,植物适宜的生长环境对鬼臼毒素的生物合成起着关键的作用。

4.3 鬼臼毒素中间体的细胞合成

随着鬼臼毒素药源性植物的日渐匮乏以及对其衍生物药品需求的增多,使人们不断探索合成鬼臼毒素类化合物的新途径,目前已形成了利用细胞及微生物等构建鬼臼毒素类化合物的细胞工厂。Schultz 等^[33]

在原有的鬼臼毒素生物合成途径基础上,成功实现了在烟草植物中的(-)-脱氧鬼臼毒素、4'-去甲基表鬼臼毒素及4'-去甲基-5'-去甲氧基表鬼臼毒素的合成。多项研究^[34-36]指出,可以利用大肠杆菌(*Escherichia coli*)来生产松柏醇,香豆醇等鬼臼毒素合成的中间产物以及在大肠杆菌中克隆出PLR、SDH等鬼臼毒素生物合成的关键酶。松柏醇作为生物合成途径的重要中间产物,其合成量将会对最终的鬼臼毒素合成量形成重要影响,而香豆酸是合成松柏醇的重要前体物质。Rodriguez等^[37]通过改变香豆酸合成有关酶的活性和数量得到了对香豆酸高产的酿酒酵母;从酿酒酵母中提取的酿酒酵母乙醇脱氢酶ScADH6具有广泛的底物耐受性^[38],可以催化松柏醇的合成。这些新的研究成果将会对鬼臼毒素的合成起到一定的指导性作用。

4.4 鬼臼毒素化学合成

Wu等^[39]建立了一种利用6-溴胡椒醛(6-bromopiperonal)为原料、具有高效、立体选择性的鬼臼毒素全合成体系,经实验结果分析,最终的鬼臼毒素总收率可达29%。Stadler等^[40]通过FeCl₃分子间催化的Friedel-Crafts(FC)烷基化反应合成鬼臼毒素,即在LDA存在的情况下,3,4,5-三甲氧基苯甲醛与酯类反应并通过FC烷基化合成重要的反应中间体,此外,FeCl₃在反应中间产物的合成起到了重要作用,最终经过中间产物的裂解生成鬼臼毒素,实验证实此方法合成产率良好。Abrams等^[41]也利用6-溴胡椒醛为原料,经5步反应,以钼为模板,通过炔基烯烃的环化反应,构建了功能丰富的鬼臼毒素A、B、C、D四环体系。

4.5 鬼臼毒素衍生物来源及合成途径

鬼臼毒素衍生物种类繁多,结构复杂。真菌是鬼臼毒素衍生物的重要来源之一,多项研究^[42-44]指出工业生产鬼臼毒素的主要真菌是:毛栓菌(*Trametes hirsuta*)、尖孢镰刀菌(*Fusarium oxysporum*)以及腐皮镰

孢菌(*Fusarium solani*)等。目前,已开发出利用微生物转化法来合成鬼臼毒素衍生物^[45-46]。Tang等^[47-48]通过绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*) CCTCC AB93066得到了鬼臼苦素和鬼臼酸、利用梭状芽孢杆菌(*Bacillus fusiformis*) CICC 20463使4'-去甲基表鬼臼毒素D环发生水解反应得到4'-去甲基表鬼臼酸(如图3所示)。此外,还可通过串联生物转化法实现对鬼臼毒素的定向修饰,即通过藤仓赤霉SH-f13的去甲基化作用将鬼臼毒素的起始底物转化为4'-去甲基表鬼臼毒素并在八角莲中提取的链格孢菌(*Alternaria alternata*)S-f6作用下转化为4'-去甲基表鬼臼毒酮。最后,后者与川芎嗪合成4-(2,3,5,6-四甲基吡嗪-1-基)-4'-去甲基表鬼臼毒素(如图4所示)^[49]。研究表明^[50],青霉菌(*Penicillium mclini*)3.156也能够将鬼臼毒素转化为鬼臼苦素(如图3所示)。

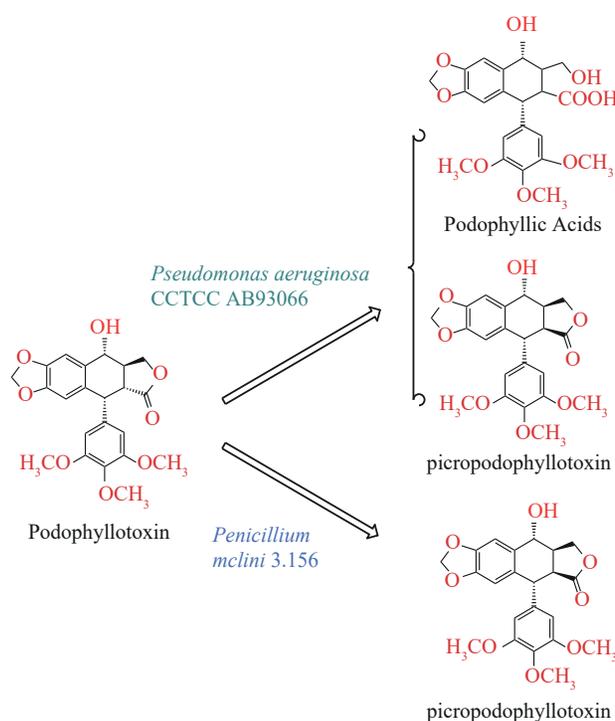


图3 鬼臼苦素及鬼臼酸的合成

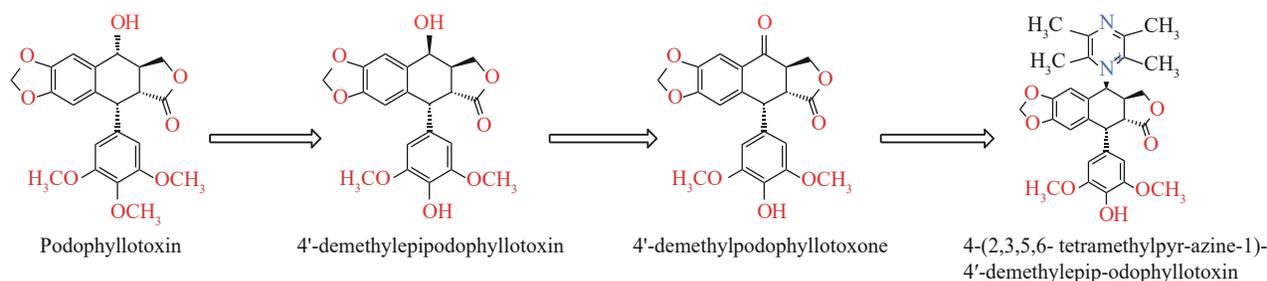


图4 串联生物转化法合成鬼臼毒素类化合物

5 鬼臼毒素及其衍生物的药理作用

5.1 抗病毒作用

有文献报道,鬼臼毒素能有效破坏尖锐湿疣中人乳头状瘤病毒(Human papillomavirus, HPV)的DNA且能抑制上皮细胞的增殖分化致使疣体脱落和坏死^[51-52]。有团队通过使用特定浓度的鬼臼毒素溶液用于治疗尖锐湿疣的临床研究,发现0.5%鬼臼毒素治疗尖锐湿疣具有高效、安全等特点^[53]。姚莉韵等^[54]进行体外抗病毒试验表明鬼臼毒素衍生物苦鬼臼毒素对柯萨奇病毒(Coxsachievirus, CBV)、单纯疱疹病毒1型(Herpes simplex virus type 1, HSV-1)病毒均有抑制作用,是很有效的抗DNA病毒单体。研究表明,鬼臼毒素衍生物VP-16对单纯疱疹病毒2型(Herpes simplex virus type 2, HSV-2)的作用机制并非是在病毒DNA合成受到强烈抑制的浓度下抑制早期病毒多肽的合成,而可能是通过破坏宿主细胞拓扑异构酶II的功能来抑制病毒DNA合成^[55-56]。

5.2 抗肿瘤和抗癌作用

王耿焕等^[57]合成鬼臼毒素聚合物胶团,通过肿瘤细胞摄取实验,评价其对人胶质瘤细胞的增殖抑制作用。结果发现鬼臼毒素具有抗胶质瘤细胞的活性,因为胶质瘤细胞的增殖受到显著抑制。张晓云等^[58]研究发现鬼臼毒素纳米脂质体和鬼臼毒素混悬液均有抗肝癌作用,且相同剂量下,鬼臼毒素纳米脂质体比鬼臼毒素混悬液抑瘤效果显著。鬼臼毒素类化合物具有显著的抗肿瘤活性,有研究报道,此类物质可通过抑制细胞有丝分裂纺锤体的形成、破坏微管蛋白的功能使细胞分裂停止进而治疗多种实体肿瘤^[59]。

鬼臼毒素及其衍生物的结构与其抗肿瘤活性密切相关,通过对鬼臼毒素结构加以改造所研制的新型化合物SQW-76进行体外抗肿瘤实验,结果显示SQW-76在体外实验抗骨肉瘤细胞作用明显且体细胞毒性低于阳性药物VP-16、阿霉素^[60]。鬼臼毒素糖苷类衍生物VP-16对许多实体瘤及造血系统恶性肿瘤有明显疗效并能诱导细胞凋亡,是目前临床中常应用于治疗淋巴瘤、白血病以及小细胞肺癌等恶性肿瘤的药物^[61-63]。VP-16和VM-26经结构修饰后得到的衍生物:NK-611, TOP-53, NPF, GL-331(结构如图1所示)等对不同的肿瘤细胞表现出了明显的增殖抑制作用和凋亡诱导作用,其中有些已作为肿瘤新药已进入I期和II期临床研究^[13,64]。

5.3 诱导凋亡和免疫作用

5.3.1 鬼臼毒素类化合物的诱导凋亡作用

Kwak等^[65]通过实验发现苦鬼臼毒素通过时间和剂量依赖的方式抑制食管鳞状细胞癌(ESCC)的活力,同时鬼臼毒素可通过激活JNK/p38通路诱导G2/M期细胞阻滞和膜联蛋白的细胞凋亡。此外鬼臼毒素诱导细胞凋亡涉及活性氧(Reactiveoxygenspecies, ROS)生成、线粒体膜电位丧失和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(CysteinyI aspartate specific proteinase, caspase)激活对内质网应激和凋亡相关蛋白的调节。细胞自噬是一种具有双重自我调节的机制,尤其在癌症的发生和发展过程中起到关键作用,例如在癌症晚期可引起细胞死亡,防止细胞继续恶性增殖转化^[66]。而鬼臼毒素及其衍生物可以激活细胞自噬相关通路,引起细胞自噬死亡,进而用于治疗癌症^[67]。

5.3.2 鬼臼毒素类化合物的免疫作用

研究表明,鬼臼毒素衍生物可诱导改善类风湿性关节炎患者的症状,还可用于预防器官移植的免疫排斥反应^[67-68]。噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(Hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是一种先天性或继发性免疫调节紊乱的疾病,巨噬细胞活化综合征(Macrophage activation syndrome, MAS)与HLH具有密切的临床相似性。根据研究数据显示,VP-16和VM-26可诱导HLH和MAS临床症状的缓解^[69]。目前,鬼臼毒素衍生物在免疫抑制方面表现出了良好的治疗效果。除了抑制免疫效应外,鬼臼毒素可以诱导产生IL-2,促进巨噬细胞的增殖,从而导致疣体坏死并脱落,发挥免疫作用^[70]。

5.4 细胞毒性作用

陈有根等^[71]对从桃儿七中分离鉴定出的鬼臼毒素等7个鬼臼毒素类化合物进行了细胞毒性实验验证,研究结果表明7个鬼臼毒素类化合物除异苦鬼臼毒酮外,其余6个化合物对小鼠成纤维细胞的单一化学成分半抑制浓度(IC50)均小于 $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,这些化学成分具有明显的细胞毒性作用并表现较强的抗癌活性。田丹丽等^[72]通过对鬼臼毒素的结构进行修饰,得到了不同种的衍生物并采用MTT法进行体外抗肿瘤活性检测,结果显示,目标化合物对肿瘤细胞具有不同程度的细胞毒活性且抗肿瘤活性得到提高。综合分析,提示鬼臼毒素的细胞毒性或与其显著的抗癌和抗肿瘤作用有关。

5.5 其他作用

研究发现,重症 COVID-19 被认为是由 SARS-Cov-2 感染后过度炎症和极端免疫反应引起的^[9,73-74]。在这种情况下,可使用 VP-16 治疗 COVID-19 引起的急性呼吸窘迫综合征和与细胞因子风暴相关的严重高炎症。李珂等^[75]总结发现鬼臼毒素及其衍生物具有很强的杀虫功能即通过作用于昆虫的消化系统、神经系统以及代谢系统来杀灭昆虫。王保德等^[76]指出鬼臼毒素及其衍生物除了显著的抗病毒与抗肿瘤作用外,还兼具抗炎、抗菌及抗病虫害等作用,能够用于治疗类风湿性关节炎、牛皮癣、系统性红斑狼疮等疾病,还可作为杀虫剂以防止病虫害,且对环境无污染。

6 鬼臼毒素的毒理作用

6.1 中毒症状

目前临床上已出现多例摄入鬼臼毒素后中毒甚至死亡的病例报道,并且抢救成功几率较小,其不同中毒程度表现出不同的症状,轻度中毒的主要症状包括恶心呕吐、腹泻、严重性衰竭虚脱,并可能产生神经毒性作用,重度中毒则可出现组织脏器的损伤,或出现中毒性休克甚至死亡。神经系统反应发生较迟,持续时间较长,可表现为抽搐、深度昏迷、呼吸麻痹等症状,脑中毒可表现触性皮炎^[77-79]。病理结果显示中毒后肝功能、肾功能以及心脏功能均受到了不同程度的

损害^[80-81]。

6.2 中毒剂量

研究表明,对于实验小鼠,口服鬼臼毒素的半数致死量(Median lethal dose, LD₅₀)为 90 mg·kg⁻¹,腹腔注射鬼臼毒素的 LD₅₀ 为 30-35 mg·kg⁻¹,皮下注射的 LD₅₀ 为 24.6 mg·kg⁻¹^[82-84]。腹腔注射 10 mg·kg⁻¹ 或 15 mg·kg⁻¹ 鬼臼毒素于雄性成年沙田鼠,均表现出明显的神经系统中毒现象^[85]。尚明英等^[86]对昆明种小鼠的急性毒性实验结果表明鬼臼毒素具有较强毒性,灌胃给药的 LD₅₀ 为 45.83 mg·kg⁻¹,并证实鬼臼类中药的毒性大小与鬼臼木脂素类成分的含量成正比。于萍等^[77]对 46 例服用鬼臼类药物导致中毒的病例进行回顾性分析,提醒临床应慎用此类中药,对于该类药物的口服剂量必须严格控制在 3 g 以内。

7 鬼臼毒素新剂型

由于鬼臼毒素水溶性差、易产生多药耐药性、局部刺激性大以及靶向性差且毒性较强等缺陷,因而限制了其临床应用,随着医学领域和药物制剂技术的不断发展,改善剂型或研制新剂型以减毒增效已成为目前许多研究者的研究热点。表 1 列出了鬼臼毒素的新型共释药物递送系统。

7.1 鬼臼毒素脂质体的研究

脂质体(主要由磷脂和胆固醇组成)作为一种可

表 1 鬼臼毒素共释药物递送系统

新剂型	实验过程/原理	实验结果	参考文献
脂质体	将鬼臼毒素制成鬼臼毒素脂质体软膏,治疗 1 例人外耳道尖锐湿疣。	鬼臼毒素脂质体软膏具有靶向和缓释作用,是治疗尖锐湿疣的较好药物。	[87]
聚合物胶束	使用小细胞肺癌和非小细胞肺癌的动物模型,观察依托泊苷和铂类药物组合(EP/PE)疗法的治疗结果。	与单药胶束或其组合以及游离药物组合相比,共载 EP/PE 药物聚合物胶束具有更好的抗肿瘤活性。	[88]
醇质体	选择一种生物相容性良好的聚乳酸-羟基乙酸-聚乙二醇作为载体形成双载药纳米颗粒(NPs)。通过使用多个非小细胞肺癌细胞系,进而研究 NPs 体外细胞毒性和体内肿瘤抑制效果。	与游离药物组合和混合单药负载 NPs(MNPs)相比增强了体外细胞毒性,抑制了体内肿瘤的生长。	[89]
囊泡载体	合成一种新型肽类和鬼臼毒素偶联物,其中鬼臼毒素通过二硫键与抗有丝分裂细胞穿透肽(PRA)连接形成囊泡,经过叶酸(FA)修饰过的囊泡与抗癌药物协同递送至作用部位。	所制备的 FA 修饰载药囊泡不仅能克服鬼臼毒素水溶性差和副作用等缺点,而且具有靶向毒性和协同治疗效果。	[90]
基于 RNAi 的纳米递送系统	miRNA 和小干扰 RNA(siRNA)通过 RNA 干扰(RNAi)可以抑制癌症相关基因的表达。通过递送基于 RNAi 的治疗药物来治疗肿瘤。	经纳米递送方法,使用多种分子可以进行全身给药,并提高了药物的靶向递送,减少了副作用,治疗肿瘤的结果良好。	[91]
无载体系统	通过药物之间的疏水作用、静电作用或氢键等直接组装成无载体的两亲性纳米药物(ADDCs)。	该系统通常具有较高的载药量、较低的毒性和良好的抗肿瘤活性。	[92]

以包裹水溶性和脂溶性药物的新型药物载体制剂,具有良好的组织相容性、可降解性和靶向缓释特性。近年来,鬼臼毒素脂质体的抗肿瘤作用得到了进一步的研究。固体脂质纳米粒(Solid lipid nanoparticles, SLN)是一种新型纳米级载药载体。SLN作为新一代亚微粒给药系统,具有安全性高、理化性质稳定和好的靶向性等优点^[93]。张敏等^[94]进行了鬼臼毒素-固体脂质纳米粒与鬼臼毒素酊经皮外用安全性比较的实验,发现鬼臼毒素-固体脂质纳米粒组中药物主要富集于大鼠表皮层和毛囊及其周围,与鬼臼毒素酊剂组相比具有较好的皮肤靶向性,不易引起皮肤急性炎症反应且不良反应程度轻,同时说明毛囊也是鬼臼毒素透皮吸收的途径。纳米脂质载体(Nanostructured lipid carrier, NLC)是在SLN基础上发展起来的第2代脂质纳米粒,具有药物稳定性好、闭合作用好、载药量高及药物作用时间长等特点^[52]。张静等^[95]将鬼臼毒素-纳米脂质载体(Podophyllotoxin-loaded nanostructured lipid carriers, POD-NLC)作用于西藏小型猪宫颈,观察鬼臼毒素黏膜分布情况和系统毒性作用,结果表明POD-NLC具有缓释性,在黏膜较长时间蓄积,动物实验显示无局部刺激性且系统吸收低。另有研究者采用改良的乳化蒸发-低温固化法制备POD-NLC,实验表明POD-NLC制备工艺简单、分布均匀、稳定性较SLN好、包封率高^[96]。

7.2 鬼臼毒素醇质体的研究

醇质体是在常规脂质体中添加高浓度的醇制备而成的一种新型经皮给药载体,其流动性及变形性强,有较高的包封率。于燕燕等^[97]对0.35%鬼臼毒素醇质体离体大鼠皮肤体外经皮渗透特性进行了研究,表明鬼臼毒素醇质体具有较大的皮肤滞留量及较小的透皮速率,并提高了用药安全性。在“醇质体”处方中引入丙二醇,则变成“二元醇质体”。种树彬等^[98]利用纳米技术制备了靶向性更强的鬼臼毒素二元醇质体,探究其体外抗HPV感染的效果,结果表明鬼臼毒素二元醇质体具备理想的理化性质,表现出较良好的抗宫颈HPV感染和治疗宫颈癌前病变的效果。

8 结语与展望

8.1 鬼臼毒素及其衍生物的化学及生物学研究

鬼臼毒素类药物属于芳基四氢萘类木脂素,是一

类重要的化合物,表现出多种生物学特性,本文综述了从植物中分离得到的鬼臼毒素及其衍生物,对结构特征、结构修饰、生物及化学合成和生物转化等方面的研究进行了重点分析,以期为鬼臼毒素类药物化学和生物学研究提供必要的信息。

8.2 鬼臼毒素及其衍生物的人工合成

目前植物提取是鬼臼毒素的主要来源,但受限于自然资源,自然提取的鬼臼毒素供应长期不足,需开发有效策略扩大来源以此满足鬼臼类药物的研发与制造。现阶段,以植物烟草为底盘的(-)-脱氧鬼臼毒素异源表达研究成果斐然。以大肠杆菌^[99]、酵母^[100]为代表的微生物合成生物学研究发展迅猛。目前多种内生真菌也被发现可以生产鬼臼毒素。这为鬼臼毒素异源表达宿主的选择提供了更多的可能。虽然目前植物或真菌内鬼臼毒素的合成途径与机制尚未完全阐明,相关基因簇也尚未发现,但随着现代生物工程技术的飞速发展,相信在未来能够实现鬼臼毒素的智能化生产。

8.3 鬼臼毒素及其衍生物药理学研究

鬼臼毒素及其衍生物被广泛认为是广谱药理活性化合物,例如抗病毒、抗肿瘤、诱导凋亡、免疫抑制以及细胞毒性等。该类药物长期被认为是各种传统药物配方中的主要生物活性物质,但后来被批准用于治疗临床中出现的许多不良反应。VP-16是一种因其抗肿瘤活性而被广泛应用的鬼臼毒素衍生物,被重新开发用于管理COVID-19患者的细胞因子风暴并发症。这一发现开辟了鬼臼毒素及其衍生物新的开发潜力,进一步研究鬼臼毒素及其衍生物的药理学和毒理学机制对于新药的开发和现有药物新用途的研究具有重要意义。由于多靶点参与多种疾病的可能性,基于人工智能和机器学习方法的组学和算法的大型数据库的出现为鬼臼毒素及其衍生物治疗更多疾病提供可能^[101-102]。中药源性药物的不良反应问题阻碍了中药产业的发展,系统的中药安全性评价体系的建立迫在眉睫。近年来本课题组基于毒理证据链新方法,对鬼臼毒素的毒性机制进行了深入探讨,为相应的治疗干预提供参考^[103-105]。未来随着研究方法的进步,鬼臼毒素及其衍生物分子机制将会得到更为彻底地阐明,为鬼臼类药物的重新定位和高效挖掘提供技术支持。

参考文献

- 孟振, 姚婷婷, 赵巍, 等. 鬼臼毒素及其衍生物生物合成研究进展. *生物工程学报*, 2021, 37(6):2026-2038.
- 杨显志, 邵华, 张玲琪, 等. 鬼臼毒素资源研究现状. *中草药*, 2001, 32(11):1042-1044.
- Motyka S, Jaferník K, Ekiert H, *et al.* Podophyllotoxin and its derivatives: Potential anticancer agents of natural origin in cancer chemotherapy. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158:114145.
- Fan H Y, Zhu Z L, Xian H C, *et al.* Insight into the molecular mechanism of podophyllotoxin derivatives as anticancer drugs. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:709075.
- 刘松伟. 载鬼臼毒素纳米胶束制备工艺的研究. 开封: 河南大学硕士学位论文, 2019.
- 陈洁君, 赵长琦. 鬼臼毒素药源植物及其资源. *生物学通报*, 2013, 48(5):3-7.
- Shah Z, Gohar U F, Jamshed I, *et al.* Podophyllotoxin: History, recent advances and future prospects. *Biomolecules*, 2021, 11(4):603.
- 尚明英, 徐国钧, 徐璐珊, 等. HPLC法测定鬼臼类生药中鬼臼木脂素的含量. *中国药科大学学报*, 1996, 4:30-33.
- Shi R J, Fan H Y, Yu X H, *et al.* Advances of podophyllotoxin and its derivatives: Patterns and mechanisms. *Biochem Pharmacol*, 2022, 200:115039.
- Xu Y Q, He Z H, Chen L, *et al.* Podophyllotoxin derivatives targeting tubulin: An update (2017-2022). *Drug Discov Today*, 2023, 28(8):103640.
- Yu X, Che Z P, Xu H. Recent advances in the chemistry and biology of podophyllotoxins. *Chemistry*, 2017, 23(19):4467-4526.
- Strus P, Borensztejn K, Szczepankiewicz A A, *et al.* Novel podophyllotoxin and benzothiazole derivative induces transitional morphological and functional changes in HaCaT cells. *Toxicol In Vitro*, 2021, 73:105144.
- Gordaliza M, García P A, Miguel del Corral J M, *et al.* Podophyllotoxin: Distribution, sources, applications and new cytotoxic derivatives. *Toxicon*, 2004, 44(4):441-459.
- Bailly C. Etoposide: A rider on the cytokine storm. *Cytokine*, 2023, 168:156234.
- Galateanu B, Pușcașu A I, Tîrcol S A, *et al.* Allergy in cancer care: Antineoplastic therapy-induced hypersensitivity reactions. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4):3886.
- Cai D S, Lou S Y, Huo S, *et al.* Synthesis and biological activity evaluation of podophyllotoxin-linked bile acid derivatives as potential anti-liver cancer agents. *Bioorg Chem*, 2022, 128:106066.
- Kumar D, Rajagopal M, Akowuah G A, *et al.* Aryltetralin-type lignan of *Podophyllum*: A comprehensive review. *The Natural Products Journal*, 2022, 12(5):19-28.
- 陈士云, 侯高生. 植物细胞培养生产抗癌药物研究进展. *天然产物研究与开发*, 1993, 5(1):61-65.
- Zhao W, Cong Y, Li H M, *et al.* Challenges and potential for improving the druggability of podophyllotoxin-derived drugs in cancer chemotherapy. *Nat Prod Rep*, 2021, 38(3):470-488.
- 冯国宣. 抗癌植物资源与天然产物研究. *湖北民族学院学报(自然科学版)*, 2001, 19(3):26-32.
- 高蓉, 田暄, 张兴, 等. 鬼臼毒素类生物活性物质的研究概况. *农药学报*, 2000, 2(1):1-6.
- Kamal A, Ali Hussaini S M, Rahim A, *et al.* Podophyllotoxin derivatives: A patent review (2012-2014). *Expert Opin Ther Pat*, 2015, 25(9):1025-1034.
- 李寅. 合成生物制造. *生物工程学报*, 2022, 38(4):1267-1294.
- Federolf K, Alfermann A W, Fuss E. Aryltetralin-lignan formation in two different cell suspension cultures of *Linum album*: Deoxypodophyllotoxin 6-hydroxylase, a key enzyme for the formation of 6-methoxypodophyllotoxin. *Phytochemistry*, 2007, 68(10):1397-1406.
- Marques J V, Kim K W, Lee C, *et al.* Next generation sequencing in predicting gene function in podophyllotoxin biosynthesis. *J Biol Chem*, 2013, 288(1):466-479.
- Lau W, Sattely E S. Six enzymes from mayapple that complete the biosynthetic pathway to the etoposide aglycone. *Science*, 2015, 349(6253):1224-1228.
- Decembrino D, Raffaele A, Knöfel R, *et al.* Synthesis of (-)-deoxypodophyllotoxin and (-)-epipodophyllotoxin via a multi-enzyme cascade in *E. coli*. *Microb Cell Fact*, 2021, 20(1):183.
- Yousefzadi M, Sharifi M, Behmanesh M, *et al.* The effect of light on gene expression and podophyllotoxin biosynthesis in *Linum album* cell culture. *Plant Physiol Biochem*, 2012, 56:41-46.
- Yang L, Sun P, Li MF. Chilling temperature stimulates growth, gene over-expression and podophyllotoxin biosynthesis in *Podophyllum hexandrum* Royle. *Plant Physiol Biochem*, 2016, 107:197-203.
- Chattopadhyay S, Mehra R, Srivastava A, *et al.* Effect of major nutrients on podophyllotoxin production in *Podophyllum hexandrum* suspension cultures. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2003, 60(5):541-546.
- Li MF, Li W, Yang DL, *et al.* Relationship between podophyllotoxin accumulation and soil nutrients and the influence of Fe²⁺ and Mn²⁺ on podophyllotoxin biosynthesis in *Podophyllum hexandrum* tissue culture. *Plant Physiol Biochem*, 2013, 71:96-102.
- Alam M A, Naik P K. Impact of soil nutrients and environmental factors on podophyllotoxin content among 28 *Podophyllum Hexandrum* Populations of northwestern Himalayan region using linear and nonlinear approaches. *Commun Soil Sci Plan*, 2009, 40(15-16):2485-2504.
- Schultz B J, Kim S Y, Lau W, *et al.* Total biosynthesis for milligram-scale production of etoposide intermediates in a plant chassis. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(49):19231-19235.
- Chen Z, Sun X, Li Y, *et al.* Metabolic engineering of *Escherichia coli* for microbial synthesis of monolignols. *Metab Eng*, 2017, 39:102-109.
- Jansen F, Gillessen B, Mueller F, *et al.* Metabolic engineering for p-coumaryl alcohol production in *Escherichia coli* by introducing an

- artificial phenylpropanoid pathway. *Biotechnol Appl Biochem*, 2014, 61(6):646–654.
- 36 Kuo H J, Wei Z Y, Lu P C, *et al.* Bioconversion of pinoresinol into matairesinol by use of recombinant *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol*, 2014, 80(9):2687–2692.
- 37 Rodriguez A, Kildegaard K R, Li M, *et al.* Establishment of a yeast platform strain for production of *p*-coumaric acid through metabolic engineering of aromatic amino acid biosynthesis. *Metab Eng*, 2015, 31: 181–188.
- 38 Zhang K C, Sawaya M R, Eisenberg D S, *et al.* Expanding metabolism for biosynthesis of nonnatural alcohols. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(52):20653–20658.
- 39 Wu Y M, Zhang H B, Zhao Y H, *et al.* A new and efficient strategy for the synthesis of podophyllotoxin and its analogues. *Org Lett*, 2007, 9(7): 1199–1202.
- 40 Stadler D, Bach T. Concise stereoselective synthesis of (–) – podophyllotoxin by an intermolecular iron (III) –catalyzed Friedel–Crafts alkylation. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2008, 47(39):7557–7559.
- 41 Abrams J N, Qi Z, Ghiviriga I, *et al.* Palladium(II) –catalyzed enyne cyclization strategies toward the podophyllotoxin ring system. *Tetrahedron*, 2012, 68(2):423–428.
- 42 Puri S C, Nazir A, Chawla R, *et al.* The endophytic fungus *Trametes hirsuta* as a novel alternative source of podophyllotoxin and related aryl tetralin lignans. *J Biotechnol*, 2006, 122(4):494–510.
- 43 Kour A, Shawl A S, Rehman S, *et al.* Isolation and identification of an endophytic strain of *Fusarium oxysporum* producing podophyllotoxin from *Juniperus recurva*. *World J Microb Biot*, 2008, 24(7):1115–1121.
- 44 Nadeem M. *Fusarium solani*, P1, a new endophytic podophyllotoxin–producing fungus from roots of *Podophyllum hexandrum*. *Afr J Microbiol Res*, 2012, 6(10):2493–2499.
- 45 王炼, 吴迪, 周景文. 木脂素的生物合成及其微生物法生产的研究进展. *化工学报*, 2021, 72(1):320–333.
- 46 毕慧萍, 刘晓楠, 李清艳, 等. 植物天然产物微生物重组合成研究进展. *生物工程学报*, 2022, 38(11):4263–4282.
- 47 Tang Y J, Li Y, Zhong J J. Novel biotransformation process of podophyllotoxin to produce podophyllinic acid and picropodophyllotoxin by *Pseudomonas aeruginosa* CCTCC AB93066. Part I: Process development. *Bioprocess Biosyst Eng*, 2009, 32(5):663–671.
- 48 Tang Y J, Xu X L, Zhong J J. A novel biotransformation process of 4'–demethylepipodophyllotoxin to 4'–demethylepipodophyllinic acid by *Bacillus fusiformis* CICC 20463. *Process Biochem*, 2009, 44(5):572–577.
- 49 Tang Y J, Zhao W, Li H M. Novel tandem biotransformation process for the biosynthesis of a novel compound, 4–(2, 3, 5, 6–tetramethylpyrazine–1)–4'–demethylepipodophyllotoxin. *Appl Environ Microbiol*, 2011, 77(9): 3023–3034.
- 50 Guo H Z, Guo D A, Fei X Y, *et al.* Biotransformation of podophyllotoxin to picropodophyllin by microbes. *J Asian Nat Prod Res*, 1998, 1(2):99–102.
- 51 López–Pérez J L, del Olmo E, de Pascual–Teresa B, *et al.* Synthesis and cytotoxicity of hydrophobic esters of podophyllotoxins. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14(5):1283–1286.
- 52 徐子莹, 燕华玲. 尖锐湿疣的治疗进展. *临床医学进展*, 2023, 13(4): 6021–6029.
- 53 车雅敏, 张海萍, 郑和义, 等. 0.5% 鬼臼毒素溶液治疗尖锐湿疣多中心临床观察. *临床皮肤科杂志*, 2008, 37(6):399–400.
- 54 姚莉韵, 王丽平. 八角莲水溶性有效成分的分离与抗病毒活性的测定. *上海第二医科大学学报*, 1999, 19(3):234–237.
- 55 Nishiyama Y, Fujioka H, Tsurumi T, *et al.* Effects of the epipodophyllotoxin VP–16–213 on *Herpes simplex* virus type 2 replication. *J Gen Virol*, 1987, 68(3):913–918.
- 56 Damayanthi Y, Lown J W. Podophyllotoxins: Current status and recent developments. *Curr Med Chem*, 1998, 5(3):205–252.
- 57 王耿焕, 沈和平, 金成胜, 等. 鬼臼毒素聚合物胶团对人胶质瘤细胞的抑制作用. *中国现代应用药学*, 2016, 33(10):1248–1251.
- 58 张晓云, 倪京满, 乔华. 鬼臼毒素纳米脂质体抗肿瘤作用的研究. *中国中药杂志*, 2006, 31(2):148–150.
- 59 Ou K Y, Kang Y, Chen L, *et al.* H₂O₂–responsive nano–prodrug for podophyllotoxin delivery. *Biomater Sci*, 2019, 7(6):2491–2498.
- 60 魏兴, 王春江, 曹波, 等. 鬼臼毒素衍生物SQW–76诱导人骨肉瘤细胞凋亡及其机制. *包头医学院学报*, 2016, 32(7):1–5.
- 61 Shu J F, Wang X F, Yang X J, *et al.* ATM inhibitor KU60019 synergistically sensitizes lung cancer cells to topoisomerase II poisons by multiple mechanisms. *Sci Rep*, 2023, 13:882.
- 62 Wu J J, Duan L L, Zhang L, *et al.* Fotemustine, teniposide and dexamethasone versus high–dose methotrexate plus cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: A randomised phase 2 trial. *J Neurooncol*, 2018, 140(2):427–434.
- 63 Zi C T, Yang L, Kong Q H, *et al.* Glucoside derivatives of podophyllotoxin: Synthesis, physicochemical properties, and cytotoxicity. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13:3683–3692.
- 64 Nkrakalaya B, Ramaiah C K. Antiviral, anticancer and hypotensive potential of diphyllin glycosides and their mechanisms of action. *Mini Rev Med Chem*, 2022, 22(13):1752–1771.
- 65 Kwak A W, Yoon G, Lee M H, *et al.* Picropodophyllotoxin, an epimer of podophyllotoxin, causes apoptosis of human esophageal squamous cell carcinoma cells through ROS–mediated JNK/P38 MAPK pathways. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13):4640.
- 66 Bu F, Zhang J, Shuai W, *et al.* Repurposing drugs in autophagy for the treatment of cancer: From bench to bedside. *Drug Discov Today*, 2022, 27(7):1815–1831.
- 67 Lerndal T, Svensson B. A clinical study of CPH 82 vs methotrexate in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2000, 39(3):316–320.
- 68 Gordaliza M, Faircloth G T, Castro M A, *et al.* Immunosuppressive cyclolignans. *J Med Chem*, 1996, 39(14):2865–2868.
- 69 Al–Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13:27–49.
- 70 李齐, 江惟苏, 白思. 鬼臼毒素酊辅助治疗尖锐湿疣的效果及对复发率的影响. *皮肤病与性病*, 2019, 41(2):212–213.

- 71 陈有根, 张丽芳, 刘育辰, 等. 桃儿七化学成分和细胞毒性研究. 中草药, 2010, 41(10):1619-1622.
- 72 田丹丽, 梁春坡, 陈虹. 鬼臼毒素衍生物的合成及细胞毒活性研究. 中草药, 2019, 50(18):4281-4287.
- 73 Parthasarathy U, Martinelli R, Vollmann E H, *et al.* The impact of DAMP-mediated inflammation in severe COVID-19 and related disorders. *Biochemical Pharmacology*, 2022, 195:114847.
- 74 Miao Y, Fan L, Li J Y. Potential treatments for COVID-19 related cytokine storm-beyond corticosteroids. *Front Immunol*, 2020, 11:1445.
- 75 李珂, 陈家欣, 曾志辉, 等. 天然源芳基萘内酯型木脂素农药活性研究进展. 中国植保导刊, 2022, 42(7):26-33.
- 76 王保德, 殷梦龙, 宋国强, 等. 青蒿素及其类似的¹³CNMR研究. 化学学报, 1986, 44(8):834-838.
- 77 于萍, 陈吉炎, 陈师西, 等. 口服鬼臼类中药中毒46例分析. 医药导报, 2010, 29(11):1518-1520.
- 78 高省, 于建云, 高静, 等. 鬼臼类中药中毒的服药原因与临床救治. 河南中医, 2016, 36(1):161-162.
- 79 应春燕, 钟成. 八角莲中毒机理探讨. 广东药学, 1997, 7(3):43.
- 80 金钟大, 袁静. 误饮八角莲药酒致中毒性脑病1例. 中国中药杂志, 2003, 28(5):477.
- 81 陈吉炎, 杨永森, 徐丽芳, 等. 江边一碗水中毒2例. 医药导报, 2007, 26(5):563-565.
- 82 刘克英, 陈平. 鬼臼中毒1例. 中华内科杂志, 1998, 37(4):249.
- 83 沈保安, 刘荣禄. 现代中药鉴定手册. 北京: 中国中医药出版社, 2001:871-873.
- 84 夏丽英. 现代中药毒理学. 天津: 天津科技翻译出版社, 2005: 556-557.
- 85 Chang L W, Yang C M, Chen C F, *et al.* Experimental podophyllotoxin (Bajiaolian) poisoning: I. *Effects on the nervous system*. *Biomed Environ Sci*, 1992, 5(4):283-292.
- 86 尚明英, 徐璐珊, 李萍, 等. 鬼臼类中药及其木脂素类成分的药效学研究. 中草药, 2002, 33(8):722-724.
- 87 孙乐栋, 周再高, 曾抗. 鬼臼毒素脂质体软膏治疗外耳道尖锐湿疣1例. 中国麻风皮肤病杂志, 2004, 20(3):295.
- 88 Wan X M, Min Y Z, Bludau H, *et al.* Drug combination synergy in worm-like polymeric micelles improves treatment outcome for small cell and non-small cell lung cancer. *ACS Nano*, 2018, 12(3):2426-2439.
- 89 Zhang M, C T 4th Hagan, Foley H, *et al.* Co-delivery of etoposide and cisplatin in dual-drug loaded nanoparticles synergistically improves chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer models. *Acta Biomater*, 2021, 124:327-335.
- 90 Wen J, Liu F, Tao B, *et al.* GSH-responsive anti-mitotic cell penetrating peptide-linked podophyllotoxin conjugate for improving water solubility and targeted synergistic drug delivery. *Bioorg Med Chem Lett*, 2019, 29(8):1019-1022.
- 91 Kara G, Calin G A, Ozpolat B. RNAi-based therapeutics and tumor targeted delivery in cancer. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 182:114113.
- 92 Mei H, Cai S S, Huang D, *et al.* Carrier-free nanodrugs with efficient drug delivery and release for cancer therapy: From intrinsic physicochemical properties to external modification. *Bioact Mater*, 2021, 8:220-240.
- 93 Jenning V, Gysler A, Schäfer-Korting M, *et al.* Vitamin A loaded solid lipid nanoparticles for topical use: Occlusive properties and drug targeting to the upper skin. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, 49(3): 211-218.
- 94 张敏, 曾抗, 李国锋, 等. 鬼臼毒素-固体脂质纳米粒与鬼臼毒素酞经皮外用的安全性比较. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(1):103-107.
- 95 张静, 韩凯, 王春慧, 等. 鬼臼毒素纳米脂质载体的靶向分布. 南方医科大学学报, 2016, 36(9):1237-1241.
- 96 江中洪, 曾抗, 李国锋, 等. 鬼臼毒素纳米脂质载体的制备及质量考察. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(6):1039-1042.
- 97 于燕燕, 赵继会, 冯年平, 等. 鬼臼毒素醇质体的体外经皮渗透特性研究. 中草药, 2012, 43(1):74-77.
- 98 种树彬, 王小婕, 陈如大, 等. 鬼臼毒素二元醇质体体外抗宫颈HPV感染的研究. 中国实用医药, 2017, 12(1):1-4.
- 99 叶少杰, 秦嘉豪, 路斯博, 等. 天然产物的合成生物学研究. 科学, 2022, 74(2):40-44.
- 100 李慧敏, 贾斌, 李霞, 等. 合成芳香族化合物的酵母底盘改造策略. 中国生物工程杂志, 2022, 42(10):80-92.
- 101 Gupta R, Srivastava D, Sahu M, *et al.* Artificial intelligence to deep learning: Machine intelligence approach for drug discovery. *Mol Divers*, 2021, 25(3):1315-1360.
- 102 Kabir A, Muth A. Polypharmacology: The science of multi-targeting molecules. *Pharmacol Res*, 2022, 176:106055.
- 103 Kong J, Kui H, Tian Y, *et al.* Nephrotoxicity assessment of podophyllotoxin-induced rats by regulating PI3K/Akt/mTOR-Nrf2/HO1 pathway in view of toxicological evidence chain (TEC) concept. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 264: 115392.
- 104 Kong J, He T, Liu C, *et al.* Multi modular toxicity assessment of nephrotoxicity in podophyllotoxin exposure rats on account of toxicological evidence chain (TEC) concept. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 231: 113157.
- 105 Duan J, Sun J, Jiang T, *et al.* Podophyllotoxin-mediated neurotoxicity via the microbiota-gut-brain axis in SD rats based on the toxicological evidence chain (TEC) concept. *Sci Total Environ*, 2024, 907: 168106.

Research Status of Biosynthesis and Pharmacological Effects of Podophyllotoxin Drugs

Guo Yuanhui¹, Shen Baixuan¹, Han Shuang², Li Jingjing³, Duan Jiajia⁴, Liu Chuanxin¹

(1. Endocrine and Metabolic Disease Center, First Affiliated Hospital, College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Rare Disease Laboratory of Henan, Luoyang 471003, China ;2. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China ;3. Clinical Medical College of Henan University of Science and Technology, Obstetrics and Gynecology Department of the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China ;4. Clinical Medical College of Henan University of Science and Technology, Clinical Laboratory Department of the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China)

Abstract: Objective This paper summarizes the research progress of biosynthesis and pharmacological effects of podophyllotoxin drugs, in order to provide reference for the wide application of these drugs. Methods The plant source, chemical structure, action mechanism and synthesis pathway of podophyllotoxin drugs were summarized. The pharmacological and toxicological characteristics and mechanisms of these drugs were discussed, and the research progress of new dosage forms of podophyllotoxin drugs was reviewed. Results Podophyllotoxin and its derivatives are important chemical constituents in the plants of the podophyllum, such as *Dyosma versipellis*, *Diphylleia sinensis*, *Sinopodophyllum hexandrum*. This kind of drug has few natural sources and can be artificially produced through chemical and biosynthetic pathways. Podophyllotoxin drugs have pharmacological effects such as anti-inflammatory, anti-tumor and anti-virus, but their toxic effects need to be paid attention to. Drugs can be transported by carriers to reduce toxicity and increase effect. Conclusion Podophyllotoxin drugs have broad clinical application prospects, and will be further studied and applied in the fields of anti-inflammatory, anti-tumor and anti-virus in the future.

Keywords: Podophyllotoxin, Podophyllotoxin drugs, Artificial synthesis, Pharmacological effects, Toxicological effects, New dosage form of podophyllotoxin

(责任编辑: 刘玥辰)