

· 综 述 ·

微生物来源抗肿瘤药物的研究进展

魏艳红, 尧晨光 综述, 奚彩丽, 胡康洪 审校

湖北工业大学中德生物医学中心 发酵工程湖北省协同创新中心 湖北 武汉 430068

摘要: 自然界拥有丰富的微生物资源,可产生多种天然产物。许多产物含有抗肿瘤的活性成分,包括不同的结构类型:蛋白类、多糖类、萜环类、有机酸酯类、萜类、生物碱类、大环内酯类及烯二炔类等,已有多种天然产物开发为药物应用于临床。本文就来源于陆地微生物、海洋微生物及共生微生物抗肿瘤药物的种类,微生物来源抗肿瘤药物面临的挑战和应对策略及其优势和发展前景等方面作一综述。

关键词: 微生物;天然产物;抗肿瘤药

中图分类号: R979.1+4 文献标识码: A 文章编号: 1004-5503(2017)03-0329-06

DOI:10.13200/j.cnki.cjb.001697

Progress in research on anticancer drugs derived from microorganisms

WEI Yan-hong, YAO Chen-guang, XI Cai-li, HU Kang-hong

*Sino-Germany Biomedical Center, Hubei University of Technology, Hubei Collaborative Innovation**Center for Industrial Fermentation, Wuhan 430068, Hubei Province, China**Corresponding author: HU Kang-hong, E-mail: hukh@mail.hbut.edu.cn*

Abstract: The extremely rich microorganisms in the world contain numerous natural products with different chemical structures, such as proteins, polysaccharides, anthracyclines, organic acid esters, terpenes, alkaloids, macrolides and enediynes, many of which show anti-tumor effects and have been developed as anti-cancer drugs already used in clinical trial. In this paper, the taxonomy of anti-cancer agents derived from terrestrial, marine and symbiotic microorganisms, challenge and relevant strategies in development as well as advantages and prospects of anti-cancer drugs derived from microorganisms.

Key words: Microorganism; Natural products; Anti-tumor drug

恶性肿瘤是严重威胁人类健康的常见病和多发病,在中国乃至全球范围内已上升为导致人类死亡的重要因素之一,因此,寻找有效的抗肿瘤药物与方法是全球的研究热点。

研究表明,在癌症化疗药物中约 50%是直接来源于天然产物或其衍生物^[1]。地球上有着极其丰富的微生物资源,其多种代谢产物是新型抗肿瘤药物活性成分的重要来源,越来越多的学者开始从微生物领域寻找有效的抗肿瘤药物。源自微生物的抗肿瘤成分包括多种结构类型:蛋白类、多糖类、萜环类、有机酸酯类、萜类、生物碱类、大环内酯类及烯二炔类等,这些丰富多样的化合物中已有多种应用于临床,在癌症治疗药物领域中占有不可取代的地位。本文就近年微生物来源天然抗肿瘤药物的研究及应用进展作一综述。

1 微生物来源抗肿瘤药物的种类

来源于微生物的抗肿瘤药物来源极为广泛,包括陆生微生物、海洋微生物及共生微生物等。研究者从这些微生物中提取到了不同类型的抗肿瘤活性物质,许多已应用于临床,取得了显著效果。

1.1 来源于陆生微生物的抗肿瘤药物

1.1.1 放线菌 放线菌与人类的生产和生活密切相关,目前广泛应用的抗生素中约 70%是放线菌产生的,临床常用的抗癌抗生素主要也来源于放线菌属。研究发现,来源于放线菌的抗肿瘤物质主要有以下几类:①萜环类抗生素(anthracycline antibiotics),是临床最常用的抗肿瘤抗生素之一,如柔红霉素(daunorubicin)及其衍生的阿霉素(doxorubicin, Dox; adriamycin, ADM)。阿霉素最初由意大利 Farm Italia 研究所从波塞链霉菌表灰变种(*Streptomyces peuceitius var. caesioides*)的培养液中提取,其抗癌谱广,治疗指数较高,主要用于乳腺癌的治疗^[2],其作用机制是阻碍 DNA 和 RNA 的生物合成。阿霉素的衍生物,

基金项目:国家自然科学基金青年项目(31400153) 湖北省自然科学基金重点项目(2014CFA075)。

通讯作者:胡康洪 E-mail: hukh@mail.hbut.edu.cn

如表阿霉素(epirubicin) 去甲氧柔红霉素(idarubicin), 吡柔比星(pirubicin)和戊柔比星(valrubicin), 也已被批准用于临床。②糖肽类抗生素(glycopeptide antibiotics) 其代表药物有博莱霉素(bleomycins)^[3], 从轮枝链霉菌(*S. verticillus*)中提取得到, 临床上使用的基本均是 bleomycins A2 和 B2。目前该药在 80 多个国家广泛使用, 已成为肿瘤治疗的基本药物。

还有一类烷化剂抗肿瘤药, 如放线菌素 D(actinomycin) 别名更生霉素, 是链霉菌属和小单孢菌属产生的一类含有发色基团的抗肿瘤抗生素, 临床上主要用于治疗肾母细胞瘤、睾丸肿瘤及横纹肌瘤。丝裂霉素 C(mitomycin C, 又名自力霉素) 是从头状链霉菌(*S. caepitosus*) 的培养液中提取的一种抗肿瘤抗生素, 抗癌谱较广, 见效快, 但毒性较大, 其作用机制主要是烷化作用, 抑制 DNA 的复制, 同时还可引起 DNA 单链断裂, 高浓度时对 RNA 亦有抑制作用。

放线菌来源的抗肿瘤药还有生物碱吲哚咪唑类化合物(indolocarboxazoles), 该类化合物及其衍生物如十字孢碱(staurosporine, ST)、NB-506、蝴蝶霉素(rebeccamycin)、ED-110 等, 存在广泛的抗肿瘤作用靶点, 包括多种与细胞周期有关的激酶、拓扑异构酶及与肿瘤细胞生长或凋亡相关的酶等, 其中十字孢碱是蛋白激酶 C 抑制剂, 具有较强的抗肿瘤活性。在拟诺卡菌属(*nocardiosis*) 中还发现了一系列衍生物, 包括 Becatecarin (NSC 655649)、CEP-701, Edotecarin(J-107088)、Midostaurin(PKC412)及 UCN01, 正发展成为抗肿瘤药物^[48]。

烯二炔类抗肿瘤抗生素卡奇霉素 calicheamicin (CLM), 由于其具有烯二炔环这一独特结构及较强的抗肿瘤活性而备受关注^[9], 另外, 还有糖基化蒽酮类如光神霉素(mithramycin), 可用于治疗睾丸胚胎细胞癌。spicamycins 是来自白色链霉菌(*S. alanosinicus*) 的一种具有抗肿瘤活性的核苷类抗生素, 目前其抗肿瘤细胞增殖机制未明确, 初步报道是抑制蛋白质合成^[10]。

另外, 雷帕霉素(rapamycin)和格尔德霉素(geldanamycin)均是吸水链霉菌(*S. hygroscopicus*) 的产物, 具有显著的抗肿瘤活性, 可能成为新型的化疗药物。格尔德霉素衍生物, 以 17-丙烯胺-17-去甲氧格尔德霉素(17-AAG)为代表, 同样具有强抑制肿瘤活性, 通过结合热激蛋白 HSP90, 促进与肿瘤细胞存活和增殖相关蛋白降解^[11]。曲古霉素(trichostatin)也是吸水链霉菌(*S. hygroscopicus*) 的一种代谢产物, 其类似物 LAQ-824, Belinostat(PXD-101)已证明具有对

肿瘤细胞的抑制活性, 通过抑制组蛋白去乙酰化酶(HDAC)引起肿瘤细胞的分化和凋亡, 目前, Belinostat 已进入二期临床^[12]。临床使用的链脲菌素(streptozocin)和脱氧柯福霉素(deoxycoformycin)这两种活性物质也来源于放线菌(种属)的发酵产物。

1.1.2 细菌 许多细菌代谢产物可有效抑制肿瘤细胞生长, Shiom 等首次发现发酵酸乳中乳酸菌产生的胞外多糖 EPS 具有抗肿瘤活性, 另外, 乳酸杆菌代谢物中的有机酸可通过影响机体内环境从而提高机体免疫, 发挥抗肿瘤作用。

埃博霉素(epothilone)是由黏细菌(myxobacteria) 纤维素堆囊菌(*Sorangium cellulosum*) 分泌的一种大环内酯类抗肿瘤药物, 活性物质为 epothilones A 和 B。该药物具有类似著名抗肿瘤药物紫杉醇(taxol) 促微管蛋白聚合的作用机制, 且对多种耐药肿瘤细胞和耐紫杉醇的肿瘤细胞均表现出强大的抗增殖活性, 同时较紫杉醇具有更好的水溶性, 是一种较有发展潜力的抗肿瘤药。目前, 一种半合成类似物 ixabepilone(BMS-247550) 已被美国 FDA 批准用于乳腺癌的治疗, 至少还有 6 种埃博霉素衍生物已进入不同阶段的临床试验^[13]。

据报道, 原囊粘菌属(*Archaeophrya*) DSM6806 产生的生物活性物质 archazolid-A^[14] 和软骨霉状菌(*Cryococcus*) 产生的生物活性物质 chondramides A-D, 对人和动物肿瘤细胞也具有显著抑制作用^[15]。

1.1.3 真菌类 研究者从真菌中分离出大量有益于人类健康的代谢物, 国内外关于真菌代谢物抗肿瘤的研究也屡见报道。

渥曼青霉素(wortmannin)是真菌踝节菌属(*Talaromyces*) 的产物, 通过对 PI3K/Akt 信号传导途径的抑制, 导致细胞凋亡。calphostin C 是从枝孢菌(*Cladosporium sp.*) 孢子中提取的二萜嵌苯醌化合物, 用于治疗各种淋巴白血病、人类胶质瘤、成神经细胞瘤、成胶质细胞瘤等疾病。calphostin C 是蛋白激酶 C(PKC) 的特异抑制剂, 其促凋亡能力不依赖遗传背景、体内恶性潜能及 p53 的存在状态, 在不足以引起凋亡的浓度下, 可提高其他药物对肿瘤细胞凋亡的诱导作用^[16]。

白桦茸(桦褐孔菌 *Inonotus obliquus*) 的活性成分为氧化三萜化合物、生物碱类化合物和桦褐孔菌醇等, 对多种肿瘤细胞有明显的细胞毒作用, 可防止癌细胞的转移和病症复发, 并用于配合恶性肿瘤患者的放、化疗, 增强机体的免疫力, 减轻毒副作用^[17-18]。

2009 年有研究发现, 曲霉菌(*Aspergillus*) 发酵产生的新曲霉酸(neoaspergillilic acid) 对人的多种肿

瘤细胞均有较强的抑制活性,可用于抗肿瘤药物的制备。

1.2 海洋微生物 研究显示,许多海洋微生物抗癌物质并非是单纯的细胞毒性物质,而是能够靶向针对特异性细胞生理生化过程。近年来,研究者已从海洋微生物中分离出许多抗肿瘤药物,其抗肿瘤成分也不同,有些已进入临床试验阶段,具有广阔的应用前景。

目前,已发现大量分离自海洋放线菌的抗肿瘤成分,其中分离自链霉菌 *Streptomyces roseolilacinus* 的小分子物质 streptochlorin 对肿瘤细胞具有选择性的细胞毒性,可用于体内外胆管癌的治疗,是一种较有应用前景的化学治疗剂^[19];分离自海洋放线菌 *salinisporotropica* 的次级代谢产物 salinosporamide A (NPI-0052)是一种具有较强肿瘤细胞毒性的化合物,从发现开始仅用 3 年就进入了多发性骨髓瘤的

期临床试验,该化合物可强烈抑制 20S 蛋白酶 ($IC_{50} = 1.3 \text{ nmol/L}$),其强大的抗肿瘤活性及独特结构引起了学术界和工业界的关注^[20],thiocoraline 是源于海洋小单孢菌(*Micromonospora sp.* L-13-ACM2-092)的具有显著抗肿瘤活性的缩酚肽化合物,可诱导结肠癌细胞的细胞分裂停留在 G1 期,并阻断肿瘤细胞由 S 期向 G2 和 M 期的转变,目前其已进入临床试验阶段^[21]。2011 年,从海洋 *Verrucosipora sp.* 菌株中也分离到 thiocoraline,且发现了 5 个类似物,其中 22'-deoxythiocoraline、thiochondrilline 和 12'-sulfoxythiocoraline 对肺癌细胞系 A549 具有较强的抑制活性^[22]。

膜海鞘素(didemmins)是从被囊动物膜海鞘科中分离出的脂肽类环状缩肽,经分离精制获得膜海鞘素 A、B、C,具有抗肿瘤和抗病毒作用。有报道表明,在可培养的海洋细菌 *Tistrella mobilis* YIT 12409 中也可分离获得 didemnin B,其是在美国第一个海洋天然产物进入 期临床试验的化合物^[23]。隐藻素(cryptophycins, arenastatin A)分离于海洋念珠藻属的蓝细菌,是一类具有十六元大环结构特点的缩酚酸肽类天然产物,是 8 种多肽的总称,具有高效细胞毒性及选择性抗肿瘤作用。cryptophycin-1 最初是从念珠藻(*Nostoc sp.* ATCC 53789)中提取,而以其为母体合成的类似物 cryptophycin-52 (LY355703)已进入临床试验。由于神经毒性副作用和功效不足,因此该研究未继续下去,但围绕 cryptophycins 天然产物的相关研究在抗肿瘤领域具有巨大的影响,其不同的类似物陆续被合成,并从中找到了药效更佳的抗肿瘤化合物^[24]。

海洋真菌产生结构独特的次生代谢产物,众多化合物已由于其抗肿瘤活性作为潜在的化疗化合物,但真正发展到临床应用的还较少^[25]。从海洋真菌 *Aspergillus sp.* CNC-139 中获得的化合物 NPI-2350,以其为母体合成的 plinabulin(NPI-2358),是一种选择性的肿瘤血管阻滞剂,用于治疗非小细胞肺癌,且该药已于 2010 年完成了 期临床试验^[26]。Beyond Spring Pharmaceuticals 公司于 2015 年开展了 Plinabulin 用于非小细胞肺癌治疗的 期临床试验。

1.3 共生微生物来源 许多植物来源的抗肿瘤药活性成分是来源于内生植物的真菌。表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)作为一种抗肿瘤成分,其分离自不同种类盾叶鬼臼(*Genus podophyllum*)的根部,是足叶草毒素(podophyllotoxin)的一个异构体,而足叶草毒素被证明是由生植物的真菌产生,作用机制是抑制微管蛋白的聚合。临床活性剂依托泊苷(etoposide)、凡毕复(etopophos)和替尼泊苷(teniposide)则是表鬼臼毒素的半合成衍生物^[27]。喜树碱(camptothecin)是应用在临床的肿瘤化疗药物,最初提取于中国的喜树,后来有报道表明,在藻状菌纲科的内生植物真菌中产生^[28]。源于喜树碱的 3 种半合成物:拓扑替康(topotecan, hycamptin)、依立替康(irinotecan, camptosar, CPT-11)和倍罗替康(belotecan),是临床抗肿瘤活性剂^[29]。紫杉醇用于治疗卵巢癌、乳腺癌和非小细胞肺癌,其最初提取于短叶红豆杉(*taxu-sbrenifoliant*)的树皮中,是获得 FDA 批准的第一个来自天然植物的化学药物,但后期研究表明,紫杉醇也可分离自多种内生植物真菌。

美登素(maytansine)是一种生物碱,对多种肿瘤,如 L-1210、P-388 白血病、S-180、W-256、路易斯肺癌和体外鼻咽癌均有显著疗效。起初被报道分离自卫矛科的几种植物,后期研究表明,该化合物实质为共生细菌合成^[30]。bryostatins 是从海洋生物草苔虫中分离得到的一类大环内酯类化合物,后期研究表明,其是由苔藓虫共生的细菌 *endobugulasertula* 产生^[31]。bryostatins 有近 20 个结构类似物,对肿瘤生长、转移及血管新生均有抑制作用。其中 bryostatins 1 为临床上特殊的抗肿瘤药物,对于白血病患者血液中分离的急性白血病细胞、慢性淋巴细胞及 HL-60 白血病均有明显的诱导分化并抑制生长作用。trabectedin(ecteinascidin 743, ET-743)是从被囊类动物 *Ecteinascidia turbinata* 中分离的天然产物,是由其共生细菌 *Ca Endoecteinascidia frumentensis* 产生的^[32],用于治疗晚期软组织肉瘤,2007 年,European Medicines Agency(EMA)批准其在欧洲首次

上市,后又批准在欧洲和加拿大等地区治疗复发卵巢癌,但由于微生物来源产量极低,irabectedin 主要是通过其类似物 cyanosafraicin B 半合成而来^[33]。

2 微生物来源抗肿瘤药物面临的挑战和应对策略

随着癌症患者的大幅增加,迫切需要有效经济的抗癌药物快速问世。尽管高通量微生物药物筛选的发展取得了巨大突破,但微生物来源药物的开发仍具有一些固有的局限性。

首先,微生物药物的来源受较大限制。由于大多数自然界微生物种群不能在人为实验室条件下培养及自然界许多微生物新物种尚未被发现,这些因素均严重限制了微生物来源药物研究,可通过以下方面进行改造:①改进培养程序。如对于微生物的大规模凝胶包裹的单细胞平行培养技术,模拟原始自然环境条件下使用的“营养稀疏”培养基,允许不同生长速度的微生物可同时、相对无竞争的生长,从而防止快速增长的“微生物野草”的繁茂,有利于发现新的微生物物种^[34];②明确筛选来源。筛选来源于微生物发酵的抗肿瘤药物,需要花费大量的专用物资和时间探索,盲目筛选必然浪费许多时间及精力。因此,依靠现有的知识和经验判断,将着眼点逐步缩小,筛选获得单一、多产和最可靠的天然产物的来源,最大限度地开发抗癌药物;③宏基因组技术在开发难以人为培养的微生物方面应用非常广泛。通过直接提取环境样品中的总 DNA,略去微生物的分离培养步骤,极大扩展了微生物资源的可利用性,增加了发现新型抗肿瘤活性成分的机会。

发展海洋天然产物或特殊来源微生物(如寄生、共生等)药物面临的一个瓶颈是化合物的持续大量生产问题。该问题可通过以下方法来改善:首先,可通过生物合成技术和组合化学的应用等方法实现化合物的全合成,从而实现新型有效化疗药物的生产;其次,可在获得目标药物生物合成基因簇的基础上,通过发酵友好的微生物宿主,实现化合物基因的异源表达^[35]。

在癌症化疗领域,许多微生物来源的天然产物虽具有较强的药效,但其水溶性较低,毒性较强,治疗指数狭窄,这些因素导致许多天然产物无法继续应用,如抗肿瘤药物卡奇霉素 calicheamicin(CLM),较难单独应用于临床。自单克隆抗体技术发展起来以后,CLM 作为一种“弹头”药物备受重视。CLM 由于其相对分子质量小,适合作为单克隆抗体的“弹头”,研究者们将其与多个抗体联接,制成了多种单克隆

抗体偶联药物,其中许多药物已应用于临床^[36-37]。

3 微生物来源抗肿瘤药物的优势及其发展前景

综上所述,微生物来源的天然抗肿瘤药物研究取得了较大成果,具有良好的发展前景。其优势主要体现在以下几个方面:①丰富的天然微生物资源及其代谢产物提供了化学结构多样性和较高的生物效价,必将有大量新的具有抗肿瘤活性化合物被发现;②微生物发酵产生的较多次级代谢产物化学结构独特且复杂,难以人为合成,为新药开发利用提供了唯一且宝贵的来源;③许多微生物代谢产物化合物可直接作为药物使用,这类药物不仅具有潜在的治疗活性,且总是具有临床发展需要的药物代谢动力学属性。如抗肿瘤药物柔红霉素、丝裂霉素和博来霉素来源于微生物的代谢产物,未进行任何化学修饰,同时具有较好的疗效,表明微生物发酵生产类似药物小分子的能力;④微生物具有生长周期短、代谢过程较易控制、菌种易于选育的特点,可通过大规模发酵培养而实现工业化生产。

随着相应的生化培养、分子生物学等新技术的普遍应用和药物作用分子靶点等研究的深入,微生物来源的天然抗肿瘤药物研究必将取得更快的进展。结合目前抗肿瘤药物的研究现状,微生物来源抗肿瘤药物具有以下几个发展方向:①微生物来源的化合物可作为化学支架通过转化和合成生物学技术进行进一步改造,以期产生药效更佳、毒性更低、水溶性更好的新优药物^[38];②以新的作用机理或作用靶点为指导寻找新的活性物质;③加强构效关系研究。如埃博霉素与紫杉醇结构差异较大,却具有相同的作用机理,且可竞争性抑制³H-标记的紫杉醇与微管蛋白的结合。因此,可深入研究二者的构效关系,寻找其药效基团,以此作为指导进行新型药物的设计研究;④充分利用微生物分离纯化的新型技术,如高通量快速筛选技术、天然产物的分离纯化和鉴定一体化技术、联用技术[高压液相色谱(HPLC)联用固相萃取(SPE)、核磁共振(NMR)和质谱(MS)分析]等,大幅提高了微生物来源抗肿瘤药物的筛选鉴定效率;⑤采用构建宏基因组文库的策略筛选新的基因资源及表达新的抗肿瘤活性产物。

参考文献

- [1] NEWMAN D J, CRAGG G M. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010 [J]. J Nat Prod, 2012, 75 (3): 311-335.

- [2] ZHANG Z , YU X , WANG Z , *et al.* Anthracyclines potentiate anti-tumor immunity : a new opportunity for chemioimmunotherapy [J]. *Cancer Lett* , 2015 , 369 (2) : 331-335.
- [3] YU Z , PAUL R , BHATTACHARYA C , *et al.* Structural features facilitating tumor cell targeting and internalization by bleomycin and its disaccharide [J]. *Biochemistry* , 2015 , 54 (19) : 3100-3109.
- [4] SAIF M W , SELLERS S , DIASIO R B , *et al.* A phase I dose-escalation study of edotecarin (J-107088) combined with infusional 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced / metastatic solid tumors [J]. *Anticancer Drugs* , 2010 , 21 (7) : 716-723.
- [5] LANGEVIN A M , BERNSTEIN M , KUHN J G , *et al.* A phase II trial of rebeccamycin analogue (NSC #655649) in children with solid tumors : a Children's Oncology Group study [J]. *Pediatr Blood Cancer* , 2008 , 50 (3) : 577-580.
- [6] STRATI P , KANTARJIAN H , RAVANDI F , *et al.* Phase I / II trial of the combination of midostaurin (PKC412) and 5-azacytidine for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. *Am J Hematol* , 2015 , 90 (4) : 276-281.
- [7] NIE C , LUO Y , ZHAO X , *et al.* Caspase-9 mediates Puma activation in UCN-01-induced apoptosis [J]. *Cell Death Dis* , 2014 , 5 : e1495. doi : 10. 1038 / cddis. 2014. 461.
- [8] MARSHALL J L , KINDLER H , DEEKEN J , *et al.* Phase I trial of orally administered CEP-701 , a novel neurotrophin receptor-linked tyrosine kinase inhibitor [J]. *Invest New Drugs* , 2005 , 23 (1) : 31-37.
- [9] ELLESTAD G A. Structural and conformational features relevant to the anti-tumor activity of calicheamicin γ II [J]. *Chirality* , 2011 , 23 (8) : 660-671.
- [10] MIZUMURA Y. Spicamycin derivative [J]. *Nihon Rinsho* , 2006 , 64 (2) : 322-328.
- [11] YUN I S , LEE M H , RAH D K , *et al.* Heat shock protein 90 inhibitor (17-AAG) induces apoptosis and decreases cell migration / motility of Keloid fibroblasts [J]. *Plast Reconstr Surg* , 2015 , 136 (1) : 44e-53e.
- [12] DIZON D S , DAMSTRUP L , FINKLER N J , *et al.* Phase II activity of belinostat (PXD-101) , carboplatin , and paclitaxel in women with previously treated ovarian cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer* , 2012 , 22 (6) : 979-986.
- [13] BROGDON C F , LEE F Y , CANETTA R M. Development of other microtubule-stabilizer families : the epothilones and their derivatives [J]. *Anticancer Drugs* , 2014 , 25 (5) : 599-609.
- [14] HASSFELD J , FARÈS C , STEINMETZ H , *et al.* Stereochemical determination of Archazolid A and B , highly potent vascular-type ATPase inhibitors from the *Myxobacterium archazolidum* *gephyra* [J]. *Org Lett* , 2006 , 8 (21) : 4751-4754.
- [15] MENHOFER M H , BARTEL D , LIEBL J , *et al.* In vitro and in vivo characterization of the actin polymerizing compound chondramide as an angiogenic inhibitor [J]. *Cardiovasc Res* , 2014 , 104 (2) : 303-314.
- [16] OLIVO M , ALI-SEYED M. Apoptosis signalling mechanisms in human cancer cells induced by Calphostin-PDT [J]. *Int J Oncol* , 2007 , 30 (3) : 537-548.
- [17] ZHAO F , MAI Q , MA J , *et al.* Triterpenoids from *Inonotus obliquus* and their antitumor activities [J]. *Fitoterapia* , 2015 , 101 (1) : 34-40.
- [18] GLAMOCLJICA J , CIRIC A , NIKOLIC M , *et al.* Chemical characterization and biological activity of Chaga (*Inonotus obliquus*) , a medicinal "mushroom" [J]. *J Ethnopharmacol* , 2015 , 162 (1) : 323-332.
- [19] KWAK T W , SHIN H J , JEONG Y I , *et al.* Anticancer activity of streptochlorin , a novel antineoplastic agent , in cholangiocarcinoma [J]. *Drug Des Devel Ther* , 2015 , 9(4) : 2201-2214.
- [20] GULDER T A , MOORE B S. Salinosporamide natural products : Potent 20 S proteasome inhibitors as promising cancer chemotherapeutics [J]. *Angew Chem Int Ed Engl* , 2010 , 49 (49) : 9346-9367.
- [21] SINGH R , SHARMA M , JOSHI P , *et al.* Clinical status of anti-cancer agents derived from marine sources [J]. *Anticancer Agents Med Chem* , 2008 , 8 (6) : 603-617.
- [22] WYCHE T P , HOU Y , BRAUN D , *et al.* First natural analogs of the cytotoxic thiodipeptide thiocoraline A from a marine *Verrucosipora* sp [J]. *J Org Chem* , 2011 , 76(16) : 6542-6547.
- [23] TSUKIMOTO M , NAGAOKA M , SHISHIDO Y , *et al.* Bacterial production of the tunicate-derived antitumor cyclic peptide didemnin B [J]. *J Nat Prod* , 2011 , 74 (11) : 2329-2331.
- [24] WEIß C , BOGNER T , SAMMET B , *et al.* Total synthesis and biological evaluation of fluorinated cryptophycins [J]. *Beilstein J Org Chem* , 2012 , 8 (11) : 2060-2066.
- [25] GOMES N G , LEFRANC F , KIJOA A , *et al.* Can some marine-derived fungal metabolites become actual anticancer agents [J]. *Mar Drugs* , 2015 , 13 (6) : 3950-3991.
- [26] MITA M M , SPEAR M A , YEE L K , *et al.* Phase 1 first-in-human trial of the vascular disrupting agent plinabulin (NPI-2358) in patients with solid tumors or lymphomas [J]. *Clin Cancer Res* , 2010 , 16 (23) : 5892-5899.
- [27] GUERRERO E , ABAD A , MONTENEGRO G , *et al.* Analgesic and anti-inflammatory activity of podophyllotoxin derivatives [J]. *Pharm Biol* , 2013 , 51 (5) : 566-572.

- [28] PU X, QU X, CHEN F, *et al.* Camptothecin-producing endophytic fungus *Trichoderma atroviride* LY357: isolation, identification, and fermentation conditions optimization for camptothecin production [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2013, 97 (21): 9365-9375.
- [29] LIU Y Q, LI W Q, MORRIS-NATSCHKE S L, *et al.* Perspectives on biologically active camptothecin derivatives [J]. *Med Res Rev*, 2015, 35 (4): 753-789.
- [30] KUSARI S, LAMSHÖFT M, KUSARI P, *et al.* Endophytes are hidden producers of maytansine in *Putterlickia* roots [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77 (12): 2577-2584.
- [31] SUDEK S, LOPANIK N B, WAGGONER L E, *et al.* Identification of the putative bryostatin polyketide synthase gene cluster from "Candidatus *Endobugula sertula*", the uncultivated microbial symbiont of the marine bryozoan *Bugula neritina* [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70 (1): 67-74.
- [32] RATH C M, JANTO B, EARL J, *et al.* Meta-omic characterization of the marine invertebrate microbial consortium that produces the chemotherapeutic natural product ET-743 [J]. *ACS Chem Biol*, 2011, 6 (11): 1244-1256.
- [33] KINGSTON D G. Modern natural products drug discovery and its relevance to biodiversity conservation [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74 (3): 496-511.
- [34] DEDYSH S N. Cultivating uncultured bacteria from northern wetlands: knowledge gained and remaining gaps [J]. *Front Microbiol*, 2011, 2: 184.
- [35] M?LLER R. Biosynthesis and heterologous production of eptitholones [J]. *Fortschr Chem Org Naturst*, 2009, 90 (1): 29-53.
- [36] BROTELLE T, LEMAL R, MOLUCON-CHABROT C, *et al.* Gemtuzumab ozogamicin for treatment of acute myeloid leukemia [J]. *Bull Cancer*, 2014, 101 (2): 211-218.
- [37] BORNSTEIN G G. Antibody drug conjugates: preclinical considerations [J]. *AAPS J*, 2015, 17 (3): 525-534.
- [38] GU J Y, GUI Y S, CHEN L R, *et al.* Use of natural products as chemical library for drug discovery and network pharmacology [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (4): e62839.

收稿日期 2016-05-13 编辑 李靓

(上接第 328 页)

- [26] JAFARZADEH A, MINAEE K, FARSINEJAD A R, *et al.* Evaluation of the circulating levels of IL-12 and IL-33 in patients with breast cancer: influences of the tumor stages and cytokine gene polymorphisms [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2015, 18 (12): 1189-1198.
- [27] SMITH S G, ZAHAROFF D A. Future directions in bladder cancer immunotherapy: towards adaptive immunity [J]. *Immunotherapy*, 2016, 8 (3): 351-365.
- [28] LIU W, CAO Y, FERNÁNDEZ M I, *et al.* Additive antitumor effect of interleukin-12 gene therapy and chemotherapy in the treatment of urothelial bladder cancer in vitro and in vivo [J]. *Int Urol Nephrol*, 2011, 43 (3): 721-727.
- [29] LYNCH J M, BRILES D E, METZGER D W. Increased protection against pneumococcal disease by mucosal administration of conjugate vaccine plus interleukin-12 [J]. *Infect Immun*, 2003, 71 (8): 4780-4788.
- [30] ARULANANDAM B P, LYNCH J M, BRILES D E, *et al.* Intranasal vaccination with pneumococcal surface protein A and interleukin-12 augments antibody-mediated opsonization and protective immunity against *Streptococcus pneumoniae* infection [J]. *Infect Immun*, 2001, 69 (11): 6718-6724.
- [31] WANG F X, YANG B S, MA Y J, *et al.* IL-12, IL-18 gene modulates immune responses induced by HIV-1 envelope nucleic acid vaccine [J]. *Chin J Microbiol Immunol*, 2006, 26 (1): 88-91. (in Chinese)
- 王福祥, 杨宝山, 马英骥, 等. IL-12、IL-18 基因对 HIV-1 外膜蛋白基因疫苗诱导的免疫应答的影响 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2006, 26 (1): 88-91.
- [32] MAETO C, RODRÍGUEZ A M, HOLGADO M P, *et al.* Novel mucosal DNA-MVA HIV vaccination in which DNA-IL-12 plus cholera toxin B subunit (CTB) cooperates to enhance cellular systemic and mucosal genital tract immunity [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (9): e107524. doi: 10.1371/journal.pone.0107524.
- [33] ZENG Z, KONG X, LI F, *et al.* IL-12-based vaccination therapy reverses liver-induced systemic tolerance in a mouse model of hepatitis B virus carrier [J]. *J Immunol*, 2013, 191 (8): 4184-4193.
- [34] XIONG S Q, LIN B L, GAO X, *et al.* IL-12 promotes HBV-specific central memory CD8⁺ T cell responses by PBMCs from chronic hepatitis B virus carriers [J]. *Int Immunopharmacol*, 2007, 7 (5): 578-587.

收稿日期 2016-07-01 编辑 何巍