

· 综述 ·

结合微管蛋白位点的小分子血管阻断剂的研究进展

李 唯, 周 峰, 郑灿辉, 周有骏 (第二军医大学药学院药物化学教研室, 上海 200433)

[摘要] 血管阻断剂(vascular disrupting agents, VDAs)是能选择性损伤肿瘤相关血管的一类抗肿瘤药物。这类药物通过选择性地破坏肿瘤相关血管, 阻断肿瘤组织的氧气和营养物质供应, 造成继发的肿瘤细胞死亡, 从而达到靶向治疗肿瘤的目的。目前已有 10 多个作用于微管蛋白的血管阻断剂进入临床研究, 显示出良好的开发应用前景。本文对目前进入临床研究的 VDAs 进行综述。

[关键词] 微管蛋白; 血管阻断剂; 抗肿瘤; 研究进展

[中图分类号] R915, R962

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2013)06-0401-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.06.001

Progress on microtubulin-site vascular disruption agents

LI Wei, ZHOU Feng, ZHENG Can-hui, ZHOU You-jun (Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Vascular disrupting agents (VDAs) are a novel class of the antitumor agents that selectively damage the established tumor vessel. This kind of agents can selectively damage the tumor vascular, which apply adequate oxygen and nutrient for tumor growth and metabolism, and result in the tumor cell necrosis. In recent years, a number of VDAs that interact with microtubule had been involved in clinical trials, and showed good prospects for development and application, which were summarized in this paper.

[Key words] microtubulin; vascular disrupting agents (VDAs); anticancer

恶性肿瘤是发病率高、病死率高的一类疾病, 严重危害人类的健康和生命。据报道, 2008 年死于癌症的患者达 760 万^[1]。肿瘤的预防和治疗始终是国际医学界最为关注的研究领域。抗肿瘤药物作为目前最主要的治疗肿瘤方法, 广泛应用于临床治疗。但大多数传统的化疗药物属于细胞毒类药物, 存在选择性差、毒副作用大以及易产生耐药性等缺点, 使其临床治疗受到限制。因此, 研究开发高效、低毒、新作用机制及新治疗策略的抗肿瘤药物成为目前医学研究的重要课题, 其中, 肿瘤血管靶向药物研究受到各国研究人员的高度关注。

研究表明, 肿瘤的生长和转移主要依赖于血管。快速增长的实体瘤需要肿瘤血管提供大量的氧气和营养物质。如果没有血管系统提供氧气和营养物质, 实体瘤的增长不会超过 1~2 mm³。因此破坏肿瘤血管, 阻断肿瘤内部的血流, 可以迅速导致肿瘤大面积的坏死^[1-3]。与正常组织血管相比, 肿瘤血管在

组织结构和功能上存在很大差异, 对肿瘤血管靶向药物更加敏感。因此, 肿瘤血管成为抗肿瘤药物设计的重要靶标, 肿瘤血管靶向药物成为新型的抗肿瘤药物。

目前, 肿瘤血管靶向剂(vascular targeting agents, VTAs)主要分为两类: 抗血管生成剂(antiangiogenic agents 或 angiogenesis inhibitors, AIs)和血管阻断剂(vascular disrupting agents, VDAs)。AIs 可干扰新生血管形成从而发挥抗肿瘤治疗作用, 仅适用于早期、无症状的实体肿瘤的预防及治疗, 而对已经形成脉管系统的肿瘤治疗效果较差。与 AIs 相比, VDAs 对于已经具有脉管系统的肿瘤具有显著疗效。VDAs 具有选择性高、毒性低的特点; 尤其是 VDAs 与传统化疗、放疗联合应用, 能够大大增强放疗、化疗的敏感性, 显著提高临床治疗效果。因此, 新型 VDAs 的研究已成为抗肿瘤药物研究的热点。目前已有多个药物进入临床研究, 显示出很好的开发和应用前景。本文对目前已进入临床研究的、作用于微管蛋白的小分子 VDAs 进行综述。

1 小分子血管阻断剂

1.1 CA4P CA4 是从南非一种风车子灌木(Com-

[基金项目] 国家自然科学基金(21172260); 上海市基础研究重点课题(09JC1417500)。

[作者简介] 李 唯(1988-), 男, 硕士研究生。E-mail: slayersID@hotmail.com。

[通讯作者] 周有骏。Tel: (021)81871231, E-mail: zhouyoujun2006@yahoo.com.cn。

bretum cafferum) 中分离出来的高活性抗肿瘤化合物。Pettit 等^[4]设计合成了 CA4 的水溶性磷酸盐前体药物 CA4P (fosbretabulin, 商品名 Zybrestat), 改善了 CA4 的水溶性。药物代谢研究表明, CA4P 在体内能被肿瘤组织中高表达的磷脂化酶水解, 释放出原型药物 CA4, 从而发挥治疗作用。

CA4P 通过与微管蛋白的秋水仙碱活性位点相结合, 导致微管蛋白解聚, 发生内皮细胞形态上的改变(图 1)。内皮细胞形态上的改变可以直接使一些微血管的血流发生阻塞, 还可以使血管渗透性增加、肿瘤组织间液压力升高, 从而阻碍血液的流动。上述现象导致肿瘤局部缺血和坏死³。目前的研究结果表明, CA4P 具有血管阻断作用的同时, 还能介导程序性细胞死亡(PCD)^[5]。

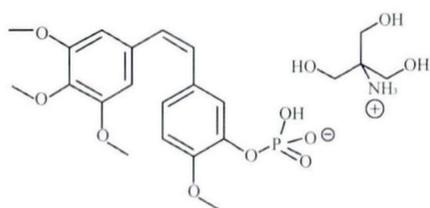


图 1 CA4P 化学结构式

西方国家的临床试验确定最大耐受剂量 (MTD) 为 60 ~ 68 mg/m²。当给药量 > 50 mg/m² 时, 患者会出现 CA4P 相关的副作用, 包括肿瘤疼痛、呼吸障碍、缺氧、晕厥。东亚患者的 MTD 为 65 mg/m², 用药后都会产生轻微、短暂的心率校正 Q-T 间期延长、剂量依赖的神经毒性和肾毒性²。虽然, 数据显示药物灌注可迅速导致肿瘤血管生成阻滞、肿瘤中心部位坏死, 但肿瘤边缘组织仍然存活。因此考虑与其他药物联合使用, 如与贝伐珠单抗的联合用药^[6]。

目前 CA4P 用于铂类耐药的进展性卵巢癌正在进行二期临床研究, 治疗甲状腺未分化癌已经进入三期临床研究。

1.2 AVE8062 AVE8062 (AC7700, Ombrabulin) 为 CA4 的氨基取代衍生物的前体药物, 其活性代谢产物 RPR258063A 具有抑制微管聚合的作用⁷ (图 2)。

AVE8062 能不可逆地降低肿瘤血管的血流量, 对治疗晚期实体肿瘤有良好的效果^{8,9}, 在最高非毒性剂量下, 对无论是早期还是晚期的 C26, C38 和 B16 黑色素瘤均有活性⁷。研究认为, 在治疗头颈部鳞状细胞癌的传统疗法中, 配合使用 AVE8062, 可提高疗效^[10]。

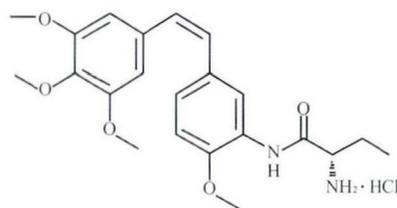


图 2 AVE8062 化学结构式

一项由 83 例患者参加的一期临床试验, 确定了 AVE8062 剂量依赖的毒性 (DLT): 腹痛、肿瘤痛和高血压, 建议剂量 (RD) 为 50 mg/m²。当使用剂量 > 35 mg/m², 患者会出现药物相关的不良反应。当剂量 > 25 mg/m², 肿瘤血管的血流量下降。AVE8062 药物代谢是剂量依赖的 II 相代谢: $t_{1/2}$ 为 17.5 min, 其在体内清除率高, 有中等表观分布容积。RPR258063 的血浆药物达峰时间 t_{max} 为 40 min, $t_{1/2}$ 为 8.7 h^[11]。AVE8062 能增加顺铂在肿瘤中的蓄积, 表明两者有联合使用的可能性^[12]。

1.3 Oxi4503 Oxi4503 是微管蛋白抑制剂 CA1 的前药, 当药物注入体内之后, 解磷酸化的方式与 CA4P 类似。与先导化合物 CA4P 相比, CA1P (Oxi4503) 同样具有可逆的结合秋水仙碱位点的能力, 从而阻止微管蛋白的聚合(图 3)。

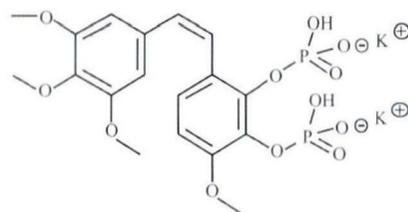


图 3 CA1 化学结构式

Salmon^[1] 将 Oxi4503 (第二代 VDA), 与 CA4P 进行了对比。Oxi4503 仅用了 CA4P 的 1/4 治疗剂量, 4 h 后出现 90% 的肿瘤血流量灌注减少, 而与之对应的是 CA4P 只减少了 80%。而且在小鼠肿瘤模型中, CA4P 治疗 48 h 后出现肿瘤灌注的恢复, 如果改用 Oxi4503 治疗会显著降低肿瘤灌注的恢复程度。Oxi4503 在使微管蛋白崩解的同时, 在体内会经氧化酶代谢产生邻醌式衍生物, 发挥细胞毒性作用^[14,15], 因此 Oxi4503 具有比 CA4P 更强的肿瘤细胞杀伤力, 能减少肿瘤边缘细胞的存活^[16,17]。但是从 CaKi-1 肿瘤和 4T1 肿瘤对 Oxi4503 治疗后不同的响应结果来看, 还需要对其进行更深入的研究^[18]。

目前 Oxi4503 的一期临床试验是为治疗急性髓

系白血病(AML)和骨髓增生异常综合征(MDS)做准备。Oxi4503的DLT有房室颤动、视物模糊、肿瘤溶解综合征导致继发性高血压和窦性心动过快、胃肠道痿。副作用是高血压、发热、贫血、恶心、疲劳、肿瘤疼痛^[19]。

Oxi4503的药动学显示血浆峰浓度与剂量呈线性相关。当治疗剂量 $>11\text{ mg/m}^2$ 时,13例患者中有10例患者出现明显的血管阻断作用。这个一期临床试验将MTD定为 8.5 mg/m^2 。但是剂量在 14 mg/m^2 以下,除高血压患者外,其余患者仅可能出现可逆的脑血管毒性。而且药物对肿瘤的反应出现在 14 mg/m^2 ,最大的肿瘤灌注减少出现在 $>11\text{ mg/m}^2$ 时,因此二期临床试验推荐的RD为 $11\sim 14\text{ mg/m}^2$ 范围内^[20]。Oxi4503具有联合用药的潜力, Madlambayan^[21]等发现Oxi4503和贝伐单抗联用可以治疗AMLs。

1.4 BNC105P Flynn等^[22]根据肿瘤内皮细胞的独特性质进行选择体外药物筛选,获得了BNC105。而BNC105P是BNC105磷酸酯二钠盐的前体药物(图4)。此化合物对异常持续增殖的内皮细胞的选择性,比非增殖的或稳定的毛细血管中内皮细胞的选择性高出80倍。另外,BNC105在实验中表现出比CA4P更宽的治疗窗。在动物模型中,BNC105被机体清除后24h,在实体肿瘤块中仍维持较高的血药浓度。值得注意的是,接受BNC105治疗的动物当中,动物的肿瘤有20%完全消退^[23]。

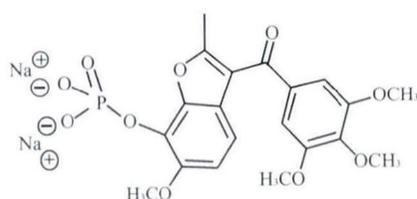


图4 BNC105P化学结构式

BNC105P针对晚期实体肿瘤治疗的临床试验设计为:第1天和第8天接受10min的BNC105P灌注,21d为一个疗程。在21例实体瘤患者中,分别使用6个剂量浓度($2.1\sim 18.9\text{ mg/m}^2$),RD确定为 16 mg/m^2 。BNC105P迅速转换成BNC105, $t_{1/2}$ 为0.13h。血浆浓度的 $t_{1/2}$ 为0.56h,药物血浆浓度与剂量呈比例增长^[24]。

1.5 MPC-6827 Nilantha等^[25,26]进行半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)高通量测试,发现了一系列新型的能透过血脑屏障的4-苯胺唑啉的凋亡诱导剂。通过SAR分析,获得了化合物MPC-6827(verubulin)(图5)。

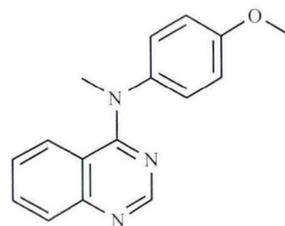


图5 MPC-6827化学结构式

研究表明,MPC-6827能结合秋水仙碱位点,有效抑制微管蛋白的聚合。MPC-6827在许多肿瘤株中表现出大体相同的抑制率,而且还包括一些多药耐受的肿瘤株,包括OVCAR-3、MIA PaCa-2、MCF-7、HT-29、MDA-MB-435、MX-1移植瘤和B16-F1移植瘤^[27]。

一项一期临床研究确定了MPC-6827的DLT,MTD与药动学(PK)。48例患者接受静脉注射该药1~2h/d,1周1次,连续3周,28d为一个疗程的治疗。共同的不良反应是恶心、疲乏、红肿、高糖血症。DLT为非致命心肌梗死。MTD为 3.3 mg/m^2 。根据实体肿瘤的疗效评价标准,5例患者病情稳定达到4个月或者更长时间。MPC-6827有高的表观分布容积和清除率。 $t_{1/2}$ 变化为 $3.8\sim 7.5\text{ h}$ ^[28]。

1.6 EPC2407 William等^[29,30]使用新型的荧光凋亡蛋白底物,进行细胞水平的高通量筛选,找出了诱导凋亡的先导化合物,通过SAR构效关系研究发现了EPC2407(Crinpobulin)(图6)。

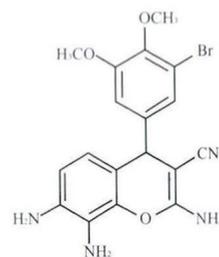


图6 EPC2407化学结构式

临床前研究显示,EPC2407作为一个能诱导Bcl-2磷酸化,并结合于秋水仙素位点的微管蛋白解聚剂,其具有对血管的破坏作用和诱导凋亡的双重作用。体外活性数据显示,EPC2407对细胞株T47D、DLD-1、NCL-H1299的 IC_{50} 为 $33\sim 170\text{ nm}$,对过度表达P-糖蛋白的细胞株有效。

目前的临床研究主要针对甲状腺未分化癌(ATC)和晚期癌症。一项2009年的一期临床试验评价了EPC2407的安全性、药动学和药效学的性

质。EPC2407 的剂量从 13 mg/m² 上升到 30 mg/m², 1 次/d, 持续 4 h, 连续 3 d, 21 d 为一个疗程。MTD 为 24 mg/m², DLT 在 30 mg/m² 发生。毒性发生在灌注后 1 h, 1 例患者出现无症状的 ST 段压低, 另有一例患者发生肿瘤疼痛, 其他的不良反应包括低血压等。两例肝癌患者在接受 18 mg/m² 剂量治疗后病情显著稳定。虽然 EPC2407 会发生 VDAs 相关的毒副作用, 但是没有蓄积性, 显示出很好的临床应用前景^[31]。

1.7 其他 ABT-751 (E7010) 是口服有效的抗有丝分裂的药物, 对 18 岁以下的实体瘤患者有效^[32]。目前, ABT-751 正在进行二期临床研究。CYT997 具有很好的药动学性质, 且口服有效^[33]。CYT997 的一期临床试验显示, 其最大耐受剂量为 202 mg/m², 超过此剂量有心脏毒性、缺氧和呼吸困难等副作用^[34]。CDK-516 是另外一个口服有效的血管阻断剂, 对紫杉酚耐药的肿瘤模型有效。其余进入临床研究阶段的微管蛋白位点的血管阻断剂还有: ZD6126、普那布林 (Plinabulin, NPI-2358)、地尼布林 (Denibulin, MN-029)、TZZ-1027 (Soblidotin) 等, 其中 TZZ-1027 与奥沙利铂、5-氟尿嘧啶或醛氢叶酸合用治疗转移性结肠癌二期临床试验已经结束。

2 结语

肿瘤血管靶向药物是肿瘤治疗的新策略, 而作用于微管蛋白的肿瘤血管阻断剂 (VDAs) 是肿瘤血管靶向药物研究的热点。但是, VDAs 在治疗上仍然存在着不足之处: ①由于肿瘤边缘组织能从周边正常组织血管中获取养分, 使肿瘤继续生长, 因此无法彻底杀灭肿瘤边缘组织。②VDAs 在阻断肿瘤血管的同时, 会产生全身血管阻力变化, 伴心脏参数 (特别是血压和心率) 变化, 诱导发生心血管方面的副作用。因此, 要进行更深入的 VDAs 相关研究, 对 VDAs 进行改造或与其他药物联合使用, 以最大程度降低毒性, 提高疗效。挖掘 VDAs 的巨大潜力将会为肿瘤的治疗书写新篇章。

【参考文献】

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. *Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69.
[2] He X, Li S, Huang H, et al. A pharmacokinetic and safety study of single dose intravenous combretastatin A4 phosphate in Chinese patients with refractory solid tumours [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 71(6): 860.
[3] Tozer GM, Kanthou C, Baguley BC. Disrupting tumour blood vessels [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(6): 423.
[4] Pettit GR, Temple C Jr, Narayanan VL, et al. Antineoplastic agents 322. Synthesis of combretastatin A-4 prodrugs [J]. *Anti-cancer Drug Des*, 1995, 10(4): 299.

[5] Ding XQ, Zhang ZQ, Li S, et al. Combretastatin A-4 phosphate induces programmed cell death in vascular endothelial cells [J]. *Oncol Res*, 2011, 19(7): 303.
[6] Nathan P, Zweifel M, Padhani AR, et al. Phase I trial of combretastatin A4 phosphate (CA4P) in combination with bevacizumab in patients with advanced cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(12): 3428.
[7] Delmonte A, Sessa C. AVE8062; a new combretastatin derivative vascular disrupting agent [J]. *Expert Opin Invest Drugs*, 2009, 18(10): 1541.
[8] Hori K. Antineoplastic strategy: irreversible tumor blood flow stasis induced by the combretastatin A-4 derivative AVE8062 (AC7700) [J]. *Chemotherapy*, 2005, 51(6): 357.
[9] Nihei Y, Suga Y, Morinaga Y, et al. A novel combretastatin A-4 derivative, AC-7700, shows marked antitumor activity against advanced solid tumors and orthotopically transplanted tumors [J]. *Jpn J Cancer Res*, 1999, 90(9): 1016.
[10] Clémenson C, Jouannot E, Merino-Trigo A, et al. The vascular disrupting agent ombrabulin (AVE8062) enhances the efficacy of standard therapies in head and neck squamous cell carcinoma xenograft models [J]. *Invest New Drugs*, 2013, 31(2): 273.
[11] Sessa C, Soria JC, Tolcher A, et al. A phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of AVE8062, a novel vascular disrupting agent, in patients (PTS) with advanced solid tumors—preliminary results [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20: 24.
[12] Morinaga Y, Suga Y, Ehara S, et al. Combination effect of AC-7700, a novel combretastatin A-4 derivative, and cisplatin against murine and human tumors *in vivo* [J]. *Cancer Sci*, 2003, 94(2): 200.
[13] Salmon HW, Siemann DW. Effect of the second-generation vascular disrupting agent OXi4503 on tumor vascularity [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(13): 4090.
[14] Rice L, Pampo C, Lepler S, et al. Support of a free radical mechanism for enhanced antitumor efficacy of the microtubule disruptor OXi4503 [J]. *Microvasc Res*, 2011, 81(1): 44.
[15] Folkes LK, Christlieb M, Madej E, et al. Oxidative metabolism of combretastatin A-1 produces quinone intermediates with the potential to bind to nucleophiles and to enhance oxidative stress via free radicals [J]. *Chem Res Toxicol*, 2007, 20(12): 1885.
[16] Sheng Y, Hua J, Pinney KG, et al. Combretastatin family member OXi4503 induces tumor vascular collapse through the induction of endothelial apoptosis [J]. *Int J Cancer*, 2004, 111(4): 604.
[17] Cummings J, Zweifel M, Smith N, et al. Evaluation of cell death mechanisms induced by the vascular disrupting agent OXi4503 during a phase I clinical trial [J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(11): 1766.
[18] Wankhede M, Dedeugd C, Siemann DW, et al. In vivo functional differences in microvascular response of 4T1 and Caki-1 tumors after treatment with OXi4503 [J]. *Oncol Rep*, 2010, 23(3): 685.
[19] Mckeage MJ, Baguley BC. Disrupting established tumor blood vessels: an emerging therapeutic strategy for cancer [J]. *Cancer*, 2010, 116(8): 1859.

后开发防晒中药复方剂型提供实验基础。

【参考文献】

[1] 王 莲,吕 方,张荣泉.植物芦荟的化学成分、药理作用及应用的研究进展[J].天津药学,2009,21(2):63-65.
[2] 徐文广,林 佳,魏艳芳.芦荟中芦荟苷的提取分离[J].企业技术开发,2011,30(12):34-36.
[3] Wozniak A, Paducj R. Aloe vera extract activity on human corneal cells. Pharm Biol[J]. 2012,50(2):147-154.
[4] 张翠利,李 锐,李 钦.芦荟中芦荟苷提取工艺研究[J].亚太传统医药,2010,6(8):25-27.
[5] 万金志,徐新军,钟佳胜,等.国外芦荟药品研究开发现状与趋势[J].今日药学,2013,23(1):59-62.
[6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典2010年版(一部)[S].北京:中国医药科技出版社,282-283.
[7] 刘玉魁,赵作连,郭迎霞.高效液相色谱法测定好望角芦荟中

芦荟苷的含量[J].中国医院用药评价与分析,2008,12(8):921-922.
[8] 牛其云,郭 萍,张莲玉.高效液相色谱法测定复方芦荟胶囊中芦荟苷的含量[J].解放军药学报,2011,27(3):244-245.
[9] 潘 虹,焦玉国,林颖慧.芦荟苷提取方法及稳定性研究[J].中央民族大学学报(自然科学版),2008,17(2):52-57.
[10] 姚立华,何国庆,陈启和.芦荟活性成分的生物学作用研究进展[J].科技通报,2007,23(6):812-815.
[11] 张吴琼,陈红杰,李郦芸,等.芦荟蒽醌类化合物的生物学功效[J].吉林医药学院学报,2013,34(1):52-55.
[12] 袁李梅,邓丹琪.防晒剂的特性及应用[J].皮肤病与性病,2009,31(2):20-23.
[13] 李 敏,骆 丹.防晒霜的应用和评价[J].国际皮肤性病杂志,2007,33(2):80-82.

[收稿日期]2013-08-11

[修回日期]2013-10-18

(上接第404页)

[20] Patterson DM, Zweifel M, Middleton MR, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic evaluation of the vascular - disrupting agent OXi4503 in patients with advanced solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(5): 1415.
[21] Madlambayan GJ, Meacham AM, Hosaka K, et al. Leukemia regression by vascular disruption and antiangiogenic therapy[J]. Blood, 2010, 116(9): 1539.
[22] Flynn BL, Gill GS, Grobelny DW, et al. Discovery of 7-hydroxy-6-methoxy-2-methyl-3-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)benzo[b]furan (BNC105), a tubulin polymerization inhibitor with potent antiproliferative and tumor vascular disrupting properties[J]. J Med Chem, 2011, 54(17): 6014.
[23] Kremmidiotis G, Leske AF, Lavranos TC, et al. BNC105: a novel tubulin polymerization inhibitor that selectively disrupts tumor vasculature and displays single-agent antitumor efficacy[J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9(6): 1562.
[24] Rischin D, Bibby DC, Chong G, et al. Clinical, pharmacodynamic, and pharmacokinetic evaluation of BNC105P: a phase I trial of a novel vascular disrupting agent and inhibitor of cancer cell proliferation[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(15): 5152.
[25] Sirisoma N, Kasibhatla S, Pervin A, et al. Discovery of 2-chloro-N-(4-methoxyphenyl)-N-methylquinazolin-4-amine (EPI28265, MPI-0441138) as a potent inducer of apoptosis with high in vivo activity[J]. J Med Chem, 2008, 51(15): 4771.
[26] Sirisoma N, Pervin A, Zhang H, et al. Discovery of N-(4-methoxyphenyl)-N,2-dimethylquinazolin-4-amine, a potent apoptosis inducer and efficacious anticancer agent with high blood brain barrier penetration[J]. J Med Chem, 2009, 52(8): 2341.
[27] Kasibhatla S, Baichwal V, Cai SX, et al. MPC-6827: a small-molecule inhibitor of microtubule formation that is not a substrate for multidrug resistance pumps[J]. Cancer Res, 2007, 67(12): 5865.

[28] Tsimberidou AM, Akerley W, Schabel MC, et al. Phase I clinical trial of MPC-6827 (Azixa), a microtubule destabilizing agent, in patients with advanced cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9(12): 3410.
[29] Kemnitzer W, Drewe J, Jiang S, et al. Discovery of 4-aryl-4H-chromenes as a new series of apoptosis inducers using a cell- and caspase-based high-throughput screening assay. 1. Structure - activity relationships of the 4-aryl group[J]. J Med Chem, 2004, 47(25): 6299.
[30] Kemnitzer W, Kasibhatla S, Jiang S, et al. Discovery of 4-aryl-4H-chromenes as a new series of apoptosis inducers using a cell - and caspase-based high-throughput screening assay. 2. Structure-activity relationships of the 7- and 5-, 6-, 8-positions[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2005, 15(21): 4745.
[31] Read WL, Rosen P, Lee P, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic results of a 4-hr iv administration phase I study with EPC2407, a novel vascular disrupting agent[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(15Suppl): 3569.
[32] Fox E, Maris JM, Widemann BC, et al. A phase I study of ABT-751, an orally bioavailable tubulin inhibitor, administered daily for 21 days every 28 days in pediatric patients with solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(4): 1111.
[33] Burns CJ, Fantino E, Phillips ID, et al. CYT997: a novel orally active tubulin polymerization inhibitor with potent cytotoxic and vascular disrupting activity in vitro and in vivo[J]. Mol Cancer Ther, 2009, 8(11): 3036.
[34] Burge M, Francesconi A, Kotasek D, et al. Phase I, pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of CYT997, an orally-bioavailable cytotoxic and vascular-disrupting agent[J]. Invest New Drugs, 2012, 31(1): 126.

[收稿日期]2012-10-07

[修回日期]2013-04-01