

· 综述 ·

选择性雌激素受体调节剂研究现状

丁浩¹, 杨帆^{1,2}, 蔡艺^{1,2}, 柴晓云¹, 吴秋业¹ (1. 第二军医大学药学院有机化学教研室, 上海 200433; 2. 烟台大学药学院, 山东烟台 264005)

[摘要] 乳腺癌已经成为危害女性健康的主要恶性肿瘤, 选择性雌激素受体调节剂作为治疗乳腺癌的有效药物越来越受到人们的广泛关注。笔者对选择性雌激素受体调节剂的研究现状进行综述。

[关键词] 雌激素; 雌激素受体; 选择性雌激素受体调节剂

[中图分类号] R977.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2016)01-0001-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.01.001

Research progress on the selective estrogen receptor modulators

DING Hao¹, YANG Fan^{1,2}, CAI Yi^{1,2}, CHAI Xiaoyun¹, WU Qiuye¹ (1. Department of Organic Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. School of Pharmacy, Yantai University, Yantai 264005, China)

[Abstract] Breast cancer has become the main malignant tumors which pose a serious threat to women's health. Selective estrogen receptor modulators, which served as the effective drug treatment, have been attracting more attention. Present research progress on the selective estrogen receptor modulators was summarized in this paper.

[Key words] estrogen; estrogen receptor; selective estrogen receptor modulators

目前, 乳腺癌已成为全球范围内最常见的恶性肿瘤之一。据美国癌症协会统计, 2013年美国大约有39 620例乳腺癌死亡病例。与1970年相比, 乳腺癌的发病率从原来的9.1%上升至12.3%^[1]。中国虽不是乳腺癌高发国家, 但情况同样不容乐观。近年来我国乳腺癌发病率的增长速度高出高发国家1~2个百分点, 每年新增病例达15万, 对女性的身心健康造成了严重的威胁^[2,3]。

长期的基础研究和临床观察发现, 乳腺癌与人体内雌激素水平以及雌激素信号通路异常有关^[4-6]。雌激素是人体内重要的激素, 在人体多个组织和系统中起着关键性作用, 包括生殖系统、乳腺、骨组织、心脑血管以及免疫系统等, 是维持妇女生理与心理健康所必需的内源性活性物质^[6-8]。雌激素在体内通过雌激素信号通路中重要的蛋白雌激素受体(estrogen receptor, ER)介导发挥其生理作用^[9]。ER主要分为两种亚型, ER α 和ER β , 两者在DNA结合

区有96%的同源性, 而在配体结合区有60%的同源性^[10]。两种亚型的差异使得发现对一种亚型有激动作用而对另一种亚型无作用或有拮抗作用的药物成为可能, 于是选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERMs)应运而生。SERMs是基于特定细胞和激素环境, 能与ER结合的一类结构不同的化合物。理想的SERMs在骨、肝、心血管系统中表现为激动剂, 在脑、乳腺等组织中表现为拮抗剂。SERMs是乳腺癌临床上的主要治疗药物之一, 也常用于治疗骨质疏松症以及一些更年期症状^[8, 11-13]。

本文对已有的经典SERMs以及目前正在研究中具有潜在生物活性的SERMs进行综述。

1 经典 SERMs

目前, 已经有多种SERMs药物上市或正在进行临床研究, 主要分为以下几类。

1.1 三苯乙烯类 三苯乙烯类包含第一代SERMs他莫昔芬(TAM, 图1)。TAM在乳腺组织内表现为ER拮抗剂, 在骨组织、心血管系统表现为ER激动剂, 用于治疗晚期乳腺癌, 但是对子宫内膜有刺激性作用, 易导致子宫内膜增生, 伴有子宫内膜癌的潜在危险^[14,15]。主要三苯乙烯类SERMs还有托瑞米

[作者简介] 丁浩, 硕士研究生, 研究方向: 抗肿瘤药物研究. Tel: (021)81871228-15; E-mail: mickey_dh@126.com

[通讯作者] 吴秋业, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 抗肿瘤、抗真菌药物研究. Tel: (021)81871228-15; E-mail: wuqy640319@163.com

芬、艾多昔芬、屈洛昔芬和奥培米芬 (ospemifene, 图1)等。

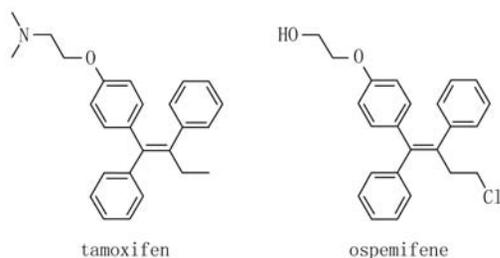


图1 三苯乙烯类 SERMs 代表药物结构

随着研究的深入, Gurleenkaur 等^[16]在奥培米芬结构的基础上设计合成了一系列新的衍生物(化合物 1, 2, 3, 图2), 在对人乳腺癌细胞 MCF-7 和 MDA-MB-231 的活性测试中, 化合物 1, 2, 3 表现出比奥培米芬和他莫昔芬有更好的生物活性。氨基取代奥培米芬氯原子得到的化合物 1, 与羟基、氯原子均被氨基取代的化合物 2 对两种细胞的抑制率至少

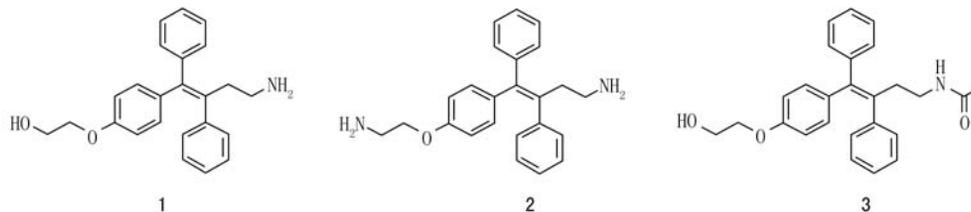


图2 奥培米芬衍生物结构

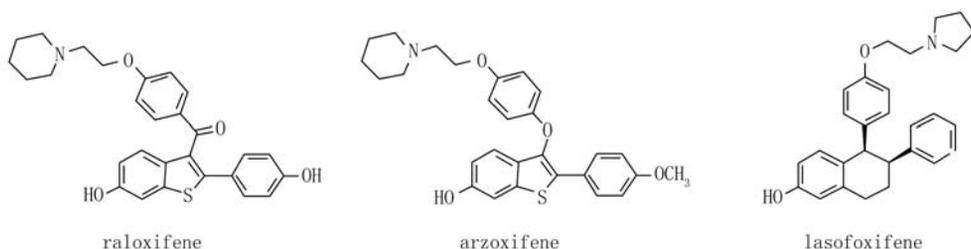


图3 苯并噻吩类、萘类 SERMs 代表药物结构

1.3 萘类 第三代 SERMs 拉索昔芬 (lasofoxifene, 图3)属于萘类, 结构中非极性四氢化萘结构使得拉索昔芬相对于其他 SERMs, 具有更强的口服生物利用度^[18,19]。拉索昔芬可以用来预防和治疗骨质疏松, 预防乳腺癌, 有降血脂作用, 且对子宫无刺激作用^[11,15]。

1.4 其他类 近几年, 吡啶类、苯并吡喃类和雌二醇类 SERMs 的研究也比较多(图4)。吡啶类的代表药物是巴多昔芬 (bazedoxifene), 用于抗潮热和预防骨质疏松^[15]。苯并吡喃类化合物 EM-800 对 ER 阳性乳腺癌有效, 雌二醇衍生物氟维司群 (fulves-

为他莫昔芬的5倍, 是奥培米芬的5~8倍。其中化合物 1 对 MCF-7 的作用比对 MDA-MB-231 更强, 而化合物 2 则对两者均有很好的效果, 分子对接实验也证实化合物 1, 2, 3 对 ER α 的选择性高于 ER β 。与化合物 1, 3 相比, 化合物 2 对 ER 受体的亲和力更高, 这与细胞毒性试验结果一致。笔者认为上述化合物的活性优于奥培米芬可能是由氨基或氨基化合物较强的氢键结合力导致的。

1.2 苯并噻吩类 最经典的苯并噻吩类 SERMs 当属雷洛昔芬 (raloxifene, 图3), 属于第二代 SERMs, 在乳腺和子宫中为 ER 拮抗剂, 在骨组织、心血管系统中为 ER 激动剂, 并且对子宫内膜没有刺激作用。1998年 FDA 批准其用于防治妇女绝经后骨质疏松以及其他更年期综合征, 可以降低乳腺癌和冠心病的发生率, 但会增加静脉栓塞危险并常伴有面部潮红、腿部痉挛、头疼等不良反应^[11,15,17]。此类代表药物还有阿唑昔芬 (arzoxifene, 图3)、LY335562 等。

trant)用于治疗 ER 阳性的晚期乳腺癌。

2 新型 SERMs

随着研究的深入, 计算机辅助药物设计、基因转录等新技术的发展, 越来越多新型的、具有潜力的 SERMs 被发现并报道。

2.1 金属有机类 SERMs 抗癌药物顺铂的发现让科研人员产生了把 Pt、Co、Eu、Ru、Fe 等金属离子引入到一些具有潜在抗乳腺癌活性分子中的想法, 由此发展出多种新的金属有机类 SERMs。研究发现金属有机类 SERMs 在脂溶性、受体结合力和抑

制乳腺癌细胞增殖等方面都表现出一定的优势^[20,21],其中以二茂铁类活性最佳。Top 等^[22]合成了一系列羟基二茂铁昔芬(hydroxyferrocifen,图5),实验发现,羟基二茂铁昔芬对 MCF-7 乳腺癌细胞的活性优于羟基他莫昔芬;TAM 和羟基他莫昔芬对非荷尔蒙依赖型肿瘤细胞 MDA-MB-231 完全

没有抑制作用,而羟基二茂铁昔芬对此类细胞具有很强的抑制作用。Plazzuk 等^[23]合成的二茂铁环蕃化合物 4,5(图5)对 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞都有较好的抑制活性,并且明显高于非环蕃类化合物,尤其是对 MDA-MB-231 细胞,化合物 4,5 的 IC₅₀ 值分别为 90 nmol/L 和 1 μmol/L。

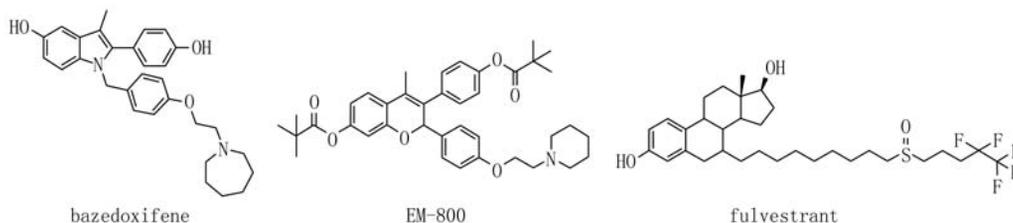


图4 吡啶类、苯并咪唑类、雌二醇类 SERMs 代表药物结构

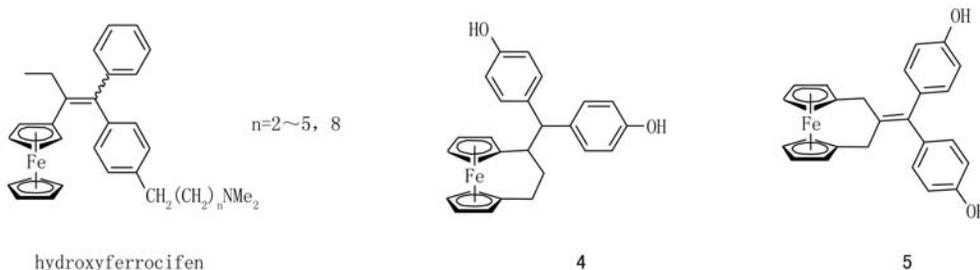


图5 金属有机类 SERMs 代表药物结构

与非金属类 SERMs 相比,二茂铁类金属化合物在受体结合力和抗乳腺癌细胞增殖等方面表现出明显优势,尤其是对 MDA-MB-231 具有较高的抑制活性,为 TAM 无效的乳腺癌治疗提供了可能^[22]。

2.2 稠环类化合物 2006 年 Nareshkumar 等^[24]发现了稠环类临床候选药物 6(图6)。基于该化合物 A 环和 D 环上三甲基乙酸盐结构容易被酶水解以及活性代谢产物稳定性的问题,该研究小组在此基础上进行改善,设计合成了新型稠环系列化合物 7^[25, 26]。此类化合物对 MCF-7 具有良好的抑制作用。构效关系研究发现 R 构型的化合物具有更好的活性。当侧链氨基取代基为哌啶、硫代吗啉和氮杂 等环状胺结构时,对 MCF-7 作用最强。若侧链氨基取代基为二烷基氨基,如-NMe₂ 或者-NEt₂, 将会对子宫产生严重的刺激作用。苯环的对位为-OCH₂CH₂NR₂ 的最佳位置,并且至少含有一个氢键基团,可以增强化合物与 ER 受体的结合能力。动物实验表明化合物 8 具有理想的 SERMs 构型,除了在骨组织和心血管系统表现为激动剂,在乳腺和子宫中表现为拮抗剂以外,还能减轻潮热等副作

用。因此化合物 8 成为一种潜在的 SERMs。

2.3 杂环化合物 Seongkon 等^[27]发现并合成了选择性作用于 ER α 的一系列苯并杂环化合物 9(图7)。当 X 为硫原子时,其选择性可能是通过硫原子和 ER α 上识别因子的相互作用引起的。分子对接试验和药理试验表明化合物 10 最具有潜力,其对 ER α 的选择性是 ER β 的 50 倍,并且可以有效抑制由于卵巢切除引起的骨流失,防止子宫内膜增生,该化合物良好的药理活性为其向临床治疗发展提供了可能,同时提示我们:结构中硫原子的存在对 SERMs 发挥更好的选择性起着至关重要的作用。

2.4 其他类型的 SERMs ER 可以与甾体和非甾体配体结合,由此发展出一系列具有潜力的 SERMs 候选化合物。例如异黄酮类化合物、亚胺类化合物^[28]、二芳基丙腈^[29]、碳硼烷衍生物^[30]、苯并 啉类和喹啉类等。

3 结语

SERMs 独特的活性使其在临床上拥有广阔的应用前景并成为相关领域重要的研究对象。目前经 FDA 批准上市的 SERMs 分别为他莫昔芬(1998)、

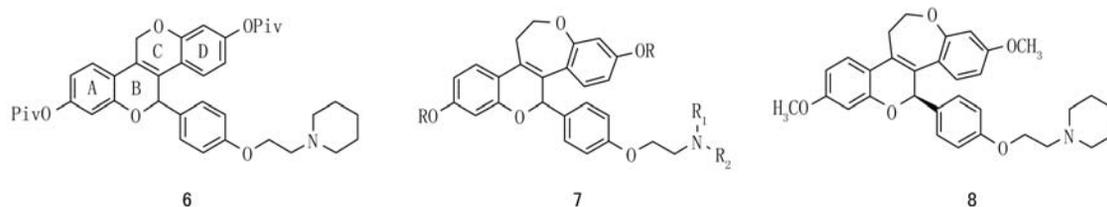


图 6 稠环类 SERMs 结构

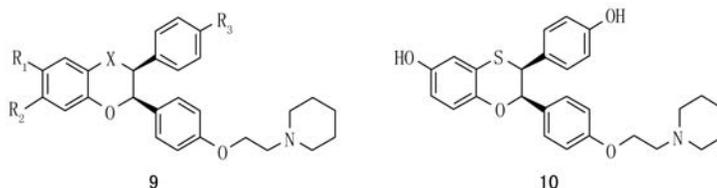


图 7 苯并杂环类 SERMs 结构

雷洛昔芬 (1999)、巴多昔芬 (2013)、奥培米芬 (2013), 而拉索昔芬仅仅通过欧盟认可^[14]。这些 SERMs 的出现使得乳腺癌、骨质疏松症等疾病得到了有效的治疗, 但这些药物的使用也伴随其副作用以及适应证等问题的出现, 急需寻找一种更为有效的新型 SERMs 成为刻不容缓的课题。

【参考文献】

- [1] Advani P, Moreno-Aspitia A. Current strategies for the prevention of breast cancer [J]. *Breast Cancer* (Dove Med Press), 2014, 6: 59-71.
- [2] 郑莹, 吴春晓, 吴凡, 等. 中国女性乳腺癌死亡现状和发展趋势[J]. *中华预防医学杂志*, 2011, 45(2): 150-154.
- [3] Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, *et al*. Breast cancer in China[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): 279-289.
- [4] Germain D. Estrogen carcinogenesis in breast cancer [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2011, 40(3): 473-484.
- [5] Nelson ER, Wardell SE, McDonnell DP. The molecular mechanisms underlying the pharmacological actions of estrogens, SERMs and oxysterols; Implications for the treatment and prevention of osteoporosis [J]. *Bone*, 2013, 53(1): 42-50.
- [6] Ortona E, Pierdominici M, Berstein L. Autoantibodies to estrogen receptors and their involvement in autoimmune diseases and cancer [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014, 144: 260-267.
- [7] Osborne CK, Schiff R. Estrogen-receptor biology: continuing progress and therapeutic implications [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 1616-1622.
- [8] Mirkin S, Pickar JH. Selective estrogen receptor modulators (SERMs): A review of clinical data [J]. *Maturitas*, 2015, 53: 52-57.
- [9] Nagaraj G, Ma C. Revisiting the estrogen receptor pathway and its role in endocrine therapy for postmenopausal women with estrogen receptor-positive metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 150(2): 231-242.
- [10] Shanle EK, Xu W. Endocrine disrupting chemicals targeting estrogen receptor signaling: identification and mechanisms of action [J]. *Chem Res Toxicol*, 2011, 24: 6-19.
- [11] Komm BS, Mirkin S. An overview of current and emerging SERMs [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014, 143: 207-222.
- [12] Williams C, Lin CY. Oestrogen receptors in breast cancer: basic mechanisms and clinical implications [J]. *Ecancermedicalsecience*, 2013, 7: 370.
- [13] Hadji P. The evolution of selective estrogen receptor modulators in osteoporosis therapy [J]. *Climacteric*, 2012, 15(6): 513-523.
- [14] Maximov PY, Lee TM, Jordan VC. The discovery and development of selective estrogen receptor modulators (SERMs) for clinical practice [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2013, 8(2): 135-155.
- [15] Jordan VC, McDaniel R, Agboke F, *et al*. The evolution of nonsteroidal antiestrogens to become selective estrogen receptor modulators [J]. *Steroids*, 2014, 90: 3-12.
- [16] Kaur G, Mahajan MP, Pandey MK. Design, synthesis and evaluation of Ospemifene analogs as anti-breast cancer agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 86: 211-218.
- [17] Silverman S, Christiansen C. Individualizing osteoporosis therapy [J]. *Osteoporos Int*, 2012, 23(3): 797-809.
- [18] Gennari L, Merlotti D, Stolkis K, *et al*. Lasofoxifene, from the preclinical drug discovery to the treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2011, 6(2): 205-217.
- [19] Michalsen BT, Gherezghiher TB, Choi J, *et al*. The selective estrogen receptor modulator (SERM) Lasofoxifene forms reactive quinones similar to estradiol [J]. *Chem Res Toxicol*, 2012, 25(7): 1472-1483.
- [20] Vessières A, Top S, Beck W, *et al*. Metal complex SERMs (下转第 55 页)

4 小结

笔者运用 HS-GC-MS 技术分析,总共分离出猫人参中的 42 种挥发性成分,鉴定了其中的 25 种,主要包括醇类、醛类、脂类和烃类等。静态顶空进样方法简单快速,不需要添加任何溶剂,从而减少了溶剂的干扰和杂质的引入。结合保留指数的计算弥补了常规 GC-MS 谱库检索定性方法的不足,使得鉴别结果更加准确可靠。该研究为猫人参的进一步深入研究和资源的合理开发利用提供了依据。

【参考文献】

[1] 陈豪,潘坤官,何丽君. 抗癌中药猫人参研究概况[J]. 海峡药学, 2011, 23(12):9-11.
[2] 徐一新,项昭保,陈晓晶,等. 中药猫人参中的抗肿瘤活性成分[J]. 第二军医大学学报, 2011, 32(7):749-753.
[3] Federica B, Maria C, Alessandro M, et al. Retention indices in the analysis of food aroma volatile compounds in temperature programmed gas chromatography: database creation and evaluation of precision and robustness[J]. J Sep Sci, 2007, 30(4): 563-572.
[4] 李浩春. 分析化学手册[M]. 2版. 北京: 化学工业出版社, 1999:46.
[5] Vanden D, Kratz PD. A generalization of the retention index system including linear temperature programmed gas-liquid partition chromatography[J]. J Chromatogr, 1963, 11: 463-

471.

[6] 梁晟,李雅文,赵晨曦,等. GC-MS 结合保留指数对中药挥发油的定性[J]. 分析测试学报, 2008, 27(1): 84-87.
[7] 王坚,陈鸿平,刘友平,等. Kováts 保留指数在中药挥发油成分定性中的作用-青皮[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(14):92-96.
[8] 陈艳. 肉豆蔻精油挥发性组分色谱保留指数的预测[J]. 食品科学, 2011, 32(12):274-277.
[9] 辛海量,徐燕丰,吴迎春,等. 猫人参化学成分的气相色谱-质谱联用分析[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(6): 1299-1300.
[10] 袁珂,朱建鑫,张耀,等. 猫人参化学成分研究[J]. 中草药, 2008, 39(4):505-507.
[11] 丁丽丽,王顺春,王峥涛. 猫人参化学成分的研究[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(18):1893-1895.
[12] 谢显珍,王玉林,朱丹晖,等. 气相色谱-质谱联用结合保留指数分析仙鹤草挥发性成分[J]. 分析科学学报, 2013, 29(5): 651-654.
[13] 刘永波,赵慎晃,薛瑞芳. 顶空-气相色谱-质谱联用法测定水和废水中 8 种苯系物[J]. 环境监测管理与技术, 2012, 24(1): 43-46.
[14] 苏越,姬厚伟,苏式兵,等. GC-MS 中保留指数和保留温度回归分析应用于单萜烯结构确认[J]. 分析测试技术与仪器, 2008, 14(3): 131-135.
[15] 苏越,刘素红,王呈仲,等. 谱图相似度分析结合保留指数对单萜烯同分异构体的 GC-MS 定性分析[J]. 分析测试学报, 2009, 28(5): 525-528.

【收稿日期】 2014-10-29 【修回日期】 2015-03-08

【本文编辑】 顾文华

(上接第 4 页)

(selective estrogen receptor modulators). The influence of different metal units on breast cancer cell antiproliferative effects[J]. Dalton Trans, 2006, 4: 529-541.
[21] Li M J, Greenblatt HM, Dym O, et al. Structure of estradiol metal chelate and estrogen receptor complex: The basis for designing a new class of selective estrogen receptor modulators[J]. J Med Chem, 2011, 54(10): 3575-3580.
[22] Top S, Vessires A, Leclercq G, et al. Synthesis, biochemical properties and molecular modelling studies of organometallic specific estrogen receptor modulators (SERMs), the ferrocifens and hydroxyferrocifens: evidence for an antiproliferative effect of hydroxyferrocifens on both hormone-dependent and hormone-independent breast cancer cell lines[J]. Chemistry, 2003, 9(21): 5223-5236.
[23] Plazuk D, Vessires A, Hillard EA, et al. A [3]ferrocenophane polyphenol showing a remarkable antiproliferative activity on breast and prostate cancer cell lines[J]. J Med Chem, 2009, 52(15): 4964-4967.
[24] Jain N, Kanojia RM, Xu J, et al. Novelchromene-derived selective estrogen receptor modulators useful for alleviating hot flashes and vaginal dryness[J]. J Med Chem, 2006, 49(11): 3056-3059.

[25] Jain N, Xu J, Kanojia RM, et al. Identification and structure-activity relationships of chromene-derived selective estrogen receptor modulators for treatment of postmenopausal symptoms[J]. J Med Chem, 2009, 52: 7544-7569.
[26] Paterni I, Granchi C, Katzenellenbogen JA, et al. Estrogen receptors alpha (ER α) and beta (ER β): subtype-selective ligands and clinical potential[J]. Steroids, 2014, 90: 13-29.
[27] Kim S, Wu JY, Birzin ET, et al. Estrogen Receptor Ligands. II. Discovery of benzoxathiins as potent, selective estrogen receptor modulators[J]. J Med Chem, 2004, 47(9): 2171-2175.
[28] Liao ZQ, Dong C, Carlson KE, et al. Triaryl-substituted-schiff bases are high-affinity subtype-selective ligands for the estrogen receptor[J]. J Med Chem, 2014, 57: 3532-3545.
[29] Carroll VM, Jeyakumar M, Carlson KE, et al. Diarylpropionitrile (DPN) enantiomers: synthesis and evaluation of estrogen receptor β -selective ligands[J]. J Med Chem, 2012, 55: 528-537.
[30] Ohta K, Ogawa T, Kaise A, et al. Aliphatic substitution of ocarboranyl phenols enhances estrogen receptor beta selectivity[J]. Chem Pharm Bull, 2014, 62: 386-391.

【收稿日期】 2014-10-13 【修回日期】 2015-06-05

【本文编辑】 顾文华