

海洋抗肿瘤药物的临床研究进展

Progress in the clinical development of marine-originated antitumor drugs

郭雷¹, 宋晓凯¹, 王淑军¹, 秦松²

(1. 淮海工学院 江苏省海洋生物技术重点实验室, 江苏 连云港 222005; 2. 中国科学院 海洋研究所, 山东青岛 266071)

中图分类号: R931.77

文献标识码: A

文章编号: 1000-3096(2010)03-0082-06

恶性肿瘤是影响人类生命和健康的一大杀手, 抗肿瘤药物研发一直是药物开发的重点领域。与日益枯竭的陆生资源相比, 海洋生物具有种类的多样性、生存环境(高温、高压、高盐、低温、无氧等)的特殊性, 造就了其代谢产物的多样性、复杂性和特殊性。海洋生物资源在过去的几十年里已经成为药物研究和开发的热点领域, 特别是在海洋抗肿瘤药物的研究上。已经发现海洋来源的抗肿瘤活性物质有数千种, 包括核苷酸类、酰胺类、聚醚类、大环内酯类等化合物, 其中阿糖胞苷(Ara-C)已形成药物, 有近 20 多种化合物进入临床研究阶段, 作者就处于临床研究阶段的海洋抗肿瘤药物的研究概况进行介绍。

1 进入 III 期临床实验的药物

1.1 Ecteinascidin 743 (ET-743, ET743, Trabectedin, NSC 684766, Yondelis)

ET-743 是从采自加勒比海的海鞘 *Ecteinascidia turbinata* 中分离得到的四羟异喹啉生物碱。1990 年 Reinhart 等^[1]从 *E. turbinata* 中分离得到 ET-743 及其他系列化合物, 随后 Scott 等^[2]又分离到 ET-722、736。在这一系列化合物中, ET-743 的生物活性最强。ET-743 的抗癌机制极为复杂, 多种机制并存。ET-743 能同 DNA 的双螺旋小沟结合, 烷基化 N-2 侧链上的鸟嘌呤, 使 DNA 呈弯曲态, 小沟加宽, 破坏了 DNA 和蛋白质的联结, 抑制 RNA、DNA 的蛋白质合成; ET-743-DNA 加合物能与多种 DNA 转录因子之间存在相互作用, 抑制这些因子产生; ET-743 还能够阻止细胞内 DNA 的修复过程, 促使核苷切除修复系统产生致

死性的 DNA 断裂, 使细胞死亡; ET-743 的抗癌机制还有可能干扰肿瘤细胞的微管网络, 减少微管纤维导致微管分布的变化, 这和紫杉醇的作用相似^[2]。

在 II 期临床试验中, ET-743 被用于治疗卵巢癌、直肠癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、黑色素瘤和间皮瘤等多种类型的癌症, 而治疗效果最显著的是软组织肉瘤、乳腺癌和卵巢癌^[3,4]; 在 3 项包括 189 名先前接受过治疗的软组织肉瘤患者的 II 期临床研究数据表明, ET-743 能使 50% 的患者产生抗癌应答及病情稳定, 中位生存期为 10.3 个月, 19.8% 的患者无进展生存中位数为 6 个月, 29.3% 的患者生活期在 2 年以上。ET-743 对其他化疗药物如阿霉素和异环磷酰胺无效的患者也有效。ET-743 能被患者很好地耐受, 剂量限制毒性(dose-limiting toxicity, DLT)不累积、可逆和可控, 不同于其他细胞毒药物的是其没有心脏和神经毒性, 秃头症也很少^[5]。其他最新临床数据也证实, ET-743 治疗软组织肉瘤疗效显著, 能提高患者的生存率^[6, 7]。在 III 期临床实验中, ET-743 被用于治疗软组织肉瘤和卵巢癌。欧盟和 FDA 已先后认同 ET-743(商品名 Yondelis)是治疗软组织肉瘤和卵巢癌的罕见药物。

1.2 E7389(NSC 707389)

E7389 是从海绵 *Halichondria okadai* 等中分离得

收稿日期: 2007-12-10; 修回日期: 2008-03-21

基金项目: 江苏省自然科学基金项目(BK2009631); 江苏省科技支撑项目(BE200909)

作者简介: 郭雷(1977-), 男, 安徽太和人, 博士, 主要从事海洋天然产物研究, E-mail: leiguoo@sohu.com; 王淑军, 通信作者, 教授, 硕士生导师, E-mail: shujunwang86@hotmail.com

到的大环内酯类化合物 halichondrin B 的衍生物,是将 halichondrin B 大环骨架上的酯键替换为酮基,结构比 halichondrin B 简单但仍保持其活性^[8]。E7389 作用机理可能是通过直接与微管蛋白结合抑制有丝分裂,从而抑制微管生长^[8]。

E7389 治疗晚期乳腺癌的 II 期临床实验数据表明,65 名患者中有 10 名患者在第 4 周期出现部分应答(肿瘤缩小了 50%),而 21 名患者病情稳定,总体初始应答率为 15%。该药的主要不良反应是嗜中性粒细胞减少,没有因血液毒性而退出试验者。目前 E7389 处于治疗晚期乳腺癌的 III 期临床,治疗复发性卵巢癌、原发性腹膜癌、胰腺癌、前列腺癌、软组织肉瘤和肺癌的 II 期,联合卡铂等药物治疗晚期实体瘤的 I 期临床中。

2 进入 II 期临床实验的药物

2.1 Dolastatin 10 及其衍生物 TZT-1027 (Soblidotin, Auristatin PE)

1970 年 Pettit 研究小组从采自印度洋、太平洋等海域的软体动物 *Dolabella auricularia* 中分离到 18 个抗癌活性肽(dolastatin 1-18),其中 dolastatin 10 当时是抗细胞增殖活性最强的物质。Dolastatin 10 能非竞争性抑制长春花碱与微管的结合部位,从而强烈影响微管的聚合和微管依赖性的鸟苷酸水解。令人遗憾的是, dolastatin 10 在 II 期临床实验中,对非小细胞肺癌、前列腺癌、卵巢癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、黑素瘤和肉瘤等均不能产生良好的治疗效果,加之能使 40% 的患者产生中度的外周神经毒性,目前 II 期临床实验已经终止^[10,11]。

Dolastatin 10 的临床数据令人失望,但其为化合物的构-效关系研究和药物设计奠定了良好的起点。研究者以提高活性,降低毒性为指导合成了一系列 dolastatin 族化合物,并发现了活性更好的 dolastatin 10 衍生物 TZT-1027 和 dolastatin 15 衍生物 LU103793、ILX651。TZT-1027 除了抗细胞增殖活性外,还能够与血管内皮生长因子(VEGF)作用,使红细胞显著聚集和肿瘤脉管系统受损,促使肿瘤细胞凋亡^[12]。TZT-1027 的临床 I 期实验数据表明,其 DLT 主要为嗜中性白细胞减少和注射部位疼痛等,推荐的 II 期单独用药临床实验剂量为 2.4 mg/m²,与 carboplatin 联合用药的剂量为 1.6 mg/m²^[13,14]。

在 TZT-1027 治疗 29 名已接受过 anthracycline

化疗的软组织肉瘤的 II 期临床实验中, TZT-1027 安全并能被很好地耐受,最常见副反应为嗜中性白细胞减少、疲劳和便秘,这同临床 I 期结果一致。29 名患者中无人产生客观应答,21.4% 的患者病情稳定,中位生存期为 178 d^[15]。TZT-1027 治疗 32 名已接受过铂化疗的老年非小细胞肺癌的 II 期临床实验数据表明,最常见副反应为白血球减少和嗜中性白细胞减少,30 d 内有 4 名患者死亡(3 人在进展期,1 人患肺炎和嗜中性白细胞减少症),无人产生客观应答,进展性中位生存期为 1.5 个月,中位生存期为 8.5 个月^[16]。上述两项 II 期临床数据显示, TZT-1027 的开发前景还需其他肿瘤治疗的临床实验数据才能确定。

2.2 Dolastatin 15 衍生物 LU103793 (Cemadotin)、ILX651 (Synthadotin)

Dolastatin 15 具有抑制 P388 小鼠白血病细胞生长及抑制肿瘤细胞微管聚合的作用,但其结构的复杂性和化学合成的低产率及水溶性差等原因阻碍了对其进行临床评价。LU103793 是其一个衍生物,水溶性和水稳定性强于 dolastatin 15,细胞外毒性也优于 dolastatin 15。但其治疗恶性黑色素瘤、乳腺癌和非小细胞肺癌的 II 期临床结果无效,目前临床实验已终止^[17-19]。

ILX651 是 dolastatin 15 的另一个衍生物,目前已经完成治疗非小细胞肺癌、恶性黑色素瘤和非激素依赖性的前列腺癌的 II 期临床实验。治疗恶性黑色素瘤的 II 期实验结果显示, ILX651 在 28mg/m² 剂量时是一种安全的、耐受性良好的药物,65 名受试者中 5 名产生抗癌应答,中位生存期为 271 d,显示其更适合于联合用药治疗恶性黑色素瘤^[20]。

2.3 Aplidin(Dehydrodidemnin B)

Aplidin, 又称作 Dehydrodidemnin B, 是从采自地中海的海鞘 *Aplidium albicans* 中分离得到,其结构与 didemnin B 相似。Didemnin B 是第一个进入临床研究的海洋抗肿瘤天然产物,但经过 II 期临床实验之后,由于其毒性太大且抗癌活性不理想,于 1995 年撤出临床研究计划。Aplidin 的抗癌活性是 didemnin B 的 10 倍,且心脏毒性低。1999 年开始 Aplidin 的 I 期临床实验,用以治疗晚期实体瘤和非霍奇金淋巴瘤。I 期临床数据显示其有良好的耐受性,主要 DLT 为肌肉痛。Aplidin 的 II 期用于治疗各种实体瘤的临床实验正在进行^[21]。

Aplidin 的抗癌机制目前还不十分清楚。有研究

表明 aplidin 抑制蛋白质和 DNA 的合成, 还能抑制对肿瘤生长和血管增生起关键作用的鸟氨酸脱羧酶的活性^[22]。还有研究表明 aplidin 通过激活血管内皮生长因子受体、Src、JNK 和 p38 MAPK, 诱导肿瘤细胞凋亡^[23]。

2.4 Bryostatin I (NSC339555)

Bryostatin I 是从草苔虫 *Bugulaneritina* 中分离发现的具抗肿瘤活性的大环丙酯类化合物, 其抗癌机制是作用于 PKC 激酶的调节亚基, 降低 PKC 激酶的水平, 从而诱导细胞分化、促进细胞凋亡。Bryostatin I 的 I 期临床数据表明其 DLT 主要是肌肉痛、恶心和呕吐。II 期临床实验中, 单独用药治疗恶性黑色素瘤、结肠癌、非霍奇金淋巴瘤、复发性多态骨髓瘤和复发性上皮卵巢癌均不能产生抗癌应答, 治疗肾癌能产生小部分的应答, 提示其联合用药可能更有疗效^[24~29]。

目前已发表 3 项 bryostatin I 联合用药的 II 期临床实验报告, 数据表明, 其与顺铂联合治疗老年或复发性宫颈癌、与 IL-2 联合治疗肾癌均不能产生好的抗癌应答^[30, 31]。与紫杉醇联合治疗 37 名胃癌患者能产生良好的应答, 29% 产生部分抗癌应答, 进展性中位生存期为 4.25 个月, 中位生存期为 8 个月, 但 53% 的患者有肌痛反应^[32]。

2.5 Kahalalide F

Kahalalide F 是从夏威夷海域食草软体动物 *Elysia rufescens* 中分离出来的一种缩酚酞类物质, 是从中分离的 7 种物质中含量最多和活性最高的, 对胸腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌等具抗肿瘤活性, 特别是对非男性激素依赖性的前列腺癌有选择性和敏感性。在其临床 I 期实验中用于治疗非男性激素依赖性的晚期前列腺癌, 推荐 II 期临床剂量为 560 $\mu\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 其 DLT 为转氨酶迅速可逆性的升高^[33]。Kahalalide F 的 II 期临床实验正在进行中。

Kahalalide F 的抗癌机制还不太清楚, 有体外研究表明其通过触发溶酶体去极化引起细胞凋亡, 也有研究表明其细胞毒活性为非 caspase 依赖的细胞死亡, 与 ErbB3 和 PI3K-Akt 信号下调有关^[34, 35]。

2.6 Squalamine (MSI-1256F)

Squalamine 是从角鲨 *Squalus acanthias* 中分离得到的一种氨基固醇类化合物, 其抗肿瘤机制被认为是与细胞膜结合, 抑制膜上 Na^+/H^+ 泵主动运输, 抑制血管增生过程中的几个关键步骤, 如阻碍有丝

分裂原诱导的肌动蛋白的聚合, 细胞黏附和细胞迁移, 从而抑制内皮细胞的增殖^[36]。

Squalamine 治疗晚期实体瘤的 I 期临床实验表明, 其具有很好的耐受性, 主要 DLT 为无症状的转氨酶升高和高胆红素症, 推荐 II 期临床剂量为 500 $\mu\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ^[37]。在 Squalamine 联合卡铂和红豆杉醇治疗晚期非小细胞肺癌的 I / II 期临床实验中, 数据表明, 推荐 II 期临床剂量为 300 $\mu\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 以此剂量连续 5 d 给 Squalamine (第 1 天给卡铂和紫杉醇后开始给药), 此组合疗法能被很好地耐受, 28% 的患者产生部分应答, 19% 的患者病情稳定, 中位生存期为 10 个月, 中位生存期为 1 年的有 40%^[38]。

2.7 HTI-286 (taltobulin, Hemiasterlin 衍生物)

Hemiasterlin 是从 *Cymbastella* sp. 等海绵生物中分离得到的一种三肽化合物, 作用于微管蛋白的 Vinca 位点并使微管解聚合^[39]。HTI-286 是 Hemiasterlin 的一种合成衍生物, 具有和 Hemiasterlin 同样的结合微管的能力, 抑制微管聚合, 诱导有丝分离障碍和细胞凋亡^[40]。

HTI-286 治疗恶性实体瘤的 I 期临床实验表明, 其 DLT 主要为疼痛、高血压和嗜中性白血球减少, 推荐 II 期剂量为 1.5 mg/m^2 ^[41]。2003 年 HTI-286 进入 II 期临床实验, 但迄今未见其数据报告^[42]。

3 进入 I 期临床实验的药物

3.1 Discodermolide (XAA296A)

Discodermolide 是 1990 年 De Souza 等^[43]从加勒比海海绵 *Discodermia dissoluta* 中分离发现的多羟基内酯类化合物, 活性结构为 (+)-discodermolide。其抗肿瘤作用机制与紫杉醇类似, 具有稳定微管功能的作用, 在缺乏 GTP 或者微管结合蛋白 (MAPs) 的情况下, discodermolide 可诱导微管束的形成, 是紫杉醇与微管结合的竞争性抑制剂。与紫杉醇相比, discodermolide 的水溶性更好, 细胞毒活性更强^[44]。

2004 年开始进行 discodermolide 治疗晚期实体瘤的 I 期临床实验, 初步实验数据表明, discodermolide 毒性很小^[45]。由于从天然生物中分离不能满足临床实验必需的化合物量, 加之 2005 年企图通过发酵法合成或半合成 discodermolide 的努力失败, 目前进行研究必须通过大规模的化学全合成得到, 这在一定程度上限制了 discodermolide 的临床研究进

度。

3.2 LAQ824 (NVP-LAQ824, Psammaplins 衍生物)

Psammaplins 是从海绵 *Psammaplysilla* sp. 等生物中分离得到的一类抗肿瘤化合物, 是肿瘤抑制基因的外在调节子 DNA 甲基化转移酶或组氨酸脱羧酶的抑制剂。由于 psammaplins 族化合物生理上的不稳定性排除了其直接进行临床研究的可能, 但是科学家由此发现了 psammaplins 的衍生物 LAQ824^[46]。

LAQ824 能够强烈地抑制组氨酸脱羧酶的活性, 抑制肿瘤细胞生长、分化和诱导肿瘤细胞凋亡。LAQ824 在 I 期临床实验中用于实体瘤和血液系统肿瘤的治疗^[47]。

3.3 LAF389 (Bengamide B 衍生物)

Bengamide B 是从海绵 *Jaspis digonoxea* 中分离得到的一种广谱抗肿瘤化合物, 由于其难以合成和水溶性差, 不适合进行临床深入研究^[48]。LAF389 是 bengamide B 的一种合成的类似物, 具有抗细胞增殖和抗血管增生双重机制, 临床前研究表明其有显著的抗肿瘤活性。LAF389 治疗晚期实体瘤的 I 期临床实验表明, 其无临床活性, 加之有严重心血管反应, 临床实验已终止^[49]。

3.4 KRN7000 (Agelasphin 衍生物)

1993 年 Natori 等^[50]从来源于日本南部冲绳海域的海绵 *Agelas mauritanus* 中分离得到一系列鞘糖酯类化合物 agelasphin, 对其进行构-效优化后得到 KRN7000, KRN7000 具有抗肿瘤及免疫激活作用。与大多数抗肿瘤药物不同的是, KRN7000 本身不具有细胞毒活性, 只能通过机体的免疫系统起抗肿瘤作用, 对无免疫系统的裸鼠以及有自然杀伤性 T 细胞(NKT)缺陷的小鼠不产生抗癌作用^[51]。KRN7000 治疗晚期肿瘤的 I 期临床研究中, 观察到病情稳定或无变化, 剂量高达 4800 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 时未观察到毒性^[52]。在另外两项以 KRN7000 激活的树突状(DC)细胞或 NKT 细胞治疗晚期或复发性非小细胞肺癌的 I 期临床研究中, 数据表明, KRN7000 能被很好地耐受^[53, 54]。

3.5 ES-285(Spisulosine)

ES-285 是从海洋蛤类 *Spisula polynyma* 中分离鉴定的一个邻氨基长链脂肪醇。其作用机制是作用于内皮细胞分化基因(EDG)受体, 调节控制细胞骨架纤维形成关键因子 Rho 的表达, 使肌动蛋白应力

纤维解体, 阻止细胞迁移和肿瘤细胞增殖^[55]。目前 ES-285 在欧洲已进入用于治疗晚期恶性实体瘤的 I 期临床研究^[56]。

3.6 Girolline (RP 49532A)

Girolline 是从海绵 *Peudaxinyssa cantharella* 中分离得到的一种 2-氨基咪唑衍生物, I 期临床研究表明存在严重的副作用而无明显抗肿瘤疗效, 临床研究已终止^[57]。

4 结语

海洋天然产物为抗肿瘤药物的开发提供了一个丰富的宝藏, 但迄今为止, 仅有一种与海洋天然产物有关的抗肿瘤药物 Ara-C 应用于临床。究其原因, 首先是海洋生物所产活性物质往往含量极低, 加之采集手段的限制, 为获得足量的临床前或临床研究需要的化合物而进行直接大规模的生物采集不经济且不可取(对生态的破坏); 其次, 海洋生物所产活性化合物结构比较复杂, 往往无法进行化学合成或产率很低, 限制了对其进行结构优化和进一步研究。

对有些生物活性化合物为获得足够所需要的量, 可通过目标生物水产养殖的方法来富集原料。但对另一些活性化合物由于其海洋生物的养殖困难, 这方面还需要做许多的工作。

研究表明, 海洋天然活性物质的初始来源大部分甚至全部是由与其共生的微生物所产生的。随着海洋生物技术的发展, 利用基因工程、微生物(发酵)工程及生物反应器等生物技术来获取活性物质是可行的。同时, 目前海洋微生物资源的开发还比较少, 大力开发海洋微生物资源和充分应用海洋生物技术是海洋抗肿瘤药物产业化的途径之一。

此外, 利用药物化学的有关技术, 如组合化学和计算机辅助药物设计等技术, 对海洋来源先导化合物进行修饰、优化, 获得毒性更低、活性更好或化学合成路径更简单的衍生物, 以发现更多的海洋抗肿瘤药物。

参考文献:

- [1] Rinehart K L, Holt T G, Fregeau N L. Ecteinascidins 729, 743, 745, 759A, 759B, and 770: potent antitumor agents from the Caribbean tunicate *Ecteinascidia turbinata* [J]. *J Org Chem*, 1990, 55: 4 512-4 515.
- [2] Scott J D, Williams R M. Chemistry and biology of the tetrahydroisoquinoline antitumor antibiotics[J]. *Chem Rev*, 2002, 102(5): 1 669-1 730.
- [3] Sessa C, De Braud F, Perotti A, et al. Trabectedin for

- women with ovarian carcinoma after treatment with platinum and taxanes fails [J]. **J Clin Oncol**, 2005, **23**(9): 1 867-1 874.
- [4] Zelek L, Yovine A, Brain E, *et al.* A phase II study of Yondelis (trabectedin, ET-743) as a 24-h continuous intravenous infusion in pretreated advanced breast cancer [J]. **Br J Cancer**, 2006, **94**(11): 1 610-1 614.
- [5] Schoffski P, Wolter P, Clement P, *et al.* Trabectedin (ET-743): evaluation of its use in advanced soft-tissue sarcoma [J]. **Future Oncol**, 2007, **3**(4): 381-392.
- [6] Grosso F, Jones R L, Demetri G D, *et al.* Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study [J]. **Lancet Oncol**, 2007, **8**(7): 595-602.
- [7] Roylance R, Seddon B, McTiernan A, *et al.* Experience of the use of trabectedin (ET-743, yondelistrade mark) in 21 patients with pretreated advanced sarcoma from a single centre [J]. **Clin Oncol (R Coll Radiol)**, 2007, **19**(8): 572-576.
- [8] Jordan M A, Kamath K, Manna T, *et al.* The primary antimetabolic mechanism of action of the synthetic halichondrin E7389 is suppression of microtubule growth [J]. **Mol Cancer Ther**, 2005, **4**(7): 1 086-1 095.
- [9] Krug L M, Miller V A, Kalemkerian G P, *et al.* Phase II study of dolastatin-10 in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. **Ann Oncol**, 2000, **11**(2): 227-228.
- [10] Hoffman M A, Blessing J A, Lentz S S. A phase II trial of dolastatin-10 in recurrent platinum-sensitive ovarian carcinoma: a gynecologic oncology group study [J]. **Gynecol Oncol**, 2003, **89**(1): 95-98.
- [11] Perez E A, Hillman D W, Fishkin P A, *et al.* Phase II trial of dolastatin-10 in patients with advanced breast cancer [J]. **Invest New Drugs**, 2005, **23**(3): 257-261.
- [12] Natsume T, Watanabe J, Koh Y, *et al.* Antitumor activity of TZT-1027 (Soblidotin) against vascular endothelial growth factor-secreting human lung cancer in vivo [J]. **Cancer Sci**, 2003, **94**(9): 826-833.
- [13] de Jonge M J, van der Gaast A, Planting A S, *et al.* Phase I and pharmacokinetic study of the dolastatin 10 analogue TZT-1027, given on days 1 and 8 of a 3-week cycle in patients with advanced solid tumors [J]. **Clin Cancer Res**, 2005, **11**(10): 3 806-3 813.
- [14] Greystoke A, Blagden S, Thomas A L, *et al.* A phase I study of intravenous TZT-1027 administered on day 1 and day 8 of a three-weekly cycle in combination with carboplatin given on day 1 alone in patients with advanced solid tumours [J]. **Ann Oncol**, 2006, **17**(8): 1 313-1 319.
- [15] Patel S, Keohan M L, Saif M W, *et al.* Phase II study of intravenous TZT-1027 in patients with advanced or metastatic soft-tissue sarcomas with prior exposure to anthracycline-based chemotherapy [J]. **Cancer**, 2006, **107**(12): 2 881-2 887.
- [16] Riely G J, Gadgeel S, Rothman I, *et al.* A phase 2 study of TZT-1027, administered weekly to patients with advanced non-small cell lung cancer following treatment with platinum-based chemotherapy [J]. **Lung Cancer**, 2007, **55**(2): 181-185.
- [17] Kerbrat P, Dieras V, Pavlidis N, *et al.* Phase II study of LU 103793 (dolastatin analogue) in patients with metastatic breast cancer [J]. **Eur J Cancer**, 2003, **39**(3): 317-320.
- [18] Marks R S, Graham D L, Sloan J A, *et al.* A phase II study of the dolastatin 15 analogue LU 103793 in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer [J]. **Am J Clin Oncol**, 2003, **26**(4): 336-337.
- [19] Smyth J, Boneterre M E, Schellens J, *et al.* Activity of the dolastatin analogue, LU103793, in malignant melanoma [J]. **Ann Oncol**, 2001, **12**: 509-511.
- [20] McDermott D F, Hersh E, Weber J, *et al.* ILX651 administered daily for five days every 3 weeks (qdx5dq3w) in patients (pts) with inoperable locally advanced or metastatic melanoma: Phase II experience [J]. **J Clin Oncol**, 2005, **23**: 7 556.
- [21] Moneo V, Serelde B G, Leal J F, *et al.* Levels of p27(kip1) determine Aplidin sensitivity [J]. **Mol Cancer Ther**, 2007, **6**(4): 1 310-1 316.
- [22] Vera M D, Joullie M M. Natural products as probes of cell biology: 20 years of didemnin research [J]. **Med Res Rev**, 2002, **22**(2): 102-145.
- [23] Cuadrado A, Garcia-Fernandez L F, Gonzalez L, *et al.* Aplidin induces apoptosis in human cancer cells via glutathione depletion and sustained activation of the epidermal growth factor receptor, Src, JNK, and p38 MAPK [J]. **J Biol Chem**, 2003, **278**(1): 241-250.
- [24] Gonzalez R, Ebbinghaus S, Henthorn T K, *et al.* Treatment of patients with metastatic melanoma with bryostatin-1—a phase II study [J]. **Melanoma Res**, 1999, **9**(6): 599-606.
- [25] Zonder J A, Shields A F, Zalupski M, *et al.* A phase II trial of bryostatin 1 in the treatment of metastatic colorectal cancer [J]. **Clin Cancer Res**, 2001, **7**(1): 38-42.
- [26] Blackhall F H, Ranson M, Radford J A, *et al.* A phase II trial of bryostatin 1 in patients with non-Hodgkin's lymphoma [J]. **Br J Cancer**, 2001, **84**(4): 465-469.
- [27] Varterasian M L, Pemberton P A, Hulburd K, *et al.* Phase II study of bryostatin 1 in patients with relapsed multiple myeloma [J]. **Invest New Drugs**, 2001, **19**(3): 245-247.
- [28] Clamp A R, Blackhall F H, Vasey P, *et al.* A phase II trial of bryostatin-1 administered by weekly 24-hour infusion in recurrent epithelial ovarian carcinoma [J]. **Br J Cancer**, 2003, **89**(7): 1 152-1 154.
- [29] Haas N B, Smith M, Lewis N, *et al.* Weekly bryostatin-1 in metastatic renal cell carcinoma: a phase II study [J]. **Clin Cancer Res**, 2003, **9**(1): 109-114.
- [30] Nezhat F, Wadler S, Muggia F, *et al.* Phase II trial of the combination of bryostatin-1 and cisplatin in advanced or recurrent carcinoma of the cervix: a New York gynecologic oncology group study [J]. **Gynecol Oncol**, 2004, **93**(1): 144-148.
- [31] Peterson A C, Harlin H, Karrison T, *et al.* A randomized phase II trial of interleukin-2 in combination with four different doses of bryostatin-1 in patients with renal cell carcinoma [J]. **Invest New Drugs**, 2006, **24**(2): 141-149.
- [32] Ajani J A, Jiang Y, Faust J, *et al.* A multi-center phase

- II study of sequential paclitaxel and bryostatin-1 (NSC 339555) in patients with untreated, advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma [J]. **Invest New Drugs**, 2006, **24**(4): 353-357.
- [33] Rademaker-Lakhai J M, Horenblas S, Meinhardt W, *et al.* Phase I clinical and pharmacokinetic study of kahalalide F in patients with advanced androgen refractory prostate cancer [J]. **Clin Cancer Res**, 2005, **11**(5): 1 854-1 862.
- [34] Suarez Y, Gonzalez L, Cuadrado A, *et al.* Kahalalide F, a new marine-derived compound, induces oncosis in human prostate and breast cancer cells [J]. **Mol Cancer Ther**, 2003, **2**(9): 863-872.
- [35] Janmaat M L, Rodriguez J A, Jimeno J, *et al.* Kahalalide F induces necrosis-like cell death that involves depletion of ErbB3 and inhibition of Akt signaling [J]. **Mol Pharmacol**, 2005, **68**(2): 502-510.
- [36] Pietras R J, Weinberg O K. Antiangiogenic Steroids in Human Cancer Therapy [J]. **Evid Based Complement Alternat Med**, 2005, **2**(1): 49-57.
- [37] Hao D, Hammond L A, Eckhardt S G, *et al.* A Phase I and pharmacokinetic study of squalamine, an aminosterol angiogenesis inhibitor [J]. **Clin Cancer Res**, 2003, **9**(7): 2465-2471.
- [38] Herbst R S, Hammond L A, Carbone D P, *et al.* A phase I/IIA trial of continuous five-day infusion of squalamine lactate (MSI-1256F) plus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. **Clin Cancer Res**, 2003, **9**(11): 4 108- 4 115.
- [39] Anderson H J, Coleman J E, Andersen R J, *et al.* Cytotoxic peptides hemiasterlin, hemiasterlin A and hemiasterlin B induce mitotic arrest and abnormal spindle formation [J]. **Cancer Chemother Pharmacol**, 1997, **39**(3): 223-226.
- [40] Krishnamurthy G, Cheng W, Lo M C, *et al.* Biophysical characterization of the interactions of HTI-286 with tubulin heterodimer and microtubules [J]. **Biochemistry**, 2003, **42**(46): 13 484-13 495.
- [41] Ratain M J, Undevia S, Janisch L, *et al.* Phase I and pharmacological study of HTI-286, a novel antimicrotubule agent: Correlation of neutropenia with time above a threshold serum concentration [C]. **Proc Am Soc Clin Oncol**, 2003, **22** (abstr 516).
- [42] Loganzo F, Hari M, Annable T, *et al.* Cells resistant to HTI-286 do not overexpress P-glycoprotein but have reduced drug accumulation and a point mutation in alpha-tubulin [J]. **Mol Cancer Ther**, 2004, **3**(10): 1 319-1 327.
- [43] De Souza M V. (+)-discodermolide: a marine natural product against cancer [J]. **Scientific World Journal**, 2004, **4**: 415-436.
- [44] Klein L E, Freeze B S, Smith A B 3rd, *et al.* The microtubule stabilizing agent discodermolide is a potent inducer of accelerated cell senescence [J]. **Cell Cycle**, 2005, **4**(3): 501-507.
- [45] Mita A, Lockhart A C, Chen T L, *et al.* A phase I pharmacokinetic (PK) trial of XAA296A (Discodermolide) administered every 3 wks to adult patients with advanced solid malignancies [C]. **J Clin Oncol**, 2004, **22**(14S): 2 025.
- [46] Simmons T L, Andrianasolo E, McPhail K, *et al.* Marine natural products as anticancer drugs [J]. **Mol Cancer Ther**, 2005, **4**(2): 333-342.
- [47] Rowinsky E K, de Bono J, Deangelo D J, *et al.* Cardiac monitoring in phase I trials of a novel histone deacetylase (HDAC) inhibitor LAQ824 in patients with advanced solid tumors and hematologic malignancies [C]. **J Clin Oncol**, 2005, **23**(16S): 3 131.
- [48] Kinder F R J, Versace R W, Bair K W, *et al.* Synthesis and antitumor activity of ester-modified analogues of bengamide B [J]. **J Med Chem**, 2001, **44**(22): 3 692-3 699.
- [49] Dumez H, Gall H, Capdeville R, *et al.* A phase I and pharmacokinetic study of LAF389 administered to patients with advanced cancer [J]. **Anticancer Drugs**, 2007, **18**(2): 219-225.
- [50] Natori T, Morita M, Akimoto K, *et al.* Agelasphins, novel antitumor and immunostimulatory cerebroside from the marine sponge *Agelas mauritanus* [J]. **Tetrahedron Lett**, 1993, **34**: 5 591-5 592.
- [51] Shimosaka A. Role of NKT cells and alpha-galactosyl ceramide [J]. **Int J Hematol**, 2002, **76** (S1): 277-279.
- [52] Giaccone G, Punt C J, Ando Y, *et al.* A phase I study of the natural killer T-cell ligand alpha-galactosylceramide (KRN7000) in patients with solid tumors [J]. **Clin Cancer Res**, 2002, **8**(12): 3 702-3 709.
- [53] Ishikawa A, Motohashi S, Ishikawa E, *et al.* A phase I study of alpha-galactosylceramide (KRN7000)-pulsed dendritic cells in patients with advanced and recurrent non-small cell lung cancer [J]. **Clin Cancer Res**, 2005, **11**(5): 1 910-1 917.
- [54] Motohashi S, Ishikawa A, Ishikawa E, *et al.* A phase I study of in vitro expanded natural killer T cells in patients with advanced and recurrent non-small cell lung cancer [J]. **Clin Cancer Res**, 2006, **12**(20 Pt 1): 6 079-6 086.
- [55] Cuadros R, Montejó de Garcini E, Wandosell F, *et al.* The marine compound spisulosine, an inhibitor of cell proliferation, promotes the disassembly of actin stress fibers [J]. **Cancer Lett**, 2000, **152**(1): 23-29.
- [56] Faircloth G, Cuevas C. Kahalalide F and ES285: potent anticancer agents from marine mollusks [J]. **Prog Mol Subcell Biol**, 2006, **43**: 363-379.
- [57] Tsukamoto S, Yamashita K, Tane K, *et al.* Girolline, an antitumor compound isolated from a sponge, induces G2/M cell cycle arrest and accumulation of polyubiquitinated p53[J]. **Biol Pharm Bull**, 2004, **27**(5): 699-701.

(本文编辑: 张培新)