

氨基酸在抗肿瘤中药有效成分结构修饰中的应用

黄志勇, 郭易华, 黄珍, 李荣东* (湖南中医药大学药学院, 长沙 410208)

摘要: 氨基酸作为生物大分子蛋白质的基本组成单位, 参与机体物质代谢调控和信息传递等过程。近年来研究发现, 利用氨基酸修饰具有抗肿瘤作用的中药有效成分, 例如牛蒡子苷元、齐墩果酸、鬼臼毒素、桦木醇和桦木酸等, 可以改善中药有效成分的溶解度, 提高生物利用度, 并提高对肿瘤细胞的靶向性。本文综述了氨基酸修饰抗肿瘤中药有效成分的研究进展及应用。

关键词: 氨基酸; 中药有效成分; 抗肿瘤活性

中图分类号: R914

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2021)10-1275-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.10.023

引用本文: 黄志勇, 郭易华, 黄珍, 等. 氨基酸在抗肿瘤中药有效成分结构修饰中的应用[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(10): 1275-1280.

Application of Amino Acids in Structural Modification of Active Ingredients of Traditional Chinese Medicine with Antitumor Effects

HUANG Zhiyong, GUO Yihua, HUANG Zhen, LI Rongdong* (School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

ABSTRACT: Amino acids, as the basic constituent units of biological macromolecular proteins, participate in the processes of metabolic regulation and information transmission in the body. In recent years, studies have found that the use of amino acids to modify active ingredients of traditional Chinese medicine with antitumor effects, such as arctigenin, oleanolic acid, podophyllotoxin, betulin, and betulinic acid, can improve the solubility of active ingredients of traditional Chinese medicine, increase bioavailability, and improve the targeting of tumor cells. This article summarizes the research progress and application of amino acid modification of active ingredients in Chinese medicine with antitumor effects.

KEYWORDS: amino acid; active ingredients of Chinese medicine; anti-tumor activity

中医药在治疗肿瘤中具有重要作用, 很多中药有效成分具有抗肿瘤作用, 但由于水溶性差、稳定性差、不良反应大和选择性低等问题, 其临床应用受到限制。氨基酸具有良好的生物相容性和亲和性, 利用氨基酸修饰中药有效成分的结构, 不仅可以增加中药有效成分的溶解度, 加强小肠对中药有效成分的吸收速率, 促进中药有效成分在体内的主动转运过程, 提高生物利用度, 还能提高中药有效成分对肿瘤细胞的选择性, 降低对正常细胞的毒性, 提高抗肿瘤活性和代谢稳定性^[1]。氨基酸应用于修饰抗肿瘤中药有效成分的结构, 能提高中药有效成分的药理活性和成药性, 扩大其在临床上的进一步应用。本文概述了氨基酸修饰中药有效成分结构的方法及其对抗肿瘤作用的影响。

1 提高中药有效成分溶解性

部分甾体类、萜醌类、黄酮类和三萜类中药有效成分溶解度低, 胃肠道吸收差, 血药浓度易

出现峰谷现象, 生物利用度低, 严重影响了其临床应用。使用化学方法修饰结构是改进中药有效成分溶解性的途径之一。氨基酸具有两亲性, 通过酯化或酰化等化学方法将其引入中药有效成分的结构中, 能提高中药有效成分的溶解度。

牛蒡子苷元是一种天然木脂素, 是中药牛蒡子中具有抗肿瘤活性的有效成分^[2]。Cai 等^[3-4]通过酯化反应, 用氨基酸修饰牛蒡子苷元的酚羟基, 合成了一系列牛蒡子苷元氨基酸衍生物, 修饰路线见图 1。根据国家药典的标准检测了牛蒡子苷元及其衍生物的水溶性, 发现衍生物的水溶性得到改善。药动学研究表明牛蒡子苷元衍生物能被快速吸收和清除, 并且生物利用度高于牛蒡子苷元, 这可能是由于氨基酸改造的牛蒡子苷元衍生物能通过主动转运来吸收。体内抗肿瘤试验结果表明, ARG8(缬氨酸修饰)和 ARG10(亮氨酸修饰)的肿瘤生长抑制率均高于牛蒡子苷元, 其中 ARG8 约

作者简介: 黄志勇, 男, 硕士生 Tel: 18390852237
E-mail: jjdhw12@163.com

E-mail: 1426694187@qq.com

*通信作者: 李荣东, 男, 博士, 教授 Tel:

为牛蒡子苷元的 2 倍, 与阳性药环磷酰胺相当。但相比环磷酰胺, ARG8、ARG10 在抑制肿瘤生长的同时, 对免疫系统及肝肾功能损害较小。

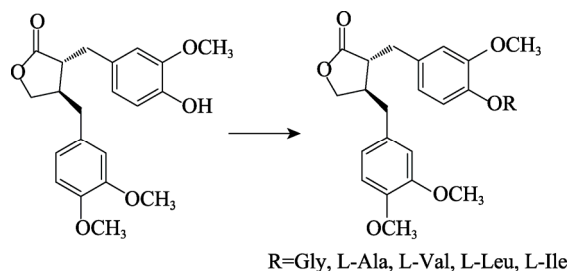


图 1 牛蒡子苷元修饰路线
Fig. 1 Modification route of arctigenin

齐墩果酸是一种五环三萜类化合物, 具有诱导肿瘤细胞分化、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成和肿瘤转移等作用^[5]。Cao 等^[6-7]利用溴乙醇、氯丙酮连接齐墩果酸 28 位上的羧基与氨基酸的羧基, 设计合成了几种齐墩果酸氨基酸衍生物, 修饰路线见图 2。采用摇瓶法测定齐墩果酸及其衍生物的平衡溶解度, 所有测试的衍生物的平衡溶解度值都比齐墩果酸高。Fang 等^[8]以寡肽转运蛋白 1(PepT1)作为靶点, 在齐墩果酸的 28 位和 3 位上分别引入氨基酸/二肽和硝酸盐 NO 供体, 设计并合成了一系列齐墩果酸衍生物, 修饰路线见图 2。衍生物的水溶性得到改善, 其中 6a(缬氨酸修饰)和 8a(缬氨酸二肽修饰)的水溶性分别为 18.6 和 22.3 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 明显高于齐墩果酸 (0.012 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)。采用 CCK-8 法检测了衍生物对肝癌细胞系(HepG2)、乳腺癌细胞系(MCF-7)、非小细胞肺癌细胞系(A549)、结直肠癌细胞系

(HCT-116)和正常肝细胞(L-02)的细胞毒性。与齐墩果酸相比, 衍生物对肿瘤细胞的细胞毒性得到明显改善, 其中 8a($IC_{50}=2.4 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)和 6a($IC_{50}=7.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)对 A549 细胞系的细胞毒性分别比顺铂高 7 倍和 2 倍, 并且顺铂以剂量依赖的方式对 L-02 细胞产生了显著的细胞毒性, 而齐墩果酸, 6a 和 8a 仅引起了较低的细胞毒性, 这说明了 6a 和 8a 对肿瘤细胞的选择性细胞毒性。

大黄酸是从大黄的根茎中提取的天然产物, 能抑制肿瘤细胞增殖, 诱导肿瘤细胞凋亡^[9]。Lin 等^[10]制备了大黄酸赖氨酸盐, 易溶于水, 可以通过口服给药和肠胃外给药, 见图 3。采用 MTT 法测定大黄酸赖氨酸盐对神经胶质瘤细胞系(U87)、乳腺癌细胞系(MCF-7、SK-Br-3 和 MDA-MB-231)、卵巢癌细胞系(SKOV-3)、宫颈癌细胞系(HeLa)和肺癌细胞系(H460 和 A549)的细胞毒性^[11-16], 结果表明大黄酸赖氨酸盐的细胞毒性与大黄酸相似。

桦木醇和桦木酸是天然存在的五环三萜, 对许多癌细胞系显示出细胞毒性。Drag-Zalesinska 等^[17]将桦木醇和桦木酸转变为它们各自的氨基酸酯, 见图 4。溶解度评估结果表明, 桦木醇和桦木酸的衍生物的溶解性优于桦木醇和桦木酸。使用磺酰罗丹明 B(sulforhodamine B, SRB)比色法测试衍生物对人胃癌亲本(EPG85-257P)及其对柔红霉素的耐药性(EPG85-257RDB)细胞系以及人胰腺癌亲本(EPP85-181P)及其对柔红霉素的耐药性(EPP85-181RDB)细胞系的抗增殖活性, 赖氨酸修饰的桦木醇衍生物活性最高($IC_{50}=3.8 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 也是最易溶于水的化合物。

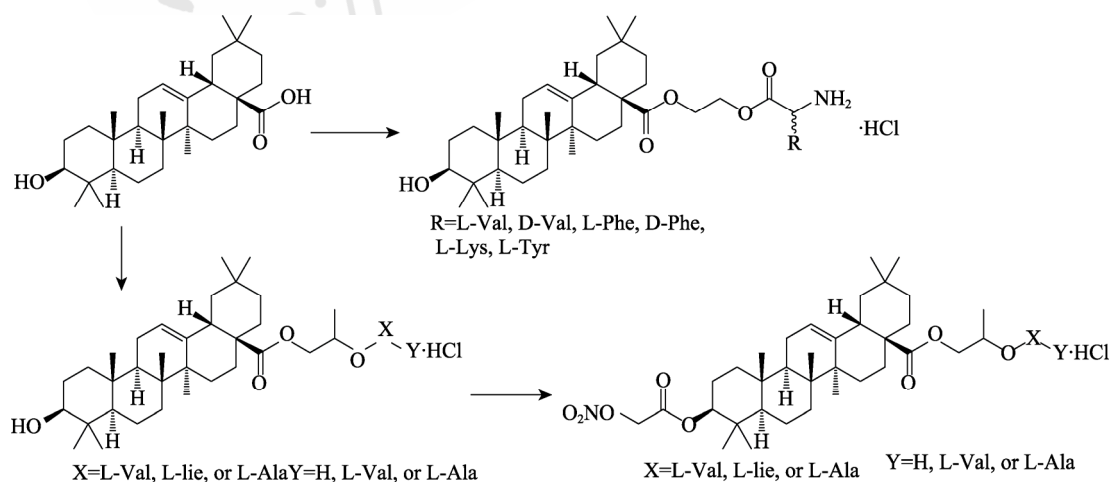


图 2 齐墩果酸修饰路线
Fig. 2 Modification route of oleanolic acid

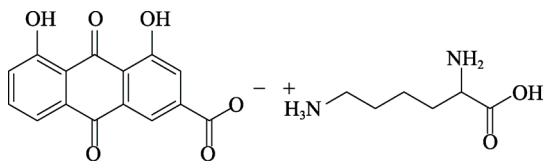


图3 大黄酸赖氨酸盐
Fig. 3 Rhein lysinate

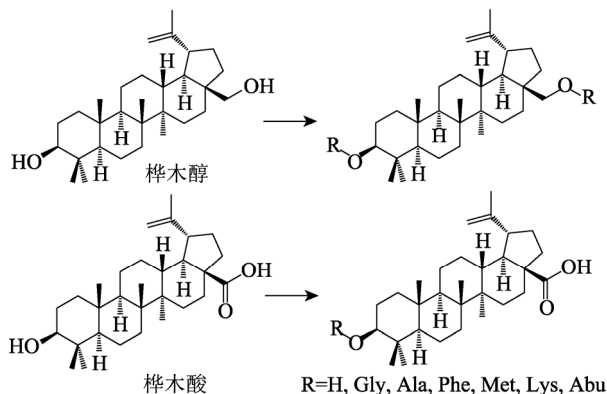


图4 桦木醇和桦木酸修饰路线
Fig. 4 Modification route of betulin and betulinic acid

Wang 等^[18]基于拼接原理,将川芎嗪与齐墩果酸结合设计合成了川芎嗪-齐墩果酸(tetramethylpyrazine-oleanolic acid, TOA), TOA 亲水性差的缺点限制了其口服生物利用度。Chu 等^[19]通过酯化反应将氨基酸与 TOA 3 位的羟基结合,设计合成了一系列新的 TOA 衍生物,修饰路线见图 5。亲脂性(ClogP)可以通过软件预测,使用 Sybyl-X 2.0 预测了衍生物的 ClogP 值,结果表明小分子氨基酸以及极性或碱性氨基酸可以降低衍生物的 ClogP 值。使用摇瓶-紫外分光光度法测定衍生物的 logP 值,结果表明缀合氨基酸可以改善水溶性。通过 MTT 法评估了衍生物对肝癌细胞系 HepG2,结直肠癌细胞系 HT-29,宫颈癌细胞系 Hela 和胃癌细胞系 BGC-823 的细胞毒性。部分衍生物显示出优于 TOA 和阳性对照药顺铂的细胞毒性。值得注意的是,细胞毒性与氨基酸的分支碳链长度呈负相关,环状仲胺的细胞毒性优于环状酰基氨基酸衍生物,并且增加氨基数目可以增强活性。

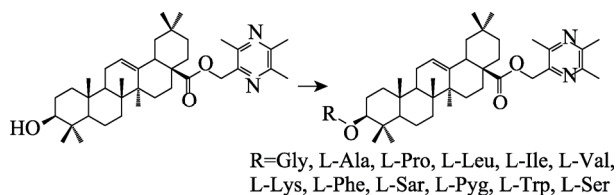


图5 TOA 修饰路线
Fig. 5 Modification route of TOA

2 提高对肿瘤细胞的选择性

鬼臼毒素是一种从小檗科鬼臼属植物华鬼臼的根和茎中提取到的木质素,能抑制细胞中期的有丝分裂,具有显著的抗肿瘤活性^[20]。然而,由于对正常细胞的过度损害、剧烈的胃肠道反应以及对健康组织缺乏特异选择性等不良反应,临床应用受到限制^[21]。Wu 等^[22]通过酯化反应修饰鬼臼毒素 1 位的羟基,设计合成了多种鬼臼毒素氨基酸衍生物,并采用 MTT 法测试了它们对 A549, MCF-7, HepG2 和 L-02 细胞系的细胞毒性,修饰路线见图 6。大多数化合物比阳性药物依托泊苷(VP-16)和阿霉素更有效,几乎所有的脱保护的鬼臼毒素氨基酸衍生物都比叔丁氧羰基(Boc)保护的鬼臼毒素氨基酸衍生物更有效,但是 Boc 保护可以增加化合物的选择性。化合物 2(Boc 保护的鬼臼毒素肌氨酸衍生物),阿霉素和依托泊苷的选择指数 $SI(IC_{50}^{L-02}/IC_{50}^{A549})$ 值分别为 16.9, 0.2 和 0.5,并且化合物 2 的 $SI(IC_{50}^{MCF-7}/IC_{50}^{A549})$ 值和 $SI(IC_{50}^{HepG2}/IC_{50}^{A549})$ 值分别为 14.0 和 10.1。化合物 2 显示出高选择性、强细胞毒性和较低毒性,尤其是在 A549 细胞上。

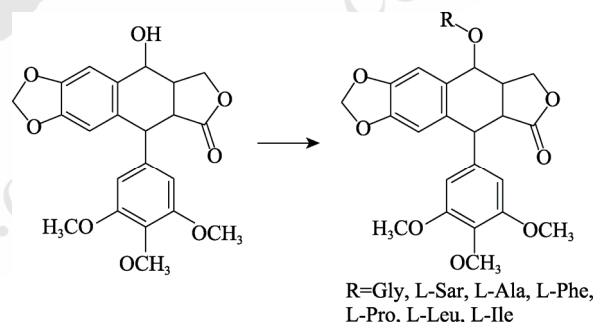


图6 鬼臼毒素修饰路线
Fig. 6 Modification route of podophyllotoxin modification

川芎嗪是中药川芎的主要有效成分,可以诱导肿瘤细胞凋亡和逆转肿瘤的多药耐药性^[23],将川芎嗪引入抗肿瘤成分可提高其细胞毒性和选择性^[24]。Xu 等^[25]以先前研究中合成的川芎嗪-桦木酸衍生物(tetramethylpyrazine-betulinic acid, TBA)为骨架,在其 3 位羟基引入多种氨基酸或二肽,以提高其抗肿瘤活性和肿瘤靶向性,修饰路线见图 7。采用 MTT 法测定衍生物对 5 种肿瘤细胞(HepG2、HT-29、Hela、BCG-823 和 A549)和正常细胞(MDCK)的选择性细胞毒性。与 TBA 相比,大多数衍生物显示出显著改善的选择性细胞毒

性。大多数衍生物的抗增殖活性比阳性药物顺铂强,而对 MDCK 细胞的细胞毒性则低于顺铂。其中化合物 BA-25(肌氨酸修饰)的细胞毒性 $[IC_{50}=(2.31\pm 0.78)\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}]$ 比顺铂高 2 倍,并且对 MDCK 细胞的细胞毒性低于顺铂。构效关系分析表明,川芎嗪脂肪族氨基酸衍生物比芳香族氨基酸衍生物和杂环氨基酸衍生物具有更好的抗增殖活性,而小分子脂肪族氨基酸衍生物比高分子脂肪族氨基酸衍生物更具活性。另外,观察到川芎嗪碱性氨基酸衍生物似乎比那些酸性氨基酸衍生物更具活性。

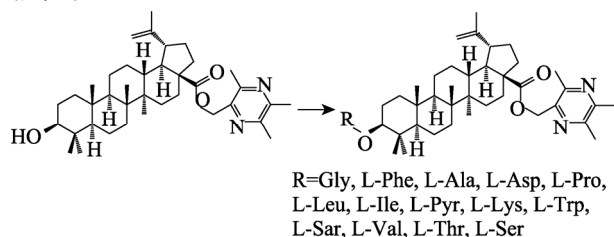


图 7 TBA 修饰路线

Fig. 7 Modification route of TBA

Guo 等^[26]以桦木醇为母核,在 28 位羟基上引入川芎嗪,在 3 位羟基上引入氨基酸,设计合成了一系列衍生物,修饰路线见图 8。通过 MTT 法测试了衍生物对 4 种肿瘤细胞系(HepG2、HT-29、Hela、BGC-823)和正常细胞系(MDCK)的细胞毒性。大多数衍生物表现出良好的抗肿瘤活性,并优于前体 TB(川芎嗪和桦木醇的对接产物)和阳性对照药顺铂。其中 TB-01(甘氨酸修饰)在 HepG2 细胞和 MDCK 细胞之间表现出很高的选择性,SI 值($IC_{50}^{\text{MDCK}}/IC_{50}^{\text{HepG2}}$)为 3.91。脂肪族氨基酸衍生物的体外抗肿瘤活性优于芳香族和杂环氨基酸衍生物,小分子脂肪族氨基酸衍生物的活性优于分子量较大的脂肪族氨基酸衍生物。

3 降低对正常细胞的毒性

雷公藤红素是一种从卫矛科植物雷公藤根皮中分离出的具有抗肿瘤活性的环状三萜类化合物,由于水溶性差、毒性大和稳定性差等问题限

制了其应用。Wang 等^[27]用氨基酸修饰了雷公藤红素 28 位上的羧酸,合成了多种雷公藤红素氨基酸衍生物,并通过 CCK-8 法评估了它们对 4 种肿瘤细胞系(SGC7901、HGC27、BEL7402 和 HepG2)的抗增殖活性,修饰路线见图 9。大多数化合物的 IC_{50} 值远小于雷公藤红素的 IC_{50} 值,并且在正常细胞 L-02 上的 IC_{50} 值比雷公藤红素 $[IC_{50}=(7.960\pm 0.317)\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}]$ 大,其中化合物 8(甲硫氨酸修饰)具有最强的抗增殖活性和低毒性 $[IC_{50}=(13.19\pm 1.197)\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}]$ 。

姜黄素是中药姜黄的主要成分,具有抗肿瘤作用,高浓度姜黄素存在一定的细胞毒作用。Lu 等^[28]设计合成了姜黄素前体药物(*N*-马来酰-L-缬氨酸酯姜黄素、*N*-马来酰-甘氨酸酯姜黄素,修饰路线见图 10),并采用 MTT 法测试前体药物对膀胱癌 EJ 细胞和正常细胞 HKC 的细胞毒性。与同浓度姜黄素对照组比较,前体药物的抗肿瘤作用稍有降低,对正常细胞的毒性降低。

4 其他作用

白杨素是从紫葳科植物木蝴蝶中提取的一种具有抗肿瘤活性的黄酮类化合物,水溶性差,生物利用度低。Veselovskaya 等^[29]设计了 2 条合成白杨素氨基酸衍生物的修饰途径。研究者^[30-32]通过溴乙酸乙酯、4-溴丁酸乙酯、2-溴丙酸乙酯、5-溴戊酸乙酯和 7-溴庚酸乙酯连接氨基酸与白杨素 7 位的羟基,设计合成了多个系列白杨素氨基酸衍生物,修饰路线见图 11,部分衍生物对胃癌细胞(MGC-803)和乳腺癌细胞(MCF-7)的抗增殖活性优于阳性对照药顺铂,并且所有衍生物对脐静脉内皮细胞(HUVEC)均表现出明显的无毒作用。Li 等^[33]通过 2-溴辛酸乙酯连接氨基酸和白杨素 7 位的羟基,通过 MTT 法评估了衍生物对 A549 细胞, MCF-7 细胞, MGC-803 细胞和 Hela 细胞的抗增殖活性,修饰路线见图 11。其中化合物 5d(亮氨酸修饰, $IC_{50}=32.7\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)对 MCF-7 细胞显示出优于阳性对照 5-氟尿嘧啶(5-FU, $IC_{50}=57.1\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)

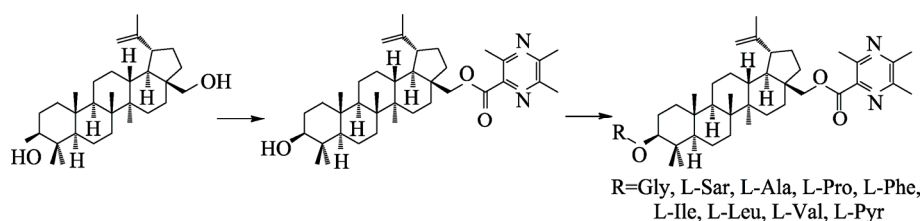


图 8 桦木醇修饰路线

Fig. 8 Modification route of betulin

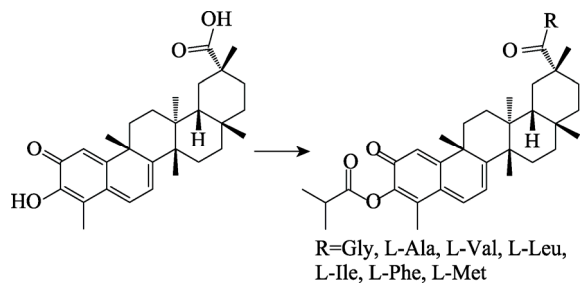


图9 雷公藤红素修饰路线

Fig. 9 Modification route of celastrol

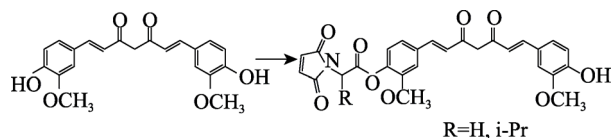


图10 姜黄素修饰路线

Fig. 10 Modification route of curcumin

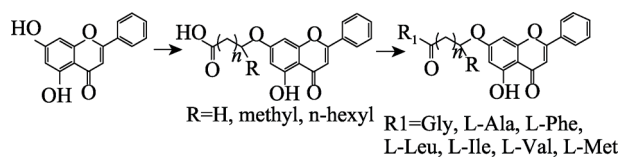


图11 白杨素修饰路线

Fig. 11 Modification route of chrysin

的抗增殖活性，化合物 **5c**(丙氨酸修饰， $IC_{50}=54.7 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 和 **6a**(苯丙氨酸修饰， $IC_{50}=53.9 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)对 A549 细胞的抗增殖活性优于阳性对照 5-FU ($IC_{50}=61.7 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。氨基酸的引入显著提高白杨素的抗肿瘤活性。

β -榄香烯是从姜科植物温莪术中提取的抗肿瘤有效成分，其抗肿瘤谱较广且不良反应小，但水溶性差。Xu 等^[34]在 β -榄香烯的 13 位引入氨基酸，以提高其水溶性和抗肿瘤活性，修饰路线见图 12。采用 SRB 法测试衍生物对肿瘤细胞(HeLa、SGC7901、HL60)的抗肿瘤活性，大部分衍生物的抗肿瘤活性比 β -榄香烯强。以小鼠腋下移植瘤为模型进行体内抗肿瘤试验，化合物 **5h**(色氨酸修饰)显著抑制移植性肝癌 H22、Lewis 肺癌 LL/2 在小鼠体内的生长。

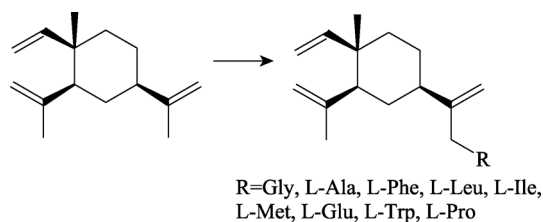


图12 β -榄香烯修饰路线

Fig. 12 Modification route of β -elemene

5 展望

氨基酸是生物体生命活动的最基本物质，在体内物质代谢调控和信息传递等方面扮演着重要的角色。近年来，已广泛用氨基酸修饰具有抗肿瘤作用的中药有效成分的结构，改进其水溶性和选择性。研究发现，氨基酸的引入还可以降低中药有效成分的毒性和提高化合物的代谢稳定性^[35]。大多数报道用中性氨基酸修饰抗肿瘤中药有效成分结构中游离的羧基或胺基，酸性和碱性氨基酸修饰也较为常见。随着对氨基酸衍生物构效关系及作用机制的不断研究，以小肽转运蛋白 1 (PepT1)^[8]和 L 型氨基酸转运蛋白 1(LAT-1)^[35]等为靶点，设计修饰中药有效成分结构，合成新的先导化合物正成为研究热点。氨基酸在抗肿瘤中药有效成分结构修饰中的应用前景广阔，为提高抗肿瘤中药有效成分的药理活性和成药性提供了新途径。

REFERENCES

- [1] GARRETT A R, WEAGEL E G, MARTINEZ A D, et al. A novel method for predicting antioxidant activity based on amino acid structure[J]. Food Chem, 2014(158): 490-496.
- [2] CAI E B, GUO S J, YANG L M, et al. Synthesis and antitumor activity of arctigenin amino acid ester derivatives against H22 hepatocellular carcinoma[J]. Nat Prod Res, 2018, 32(4): 406-411.
- [3] CAI E B, YANG L M, JIA C X, et al. The synthesis and evaluation of arctigenin amino acid ester derivatives[J]. Chem Pharm Bull, 2016, 64(10): 1466-1473.
- [4] CAI E B, SONG X Z, HAN M, et al. Experimental study of the anti-tumour activity and pharmacokinetics of arctigenin and its valine ester derivative[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 3307. Doi: 10.1038/s41598-018-21722-1
- [5] LIBY K T, SPORN M B. Synthetic oleanane triterpenoids: Multifunctional drugs with a broad range of applications for prevention and treatment of chronic disease[J]. Pharmacol Rev, 2012, 64(4): 972-1003.
- [6] CAO F, JIA J H, YIN Z, et al. Ethylene glycol-linked amino acid diester prodrugs of oleanolic acid for PepT1-mediated transport: Synthesis, intestinal permeability and pharmacokinetics[J]. Mol Pharm, 2012, 9(8): 2127-2135.
- [7] CAO F, GAO Y H, WANG M, et al. Propylene glycol-linked amino acid/dipeptide diester prodrugs of oleanolic acid for PepT1-mediated transport: Synthesis, intestinal permeability, and pharmacokinetics[J]. Mol Pharm, 2013, 10(4): 1378-1387.
- [8] FANG L, WANG M, GOU S H, et al. Combination of amino acid/dipeptide with nitric oxide donating oleanolic acid derivatives as PepT1 targeting antitumor prodrugs[J]. J Med Chem, 2014, 57(3): 1116-1120.
- [9] SHI P, HUANG Z W, CHEN G C. Rhein induces apoptosis and cell cycle arrest in human hepatocellular carcinoma

- BEL-7402 cells[J]. *Am J Chin Med*, 2008, 36(4): 805-813.
- [10] LIN Y J, ZHEN Y S, LIU X J, et al. Preparation technique of lysine rhein and use thereof in tumour therapy: China, CN101255121[P]. 2008-09-03.
- [11] LIU J, ZHANG K, ZHEN Y Z, et al. Antitumor activity of Rhein lysinate against human glioma U87 cells *in vitro* and *in vivo*[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(3): 1711-1717.
- [12] LIN Y J, ZHEN Y S. Rhein lysinate suppresses the growth of breast cancer cells and potentiates the inhibitory effect of Taxol in athymic mice[J]. *Anticancer Drugs*, 2009, 20(1): 65-72.
- [13] LIN Y J, ZHEN Y Z, SHANG B Y, et al. Rhein lysinate suppresses the growth of tumor cells and increases the anti-tumor activity of taxol in mice[J]. *Am J Chin Med*, 2009, 37(5): 923-931.
- [14] ZHEN Y Z, LIN Y J, GAO J L, et al. Rhein lysinate inhibits cell growth by modulating various mitogen-activated protein kinases in cervical cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2011, 2(1): 129-133.
- [15] LIN Y J, ZHEN Y Z, ZHAO Y F, et al. Rhein lysinate induced S-phase arrest and increased the anti-tumor activity of 5-FU in HeLa cells[J]. *Am J Chin Med*, 2011, 39(4): 817-825.
- [16] ZHEN Y Z, HU G, ZHAO Y F, et al. Synergy of taxol and rhein lysinate associated with the downregulation of ERK activation in lung carcinoma cells[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(2): 525-528.
- [17] DRAG-ZALESINSKA M, KULBACKA J, SACZKO J, et al. Esters of betulin and betulinic acid with amino acids have improved water solubility and are selectively cytotoxic toward cancer cells[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(16): 4814-4817.
- [18] WANG P, SHE G, YANG Y, et al. Synthesis and biological evaluation of new ligustrazine derivatives as anti-tumor agents[J]. *Molecules*, 2012, 17(5): 4972-4985.
- [19] CHU F H, XU X, LI G L, et al. Amino acid derivatives of ligustrazine-oleanolic acid as new cytotoxic agents[J]. *Molecules*, 2014, 19(11): 18215-18231.
- [20] ZI C T, YANG L, KONG Q H, et al. Glucoside derivatives of podophyllotoxin: Synthesis, physicochemical properties, and cytotoxicity[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019(13): 3683-3692.
- [21] WEN J, LIU F Y, TAO B B, et al. GSH-responsive anti-mitotic cell penetrating peptide-linked podophyllotoxin conjugate for improving water solubility and targeted synergistic drug delivery[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2019, 29(8): 1019-1022.
- [22] WU G R, XU B, YANG Y Q, et al. Synthesis and biological evaluation of podophyllotoxin derivatives as selective antitumor agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2018(155): 183-196.
- [23] AI Y, ZHU B, REN C, et al. Discovery of new monocarbonyl ligustrazine-curcumin hybrids for intervention of drug-sensitive and drug-resistant lung cancer[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(5): 1747-1760.
- [24] WANG X, TANG Y, ZHANG Y L, et al. The novel glycyrrhetic acid-tetramethylpyrazine conjugate TOGA induces anti-hepatocarcinogenesis by inhibiting the effects of tumor-associated macrophages on tumor cells[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 161(6): 105233. Doi:10.1016/j.phrs.2020.105233.
- [25] XU B, YAN W Q, XU X, et al. Combination of amino acid/dipeptide with ligustrazine-betulinic acid as antitumor agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2017(130): 26-38.
- [26] GUO W B, ZHANG H, YAN W Q, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of ligustrazine-betulin amino-acid/dipeptide derivatives as anti-tumor agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2020(185): 111839.
- [27] WANG G, XIAO Q, WU Y, et al. Design and synthesis of novel celastrol derivative and its antitumor activity in hepatoma cells and antiangiogenic activity in zebrafish[J]. *J Cell Physiol*, 2019. Doi: 10.1002/jcp.28312.
- [28] LU P, TONG Q S, JIANG F C, et al. Preparation of curcumin prodrugs and their anti-tumor activities *in vitro*[J]. *Chin Pharmacol Bull*(中国药理学通报), 2006, 22(3): 321-324.
- [29] VESELOVSKAYA M V, GARAZD M M, OGORODNIICHUK A S, et al. Synthesis of amino-acid derivatives of chrysin[J]. *Chem Nat Compd*, 2008, 44(6): 704-711.
- [30] LIU Y M, LI Y, LIU R F, et al. Synthesis, characterization and preliminary biological evaluation of chrysin amino acid derivatives that induce apoptosis and EGFR downregulation[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2021, 23(1): 39-54.
- [31] SONG X D, LIU Y M, MA J, et al. Synthesis of novel amino acid derivatives containing chrysin as anti-tumor agents against human gastric carcinoma MGC-803 cells[J]. *Med Chem Res*, 2015, 24(5): 1789-1798.
- [32] LIU Y M, LI Y, XIAO J, et al. Design, synthesis, and preliminary biological evaluation of chrysin amino acid derivatives that induce apoptosis and suppress cell migration[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2020, 22(6): 547-561.
- [33] LI Y, ZHANG Q Z, HE J, et al. Synthesis and biological evaluation of amino acid derivatives containing chrysin that induce apoptosis[J]. *Nat Prod Res*, 2021, 35(4): 529-538.
- [34] XU L Y, ZHANG X Z, DU H L, et al. Synthesis and antitumor activity of β -elemene derivatives bearing amino acid moiety[J]. *Chin J Med Chem*(中国药物化学杂志), 2013, 23(3): 169-176.
- [35] HONG S, FANG Z H, JUNG H Y, et al. Synthesis of gemcitabine-threonine amide prodrug effective on pancreatic cancer cells with improved pharmacokinetic properties[J]. *Molecules*, 2018, 23(10): E2608. Doi: 10.3390/molecules23102608.

收稿日期: 2020-06-03
(本文责编: 李艳芳)