

抗癌药物紫杉醇研发历程的思考与分析

史清文 李力更 霍长虹 张曼丽 王于方

(河北医科大学药学院, 石家庄 050017)

摘要: 紫杉醇为近三十年来发现的对癌症具有特殊疗效和特殊作用机制的天然药物, 它的发现极大地推动了科学家对来自天然产物的抗癌药物的研究与开发。本文通过对紫杉醇研发历程的分析与思考, 希望为我国的新药研究开发带来一些启示。

关键词: 紫杉醇; 研发历程; 思考与分析

Review and analysis of the research course of Taxol

SHI Qing-wen, LI Li-geng, HUO Chang-hong, ZHANG Man-li, WANG Yu-fang,

(Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

Abstract: Taxol[®] shows highly effective antitumor activity and special antitumor mechanism and is considered one of the most important natural drugs in the past few decades. Natural products continue playing a dominant role in the discovery of useful leads for the development of pharmaceutical agents. This paper tries to explore the inspiration on drug discovery through analysis of the research course of taxol.

Keywords: taxol; research course; review and analysis;

疾病严重威胁人类的健康和生命, 而癌症几乎已成为人类的第一杀手。据 WHO 报道, 全球每年新增癌症病人超过 1000 万, 死于癌症的病人在 900 万人以上。在我国每年新发现的癌症患者约 200~230 万, 每年死于癌症的病人约 120~150 万。卫生部的统计数字显示, 目前癌症的发病率和死亡率在中国均处于高发阶段, 并且随着人口老龄化的加重, 环境污染的加剧和生活、工作压力的增加, 癌症患者的数量还将进一步增多。虽然现在临床上应用的抗癌药物种类不少, 但均价格昂贵、毒副作用严重, 而且尚没有治疗某些癌症的特效药。因此寻找治愈率高、疗效确切、作用机制清楚、毒副作用小的抗癌药物攻克癌症已成为全世界医药工作者亟待解决的课题。中草药在我国有着悠久的历史和丰富的临床经验, 用现代的方法研究其活性成分及其作用机制是研制开发新型抗癌药物的一条捷径。植物在其漫长的进化过程中合成了许许多多结构各异的次生代谢天然产物, 这些次生代谢产物不仅具有不同的生物活性, 而且还可能拥有不同甚

至完全相反的作用机制。虽然在过去的几十年中，以组合化学、高通量筛选、靶向药物设计等为代表的新方法在新药研发中曾风靡全球，但令人遗憾的是这些新方法远远没有取得预期效果，特别是在抗癌药物研究方面，还没有一个上市的药物来源于组合化学和高通量筛选。基于这样一个残酷事实，再加上天然产物本身具有结构新颖、复杂以及多样化的优势，科学家们再次把天然产物作为发现新的抗癌药物特别是新的抗癌药物先导化合物的最重要源泉。1992 年底被美国 FDA 批准作为抗晚期癌症的紫杉醇（Paxlitaxel，商品名：Taxol）是继阿霉素（Adriamycin，ADR）和顺铂（Cisplatin）之后最成功的抗癌药物，也是近三十年来药物开发的最伟大发现之一。由于紫杉醇对癌症尤其是对乳腺癌和卵巢癌的神奇疗效、独特的抗癌机制、新颖的结构以及有限的自然资源，从而引起全世界药物学家的极大兴趣，它的发现再次极大地推动了科学家对来自天然产物中的抗癌药物的研究与开发^[1]。本文通过对紫杉醇研发历程的分析与思考，期望为我国的药物研究与开发带来一些思路或启示。

1 含紫杉醇植物在自然界的分布

紫杉醇是从植物紫杉（英文名：Yew）中发现的一个具有复杂结构的天然有机化合物。植物紫杉又名红豆杉，为红豆杉科红豆杉属植物，属常绿灌木或乔木，在地球上已有 250 多万年的历史。由于紫杉的生物学特性从而对生态环境要求甚高，野生紫杉生长条件近乎苛刻、生长地域窄小、对气候条件要求严格，全世界仅有 7 种，主要零散分布在北半球，所以在自然条件下紫杉生长速度缓慢、再生能力差，一般成树要生长 100~250 年，在世界范围内还没有形成大规模的自然生紫杉林。抗癌药物紫杉醇在紫杉树皮中的含量平均约为万分之一点五。早期紫杉醇的市场供应主要靠从紫杉树皮中提取分离，因此大量开采已严重威胁到紫杉物种的生存。目前紫杉已成为世界上公认的濒临灭绝的天然珍稀植物，联合国已明令禁止采伐，同时中国也将其列为一级珍稀濒危保护植物。

2 紫杉醇的研发过程

2.1 紫杉醇的初始发现

上世纪五十年代美国开始展开从植物中大规模筛选抗癌药物的工程。1962 年 Arthur Barclay 博士在位于华盛顿的一个国家森林公园（Gifford Pinchot National Forest）海拔 1500 英尺处发现了鲜为人知的太平洋紫杉（*Taxus brevifolia* Nutt.）并采集了树枝、树叶和果实，然后 Barclay 博士把采集的样品送到美国国家癌症研究所（NCI）进行提取和活性筛选，发现紫杉提取物对 KB 细胞有毒性，进一步的重复实验证实此提取物具有抗癌活性。但 NCI 认为太平洋紫杉树皮提取物对正常细胞毒性太大，不可能成为一个候选药物而拒绝进行下一步实验。无奈之下，1966 年 Barclay 博士找到了美国三角研究所（Research Triangle Institute, RTI）工作的 Monroe Wall

博士，希望 Wall 博士继续完成下一步的研究工作。Wall 博士因有从中国喜树中分离出抗癌活性成分喜树碱的经验而对此项工作抱有极大的兴趣。Wall 博士与其合作者 Mansukh Wani 博士开始用活性追踪实验对太平洋红豆杉树皮进行提取和分离，并于 1967 年分离出对 KB 细胞显示显著细胞毒活性、产率仅为 0.014% 的化学物质，但当时还不知道其化学结构，只知道它是含有醇羟基的非常复杂的分子。Wall 博士依照常规为这种分子取名为“Taxol”，其中“Tax”表示这种分子最初是从短叶红豆杉中分离出来的，“ol”则表明分子结构中含有一个或多个羟基官能团。

思考与分析：正是科学家特有的刨根问底和坚持不懈的精神才会有开始！如果没有 Barclay 博士对红豆杉提取物抗癌活性的持续关注及认真采集样品、没有美国三角研究所具有丰富研究经验的 Wall 博士在活性筛选与提取分离方面的有机结合，紫杉醇很可能在研究伊始就被放弃。古往今来，成就的大事都是由一个一个小环节组合而成的，没有细节的积累，就不可能有大事的成功。正如古人所说，“千里之行，始于足下；九层之台，起于垒土”，而“不积跬步，无以至千里；不积小流，无以成江海”。怀疑固然可以，求证更加重要。最小的希望都有可能是成功的开始，关键在于能不能坚持到底。

2.2 紫杉醇结构的确定

到了上世纪七十年代初，微量分离纯化技术以及确定分子结构的核磁技术（NMR）、质谱技术（MS）及 X 射线单晶衍射技术等开始成熟应用，终于在 1971 年确定了紫杉醇的化学结构。紫杉醇分子式为 $C_{47}H_{51}NO_4$ ，分子量为 839，分子由三个碳骨架环及一个含氧四元环骈联在一起构成母核，母核上还连接一个带有酰胺基团的苯丙酸酯侧链，分子中还包括十一个手性碳等不对称因素，是一个结构相当复杂的天然有机化合物。由于紫杉醇结构复杂，Wall 和 Wani 在首次提交有关结构的论文原稿时，侧链被连接在了错误的位置，但在正式发表前他们及时做出了更正^[2]。

思考与分析：从 1806 年德国药剂师 F. W. Sertürer 得到吗啡（Morphine）单体再到 1925 年确定其结构历经一百余年，而紫杉醇从发现到最后的结构确定仅用了 4 年的时间，这都得益于科技的迅速发展。没有现代仪器分析技术，紫杉醇的结构还将延迟确定，将其开发成药物的过程也将会更加漫长。所谓“工欲善其事，必先利其器”，要想取得成功，就要充分利用各种有利资源，把握时机，缩短进程很关键。

2.3 对紫杉醇进一步的药理研究

尽管最初的药理实验发现紫杉醇对肿瘤细胞有明显的活性，但当时美国 NCI 还是不认可紫杉醇的前景，主要原因是紫杉醇的水溶性太差和原料来源短缺，因此接下来的几年中对紫杉醇的研究又被束之高阁。1969 年美国 NCI 的 Mathew Suffness 博士建议用新引进的黑色素瘤

(Melanoma)重新对紫杉醇进行筛选。1974年发现紫杉醇对黑色素瘤 B16 有很好的活性。1977年美国 NCI 终于同意了把紫杉醇列入候选药物并对其抗癌活性进行了全面的临床前研究,同时资助美国爱因斯坦医学院 (Albert Einstein College of Medicine) 分子药理学家 Susan Horwitz 博士研究紫杉醇对癌细胞的作用机制。1979年 Horwitz 博士报道了紫杉醇抗癌作用机制在于促进微管蛋白的不可逆聚合并稳定化从而阻断癌细胞的有丝分裂和防止诱导细胞凋亡,即通过干扰在细胞分裂中起分裂染色体作用的微管来阻止恶性肿瘤的生长^[3]。紫杉醇独特的抗癌机制与以往发现的抗癌药物的作用机制截然不同!这一发现成为紫杉醇研究的一个转折点,极大地激起了科学家的研究兴趣,又重新把紫杉醇列为抗癌药物的重点研究对象。

思考与分析: 历经十余年的实验研究,终于探明了紫杉醇独特的抗癌机制!在此前发现的重要的抗癌药物如秋水仙碱 (Colchicine)、长春碱 (Vinblastine)、长春新碱 (Vincristine) 等抗癌药物的作用机制是通过阻止微管蛋白重新聚合而起作用的,而紫杉醇是被发现的第一个能与微管蛋白聚合体相互作用并使微管稳定的抗癌药物,这一发现给抗癌药物的研究带来了一场革命。我们不知道的事情不等于没发生,我们不了解的事情不等于不存在,只有抽丝剥茧、探明真相才是解决问题的科学态度。

2.4 紫杉醇毒理学研究及临床实验

1980年美国 NCI 开始组织对紫杉醇进行毒理学研究及临床实验。1982年完成了紫杉醇的毒理学研究,同年 NCI 批准紫杉醇申请新药研究 (Investigational New Drug Application, INDA)。1983年 NCI 向美国 FDA 申请临床实验,次年紫杉醇作为新药被批准用来卵巢癌 I 期临床实验,尽管在 I 期临床试验中观察到一些过敏现象,但由于紫杉醇新颖的抗癌机理使人们对其研究兴趣有增无减,同时过敏现象也可通过预先服用 Glucocorticoids 和抗组胺药并延长紫杉醇滴注时间来克服。紧接着在 1985年批准紫杉醇进行 II 期临床实验,通过对一组 40 例卵巢癌病人的治疗,发现其有效率为 30%,其中一例完全有效,特别令人鼓舞的是这些病人中许多都是已经用顺铂治疗无效的病人;在对 25 例胸腺癌病人的试验结果表明其有效率为 56%,其中 12%完全有效,44%部分有效。1989年完成了 I、II 期临床试验后,1990年批准开始进行的 III 期临床试验,结果也非常令人满意。1992年 12 月 29 日美国 FDA 批准紫杉醇 (商品名: Taxol[®]) 在美国上市,主要用于治疗晚期卵巢癌。现在紫杉醇已经被成功地广泛应用于对包括乳腺癌、肺癌、卵巢癌、卡波氏肉瘤在内的多种恶性肿瘤的治疗,而且紫杉醇对其它肿瘤的疗效正在被进一步研究,测试证明它对其它多种肿瘤也有潜在疗效。到 2000 年,紫杉醇成为有史以来最为畅销的抗癌药,年销售额达 16 亿美元^[1]。

思考与分析: 从发现紫杉醇到确定其结构、发现新的抗癌机制、再到最后成功用于临床作

为药物上市，虽然历经近三十年的曲折，但终于取得了伟大的成果。多学科研究、多方合作、坚持到底是完成任何复杂工作必需的保证。计较眼前的人，会失去未来，正是许多默默无闻的人不懈地努力，才有紫杉醇最终的面市。难怪许多科学家承认紫杉醇是近三十年发现的最成功的天然抗癌药物。

2.5 紫杉醇存在的药学问题

紫杉醇除了自然资源严重短缺问题以外，做为临床药物还有一个最大的缺点就是水溶性太差。紫杉醇为白色晶体，几乎不溶于水 ($<0.004\text{mg/mL}$)，若口服给药生物利用度低，所以更多为采用静脉注射。现行临床的紫杉醇制剂是用表面活性剂聚氧乙烯蓖麻油（英文名称：Polyoxyethylenated castor oil, Emulsifier EL, 商品名称：Cremophor[®] EL）与无水乙醇 1:1 混合制成的油剂，以提高紫杉醇在水中的溶解度，注射给药前用生理盐水或 5% 葡萄糖溶液稀释到给药浓度，但是在人体内降解时释放组胺，可导致严重的过敏反应；还可在血液中形成微小颗粒，包裹紫杉醇分子，从而影响药物分子向组织间扩散，影响抗肿瘤效应。还有研究发现，聚氧乙烯蓖麻油可溶解 PVC 输液器中的二乙烯己基邻苯二甲酸盐，引起严重的毒性反应。因此，病人在给药前要先用抗过敏药物预处理，这样使整个用药过程非常不便且需谨慎监测用药过程。开发方便安全的给药系统成为了紫杉醇大规模应用的关键。目前科学家们仍在研究如何解决紫杉醇给药中水溶度差的方法^[4]。

思考与分析：为了解决紫杉醇水溶性差而影响药效的问题，科学家绞尽了脑汁，但是目前仍然没有找到更好的办法。新药的开发标准就是要比现行使用的药物要更高效、更低毒、更方便，相信科学家一定会找到解决目前紫杉醇水溶性差而带来的副作用的办法。目前正在开发的新给药系统技术包括：添加共溶剂增加紫杉醇的水溶性、脂质体包合技术、制成注射型乳剂、环糊精包裹技术、制成混合软膏局部给药、合成水溶性前药和制成冻干粉针剂等等。这些技术的应用研究，将会不同程度的改善紫杉醇制剂的水溶性、稳定性和生物利用度等问题。人们常用“心有余而力不足”来为自己不愿努力而开脱，其实世上无难事，只怕有心人，我们相信积极的思想几乎能够战胜世间的一切障碍。

2.6 紫杉醇的自然资源调查

用于分离紫杉醇的原料曾在 20 世纪 80 年代末至 90 年代初成为极有争议的问题。因为太平洋红豆杉需经过 100 多年才能成为可利用的含有紫杉醇的材料，若用于临床治疗的紫杉醇都来源于太平洋红豆杉树皮，则治疗一个病人需要 6 棵百年树龄的红豆杉，剥取其树皮就意味着对自然资源的毁灭。由于天然紫杉醇资源的严重不足，科学家根据亲缘关系接近的同属植物具有相同或类似生物合成途径成分的原理，对本属的不同种红豆杉植物进行了化学系统学研究，以

期发现新的紫杉醇类似物、了解紫杉醇的生物合成机理、进一步开发紫杉醇的药源或改善生物活性或者寻找紫杉醇半合成的原料等等。在过去三十多年的研究中，各国学者已经从红豆杉属植物中分离鉴定了 550 多个天然的紫杉醇类似化合物并对它们的生物活性等进行了研究^[1]。

思考与分析：对紫杉醇天然资源的调查使研究者再次感到了悲观甚至绝望。自然资源的匮乏和保护与人们对需求的渴望无论在哪个领域都会成为一场持久的斗争，也始终困扰着人类。如何开拓研究视野，解决药用资源来源问题是人类必须正视的一个问题。坐以待毙不如积极应对，对天然药物的自然资源进行全面系统研究，则无疑是解决这项难题的一个途径，科学家始终没有放弃任何一种可能的发现。

2.7 紫杉醇构效关系的研究

为了探明紫杉醇分子结构内在稳定微管蛋白、破坏有丝分裂使癌细胞程序性死亡过程中的结合位点与具体作用机理以及确定与抗癌活性相关的有效基团，化学家们开始进行紫杉醇分子结构与抗癌活性之间关系的研究。科学家通过对紫杉醇结构上的某个部位进行改造或修饰，合成了大量紫杉醇的衍生物，再通过活性试验研究阐明了紫杉醇结构与生物活性的关系^[5]，为今后发现药效更好的药物打下了非常好的基础。

思考与分析：进行构效关系和结构修饰优化研究，以求寻找高效低毒、抗癌谱广、综合性能好又不依赖自然资源的新一代紫杉醇类抗癌药物具有重要意义，为发现更有效的药物或者在不降低活性的基础上简化其结构建立了基础。全面、深入、理性分析，“知其然知其所以然”，是科学家探究真理的动力。

2.8 紫杉醇的结构改造研究

对紫杉醇构效关系研究完成后，给科学家们带来更多的信心，为前进的道路指明了方向。多烯紫杉醇（紫杉特尔，Taxotere[®]）就是通过对紫杉醇进行结构改造最成功的代表，其活性甚至高于紫杉醇。多烯紫杉醇已于1996年得到美国FDA批准上市，也是唯一被批准生产上市的紫杉醇衍生物，用于治疗乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、非小细胞肺癌和头颈部癌等疾病且疗效显著^[1]。

思考与分析：根据构效关系的研究为合成比紫杉醇活性更高、水溶性更好、毒副作用更小的药物提供了指南而且真实地带来了重大发现。科学家尽可能地利用所掌握的知识进行创新、发展和应用，才是科学研究的最终目标，不拘泥于现状、又不脱离于现实，人类社会才会一个脚印地向更高更远的目标前进。

2.9 紫杉醇的全合成研究

因为自然资源的限制所以科学家开始紫杉醇的化学全合成研究。目前已有美国和日本 7

个世界顶尖级研究团队公开报道完成了具有各自特点的紫杉醇全合成，7 条全合成路线虽然各异，但都有优异的合成战略，把天然有机合成化学提高到一个崭新水平^[6]。但是，总体上看化学全合成紫杉醇的方法路径太长、合成步骤太多，不仅需要使用昂贵的化学试剂，而且反应条件极难控制，所以从实际意义上说化学全合成还没有取得彻底的突破，目前还不具备工业化生产价值。

思考与分析：解决自然资源短缺的最终方法还要靠工业化的全合成生产。在研究紫杉醇全合成的过程里，全世界先后共有 30 多个研究团队参与其中，化学家们投入大量人力和财力进行了几十万次实验，工程浩大实属罕见。而在此期间发现了许多新的、独特的化学反应以及专家们独到的战略思路与创新都让人叹为观止！紫杉醇的全合成已成为有机化学合成历史上的一座丰碑。目前有机合成化学家仍在积极进行化学合成紫杉醇的研究工作，为使紫杉醇全合成走上工业化道路而不懈努力。“长风破浪会有时，直挂云帆济沧海”，只要充满自信，不断追求，相信紫杉醇全合成实现工业化不会再象镜花水月那般遥不可及。

2.10 紫杉醇的半合成研究

因为天然的紫杉醇资源严重不足、全合成又太复杂不现实、社会又极大的需求，所以科学家想方设法从原生物来源中寻找半合成方法即寻找在红豆杉中含量较高的紫杉醇前体化合物，再通过化学方法将其转化为紫杉醇。结果发现从红豆杉植物中分离得到的紫杉醇前体化合物巴卡亭 III (Baccatin III) 的生物活性虽低于紫杉醇，但其与紫杉醇具有相同的母核结构而且在红豆杉针叶中含量较高，可经 4 步化学反应得到紫杉醇，为解决紫杉醇新来源途径取得了重大进展。现在紫杉醇以及它的抗癌同源衍生物基本上是通过其前体物进行化学半合成转化获得的。更重要的是，1993 年从一种观赏性植物英国红豆杉中发现了存在较大量的 10-去乙酰基巴卡丁 III，而英国紫杉是一种可以再生的资源^[1]。

思考与分析：面对天然的紫杉醇资源严重不足、全合成又无法立即解决的难题，科学家们充分发挥自己的聪明才智，想方设法扩大资源利用度，在一定的程度上缓和了药源紧张的问题，尤其是可快速再生的英国紫杉的发现。正所谓“山重水复疑无路，柳暗花明又一村”，只要不被眼前的困难吓倒，总会找到解决问题的方法。

2.11 紫杉醇的微生物合成研究和细胞生物合成研究

在进行紫杉醇全合成、半合成研究的同时，为了满足社会对紫杉醇的需求，科学家还进行了紫杉醇的微生物合成和细胞生物合成研究。这两项研究对于人为定向的提高合成效率及克隆组合形成关键酶的基因从而提高紫杉醇的产量意义重大。如从短叶红豆杉韧皮部分离得到一种的寄生真菌 (*Taxomyces andreanae*) 可以在特定的培养基中产生紫杉醇及相关

类似物，但由于目前产量极低，所以还不能在生产中得到应用。另外通过研究还发现：根是除树皮外紫杉醇含量最高的器官，利用发根农杆菌 (*Agrobacterium rhizogenes*) 浸泡红豆杉植物外植体可诱导生根，这一办法因为不需要外援激素，发根生长迅速、遗传性状稳定而受到重视。克隆红豆杉基因能否突破还有待于观察，不过人们已经找到假想途径，目前这些技术还处在实验室研究阶段，重组 DNA 技术可望提高紫杉醇的产量^[7]。

思考与分析：微生物合成法和细胞生物合成法是近年发展起来的生物工程技术，其优点在于不受气候影响、可长期稳定生产、对环境友好、便于工业化生产且产物简单便于后续分离等。目前的关键是能否找到关键酶并使其基因纯化和基因克隆。我们相信“只有想不到的，没有做不到的”，解决紫杉醇的来源问题可以多学科、多领域相互配合攻关，把最新的知识运用到实际当中。

3 亟待研究解决的难题

紫杉醇从发现到现在已经历 40 多年，是目前临床上使用的最好的抗肿瘤药物。许多人甚至称 1994 年以前为“前紫杉醇时代”，而将 1994 年以后称为“紫杉醇时代”。近年来，从提取工艺、衍生物的合成与药物研究以及各种分离、测试仪器等方面都有许多突破性进展。但仍有三大难题需要解决：如何实现大规模工业化生产、如何解决水溶性问题、紫杉醇的详细作用机制等。展望未来，还有很长的艰苦的路要走，只有执着、耐心并抱着科学的态度，很多难题在不久的将来都会迎刃而解。我们期待第二代紫杉醇的早日到来。

4 结语

总之，世界各国长期以来为各种抗癌药物的开发进行了不懈的努力，投入了大量的人力、物力和财力。现代科学已经证明癌症发病机制异常复杂，与遗传、生活方式和生活环境等多种因素有关，因此治疗不同的癌症也同样需要各种各样的抗癌药物，不可能期待发现一种药物可以用来治疗所有的癌症。我国在天然药物的研究方面与国际水平相比还有一些差距，尤其是在各学科相互交叉合作方面差距更大，而抗癌药物紫杉醇的研发历程确实可以给我国的药物研发工作者及药物研发过程带来很多启示。自然界中存在的天然产物包括植物、动物、矿物、微生物、海洋生物以及内源性物质等，其中绝大多数是否含有特殊生物活性的物质我们还没有研究和发现，需要我们不懈地探索；药物创新研发是多学科参与的系统工程，如生物资源学、化学、药学、药理学、生物学及分子生物学、中医药学、医学、物理学甚至数学等等多学科的交叉渗透、相互合作，这也要求我国药物研究应更多地借鉴不同领域、不同学科的思维模式、研究思路以及国外成功的经验，加强交叉渗透、团队合作、建设多学科专业人员结合的研究队伍，这样才能在药物研究和创新药物开发研究中取得新的突破^[8]。

我们希望通过本文对紫杉醇曲折的研发历程进行认真的回顾、思考与分析，对我国药物研发工作者带来一些启示。也谨以此文向发现紫杉醇和喜树碱的 Monroe Wall 博士、Mansukh Wani 博士以及所有为人类抗癌药物的开发付出辛勤劳动的科学家表示崇高的敬意。

致谢：感谢河北省引进留学人员基金（2008-2010）、河北省自然科学基金（08B032）、河北省卫生厅基金（05089）以及河北省中医药管理局基金（2006053）、河北医科大学教育科学研究重点课题（09zd-17）的支持。

参考文献

- [1] Kingston DGI. Taxol, a molecule for all seasons [J]. *Chem. Commun.*, 2001, 10:867-880.
- [2] Wani MC, Taylor HL, Wall ME, *et al.* Plant anti-tumor agents: VJ. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxos brevifolia* [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93:2325-2327.
- [3] Schiff PB, Fan J, Horwitz S. Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. [J]. *Nature*, 1979, 277:665-667.
- [4] 杜文婷, 胡永洲. 紫杉醇水溶性衍生物的研究进展 [J]. *中国现代应用药学杂志*, 2005, 22(1):29-31.
- [5] 万国晖, 梅兴国, 周忠强, *et al.* 紫杉醇构效关系研究新进展 [J]. *广州化学*, 2002, 27(1):34-43.
- [6] 李力更, 吴明, 史清文. 天然抗癌药物紫杉醇的全合成. [J]. *天然产物研究与开发*, 2008, 20(6):1104-1107, 1113.
- [7] 孔建强, 王伟, 朱平, *et al.* 紫杉醇生物合成的研究进展 [J]. *药学学报*, 2007, 42 (4) :358-365.
- [8] 萧伟, 陈凤龙, 章晨峰, *et al.* 国内外天然药物研究的发展现状和趋势 [J]. *中草药*, 2009, 40(11):1681-1687.