·综述·

CDDO及其衍生物抗肿瘤作用及机制的研究进展Δ

王梦莹[1*]，张欣禹[1]，杜　盼[1]，陈丽艳[1,2#]（1.延边大学医学院肿瘤研究中心，吉林 延吉　133002；2.民族地区高发肿瘤病理生物学国家民委重点实验室（延边大学），吉林 延吉　133002）

中图分类号　R965　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）18-2287-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.18.21

摘　要　2-氰基-3，12-二氧代齐墩果烷-1，9（11）-二烯-28-羧酸（CDDO）是以天然三萜类化合物齐墩果酸为先导物或前体，将分子中3个可修饰的官能团经过一系列化学结构改造合成的一种化合物；为了提高其抗肿瘤活性，又进一步合成了CDDO衍生物。本文归纳总结了近年来CDDO及其衍生物抗肿瘤作用及机制的研究成果，发现CDDO及其衍生物具有广泛的抗肿瘤作用，能够在微摩尔甚至纳摩尔等较低浓度下对乳腺癌、胰腺癌、肺癌和卵巢癌等表现出显著的抗肿瘤作用，其中CDDO甲酯化合物（CDDO-Me）和CDDO咪唑啉酮化合物（CDDO-Im）作用效果最为明显；CDDO及其衍生物主要通过诱导肿瘤细胞凋亡、调控代谢重编程及免疫微环境等发挥抗肿瘤活性，其涉及通路主要包括Janus蛋白酪氨酸激酶（JAK）/信号传导及转录激活蛋白3（STAT3）信号通路、核因子E2相关因子2（NRF2）信号通路、磷脂酰肌醇3激酶（PI3K）/蛋白激酶B（又称Akt）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）信号通路、Wnt/β-连环蛋白（β-catenin）信号通路和核因子κB信号通路等。

关键词　2-氰基-3，12-二氧代齐墩果烷-1，9（11）-二烯-28-羧酸；衍生物；抗肿瘤活性；作用机制

Research progress of anti-tumor effect and mechanism of CDDO and its derivatives

WANG Mengying[1], ZHANG Xinyu[1], DU Pan[1], CHEN Liyan[1, 2] (1. Tumor Research Center of Yanbian University Medical College, Jilin Yanji 133002, China; 2. Key Laboratory of Pathobiology of High Frequency Oncology in Ethnic Minority Areas (Yanbian University), State Ethnic Affairs Commission, Jilin Yanji 133002, China)

ABSTRACT　2-cyano-3,12-dioxooleana-1,9 (11)-dien-28-oic acid (CDDO) is a compound synthesized by taking oleanolic acid, a natural triterpene, as a precursor or precursor, and transforming three modifiable functional groups in the molecule through a series of chemical structure modification. In order to improve its anti-tumor activity, CDDO derivatives are further synthesized. In this paper, the research results of anti-tumor effects and mechanisms of CDDO and its derivatives in recent years are summarized. It is found that CDDO and its derivatives have a wide range of anti-tumor effects, and can show significant anti-tumor effects on breast cancer, pancreatic cancer, lung cancer and ovarian cancer at low concentrations such as micromole or even nanomole, among which CDDO methyl ester compound (CDDO-Me) and CDDO imidazolidinone compound (CDDO-Im) have the most obvious effects. CDDO and its derivatives exert anti-tumor activity mainly by inducing tumor cell apoptosis, and regulating metabolic reprogramming and immune microenvironment. The involved pathways mainly include Janus protein tyrosine kinase (JAK)/ signal transduction and transcription activation protein 3 (STAT3) signal pathway, nuclear factor E2-related factor 2 (NRF2) signal pathway, phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K)/protein kinase B (also known as Akt)/mammalian rapamycin target protein (mTOR) signal pathway, Wnt/β-catenin signal pathway, nuclear factor κB signal pathway.

KEYWORDS　2-cyano-3,12-dioxooleana-1,9 (11)-dien-28-oic acid; derivatives; anti-tumor activity; mechanism of action

随着生活条件、饮食方式及环境等因素的改变，恶性肿瘤发生率和病死率均显著增高，因此，寻找高效、安全和低毒性的抗肿瘤药物，提高恶性肿瘤的治疗效果是值得国内外学者深入研究的课题。齐墩果酸（oleanolic acid，OA）是来源于植物的天然三萜类化合物，以游离体及皂苷的形式广泛存在于女贞子、丁香、西洋参等多种草本植物中，其药用价值较高，具有一定的抗炎、抗氧化和抗肿瘤活性[1-3]。但由于OA存在剂型种类单一、生物利用度低以及活性弱等不足，因此，以OA作为先导物进行一系列化学结构修饰，合成其衍生物，可提高生物利用度，改善活性，加强对肿瘤细胞的选择性，增加临床应用价值。2-氰基-3，12-二氧代齐墩果烷-1，9（11）-二烯-28-羧酸（2-cyano-3，12-dioxooleana-1，9（11）-dien-28-

Δ**基金项目**　国家自然科学基金项目（No.82160695）

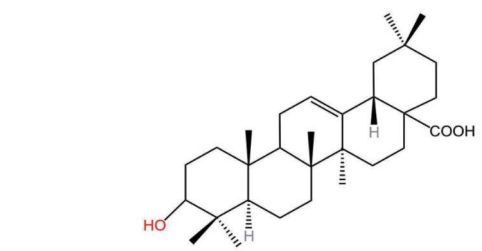
＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：肿瘤分子生物学。E-mail：wangmengying0216@163.com

＃**通信作者**　教授，博士生导师，博士。研究方向：肿瘤分子生物学。E-mail：lychen@ybu.edu.cn

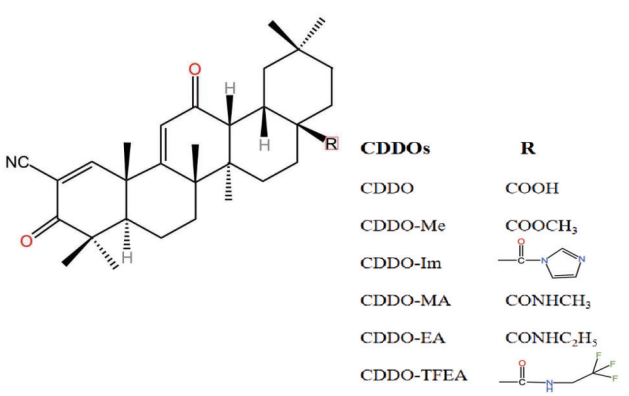
oic acid，CDDO）为OA的重要衍生物之一，CDDO及其衍生物具有良好的抗肿瘤作用和开发应用前景。为此，本文总结了近年来CDDO及其衍生物抗肿瘤作用及机制的研究成果，以期为抗肿瘤新药研发提供理论依据。

1 CDDO及其衍生物概述

CDDO及其衍生物的合成主要以OA为先导物和前体，将分子中3个可修饰的官能团经过一系列化学结构修饰合成得到化合物CDDO，以及其C-17位取代的一系列抗肿瘤活性显著提升的衍生物，如CDDO甲酯化合物（CDDO-Me）、CDDO咪唑啉酮化合物（CDDO-Im）、CDDO甲基酰胺化合物（CDDO-MA）、CDDO乙基酰胺化合物（CDDO-EA）和CDDO三氟甲基酰胺化合物（CDDO-TFEA）等[4－5]。化学结构式见图1。



A. OA



B. CDDO及其衍生物

图1 OA和CDDO及其衍生物的化学结构式

2 CDDO及其衍生物的抗肿瘤作用

研究表明，在体内体外实验中，CDDO及其衍生物对多种恶性肿瘤均表现出一定的抗肿瘤作用，能够在较低剂量下显著抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡和自噬、阻滞肿瘤细胞周期、抑制肿瘤细胞向远处器官迁移和侵袭、缩小荷瘤小鼠体内移植瘤大小等[6]。

2.1 抑制肿瘤细胞增殖

CDDO-Me又名甲基巴多索隆，是目前研究较深入的CDDO衍生物，具有显著的多靶点抗肿瘤作用。季艳杰等[7]通过检测CDDO-Me对三阴性乳腺癌细胞增殖的影响，发现CDDO-Me在2.5、5、10 μmol/L浓度下以剂量依赖的方式抑制三阴性乳腺癌细胞增殖；Western blot结果显示，CDDO-Me通过与泛素特异性蛋白酶2a结合，抑制其活性并下调底物β-连环蛋白（β-catenin）和肿瘤坏死因子受体相关因子6的蛋白表达水平，从而抑制三阴性乳腺癌细胞增殖和存活。Qin等[8]研究发现，CDDO-Me能够直接与卵巢癌细胞HO8910和SKOV3中高表达的泛素特异性蛋白酶7结合，降低其底物Mdm2和UHRF1表达水平；同时体内研究发现，治疗组小鼠经CDDO-Me腹腔注射给药20 d后，裸鼠移植瘤生长被显著抑制。体内体外实验均验证了CDDO-Me对卵巢癌细胞的增殖抑制作用。以上研究显示，CDDO衍生物能够作为探针，通过与泛素特异性蛋白酶结合，形成一种新的泛素特异性蛋白酶非共价抑制剂，从而抑制肿瘤细胞增殖。

为寻找活性更强的CDDO相关抗肿瘤药物，有学者通过化学结构改造设计合成了一系列CDDO衍生物。裴江鸿等[9]以CDDO为先导物设计合成新的化合物2-氰基-3，12-二氧代齐墩果烷-1，9（11）-二烯-28-羧酸-[4-（1-吗啉基）]丁酯，通过MTT法和血浆稳定性实验结果显示，该化合物处理结肠癌HCT-116细胞[半数抑制浓度（median inhibition concentration，IC_{50}）为1.61 μmol/L]、肺癌A549细胞（IC_{50}为1.16 μmol/L）及肝癌HepG2细胞（IC_{50}为2.19 μmol/L）与阳性对照组CDDO-Im处理HCT-116细胞（IC_{50}为2.82 μmol/L）、A549细胞（IC_{50}为1.14 μmol/L）、HepG2细胞（IC_{50}为2.86 μmol/L）相比，该化合物的抗肿瘤作用高于CDDO-Im。同时使用雄性SD大鼠作为血浆稳定性实验的验证对象，CDDO-Im在大鼠血浆中孵育4 h后剩余53%，该化合物剩余76%；24 h后，CDDO-Im仅余23%，而该化合物残余量无下降，提示该化合物血浆稳定性强于CDDO-Im。以上研究表明，经过化学结构改造的CDDO衍生物通过体外抗肿瘤活性及构效关系分析证明，CDDO酰胺类衍生物和CDDO的C-17位上连接碳链长度为2和4的化合物活性相对较高，抗肿瘤活性均优于CDDO或其部分衍生物，这种结构改造为合成新的抗肿瘤化合物提供了重要的依据。

2.2 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是细胞自身调控的主动过程，该过程具有一定的形态学特征和生物化学的改变，是一系列基因活动引起的级联反应的结果。Samudio等[10]研究发现，CDDO-Im处理胰腺癌细胞COLO357和PANC1后，可引起线粒体膜电位的快速下降，导致线粒体去极化，诱导胰腺癌细胞凋亡，并且凋亡细胞的核DNA电泳图谱呈梯状分布，提示CDDO-Im能通过线粒体途径诱导胰腺癌细胞凋亡。Jeong等[11]研究发现，CDDO-Me可通过调控乳腺癌细胞内Ca^{2+}和活性氧（reactive oxygen species，ROS）水平来引起内质网应激（endoplasmic reticulum stress，ERS），CDDO-Me能诱导乳腺癌细胞内Ca^{2+}水平升高及内质网衍生的细胞质发生空泡化，且在升高Ca^{2+}水平的同时CDDO-Me诱导ROS积累并上调磷酸化真核细胞起始因子2α和增强子结合蛋白同源蛋白等的蛋白表达，还可通过触发ERS，导致乳腺癌细胞凋亡；此外

CDDO-Me可通过下调凋亡调节蛋白表达来引起胱天蛋白酶（caspase）激活，进而诱导肿瘤细胞凋亡。Gao等[12]研究表明，CDDO-Me可诱导人结直肠癌细胞HCT-8、HCT-15和HT-29凋亡，其表现在CDDO-Me处理细胞后，聚二磷酸腺苷核糖聚合酶-1裂解、caspase-3/caspase-8/caspase-9激活、线粒体去极化并诱导ROS产生。Ikeda等[13]研究发现，CDDO-Im是多发性骨髓瘤细胞凋亡的有效诱导剂，能够通过破坏细胞内的氧化还原平衡，激活外源性caspase-8依赖性的细胞凋亡途径来加速肿瘤细胞凋亡。上述结果表明，CDDO衍生物能够在较低剂量下通过内源性线粒体途径、ERS途径和caspase依赖途径来诱导肿瘤细胞凋亡。

2.3 诱导肿瘤细胞自噬

现有研究表明，细胞自噬调节在肿瘤的发生发展中发挥“双刃剑”作用[14]。一方面，肿瘤细胞内部出现氧气缺乏和代谢应激时，缺氧诱导因子1α的增加可促进肿瘤细胞自噬；另一方面，抗肿瘤药物通过p53途径、RAS途径和microRNA介导途径等或调控自噬相关基因Beclin-1、微管相关蛋白1轻链3（microtubule-associated protein 1 light chain 3，LC3）等机制来抑制肿瘤细胞的发生发展[15]。Wang等[16]研究发现，CDDO-Me处理人慢性髓原白血病细胞KBM5后，自噬小体相关的蛋白LC3B的细胞质染色增加，使CDDO-Me能够在自噬调节中诱导KBM5细胞死亡。这表明CDDO衍生物可通过细胞自噬调节而发挥抑制肿瘤的作用。

2.4 阻滞肿瘤细胞周期

肿瘤发生主要由于细胞周期调控失调，促进肿瘤细胞分裂而导致细胞无限制增殖。So等[17]研究发现，CDDO-Im处理三阴性乳腺癌细胞SUM159和MDA-MB-231后，通过Annexin Ⅴ-FITC/PI双染法对细胞进行染色，并通过流式细胞术测定细胞凋亡情况，结果显示，CDDO-Im可诱导G_2/M期细胞周期阻滞和细胞凋亡。Rogers等[18]研究结果显示，人骨髓瘤细胞RPMI8226经CDDO-Im处理后，G_0/G_1期细胞周期蛋白依赖性激酶4（cyclin-dependent kinase 4，CDK4）和CDK6表达水平均呈剂量依赖性下调，CDDO-Im能诱导G_0/G_1期细胞周期阻滞和细胞凋亡。Tsai等[19]研究发现，CDDO-TFEA处理多形性胶质母细胞瘤细胞GBM8401，不仅可诱导G_2/M细胞周期阻滞，还可通过抑制细胞周期蛋白B1（cyclin B1）和CDK1的表达及cyclin B1/CDK1的结合，而在体外抑制细胞增殖与细胞周期进程，最终诱发细胞凋亡。Alabran等[20]研究显示，CDDO-Me、CDDO-Im和CDDO-TFEA处理人神经母细胞瘤细胞SK-N-AS后，均可使该细胞在S期比例下降，而用CDDO-Im处理后则在G_1/G_0期出现比例显著下降并诱导细胞凋亡。以上研究提示，CDDO衍生物能够阻滞肿瘤细胞周期G_0/G_1期或G_2/M期发展进程，诱导肿瘤细胞凋亡。

2.5 抑制肿瘤细胞迁移与侵袭

细胞迁移与侵袭是恶性肿瘤的两大重要特征，也是导致肿瘤患者死亡的主要原因。Wang等[21]研究表明，CDDO-Me处理食管鳞状细胞癌细胞Ec109和KYSE70后，发现上皮细胞-间充质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）途径中钙黏蛋白E表达量明显升高，而Snail蛋白和Slug蛋白表达量则降低，提示CDDO-Me对EMT相关蛋白的表达调控可能与细胞的侵袭能力有关。Casares等[22]通过Transwell侵袭实验显示，CDDO-TFEA和CDDO-Me是有效的Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1（Kelch-like ECH-associated protein 1，Keap1）和转录因子BTB-CNC同源体1（BTB and CNC homology 1，BACH1）双重抑制剂，并且它们以BACH1依赖性和核因子E2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，NRF2）非依赖性方式减弱肺癌细胞A549侵袭能力。Jang等[23]研究发现，CDDO通过过氧化物酶体增殖物激活受体γ（peroxisome proliferator-activated receptor-γ，PPAR-γ）途径抑制12-氧-十四烷酰醇-13-乙酸酯诱发的乳腺癌转移，使MCF-7细胞中丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）磷酸化，下调激活蛋白1和核因子κB（nuclear factor kappa B，NF-κB）的活性，从而降低基质金属蛋白酶9的表达；此外CDDO受独立于PPAR-γ的机制影响，通过Transwell侵袭实验发现，CDDO能够抑制乳腺癌细胞的迁移和侵袭。以上研究表明，CDDO及其衍生物可通过EMT途径和PPAR-γ途径来抑制肿瘤细胞迁移和侵袭。

2.6 调控糖代谢重编程

为应对缺氧和低营养条件的肿瘤微环境，肿瘤细胞往往发生能量代谢的改变，即“代谢重编程”。糖酵解酶丙酮酸激酶M2型（pyruvate kinase M2，PKM2）是Warburg效应的关键成分之一，是肿瘤细胞代谢的重要调节因子。Soares等[24]研究发现，CDDO-Me和CDDO-Im靶向PKM2，通过划痕实验和Transwell侵袭实验发现，二者均能够促进肺癌细胞H1299迁移，而敲除PKM2后细胞在葡萄糖和氧剥夺条件下比正常条件下迁移率显著下降，这表明CDDO-Me可抑制PKM2活性，抑制肿瘤细胞生长。Akuetteh等[25]研究发现，CDDO-Me处理的胰腺癌细胞呈剂量依赖的方式降低细胞外酸化率，抑制细胞糖酵解能力，降低肌肉磷酸果糖激酶和PKM2表达，提示CDDO-Me可通过诱导线粒体呼吸障碍和有氧糖酵解功能障碍来抑制胰腺癌细胞生长。目前，CDDO衍生物靶向肿瘤糖代谢可能成为一种新的肿瘤治疗策略。

2.7 重塑肿瘤免疫微环境

Zhao等[26]研究将疏水性CDDO-Me封装在聚乳酸-羟基乙酸纳米颗粒中，并靶向递送至晚期黑色素瘤组织的肿瘤抑制性免疫细胞MDSCs和巨噬细胞中，与单独静脉给予酪氨酸酶相关蛋白2（tyrosinase related protein

2，Trp2）肽疫苗相比，联合静脉给予Trp2肽疫苗和CDDO-Me能显著增加抗肿瘤作用和肿瘤细胞凋亡率，下调白细胞介素2（interleukin-2，IL-2）、IL-6、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）和转化生长因子β等表达，减少免疫抑制细胞数量，改变基质细胞结构，显著调节肿瘤中的免疫抑制。抗血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）生成是一种抑制肿瘤微循环方式，Ball等[27]研究结果表明，CDDO-Me可显著下调乳腺癌细胞中抗炎因子IL-10和VEGF的表达以及免疫抑制性肿瘤相关巨噬细胞的标志物CD206和CD115的表达，从而抑制肿瘤发生。以上研究提示，CDDO衍生物在肿瘤微环境中能够诱导免疫激活，为靶向肿瘤微环境、预防肿瘤细胞转移、克服获得性耐药和提高治疗效果提供了新视角。

3 CDDO及其衍生物抗肿瘤作用的主要信号通路

细胞内信号转导异常与肿瘤的发生、发展及预后息息相关，多数抗肿瘤药物可通过抑制或激活相关信号通路来影响肿瘤发生进程[28]。研究发现，CDDO及其衍生物主要通过以下信号通路发挥抗肿瘤作用，如Janus蛋白酪氨酸激酶（Janus protein tyrosine kinase，JAK）/信号传导及转录激活蛋白3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）信号通路、NRF2信号通路、磷脂酰肌醇3激酶（phosphatidylinositol 3 kinase，PI3K）/蛋白激酶B（又称Akt）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）信号通路、Wnt/β-catenin信号通路和NF-κB信号通路等。

3.1 JAK/STAT3信号通路

IL-6/JAK/STAT3信号通路在肿瘤中高度活化，通常与临床预后不良相关[29]。Duan等[30]研究发现，CDDO-Me处理紫杉醇耐药和顺铂耐药卵巢癌细胞胞系，可抑制IL-6分泌、STAT3磷酸化以及STAT3核易位，且Western blot分析结果显示，CDDO-Me可抑制p-STAT3和p-JAK2表达水平，这表明CDDO-Me可通过IL-6/JAK/STAT3信号通路来抑制耐药卵巢癌细胞生长。Gee等[31]研究发现，乙型肝炎病毒表面大蛋白（hepatitis B virus large surface protein，LHB）的变体WW域结合蛋白4（WW domain binding protein 4，W4P）具有致癌作用，但CDDO-Me处理具有W4P-LHB表达的小鼠胚胎成纤维细胞NIH3T3以及肝癌细胞HepG2和Huh7后，能够以剂量依赖方式下调STAT3的磷酸化表达，表明CDDO-Me能够逆转W4P-LHB激活的STAT3；并且CDDO-Me还能诱导细胞周期蛋白D1的蛋白水平降低以及p21和p53 mRNA合成的增加，抑制STAT3活化；同时CDDO-Me给药后显著抑制了裸鼠肿瘤细胞生长，证实了其抗肿瘤活性。以上研究表明，CDDO-Me可通过抑制JAK/STAT3信号通路来发挥体内外抗肿瘤作用。

3.2 NRF2信号通路

NRF2的激活在肿瘤中的作用是双重的。NRF2的过度活化在肿瘤的恶性转化、治疗耐药和不良预后等方面的作用愈发明显。抑制肿瘤细胞中过度活化的NRF2活性，能通过打破氧化还原平衡、拮抗肿瘤代谢、逆转耐药等方式发挥抗肿瘤作用[32]。Khurana等[33]研究显示，CDDO-Me依赖雄激素受体（androgen receptor，AR）表达，在纳摩尔浓度下处理前列腺癌细胞后，CDDO-Me瞬时诱导ROS增加，升高NRF2蛋白水平，进而激活NRF2信号通路，并诱导下游调控因子抗氧化转录因子AR-FL或AR-V7，降低氧化应激水平，最终抑制前列腺癌细胞的生长。Moerland等[34]研究表明，CDDO-Me作为NRF2激活剂对NRF2野生型巨噬细胞TE-BMDMs进行了重编程，NRF2信号通路激活使其从肿瘤促进表型转变为肿瘤抑制表型，体内外实验证实了CDDO-Me可通过激活NRF2信号通路来抑制肺癌细胞的生长。

3.3 PI3K/Akt/mTOR信号通路

PI3K/Akt/mTOR信号通路发生改变，可调控肿瘤细胞的生长、增殖、恶性转化及代谢等。Akt、mTOR是其信号通路中主要的抗凋亡蛋白。Deeb等[35]研究发现，1.25 μmol/L CDDO-Me能显著抑制人前列腺癌细胞PC-3和C4-2中的p-Akt、p-mTOR水平，而2.5 μmol/L及以上浓度的CDDO-Me能达到完全抑制效果，并且CDDO-Me还能够抑制Akt（p-Bad，Foxo3a）和mTOR（p-S6K1，p-eIF-4E，p-4EBP1）的下游靶点表达，表明CDDO-Me可通过PI3K/Akt/mTOR信号通路抑制肿瘤细胞生长。上述研究提示，CDDO衍生物在体外可通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路对肿瘤细胞起到较强的抗肿瘤作用。

3.4 Wnt/β-catenin信号通路

β-catenin蛋白的异常激活和过度表达均会刺激肿瘤细胞发生与发展。有报道称，CDDO-Me通过抑制Wnt/β-catenin信号通路诱导乳腺癌细胞增殖及小鼠乳腺肿瘤病毒-Wnt1转基因小鼠的肿瘤生长；CDDO-Me可直接结合低密度脂蛋白受体相关蛋白6（low-density lipoprotein receptor-related protein 6，LRP6）的细胞外结构域，诱导LRP6/卷曲蛋白家族FZD7复合物的溶酶体降解，降低了蓬乱蛋白Dsh同源物2和β-catenin磷酸化水平[36]。这提示CDDO衍生物能通过靶向Wnt/β-catenin信号通路发挥抗肿瘤作用。

3.5 NF-κB信号通路

NF-κB信号通路的异常是恶性肿瘤耐药的主要机制之一，抑制NF-κB信号通路可发挥抑制肿瘤发生和增殖的作用，这已经成为抗肿瘤药物研究的热点之一。Shishodia等[37]研究CDDO、CDDO-Me和CDDO-Im处理人慢性髓白血病细胞KBM5发现，三者均能以剂量和时间依赖的方式阻断NF-κB激活，抑制肿瘤细胞增殖，其中1 μmol/L CDDO-Me抑制肿瘤细胞增殖的能力最强；

Western blot分析表明，CDDO可以通过阻断核因子κB抑制因子α的产生，抑制NF-κB信号通路激活，这提示CDDO及其衍生物可通过NF-κB信号通路来诱导肿瘤细胞发生快速凋亡。Stadheim等[38]研究发现，CDDO联合TNF可通过NF-κB信号通路在髓系白血病细胞ML-1中表现出对联合用药的高度敏感；Western blot结果显示CDDO联合TNF导致caspase-8激活，重组人BH3结构域凋亡诱导蛋白和B细胞淋巴瘤2相关X蛋白表达水平升高，细胞凋亡显著增加，CDDO及其衍生物联合TNF能够为开发白血病治疗的新方法提供基础。以上结果提示，NF-κB信号通路或将成为CDDO及其衍生物治疗恶性肿瘤的有效靶点。

4 总结与展望

CDDO及其衍生物的合成前体OA来源广、成本低，新合成的衍生物安全性高。与单靶点抗肿瘤药物相比，CDDO及其衍生物的抗肿瘤作用广泛、活性更强，能够通过多途径、多靶点和多机制的方式抑制多种肿瘤细胞生长。CDDO-Me和CDDO-Im是目前抗肿瘤活性最强的两种半合成三萜类化合物，其中CDDO-Me在抗肿瘤、抗炎和抗氧化作用方面的研究已进入临床试验阶段，且在应用过程中尚未出现严重的不良反应。

国内外研究已证实，CDDO及其衍生物能够通过调控多靶点和多信号通路抑制肿瘤发生发展，如JAK/STAT3、NRF2、PI3K/Akt/mTOR、Wnt/β-catenin和NF-κB等信号通路，发挥诱导肿瘤细胞凋亡与自噬，抑制增殖、侵袭、迁移，阻滞细胞周期，调控肿瘤微环境和代谢重编程等作用，展示了CDDO及其衍生物在乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、黑色素瘤等多种肿瘤治疗中的优势。这种多途径发挥抗肿瘤作用机制可有效避免机制单一，减少肿瘤细胞耐药性的产生。未来可通过深入探究CDDO及其衍生物与多信号通路之间的相互作用，研发具有低毒、高效的新型CDDO衍生物并发掘其抗肿瘤作用机制，同时进一步优化CDDO衍生物的新剂型，以更好地提高其生物活性和生物利用度，从而为临床治疗肿瘤提供更多的选择。

参考文献

[1] WANG J L, REN C H, FENG J, et al. Oleanolic acid inhibits mouse spinal cord injury through suppressing inflammation and apoptosis via the blockage of p38 and JNK MAPKs[J]. Biomedecine Pharmacother, 2020, 123: 109752.

[2] 杜贵强，张永莉，胡孝辉. 齐墩果酸对人卵巢癌SKOV3细胞增殖、侵袭、转移的影响及其作用机制研究[J]. 中国药房，2020，31(10)：1190-1197.

[3] 王巧云，李丙华，朱莉，等. 齐墩果酸对氧化损伤模型人脐静脉内皮细胞的保护作用[J]. 中国药房，2014，25(43)：4033-4035.

[4] 汪海燕，裴容，张健萍，等. 五环三萜齐墩果烷型天然产物抗肿瘤活性研究进展[J]. 生命科学，2022，34(7)：821-829.

[5] 曾文彬，李铭杰，朱秋花，等. 齐墩果酸对荷淋巴瘤小鼠的抑瘤作用[J]. 中国临床药理学杂志，2020，36(18)：2865-2868.

[6] SHANMUGAM M K, DAI X Y, KUMAR A P, et al. Oleanolic acid and its synthetic derivatives for the prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical evidence[J]. Cancer Lett, 2014, 346(2): 206-216.

[7] 季艳杰，罗浩，蔡海燕，等. CDDO-Me对三阴性乳腺癌细胞泛素特异性蛋白酶2a活性及细胞增殖的抑制作用[J]. 上海交通大学学报(医学版)，2021，41(8)：1025-1032.

[8] QIN D J, WANG W W, LEI H, et al. CDDO-Me reveals USP7 as a novel target in ovarian cancer cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(47): 77096-77109.

[9] 裴江鸿，肖余，李其星，等. 新型CDDO衍生物的合成及抗肿瘤活性[J]. 中国药科大学学报，2017，48(5)：548-553.

[10] SAMUDIO I, KONOPLEVA M, HAIL N Jr, et al. 2-Cyano-3, 12-dioxooleana-1, 9-dien-28-imidazolide (CDDO-Im) directly targets mitochondrial glutathione to induce apoptosis in pancreatic cancer[J]. J Biol Chem, 2005, 280(43): 36273-36282.

[11] JEONG S A, KIM I Y, LEE A R, et al. Ca^{2+} influx-mediated dilation of the endoplasmic reticulum and c-FLIPL downregulation trigger CDDO-Me-induced apoptosis in breast cancer cells[J]. Oncotarget, 2015, 6(25): 21173-21192.

[12] GAO X H, DEEB D, LIU P, et al. Role of reactive oxygen species (ROS) in CDDO-Me-mediated growth inhibition and apoptosis in colorectal cancer cells[J]. J Exp Ther Oncol, 2011, 9(2): 119-127.

[13] IKEDA T, NAKATA Y, KIMURA F, et al. Induction of redox imbalance and apoptosis in multiple myeloma cells by the novel triterpenoid 2-cyano-3, 12-dioxoolean-1, 9-dien-28-oic acid[J]. Mol Cancer Ther, 2004, 3(1): 39-45.

[14] 高利昆，袁静萍，洪莉. 细胞自噬与肿瘤治疗的研究进展[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志，2020，29(2)：183-187.

[15] 刘芳，常钰玲，宋艳梅，等. 氧化还原调节、有氧糖酵解、自噬在肿瘤中的作用及其相互关系[J]. 中国生物制品学杂志，2022，35(2)：239-245，250.

[16] WANG X Y, ZHANG X H, PENG L, et al. Bardoxolone methyl (CDDO-Me or RTA402) induces cell cycle arrest, apoptosis and autophagy via PI3K/Akt/mTOR and p38 MAPK/Erk1/2 signaling pathways in K562 cells[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(10): 4652-4672.

[17] SO J Y, LIN J J, WAHLER J, et al. A synthetic triterpenoid CDDO-Im inhibits tumorsphere formation by regula-

ting stem cell signaling pathways in triple-negative breast cancer[J]. PLoS One,2014,9(9):e107616.

[18] ROGERS L J,JOHN T,PARK J,et al. Growth inhibition and apoptosis of human multiple myeloma cells induced by 2-cyano-3, 12-dioxooleana-1, 9-dien-28-oic acid derivatives[J]. Anticancer Drugs,2020,31(8):806-818.

[19] TSAI T H,LIEU A S,HUANG T Y,et al. Induction of mitosis delay and apoptosis by CDDO-TFEA in glioblastoma multiforme[J]. Front Pharmacol,2021,12:756228.

[20] ALABRAN J L,CHEUK A,LIBY K,et al. Human neuroblastoma cells rapidly enter cell cycle arrest and apoptosis following exposure to C-28 derivatives of the synthetic triterpenoid CDDO[J]. Cancer Biol Ther, 2008, 7(5): 709-717.

[21] WANG Y Y,YANG Y X,ZHAO R,et al. Bardoxolone methyl induces apoptosis and autophagy and inhibits epithelial-to-mesenchymal transition and stemness in esophageal squamous cancer cells[J]. Drug Des Devel Ther,2015,9:993-1026.

[22] CASARES L,MORENO R,ALI K X,et al. The synthetic triterpenoids CDDO-TFEA and CDDO-Me, but not CDDO, promote nuclear exclusion of BACH1 impairing its activity[J]. Redox Biol,2022,51:102291.

[23] JANG H Y,HONG O Y,YOUN H J,et al. CDDO, a PPAR-γ ligand, inhibits TPA-induced cell migration and invasion through a PPAR-γ-independent mechanism[J]. Oncol Lett,2022,24(4):354.

[24] SOARES I N,VIANA R,TRELFORD C B,et al. The synthetic oleanane triterpenoid CDDO-Me binds and inhibits pyruvate kinase M2[J]. Pharmacol Rep, 2020, 72(3): 631-640.

[25] AKUETTEH P D P,HUANG H M,WU S J,et al. Synthetic oleanane triterpenoid derivative CDDO-Me disrupts cellular bioenergetics to suppress pancreatic ductal adenocarcinoma via targeting SLC1A5[J]. J Biochem Mol Toxicol,2022,36(11):e23192.

[26] ZHAO Y,HUO M R,XU Z H,et al. Nanoparticle delivery of CDDO-Me remodels the tumor microenvironment and enhances vaccine therapy for melanoma[J]. Biomaterials,2015,68:54-66.

[27] BALL M S,BHANDARI R,TORRES G M,et al. CDDO-Me alters the tumor microenvironment in estrogen receptor negative breast cancer[J]. Sci Rep,2020,10(1):656.

[28] 洪梓德,莫志贤. 中药抗肿瘤机制中的11种信号通路[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(21):205-218.

[29] JOHNSON D E,O'KEEFE R A,GRANDIS J R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol,2018,15(4):234-248.

[30] DUAN Z F,AMES R Y,RYAN M,et al. CDDO-Me,a synthetic triterpenoid, inhibits expression of IL-6 and Stat3 phosphorylation in multi-drug resistant ovarian cancer cells[J]. Cancer Chemother Pharmacol,2009,63(4): 681-689.

[31] GEE M S,KANG S B,KIM N,et al. Bardoxolone methyl suppresses hepatitis B virus large surface protein variant W4P-related carcinogenesis and hepatocellular carcinoma cell proliferation via the inhibition of signal transducer and activator of transcription 3 signaling[J]. Pharmacology,2018,102(1/2):105-113.

[32] 罗欢,何兰,何迎春,等. 核因子-κB(NF-κB)与核因子E2相关因子2(Nrf2)信号通路交互对结直肠癌防治及中药研究的启示[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(10):1266-1271,1276.

[33] KHURANA N,CHANDRA P K,KIM H,et al. Bardoxolone-methyl(CDDO-Me)suppresses androgen receptor and its splice-variant AR-V7 and enhances efficacy of enzalutamide in prostate cancer cells[J]. Antioxidants(Basel), 2020,9(1):68.

[34] MOERLAND J A,LEAL A S,LOCKWOOD B,et al. The triterpenoid CDDO-methyl ester redirects macrophage polarization and reduces lung tumor burden in a Nrf2-dependent manner[J]. Antioxidants(Basel), 2023, 12(1):116.

[35] DEEB D,GAO X H,JIANG H,et al. Oleanane triterpenoid CDDO-Me inhibits growth and induces apoptosis in prostate cancer cells by independently targeting pro-survival Akt and mTOR[J]. Prostate,2009,69(8):851-860.

[36] ZHOU L,WANG Z Y,YU S B,et al. CDDO-Me elicits anti-breast cancer activity by targeting LRP6 and FZD7 receptor complex[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2020, 373(1):149-159.

[37] SHISHODIA S, SETHI G, KONOPLEVA M, et al. A synthetic triterpenoid, CDDO-Me, inhibits IkappaBalpha kinase and enhances apoptosis induced by TNF and chemotherapeutic agents through down-regulation of expression of nuclear factor kappaB-regulated gene products in human leukemic cells[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(6):1828-1838.

[38] STADHEIM T A, SUH N, GANJU N, et al. The novel tri-terpenoid 2-cyano-3, 12-dioxooleana-1, 9-dien-28-oic acid(CDDO)potently enhances apoptosis induced by tumor necrosis factor in human leukemia cells[J]. J Biol Chem,2002,277(19):16448-16455.

(收稿日期:2023-04-03 修回日期:2023-08-15)

(编辑:邹丽娟)