

石蒜碱内铵醋酸盐对动物肿瘤的疗效与毒性

张素胤 吕腓理 杨金龙 王龙江 胥 彬 (中国科学院上海药物研究所, 上海)

提要 文本对 AT-1840 进行了抗肿瘤作用与毒性以及一些内铵化合物的构效关系的研究。试验结果表明 AT-1840 对数种动物肿瘤有明显的抑制作用, 每天 ip 10—20mg/kg 共 7 d 后, 对小鼠艾氏腹癌、肝

癌腹水型、白血病 L-1210、P-388、Lewis 肺癌以及大鼠吉田肉瘤腹水型有明显的抑制作用。小鼠 ip LD_{50} 为 72 mg/kg, 给狗 iv 3 或 9mg/kg 时, 未见明显毒性反应, 仅大剂量组的狗出现白细胞及血小板

轻度减少。构效关系试验结果表明,分子内部保留季铵基和酚羟基与抗肿瘤活性有一定关系。

关键词 石蒜碱内铵醋酸盐; 抗肿瘤作用; 毒性; 构效关系

近年来,自植物中提取具有抗癌活性的天然产物受到普遍重视⁽¹⁾。石蒜碱系石蒜科植物提得,具有一定的抗癌作用⁽²⁾,但疗效的重现性差。Zee-Cheng等⁽³⁾合成了一系列AT-1840的类似物,并用小鼠P-388对这些化合物的构效关系进行了研究。翁尊尧等⁽⁴⁾对石蒜碱的化学结构进行了改造,发现石蒜碱内铵醋酸盐(下称AT-1840)具有较好的抗癌作用,遂对其构效关系及毒性和疗效作进一步实验观察,现将结果报道如下。

方法与结果

一、构效关系 用小鼠艾氏腹水癌对4个石蒜碱衍生物的构效关系进行了观察。结果见表1,分子内带正电荷的季铵盐及带负电荷的酚离子基的内铵盐化合物AT-1840,对小鼠

艾氏腹水癌有明显的抑制作用,给药组小鼠的生命延长率为155—172%。但不带有季铵基与酚基的化合物AT-1838及仅保留季胺基的AT-1870均无抗癌活性。化合物AT-1852虽然仅保留酚基,由于其化学稳定性差,在酸性或碱性溶液中易氧化生成AT-1840,故仍显示明显的抗肿瘤作用。此外仅具备季铵基的另外两个生物碱巴马汀盐酸盐(AT-1899)及小蘗碱盐酸盐(AT-1885),均无抗癌作用。经去甲基后,由于分子内出现酚羟基,而形成内铵盐酸盐构型的化合物,即AT-1900及AT-1886,均出现抗癌作用。

二、抗肿瘤作用

1. AT-1840对8种动物肿瘤的疗效:

AT-1840由我所药物化学合成室供给。试验时用蒸馏水溶解并稀释至所需浓度。配制好的药液pH 4.5-5。动物选用健康大、小鼠,瘤株接种方法及药效评价标准均参照前文⁽⁵⁾。结果见表2。

表1 内铵盐结构和疗效的关系

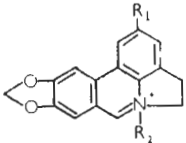
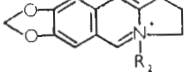
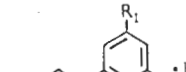
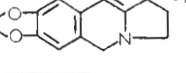

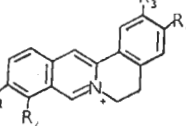


编号 AT-	结 构 式	剂 量 (mg/kg × d)	生命延长率 (%)
1840		10-15 × 7	155-172
1870		10 × 7	—
1838		20 × 7	—
1852		20 × 7	120
1885		60 × 7	—
1886		60 × 7	125-165
1899		100 × 7	—
1900		40 × 7	76
		60 × 7	131

表 2 ip AT-1840 对大小鼠 8 种肿瘤的疗效

瘤 株	剂 量 (mg/kg)	给 药 方 案	生存时间 (d) 给药组/对照组	生命延长率 (%)	P
艾氏腹水癌	10	第 1—7 d	47/18	161	<0.01
	15	"	41/18	127	"
肝癌腹水型	10	"	45/15	200	"
	40	仅第 1 d	35/17	105	"
白血病 P-388	20	第 1—7 d	16/10	60	"
	30	第 1,5,9 d	18/10	80	<0.001
	40	仅第 1 d	14/10	40	<0.01
白血病 L-1210	20	第 1—7 d	16/9	77	"
	30	第 1,5,9 d	14/9	55	"
	40	仅第 1 d	15/11	36	<0.05
白血病 L-615	10	第 1—5 d	7/7	—	—
	15	"	"	—	—
Lewis*	15	第 1—10 d	1.1/1.7	36	<0.01
肺癌	30	第 1,3,5,7,9 d	0.8/1.7	53	"
黑色素瘤 B ₁₆ *	15	第 1—14 d	1.2/1.5	—	—
吉田肉瘤	20	第 1—7 d	26/13	100	<0.01
腹水型	40	仅第 1 d	29/13	123	"

* 观察指标为肿瘤重(g)计算抑制%

2. AT-1840 与石蒜碱对 5 种动物肿瘤的疗效比较: 两药各用其最大耐受量作 ip, 每 d 1 次, 连续给药 7 d。结果如表 3, AT-1840 对小鼠艾氏腹水癌等 5 种动物肿瘤的抑制率均较石蒜碱的为高。

3. AT-1840 对小鼠艾氏腹水癌不同给药方案及不同给药途径的疗效(表 4): 用不同给药方案 ip AT-1840 治疗小鼠艾氏腹水癌时, 均可获得明显的抑制作用。当剂量为 10—60 mg/kg, 3 种不同给药方案治疗后的小鼠生命延长 1 倍以上。但小鼠于接种次日开始自 sc AT-1840 20 mg/kg 或 po 200 mg/kg, 共 7 d 时, 则无抑制作用。

4. 接种肿瘤后间隔不同时间给药, 对小鼠艾氏腹水癌的疗效: 小鼠于接种肿瘤后第 4 d 开始, 每隔 4 d ip 1 次 AT-1840, 剂量为 20—50 mg/kg, 共 3 次时, 除 20 mg/kg 组外, 其余 3 组均有明显的抑制作用。此 3 组小鼠的生命延长率分别为 85%, 185%、及 142%。若小鼠于接种肿瘤后第 7 d, 即腹水生长明显时开始给药, 则仅 50 mg/kg 组的小鼠生存时间延长率较为明显, 可达 181%, 则大部分受治小鼠的腹水明显减少; 而 30 及 40 mg/kg 组的则效果较差, 小鼠的生命延长率分别为 71% 及 42%。

5. AT-1840 对小鼠肝癌腹水型秋水仙碱耐药瘤株的疗效(表 5) 小鼠于接种肝癌腹水型秋水仙碱耐药瘤株后, ip AT-1840 30 mg/kg/d, 共 7 d, 小鼠平均生存时间为 22 d, 与对照组的 19 d 无明显差异。另 2 组小鼠同时分别用秋水碱及长春新碱的最佳剂量 0.3 及 0.2 mg/kg 治疗时, 结果相仿。但用 5-氟尿嘧啶及消瘤芥治疗时均具有明显的疗效, 小鼠生命延长率分别为 213% 及 243%。

三、毒性

1. 小鼠 LD₅₀ 的测定: 体重为 18—22 g, 健康雌性小鼠, ip 1 次 AT-1840, 观察 10 d, LD₅₀ 为 72 mg/kg (95% 可信限为 65—79 mg/kg)。

2. 狗的毒性观察: 选用 9—13 kg 的健康狗 4 条, 隔日 iv 1 次, AT-1840, 剂量为 3 及 9 mg/kg 各 2 犬, 共给药 7 次。结果, 3 mg/kg 组的狗在给药数分钟内即出现流涎、排便、排尿以及因肌肉紧张而不能站立等症, 数分钟后可恢复正常。9 mg/kg 组的狗除上述症状外, 尚有呕吐、站立不稳等, 且狗卧伏于地上, 四肢呈强直状, 1—2 min 后逐渐恢复正常。

上述剂量的 AT-1840 对狗的肝、肾功能、心电图均无明显影响, 血像也无明显变化, 仅

表 3 AT-1840 与石蒜碱 ip7 次对小鼠肿瘤的疗效比较

瘤 株	药 物	每次剂量 (mg/kg)	生存时间 (d) 给药组/对照组	生命延长率 (%)	P
艾氏腹水癌	AT-1840	10	42/12	250	<0.01
		15	36/12	200	<0.01
	石蒜碱	20	16/12	33	>0.05
肝癌腹水型	AT-1840	10	45/15	200	<0.01
		15	31/15	106	<0.01
	石蒜碱	20	18/15	20	>0.05
白血病 L-1210	AT-1840	20	13/9	44	<0.01
白血病 P-388	AT-1840	20	14/10	40	<0.01
	石蒜碱	20	10/10	—	—
Lewis* 肺癌	AT-1840	15	1.0/1.7	42	<0.01
	石蒜碱	20	1.6/1.7	—	—

* 观察指标为称瘤重(g)计算抑制%

表 4 AT-1840 及不同给药方案的疗效对小鼠艾氏腹水癌不同给药途径

剂 量 (mg/kg)	给药途径	给药方案	生存时间 (d) 给药组/对照组	生命延长率 (%)
10	ip	第 1—7 d	37/14	164
15	"	"	41/14	192
20	"	第 1,5,9 d	52/18	188
30	"	"	40/18	122
40	"	"	36/18	100
50	"	"	52/18	188
30	"	仅第 1 d	51/18	183
40	"	"	45/18	150
50	"	"	44/18	144
60	"	"	36/18	100
80	"	"	22/18	22
20	sc	第 1—7 d	13/17	—
200	po	"	23/18	27

大剂量组的血小板及白细胞数在给药期间略有减少, 停药后即逐渐回升。

为了观察慢速注射 AT-1840 的毒性反应, 给 1 狗 (9 kg) 用 5% 葡萄糖稀释的 AT-1840 静脉滴注, 在 30 min 内共滴入 5.5 mg/kg, 结果未见有明显反应。此外 1 狗先 im 阿托品 4 mg/kg, 5 min 后 iv AT-1840 9 mg/kg, 仅见干呕和站立不稳, 但迅速恢复正常, 毒性反应较单用 AT-1840 时明显较轻。

讨 论

AT-1840 ip 对小鼠和大鼠多种瘤株具有明显疗效, 且明显地较石蒜碱为优, 但 po 或 sc 的疗效不明显。动物于接种肿瘤后连续给药 7 d 或仅于接种后给药 1 次, 均有明显的抗癌效果。小鼠于接种艾氏腹水癌 7 d 后给

药, 不仅小鼠生存时间明显延长, 而且腹水于治疗后一度明显减少, 表明 AT-1840 不仅可抑制瘤细胞的生长, 而且亦可杀伤瘤细胞, 因此 AT-1840 对晚期实验肿瘤的作用值得进一步研究。AT-1840 对小鼠肝癌腹水型秋水仙碱耐药瘤株无效, 提示两药有交叉抗药性, 其作用机制可能与秋水仙碱有某些相似之处。

给狗 iv AT-1840 引起部分毒性反应的性质可能与胆碱能神经兴奋有关, 但反应持续时间短, 且可为阿托品所减轻。AT-1840 对骨髓的抑制轻微, 仅在较大剂量时, 白细胞及血小板有轻度减少, 停药 1 周后即恢复正常, 这与一般抗癌药物普遍具有明显地抑制骨髓功能的作用显著不同。

AT-1840 系石蒜碱分子内部含有带正电

荷的季铵盐与负电荷的酚离子基的化合物。肿瘤细胞表面具有明显的负电性⁽⁸⁾。故推测 AT-1840 的正负电荷可分别集中于肿瘤细胞的表面或进入肿瘤细胞内部而发挥其抗癌作用⁽⁴⁾。根据这一设想将无抗癌活性的小檗碱盐酸盐和巴马汀盐酸盐分别制成具有内铵盐结构的 9-去甲基小檗碱和 9-去甲基巴马汀, 结果也证明有明显的抗癌作用。

根据以上所述, AT-1840 是一个新类型

表 5 不同类型的抗癌药对小鼠肝癌腹水型秋水仙碱耐药瘤株的疗效

药物	剂量 (mg/kg)	生存时间 (d) 给药组/对照组	生命延长率 (%)
秋水仙碱	0.3	14/19	
长春新碱	0.2	20/19	
AT-1840	30	22/19	15
5-氟尿嘧啶	20	40/19	110
消瘤芥	2	45/19	136

Acta Pharmacologica Sinica 1981 Mar; 2 (1): 41-45

EFFECT ON ANIMAL TUMORS AND TOXICITY OF LYCOBETAIN ACETATE

ZHANG Su-yin, LU Fei-li, YANG Jin-long, WANG Long-jiang, XU Bin

(Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai)

ABSTRACT Lycobetaine, a derivative of lycorine, is a new type of antitumor drug. When lycobetaine acetate (AT-1840) was given ip to mice and rats inoculated with Ehrlich ascites carcinoma, ascites hepatoma, leukemia L-1210, leukemia P-388, Lewis lung carcinoma or Yoshida ascites sarcoma, the survival times of the tumor-bearing animals were prolonged significantly. Lycorine exhibited only negligible effect on the above-mentioned tumors.

The acute ip LD₅₀ of AT-1840 in mice was 72 mg/kg. In dogs iv 3 or 9 mg/kg of

的抗肿瘤药物, 毒性较低、疗效较好, 已推荐临床试用。经 400 余例患者的观察, 认为对胃癌、卵巢癌等有一定疗效, 且不良反应轻。由于石蒜碱来源丰富, 合成 AT-1840 的方法简便, 值得进一步扩大临床应用。

参 考 文 献

- 1 Sieber SM, Mead JAR, Adamson RH. *Cancer Treat Rep* 1976 Aug; 60 (8): 1127
- 2 张慧芸、张均田. 药学学报 1963 年 2 月; 10 (2): 75
- 3 Zee-Cheng RKY, Yan SJ, Cheng CC. *J Med Chem* 1978 Feb; 21 (2): 199
- 4 翁尊尧、王肇瀛、张素胤、吕腓理、杨金龙、胥彬. 科学通报 1976 年 6 月; 21 (6): 285
- 5 胥彬、张素胤、陈瑞婷、乐秀芳、杨金龙、吴富根、花泽、王龙江、韩家娟、吕腓理、王祖武. 同上 1975 年 5 月; 20 (5): 242
- 6 Ambrose EJ, James AM, Lowick JHB. *Nature* 1956 Mar 24; 177 (4508): 576

AT-1840 once every other day for 7 times produced no apparent toxic action except mild leukopenia and thrombopenia in the group of large dosage.

It seems that the presence of phenolic betaine in the molecule of AT-1840 bears some relationship to its antitumor activity.

AT-1840 has been recommended for clinical trials.

KEY WORDS lycobetaine(AT-1840); antitumor activity; toxicity; structure-activity relationship