

马蔺子甲素的抗癌作用和毒性

李德华 郝小阁 张淑坤 王士贤 刘若庸 马克韶 于苏萍 姜卉 关景芳

(天津市药物研究所, 天津 300070)

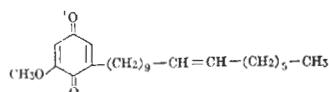
摘要 小鼠 ip 马蔺子甲素对宫颈癌 U14、淋巴肉瘤、肝癌(腹水型)及艾氏腹水癌有效, po 对淋巴肉瘤有效。与放疗合用可以增强放疗对 U14 的抗癌作用。其抗癌活性与其抑制核分裂有关。急性、亚急性毒性实验表明, 该药治疗指数较大, 尤其对骨髓造血功能无明显抑制作用。可以认为这是一个抗癌谱较广且毒性较低的抗癌药物。

关键词 马蔺子甲素; 小鼠瘤 U14 及淋巴肉瘤; 肝癌及艾氏腹水癌; 放射; 增效; 毒性

马蔺(*Iris pallasii Fischer*)属鸢尾科(Iridaceae)植物。其种子在民间用于治疗癌症。马蔺子甲素的粗制剂经初步临床试用证明对白血病及实体瘤均有一定疗效。本文报告马蔺子甲素的抗癌及毒性的动物实验。

方法与结果

一、抗肿瘤作用 马蔺子甲素(irisquino-ne)黄色结晶, 由本所植化室提供, 其结构式⁽¹⁾如下:



马蔺子甲素乳剂: 由上海医工院制备。为一种可供 iv 的脂肪乳剂(配方: 精制大豆油

150 g, 精制豆磷脂 12 g, 甘油 25 g, 蒸馏水加到 1000 ml)。

取健康小鼠, 体重 18~22 g, ♀♂兼有, 实验肿瘤包括: 小鼠宫颈癌 U14, 淋巴肉瘤, 肝癌实体型, 肝癌腹水型及艾氏腹水癌。按 1978 年全国抗癌药物会议所规定的筛选方法进行实验。在肿瘤接种后 24 h 给药, 马蔺子甲素不论 po 或 ip, 均以 Tween 80 配成均匀悬液, 对照组给于相同的 Tween 80 溶液, 于末次给药后次日处死小鼠, 称体重和瘤重, 计算肿瘤生长抑制率; 腹水瘤则观察小鼠存活天数, 计算生命延长率, 结果见表 1。

马蔺子甲素 ip 3~7 mg/kg, 对小鼠宫颈癌 U14 有抑制作用, po 200 mg/kg 对小鼠淋巴肉瘤有非常显著的抑制作用, ip 5 mg/kg 对小鼠肝癌腹水型和艾氏腹水癌亦有明显的抑制作用。马蔺子甲素乳剂 ip 6 mg/kg 对 U14 瘤株的抗癌作用也非常显著。

二、马蔺子甲素对艾氏腹水癌细胞的直接作用 取艾氏腹水癌小鼠, 接种后 d 6 左右,

表 1 马蔺子甲素的抗小鼠肿瘤作用

瘤 株	给 药		鼠数 前/后	鼠重 (g) 疗前/疗后	平均瘤重 (g) 实验组/对照组	抑制率或 生命延长率 (%)	P 值
	途径	mg/kg × d					
U14	ip	3×14	8/8	20.1/26.6	2.64/4.44	40.5	<0.001
U14	ip	7×14	8/8	21.0/26.0	0.89/2.00	55.5	<0.01
U14	ip	乳剂 6×14	8/7	20.3/21.6	0.78/2.23	65.0	<0.001
淋巴肉瘤	ip	3×10	8/7	21.0/26.0	1.20/1.80	33.3	>0.05
淋巴肉瘤	po	200×10	8/8	20.1/25.6	1.31/2.25	41.8	<0.01
肝癌实体	ip	3×10	8/7	21.7/24.1	1.67/2.34	29.0	>0.05
肝癌腹水	ip	5×7	8/7	20.5/23.6	32(天)/12.4(天)	158	<0.001
艾氏腹水癌	ip	5×7	8/8	21.5/22.0	27.7(天)/15.1(天)	83.3	<0.01

表 2 马蔺子甲素对艾氏腹水癌细胞的总数及形态的影响(每组 4 只)

时 间 (h)	组 别	瘤细胞总数 $\times 10^{-6}/\text{ml}$	P 值	退变坏死细胞 (%)	P 值	核分裂数 (%)	P 值
2	对 照 给 药	178 117	>0.05	5.9 5.2	>0.05	0.05 0.05	>0.05
4	对 照 给 药	251 168	>0.05	3.1 15.3	<0.01	0.05 0.05	>0.05
6	对 照 给 药	208 116	<0.01	3.3 25.5	<0.001	1.00 0.25	<0.001
8	对 照 给 药	256 70	<0.05	8.0 54.6	<0.05	1.45 0.85	>0.05
10	对 照 给 药	221 134	>0.05	9.0 11.7	>0.05	1.00 0.50	>0.05
12	对 照 给 药	148 145	>0.05	19.2 11	>0.05	0.60 1.34	>0.05

ip 马蔺子甲素 10 mg/kg, 对照组注射同样的溶剂(1%的 Tween 80 或乳剂的基质), 隔不同时间抽取腹水, 计数每 ml 腹水中癌细胞数。

将腹水涂片进行苏木精伊红染色, 观察 500 个细胞中退变、坏死和核分裂数, 或用吖啶橙染色在荧光显微镜下观察, 结果见表 2。

由表 2 可见, 从给药 2 h 即开始出现癌细胞减少, 6 和 8 h 减少显著, 12 h 基本恢复。癌细胞的退变和坏死数以 4-8 h 较对照组明显为多, 且在形态上出现核破裂、核固缩等病変, 与对照组退变细胞只呈现核淡染有明显不同, 说明马蔺子甲素对艾氏腹水癌细胞有直接杀伤作用, 另外由核分裂%的减少, 说明马蔺子甲素对癌细胞的分裂增殖亦有抑制作用。

三、马蔺子甲素与放射合用 对 U14 的作用

小鼠 100 只, 体重 18-22 g, ♀♂兼有, 每鼠于右后肢肌内接种 U14 肿瘤悬液 0.2 ml(肿瘤:生理盐水=1:3)。接种后 10 d, 测量肿瘤的长径与短径, 取其平均值。凡适用于实验治疗的小鼠肿瘤, 要求平均直径达 17 mm 左右。鼠分 4 组即: 放射组, 马蔺子甲素组, 合并治疗组(放射加用马蔺子甲素)以及对照组, 每组小鼠 20 只, 合并治疗组的小鼠, 在放射前 2 h 每鼠 ip 马蔺子甲素乳剂 0.2 ml (5 mg/kg), 并于放射后 q2 d 共给药 4 次。单用马蔺子甲素组以同样剂量, 同样间隔给药 4 次。对照组则给予相应量的乳剂基质 0.2 ml 共 4 次。放射组和合并治疗组的小鼠, 在放射前 ip 戊巴

表 3 马蔺子甲素与放疗合用
对 U14 的作用

组 别	瘤 重 (g) $\bar{x} \pm SD$		
	3 d	7 d	10 d
合并治疗组	0.76±0.08	0.64±0.08	1.00±0.11
马蔺子甲素组	0.95±0.11	1.15±0.16	1.87±0.18
放 疗 组	1.19±0.15	1.08±0.13	1.40±0.19
对 照 组	1.55±0.16	1.67±0.17	2.51±0.32

比妥钠 50 mg/kg 麻醉后，暴露接种肿瘤的右后肢，以 4 cm 厚的铅砖屏蔽身体其余部分，然后用 SL 75-10 型医用电子直线加速器(英国制)，进行 X 线放射。SSD 源波距为 100 cm，剂量率为 4.5 Gy/min 每鼠肿瘤接受的放射量为 20 Gy，在放射后 d 3, 7, 10 分别测量肿瘤的长径与短径，并按 $W(\text{瘤重}) = (\text{长径}) \times (\text{短径})^2 / 2$ 计算瘤重⁽²⁾。

各个治疗组的肿瘤重量的比较见表 3。

由表 3 可见，马蔺子甲素与放射合用，对 U14 的抑制作用比任何单一治疗方法为佳。

四、马蔺子甲素的毒性实验

马蔺子甲素用粉剂以 Tween 80 助溶。

1. 急性毒性：小鼠单次给药 LD 50(用改良 Kärber 氏法计算)：ip 为 25.4±1.9 mg/kg，po 为 2.8±0.3 g/kg。

治疗指数(LD50/ED50)：ip 为 5.0(对 U14)，po 为 13.9(对淋巴肉瘤)。

2. 亚急性毒性

1) 大鼠：每组 10 只，大(75 mg/kg)，中(37.5 mg/kg)及小(18.7 mg/kg)剂量，qd，灌胃给药 2 周。给药前及给药 1 和 2 周时各称体重及测周围血象 1 次。给药结束时并测肝和肾功能。结果大剂量组体重减轻约 15%，红、白细胞及血小板总数无影响、仅中性白细胞所占 % 增加与淋巴细胞所占 % 减少。肝功能也仅大剂量组的 SGPT 较对照组为高，其他各组各项检查均无异常。

病理观察，大剂量组对骨髓淋巴细胞有抑制作用，胸腺和脾的淋巴组织有萎缩现象，对心、肝、肾、肺、胃、肠、脑及骨髓细胞均无

明显影响。

2) 狗：用 13-15 kg 的狗 12 只，按体重和性别平均分为 4 组，即对照组和 3 个剂量组。大(16 mg/kg)中(8 mg/kg)和小(4 mg/kg)剂量灌胃给药 qd 连续给药 14 d 后，每组解剖 2 犬，其余于停药后 14 d 解剖，做病理检查。各犬在给药前，给药期间及停药后 q 7 d 做血尿常规，肝、肾功能及心电图的检查，并经常观察犬的一般状况和体重变化。

结果表明，大剂量组在开始给药 3 d 左右有较强的胃肠刺激症状，如厌食和呕吐，但 3-5 d 后逐渐消失，食量也恢复正常，实验期间体重无明显变化。

血常规检查，包括红、白细胞，血小板总数及白细胞分类计数，血色素的测定，均无明显异常，肝功能(SGPT 及 TTT)，肾功能(NPN)尿的检查及心电图均未见异常。

病理检查，心、肝、脾、肺、肾、脑、胃肠、胸腺、肾上腺及骨髓等亦未发现异常。

取豚鼠 2 组，每组 3 只。实验组 ip 马蔺子甲素 1 mg q 2 d，共 3 次。在第 1 次 ip 后的 14 d，给豚鼠 iv 马蔺子甲素 2 mg，无过敏反应出现，与对照组(ip 相应的溶剂)无异。

讨 论

小鼠肿瘤的实验治疗证明，马蔺子甲素抗癌谱较广，ip 与 po 均有效，不同剂型如粉剂和乳剂的抗癌活性均很显著。对乳剂的临床应用，正在做进一步的研究。马蔺子甲素与放疗合用可以增加放疗对 U14 的抗癌作用，对临床也有参考价值。临床试用马蔺子甲素可以增强对肺癌的放疗效果，与实验治疗的结果是一致的。

马蔺子甲素与癌细胞直接接触，有杀伤癌细胞的作用，尤其对细胞核的损伤作用更明显。这种作用可能是其抗癌作用环节之一。

急性和亚急性毒性实验证明，马蔺子甲素对重要的脏器功能和骨髓造血器官无明显影响，这与一般的抗癌化疗药物常损伤骨髓造血

细胞有显著不同，是该药的明显特点。该药化疗指数较大，安全范围较广，亦为临床应用所证明。

综上所述，马蔺子甲素具有明显的抗癌活性，抗瘤谱较广，安全范围较大，尤其对骨髓无明显抑制，可能是一个有特色的新型抗癌剂。

Acta Pharmacologica Sinica 1981 Jun; 2 (2) : 131—134

ANTITUMOR ACTION AND TOXICITY OF 6-METHOXY-2- $\Delta^{10'}$ -*cis*-HEPTADECENYL-1,4-BENZOQUINONE (IRISQUINONE)

LI De-hua, HAO Xiao-ge, ZHANG Shu-kun, WANG Shi-xian, LIU Ruo-yong,
MA Ke-shao, YU Su-ping, JIANG Hui, GUAN Jing-fang

(Tianjin Institute of Materia Medica, Tianjin 300070)

ABSTRACT Irisquinone is an antitumor principle from the seeds of *Iris pallasii*, Iridaceae. The seeds have been used for cancer therapy in folk remedies. The experiments showed that irisquinone injected ip was effective against U14 and lymphosarcoma of mice. It was effective against the lymphosarcoma by po administration. The hepatic and Ehrlich ascite cancer (EAC) were also inhibited (ip) significantly.

The anticancer effect of local irradiation against U14 tumor of mice was potentiated by irisquinone.

The direct cytoidal action against the cancer cell of EAC was observed, especially

参 考 文 献

- 1 吴寿金、杨企铮. 化学学报 1980 年 4 月, 38(2): 156
- 2 Johnson RK, Houchens DP, Gaston MR, Goldin A. *Cancer Chemother Rep, Part 1* 1975 Jul/Aug; 59(4):697

the nuclei of the cancer cells were damaged. Moreover, the mitosis rate of the cancer cells was inhibited too. Both were responsible for its anticancer effect.

LD₅₀ of irisquinone in mice: 25.4 ± 1.9 mg/kg (ip) and 2.8 ± 0.3 g/kg (po). Chemo-therapeutic index (LD₅₀/ED₅₀) = 5 (ip) and 14 (po).

Subacute toxicities in both rats and dogs were low. No inhibition of bone marrow was seen.

KEY WORDS irisquinone; U14 and lymphosarcoma solid tumor of mice; hepatic and Ehrlich ascite tumor; irradiation; potentiation; toxicity