

## 国内外对抗癌植物美登木的研究概况

近年来,卫矛科美登木属 (*Maytenus* Molina) 植物引起了各国药学工作者的广泛注意,这主要是因为美登木制剂对多种动物肿瘤模型有很高的抑制活性,而毒性却很低。美登木的这种药学特性的意义是不言而喻的,因为谁都知道,癌症是严重威胁人民生命和健康的常见病,多发病,死亡率很高。目前还缺乏防治癌症的很有效的手段。

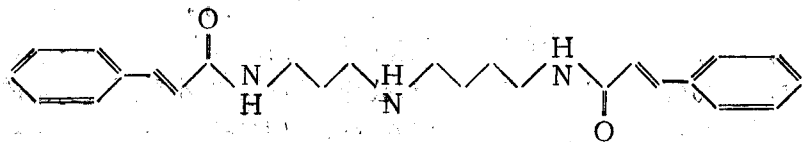
虽然经过多年的努力,从植物中发现了许多有价值的抗癌成分,为癌的化学治疗提供了新的药源。但是,除了1958年从夹竹桃科植物长春花中发现的长春碱和长春新碱毒性较低,疗效较好,在临床上被接受,以及秋水仙碱类药物也用于某些癌症的治疗外,对其它一些从植物原料提取的抗肿瘤药物的临床意义或药理作用都还评价不一。有些受到重视的药物,因毒性太大,疗效不高,不得不暂时放弃。因此,寻找临床疗效高而毒性低的抗癌药物是当前药学工作者的迫切任务之一。目前国内外认为美登木的有效剂量低,有较高的抑瘤活性,而且安全系数高,没有什么副作用。这一引人注目的特点使美登木有可能成为有一定希望的抗癌药物。

根据文献记载,全世界美登木属植物有200多种,主要分布于亚洲、非洲和美洲热带地区。

过去,美登木属植物并没有引起药学工作者的注意,它们有的用作牲畜的饲料,有的利用其叶片的止痛和利尿作用;也有的作为代替茶叶和马替茶的饮料。大多数美登木植物则未发现什么重要用途,甚至有的种连当地土名也没有。直到本世纪三十年代才有人对一种巴西美登木做了一些初步的化学和药理工作。以后又对少数种类做了一点木材学研究,并对植物的元素组成及种子油的性质进行了初步研究。

六十年代期间,对非洲及南美洲产的美登木进行了不少的研究。除卫矛醇和半乳糖醇以外,还从美登木中分离了美登酮 (Maytenone)、 $\beta$ -香树脂醇、咖啡酸、绿原酸、阿魏酸、苯甲酸等一系列化合物,尽管对美登木中是否含有生物碱类物质还有争论,然而, Flemming 关于 *Maytenus laevis* 的叶或其中 Scholler-Tornesk 木质素 (Porlisan) 能增加小鼠体内吞噬细胞的作用的研究以及 Dicarlo 等人关于包括美登木在内的一些药物对小鼠网状内皮系统的作用的研究,无疑给美登木作为药用植物的研究工作带来了新的推动力。

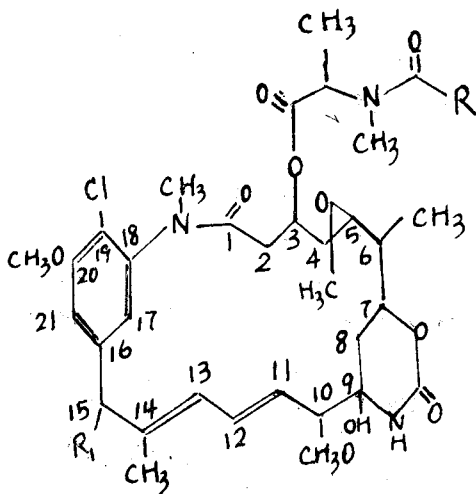
1969年, Goncalves 及其同事在研究高等植物的抗生物物质时,用乙醚——己烷混合溶剂提取一种巴西产美登木的根皮部分,再行硅胶层析,从乙醚——己烷 (30:70) 体系洗脱的第四个区带中得到一种化合物 Maytenin (I)。这个物质具有抗菌和抗癌两方面的活性,对小鼠肉瘤 S180 显示抑制作用。同年, Maung 也研究了塞内加尔美登木 (*Maytenus senegalensis*) 等植物的抗癌性质和细胞毒性物。



(I) Maytenin, 根据 Englert, G. 等 (1973)。

七十年代以来,美登木的研究工作取得了更大的进展。具有代表性的工作是美国的柯甫钦 (Kupchan) 等人对美登素 (Maytansine) 的药理和结构的研究。柯甫钦等对美登木抗癌活性的研究是从1962年就开始的。由于样品不足和任务本身的困难性,工作长期停顿在粗制剂阶段。1968年起,柯甫钦及其同事开始研究从埃塞俄比亚和肯尼亚蒐集到的齿叶美登木 (*M. Serrata*) 样品。由于这种植物的果实、根和茎的木质部的酒精提取物,在体外对人鼻咽表皮癌组织培养细胞 (KB), 以及在体内对小鼠肉瘤 S180, 刘易斯肺癌, 小鼠白血病 L<sub>1210</sub> (LE), 小鼠淋巴白血病 P<sub>388</sub> (PS) 和大鼠瓦克256肉瘤等五种标准的动物肿瘤模型都有很高的抑制活性, 于是在药理的配合下进行了比较深入的植化工作。开始, 他们得到了一种弱碱性的生物碱 Maytoline, 并测定了结构。但药理试验表明, 这种化合物并没有抗癌活性。于是改从有活性的母液中进行分离工作, 终于找到了有效成分美登素。这工作到1971年才告一段落。

柯甫钦等人将齿叶美登木的酒精提取物在乙酸乙酯—水体系中分配, 从对 KB 和 P<sub>388</sub> 的作用作生物检测的结果, 得知有效成分集聚于乙酸乙酯层中; 乙酸乙酯抽提物再经含水10%的甲醇—石油醚分配, 抑制活性物又集聚于甲醇层中。甲醇部分在 Silic ARCC7柱上层析后, 用醋酐—吡啶乙酰化, 然后经大柱层析和氧化铝、硅胶及 Silic AR 制备薄层层析, 与此同时交错用氮仿处理, 从而得到一个高度富集的浓缩物。此物已少到只占植物样品的百万分之一。通过对这个浓缩物制备衍生物、酸水解、种晶等步骤, 得到美登素纯品, C<sub>34</sub>H<sub>46</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>10</sub>, 熔点171~172°C。含量仅为0.2mg/kg (千万分之二)。作者根据对美登素进行的化学研究, 和一系列光谱、质谱、核磁共振谱数据, 以及对美登素的3-溴丙基衍生物的X-射线结晶分析结果的解析, 提出了美登素的结构 (I) 和构型。1974年, Meyers 和 Chaw 还在美登素的合成方面做了一些工作。



- Maytansine, R=Me, R<sub>1</sub>=H
- Maytanprine, R=Et, R<sub>1</sub>=H
- Maytanbutine, R=CHMe<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>=H
- Maytanvaline, R=CH<sub>2</sub>CHMe<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>=H
- Colubrinol, R=CHMe<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>=OH
- Colubrinol acetate, R=CHMe<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>=OAC

(I)

药理研究表明,美登素是美登木抗癌作用的有效成分,尤其是对白血病。从0.2微克/公斤起,就对P-388淋巴球白血病模型显示很高的抗白血病活性,用量范围可超过有效剂量的50~100倍,也就是直到20微克/公斤的用量,对小鼠还是安全的。而对KB细胞培养液,半有效剂量仅 $10^{-4}$ ~ $10^{-5}$ 微克/毫升。充分显示了美登素毒性低、有效剂量低的特点。此外,美登素对刘易斯肺癌及B-16实体型黑色素癌也有强抑制作用。

美登素的特殊结构也是需要考虑的因素。正如柯甫钦所指出的,美登素的结构与几种抗菌素的结构十分相似。这使一些研究者考虑到,在美登素的生物合成过程中,是不是有微生物起作用。不管这种设想是否能被证实,它毕竟指出了一个事实,即有不少抗菌素正作为有价值的抗癌药物在临床上使用。分析美登素的结构,以及进行有关的合成来验证结构与药理作用的关系,人们推测C-3位上的丙氨酸衍生物酯基,C-9位上的羟基-甲醇酰胺基和C-4,5位的环氧基是与美登素的抗肿瘤活性密切有关的基团。这些基团结合在美登素的基本骨架Ansa大环上,使环的两面具有完全不同的性质,并造成美登素结构上高度的特异性,这可能对正常细胞及癌细胞中有关酶系统催化的生物合成过程产生不同的影响。

由于美登素结构的特殊性和含量的低微,有的研究者就流露出它是偶然存在于齿叶美登木中的看法。实际上并非如此。1972年,柯甫钦等又从另一种含美登素较丰富的美登木*Maytenus buchananii* (Loes.) R. Wilzek 中分离了三种新的抗白血病的Ansa大环化合物:Maytanprine, Maytanbutine, Maytanvaline。这三种物质与美登素有十分相似的结构(I)。它们都是从分离了美登素后的残留部分中获得的。1975年,柯甫钦等从卫矛科植物*Putterlickia verrucosa* Szyszyl. 中又分离到两种新的美登素类化合物Maytanacine和Maytansinol。其中Maytanacine具有与美登素几乎一样的抗癌活性,而作为有活性的美登素化合物的母体醇的Maytansinol,则几乎没有活性。有趣的是,在非美登木植物*P. verrucosa*中不但同时分离出了美登素(Maytansine), Maytanprine和Maytanbutine,而且这些物质的含量比美登木植物中所含的高几倍到十几倍。

值得注意的是,从美洲产的鼠李科植物*Colubrina texensis* Gray中也分离出了美登素类结构的抗白血病Ansa大环化合物Colubrinol和Colubrinol acetate,与这两个化合物共存并一起分离出来的是Maytanbutine。而这两个化合物与后者的区别仅仅是在C-15位置上多一个OH基或OAC基(I)。如果我们注意卫矛科和鼠李科在植物系统学地位上的关系,它们在化学组成上的某种共同性就是耐人寻味的。

按照曼休克等的工作,colubrinol及其醋酸酯对P-388白血病模型和9KB细胞的抑制活性也是在美登素的数量级上。

除了这些研究得很多的抗白血病的Ansa大环以外,从不同的美登木中还分离出了一些新的倍半萜生物碱,二萜类和三萜类化合物,大环结构的精脒型(Spermidine type)生物碱,以及无活性的美登素类化合物等。这些物质的药理性质还有待于进一步研究。至于有些作者指出的 $\beta$ -谷甾醇和卫矛醇的抗癌活性,由于实际上只是处于“临界值”附近,似乎不必过分强调。

迄今为止,国外已对十二种美登木进行过或多或少的植化及药理研究,从中分离出了四十多种化合物。具有类似美登素结构的Ansa大环化合物共分离出七种,其中四种

化合物对肿瘤模型有几乎相同的、很高的抑制活性，它们是Maytansine, Maytanprine, Maytanbutine, Maytanvaline, 而另外三种美登素类化合物Maysine, Normaysine, Maysenine则几乎没有或完全没有活性。从结构上看，三种无活性的美登素类化合物的共同点是在C—3位置上缺乏丙氨酸衍生物酯基。此外，据说有人还从Maytenus arbutifolia中分离得另一种美登素类的有效成分，在C—3位置上的酯基与Colubrinol和Colubrinol acetate的不同，而在C—15位置上有乙酯基，但这个化合物的结构没有最后确定。

应当指出，国外对美登木虽然做了大量的工作，找到了很有希望的活性成分，但是无论是美登木生药或其中的有效成分，都未见用于临床试验的报导。1974年，曾从10吨Maytenus buchananii样品中提得了6克美登素，目的是要进行毒性和临床试验。要确定美登木的临床价值，还需要做许多艰巨的工作。

美登木的抗癌作用在国内也很受重视。国内对美登木的工作可以追溯到1959年，当时我所从事植物考察的同志，在云南西双版纳的景洪、勐腊两县境内和临沧地区的耿马县境内发现了一种美登木，并采集了标本，经鉴定为Maytenus hookerii Loes.。我们称之为“云南美登木”。

1972年以来，我所对云南美登木资源进行过几次调查，初步掌握了生境规律和分布情况。从1973年起，我所与上海药物所协作，做了初步的植化、药理工作。1974年开始与医药单位合作进行临床实验研究。为了保存和发展云南美登木的药源，我所还对美登木的栽培繁殖技术进行了研究。

\*

\*

\*

以上是对国内外美登木工作所做的一个简略的介绍。由于我们水平有限，加之限于资料的不足，错误一定不少。虽然如此，我们还是不揣冒昧地指出：无论在国外还是国内，对美登木的抗癌作用的研究都只是处于实验阶段，目前还不应对此作最后的肯定。尤其是国外，对美登木的工作主要是局限于寻找抗白血病的Ansa大环化合物。这样的工作无疑是需要的，但这与美登木生药和粗制剂的药理性质之间有一定距离。我们在国产美登木的临床工作中也注意到，抗白血病的作用似乎不是云南美登木的主要作用。很可能除了一类抗白血病的大环外，还存在其它值得注意的对实体瘤有明显抑制活性的成分。我们不但应借鉴国外有益的东西，而且更应尊重我们自己的实践，这样才能更好地发掘和利用我国的药用植物资源。

(植化室刘润民李朝明)