

国产美登木的抗癌研究

中国科学院云南热带植物研究所

发掘和筛选疗效高、毒性小的抗癌植物药，是近年来各国医药界的共同愿望和奋斗目标。一九七一年以来，国外先后报道了从卫茅科美登木属（*Maytenus*）和甫台里卡属（*Putterlickia*）植物和鼠李科蛇藤（*Calubrina texensis Gray*）中分到一类新的抗癌有效成分——美登素。（1）、（2）、（3）美登素在植物中含量仅千万分之一到五百万分之十二，具有抗实验动物瘤谱广、有效剂量小，安全系数大等特点，从而引起国内外广泛注意。几年来国外对美登素的提取分离、理化性质、药理、结构以及化学合成等都进行了研究，并已进入第二期临床试验。

我所遵照伟大领袖毛主席“独立自主，自力更生”和“应当积极地预防和医治人民疾病，扩大人民的医药卫生事业。”的教导，从一九七三年开始对国产的云南美登木（*Maytenus hookerii Loes*）进行调查，并与上海药物研究所、中国人民解放军第62医院、思茅地区中草药科研组和医学科学院肿瘤研究所协作，对这种国产美登木进行抗实验动物肿瘤的筛选和毒性试验、有效成分的提取分离、临床验证及细胞学试验等研究，目前已获得一定成效，现将有关工作简介如下。

云南美登木的资沉分布及栽培繁殖（4）、（5）

据文献记载美登木属植物共225种，为常绿乔木或灌木，分布于热带美洲、非洲和亚洲。云南美登木在我国主要分布在云南省的热带和亚热带地区海拔400~1500米的低山、河谷地带。印度、越南、老挝、缅甸、泰国也有分布。一九七六年在各级党委的领导和大力支持下，采取专业队伍和群众运动相结合的办法进行大规模的资沉普查，发现云南有七个县、十六个公社百余处有云南美登木分布。基本摸清了云南美登木的野生资沉。

经栽培繁殖试验证明，美登木可进行人工栽培，种子繁殖和插条繁殖均可。栽培方法与茶叶相似，便于推广。

美登木抗癌有效部位的提取分离（6）

1、提取分离方法

美登木抗癌有效成分的提取分离，是在药理配合下进行。以选定的实验动物肿瘤显示活性的部位为目标追踪进行。步骤如下：

（1）沱转提取：经风干粉碎的美登木样品，用工业沱转回流提取，减压浓缩的无醇提取液。用乙酸乙酯萃取多次，乙酸乙酯萃取液待下步处理。

(2) 甲醇卮位的制备:

将乙酸乙酯萃取液减压除去乙酸乙酯, 残渣物以10%水—甲醇溶解, 并用石油醚萃取除去杂质, 将10%水—甲醇减压蒸干即得甲醇卮位。

(3) 中性卮位的制备:

将(1)所得的乙酸乙酯萃取液, 用冷的5%氢氧化钠萃取多次除去酸性物质, 再用冷的2N盐酸萃取多次除去碱性物质后, 将乙酸乙酯液用水洗至中性, 减压蒸干即得中性卮位。

(4) WT₇卮位的制备:

将中性卮位加吡啶—醋酐在室温下进行乙酰化, 然后减压蒸去剩余试剂, 加入四氯化碳溶解, 与20%水—甲醇分配。然后将经过分配的20%水—甲醇液加水使成35%水—甲醇液并与氯仿分配, 氯仿液经干燥后减压蒸干。残渣物用乙酸乙酯溶解, 用冷的2N盐酸萃取2次, 再用水洗至中性, 减压蒸去乙酸乙酯得一残渣物。此残渣物以氯仿为已开剂, 行制备性氧化铝薄层层析。比移值0.1~0.11的色谱带提取物即为WT₇卮位。

2、各活性部位得率:

表1、美登木各活性卮位得率

原料	甲醇卮位	中性卮位	WT ₇ 卮位	备注
叶	0.5~1%	0.0425%	0.0003%	
茎	0.1~0.2%	0.05%	0.00027%	

美登木提取卮位抗实验动物肿瘤试验

甲醇卮位的筛选试验为上海药物研究所药理室肿瘤组完成, 其他卮位的筛选试验由本所药理组完成。使用的实验动物瘤株为ECA、S180A、Walker256, 均采用全体内试验。筛选过程及资料从略, 仅就比较试验结果列表于后:

表2、美登木茎各活性卮位抗实验动物肿瘤比较(7)

供试样品	实验动物瘤株	剂 量 mg/Kg/天	给药途径 × 次数	延长生命率 %	备注
甲醇卮位	ECA	100	ip×10	114.7	
中性卮位	ECA	10	ip×7	181.5	
WT ₇ 卮位	S180A	0.15	ip×8	287.0	

由上表看出, 从美登木中所得到的WT₇卮位, 对所选用的实验动物瘤株的作用, 比目前我们已经在临床上试用的甲醇卮位和中性卮位均有很大的提高。

美登木 WT_7 部位 LD_{50} 为 $1.08 \pm 0.19\text{mg/kg}$ (95%可仪限)

美登木活性部位对109细胞作用试验(8)

本试验由中国医学科学院肿瘤研究所细胞生物研究室完成。使用的109细胞为该室在现场培养成功,经长期体外培养的人体食管癌细胞株,鳞状上皮癌细胞。一般吸0.5毫升细胞悬液约含 5×10^5 细胞。再加1.5毫升培养液,培养三天或一周后与不同浓度的美登木供试样品试验,选择最低有效剂型进一步作各种试验。进行活细胞、染色细胞的形态观文,绘制细胞生长曲线,观文细胞分裂指数的变化,用同位素自显形观文 ^3H -胸腺嘧啶核苷酸掺入,及活细胞连续照相、观文等。

1、云南美登木甲醇部位对109细胞的作用

用甲醇部位对109细胞作了影响其细胞分裂的一系列试验,并与长春新碱作对照。从影响细胞分裂的一系列试验结果和活细胞连续定时照相分析,肯定云南美登木甲醇部位的作用是使109细胞抑制于分裂中期,不再继续分裂,最后崩解。和长春新碱的作用相似,这与Wolpert-Defippes, M.K等用美登素(I)与L-1210细胞作用,发现美登素(I)有使L-1210细胞中止核分裂相于某一时期的作用的试验,和Remillard, S等用海胆和海哈卵为材料深入研究美登素(I)抑制细胞分裂的作用,证明 $6 \times 10^{-8}\text{M}$ 浓度的美登素(I)能不可逆地抑制二种卵的细胞分裂。此作用要比长春新碱强100倍的试验是一致的。

只是由于云南美登木甲醇部位是个粗提取物,所以作用强度只有长春新碱的五百分之一。

2、云南美登木茎中性部位对109细胞的作用(9)

50—100微克/毫升的中性部位完全抑制细胞分裂而且有细胞毒作用。

10微克/毫升对109细胞有下分抑制细胞分裂作用。

1—5微克/毫升大分抑制细胞抑制于分裂中期。

茎中性部位1微克/毫升的作用相当于甲醇部位100微克/毫升的作用。

3、云南美登木 WT_7 部位对109细胞的作用(10)

(1)从抑制细胞分裂于中期的分裂相数来分析, WT_7 部位0.01微克/毫升对109细胞作用最强。

(2) WT_7 部位0.01微克/毫升相当于美登木中性部位1微克/毫升的作用。

(3) WT_7 部位1微克/毫升与0.1微克/毫升与细胞外时接触比长春新碱2微克/毫升、0.2微克/毫升外时接触的作用强。

从上述云南美登木甲醇部位、中性部位、 WT_7 部位及长春新碱对109细胞作用的比较试验,可以看出从云南美登木中分到的 WT_7 部位对109细胞的作用比目前我们用于临床的中性部位和甲醇部位高100—10000倍。比长春新碱高1倍以上。这与抗实验动物肿瘤的试验结果是一致的,由此说明云南美登木的提取部位随着纯度的提高,作用效价显著提高。

美登木生药和甲醇部位、中性部位制剂的初步临床 观文(11)、(12)、(13)、(14)

协作进行临床试用的有中国人民解放军第62医院、思茅地区中草药科研组、昆明、

个旧、之威、南京、上海、北京的有关医院。收集病例共73例，其中肺癌30例，其他恶性肿瘤及白血病等24个病种共43例。多为晚期病例，服药前均作活体组织病理检查或骨髓穿刺确诊。服药最长一个月，最长的20个月以上。凡用云南美登木治疗的所有恶性肿瘤病人均用其他化疗抗癌药物。药物剂型分片剂、针剂、水煎剂。服煎剂4例，服片剂58例，用针剂11例。

1、治疗方法：

(1) 云南美登木片剂：每片含甲醇部位20毫克，相当于生药20克(茎)或2—4克(叶)。每次剂量暂定为80—160毫克，每日3—4次，根据情况适当增减。

(2) 云南美登木针剂：

每支美登—102含甲醇部位200毫克，肌肉及肿块注射每天200毫克。每支美登—103含中性部位5毫克，分肌注和静脉滴注两种(静脉滴注者为美登—103H)，肌肉和肿块注射每天5毫克，静脉滴注每天5—20毫克，用10%葡萄糖注射液500毫升稀释。

(3) 云南美登木水煎剂：分单方和复方二种。用量每天1—3两。复方即根据中医辨证施治的原则，配以适当扶正药物。

(4) 疗程：30天为一疗程，如果第一疗程出现疗效，可保持原来的剂量，一直使用到症状改善，肿瘤缩小。若第一疗程无效或效差，第二疗程再将剂量加大为原来的1.5—2倍。若仍无效可暂定为无效。

2、不良反映：

临床前对小白鼠测得云南美登木甲醇部位半数致死量 $LD_{50} = 958.3 \pm 650$ 毫克/公斤(95%可信限)。中性部位(美登—103注射液) $LD_{50} = 41.98$ 毫克/公斤。有关工作人员曾于临床前试服片剂和注射针剂，使用后无特殊感觉，仅个别病人服后有轻微口渴。单方水煎剂空腹服后少数人有轻度恶心。试服与临床观察相符。在应用美登木前后，尽可能作血、尿、粪三大常规检查，以及心电图、肝肾功能、骨髓穿刺等辅助检查。服用者均未发现异常。

3、疗效及标准：

美登木抗癌疗效标准评定，属白血病者按1973年4月苏州白血病座谈会所订标准评定。属恶性肿瘤者按1972年9月全国抗癌药物经验交流学习班药物评价评定。肺癌30例，有效5例，有效率为16%。其他恶性肿瘤和白血病43例，显效5例，有效23例，无效15例，总有效率为65%。(见表3)

初步临床观察表明，云南美登木生药、甲醇部位、中性部位制剂对一些病种的病例显示不同程度的疗效，如肿块消失，瘤体缩小，症状改善，食欲增进，睡眠好，贫血好转，延长生命。其中疗效明显的病种有淋巴肉瘤、腹膜间皮瘤、结肠腺癌等。但由于临床观察时间外，病例少，病种分散，所以，抗癌谱、治疗剂量、疗程、有效率等的观察都是初步的。

据1977年10月，美国癌症访华代表团Bestino教授称：美登素的临床合适剂量为1.6毫克/米²，每2周一或2毫克/米²，每21天一次，并初步看到美登素对恶性淋巴瘤、白血病、乳腺癌和黑色素瘤等有一定疗效。从显示临床疗效的病种看，云南美登木有相似之处。由于云南美登木目前用于临床的只是生药和未加提纯转制的甲醇部位和中

表3、云南美登木生药、甲醇下位、中性下位制剂疗效观文

诊 断	分 期	产例数	剂型及给药途径	疗 效			备 注
				显效	有效	无效	
淋巴肉瘤	中、晚	4	口服片剂及美登—103肌注、静滴	2	2		显效二例中一例肿块消失
淋巴网状细胞肉瘤	中、晚	3	口服片剂	1	2		
弥漫性腹膜间皮瘤	晚	1	口服片剂	1			
耳下腺粘液表皮样癌		1	美登—103局下注射	1			
结肠腺癌	晚	3	口服片剂、水煎剂		3		
直肠腺癌		3	复方煎剂		2	1	
胃 癌	晚	3	口服片剂		2	1	
子宫癌	中、晚	3	口服片剂		2	1	
食管癌	中、晚	2	口服片剂		1	1	
鼻咽癌	晚	1	口服片剂		1		
乳腺癌	晚	3	口服片剂		1	2	
神经纤维瘤恶变		1	口服片剂		1		
黑痣恶性变		1	口服片剂		1		
急性粒细胞性白血病		1	单方煎剂		1		
滑膜肉瘤(术后发)	晚	1	美登—102静滴		1		
黑色素瘤(放、化疗及术后转移)	晚	1	美登—102静滴		1		
肝 癌	晚	1	口服片剂			1	
肾 癌		1	美登—103静滴			1	
皮肤鳞状上皮癌	中	1	口服片剂			1	
眼 癌	中	2	美登—103静滴			2	
多发性骨髓瘤	中	1	口服片剂		1		
何杰金氏病	中	1	口服片剂		1		
急性淋巴细胞性白血病		1	口服片剂			1	
慢性粒细胞性白血病		1	煎 剂			1	
喷门癌广泛转移	晚	2	口服片剂			2	
合 计		43		5	23	15	

性卽位，有效成分含昂不高，尚不能充分显示云南美登木的作用。

4、病案举例（15）

例1：李×，男，50岁，农民，62医院住院号42175，1972年6月发现腹卽肿块，质硬，无压痛，逐渐增大并并有腹胀，腹痛，腰卽牵拉性疼痛，食欲减退，消瘦等症状。1975年6月21日入院。腹卽触及肿块，质硬，表卽凸凹不平。6月24日剖腹探查。术中见肿块20×10×3厘米，因与肠系膜、肠壁广泛粘连，未予切除，仅取活组织标本后关腹。病理诊断为弥漫性腹膜间皮肉瘤。于同年7月8日出院，并带回美登木片剂口服治疗，每日3次，每次80—160毫克，两个疗程后肿块缩小到10×8厘米，腹痛、腰痛消失，精神好转，食欲增进，可胜任一般田间劳动。出院后随访到1977年5月共19个月，肿块未扩大。

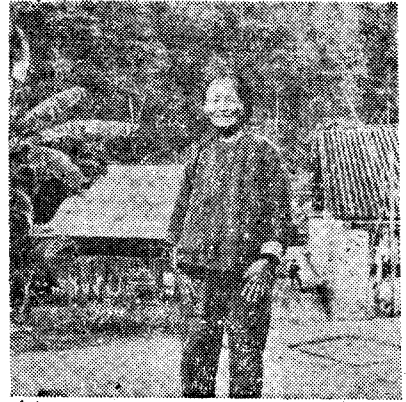
例2：崔×，女，33岁，62医院住院号39808，于两年前发现左颈卽有两个淋巴结肿大如黄豆及蚕豆，压痛明显，经病理检查为淋巴网状细胞肉瘤。用环磷酰胺、氮芥、争光霉素等治疗近4个月，肿物缩小至粟粒大，出院后月余；左颈卽淋巴结又增大至直径0.5厘米，局卽疼痛，纳差，伴发冷发热。1975年起给服美登木片剂，每日3次，每次60—100毫克，服药45天后右颈淋巴结一个缩小到粟粒大，另一个不能扪及，局卽疼痛及发冷发热消退，食欲增进，体重增加5公斤，血红蛋白由9克%增到10.1克%，精神好转。随访5个月病理无变化，后因调动工作终断联系。

例3：朱××，女，55岁，农民，62医院住院号46495，患者一年前左颈卽生一肿块，约杏子大小，质硬，不活动，无痛痒恙，不伴发冷发热，未作治疗。9个月后肿块增大至鸭蛋大小，疼痛明显，并已压迫气管，咳嗽吐痰有响，经病理检查，诊断为淋巴肉瘤。

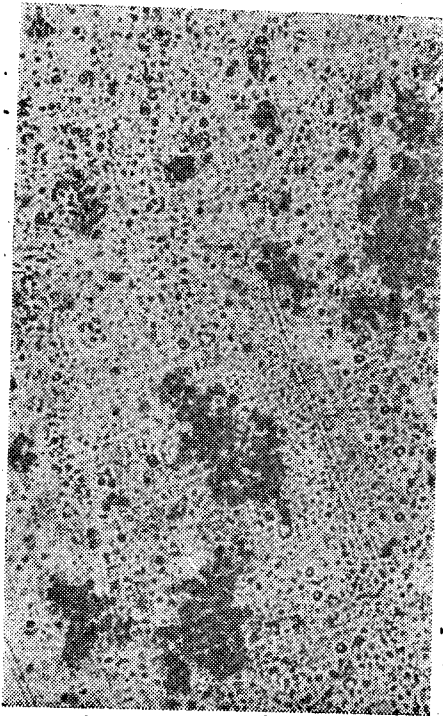
77年8月13日入院治疗，经细胞学穿刺病理检查，进一步确诊为淋巴肉瘤。左颈肿块约10×8×3厘米大小，有轻压痛，气管向右侧移位约3厘米。8月17日给予口服片剂，每日480毫克，肿块内及肌肉各注射美登—102注射液每日200毫克，用药1个月左右，肿块缩小到8×5×3厘米。9月20日起改为用中性卽位治疗，每日肿块内及肌肉各注射美登—1035毫克。20天后再改用美登—103H替滴每日15毫克，一个月后，颈卽肿瘤消失，尻肿瘤生长卽位活组织切片病理检查，经与上海肿瘤医院病理科切片会诊，均未发现瘤细胞，仅见皮下结缔组织增生伴有慢性炎症。（见照片1、2及活组织显微切片照片3、4）



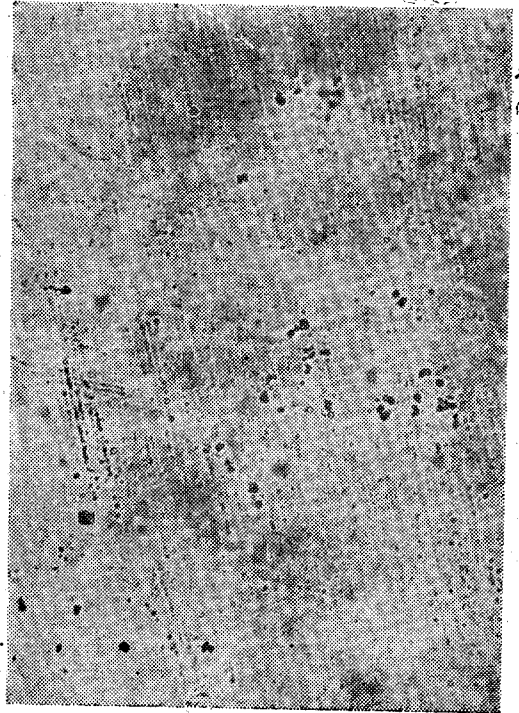
照片 1、治疗前摄影，可见患者左侧颈下有一肿块，（ $10 \times 8 \times 3$ 厘米）。



照片 2，美登木有效部位治疗后摄影，左颈下肿块消失。



照片 3、治疗前穿刺涂片，显微摄影，可见瘤细胞成堆，分别散在。



照片 4、美登木有效部位治疗期间穿刺涂片显微摄影，可见瘤细胞减少，仅存瘤细胞因缩变，呈退行性变。

例4：朱×，男，70岁，江苏医学院内科血液组住院患者，住院号27476。患者75年4月开始自觉右侧胸痛，继而左胸及背、腰、骨关节疼痛，呈持续性进行性加剧，疼痛严重时不能活动，影响进食和睡眠，伴低热、乏力、消瘦。75年8月1日入院检查，骨髓报告为：(1)粒细胞系统有生长停滞现象，(2)红细胞系统增生。明确诊断为多发性骨髓瘤而收住院。采用氮甲+强的松+环磷酰胺联合化疗。因白血球下降，消化反应，改用中药治疗，继而用强的松+长春新碱+环磷酰胺联合化疗，症状及化验检查皆未见好转。75年12月17日起停用化疗，改为单用美登木口服片剂治疗，症状逐渐好转，骨痛基本消失，体温正常，无贫血，可以起床独立行走，活动如常人。虽然骨髓象及X片未见改善，但临床缓解22个月。临床医生认为云南美登木有疗效，毒性低，使用方便，值得推荐。

例5：郭××，男，46岁，兰沧冶炼厂职工医院住院患者。据锁骨X光照片所见，胃窦虫蚀样充盈缺损，75年6月手术证实胃窦肿块花环样改变，并侵犯十二指肠及肝十二指肠韧带，诊断为晚期胃癌，因广泛转移未行切除，仅作空肠与胃吻合术。试用氟脲嘧啶化疗，因不能耐受而停用。患者频频呕吐咖啡色胃内容物及便柏油样便。用止血药物及其他支持疗法不能缓解症状，血色素降至1克%—2.6克%，浮肿呈恶液质状，75年8月25日开始用美登木单方煎剂治疗。由每剂叶5分、茎5钱，根据情况逐步加大剂量至每剂叶5钱、茎1.5两，均未见毒性反应。服药后患者感到胃脘舒适，食欲增加，呕血及便血得到控制，连服二个月后，症状好转可以下床活动。肿块未见扩大，症状稳定，临床缓解18个月。

例6：朱××，女，63岁，62医院住院号42527。75年8月2日入院，腹痛，大便每日5—7次，呈粘液血性。曾误诊为菌痢治疗3个月无效。肛门指诊在肛门内5厘米处腹侧扪及一枣子大不规则肿块，质硬，压痛，钳取活组织病理检查，诊断为直肠腺癌。病人体质消瘦，皮肤干燥，怕冷肢凉，头昏失眠，食欲减退，乏力，下腹胀，脉细沉，舌质红，苔黄厚不干，纳差，多便而稀，属肝肾阴虚，脾阳虚弱，气血亏损，宜扶正祛邪。大便带血，应予凉血、止血、散结止痛剂。故选用以下方药：美登木2两，生地3钱，熟地3钱，黄芪5钱，山药4钱，白术4钱，茯苓3钱，陈皮3钱，砂仁2钱，白花蛇舌草8钱，赤芍3钱，地榆3钱。

上方10剂后腹痛下坠减轻，粘液血便减少，四肢温暖，睡眠时间增加，头昏乏力减轻，舌质红润，苔由黄厚逐渐转薄白，脉由细沉转粗。将上方中地榆、赤芍减去又服10剂。病人精神、饮食、睡眠好转，偶尔大便带血，体质改善，已行手术治疗。

小 结

细胞学研究证明，云南美登木的有效部位对癌细胞的作用机理，是使癌细胞抑制于分裂中期不再继续分裂，最后崩解。与长春新碱的作用相似。

通过25种恶性肿瘤共73例的初步临床观察表明，云南美登木原生药及甲醇部位、中性部位制剂，对某些人体恶性肿瘤具有一定疗效。表现为肿块消失、瘤体缩小、症状改

善、临床缓解等。无明显毒性，副作用小。服用后，多数病人反映疼痛减轻，食欲增进，睡眠好转，体重增加。其中疗效较为明显的有淋巴肉瘤、腹膜间皮瘤、结肠腺癌等。但由于观文时间短，病例少，病种分散，目前使用的有效部位提纯程度不高，所以，临床观文还是初步的，有待深入和提高。

从云南美登木中新分到的 WT_7 部位得率为百万分之三，抗实验动物肿瘤的效价，较目前用于临床的中性部位和甲醇部位提高50—1000倍；对109细胞的作用的效价提高100—10000倍，比长春新碱强1倍以上。

美登木的人工栽培繁殖试验成功，为推广使用创造了条件，故我们认为云南美登木是一种有希望的抗癌植物药。

参 考 文 献

- (1) S.M. Kupchan et al. J. Am. Chem. Soc. 94(4) 1354—6 (1972)
- (2) Wani M. C. et al. J. C. S. Chem. Comm 1973(12) 390
- (3) S.M. Kupchan et al. J. Org. Chem. 42(12) 1977, 2349—57
- (4) 云南热带植物研究所：引种室种苗组“美登木育苗初报”，《热带植物研究》第8期，1976年。
- (5) 云南热带植物研究所：“抗癌植物云南美登木资源普查总结报告”，1976年（未发表）。
- (6) S.M. Kupchan et al. United States Patent 3,896,111, 1975
- (7) 上海药物研究所、云南热带植物研究所：“美登木抗肿瘤筛选及成分初步检查” 1973（未发表）。
- (8) 中国医学科学院肿瘤防治研究所细胞生物室：“美登木对体外培养食管癌细胞的作用及其与长春新碱比较” 1977。
- (9) 中国医学科学院肿瘤防治研究所细胞生物室：“美登木叶、茎中性部位提取对109细胞的作用” 1977（未发表）
- (10) 中国医学科学院肿瘤防治研究所细胞生物室：“美登木提取部位 WT_7 对109细胞的作用” 1977（未发表）
- (11) 中国人民解放军第62医院肿瘤组：“美登木治疗恶性肿瘤初报” 1976
- (12) 中国人民解放军第62医院，《新医学》1978(3)
- (13) 中国人民解放军第62医院肿瘤组：“云南美登木治疗46例恶性肿瘤” 1978年1月
- (14) 云南热带植物所：“抗癌植物——美登木及试用情况” 1978
- (15) 江苏医学院付二院：“美登木治疗多发性骨髓瘤一例报告” 1978