

163125

# 云南美登木抗实验动物肿瘤试验

王文端 姜宏英 刘祖瑜 李炳钧 李朝明

美登木因含有微量、高效、低毒和结构新颖的抗癌成分美登素化合物（目前已分离到美登素类化合物14个，其中有效成分7个）而被认为是一种有希望的抗癌药物，曾受到广泛的重视。但近年来由于单用美登素(maytansine)做临床试验效果不太理想<sup>[1]</sup>。于是人们对美登木重视的程度下降了。但我们通过对云南美登木各提取部位及美登素的抗实验动物肿瘤的实验中，发现美登木WT<sub>7</sub>部位较单用美登素抗癌效价要高。近期的临床试验也发现云南美登木甲醇部位对多发性骨髓瘤及淋巴瘤等均有明显的治疗作用。本文报告云南美登木WT<sub>7</sub>部位的抗癌作用。

## 材 料 和 方 法

供试样品云南美登木各提取部位：甲醇部位、中性部位、WT<sub>7</sub>部位和美登素均由本所植化室供给，供试动物为本所繁殖饲养的试验小白鼠，雌雄兼用。肿瘤模型先后由上海药物所和昆字43医院引入。与WT<sub>7</sub>部位作平行疗效观察的长春新碱系杭州第一制药厂生产的市售品，批号60117。

抗癌试验的操作方法按抗肿瘤药物体内法筛选规程（草案）进行，其中对于腹水型肿瘤，我们采用60天观察期限，试验组生存>60天未长腹水的健康小鼠为治愈，其生存时间仍按60天计算。WT<sub>7</sub>部位的急性毒性试验按简化机率单位法进行：选取18—23克体重的健康小鼠，雌雄搭配，平均分组，一次腹腔给药，记录7天的死亡数进行半数致死量计算，并观察小鼠的中毒表现。

## 实 验 结 果

### 一、云南美登木各提取部位的抗癌作用

云南美登木各提取部位：甲醇部位、中性部位、WT<sub>7</sub>部位及美登素对S—180腹水型的疗效见表1。

从表1看出：WT<sub>7</sub>部位的生命延长率为287%，比美登素还高。而且在实验中还观察到WT<sub>7</sub>部位受试的6只小鼠全部获得治愈，美登素试组的8只小鼠仅1只获得治愈，绝大部分腹水死亡。再从剂量上来看，虽然WT<sub>7</sub>部位的用量相当于美登素用量的5倍量，但据测定，美登素成分在WT<sub>7</sub>部位中不足3%，按此计算，在0.15mg/kg剂量的WT<sub>7</sub>部位中仅含美登素成分不到0.0045mg，但实际美登素的使用剂量已达0.03mg/kg其

表1. 美登木各提取部位对S—180腹水型的疗效

提取部位	剂量me/kg/日	给药方法×次数	生命延长率%
甲醇部位	50	腹腔×7	54.7
中性部位	10	腹腔×7	134
WT <sub>7</sub> 部位	0.15	腹腔×8	278
美登素	0.03	腹腔×7	191

疗效仍不及WT<sub>7</sub>部位高。由此，综合疗效和得率，WT<sub>7</sub>部位的效价比美登素要高，分析其原因有可能在WT<sub>7</sub>部位中存在有比美登素抗癌活性更高的成分，或是在WT<sub>7</sub>这个混合部位中各有效成分起着增强抗癌活性的协同作用，这一点有待进一步研究。

### 二、WT<sub>7</sub>部位的抗癌作用

表2为WT<sub>7</sub>部位对几种肿瘤模型的抗癌作用，从表2看出，以腹腔为给药方式时，对S—180和肝癌腹水型等腹水型肿瘤有很好抑制作用，其生命延长率分别为161~287%和151%。而对S—180腹水转实体型和U—14等实体型肿瘤则未见疗效；对于S—180腹水型当采用皮下给药时也见疗效。尽管供试肿瘤模型有限，但可以看出，当药物直接作用于腹水型肿瘤的靶细胞时显示其抑制作用。医科院肿瘤防治研究所细胞生物室进行的食管癌细胞体外试验也同样表明，WT<sub>7</sub>部位及粗提取物甲醇部位都有抑制癌细胞分裂于中期的作用<sup>[2]</sup>。

### 三、WT<sub>7</sub>部位的给药时间和剂量的确定

表3为WT<sub>7</sub>部位按不同剂量和不同给药时间对S—180腹水型肿瘤的疗效。给药于接种翌日开始。从表3看出，除按0.75mg/kg剂量1次给药未显示疗效之外，其余各剂量组都不同程度显示好的疗效。又曾以0.05mg/kg剂量连续7次给药，其疗效也低，生命延长率仅达53%。由此看出，总剂量达1.2mg时即显示好的疗效，其中又以0.15me/kg连续8次给药最佳，当总剂量低于0.75mg时，则没有治疗作用。

### 四、WT<sub>7</sub>部位与长春新碱的疗效比较

在同批的抗癌试验中，以同等剂量的WT<sub>7</sub>部位和长春新碱给药，观察对S—180腹水型肿瘤的疗效（见表4）。从表4看出长春新碱与WT<sub>7</sub>部位同样都有延长S—180腹水型小鼠生存期的作用，但长春新碱延长作用较WT<sub>7</sub>部位略长，特别是0.1mg/kg低剂量组其差异更大。参考文献<sup>[2]</sup>的资料也表明，长春新碱与WT<sub>7</sub>部位对人体食管癌细胞的抑制作用有相似之处，都使细胞停止于分裂中期，仅是WT<sub>7</sub>部位的作用较长春新碱强。由上述实验观察，看来WT<sub>7</sub>部位和长春新碱有近似的治疗作用。

### 五、WT<sub>7</sub>部位的急性毒性

WT<sub>7</sub>部位急性毒性按简化机率单位法计算半数致死量，其结果为：

半数致死量 (LD<sub>50</sub>) = 1.077 ± 0.194 (95%可信限)

试鼠自给药的第二天高剂量组即开始出现死亡，第三，四天各试组均大批死亡，第

表 2 WT<sub>7</sub>部位对几种肿瘤的抗癌作用

肿瘤模型	剂量 mg/kg/天	给药途径 ×次数	动物数 开始/停药	平均体重(克) 开始/停药	瘤重(克)或生存天数		抑制率或生命 延长率%	P值	备注
					治疗	对照			
S—180腹水型	0.10	腹腔×12	7/7	24.2/27.0	>38.3	14.7	>161	<0.01	3只治愈
	0.15	腹腔×8	5/5	20.8/22.0	>60.0	15.3	>287	<0.001	全部治愈
	0.10	皮下×7	6/6	22.7/32.7	15.2	14.8	3		
肝癌腹水型 S—180腹水转 实体型 U <sub>14</sub>	0.20	腹腔×10	10/10	23.1/30.6	27.9	12.0	151	<0.01	
	0.20	腹腔×12	10/10	22.8/23.9	1.058	0.889	—19		
	0.20	腹腔×10	7/6	22.1/25.6	0.937	0.920	—2		

表 3 WT<sub>7</sub>部位不同的给药时间和剂量对S—180腹水型

剂量 mg/kg/天	给药法	总剂量 mg	动物数 开始/停药	平均体重(克) 开始/停药	生存天数± 标准差	生命延长率%	P值	备注
对照组		...	12/12	21.2/37.0	15.3±4.4	—		
0.75	连续给药, 共7次 第一天给药, 共1次	0.75	6/6	20.4/25.9	18.2±5.4	17	>0.05	3只治愈
0.50	第一天给药, 共2次	1.00	6/6	20.6/24.2	>48.5±13.6	>213	<0.001	3只治愈
0.30	第一、三、五、七天给药, 共4次	1.20	6/6	20.8/24.2	>51.8±14.7	>234	<0.001	全部治愈
0.15	连续给药, 共8次	1.20	6/6	20.8/22.0	>60.0±0.0	>287	<0.001	全部治愈
0.10	连续给药, 共10次	1.00	6/6	20.5/23.4	>45.8±20.4	>196	<0.05	3只治愈

表 4

WT<sub>7</sub>部位与长春新碱对S—180腹水型肿瘤的疗效

样 品	剂 量 mg/kg/天	给药方法×次数	动 物 数 开始/停药	平均体重(克) 开始/停药	存活天数±标准差	生命延长率 %	P 值	备 注
对 照	...	腹腔×7	5/5	20.0/26.6	13.0±1.0	—		
长春新碱	0.30	腹腔×7	5/5	19.8/21.8	55.8±10.0	329	<0.001	3只治愈
长春新碱	0.10	腹腔×7	5/4	19.8/21.5	37.8±16.6	191	<0.05	1只治愈
WT <sub>7</sub> 部位	0.30	腹腔×7	5/5	19.7/21.3	47.6±19.3	266	<0.001	3只治愈
WT <sub>7</sub> 部位	0.10	腹腔×7	5/5	19.7/21.7	23.8±21.0	83	>0.05	1只治愈

六天不死的小鼠中毒状况渐有解除。中毒小鼠开始为体重明显下降，毛蓬松、少动直至死亡。从中毒死亡的小鼠尸解中肉眼观察到两个明显的病变特征：①自胃开始直到整个小肠段均粗胀，内充有大量淡黄色稠液和气体；②脾脏明显地缩小。为测其脾脏缩小程度，曾取中毒死亡的小鼠脾脏与体重相近的正常小鼠脾脏作比较（见表5）。结果中毒死亡小鼠的脾脏缩小到不足正常小鼠脾脏的三分之一。鉴于脾脏系动物机体最大的淋巴器官，在免疫御防功能方面起着重要作用，特别对于啮齿类动物的小鼠，脾脏又具有明显的造血功能。中毒小鼠脾脏明显缩小这对免疫和造血功能有可能带来影响，当进一步的毒性实验时，有重视血象检查之必要。

表5 WT<sub>7</sub>部位中毒死鼠与正常小鼠脾脏比较

组 别	解 剖 数	脾系数±标准差	P 值
正 常 小 鼠	5 只	0.371±0.025	
WT <sub>7</sub> 部位中毒死鼠	10只	0.106±0.006	<0.001

脾系数=脾重(克)100/克鼠体重

## 小 结

1、WT<sub>7</sub>部位以腹腔给药时对S—180腹水型和肝癌腹水型均显示很好的治疗作用，但当对S—180腹水型采用皮下给药时则未见疗效，对S—180腹水转实体型及小鼠子宫颈癌-14(U<sub>-14</sub>)实体型肿瘤的腹腔给药时也未见疗效。可见WT<sub>7</sub>部位对腹水型的肿瘤细胞有直接的细胞毒作用。

2、从对S—180腹水型的抗癌作用看，WT<sub>7</sub>部位有与长春新碱相近似的治疗作用。

3、综合得率和疗效，WT<sub>7</sub>部位的抗癌效价比美登素为高。用WT<sub>7</sub>部位进行临床试验，可能比单用美登素较为合理，更能体现美登素的抗癌作用。

## 参 考 文 献

- [1] 张均田：美国药理学研究的一些动向。药学通报，1980年第3期
- [2] 中国医学科学院肿瘤防治研究所细胞生物室：抗癌药物的体外试验。“肿瘤防治研究，1977年第4期。美登素WT<sub>7</sub>部位提取物对109细胞的作用（实验报告，未发表）1977年12月。