

2/3239

八种国产美登木属植物的抗癌研究

李朝明* 裴盛基 李炳钧
王 春 王文端 朱吉祥

自一九七一年Kupchan, S. M. [1]等报导从齿叶美登木 *Maytenus serrata* 中分到美登素 *Maytansine* 以来。十余年间, 国外对美登素的提取分离、理化性质、结构、药理、临床, 新的植物资源的寻找、化学合成、微生物培养等方面均做了许多工作。相继从布昌南美登木 *M. buchananii*, 莫桑比克美登木 *M. mossambicensis*, *M. emaqinata*, 卫矛科甫台里卡属植物 *Putterlicka verrucosa* [2] 和鼠李科蛇藤属的 *Colubrina taxensis* [3] 植物中也分到美登素。第二期临床试验已通过 [4] 并进入第三期临床试验。与此同时, 美国哈佛大学 Corey 教授等首次合成美登素同系物 (\pm)-*N*-Methylmaysenine [5], 日本也从新型放线菌 *Nocardia* sp. NoC-15003 所产生的产物中分到美登素类似物 *Ansamitocin P-3*, *P-3'*, *P-4* [6], 从而开辟了获得美登素的多种途径。

我国在这方面也做了许多研究, 从国产云南美登木 *M. hookeri* 的研究开始 [7]。相继对广西美登木 *M. guansiensis* [8]、密花美登木 *M. confertiflorus* [9] 和变叶美登木 *M. diversifolia* [10] (变叶裸实 *Gymnosporia diversifolia*) 等进行了研究。最近上海药物研究所取得了美登素大环环合的成功 [11], 美登素的全合成指日可望。

我所从一九七三年起对国产云南美登木进行调查研究, 并与上海药物研究所、中国人民解放军62医院、思茅中草药科研组、昆明、个旧等有关医院、中国医学科学院肿瘤研研所、上海肿瘤医院等协作, 对这种国产美登木进行抗实验动物肿瘤筛选和毒性试验, 有效成分的提取分离, 临床验证及细胞学试验等。在此基础上对已采到的另外7种国产美登木 (主要是滇产) 进行有效成分分离和鉴定, 目前已获一定成效和结果。现将有关工作简介如下:

一、美登木的资源分布及栽培繁殖 [12-14]

美登木属植物 (包括裸实属 *Gymnosporia*) 全世界约300多种, 为灌木或小乔木, 分布于热带、亚热带和温带地区, 尤以非洲为多, 其次是南美洲、中美洲、亚洲和欧洲南

*我所参加此项研究工作的尚有: 陶国达、余彩、李延辉、张建侯、许秀坤、邓万华、姜宏英、庄承纪、韩明善、赵世望等同志及中试厂部分同志

部。目前已发现的国产美登木属植物共24种1变种（包括原来记载的裸实属7种一并转入美登木属），从西藏东南部到台湾，从长江以北的川、鄂山区到海南岛、云南南部热带低地，主要分布在滇桂南部山区。其中滇产13种和1变种。西双版纳、临沧、德宏、宾川、石屏、易门、禄劝、会泽、蒙自等地、州、县均有分布。云南美登木主要分布在热带、亚热带地区海拔400—1500米的低山河谷地带，全省有七个县、16个公社、百余处有云南美登木分布。

经栽培繁殖试验证明，云南美登木可以进行人工栽培。种子繁殖和插条繁殖均可。栽培方式与茶叶相似，便于推广。

二、美登木属植物抗癌有效成分的提取分离、鉴定

美登素的提取和分离，最初是在药理配合下，以选定的实验动物肿瘤显示活性的部位为目标，追踪进行提取分离。最后经光谱鉴定（具体方法略）。

我们先后从采到的八种国产美登木（主要是滇产）及一种非洲产的美登木中分别依次得到甲醇部位、中性部位、 WT_7 和 $M-1$ （美登素部位）等有效部位，其得率列表于后。（见表1）

从表中， $M-1$ （美登素部位）的得率可以大致看出，美登素含量最高的是槲状美登木，其次是厚叶美登木和刺茶美登木，再次是滇南美登木，而其它几种美登木含量较低。

紧接着，我们进一步分别从：

云南美登木 *Maytenus hookeri* Loes.,

细梗美登木 *M. graciliramula* S. J. Pei & Y. H. Li,

滇南美登木 *M. austroyunnanensis* S. J. Pei & Y. H. Li,

槲状美登木 *M. berberoides* (W. W. Sm) S. J. Pei. & Y. H. Li (*Gymnosporia*),

刺茶美登木 *M. variabilis* (Loes) C. Y. Cheng,

贵州美登木 *M. esquirolii* (Levl) C. Y. Cheng

等六种美登木的有效部位中分离和鉴定了美登素、美登普林和美登布丁等三个抗癌有效成分。〔15—17〕

另外，用薄板层析与标准样品对照的方法初步证明：厚叶美登木 *M. orbiculata* (W. W. Sm) S. J. Pei & Y. H. Li, 胀果美登木 *M. inflata* S. J. Pei & Y. H. Li 和塞内加尔美登木 *M. senegalensis* 均含有美登素。

从而，在我国找到了一批含抗癌有效成分美登素的植物资源。为美登素的实际应用创造了条件。

三、美登木提取物的抗实验动物肿瘤试验

本试验由本所药理组完成，使用动物瘤株为 $S_{180}A$ 均采用体内试验，实验过程从略，仅就比较实验结果列表于后（见表二）。

表一 美登木属植物各有效部位得率

植物样品名称 (中、拉名)	样品量 (公斤)	甲醇部位得率 (%)	中性部位得率 (%)	WT ₇ 部位得率 (%)	M-1 (美登素部位) 得率 (%)
云南美登木 <i>M. hookeri</i>	61	0.5—1 0.1—0.2	0.04 0.05	0.0003 0.00027	
细梗美登木 <i>M. graciliramula</i>	3		0.06	0.00042	0.00004
槲状美登木 <i>M. berberoides</i>	3		1.3*	0.0059	0.0003
厚叶美登木 <i>M. orbiculata</i>	3		0.73*	0.0048	0.00017
刺茶美登木 <i>M. variabilis</i>	2		1.2*	0.0021	0.00017
滇南美登木 <i>M. austroyunnanensis</i>	2.7		2.5*	0.0037	0.00013
塞内加尔美登木 <i>M. senegalensis</i>	0.95		1.78*	0.0097	0.00006
胀果美登木 <i>M. inflata</i>	2		1.05*	0.0052	0.00005
贵州美白木 <i>M. esquirolii</i>	49		0.13*	0.0013	0.00001

* 为改良法的得率

表二 云南美登木各有效部位和美登素抗实验动物肿瘤比较

供试样品	实验动物瘤株	剂 量 (毫克/公斤/天)	给药途径×次数	延长生命率 (%)	备 注
甲醇部位	ECA	100.00	ip×10	114.7	
	S ₁₈₀ A	50.00	ip×7	54.7	
中性部位	ECA	10.00	ip×7	181.5	
	S ₁₈₀ A	10.00	ip×7	225.0	
WT ₇ 部位	S ₁₈₀ A	0.15	ip×8	287.0	
	S ₁₈₀ A	0.10	ip×7	245.0	
X(6)-6	S ₁₈₀ A	0.10	ip×7	108.0	
美登素	S ₁₈₀ A	0.03	ip×7	191.0	
		0.05	ip×7	153.0	
长春新碱	S ₁₈₀ A	0.10	ip×7	191.0	

从表中看出，美登木的提取部位随着纯度的提高而抗癌活性提高。如WT₇部位比甲醇部位和中性部位抗癌活性均有很大提高，和长春新碱相当，接近美登素。但再进一步提纯，直至纯的美登素，活性提高的幅度就不很大了，而毒性明显增大。如甲醇部位，L_{D50}=958.3±650毫克/公斤（95%可信限），中性部位L_{D50}=41.98毫克/公斤，WT₇部位最佳有效剂量0.1毫克/公斤/天，L_{D50}为1.08±0.19毫克/公斤（95%可信限）。

而美登素0.03毫克/公斤/天小白鼠无毒性反应，剂量为0.05毫克/公斤/天就显出毒性。

所以，从得率、疗效、毒性三个因素加以综合考虑，美登木的WT₇部位在实际应用上值得注意。

四、美登木活性部位对 109 细胞作用试验^[18]

本实验由中国医学科学院肿瘤研究所细胞生物研究室协作完成。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，属鳞状上皮癌细胞。一般吸0.5毫升细胞悬液约含5×10⁵细胞，再加1.5毫升培养液，培养三天或一周后与不同

浓度美登木供试的样品试验,选择最低有效剂量进一步作各种试验,进行活细胞、染色细胞的形态观察、绘制细胞生长曲线,观察细胞分裂指数的变化,用同位素显影观察³H-胸腺嘧啶核苷酸掺入及活细胞连续照相、观察等。

1. 云南美登木甲醇部位对109细胞作用的试验

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.* 等用美登素与 *L-1210* 细胞作用,发现美登素有使 *L-1210* 细胞停止核分裂相于某一时期的作用的试验和 *Reinillarad, S.* 等用海胆和海哈卵为材料证明美登素能不可逆地抑制二种卵的细胞分裂,而此作用要比长春新碱强的试验是一致的,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五百分之一。

2. 云南美登木茎中性部位对109细胞作用

(1) 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。

(2) 10微克/毫升时对109细胞有部分抑制细胞分裂作用。

(3) 1—5微克/毫升,大量分裂细胞抑制于分裂中期。1微克/毫升时的作用相当于甲醇部位100微克/毫升的作用。

3. 云南美登木 *WT₇* 部位对109细胞的作用

(1) 从抑制细胞分裂于中期的分裂相数目来分析, *WT₇* 部位0.01微克/毫升时对109细胞作用最强。

(2) *WT₇* 部位0.01微克/毫升相当于中性部位1微克/毫升的作用。

(3) *WT₇* 部位1微克/毫升和0.1微克/毫升与细胞短时接触比长春新碱2微克/毫升和0.2微克/毫升短时接触的作用强。

(4) *X(6)-6* 部位对109细胞作用与 *WT₇* 相似,均以0.01微克/毫升最强。为便于比较列如下简表。(见表三)

表三 云南美登木各有效部位对109细胞作用比较

供试样品	甲醇部位	中性部位	<i>WT₇</i> 部位	<i>X(6)-6</i>	长春新碱	备注
最低有效剂量 (微克/毫升)	100	1	0.01	0.01	0.02	

从表看出:美登木的各有效部位随着纯度的提高,对109细胞作用和对实验动物肿瘤作用一样,活性有很大提高,但提纯到一定程度,活性提高的幅度亦不很大了。例如 *WT₇* 部位对于109细胞作用效价比目前我们用于临床的甲醇部位和中性部位效价高很多,比长春新碱高一倍。而进一步提纯的 *X(6)-6* 部位活性只相当于 *WT₇*,这与抗实验动物肿瘤的试验结果是基本一致的。

五、美登木生药和甲醇部位、中性部位 制剂的初步临床观察^[19-23]

协作进行初步临床试验的有中国人民解放军 62 医院、思茅中草药科研组、昆明、个旧、宣威、南京、上海、北京的有关医院。收到病例 117 例，分属 23 个病种，多为晚期病例，服药前均作活体病理检查，和骨髓穿刺确诊。服用药最短一个月，最长的将近 5 年。凡用美登木治疗的病例，均停止其它化疗抗癌药物。药物剂型分片剂、针剂、水煎剂。

1. 治疗方法

(1) 云南美登木片剂：美登 1 号片，每片含甲醇部位 20 毫克，相当于生药 20 克（茎）或 2—3 克（叶）。每次剂量为 60—200 毫克，每日 3 次。

(2) 云南美登木针剂：美登 102 注射液，为甲醇部位制剂。每支相当于甲醇部位 200 毫克。肌注及肿块注射，每天 200 毫克。美登—103 注射液，为中性部位制剂。每支含中性部位 5 毫克，分肌注和静脉滴注两种。肌注和肿块注射，每天 5 毫克。静脉滴注每天 5—20 毫克（用 10% 葡萄糖注射液稀释）。

(3) 美登木水煎剂：分单方和复方两种，用量每天 30—90 克。复方根据中医辨证施治的原则，配以适量的扶正药物。

(4) 疗程：30 天为一疗程，如第一疗程出现疗效，可保持原剂量，一直使用到症状改善，肿块缩小。若一个疗程无效或疗效较差，可加大剂量直至 1.5—2 倍，若仍无疗效，可暂定为无效。

2. 毒性观察

临床前对小白鼠测得云南美登木甲醇部位半数致死量 $L_{D_{50}} = 958.3 \pm 650$ 毫克/公斤（95% 可信限），中性部位（美登—103 注射液） $L_{D_{50}} = 41.98$ 毫克/公斤，有关工作人员临床前试服片剂和注射针剂，使用后无特殊感觉，仅个别人服后有轻度口渴感。单方水煎剂空腹服用后少数人有轻度恶心。试服与临床观察相符。

病人服用美登木前后，尽可能做血、尿、粪三大常规检查和生化、肝肾功能、心电图、骨髓穿刺等辅助检查。服用后均未发现明显异常。

通过初步临床观察表明，云南美登木生药，甲醇部位、中性部位粗制剂，对多种癌症显示出不同程度的疗效。其中疗效明显的有：多发性骨髓瘤、淋巴肉瘤、腹膜间皮瘤等。尤其值得注意的是上海肿瘤医院、南京医学院附一院，上海天平地段医院，用美登一号片及针剂治疗 9 例多发性骨髓瘤，7 例有效，其中 1 例治疗后不仅获得完全缓解，而且被破坏的骨质又重新钙化。根据临床观察及化验表明，无一例发生白细胞、血小板下降等毒性反应。仅其中一例初期服用每日三次，每次 5 片，感到肠胃道不适，后减为每日三次，每次三片时，则肠胃道反应消失，服用至今约五年，无明显肠胃道反应。说明本药毒性反应很低。

另外中国人民解放军 62 医院用美登一号片结合使用美登—103 注射液（中性部位制剂）治疗淋巴肉瘤 3 例，其中 1 例有效，1 例显效，1 例肿块及肿块着生部位癌细胞完

全消失。

服用美登木一号片的多数病人表现为疼痛减轻，食欲增进，睡眠好转，体重增加，血色素上升等。无明显毒性，副作用小。

据报道，国外用单一美登素的第一期临床试验共 65 例，剂量 0.03—0.8 毫克/平方米，仅 1 例卵巢癌，2 例乳腺癌有所缓解，其余无效。并有腹泻和呕吐等反应。^[24]第二期临床试验 31 例进行性结肠直肠癌治疗 6 周，剂量 0.6 毫克/每平方米，有 6 例稳定，其余无效。^[25] 33 例黑色素瘤和 21 例乳腺癌，剂量 0.5—0.7 毫克/每平方米，仅 1 例乳腺癌有部分缓解，其余无效。^[26] 31 例进行性头和颈癌，只有 1 例获得满意效果，其余无效。^[27]

由此可见，我们用美登木有效部位制剂进行临床试验，是有意义而值得重视的。

摘 要

(1) 从云南美登木、细梗美登木、滇南美登木、槲状美登木、刺茶美登木和贵州美登木等 6 种国产美登木属植物中分离和鉴定了美登素、美登普林和美登布丁等三个抗癌有效成分。另外用薄板层析与标准品对照的方法初步证明胀果美登木，厚叶美登木也含有美登素。从而在我国找到了一批含抗癌有效成份——美登素的植物资源。

(2) 经中国医学科学院肿瘤研究所细胞生物研究室研究证明，云南美登木有效部位有较强的抗癌活性。其作用是使癌细胞抑制于细胞有丝分裂中期，不再继续分裂，最后崩解。

提取物对 109 细胞和实验动物肿瘤的作用强度，随纯度的提高而提高。如 WT_7 部位比目前我们临床上试用的中性部位和甲醇部位，抗实验动物肿瘤和 109 细胞的活性均有很大提高。但进一步提纯，直至美登素，活性的提高就不大了，而毒性则明显增大。综合得率、疗效、毒性三个因素加以考虑， WT_7 部位具有比较高的效价。分析原因，可能是在 WT_7 部位中几种抗癌有效的美登素类化合物之间起协同作用，或许还有其他尚未搞清的抗癌成分，有待研究。

(3) 通过 23 种恶性肿瘤 117 个病例的初步临床观察。表明云南美登木生药、甲醇部位、中性部位制剂，对多种癌症显示不同程度疗效。疗效明显的有淋巴肉瘤、腹膜间皮瘤和多发性骨髓瘤。尤其值得注意的是多发性骨髓瘤，共观察 9 例，其中 7 例有效。云南美登木制剂无明显毒性，副作用小。多数病人服用后反映疼痛减轻，食欲增进，睡眠好转，体重增加。但由于临床试用，病种分散，病例少，目前使用的有效部位提纯程度不高，有待深入。

(4) 美登木栽培繁殖试验成功，为推广使用创造了条件。

综上所述，我们认为美登木是一种有希望的抗癌植物药。

参 考 文 献

- [1] Kupchn, S. M., et al., 1972, *J. Am. Chem. Soc.* 94(4):1354-6
- [2] Kupchan, S. M., et al., 1977, *J. Org. Chem.* 42(14):2349-57.

- [3] Wani, M. C., et al., 1973, *J. C. S. Chem. Com.* 12:390.
- [4] *J. Ethno-pharm.* 1981, 3(1)
- [5] Corey, E. J., et al., 1978, *J. Am. Chem. Soc.* 100: 2916
- [6] 王南金等, 1981, 国外医学(药物分册), 1期40。
- [7] 周韵丽等, 1980, 科学通报, 25(9): 427。
- [8] 钱秀丽等, 1979, 药学学报, 14(3): 182。
- [9] 王雪芬等, 1981, 药学学报, 16(1): 59—60。
- [10] 何直升, 1980, 自然杂志, 3(8): 639。
- [11] 上海药物所, 1981, 科学报。
- [12] 云南热植所引种室种苗组, 1976, 热带植物研究, 8期。
- [13] 云南热植所, 1976, 抗癌植物云南美登木资源普查总结(内部资料)
- [14] 裴盛基等, 1979, 热带植物研究, 13期, 4—10。
- [15] 李朝明等, 1981, 药学学报, 16(8): 635—6。
- [16] 李朝明等, 1981, 热带植物研究, 19期。
- [17] 周韵丽等, 1980, 中美天然产物化学讨论会。
- [18] 中国医科院肿瘤防治研究所细胞生物室, 1977, 肿瘤防治研究, 4期, 1—10
- [19] 云南热植所, 1978, 热带植物研究, 11期。
- [20] 上海肿瘤医院, 1981, 应用美登木片治疗多发性骨髓瘤(初步小结)(内部资料)。
- [21] 南京医学院附属医院血液组, 1978, 美登木治疗多性骨髓瘤一例报告。(内部资料)
- [22] 上海徐汇区天平地段医院, 1978, 美登木临床初探(内部资料)。
- [23] 云南热带植物所, 1981, 关于申报“美登一号片”抗癌临床验证报告(内部资料)。
- [24] *Fernando Cabanillas*, 1978, *Cancer Treatment Reports*, 62(3):425
- [25] *Michael, J. O' Connell*, 1978, *Cancer Treatment Reports*, 62(8):1237
- [26] *Fernando Cabanillas*, 1979, *Cancer Treatment Reports*, 63(3):507-509
- [27] *Creagan E. T.*, 1979, *Cancer Treatment Reports* 63(11-12):2061