

抗肿瘤药物的研究

XX. 漳州水仙总碱的疗效及其毒性

吳德政 王道苑 陈瑞婷 胥彬

(中国科学院药物研究所, 上海)

提要 本文介绍的 AC-445 系自漳州水仙分离的总生物碱, 具有一定的抗癌作用。以 20—30 毫克/公斤腹腔注射对大白鼠 Jensen 肉瘤, 小白鼠 Crocker 肉瘤及 Ehrlich 腹水癌均有明显的疗效。

小白鼠腹腔注射的急性 LD₅₀ 为 182 毫克/公斤, 小白鼠及大白鼠的亚急性 LD₅₀ 分别为 59 及 23 毫克/公斤。在狗的急性毒性实验中, 本药在注射初期能产生呕吐, 但动物很快即可耐受。本药在 1, 4 和 16 毫克/公斤时可使狗周围血中的白血球总数增加, 且可维持较长时间。

自植物中分离抗癌物质, 文献中早有记载, 其中最著者当推秋水仙素及足叶草脂, 在一般肿瘤化学治疗的书籍中^[1] 均有较详细的描述, 且有专门的著作^[2]。近来在这类物质中又找到了一些新的毒性较小的抗癌药物如秋水仙胺^[3], 引起了各方面的注意, 但疗效仍不理想。因此继续在这方面进行探索仍是当前迫切的任务。

1958 年 Fitzgerald 等^[4] 报告石蒜科植物中的一部分物质具有抗癌效能, 可抑制小鼠肉瘤 37 的生长。近年来作者曾筛选了一系列国产的石蒜科植物, 发现其中浙江及漳州产的中国水仙 (7, 8 月份采集的) 也具有一定的抗癌效能, 并且进行了其中有效成分的实验研究, 获得了一些结果, 现报告于下, 希望在我国抗癌植物的寻找工作中提供一些线索。

材料及方法

自产地漳州购得 7, 8 月份采集的中国水仙, 经本所植化室鉴定为石蒜科水仙属植物 *Narcissus tazetta* L. var. *chinensis* Roem. 采用植物的球茎部分晒干磨粉, 以一般的生物碱提取方法^[5] 用酒精提取总生物碱 (代号为 AC-445), 并制成盐酸盐备用。该盐酸盐为黄褐色结晶, 极易吸水, 平时应储存于干燥器中, 盐酸盐可溶于水, 为黄色透明水溶液, 有特殊臭味, pH4—5 左右。

疗效试验 采用大鼠 Jensen 肉瘤和小鼠 Crocker 肉瘤、梭形细胞肉瘤、AK 肉瘤和 Ehrlich 腹水癌 5 种肿瘤进行试验。肿瘤的移植及实验治疗方法同前^[6,7]。实体型肿瘤的疗效观察指标是比较治疗组及对照组肿瘤平均重量的差别, 腹水癌则以平均生存时间为指标, 并分别计算其肿瘤抑制百分率及延长生存日期的百分数 (腹水癌)。二者均以统计方法比较其差异的显著性。

毒性試驗 本工作中采用了小鼠,大鼠及狗 3 种动物进行了毒性研究。

(1) 小鼠及大鼠: 使用 18—22 克小白鼠及 60—80 克大白鼠进行試驗,分别腹腔注射 AC-445, 每天 1 次連續 10 天,停药后观察 1 周,记录动物死亡情况,依 Kärber 法分别計算小鼠及大鼠的亚急性 LD₅₀。在小鼠急性毒性試驗中,观察了 1 次腹腔注射药物后动物在 10 日內的死亡情况,并計算 LD₅₀。

(2) 狗: 选用 9 只狗,体重为 6—10 公斤(♀性 5 只,♂性 4 只)。給药前先检查狗的一般状况、食量及体重,并进行血尿常規的检查(一般給药前至少检查 3 次血常規,以求获得較准确的数值)。然后将 9 只狗分为 3 組,每組 3 只,各組分別肌肉注射 3 种不同剂量的 AC-445,每天 1 次,連續 10 日。試驗过程中一般每周重复上述检查 1 次,至停药后 1 个月为止。在停药后 1 周,每組各杀死 1 只狗,进行病理解剖学观察。試驗过程中自行死亡的狗也同样进行尸体解剖的检查。

結 果

疗效試驗 5 种动物肿瘤应用 AC-445 治疗,每天 1 次連續 10 天,其結果如表 1。

表 1 AC-445 对几种动物肿瘤的實驗治疗

瘤 株	剂 量 毫克/公斤	给药途径	鼠 数		平均瘤重±标准差(克)	抑 制 %	与对照组比较 之 P 值
			实验数	解剖数			
Jensen 肉瘤	0	腹 腔	15	15	8.1±1.4	—	—
	15	腹 腔	8	7	6.1±2.1	25	<0.05
	20	腹 腔	8	6	3.7±1.7	54	<0.001
Crocker 肉瘤	0	腹 腔	15	15	1.7±0.4	—	—
	30	腹 腔	10	7	1.1±0.1	35	<0.01
	0	口 服	11	11	1.2±0.5	—	—
	55	口 服	10	9	0.9±0.7	25	>0.1
梭形细胞肉瘤	0	腹 腔	20	20	2.0±0.9	—	—
	30	腹 腔	10	9	1.4±0.7	30	>0.05
肉瘤 AK	0	腹 腔	10	6	1.7±0.9	—	—
	30	腹 腔	10	9	1.9±0.7	—	—

由表 1 中可看出, AC-445 在 15—20 毫克/公斤剂量腹腔注射时,对大白鼠 Jensen 肉瘤具有显著的抑制作用,抑制率达 25—54%, 与对照组进行 t 測驗比較,相差显著。在小鼠 Crocker 肉瘤的試驗中,腹腔注射 30 毫克/公斤 AC-445 也产生明显的抑制作用,但在口服給药 55 毫克/公斤时,則未見有明显抑制現象。对梭形细胞肉瘤的抑制率可达 30%, 但 t 測驗时,相差不显著。对 AK 肉瘤則无抑制作用。此外以 20 毫克/公斤腹腔注射时,对 Ehrlich 腹水癌的生长也具有一定抑制作用,可延长給药組动物的生存時間达 1 倍以上。上述試驗中,动物的体重均无明显变化。

毒性試驗

(1) 对小鼠及大鼠的毒性: 在小鼠 1 次腹腔注射, 观察 10 日的急性 LD₅₀ 为 182 毫克/公斤。給小鼠及大鼠腹腔注射, 每天 1 次連續 10 天的亚急性 LD₅₀ 分别为 59 及 23 毫

克/公斤。在亚急性毒性試驗中，动物一般于給药后 6—14 天内死亡，死前有消瘦和腹泻等症狀，未死者則迅速恢复正常。

(2) 对狗的毒性：三組狗分別肌肉注射 AC-445 1, 4 和 16 毫克/公斤，每天 1 次，連續 10 天，观察的結果如下：

(I) 一般观察：在給药的头 1, 2 天，3 組动物于注射 AC-445 后 10 余分钟内均出現呕吐現象，以 4 和 16 毫克/公斤組最显著，1 毫克/公斤組則很輕微。以后給药时呕吐現象消失。給药 4, 5 天后，16 毫克/公斤組的动物有活动減少現象，食量和体重也明显下降，其中 1 只狗于第 6 天死亡。其余 2 只狗，上述毒性反应很輕微，但在給药 7, 8 天后有結合膜充血及分泌物增多的現象。停药后，上述改变均消失，对这 2 只狗观察了 1 个多月，未見异常变化。4 毫克/公斤組，除狗的体重稍有降低外（減少 0.5 公斤以内），未出現其他毒性反应。1 毫克/公斤組的狗的一般状态、食量和体重均无明显变化。

(II) 血液学检查：

(i) 白血球数的变化：如表 2。

表 2 AC-445 对狗血象的影响

(共給药 10 天)

	剂 量 毫克/公斤	給药前	給 药 后 天 数				
			5	11	15	22	34
红血球数 (百万/毫米 ³)	1	5.4	6.1	6.6	6.5	6.7	6.3
	4	5.2	5.2	5.6	5.8	6.2	—
	16	4.9	5.3	5.4	5.3	6	5.8
血 色 素 (克/100 毫升)	1	13	12.9	14.2	14.2	14.5	14
	4	11.6	12.2	13.1	12.1	11.9	11.1
	16	11.6	10.8	11.5	10.1	10.8	11.1
白血球数 (千/毫米 ³)	1	11.2	13.1	12.7	14.5	—	—
	4	12.5	13.1	15.8	13.4	13.6	13.9
	16	10.7	23.2	20.8	15.4	13.6	14.6

[注]表中为 3 只狗的資料。

从表 2 中可看出，注射上述 3 种剂量 AC-445 后，大部分动物均有白血球总数上升的現象。其中以 16 毫克/公斤組最显著，于給药后第 5 天即可見明显的升高，由原来的平均 10.7 千/毫米³ 上升至 23.2 千/毫米³，約升高 2 倍多，第 15 天后才开始下降，后来逐漸趋于恢复。4 毫克/公斤組动物也有类似現象，但上升幅度較小，于第 11 天上升至最高，由原来的平均 12.5 千/毫米³ 上升至 15.8 千/毫米³，此后逐漸恢复。1 毫克/公斤組动物的变化虽不如上述明显，但仍可看出上升的趋势。

(ii) 紅血球及色素的变化：从表 2 中也可看出，在 1, 4 和 16 毫克/公斤的 3 組动物中，紅血球数均有一定的波动，約变动 100 万/毫米³，色素变动在 1.5 克以内。将給药前后进行比较，其变动幅度仍在正常范围内，无显著差异。

(III) 尿常規检查：在 1, 4 和 16 毫克/公斤組中，試驗前后的尿常規检查（蛋白質定性及显微鏡检查）均未发现异常。

討 論

从上述試驗結果看来,樟州水仙的总生物碱具有一定的抗癌作用,值得作进一步的研究,但是总碱部分疗效仍不够强,作用的范围也较窄,且治疗指数也较小,此点与 Fitzgerald 报告的 Lycorine 的情况相似,这些均是其主要缺点。因此需要继续从该总生物碱中进行分离,寻找更有效的成分,如能将其有毒部分去除,并提高其疗效,则可增加其实用价值。此外在我们研究过程中也曾发现浙江产的中国水仙生物碱具有类似的抗癌作用,但因其原料缺乏,未能进行较详细的研究。

在狗的毒性试验中,AC-445 在最初几次注射时,产生明显的呕吐反应,以后再注射,则呕吐反应消失。这表示动物对本药的催吐作用很易于适应,不至于使药物的使用中断。

血液学检查说明,本药能使周围血中的白血球总数明显增加,这是应当引起重视的现象。因为一般抗癌药物往往对骨髓造血机能有显著的抑制作用,而使白血球数减少,本药在这点上有所不同。至于其白血球数增加的原因目前虽未能断定,但在试验动物注射药物的局部及全身,均未见有明显的炎症现象,且白血球的增加维持时间较长,这提示有可能系对骨髓的影响所致,究竟其作用机制如何,需进一步研究。

我们推测本药如与氮芥类药物合并应用,有可能对抗氮芥类药物抑制骨髓的毒性作用,或许可产生解毒效能。

致谢 樟州水仙总碱系本所植化研究室周韵丽同志供给,花泽同志参加部分技术工作,均此致谢。

参 考 文 献

- [1] Stock, C. C.: *Experimental Cancer Chemotherapy, Advances in Cancer Research*, 1954, 2, p. 425, Academic Press New York.
- [2] Eigsti, O. J. & Dustin, P., Jr.: *Colchicine in Agriculture, Medicine, Biology & Chemistry*, Iowa state college Press, 1955.
- [3] 谢力贤译:秋水仙胺(阿马因)及其对皮肤癌的应用,1958,北京人民卫生出版社。
- [4] Fitzgerald, D. B., Hartwell, J. L. & Leiter, J.: *Tumor-Damaging Activity in Plant Families Showing Antimalarial Activity Amaryllidaceae*. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1958, 20, 763—774.
- [5] 本所中药研究室资料。
- [6] 胥 彬、吴德政、刘明章、曲钧庆、库里洛维奇·符: 抗生素 23-21 和 1779 对小白鼠艾氏腹水瘤的作用, *实验生物学报*, 1957, 5, 525—534.
- [7] 刘明章、王道苑、周金煦、陈瑞婷、顾绥猷、胥 彬: 抗肿瘤药物的研究 II. 放线菌素 K 对三种小白鼠肉瘤的疗效及其毒性, *生理学报*, 1959, 23, 227—236.

STUDIES ON ANTITUMOUR DRUGS

XX. THERAPEUTIC EFFECT AND TOXICITY OF THE TOTAL ALKALOIDS FROM *NARCISSUS TAZETTA*

WU TE-CHENG, CHEN JUEI-TING, WANG TAO-YUAN AND HSU BIN

(*Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai*)

ABSTRACT

The total alkaloids (AC-445), isolated with alcohol from *Narcissus tazetta* L. var. *chinensis* Roem collected from Changchou city of China, were prepared at our Institute. This paper deals with its antitumour activity and toxicity.

1. AC-445 could inhibit significantly the tumour growth of the Jensen sarcoma in rats, and the Crocker sarcoma and Ehrlich ascites carcinoma in mice.

2. In mice, the acute intraperitoneal LD₅₀ was found to be 182 mg/kg. The subacute LD₅₀ after 10 intraperitoneal injections of AC-445 for mice and for rats were 59 and 23 mg/kg/day respectively.

3. AC-445 might cause emesis in dogs until after 2—3 injections. At the dose levels of 16 mg/kg or below, AC-445 might produce a leucocytosis for about a month.