

## 研究簡报

# 肿瘤化学治疗的研究 II\*

## 硫氢及硫氢氨基己酸及其衍生物的抗肿瘤作用\*\*

袁承业\*\*\* M. H. 苏金娜 B. A. 切尔諾夫  
(莫斯科全苏药物化学研究所)

氨基酸及多肽是蛋白质分子结构的基本组成部分,因此研究这类化合物的类似物及衍生物的化学合成与生理作用是有很大大意义的。

很多氨基酸及多肽的化合物都是具有特殊药理及化学治疗作用的药物。例如维生素中的叶酸及泛酸是麦麸酸及 $\beta$ -丙氨酸的衍生物,催产素及加压素都是结构比较复杂的环状多肽激素,而青霉素则可视为由 $\beta$ , $\beta$ -二甲基半胱氨酸与N-酰基缬氨酸所组成的双肽,在其他抗菌素中放线菌C是一类典型的具有抗癌作用的多肽抗菌素,近年来还发现了不少氨基酸的衍生物如噻吩丙氨酸<sup>[1]</sup>,重氮缬氨酸<sup>[2]</sup>,6-重氮-5-羰基正亮氨酸(DON)<sup>[3]</sup>及溶肉毒素<sup>[4]</sup>都具有显著的抑制肿瘤的生长作用,特别是后者已获得了较广泛的临床应用,Голубева 及 Кнунянц 的研究进一步证明了这类多肽的抗癌作用<sup>[5]</sup>,因此氨基酸衍生物的研究可认为是寻找恶性肿瘤化学治疗剂的一个有意义的方向。

最近的文献已证实蛋白质中的硫氢基团在各种生理过程和对神经调节机能的重要,这也可以说明这些组成很多特殊蛋白质与酶的硫氢氨基酸具有不平凡生理作用。所以研究氨基酸硫醇类似物的合成及它们的生理作用,特别是抗肿瘤作用是具有一定意义的,我们进行了以环己酮为基础原料的硫氢己酸及硫氢氨基己酸的合成研究<sup>[6]</sup>,这些化合物均可视为相应氨基酸如缬氨酸,正亮氨酸及 $\delta$ -亮氨酸的硫醇类似物,这些脂肪族羧酸又是构成生活素的主要骨架。

本文是报导这些化合物在体内及体外情况下的抗肿瘤作用。

### 一、毒 性 试 验

毒性试验是以体重在18—20克左右的没有接种过肿瘤的小白鼠用静脉注射法进行的,每种剂量的试验动物在五只以上,观察期限是二星期,毒性试验证明这些化合物的毒性都很低。当剂量增至250毫克/小时(即每只小白鼠用5毫克)尚不致死亡。

\* 1958年11月20日收到。

\*\* 第一报见药学报1958,6卷,139—141。

\*\*\* 现在通讯址:中国科学院有机化学研究所(上海)。

表 1 硫氢及硫氢氨基己酸及其衍生物的物理常数

编 号	名 称	结 构 式	分子量	熔点(沸点)	溶 解 度
IO-14-22	$\alpha$ -硫氢己酸	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{SH})\text{COOH}$	148	102—104°/1.2mm	溶于小苏打液
IO-14-12	$\epsilon$ -硫氢己酸	$\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	148	112—116°/0.8mm	溶于小苏打液
IO-14-27	$\alpha$ -乙硫基己酸钠	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{SC}_2\text{H}_5)\text{COONa}$	198	—	溶于水
IO-14-25	$\epsilon$ -乙硫基己酸钠	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COONa}$   $\text{SC}_2\text{H}_5$	198	—	溶于水
IO-14-33	$\epsilon$ -氨基- $\alpha$ -硫氢己酸	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{SH})\text{COOH}$   $\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$	199.5	182—187°	溶于水
IO-14-30	$\alpha$ -氨基- $\epsilon$ -巯基己酸	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$   $\text{SCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	253	238—242°	溶于小苏打液

## 二、生长活力

生长活力是以体外移植的鸡胚胎心(体外正常组织培养)及体外移植的肿瘤组织(塔拉桑肉瘤)进行的,具体的方法是:在由血浆、血清、Tyrode 液与胚胎浸膏所组成的培养基内接种鸡胚胎心及肿瘤组织,在一组培养基内分别投入各种不同剂量的试验药物作为试验组,另一组则作为对照组。在培养基移植到纸上达 72 小时后应用反光显微镜画出生长范围,试验药物的生长活力可按下式求得:

$$P_A = \frac{I_0 - I_K}{I_K} \cdot 100\%$$

其中  $I_0$  = 试验组生长系数,  $I_K$  = 对照组生长系数。培养基的生长系数则可由下式测定:

$$I = \frac{S_3}{S_K}$$

其中  $S_3$  = 纸上的生长面积或重量,  $S_K$  = 体外移植纸上的生长面积或重量。

$P_A$  若为正数,则示所试药物对体外组织培养有刺激作用,若为负数时则示抑制作用。 $P_A$  若为零时,则说明所试药物没有生长活力。

每种药物的生长活力都用体外移植的鸡胚胎心,进行了五一六次试验 IO-14-27. 还在塔拉桑肉瘤组织上进行了二次实验。结果见表 2,表中所列数字系几次试验的平均值。

从表 2 所列数据,不难看出在这组化合物中,对组织生长最有效的是  $\alpha$ -乙硫基己酸 (IO-14-27)。它在小剂量时具有生长刺激作用而在大剂量时即显抑制作用。IO-14-25 的性能亦相仿,不过活性较弱,IO-14-33 在较高浓度时 (1:10,000 与 1:50,000) 具有抑制作用 ( $P_A = -16$  与  $-10\%$ ), 其余的化合物基本上皆无活力。IO-14-27 在塔拉桑肉瘤上的生长活力与在鸡胚胎心组织的情况没有很大差别。

表 2 对鸡胚胎心及塔拉桑肉瘤的生长活力

药物编号	生长活力 ( $P_A$ )					
	1:1,000	1:10,000	1:50,000	1:100,000	1:500,000	1:1,000,000
鸡 胚 胎 心 组 织						
IO-14-22	0	0	—	0	—	0
IO-14-12	0	0	—	0	—	0
IO-14-27	-23	-26	+19	+31	0	0
IO-14-25	-13	-20	+6	+10	—	0
IO-14-33	—	-16	-10	0	—	—
IO-14-30	0	0	0	0	—	+24
塔 拉 桑 肉 瘤						
KO-14-27	-20	0	—	+35	—	—

### 三、抗肿瘤作用

上述药物的抗肿瘤作用是在移植有肿瘤的小白鼠与大白鼠中测得的,应用了下列的肿瘤模型:大白鼠的肉瘤“45”、肉瘤“536”、小白鼠的肉瘤“AK”与艾氏腹水癌。

所进行试验的大白鼠一般重量在  $95 \pm 15$  克之间,小白鼠的体重是  $18 \pm 2$  克左右。实验肿瘤是应用肿瘤成分与生理溶液的均匀混悬物移植的,在移植后的五一七天时,当大白鼠的肿瘤已长到黄豆那样大而小白鼠的肿瘤达到豌豆的体积后,将动物分二部分,其中一部分施以药物(实验组)另一组作为对照,药物是溶解在一定体积的生理溶液中,每天一次以腹腔注射之,为期 8—10 天,实验结束后将动物解剖,研究病理形态,同时亦称动物重量与肿瘤重量。抗肿瘤作用的效力常数( $K_A$ )由下式求得:

$$K_A = 100\% - \frac{\frac{\text{肿瘤平均重量 (实验组)}}{\text{动物平均重量}}}{\frac{\text{肿瘤平均重量 (对照组)}}{\text{动物平均重量}}} \cdot 100\%$$

常数的正值说明抑制作用,负值即表示药物对肿瘤生长有刺激作用,若肿瘤完全消失,  $K_A = 100\%$ ; 若  $K_A = 0$ , 则表示药物无效。

上述药物的抗肿瘤作用是在十二组动物中测得的(应用动物 184 只),试验结果如表 3 所示。

从上述三个含硫己酸衍生物的抗肿瘤作用来看,虽然可以肯定这类化合物对肿瘤的生长有一定的作用,但效果还不够鲜明,例如化合物 IO-14-27 当剂量在 1 毫克时对小白鼠的肉瘤 AK 生长有一定程度的抑制作用,但当剂量减低至十分之一时这个作用亦随之消失了,同时,这个化合物对小白鼠的艾氏腹水癌几乎无效。化合物 IO-14-25 当剂量在 1 毫克时对大白鼠的肉瘤“536”有 34% 的抑制作用,但对小白鼠的肉瘤“AK”则无效。化合物 IO-14-33 对大白鼠的肉瘤“536”当剂量在 1 毫克时是有抑制作用的,但当剂量为 1.5 毫克时则有刺激作用。这个化合物对肉瘤“45”亦具刺激作用。

表 3 抗 肿 瘤 作 用

药物编号	肿瘤模型	动物数目实验/对照	单剂量(毫克)	总剂量(毫克)	效力常数
Ю-14-27	小白鼠肉瘤 AK	10/ 8	1	5	+50
	小白鼠肉瘤 AK	10/10	1	6	+26
	小白鼠肉瘤 AK	10/10	0.1	0.7	0
	艾 氏 癌	10/10	1	8	+13
	艾 氏 癌	10/10	0.1	0.7	-18
Ю-14-25	小白鼠肉瘤 AK	10/ 8	1	5	0
	小白鼠肉瘤 AK	10/10	1	6	0
	大白鼠肉瘤“536”	10/10	1	11	+34
Ю-14-33	大白鼠肉瘤“536”	10/10	1.5	18	-30
	大白鼠肉瘤“536”	10/10	1	11	+43
	肉 瘤“45”	10/10	1	11	-23
Ю-14-27	小 白 鼠 Миелолейкоз	3/3	1	6	0

上述结果虽然还不能说明这类化合物的抗肿瘤作用，但是从这些结果里可以看出这类硫氢及硫氢氨基己酸具有显著的生理作用，可供进一步深入的研究。

## 结 论

1. 研究了  $\alpha$ -硫氢己酸， $\epsilon$ -硫氢己酸， $\alpha$ -乙硫基己酸钠， $\epsilon$ -乙硫基己酸钠， $\epsilon$ -氨基- $\alpha$ -硫氢己酸与  $\alpha$ -氨基- $\epsilon$ -苄硫基己酸的生长活力与抗肿瘤作用。

2. 上述化合物的毒性都很低。

3. 在体外组织培养试验时证明  $\alpha$ -乙硫基己酸钠的效力最显著，它在大剂量时对正常及肿瘤组织有抑制生长作用，在小剂量时则有刺激生长作用。其余化合物有的效力较差（如  $\epsilon$ -乙硫基己酸钠与  $\epsilon$ -氨基- $\alpha$  硫氢己酸盐），有的完全没有效用（如  $\alpha$ -硫氢己酸， $\epsilon$ -硫氢己酸及  $\alpha$ -氨基- $\epsilon$ -苄硫基己酸）。

4. 研究了对组织培养生长确具效果的几种化合物的抗肿瘤作用，应用小白鼠与大白鼠的移植肿瘤（肉瘤“45”，肉瘤“536”，肉瘤“AK”，艾氏腹水癌，Миелолейкоз）。证明了  $\alpha$ -乙硫基己酸钠最有效，它在大剂量时对小白鼠的肉瘤 AK 及艾氏腹水癌有抑制作用。其余二个化合物如  $\epsilon$ -乙硫基己酸钠与  $\epsilon$ -氨基- $\alpha$  硫氢己酸盐虽对肿瘤的生长有一定的抑制作用，但效果不显著，亦不稳定。

5. 这一类硫氢与硫氢氨基己酸不论从肿瘤化学治疗的观点来看，或从寻找刺激组织生长物质来考虑，是一类有前途的、值得进一步研究的化合物。

## 参 考 文 献

- [1] Jacques, J. A., Stock, C. C., *Cancer*, 1953, 6, 828.
- [2] Bartz, O., Stock, C. C., *Nature*, 1954, 173, 72.  
Clarke, D. A., Stock, C. C., *Antibiotics and Chemotherapy*, 1957, 7, 653.
- [3] Jacques, J. A., *Cancer Research*, 1957, 17, 890.
- [4] Жданов, Т. Л., *Вопросы Онкологии*, 1955, 1, 94.
- [5] Голубева, Н. Е. в Кнуянц, И. А., *ДАН СССР*, 1958, 119, 83.
- [6] 袁承业与 Щуклина, М. Н., *Журнал Общей Химии*, 1957, 27, 824 及 1103.

## ХИМИОТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ, II. ИЗУЧЕНИЕ РОСТОВОЙ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МЕРКАПТОКАПРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Юань Чэн-е

(Институт Органической Химии АН Китая)

М. Н. Щукина и В. А. Чернов

(Всесоюзный Научно-Исследовательский Химико-Фармацевтический  
Институт имени С. Орджонакидзе, Москва)

Извлечение

Существенным недостатком препаратов, используемых в настоящее время для лечения ряда злокачественных новообразований является их высокая токсичность и небольшая широта терапевтического действия. Поэтому усилия исследователей в настоящее время направлены на изыскания новых соединений, которые бы отличались от применяемых в медицинской практике меньшей токсичностью и большей противоопухолевой активностью. С этой целью нами были синтезированы  $\alpha$ -меркаптокапроновая кислота,  $\epsilon$ -меркаптокапроновая кислота,  $\alpha$ -этилмеркаптокапроновая кислота,  $\epsilon$ -этилмеркаптокапроновая кислота,  $\epsilon$ -амино- $\alpha$ -меркаптокапроновая кислота и  $\alpha$ -амино- $\epsilon$ -бензил меркаптокапроновая кислота. При изучении ростовой и противоопухолевой активности указанных препаратов были получены следующие результаты.

1. Все эти соединения оказались мало токсичными.

2. При испытании препаратов в культуре ткани *in vitro* наиболее активной оказалась натриевая соль  $\alpha$ -этилмеркаптокапроновой кислоты (Ю-14-27), которая вызывает задержку роста нормальной и опухолевой тканей в больших концентрациях и усиление роста в малых концентрациях. Остальные соединения или менее активны (натриевая соль  $\epsilon$ -этилмеркаптокапроновой кислоты и хлоргидрат  $\epsilon$ -амино- $\alpha$ -меркаптокапроновой кислоты) или во-все не обладают ростовой активностью ( $\alpha$ -меркаптокапроновая и  $\epsilon$ -меркаптокапроновая кислоты,  $\alpha$ -амино- $\epsilon$ -бензилмеркаптокапроновая кислота).

3. Противоопухолевая активность препаратов, оказавших на рост культуры ткани определенное действие, изучалась в терапевтических опытах на крысах и мышах с перевивными опухолями (саркома "45", саркома "536", саркома АК, Карцинома Эрлиха, Миелолейкоз), наиболее активным из изученных препаратов оказался Ю-14-27, который в больших дозах вызвал торможение роста саркомы АК и карциномы Эрлиха мышей, другие два препарата (Натриевая соль  $\epsilon$ -этилмеркаптокапроновой кислоты и хлоргидрат  $\epsilon$ -амино- $\alpha$ -меркаптокапроновой кислоты) также оказали на рост перевивных опухолей тормозящее действие, однако оно было менее выражено и противоопухолевой эффект был непостоянен от опыта к опыту.

4. Исследованная группа химических соединений представляет интерес для дальнейшего изучения как с точки зрения химиотерапии опухолей, так и с точки зрения поисков веществ, стимулирующих рост тканей.