

甲氧芳芥与喜树碱等抗癌药物 治疗方案的实验研究

王 祖 武*

(中国科学院上海药物研究所)

提要: 本文报道了用皮下型艾氏腹水癌(ESC)作为实验模型研究了几种抗癌药物的治疗方案从属性。结果表明:甲氧芳芥以间歇治疗的方案最好,连续治疗也可,但效果略差。喜树碱的方案从属性为间歇治疗。环磷酰胺则以单次冲击治疗最佳,然而长春新碱无明显方案从属性,各种方案的治疗效果相近。

近年来,肿瘤细胞动力学的研究表明,各类抗癌药物由于其作用原理,代谢动力学特性,杀灭癌细胞的动力学曲线,特别对细胞周期中各阶段作用的专一性不同,给药方案也应各不相同。因此开展了“给药方案从属性试验(Schedule dependency test)”的研究,希望通过大、小鼠肿瘤模型阐明每个化疗药物能发挥其最佳疗效,表现出最低毒性的最适治疗方案,以供临床试验时参考^[1]。此外,这项研究还有助于判定药物作用的生化部位以及提供可能具有治愈效果的合并疗法的理论基础。而且,有可能通过理论推算掌握用药方案的规律^[2]。目前国际上大多采用小鼠实验性白血病 L₁₂₁₀ 作为试验模型,我们选用本实验室常规使用的艾氏腹水癌皮下型(ESC)作为实验对象,研究了国产抗癌新药甲氧芳芥和喜树碱的方案从属性。为了验证 ESC 作为方案从属性研究模型的可靠性,同时对常用化疗药物环磷酰胺和长春新碱作了对照试验。

材 料 与 方 法

艾氏腹水癌细胞 $10^6/\text{ml} \times 0.2 \text{ ml}$ 按常规接种于 18~22 g 小鼠右侧腹部皮下,于接种后次日(第一日)开始腹腔给药^[5]。采用下列三种给药方案同时进行试验和比较:

1. 单次给药 接种后第 1 天,给药一次。
2. 间歇给药 接种后第 1、5、9 和 13 天每四日给药一次,共四次。
3. 连续给药 接种后次日开始每日给药一次,共 14 天。全部动物于接种后第 16 日折颈处死,剖瘤称重与对照组相比,计算瘤重抑制率并进行生物统计学处理。

先进行预初试验,以过去实验治疗中的有效和中毒剂量为参考,选几种剂量作比较,选出各个给药方案下,每个药物的最大耐受量(即 LD₁₀)。然后按此剂量作疗效测定和比较。剂量单位均以 mg/m² 表示。

实 验 结 果

(一) 甲氧芳芥治疗方案从属性的研究

从表 1 可见,甲氧芳芥 45 mg/m²,每四日一次的间隔治疗方案疗效最好,瘤重抑制率

本文于 1978 年 9 月 19 日收到。

* 本文曾在全国第一次白血病协作会议宣读(1978)。

达 85.4%。每日连续方案稍逊, 抑制率为 79%, 但与上述方案间无统计学差别。然而单次给药 75 mg/m² 的方案效果较差, 仅 63.3%, 与对照组相比虽有效, 但与间隔治疗组间有显著差别 ($P < 0.001$)。可见, 甲氧芳芥以间隔给药最好, 每日连续给药也可 (表 1)。

表 1 甲氧芳芥各种治疗方案的比较

剂量 (mg/m ²)	鼠 数		体 重(g)		瘤重±标准误 (mg)	抑 制 率 %	P*		
	实验/解剖	实验/解剖	实验/解剖	实验/解剖			1	2	3
—	35/31	22.0/19.9	1061±97	—					
75×1	20/20	20.5/26.4	388±44	63.3	<0.001				
45×4 (q.4.d.)	20/19	21.0/22.0	154±19	85.4	<0.001	<0.001			
18×14 (q.d.)	20/20	22.0/23.6	223±33	79.0	<0.001	>0.05	>0.05		

P*: 1. 与对照组比, 2. 与单次给药组比, 3. 后二组相比, 下表同此。

(二) 喜树碱治疗方案从属性的研究

从表 2 可见, 喜树碱的最适治疗方案为 30 mg/m² 每四日一次间隔治疗的抑制率为 70.6%。而单次给以 45 mg/m² 或每日 1.5 mg/m² 连续 14 天的抑制率分别为 52% 与 32.7%, 二者与对照组相比虽都有效, 但都显著差于间隔治疗方案 ($P < 0.01$)。然而, 单次给药与连续给药相互之间并无显著差别 ($P > 0.05$)。可见喜树碱的治疗方案以间隔治疗最好 (表 2)。

表 2 喜树碱等三种抗癌药物治疗方案的比较

组别	剂量(mg/m ²)	鼠 数		体 重(g)		瘤重±标准误 (mg)	抑 制 率 %	P		
		实验/解剖	实验/解剖	实验/解剖	实验/解剖			1	2	3
对照	—	32/31	21.1/27.7	977±82	—					
喜树碱	45×1	20/19	20.8/23.7	454±85	52.0	<0.001				
	30×4 (q.4.d.)	20/18	21.1/22.7	276±40	70.6	<0.001	<0.001			
	1.5×14 (q.d.)	20/18	20.5/22.4	636±104	32.7	<0.05	>0.05	<0.05		
环磷酰胺	720×1	20/18	21.1/27.7	0±0	100	<0.001				
	120×4 (q.4.d.)	20/19	21.9/24.3	285±36	69.7	<0.001	<0.001			
	66×14 (q.d.)	20/20	20.1/22.2	401±44	57.6	<0.001	<0.001	>0.05		
长春新碱	3.6×1	20/18	20.7/26.2	367±36	61.3	<0.001				
	1.2×4	20/18	20.4/22.2	581±121	38.6	<0.001	>0.05			
	0.6×14	20/18	20.9/24.6	403±67	57.4	<0.001	>0.05	>0.05		

(三) 环磷酰胺与长春新碱的治疗方案从属性的研究

环磷酰胺以 720 mg/m² 单位注射的效果最好, 接种后 16 天解剖时, 全部动物均不长瘤, 抑制率高达 100%。其它二种方案抑制率分别为 69.7% 与 57.6%, 二者间无差别, 但与单次给药相比则有显著差别 ($P < 0.001$) (表 2)。

长春新碱则无论三种中哪一种方案其疗效间都无显著区别, 因此不存在方案从属性 (表 2)。

讨 论

由于研究了甲氧喋呤治疗实验性白血病 L₁₂₁₀ 的方案从属性, 才发现每四日给药一次的间歇脉冲疗法较过去习用的每日连续给药方法不但疗效更好, 且毒性低, 能耐受更大剂量而

不引起毒性蓄积。临床研究也证明,这样便于作长期治疗,从而开展了对药物治疗方案从属性的研究工作^[6]。近年来由于 Skipper 等^[7]对实验性白血病所进行的一系列化疗药物杀灭癌细胞的动力学研究,更引起人们的兴趣和广泛展开这项研究,有些国家和地区已把治疗方案从属性的研究列入抗癌药物的筛选规程中去^[8]。目前,虽然大部分实验是以 L_{1210} 为模型来进行的,但也有用 S-180 和 Ga 755 作为试验模型,本实验采用皮下型艾氏腹水癌作为研究对象,用已知药环磷酰胺和长春新碱作验证,结果与 L_{1210} 的实验结论相同,从而认为 ESC 也适合于作为治疗方案从属性的实验模型。

甲氧芳芥和喜树碱的治疗方案都以间歇治疗为优,与甲氨喋呤有类似之处,这与它们的生化作用和代谢情况有关。如喜树碱主要抑制合成 DNA,因此对 S 期细胞具有一定作用,代谢很快,因而每次脉冲剂量可为连续疗法的每次剂量 20 倍,分别是 $30 \text{ mg/m}^2/\text{次}$ 和 $1.5 \text{ mg/m}^2/\text{次}$,显著提高了间歇给药方案对数杀细胞率(Log kill)。而甲氧芳芥虽对间歇治疗具有从属性,但与连续治疗方案的差别不大,可能由于它属于苯丙氨酸氮芥的甲氧基衍生物因此对细胞周期作用的非专一性较大,但又小于氮芥,从而在治疗方案上有一定特点。临床治疗也已根据上述二药的方案进行试验。有一定效果^[3,9]。从而方案从属性的实验研究可为临床提供参考作用。还可认为,方案从属性研究在有限的范围内能反映出该抗癌药物的生化作用环节、代谢特点以及对细胞周期作用的某些规律。

参 考 文 献

- [1] Venditti J M: Treatment schedule dependency of experimentally active antileukemic (L_{1210}) drugs. *Cancer Chemoth Rept, Pt 3*, 2:35, 1971.
- [2] Emmelot P: Perspectives in chemotherapy of cancer, In "Chemotherapy of Cancer" (Elkerbout F, et al eds), p 84, Leiden Univ Press, 1971.
- [3] 王祖武等: 甲氧芳芥抗肿瘤作用的研究, 待发表.
- [4] 上海药物研究所药理室肿瘤组: 喜树碱抗肿瘤作用的研究, 中华医学杂志, 4:274, 1975.
- [5] 胥 彬等: 实验性肿瘤模型的药物敏感性的研究, 科学通报, 20:242, 1971.
- [6] Baserga R: The Cell Cycle and Cancer, Marcel Dekker, 1971.
- [7] Skipper H E et al: Kinetics of normal and leukemic leukocyte populations, and relevance to chemotherapy, *Cancer Res*, 30:1883, 1970.
- [8] 美国肿瘤化疗中心: 用动物肿瘤和其它生物学方法筛选化合物及天然物质的草案, 内部资料, 1972.
- [9] 上海市肺癌协作组: 喜树碱治疗肺癌 16 例临床小结, 1974 年南宁斑蝥, 喜树碱协作会议资料.

EXPERIMENTAL STUDIES ON TREATMENT SCHEDULE DEPENDENCY OF ANTITUMOR AGENTS MECAPHANE & CAMPTOTHECIN

Wang Tzuwu

(Shanghai Institute of Materia Medica, Academia Sinica)

ABSTRACT

It is necessary to study the "treatment schedule dependency" in the experimental chemotherapy of tumor for demonstrating the optimal dosage schedule and interval which is useful both for clinical trials and the understanding of the biochemical mechanism and cytokinetic characteristics of new agents. This paper reports our experimental results:

1. Subcutaneously inoculated Ehrlich carcinoma (ESG) was suitable as a model of schedule dependency tests. The results obtained from ESG were similar to those from murine experimental leukemia L₁₂₁₀ in three different schedules (i. e. single dose, intermittent pulse therapy once every four days for four times altogether and daily for fourteen consecutive days).

2. The optimal schedule of several drugs was found to be as follows:

Mecaphane: Intermittent therapy as well as daily course.

Camptothecine: Intermittent therapy.

Cyclophosphamide: Single dose.

Vincristine: No schedule dependency.