

27 Alvi K A, et al. J Org Chem, 1992, 57(24):6604

30 Jian L C, et al. J Nat Prod, 1994, 57(4):524

28 Rita H L, et al. Biochem Biophys Res Commun, 1992, 184(2):765

(1996-10-04 收稿)

1996-12-02 修回)

29 Kreuter M H, et al. Comp Biochem Physiol, 1990, 97B:

一种具有前景的抗癌药苦马豆素的研究进展

第一军医大学珠江医院(广州 510282) 邹恒琴* 徐 峰 张忠义 孙 逊

摘 要 苦马豆素是一种新的抗癌药,作者对苦马豆素的资源、药理作用、药代动力学、药效学的研究进展进行了综述。

关键词 苦马豆素 抗癌药 资源 药理作用 药代动力学 药效学

在研究有关糖蛋白修饰的糖基化过程时,发现糖苷酶抑制剂具有多重作用。除了抑制糖苷酶外,还具有免疫调节作用并能抑制糖脂的合成,对癌细胞有潜在的杀伤毒性。基于上述发现,糖苷酶抑制剂正愈来愈引起人们的兴趣。苦马豆素(swainsonine)就是这一类化合物的主要代表^[1]。

苦马豆素是一种水溶性的吡啶类生物碱,长期以来一直是研究糖蛋白 N-连接寡糖合成的工具药。苦马豆素是高尔基复合体内 α -甘露糖苷酶 II 的抑制剂,近年来作为一种崭新的抗癌药物得到了极大的关注,其特点在于既具有直接杀伤肿瘤细胞的作用,又具有免疫调节的双相作用。它能抑制肿瘤的生长和转移;增强 NK 细胞和 LAK 细胞对肿瘤细胞的杀伤力;刺激骨髓细胞增殖^[2]。我们从资源、药理作用、药代动力学、药效学等几方面对苦马豆素的研究进展进行综述。

1 资源

从澳大利亚苦马豆属植物 *Swainsona canescens* 果实和北美疯草(黄芪属植物 *As-*

tragalus 和棘豆属植物 *Oxytropis* spp.) 分离到苦马豆素^[3];从澳大利亚昆士兰南部番薯属植物 *Ipomoea* sp. Q6(*Weirvine*) 的种子中也分离出苦马豆素^[4]。牲畜采食这些植物后往往会引起神经毒性乃至死亡。

苦马豆属植物在我国有苦马豆 *Swainsona salsula* Taub. 一种,分布在河北、甘肃、陕西、宁夏、内蒙古等省区,牲畜大量食用后可发生中毒。其全草有止血清热的功能,果实有利尿的作用^[5]。但是否含有苦马豆素迄今未见文献报道。

除了从原植物分离提取苦马豆素外,Er-mayanti 等将苦马豆属植物 *S. galegifolia* 的根进行组织培养,在培养介质中通过加入硫酸铜、降低 pH 值、提供苦马豆素的前体以刺激苦马豆素的产生和释放。将 0.3 g 的根在 15 mL 的介质中培养 30 d,结果对照组苦马豆素的产量只有 79 μg ;加 1 mmol/L 硫酸铜组苦马豆素的产量为 155 μg ;pH 从 5.7 降到 2.7 组苦马豆素的产量为 159 μg ;加 2 mmol/L 苦马豆素前体丙二酸组苦马豆素的

* Address: Zou Hengqin, Zhujiang Hospital First Military Medical University, Guangzhou

邹恒琴 大学毕业,主任药师,中国人民解放军药专业委员会药理药化专业组委员,《中国药房》杂志编委。从事中草药有效成分及新药开发研究,参加“三九胃泰冲剂”、“正天丸”等新药的开发生研究,发表论文 30 多篇,获军队科技进步奖 3 项。参加新药“尿素清冲剂”的研究,1996 年获军队科技进步二等奖。主编《疾病的非常规药物治疗》一书。

产量达到 187 μg ^[6],为苦马豆素的来源开辟了一条新路。

2 药理作用

2.1 抗癌作用:高尔基复合体在细胞生命活动中是不可缺少的修饰中心,进行着糖蛋白、糖脂、多糖、糖链的合成。糖蛋白是含有共价键结合糖的蛋白质,其中有两种寡糖链,一种是 N-连接的,另一种是 O-连接的。后一种寡糖链主要是蛋白质的丝氨酸、苏氨酸残基侧链的 OH-糖基化形成。N-连接寡糖链的合成由 N-乙酰氨基葡萄糖、甘露糖、葡萄糖等糖基形成的寡糖链共价结合到肽链门冬酰胺残基侧链氨基的 N 原子上。新形成的 N-连接寡糖链转运到高尔基复合体的形成面,其中分泌性蛋白质与膜蛋白质经过加工,先由膜上的甘露糖苷酶 I 和 II 去掉大部分甘露糖,紧接着 N-乙酰氨基葡萄糖转移酶 I 和 II 将 N-乙酰氨基葡萄糖结合到存留的甘露糖基上,然后再经半乳糖转移酶、唾液酸转移酶等的作用,加上半乳糖和唾液酸,完成糖蛋白的合成。在恶性肿瘤细胞表面除出现某些糖蛋白抗原(如癌胚抗原 CEA、甲胎蛋白 AFP 等)外,糖蛋白糖链的唾液酸化程度常增加,以至细胞表面负电荷增多,细胞电泳速度增快。当细胞外钙离子浓度较低时,由于细胞表面负电荷之间的排斥作用使癌细胞易从瘤块上脱落^[1]。肿瘤细胞中寡糖的结构会发生种种改变,复杂型 N-连接寡糖的表达形式与其转移能力有密切联系^[7]。

苦马豆素是高尔基复合体内 α -甘露糖苷酶 II 的抑制剂。苦马豆素能抑制恶性肿瘤细胞 N-连接的寡糖的合成,增加肿瘤细胞对天然免疫的敏感性。肿瘤细胞通常以单个细胞或与宿主循环细胞的凝集形式吸附于内皮进入继发组织,然后外渗并侵入细胞外介质。体外实验表明苦马豆素能减少 MDAY-D₂ 肿瘤细胞与内皮细胞的粘附;体内实验表明,经苦马豆素处理的野生型肿瘤细胞通过肺时,在其中的沉积明显减少^[8,9],表明苦马豆素影响肿瘤细胞与内皮的粘附。

苦马豆素能阻止人肿瘤细胞浸润细胞外基质,抑制这些细胞 IV 型胶原酶的表达,从而阻止肿瘤细胞在体内的浸润转移,降低肿瘤细胞的侵袭能力^[10]。苦马豆素能抑制裸鼠癌细胞的转移^[11]。苦马豆素在体外对鼠和人肿瘤细胞浸润进入细胞外基质有极强的抑制作用,这一作用可能与其影响细胞外间质蛋白水解酶的基因编码蛋白表达有关,有效地减少细胞外间质水解酶^[12]。

2.2 免疫作用:实验表明苦马豆素具有免疫刺激作用,在抗肿瘤作用中具有重要意义^[13]。肿瘤病人常表现为免疫反应低下,包括迟发性高敏反应、NK 细胞活性低下、巨噬细胞移动及吞噬作用降低。苦马豆素能保持环磷酰胺处理鼠或有免疫抑制荷瘤鼠的 B 细胞反应于正常水平。鼠静脉注射苦马豆素后,骨髓细胞构成、移植效率及克隆形成单位增加,表明苦马豆素可能通过增加干细胞对内源性淋巴因子的反应而增强骨髓细胞的增殖作用^[13,14]。苦马豆素可能在肿瘤细胞和宿主免疫系统水平介导其抗肿瘤作用。

事实上苦马豆素是一种免疫调节剂,它能刺激淋巴细胞增殖,增强抗原刺激的 T 细胞的作用,激活自身抗肿瘤免疫。研究表明苦马豆素由于抑制了 N-连接的寡糖的合成,导致肿瘤细胞内高甘露糖糖苷的累积,增强肿瘤细胞对 NK 和 LAK 细胞的敏感性^[15]。

3 药代动力学

Bowen 等在小鼠中进行了苦马豆素的药代动力学研究。结果表明苦马豆素静脉注射后的药时曲线符合三室开放模型,存在双相分布和一个快速消除相,终末半衰期为 31.6 min。苦马豆素广泛分布于血管外(V_{ss} 为 21 mL; V_d 为 33 mL),其蛋白结合率很低。苦马豆素在体内消除的限速步骤是药物由周边室缓慢回到中央室的过程,因此苦马豆素的血药浓度较低,在机体的不同器官和不同组织中,苦马豆素的含量有显著的差别。苦马豆素在膀胱、肾和胸腺的含量最高,分别为 3.8、0.5、2.2 nmol/g(湿重组织);在脑组

组织的含量最低, <0.1 nmol/g(湿重组织)。苦马豆素在胸腺中的含量最高, 表明苦马豆素与胸腺有较高的亲和力, 这可能与苦马豆素的免疫调节作用有关^[16]。

4 药效学

在国外苦马豆素作为一种新的抗癌药物已进入 I 期临床研究。Goss 等将苦马豆素应用到进展期恶性肿瘤患者。苦马豆素的一个疗程为连续 5 d 的静脉滴注给药, 间隔 28 d 后重复进行, 剂量以 100 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$ 的速度从 50 逐渐增加至 550 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$, 始剂量分别为 550 和 450 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$ 。一个头颈部恶性肿瘤患者经过 6 个星期的治疗后, 肿瘤包块缩小了 50%; 两例胸部淋巴管癌的患者在用苦马豆素治疗 1 周后, 咳嗽和呼吸短促有明显好转^[17]。

苦马豆素的不良反应有水肿、轻度的肝功能障碍、血清淀粉酶增高、血清 Vit A 降低。一般认为限制苦马豆素剂量的主要原因是肝毒性。如果在治疗前即有肿瘤的肝转移或肝酶异常, 那么应用苦马豆素治疗后很可能会出现更明显的肝毒性^[18]。

5 展望

由于苦马豆素用于肿瘤治疗基于双重作用机制——对肿瘤细胞生长和转移的抑制作用和对免疫的激活作用, 因此它是一种很有前途的肿瘤治疗辅助药物。苦马豆素将来可

用于 1) 辅助手术治疗, 防止术中术后的转移和复发; 2) 辅助化疗, 促进免疫功能的恢复和提高人对大剂量化疗的耐受。苦马豆素如制成口服液, 还可作为增强免疫的保健品。所以在国内尽快开发苦马豆素将具有重大的临床意义。

参考文献

- 1 Jacob G S. Curr Opin Struc Biol, 1995, 5(5): 605
- 2 Olden K, et al. Pharmacol Ther, 1991, 50(3): 285
- 3 Stegelmeier B L, et al. Vet Pathol, 1995, 32(3): 289
- 4 Molyneux R J, et al. J Nat Prod, 1995, 58(6): 878
- 5 吴征镒. 新华本草纲要(Ⅰ). 上海: 上海科学技术出版社, 1991. 186
- 6 Ermayanti T M, et al. Phytochemistry, 1994, 36(2): 313
- 7 Dennis J W. Semin Cancer Biol, 1991, 2(6): 411
- 8 Cornil I, et al. J Cell Biol, 1990, 111: 773
- 9 Schaaf-Lafontaine N, et al. Carbohydr Res, 1985, 138: 315
- 10 Seftor R E, et al. Melanoma Res, 1991, 1(1): 43
- 11 Galustian C, et al. Immunopharmacology, 1994, 27(2): 165
- 12 Takano R, et al. Am J Pathol, 1990, 137: 1007
- 13 White S L, et al. Cancer Commun, 1991, 3: 83
- 14 Oredipe O A, et al. J Natl Cancer Inst, 1991, 83: 1149
- 15 Ahren P B. J Biol-Chem, 1993, 268(1): 385
- 16 Bowen D, et al. Anticancer Res, 1993, 17(4): 841
- 17 Goss P E, et al. Cancer Res, 1994, 54(6): 1450
- 18 Goss P E, et al. Clin Cancer Res, 1995, 1: 935

(1996-10-15 收稿)

(上接第 398 页)

解, 同法进行 TLC 比较, 检查出水解液中有白微甙 A, 夹竹桃糖和洋地黄毒糖。

晶Ⅷ的酶解: 在 8 mL 0.3 mol/L 的醋酸钠缓冲液(pH=5.5)中加入 50 mg 的晶Ⅷ, 制成悬浮液, 然后加入 50 mg 的蜗牛酶, 在 37℃ 水浴中反应 144 h, 之后用氯仿萃取, 根据标准品薄层比较, 在氯仿萃取液中检查出白微甙 C; 在水层检查出葡萄糖, 检查白微甙 C 的展开剂分别为苯-丙酮(5:3)和氯仿-甲醇(9:1); 检查葡萄糖的展开剂分别为正丁醇-乙醇-水(4:1:2)和正丁醇-醋酸-水(4:

1:5, 上层液)。

致谢: 山东省药材技工学校的王勇讲师帮助采集和鉴定药材, 云南昆明植物所的周俊教授提供 2,6-二去氧糖的标准品, 无锡轻工业学院的全文海教授提供蜗牛酶。

参考文献

- 1 吴振清, 等. 中国药科大学学报, 1990, 21(6): 339
- 2 丁林生, 等. 中国药科大学学报, 1992, 23(1): 47
- 3 张壮鑫, 等. 化学学报, 1983, 41(11): 1058
- 4 Zhang ZX, et al. Chem Pharm Bull, 1985, 33(4): 1151

(1996-03-05 收稿)