

面积随剂量增加而增加,但没有相关性;半衰期随剂量增加而延长。2)在 100 mg/kg 剂量组由于各时间点浓度低于检测灵敏度,为方便检测,是采用浓缩后的测定液进行分析,用外标法计算的。可能与实验浓度有一定差异。3)本品蛋白结合率高,平均达 90.9%,这可能导致其血药浓度极低,也可能有利于药物在肿瘤部位的聚集,有利于发挥疗效。4)排泄试验表明马蔺子甲素主要经尿排泄,虽然在

36 h 内从尿中排出的原型药物测不出来,初步确定尿中存在至少 3 种代谢产物,代谢产物由尿排出也有一定规律;粪中无论原型药还是代谢产物均测不出来。5)胃肠道转运试验表明本品主要经胃吸收,且吸收较快。6)醌类化合物为不稳定的化合物,在体内均被酶还原生成酚类化合物,再进一步代谢和消除,其代谢产物有待研究确证其化学结构。

(1998-03-31 收稿)

Pharmacokinetics of Irisquinone A in Rat

Li Quansheng, Gao Lianying and Liu Changxiao (Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, State Pharmaceutical Administration of China, Tianjin, 300193)

Abstract Pharmacokinetics of irisquinone A was studied in rat. After oral administration, it was rapidly absorbed and eliminated. At doses of 100, 200 and 800 mg/kg, the t_{peak} were 30, 30 and 15 min; C_{max} 1.1, 24.3 and 40 ng/mL; AUC 100.1, 3238.1 and 4509.9 ng · min/ml and $t_{1/2}$ 66.6, 101.9 and 133.3 min respectively. At 1, 2 and 4 h following ig dose, the original form of the drug could not be detected in heart, liver and spleen, nor in urine and faeces after 36 h. More than 78% of the total metabolites were excreted from urine within 12 h. The protein binding ratio was 90.9%.

Key words *Iris pallasii* Fisch. var. *chinensis* Fisch irisquinone A

骆驼蓬总碱抗肿瘤及其协同抗癌作用[△]

中山医科大学肿瘤研究所(广州 510060) 杨小平* 潘启超 谢冰芬 李春杰

摘要 用小鼠移植性肿瘤和裸鼠异体移植人肿瘤模型研究骆驼蓬总碱(TAH)抗肿瘤作用及其协同抗癌作用。结果表明:TAH 对小鼠 S-180、L₁、肝癌以及裸鼠移植人鼻咽癌(CNE2)和人(BEL-7402)肝癌均有抗肿瘤作用,并发现 TAH 与顺铂(DDP)或阿霉素(ADM)合用,具有协同抗肿瘤作用。

关键词 骆驼蓬总碱 抗肿瘤作用 增效作用

已经证明骆驼蓬混合生物碱及一吡啶生物碱有抗肿瘤作用^[1,2]。新疆医学院附属第二人民医院药剂科从骆驼蓬种子中提取骆驼蓬总碱。并用于治疗消化道肿瘤,认为有一定疗效^[3]。我们应用小鼠移植性肿瘤和裸鼠异体

移植人肿瘤研究骆驼蓬总碱的抗肿瘤作用及其与抗癌药顺铂和阿霉素合用的协同抗癌作用。

1 材料和方法

1.1 药物:骆驼蓬总碱盐酸盐,含量为

* Address: Yang Xiaoping, Cancer Institute, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou

杨小平 1967 年毕业于北京医科大学医疗系,学士,副研究员。研究方向:肿瘤药理。已发表文章 40 余篇。1980 年参加“广谱抗肿瘤抗生素——平阳霉素”获国家科委发明奖二等奖;1993 年参加“骆驼蓬抗癌作用研究”获广东省医药科技进步二等奖;1997 年参加“携带 EB 病毒的鼻咽癌裸鼠移植瘤及相应体处细胞株的建立、特性研究及其应用”获广东省医药科技进步三等奖。

[△]国家自然科学基金资助项目

99.1%。黄色粉末状;由新疆医学院附属第二医院药剂科提供。阿霉素为汕头驼滨药厂产品,批号 961003;顺铂为锦州制药厂产品,批号 9609037。

1.2 动物:昆明种小鼠,18 g~22 g(合格证 26-003 号),2 月~3 月龄 BALB/C 裸小鼠(合格证 26-018 号),由中山医科大学实验动物中心提供,雌雄兼用。

1.3 瘤株:小鼠 S-180、网状细胞肉瘤 L₁ 和肝癌为本室常规保种瘤株。

1.4 细胞株:人低分化鳞状上皮鼻咽癌(CNE2)^[4]、人肝细胞肝癌(BEL-7402)^[5] 用含 10%小牛血清 RPMI 1640 培养液培养,本室常规传代培养。

1.5 对杂种小鼠移植性肿瘤生长的影响:各瘤株均用 1:3 肿瘤组织生理盐水混悬液,每只小鼠腋窝皮下接种 0.2 mL,接种 24 h 后,开始对小鼠 ip 给药,TAH 剂量为 20、40、60 mg/(kg·d),每日给药 1 次,连续 10 d;联合用药组采用 S-180,ip TAH 40 mg/(kg·d),同时 ip DDP 0.8 mg/(kg·d)或 ADM 1.0 mg/(kg·d),每日给药 1 次,连续 7 d,末次给药 24 h 后处死动物,剥出肿瘤称瘤重及体重,按以下公式计算肿瘤抑制率:

$$\text{抑瘤率} = (1 - \frac{\text{给药组平均瘤重}}{\text{对照组平均瘤重}}) \times 100\%$$

两个单药合用后是否增效,按下式计算出 q 值:

$$q = \frac{E(AB)}{EA + (1 - EA) \cdot EB}$$

E(AB):为两药合用的抑瘤率;EA,EB:为各药单用的抑瘤率;q=0.85~1.15 表示两药作用相加;q>1.15 表示两药作用增强;q<0.85 表示两药作用互相拮抗。

1.6 对裸鼠异体移植人鼻咽癌和肝癌生长的影响:将人低分化鳞状上皮鼻咽癌(CNE2)和人肝细胞肝癌(BEL-7402)细胞接长于裸小鼠腋窝皮下,肿瘤长至直径 1 cm 大小时进行传代,取裸鼠传代的人鼻咽癌、人肝癌组织,切成 2 mm 大小接种于裸鼠腋窝皮下,待肿瘤长至直径 3 mm~5 mm 时开始 ip

生理盐水作对照,ip TAH 40、60 mg/(kg·d),每周用药 2 次,共给 8 次;联合用药组采用裸鼠移植人肝癌,每次 ip TAH 40 mg/kg、DDP 0.8 mg/kg,每周给药 2 次,共给 8 次,按上述公式计算抑瘤率和 q 值。

2 结果

2.1 对杂种小鼠移植性肿瘤生长的影响:骆驼蓬总碱在 20、40 mg/(kg·d)剂量下,对肝癌平均抑瘤率(n=2)分别为 30.1%和 33.4%,对 S-180 平均抑瘤率(n=2)分别为 25.1%和 31.4%;在 20、40、60 mg/(kg·d)剂量下,对 L₁ 平均抑瘤率(n=3)分别为 33.4%、43.4%和 48.9%(P 值均<0.05)。

2.2 TAH 与 DDP 或 ADM 联合用药的增效作用:联合用药中,TAH 40 mg/(kg·d)和 DDP 0.8 mg/(kg·d)合用,平均抑瘤率(n=2)由各自 27.0%和 30.5%升高到联合用药的 53.5%,TAH 40 mg/(kg·d)和 ADM 1.0 mg/(kg·d)合用,平均抑瘤率(n=2)由各自 26.0%和 29.0%升高到联合用药的 57.5%(P 值均<0.05),q 值均大于 1,显示 THA 与 DDP 或 ADM 合用有增效作用。实验中未见毒性增加。

2.3 TAH 对裸鼠异体移植人鼻咽癌和肝癌生长的影响:结果见表 1。

TAH 在 40 和 60 mg/kg 剂量下,对裸鼠移植人鼻咽癌(CNE2)平均抑瘤率(n=2)分别为 41.4%和 62.5%,对裸鼠移植人肝癌(BEL-7402)抑瘤率分别为 30.7%和 50.5%(P 值均<0.05),TAH 40 mg/kg 与 DDP 0.8 mg/kg 合用,对裸鼠移植人肝癌抑瘤率由各自 30.7%和 23.0%升高到联合用药的 54.7%(P 值均<0.05),q 值为 1.19,显示 TAH 与 DDP 合用有增效作用。实验中未见毒性增加。

3 讨论

骆驼蓬又名骆驼蒿、臭草、臭牡丹、沙蓬豆、苦苦菜等,系蒺藜科骆驼蓬属 *Peganum hannala* L.,为多年生草本植物,在新疆、内蒙、陕西等地广泛分布,主要用来

表 1 骆驼蓬总碱(TAH)对裸鼠移植人鼻咽癌和人肝癌的抑制作用

人 瘤 细胞株	组 别	剂 量 (mg/kg)	给 药 次数	动物数 开 始 结 束	体 重 变 化(g)	平均瘤重 ($\bar{x} \pm s, g$)	抑 瘤 率 (%)
鼻咽癌 (CNE2)	对照组	—	—	5	5	+1.4	1.00±0.19
	TAH	40	8	5	5	-0.8	0.55±0.26
	TAH	60	8	5	5	-1.0	0.40±0.18
	对照组	—	—	5	5	+2.1	1.75±0.33
	TAH	40	8	5	5	+0.9	1.04±0.43
	TAH	60	8	5	5	+0.6	0.61±0.54
肝癌 (BEL-7402)	对照组	—	—	5	5	+3.2	3.20±0.42
	TAH	40	8	5	5	+1.7	2.22±0.28
	TAH	60	8	5	5	+1.5	1.60±0.31
	DDP	0.8	8	5	5	+0.7	2.45±0.45
	TAH	40	8	5	5	+0.2	1.45±0.29
	+	+	8	5	5	+0.2	1.45±0.29
	DDP	0.8	8	5	5	+0.2	1.45±0.29

与对照组相比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

治疗咳嗽、气喘、无名肿毒等症。国外曾从骆驼蓬种子提取多种吡啶生物碱,主要用作中枢神经兴奋药、单胺氧化酶抑制剂和祛痰剂等。新疆民间用骆驼蓬治疗肿瘤,新疆医学院附属第二医院药剂科从骆驼蓬种子中提取骆驼蓬总碱,并用以治疗消化道肿瘤有一定疗效,并有改善病人症状的作用。

本研究结果表明骆驼蓬总碱对 3 种小鼠移植性肿瘤 L₁、S-180、肝癌有肯定的抗肿瘤作用,对裸鼠移植人鼻咽癌及人肝癌有明显的抑制作用,与已知抗癌药阿霉素或顺铂联

合用药,对 S-180 和裸鼠移植人肝癌均有协同抗癌作用,提示骆驼蓬总碱在临床有可能提高阿霉素及顺铂的抗肿瘤作用,值得进一步研究。

参 考 文 献

- 1 潘启超,等. 广东医学,1985;6(5):40
- 2 潘启超,等. 癌症,1985;4(4):192
- 3 李春杰,等. 新疆医学院学报,1987;10(1):27
- 4 谷淑燕,等. 癌症,1983;2:70
- 5 陈瑞铭,等. 实验生物学报,1978;1:37

(1998-01-28 收稿)

Antitumor Effect and Synergistic Action of Total Alkaloid of Common Peganum(*Peganum harmala*)

Yang Xiaoping, Pan Qichao, Xie Bingfen, *et al.* (Cancer Institute, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510060)

Abstract Models of transplanted tumor in mice and human cancer xenograft in nude mice were used to evaluate the antitumor effect and synergism of total alkaloid of *Peganum harmala* L. (TAH). Results showed that TAH possessed antitumor activity against S-180, L₁ and hepatoma in mice and xenograft of human nasopharyngeal and liver cancer in nude mice. Synergistic antitumor activity was observed when TAH was used in combination with cisplatin (DDP) or adriamycin (ADM).

Key words total alkaloid of harmala (TAH) antitumor activity synergistic activity

《实用中医药杂志》

《实用中医药杂志》为公开发行的中医药省级学术月刊。开有:临床报道、非药物疗法、中西医结合、临床研究、方药外用、证治探讨、临证心得、老中医经验、临证拾萃、中医护理、医生评药、神州药房、自学指南、诊疗警示、医师笔谈、民间医生、综述、经方实验录等栏目。1999 年每期订价 3.00 元,全年价 36.00 元。邮发代号 78—100,脱订者也可直接向杂志社(重庆市江北区桥北村 270 号,电话:023—67724546,邮编:400020)办理邮购。