

去甲斑蝥素基础及临床研究进展

李 柏,凌昌全

(第二军医大学附属长海医院 中医科,上海 200433)

摘 要: 去甲斑蝥素是我国首先合成的新型抗肿瘤药物,主要用于治疗肝癌、食管癌及胃癌等,它同时具有的升白、保护肝细胞、调节免疫功能等作用使其日益受到重视。综述了近年来有关去甲斑蝥素诱导肿瘤细胞凋亡作用、毒副反应、新剂型开发及疗效等研究现状。

关键词: 去甲斑蝥素;抗肿瘤药物;毒副反应

中图分类号: R932 文献标识码: A 文章编号: 0253- 2670(2002) 02- 0184- 02

Advances in basic and clinical studies of norcantharidin

LI Bai, LIN G Chang-quan

(Department of TCM, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Key words norcantharidin; antineoplastic agents; side effect

人类应用斑蝥医治疾病已有两千多年的历史,马王堆汉墓帛书《五十二病方》及《武威汉代医简》中均有记载。南宋名医杨士瀛在其著作《仁斋直指方论》中明确记载斑蝥可以治疗癌症,迄今已历 7 个世纪。斑蝥为芫青科昆虫南方大斑蝥 *Mylabris phalerata* Pall. 或黄黑小斑蝥 *M. cichorii* L. 的干燥体,味辛、热,归肝、胃、肾经,有大毒,外用可致皮肤浅层发泡,内服则引起全身各系统的反应。斑蝥抗癌的主要有效成分为斑蝥素,主要用于治疗肝癌、食管癌及胃癌等,尤其常用于肝癌。去甲斑蝥素(norcantharidin)为斑蝥素的衍生物,明显减轻了对泌尿系统的刺激作用,并增强了抗癌效果,目前为人工全合成的产品。近年来有关去甲斑蝥素的研究主要集中于对其抗癌分子机制的阐述和剂型方面的改进,现将有关报道综述如下:

1 诱导凋亡作用

诱导凋亡是近年来肿瘤治疗研究的一个热点,用流式细胞仪测定发现去甲斑蝥素对 K562 细胞有较强的增殖抑制作用,24 h 后达到凋亡高峰;各浓度去甲斑蝥素作用 24 h 后, G1 期细胞百分数均减少, S 期与 G2+ M 期细胞百分数均增加,呈现 G2+ M 期阻滞现象,且有明显的时间和剂量效应^[1]。去甲斑蝥素诱导 K562 细胞凋亡与细胞 G2/M 期阻滞相关,凋亡大部分发生在 M 期,也有少量发生在间期,是多点启动的^[2]。免疫细胞化学结果表明,10 mg/L 去甲斑蝥素作用于 K562 细胞 24 h,细胞中 bcl-2 蛋白表达增加,而 bax 蛋白表达减弱^[3]。对去甲斑蝥素抑制人肝癌 BEL-7402 细胞生长机制的研究发现,其诱导人肝癌细胞凋亡过程与癌基因蛋白 bcl-1 表达下调相关^[4]。去甲斑蝥素在体外对卵巢癌 3AO 细胞和 AO 细胞也有抑制作用,IC₅₀ 分别为 20 和 10 mg/L,呈剂量和时间依赖性;去甲斑蝥素抑制肿瘤细胞增殖

的机制可能与特异阻抑肿瘤细胞于 G2+ M 期有关^[5]。

2 毒副反应

斑蝥素能引起各实质脏器的病理改变,尤其是心脏纤维混浊肿胀,肝细胞混浊肿胀和脂肪变性及肾小球变性等。去甲斑蝥素基本消除了对泌尿系统的刺激性,但使用剂量较大时仍有一定的副作用。动态观察了去甲斑蝥素对炎性介质以及器官形态和功能的影响,将去甲斑蝥素(15 mg/kg)注入大鼠腹腔后,大鼠动脉血氧分压和血小板计数明显下降,谷丙转氨酶和血肌酐明显升高,120 h 后上述指标均接近对照组;12 和 24 h 大鼠死亡率分别为 15% 和 20%;肿瘤坏死因子和磷脂酶 A2 在注射后 24 和 12 h 达最高值;大鼠肺、心、肝、肾、肠等器官出现病理改变,说明去甲斑蝥素可能通过激活巨噬细胞、释放肿瘤坏死因子等炎性介质诱发炎症和多脏器功能失常综合征^[6]。在去甲斑蝥素致大鼠多脏器功能失常综合征的病程中,心功能衰竭出现在先,然后为肾和肝功能衰竭,器官功能受损与氧自由基有关^[7]。

3 新剂型开发

去甲斑蝥素对 HL-60 细胞的细胞毒作用存在浓度、时间依赖关系,药物浓度 5 mg/L 作用 8 h,对细胞杀伤不明显,即使提高浓度至 50 mg/L,杀伤亦无显著改变,而 10 mg/L 作用 24 h,可使白血病细胞受到抑制,说明去甲斑蝥素在较低浓度时,作用时间更为重要^[8]。将去甲斑蝥素加入药物缓释辅料泊洛沙姆 407(Poloxamer 407)中制成缓释剂注射,因药物释放缓慢,避免了峰值血药浓度出现,小鼠肝肾功能损害发生率低于普通制剂组^[9]。该缓释剂于荷 W256 肿瘤大鼠肿瘤内注射,由于药物在肿瘤内浓度较高及与肿瘤细胞直接作用时间延长,大鼠肿瘤生长受到显著抑制,肿瘤组织坏死广泛,治疗后平均生存期长于普通制剂组,综合疗效

收稿日期: 2001-05-26

作者简介: 李 柏(1964-),男,江苏扬州人,博士研究生,副主任医师,专业研究方向为中西医结合防治肝癌,从事中西医结合防治肿瘤工作十余年,以第一作者发表论著 20 余篇,研究成果“去甲斑蝥素缓释剂局部注射治疗肿瘤的系列研究”获 2000 年度军队科技进步三等奖。Tel (021) 25070606

较好^[10,11]。

去甲斑蝥素从泊洛沙姆 407中的释放速度与介质温度、转篮速度呈线性正相关,而与辅料浓度呈线性负相关^[12]。用抗人肝癌 BEL-7402大鼠单克隆抗体 3A5与去甲斑蝥素制备偶联物,进行肿瘤导向治疗实验研究,结果表明,3A5-去甲斑蝥素偶联物保持对人肝癌 BEL-7402细胞的免疫反应性,具有比去甲斑蝥素更强的细胞毒性,两者的 IC₅₀分别为 2.3和 4.2 mg/L;偶联物对裸鼠移植人肝癌和腹腔肿瘤的治疗作用明显强于单纯去甲斑蝥素,且肿瘤周围给药治疗效果优于静脉给药^[13]。

4 疗效研究

Yang 等比较观察了去甲斑蝥素与阿霉素、丝裂霉素 C 对人肝细胞癌 HepG2细胞生长的抑制作用,阿霉素、丝裂霉素 C 的 IC₅₀分别为 7.3和 27 μmol/L,去甲斑蝥素为 1 900 μmol/L;去甲斑蝥素(2 mg/kg)于荷 HepG2肿瘤裸鼠腹腔内连续注射 12 d,荷瘤裸鼠肿瘤生长速度明显减慢,生存期明显延长,提示去甲斑蝥素具有抗人肝细胞癌的潜在作用^[14]。Mack 等从抑制肿瘤葡萄糖氧化代谢等生化代谢方面比较了动脉内注射去甲斑蝥素与注射阿霉素及肝动脉结扎对荷肝肿瘤大鼠的治疗效果,发现具有同等效力^[15,16]。临床上去甲斑蝥素主要用于肝癌的治疗或辅助治疗,显示出较好的疗效^[17-19]。去甲斑蝥素-泊洛沙姆 407缓释剂肝癌病人肿瘤内注射治疗结果表明,治疗过程中除发热及血清谷丙转氨酶一过性增高外,外周血常规、肾功能、血脂均无明显变化,说明缓释剂局部注射治疗肝癌安全可行,并能明显减轻去甲斑蝥素的毒副作用^[20];对缓释剂局部注射与肝动脉化疗栓塞抗癌效果进行比较,发现两组在抑制肿瘤生长、降低甲胎蛋白 AFP水平和延长患者生存期等方面差别无统计学意义,而缓释剂组患者生存质量优于肝动脉化疗栓塞组,说明去甲斑蝥素-泊洛沙姆 407缓释剂局部注射治疗肝癌确有一定的疗效^[21]。

5 结语

去甲斑蝥素是我国首先合成的新型抗肿瘤药物,它同时具有的升白、保护肝细胞、调节免疫等作用使其日益受到重视。相信随着分子生物学技术的发展,其抗癌作用的分子机制将逐步得到阐明。然而,由于去甲斑蝥素仍有一定的脏器毒性,限制了其临床使用的剂量,影响了抗癌效果。所以,开发新的高效低毒衍生物或研制增效减毒新剂型是去甲斑蝥素进一步推广使用的有效途径,如研制去甲斑蝥素口服、注射、控(缓)释片(剂)、药物微球、导向药物等。对于新剂型,需要深入了解其体内药代动力学特点、最适剂量、最佳给药间隔和适应证等。此外,去甲斑蝥素在体内诱导肿瘤细胞凋亡等作用有待进一步证实,使用剂量还要进一步摸索,对其他肿瘤的抑制使用也需进一步研究。

参考文献:

- [1] 陈家旭,刘晓兰,刘燕,等.去甲斑蝥素诱导 K562细胞凋亡的影响[J].中国医药学报,2000,15(2): 21-23.
- [2] 孙震晓,魏育林,赵天德,等.斑蝥素等及去甲斑蝥素诱导人红

白血病 K562细胞凋亡的细胞学研究[J].解剖学报,2000,31(1): 56-60.

- [3] 孙震晓,赵天德,魏育林,等.去甲斑蝥素诱导人红白血病 K562细胞凋亡的实验研究[J].中国组织化学与细胞化学杂志,1999,8(1): 92-98.
- [4] 孙震晓,赵天德,魏育林,等.去甲斑蝥素诱导人肝癌 BEL-7402细胞凋亡的研究[J].解剖学报,1999,30(1): 65-68.
- [5] 唐龙英,王昭梅,郑钦岳,等.去甲斑蝥素对卵巢癌 3AO和 AO细胞的体外抑制作用[J].第二军医大学学报,1999,20(2): 97-99.
- [6] 胡森,盛志勇,薛立波,等.去甲斑蝥素致大鼠腹腔炎症与多脏器功能失常综合征[J].中国危重病急救医学,1998,10(10): 603-606.
- [7] 严哲,毛孙忠,龚永生,等.去甲斑蝥素致大鼠多脏器功能失常综合征的动态观察[J].中国危重病急救医学,1999,11(12): 737-738.
- [8] 郭建芬,李广元,翁其亮,等.去甲斑蝥素抗白血病作用——细胞毒作用[J].西北药学杂志,1994,9(3): 121-123.
- [9] 李柏,吴丽莉,林万和,等.不同剂型去甲斑蝥素急性肝肾毒性比较实验[J].实用医学杂志,1998,14(5): 371-372.
- [10] 李柏,凌昌全,林万和,等.去甲斑蝥素-泊洛沙姆 407缓释制剂局部注射治疗肿瘤的实验研究[J].中国中西医结合杂志,1998,18(suppl): 260-262.
- [11] 凌昌全,李柏,陈坚,等.去甲斑蝥素缓释制剂毒性与疗效的实验研究[J].第二军医大学学报,1999,20(9): 617-620.
- [12] 李柏,咸春成,张南征,等.不同因素对去甲斑蝥素-泊洛沙姆 407缓释剂体外释放度的影响[J].中国医院药学杂志,1999,19(9): 517-519.
- [13] 梁福佑,张胜华,潘颖标,等.去甲斑蝥素用于单克隆抗体为载体的肿瘤导向治疗实验研究[J].首都医科大学学报,1999,20(1): 5-8.
- [14] Yang E B, Tang W Y, Zhang K, *et al.* Norcantharidin inhibits growth of human Hep G2 cell-transplanted tumor in nude mice and prolongs host survival[J]. Cancer Lett, 1997, 117(1): 93-98.
- [15] Mack P, Ha X F, Cheng L Y. Efficacy of intra-arterial norcantharidin in suppressing tumour ¹⁴C-labelled glucose oxidative metabolism in rat Morris hepatoma[J]. HPB Surg, 1996, 10(2): 65-72.
- [16] Mack P, Cheng L Y. The thermal activity of normal and malignant tissues: Microcalorimetric response of liver cancer to hepatic artery ligation, cryosurgery, adriamycin and norcantharidin[J]. HPB Surg, 1998, 11(2): 75-86.
- [17] 赵悦友,杨洪业,刘桂仙,等.去甲斑蝥素联合化疗治疗晚期肝癌[J].中国肿瘤临床与康复,1997,4(3): 75.
- [18] 刘安,单德琴.肝复发与去甲斑蝥素联用治疗中晚期肝癌[J].内蒙古中医药,1998,17(4): 6.
- [19] 赵玲,刘玉三.中药为主治疗肝癌 48例临床观察[J].国医论坛,1999,14(1): 28.
- [20] 陈坚,陈哲,高晓峰,等.去甲斑蝥素-泊洛沙姆 407缓释制剂局部注射的毒副反应观察[J].安徽中医学院学报,1999,18(3): 11-13.
- [21] 凌昌全,陈坚,陈喆,等.去甲斑蝥素-泊洛沙姆 407缓释剂瘤内注射治疗肝癌的临床研究[J].第二军医大学学报,2000,21(11): 1074-1076.