

# 秋水仙胺(阿馬因) 及其對皮膚癌的應用

(“化学与医学”第7号)

人民衛生出版社

# 秋水仙胺(阿馬因) 及其對皮膚癌的應用

(“化学与医学”第7号)

Г. Н. Першин 教授 主編

В. А. Чернов 付博士等 著

謝力賢 譯

人 民 衛 生 出 版 社

一九五八年·北京

## 內 容 提 要

本書系 Г. Н. Першин 教授主編的“化学与医学”叢書第7号。書中選輯了有关抗癌新葯秋水仙胺的重要論文十三篇，对于秋水仙胺的化学結構与性質、分析鑑定、实验研究及临床应用各方面均有較詳細的闡述。可供肿瘤的化学治疗研究工作者及临床工作者参考。

# ХИМИЯ И МЕДИЦИНА КОЛХАМИН (ОМАИН) И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ РАКЕ КОЖИ

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР  
лауреат Сталинской премии проф. Г. Н. ПЕРШИН

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО  
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ  
МЕДГИЗ—1956—МОСКВА

秋水仙胺(阿馬因)及其对皮膚癌的应用  
(“化学与医学”第7号)

開本: 850×1168/32      印張: 3 3/8      字數: 90千字

謝 力 賢 譯

人 民 衛 生 出 版 社 出 版

(北京書刊出版業營業許可証出字第〇四六號)

• 北京崇文區錢子胡同三十六號 •

人民卫生出版社  
長春印刷厂印刷 • 新华書店發行

統一書號: 14048 • 1475

定 價: (9) 0.50 元

1958年3月第1版—第1次印刷

(長春版) 印數: 1—1,600

## 序 言

这本选集——“化学与医学”第七期，是关于秋水仙胺各方面研究的专刊。

秋水仙胺是由百合科秋水仙属植物中提出的。在本属植物中有很多托卜醇酮<sup>①</sup>类生物碱，其中最著名的是秋水仙碱（Колхицин）。秋水仙碱，正如所知，是有丝核分裂毒，亦即破坏细胞有丝核分裂过程的毒物。秋水仙碱曾被很多科学家研究过，其目的是想阐明是否可能以某种方式利用它来治疗恶性肿瘤。然而这种研究没有得到确切的实际结果。在研究此生物碱的过程中积累了很多资料，这些资料促进了对此类毒物的进一步研究。1950年，在 С. Орджоникидзе 全苏化学制药科学研究所（ВНИХФИ）的天然物质化学部中，В. В. Киселев 与 Г. П. Меньшиков 从华丽秋水仙（*Colchicum speciosum steven*）及光辉秋水仙（*Colchicum liparochiads G. Woronow*）内提出了一种新的生物碱，称为秋水仙胺（Колхамин）。

更进一步的化学研究证明，秋水仙胺为 N-甲基去乙酰基秋水仙碱。秋水仙胺与秋水仙碱不同，前者具碱性，而后者是中性质。秋水仙胺曾在 ВНИХФИ 的化学治疗部始由 Л. В. Белецкая，继由 Л. Н. Филитис 研究。其时并确定秋水仙胺是有丝核分裂毒。在接种的肿瘤上实验证明，秋水仙胺的最大耐受量能使某些类型的肿瘤部分消散。在这些资料的基础上，秋水仙胺以阿马因（Омаин）为名进行了临床研究，而其全身应用并没有得到重要的治疗效果。

可是秋水仙胺（阿马因）软膏的局部应用成功地治愈了皮肤癌。在实验中 Л. Н. Филитис 曾经证明，将此制剂涂于动物皮肤能引起全身中毒直至死亡。临床研究证明，在皮肤癌时不谨慎地应用秋水仙胺也能使患者严重地中毒。谨慎地应用秋水仙胺 0.5% 软膏剂于局部皮肤，得到良好疗效而无中毒现象。

① Tropolon 即环庚三烯酮醇酮，结构式见后述——译注。

在这本选集中有 П. С. Массажетов 与 К. М. Маркова 有关秋水仙的植物学研究, 有 В. В. Киселев 对秋水仙胺的組成与結構之研究結果所作的总结, А. К. Руженцева 与 А. К. Сеньковская 的化学分析研究, И. М. Шарапов 关于药理学研究, Л. Н. Филитис 对秋水仙胺化学治疗的研究, А. А. Грушина 的病理形态学研究。

另外, Л. Н. Филитис 对秋水仙胺在机体内的命运問題作了专题研究。在 Л. И. Гребенник 与 З. И. Соловьева 的文章里叙述了秋水仙胺对肿瘤組織的作用机制的研究性試驗。在 Е. М. Вермель 与 И. Т. Краморенко, А. Х. Мовсисян, М. А. Зив 与 К. А. Павлов, К. Ш. Кочкарева 的文章里闡述了皮膚癌时秋水仙胺(阿马因)临床应用的研究結果。З. И. Брыкова 关于秋水仙胺的剂型, 苏联保健部学术委员会药理学会所批准的有关应用阿马因軟膏的指示, 作为补充資料以供查考。

В. А. Чернов 的論文总结了秋水仙胺(阿马因)的实驗研究和临床研究資料。

編輯这本选集的希望是較全面地闡明有关秋水仙胺以及其应用的問題, 以利于正确地利用这个新的有价值的藥物

## 目 录

|                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------|----|
| 序言                                                                           | 1  |
| 秋水仙胺(阿馬因)——有絲核分裂毒物类的抗癌新葯(概述) В. А. Чернов                                    | 1  |
| 秋水仙(Colchicum) П. С. Массаретов, К. М. Маркова                               | 11 |
| 秋水仙胺(阿馬因)的結構与化学性質 В. В. Киселев                                              | 18 |
| 秋水仙胺(阿馬因)的分析鑑定 А. К. Ружеицева, А. К. Синьковская                            | 24 |
| 秋水仙胺(阿馬因)的葯理学 И. М. Шарапов                                                  | 27 |
| 秋水仙胺(阿馬因)对动物实验性肿瘤生长的影响 Л. Н. Филитис                                         | 35 |
| 秋水仙胺(阿馬因)中毒时实验动物臟器内之病理形态学变化 А. А. Грушина                                    | 47 |
| 关于秋水仙胺(阿馬因)在动物体内的命运問題 Л. Н. Филитис                                          | 54 |
| 秋水仙胺(阿馬因)对健康大鼠以及生有接种性肿瘤(肉瘤45)大鼠的組織呼吸与醣酵解之影响 Л. И. Гребенник, З. И. Соловьева | 59 |
| 阿馬因的剂型 З. И. Брыкова                                                         | 66 |
| 皮膚癌的近距离X綫治疗与阿馬因治疗的比較 Е. М. Вермель, И. Т. Краморенко                         | 67 |
| 用阿馬因軟膏治疗皮膚癌的經驗 А. Х. Мовсесян                                                | 74 |
| 皮膚癌时阿馬因的应用 М. А. Зив, К. А. Павлов                                           | 83 |
| 用阿馬因軟膏治疗皮膚癌 К. Ш. Кочкарева                                                  | 86 |
| 关于应用 0.5% 秋水仙胺(阿馬因)軟膏(Ung. colchamini)治疗皮膚癌患者的指示                             | 93 |
| 关于秋水仙的生物鹼及其衍生物的毒性和抗肿瘤作用的改变与化学結構的改变間之关系 Л. Н. Филитис                         |    |
| (譯自“葯理学与毒理学”杂志 1957 年第 3 期)                                                  | 95 |

## 秋水仙胺(阿馬因)——有絲核分裂 毒物类的抗癌新藥(概述)

В. А. Чернов

С. Орджоникидзе 全苏化学制藥科学研究所(ВНИХФИ)化学治療  
部(主任——Г. Н. Першин 教授)腫瘤化療實驗室(主任——生物学  
付博士 В. А. Чернов)

寻求治疗恶性肿瘤之有效藥物与方法的研究工作是从很多方面来进行的。在所研究的有抗肿瘤作用的多类化合物中,占有重要地位的是那些能选择性地破坏細胞分裂(有絲分裂)过程的物质,亦即所謂有絲核分裂(有絲分裂)毒。

真正的有絲核分裂毒,或者,按照最新的名詞,有絲分裂阻滯(Статмокинетический)(小 Dustin, 1950)毒,是那些能在极小濃度中將有絲分裂阻斷于某一期而对处于間期(Интеркинез)的細胞沒有重大影响的物质,并且在它們的作用机制中最重要的是損害細胞器官(所謂梭形綫),这种器官是染色体向細胞兩极分离的先决条件。梭形綫是从中心体发生出来的細胞質結構,有收縮功能,这种功能在有絲核分裂毒的作用下被破坏。由于选择性地作用于有絲分裂过程的结果(其生化本质現在尚未闡明),可看到发生病态的有絲分裂以及細胞死亡。因此,染色体分离的先决条件和形成完整子細胞的細胞內过程受到破坏,細胞分裂中止(“停頓”)于中期。在組織片中已經增加了数目的正在分裂的細胞中間,最常見到的是分裂停止于中期的;停止于末期和后期的实际上沒有。

有絲核分裂毒(有絲分裂阻滯毒)的典型代表是生物鹼秋水仙鹼,它在这方面被研究得最充分。Dixon 与 Malden (1908)查明了秋水仙鹼对血液的作用,指出发育期的狗与家兔骨髓組織中有絲分裂增加,在导入藥物后,經過短时的白血球减少症后代之以白血球增多。后来在 Lits(1934),Dustin(1934),Ludford(1946),Brues(1936),Bucher(1939)等人的研究中,也曾集中注意于导入秋水仙鹼后在动物全部具有有絲分裂活性的組織中有絲分裂数量

的积累。Dustin 指出,秋水仙鹼开始刺激,后来阻滯有絲分裂于中期。Ludford, Brues 与 Brucher 証实了秋水仙鹼能在中期阻止細胞分裂过程,而否定其刺激作用。Brues 与 Jackson(1937)写过,在用了秋水仙鹼的动物肝脏再生細胞中,有异常的中毒状态,出現巨大而畸形的細胞与多核細胞。大多数研究者指出,在小剂量秋水仙鹼的影响下,机体的分裂細胞发生变异,它們差不多呈圓球形,細胞質变为透明,染色体堆集于中心或分散于全部原生質中。在大剂量秋水仙鹼的作用下染色体显著脹大,变形,互相并合,变成一滴或几滴染色物质,細胞死亡。

用实验研究秋水仙鹼对体外培养的組織生长的作用(Tehnant 与 Leibow 1940; Ludford 1946 等),証明了該生物鹼有极高的抗有絲核分裂作用,极小的濃度(每 ml 含 0.1 $\mu$ )就影响有絲分裂过程。

甚至在这么小的濃度中,当生长于培养皿中进行有絲分裂的活組織触及毒物时,有絲分裂便停止于中期,对于靜止状态的細胞則无明显的影响。

秋水仙鹼阻断有絲分裂的作用机制,如同其他具有类似作用的物质一样,至今尚未弄清,虽然做了不少尝试来闡明它。某些学者,如 Ludford(1946),解釋梭形綫的形成障碍是由于細胞質的粘度发生了变化,但是其他的研究者(Paletta 与 Cowdry 1942)不贊同这意見。Dustin(1947)推测有絲核分裂毒对細胞分裂作用的机制是它們抑制了一系列酶的活性,可是他没有給这种說法提出足够的根据。

用秋水仙鹼来治疗恶性肿瘤的想法是根据它能抑制細胞分裂。既然真性瘤的生长是以机体变了質的細胞的强烈增殖为基础的,那么用有絲核分裂毒来作为恶性肿瘤的化疗药是完全合理的。肿瘤組織中的增生过程与机体其他有絲分裂的活組織相比,其經過不論在强度上或是時間上都不一样。因此完全可以設想,当在患有肿瘤的机体內导入有絲核分裂毒时,能选择性地損害强烈繁殖着的肿瘤細胞而对机体的其他增生組織沒有重大影响。从这个理論前提出发,就首先开始了肿瘤动物的实验研究,然后才做以秋水

仙鹼这样强烈的有絲核分裂毒試用于癌肿患者的临床研究。

应用秋水仙鹼于肿瘤动物身上,有多例产生很大疗效,表现为恶性肿瘤的生长停滞或完全消散(Amoroso, 1935; Peyron, Lafay, Kobozeff, 1936; Lits, Kirschbaum 与 Strong, 1938; Ludford, 1946; Bloch-Frenkenthal, 1951; Л. В. Белецкая, 1954; 等)。可是药物的抗肿瘤作用只在用到大剂量时才发生,这时看到全身中毒现象的发展(Brues, Marble 与 Jackson, 1940; Л. В. Белецкая, 1954 等)。关于秋水仙鹼应用其最大耐受量时的高度毒性,在 Clearkin (1937) 較早的研究中已经指出,这个研究查明了秋水仙鹼对小白鼠接种性肿瘤生长的作用。

Л. В. Белецкая (1954) 研究了秋水仙鹼以及一系列它的同类物对动物实验性肿瘤生长的影响,确定当胃腸外給药时可以显著地抑制其生长,不过同时伴有全身中毒现象。秋水仙鹼的同类物与秋水仙鹼相比,不論对有絲分裂还是对动物接种性肿瘤生长的影响都比較小。

现在有不少研究报导了有关秋水仙鹼治疗癌肿患者的結果。Cramer 与 Broderson (1944), Eichler (1947), 用秋水仙鹼軟膏来治疗生于浅表部位的恶性肿瘤(潰瘍性乳腺癌,皮肤癌等等),个别病例得到治愈。可是临床上局部应用秋水仙鹼軟膏来治疗皮肤癌时,在肿瘤灶的周围伴有严重的炎性反应,这对应用軟膏于实际治疗是一重大障碍。

很多研究者 (Bernard, 1939; Guichard, Brette, Philippe, 1940, 等) 为了治疗急性白血病应用秋水仙鹼胸骨內注射,指出,在外周血液內白血球数减少,白血球分类計数(Лейкоцитарная формула) 有某些好转,可是对疾病过程本身沒有发生明显影响。Constantin (1946) 指出,应用秋水仙鹼能增加肿瘤細胞对 X 綫照射的敏感性。不断地分析了大量將秋水仙鹼作为抗肿瘤药的专题实验与临床研究工作,只不过表明,根据大量的研究材料,該药最大的缺点为其高度毒性,它伴有不良的副作用,安全范围小,并且对肿瘤过程沒有特殊影响。虽然不論应用秋水仙鹼于动物实验或临床都得到了良好結果,可是仍然促使人們去寻求具有有絲核分裂

毒性的新葯，它們應該优于秋水仙鹼的是毒性極低而對腫瘤的療效更好，要緊的是，至少它們的抗有絲分裂作用不比秋水仙鹼遜色而它們的毒性較小。

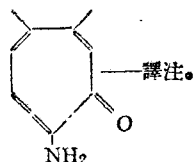
曾經做過不少嘗試，在結構與秋水仙鹼近似的化合物中尋找這樣的葯物。例如，Lettre 及其同事們，合成了 60 種以上類似的化合物，成功地發現三種物質，具有比秋水仙鹼更強的抗有絲分裂作用（這些物質未被定名）。在後來的文獻中還指出很多抗有絲核分裂作用勝過秋水仙鹼的物質。屬於這些物質的有 N- 甲基秋水仙酰胺<sup>①</sup> 與秋水仙酰胺<sup>②</sup> (Lettre, Krapp 與 Ochsenstätter, 1950; Malinsky 與 Lang, 1951)，不過它們全都毒性極大不適於治療應用。被指出，在大多數情況甚至只稍稍改動了秋水仙鹼的分子就使其失去生物學活性，並且通常毒性小的化合物其特點是抗有絲分裂作用也弱 (Fleischmann 與 Ulliyot, 1950)。在秋水仙鹼的很多合成同類物中，現在進行動物實驗和臨床研究的只有乙氨基去甲秋水仙鹼。Cramer 與 Broderick (1944) 應用其軟膏劑治療皮膚癌還是有所成就的。

為了想以其他毒性較小，效力較大的制劑來代替有毒的秋水仙鹼，曾經試驗了很多其他生物鹼的抗有絲分裂活性 (Lettre 與 Albrecht, 1951, 等)。發現其中有些稍具有絲核分裂毒性 (那可汀，白屈菜鹼等等)，可是它們對腫瘤的生長沒有影響。

研究者在秋水仙鹼的合成同類物中以及其他結構的生物鹼中尋找比秋水仙鹼效力大毒性小的制劑所遭的失敗，促使他們另找新的途徑來解決這個問題。與此同時不可忽視尋求秋水仙鹼有絲核分裂毒作用的協同葯之嘗試 (Lettre 等 1950—1951)。從以下的理論前提出發，就是，細胞分裂的器官 (有牽引力的梭形綫) 具有肌纖維的共同性質 (收縮性)，曾將秋水仙鹼和很多肌毒同時應

① 原著德文名為 N-Methylcolchicamid——譯注。

② 原著法文名為 Amide de colchicine 結構特點為



用。发现,引起肌紧张症的紫堇鹼<sup>①</sup>,大大地加强秋水仙鹼对細胞的有絲核分裂毒作用(Lettré, Lettré 与 Pflanz, 1950)。这一事实并由紫堇鹼与秋水仙鹼在临床上协同应用的成功而証实(Hirsch, 1951)。进一步研究发现很多其他的生物鹼(甲基球冠鹼<sup>②</sup>, 黃色海罌粟鹼<sup>③</sup>, 小藥鹼, 罌粟鹼, 蒂巴因等等),它們与紫堇鹼相似,都能加强由于用了秋水仙鹼而产生的有絲核分裂毒作用。

使秋水仙鹼疗效增强,而毒性减小的其他試驗虽然成功不大,但不能中断。我們认为必須強調指出,很多对秋水仙鹼及其同类物的专题研究——利用它們来对恶性肿瘤进行化学治疗,这个方向是建筑在一般已証实了可靠性的理論基础上的。甚至发表过这样的論点,差不多所有現在用来治疗癌肿的葯物(氮芥类, 次乙亚胺衍生物类等等),它們的疗效在不同程度上是与它們的有絲核分裂毒性有关的(Dustin, 1950)。誠然,这些葯物中的大多数的获得乃是由于它們对机体的作用与离子化放射作用有相似之处,称之为放射样毒物(Радиомимитические яды),与真正的有絲核分裂毒不同者,是它們对进入正常有絲分裂前处于間期的細胞起作用。

总而言之,在秋水仙鹼类中寻找新的化合物,它們有比致死量低得多的适当的抗有絲核分裂剂量,这是完全合理的。

对于有絲核分裂毒物以及利用它們作为治癌葯物的兴趣近来不仅沒有减弱,反而大大地增长,这是因为在此类中发现了新的物质。

1950年,在 С. Орджоникидзе 全苏化学制葯科学研究所(ВНИХФИ)中, В. В. Киселев 和 Г. П. Меньшиков 从光輝秋水仙(*Colchicum liparochiads* G. Wornow)以及华丽秋水仙(*Colchicum speciosum* steven)內提出了新的生物鹼并以秋水仙胺(Колхамин)的名称叙述于化学文献中。在同年国外的刊物上,出现了从秋水仙(*Colchicum autumnale* L.)中获得八种生物鹼中的 F 物质的报导,按照它的化学以及理化常数是秋水仙胺相似的

① Bulbocapnine 含于国外所产延胡索中之生物鹼——譯注。

② Corydine 亦含于国外所产延胡索中——譯注。

③ Glaucine 含于罌粟科植物 *Glaucium luteum* 中之生物鹼——譯注。

(Santavy, 1950; Santavy, Lang, Malinsky, 1950)。后来发现, F 物质(Демеколцин)<sup>①</sup> 与秋水仙胺都是 N-甲基去乙酰基秋水仙碱(结构式见 20 和 26 页)(B. B. Киселев, 1954)。

1950—1951 年, 在 ВНИИХФИ 的肿瘤化疗实验室中, Л. В. Белецкая 在 Е. М. Вермель 的指导下进行了实验研究, 曾确定, 新的生物碱秋水仙胺与秋水仙碱相似, 有高度的抗有丝分裂作用, 不同的是毒性很小, 而对于动物某些接种性肿瘤的生长, 表现了显著的抗肿瘤作用。所得资料允许推荐此制剂以“阿马因”(Оманин)的名称用于临床试验。

在后来 Л. Н. Филитис, А. А. Грушина 和 И. М. Шарпов 的实验研究结果中曾证实了 Л. В. Белецкая 关于秋水仙胺的抗有丝分裂活性的观察。同时指出, 此药的抗有丝分裂作用在导入后比秋水仙碱出现的快得多, 而持续的时间短。在阿马因的更广泛的动物试验中, 发现了几个它在抗肿瘤作用方面的新因素(Л. Н. Филитис)。首先确定了阿马因只有在注入最大耐受量时才能对动物肿瘤的生长起抑制作用, 这种剂量在大多数情况伴有全身中毒现象的发生, 这当然大大地限制了它作为药物来应用, 同时在实验中看到它对大鼠与小白鼠接种性肿瘤的疗效以皮下注射为最好, 实际上静脉注射同样的剂量在大多数实验中对肿瘤的生长是不发生抑制作用的。还有趣地发现了这样的事实, 就是在实验中看到, 阿马因对肿瘤的抑制作用在春夏时期最明显, 而在秋季与冬季, 制剂的抗肿瘤作用表现得弱或者完全消失。后一种情况大概可以解释为, 动物某些接种性肿瘤的生长在春夏显然较秋冬快。因为生长很快的肿瘤其特点是肿瘤组织剧烈增生, 可以推测, 阿马因对肿瘤的良好疗效是取决于它的抗有丝核分裂性质。关于这一点也在有关秋水仙碱的文献资料中得到证明, 文献指出, 制剂对生长迅速的动物肿瘤疗效更明显。由于问题的复杂性, 我们远远不能将有丝核分裂毒(包括阿马因)对肿瘤的作用机制仅仅归之于它们对真性瘤细胞有丝分裂的抑制作用, 而否认了机体的防御力。尽管我们认为应该强调, 这些药物对肿瘤过程的治疗作

<sup>①</sup> Демеколцин —— 德文名为 Demecolcin —— 译注。

用中,抗有絲核分裂效果起着一定的,在很多情況下可以說是決定性的作用。

阿馬因臨床試驗中當局部應用其 1, 0.5, 0.25 和 0.1% 的軟膏時,証實治療第一、二期皮膚癌有良效,所述結果引証自 E. M. Вермель 和 И. Т. Краморенко, А. Х. Мовсисян, К. А. Павлов 和 М. А. Зив, К. Ш. Кочкарева 等人的研究工作。研究者們一致指出,這種方法(阿馬因療法)與其他治療皮膚癌的有效方法(X 綫療法,放射療法等)相比,對於我國任何醫療站都簡單易行,不要裝置特殊設備(X 綫治療機,放射束治療機等等)。阿馬因軟膏治療後,在原来的腫瘤部位形成柔軟的疤痕,這顯示它有美容的優點。在臨床試驗過程中同時也發現,應用 1% 阿馬因軟膏在個別病例可以引起全身中毒現象,表現為白血球減少症之發展,胃腸道功能障礙等等(E. M. Вермель 和 И. Т. Краморенко, А. Х. Мовсисян)。可是,正如 К. Ш. Кочкарева, К. А. Павлов 與 М. А. Зив, А. Х. Мовсисян 等人的研究所證明,按照指示中推薦的劑量應用 0.5% 阿馬因軟膏不會引起任何副作用。

在阿馬因軟膏的家兔實驗研究中(Л. Н. Филитис, А. А. Грушина),明顯地指出,一定濃度和劑量的軟膏劑,通過完整皮膚進入體內,不僅引起局部炎性反應,還造成全身中毒,結果常致死亡。這說明,用阿馬因軟膏來治療應該十分謹慎,嚴格地遵照推薦劑量,並注意患者的全身狀況。尤其要注意外周血液,只要白血球(特別是顆粒性白血球)的含量稍有減少的趨向,就可以當作藥物對患者機體全身毒性作用的早期徵兆。

外國的學者們(Moeschlin, Meyer 與 Lichtman, 1954; Schär, Loustalot 與 Gross 1954; 等)也對 N-甲基去乙酰基秋水仙鹼(Демеколцин, 阿馬因)進行了全面的研究。肯定了它與秋水仙鹼相比,具有高度的抗有絲核分裂作用而毒性較小。在 Демеколцин 的極稀薄的溶液中( $1:10^{-7}$ — $1:10^{-8}$ )對玻璃皿內培養的組織(Schär, Loustalot 與 Gross, 1954; Santavy, Lang 與 Malinsky, 1950),呈現與秋水仙鹼相似的抗有絲核分裂作用。Демеколцин 與秋水仙鹼相似,不論對正常組織或是腫瘤組織都產生同樣程度的

抗有絲分裂作用。Schär等(1954)发现,不同的肿瘤对Демеколцин的作用有不同的个体感受性。在 Moeschlin, Meyer 和 Lichtman (1953)的工作中收集了 Демеколцин 对人的很多恶性肿瘤的治疗结果,并指出对于慢性骨髓性白血病的疗效。在该药的影响下,血象开始正常化,全身状况改善并使脾脏大大缩小。指出了 Демеколцин 对颗粒性白血球生成的选择性作用。

因此,由各种秋水仙中提出的,称之为秋水仙胺(Демеколцин, 阿马因)的新生物碱 N-甲基去乙酰基秋水仙碱,其胜过秋水仙碱处乃是毒性小,而抗肿瘤作用更为明显。阿马因,和秋水仙碱一样,是小量即能抑制细胞分裂于中期的物质,亦即有絲核分裂毒。

既然将有絲核分裂毒应用于恶性肿瘤化学治疗主要是因为它们能阻断有絲分裂,那么就引起这样的问题,这些属于有絲核分裂毒的药物究竟起了怎样的抗肿瘤作用呢?我们认为,在抗肿瘤作用中主要的因素是制剂能直接阻断肿瘤细胞的有絲分裂于中期。而以后只有在应用一定的,足够高浓度的制剂时才能引起肿瘤死亡,这时不仅有对于细胞核分裂的作用,而且有对于间期细胞的细胞质的毒性作用。有絲核分裂毒,包括秋水仙胺与秋水仙碱,在玻璃皿内组织培养的条件下对细胞有絲分裂产生阻断作用,这时只可能是直接作用。因此得到结论,有絲核分裂毒与分裂的细胞以及处于静止期的细胞相接触,是呈现抗有絲分裂作用的主要条件之一。看来,在整体的条件下有絲核分裂毒对分裂细胞之直接作用是重要的,这当然会影响到象肿瘤这样强烈地增生着的组织的生长。关于制剂的抗有絲核分裂性质在疗效中的决定性意义,可以用阿马因软膏治疗皮肤癌的资料证明之。在肿瘤上局部涂用有絲核分裂毒的软膏剂,可在病灶部位造成高浓度,这是药物对肿瘤组织呈现有絲核分裂毒以及细胞毒作用所必要的。A. X. Мовсисян (1954)应用阿马因软膏于患者的报道,提供了令人信服的证据,说明,在治疗皮肤癌时,软膏中药物的浓度具有即或不是决定性的,也是重要的意义。用1%与0.5%的阿马因软膏能获得完全而持久的治愈,0.25%的软膏对肿瘤产生弱的消退作用,而敷贴0.1%

的軟膏实际上是沒有疗效的(0.1%軟膏的研究材料总结自有关临床試驗的报告)。

用秋水仙鹼以及阿马因胃腸外給药来治疗恶性肿瘤的失败的尝试,其原因是不能用这种方法在病灶部亦即肿瘤中建立有效的濃度。机体的某些正常組織,对于药物的作用甚至比肿瘤表现的更敏感(Л. В. Белецкая),因此能损害机体,减弱其防御力。

因此,尽管阿马因对肿瘤过程的作用机制还远未闡明(这毕竟不是简单的),現在已經可以认为,制剂的抗有絲分裂作用对其疗效有直接影响已被証明了。

在有絲核分裂毒物中不断地寻找毒性小,效力高,治疗寬度大的抗癌药,促成了在这方面的所有上述的研究成果。

### 参 考 文 献

- Белецкая Л. В., Вопросы онкологии, 1954, в. 7, стр. 150.  
Киселев В. В., Меньшиков Г. П., Беэр А. А., Доклады Академии наук СССР, 1952, 87, 227.  
Киселев В. В., Меньшиков Г. П., Доклады Академии наук СССР, 1953, 88, 825.  
Киселев В. В., Доклады Академии наук СССР, 1954, 96, 527.  
Dustin P. Jr., Sang, 1950, 21, 297—330.  
Dixon V., Malden W., Journ. physiol., 1908, 37, 50—76.  
Lits F. J., Comp. rend. Soc. biol., 1934, 115, 1421—1423.  
Dustin A., Bull. Acad. méd. Belg., 1934, 14, 437, 502.  
Ludford R. I., Cancer res., 1946, 6, 89—101.  
Brues A. M., Journ. physiol., 1936, 86, 63—64.  
Brues A. M., Cohen A., Biochem. journ., 1936, 30, 1363—1368.  
Bucher O., Ztschr. Zellforsch., 1939, 29, 283—322.  
Brues A. M., Jackson E. B., Amer. journ. cancer, 1937, 30, 504—511.  
Dustin A., Nature, 1947, 159, 794—797.  
Paletta F. X., Cowdry E. V., Amer. journ. path., 1942, 18, 291—311.  
Peyron A., Lafay B., Kobozieff V., Bull. Assoc. franc. étude cancer, 1936, 25, 874—875.  
Lits F. I., Kirschbaum A., Strong L. C., Proc. Soc. exp. biol. med., 1938, 38, 555—557; Amer. journ. cancer, 1938,

- 34, 196—213.
- Bernard J., Sang, 1939, 13, 434—437.
- Cramer H., Brodersen H., Dtsch. med. Wschr., 1944, 70, 489—496.
- Amoroso E. C., Nature, 1935, 135, 266, 267.
- Eichler P., Deutsche Gesundheitswes., 1947, 2, 351—353.
- Tehnant R. a. Liebow A. A., Journ. biol. med., 1940, 13, 39—49.
- Bloch-Frenkenthal L., Back A., Proc. Soc. exp. biol. med., 1951, 76, 105—109.
- Hirsch H., Dermat. Wschr., 1951, 123, 389—390.
- Lettré H., Krapp R., Ochsenschläger M. Ztschr. Krebsforsch., 1950, 57, 142—150.
- Lettré H., Lettré R., Pflanz C., Naturwissenschaften, 1950, 37, 378.
- Lettré H., Lettré R., Pflanz C., H. S. Ztschr. physiol. Chem., 1951, 287, 53—58; 150—157.
- Malinsky J., Lang B., Compt. rend. Soc. biol., 1951, 145, 609—616.
- Brues A. M., Marble B. B., Jackson E. B., Amer. journ. cancer, 1940, 38, 159—169.
- Clearkin P. A., Journ. pathol. bact., 1937, 44, 469—480.
- Guichard A., Brette R., Philippe L., Sang, 1940, 17, 247—249.
- Constantin P., Bearritz J., Rad. électrol., 1946, 9—10, 466.
- Santavy F., Lang B., Malinsky J., Arch. intern. pharmacodyn. therap., 1950, 84, 257—268.
- Lettré H., Chem. Ztg., 1943, 67, 52—53.
- Lettré H., Albrecht M., Ztschr. physiol. Chem., 1951, 287, 58—65.
- Santavy F., Pharm. acta Helv., 1950, 25, 248.
- Santavy F., Winkler R., Reichstein T., Helv. Chim. acta, 1953, 36, 1319.
- Moeschlin S., Meyer H. u. Lichtman A., Schweiz. Med. Wschr., 1953, 83, 990.
- Schär B., Loustalot P. u. Gross T., Klin. Wschr., 1954, 3/4, 49—57.
- Современные проблемы онкологии, Сборник рефератов и аннотаций иностранной литературы, серия А, в. III, 1949; в. XXVIII, 1952; в. 49, 1953.

## 秋水仙(Colchicum)

П. С. Массаретов, К. М. Маркова

С. Орджоникидзе 全苏化学制药科学研究所(ВНИХФИ)药用植物  
实验室

40种著名的秋水仙中,在苏联境内发现有12种。其中8种生长在高加索,2种发现于苏联的欧洲部分,2种在中亚细亚。

秋水仙(Colchicum)属于百合科(Liliaceae)。可分成两类,一类在春天开花结果,另一类在秋天开花后,生在球茎上的花的子房,越冬至翌春和叶子一同长出地面。种子成熟以后,地上部分枯死,植物以球茎状态经过明显的夏季休止期,仅于晚秋在地面上开花(瓣状花被)。

秋水仙绿色的地上部分有毒,因此它们生长于牧草地只有坏处。在秋水仙的绿色部分,特别是在球茎中含有早已发现的秋水仙碱。除了秋水仙碱,在某些种类的秋水仙中发现了一些新的生物碱,它们在 С. Орджоникидзе 全苏化学制药科学研究所(ВНИХФИ)被详细地研究着。

对秋水仙特别感到兴趣是从1937年开始的,那时曾发现秋水仙碱能够人为地引起植物细胞发生多倍染色体(Полиплоидия)<sup>①</sup>。对于秋水仙碱的兴趣和需要如此不断地增长,就有必要组织秋水仙碱的生产,这已经在阿德列尔(Адлер)附近实现了。

为了组织秋水仙碱的生产;全体工作人员(该生产部门的组织者)曾做了不少工作来研究和熟悉原料基地。包括在生产地区曾收集并移植了所能获得的一切秋水仙品种。

1948年,关于秋水仙碱的全部工作曾经中断。对秋水仙重新发生兴趣是和 ВНИХФИ 所进行的研究有关的。秋水仙中的生物碱,主要是秋水仙胺,在那里受到详尽的化学生物学的与临床的研究。因此,从秋水仙中制取各种生物碱的原料基地问题,现在又

<sup>①</sup> Polyploid, 有丝分裂时,由于梭形线形成受阻,染色体照样分裂,而细胞不能分裂,故发生此现象,并能遗传给后代——译注。