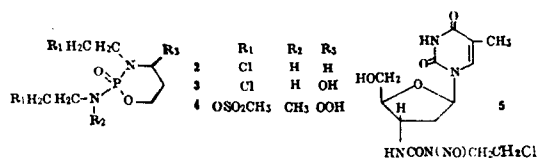
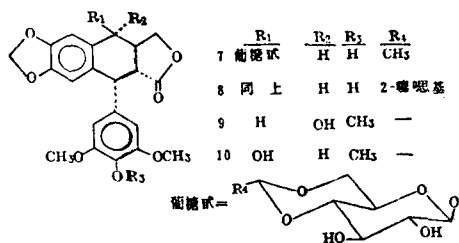


比,前者的烷基化作用强2倍,而氨基甲酰化活性相似,从初步的体内实验提示,核苷结构能增加亚硝脲的活性。CCNU在体内的抗肿瘤活性认为是通过肝脏酶作用后产生羟基化代谢物所致。环己烷环的选择性氧化可改变C₂、C₃和C₄羟基化代谢产物的比值,然而各种氙标记的类似物在小鼠TLX5淋巴瘤的活性均类似于CCNU。



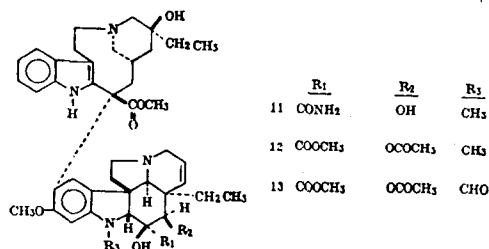
制备了含有 L-Leu-Gly-键的肽类氮芥化合物(6),经与肿瘤有关的胶原酶(Collagenase)断裂 L-Leu-Gly-肽键后,所得的 Gly-L-Pro-Gly-NH-C₆H₄-N(CH₂CH₂Cl)₂ 如预期那样对小鼠的毒性比化合物(6)大6倍,但对小鼠肉瘤S180J的活性却不满意。在小鼠肝匀浆也发现能产生同样的裂解,说明这种作用并非对肿瘤特异。从大量的氮芥化合物定量构-效关系的测定,发现水解速度与它们的毒性和抗L1210或P388白血病以及瓦克氏-256癌瘤的活性有关。从瓦克氏-256癌瘤要求较高的亲脂性的情况来看,提示实体瘤可能要求亲脂高的药物。天然产物及半合成药物

有强抑制细胞分裂作用的表鬼臼甲基甙VP-16,213(7)和表鬼臼噻吩甙VM-26(8),并不像甙元鬼臼毒素(9)及表鬼臼毒素(10)那样,后两者是微小管组合的抑制剂。

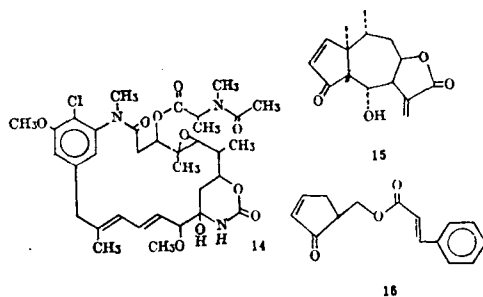


VP-16,213和VM-2在细胞S期或G₂期有效。许多临床试用表明,VP-16,213是治疗小细胞肺癌最有效药物之一。长春花碱酰胺 Vinde-sine, VDS (11),在多次I/II期的试用中主要

对白血病和淋巴瘤得到较好的结果。在动物肿瘤模型中VDS类似于长春新碱VCR,(12),而与长春花碱(VLB)(13)不同,但神经毒性比(12)小。腹腔注射VDS可抑制Ridgeway成骨肉瘤和Gardner淋巴肉瘤,而VLB对这些肿瘤不显示作用。

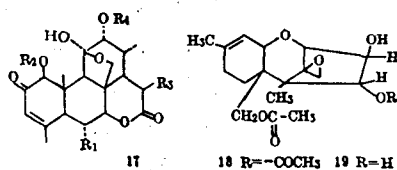


美登素(Maytansine, 14)抑止有丝分裂的作用比VCR强100倍,已进入I/II期评价。为了测定抗白血病作用与美登素分子中的C₃和C₉的结构关系,制备了4个新的C₃酯类和6个C₉醚类衍生物,发现C₃酯是抗P388白血病所必须,而酯的结构改变对活性无明显的影响。C₉醚衍生物没有游离羟基那样有效。为了测定堆心菊内酯(Helenalin, 15)的三环系统与细胞毒有关的部位,将α-亚甲基内酯顺二甲基乙烯二胺开环,

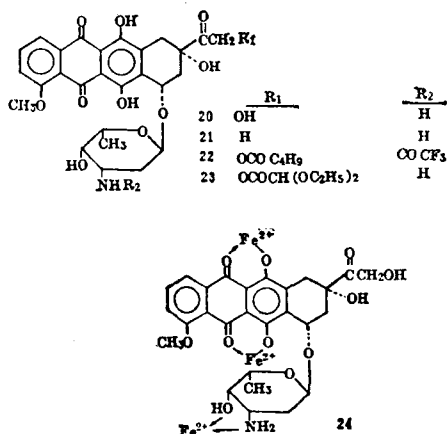


经Michael加成,形成内酰胺。这类结构中的游离羟基转变成肉桂酸酯,对瓦克氏256腹水瘤有效。相当于A环的羟甲基环戊烯酮的肉桂酸酯,或3,4,5-三甲氧基苯甲酸酯,亦对瓦克氏256腹水瘤有活性。苦木苦味素类(Quassinoids)(17)分子中的甲氧桥及C₁和C₁₂羟基为生物活性所必需。当蛇形菌素(Anguidine)(18)分子中C₄-乙酸乙酯用温和的碱水解成15-乙酰氧基-蕈草醇(19)后化疗指数增加,在P388淋巴

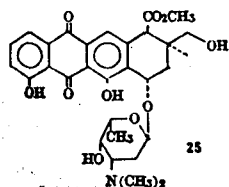
性白血病试验中,当剂量为 $0.2 \sim 0.4 \text{ mg/kg} \times 9$ 天时, $T/C > 200$, 比最大耐受量小 $2 \sim 4$ 倍。



蒽环化合物



蒽环化合物 N-三氟乙酰阿霉素-14-戊酸盐 (AD-32) (22) 与阿霉素 (ADR) (20) 及柔红霉素 (DNR) 不同, 并不嵌入 DNA, 因而其细胞毒性应具有不同的机制。与 ADR 比较, AD-32 腹腔注射 $40 \sim 60 \text{ mg/kg}$ 时, 治愈率提高到 90%, 且无早期死亡。ADR 4 mg/kg 时可延长生命, 但仅偶有存活期超过 60 天者。给 BDF 小鼠 AD-32 腹腔注射 $20 \sim 90 \text{ mg/kg}$ 连续 4 天, 60 天后没有药物诱发的死亡, 而单剂量腹腔注射 20 mg/kg 阿霉素可发生 100% 致死 (平均生存期间为 9 天)。红比霉素的 14-二乙氧基乙酰氧基衍生物 Rp33921 (23) 对 L1210 的抑制作用优于 ADR, 治疗指数增加 2 倍多。4-去甲氧基

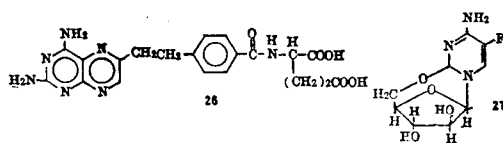


-阿霉素和 4-去甲氧基-4'-表阿霉素对 L1210, P388 以及 Gross 白血病比 ADR 强 10 倍。据

报道, ADR 的心脏毒性与其抑制心脏 Na-K 依赖的 ATP 酶和细胞离子转运的能力有关, 钙可逆转这种现象。由此假设 ADR 螯合物可能无心脏毒性, 在实验动物中三铁螯合物 Quelamycin (24) 保持抗肿瘤活性, 同时对血液和心脏毒性都较低。在临床第 I 期试用中, 剂量为 $125 \sim 175 \text{ mg/m}^2$ 时, (24) 对支气管癌和 ADR 耐药的成骨癌有客观疗效。但在不同的动物系中, 却发现急性铁中毒和心脏毒性。DNR 的 4-羟基衍生物卡美诺霉素对心脏毒性比 ADR 低, 对小鼠 L1210 白血病与环磷酰胺有很强的协同作用。合并用药生命延长率比对照组长 $66 \sim 331\%$ 。而单独用药时均不能使动物生命延长率大于 116。ADR 和 DNR 的 C₁₃ 去氧类似物的效应与母体相似。这些具有较低的心脏毒性类似物, 其结构类似于 aklavin (25)。在 DNR 的 C₁₃-苄醇衍生物中苄醇部分的芳香取代基存在构-效定量关系, 随亲脂性增加心脏毒性降低。

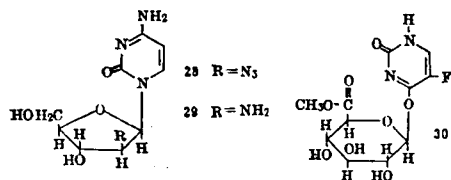
嘌呤, 嘧啶和叶酸拮抗剂

用大剂量甲氨蝶呤 (MTX) 后随用甲酰四氢叶酸解救已广泛应用于各种肿瘤治疗。最近报道采用胸腺嘧啶脱氧核苷 (TdR) 作为高剂量 MTX 的解救剂。TdR 既在 MTX 治疗中有用, 且还可与其他嘧啶核苷一起增加 5-氟尿嘧啶 (FU) 对抗晚期 CD8F1 小鼠乳腺癌的活性。最有效的合并用药比单用 FU 时抑制率大 70%, 且 TdR 能逆转 FU 治疗小鼠 L1210 白血病时产生的骨髓毒性。在第 I 期临床试用中, FU 与 TdR 合并用药提高 FU 的化疗指数。新的叶酸类似物 10-去氮杂氨蝶呤 (26) 比 MTX 抗



瘤谱广, 等剂量时 (26) 和 MTX 延长 L1210 白血病小鼠的存活期分别为 171.2% 和 149.8%, 艾氏腹水癌 64% 和 20.9%, 对肉瘤 180 为 159.6% 和 64%。脱水阿糖-5-氟胞嘧啶核苷 (27)

每周静脉注射一次 33~40mg/kg 具有明显的抗肿瘤作用。在 17 例胃和胰腺癌患者中, 9 例有效。1, 3 双-(2-四氢呋喃)-5-氟尿嘧啶(Thf₂-FU) 对小鼠的毒性比呋氟尿嘧啶 (FT-207, Thf-FU) 和 Fu 小, LD₅₀ 比后两者大 3 倍。Thf₂-Fu 在体内缓慢水解生成 FU, 口服 0.15~0.45mM/kg 时, 对艾氏和 AH-130 肝癌, 肉瘤 180, 吉田肉瘤和瓦克氏 256 癌肉瘤等均具有明显的抗瘤活性。在 FU 的 C₁ 烷基氨基甲酰衍生物系列中最有效的是 1-叔丁基氨基甲酰化合物, 它的 ILS₃₀ 为 8.4mg/kg。在移植肿瘤 24



小时后, 每天给与胞嘧啶衍生物cytarazid(28)和 cytaramin(29)40 和 75mg/kg 连续 2 天可使 L1210 白血病小鼠存活期 > 120 天。此疗效部分归因于(28)和(29)对脱氨酶不敏感, 而在相似条件下阿糖胞苷则转变为无活性的尿嘧啶阿糖苷。若同时腹腔注射葡萄糖 5000mg/kg 和静脉注射 1-(5-氟-1H-2-氧代嘧啶-4)-β-D-吡喃葡萄糖甲酯(FU-O-G; 30)400mg/kg 可使 L1210 小鼠的生命延长率从单用 FU-O-G 的 20% 提高到 63%, 这种增强作用是由于葡萄糖降低肿瘤组织中的 pH, 继而增加组织中 pH 依赖性 β-葡萄糖醛酸酶的活性所致。

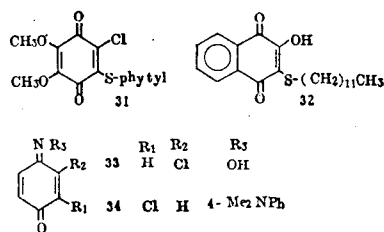
金属络合物

临床上继续推广使用无机络合物顺-氯铂(II)(DDP)。另有证据表明, DDP 的作用机制是其氯离子或其他携带的配体被体内的鸟嘌呤碱基产生亲核置换。比较了顺式、反式-d 型和反式-l 型-1, 2-二氨基环己烷(dach)铂复合物在各种肿瘤系统中的活性。结果发现, 离子基团和几何形状对 dach 的活性有重要的关系。其它金属络合物 dach 草酰顺-铂对小鼠肉瘤 180 最为有效 (ED₅₀0.72mg/kg), 指疗指数 14~42。双-1, 5 环辛二烯二氯二铈, 乙酰丙酮

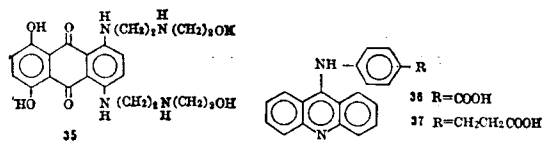
酸降冰片二烯铈和乙酰丙酮酸 1, 5-环辛二烯铈(Iracac COD)在约 1/4 的毒性剂量时可治愈艾氏腹水癌小鼠。6-巯基嘌呤和硫代鸟嘌呤与铂和铈的络合物在同样条件下活性比母体嘌呤低。硝酸铈在动物肿瘤中有活性且无骨髓抑制作用。在初期临床试用中, 对何杰金氏病, 淋巴瘤, 卵巢癌和成骨肉瘤等都有缓解作用。

其他合成药物

一系列辅酶 Q10 的抗代谢物抑制人体肿瘤细胞株 4265 和 K562, 其植烷类似物(31)对大

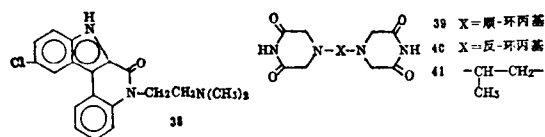


鼠瓦克癌肉瘤 T/C% 为 923%, 并发现其抗肿瘤活性与抑制琥珀酸氧化酶与 NADH 氧化酶的活力有关。2-烷基巯基-1, 4-萘醌类中, 2-羟基-3-十二烷基类似物(32)最有效。含氮的辅酶 Q 衍生物中, 用脲 (33) 20mg/kg 和亚胺 (34) 90mg/kg 时, 对肉瘤 180% T/C 分别为 304 和 256。9, 10 蒽双酮(35)具有强的抗 P388 白血病和 B-16 黑色素瘤作用。关于 9-苯胺吡啶类中, 苯胺取代基必需是对位的才有抗肿瘤作用。对 L1210 白血病作用最强的是羧基化合物(36)和羧乙基化合物(37), 其活性与逆向层析的 R_m 值相关。

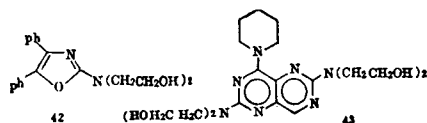


关于吡啶类与其他嵌入基团相接的双嵌入剂中, 最有效的为多聚亚甲基连接的双吡啶化合物。它对 P388 和 L1210 白血病的体内和体外的活性无相关性, 但与刀豆素-A 处理的肉瘤 180 细胞的凝集速率呈反相关性。羟基脲和环磷酸胺与铂络合物如草酰顺-dach-铂合并应用, 对治疗 L1210 白血病有协同作用。由于羟基脲

的作用,总治愈率由11%增加到53%。在一系列羟基脲结构类似物酰胺中,氨基甲脒(Formamidoxime), α -氨基乙脒(Acetamidoxime)和2-二氨基乙脒(Aminoacetamidoxime)对L1210和P388白血病最有效。吡啶唑啉(38)对L1210白血病无效,但有抗小鼠艾氏癌和肉瘤180的作用。在大鼠和小鼠肿瘤模型中比较了几种有关化合物,其中以S-乙基氨基甲酰类似物的活性最高。顺式的二氧嘧啶衍生物(39)对叙利亚田鼠肺腺癌的肺转移的抑制作用能力比反式(40)作用强。但ICRF-159(41)却促进转移。



关于前列腺素(PGs)和它们对肿瘤生长影响的报道越来越多。抑制PG生物合成的阿司匹林和消炎痛能抑制3-甲基胆蒽诱发的纤维肉瘤的生长。另一个抑制剂flurbiprofen能增强苯丁酸氮芥对耐药株瓦克肉瘤的活性,在小鼠WHT-NC肿瘤可观察到有降低生长和合成PGs的能力以及增加MTX和局部放疗的效果。由于发现PG的生物合成抑制剂可增强天然的以及依赖细胞传递的抗体对肿瘤细胞株T₂₄及HCV₂₉的细胞毒性作用,这就为肿瘤可通过PG产生的阻止细胞免疫反应的作用机制提供了证据。肿瘤细胞产生PGs的另一个可能作用是影响血小板凝集,后者对促进肿瘤细胞转移有关。两个血小板凝集抑制剂ditazol(42)和RA-233(43)分别显示可降低Lewis肺癌

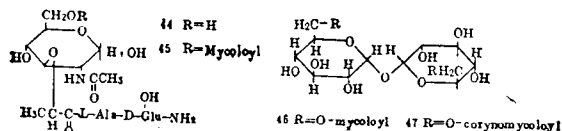


和艾氏癌转移。甚至小棒状杆菌也能引起血小板减少,此事实与其抗转移作用有关。从大量芳基-3,3-二烷基-三氮烯类化合物的抗肿瘤活性及其毒性两者近于平行的定量构-效关系,可

以认为提高疗效亦将增加毒性。

免疫治疗剂

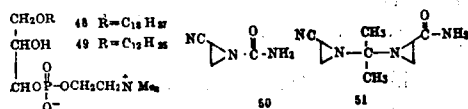
近年来关于肿瘤免疫治疗、各种实验模型、免疫调节的理论和免疫调节剂等的综述较多。卡芥苗治疗L₂C豚鼠白血病可使动物寿命延长66%。对大鼠乳腺癌(13762A)用小棒状杆菌肿瘤内给药治疗,可使肿瘤缩小和局部淋巴结转移破坏。临床报道,小棒状杆菌可明显延长第Ⅲ期肺癌患者的生命,对第Ⅲ期恶性黑色素瘤患者,又可增强甲基CCNU的疗效并降低骨髓毒性。研究了各种微生物的纯细胞壁和细胞壁的提取物,如牛结核分枝杆菌(*Mycobacterium bovis*)细胞壁可使豚鼠肝癌肿瘤消退80%。香菇(*Lentinus edodes*)和采绒革盖菌(云芝)(*Coriolus versicolor*)的提取物KS-2和PS-K以及溶血性链球菌Su的OK-432和Norcardia的细胞壁制剂均有抗肿瘤活性。合成了(Muramyl dipeptide, MDP, 44)*为具有佐剂活性的细胞壁最小碎片,它的各种6-氧-酰基衍生物有类似于母体化合物的辅助活性,但无抗肿瘤作用。但衍生物(45)却可抑制小鼠



Meth-A诱发的纤维肉瘤的生长。索因子(Cord Factor)(46), 6, 6'-二霉菌酸酯海藻糖(P3)及较低同系物海藻糖(6, 6'-dicorynomycolate)(47)与糖脂合并于瘤内给药,可使带瘤株-10的变种-2豚鼠的肿瘤及转移灶消退,同时产生对肿瘤再接种的特异免疫性。干扰素的抗肿瘤作用和作用机制已重新引起兴趣,并已有许多综述。溶血卵磷脂(Lysolecithin)的乙基醚类似物(48和49),从肿瘤接种前7天到接种后2天,一次腹腔注射可抑制小鼠腹水癌、Meth-A、艾氏和肉瘤180J肿瘤的生长,此作用可用药物激活巨噬细胞来解释。新类型的免疫调节剂2-氨基-氮丙啶类(50和51)具有增加大鼠和小

*编者按:参见本刊6(1):19,1979

鼠周围淋巴细胞的数目和致有丝分裂反应，以



及增加对各种移植性肿瘤的排斥。

药物的运送*

脂质体包封使药物毒性降低的作用机制和药物代谢动力学已有综述报道。MTX 包封在脂质囊可促进体外肿瘤细胞对药物吸收，并使带 P1798 淋巴瘤小鼠的肿瘤缩小 80%，而这种肿瘤对同样剂量的游离 MTX 呈耐药。用磷脂酰胆碱包封 CCNU，可克服其水混悬液的不稳定性，且增加药物的作用时间。为使药物导向

靶部位可将药物与载体结合，如 DDP 与 DNA 或聚乳酸酯，柔红霉素与葡聚糖，以及丝裂霉素与琼脂糖结合。

抗致癌剂

维生素 A 酰乙胺的三甲基甲氧基苯基类似物 (Ro-11-1430) 可以降低 C3H 小鼠胚胎成纤维细胞在培养中被放射诱发的变异。维生素 A 类也可抑制小鼠肉瘤病毒-转化细胞产生的肉瘤生长因子所引起的转化。维生素 A 类作用机制的研究显示它具有促进细胞脂质脱酰基的作用和对抗鸟氨酸脱羧酶的作用。在低剂量 25~300 μg/小鼠/天时，维生素 A 酸对同种异体瘤细胞能诱发细胞介导的细胞毒作用。

[Ann Repts Med Chem, Vol 14, p 132, ed. Hess H-J, Acad Press, 1979 张礼和、高由松节译 黄量校]