

第五章 植物及中草药抗癌药

第一节 概述

无产阶级文化大革命以来，广大的工农兵及革命医务人员，发掘祖国医学遗产及民间经验，在寻找植物及中草药抗癌药物方面做了大量工作，找到了不少可喜的苗头。如从山东民间治疗皮肤癌的经验中找到了农吉利，并已分离出有效的野百合硷。农吉利、莪术、天南星等以局部应用为主，治疗宫颈癌有效。发现秋水仙硷对乳腺癌的疗效很好。对于长春花硷类、喜树硷及三尖杉酯硷类等都已在国内找到植物资源，进行研究，生产及临床应用。动物性中药斑蝥制剂用于肝癌也有一定的疗效。

但是，植物药物有广术的资源，尽管经过了广泛的研究，尤其在近 20 年来进行了大量的筛选，但直到现在真正推荐到临床，供应广泛应用的药物为数尚不多。在国外，据 1971 年美国肿瘤化学治疗中心收集世界各地植物无目标地进行筛选，已研究了高等植物 282 科，约 48000 个提取物；低等植物 99 科，约 1000 个提取物，其中约 160 科的提取物有活性，从 59 科中分离出活性物质的结晶。美国以盲目筛选为主，粗制剂筛选有一定活性，即进行有效成分的分离，测定结构，甚至人工合成，其化学工作进行得较多，药理工作尤其临床试用方面赶不上，至今供临床应用者极少。在我国研究中草药有数千年的历史，群众的宝贵经验，不无依赖盲目筛选，今后对这个寻找抗癌药物很有希望的领域，必须努力发掘，对现有苗头的更应加以提高。

因为植物抗癌药资源广阔，而经过深入研究的较少，植物的亲缘关系对于探索新药有一定的意义，故尽管有些药物的作用原理已经明确，但不拟按作用环节插入上述各章，仍将各种抗癌植物药作为独立的一章叙述。

从现有的有效成分上，还未能找出化学结构与抗癌作用关系的规律性，但有炔化作用的内酯环及乙环氧结构可出现于某

些化合物中，且与其抗癌活性可有一定的关系，含内酯环的成分有：

一、生物硷类：如喜树硷、野百合硷、美登木素等，

二、萜 内：如苦高地胆内酯，斑鸠菊内酯，雷公藤内酯，
鸦胆内酯类等。

三、水聚酚类：如鬼臼毒素类。

四、强心甙元类：如嚏草根甙元、韦他佛甙等。

五、酸 类：如黑胡桃中所含的鞣花酸。

含乙环氧结构的则有：美登木素、苦地胆内酯类、圆叶洋
兰内酯、韦他佛甙、雷公藤内酯，特别是巴豆环己双环氧等。
下表列出一些科属的植物提出抗癌有效成分的例子，后述多萜
类的抗癌研究。

表 5—1 一些抗癌植物的成分及作用

成分	科	种 属	有效成分	抗 癌 作 用
生 物 碱	夹竹桃科	长春花 (<i>Vinca rosea</i>)	长春硷 (Vinblastin VLB)	详下文
		莫氏玫瑰树 (<i>Ochrosia moorei</i>) 及 <i>O. elliptica</i> 等	玫瑰树硷 (Ellipticine) 及 <i>Olivacine</i> 等 有吲哚联异喹 啉结构	S-180, Ca 755 L1210 P-388 等 10 株有效 抑制人胚胎纤维母细 胞 DNA 合成，亦抑制 RNA 及蛋白质合成。 口服活性高。
萜 类	萝藦科	密花娃儿藤 (<i>Tylophora crebiflora</i>) 娃儿藤 (<i>T. dalzellii</i>) 印度娃儿藤 (<i>T. indica</i>)	密花娃儿藤硷 (<i>Tylacrebrine</i>)	小鼠白血病 L1210 及 P-388 生命延 长率分别为 51% 及 70%；Ca 755 及大 鼠淋巴瘤 (Murphy's tumor) 抑 制率 79~80%，临床试用 有不可逆性神经毒性而不用。
		鬼骨藤 (通光散, <i>Wattakaka vobulili</i>)	未 定	试用于消化道癌口服有效。

生 物 类	卫矛科	齿叶美登木 Maytanus Serrata (即叶美木 M. ovatus) M. buchananii	美登木素 (Maytansine) 还有: Maytanp ne, Maytanbutine, Maytanvaline 均大环结构	对鼻咽癌KB细胞培养ED ₅₀ × 10 ⁻⁴ ~10 ⁻⁶ 体内对P388有效(22-20微克/公斤 均有效, 剂量幅度大)。对S-180, 肺癌(Lewis), 黑色素癌B-16 白色病L1210及大鼠W-256均有 效(药学分册1975, 234页)
		另 Colubrina texensis (鹿李 科)	Colubrinol 为同类物	对 P388 在 20 微克/公斤, 生命 延长 100%
		塞内加尔美登木 (M. senegalensis)	非美登木素: 卫矛醇	卫矛醇有弱抗癌作用
		虎克美登木 (M. hookeri)	未 定	研究中
		南蛇藤 (Celastrus articedatus)	未 定	研究中
粗榧科 (属裸子 植物)	三尖杉 (Cephalotaxas fortunei)	三尖杉酯砜 (Harringtonine)	详下文	
	海南粗榧(红壳松 C. hainanensis) 中国粗榧(C. si- nensis)	高三尖杉酯砜 (Homoharringtonine) 异三尖杉酯砜 (Isoharrington- nine) 去氧三尖杉酯砜 (Deoxyharrin- gtonine)		
豆 科	农吉利(Crotalaria sessifolia)	野百合砜 (Monocrotaline)	详下文	
蝶形花科	大叶猪屎豆(Cassa- mima)美丽猪屎豆 (C. Spectabilis)	美丽猪屎豆砜 (Spectabiline) 均双萜吡咯啉类		

	山豆根(<i>Euchresla japoni. 3</i>) 苦参(<i>Sophora flavescens</i>)	氧化苦参硷 (<i>Oxymatrine</i>) 苦参硷 (<i>Matrine</i>)	苦参硷抑制艾氏腹水癌生长, 氧化苦参硷抑制S-180, 治疗指数比丝裂霉素大7-8倍, 对宫颈癌、胃癌、肝癌、胆中癌等试用有效。
百合科	秋水仙(<i>Colchicum autumnale</i>), 丽江山慈姑(<i>Iphigenia indica</i>)	秋水仙硷 (<i>Colchicine</i>) 及其衍化物	详下文
防己科	水防己 (<i>Cocculus sp.</i>)	汉防己硷 (<i>Tetrandrine</i>) 属双苄基异喹啉类	对KB细胞有抑作用, 对W-256抑制率78%, 治疗指数2
珙桐科	喜树(<i>Camptotheca acuminata</i>) 紫树 (<i>Nyssa javanica</i>)	喜树硷类 (<i>Camptothecin</i>)	详下文 研究中
毛茛科	紫唐松草 (<i>Thalictrum dasycarpum</i>)	唐松草硷 (<i>Thalicarpine</i>) 属双苄基异喹啉类	W-256抑制率90%, 治疗指数4, 小鼠Lewis肺癌抑制率74%, 体外对KB细胞有效
茜草科	吐根 (<i>Cephaelis ipecacuanha</i>)	吐根硷(<i>Emetine</i>) 属异喹啉类	腹腔注射能延长吉田腹水内癌, L1210, P-388, 动物生命。抑制S-37及黑瘤B16的生长, 临床试用19例中5例有缓解, (肺癌、膀胱癌等)(<i>Cancer</i> 27: 835)
		去氢吐根硷	对粒细胞白血病, 恶性淋巴瘤, 结肠膀胱癌, 舌癌试用有效。 (<i>J Trop Med Hyg</i> 72: 287)
芸香科	鲍氏山油柑 (<i>Acronychia baueri</i>)	山油柑硷 (<i>Acronycine</i>) 属吡啶酮类	对浆细胞瘤X-5563, 粒性白血病C1495瘤115(<i>Shionogi</i>)抑制率较高, 17种瘤株中12种有效, 口服及皮下给药均有效, 已开始

生		降真香 (<i>A. Pedunculata</i>) 贡甲		临床试用,加PVP沉淀,活性提高。(Pharmacognosy & Phytochem. 1971. P166)
茄科	三深裂茄 (<i>Solanum tripartum</i>)	三深裂茄硷宁(<i>Solanum tripartum</i>) 三深裂茄硷亭(<i>Solanum tripartum</i>) 均直链酰胺类		W-256抑制率70-85% 治疗指数不高
龙葵 (<i>S. nigrum</i>)	龙葵硷			国内研究实验上抗癌有效,有肝脏毒性。
白英 (<i>S. dulcamara</i>)	β -白英硷甙 (β -Solamarine)			对S-180, W-256有抑制作用
苦茄(蜀羊泉)				
卫矛科	雷公藤(<i>Tripterygium wilfordii</i>)	雷公藤内酯(<i>Triptolite</i>) 雷公藤=醇内酯 (<i>Triptodiolide</i>) 均属二萜三环氧		对KB细胞培养 $ED_{50} \times 10^{-3} \sim 10^{-4}$ 微克/毫升及L1210有效 (100 微克/公斤)(Fed proc 33:2288)
菊科	苦地胆草 (<i>Elephantopus scaber</i>)	倍半萜内酯类: 苦地胆内酯 (<i>Elephantin</i>) 苦地胆内酯(<i>Elephantin</i>)等		W-256抑制率70-78% 白血病P388生命延长71% L1210 有效 此类均有细胞毒作用但治疗指数不高。
斑鸠菊 (<i>Vernonia hymenolepsis</i>)	斑鸠菊内酯 (<i>Vernolepin</i>) <i>Vernomenin</i>			对W-256有效,与其结构中 α -亚甲基内酯有关,加入含SH基的巯乙醇可扭转其抑制作用
天人菊(<i>Gaillardia pulchella</i>)	天人菊内酯 (<i>Gaillardin</i>)			对KB细胞培养有效
葫芦科	亦会存于十字花科及 科秋海棠科植物中	葫芦素(<i>Cucurbitacin C, E</i>) 属萜烯类		W-256抑制率66%,对KB细胞的细胞毒作用强,毒性较高,实验抗癌作用不强。

茄 类	大戟科	棉叶麻疯树 (<i>Jatropha gossypifolia</i>) 麻疯树(<i>J. Curcas</i>)	麻疯树素 (<i>Jatrophane</i>) 属双萜类	S-180, 白血病 P-388 肺癌 (Lewis), W-256 有效。 可与牛血清白蛋白及大肠杆菌转录 酶的SH基发生共价结合。
	苦木科	治痢鸦胆子 (<i>Brucea antidysenteria</i>)	鸦胆子(己烯酰鸦胆 内酯, (<i>Bruceatin</i>)) 有内酯及环氧结构	对鼻咽癌组织培养有效, ED_{50} = 10^{-3} 微克/毫升, 对P388等 瘤有效。(Fed proc 33:2288)
	紫杉科	短叶紫杉 (<i>Taxus brevifolia</i>) 东北红豆杉 (<i>T. cuspidata</i>) 紫果紫杉 (<i>T. baccata</i>)	紫杉醇(<i>Taxol</i>) 属双萜类	对P388 P1534 等小鼠白 血病, W-256 有效。 (医学参考资料 1972)
	杉科	落羽松(<i>Taxodium distichum</i>)	落羽松酮 (<i>Taxodone</i>) 落羽松二酮 (<i>Taxodione</i>) 均属 二萜亚甲醚。	对KB细胞培养有抑制, 对W-256 抑制较强, 对亲核试剂反应敏感, 对含SHg的磷酸果糖激酶有明显 抑制作用

< 主要参考资料: Hartwell LD in "Chemoth & pharmacol" V.7 (1969) >

木 聚 糖 类	小檗科	西藏鬼臼(足叶草) (<i>Podophyllum emodi</i>)	鬼臼毒素(<i>Podophyl- lotoxin</i>), 半合成 物有: 鬼臼酚乙醚(SP1) 鬼臼芥武(SPG), 鬼臼 噻吩武(VM26)	对艾氏腹水癌, L1210 等有效 SP1用于乳癌, 膀胱癌, 皮肤癌 SPG用于消化道癌 VM26用于淋巴瘤类。
	无患子科	阿比西尼亚无患子 (<i>Bersama abyssinica</i>)	噻单根武元乙酸酯 (<i>Hellebrigen acetate</i>)	W-256 抑制率 75 % 有细胞毒性作用但治疗指数低 哥斯达黎加人用 叶治癌
强 心 甙 元	茄科	阿克尼茄 (<i>Acnis lus arbo- rescens</i>)	韦他佛武元 (<i>Wthafferin A</i>)	W-256 抑制率 82 % 治疗指数低

甙	紫葳科	羽叶秋 (<i>Slerospermum</i> <i>Suaveoleus</i>) 钟花樹 (<i>Tabebula</i> sp.)	拉伯醇 (<i>Lapachol</i>) 即异戊稀萜茶甙	腹腔注射对W-256抑制率73% 治疗指数=3 口服疗效优,抑制率99%,治疗指数亦提高为8.3 已进行临床试用,巴西习惯有将此类植物作茶饮,治肿瘤。
	胡桃科	核桃 (<i>Juglans regia</i>) 青龙木(<i>Pterocarpus</i> <i>indicees</i>)	核桃醌 (<i>Juglone</i>) 为羟基萜醌	对小白鼠自发乳腺癌有抑制作用,但毒性大小鼠体重减轻及多数死亡。该植物还含有有效的鞣花酸
环 氧 类	大戟科	长穗巴豆 (<i>Crotonmaeros-</i> <i>tachy</i>)	巴豆环己双环氧 (<i>Crotopoxide</i>)	小鼠 Lewis 肺癌抑制率 64%
皂 武	槭樹科	桤叶槭 (<i>Acernegundo</i>)	桤叶槭皂武 <i>Acerotin</i> , <i>Acerocin</i>	W-256抑制率80%,治疗 指数>2,对S-180有效
毒 蛋 白 质	大戟科	蓖麻(<i>Ricinus</i> <i>Communis</i>)	蓖麻毒蛋白 (<i>Ricin</i>)	7.5 微克/公斤 腹腔注射能 完全抑制艾氏腹水癌。
	豆 科	相思豆 (<i>Abrus prae-</i> <i>catorius</i>)	相思豆毒蛋白 (<i>Abrin</i>)	10 微克/公斤 腹腔注射能完 全抑制艾氏腹水癌。
酯 类	禾本科	薏 米 (<i>Coix laeryma</i> <i>Var. ma-yuen</i>)	薏苡酯 (<i>Coixenolide</i>)	抑制吉田肉瘤生长。 但艾氏腹水癌小鼠生 存期延长。验方用薏 苡仁熬汤、诃子、菱 实各10克煎服 168 例 好转,服足3 月的36例 中30例有效(验方为临床 >7:473 1959)

抗癌的多糖类

多糖类抗癌研究在很久前已经开始，最初从粘质沙雷菌 (*Serratia murrescens*) 提出的多糖类能使肿瘤发生出血、坏死。以后发现高里氏念珠菌 (*Candida Guilliermondi*) 多糖类可使实体型肉瘤——37 62% 消散，酵母多糖 (*Zymosan*) 使 67% 消散，发现甲基纤维素在接种后 10 天至接种前 8 天开始腹腔注射，可使小鼠 Murphy-sturm 淋巴肉瘤 66.7—95% 消散，而对照组自发消散率仅 28%。随后，日本方面对于多糖类进行了广泛的研究，在酵母菌、念珠菌、担子菌、地衣类及高等植物提出的多糖类，实验上都有一定的抗癌作用。

从 5 种念珠菌提出多糖其中 4 种，包括白色念珠菌 A207, B792 等株，及酵母菌 (*Saccharomyces cerevisiae*)；对 S-180 有明显抑制作用 (最高可达 99%)。随机选取地衣属 15 种，13 种的多糖均能抑制 S-180 生长，最高亦达 90% 以上。从地衣属 *Gyrophora esculenta* 提出的 GE3 抑制 S-180 达 94.1%，消散率 80%，化学上证明聚合度 120，含乙酰 β -1,6 多聚葡萄糖苷，从地衣属提出的有效物有：

- ① 地衣聚糖 (*Lichenin*) 为 β -(1 $\rightarrow$ 3), β -(1 $\rightarrow$ 4) 的直链葡聚糖；
- ② 异地衣聚糖 (*Lsalichenin*) 为 α -(1 $\rightarrow$ 1), α (1 $\rightarrow$ 4) 直链葡聚糖；
- ③ 乙酰化 Pusturan 型葡聚糖即含 2% 乙酰基的 β ($\rightarrow$ 6) 葡聚糖。

研究得最多的是担子菌类，从多孔菌科 (*Polyporaceae*) 下列各菌提出的多糖均抑制 S-180 生长：云芝 (*Coriolus Versicolor*) 抑瘤率 77.5% 消散 4/8；*Daedaleopistricolor* 抑瘤率 70.2% 消散 4/7；毛栓菌 (*Coriolus hirsutus*) 抑瘤率 65%，消散 3/10，GF 成分抑瘤率 > 90% 消散率 > 50%，树舌 (*Granolodermia applanatum*) 的多糖抑瘤率 64.9%，消散 5/10。成分 P-F, P-2 抑瘤率均 > 90%，消散率 > 50%。茯苓亦属多孔菌科，已提出的茯苓多糖 (*Pachyman*) 是带支

支链的葡萄糖粉，本身无抗癌作用，经处理水解去除支链得到纯的 β -(1 $\rightarrow$ 3)葡萄糖粉称为新茯苓多粉 (Fackymarum) 抑制 S-180 达 96.88%。其他人用茯苓多粉亦得到抑癌率 88%， $\frac{2}{3}$ 消失。

从褥菌科 (Agaricaceae) 多为食用菌，用类似方法提出的多粉属多聚葡萄糖粉。Ikekawa T.⁽⁹⁾ 报告从下列菌中提出的多种均有抗癌作用；下表：

表 1 褥菌科植物多粉对 S-180 的抑制作用：

多 粉 来 源 菌	抑癌率	消散率
<i>Auricularia Auriculjudne</i>	42.6%	0/9
<i>Flammulina Velutipes</i>	81.1%	3/10
香菇 (<i>Lentinus edodes</i>)	80.7%	6/12
光帽黄伞 (<i>Pholiota nameko</i>)	86.5%	3/10
侧耳 (<i>Pleurotus spodolencus</i>)	75.3%	5/10
<i>Peurotus spodolencus</i>	72.3%	0/8
白蘑 (<i>Tricholoma matsutake</i>)	91.8%	5/9

从侧耳分离出多粉 A₃ 主要含葡萄糖粉，A₅ 兼含一些酸性粉类，均有效，从 *Flammulina Velutipes* 提出多种 EA₅，EA₃，EA₇ 按每日 5 毫克/公斤用 10 天抑癌率分别为 98，96，87% 消散率依次为 5/8，3/9，及 EA₃ 主要含葡萄糖粉 (92.5%)；EA₅ 除葡萄糖粉 (45%) 外，兼含较多的半乳糖 (32%) 及甘露粉 (13.4%)。从香菇提出丁香菇多粉 (*Lentinan*)，Lc-11，等成分，在 5 毫克/公斤/日 用 10 天的剂量下，分别达到抑癌率

97.5% 及 93.6%，消散率 7/10，及 6/10。但香菇多粉加大剂量至 25 毫克/公斤/日抑癌率反而降低为 73% 消散率 2/9。提纯香菇多粉 α β γ δ 4 种中以 α 为最好，抑癌 100%， $\frac{7}{9}$ 消散。加量 (5 毫克/公斤) 及减量 (0.1 毫克/公斤) 疗效均较差。将香菇多粉加入癌细胞培养基中，不能杀死癌细胞。接种之前，事先用药，接种后不用药，仍能使肿瘤缩小；故看来是通过宿主体起作用而非直接杀死肿瘤。

高等植物方面，从甘蔗渣 (Bagasse) 中提出多酚按 100 毫克/公斤/日连用 10 日，对 S-180 抑瘤率达 67—91% 小麦半纤维素 B (Hemicellulose B) 用同上剂量抑瘤率达 89.7—99.5%，消散率 9/10—8/10，对艾氏癌皮下型则效果较低，约在 66.1% 以下。从箬竹 (*Sasa albomarginata*) 的干叶提出的多酚，按 50—200 毫克/公斤/日剂量在接种后第 1—5 天开始用药，30 天左右杀死肿瘤重，对 S-180 抑瘤率达 97—98%，对艾氏癌皮下型，第 2 天用药者抑瘤率最高达 94%，第 5 天用药亦可达 81%，但对腹水型的艾氏癌等无效。一般治疗者均需在接种后 9 天才开始见肿瘤缩小，17—29 天大部分消退。用艾氏癌皮下型试验，接种前一天开始用药 10 天，结果抑瘤率 86%，7/10 消散，而接前先用药 10 天，竹药第二天开始接种，抑瘤亦达 77.8%，6/10 消散。多次重复预先给药接种后不给药的试验，抑瘤率仍在 75% 以上，50% 消散。从另一种箬竹 (*Sasa Senanensis*) 抽提经 DEAE 乙醚纤维素型柱层析分出 FI—V 5 种成分，其中 FI 精制品 FZA 对 S-180 抑瘤率达 99.6%，又从 *S. albomarginata*, *S. paniculata*, *S. ovataria* 及 *Yakushima bambos* 四种均提出有效的竹叶多酚素 Bamfolin A 及 B。德国 Osswald 用艾氏癌大鼠吉田肉瘤重复试验，认为竹叶多酚素无效。但 Hidetake Y. 在同一杂志发表文章证实对艾氏癌有效，认为显效迟，3 周后才缩小，上述材料观察太短，故不能证实有效。我国从葵花盘等提取半纤维素 B 对 S-180 等有效。

从上述材料看来，多酚类的抗癌作用与一般细胞毒性药物不同，归纳起来如下特点：

1. 抗癌作用发生缓迟，用药治疗时在接种后约 7—10 天内与对照组相比并无明显的缩小，在 2—4 周后差异才较显著，实验观察要求 30 天以上。

2. 有效的瘤株是皮下型的，而对腹水型的同一瘤株亦往往无效。

3. 用药组有相当大部份肿瘤消散。

4. 在能耐受的条件下，抗癌作用并不依剂量而递增，超过最适剂量时，疗效反下降。

5 预先给药10天，在竹药后第2天才接种，肿瘤能够接种生长，但亦经一周以后逐渐缩小。这点与一般抗癌药最不相同，有关作者对上述现象的解释，认为多籽类引起宿主中介性的 (Host-mediated) 抗癌作用，可能是刺激宿主提高免疫机能关系，用甘蔗渣多籽实验，发现用有效的多籽的小鼠血浆中总旦白水平上升，主要是球蛋白水平上升。在带瘤鼠尤为显著；用无效的多籽者，不见上升。但对红细胞产生的抗体不增加，对炭粉吞噬能力不提高，对同种皮肤移植的排斥，反应不加快。但用多籽后，瘤已退化的小鼠血清给另一小鼠可以抗癌，用竹叶多籽亦可见球蛋白水平上升，抗体生成不变。用溶血反应检查发现有效的香菇多籽能使补体 C_3 灭活，但这与抗癌作用的联系尚难理解。

另外发现二乙氨基 2 乙基葡聚糖 (DEAE 葡聚糖) 尽管本身抗癌作用不明显，但能使聚肌：胞苷酸 (Poly I:C) 抗大鼠 RB-1 肿瘤作用由 77.7% 提高到 100%，已知 DEAE 葡聚糖，在淋巴细胞内，能促进 Poly I:C 诱发干扰素的效力。这与多籽类抗癌作用的关系，尚待研究。

虽然从多种高低等植物来源中得到多种多籽都有抗癌效力，但是对每一种都有相当严格的化学特性要求，结构上的一些细微改变，都可使抗癌作用丧失，这种结构上的规律性也有待探索。

当然，假如这些药物是通过提高宿主免疫能力来抗癌的，那么，当把这些结果运用到临床治疗上的时候，就还应考虑到移植性与自发性肿瘤的差别问题，因为移植性肿瘤是来自异体的细胞，宿主体对它存在着免疫排斥反应问题，而自发性肿瘤来源于自体细胞，情况有所不同，因此仍须在自发性肿瘤的实验上进一步证实其作用。

尽管这些多籽经多年研究，实验上效果极好，且均无不良反应，但已发表的临床材料则较少，久保等在 1964 曾报告用竹叶多籽素治疗 12 例，其中上颌癌 3 例中，1 例“治愈”，活检转为阴性，其余 2 例先缩小，后恶化；2 例鼻咽癌先放射后用本素，肿瘤短期内消失，广泛转移的胃癌及卵巢癌各一例，

用药后存活二年半，还有喉、舌、食道等癌瘤亦认为有效。作者认为除喉癌及扁桃腺淋巴肉芽肿各一例无效外，10例均认为有效。久保在1965年又报告41例，认为其中9例腹腔内癌瘤及14例上颌疗效较显著，18例鼻咽癌，食道癌及肉瘤亦称有效。而对血液系统及肝脏等经无毒性反应，但以后多年来很少找到其他临床报告。

有报告一例 Gottron 氏网细胞肉瘤在放射治疗基础上，局部注射由氏孢子丝菌 (*Sporotrichum schenckii*) 多扩4月后大部分肿块消失，治病后4年健在。近来日本在临床上有用担子菌类作肿瘤病人的辅助治疗。

第二节 有临床应用的植物药有效成份

长春硷类

来源及化学：从夹竹桃科长春花 (*Vincarosea*) 植物中可提出多种生物硷，其中部分类似利血平，有降血压作用；另一些含量较少的生物硷有抗癌作用，主要为长春硷 (*Vincablastin*, VLB) 及长春新硷 (*Vincristin*, VCR 商品名 *Oncovin*)，均具有复杂的多环结构，但二者非常接近，在 VLB 有一个 CH_3 基，于 VCR 则换成 $-\text{CHO}$ 。现我国已从国产的丰富植物资源提取生产。

药理作用：最初在小鼠急淋 P1534 上证明 VLB 有延长生命作用。还证明其对 L1210, AKR 艾氏腹水癌, C₃H 自发乳癌等有效。后发现 VCR 除白血病外，还对小鼠 Ridgeway 骨肉瘤、M₁CCCA 淋巴肉瘤及 X-5563 骨髓瘤有效，VLB 对异体移植于地鼠夹束的人类绒毛癌有效。

关于其作用原理尚未阐明，形态学上的观察发现长春硷类可引起有丝分裂行于中期，生化实验上用不同的浓度的 VLB 或 VCR，曾发现其抑制嘌呤合成、RNA 或 DNA 的合成，但材料互相矛盾尚不能解释其抗癌作用原理。最近通过电子显微镜研究阐明了长春硷类引起有丝分裂行止是干扰了纺锤线微小管蛋白

频。有认为是阻止这种蛋白质的合成及已合成的蛋白质的组织化。又证明长春硷类能使微小管蛋白质结晶化，浓度不太高时，把药物洗去后可以恢复，重新出现纺^丝线 (Natrwe 218:1176) 最近证明它^是与微小管蛋白 (Tubulin) 在一定的受体部位结合，阻止微小管装配，并形成高度规则的结晶 (Fed Proc 33:158)。

临床应用：VLB 主要用于白血病，淋巴瘤类及绒癌。其中报告对兔单白血病有效，兔粒亦有一定疗效，淋巴瘤中以恶性淋巴内芽肿瘤较好，联合用药可与氮芥、甲基苄肼、强的松合用 (MVPP 疗法)。绒癌已对甲萘噻吩失效者，应用 VLB 常有效。对其他肿瘤仅见个别有效的报告。

VCR 主要用于急性淋巴白血病，与强的松合用是很好的诱导缓解药。与环磷酰胺、阿拉伯糖、强的松合用 (CoAP 疗法) 于兔粒白血病。对淋巴内瘤有效，且与烷化剂、放射治疗无交叉抗药性，常与氮芥、甲基苄肼、强的松合用 (MOPP 疗法)。对其他肿瘤单独应用疗效不很突出，但经常联合应用，如对胃肠癌与环磷酰胺、5FU 合用 (CONFU 疗法)。

不良反应：VLB 主要引起骨髓抑制，致白细胞及血小板减少。亦可见脱发、恶心等，有时见外周神经症状，静脉注射可刺激血管，致血栓性静脉炎。

VCR 虽与 VLB 结构很相似，但毒性表现相差很远，基本上不抑制骨髓。主要不良反应为外周神经症状，如手指足趾麻木或异感，腱反射迟钝或消失，外周神经炎等，有时致便秘或肠^胃。此外可见脱发、口炎。

剂量及用法：VLB 一般一周一次静脉注射，每次 0.1 至 0.2 毫克/公斤，用 5 至 10 次。VCR 每次 0.02—0.05 毫克/公斤，或 1—1.5 毫克/米²，一次/一周，用五至十次。但不宜长时间用作维持治疗，因久用神经症状较明显加重。

喜树硷 (Camptothecine)

来源：是从珙桐科乔木喜树 (Camptotheca acuminata)

的根皮、果实提出的生物硷。该树是我国所特有，分布于南方各省。

化学：有效成分喜树硷，还有羟基喜树硷。其结构中有内酯环，对其抗癌活性很重要。虽成为钠盐时内酯环解开，但估计在体内再形成内酯环才有效。

药理作用：上海药物研究所研究证明，喜树硷对小鼠脑瘤—22、艾氏腹水癌皮下型、对大鼠W—256、吉田肉瘤有明显的抑制作用，抑制率33~66%。对小鼠S—180、U-14等则无效。对小鼠腹水肝癌、当接种细胞数在 10^6 时有效， 10^7 时较差。对吉田肉瘤腹水型生命延长68~102%。对艾氏腹水皮下型的疗效用较大剂量每4日给药一次比之较小量每日一次为好。与消瘤芥或色霉素类有协同作用。羟基喜树硷（称喜树新硷）抗癌作用较强。国外用喜树硷对大鼠W—256癌肉瘤的抑制率很高，治疗指数 >10 。对小鼠白血病L1210，生命延长率122%；其钠盐为109%；羟基及甲氧基喜树硷的生命延长率为129及125%，说明大致同样有效。其钠盐且口服有效。

药物在大鼠的分布以胃肠道，骨髓、肾脏含量较高，W-256癌内有一定含量。

用甘草酸单胺盐能对抗喜树硷的毒性，同时增强其疗效。

关于作用原理，国外有认为使胞内原有DNA降解、碎裂；亦有认为是抑制DNA合成，作用于S期；或认为影响RNA等，均未确定。上海药物所的材料认为，喜树硷明显抑制癌细胞分裂，并不选择作用于细胞周期的某一期，但抑制DNA合成较明显。

临床应用：以喜树硷为主的综合治疗，在上海、天津等地总结材料已过千例（1972），总客观有效率超过50%，对胃癌近期疗效显著，但缓解期较短。肠癌、肝癌、肺癌、膀胱癌等有效。对绒癌、急性粒细胞白血病疗效亦好。

1974年全国协作会议上又交流了400多例的观察，其中胃癌近一百例，近期有效率约60%。上海胃癌协作组用一般喜树硷治疗晚期胃癌11例，近期有效率约40%，术后复发的七例，有效率57%；纯化喜树硷组胃癌22例，有效率63.6%，二者

· 14 ·

无明显差别。对于病情重的胃癌14例用片剂口服，近期有效率40%。上海肺癌协作组总结肺癌16例，其中12例为腺癌，10例单用喜树碱，6例合并用药。结果显效4例，有效2例，总有效率43.8%，另3例稳定3个月。

上海静安区中心医院治疗急性粒白血病8例，完全缓解4例（包括1例用CoAP疗法无效后用喜树碱加丙腈脒缓解），部分缓解2例。缓解者生存八月至一年半。上海第九人民医院治疗面颌部肿瘤44例，有效25例（56.8%）。上海第一人民医院用作膀胱灌注，每次十至二十毫克，共10至150次，结果肿瘤消失或明显缩小者7例（28%），肿瘤缩小、血尿停止者11例（44%），对膀胱刺激性不大（但能刺激皮肤，要防止），对白细胞影响不大。上海药物所制成了喜树碱混悬剂供静脉注射，以图使药物浓物浓集于肝，在广西医学院附属医院试用于12例原发性肝癌，2例其他肝肿瘤及3例晚期胃癌。结果14例肝癌肿瘤中除4例作了半肝切除外，10例中的8例可见肿瘤或肝脏有不同程度缩小，可见转氨酶值有下降趋势，黄疸消除；多数病人肝区胀痛减轻，发热退去，食欲、体力加强。不良反应较少。胃癌3例中的2例梗阻症状减轻。

不良反应：对泌尿系统的刺激较明显，有尿频、尿急、常见大体血尿，往往影响治疗。对骨髓抑制也较明显，主要见白细胞数下降。恶心、呕吐现象有时可见，发生率不高，但偶见严重腹泻、个别病例危及生命，用药期间发现腹泻即应停药，必要时用补液、止泻措施。此外，曾见个别病例出现期前收缩及神经精神症状，是否药物引起尚待观察。

剂量及用法：10毫克。加生理盐水20毫升稀释，每日静脉注射一次，或用15—20毫克，隔日一次，疗程量约150毫克。以后还可口服维持每日2次，每次5毫克，至总量400~500毫克。此外，可用5—10毫克加生理盐水10毫升肝动脉内注入；腹腔注射10—20毫克，每周二次；20毫克加盐水20毫升膀胱灌注。

秋水仙硷类

来源及化学：秋水仙硷从百合科秋水仙属植物秋水仙 (*Colchicum autumnale* L.) 的鳞茎中提取，我国无此植物资源。但最近从云南的百合科另一属植物丽江山慈姑 (*Iphigenia indica*) 中提取了秋水仙硷。在同科植物嘉兰 (*Georiosa superba*) 中亦含此生物硷。

从秋水仙植物中还可提出另一种生物硷即秋水仙胺 (*Colchamine, Dome colchin, Colcemid, ОМАНН*)。秋水仙硷经化学改造可得秋水仙酰胺 (秋仙胺) 等其他生物硷，亦有抗癌作用。

药理作用：秋水仙硷为典型的丝分裂毒素，早于30年代就经研究，并已作为染色体研究的工具药物。能使细胞停止于分裂中期。Wilson等 (*Fed proc* 33:158) 证明其结构的C环与纺锤线微小管管蛋白结合，阻止其聚合反应，防止纺锤线形成，使不能发生主动收缩运动。因此染色体不能向两极移动。最后因细胞核结构异常而致细胞死亡。但如药物浓度低并及时除去，则可能使有丝分裂继续。分裂迅速的细胞对其作用较敏感。较大剂量时亦可影响正常组织细胞，秋水仙硷在耐受量下可抑制小鼠肿瘤的生长，但不能使之完全消散。

秋水仙胺的毒性为秋水仙硷的 $1/20$ — $1/40$ ，对小鼠艾氏腹水癌，AK肉瘤，大鼠肉瘤45、M-1等有一定程度的抑制作用。

秋酰胺的毒性为秋水仙硷的 $1/10$ — $1/20$ ，但组织培养上抗有丝分裂的最低浓度与秋水仙硷相同。对小鼠S-180，S-37、肝癌抑制率最大的达70%，大鼠W-256的抑制率约达59%。

不良反应：中毒症状是迟发的。治疗量下长期应用，主要可见骨髓抑，白细胞及血小板数目下降、贫血，并有外周神经炎，手指发麻，全身疼痛，无力、关节痛、脱发、厌食、腹胀，便秘、心悸等。过量时可表现为出血性胃肠炎、恶心、呕吐、腹痛、腹胀、腹泻，排水样或带血的大便，严重者休克致死。亦可见咽喉或皮肤的烧灼感、少尿或血尿甚至发生脂肪性肾病变。