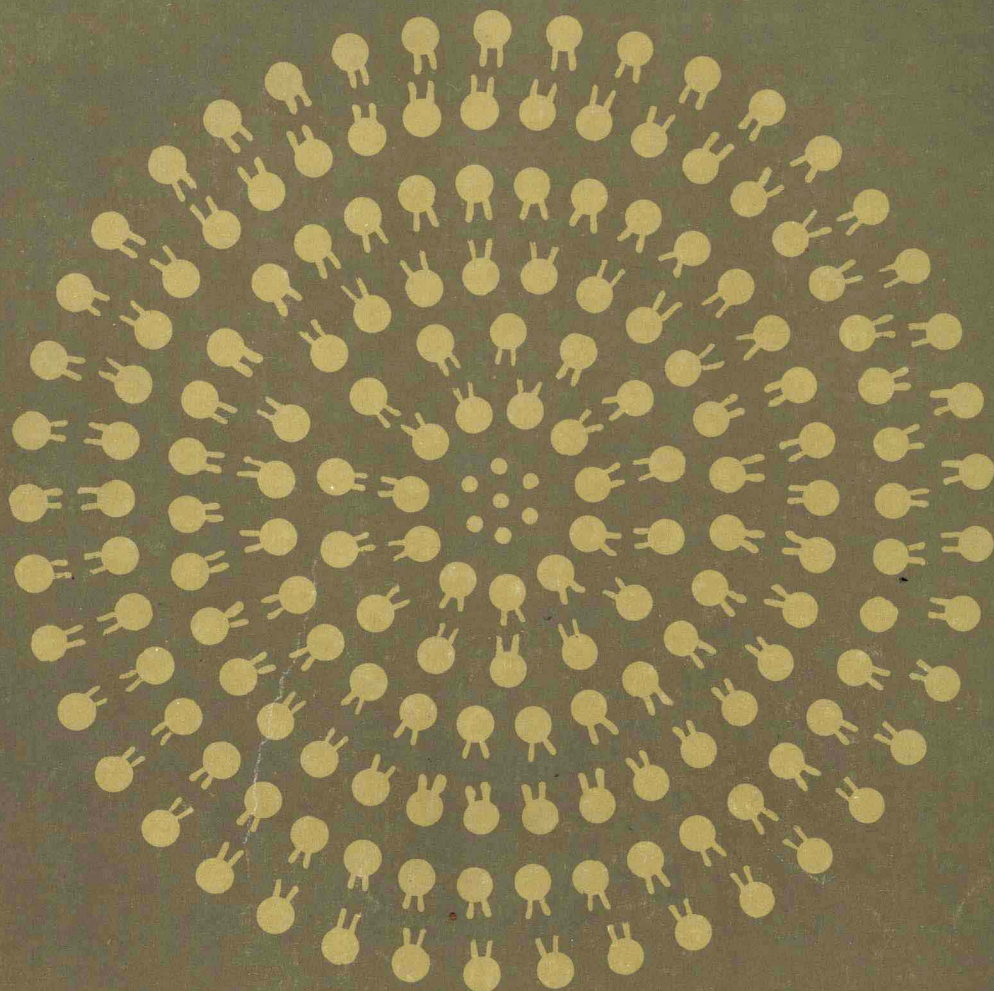


A COLLECTION OF ACADEMIC
TREATISE ON NEW DOSAGE FORMS

抗癌药物新剂型学术论文集

For anti-tumor agents

主編 顧学裘教授



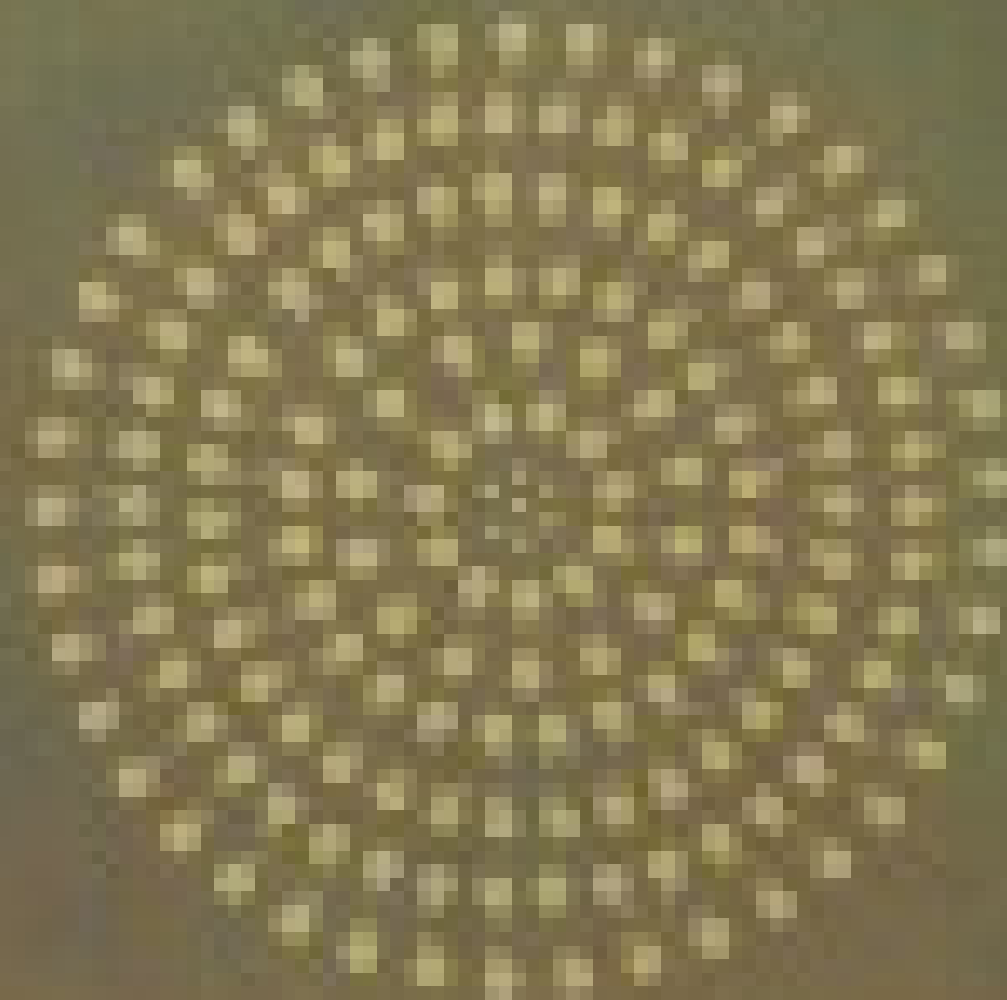
沈阳药学院

A COLLECTION OF ACADEMIC
TREATISES ON NEW DRUGS FORMS

抗瘧藥物新劑型學術論文集

For sale wherever agents

圖書 醫學藥理學



中國科學院

代 序

攻克癌症这个顽固的堡垒，造福人类，是当前世界上一个极其迫切的重大课题，美国曾耗资60亿美元，历时九年的“癌战”，其结果如何？癌症的幽灵仍在世界各地游荡，癌症患者逐年增加，而且癌症的死亡率在不断上升，据世界卫生组织1978年统计，全世界共有3780万癌症患者，每年约有870万人得癌症，690万人死于癌症。我国近年来的统计，每年大约有80万人死于癌症，全国平均每分钟有1.5人死亡。大量事实证明癌战进展甚微，癌症越来越严重地威胁着人类的生命。

沈阳药学院制剂研究室，自1978年成立以来，开展了药物制剂新剂型的研究工作，如静脉乳、脂质体、磁性微球、前体药物制剂、微型胶囊等，其中重点进行了抗癌药物新剂型的研究，并与上海长宁区中心医院抗癌药物研究室协作创制了作为抗癌药物载体的多相分散系新剂型，定名为多相脂质体，自1979年起先后研制了多相脂质体139注射液：复方唐松草新碱多相脂质体（代号76）；复方5—氟脲嘧啶多相脂质体（代号139—3号）；以及喜树碱多相脂质体（代号139—4号）等都先后进入了临床试验，对中晚期胃癌、肺癌、淋巴癌、食管癌等都显示了较好的疗效，这些化疗药物由于包制成多相脂质体后都提高了疗效，降低了毒付作用。

多相脂质体的研究，四年来在基础理论研究方面，共完成了论文二十余篇，本《论文集》中第一部分共收载陆续公开发表的有关多相脂质体的论文12篇，加上第二部分鸦胆子油静脉乳的研究论文5篇共17篇，其它论文如多相脂质体139—3号的体内分布试验，多相脂质体139—4号药理学研究等7篇，与四个品种的临床观察报告16篇，由于时间关系，未列入本《论文集》中，将在国内有关杂志陆续发表后，再汇编成《论文集》第二集出版。

多相脂质体的研究工作，经过四年多时间的努力，取得了可喜的进展，这是在党的十一届三中全会精神鼓舞下，落实知识分子政策的结果，也是全体协作组同志团结奋斗的结果，但要达到攻克癌症这个顽固堡垒还远着哩！我诚恳的希望协作组的全体同志们，再接再厉，团结奋斗，不骄傲，不松劲，我虽已年逾古稀，一定与同志们一同作最后的“冲刺”，拿下这个顽固堡垒，为癌症病人造福，为振兴中华作出贡献！

最后，本协作组为了加速科研进程，使科研成果尽快的变为生产力，我们将几个品种及有关原料，除我院附属药厂与上海长宁区中心医院制剂室制备少量供临床外，其他广州明兴制药厂与沈阳第一制药厂都是我们的生产协作单位，共同研究制订质量标准，亦试生产小量供临床，并为将来定型生产做了大量筹备工作，一并致谢。

沈阳药学院原副院长、药剂学教授、
中国药学会副理事长：顾学义

1984、2、26时年七十三岁

目 录

Contents

I

一、抗癌药物新剂型——多相脂质体研究的进展

..... 顾学裘 马竹卿* 李焕秋(1)

PROGRESS OF AN INVESTIGATION OF POLYPHASE LIPOSOME
A NEW DOSAGE FORM FOR ANTITUMOR AGENTS.

*GU Xue-qiu (KOO Hsueh-chiu), MA Zhu-qing
and LI Huan-qiu.*

二、抗癌药物新剂型——多相脂质体的研究(I)

多相脂质体 139 等抗癌活性的筛选

..... 顾学裘 马竹卿* 李焕秋 孙淑英 姚崇舜

辛顺妹* 裴孙琳* 马冬娣* 陶 钧 韩冰渡(12)

AN INVESTIGATION OF POLYPHASE LIPOSOME—A NEW
DOSAGE FORM FOR ANTITUMOR AGENTS(I)

Antitumor Activity Screening of Polyphase Liposome 139
and Others

GU Xue-qiu (KOO Hsueh-chiu), MA Zhu-qing,
LI Huan-qiu, SUN Shu-ying, YAO Chong-shun,
XIN Shun-mei*, PEI Shu-lin*, MA Dong-di*, and
TAO Jun and HAN Bing-du*

三、抗癌药物新剂型——多相脂质体的研究(II)

多相脂质体 (139, 76) 混悬型静脉注射液的研究

..... 顾学裘 马竹卿* 辛顺妹* 李焕秋 孙淑英

裴孙琳* 沈兴昶* 周明伦* 陶 钧 林东海(22)

AN INVESTIGATION OF POLYPHASE LIPOSOME—A NEW
DOSAGE FORM FOR ANTITUMOR AGENTS(II)

Studies on the Intravenous Injections of Polyphase Liposome
139 and 76 in the Form of Suspension.

GU Xue-qiu(KOO Hsueh-chiu), MA Zhu-qing, XIN Shun-mei*,
LI Huan-qiu, SUN Shu-ying, PEI Shu-lin*, SHUN Xing-
chang*, ZHOU Ming-lun*, TAO Jun and LIN Dong-hai.*

四、抗癌药物新剂型——多相脂质体的研究(Ⅲ)

环磷酰胺、氟脲嘧啶多相脂质体的实验研究

.....陶 钧 李焕秋 马竹卿* 辛顺妹* 顾学裘(32)

AN INVESTIGATION OF POLYPHASE LIPOSOME—A NEW
DOSAGE FORM FOR ANTITUMOR AGENTS(Ⅲ)

An Experimental Study on Polyphase Liposome Entrapment of
Cyclophosphamide and 5-Fluorouracil.

TAO Jun, LI Huan-qiu, MA Zhu-qing*, XIN Shun-mei*, and
GU Xue-qiu (KOO Hsueh-chiu).

五、抗癌药物新剂型——多相脂质体的研究(Ⅳ)

多相脂质体(139)液晶态的物理特性观察

.....郑俊民 顾学裘(51)

AN INVESTIGATION OF POLYPHASE LIPOSOME—A NEW
DOSAGE FORM FOR ANTITUMOR AGENTS(Ⅳ)

Observation of Liquid Crystal Properties of "Polyphase Liposome 139".

ZHENG Jun-min and GU Xue-qiu(KOO Hsueh-chiu).

六、抗癌药物新剂型——多相脂质体的研究(Ⅴ)

多相脂质体 139 注射液物理稳定性的研究

.....邓英杰 李焕秋 苏德森* 顾学裘(56)

AN INVESTIGATION OF POLYPHASE LIPOSOME—A NEW
DOSAGE FORM FOR ANTITUMOR AGENTS(Ⅴ)

The Studies on the Physical Stability of the Intravenous Injection of Polyphase Liposome(139)in the form of Suspension

DENG Ying-jie, LI Huan-qiu, SU De-sen*, and GU Xue-qiu (KOO Hsueh-chiu).

七、抗癌药物新剂型——多相脂质体的研究(Ⅵ)

多相脂质体 139 中油酸³H 标记物体内分布及药物动力学研究

.....苏兴仁* 陈济民 姚崇舜 陶 钧 赵厚德*

徐爱英 李民** 刘海** 顾学裘(73)

AN INVESTIGATION OF POLYPHASE LIPOSOME—A NEW
DOSAGE FORM FOR ANTITUMOR AGENTS(Ⅵ)

Studies on the Distribution of Polyphase Liposome 139 in the Body and on Its Pharmacokinetics, Using ³H Labelled Oleic Acid

SU Xing-ren, CHEN Ji-min, YAO Chong-shun, TAO Jun, ZAO Hou-de*, XU Ai-ying, LI Min**, LUI Hai**, and

GU Xue-qi(KOO Hsueh-chiu).

八、抗癌药物新剂型——多相脂质体的研究(VII)

喜树碱多相脂质体的研究

.....罗金德* 马竹卿*** 辛顺妹 马冬娣 顾学裘 (79)

AN INVESTIGATION OF POLYPHASE LIPOSOME—A NEW
DOSAGE FORM FOR ANTITUMOR AGENTS(VII)

Studies on Polyphase Liposome of Camptothecin.

LUO Jin-de, MA Zhu-qing**, XIN Shun-mei, MA Dong-di,
and GU Xue-qi**(KOO Hsueh-chiu)*

九、抗癌药物新剂型——多相脂质体的研究(VIII)

多相脂质体 139 注射液化学稳定性的研究

.....邓英杰 李焕秋 苏德森* 顾学裘(92)

AN INVESTIGATION OF POLYPHASE LIPOSOME—A NEW
DOSAGE FORM FOR ANTITUMOR AGENTS(VIII)

The studies on the Chemical Stability of the Intravenous
Injection of Polyphase Liposome(139) in the form of Suspen-
sion.

DENG Ying-jie, LI Huan-qi, SU De-sen, GU Xue-qi(KOO
Hsueh-chiu)*

十、抗癌药物新剂型——多相脂质体的研究(IX)

多相脂质体 139 的气相色谱分析

.....孙毓庆 赵立平(100)

AN INVESTIGATION OF POLYPHASE LIPOSOME—A NEW
DOSAGE FORM FOR ANTITUMOR AGENTS(IX)

Gas Chromatographic Analysis of the Injections of Polyphase
Liposome 139.

SUN Yu-qing ZHAO Li-ping

十一、抗癌药物新剂型——氟脲嘧啶磁性微球载体的研究

.....陈 骐 孙淑英 顾学裘 李朝武* 李振祥*(108)

STUDIES ON THE MAGNETIC MICROSPHERICAL CARRIERS
OF FLUOROURACIL—A NEW DOSAGE FORM FOR
ANTICANCER AGENTS.

*CHEN Qi, SUN Shu-ying, GU Xue-qi (KOO Hsueh-chiu),
LI ZHAU Wu*, and LI Zhen-xiang*.*

十二、多不饱和脂肪酸与癌

.....陈建智 顾学裘(116)

POLYUNSATURATED FATTY ACID AND CANCER.

CHEN Jian-Zhi* and GU Xue-qiu(KOO Hsueh-chiu).

II

一、注射用乳剂与抗肿瘤的疗效

..... 姚崇舜 陈济民(125)

EMULSIONS FOR INJECTION AND THEIR CURATIVE EFFECT OF ANTITUMOR—A Review Article.

YAO Chong-shun, and CHEN Ji-min.

二、鸦胆子油的提取与静脉乳的制备

..... 姚崇舜 张汝华 伊克敏*(130)

ESSENTIAL OIL FROM YADANZI (SEED OF BRUCEA JAVANICA) AND ITS PREPARATION AS INTRAVENOUS.

YAO Chong-shun, ZHANG Ru-hua, YI Ke-min*.

三、鸦胆子抗肿瘤的研究

——鸦胆子油静脉乳的临床疗效

姚崇舜整理

..... 辽宁省鸦胆子抗肿瘤研究协作组(136)

STUDIES ON ANTITUMOR ACTION OF BRUCEA JAVANICA (XII)

Therapeutic Efficacy of Intravenous Emulsion of Seminal Oil of Brucea Javanica.

Liaoning co-ordination Group for the study of Yadenzi

YAO Chong-shun.

四、鸦胆子的抗肿瘤作用

——鸦胆子油与脂肪酸成分的抗癌作用的综述

..... 姚崇舜(142)

ANTITUMOR ACTIVITY OF YADENZI (SEED OF BRUCEA JAVANICA)

A Review of Essential Oil and Fatty Acid Constituent of Yadenzi on Antitumor Activity.

YAO Chong-shun.

五、鸦胆子油抗肿瘤的研究

——鸦胆子油有效成分——油酸的³H标记物的药物代谢动力学

..... 苏兴仁* 姚崇舜 陈济民 李民** 赵厚德*(148)

STUDIES ON ANTITUMOR ACTION OF YADANZI(SEED OF BRUCEA JAVANICA)(X)

Pharmacokinetic Investigation on ^3H -Labelled Oleic Acid—
The Active Constituent of Oil from Yadanzi.
*SU Xing-ren**, *YAO Chong-shun*, *CHEN Ji-min*, *LI Min***,
and *ZAO Hou-de**.

III

一、鹤草酚精氨酸盐注射液的研究

.....顾学裘 李焕秋 乔博路*(154)

STUDIES ON THE INJECTION OF AGRIMOPHOL ARGINATE.

GU Xue-qiu(KOO Hsueh-chiu), *LI Huan-qin*, and *QIAO Bo-Iu*

二、鹤草酚微型胶囊制备工艺的探索及释放度的研究

.....顾学裘 李焕秋 李长江* 韩贵成 于敏** 刘慧芝**(160)

INVESTIGATION ON THE MICROENCAPSULATION AND THE
DRUG-RELEASE RATE OF AGRIMOPHOL MICROCAPS-
ULES.

GU Xue-qiu(KOO Hsueh-chiu), *LI Huan-qiu*, *LI Chang-jiang**,
HAN Gui-Cheng, *YU Min***, and *LIU Hui-zhi***.

三、微型胶囊释放药物的机理

.....顾学裘 邹善卿* 李焕秋(168)

STUDY ON THE MECHANISM OF DRUG RELEASES FROM
MICROCAPSULES

GU Xue-qiu(KOO Hsueh-chiu), *ZOU Shan-qing**, and *LI Huan-
-qiu*.

四、长效喘通制剂的研究

.....顾学裘 钱文心* 王永金* 滕彩文(175)

STUDIES ON SUSTAINED-RELEASE DOSAGE FORMS FOR
CLORPRENALINE PAMOATE.

GU Xue-qiu(KOO Hsueh-chiu), *QIAN Wen-xin*, *WANG Yong-
-jin**, and *TENG Cai-wen*.

五、前体药物琥珀酸喘通与双羟萘酸喘通的研究

.....顾学裘 滕彩文 钱文心 王永金 韩玉洁(179)

STUDIES ON PRODRUG OF CLORPRENALINE SUCCINATE
AND PAMOATE.

GU Xue-qiu(KOO Hsueh-chiu), *TENG Cai-wen*, *QIAN Wen-xin**,
*WANG Yong-jin**, and *HAN Yu-jie*.

一、抗癌药物新剂型—— 多相脂质体研究的进展

顾学裘 马竹卿 李焕秋

前 言

多相脂质体(Polyphase Liposome)是沈阳药学院和上海市长宁区中心医院协作创制的作为抗癌药物载体的多相分散系新剂型。^{〔1〕〔2〕}在制备脂质体的组成中添加非离子型表面活性剂、高效分散剂等辅料,使一部分未被脂质体包封的脂溶性药物乳化或胶团增溶,通过特定的工艺,做成一个以脂质体为主体,兼有乳剂化(O/W型、W/O/W型)、微粒和胶团等复合的分散体系,简称多相脂质体。^{〔3〕}自1979年起,先后研制成功了油酸多相脂质体(代号139)、复方唐松草新碱多相脂质体(代号76)、复方5-氟脲嘧啶多相脂质体(简称3号)^{〔4〕}以及喜树碱多相脂质体(简称4号)^{〔5〕}等都先后进入了临床试验。其中139、76首先用于临床^{〔6〕},对中晚期胃癌进行了治疗观察,在第一期临床试验中,获得了良好的疗效,目前正进行对肺癌、淋巴癌、食管癌等临床疗效的考察。3号、4号从1982年起亦开始用于临床、同样显示了较好效果,而且这些化疗药物由于包制了多相脂质体都提高了疗效,降低了毒副作用。

本课题研究的内容分两大部分:

第一部分为处方工艺设计、处方筛选、临床前药理以及其它基础理论的研究。这部分研究工作共包括10篇科研论文,其中Ⅸ、Ⅹ两报尚在进行中。内容如下:

抗癌药物新剂型——多相脂质体的研究

I报:多相脂质体139等抗癌活性的筛选

II报:多相脂质体(139、76)混悬型静脉注射液的研究

III报:环磷酰胺、氟脲嘧啶包封为多相脂质体的实验研究

IV报:多相脂质体139液晶态的物性观察

V报:多相脂质体139注射液物理稳定性的研究

VI报:多相脂质体139注射液中油酸的³H标记物体内分布和药物动力学的研究

VII报:喜树碱多相脂质体的研究

VIII报:多相脂质体139注射液化学稳定性的研究

IX报:多相脂质体139注射液分析方法的研究

X报:多相脂质体139的质量标准

第二部分为多相脂质体几个品种对中晚期胃癌、肺癌、淋巴瘤、食管癌等临床疗效观察与分析以及作用机理的探讨等。

一、处方与工艺设计、处方筛选、临床前药理以及其它基础理论的研究

1. 脂质体制备工艺的改进

我们设计的多相脂质体的处方与工艺与国外文献中报导的不同之处有三点：我们解决了脂溶性药物包封量不足的问题；采用我们设计的熔融法工艺，省略了有机溶媒的消耗，保证了安全生产；可以经受 100℃30 分钟灭菌，而且灭菌并再分散后所得的成品中超微粒的粒径与粒度分布变化不大，故不需要无菌操作，简化了生产工艺。

(1) 解决了脂溶性药物包封量不足的问题：

抗癌药物在脂质体中的包封量，特别是脂溶性药物比较小，因此有一部分没有包入脂质体结构中的药物，往往呈现较小的油珠，漂浮在注射液表面，如油珠过大就不符合静脉注射的要求，在国外文献中为了除去这部分游离的脂溶性药物，往往把包好的脂质体混悬液通过分子筛（如 Sephadex G50）分级，把漂浮在溶液中的油珠滤除，分离出来的脂质体（包有药物的）经过洗涤后，再混悬在缓冲液中制成混悬型静脉注射液，而且制备时多数采用无菌操作工艺，不仅手续繁杂，而且技术要求特别严格。我们为了增加包封量，简化工艺，提高成品的疗效，保证使用安全，设计了一种抗癌药物新剂型——多相脂质体，处方中除抗癌药物（水溶性或脂溶性）与脂质体的骨架物质（大豆磷脂与胆固醇）外，还加入一些配比适宜的非离子型表面活性剂，把没有包进脂质体结构的油珠分散成超微粒，使符合静脉注射要求。非离子表面活性剂在制剂中常用作增溶剂，当其在水中的浓度达到一定浓度限度时，非离子型表面活性剂分子，即互相聚集定向排列、分子上的亲水基团向外（水），亲油基团向内而成胶团，一部分游离的脂溶性药物镶嵌在胶团中，这种分散系属于胶体溶液，另一部分游离的脂溶性药物则被非离子型表面活性剂乳化成 O/W 乳剂或 W/O/W 型复合乳剂。故这一多相的复合系统中绝大部分为单室与多室脂质体，少量为增溶胶团，O/W 型乳剂以及 W/O/W 型复合乳剂共同混悬在水相中，所有这些超微粒，都存在着物理界面，各部分物理化学性质也不能绝对均一，因此，从分散系角度分析，我们设计的脂质体制剂，是属于多相分散体系，故命名为多相脂质体。

(2) 用熔融法制备脂质体：

国外文献中制备脂质体大多采用注入法、薄膜分散法、超声波分散法以及冷冻干燥法等，都要使用有机溶剂，将磷脂与胆固醇等类脂质及脂溶性药物共溶解于有机溶剂后，分散在磷酸盐缓冲液中制成脂质体。我们考虑到大量制备时的安全生产，以及去除残余有机溶剂等问题，又根据我们设计的多相脂质体处方的特殊组成，改用了熔融法制备脂质体，这是国外文献中从未报导过的。可省略有机溶剂，这是在脂质体制备工艺上一次重

要的改革,两年多来,我们改用熔融法工艺后,已配制了约四十多万毫升的药液,成品在脂质体的结构、粒度分布、粒径以及其它质量上基本与注入法所制的成品是一致的,并已大量用于临床。但必须指出,各种组份在 80℃ 熔融后,必须成澄明溶液,特别是胆固醇结晶应完全溶解,否则配液过沪时会阻塞沪器,引到操作上的困难。熔融液必须澄明后才能分散在磷酸盐缓冲液中,否则特别遇到强烈疏水性药物,往往容易从脂质体结构中析出。碰到这种情况时,强疏水性药物仍须先用少量有机溶剂溶解后,再分散在熔融液中,然后蒸发除去有机溶剂后分散在缓冲液中制成多相脂质体。总之,应该根据主药的理化性质来制订工艺。

(3) 多相脂质体的灭菌:

国外大多文献中报导,制备脂质体必须采用无菌操作法,因为加热灭菌后脂质体结构容易破坏;分层以至超微粒变大、成品不稳定。我们设计的多相脂质体处方,这种多相复合系统能经受 100℃30分钟灭菌,虽然灭菌后脂质体的结构和乳剂都分裂成碎片或产生凝聚现象,一小部分由非离子表面活性剂形成的胶团亦破裂,使脂溶性药物析出而分层,只要冷却时摇匀(在大量生产时可采用带有旋转篮的灭菌器),由于分子重排,脂质体的结构重新组合,而且粒度分布与粒径大小,几乎与灭菌前无显著差别。我们经过稳定性试验,反复证明了这一点。

2. 多相脂质体混悬型注射液稳定性的研究〔7〕〔8〕

我们设计的 139、76、喜树碱等多相脂质体注射液,均属于热力学不稳定体系,分散相具有动力稳定性与聚结稳定性,并存在一定的变化规律性,在一定的温度下,随时间增加,分散相易于合并,粒子增大,作为静脉给药,稳定性的评价是十分必要的。其分散相粒子的大小与分布的均匀程度和用药安全及成品稳定性有关,而且与疗效也有关系,直接影响药物的生物利用度,多相脂质体的粒子越小、越易在靶区浓集。

用激光散射法、库尔特氏法和圆盘离心法测定了多相脂质体平均粒径均在 0.4~0.5 μm 左右,粒径控制在 3.17 μm 以下,而 1 μm 以下的粒子占 90% 以下,而且灭菌后无明显改变。说明多相脂质体粒子分布比较集中,均匀度比较好,经灭菌后也无明显改变。

139 多相脂质体注射液,经 60℃、70℃ 加热处理,对粒度随温度变化规律进行了深入的研究,分别采用库尔特氏法和电导法测定后,进行凝集动力学处理,得凝集速度常数 $K_{凝}^{75}$ 为 4.42×10^{-3} 和 $4.40 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$,并且在测定过程中,观察到有一段稳定期,研究表明,分散相凝聚速度比较缓慢,说明多相分段系稳定性良好。

同时还以化学动力学的方法评价了多相脂质体 139 注射液的化学稳定性,测得该注射液中不饱和脂肪酸氧化速度,得 25℃ 贮存期为 2.63 年。

3. 多相脂质体的液晶态与生理功能的关系

文献报导〔9〕类脂质、非离子表面活性剂与水形成的复合系统常产生液晶或胶团类的聚集体。所以脂质体亦称“液晶微囊”,用这种多相脂质体作为抗癌药物的载体,比单

纯用磷脂与胆固醇形成的脂质体，当静脉滴入时，更容易在淋巴、肝、肺、脾等网状内皮系统丰富的组织内集中，到达靶区后释放药物、发挥疗效，保持持续的药物浓度，据 C. Fred Fox 等的研究进一步指出：当膜（双分子层的类脂含大量的不饱和脂肪酸时，药物运送的速度，可以比膜类脂含少量的不饱和脂肪酸时大到 20 倍。正常膜的功能，取决于脂肪酸的流动性，即膜的液晶态结构。而一切生物膜的正常功能也决定于膜结构的完整性，任何改变生物膜的结构必然会产生功能上的变化，而细胞的癌变也必然反映了生物膜结构的深刻变化。

本科研题第四报^[10]对 139 液晶态的物理特性进行了观察，应用 DSC（示差扫描量热计）及 TG（Perkin Elmer TGS-2 热重分析仪）测定冷冻干燥多相脂质体 139 的相变温度、发现在约 108℃ 开始出现一个尖锐的吸热相变峰；应用偏光显微镜及热台显微镜观察，在 15—110℃ 之间，存在双折射现象。根据以上实验结果：在 15—108℃ 范围内冷冻干燥多相脂质体显示光学异性，具有液晶态结构。

4. 多相脂质体的作用特点

(1) 淋巴系统定向性

一般抗癌药物制剂，由于不具有药理活性的专一性，即不能选择性地杀伤癌细胞或抑制癌细胞的繁殖，在用药的同时对正常细胞和组织也有损害或抑制作用。所以这些化疗药物虽然具有一定的疗效，但大多由于毒付作用较大，对病人带来一定的痛苦，甚至被迫停药，贻误治疗时机。我们研制的多相脂质体，属于超微粒药物载体。具有淋巴系统定向性，使药物在靶组织中维持较高的浓度，以提高抗癌药物制剂的生物利用度。

多相脂质体的混悬型静脉注射液，（如 139、76、3 号、4 号等）当静脉滴入时，有的是通过内吞作用（Endocytosis）被体内网状内皮系统（如淋巴、肝、肺、脾等）的吞噬细胞作为外来异物所吞噬，进入溶酶体，然后被酶消化而放出药物，有的是通过融合作用（Fusion）即脂质体的膜材与细胞膜构成物相似而融合进入细胞内，然后被消化释放药物。因此，脂质体的释放药物是有选择性的。

多相脂质体中的乳剂部分所含的抗癌药物亦具淋巴定向性，但水溶性抗癌药物制成 O/W 乳，抗癌药溶解在外层水相中，由于抗癌药难以 100% 与油滴相结合，不利于淋巴定向性。所以制成 W/O 乳为宜，因油滴将水溶性抗癌药包入内水相中有利于淋巴定向。但 W/O 乳是不能供静脉注射的，所以多相脂质体的处方中加两种非离子型表面活性剂（亲水与亲油）的适宜配比，事实上 W/O 乳是不存在的，而是形成 $W_1/O/W_2$ 型复合乳剂，但内相（ W_1/O ）中如果分别包有水溶性药物（ W_1 ）与脂溶性药物（O）都能达到淋巴定向的作用。据文献报导^[11]S/O（S 为明胶水相）、W/O、S/O/W 等型乳剂注入肌肉、胃壁、食道壁等组织则分散在组织中的油滴包含着药物对淋巴结的移行十分活跃。对癌的淋巴转移方面 W/O 乳比水剂大 3.1 倍，S/O/W 型复合乳剂比水剂大 9.1 倍。

(2) 提高疗效、降低毒付作用：

我们在多相脂质体的研究中发现所有抗癌化疗药物（我们做过大量动物实验与临床

观察的如油酸、唐松草新碱、5-氟脲嘧啶、环磷酰胺、喜树碱等) 必须包封在脂质体中才能达到提高疗效, 降低毒付作用的目的。如油酸多相脂质体 (139) 本来是用作复方脂质体“76”与“135”(复方鹤草酚多相脂质体) 的对照组, 在筛选中意外发现它的抗癌作用, 但是油酸配成静脉乳 (136) 抗癌活性不明显。见表 1

油酸静脉乳与多相脂质体两种剂型的抗癌活性比较 表 1

样 品	瘤 株	剂 量	给药途径及次数	抑制率	p 值
油 酸 静 脉 乳 (136)	EC	80mg/kg	ip × 7	/	
	S ₁₈₀	80mg/kg	ip × 10	/	
	Lewis 肺癌	50mg/kg	ip × 10	18.4%	
油 酸 多 相 脂 质 体 (139)	EC	200mg/kg	ip × 7	53 %	<0.05
	S ₁₈₀	100mg/kg	ip × 9	39.2%	<0.05
		150mg/kg	ip × 7	58.7%	<0.01
	Lewis 肺癌	150mg/kg	ip × 9	41 %	<0.05

由上表中看出油酸静脉乳不仅抗癌活性远远不及多相脂质体的显著, 而且由于毒性比多相脂质体大, 所以抗癌活性试验中所用的剂量“136”就比“139”的剂量小。

同一化疗药物制成多相脂质体的也比静脉乳抗癌活性强。如唐松草新碱静脉乳(73)与唐松草新碱多相脂质体(74不含油酸)及复方唐松草新碱多相脂质体 (76含油酸) 对动物抗癌活性对比有显著差别。

化疗药物不同剂型抗癌活性比较 表 2

样 品	瘤 株	剂 量	给药途径及次数	抑制率	p 值
73	EC	100mg/kg	ip × 7	/	
	S ₁₈₀	100mg/kg	ip × 7	/	
74	S ₁₈₀	100mg/kg	ip × 10	8 %	
	Lewis 肺癌	100mg/kg	ip × 9	/	
76	EC	10mg/kg	ip × 7	40%	
	S ₁₈₀	20mg/kg	ip × 10	33%	<0.05
	Lewis 肺癌	20mg/kg	ip × 8	14%	

在降低毒付作用方面，以唐松草新碱为例，“76”小鼠静脉注射的 LD50 为 90mg/kg，小鼠腹腔注射显效剂量为 10—20mg/kg，这与 72（唐松草新碱盐酸注射液）小鼠静脉注射的 LD50 120mg/kg，小鼠腹腔注射显效剂量 70—100mg/kg 比较说明，唐松草新碱制成含有油酸的复方多相脂质体后，其治疗指数比盐酸盐的静脉注射液大致可提高 4—6 倍。

虽然我们在对唐松草新碱的各种剂型抗癌活性试验时发现，不含油酸的唐松草新碱多相脂质体(74)的抗癌活性远比“76”差，但“76”的抗癌活性不能看成完全是处方中的油酸所引起的，因为“76”的抑瘤试验剂量，按唐松草新碱或油酸的含量计算（均为 1%）都是 10—20mg/kg，这只等于按油酸含量计算的“139”抑瘤剂量 100—200mg/kg 的 1/10。同时，在临床治疗胃癌中，“139”的累积剂量为 1400ml 左右（每日剂量 50—70ml）才能达到显效指标，而“76”只须 400ml 左右（每日剂量为 20—40ml），这一步说明了在处方“76”中，起主要抗癌作用的是唐松草新碱，油酸使唐松草新碱溶解而提高其生物利用度。

(3) 对巨噬细胞吞噬功能的影响：

肿瘤的生长或遏制与巨噬细胞的吞噬功能有密切的关系，并已在恶性肿瘤病人身上得到证明，尽管吞噬活动是机体的一种非特异性免疫功能，但是它能在病灶内杀灭癌细胞和从血液中清除游离的癌细胞，从而能恶性肿瘤的生长和扩散起遏制作用，并且在动物实验中也进一步得到了证明，当对照组吞噬功能在较高水平时肿瘤生长缓慢，当机体吞噬功能显著下降时肿瘤生长迅速。多相脂质体对巨噬细胞吞噬功能测定结果，唐松草新碱多相脂质体(74,76)的吞噬百分率和吞噬指数等于或低于对照组(对照组 38.42%)，说明唐松草新碱无免疫活性。其它多相脂质体都有不同程度的提高，“139”能增强巨噬细胞吞噬功能，吞噬百分率为 60.83% (对照组为 35.6%) 提高 25.21% ($p < 0.01$) 基本上与抗癌活性试验相一致。空白脂质体(138)的吞噬百分率为 57% (对照组为 24%) 提高 33% ($p < 0.01$)，说明脂质体的骨架物质大豆磷脂与胆固醇都具有增强免疫功能的作用。

将化疗药物如氟脲嘧啶或环磷酰胺与猪苓多糖共同包制成多相脂质体，在巨噬细胞吞噬功能与这两种化疗药物的水溶液作对比试验时，则制成多相脂质体者均可明显地提高机体巨噬细胞的吞噬功能，实验结果见表 3〔4〕。

从以上实验结果提示我们，当化疗药物制成多相脂质体时，免疫促进剂猪苓多糖的加入确实可以减轻化疗药物的毒性，增强机体巨噬细胞的吞噬功能，提高治疗效果。

(4) 对动物白血球的影响：

多数化疗药物由于对骨髓造血组织的损害常引起白血球严重下降，如环磷酰胺有骨髓抑制作用，白血球下降远比血小板下降明显。氟脲嘧啶亦具有骨髓抑制作用，严重时可有全血象下降。将这两种化疗药物制成多相脂质体并与猪苓多糖或油酸同包于脂质体结构中能使药后机体的白血球维持在正常水平。以下二表是对正常小白鼠白血球总数的影响和对荷瘤(S₁₈₀)小白鼠白血球的影响做了对比试验。

巨噬细胞吞噬功能对比试验结果

表 3

实验组	药 品	指 标	小组平均值	较对照组提高	p 值
环磷酰胺组	对照 (生理盐水)	吞噬百分数C% 吞噬指数	23.4 0.38		
	**Cyl80—CO	吞噬百分数C% 吞噬指数	4.70 1.12	23.6 0.74	<0.01 <0.01
	Cyl 水溶液	吞噬百分数C% 吞噬指数	30.5 0.56	7.1 0.18	>0.05 >0.05
氟尿嘧啶组	对照 (生理盐水)	吞噬百分数C% 吞噬指数	27.2 0.49		
	**F81—1	吞噬百分数C% 吞噬指数	30.3 0.63	3.1 0.14	>0.05 >0.05
	**F81—2	吞噬百分数C% 吞噬指数	56.0 1.31	28.8 0.82	<0.01 <0.01
	5—Fu水溶液	吞噬百分数C% 吞噬指数	18.2 0.29	-9 -0.2	>0.05 >0.05

对正常小白鼠白血球的影响

表 4

实 验 组	药 名	组 平 均 值	p 值
环磷酰胺实验组	对 照	4660	
	**Cyl80—Co	10770	$p < 0.01$
	Cyl水溶液	1550	$p < 0.05$
氟尿嘧啶实验组	对 照	11925	
	**F81—1	10240	$p > 0.05$
	**F81—2	11370	$p > 0.05$
	5—Fu水溶液	6030	$p < 0.05$

* 两实验组不同时间所做，动物来源也不同，仅以本组内对照组做比较。

** Cyl80—Co 为复方环磷酰胺多相脂质体 (含环磷酰胺 0.5%、猪苓多糖 0.2%)

F81—1 含 5—Fu0.4% 油酸 1%

F81—2 含 5—Fu0.4% 油酸 1% 猪苓多糖 0.1%

荷瘤鼠给药后对白血球的影响

表 5

药 名	剂 量 (按化疗药量计算)	组 平 均 值	p 值
对照 (生理盐水)	0.2ml/只	11387	
Cyl 水溶液	25mg/kg	3150	$p < 0.05$
Cyl80—Co	25mg/kg	11000	$p > 0.05$
F81—1	10mg/kg	9300	$p > 0.05$
F81—1	20mg/kg	4100	$p < 0.05$
F81—2	10mg/kg	11510	$p > 0.05$
F81—2	20mg/kg	9266	$p > 0.05$

从实验结果证明三个多相脂质体混悬型静脉注射液有明显减轻原化疗药物对造血系统的损害。在临床上也证实了这一点，在整个疗程中基本上不出现血象下降的现象。

二、多相脂质体几个品种的临床疗效探讨

多相脂质体的研究从 1979 年开始经过处方筛选、临床前药理实验等工作，结束后，于 1980 年 10 月初开始了首次临床应用，首先上临床的多相脂质体“139”与“76”两个品种，二者均为混悬型静脉注射液。对中、晚期胃癌进行了术前给药，到 1981 年 10 月在济南召开的全国胃癌协作组会议上报告了治疗病例共 41 例（其中“139”30 例“76”11 例），并收到了较为满意的效果。按照全国肿瘤药物会议（1973 年石家庄；1978 年常州）拟订的方法和标准进行统计，对中晚期胃癌的有效率“76”为 63.6%， “139”为 66.7%（ p 值 >0.05 ）说明二者之间无明显差别^{〔12〕}。到目前为止，上海长宁区中心医院肿瘤科已完成了对中、晚期胃癌病例的观察总计约一百多例（其中除“76”12 例、3 号 20 例 4 号 16 例外，其余均为“139”）。其它如北京、沈阳等几个临床单位亦使用 139 对胃癌进行了治疗观察都取得了不同程度的疗效。

目前正使用 139 集中对肺癌（个别病例选择淋巴瘤、食道癌、直肠癌以及肝癌等）进行临床疗效的观察，亦已完成 60 余例，也取得了肯定的疗效。现在对多相脂质体几个品种的临床疗效进行综合分析探讨。

1. 多相脂质体 139 抗癌作用机理

多相脂质体 139 的主要成分含有油酸、大豆磷脂、胆固醇、非离子表面活性剂以及 PVP 等。本品所用的原料油酸、经我院仪器分析室用色谱——质谱分析测定是由油酸、亚油酸、亚麻酸和花生烯酸等组成，^{〔13〕}后几种统称为多不饱和脂肪酸(Polyunsaturated Fatty acid)，根据我们对动物（小白鼠）抗癌活性试验结果证明，“139”的抗癌活性比空白脂质体（不含油酸的）较为明显，因此，多不饱和脂肪酸很可能就是使 139 具有良好抗癌活性的主要成分。^{〔14〕}从国外许多文献报导，患癌动物多数在细胞组织中多不饱和脂肪酸的含量水平降低。如因肿瘤死亡的大鼠癌组织的提取物中亚麻酸的含量就显著减少或消失。机体主要用这些必须的脂肪酸合成磷脂，磷脂是所有细胞膜结构的重要组成部分，尤其是线粒体的组成部分，所以当这些脂肪酸供应不足或过多被氧化，将会导致细胞线粒体结构改变、癌变甚至引起死亡。多不饱和脂肪酸又是生物合成前列腺素(PG)的前体，这一发现不但有重要的理论意义，而在临床应用上也很有价值，已知 PG 有抗癌作用，以 PG 处理过的癌细胞可逆转为正常状态，但多不饱和脂肪酸的抗癌作用是否通过 PG 而引起作用，尚须进一步研究。

2. “扶正祛邪”疗法的应用

我们根据祖国医学对癌症患者采用“扶正祛邪”疗法的原则，针对癌症病人免疫功能低下和化疗药物的毒付作用，在设计几个化疗药物多相脂质体（如氟脲嘧啶等）的处方

与工艺时既要保证药物的抗癌疗效又要减轻它们对机体造血系统和免疫功能的影响，这是符合“扶正祛邪”原则的。如利用多不饱和脂肪酸、猪苓多糖以及其它免疫促进剂等能增强机体免疫功能和升白作用，又结合脂质体的结构和作用特点，把它们与化疗药物分别包封在脂质体的类脂相和水相中如 76、3 号（复方氟脲嘧啶多相脂质体）和 4 号（复方喜树碱多相脂质体）。这三个品种虽然我们目前做的病例还不够多，但已看出它们在临床上独特的疗效，确与单纯使用这些化疗药物大不相同，如 3 号注射液用在晚期消化道肿瘤患者（直肠梗阻、肝转移等）非但能明显缩小肝块，而且转移病灶也得到缓解改善，在没有任何毒付反应情况下取得较满意的疗效，又如肺癌、淋巴瘤患者，在使用“139”1—2 个疗程后，自觉症状有明显好转，甚至咯血停止、胸水消失，但用 139 前后 X 光片对比变化不明显（一部份极晚期的患者），如果在第二或第三疗程改用小剂量化疗（仅为常用剂量的 1/2 或 1/3 量），X 光片上改变就比较明显。这种“综合疗法”实际上就是“扶正祛邪”的原则的应用。有的临床医师认为这决不是单纯使用化疗或放疗所能达到的疗效，因为只“祛邪”不“扶正”，在没达到疗效之前，由于白血球下降或出现血尿等毒付反应而被迫停药，所以“扶正祛邪”原则在我们设计抗癌药物新剂型——多相脂质体的应用上是极为重要的。

3. 自觉症状的改善

以“76”“139”治疗中晚期胃癌为例，多数病例用药前都有胃痛、胃胀、恶心呕吐等症状，治疗后都有不同程度的缓解或消失，食欲也有所增加，个别病例由于肿瘤太大出现梗阻现象，入院时滴水不入，经使用“139”治疗后能服用流汁。体重的增加尤为突出，以 41 例中晚期胃癌统计平均体重增加“139”病例为 1.9kg，“76”病例为 2.4kg^[12]。个别病例在使用“139”一个疗程后体重增加达 7.5kg，简直使人难以置信。用 139 治疗中对淋巴节的消失亦较快，一个胃癌复发患者皮肤表层有六个淋巴节活检为复发性残留腺癌结节，使用 139 十天内全部消失。（上海市吴淞中心医院肿瘤科病例）

139 对肺癌治疗中自觉症状的改善亦十分明显，胃纳，体重普遍增加。癌性胸水消失显著，有 2 例使用 139 前，隔天抽胸水一次（300—400ml），用 139 后，不仅不抽了，而且胸水消失，不再渗出。有的病例咯血不止，每天多的达 100 毫升，使用 139 后逐渐减少以至消失。（上海市吴淞中心医院肿瘤科病例）

4. 从临床观察中进一步验证了药理实验的结果

在唐松草新碱两种剂型（72、76）的急性毒性试验中得出的结论是将唐松草新碱制成含有油酸的复方多相脂质体（76）后，其治疗指数比盐酸盐静脉注射液大致可提高 4—6 倍。在临床观察中也发现凡接受“76”的治疗组病例（总剂量仅为“72”的 1/5—1/6）术前给药一个疗程后，胃镜下对照结果，癌灶的缩小率达 58.3%，而“72”作为对照组的术前给药一个疗程，治疗结果，癌灶缩小率仅达 25%，治疗组的有效率高于无效率，对照组无效率明显高于有效率，二者之间存在显著差异（ $p < 0.05$ ），说明“76”治疗组优于“72”对照组^[15]。