

中国肿瘤临床

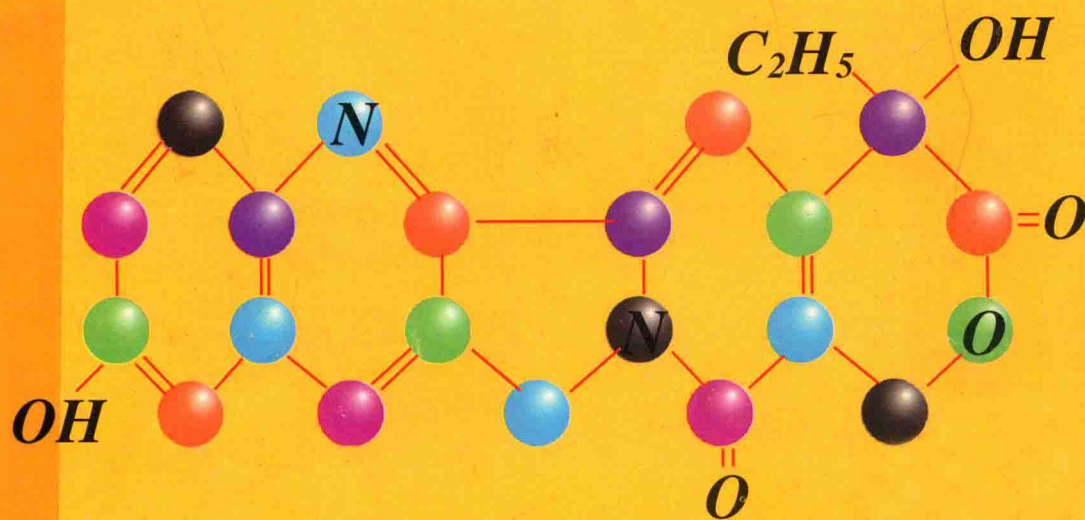
ZHONGGUO ZHONGLIU LINCHUANG

CHINESE JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

羟基喜树碱临床应用专辑

10-Hydroxyl

Camptothecinum Injectio



湖北省黄石飞云制药有限公司

HuangShi Fy Pharmaceutical Mamufaturing CO. ,LTD

中国肿瘤临床

羟基喜树碱临床应用专辑

1997 年
10 月

目 次

概况与简介

- 羟基喜树碱的发展概况 (3)
- 羟基喜树碱注射液生产规模简介 (4)
- 以精良技术生产我国的抗癌药物 金懋林 杨伯琴 (5)

基础研究

- 羟基喜树碱(HCPT)及有关同型物的研究进展 胥 彬 (6)
- 羟基喜树碱的抗癌机理和临床应用 王羲明 (7)
- 羟基喜树碱的实验治疗和毒性 上海药物研究所 (11)
- H^3 -羟基喜树碱在小鼠体内的分布排泄 上海药物研究所 (15)
- 10-羟基喜树碱对人膀胱癌细胞系杀伤作用的机理研究 夏 溟 臧美孚 (18)
- 人新鲜肝癌细胞体外短期微量培养抗癌药敏试验及其
临床意义 杨甲梅 吴孟超 陈 汉等 (21)
- 羟基喜树碱、鬼臼毒素-胃癌单克隆抗体结合物的细胞
杀伤力研究 涂水平 吴 裕 曹伟丽等 (24)
- 高瘟与顺铂及羟基喜树碱对人直肠腺癌细胞的联合
作用 李俊达 赵彼得 张进华等 (27)

译 文

- 拓扑异构酶 I 抑制剂 哈佛医学院(美) Bruce A. Chabner (29)

临床应用

- 羟基喜树碱在膀胱肿瘤防治中的应用(26年小结) 凌桂明(30)
- 含羟基喜树碱联合治疗方案治疗晚期胃肠道癌
- 临床观察 陆建伟 黄富麟 郑秀立等(32)
- CM方案治疗晚期胃癌疗效分析 章汴生 申仰之 杨牡丹等(37)
- 羟基喜树碱对耐药性晚期恶性肿瘤的治疗(附49例分析)..... 林丽珠 周岱翰(39)
- 羟基喜树碱为主治疗中、晚期原发性肝癌24例临床
- 疗效观察 李维廉 姚 墙 王 晶(42)
- HCPT、CDDP、5-FU等经肝动脉栓塞灌注治疗原发性肝癌86例..... 于志坚 孟宪镛(44)
- 羟基喜树碱治疗慢性粒细胞白血病临床观察 朱 军 姚善谦 周 绮等(47)
- 羟基喜树碱为主治疗肝癌64例疗效观察..... 张宝初 季毕澄 倪志权等(49)
- 羟基喜树碱治疗慢性粒细胞白血病6例 傅剑峰 陆道培 单福香等(51)
- 羟基喜树碱治疗12例晚期消化系统肿瘤..... 李俊达 张万贤(53)

综 述

- 作用于DNA拓扑异构酶的抗癌药研究 吕 星 综述 夏寿萱 审校(55)

临床治疗方案

- 10-羟基喜树碱膀胱灌注预防浅表性膀胱癌复发的
- 多中心临床研究方案 中华医学会泌尿学会(58)
- 羟基喜树碱联合治疗进展期胃癌临床研究方案 全国胃癌研究会化疗学组(60)
- 包含羟基喜树碱联合化疗治疗肺癌临床方案 空军总医院呼吸内科(62)

化疗方案汇总

- 10-羟基喜树碱化疗方案汇总 (64)

会议纪要

- 全国羟基喜树碱药理、临床新进展研讨会会议纪要..... (68)

中国肿瘤临床

羟基喜树碱临床应用专辑

1997 年
10 月

目 次

概况与简介

- 羟基喜树碱的发展概况 (3)
- 羟基喜树碱注射液生产规模简介 (4)
- 以精良技术生产我国的抗癌药物 金懋林 杨伯琴 (5)

基础研究

- 羟基喜树碱(HCPT)及有关同型物的研究进展 胥 彬 (6)
- 羟基喜树碱的抗癌机理和临床应用 王羲明 (7)
- 羟基喜树碱的实验治疗和毒性 上海药物研究所 (11)
- H^3 -羟基喜树碱在小鼠体内的分布排泄 上海药物研究所 (15)
- 10-羟基喜树碱对人膀胱癌细胞系杀伤作用的机理研究 夏 溟 臧美孚 (18)
- 人新鲜肝癌细胞体外短期微量培养抗癌药敏试验及其
临床意义 杨甲梅 吴孟超 陈 汉等 (21)
- 羟基喜树碱、鬼臼毒素-胃癌单克隆抗体结合物的细胞
杀伤力研究 涂水平 吴 裕 曹伟丽等 (24)
- 高瘟与顺铂及羟基喜树碱对人直肠腺癌细胞的联合
作用 李俊达 赵彼得 张进华等 (27)

译 文

- 拓扑异构酶 I 抑制剂 哈佛医学院(美) Bruce A. Chabner (29)

临床应用

- 羟基喜树碱在膀胱肿瘤防治中的应用(26年小结) 凌桂明(30)
- 含羟基喜树碱联合治疗方案治疗晚期胃肠道癌
- 临床观察 陆建伟 黄富麟 郑秀立等(32)
- CM方案治疗晚期胃癌疗效分析 章汴生 申仰之 杨牡丹等(37)
- 羟基喜树碱对耐药性晚期恶性肿瘤的治疗(附49例分析)..... 林丽珠 周岱翰(39)
- 羟基喜树碱为主治疗中、晚期原发性肝癌24例临床
- 疗效观察 李维廉 姚 墙 王 晶(42)
- HCPT、CDDP、5-FU等经肝动脉栓塞灌注治疗原发性肝癌86例..... 于志坚 孟宪镛(44)
- 羟基喜树碱治疗慢性粒细胞白血病临床观察 朱 军 姚善谦 周 绮等(47)
- 羟基喜树碱为主治疗肝癌64例疗效观察..... 张宝初 季毕澄 倪志权等(49)
- 羟基喜树碱治疗慢性粒细胞白血病6例 傅剑峰 陆道培 单福香等(51)
- 羟基喜树碱治疗12例晚期消化系统肿瘤..... 李俊达 张万贤(53)

综 述

- 作用于DNA拓扑异构酶的抗癌药研究 吕 星 综述 夏寿萱 审校(55)

临床治疗方案

- 10-羟基喜树碱膀胱灌注预防浅表性膀胱癌复发的
- 多中心临床研究方案 中华医学会泌尿学会(58)
- 羟基喜树碱联合治疗进展期胃癌临床研究方案 全国胃癌研究会化疗学组(60)
- 包含羟基喜树碱联合化疗治疗肺癌临床方案 空军总医院呼吸内科(62)

化疗方案汇总

- 10-羟基喜树碱化疗方案汇总 (64)

会议纪要

- 全国羟基喜树碱药理、临床新进展研讨会会议纪要..... (68)

通讯录

- (69)

· 概况与简介 ·

羟基喜树碱的发展概况

喜树(*Camptotheca acuminata* Decne)又名旱莲木、千张树、水桐树、南京梧桐、水栗子、天梓树等。主产于我国中南及西南地区,资源丰富。

喜树中含有抗肿瘤成分喜树碱,首先是由美国的 Dr. Wall 等在 1966 年从树干、树皮和果实中分离得到,以后又发现 10-羟基喜树碱。由于喜树碱对大鼠白血病 L₁₂₁₀ 系统有显著的活性,美国几个肿瘤研究单位又合成了一系列的喜树碱同类物,并以 L₁₂₁₀ 作对比试验,证明 10-羟基喜树碱是所有的天然喜树碱同类物或合成喜树碱同类物中活性最大的一个天然衍生物。

我国 70 年代初大搞中草药运动,对喜树碱进行了广泛的研究。1973 年中国科学院上海药物研究所和南京药学院受卫生部全国肿瘤防治研究办公室的委托,组织了全国喜树碱研究协作组,在江西庐山召开第一次协作组会议。会议研究确定上海药物研究所为组长,黄石飞云制药有限公司为副组长,根据国外资料,利用我国的天然资源,先后分离提取得到喜树碱和 10-羟基喜树碱,并确定了提取工艺。根据 10-羟基喜树碱作用强、毒性低的特点,1975 年重点进行了 10-羟基喜树碱的临床研究。

1977 年在湖北省黄石市召开了“抗癌药物羟基喜树碱鉴定会”,出席会议的有来自全国几个省、市三十多个协作单位的代表 60 多人。对羟基喜树碱的临床研究、体内分布排泄、抑瘤效果以及毒性实验等各个方面进行总结。到 1977 年实际应用的病例已有 400 多例,有资料可进行总结的为 253 例。而且绝大多数病例是单独应用羟基喜树碱治疗。

1977 年喜树碱和羟基喜树碱已先后取得生产批准文号,经过历次药品整顿,1986 年又核发了新的批准文号。羟基喜树碱原料为鄂卫药准字(1986)第 000270 号,羟基喜树碱注射液为鄂卫药准字(1986)第 000230 号,喜树碱注射液为鄂卫药准字(1986)第 000229 号,5mg 羟基喜树碱注射液为鄂卫药准字(1996)第 000267 号。

近年来,国外特别是美国对喜树碱或羟基喜树碱的衍生物研究已成为热点。筛选了水溶性较好的喜树碱类化合物。如 Topotecin(9-二甲基氨基 10-羟基喜树碱盐酸盐)已进入Ⅱ期临床。这是从 10-羟基喜树碱作为母核的衍生物。另一个 9-氨基喜树碱(9-AC),也进入Ⅰ期临床。通过动物肠癌模型实验,认为是目前治疗肠癌具显著作用的药物。

日本 Yokokura 等人用半合成法得到一系列低毒性但仍保持高抗肿瘤活性喜树碱衍生物,其中喜树碱Ⅱ也是一种水溶性的衍生物,对小鼠腹水型和实体瘤有抑制作用,还能抑制人体肿瘤的生长,已试用于临床。

国外的这些研究活动,进一步证明喜树碱和羟基喜树碱的基本结构确实具有抗肿瘤的活性。最近,国外采用合成法生产的喜树碱来生产羟基喜树碱。天然产物是左旋型,合成产物是消旋型,治疗强度只有产物的一半。不难理解,合成法带来的化学杂质是不可避免的。因此,天然的不加任何化学修饰的喜树碱和羟基喜树碱具有无可比拟的优越性。而我国喜树碱仍具有重大意义。在喜树有效成份研究方面虽然国外研究较早,但是我国科技工作者,充分利用了我国特有的资源优势使羟基喜树碱提取工艺、药理和临床研究方面一直处于领先地位。我公司从 1974 年起积极参与羟基喜树碱研究试制工作,为研制该产品以及为临床研究提供药物等方面做了一系列工作。

羟基喜树碱注射液生产规模简介

黄石飞云制药有限公司生产的羟基喜树碱注射液是以羟基喜树碱为原料配制而成的,具有显著抗癌作用及较安全有效的药物。但长期以来一直受到原料短缺的限制,使这一较好的抗癌药物不能大批量生产和推广使用。

羟基喜树碱是从天然植物喜树的果实中提取分离出来的一种微量生物碱,它的理论收率仅 1/10 万,而在实际的工业性大生产中收率仅达到 0.2/10 万。我公司年产量仅为 50g,只可生产注射液 2 万支。该产品自问世以来,不断收到求购信函。为满足社会需要,1986 年以来,我公司在羟基喜树碱的工业生产方面改进提取工艺,完善生产设备,摸索出一套成熟的先进的工业化生产工艺,使收率提高到 0.9/10 万,加上生产规模的扩大,目前,羟基喜树碱的年产量已达 1kg,可生产注射液 46 万支,具备了向全国推广使用的基本条件。

羟基喜树碱注射液经多年的临床验证表明,对原发性肝癌、胃癌、头颈部腺源性上皮癌、白血病、膀胱癌均有较好的疗效,且毒副作用低,对免疫功能无明显抑制作用,是一种安全有效的抗癌药物。

以精良技术生产我国的抗癌药物

金懋林 杨伯琴

北京医科大学临床肿瘤学院 北京肿瘤医院消化内科 (北京市 100034)

从天然植物喜树提取生产的喜树碱,七十年代就用于治疗晚期胃癌,当时只治疗几例患者。由于毒副作用反应大,中断了使用。八十年代中,黄石第三制药厂在上海药物所协助下,研制生产了羟基喜树碱,并在国家医药局领导下组织全国著名医学专家进行Ⅱ期临床试验,于1968年获批准号上市。羟基喜树碱增强了抗癌效果,减少了药物的毒副反应。由于发现喜树碱是作用于拓扑异构酶Ⅰ的药物,引起国内外学者关注,从而产生多种喜树碱衍生物,羟基喜树碱则是我国研制生产的一种,是纯天然抗癌药物。

1993年在全国胃癌研究会化疗学组会上,与会专家一致同意采用以羟基喜树碱为主的联合方案,并得到黄石飞云制药有限公司(黄石第三制药厂)的支持与协作,有二十余家肿瘤专业医院与综合医院肿瘤科参加,至今不完全统计已完成百余例晚期胃癌的治疗观察。我院在观察治疗中发现羟基喜树碱联合方案治疗晚期胃癌确有良好疗效,对过去以其他方案治疗失败的病例也有效果,而且毒副反应低,有1例晚期患者获完全缓解,随访4年未见复发,仍健在。

1996年初我院正式开诊不久,由于种种原因中断与黄石三厂的协作联系,院内不能得到黄石三厂的羟基喜树碱,而改用其他厂家包装剂量相同的药物。在一年来治疗多例晚期胃癌中,仍然采用联合方案,剂量用法相同但在用药后一至两周出现明显造血机能抑制,白细胞减少至WHOⅢ至Ⅳ级占三分

之一,其余的是Ⅰ—Ⅱ级,血小板减少者相对轻些,WHOⅡ级以上占三分之一。这种造血抑制多发生在停药后10天左右,而且回升迟缓,使用GCSF升白恢复也慢,个别患者白细胞持续2~3个月在低水平,难以继续化疗,以致于一段时间不敢轻易使用羟基喜树碱了。

最近,政府提出“总量控制,结构调整”的卫生工作改革方针,提倡使用国产药物,羟基喜树碱已列入国家基本药物,并列入公费医疗报销范围。我科与黄石三厂(飞云公司)重新恢复了供货。仅在最近两个月,临床使用于包括静注与介入动脉治疗用药,仍为联合用药,单次用量最多达30~40mg,未出现血象Ⅳ抑制。白细胞减少至Ⅲ度者,占总数不到五分之一,部分患者未见白细胞下降,这些白细胞减少者为一次性恢复较快。羟基喜树碱从Ⅱ期临床试验中提示可以有轻度造血抑制,但不同厂家产品出现的毒副反应差别较大。提示厂家应努力生产毒副反应小的抗癌药,探讨毒性反应产生的原因。一般认为是由于杂质与分离喜树碱不纯造成的,这就对国内从事生产羟基喜树碱的厂家提出了更高的要求。获得“准”字批文的产品,只是一个及格标准。正如医院评级,不能只停留在三级及格标准,要争创三级甲等及三级特等医院。制药工业中同样产品质量是有不同,要创造出最好的抗癌药为临床使用。我们希望羟基喜树碱成为我国高效、低毒、使用方便、价廉的优质抗癌药。

• 基础研究 •

羟基喜树碱(HCPT)及有关同型物的研究进展

胥 彬

中国科学院上海药物研究所 (上海市 200031)

编者按:1997年11月,在北京由中国抗癌协会、《中国肿瘤临床》杂志社,黄石飞云制药有限公司共同组织召开了全国羟基喜树碱药理、临床研究新进展研讨会。会上中国科学院上海药物研究所胥彬教授作了羟基喜树碱药理研究方面的报告。

报告中指出:各药厂生产的HCPT产品质量是不一样的。最近对几个生产厂家的产品样本进行了检测,发现黄石飞云制药有限公司的产品 IC_{50} 为 $3.5 \times 10^{-4} \mu g/ml$;其他厂家产品 IC_{50} 为 $6.6 \times 10^{-4} \mu g/ml$ 。说明黄石飞云制药有限公司的产品活性较高,而其他厂家产品的活性低,临床各医院使用后的疗效是和使用哪个生产厂家的产品有关系的。

另外对几个不同生产厂家生产的HCPT产品分析,发现不同产品的杂质含量也是不一样的,黄石飞云制药有限公司的产品杂质含量较低,而其他厂家的杂质含量较高,可达19.35%。杂质的多少和临床副反应的出现及程度是有直接关系的。诸如此类情况,希望临床各使用单位加以注意,及时总结经验。

提 纲

1. 羟基喜树碱(简称羟喜)类药物研究的历程回顾
2. 药理作用及机制
3. 临床应用及新的发展
4. 药理研究及临床应用中的一些问题
5. 羟喜与CPT-11及Topotecan(TPT)的特点分析
6. 今后的发展趋势

(文章全文请详见《中国肿瘤临床》近期)

羟基喜树碱的抗癌机理和临床应用

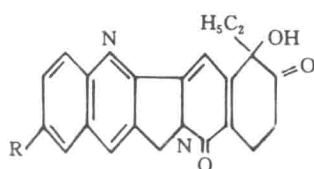
王羲明

上海市中医医院肿瘤研究室 (上海市 200071)

喜树(*Camptotheca acuminata* Decne)又名旱莲木、千张树、水桐树、南京梧桐、水栗子、天梓树等,为我国特有的珙桐科植物。药用其果实、根皮、树皮和叶,主产于我国中南及西南地区,资源丰富。本品性寒味苦涩有毒,功能活血化瘀、散结消肿、清热解毒。现代多用于各种癌瘤、白血病、牛皮癣等疾病。

喜树碱 $R=H$ 羟基喜树碱 $R=OH$

甲氧基喜树碱 $R=OCH_3$



1 作用机理

喜树全株含有多种生物碱,其中有喜树碱、羟基喜树碱和甲氧基喜树碱等。经药理实验证明,喜树碱及其衍生物具有较强的抗癌作用和较宽的抗癌谱。本品主要对增殖细胞敏感,是细胞周期特异性药物,作用于S期,并对G₂及M期边界有延缓作用。如在高温(43.5℃2小时)状态下加用喜树碱(5μg/ml)对体外培养的人食管癌109细胞具有不可逆的协同杀伤作用。其机制可能与抑制DNA聚合酶而影响DNA的合成,亦可直接破坏DNA或与DNA结合而使DNA易受内切酶的攻击有关。并对小鼠腹水肝癌细胞分裂的四期均有明显抑制作用。羟基喜树碱抗癌谱较喜树碱广而作用大,对白血病210、肉瘤180、肉瘤37、艾氏腹水癌、腹水型肝癌、子宫

颈癌14、大鼠吉田肉瘤和瓦克癌256等均有明显抑制作用。用10-羟基喜树碱1~2mg/kg,每日腹腔注射1次,连续7~9日,可以延长艾氏腹水癌、腹水肝癌小鼠等的生存时间119%~280%。而且在不同的给药方案下,该成分均显示抗癌作用,其中以1次大剂量(20mg/kg)给药作用显著。在电子显微镜下可观察到给予羟基喜树碱2~6小时后,小鼠腹水型肝癌细胞的超微结构出现改变,如核质密度下降,线粒体肿胀与开放,内质网和高尔基体扩张,囊泡性结构与脂滴明显增加等,最终导致细胞溶解破坏而死亡。由于喜树类药物与其它常用抗癌药无交叉耐药性,因此对耐药肿瘤仍有治疗作用。从一些接受喜树类药物治疗而取得的肝癌标本上可以看到癌组织及其周围间质中有大量淋巴细胞浸润,癌组织有显著的纤维化组织包裹,其中亦广泛纤维化,细胞核浓缩破裂、细胞体萎缩、变形、甚至消失。结合临床有皮肤迟发型超敏反应增强的事实,说明对机体特异性免疫功能亦有增强的良好影响。

自从1986年Hsling等研究揭示了喜树类药物是迄今唯一的一类选择性地抑制DNA拓扑异构酶I的抗癌药物,这一突破性进展代表着肿瘤治疗新方向,又激起了对喜树类抗癌作用的兴趣。DNA拓扑异构酶(DNA topoisomerases 简写Topo)在生物界普遍存在,它调节DNA空间构型的动态变化,催化DNA分子在双螺旋基础上的超螺旋状态和解旋状态之间的相互转换过程,是直接参与或影响DNA复制、转录的关键性酶类,当复制或转录完成后,亲代与子代

DNA 分离则又要求由解旋状态恢复或转变到超螺旋状态。研究该酶的抑制剂能为抗癌药物的作用机理提供理论依据。DNA 拓扑酶普通分为 I 和 II 型两种;Topo I 的催化机制是先切开双链 DNA 中的一条链,使链的末端沿螺旋轴按拧松超螺旋的方向转动,然后将切口接合,反应过程中不需能量及二价金属离子的参与;Topo II 是同时切断两条链,让双链 DNA 从切断处穿过后,再把断离的末端连接起来,并需 ATP 提供能量, Mg^{++} 也是绝对必要的。DNA 拓扑酶抑制剂的抗癌机制并非由于抑制该酶的催化活性,而是通过阻断酶与 DNA 反应的最后一步,即单链或双链 DNA 在切口部位的重新接合而实现的,此作用统称为拓扑酶中毒。正常情况下的 Topo I 或 Topo II 在切开单链或双链 DNA 后,酶蛋白与末端 DNA 结合形成一种暂时性的易解离复合物,并在此过程中完成切口的接合。具有中毒效应的抑制剂在于使这种易解离复合物趋于稳定的僵化。抑制剂的作用实际上是使细胞内功能正常的拓扑酶转变为导致 DNA 链断裂的损伤物。

喜树碱是一种来自我国特有植物喜树的生物碱,作为天然中草药的有效成分,是迄今唯一的一类作用于 Topo I 的抗癌药,在 70 年代曾被广泛用于多种癌瘤的治疗,后因毒副作用过大,限制了它的发展。近年来,由于能够研制开发出高效低毒的羟基喜树碱并在临床取得显著的疗效,又引起国际上的重视,它能够抑制 Topo I 将 DNA 断端重新接合的正常功能,并进一步造成 DNA 链的断裂损伤,从而控制 DNA 复制、阻断 RNA 合成(即转录)、干扰细胞分裂周期(延迟 G_2 期),以及使染色体 DNA 产生断裂、降解等多种效应,在机体多种调控蛋白协同作用的综合结果下,最终导致癌瘤细胞的死亡。为喜树类药物的开发和综合应用展示了广阔的前景。

2 适应证

喜树制剂主要应用于胃癌、结肠癌、直肠癌、膀胱癌、肝癌、肺癌、乳腺癌、头颈部上皮癌、急慢性粒细胞白血病、恶性淋巴瘤、恶性葡萄胎和绒毛膜上皮细胞癌等。还可用于牛皮癣、表皮霉菌病、神经性皮炎、玫瑰糠疹、足癣或痈疮等病证。

3 用法用量

国内可供应用喜树类药物的制剂有喜树鲜叶、喜树叶粉、喜树煎剂、喜树小蜜丸、喜树叶果片、喜树浸膏片、喜树浸膏注射液、喜树碱片、喜树碱钠盐注射液、喜树碱混悬液、纯化喜树碱、羟基喜树碱注射液等。由于羟基喜树碱治疗作用明显,副反应小,使用方便,深受欢迎等特点及我国制药工业生产水平的提高,已能将羟基喜树碱提供临床广泛使用。下面主要介绍羟基喜树碱单药治疗临床给药方法和方案。

羟基喜树碱的给药途径及剂量:

1) 静脉注射:绝大多数病例采用此种给药途径,常用剂量为羟基喜树碱(2mg/支)注射液每次 4~6mg,加生理盐水 20ml,每日 1 次,或羟基喜树碱每次 10mg,加生理盐水 20ml,隔日 1 次。90~180mg 总量为 1 疗程,经休息 1~2 周后可重复疗程。本品不宜用葡萄糖等酸性药液稀释。

2) 动脉注射:肝动脉或胃网膜动脉插管或埋泵治疗,剂量同静脉注射。

3) 胸腹腔注射:羟基喜树碱每次 20~30mg,溶于生理盐水 20ml 中,每周 1~2 次。用于癌性胸腹水的患者,在抽去部分胸腹水后注入。

4) 膀胱灌注:用于膀胱癌患者。手术前用羟基喜树碱每次 10mg,加生理盐水 10ml,排尽尿液后灌注,保留 2~4 小时左右,每日 1 次,连续 3~7 次为一疗程。在手术后用羟基喜树碱每次 10mg,加生理盐水 10ml,排尽尿液后灌注,保留 2~4 小时左右,每周 1 次,10 次为 1 疗程。

5)瘤内注射:羟基喜树碱每次 2~6mg,每日或隔日 1 次,直接注射于转移性癌结节内。

6)穴位注射:羟基喜树碱每次 2~4mg,分注于二侧足三里穴位,每日或隔日 1 次。

7)肌肉注射:羟基喜树碱每次 2~4mg,每日 1 次,120mg 总量为 1 疗程。

8)口服:羟基喜树碱每次 2mg,每日 2~3 次,120mg 总量为 1 疗程。

联合治疗方案略(详见本刊第 64 页)。

4 临床研究

1977 年上海药物研究所在湖北黄石羟基喜树碱鉴定会上总结羟基喜树碱治疗各类肿瘤 253 例,总有效率 49.2%,其中特效和显效 36 例,有效 90 例,绝大多数是单独应用羟基喜树碱的病例。对各类肿瘤有效率:肝癌 56.2%,头颈部肿瘤 64.3%,胃癌 47%,白血病 86.7%,膀胱癌 83.3%。

广西医学院等单位临床应用羟基喜树碱治疗 132 例原发性肝癌,获有效率 54.5%,其中有效 72 例,无效 60 例。用药后病人肝脏可有不同程度回缩,癌瘤减轻,肝功能改善,部分患者的甲胎蛋白转为阴性。

上海杨浦区中心医院用羟基喜树碱治疗原发性肝癌 11 例,有效率 45.5%,其中显效 2 例,有效 3 例,稳定 3 例,无效 3 例。

上海市中医医院肿瘤科临床应用羟基喜树碱治疗 10 例晚期胃癌,均为病变广泛已不能手术或手术后出现复发转移的病例,取得 70% 的有效率。用药后使病灶均有明显缩小或消失。

中国人民解放军 161 医院用羟基喜树碱治疗 5 例白血病,取得缓解率 86.7%,其中急性白血病 11 例(急粒 8 例,急淋 3 例),获部分缓解 9 例,无效 2 例,慢粒 4 例均获得完全缓解。

北京医科大学血液病研究所用羟基喜树碱治疗慢性粒细胞性白血病 6 例,获有效率

66.7%,其中显效 2 例,有效 2 例,无效 2 例。显效 2 例为初治病例,无效 2 例均为慢粒急变病例。

上海市胸科医院用羟基喜树碱治疗支气管肺癌、上海市第一人民医院用羟基喜树碱治疗膀胱癌方面均已获得可喜的成绩。

南通医学院附属医院对 48 例手术未能切除的中晚期肝癌采用 HCP(羟基喜树碱、斑蝥素、顺氯氨铂)联合方案与碘化油混匀后经肝动脉灌注栓塞肝癌病灶,获部分缓解率 54.2%,优于用 AMP(阿霉素、丝裂霉素、顺氯氨铂)常规化疗栓塞对照组的 32.1% ($P < 0.01$)。治疗组的半年、1 年生存率为 100%、63.6%,明显超过一般文献报道中晚期肝癌 2 个月左右的平均生存期。

5 毒性防治

喜树类药物中以喜树碱的毒性较大,喜树碱钠盐小鼠 1 次静脉注射的 LD_{50} 为 57.3mg/kg,灌胃的 LD_{50} 为 26.9mg/kg,可见喜树碱口服的毒性较静脉注射为大。临床上喜树碱总量超过 100mg 后,可引起消化系统反应,如食欲不振、恶心、呕吐、胃肠炎等,若出现水泻即应立即停药;亦可见到白细胞、血红蛋白、血小板下降及出血性膀胱炎等。由于羟基喜树碱对小鼠腹腔注射的 LD_{50} 为 104 ± 11 mg/kg,故其临床治疗中的毒副作用亦较喜树碱为轻。如用喜树碱组有 30.7% 患者出现尿路刺激及血尿,甚至被迫停药,用羟基喜树碱组无 1 例发生泌尿系统副反应;白细胞减少要比喜树碱组少 2/3,仅占 9.1%;脱发及纳呆发生率有时较喜树碱组为高,可达 45.5%、36.4% 左右。喜树类药物的毒副作用亦可经下列防治措施而得到减轻或消失。

5.1 辨证论治

如经辨证为脾虚纳呆可用健脾理气中药如党参、黄耆、白术、甘草、八月札、木香等;瘀血凝滞可用活血化瘀中药如丹参、川芎、蒲黄、五灵脂、莪术、红花等;湿热下注可用清热

利湿中药如篇蓄草、车前子、赤猪苓、滑石、淡竹叶等;肾精亏损可用滋肾益精中药如制首乌、熟地、杞子、补骨脂、菟丝子、女贞子等配合应用常能减轻喜树类药物的毒副反应。

5.2 中草药制剂

1) 复方丹参注射液(含丹参、降香各1g/ml):每次20ml加5%葡萄糖500ml,静脉滴注,每日1次。丹参能协同喜树类药物提高实验有瘤动物的生存期。丹参与喜树类药物合用可有增效减毒作用。

2) 甘草甜素片(含95.82%甘草酸单钾盐,每片75mg):2片/次,2次/日。甘草具有皮质激素样作用,与喜树类药物合用可提高抗癌疗效,延长生存期,明显降低毒副反应。

6 结语

羟基喜树是从我国特有珙桐科植物喜树中研制开发的抗癌新药。它在动物实验和临床使用中,具有较强的抗癌作用和较宽的抗癌谱,对多种恶性肿瘤有着肯定的临床疗效。羟基喜树碱与手术合用,可提高癌瘤的手术切除率;与放疗合用,能增强射线对肿瘤细胞的杀伤效应,具有放疗增敏剂的应用价值;与其它化疗药物合用,能协同增效和提高远期疗效;与中草药合用,可提高免疫效应,增强抗癌能力,降低毒副反应,以上结合措施能使羟基喜树碱对多种癌瘤发挥更大的作用。由于其作用机制独特,是迄今唯一作用于Topo I的抗癌药,加上它的毒副反应小和比较安全有效的性能,已经成为我国特色和独创的抗癌药物,值得在肿瘤临床推广使用。

羟基喜树碱的实验治疗和毒性

上海药物研究所 (上海市 200031)

喜树 (*Camptotheca acuminata* Decne) 中有多种抗肿瘤成分,其中喜树碱的抗肿瘤活性和作用原理已被广泛的研究,其临床效果也得到越来越多的报道。本文主要介绍喜树中另一重要成分——羟基喜树碱对动物肿瘤的疗效和毒性。

1 实验

实验中所用羟基喜树碱由本所植物化学研究室提供。配制药液时先用极少量稀氢氧化钠溶液使药物完全溶解,然后以生理盐水稀释至所需浓度,溶液的 pH 值约 7 左右。

1.1 疗效实验

1.1.1 抗癌谱的观察 对动物肿瘤的疗效实验系按照本实验室已报道方法进行。动物在接种肿瘤后次日开始给药,每天腹腔注射 1 次,剂量为 1~2.5mg/kg,连续给药 5~28 天。实体瘤在停药后 24~48 小时处死动物,剖取肿瘤称重。腹水瘤和白血病 615 则观察动物生存时间,实验结果见表 1 和表 2。羟基喜树碱对多种动物肿瘤有明显抑制作用,尤其对腹水型肿瘤的作用最强。如对艾氏腹水瘤小鼠的生存时间,在剂量为 1 或 2mg/kg 时,生命延长 200%以上。同样剂量可使肿瘤腹水瘤小鼠生命延长 119%和 132%;2mg/kg 剂量可使网织细胞肉瘤腹水型小鼠的生命延长 144.4%,对小鼠吉田腹水瘤 1mg/kg/d 的剂量,腹腔注射 7 天可使大鼠的生命延长 240%。羟基喜树碱对实体瘤也有一定的疗效,1mg/kg 剂量,对小鼠肉瘤-180、肉瘤-37、子宫颈瘤-14 和大鼠瓦克癌肉瘤的抑制作用不明显;剂量增大为 2mg/kg 时则分别出现 35.4%、44.5%,3%和 46.9%的抑制

率;但是同样剂量对小鼠黑色素瘤无抑制作用,以 2 或 2.5mg/kg 剂量腹腔注射 5 天,未能延长白血病 615 小鼠的生存时间。

此外,还观察了用灌胃方法给药后对肉瘤-180 的疗效。从表 2 可以看出,羟基喜树碱 6mg/kg 剂量,对肉瘤-180 小鼠每天灌胃 1 次,共 8 天,有 52.5%的抑制率,但动物体重减轻较明显。

1.1.2 治疗方案的观察 实验采用艾氏腹水瘤和白血病 615 小鼠。在接种肿瘤后不同天数,腹腔注射不同剂量的羟基喜树碱,观察小鼠生命延长率,结果见表 3。艾氏腹水瘤小鼠,在接种后次日 1 次腹腔注射羟基喜树碱 20mg/kg,生命延长率 328%;在接种后第 5 天给药,生命延长率 134%。若将 1 次给药的剂量分成多次给药,即在接种后第 1、9 天隔日给药 1 次共 5 次或每天给药共 10 次,艾氏腹水瘤小鼠的生命延长率分别为 215%、270%和 291%。

白血病 615 小鼠在接种肿瘤后次日,腹腔注射羟基喜树碱 90mg/kg 1 次,可使动物生命时间延长 52%,以 45mg/kg 剂量,在接种肿瘤后第 1 和 3 天腹腔注射,生命延长 21%,若以 30mg/kg 剂量,在接种肿瘤后第 1、3 和 5 天给药,则生命延长率仅为 6%。

1.2 毒性试验

1.2.1 小鼠急性和亚急性半数致死量 (LD_{50})测定 采用 19~21g 的健康雄性小鼠,每组 10 只,急性 LD_{50} 测定系腹腔注射 1 次以后观察 10 天内的动物死亡数,一般在给药后 3 天动物开始死亡。亚急性 LD_{50} 测定每天腹腔注射羟基喜树碱 1 次,共 7 天,停药

表 1 羟基喜树碱对腹水瘤和白血病 615 的疗效

瘤 株	剂量 (mg/kg)	给药途径	给药天数	动物数		平均生存时间(天)		生命延长率 (%)
				对照	治疗	对照	治疗	
艾氏腹水瘤	1	腹腔注射	10	40	20	10.7	36	236.4
	2	腹腔注射	10	40	20	10.7	40.7	280.3
肝癌腹水瘤	1	腹腔注射	10	10	10	17	37.3	119.4
	2	腹腔注射	10	21	17	14.1	32.7	131.9
网织细胞肉瘤	2	腹腔注射	10	21	10	18	44	144.4
吉田腹水瘤	1	腹腔注射	7	6	6	11.7	39.8	240.2
白血病 615	2	腹腔注射	5	6	6	6.7	7.1	~对照
	2.5	腹腔注射	5	6	6	6.7	7.3	~对照

表 2 羟基喜树碱对实体瘤的疗效

瘤株	剂量 (mg/kg)	给药途径	给药天数	动物数		动物体重(g)		平均瘤重(g)		抑制率 (%)
				开始	结束	开始	结束	对照	治疗	
				治疗/对照	治疗/对照	治疗/对照	治疗/对照			
肉瘤 180	1	腹腔注射	10	8/19	8/19	21/22	20.7/22	2.9	2.4	17.2
	2	腹腔注射	10	17/36	17/36	19.7/19.6	20.9/20.4	2.8	1.81	35.4
	6	灌胃	8	16/27	15/27	19.5/19.3	16.4/22	1.12	2.59	52.5
肉瘤 37	1	腹腔注射	10	10/10	9/10	22/21.6	22.6/20.7	2.79	2.16	22.8
	2	腹腔注射	10	18/18	/18/18	21.5/21.2	21.8/20.9	2.28	1.27	44.5
子宫颈癌 14	1	腹腔注射	19	10/10	10/9	21.2/21.4	21.5/24	4.05	3.54	12.5
	2	腹腔注射	19	10/10	10/9	21/21.4	21.6/24	4.05	1.9	53
黑色 素瘤	1	腹腔注射	28	10/11	10/10	21.8/21.4	22/22.8	1.61	1.62	>对照
	2	腹腔注射	28	10/11	10/10	21.4/21/4	19.1/22.8	1.61	1.65	>对照
瓦克癌 肉瘤	1.5	腹腔注射	7	19/24	19/24	100.3/96.9	99.9/109.8	8.3	7.1	14.4
	2	腹腔注射	7	14/16	14/16	115.8/109.8	101.9/114.9	6.79	3.6	46.9

表 3 羟基喜树碱对小鼠艾氏腹水瘤和白血病 615 治疗方案

瘤 株	剂量 (mg/kg)	给药时间和次数	动物数		平均生存天数		生命延长率 (%)
			对照	治疗	对照	治疗	
艾氏腹水瘤	20	接种后次日给药 1 次	20	10	9.2	39.4	328
	20	接种后次日给药 1 次	20	10	9.2	21.6	134
	7	接种后第 1、5、9 天给药共 3 次	20	10	9.2	29	215
	4	接种后第 1、3、5、7、天给药共 5 次	20	10	9.2	34.1	270
	2	接种后次日给药每天 1 次共 10 天	20	10	9.2	36	291
	90	接种后次日给药 1 次	6	6	7.1	15	52
白血病 615	25	接种后第 1、3 天给药 2 次	6	6	7.1	9.1	21
	30	接种后第 1、3、5 天给药共 3 次	6	6	7.1	8.5	16

后观察7天内动物死亡数。结果均用简化机率单位法计算,羟基喜树碱急性 LD_{50} 为 $104 \pm 11\text{mg/kg}$ 。亚急性 LD_{50} 为 $3.6 \pm 10.7\text{mg/kg}$ 。

1.2.2 狗亚急性试验选用 健康狗6只,体重 $8.5 \sim 15\text{kg}$,分成3个组,每组2只狗。各组采用的剂量分别为 0.08 、 0.24 和 $0.8 \sim 0.4\text{mg/kg}$ 静脉注射给药,每天1次,连续给药 $6 \sim 10$ 天。在给药前、中、后作肝、肾功能和血常规检查,并观察动物活动情况。肝功能主要测定麝香草酚浊度,硫酸锌浊度和谷丙转氨酶。肾功能测定尿素氮和非蛋白氮,必要时再测定肌酐。血常规主要计数红、白细胞和血小板总数。

结果如下:第一组 0.08mg/kg/d 剂量,连续静脉注射10天,对狗的肝、肾功能、血常规和体重方面都无明显改变。第2组剂量为 0.24mg/kg/d ,动物约在给药7天时开始食量减少,大便稀薄,呈淡棕色。故在给药9天后即停药。在给药6天时,作肝、肾功能和血常规检查,发现白细胞和血小板数较给药前稍有下降,其它无变化。在停药后24小时,2只狗的白细胞数分别自给药前的 $12.8 \times 10^9/\text{L}$ 和 $16.7 \times 10^9/\text{L}$ 降至 4×10^9 和 $9.8 \times 10^9/\text{L}$,但以后能恢复。这组动物的体重在给药后也有下降,给药前2只狗的体重分别为 12.3kg 和 10kg ,在停药第2天体重分别为 10.5kg 和 8kg 。当天处死一只狗,作病理检查,肉眼观察在胃、膀胱、十二指肠、小肠和直肠处都有出血点;胃和肠内几乎无食物,有少量黄色液体。第3组先以 0.8mg/kg/d 剂量静脉注射,在给药3天时发现狗大便呈暗棕色,食量减少,因此在给药4天后剂量减为 0.4mg/kg ,次日发现大便多为鲜血,遂即在 0.4mg/kg 剂量注射2天后停药。其中一只狗在停药后24小时死亡;另一只狗每天静脉注射 50% 葡萄糖 $30 \sim 40\text{ml}$,于停药第5天死亡。尸解见胃、肠各处都有出血点,尤其直肠

最显著,直肠内充满血性液体;该组动物给羟基喜树碱 0.8mg/kg 剂量,4次后,白细胞数也分别自给药前的 $10.7 \times 10^9/\text{L}$ 和 $11.3 \times 10^9/\text{L}$ 降至 $4 \times 10^9/\text{L}$ 和 $2.75 \times 10^9/\text{L}$,血小板数由 $148 \times 10^9/\text{L}$ 和 $112 \times 10^9/\text{L}$ 降至 $10 \times 10^9/\text{L}$ 和 $22 \times 10^9/\text{L}$ 。其中最早死亡的一只狗谷丙转氨酶升至 80U/ml ,另一只狗在羟基喜树碱停止注射后48小时,白细胞和血小板数分别为 $6.3 \times 10^9/\text{L}$ 和 $150 \times 10^9/\text{L}$ 。谷丙转氨酶为 53U/L ,尿素氮、非蛋白氮和肌酐在正常范围;经注射葡萄糖后生命稍延长;白细胞和血小板数稍有恢复,但由于动物不吃食物,便血、体质明显衰弱,最后仍死亡。2只狗的体重分别自给药前的 15kg 和 14.5kg 降至 12.3kg 和 10.8kg 。

1.2.3 对家兔心电图的影响 取兔两只,体重为 2.4kg ,给药前检查心电图和计数白细胞,然后自耳静脉注射羟基喜树碱 0.5mg/kg/d ,共10天。在给药7天和停药后观察心电图无明显影响,白细胞总数在给药前为 $11.6 \times 10^9/\text{L}$ 和 $11.7 \times 10^9/\text{L}$,给药7天时为 $10.95 \times 10^9/\text{L}$ 和 $9.9 \times 10^9/\text{L}$,停药后24小时为 $8.75 \times 10^9/\text{L}$ 和 $13.85 \times 10^9/\text{L}$ 。

2 讨论

Wall等在1966年报道从喜树中分离具有抗癌活性的喜树碱,以后又从喜树中分离出生物碱,其中羟基喜树碱和甲氧喜树碱对动物肿瘤有一定的抑制作用。我们对上海药物研究所植物化学研究室提取的羟基喜树碱进行了动物抗肿瘤试验。本文结果显示羟基喜树碱对多种肿瘤有明显的抑制作用,尤其对腹水型肿瘤的作用更显著。许多动物在接种肿瘤后腹腔注射羟基喜树碱,在整个试验观察期间未见腹水生长,且生存时间超过45天。从治疗方案的观察试验中,以接种肿瘤后次日1次大剂量给药的疗效最好,从表3的资料中可以看到。1次大剂量腹腔注射羟基喜树碱对艾氏腹水癌和白血病615小鼠生命

延长度均较分次给药高,对艾氏腹水瘤小鼠,多次给药疗效结果中,以小剂量每天给药的疗效较好,如 2mg/kg/d,注射 10 天的生命延长率为 291%,用第 1、5、9 天或隔日给药的疗效分别为 215%和 270%。

此外,我们曾将配好的羟基喜树碱溶液在室温 5~12℃的情况下避光放置 2 个半月后,对艾氏腹水瘤仍有明显的抑制作用。

在狗的毒性试验,发现羟基喜树碱对消化系统的影响较早出现,在出血点未明显影响前,动物已出现食量减退。病理解剖观察,大剂量组动物的胃肠粘膜和膀胱都有不同程度的出血点。

喜树碱存在着缓解期短和毒性较大的缺点,因此影响它的广泛使用。喜树是我国特有植物,大量分布在长江以南各地,资源丰富。因此,在喜树中提取羟基喜树碱,有利于此种植物资源的利用。从动物实验资料观察到:羟基喜树碱的抗肿瘤作用比喜树碱强。4 年的临床试用结果,显示其毒性较喜树碱小,因此值得推广应用。

3 小结

羟基喜树碱 1mg/kg 剂量,腹腔注射,能明显延长艾氏腹水瘤、肝癌腹水瘤小鼠和吉

田腹水瘤大鼠的生存时间,生命延长率分别为 236%、110%和 240%;对小鼠肉瘤-180、肉瘤-37 和子宫颈癌-14 无抑制作用。2mg/kg 剂量,可使艾氏腹水瘤、肝癌腹水瘤和网织细胞肉瘤小鼠的生存时间分别延长 280%、132%和 144%;对小鼠肉瘤-180、肉瘤-37、子宫颈癌-14 和大鼠瓦克癌肉瘤的抑制率分别为 35.4%、53%和 46.9%;对黑色素瘤无效;2 或 2.5mg/kg/d 剂量对白血病 615 小鼠的生存时间影响不明显,但在接触肿瘤后次日 1 次注射羟基喜树碱用灌胃方法给药,对肉瘤-180 也有一定的抑制作用。

羟基喜树碱对艾氏腹水瘤小鼠的治疗方案,以接种后次日 1 次大剂量注射最好,每日小剂量给药的疗效次之。

小鼠腹腔注射羟基喜树碱 1 次,观察 10 天的急性 LD₅₀ 为 104±11mg/kg;注射 7 针的亚急性 LD₅₀ 为 3.6±0.7mg/kg。

狗静脉注射羟基喜树碱 0.08mg/kg,每天 1 次,共 10 天,对血常规、肝、肾功能和食量等无影响。0.24mg/kg 剂量能引起白细胞和血小板减少,停药后可逐渐恢复;对肝、肾功能无影响,剂量增大为 0.8~0.4mg/kg,则毒性反应大,最终可导致动物死亡。