

# 新酮醛等药物的抑瘤作用

吴乃允 桂治宁 张怀德 吴润桂\*

(核医学教研室)

李永良 蔡丽玲 李庆文 邓锡谷

(天然药物研究室)

新酮醛、十一烯酰乙醛加成物及乙酰乙醛苯甲酰加成物是新鱼腥草素的同系物,系我校天然药物研究室有机合成组研制合成。在研究新鱼腥草素对小鼠移植性肝癌细胞的DNA、RNA及嘌呤合成抑制作用<sup>[1]</sup>的基础上,又以相同的标记前身物参入方法,对上述三种药物进行研究,借以了解新酮醛等药物体外对小鼠肝癌细胞的DNA、RNA及嘌呤合成的抑制作用,并了解新酮醛在体内和半体内实验条件下的抑瘤作用。

## 材料与方 法

### 一、实验材料

1.动物:非纯种小鼠,雌雄兼有,体重18~20克。

2.药物:新酮醛、十一烯酰乙醛加成物及乙酰乙醛苯甲酰加成物均由我校天然药物研究室有机化学合成组提供。

[<sup>3</sup>H-甲基]胸腺嘧啶核苷(<sup>3</sup>H-TdR)比放射性18~23 Ci/mmoles、[5-<sup>3</sup>H]尿嘧啶核苷(<sup>3</sup>H-UR)比放射性20 Ci/mmoles、<sup>3</sup>H-甘氨酸比放射性5 Ci/mmoles,均系北京原子能所产品。

3.滤膜:9999型玻璃纤维滤纸系上海虹光造纸厂产品。

4.小鼠移植性肝癌瘤株:来自中山医科大学肿瘤研究所。

### 二、实验方法

1.<sup>3</sup>H-TdR、<sup>3</sup>H-UR、<sup>3</sup>H-甘氨酸体外参入小鼠移植性肝癌细胞的实验方法同前文<sup>[1]</sup>。

2.半体内对小鼠移植性肝癌细胞杀灭实验及抑瘤作用实验方法同前文<sup>[1]</sup>。

3.实验性化疗方法按1978年全国抗癌会议规定的实验方法。

## 实 验 结 果

### 一、新酮醛等药物体外对核酸前身物参入小鼠移植性肝癌细胞的抑制作用

新酮醛浓度为20μg/ml细胞悬液时,体外<sup>3</sup>H-TdR参入小鼠肝癌细胞的平均抑制率

$$\left( \text{平均抑制率} = \frac{\text{对照组计数总均值} - \text{用药组计数总均值}}{\text{对照组计数总均值}} \times 100\% \right)$$

为68.83±16.61%;40μg/ml时,平均抑制率为92.85±2.05%;80μg/ml时,平均抑制率为98.64±0.81%(表1)。对<sup>3</sup>H-UR及<sup>3</sup>H-甘氨

表1 新酮醛对<sup>3</sup>H-TdR体外参入小鼠移植性肝癌细胞的抑制作用

批次	动物数 (只)	平 均 抑 制 率 (%)		
		80μg/ml	04μg/ml	20μg/ml
1	6	99.14±0.47	93.25±12.11	87.88±6.30
2	6	97.70±3.46	90.62±8.60	61.20±9.94
3	4	99.08±0.48	94.67±1.25	57.41±6.08
合计	16	98.64±0.81	92.85±2.05	68.83±16.61

\*现在广东省东莞市太平人民医院工作

酸的参入也有抑制作用。新酮醛的浓度为 40 5.50%；浓度为 40 $\mu\text{g/ml}$  时， $^3\text{H}$ -甘氨酸的平  
 $\mu\text{g/ml}$  时， $^3\text{H}$ -UR 的平均抑制率为 93.73 $\pm$  均抑制率为 74.46 $\pm$ 11.12%（表 2）。

表 2 新酮醛对标记前身物体外参入小鼠移植性肝癌细胞的抑制作用

标记物药	药物浓度	动物数 (只)	对照组测量总均值	用药组测量总均值	平均抑制率 (%)
	(mg/ml)		(cpm)	(cpm)	
$^3\text{H}$ -TdR	0.04	16	50245.72 $\pm$ 27663.17	1277.65 $\pm$ 1892.50	96.82 $\pm$ 3.76
$^3\text{H}$ -UR	0.04	16	17548.57 $\pm$ 6117.44	1104.80 $\pm$ 1010.86	93.73 $\pm$ 5.50
$^3\text{H}$ -甘氨酸	0.04	16	964.44 $\pm$ 394.27	229.67 $\pm$ 122.34	74.46 $\pm$ 11.12

+ - 烯酰乙醛加成物对 $^3\text{H}$ -TdR、 $^3\text{H}$ -UR 及 入小鼠肝癌细胞的抑制作用，20 $\mu\text{g/ml}$  时平均  
 $^3\text{H}$ -甘氨酸参入小鼠肝癌细胞的抑制作用 与新 抑制率为 44.07 $\pm$ 12.29%；80 $\mu\text{g/ml}$  时平均抑  
 酮醛抑制作用的结果大致相同（表 3~4）。 制率为 80.82 $\pm$ 4.18%（表 5）。

乙酰乙醛苯甲酰加成物对  $^3\text{H}$ -TdR 体外参

表 3 + - 烯酰乙醛加成物对  $^3\text{H}$ -TdR 体外参入小鼠移植性肝癌细胞的抑制作用

批次	动物数 (只)	平均抑制率 (%)		
		80 $\mu\text{g/ml}$	40 $\mu\text{g/ml}$	20 $\mu\text{g/ml}$
1	6	92.34 $\pm$ 8.46	90.90 $\pm$ 12.68	72.56 $\pm$ 21.85
2	6	99.28 $\pm$ 0.48	99.20 $\pm$ 0.50	98.79 $\pm$ 0.68
3	4	99.03 $\pm$ 0.82	97.29 $\pm$ 2.26	91.95 $\pm$ 13.02
合计	16	96.88 $\pm$ 3.94	95.80 $\pm$ 4.35	87.77 $\pm$ 13.61

表 4 + - 烯酰乙醛加成物对标记前身物体外参入小鼠移植性肝癌细胞的抑制作用

标记物	药物浓度	动物数 (只)	对照组测量总均值	用药组测量总均值	平均抑制率 (%)
	(mg/ml)		(cpm)	(cpm)	
$^3\text{H}$ -TdR	0.04	16	37933.25 $\pm$ 12698.08	441.34 $\pm$ 405.79	98.83 $\pm$ 1.02
$^3\text{H}$ -UR	0.04	16	16161.68 $\pm$ 11388.0	258.30 $\pm$ 308.37	97.79 $\pm$ 2.51
$^3\text{H}$ -甘氨酸	0.04	16	638.05 $\pm$ 311.80	152.16 $\pm$ 38.21	73.12 $\pm$ 13.29

表 5 乙酰乙醛苯甲酰加成物对  $^3\text{H}$ -TdR 体外参入小鼠移植性肝癌细胞的抑制作用

批次	动物数 (只)	平均抑制率 (%)		
		80 $\mu\text{g/ml}$	40 $\mu\text{g/ml}$	20 $\mu\text{g/ml}$
1	6	85.51 $\pm$ 9.07	77.17 $\pm$ 3.45	57.69 $\pm$ 10.13
2	6	77.48 $\pm$ 2.94	61.52 $\pm$ 8.03	33.79 $\pm$ 12.77
3	4	79.65 $\pm$ 5.34	66.69 $\pm$ 9.07	40.73 $\pm$ 14.77
合计	16	80.82 $\pm$ 4.18	68.46 $\pm$ 7.93	44.09 $\pm$ 12.29

## 二、经新酮醛处理的癌细胞半体内法的抑瘤作用

接种后 7~8 天的小鼠移植性肝癌(腹水型)细胞的红染率为  $4.3 \pm 2.64\%$ , 每毫升同批癌细胞悬液加  $80\mu\text{g}$  新酮醛经  $37^\circ\text{C}$  保温 2 小时后, 癌细胞红染率为  $87.8\%$ 。对照组经同样条件保温癌细胞的红染率为  $5.95\%$ 。

皮下接种经新酮醛处理(浓度为  $80\mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $37^\circ\text{C}$  保温 2 小时)的肝癌细胞混悬液的 16 只小

鼠, 于接种后的第 7 天, 仅发现 4 只小鼠有肿瘤生长, 其瘤重在  $29\sim 116\text{mg}$ /只之间, 平均瘤重为  $17.63\text{mg}$ , 但接种未加药物而经同样保温后的肝癌细胞混悬液的 16 只对照组小鼠, 平均瘤重为  $681.25\text{mg}$ , 抑瘤率为  $97.41\%$ 。

## 三、新酮醛对小鼠移植性肝癌(皮下型)的实验性治疗

四批动物的实验性治疗其抑瘤率分别为  $19.2\%$ ,  $45.5\%$ ,  $21.5\%$  和  $27.3\%$ (表 6)。

表6 新酮醛对小鼠移植性肝癌(皮下型)的实验性治疗

药物剂量 (mg/kg/天)	动物数(只)		动物体重(克)		平均瘤重(克)		抑瘤率 (%)	P 值
	开始 给药/对照	结束 给药/对照	开始 给药/对照	结束 给药/对照	治疗组	对照组		
50	5/5	4/4	18.5/18.0	13.8/20.8	1.3	1.6	19.2	$>0.05$
50	7/7	6/4	17.5/18.4	19.3/21.7	1.6	3.0	45.5	$<0.05$
50	6/6	6/5	18.7/18.0	21.7/18.8	0.4	0.5	21.5	$>0.05$
50	6/6	5/6	17.7/17.0	21.1/23.0	0.6	0.8	27.3	$>0.05$

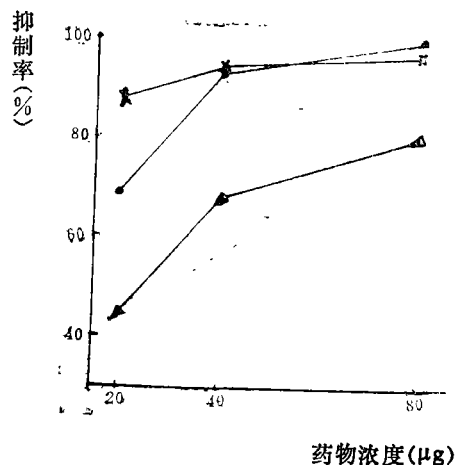
$50\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$  ip $\times 7$ 天

## 讨 论

$^3\text{H-TdR}$ 、 $^3\text{H-UR}$ 和  $^3\text{H-甘氨酸}$  分别是 DNA、RNA 和嘌呤的前身物。放射性标记前身物的参入实验是了解抗肿瘤药物的敏感性、有助于临床抗肿瘤药物的选择和疗效评价的一种简便快速的方法<sup>[2,3]</sup>。

表 1~5 表明, 新酮醛、十一烯酰乙醛加成物及乙酰乙醛苯甲酰加成物对核酸前身物体外参入小鼠移植性肝癌细胞均有明显的抑制作用, 尤以前两者为甚。三种药物对示踪物参入的抑制作用与所用的药物浓度有关。抑制作用随药物浓度增高而增高。十一烯酰乙醛加成物的抑制作用与新酮醛的抑瘤效果大致相同。而乙酰乙醛苯甲酰加成物的抑制作用远低于新酮醛及十一烯酰乙醛加成物(药物浓度与抑制  $^3\text{H-TdR}$  参入作用关系图)。

TdR 是 DNA 的前身物。TdR 参入受到抑制, 提示癌细胞的 DNA 合成受到影响。当



药物浓度与抑制率关系  
 新酮醛 ●——●  
 十一烯酰乙醛加成物 ×——×  
 乙酰乙醛苯甲酰加成物 △——△

DNA 合成受抑制时, 细胞分裂也将受到抑制。因此, 测定细胞 DNA 合成受抑程度, 借以预测肿瘤对抗肿瘤药物的敏感性, 是目前倾向采用的一种方法<sup>[4]</sup>。

新酮醛和十一烯酰乙醛加成物除对肝癌细

胞的DNA合成有明显抑制作用外,对RNA和嘌呤合成亦有明显的抑制作用(表2、4)。

未用药组的癌细胞于保温前和保温后的细胞红染率无差异,而用药组经同样的保温后癌细胞红染率比对照组则有明显增多( $P < 0.01$ )。

癌细胞与新酮醛保温后红染率明显增高及移植后的小鼠仅部分产生肿瘤,且所生长的肿瘤亦较小,提示新酮醛体外有直接杀灭癌细胞的作用。

以新酮醛剂量为50mg/kg/天×7天对四批小鼠移植性肝癌进行实验性治疗结果,其抑瘤率在19.23~45.50%之间,其中仅一批的抑瘤率为45.50%,与对照组相比有显著性差异( $P < 0.05$ )。表明新酮醛对小鼠移植性肝癌有不稳定的治疗作用。

### 小 结

新酮醛、十一烯酰乙醛加成物体外对小鼠移植性肝癌细胞的DNA、RNA及嘌呤合成

均有明显的抑制作用。

新酮醛体外有直接杀灭小鼠肝癌细胞的作用,半体内法有明显的抑瘤作用;实验性治疗有不稳定的治疗作用。

### 参 考 文 献

- [1] 吴乃允,等。新鱼腥草素对小鼠移植性肝癌抑制作用的研究。中山医学院学报 1984; 5(2):34。
- [2] 傅乃武。预测肿瘤化疗药物治疗效应的动向。国外医学 1979; (11):514。
- [3] Glynn p Wheeler, et al. Inhibition of mitosis and anticancer activity against experimental Neoplasms by ethyl-5-amino-12-dihydro-3-[(N-methylanilino)methyl]-pyrido(3,4-b)pyrazin-7-ylcarbamate(MSC 181928). Cancer Res 1982; 42(3):791。
- [4] 许立功。抗肿瘤化疗药物敏感性预测的现状。国外医学肿瘤学分册 1982; (4):150。

## The Antitumor Effect of New Keto-aldehyde and Others.

Wu Naiyuan Gui Zhining Zhang Huaide Wu Rungui  
(Laboratory of Nuclear Medicine)

Li Yongniang Cai Liling Li Qingwen Deng Xigu  
(Laboratory of Natural Medicinal Research)

### Abstract

Method of incorporation of  $^3\text{H-TdR}$ ,  $^3\text{H-UR}$ ,  $^3\text{H-Glycine}$  into transplantable hepatocarcinoma cells in vitro was used to investigate the inhibition of DNA, RNA and pyrine synthesis and by three drugs, i.e. New Keto-aldehyde, Undecenoyl ethanol adduct and acetyl ethanol benzoate adduct. The result indicated that New Keto-aldehyde & Undecenoyl ethanol adduct markedly inhibited the DNA, RNA & pyrine synthesis of tumor cells of mice. The rates of inhibition increased with the concentration of the drugs. The result also indicated that the percentage of eosin-stained(dead) tumor cells(87.8%)was significantly higher after 2hr incubation with New Keto-aldehyde than that in control(5.9%,  $p < 0.01$ ).

Tumor cells treated by New Keto-aldehyde induced significantly smaller tumors(average weight of 17.63mg)than control (681.25mg) after transplantation to the mice. It gave a tumor inhibition rate of 97.41% in the in vitro-in vivo test.

This result suggested that New Keto-aldehyde showed direct cytotoxicity to hepatocarcinoma cells in vitro. Experimental results in vivo showed that New Keto-aldehyde does not possess definite therapeutic effect on transplantable hepatocarcinoma of mice.