

几种四价铂络合物的剂量 与抗癌作用关系

潘启超 刘宗潮 谢冰芬

(中山医学院肿瘤研究所)

唐雯霞 管荫桐 邵荣泉 陈 霓

(南京大学配位化学研究所)

近年来,证明了铂化合物具有显著抗癌活性,顺氯氨铂(DDP)已应用于临床,对睾丸肿瘤、肉瘤类等有良好的疗效^[1-3]。为了寻找新的有效低毒药物,由南京大学配位化学研究所合成铂络合物新药,中山医学院肿瘤研究所进行动物实验研究。第一批4种新合成四价铂化合物具有显著抗癌作用已经报告^[4]。为了比较各药抗癌活性及毒性的差异,对各药进行了量效关系的研究。

受试药物 分别研究了四价铂:二羟基-丙二酸根-二氨合铂 $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{mal})(\text{OH})_2]$ (I);二羟基丙二酸根-乙二胺合铂 $[\text{Pt}(\text{en})(\text{mal})(\text{OH})_2]$ (II);二羟基-草酸根-乙二胺合铂 $[\text{Pt}(\text{en})(\text{C}_2\text{O}_4)(\text{OH})_2]$ (III);二羟基-二溴-乙二胺合铂 $[\text{Pt}(\text{en})\text{Br}_2(\text{OH})_2]$ (IV);二羟基-顺氯氨铂 $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{OH})_2]$ (V);以及二价铂顺氯氨铂(Cis- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ (VI)六种铂化合物。均由南京大学配位化学研究所合成。前4种为新合成药物,后2种为文献上已报告过的药物作对照。

动物及瘤株 实验用健康非纯种大鼠,雌雄兼有,瘤株用大鼠W256癌肉瘤。

实验方法 根据1973年全国抗癌药物合成及筛选会议规定方法进行实验。对大鼠接种W256癌肉瘤后,随机分成5至6组,每组10鼠。各药物剂量均按等比级数安排,每天腹腔注射给药1次,共7次,对照组给生理盐水,第8天处死动物,检查肿瘤的消散情况,将未完全消退的肿瘤称重,与对照组相比,计算肿瘤生长抑制率。将数据描在对数机率图纸上,按(Litchfield & Wilcoxon法)划出效量曲线,分别计算90%、50%、5%治愈(肿瘤消散)剂量(CD_{90} 、 CD_{50} 、 CD_5)及90%、50%、5%肿瘤生长抑制剂量(ID_{90} 、 ID_{50} 、 ID_5)。

实验结果

(1) 铂化合物(I)见表1—I): 药物剂量分别为30.00, 19.165, 12.246, 7.825及5.00毫克/公斤/天 $\times 7$, 肿瘤抑制率依次为100, 99.92, 93.00, 56.9, 34.2%; 肿瘤消散率依次为10/10、8/10、1/10、0/10、0/10。计算得 CD_{90} 、 CD_{50} 、 CD_5 分别为21.2, 16.0, 11.4毫克/公斤 $\times 7$ 。 ID_{90} 、 ID_{50} 、 ID_5 分别为12.5, 6.8, 3.0毫克/公斤/天 $\times 7$ (见表2)。

(2) 铂化合物(II)(见表1—II): 剂量安排为30.00, 20.00, 13.33, 8.89, 及5.93毫克/公斤/天, 连用7天。肿瘤抑制率依次为97.2, 90.4, 82.3, 44.2, 20.7%, 本次实验未能使肿瘤消散。其 ID_{90} 、 ID_{50} 、 ID_5 分别为17, 9.1, 4.1毫克/公斤/天 $\times 7$ (见表2)。

(3) 铂化合物(III)(见表1—III): 药物剂量安排为20.0, 15.38, 11.83, 7.0及5.38毫克/公斤/天 $\times 7$ 次, 铂化合物(III)亦未能使肿瘤消散。肿瘤抑制率分别为94.48, 93.95, 84.13,

48.92, 40.0%, 其 ID_{90} , ID_{50} , ID_5 分别为 14.5, 6.3, 2.2 毫克/公斤/天 $\times 7$ (见表 2)。

(4) 铂化合物(IV)(见表 1—IV), 药物剂量分别为 8.00, 5.714, 4.08, 2.915 及 2.08 毫克/公斤/天 $\times 7$ 。肿瘤抑制率分别为 96.8, 96.7, 84.7, 76.9, 47.3%, 其 ID_{90} , ID_{50} , ID_5 分别 4.8, 2.55, 0.79 毫克/公斤/天 $\times 7$ (见表 2)。

(5) 铂化合物(V)(见表 1—V): 药物剂量为 4.0, 2.677, 1.778 及 1.185 毫克/公斤/天 $\times 7$, 肿瘤抑制率分别为 99.2, 94.6, 76.2, 35.0%。第一、二剂量组分别有 6/10 和 1/10 的肿瘤消散, 其 ID_{90} , ID_{50} , ID_5 分别为 2.38, 1.36, 0.7 毫克/公斤/天 $\times 7$ (见表 2)。

(6) 铂化合物(VI)(见表 1—VI): 药物剂量安排为 0.40, 0.30, 0.23, 0.17 及 0.13 毫克/公斤/天 $\times 7$, 第一、二剂量组分别有 4/10 及 2/10 肿瘤消散, 肿瘤抑制率分别 98.5, 96.0, 92.6, 86.2, 50.6%, 其 ID_{90} , ID_{50} , ID_5 分别为 0.21, 0.13, 0.068 毫克/公斤/天 $\times 7$ (见表 2)。

表 1 铂化物(I)对 W256 的量效关系

药 物	组 别	药 物 剂 量 (毫克/公斤/ 天 $\times 7$)	平 均 瘤 重 (克)	抑 瘤 率 (%)	P 值	肿 瘤 消 散 率
(I) 二羟丙二酸根二氨合铂	1	30.00	0	100	<0.001	10/10
	2	19.165	0.005	99.92	<0.001	8/10
	3	12.246	0.460	93.0	<0.001	1/10
	4	7.825	2.830	56.9	<0.05	0/10
	5	5.00	4.320	34.2	>0.05	0/10
	6	生理盐水对照	6.570	—	—	—
(II) 二羟丙二酸根乙二胺合铂	1	30.00	0.26	97.2	<0.001	—
	2	20.00	0.88	90.4	<0.001	—
	3	13.33	1.63	82.3	<0.001	—
	4	8.89	5.13	44.2	<0.01	—
	5	5.93	7.30	20.7	>0.05	—
	6	生理盐水对照	9.2	—	—	—
(III) 二羟草酸根乙二胺合铂	1	20.00	0.41	94.5	<0.001	—
	2	15.38	0.45	94.0	<0.001	—
	3	11.83	1.18	84.1	<0.001	—
	4	7.00	3.80	48.9	<0.001	—
	5	5.38	4.44	40.0	<0.01	—
	6	生理盐水对照	7.44	—	—	—
(IV) 二羟二溴乙二胺合铂	1	8.00	0.24	96.8	<0.001	1/10
	2	5.714	0.25	96.7	<0.001	—
	3	4.080	1.16	84.7	<0.001	—
	4	2.915	1.75	76.9	<0.001	—
	5	2.08	4.0	47.3	<0.01	—
	6	生理盐水对照	7.6	—	—	—

续上表

药 物	组 别	药物剂量 (毫克/公斤/ 天×7)	平均瘤重 (克)	抑 瘤 率 (%)	P 值	肿瘤消散率
(V) 二 羟 基 铂	1	4.00	0.07	99.2	<0.001	6/10
	2	2.667	0.45	94.6	<0.001	1/10
	3	1.778	1.98	76.2	<0.001	—
	4	1.185	5.4	35.0	<0.05	—
	5	生理盐水对照	8.32	—	—	—
	6					
(VI) 顺 氯 氨 铂	1	0.40	0.125	98.5	<0.001	4/10
	2	0.30	0.340	96.0	<0.001	2/10
	3	0.23	0.62	92.6	<0.001	—
	4	0.17	1.16	86.2	<0.001	—
	5	0.13	4.16	50.6	<0.01	—
	6	生理盐水对照	8.42	—	—	—

表 2 六种铂络合物抗 W—256 的消散剂量或生长抑制剂量

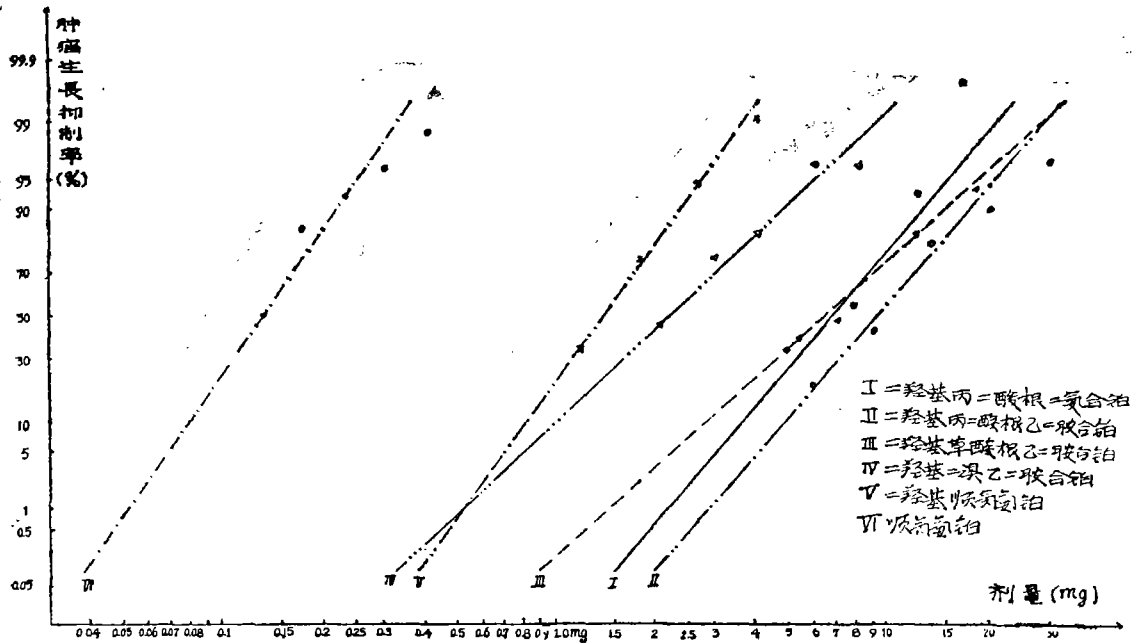
	四 价 铂					二 价 铂
	铂化物 I	铂化物 II	铂化物 III	铂化物 IV	铂化物 V	铂化物 VI
90%消散剂量 (CD ₉₀)	21.2					
50%消散剂量 (CD ₅₀)	16.0(19.376 ~13.21)					
5%消散剂量 (CD ₅)	14.4					
90%抑制剂量 (ID ₉₀)	12.5	17	14.5	4.8	2.38	0.21
50%抑制剂量 (ID ₅₀)	6.8(9.166 ~5.045)	9.1(11.58~ 7.15)	6.3(7.39~ 5.37)	2.55(3.52~ 1.85)	1.36(1.76~ 1.05)	0.13(0.165~ 0.10)
5%抑制剂量 (ID ₅)	3.0		2.2	0.79	0.7	0.068

* () 内的数字为95%的可信限

讨 论

一、通过W256 癌肉瘤试验, 比较了6个铂化合物的量效关系。前四种是新合成的四价铂化合物, 后二种分别是已知的四价及二价铂化合物。6种铂化合物均有显著的抗瘤作用, 在动物耐受剂量下, 6种铂化物的抑瘤作用均达95%以上, 但他们的抑瘤剂量(ID₉₀、ID₅₀、ID₅)却有很大的差异。它们的ID₉₀分别为12.5, 17, 14.5, 4.8, 2.38, 0.21毫克/公斤/天×7天。如果以顺氯氨铂的ID₉₀为1的话, 二羟基丙二酸根二氨合铂(I)、二羟基丙二酸根乙

二胺合铂(Ⅱ)、二羟基草酸根二乙二胺合铂(Ⅲ), 二羟基二溴乙二胺合铂(Ⅳ), 二羟基顺氯氨铂(Ⅴ)的 ID_{50} 分别为59.5, 81, 69, 22.9, 11倍。由此可见, 以剂量计, 二价铂化物Ⅵ(DDP)的抗瘤活性远远大于其余5个铂化物的抗瘤活性。从量效曲线看来, 铂化合物Ⅵ的量效曲线在左方, 铂化物Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ的量效曲线明显右移, 铂化物Ⅳ、Ⅴ的量效曲线居中, 各线斜率相差不十分大。铂化物Ⅲ与Ⅳ的量效曲线大致相平行, 斜度较小, 而铂化物Ⅰ、Ⅱ、Ⅴ、Ⅵ、又另成一组, 其量效曲线相平行, 而斜度较大。



六种铂络合物抑制 W-256 生长的量效曲线

二、本实验只使用一个二价的顺氯氨铂(铂化物Ⅵ), 其余都是四价铂化物。顺氯氨铂的抗瘤活性很大, 用量很小。但二价铂化物的抗瘤活性并不是都大于四价铂化物, 用量并非都小于四价铂。作者以前报道的四价铂中, 二羟基二溴乙二胺合铂的治疗剂量为8毫克/公斤/天 $\times 7$; 二羟基顺氯氨铂为4毫克/公斤/天 $\times 7$, 而二价铂中, 丙二酸根乙二胺合铂和丙二酸根二胺合铂的治疗剂量均为13毫克/公斤天 $\times 7$ 。这些药物抑瘤率都在99%以上, 所以上述剂量大致上是等效剂量, 二价的丙二酸根乙二胺合铂和丙二酸根二胺合铂的治疗剂量显然大于四价的二羟基二溴乙二胺合铂和二羟基顺氯氨铂。

Clearc^[61]用AD/PC₀浆细胞瘤作试验, 比较16个二价铂化合物的 ID_{50} 。实验结果表明, 顺二氯二异丙胺合铂的 ID_{50} 最小(0.9毫克/公斤), 而顺氯氨铂的 ID_{50} 次之(1.6毫克/公斤), 其余14种铂化物的 ID_{50} 比顺氯氨铂的 ID_{50} 分别大几倍, 甚至大56倍。同时, 铂化物的抗瘤活性似乎并不取决于化合物中铂原子含量, 而与络合的胺基, 也与酸基的性质有关。

三、顺氯氨铂的抗瘤活性大于其余5种铂化物抗瘤活性的原因, 可能是与铂化物中酸基的解离程度难易有关。本实验使用的六个铂络合物, 中心离子都是铂离子与不同的配位体相配位组成不同的铂化物。铂化物必先离解一部分配位体, 空出二个价键, 再与DNA分子发

生交叉联结,才能发挥抗癌作用,而络合物离解可受多种因素所影响。对于中心离子都是相同价态的铂离子的络合物来说,离解的快慢主要决定于螯合物的稳定性。螯合物的离解速度较慢。顺氯氨铂是非螯合性络合物,而铂化物 I、II、III、IV 都是螯合物,二价铂的丙二酸根乙二胺合铂,而二酸根二氨合铂也是螯合物。顺氯氨铂注入机体后能很快解离二个氯配位空出二个价键与 DNA 发生交叉联结,所以显示很大的抗癌活性。而其余络合物是螯合物,进入机体后离解慢,活性的有效浓度低,甚至有一部分可能变成其他无活性组分排出体外,所以机体能耐受较大剂量。当然抗癌药物的选择并不仅取决于用量小、活性高,还应结合抗癌谱与毒性来考虑,这都有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Einhorn LH: Combination chemotherapy with cis-dichlorodiamineplatinum (II) in disseminated testicular cancer. *Cancer Treatm Reports* 63 (9~10):1659, 1979
- [2] Rossof AH et al: Phase II evaluation of Cis-dichlorodiamineplatinum (II) in lymphomas: A South-west oncology group study. *Cancer Treatm Rep* 63 (9~10): 1605, 1979
- [3] Nerrin CE: Treatment of genitourinary tumors with cis-dichlorodiamineplatinum (II): experience in 250 patients. *Cancer Treatm Rep* 63 (9~10): 1579, 1979
- [4] 潘启超等: 铂络合物抗癌作用的研究. *科学通报* 25(14):662~664, 1980.
- [5] Cleare M J: *Platinum Complexes as Anti-cancer Drugs, Chemotherapy, Vol 7*, p 149~157, 1976

The Dose-anticancer Effect Relationship of Several Platinum Compounds

Pan Qichao Liu Zhongchao Xie Bingfen

(Cancer Institute, Zhong Shan Medical College)

Tan Wenxia Guan Yintong Shao Yongquan Chen Yi

(Institute of Coordinate Chemistry, Nanking University)

Abstract

Eight platinum compounds were synthesized in the Institute of Coordinate Compounds, Nanking University, they are: Dihydroxy-malonyl-diamine Platinum $[Pt(NH_3)_2(mal)(OH)_2]$ (I); Dihydroxy-malonyl-ethylenediamine platinum $[Pt(en)(mal)(OH)_2]$ (II); Dihydroxy-oxalyl-ethylenediamine platinum $[Pt(en)(C_2O_4)(OH)_2]$ (III); Dihydroxy-dibromac-ethylenediamine platinum $[Pt(en)Br_2(OH)_2]$ (IV); Dihydroxy-cis-dichloro-diamine platinum $[Pt(NH_3)_2Cl_2(OH)_2]$ (V); Cis Dichloro-diamine platinum $[Cis-Pt(NH_3)_2Cl_2]$ (VI); Malonyl-ethylenediamine platinum $[Pt(en)(mal)]$ (VII); Malonyl-diamine platinum $[Pt(NH_3)_2(mal)]$ (VIII).

These compounds were shown to have significant antitumor activities against W-256 carcinosarcoma in rats. Their inhibition rates were (I): 99.5~100%, (II): 98.3~99.8%;

(Ⅲ) 61~98.3%; (Ⅳ) 99.5~100%; (Ⅴ) 99.69~100%; (Ⅵ) 98.5%~99.39; (Ⅶ) 99.2~99.8%; (Ⅷ) 99.18~100%; respectively, with high tumor regression rates from 5/10 to 10/10. The 95-day follow-up of the regressed tumors showed, that except in individual rats with relapsing, in most rats the regressed tumors did not recur.

The dose-effect relationship of the first 6 compounds were studied in W-256 tumor, and showed that the 90% cure dose (CD_{90}) of compound (Ⅰ) was 21.2 mg/kg/D \times 7; 90% inhibition dose (ID_{90}) of (Ⅰ) was 12.5 mg/kg/D \times 7; ID_{90} of (Ⅱ) was 17 mg/kg/D \times 7; ID_{90} of (Ⅲ) was 14.5 mg/kg/D \times 7; ID_{90} of (Ⅳ) was 4.8 mg/kg/D \times 7; ID_{90} of (Ⅴ) 2.38 mg/kg/D \times 7; ID_{90} of (Ⅵ) was 0.21 mg/kg/D \times 7. The abovementioned data showed that the tolerated doses for animals and also the antitumor doses of chelated platinum compounds, such as compounds (Ⅰ) and (Ⅱ) were higher; whereas these doses of non-chelated platinum compounds such as (Ⅵ) were lower. This may be attributed to the lower dissociation rate of the chelated compounds and to the less active substances formed.

膀胱冲洗灭菌后尿培养对尿路感染定位诊断的意义

李仕梅 叶任高等

中华外科杂志 20(4):200, 1982

尿路感染的定位, 对于治疗和预后估计, 均甚重要。本文用膀胱冲洗灭菌后尿培养法对 58 例尿路感染进行定位, 在 40 例肾盂肾炎中, 符合率 60.3%, 18 例膀胱炎中, 符合率 22.4%, 故在 58 例中, 总的符合率达 82.7%, 其余 17.3%, 则因菌尿消失及其它原因, 未能定位, 本检查法虽然要插导尿管, 由于用了卡那霉素灭菌, 故不会引起新的尿路感染, 相反地, 有 3 例膀胱炎于灭菌后却获得治愈。本文资料表明, 本法是一种比较准确的直接定位诊断法, 无明显的副作用, 患者一般能乐意接受检查, 甚至对孕妇亦不禁忌, 而且设备简单、操作易掌握, 故作者推荐本法可供临床上作尿路感染定位诊断参考之用。