

## 国内关于三尖杉属植物抗癌有效成分的临床研究进展

吉林省药品检验所 刘凡亮

吉林省中医中药研究所 王永奇

### 概 况

三尖杉属植物为我国特产树种。据文献及中国科学院植物研究所调查,三尖杉科(Cephalotaxaceae)仅有三尖杉属(亦称粗榧属Cephalotaxus)1属,约10种4变种。主产于亚洲大陆。除日本粗榧和柱冠日本粗榧产于日本,西双版纳三尖杉由中国分布到印度喜马拉雅地区外,全部产于我国,计8种4变种。其中三尖杉、中国粗榧和篦子三尖杉分布广,产量大,资源丰富<sup>(1-3)</sup>。

据报道,早在50年代就发现本属植物含有生物碱<sup>(4-6)</sup>。1963年Paudler等<sup>(7)</sup>首次从日本粗榧和三尖杉中分离到三尖杉碱。1969年Powell等<sup>(8,9)</sup>才确定了结构。70年代初,Powell等<sup>(10-17)</sup>又系统地研究了柱冠日本粗榧和我国台湾产同属植物台湾三尖杉中的生物碱。通过动物抑瘤筛选,发现其中的三尖杉酯碱、高三尖杉酯碱、异三尖杉酯碱和脱氧三尖杉酯碱对小鼠白血病L1210及小鼠淋巴瘤白血病P388有显著的抑制作用。近年来,从所查阅的文献看,可能由于资源的缺乏,国外多集中于对上述四种酯碱的化学合成(半合成和全合成)<sup>(18-23)</sup>、生物合成<sup>(24-25)</sup>和组织培养<sup>(26)</sup>三方面的研究。但未见重大突破,致使药理工作不能向纵深发展。当然,更谈不上临床验证。所以至今尚未见到系统的药理的临床方面的详细报道。美国癌症研究所(NCI)在对我国抗白血病的药理和临床研究给与高度评价,并从我国获得原料的基础上,于去年方提出准备对其它瘤系进行研究的设想<sup>(20)</sup>。

由于三尖杉属植物生物碱与抗癌有密切关系,所以70年代初就引起了我国医药工作者的极度注意。1972年全国肿瘤会议把三尖杉属植物抗癌有效成分的研究列为重点,由几十个科研、临床及生产单位组成全国范围内的协作组,并制定了专题协作规

划<sup>(31-33)</sup>。自此,从植化、药理、临床、合成乃至制剂生产各个领域都开始了广泛深入的研究。特别抗白血病方面的研究,从深度和广度上都居于世界首位,为国外所承认,其中有的生物碱被誉为源于植物最有希望的抗肿瘤药物<sup>(30)</sup>。诚然,资源的丰富也是其中重要原因之一。

国内的大量研究结果证明,国产的三尖杉属植物总生物碱均具有抗肿瘤作用;三尖杉酯碱、高三尖杉酯碱、异三尖杉酯碱和脱氧三尖杉酯碱对动物和人的多种类型白血病的实体瘤都程度不同地显示了强的抗癌活性,而不仅仅止于动物的白血病L1210和P388。目前这些总碱和酯碱均已用于临床。此外,又从该属植物中分离到两种对动物P388和P388、L615、S-180、W256、Lewis肺癌具有明显活性的海南粗榧新碱和海南粗榧内酯。

本文仅对国内关于该属植物抗癌有效成分的临床研究进展情况予以介绍。

### 临 床 研 究<sup>(1、17、34-60)</sup>

#### 一、疗效观察:

自1972年以来,全国各地数十个医疗单位均对三尖杉属植物的总碱、酯碱(包括混合酯碱)进行了抗肿瘤临床疗效观察。所观察的肿瘤类型达30余种,其中包括各种类型的白血病和实体瘤。较多的是前者,且取得了肯定的疗效。

到目前为止,就不完全统计可资评价疗效的总例数1293例,显效340例,显效率25.60%;有效570例,有效率42.92%;无效418例,无效率31.48%;总有效910例,总有效率68.52%。对各种类型白血病观察的总例数1109例,显效350例,显效率27.50%,有效492例,有效率43.36%;无效312例,无效率28.13%;总有效797例,总有效率71.67%(详见表1)。

表 1

三尖杉属植物生物碱临床疗效观察结果

编号	生物碱	来源	给药方案	病谱	类 型	例 数				百分率(%)			有效率 (%)
						显效	有效	无效	合计	显效	有效	无效	
I	三 尖 杉  <												



V	酯	碱	然	与环磷酰胺、6-巯基嘌呤、阿糖胞苷、丙亚胺、强的松、泼尼松、抗癌173等合用（内含HO、HOP、HOAP方案）	白	急粒	27	35	52	144	23.68	30.70	45.61	54.39														
						急单	1	6	5	12	83.3	50.00	41.67	58.33														
						急淋	2	8	7	17	11.76	47.06	41.18	58.82														
						慢粒急变	0	0	1	1	0	0	100.00	0														
						粒单	1	3	0	4	25.00	75.00	0	100.00														
						早幼粒	5	0	0	5	100.00	0	0	100.00														
						红白	2	0	1	3	66.67	0	33.33	66.67														
						真红	1	1	0	2	50.00	50.00	0	100.00														
						多发性骨髓瘤	1	2	1	4	25.00	50.00	25.00	75.00														
						其它	17	23	36	76	22.37	30.26	47.37	52.63														
						血	急粒	17	23	36	76	22.37	30.26	47.37	52.63													
							急单	0	2	0	2	0	100.00	0	100.00													
							急淋	0	0	1	1	0	0	100.00	0													
							慢粒急变	0	1	0	1	0	100.00	0	100.00													
	慢粒	3	9	2	14		21.43	64.29	14.28	85.72																		
	病	红白	1	0	0	1	100.00	0	0	100.00																		
		骨髓纤维化症急粒变	0	1	0	1	0	100.00	0	100.00																		
		合计	2	3	2	20	167	319	231	717	23.29	44.49	32.22	67.78														
	酯	高	天	尖	杉	单	独	给	药	白	急粒	9	14	8	31	29.03	45.16	25.81	74.19									
											急单	2	3	2	7	28.57	42.86	28.57	71.43									
											急淋	3	0	0	3	100.00	0	0	100.00									
											慢粒	2	1	0	3	66.67	33.33	0	100.00									
											红白	2	0	2	4	50.00	0	50.00	50.00									
											血	早幼粒	2	1	2	5	40.00	20.00	40.00	60.00								
												粒细胞型中枢神经系统白血病	6	1	1	8	75.00	12.50	12.50	87.50								
												淋巴细胞型中枢神经系统白血病	0	1	0	1	0	100.00	0	100.00								
												单核细胞型中枢神经系统白血病	1	0	0	1	100.00	0	0	100.00								
												淋巴细胞型中枢神经系统白血病	2	0	0	2	100.00	0	0	100.00								
病											单核细胞型中枢神经系统白血病	1	0	0	1	100.00	0	0	100.00									
											与地塞米松合用	2	0	0	2	100.00	0	0	100.00									
酯											高	天	尖	杉	单	独	给	药	白	急粒	9	14	8	31	29.03	45.16	25.81	74.19
																				急单	2	3	2	7	28.57	42.86	28.57	71.43
酯	高	天	尖	杉	单	独	给	药	白	急淋	3	0	0	3	100.00	0	0	100.00										
										慢粒	2	1	0	3	66.67	33.33	0	100.00										
酯	高	天	尖	杉	单	独	给	药	白	红白	2	0	2	4	50.00	0	50.00	50.00										
										早幼粒	2	1	2	5	40.00	20.00	40.00	60.00										
酯	高	天	尖	杉	单	独	给	药	白	粒细胞型中枢神经系统白血病	6	1	1	8	75.00	12.50	12.50	87.50										
										淋巴细胞型中枢神经系统白血病	0	1	0	1	0	100.00	0	100.00										
酯	高	天	尖	杉	单	独	给	药	白	单核细胞型中枢神经系统白血病	1	0	0	1	100.00	0	0	100.00										
										淋巴细胞型中枢神经系统白血病	2	0	0	2	100.00	0	0	100.00										
酯	高	天	尖	杉	单	独	给	药	白	单核细胞型中枢神经系统白血病	1	0	0	1	100.00	0	0	100.00										
										淋巴细胞型中枢神经系统白血病	2	0	0	2	100.00	0	0	100.00										

	碱	然	与长春新碱、强的松、阿糖胞苷合用	白 血 病	急粒	6	1	4	11	54.55	9.09	36.36	63.64					
					急单	1	0	1	2	50.00	0	50.00	50.00					
					红白	2	1	0	3	66.67	33.33	0	100.00					
					粒单	1	1	1	3	33.33	33.33	33.33	66.66					
					早 幼 粒	1	0	0	1	100.00	0	0	100.00					
合计		1	3	1	10	41	24	21	86	47.67	27.91	24.42	75.58					
Ⅵ	异三尖杉酯碱	天 然	单 独 给 药	白 血 病	急粒	0	6	3	9	0	66.67	33.33	66.67					
					急单	0	0	1	1	0	0	100.00	0					
					急淋	0	1	1	2	0	50.00	50.00	50.00					
					慢粒	0	0	2	2	0	0	100.00	0					
					合计		1	1	1	4	0	7	7	14	0	50.00	50.00	50.00
Ⅶ	脱氧三尖杉酯碱	天 然	单独给药		急粒	0	0	1	1	0	0	50.00	0					
					亚 急 粒	0	1	1	2	0	50.00	100.00	50.00					
					慢粒	0	0	1	1	0	0	50.00	0					
					合计		1	1	1	3	0	1	3	4	0	25.00	75.00	25.00
					Ⅷ	混 合 酯 碱	天 然	三尖杉酯碱与高三尖杉酯碱合用	白 血 病	急粒	10	42	10	62	15.13	67.74	16.13	83.87
急单	5	9	0	14						35.71	64.29	0	100.00					
急淋	0	5	4	9						0	55.56	44.44	55.56					
慢粒急变	0	2	0	2						0	100.00	0	100.00					
慢粒	4	0	1	5						80.00	0	20.00	80.00					
红白	0	1	1	2						0	50.00	50.00	50.00					
粒细胞型中枢神经系统白血病	20	5	3	38						17.43	17.86	10.71	89.29					
其它	淋巴肉瘤	0	11	9					20	0	55.00	45.00	55.00					
	原发肺癌	0	2	6					8	0	25.00	75.00	25.00					
四种酯碱合用	白 血 病	急粒	13	26				8	47	27.66	55.32	17.02	82.98					
		急单	1	1				1	3	33.33	33.33	33.33	66.67					
		急淋	0	2				1	3	3	66.67	33.33	66.67					
		慢粒急变	0	2				1	2	0	100.00	0	100.00					
		慢粒	9	6				0	15	60.00	40.00	0	100.00					
		粒单	0	1				0	1	0	100.00	0	100.00					
		红白	1	0				0	1	100.00	0	0	100.00					
合计		1	2	2	10	63	115	44	222	28.38	51.80	19.82	80.18					

8	总 合 计	2	16	2	36	340	570	418	1328	25.60	42.92	31.48	68.52
---	-------------	---	----	---	----	-----	-----	-----	------	-------	-------	-------	-------

急粒：急性粒细胞型白血病

急单：急性单核白血病

慢粒：慢性粒细胞型白血病

急淋：急性淋巴细胞型白血病

红白：红白血病

慢粒急变：慢性粒细胞型白血病急性变

真红：真性红细胞增多症

早幼粒：早幼粒细胞型白血病

粒单：粒细胞单核白血病

1. 疗效评定标准：急性白血病按1973年全国白血病座谈会（苏州）制定的标准评定，慢性白血病按1964年全国血液学术会议拟定的白血病疗效标

准草案评定。

2. 用药剂量与方法 多采用（10%葡萄糖稀释后）静脉滴注的方法给药。治疗中枢神经系统白血病亦采用鞘内注射。肌肉注射局部疼痛较明显。一般是每日一次，5—10日为一疗程，间隔7—15天可用第二疗程。总碱剂量范围在0.2—0.6 mg/kg/日之间，单体生物碱在2—8 mg/日（儿童0.05—3 mg/kg/日）之间，混合酯碱在2—6 mg/日（儿童0.15 mg/kg/日）之间。可根据临床观察的具体情况酌至增减。

3. 疗效与白血病类型的关系：随着白血病类型的不同疗效有所差异，如表2所示。

表2 三尖杉属植物生物碱对各种类型白血病疗效的比较

白 血 病	例 数				百分率 (%)			有效率 (%)
	显效	有效	无效	合计	显效	有效	无效	
急粒	145	282	213	640	22.66	44.06	33.28	66.72
急单	21	64	25	110	19.09	58.18	22.73	77.27
慢粒	42	50	15	107	39.25	46.73	14.02	85.98
急淋	21	42	30	93	22.58	45.16	32.26	67.74
红白	13	4	12	29	44.83	13.79	41.38	58.62
慢粒急变	5	15	2	22	22.73	68.18	9.09	90.91
真红	10	9	0	19	52.63	47.37	0	100.00
早幼粒	8	3	4	15	53.33	20.00	26.67	73.33
粒单	2	6	2	10	20.00	60.00	20.00	80.00
亚急粒	0	4	2	6	0	66.67	33.33	66.67
粒细胞型中枢神经系统白血病	31	10	5	46	67.39	21.74	10.87	89.13
淋巴细胞型中枢神经系统白血病	5	2	2	9	55.56	22.22	22.22	77.78
单核细胞型中枢神经系统白血病	2	0	0	2	100.00	0	0	100.00
骨髓纤维化症急粒变单	0	1	0	1	0	10.00	0	100.00
合 计	305	492	312	1109	27.50	44.36	28.13	71.87

4. 疗效与疗程和剂量的关系：一般随着疗程的增加缓解率上升。在常用剂量不佳时，如骨髓增生明显活跃，周围血液细胞数又很高，适当地增大剂量可诱导缓解率进一步提高。

5. 对血液系统的影响：（1）三尖杉酯类生物碱不但可以杀灭白血病细胞，同时也能杀灭部分幼稚红细胞。因此，在用药后血红蛋白可出现短期下降。当药物杀灭了白血病细胞后，解除对红系统

的排挤,红细胞之再生得以恢复,血红蛋白也随之上升;(2)明显地降低白细胞总数;(3)使血小板计数上升。

6. 对肝脾的作用:三尖杉酯类生物碱对肿大的肝脾有明显的缩小作用。

7. 见效时间:各种类型白血病见效时间均较快,首先是白细胞计数的下降和幼稚细胞的减少。

8. 交叉耐药:与常用抗癌药如长春新碱、喜树碱、6-巯基嘌呤、环磷酰胺、阿糖胞苷、环胞苷、强的松、氨基嘌呤、马利兰、白血宁等均无交叉耐药性。

一、副作用:各种总碱、酯碱及混合酯碱在临床治疗中所见的毒性反应十分类似。主要有以下几方面:

1. 对心血管系统的影响:可致部分病人发生心脏毒性,尤其在静脉滴注用药时易发生。临床表现为心悸、胸闷、心动过速。但多数病人不严重,未达到心肌损伤或缺氧程度,亦无自觉症状,不影响继续用药。个别病人出现室性或房性提前收缩,心电图可出现心肌损伤,停药后消失。极个别病人发生奔马律、房室传导阻滞甚至心衰。

2. 对肝肾的影响:对肾功能无影响。

3. 对消化系统的影响:多数病人出现食欲减退、恶心、呕吐、腹泻等消化系统反应。一般不严重,不影响用药,停药后均能消化。亦有人报道,静滴维生素B<sub>6</sub>可使之显著减轻。

4. 对造血系统的影响:对造血系统有明显的抑制作用。血小板亦可暂时性下降,但下降的幅度较血红蛋白为小,且可随病情的好转而逐渐上升。其恢复时间亦较血红蛋白为早。

5. 其它:部分病人发生头晕、乏力、口腔溃疡。亦有少数人出现脱发现象,但停药后均能逐渐长出新发。

综上所述,对于如何降低毒性,增强疗效提高缓解率,关键在于恰当地掌握用药剂量和疗程。所以密切观察周围血象和定期检查骨髓掌握用药和停药时机是十分重要的。

目前,国内关于三尖杉属植物抗癌有效成分的临床研究仍在继续进行之中,相信在不久的将来一定会取得更大的进展。

## 参 考 文 献

[1] 全国三尖杉研究协作组:肿瘤防治研究(1):7, 1976。

- [2] 兰州大学生物系教研组:中草药通讯(3):18, 1973。
- [3] 马忠武:植物杂志(3):33, 1978。
- [4] Hsu IHY: J Taiwan Pharm 9: 5, 1957。
- [5] Tatsuo K et al: J Pharm Soc Japan 76(5): 611, 1956。
- [6] Wal M E: J Am Pharm Assoc 43(8): 503, 1954。
- [7] Paudler W W et al: J Org Chem 28(9): 2194, 1963。
- [8] Abraham D J et al: Tetrahedron Lett(46) 4085, 1969。
- [9] Powell R G et al: Ibid(46): 4081, 1969。
- [10] Mikolajczak K L et al: Tetrahedron 28(7): 1995, 1972。
- [11] Paudler W W et al: J Org Chem 38(11): 2110, 1973。
- [12] Powell R G et al: Tetrahedron Lett(11): 815, 1970。
- [13] Powell R G: Phytochem 11(4): 1467, 1972。
- [14] Powell R G et al: J Pharm Sci 61(8): 1227, 1972。
- [15] Powell R G et al: Phytochem 11(11): 3317, 1972。
- [16] Powell R G et al: Ibid 12(12): 2987, 1973。
- [17] Powell R G et al: J Org Chem 39(5): 676, 1974。
- [18] Semelhack M F et al: J Am Chem Soc 94(24): 8629, 1972。
- [19] Auerbach J et al: Ibid 94(20): 7172, 1972。
- [20] Weinreb S M et al: Acc Chem Res, 8(5): 158, 1975。
- [21] Weinreb S M et al: J Am Chem Soc 97(9): 2503, 1975。
- [22] Semmelhack M F et al: Ibid 97(9): 2507, 1975。
- [23] Mc Donald E et al: Tetrahedron Lett(49): 4425, 1975。
- [24] Parry R J et al: J Am Chem Soc 97(9): 2555, 1975。
- [25] Parry R J et al: Ibid 98(20): 6380, 1976。
- [26] Schwab J M et al: Ibid 99(7): 2368, 1977。
- [27] Parry R J: Phytochem(13): 55, 1979。

- [28] Parry R J et al: J Am Chem Soc 102(3): 1099, 1980.
- [29] Delfel N E: Planta Medica 39 (2) : 168, 1980.
- [30] Matthew S et al: Lloidia 45(1): 1, 1982.
- [31] 本刊记者: 中草药通讯 (5) : 62, 1972.
- [32] 本刊记者: 中草药通讯 (5) : 74, 1973.
- [33] 本刊记者: 中草药通讯 (6) : 54, 1975.
- [34] 薛智等: 药学报 16 (10) : 752, 1981.
- [35] 三尖杉研究协作组: 中华医学杂志 55 (10) : 713, 1975.
- [36] 全国三尖杉研究协作组: 肿瘤防治研究 (1) : 12, 1976.
- [37] 中国人民解放军187医院白血病研究小组: 中草药通讯 (4) : 32, 1976.
- [38] 福建人民医院等: 中草药通讯 (4) : 35, 1976.
- [39] 中国人民解放军187医院白血病研究小组: 新医学 8 (10—11) : 469, 1977.
- [40] 天津市第一中心医院内科血液组: 天津医药 5(11): 538, 1977.
- [41] 中国人民解放军 187医院白血病研究小组: 中草药通讯 (12) : 25, 1977.
- [42] 广东省植物研究所抗癌研究小组: 新医学 9 (2) : 53, 1978.
- [43] 黄新伦等: 新医学 9 (2) : 54, 1978.
- [44] 广东佛山地区第一人民医院内科: 新医学 9 (2) : 55, 1978.
- [45] 苏州医学院血液病研究室: 江苏医药 (2) : 5, 1978.
- [46] 福建省白血病协作组: 中华内科杂志 17 (3) : 162, 1978.
- [47] 中国人民解放军187医院白血病研究小组: 中华医学杂志 58 (3) : 163, 1978.
- [48] 李崇渔等: 武汉医学院学报 (2) : 39, 1979.
- [49] 卢家祥等: 上海第一医学院学报 6 (4) : 249, 1979.
- [50] 黄平: 科学资料 (7) : 46, 1979.
- [51] 中国科学院华南植物研究所: 新医学 10 (8) : 387, 1979.
- [52] 西安医学院第一附属医院内科血液组: 陕西新医药 8 (9) : 2, 1979.
- [53] 陈雅荣等: 中华医学杂志 61 (2) : 111, 1981.
- [54] 宋善俊等: 武汉医学 5 (3) : 190, 1981.
- [55] 张中一: 中华儿科杂志 19 (4) : 233, 1981.
- [56] 厉喬华等: 中华儿科杂志 19 (4) : 231, 1981.
- [57] 候常华等: 中华医学杂志 61 (9) : 530, 1981.
- [58] 张中一: 中华内科杂志 20 (11) : 667, 1981.
- [59] 张中一等: 癌症 (4) : 225, 1982.
- [60] 华铮等: 中华医学杂志 63 (2) : 109, 1983.

(1983年6月3日收稿)

### (上接第73页)

胞瘤的病理分级对指导治疗及预后的意义不大。Hather<sup>(2)</sup>指出其恶变率和转移率可高达30%,经放疗后转变为肉瘤者可高达10%。因此对骨巨细胞瘤不能单纯作为“良性肿瘤”来处理,仅做简单的刮除常致复发。本文有一例就属这种类型。

骨巨细胞瘤应尽可能采用彻底的手术治疗。文献报导放疗有诱发骨肉瘤之危险,故应慎用,对位于躯干深部之骨巨细胞瘤手术有困难时,或某些病例手术后复发不能再次手术者,可考虑放疗。本文有一例颞骨岩部巨细胞瘤,因手术有困难,经放疗后(肿瘤量给6309cGY)已存活5年以上。

骨肉瘤的病程进展较快,单纯截肢术疗效不佳,治疗失败的主要原因在于肺转移,5年生存率低于20%。不少学者主张在手术前后联合使用化疗、放疗、免疫疗法及抗凝

药物等治疗,以消灭在血循环中或肺内的“显微转移”的肿瘤细胞,以提高生存率。pratt C等<sup>(3)</sup>通过20例骨肉瘤病人截肢术后给予周期性化疗,明显的提高患者的生存率,认为有些微小的转移灶已被化疗药物所消灭,因而提高了治愈率。本文有一例右肱骨肉瘤经治疗后已生存6年多,亦可能与采用手术、放疗、化疗及免疫治疗等综合措施有关。

(本文骨巨细胞瘤之病理切片经我院病理科复查,特此感谢)

### 参考文献

- (1) 骨肿瘤X线图谱 第二军医大学附一院放射科 P.16, 1977年10月第一版
- (2) 引自上海市伤科研究所等 上海肿瘤防治简报 2—5: 146, 1977
- (3) Pratt C et al Cancer 39 (1) : 510, 1977