抗癌新药氨三肼(AT-1902)的研究

任云峰 舒汉丽 张覃沐 陈正玉 林 晨

(中国科学院上海药物研究所)

(河南省医学科学研究所)

肿瘤组织富含蛋白水解酶。它们通过降解组织的基质成分,导致癌的浸润及转移^[1]。因此,抑制蛋白水解酶的活力,有可能阻止癌的生长及播散。

许多蛋白水解酶如原胶原蛋白酶、组织蛋白酶、肽酶及纤溶酶等,能被一些络合剂如乙二胺四乙酸所抑制^[2]。

硫酸肼是一种能量代谢抑制剂。它在磷酸烯醇丙酮酸羧激酶的水平上,干扰糖元异生,从而对某些动物肿瘤有一定的抑制作用^[3]。

作者等在合成一系列酰肼衍生物的过程中,合成了若干络合剂的酰肼衍生物,目的在于将上述两种药理作用结合在一起,以寻找有效抗癌药物。结果发现,氨三乙酰肼(氨三肼, I, AT-1902)及乙二胺四乙酰肼(AT-1903, II)对多种动物肿瘤有效,尤以氨三肼的疗效更好。本文简要报道氨三肼的化学及药理研究。

一、化学研究

氨三肼的化学名为氨三乙酰肼,其合成方法如下:氨三乙酸乙酯(24.5克,0.1克分子)溶于无水乙醇(100毫升)中,加入水合肼(85%)(25毫升,约0.4克分子),室温下放置,不久即析出油状物^[4]。此物不易结晶,放置数月后,方呈结晶析出,但若加入少量晶种,则在1—2天内,全部油状物即呈结晶析出。过滤,用无水乙醇洗,得无色结晶18.5克(产率82.7%),熔点118—120℃。

此物略具吸水性。分析样品以稀乙醇重结晶。

元素分析: $C_6H_{12}N_6O_3$, 分子量: 233.24

计算值%: C 30.90; H 6.48; N 42.04.

实验值%: C 31.23; H 6.40; N 42.22.

本文1980年12月15日收到。

二、药理研究

1. 疗效试验 每天腹腔注射氨三胍 200—250 毫克/公斤,连续 5 天,对大鼠 W-256 的抑制率为 73—84%,剂量减至 100 毫克/公斤,抗瘤作用明显减弱;口服 200 毫克/公斤/天 $\times$ 5,对 W-256 的抑制率亦达 77.6%。腹腔注射氨三胍 250 毫克/公斤/天 $\times$ 10,对小鼠艾氏癌(实体型)及肝癌(实体型)的抑制率分别为 69.5% 及 55.1%,对脑瘤 B₂₂ 亦有一定抑制作用,但对 S-180 及 AKS 肉瘤的作用不明显。腹腔注射氨三胍 200 毫克/公斤/天 $\times$ 6 能使患白血病 L-615 小鼠的生存期延长 127—150%,口服给药的疗效更好, L-615 小鼠的生存期延长达 310%,且有部分动物长期存活。腹腔注射氨三胍 200 毫克/公斤/天 $\times$ 6,对患腹水型 W-256 大鼠的存活期无明显影响,但口服氨三胍 100 毫克/公斤/天 $\times$ 6,则能延长其存活期 36.7% ($P < 0.01$)。若腹腔注射硫酸胍 40 毫克/公斤/天 $\times$ 6 对大鼠 W-256 的抑制率为 56.5%,而腹腔注射氨三乙酸 40 毫克/公斤/天 $\times$ 7 对 W-256 无效;氨三乙酸与硫酸胍合用,抗瘤作用亦未见增加。这说明氨三胍的抗瘤作用似与其自身的结构特点有关。

氨三胍对大鼠 W-256 的疗效与给药方案有一定从属关系。在总剂量 (900 毫克/公斤) 相同的情况下,分 6 次 (每天给药)、3 次 (每二天一次)、2 次 (每三天一次) 及一次大剂量给药的疗效分别为 22.4%、52.8%、17.2% 及 21.7%。这说明每二天给药一次的疗效最好。

实验证明,维生素 B₆ 可完全对抗氨三胍的抗瘤作用,亦可对消其毒性 (体重下降的作用)。去氧吡哆醛与氨三胍合用,则抗瘤作用相加。

在组织培养液中,氨三胍在 200—500 微克/毫升的浓度下,对艾氏腹水癌细胞无明显的细胞毒作用。考虑到腹腔注射氨三胍对小鼠 S-180 (腹水型)、艾氏腹水癌及大鼠 W-256 (腹水型) 均无效,但口服给药却能延长患腹水型 W-256 大鼠的生命,这提示氨三胍可能在体内需先转化为有效的代谢产物方能显示抗瘤作用。

溶血素反应试验及肿瘤相伴免疫试验的结果表明,氨三胍对两者均无明显影响,但在 200—500 毫克/公斤剂量下,对移植物抗宿主试验可以明显提高脾指数。

2. 毒性试验 氨三胍对小鼠的急性 LD₅₀, 腹腔注射为 1736 (1437—2035) 毫克/公斤,口服给药为 1343 (1128—1559) 毫克/公斤。给一次维生素 B₆ 或去氧吡哆醛对氨三胍的 LD₅₀ 无明显影响。

对家兔的亚急性毒性试验结果表明,每天静脉注射氨三胍 12.5 毫克/公斤,连给 7 天,除体重稍有下降外,余者无明显反应,以同样的剂量口服给药,则有 2/4 家兔死亡。尸检可见胃肠粘膜充血及出血点,但肝、肾、肺、心等组织均未见明显异常。若改为隔天给药,即使剂量增加一倍,即 25 毫克/公斤/2 天 $\times$ 7,则不论静脉或口服给药,均无家兔死亡。

对六条犬的亚急性毒性试验结果表明:静脉注射氨三胍 10 毫克/公斤/天 $\times$ 7,二犬中有一犬进食量减少,体重下降,并出现呕吐;剂量增至 15 毫克/公斤/天 $\times$ 7,二犬中有一犬出现呕吐及便血,体重明显下降,血红蛋白轻度下降,停药二周后恢复;静脉注射 20 毫克/公斤/天 $\times$ 7,二犬均见剧烈呕吐、便血、不食,停药后给予补液才逐渐恢复。

给犬口服氨三胍 10 毫克/公斤/天 $\times$ 7,除出现食量减少、呕吐及体重下降外,无其他明显毒性反应;剂量增至 15 毫克/公斤/天 $\times$ 7,给药二次后,二犬均不食,呕吐、便血,其中一犬于用药 5 天后死亡;尸检发现胃肠粘膜充血,有出血点;组织学检查肝、肾、肺、心等脏器均无明显

病理学变化。

不论口服或静注,亦不论犬或家兔,在毒性剂量下,氨三胍对骨髓功能均无明显影响。

氨三胍已进行第 I 期临床试验。初步结果显示,每天口服 180 毫克(分三次服),连续 1—2 月,除个别病人显示轻度消化道反应外,对肝、肾、心、肺、骨髓功能均无明显影响。

参 考 文 献

- [1] Keiditsch, E. & Strauch, L., in *Chemistry and Molecular Biology of Intracellular Matrix* (Ed. Balas, E. A.), Academic Press, London, New York, 3(1970), 1671.
- [2] Boggust, W. A., in *Advances in Tumour Prevention, Detection & Characterization* (Ed. Maltoni, C.), American Elsevier Publishing Co. Inc., New York, 1976, vol. 3.
- [3] Gold, J., *Oncology*, 25(1971), 66; 27(1973), 69.
- [4] Curtius, T. & Hoffmann, O., *J. Prak. Chem.* (II), 96(1917), 202—235.