

# 斑蝥酸钠的研究进展

★ 梁枫 王明艳 (南京中医药大学基础医学院 南京 210029)

关键词:斑蝥酸钠;抗癌;免疫调节

中图分类号:R 282.74 文献标识码:A

近年来对斑蝥素的研究主要集中于对其抗癌机制的探讨、衍生物的研制和新剂型的开发<sup>[1]</sup>。相继合成了多种斑蝥素衍生物,如斑蝥酸钠、羟基斑蝥胺、甲基斑蝥胺、去甲斑蝥素等。这些化合物较斑蝥素毒性明显降低,并且药理作用更加明确。这对于进一步开发利用药用斑蝥资源,造福人类健康,具有重要的指导作用。本文对斑蝥素衍生物斑蝥酸钠(sodium cantharidate, SCA)的化学组成、作用机制、临床应用以及新药研发等综述如下:

## 1 化学组成

斑蝥酸钠是斑蝥素与氢氧化钠共热时水解生成<sup>[2]</sup>。斑蝥酸钠不仅保持了斑蝥素特有的抗癌活性,且毒副作用比斑蝥素小。斑蝥酸钠的分子式为  $C_{10}H_{12}Na_2O_5$ , 分子量为 258.1。

## 2 作用机制

2.1 抗肿瘤作用 中医认为斑蝥有攻毒蚀疮、破血散结作用,斑蝥酸钠是斑蝥素的衍生物,其分子量小,易入细胞内,产生细胞毒作用,具有较强的抗肿瘤作用,是一种较为理想的抗癌中药制剂。其抗癌机制主要通过以下几方面:(1)减少癌细胞 DNA、RNA 的前体物摄入,抑制核酸的代谢。(2)减少癌细胞对氨基酸的摄取,抑制蛋白质的合成。(3)影响线粒体膜的通透性,增强氧化磷酸化的偶联过程,从而影响癌细胞的能量代谢平衡,控制和缓解癌变发展。Wang GS 等<sup>[3]</sup>报道斑蝥酸钠的抗癌作用可能与降低 cAMP 磷酸二酯酶活性从而提高癌细胞内 cAMP 水平有关。(4)斑蝥酸钠还能改善癌细胞和荷瘤小鼠的能量代谢,提高过氧化氢酶的活力,即降低荷瘤小鼠的癌毒素水平,这可能是其缓解和控制癌变的途径之一。有报道斑蝥酸钠可降低肝癌患者甲胎蛋白(AFP)水平。(5)电镜观察见斑蝥酸钠可直接进入小鼠腹水型肝癌细胞的核及核仁,从而证

明本品能直接杀伤癌细胞,影响 HL2 及 FL2 的合成,最终抑制癌细胞的分裂和生长。桂尤胜等<sup>[4]</sup>报导斑蝥酸钠在体外作用于人肝癌细胞系 Bel-7402 不仅可诱导肝癌细胞的凋亡,还能抑制肝癌细胞的生长增殖。

2.2 免疫调节作用 中药在治疗肿瘤中的作用主要有:(1)中药对肿瘤细胞的直接杀伤作用;(2)通过提高机体本身防御能力,使机体的抗肿瘤免疫功能得以加强,这是中药抗肿瘤的另一重要机制,此举还能减轻化疗毒副作用。因此,中医软坚散结、活血化瘀、以毒攻毒和益气养阴、调脾养肾、扶助正气的方法在肿瘤的治疗中取得了较好疗效。

据连幕兰等<sup>[5]</sup>报导,斑蝥酸钠可刺激机体内巨噬细胞、淋巴细胞和多核细胞产生白细胞介素,从而提高机体免疫力,增强机体对肿瘤细胞的杀伤作用。

2.3 升高白细胞作用 文献报道斑蝥酸钠具有双向作用,既可配合放、化疗影响肿瘤细胞的 DNA、RNA 的生物合成,诱导肿瘤细胞分化、凋亡,又可对骨髓有刺激作用,促进骨髓造血干细胞成熟、分化及边缘池粒细胞的释放,对白细胞有升高作用,能减轻放、化疗对骨髓造血系统的毒性,改善患者一般状况<sup>[6]</sup>。梁福佑等<sup>[7]</sup>报道,斑蝥酸钠升高白细胞的机制主要是缩短白细胞的骨髓成熟、释放时间,促进骨髓造血干细胞(cFu-S)向粒-单核系祖细胞(cFu-GM)分化,从而导致白细胞升高。

## 3 临床应用

斑蝥酸钠系斑蝥素的半合成衍生物,临床多单独或联合用于中晚期肝癌等恶性肿瘤的治疗<sup>[8]</sup>,与斑蝥素相比,其毒性、刺激性较小,尤其对泌尿系统的毒副作用显著降低,还能明显改善患者的生存质量<sup>[9]</sup>,是一种广谱抗癌新药。

斑蝥酸钠临床单药或联合化疗对肝癌、胃痛、大

肠癌等恶性肿瘤均有一定疗效,而且它还能配合放疗、化疗,提高治疗中晚期癌症的疗效,改善胸部不适、食欲减退、恶心呕吐等不同程度的放疗、化疗反应。据陈武进等<sup>[10]</sup>报道,斑蝥酸钠联合肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝癌,能明显对化疗栓塞起到增效作用,同时可减轻化疗药对白细胞抑制作用。邢建华等<sup>[11]</sup>用斑蝥酸钠注射液治疗晚期恶性肿瘤 56 例,结果证明,斑蝥酸钠是一种有效的抗癌药物,在化疗的同时辅助应用,对胃癌、肝癌、结肠癌、乳腺癌等恶性肿瘤总缓解率较高,尤其对肝癌、乳腺癌效果显著,并可提高免疫力。陈昱明等<sup>[12]</sup>也报道,斑蝥酸钠注射液配合放疗治疗中晚期恶性肿瘤(肺癌、鼻咽癌、乳腺癌、食道癌等),能提高治疗效果,降低放疗毒副作用,改善患者生活质量,具有抗肿瘤和免疫调节双重作用。据赵国刚等<sup>[13]</sup>用胃癌细胞原代培养药敏检测,结果显示斑蝥酸钠的敏感率高于 5-Fu、DNR、DDP、ADM 等常规化疗药物。另据报道,斑蝥酸钠对膀胱癌细胞的抑制率优于丝裂霉素和卡介苗;对膀胱灌注的治疗,既无粘膜损伤作用,又可最大限度杀伤癌细胞,增强肿瘤组织局部免疫状态,促进自然杀伤(NK)细胞、浸润肿瘤淋巴细胞(TIL)的抗肿瘤效应<sup>[14,15]</sup>。

由此可见,斑蝥酸钠不仅具有较好的抗肿瘤作用,还能改善放、化疗的毒副作用,提高肿瘤患者的免疫功能,不失为治疗癌症的较理想药物,值得临床大力推广。

#### 4 新药的开发

目前我国正在研究开发的新型抗癌药物斑铂,是斑蝥素衍生物与铂配合而成的一类化合物<sup>[16]</sup>。铂族金属抗癌药是一类细胞毒性药物,在临床上使用广泛且效果较好的有顺铂和卡铂,但顺铂肾毒性较大,对肾脏表现为蓄积中毒,随药物剂量增大或重复疗程可发生不可逆的肾功能损伤。卡铂毒性虽低但与顺铂有交叉耐药性且临床疗效不及顺铂。文献报道斑蝥素有较好的抗癌作用,而且还有升白细胞作用,在抗癌药中尤其少见,但有泌尿道刺激副作用。斑蝥素的合成衍生物如斑蝥酸钠、羟基斑蝥胺可降低毒性、提高疗效,已在临床应用。利用斑蝥素衍生物与铂络合后,就是一种全新的化合物,二者的抗癌作用可以相加、互补,希望能减轻药物毒副作用或具备不同的耐药性,以供抗肿瘤药物的多种选择<sup>[17]</sup>。近年又有报道<sup>[18]</sup>凌昌全教授领导的课题组率先将国际最新抗癌药物缓释辅料泊洛沙姆 407 与斑蝥素衍生物结合制成注射用斑蝥素缓释剂,采用

B 超引导经皮穿刺瘤内注射治疗肝癌,疗效与肝动脉介入化疗相当,而副作用明显减轻,可能成为治疗已失去手术机会,不能耐受化疗的晚期肝癌患者的一种新手段。

据此,斑蝥酸钠类新药的研发可以从研制斑蝥酸钠的络合物和斑蝥酸钠的缓释剂型入手,以减少毒副作用和增强抗癌效果。不难预测,这些新型抗癌药物一旦成功地应用于临床,必将为“以毒攻毒”的中药在中西医结合防治肿瘤领域的应用开辟新的途径。

#### 参考文献

- [1]李相,凌昌全.去甲斑蝥素基础及临床研究进展[J].中草药,2002,33(2):184~185
- [2]王泽民.当代结构药物全集[M].北京:北京科学技术出版社,1993:2 125~2 126
- [3]Wang GS. Medical uses of mylabris in ancient China and recent studies[J]. J Ethnopharmacol,1989,26:147
- [4]桂允胜,曹献英.斑蝥酸钠体外诱导肝癌细胞凋亡的实验研究[J].武汉大学学报(医学版),2004,25(5):493~496
- [5]朱德志,郑显明.中药多糖抗肿瘤研究进展[J].中草药,1999,20(1):38~41
- [6]连幕兰,徐淑惠.去甲斑蝥酸钠对 CHO、HeLa 和小儿包皮细胞的杀伤效应[J].解剖学报,1991,22(3):279
- [7]张俊平.小鼠体内斑蝥素对白细胞介素和白细胞介素产生影响[J].中国药理学报,1992,3(3):263
- [8]梁福佑,张胜华.去甲斑蝥素用于单克隆抗体为载体的肿瘤导向治疗实验研究[J].首都医科大学学报,1999,20(1):5
- [9]孙伟芬,黄伟贤.斑蝥酸钠注射液治疗晚期癌症的临床观察[J].中国医院药学杂志,2001,21(7):427
- [10]陈武进,廖兵.斑蝥酸钠联合介入治疗原发性肝癌临床观察[J].新疆中医药,2004,22(3):15
- [11]邢建华,朱世光.斑蝥酸钠注射液治疗晚期恶性肿瘤 56 例[J].中国药业,2001,10(8):31
- [12]陈昱明,刘树佳.斑蝥酸钠注射液配合放疗治疗中晚期恶性肿瘤 23 例[J].中国药业,2001,10(8):33
- [13]赵国刚,魏寿江.胃癌细胞原代培养药敏检测的临床应用研究[J].肿瘤防治杂志,2003,10(10):1 060
- [14]Pizza G, Severini G, Menniti D, et al. Tumor regression after intralesional injection of interleukin 2 (IL-2) in bladder cancer[J]. Int. J cancer 1984,34(3):359-367
- [15]Huland E, Huland H. Local continuous high dose interleukin-2: a new therapeutic model for the treatment of advanced bladder cancer[J]. Cancer res 1989;49(19):5 469~5 474
- [16]韩秀文.新型铂抗癌药物及合成[J].中国专利 CN1197798A1998-11-04
- [17]高倬,姜平.斑蝥素衍生物与铂络合物抗癌活性的实验研究[J].中国中西医结合杂志,1999,19(1):38
- [18]凌昌全,李柏.去甲斑蝥素缓释剂毒性与疗效的实验研究[J].第二军医大学学报,1999,20(9):617~620

(收稿日期:2005-09-16)