

# 含硅的5-Fu衍生物抗肿瘤作用实验研究

叶发青 师家福 (咸宁医学院, 咸宁 437100)

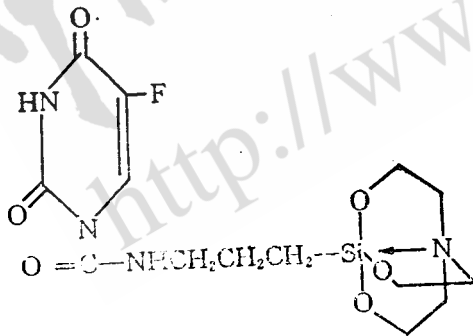
**摘要** 用含硅的5-Fu衍生物Ⅳ进行了体外及体内抗癌试验。结果表明: 化合物Ⅳ对Hela细胞、S-180肉瘤腹水细胞均有明显的体外细胞毒作用, 半数抑制浓度 $IC_{50}$ 分别为40.3 $\mu$ g/ml, 36.8 $\mu$ g/ml。在体内抑瘤试验中, Ⅳ对S-180, L<sub>2</sub>, HeP等瘤株有明显的疗效。其抑瘤率分别可达69.4%, 59.9%, 46.4%, 对EAC疗效显著, 对小鼠生命延长率可达167.4%。

**关键词** 5-Fu衍生物 有机硅化合物 抗癌

5-氟尿嘧啶是一种抗代谢药物, 用于治疗直肠癌、结肠癌等, 由于它的毒副作用大而限制了它的应用<sup>[1,2]</sup>。据文献报道<sup>[3,4]</sup>有机硅化合物(杂氮硅三环类)具有免疫增强作用和抗肿瘤作用, 为了寻求高效低毒的抗癌药物, 我们合成了系列含硅的5-Fu衍生物, 旨在利用有机硅化合物免疫增强作用和抗肿瘤作用提高5-Fu疗效, 降低毒副作用。选用了化合物Ⅳ, 研究了该化合物抗癌活性。

## 1 材料与方方法

1.1 药物 化合物Ⅳ, 由武汉大学化学系生物活性研究室合成, 其结构为:



1.2 动物及瘤株 非纯种小白鼠, 体重18~24g, ♀♂兼用, 由我院动物室提供。体外细胞毒试验瘤株如Hela细胞、S-180肉瘤腹水细胞。体内抑瘤试验瘤株如S-180肉瘤、网状细胞肉瘤、艾氏腹水瘤EAC、肝癌HeP 购于同济医科大学药学院。

1.3 方法 按1978年抗癌药物筛选会议规定方法进行试验。

1.3.1 体外细胞毒试验 取对数生长期Hela细胞及S-180肉瘤腹水细胞, 用0.02% EPTA消化液消化, 台盼兰染色, 计数活细胞, 用RPMI培养液制成 $1 \times 10^6$ 细胞/ml混悬液, 取二种肿瘤细胞混悬液各1ml放在 $\phi 13 \times 100$ mm试管中, 分别加入不同浓度化合物Ⅳ, 每种浓度设有3个平行管, 都有空白对照管, 于37°C培养箱中培养48h后, 用台盼兰染色, 计算活细胞数, 按下式求得细胞生长抑制率

$$IR\% = \left(1 - \frac{\text{实验组活细胞数}}{\text{对照组活细胞数}}\right) \times 100\%$$

1.3.2 体内抑瘤试验 体内试验均在接种小鼠肿瘤24h后开始给药, 每天一次, 腹腔注射, 连用6~8d, 实体瘤于停药后次日处死, 称取瘤重, 计

算抑瘤率。腹水型肿瘤则观察30—60 d, 与对照组比较, 计算生命延长率。

$$\text{肿瘤抑制率}\% = \left(1 - \frac{\text{给药组平均瘤重}}{\text{对照组平均瘤重}}\right) \times 100\%$$

$$\text{生命延长率}\% = \left(\frac{\text{给药组平均生存天数}}{\text{对照组平均生存天数}} - 1\right) \times 100\%$$

## 2 实验结果

### 2.1 体外细胞毒试验结果

从表1可以看出, 含硅的5-Fu衍生物对Hela细胞, S-180肉瘤腹水细胞均具有显著的细胞毒作用。对Hela细胞, IV的浓度为150 $\mu\text{g/ml}$ , 平均生长抑制率为93.10 $\pm$ 2.31%; 100 $\mu\text{g/ml}$ 时, 为79.12 $\pm$ 1.82%; 50 $\mu\text{g/ml}$ 时, 为59.90 $\pm$ 2.78%; 10 $\mu\text{g/ml}$ 时为24.18 $\pm$ 3.82%; 并测得半数抑制浓度IC<sub>50</sub>为40.3 $\mu\text{g/ml}$ , 对S-180腹水细胞, IV的浓度为150 $\mu\text{g/ml}$ , 平均生长抑制率为94.62 $\pm$ 2.81%, 100 $\mu\text{g/ml}$ 时, 为84.30 $\pm$ 3.11%, 50 $\mu\text{g/ml}$ 时, 为62.71 $\pm$ 2.47% 10 $\mu\text{g/ml}$ 时, 为23.68 $\pm$ 7.86%, 其半数抑制浓度为36.8 $\mu\text{g/ml}$ 。

### 2.2 体内抑瘤试验结果

化合物IV在小鼠体内抑瘤实验结果见表2、表3, IV对S-180、L<sub>2</sub>、HeP等瘤株, 用25 mg/

表1 化合物IV体外细胞毒作用

瘤细胞	浓度 $\mu\text{g/ml}$	平均存活细胞数 $\times 10^{-4}$	平均抑制率% $\bar{x} \pm s$
Hela细胞	对 照	92.30	
	200	0	100
	150	6.33	93.10 $\pm$ 2.31
	100	17.40	79.12 $\pm$ 1.82
	50	37.00	59.90 $\pm$ 2.78
S-180腹水细胞	10	70.00	24.18 $\pm$ 3.82
	对 照	87.40	
	200	0	100
	150	4.66	94.62 $\pm$ 2.81
	100	13.87	84.30 $\pm$ 3.71
	50	33.00	62.71 $\pm$ 2.47
	10	66.70	23.68 $\pm$ 7.86

kg $\cdot\text{d}^{-1}$ 和50mg/kg $\cdot\text{d}^{-1}$ 二种剂量, 重复三次试验, 平均抑瘤率分别可达47.8~69.4%, 39.8~59.9%, 30.0~46.4%, 统计学上差异显著, 化合物IV对EAC疗效显著(与5-Fu比较P<0.001), 当剂量为50mg/kg $\cdot\text{d}^{-1}$ 时, 小鼠生命延长率为167.4%明显高于5-Fu 29.9%。

表2 化合物IV对小鼠S-180, L<sub>2</sub>, HeP抑制作用

肿 瘤	剂 量	动物数 始/末	体重变化 (g)	瘤 重 $\bar{x} \pm s$ (g)	抑 瘤 率 (%)	P 值
	mg/kg $\cdot\text{d}^{-1}$					
S-180	对 照	9/9	+3.2	2.23 $\pm$ 0.72		
	25 $\times$ 8	9/9	+1.9	1.16 $\pm$ 0.41	47.8	<0.601
	50 $\times$ 8	9/9	+2.7	0.68 $\pm$ 0.15	69.4	<0.001
L <sub>2</sub>	对 照	9/9	+3.8	1.98 $\pm$ 0.51		
	25 $\times$ 8	9/9	+2.6	1.19 $\pm$ 0.37	39.8	<0.001
	50 $\times$ 8	9/9	+2.8	0.79 $\pm$ 0.17	59.9	<0.001
HeP	对 照	9/9	+3.3	1.95 $\pm$ 0.49		
	25 $\times$ 8	9/9	+3.1	1.36 $\pm$ 0.38	30.0	<0.005
	50 $\times$ 8	9/9	+2.9	1.05 $\pm$ 0.24	46.4	<0.001

## 3 讨 论

从实验结果看, 化合物IV对EAC、S180、L<sub>2</sub>、HeP疗效显著。从实验过程中观察到, 在剂量为50mg/kg $\cdot\text{d}^{-1}$ 时, 化合物IV组没有出现明显整毛、纳食量减少、稀便、消瘦等胃肠道毒副作用症状, 也

无明显活动异常, 同时我们还测定了化合物IV的小鼠一次腹腔注射LD<sub>50</sub>为240 mg/kg。但为了全面评价化合物IV疗效和毒性, 有必要对它与5-Fu作多方面比较实验研究, 同时, 也可对其化合物抗瘤机理进行探讨。

表3 化合物IV对小鼠EAC抑制作用

药物	动物数	剂量与方案 mg/kg·d <sup>-1</sup> ×d	平均生存天 数 $\bar{x} \pm s$	生命延 长率%
生理盐水	30		14.7 ± 3.7	
5-Fu	25	15×6	19.1 ± 6.7	29.9
IV	30	50×6	39.3 ± 18.4	167.4*

与5Fu比较\*P&lt;0.001

## 参 考 文 献

1 Heldebergel C et al, Nature (London),

1957, 179: 633

2 江明性. 药理学. 第三版, 北京: 人民出版社, 1989, 379

3 谢庆兰等. 具有实验抗癌活性有机硅化合物的研究. 国外药学—合成药、生化药、制剂分册, 1988, 9(2): 69

4 Voronkov M G et al. Biological Activity of Silatranes. Top Curr Chem, 1979, 84: 113

收稿日期: 1994-10-05

# Experiment Study on Antitumor Effect of 5-FU Derivatives Containing Silicon

Ye Faqing Shi Jiafu

(Xianning Medical College, Xianning 437100)

**Abstract** The antitumor effect of 5-FU derivatives containing silicon IV was studied in vivo. The results of experiments show that IV has significant cytotoxicity on Hela cells and S-180 ascite cells. The IC<sub>50</sub> were 40.3 μg/ml and 36.8 μg/ml respectively. In in vivo antitumor test, IV possessed significant antitumor activity at the dosages of 25 mg/kg·d<sup>-1</sup> and 50 mg/kg·d<sup>-1</sup>. The inhibition rates of tumor growth were 46.6—72.3% for S-180, 38.7—61.5% for L2, 23.4—48.9% for Hep, respectively. IV showed an obvious effect on EAC. The life span of test mice increased by 167.4% at the dosage of 50 mg/kg·d<sup>-1</sup>. The differences between the treated and control groups in the above experiments were significant statistically.

**Key words** 5-FU derivatives Organosilicon compound Antitumor

(on page 8)