

多次注射5'-脱氧-5-氟尿嘧啶核苷 对大鼠脏器形态学的影响

浙江省医学科学院药物研究所 刘雪莉 袁玉英 李兰妹 朱丽秋*

郑永兴 席玉莲 彭小英

提 要 本文报告 wistar 大鼠连续腹腔注射5'-DFUR 360, 180或90 mg/kg/d, 17 d后主要脏器的形态学观察结果。5'-DFUR 360 mg/kg/d 组停药后24 h可有骨髓抑制、胃肠道出血、肠道上皮及肝细胞轻度变性坏死、生精作用部分抑制等毒副反应。骨髓抑制作用雄性动物似较雌性动物明显。该组停药后14 d及180, 90 mg/kg/d 组停药后24 h和14 d处死动物, 主要脏器形态学均未见明显异常。表明5'-DFUR 对大鼠的毒性作用有剂量依赖关系, 且是可逆的。

5'-脱氧-5-氟尿嘧啶核苷(5'-Deoxy-5-fluorouradine, 5'-DFUR)是抗癌药5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-FU)一个新的衍生物^[1]。与5-FU相比, 其优点是对各种实验性动物肿瘤的化疗指数高, 选择性强^[2]。临床证明5'-DFUR 毒性反应的严重程度远远低于5-FU^[3], 是一个值得发展的抗癌药, 国产5'-DFUR 的研制工作正在进行。本文观察了国产5'-DFUR 连续腹腔注射17 d后大鼠主要脏器的形态学变化, 以期为临床安全用药提供参考剂量及提示中毒时可能出现的脏器损害。

材料与方 法

5'-DFUR 无菌粉针剂由浙江海门制药厂提供, 批号为851221, 临用前以无菌氯化钠注射液微热溶解(37℃水浴), 药液浓度为50 mg/ml。研究采用本院实验动物所自行繁殖的 wistar 健康大白鼠40头, 体重 232 ± 30 克, 雌雄各半, 随机分为4组, 每组10头, 雌雄各半。三个用药组动物分别按360、180、90

mg/kg/d 腹腔注射, 每天一次, 连续17 d。对照组动物每天腹腔注射生理盐水。于末次注射后24 h, 每组断头处死半数动物(雌雄各2-3头), 于停药后14 d同法处死其余半数动物。研究期间观察动物一般情况并于用药前及用药期间, 停药后定期作各项生理生化指标测定。

自行死亡及按期处死动物即行尸检, 肉眼观察各脏器组织有无异常, 并取心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、脑、胃、肠、生殖器官(睾丸或卵巢、子宫)、股骨(先脱钙), 经10%福尔马林溶液固定后, 石蜡切片, HE染色后镜检。

结 果

一般情况

给药后360和180 mg/kg/d 组大鼠食欲减退, 活动减少, 体重减轻, 其中360 mg/kg/d 组二鼠分别于停药后1、4天自行死亡, 其余大鼠于停药后逐渐恢复, 90 mg/kg/d 组大鼠给药后毒性反应不明显。

* 本院职业病防治研究所

实验大鼠一般情况及生理生化测定结果将另文报道^[4], 本文报告实验大鼠的组织形态学观察结果。

巨 检

360 mg/kg/d 组自行死亡二鼠均为雄鼠, 剖检发现胃肠道内有咖啡色液体, 胃(近贲门部)及肠道粘膜有一些针尖大小出血点, 部分肠系膜淋巴结色暗红, 其中停药后 4 d 死亡大鼠二侧睾丸明显缩小, 一侧睾丸淡紫色, 足趾甲沟处肿胀, 有脓性分泌物。90 mg/kg/d 组停药后 24 h 处死的一头雄鼠右肺上叶有一黄豆大小黄白色结节, 质较实。

此外, 各组二次处死动物巨检均未见明显异常。

镜 检

360 mg/kg/d 组自行死亡及停药后 24 h 处死的雄鼠骨髓造血功能明显抑制, 骨髓腔内充满了大量成熟红细胞及少量淋巴细胞, 各系造血细胞均大大减少, 巨核细胞罕见(图1)。而该组停药后 24 h 处死的雌鼠骨髓造血功能基本正常(图2), 该组停药后 14 d 处死的雄、雌大鼠骨髓切片均无明显异常。该组自行死亡的二头雄鼠及停药后 24 h 处死的二头雄鼠睾丸生精过程受到不同程度抑制, 表现为部分曲细精管内生精细胞及成熟精子减少或消失, 生精上皮脱落落入管腔内, 有的出现多核巨细胞, 但另一些曲细精管基本正常, 该组停药后 4 d 死亡的雄大鼠一侧睾丸曲细精管间有大量红细胞, 而停药后 14 d 处死的一头雄鼠仅少数曲细精管内有少量脱落的生精细胞, 大部分曲细精管均正常。该组自行死亡的二鼠小肠粘膜及粘膜下层出血(图3), 肝小叶中央静脉周围一些肝细胞浆嗜酸性增强, 核固缩, 少数肝细胞坏死(图4)。脾脏内有较多含铁血黄素沉着, 停药后一天死亡大鼠脾脏内淋巴细胞明显减少, 脾小体变得小而少。该组停药后 24 h 处死大鼠小肠绒毛顶部粘膜上皮轻度坏死(图5)。该组停药后 14 d

处死大鼠各脏器组织镜检无明显异常发现。



图1 5'-DFUR 360 mg/kg/d×17d, 停药后1天死亡大鼠骨髓造血功能明显抑制, 骨髓腔内有大量成熟红细胞及少量淋巴细胞, 巨核细胞罕见 HE×40

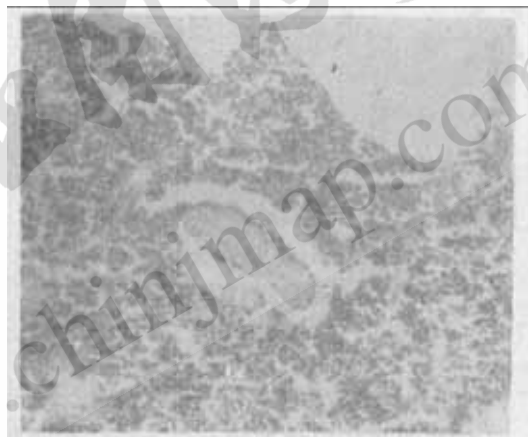


图2 5'-DFUR 360 mg/kg/d×17d, 停药后1天处死的雌大鼠, 骨髓造血功能基本正常



图3 5'-DFUR 360 mg/kg/d×17d, 停药后4天死亡大鼠小肠粘膜肌层及粘膜下层出血。 HE×10

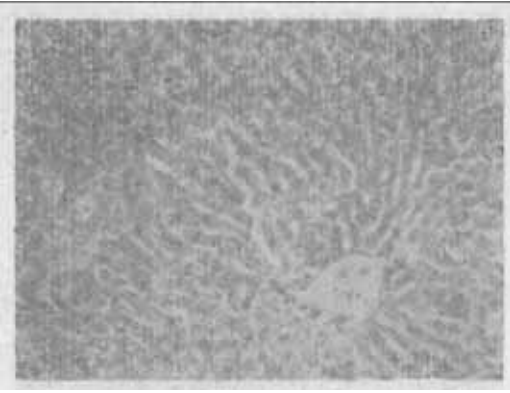


图4 5'-DFUR 360 mg/kg/d×17d, 停药后1天死亡大鼠肝小叶中央静脉周围一些肝细胞坏死 HE×10



图5 5'-DFUR 360 mg/kg/d×17d, 停药后24 h处死大鼠, 小肠绒毛顶部粘膜上皮轻度坏死 HE×10

180 mg/kg/d 组仅停药后 24 h 处死的一头雄鼠骨髓内巨核细胞及分叶核细胞略减少。其余大鼠各脏器镜检均无明显异常。

90 mg/kg/d 组停药后 24 h 处死的一头雄鼠右上肺脓肿, 脾脏内脾小体小而少。其余大鼠各脏器镜检均无明显异常。

讨 论

5-FU 是临床广泛应用的抗癌药, 单独或与其它化疗药物、放疗等联合使用对胃肠道、胰腺、乳腺、卵巢等肿瘤有较好疗效, 但有较严重的胃肠道反应、骨髓抑制、脱发和皮炎等毒副反应^[6], 为了减轻 5-FU 的毒性并提高对肿瘤组织的选择性作用, Cook 等于 1979 年合成了 5-FU 的新的衍生

物 5'-DFUR, 后者在体内经尿嘧啶核苷酸磷酸化酶的作用转化为 5-FU, 从而发挥抗肿瘤作用, 由于肿瘤组织内该酶含量高于正常组织, 因此 5'-DFUR 对肿瘤局部组织的选择性作用强, 而对正常组织的损伤作用大大减轻^[6,7,8], 它对传代培养的多种组织来源的人癌细胞也有一定的细胞毒作用^[9], 而对机体免疫功能的抑制作用则较 5-FU 轻^[10]。

I 期临床试验证实 5'-DFUR 的毒性比 5-FU 低^[3], 其剂量限制毒性为骨髓抑制和胃炎。

本文观察表明骨髓抑制是 5'-DFUR 主要毒性表现, 其严重程度随用药剂量而增加, 连续给药至第 17 天时最严重, 停药后逐渐恢复, 停药后 14 天基本恢复正常, 此过程与周围血中白细胞变化相符^[4]。骨髓抑制与用药剂量有关, 大多发生在 360 mg/kg/d 组, 180 mg/kg/d 组仅个别动物骨髓造血功能轻度抑制, 90 mg/kg/d 组动物骨髓造血功能基本未受影响, 而 5-FU 当剂量为 10—20 mg/kg/d 时即可引起骨髓抑制^[3]。此外, 本研究表明用药后雄性动物的骨髓抑制作用似较雌性严重, 且大剂量组死亡的二鼠均为雄性大鼠, 故雄性动物对该药的毒性作用似较雌性敏感, 但尚待进一步研究证实及探讨其原因。由于骨髓严重抑制, 因而发生胃肠道、睾丸等处出血及继发感染。大剂量 5'-DFUR 尚可引起肝细胞变性、坏死, 小肠绒毛顶部粘膜上皮坏死、腺脏内淋巴细胞减少, 睾丸生精过程抑制等毒性反应, 与 5-FU 的毒性反应相似, 但这些毒性反应均较轻微, 停药后 14 天上述脏器病变均恢复正常, 表明 5'-DFUR 引起的毒副反应与剂量有关, 且是可逆的。因此, 5'-DFUR 可视为一个有希望的抗癌药物。

参 考 文 献

- [1] Cook AF, et al: J Med Chem 1979, 22:

- [2] Kramer MJ, et al: Proc Am Asso Cancer Res 1979, 20:20
- [3] Abelc R, et al: Cancer Treat Rep 1982, 66(6):1307
- [4] 郑永兴等: 5'-脱氧-5-氟尿嘧啶核苷的长期毒性试验(待发表)
- [5] Ansfield FJ, et al: JAMA 1962, 181:295
- [6] Ishitsuka H, et al: Gann 1980, 71:112
- [7] Bollag W, et al: Eur J Cancer 1980, 16:427
- [8] Armstrong RD, et al: Cancer Res 1981, 41:4891
- [9] Armstrong RD, et al: Cancer Treat Rep 1983, 67(6):541
- [10] Ohta Y, et al: Gann 1980, 71:190

Effects of 5'-Deoxy-5-Fluorouridine by Multiple Injections on Morphology of Wistar Rats Organs and Tissues

Liu Xueli et al

(Institute of Materia Medica, Zhejiang Academy of Medicine, Hangchow)

Abstract

40 Wistar rats were divided into 4 groups. The rats of three groups were respectively injected intraperitoneally 5'-DFUR 360, 180, 90 mg/kg/d $\times$ 17d. The rats receiving 5'-DFUR 360 mg/kg/d were sacrificed 24 h after completion of treatment and showed myelodepression, gastrointestine hemorrhage, liver and intestinal mucosal cells mild degeneration and necrosis, spermatogenesis and immunological function mild suppression. The lesions are dose-dependent and could completely reversible after cessation of treatment. No delayed toxicity was observed during the observation period of 2 weeks. The rats in other groups exhibited no toxic changes in organs and tissues, both at 24 h and 14 d after treatment.