

甲地孕酮对小鼠移植性肿瘤的作用

汤依群 赵仕刚 郭勇勤¹ 黄 珩(南京 210009 中国药科大学药理研究室;¹ 南京 210006 南京生物工程与医药科技发展有限公司)

摘要 目的: 观察甲地孕酮胶囊对肿瘤生长的抑制作用。方法: 应用小鼠可移植性自发乳腺癌 MA-737 和实体瘤 S180, 分别以 C57BL/6J 和 ICR 小鼠为荷瘤动物, 甲地孕酮胶囊(MA)单独给予或与环磷酰胺(CTX)合并给药, 与环磷酰胺比较抑瘤作用。结果: MA 可有效抑制乳腺癌 MA-737 生长, po 200mg·kg⁻¹ MA 作用与中 CTX80 mg·kg⁻¹ 相近。对 S180 肉瘤, MA 无直接抑制作用, 但它与 CTX 合用, 可增强 CTX 的抑瘤作用。结论: 甲地孕酮可抑制肿瘤的生长, 与 CTX 合用有增效作用。

关键词 化疗; 乳腺癌; 甲地孕酮

Antitumor effect of megestrol acetate on mice implanted tumor model

Tang Yiqun, Zhao Sigang, Guo Yionqin, Wang Jun (Research Division of Pharmacology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the inhibitory effects of megestrol acetate capsule (MA) on experimental tumor growth. **METHOD:** Mammary adenocarcinoma MA-737 was implanted on C57BL/6j female mice and sarcoma 180 (S180) on ICR mice, respectively. Antitumor function was determined with regular methods. MA were given alone and combined with cyclophosphamide (CTX) 40 mg·kg⁻¹ on the tumor bearing mice. **RESULTS:** MA has inhibitory effects on the growth of the MA-737 tumor when po 200 mg·kg⁻¹ × 16d, the potency is similar with ip CTX 80 mg·kg⁻¹. It can also enhance CTX antitumor activity when combined with CTX 40 mg/kg. For S180, MA can strengthen CTX antitumor activity in the manner of dose dependent although it has no directly inhibitory effect. **CONCLUSION:** MA inhibits some kind of tumor growth and enhanced CTX antitumor activity as well.

KEY WORDS chemotherapy, breast cancer, megestrol acetate

近年来乳腺癌的治疗有了较大进展, 外科的切除术, 如卵巢、肾上腺、垂体切除术等用于晚期乳腺肿瘤患者的内分泌治疗, 化疗药物如环磷酰胺 (CTX)、阿霉素 (ADM) 等单独或联合使用, 也有较好的疗效。化疗药物的严重不良反应成为限制患者使用的重要原因。如环磷酰胺, 具有剂量依赖性的骨髓抑制效应, 胃肠道的反应及脱发等, 部分患者难以耐受。大剂量性激素 (孕激素、雌激素) 可抑制某些肿瘤的生长, 同时缓解肿瘤患者恶液质的发生、发展^[1], 呈现良好的应用前景。本实验选用小鼠自发乳腺癌 MA-737 和 S₁₈₀ 瘤株, 观察甲地孕酮的抗肿瘤作用。

1 材料和方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 ICR 小鼠, 雌雄各半, 体重 (21.4 ± 1.9) g, 中国药科大学动物中心提供; C₅₇BL/6j 纯种小鼠, 雌性, 体重 (20.1 ± 2.5) g, 购自中科院上海实验动物中心; 津白Ⅱ号小鼠, 雌雄不拘, 由中国实验动物中心提供。

1.1.2 瘤株 可移植性自发乳腺癌实体瘤 MA-737, 由中国医科院肿瘤研究所提供, 按文献^[2]方法, 津白Ⅱ号小鼠接种传代, S₁₈₀ 由江苏省肿瘤防治研究所提供。

1.1.3 药物 醋酸甲地孕酮胶囊 (以下称 MA), 由南京生物工程与医药科技发展有限公司提供, 80 mg/粒, 批号: 970105; 环磷酰胺 (CTX), 上海华联制药公司生产, 200 mg/瓶, 批号: 960501。

其余药品试剂均市售。

1.2 实验方法

1.2.1 药物对 MA-737 的作用 选择接种 16d 的津白Ⅱ号小鼠, 采用常规无毒法接种肿瘤细胞悬液, 肿瘤细胞浓度调整为 5 × 10⁶ 个/ml, 每只 C₅₇BL/6j 小鼠接种 0.2 ml 悬液。接种 24h 后, 动物随机分组。实验分五组: 对照组: po 0.15 ml/10g 0.5% CMC, 每天一次; CTX 组: 分组后 d1 和 d8 ip 80 mg·kg⁻¹, 常规喂养; MA 组: 分低、中、高三个剂量, 小鼠分组后分别 po 50, 100, 200 mg·kg⁻¹ MA (用 0.5% CMC 混悬, 0.15 ml/10g 等体积给药), 每天一次。按文献^[3]方法, 动态观

测瘤重, 当对照组瘤重达 1g 以上时, 解剖动物。各组动物均喂养 16d。

1.2.2 药物对 S₁₈₀ 的作用 选择 ip 接种 S₁₈₀ 8d 的昆明种小鼠拉颈处死, 吸取腹水液, 采用常规无菌接种方法, 将瘤细胞悬液 sc 0.2 ml/只移植至 ICR 鼠。接种 24h 后, 随机分组并开始给药, 对照组 po 0.15 ml/10g 0.5% CMC 液, 每天 1 次, 给药组分两部分: 甲地孕酮单独给药: MA 75 mg·kg⁻¹ 和 150 mg·kg⁻¹ 等体积混悬液 po 给予, 每天 1 次。甲地孕酮、CTX 联合给药: MA po 75 和 150 mg·kg⁻¹, 每天一次, CTX 于分组后 d1 和 d5 ip 40 mg·kg⁻¹。以 CTX 为阳性对照, 设低、高两个剂量, 分别于分组后 d1 和 d5 等体积 (生理盐水稀释) 中 40 mg·kg⁻¹ 和 80 mg·kg⁻¹ CTX。上述各组动物均给药 9d 后处死解剖。

1.2.3 疗效评价 取瘤称重, 按下列公式计算肿瘤生长抑制率:

抑瘤率 = (对照组平均瘤重 - 实验组平均瘤重) / 对照组平均瘤重 × 100%

同时观察荷瘤小鼠的体重变化。

2 实验结果

2.1 MAC 对 MA-737 的作用

结果见表 1。MA 50, 100, 200 mg·kg⁻¹ 给药 16d, 瘤重分别为 593, 466, 224 mg, 与对照组 1240 mg 相比, 明显缩小, 高剂量 MA 抑瘤率与 CTX 80 mg·kg⁻¹ 相近。CTX 组在喂养 12d 时有一只动物死亡, 其余各组动物无一死亡。

2.2 MA 对 S₁₈₀ 的影响

2.2.1 MA 单独给药 对照组喂养 9d, 瘤重为 (3.69 ± 1.0) g, 单独给予 MA, 瘤重无明显缩小 (P > 0.05), CTX 两个剂量抑制作用均十分显著, 具体数据见表 2。

2.2.2 MA 与 CTX 联合给药 对照组 9d, 瘤重 3.36 ± 1.6 g, CTX 40 和 80 mg·kg⁻¹, 抑瘤率分别为 57.1% 和 91.2% (P < 0.001), MA 和 CTX 40 mg·kg⁻¹ 联合给药, 依浓度增强 CTX 的抑瘤生长效应, MAC 150 mg·kg⁻¹ 剂量下, 动物瘤重明显低于单独使用 CTX, 有明显的增效作用 (P < 0.01), 见

表 3。

表 1 甲地孕酮胶囊对乳腺癌 MA-737 的作用

组别	剂量 (mg·kg ⁻¹)	动物数		体重(g)		瘤重 (mg)	抑瘤率 %
		开始	结束	开始	结束		
对照		10	10	19.6±1.5	21.2±1.8	1240±710	
CTX	80	10	9	20.3±0.9	22.0±1.5	191±162***	84.6
MAC	50	10	10	21.8±1.4	22.1±1.9	593±345***	52.2
	100	10	10	18.7±0.9	21.4±2.1	466±301***	62.4
	200	10	10	20.5±0.5	22.1±1.2	224±198***	81.9

t-检验,*** P<0.001 与对照组相比

表 2 MAC 对 S₁₈₀的影响

组别	剂量 (mg·kg ⁻¹)	动物数		体重(g)		瘤重 (mg)	抑瘤率 %
		开始	结束	开始	结束		
对照		10	10	20.5±1.1	30.8±2.4	3.36±1.6	
CTX	40	10	10	19.9±1.2	24.8±3.5	1.57±0.1***	57.4
CTX	80	10	10	19.7±1.9	23.3±4.1	0.13±0.02***	96.6
MAC	75	10	10	20.5±1.2	28.6±2.4	3.32±1.5	10
	150	10	10	20.4±2.0	32.4±3.4	2.73±1.6	26

t-检验,*** P<0.001 与对照组相比

表 3 MAC 与 CTX 联合给药对 S₁₈₀的影响

组别	剂量 (mg·kg ⁻¹)	动物数		体重(g)		瘤重 (mg)	抑瘤率 %
		开始	结束	开始	结束		
对照组		10	10	24.9±1.4	34.2±2.0	3.36±1.6	
CTX	40	10	10	22.5±1.3	30.8±2.6	1.44±0.5***	57.1
	80	10	10	21.8±0.9	26.1±4.0	0.29±0.1***	91.2
MAC+CTX	75,40	10	10	21.1±1.6	28.2±4.7	1.12±0.4***	66.1
	150,40	10	10	21.6±0.7	28.0±2.8	0.51±0.2***###	84.8

t-检验,*** P<0.001 与对照组相比;### P<0.01,与 CTX 40mg·kg⁻¹组比较

3 讨 论

大剂量孕激素治疗肿瘤的作用机制尚不清楚,目前认为可能通过孕酮-受体系统抑制肿瘤生长,如抑制可移植性垂体瘤和膀胱癌的生长^[4,5]。大剂量也可能通过直接途径作用于肿瘤细胞。文献资料证明,甲地孕酮可以抑制肿瘤细胞诱发的血管增生,从而阻断其营养来源^[6]。本实验采用 50~200 mg·kg⁻¹MA 给药观察其抑瘤作用,此浓度为动物体内孕激素浓度(40~400μg/kg)200 倍以上^[7]。本实验选用的乳腺癌瘤株 MA-737,是我国建立较早的可移植型小鼠乳腺癌模型,稳定性较好。实验中发现 MA-737 在雌雄小鼠上生长无差异,200mg·k⁻¹甲孕酮对雌雄荷瘤(MA-737)小鼠的抑瘤作用无差异(待发表实验资料),提示孕激素对 MA-737 的抑制作用不是通过孕酮-受体体系起效,是一种直接的作用。这种作用在 S₁₈₀上未能发挥,其原因有待研究。MA 联合 CTX 给药,对 S₁₈₀有明确的增强 CTX 疗效作用,意味着合并给药,可降低 CTX 的用量,这种作用如果能在临床上得以确证,那么孕激素类药物的应用前景将更为广阔。众所周知,CTX 等化疗药物,其不良反应常常是限制其连续使用的决定性因素,严重不良反应,如骨髓抑制、恶心、呕吐等,常常是剂量依赖性毒性反应。MA 合用后可减少化疗药物的用量,则意味着减轻不良反应的发生及发生程度。实验结果提示:临床上在对孕激素不敏感肿瘤的药物治上,MA 与其他化疗药合

用可能有增强疗效的作用。

致谢:感谢江苏省肿瘤防治研究所王俏先教授提供 S₁₈₀瘤株及实验指导。

参考文献

1 刘叙仪. 甲孕酮合并化疗改善患者的生活质量. 中国新药杂志, 1994, 3(2): 25.

2 孙文义, 马克韶, 关景芳. 可移植性小鼠乳腺癌(MA-737)的实验研究. 中华肿瘤杂志, 1980, 2(3): 168.

3 罗以, 周际昌, 王德昌. CAC 和 CAP 联合化疗方案对小鼠自发乳腺癌可移植模型抗瘤活性比较研究. 肿瘤防治研究, 1994, 21(4): 199.

4 武文森, 尹克铮. 雌激素在 MNU 诱导大鼠膀胱肿瘤的抑癌作用及治疗膀胱癌的研究. 肿瘤防治研究, 1996, 23(1): 4.

5 Lam berts SW J, U itter linden P, Bons EG, *et al.* Comparison of the actions of RU38486 and megestrol acetate in the model of atransplantable adrenocorticotropin and prolactin-secreting rat pituitary tumor. Cancer Res, 1985, 45: 1015.

6 Jiki hara H, Terade N, Yamomoto R, *et al.* Inhibitory effect of medroxyprogesterone acetate on angiogenesis induced by human endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol, 1992, 167: 207.

7 赵逵, 刘世强, 陈国桢. 性激素对大白鼠黏液分泌的影响. 动物学报, 1994, 40(2): 150.

收稿日期: 2002-04-26