

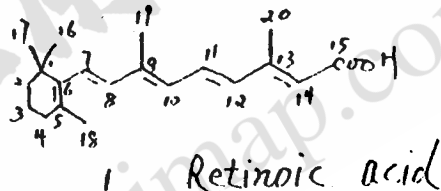
维生素 A 类化合物的防癌治癌作用

朱 洪(成都 610041 华西医科大学附一院)

肿瘤是危害人体健康的恶疾之一。近几十年来,医药工作者为了寻找高效,低毒的抗(或防)癌药物,进行了大量研究工作。目前,降低肿瘤的发病率及死亡率已成为癌症攻关的主攻方向,而肿瘤的化学预防是降低肿瘤发病率的决定环节之一。经人们研究表明,维 A 类(Retinoids)与癌的化学预防有着密切的联系,如能从此基本结构出发,合成一系列新的、有效的衍生物,并研究出它们与防癌有关的构效关系,就可能找到一高效、低毒的新维 A 类化合物。

1 化学结构与生物活性

维生素 A 酸的结构为:



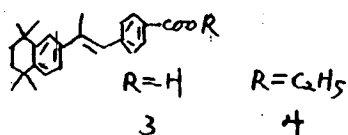
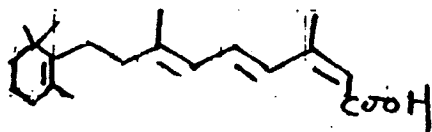
(1) Retinoic acid

它由环乙烯、侧链、极性基团三部分组成,近十几年来,为了寻找到高效,低毒的此类化合物,对此三部分进行了结构改造,取得了一定成绩^[1]。

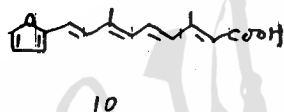
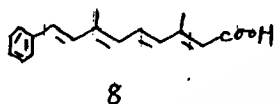
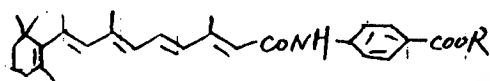
由化学结构与生物活性的关系表明,侧链的 9, 10,

中国现代应用药理学杂志 1999 年第 16 卷第 7 期

11,12,13 和 14 双键对保持生物活性至关重要。顺式维 A 酸比反式维 A 酸毒性小^[2]。当末端变为醚,氨基及其取代物,活性均不好^[3]。



维胺酸及维胺酸对亚硝胺诱发食管癌及前胃癌有明显的抑制作用,且毒性较低。据推测认为酰胺是维 A 酸的前药。



虽然维 A 酸有上述的防癌作用,但长期服用,可引起严重中毒^[3]。如服用可阻断癌变剂量的维 A 时,可引起维 A 过高症等不良反应,因此,只有毒性小的维 A 类衍生物才能用于人类的化学预防。

2 作用机理

- 2.1 抗促癌作用。
- 2.2 促进癌细胞分化。
- 2.3 通过细胞受体—细胞维 A 类结合蛋白影响基因表现。
- 2.4 激动机体免疫机制。
- 2.5 抑制鸟氨酸脱羧酶。
- 2.6 影响细胞膜及接触抑制作用。

3 应用

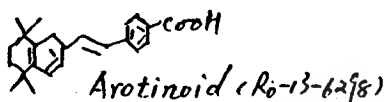
一般认为 85% 以上的恶性肿瘤的发生与环境因素有关。肿瘤从发生到晚期要 10~20 年,因此应在疾病进行期中进行干预,使其不致发生癌变,而不是等到出现明显的癌变再进行治疗,设法用化学药物进行此种干预即化学干预。维 A 类与癌的化学预防有着密切的联系。

3.1 动物实验

当动物缺乏维生素 A 时可引起气管、泌尿、生殖

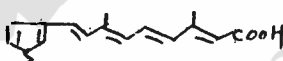
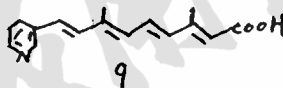
(2) 顺式维 A 酸

当环和侧链同时改变的化合物 3 和 4 活性为维 A 酸的 3 倍,是目前抑制地鼠气管培养角化活性最高的化合物^[3]。瑞士 Holfman La Rocha 药厂的 Bollage 等合成的第三代维 A 酸 - R₀ - 13 - 6298 (Arorinoid) 即化合物 5^[4],其化疗指效也明显提高。此类化合物具有很大的研究价值。



- (6) R = C₂H₅ 维胺酯 (RI); (7) R = H 维胺酸 (R II)

维 A 酸的侧链缩短或部分饱和后^[2],活性显著降低,侧链加长活性也降低,在侧链与环相连的邻位无取代基,活性均低如 8~11 的化合物。



道、唾液腺上皮及粘膜上皮变化,产生类似肿瘤,肿瘤前病变的病理形态学改变^[7]。这是由于当维生素 A 缺乏时,可增加上皮对化学、病毒及电离辐射等致癌因子的敏感性,这可能是因维生素 A 不足时,机体的解毒功能降低,不能使致癌物质迅速失活及致癌物与靶组织 DNA 结合能力增加所致。

许多报道都指出,大剂量维 A 类物质可预防或减少实验肿瘤的发生^[2]。Memichael 报道维生素甲棕榈酸酯可有效地预防 Shope 病毒引起的乳头状瘤。Moon^[8]等报道维生素 A 醋酸酯可抑制 DMBA 及 N - 甲基 - N - 亚硝胺诱发乳腺癌,使其潜伏期延长,数目减小。Dawson 等报道此化合物对 N - [4 - 5 - nitro - 2 - furyl - 2 - thiazolyl]formamide 诱发膀胱移行上皮癌及磷癌有预防作用。Davis 报道指出 DMBA 加巴豆油诱发的乳头状瘤可为维生素 A 类化合物预防,使肿瘤的出现延迟,肿瘤减少,体积小。Miyate 报道上述化合物可抑制亚硝胺诱发的膀胱上皮磷状化及角化。Kister 报道 E - tretinate 显著抑制人支气管肺癌在无胸腺小鼠体内的增殖。

3.2 人体试验

Ballag 等^[4],最先局部应用全反式维 A 酸于皮肤癌

及癌前病变。67 例病人中 59 例得到完全缓解或部分缓解。用全反式维 A 酸^[3]对 16 名基底细胞癌病人,完全缓解 31%,部分缓解 63%,无效 6%。且对膀胱、乳头癌也有效。Levin 等用全反式维甲酸对两例转移性黑色素瘤病人做局部治疗,一例完全消退,另一例则部分消退。Maykens^[9]报道用全顺式维 A 酸治疗晚期癌及进行性癌前病变病人 108 例,连续服药 30d 以上,发现非上皮性肿瘤(包括绒毛癌、淋巴瘤及白血病等)21 例,无一例有效,恶性黑色素瘤 17 例中,有效者仅 1 例。在上皮性肿瘤中,对鳞癌有效率最高、癌前病变的有效率为 60%,晚期鳞癌有效率为 25%,非鳞癌有效率只有 7%。在国内用维胺酸局部治疗口腔粘膜白斑取得较满意结果。Itri^[10]等报道维 A 酸类对前白血病及早幼粒白血病有治疗作用。Iachariae^[11]报告用化合物[S]加化疗治疗蕈样霉菌病明显优于单独化疗。桑野等用维生素 A, 5-氟尿嘧啶及⁶⁰钴照射,治疗喉癌,使病人存活期明显延长。Warrel^[12]等报告 B-顺式维甲酸对 T cell 淋巴瘤有明显疗效。另外,以维 A 酸类化合物进行防癌治疗,可降低肺癌的发生率。

4 讨论

从一系列的资料及机理看出,用维 A 类化合物预防癌,促其阻断或逆转正常细胞从而达到预防目的,具有很重要的意义,当然也存在些缺点,如停药后易复发,长期大量服用后产生维 A 过高症等不良反应,因此要想把此类药用于治疗癌症,必须寻找一安全、毒副作用小、疗效好的此类药。

参考文献

- 1 郭宋儒.肿瘤防治研究,1978,6(4).
- 2 韩锐.药学报,1984,19(7):555.
- 3 徐世平.药学报,1983,18(5):295.
- 4 Bollag W. Ibid I, 1983, 860.
- 5 蔡海英.药学报,1981,16:648.
- 6 杜丛之.药学报,1982,17:331.
- 7 Froelik CA, et al. Antitumor Compounds of Natural Origin. Chemistry and Biochemistry, CRC Press, Inc, 1981:87.
- 8 Moon RC, et al. Cancer Res(suppl)43, 1983:2469s.
- 9 Meyskens FL, et al. Cancer Treat Rep, 1982, .66:1315.
- 10 Elias PM, et al. Arch Dermatol, 1981, 117:160.
- 11 Iachariae, et al. Acta Dermatol Vener, 1982, 62:162.
- 12 Warrel RP, et al. Ibid II, 1983:629.