

脱氧氟尿苷针剂对小鼠移植性肿瘤的抑制作用

李文钧¹, 马张英², 彭小英¹, 屠凌岚¹, 颜冬梅¹, 郑永兴¹ (1. 浙江省医学科学院药物研究所, 浙江 杭州 310013; 2. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院, 浙江 杭州 310016)

摘要:目的 观察脱氧氟尿苷 DFUR 针剂对动物移植性肿瘤的实验治疗作用。方法 选用肉瘤 S180、肝癌 HepS、白血病 L615 和艾氏腹水癌 ECA 等四株小鼠移植性肿瘤, 观察注射途径下脱氧氟尿苷 DFUR 的抗肿瘤作用。结果 腹腔、静脉或口服给药, DFUR 对 S180 的抑瘤率均大于 80%。腹腔给药对 HepS 的抑瘤率为 78%, 对 L615 和 ECA 的生命延长率为 51.5% 和 202%。腹腔给药对 S180 的化疗指数分别为 DFUR 2.8, FU 1.3, FT207 1.4 和 FUDR 1.5。结论 无论是静脉、腹腔或口服给药, 脱氧氟尿苷 DFUR 对多种小鼠肿瘤均有明显的抑制作用。与 FU、FT207 和 FUDR 相比, DFUR 可在较低的毒性下显示更好的抗肿瘤作用。

关键词: 抗癌药; 脱氧氟尿苷; 氟尿嘧啶

中图分类号: R979.1; R965

文献标识码: A

文章编号: 1007-7693(2004)04-0271-04

The antitumor activity of doxifluridine injection

LI Wen-jun¹, MA Zhang-ying², PENG Xiao-ying¹, TU Ling-lan¹, YAN Dong-mei¹, ZHENG Yong-xing¹ (1. Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013, China; 2. Sir Run Run Shaw Hospital Zhejiang University Medical College, Hangzhou 310016, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the antitumor activity of doxifluridine (DFUR) injection. **METHOD** Observation the anti-tumor effects of doxifluridine by ip, iv or po administration on murine sarcoma S180, ip DFUR on hepatoma HepS, leukemia L615 and Ehrlich Cancer ECA, and comparing the activity of ip DFUR with FU, FT207 and 2'-FUDR on S180 *in vivo*. **RESULTS** The

growth inhibitory rates of ip, iv and po DFUR to S180 were over 80 %, the activity of iv FU to S180 was 45 %. The growth inhibition of ip DFUR and FU were 78.5 % and 67.1 % to HepS; the percent increase in lifespan of ip DFUR and FU were 515.9 % and 230.2 % to L615; 202.0 % and 143.7 % to ECA. The therapeutic index to S180 were DFUR 2.8, FU 1.3, FT207 1.4 and FUDR 1.5, respectively. **CONCLUSION** Doxifluridine administered by ip, iv or po shows the growth inhibitory activity to murine tumor models *in vivo* with much higher therapeutic index than that of FU, FT207 and FUDR.

KEY WORDS :anticancer drug; doxifluridine; flurouracil

脱氧氟尿苷(5'-脱氧-5-氟-尿嘧啶核苷, doxifluridine, DFUR), 为氟尿嘧啶类的又一个具有抗癌作用的新衍生物, 其口服胶囊制剂氟铁龙等已上市多年, 主要用于胃肠道肿瘤、乳腺癌等。为了充分发挥脱氧氟尿苷 DFUR 的低毒高效抗肿瘤作用, 进一步扩大其临床应用范围, 本实验用脱氧氟尿苷冻干粉针剂观察了注射给药对小鼠动物移植性肿瘤的实验治疗作用。

1 材料和方法

1.1 药物

脱氧氟尿苷(DFUR)冻干粉针, 125 mg/瓶, 含量 > 99.5 %, 浙江海正药业公司试制; 氟尿嘧啶(FU)和喃氟啶(FT207)纯品干粉, 2'-去氧氟苷(FUDR)冻干粉针, 均为浙江海正药业公司提供; 脱氧氟尿苷胶囊氟铁龙, 上海罗氏制药有限公司产品。

1.2 动物

ICR小鼠, 18 ~ 22g。615 Fl (615 × C₅₇)小鼠, 19 ~ 24g。雌雄各半。浙江省实验动物中心提供。

1.3 肿瘤

小鼠肉瘤 S180, 小鼠肝癌 HepS, 小鼠白血病 L615 和小鼠艾氏腹水癌 ECA, 浙江省医学科学院药物研究所传代保存。对小鼠移植瘤的生长抑制作用, 按文献[1]进行。

1.3.1 小鼠肉瘤 S180 和小鼠肝癌 HepS: 取生长 10d 的正常瘤组织制成 1:3 生理盐水匀浆, 每鼠腋下接种 0.2 mL 悬液。24h 后随机分组, 每组 10 鼠。腹腔、静脉或经口灌胃给药。于 d1, d5, d9 一天一次, 给药三次(q4d × 3), d13 处死; 或一天一次, 连续给药 9d(qd × 9), d11 处死, 称体重瘤重, 求出抑瘤率, 评价抗癌作用。

1.3.2 小鼠白血病 L615: 取接种后 5 ~ 7d L615 小鼠脾脏, 加适量无菌生理盐水制成 1:5 匀浆, 每鼠腋下接种 0.2 mL 悬液。24h 后随机分组, 每组 6 鼠, 腹腔给药一天一次, 连续 6d(qd × 6)。记录体重至 d7。观察各组动物的生存时间, 以生命延长率来评价疗效。观察期 46d。

1.3.3 小鼠艾氏腹水癌 ECA: 取接种后 8d 腹水, 稀释成 1 × 10⁶/mL 的细胞生理盐水悬液。每组 10 鼠, 每鼠腹腔接种 0.2 mL 悬液。24h 后随机分组, 于 d1, d5 腹腔给药, 一天一次, 共给药二次(q4d × 2)。记录体重至 d13。观察 128d, 求出生命延长率。

1.4 化疗指数 TI: 正常小鼠及肉瘤 S180 小鼠, 每组 10 鼠。腹腔给药, d1, d5, d9 各一次, 共三次(q4d × 3)。记录正常小鼠的死亡率/剂量和荷瘤小鼠的抑瘤率/剂量反应, 分别计算半数致死量 LD₅₀和半数治愈量 ED₅₀, 求得化疗指数 TI = 半

数致死量 LD₅₀/半数治愈量 ED₅₀(计算软件 DAS, 皖南医学院孙瑞元教授主编)。

2 结果

2.1 不同给药途径下脱氧氟尿苷 DFUR 的抗肿瘤作用

连续腹腔或经口给药 9d, DFUR 对小鼠肉瘤 S180 的抑瘤率均大于 80 %, FU 对小鼠肉瘤 S180 的抑瘤率大于 70 %; 但 DFUR 组小鼠给药后体重增长超过 20 %, FU 组小鼠增约 10 %。静脉给药 DFUR 对 S180 的抑瘤率达 80 %以上, 而 FU 为 45 %。见表 1。

表 1 不同给药途径下脱氧氟尿苷 DFUR 对小鼠肉瘤 S180 的作用 (n = 10, $\bar{x} \pm s$)

Tab 1 The activity of ip, iv or po DFUR on mice sarcoma S180 (n = 10, $\bar{x} \pm s$)

药物	剂量 (mg·kg ⁻¹)	体重变化 (%)	瘤重 (g)	抑瘤率 (%)
FU	50	-0.4	1.7 ± 0.3	45.2
(q4d × 3, iv)	25	5.2	2.7 ± 0.3	12.9
DFUR	500	-5.7	0.5 ± 0.3	83.9 ²⁾
(q4d × 3, iv)	250	3.9	1.7 ± 0.7	45.6
对照		6.5	3.1 ± 0.5	
(q4d × 3, iv)				
FU	25	5.6	0.6 ± 0.2	75.9 ²⁾
(qd × 9, ip)				
DFUR	300	22.6	0.4 ± 0.2	84.2 ²⁾
(qd × 9, ip)	150	27.7	0.9 ± 0.3	63.1 ²⁾
	75	28.1	1.6 ± 0.4	32.1
对照		28.6	2.4 ± 0.2	
(qd × 9, ip)				
FU	25	10.5	0.7 ± 0.1	72.0 ²⁾
(qd × 9, po)				
DFUR	300	20.1	0.4 ± 0.2	82.7 ²⁾
(qd × 9, po)	150	33.3	1.4 ± 0.1	42.6 ¹⁾
	75	34.5	2.1 ± 0.2	15.1
对照		32.8	2.5 ± 0.5	
(qd × 9, po)				

注: 与对照组相比, ¹⁾ P < 0.01; ²⁾ P < 0.001

Note: Compared with control group, ¹⁾ P < 0.01; ²⁾ P < 0.001

2.2 腹腔给药脱氧氟尿苷 DFUR 对多种小鼠肿瘤的作用

腹腔给药连续 9d, 对小鼠肿瘤肝癌 HepS 的抑瘤率为 DFUR 78.5 %, FU 67.1 %。给药后 DFUR 组体重增加超过 20 %, FU 组增加约 10 %。见表 2。

在不引起小鼠体重下降的情况下, 腹腔给药对 L615 的生命延长率分别为 DFUR 515.9 %, FU 230.2 %。生命延长率同为 500 % 以上时, FU 将导致体重下降 6.1 % ~ 13.4 %。相反 DFUR 则增加体重 8.2 %。见表 3。

腹腔给药对 ECA 的生命延长率为 DFUR202.0 % , FU143.7 %。生命延长率达140 %时,体重增加为 FU2.6 % , DFUR12.9 %。见表4。

表2 脱氧氟尿苷 DFUR 腹腔给药对小鼠肝癌 HepS 的作用 ($n = 10$, $\bar{x} \pm s$)

Tab 2 The activity of ip DFUR on mice hepatoma HepS($n = 10$, $\bar{x} \pm s$)

药物	剂量 (mg·kg ⁻¹)	体重变化 (%)	瘤重 (g)	抑瘤率 (%)
FU (qd×9 ,ip)	25	10.3	0.8 ±0.2	67.1 ²⁾
DFUR (qd×9 ,ip)	300	27.3	0.5 ±0.1	78.5 ²⁾
	150	32.3	1.1 ±0.2	56.1 ¹⁾
	75	34.9	1.6 ±0.4	33.7
对照 (qd×9 ,ip)		36.1	2.5 ±0.3	

注:与对照组相比,¹⁾ $P < 0.01$;¹⁾ $P < 0.001$

Note :Compared with control group ,¹⁾ $P < 0.01$;¹⁾ $P < 0.001$

表3 脱氧氟尿苷 DFUR 腹腔给药对小鼠白血病 L615 的作用 ($n = 6$, $\bar{x} \pm s$)

Tab 3 The activity of ip DFUR on mice leukemia L615($n = 6$, $\bar{x} \pm s$)

药物	剂量 (mg·kg ⁻¹)	体重变化 (%)	存活时间 (d)	生命延长率 (%)
FU (qd×6 ,ip)	30	- 13.4	38.8 ±15.5	515.9 ²⁾
	22.5	- 6.1	38.8 ±15.5	515.9 ²⁾
	16.9	4.5	20.8 ±15.1	230.2 ¹⁾
DFUR (qd×6 ,ip)	360	8.2	38.8 ±15.5	515.9 ²⁾
	270	10.5	20.2 ±19.3	220.6 ¹⁾
	180	14.9	13.3 ±15.1	111.1
对照 (qd×6 ,ip)		17.1	6.3 ±0.5	

注:与对照组相比,¹⁾ $P < 0.01$;¹⁾ $P < 0.001$

Note :Compared with control group ,¹⁾ $P < 0.01$;¹⁾ $P < 0.001$

表4 脱氧氟尿苷 DFUR 腹腔给药对小鼠艾氏腹水癌 ECA 的作用 ($n = 10$, $\bar{x} \pm s$)

Tab 4 The activity of ip DFUR on mice Ehrlich cancer ECA ($n = 10$, $\bar{x} \pm s$)

药物	剂量 (mg·kg ⁻¹)	体重变化 (%)	存活时间 (d)	生命延长率 (%)
FU (q4d×2 ,ip)	84	- 29.7	35.1 ±36.8	78.2
	59	2.6	48.0 ±26.3	143.7 ¹⁾
	41	15.3	36.1 ±26.7	83.2
DFUR (q4d×2 ,ip)	972	- 14.4	47.9 ±33.6	143.1
	699.2	1.0	59.5 ±21.3	202.0 ²⁾
	504	12.9	48.5 ±13.9	146.2 ¹⁾
对照 (q4d×2 ,ip)		54.4	19.7 ±1.4	

注:与对照组($n = 20$)相比,¹⁾ $P < 0.01$;¹⁾ $P < 0.001$

Note :Compared with control group ,¹⁾ $P < 0.01$;¹⁾ $P < 0.001$

2.3 脱氧氟尿苷 DFUR 及其同类药氟尿嘧啶 FU、喃氟啶 FT207 和 2'-去氧氟苷 FUDR 的抗肿瘤作用比较。

中国现代应用药学杂志 2004 年 8 月第 21 卷第 4 期

在不引起小鼠体重下降的情况下,间隔 4d 腹腔给药三次,DFUR,FU,FT207 和 FUDR 对 S180 的抑瘤率分别为 62.0 % ,40.8 % ,36.6 % 和 38.7 % ,DFUR 明显较优。抑瘤率为 60 % ~ 70 % 时,FU、FT207 和 FUDR 分别引起体重下降 10.0 % ,8.7 % 和 7.4 % ,而 DFUR 组小鼠体重增加 7.4 %。见表5。

腹腔注射 DFUR 对 S180 的化疗指数为 2.8 ,高出其同类化合物的一倍。FU 的化疗指数为 1.3 ,FT207 为 1.4 ,FUDR 为 1.5。进一步证实了 DFUR 的低毒高效。见表6。

表5 DFUR,FU,FT207 和 FUDR 腹腔给药对小鼠肉瘤 S180 的作用比较 ($n = 10$, $\bar{x} \pm s$)

Tab 5 The activity of ip DFUR , FU , FT207 and FUDR on mice sarcoma S180($n = 10$, $\bar{x} \pm s$)

药物	剂量 (mg·kg ⁻¹)	体重变化 (%)	瘤重 (g)	抑瘤率 (%)
FU (q4d×3 ,ip)	100	- 10.1	1.5 ±0.3	68.3 ²⁾
	50	13.9	2.8 ±0.4	40.8
	25	18.7	3.2 ±1.0	32.4
DFUR (q4d×3 ,ip)	1000	- 13.5	0.2 ±0.3	95.8 ²⁾
	500	7.4	1.8 ±0.5	62.0 ¹⁾
	250	13.0	2.8 ±0.2	40.8
FT207 (q4d×3 ,ip)	420	- 14.8	0.7 ±0.3	85.2 ²⁾
	294	- 8.7	1.6 ±0.4	66.2 ¹⁾
	206	- 0.4	3.0 ±0.3	36.6
FUDR (q4d×3 ,ip)	315	- 11.7	0.2 ±0.2	95.8 ²⁾
	236	- 7.4	1.2 ±0.3	74.6 ¹⁾
	177	- 5.2	2.9 ±0.4	38.7
对照 (q4d×3 ,ip)		22.6	4.7 ±0.5	

注:与对照组($n = 40$)相比,¹⁾ $P < 0.01$;¹⁾ $P < 0.001$

Note :Compared with control group ($n = 40$) ,¹⁾ $P < 0.01$;¹⁾ $P < 0.001$

表6 DFUR,FU,FT207 和 FUDR 腹腔给药对小鼠肉瘤 S180 的治疗指数 ($n = 10$, $\bar{x} \pm s$)

Tab 6 The therapeutic index of ip DFUR , FU , FT207 and FUDR on mice sarcoma S180($n = 10$, $\bar{x} \pm s$)

药物	LD ₅₀ (mg·kg ⁻¹)	ED ₅₀ (mg·kg ⁻¹)	治疗指数 TI
FU	74.4 ±7.2	55.8 ±3.9	1.3
DFUR	929.3 ±102.8	327.8 ±14.8	2.8
FT207	351.4 ±43.5	242.7 ±6.8	1.4
FUDR	285.3 ±27.7	193.6 ±3.5	1.5

3 讨论

DFUR 为继 FT207 和 FUDR 后的又一个氟尿嘧啶 FU 的抗癌衍生物,实验和临床^[2~4]均已证实其为安全有效的抗癌新药。结果表明,无论是静脉、腹腔或口服给药,DFUR 对小鼠肿瘤均有明显的抑制作用。与 FU、FT207 和 FUDR 相比,DFUR 可在较低的毒性下显示更好的抗肿瘤作用。本实验作为 FU 的前型药物,DFUR 主要通过活化体内嘧啶核苷磷酸化酶 PYNase 后转变成 FU 而发挥抗肿瘤作用。由于肿瘤组织中 PYNase 的活性大大高于正常组织和血清,因此 DFUR 对肿瘤具有高度选择性,肿瘤组织内药物浓度较

高,对正常组织的不良反应较轻。这与 FU 的其它衍生物不同,后者主要经肝脏药酶的作用转变为 FU,从而选择性小而毒性大。目前脱氧氟尿苷临床应用广泛,作用显著,但主要为口服药物使用。我们的结果表明,注射给药,无论是通过静脉或者腹腔,DFUR 均有明显的抗肿瘤作用,其作用明显超过 FU 及其衍生物 FT207 和 FUDR,而毒性则明显较低,从而显示了 DFUR 的注射给药的可能前景。

参考文献

[1] Bollag W, Hartmann HR. Tumor inhibitory effects of a new flu-

orouracil derivative : 5'-deoxy-5-fluorouridine[J]. Eur J Cancer , 1980 ,16(4) :427 .

[2] Hartmann HR, Matter A. Antiproliferative action of a novel fluorinated uridine analog , 5'-deoxy-5-fluorouridine , measured *in vitro* and *in vivo* on four different murine tumor lines[J]. Cancer Res , 1982 ,42(6) :2412 .

[3] Kono A, Hara Y, Sugata S, *et al* . Activation of 5'-deoxy-5-fluorouridine by thymidine phosphorylase in human tumors [J]. Chem Pharm Bull(Tokyo) , 1983 ,31(1) :175 .

收稿日期 :2003-07-15