

## • 实验研究 •

## 克癌 7851 与喃呋啶联合应用的抗癌效果

徐梅\* 周舒 迟永春 万方

(临床医学研究所生理病理生理室)

**摘要** 将克癌 7851 (320 mg/kg) 与喃呋啶 (60 mg/kg) 联合应用, 观察其对小鼠肝癌 (Hep A) 的抗癌作用。结果表明: 联合组的平均瘤重明显小于对照组, 抑瘤率为 58.9%~68.7%, 平均存活期亦明显延长, 观察 46 d 联合组存活率为 5/10~7/9, 癌细胞 DNA 含量明显下降。结果提示: 小剂量喃呋啶与克癌 7851 伍用有明显的协同抑瘤效果。

**关键词** 克癌 7851 喃呋啶 肝癌

ANTICANCER EFFECTS OF AC 7851  
COMBINED WITH FTORAFUR IN MICE

Xu Mei, Zhou Shu, Chi Yongchun, et al 1994;8(4):187

(Department of Physiology &amp; Pathophysiology, Institute of Clinical Medical Sciences)

**Abstract:** AC 7851 (320 mg/kg) was used in combination with small dose of ftorafur (FT 60 mg/kg). Results showed that inhibitory rate (58.9%~68.7%) in the combined treatment group was higher than that of control group. The number of survived mice was 5/10~7/9 in combined treatment group. The DNA content in combined treatment group was lower than that of control group. The results indicated that AC 7851 combined with small dose of FT not only had considerable inhibitory effect on tumors, but also reduced the side effects of chemotherapy.

**Key words:** AC 7851; ftorafur; cancer of liver

实验研究证实, 克癌 7851 (anticancer 7851, AC 7851) 确有明显的抗癌作用, 可直接杀伤癌细胞, 也可抑制癌细胞的增殖和分裂, 且无明显毒副作用<sup>[1,2]</sup>。矢山利彦<sup>[3]</sup>等人在我们工作的基础上将成人 1/3 剂量的喃呋啶 (ftorafur, FT) 与 1/3 剂量的 AC 7851 联合应用于消化道癌症患者收到了较好的疗效。本文对二者的协同作用进行了实验研究。

## 1 材料与方法

### 1.1 荷瘤动物

BALB/c 小鼠, 雄性, 18~22 g, 由本所实验动物室提供。将  $1 \times 10^6$  个肝癌细胞 (Hep A) 接种于小鼠右腋后皮下, 造成实体瘤模型; 接种于腹腔, 造成腹水瘤模型。

动物荷瘤后随机分为对照组、AC 7851 组、FT 组、AC 7851 联合 FT 组。AC 7851 用量参照文献 [1]; 动物实验为 320 mg/kg。FT 用量参照文献 [3]; 临床用量为 60 mg/kg, AC 7851 配成 32 mg/ml, FT 配成 6 mg/ml。接种次日

\* 女, 39 岁, 主管技师

开始,每日上午 AC 7851 及联合用药组每只小鼠灌喂 0.2 ml AC 7851;对照组和 FT 组灌喂同量的水,连续 20 d。接种肿瘤细胞 d 9,FT 组与联合组,每日下午每只小鼠灌喂 0.2 ml FL,连续 10 d。

1.2 观察指标

接种后 d 22 处死动物取出瘤体,称重计算抑瘤率;另组观察 46 d,看其平均生存期及存活率。腹水型瘤小鼠给药 12 d,取腹水涂片,Carnoy 液固定,Feulgen 染色,用 MPV-3 细胞分光光度计作 DNA 含量测定。

2 实验结果

- 2.1 AC 7851 与小剂量 FT 联合应用,平均瘤重明显小于对照组,也小于两单独应用组(表 1)。
- 2.2 AC 7851 与小剂量 FT 联合应用,动物的平均存活期明显长于对照组及两单独应用组(表 2)。
- 2.3 AC 7851 与 FT 联合应用,可增加动物的存活率(表 3)。
- 2.4 AC 7851 与 FT 联合使癌细胞 DNA 含量较单独使用下降明显(表 4)。

3 讨论

化疗药物有明显的抑瘤作用,已得到公认,

表 1 AC 7851 与 FT 应用对小鼠肝癌(HePA)的抑制作用

| 实验批次 | 实验分组          | 动物数 | 药物剂量<br>mg/kg | 平均瘤重<br>g, $\bar{x}\pm s$ | 抑瘤率<br>% | t 检验  |       |       |
|------|---------------|-----|---------------|---------------------------|----------|-------|-------|-------|
|      |               |     |               |                           |          | P 1   | P 2   | P 3   |
| I    | 对照组           | 8   |               | 1.94±0.65                 |          |       |       |       |
|      | FT            | 8   | 60            | 2.35±0.43                 | 0        | >0.05 |       |       |
|      | AC 7851       | 8   | 320           | 1.15±0.26                 | 40.7     | <0.01 |       |       |
|      | AC 7851 联合 FT | 8   |               | 0.80±0.31                 | 58.9     | <0.01 | <0.05 | <0.05 |
| II   | 对照组           | 8   |               | 1.99±0.82                 |          |       |       |       |
|      | FT            | 8   | 60            | 1.59±0.90                 | 20       | >0.05 |       |       |
|      | AC 7851       | 8   | 320           | 1.45±0.56                 | 27       | >0.05 |       |       |
|      | AC 7851 联合 FT | 8   |               | 0.81±0.29                 | 59.2     | <0.01 | <0.05 | <0.02 |
| III  | 对照组           | 8   |               | 2.01±1.20                 |          |       |       |       |
|      | FT            | 8   | 60            | 1.49±0.36                 | 25.8     | >0.05 |       |       |
|      | AC 7851       | 8   | 320           | 1.33±0.98                 | 34.5     | >0.05 |       |       |
|      | AC 7851 联合 FT | 8   |               | 0.63±0.43                 | 68.7     | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

注:P 1 与对照组比较;P 2 与 AC 7851 组比较;P 3 与喃味啉组比较

表 2 AC 7851 联合 FT 对小鼠平均生存期的影响(观察 46 d)

| 实验批次 | 实验分组          | 动物数 | 剂量<br>mg/kg | 平均存活期<br>d, $\bar{x}\pm s$ | t 检验  |       |       |
|------|---------------|-----|-------------|----------------------------|-------|-------|-------|
|      |               |     |             |                            | P 1   | P 2   | P 3   |
| I    | 对照组           | 9   |             | 30.16±10.2                 |       |       |       |
|      | FT            | 9   | 60          | 30.67±6.64                 | >0.05 |       |       |
|      | AC 7851       | 9   | 320         | 26.70±8.00                 | >0.05 |       |       |
|      | AC 7851 联合 FT | 9   |             | 39.00±6.50                 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |
| II   | 对照组           | 10  |             | 26.90±9.40                 |       |       |       |
|      | FT            | 10  | 60          | 28.50±10.88                | >0.05 |       |       |
|      | AC 7851       | 10  | 320         | 25.80±13.45                | >0.05 |       |       |
|      | AC 7851 联合 FT | 10  |             | 36.50±11.38                | <0.05 | <0.05 | <0.05 |
| III  | 对照组           | 10  |             | 19.29±2.25                 |       |       |       |
|      | FT            | 10  | 60          | 20.75±7.12                 | >0.05 |       |       |
|      | AC 7851       | 10  | 320         | 21.24±7.21                 | >0.05 |       |       |
|      | AC 7851 联合 FT | 10  |             | 24.22±5.02                 | <0.05 | >0.05 | >0.05 |

P 1 与对照组比较;P 2 与 AC 7851 组比较;P 3 与 FT 组比较

表 3 AC 7851 联合 FT 对小鼠存活率的影响  
(观察 46 d)

| 实验<br>批次 | 实验分组          | 动物<br>数 | 剂量<br>mg/kg | 死亡<br>数 | 存活<br>数 |
|----------|---------------|---------|-------------|---------|---------|
| I        | 对照组           | 10      |             | 10      | 0/10    |
|          | FT            | 10      | 60          | 9       | 1/10    |
|          | AC 7851       | 10      | 320         | 8       | 2/10    |
|          | AC 7851 联合 FT | 10      |             | 5       | 5/10    |
| II       | 对照组           | 9       |             | 6       | 0/9     |
|          | FT            | 9       | 60          | 6       | 3/9     |
|          | AC 7851       | 9       | 320         | 6       | 3/9     |
|          | AC 7851 联合 FT | 9       |             | 3       | 6/9     |
| III      | 对照组           | 9       |             | 9       | 0/9     |
|          | FT            | 9       | 60          | 6       | 3/9     |
|          | AC 7851       | 9       | 320         | 6       | 3/9     |
|          | AC 7851 联合 FT | 9       |             | 2       | 7/9     |

其作用途径也比较清楚，但其不可避免的副作用在很大程度上影响了它的应用。近年来我们研究的以金属微量元素铜、铁为主组成的 AC 7851 也有一定的抗癌作用，且无明显毒副作用，但抑瘤效果比较缓慢，不如化疗药的那样准确、稳定，因而，产生了将二者合用的设想。矢山利彦等<sup>[3]</sup>人首先将 FT 与 AC 7851 联合应用于临床，所用量均为成人的 1/3，收到了较好效果。

本实验所用 FT (60 mg/kg) 相当于临床最小剂量，这个剂量对荷肝癌小鼠未见明显抑瘤作用，平均生存期与对照组相比没有显著差别。所用 AC 7851 (320 mg/kg) 为我们以往实验所用的中等剂量，抑瘤率在 27%~40.2% 之间，平均生存期与对照组比也没有显著差别。当此剂量的 AC 7851 与 FT 合用时抑瘤率在

表 4 AC 7851 联合嘧啶对小鼠癌细胞 KNA 含量的影响

| 实验<br>分组         | 动物<br>数 | 剂量<br>mg/kg | DNA 含量(A. U)<br>$\bar{x} \pm s$ | P 值   |
|------------------|---------|-------------|---------------------------------|-------|
| 对照组              | 8       |             | 57.67±13.55                     |       |
| FT               | 8       | 60          | 40.07±9.94                      | <0.01 |
| AC 7851          | 8       | 320         | 34.97±7.61                      | <0.01 |
| AC 7851<br>联合 FT | 8       |             | 30.58±7.58                      | <0.01 |

注：\* 与对照组比较

58.2%~68.7%，不仅与对照组相比有显著差异，而且与其它两单独应用组比也有显著差异；观察 46 d，存活率在 50%~77%，平均生存期与对照组比亦有显著差异。证明二者结合确有互补作用。

为了进一步证实其抑瘤作用，又观察了对癌细胞 DNA 合成的影响，实验结果表明 AC 7851 与 FT 均使癌细胞 DNA 含量下降，二者结合起来，癌细胞 DNA 含量的减少更为明显。

综合以上结果，提示小剂量的 FT 与 AC 7851 伍用，可增加抗癌效果。

#### 4 参考文献

- 1 周舒，迟永春，杜皓萍，等．克癌 7851 抗癌作用的实验研究．中日友好医院学报，1991；5（1）：3
- 2 迟永春，周舒，万方，等．克癌 7851 对荷瘤小鼠造血与免疫功能的影响．中日友好医院学报，1991；5（3）：135
- 3 矢山利彦，白水俱弘，井上英介，他．鉱物生薬構成による抗癌中薬の補助薬としての漢方エキス剤の有用性につて．第 9 回和漢医薬学会大会．要旨集，1992.21

(1993-05-27 收稿 1994-01-18 修回)

\*\*\*\*\*

#### 欢迎订阅《中日友好医院学报》

《中日友好医院学报》系卫生部主管、由中日友好医院主办的综合性医学科技期刊。面向医师以上的广大医务工作者。刊物讲求思想性、科学性、先进性，反映我院医疗、科研、教学、康复、管理方面的成就和动态。主要栏目有：实验研究、药学研究、临床医学、护理、医院管理、教学研究、综述、诊疗新技术、医学讲座、经验介绍、病例报告等。

国际标准刊号：ISSN 1001-0025；国际刊名代码（CODEN）：ZYYXEQ；国内统一刊号：CN 11-2622/R。

《中日友好医院学报》系季刊，每季中月 15 日出版。每期定价：3.00 元，全年定价：12.00 元。邮发代号：82-458。全国各地邮局均可订阅。兄弟单位欲交换者，可与我院图书馆联系。

编辑部尚存有前几年《中日友好医院学报》合订本，每册 15.00 元，欢迎函购（与我编辑部联系）。

《中日友好医院学报》编辑部