

阿霉素前体脂质体与阿霉素对小鼠毒性作用比较

郭青龙 丁启龙 朱家璧¹ 郑稳生¹(中国药科大学生理教研室,¹中昆制剂研究所,南京 210009)

摘 要 阿霉素(Doxorubicin, DR)前体脂质体(Proliposome) [DRPL] 的毒性与 DR 相比明显降低,其 iv 的 LD₅₀ 及 ip 的 LD₅₀ 分别升高 33.7% 及 112.5%。对正常小鼠体重和外周血中白细胞的影响,DRPL 降低小鼠体重和外周血中白细胞作用明显低于 DR ($P < 0.01$)。经病理组织学切片检查表明,DRPL 对小鼠的心脏毒性明显低于 DR ($P < 0.01$)。

关键词 阿霉素前体脂质体(DRPL); 阿霉素(DR); 急性毒性; 心脏毒性

阿霉素(Doxorubicin)是一种具有蒽环基的细胞毒抗生素,是目前疗效较好的广谱抗肿瘤药物^{〔1〕},抗肿瘤谱广,治疗指数高,由于长期静脉注射 DR 有严重的不良反应和抑制骨髓造血机能^{〔2〕},使白细胞及血小板减少,有较强的心脏毒性^{〔3〕},临床应用受到了限制。为此我校中昆制剂所将 DR 研制成前体脂质体,以减轻心脏毒性等毒副作用,以利于肿瘤患者的长期化疗,药效学^{〔4〕}实验表明,DRPL 抑制小鼠移植肉瘤 180(S₁₈₀)及 Heps 的肿瘤生长作用与 DR 相近,而对腹水型移植瘤 S₁₈₀、Heps、EAC 的生命延长作用 DRPL 明显优于 DR,包裹之后 DR 不但保持了 DR 原有的抗肿瘤活性而且有明显的提高疗效作用。本文报道了 DRPL 对小鼠的毒性作用。

1 材 料

昆明种小鼠和 SD 大鼠,由本校动物室提供;DRPL 由中国药科大学中昆制剂所提供,含 1%DR,实验前用 0.9%NaCl 溶液配成所需浓度;DR 海门制药厂生产,批号:940126。

2 方法结果

2.1 DRPL 与 DR 急性毒性比较

取体重 18~22 g 昆明种小鼠 200 只,设 iv DRPL 组,ip DRPL 组,iv DR 组,ip DR 组。每组 50 只小鼠,雌雄各半,每组随机分为 5 小组,各小组间的剂间比皆为 0.8。以不同方法一次给药后连续观察 14 d,记录各组小鼠死亡数,以 Bliss^{〔5〕}法计算各组的 LD₅₀ 值,结果见表 1。

Tab 1. The acute toxicity of DRPL in mice compared with DR ($\bar{x} \pm s, n=50$)

Groups	Route	LD ₅₀ 95% confidence limit		Toxicity of DRPL decrease rate, %
		mg/kg	mg/kg	
DRPL	iv	21.0	19.0~23.2	33.75*
	ip	15.6	13.7~17.7	112.5*
DR	iv	15.7	14.1~17.4	
	ip	7.37	6.53~8.32	

* compared with DR of the same route

结果表明:DRPL iv、ip 的 LD₅₀ 分别为 21.0 mg/kg 和 15.6 mg/kg;DR 的 iv、ip 的 LD₅₀ 分别为 15.70 mg/kg 和 7.37 mg/kg(与文献报道^{〔2,6〕}的 DR iv、ip 的 LD₅₀ 相近),由此可见 DRPL 比 DR 的 iv、ip 的急性毒性分别减少 33.75%、112.5%。

2.2 DRPL 与 DR 对正常小鼠体重,外周血中白细胞数及血小板的影响

取昆明种 18~22 g 小鼠 70 只,随机分为 7 组,每组 10 只,雌雄各半,设生理盐水

组, DRPL 及 DR 组各设三个剂量组(2, 1.2, 0.72 mg/kg), ip 给药, 每天一次, 给药 10 d, 于停药后第一天称重, 并由眼眶静脉取

血, 镜检外周血中白细胞总数及血小板总数, 所得数据进行统计学处理, 实验结果见表 2。

Tab 2. The effect of DRPL and DR on the body weight, peripheral leucocyte count and platelet in mice ($\bar{x}\pm s, n=10$)

Groups	Dose, mg/kg	Wt. of mice, g		Wbc, No/mm ³	Platelet, 10 ⁹ /L
		Predose	Affer dose		
Control		19.0±1.3	24.8±3.2	8680±1209	246±56
DRPL	2	19.2±1.3	21.3±1.9***	5220±1227***	222±32
	1.2	18.9±1.0	23.1±1.0	6420±1495***	237±84
	0.72	18.5±1.0	24.4±2.3	6770±2274**	260±84
DR	2	18.9±0.7	17.1±1.4****	3400±1510****	220±77
	1.2	19.3±1.3	18.2±2.4****	6120±1424***	198±80
	0.72	18.9±1.3	20.9±2.2****	6450±2661**	206±50

*** $P<0.05$ *** $P<0.01$ compared with control $aP<0.01$ compared with DRPL

结果表明与对照组相比, DRPL 组与 DR 组皆有明显降低小白鼠白细胞总数作用 ($P<0.05, P<0.01$), 但除 DR 高剂量组之外其余各组小鼠白细胞总数皆在正常范围之内, 相同剂量的 DRPL 与 DR 相比, DR 高剂量有明显的降低白细胞作用 ($P<0.01$), 对小鼠血小板的影响与对照组相比无差异, 相同剂量组之间也无显著差异。对小鼠体重的影响, 与对照组相比, DRPL 高剂量及 DR 组三个剂量皆有明显降低小鼠体重作用, 相同

剂量间相比 DR 组三个剂量皆有显著降低小鼠体重作用。

2.3 DRPL 与 DR 对小鼠心脏毒性的影响

取 18~22 g 昆明种小鼠 70 只, 随机分为 7 组, 每组 10 只, 雌雄各半, 设生理盐水组, DRPL 和 DR 组各设三个剂量组(2, 1.2, 0.72 mg/kg)。ip 给药, 每天一次, 共给药 9 d, 于停药后的第一天处死小鼠取出心脏做组织病理学切片, 检查结果见表 3。

Tab 3. The effect of DRPL and DR on the heart toxicity in mice [cases and percent(%), $n=10$]

Groups	Dose, mg/kg	Pathological section condition		
		Myocardial fibrosis	Cardiac edema	Myocardial vacuole
Control		0(0)	0(0)	0(0)
DRPL	2	0(0)	0(0)	0(0)
	1.2	0(0)	0(0)	0(0)
	0.72	0(0)	0(0)	0(0)
DR	2	9(90)****	8(80)****	6(60)****
	1.2	0(0)	0(0)	0(0)
	0.72	0(0)	0(0)	0(0)

*** $P<0.01$ compared with control $aP<0.01$ compared with DRPL

结果表明, 对照组, DRPL 高、中、低剂量组, DR 中低剂量组, 小鼠心脏未见明显病变, 心肌结构正常, 排列有序, 心肌原纤维清晰, 可见明暗带, 心肌细胞无水肿, 细胞内无可见小圆形空泡。而 DR 高剂量组 90% 的小鼠心肌原纤维不清晰, 80% 的小鼠心肌细胞水肿, 胞体肿胀, 胞浆淡染, 60% 的小鼠心肌细胞内可见小圆形的空泡, 与生理盐水对照

组及 DRPL 高剂量相比差异极显著 ($P<0.01$)。

3 讨 论

DR 经前体脂质体包裹之后, 与 DR 相比明显降低了小鼠的急性毒性, 其 iv, ip 急性毒性分别降低为 43.8%、14.3%, 明显减轻了 DR 对小鼠体质(体重)及对小鼠外周血

中白细胞数的影响($P<0.01$)。对小鼠心脏毒性经病理组织学切片检查表明 DR2 mg/kg $\times$ 9 d,使心肌细胞出现明显的病变,其病变各项指标与生理盐水对照组及 DRPL 同剂量相比差异显著($P<0.01$),表明 DRPL 减轻了小鼠的心脏毒性。另据 DRPL 的体内分布实验显示 DR 进入肝、脾的量升高而进入心脏量降低^[4]其有关机理有待进一步的研究。本实验初步研究表明前体脂质体包裹 DR 是一种减轻毒性维持高效的有效途径,DRPL 有望成为一种减小临床 DR 毒性的抗癌新药。

参 考 文 献

1 张能芳. 恶性肿瘤防治药物概况. 药学进展,1989. 13(1);1

2 解咏清. 医学产品介绍—阿霉素. 医药工业,1987. 18(4);188

3 李日华. 阿霉素心肌病的表现及其发病机理. 中国药理学通报,1990. 6(4);212

4 郑稳生,刘国杰,朱家璧. 阿霉素前体脂质体的研究. 中国药科大学博士学位论文,1995. 33~74

5 阿俊秀,王甲东. Bliss 法半数效量电子计算机程序运算法. 中国药理学通报,1986. 2(1)62

6 郑 开,彭惠芬,孟德鸣. 阿霉素抗肿瘤作用观察. 医药工业,1986. 17(8)354

The Toxicity Effect of Doxorubicin Proliposome and Doxorubicin in Mice

Guo Qinglong,Ding Qilong, Zhu Jiabi¹, Zheng Wensheng¹
Department of Physiology, ¹Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract The toxicity of doxorubicin proliposome (DRPL) was lower than that of doxorubicin (DR) in mice. The iv and ip LD₅₀ of DRPL were increased by 33.7% and 112.5% respectively, compared with the LD₅₀ of DR. The effect of DRPL on body weight and peripheral leucocyte count was significantly ($P<0.01$) lower than that of DR. The heart toxicity of DRPL was also significantly ($P<0.01$) lower than that of DR. based on pathological analysis.

Key words Doxorubicin proliposome; Doxorubicin; Heart toxicity; Acute toxicity