

## 氧代赖氨酸对 Lewis 肺癌肺转移的作用

乐秀芳 吴富根 胥 彬 (中国科学院上海药物研究所, 上海 200031)

**提要** 用生物测定方法观察接种 Lewis 肺癌细胞后不同时间肺转移的情况以及氧代赖氨酸对肺转移的影响。当剂量为 160 mg/kg 时, 于接种癌细胞后 d 8 给药有明显抗转移作用。

**关键词** 氧代赖氨酸; 生物测定; 肿瘤转移

氧代赖氨酸为一抗肿瘤抗菌素, 结构简单, 与赖氨酸相似。有关它的分离及化学研究工作

我所抗菌素室已有报道<sup>(1)</sup>。我们发现它对多种小鼠实体瘤有效<sup>(2)</sup>, 并能影响小鼠体内纤维蛋白原的合成<sup>(3)</sup>。本文报道皮下接种 Lewis 肺癌后的小鼠取肺组织再接种, 观察氧代赖氨酸的抗转移作用, 并用已知抗转移药物 ICRF-159 作为阳性对照。

### 材 料 与 方 法

**肺转移的测定** 实验用  $18 \pm 1$  g 的 C 57 BL 小鼠, 以插块法皮下接种 Lewis 肺癌。接种后

10, 15, 18 和 21 d 分别处死 5 鼠, 称瘤重, 观察肿瘤生长与转移之间关系。从上述 5 鼠中, 同时取出肺组织合并后加入生理盐水, 研磨使成均匀的组织悬液, 再接种于 C 57 小鼠腋下, 每鼠 0.2 ml, 观察 1 个月内小鼠生长肿瘤的情况。根据再接种小鼠长瘤的鼠数来判断肺转移的发生率。

**给药方法与药效评定** 本实验所用氧代赖氨酸和 ICRF-159 为我所抗菌素室及合成室分别提供。氧代赖氨酸为水溶性白色粉末, 可溶于生理盐水。实验时剂量为 160 mg/kg, ip 给药。ICRF-159 用 1% CMC 配制均匀悬液, 剂量为 8 mg/kg, ig 给药。实验时此两药均于接种 Lewis 肺癌后次日或接种肿瘤后 d 8 开始连续给药 10 d, 并于接种肿瘤后 d 21 处死小鼠, 称对照组与给药组小鼠瘤重, 计算抑瘤率。同时取出肺组织再接种, 按方法 1 评定药物的抗转移作用。

## 结 果

**带瘤小鼠肺再接种的转移率** 各时间组实验资料为 3-4 次实验值总和, 从表 1 可见接种后 d 10 的 Lewis 肺癌的瘤重为 1.1 g, 取此时带瘤小鼠的肺再接种, 27 鼠中仅 1 鼠出现转移。随着供体小鼠肿瘤不断增长, 其肺转移也逐步形成并增多, 反映在取其肺组织再接种后, 患瘤小鼠的数量也随之增加。取接种 Lewis 肺癌后 21 d 的肺组织再接种, 肺转移率为 78%。

Tab 1. Bioassay of lung metastasis in mice bearing Lewis lung carcinoma sc implanted

| Days after implantation | Wt of primary tumor (g) | No. of mice inoculated with lungs | Tumor takes (%) |
|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| 10                      | 1.1±0.25                | 27                                | 1 (4)           |
| 15                      | 3.9±1.2                 | 43                                | 9 (21)          |
| 18                      | 3.9±1.4                 | 26                                | 16 (62)         |
| 21                      | 6.0±0.9                 | 28                                | 22 (78)         |

**氧代赖氨酸的抗转移作用** 上述结果表明 Lewis 肺癌于接种后 10 d 左右开始出现转移, 因此本实验采用两种不同时间进行给药, 并与已知抗转移药物进行平行比较实验, 结果列于表 2。5 次实验结果, 氧代赖氨酸在接种后次日给药, 42 鼠中有 18 只长瘤, 转移率为 43% 与对照 72% 相比有一定抗转移作用,  $p < 0.05$ 。而接种后 d 8 给药组中 30 鼠仅 5 鼠因有肺转移而长瘤, 转移率明显下降, 为 17%。与对照组比  $p < 0.01$ 。此时氧代赖氨酸对原发肿瘤的抑制率为 32%。ICRF-159 无论在接种后次日或接种后 d 8 给药, 均显示明显的抗转移作用,  $p < 0.01$ 。

## 讨 论

远处转移常是肿瘤病人治疗失败导致死亡的主要原因。近年来对于抗转移药物的研究日趋重视。用 Lewis 肺癌作为一个实验模型被广

Tab 2. Effects of oxalysine ip×10 and ICRF-159 ig×10 on metastases of Lewis lung carcinoma.

\* $p > 0.05$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.01$

|           | Dose (mg/kg) | Starting on | Wt of primary tumor (g) | Inhibition (%) | No. of mice inoculated with lungs | Tumor takes (%) |
|-----------|--------------|-------------|-------------------------|----------------|-----------------------------------|-----------------|
| NS        |              | next day    | 5.2±2.2                 |                | 46                                | 33 (72)         |
| Oxalysine | 160          | next day    | 4.2±1.6                 | 19             | 42                                | 18 (43)**       |
| Oxalysine | 160          | 8 th day    | 3.5±1.4                 | 32             | 30                                | 5 (17)***       |
| ICRF-159  | 8            | next day    | 5.0±1.8                 | 4              | 46                                | 15 (33)***      |
| ICRF-159  | 8            | 8 th day    | 4.9±1.4                 | 6              | 47                                | 14 (30)***      |

泛用于抗转移药物的筛选。以计算肺中转移灶方法,观察到其血流转移时间一般发生在接种后 d 10。我们用生物测定法得到相似结果。

评价肺转移的方法一般采用接种肿瘤后计算肺中形成肿瘤结节数<sup>(4,5)</sup>,也有报道用生物测定法观察带 MS-2 瘤小鼠各脏器中瘤细胞存在情况<sup>(6)</sup>。我们采用生物测定法判断肺转移的情况,其工作量较小,评价药物疗效较客观。实验证明用肉眼尚未发现有转移灶的肺组织再接种,已可产生一定的转移率。此法目前国内尚未见报道,我们认为也可作为一个筛选抗转移药物的方法。但实验周期长,对照组转移率尚未达到 90%有待继续探讨和改进。

ICRF-159 的抗转移作用主要由于它能使血管趋于正常化,阻止瘤细胞进入血流,向远处转移<sup>(7,8)</sup>。本实验中接种 Lewis 肺癌后次日或 d 8 开始给药,两组同样能降低肺转移的形成,表明 ICRF-159 停药 10 d 后其抗转移作用尚能保持,这可能与 ICRF-159 使血管维持正常状态有关。氧代赖氨酸次日开始给药虽有一定作

用,但在 d 8 开始给药,即当肿瘤细胞开始向血流转移时给药,则抗转移作用更为明显。上述两药对不同给药方案显示不同抗转移作用,可能与它们各自的作用机理有关。氧代赖氨酸能使带瘤小鼠血浆中纤维蛋白原含量恢复至正常水平,此作用是否与其抗转移作用有关,尚需证实。

### 参 考 文 献

- 1 包琴珠、张海澜、徐少华、胡玉麟、刘树勋、叶蕴芬. 微生物学报 1981; 21: 218
- 2 乐秀芳、吴富根、胥彬. 药学报 1980; 15: 391
- 3 乐秀芳、吴富根、胥彬. 中国药理学报 1982; 3: 124
- 4 Karrer K, Humphreys SR, Goldin A. *Int J Cancer* 1967; 2: 213
- 5 Mayo JG, Laster WR Jr, Andrews GM, Schabel FM. *Cancer Chemother Rep* 1972; 56: 183
- 6 Giuliani F, Bellini O, Casazza AM, Formelli F, Savi G, Di Marnco A. *Eur J Cancer* 1978; 14: 555
- 7 James SE, Salsbury AJ. *Cancer Res* 1974; 34: 839
- 8 Serve LE, Hellmann K. *Br Med J* 1972; 1: 597

*Acta Pharmacologica Sinica* 1985 Sep; 6 (3): 198-200

## EFFECT OF OXALYSINE ON PULMONARY METASTASES OF LEWIS LUNG CARCINOMA IN MICE

YUE Xiu-fang, WU Fu-geng, XU Bin

(Shanghai Inst Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

**ABSTRACT** Oxalysine was found to be an antitumor antibiotic with a simple chemical structure very similar to lysine. In this paper, the antimetastatic action of oxalysine was studied and compared with ICRF-159.

The Lewis lung carcinoma-bearing mice were killed at intervals during 10-21 d after sc implantation of tumor. The lungs from these mice were transplanted to other mice to examine the presence of tumor cells by bioassay. On d 21 after implantation of lung the tumor growth was found in 78% of the recipient mice.

Oxalysine (160 mg/kg/d) was injected ip

for 10 d to the Lewis lung carcinoma-bearing mice. The antimetastatic action could be detected when the treatment was started on the next day after implantation of tumor cells ( $p < 0.05$ ). When the drug was started on d 8 after implantation, antimetastatic action was more marked with 17% incidence of lung metastases ( $p < 0.01$ ). Hence oxalysine possesses a definite antimetastatic effect on Lewis lung carcinoma.

**KEY WORDS** oxalysine; biological assay; neoplasm metastasis