

鉑之 醫藥新用途— 明日之 抗癌新藥

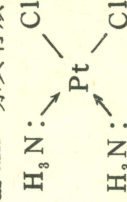
陳繼明



美國國立癌症研究中心曾於過去二十年來遴選二十多萬種以上的化合物做實驗，以期發現具有抗癌物質的存在，其中只有十餘種是屬於無機化合物。在化學療法藥物發明以前，無機藥物佔有相當的比重，自從磺胺劑與抗生素發現以來，對微生物感染的治療產生革命性的進展，目前除極少機會使用無機藥物，絕大多數是有機藥物的天下。但是由於近年來的研究發展，證實鉑之無機化合物具有強大抗癌效能，又使大家回頭注意無機藥物了。談到鉑（又稱白金）大家定會連想到白金戒子或手鐲等首飾，由於它具有特殊的物理化學性質——耐高熱，耐酸，高電導度常製成電線，電極，耐酸器具或電偶等金屬製品。微細的鉑粉（又稱鉑黑）容易吸附大量氣體，是一種良好的化學催化劑，熟知接觸法製造硫酸，也使用鉑石棉為催化劑，至於鉑對生理作用不甚明瞭，據文獻報告，如果人體吸入含鉑之化合物，可引起對呼吸器官刺激作用，引起噴嚏，咳嗽及喘息等症狀。

筆者留學美國期間，有機會聆聽美國密西根州立大學教授 Rosenbergs 的特別演講，他是研究含鉑化合物之抗癌作用之開拓先鋒，當時印象頗深，今借本文以供大家參考。一九六四年 Rosenbergs 與 Van Camp 於細菌生長之培養液中，間歇地以白金電極通電，發現電場具有抑制大

腸菌細胞分裂，但對細菌生長卻沒影響，結果大腸桿菌體型增加到比原來大三倍倍的巨型菌體，他們繼而從培養液中分離出微量之含鉑化合物，確實為二價的 cis-dichlorodiammineplatinum (II); PDD (II) 及四價的 tetrachlorodiammineplatinum (IV)。Van Camp 並於細菌培養基另加微量的 $PtCl_4$ 及 $PtCl_2$ 等二種陰離子，發現他們具有殺菌效能，但是如果經電化反應後，二個氯原子被二個氮分子所取代的中間性物—— $Pt(NH_3)_2Cl_2$ (II) 及 $Pt(NH_3)_2Cl_4$ (IV) 則失去原來殺菌作用，但卻具有抑制細菌細胞分裂的作用，後來 Gale, Howle 及 Smith 亦發現位於週期表與鉑同族之另一過渡元素——Rhodium 亦具有類似之抗菌作用。當時 Rosenbergs 認



為具有抑制細菌分裂之 PDD 可能對癌細胞有抑制的藥效，他首先用老鼠 Sarcoma 180 做抗癌試驗，結果發現 PDD 確實有抑制動物癌細胞的生長，他立刻把 PDD 與 $Pt(NH_3)_2Cl_4$ 二種含鉑化合物送到美國國立癌症研究中心做老鼠淋巴瘤 L-1210 的抗癌效果，結果顯示 PDD 具有良好之抗癌效力，能使患有癌症老鼠壽命延長 3.8 倍長

PDD可能是目前 最具廣效之抗癌藥物

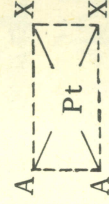
此外對不同種類的動物癌組織具有廣效抗癌作用，尤其是对末期癌症之動物有起死回生的奇效，對致癌化學物質—dimethylbenzanthracene 引起的乳癌或瀰過性病毒引起之癌症具有優良的效果，PDD 可能是目前最具廣效之抗癌藥物。

PDD 曾經於美國及英國各地醫院做人體臨床試驗，phase I 臨床毒性報告發現它對人體腎臟毒性很大，此外對骨髓及消化器官亦有副作用，phase II 的臨床抗癌試驗，它對不同人體恶性肿瘤（例如睪丸癌，甲狀腺癌，膀胱癌及乳癌）之治療具有良好反應（一般 total Response rate 為 40 ~ 81 % 左右），尤其 PDD 對有些末期癌症患者或對其他抗癌化學療法或放射性治療無效的病人也產生好轉（regression）的效果。由於它的腎臟副作用，PDD 劑量難以增加，但最近美國 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center 研究人員發現當病患注射 PDD 時能增加它的腎臟尿量之流速（例如服用前靜脈注射一到升的生理食鹽水或與利尿劑合用）可以減少許多副作用因而可以增加三倍之 PDD 的用量，臨床試驗結果發現轉移性癌症或睪丸癌病患具有良好抗癌效能。PDD 如其他抗癌藥物（bleomycin, actinomycin, cyclophosphoramide, Vinblastin, fluorouracil 與 Adriamycin 併合，不但可以提高藥效而且減少 PDD 的劑量，而減輕對腎臟的障害。

抗癌含鉑化合物（platinum coordination complex

對於PDD的抗癌作用機序， 目前了解不多

必須具有下述的構造條件。A 是 carrier ligands（一般為胺類，例如 NH₃ 或 NH₂CH₂CH₂NH₂），X anionic leaving groups（例如 Cl⁻ 或 OOC CH₂CH₂COO⁻）



(一)中央鉑金屬必須為正四方型平面的二價鉑才具藥效，四價鉑無效。

(二)二價鉑化合物於幾何平面排列有 cis 及 trans 二種同分異構物，唯 cis - form 才有抗癌作用，所有 trans - isomer 經實驗證明均為無效。

(三)X 如為 NO₂⁻ 或 OH⁻ 毒性強大，為 N₃⁻, SCN⁻, NO₂⁻ 或 CN⁻ 為無效物質，一般具有抗癌作用之化合物，X 為 Cl⁻, Br⁻ 或 I⁻ 等。

(四)A 基的鹼性度，電子構造以及立體結構均會影響抗癌作用的。

(五)具中性之含鉑化合物（二價）才有抗癌作用，一般如帶有電荷（charged complex）均無效。

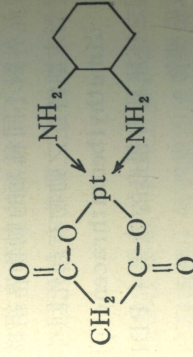
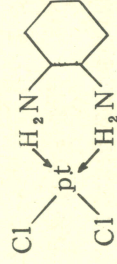
至於 PDD 的抗癌作用機序，目前明瞭不多，許多學者認為由於抑制細胞分裂而產生抗癌效果，Gale 發現 PDD 能與 DNA 及 RNA 結合而抑制 DNA 的合成，而對 RNA 及蛋白質之合成影響輕微。但 Rosenberg 持不同的理論，他認為 PDD 能增強癌細胞的抗原性，因此癌細胞易被身體免疫系統所摧毀，他們發現 PDD 與免疫

專家正努力合成新型含鉑化合物，
期能產生低副作用的抗癌藥物

若能制服癌症，
白金也就像黃金一樣可愛了

抑制藥物之hydrocortisone 併用時，減少抗癌效果，但如與免疫增強劑之zymosan合用時，能增加百分之五十之抗癌效能。但是Hill 等學者發現含鉑化合物卻對人體細胞有抑制其免疫之功能，詳細之作用機理有待進一步深入的研究。

科學家正努力合成許多含鉑之新型化合物，以期能夠產生副作用甚低之抗癌藥物，cis-dichlorobiscyclopentylamine platinum (II)最近合成出來並做動物抗癌試驗，結果證實它的毒性比PDD 為低且抗癌效力亦相當不錯，當於人類進行臨床試驗時，發現它的溶解度不佳，大部份藥物貯留於注射部位。platinum blue 是一種白金與pyrimidine 衍生物作用所生成的水溶性物質，曾在十三位癌症病患做臨床試驗，結果不如預期待像那麼好而放棄了。L-1210 及P-388 二種老鼠淋巴瘤是日前美國國立癌症研究中心試驗抗癌藥物之標準動物癌組織，一般如果在此類試驗良好的物質，可以期待對人類癌症的效。Gale 最近曾試驗四十六個新的含鉑有機化合物對L-1210的抗癌力，有幾種確實比PDD為佳，其中以dichloro (1,2-diaminocyclohexane) platinum(II) 之抗癌最佳但副作用與PDD 類似，唯一的缺點是溶解度不高。繼而水溶性之Malonato (1,2-diaminocyclohexane) platinum (II)被製備完成，在動物試驗除對L-1210之外，其他的動物癌組織亦有效，初步臨床報告顯示毒性比PDD 為小且抗癌結果良好，將來很有希望能



利用於臨床治療之用，詳細之毒性及用量範圍有待目前正在進行臨床結果的證實，Gale 進而發現此類水溶性之有機鉑化合物與cyclophosphamide, 5-fluorouracil 三種合用，可增加動物癌症治療率高達百分之七十，科學家希望有一天能合成出更有效之有機鉑化合物單獨使用或者其他抗癌藥物併用，能夠克服人類目前疾病最大敵人——癌症，到那個時候來臨時，白金也就像黃金那樣的貴重，可受人歡迎了。

參考文獻：

- 1) B. Rosenberg : Platinum Metal Rev. 15, 3 (1971)
- 2) B. Rosenberg : Naturwissenschaften 60, 399 (1973)
- 3) B. Rosenberg et al : Cancer Chemotherapy Report Part 1, 59, 287 (1975)
- 4) F. K. V. Leh and W. Wolf : J. Pharm. Sci. 65, 315 (1976)
- 5) Science, 192, 774 (1976)