

3 讨论

慢性肾盂肾炎为临床常见病,中医理论认为,治疗慢性肾盂肾炎应在调整脏腑阴阳的基础上,配合应用清热解毒、利湿通淋药,将扶正与去邪有机地结合起来^[2]。止淋胶囊为中医经验方,除具有调节脏腑阴阳作用外,其中多味药具有清热、燥湿、利尿功效,符合祖国医学治疗“劳淋”的原则,临床应用多年,疗效确切。本研究通过现代药理学实验的方

法,证明该方具有明显的抗炎、解热、抑菌及利尿作用,肯定了该方的疗效,为临床应用提供了科学依据。

参考文献

- 1 徐叔云,等. 药理实验方法学. 第二版. 北京:人民卫生出版社,1991. 1350,1352
- 2 方药中,等. 实用中医内科学. 上海:上海科学技术出版社,1985. 284

(1997-09-25 收稿)

Experimental Study on Pharmacological Effects of Zhilin Capsule

Gao Weizhen, Meng Lin, Gao Jianhua, *et al* (Tianjin Medical University, Tianjin 300203)

Abstract Pharmacological actions of Zhilin capsule (ZHLIC) were studied. Results showed that ZHLIC exhibited significant inhibitory action against acute and chronic inflammation. It exhibited better antipyretic effect on pyrogenic rabbits, and also inhibited the growth of colibacillus, proteus vulgaris, beta-streptococcus and acrococcus. This study also proved that ZHLIC can increase the survival rate of mice under Bacillus coli infection and showed a diuretic action in normal rats.

Key words Zhilin capsule Anti-inflammatory effect Antipyretic effect Bacteriostasis Diuresis

小檗胺衍生物(EBB)体内抗肿瘤作用初探[△]

南开大学分子生物学研究所(天津 300071) 张金红* 毛启龙 许乃寒 陈家童

摘要 以荷 S₁₈₀ 瘤小鼠为模型,初步探讨了 EBB 抗肿瘤的作用及其特点。实验结果发现,EBB 具有明显的抗体内移植瘤作用,其特点是单独使用 EBB 具有与抗肿瘤药环磷酰胺和丝裂霉素相同水平的抑制效果和延长存活期的作用;而 EBB 分别与这两种药联合使用时,能使抑瘤能力有所增强并能提高生存质量。此外,EBB 无论是单独使用还是与抗癌药联合使用,都能逆转由于荷瘤造成的胸腺指数下降的现象;EBB 与抗癌药联合使用也能使脾指数恢复基本正常;说明 EBB 在抑制体内肿瘤生长的同时,还能提高机体的免疫能力。提示 EBB 是一种有前途的抗肿瘤化合物。

关键词 小檗胺衍生物 EBB 抗肿瘤作用 胸腺指数 脾指数

现代细胞分子生物学研究表明,肿瘤发生与正常细胞内基因结构和表达异常有关。钙调素(CaM)是广泛存在于真核细胞内的一种小分子酸性蛋白,它作为细胞内多种生理功能的调节剂^[1],在细胞生长增殖中起着重要作用^[2]。研究发现,恶性增殖的细胞中 CaM 的含量和活性往往高出正常细胞许多,

降低或灭活肿瘤细胞中的 CaM 水平似乎能抑制肿瘤增长。已有许多实验证明,CaM 拮抗剂对肿瘤细胞的增殖有一定的抑制作用^[3];由于这些化合物拮抗 CaM 的能力和专一性不强,使 CaM 拮抗剂抗肿瘤的研究进展缓慢,寻找和研究拮抗能力强、专一性好的拮抗剂,不仅对揭示 CaM 拮抗剂抗肿瘤的分子

* Address: Zhang Jinhong, Institute for Molecular Biology, Nankai University, Tianjin

[△] 天津市自然科学基金资助项目,国家教委生物活性材料开放实验室

机制,而且对建立科学而简便的抗肿瘤药物的筛选方法都具有重要意义。

小檗胺是一种具有升高白细胞等多种药理作用的双苄异喹啉类化合物。我们曾最先发现它是新型CaM拮抗剂,还发现对它的结构进行化学修饰后的一系列衍生物中,EBB拮抗CaM的能力高出小檗胺百倍以上,是目前为止国内外最强的CaM拮抗剂之一,其拮抗CaM活性的 IC_{50} 值为 $0.35\ \mu\text{mol/L}$,且专一性系数高出小檗胺6.5倍,说明EBB拮抗CaM的特异性更高^[4]。

先期体外抑制恶性肿瘤细胞增殖的结果表明,EBB能显著地抑制HeLa、Wish、Bowes和恶性脑胶质瘤细胞的生长;而同浓度下,对正常细胞的生长影响不大^[5~8]。这些结果说明EBB作为一种特异性较强的CaM拮抗剂,在抗肿瘤方面有潜在的应用前景。因此我们以荷 S_{180} 瘤小鼠为模型,对EBB进行了体内抗肿瘤作用的初步研究和探讨。

1 实验材料

丝裂霉素:日本协和发酵株式会社;环磷酰胺:德国法兰克福;小檗胺:北京东升制药厂;EBB:本室合成; S_{180} 瘤株:天津医药科学研究所;昆明种小鼠(18~23 g):天津药物研究院动物中心提供。

2 实验方法

2.1 小鼠荷瘤:取接种6 d的腹水型小鼠腹水,用灭菌生理盐水(1:3)稀释,经腹腔sc或ip 0.2 mL($4\sim6\times 10^6$ 个瘤细胞,活细胞率大于95%),制成实体瘤型或腹水型荷 S_{180} 瘤小鼠模型。

2.2 药物剂量与给药途径:小檗胺(Bo):20 mg/kg,EBB:2、4和8 mg/kg。环磷酰胺(CPA):4 mg/kg,丝裂霉素(Mit-C):66.7 $\mu\text{g/kg}$,联合应用组:8 mg/kg EBB分别与4 mg/kg CPA或66.7 $\mu\text{g/kg}$ Mit-C。样品临用前以注射用水配制,ip给药。

2.3 白细胞计数:自尾静脉采血,常规计数法计数^[9]。

2.4 抑瘤率、脾指数和胸腺指数的计算:荷

S_{180} 实体瘤型小鼠于接瘤后24 h随机分组,按2.2法给药,对照组给同体积注射用水,每天1次,连续给药10 d,停药后7 d处死,分别取瘤、脾和胸腺,称重计算抑瘤率、脾指数和胸腺指数并进行统计学处理^[10]。

2.5 存活延长率的计算:荷 S_{180} 腹水型小鼠,于接种24 h后按2.2法给药。对照组给同体积注射用水,每天1次,连续7 d,停药后继续观察,直到自然死亡,计算其存活延长率。

3 结果

3.1 EBB对荷瘤小鼠的抑瘤作用:对照组(注射用水)小鼠的平均瘤重为2.59 g,治疗各组中,除小檗胺的抑瘤率不足10%外,其它各组都有较明显的抑瘤作用。EBB的剂量在低于其母体小檗胺10倍的情况下,其抑瘤率也比小檗胺明显;增加EBB的量至4 mg/kg时,对小鼠肿瘤的抑制率达40%以上,8 mg/kg剂量EBB组的小鼠肿瘤抑制率达50%以上。结果说明,部分结构被修饰的EBB比母体小檗胺的抑瘤能力有明显的提高,且存在一定的量效关系,见表1。

表1 EBB对荷 S_{180} 小鼠肿瘤的抑制作用

组别	剂量(mg/kg)	动物数(只)	瘤重($\bar{x}\pm s$)(g)	抑瘤率(%)
对照	—	20	2.59±0.28	0
小檗胺	20	11	2.34±0.34	9.65
EBB	2	11	2.16±0.66	16.6
EBB	4	13	1.44±0.38	44.4*
EBB	8	15	1.16±0.35	55.2*

与对照组相比,* $P<0.01$

3.2 选择2种抗癌药CPA和Mit-C与之进行比较:见表2。结果发现8 mg/kg EBB组的抑瘤效果与CPA和Mit-C处于同一水平;而将EBB与CPA或Mit-C联合使用时,比单独使用的抑瘤效果有所提高,EBB与CPA联合组的抑瘤率达74.5%。

3.3 EBB对腹水型小鼠存活期的影响:将 S_{180} 瘤株制成腹水型,观察了EBB等化合物对其存活期和生存质量的影响,见表3。

表 2 EBB 与抗肿瘤药物抑瘤作用的比较

组别	剂量 (/kg)	动物数 (只)	瘤重 ($\bar{x}\pm s$)(g)	抑瘤率(%)
对照	—	20	2.59±0.28	0
EBB	8 mg	15	1.16±0.35	55.2*
CPA	4 mg	10	1.22±0.36	52.9*
Mit-C	66.7 μg	10	1.35±0.49	47.9*
CPA+EBB	4 mg+8 mg	10	0.66±0.22	74.5*
Mit-C+EBB	66.7 μg+8 mg	10	1.05±0.44	59.5*

与对照组相比, * $P<0.01$

表 3 EBB 与抗肿瘤药物对腹水型 S₁₈₀小鼠存活期的影响

组别	剂量 (/kg)	动物数 (只)	存活(d) ($\bar{x}\pm s$)(g)	延长率(%)
对照	—	15	7.19±0.36	0
EBB	8 mg	10	10.94±0.64	52.2**
CPA	4 mg	10	8.80±1.32	22.4
CPA+EBB	4 mg+8 mg	10	9.76±1.46	35.7*
Mit-C	66.7 μg	10	8.31±1.26	15.5
Mit-C+EBB	66.7 μg+8 mg	10	9.84±1.34	36.9*

与对照组相比, * $P<0.05$ ** $P<0.01$

对照组小鼠的存活期平均为 7.19 d,且鼠毛倒立无光泽,精神不振,不思饮食。治疗各组小鼠的存活期都有不同程度的延长,生存质量也比对照组好,虽然 CPA 和 Mit-C 组能分别延长小鼠的存活期 15.5%和 22.4%,但与对照组相比无显著性差异。单独使用 EBB 存活期延长 52%($P<0.01$);EBB 与 CPA 或 Mit-C 联合使用的存活期比单独使用这两种抗癌药有所提高,与对照组相比具显著性差异,但结果都不及单独使用 EBB。单独使用 EBB 和与抗癌药联合使用的小鼠在存活期内的精神状态、鼠毛的光泽度比其它各组好。

3.4 EBB 对荷瘤小鼠胸腺指数和脾指数的影响:见表 4。荷瘤后小鼠的胸腺指数降至正常鼠的 58%,脾指数为正常鼠的 130%,说明荷瘤导致小鼠的免疫器官受到了一定的损害。结果显示,Min-C 和 CPA 均不能改变荷瘤引起的这种异常变化。EBB(8 mg/kg)组的荷瘤鼠胸腺指数是正常值的 80%,说明 EBB 有明显地恢复和保护胸腺的作用。尽管 EBB 对荷瘤鼠增加的脾指数影响不大,但当 EBB 分别与 Mit-C 或 CPA 联合使用时,荷

鼠的脾指数降至正常值;胸腺指数也分别升至 75%和 85%。除此之外,单独使用 EBB 或 EBB 分别与两种抗癌药联合使用,都能使外周血的白细胞计数增加近 50%。

表 4 EBB 与抗肿瘤药物对荷 S₁₈₀ 实体瘤小鼠免疫指标的影响

组别	剂量 (/kg)	动物数 (只)	脾指数 ($\bar{x}\pm s$)	胸腺指数 ($\bar{x}\pm s$)
正常	—	10	8.81±0.48	2.90±0.63
对照	—	10	11.40±1.21**	1.69±0.25**
EBB	8 mg	10	10.69±0.76**	2.31±0.54
Mit-C	66.7 μg	10	7.10±1.35	1.36±0.20**
Mit-C+EBB	66.7 μg+8 mg	10	8.96±0.93	2.17±0.47
CPA	4 mg	10	9.37±0.95	1.93±0.28*
CPA+EBB	4 mg+8 mg	10	9.02±1.13	2.49±0.23

与正常组相比, * $P<0.05$ ** $P<0.01$

4 讨论

肿瘤患者常常伴随免疫系统机能低下,尤其是胸腺,在免疫功能低下时明显萎缩^[9]。人类胸腺随年龄增长而退化,导致机体易患各种疾病。绝大多数抗肿瘤药在杀伤肿瘤细胞的同时,对正常细胞也有很大的毒性,也常引起胸腺指数、脾指数等免疫指标不正常^[11,12]。

本实验结果亦证明,荷瘤能引起小鼠的胸腺严重萎缩(胸腺指数降低 40%以上);鼠脾脏的异常表现在脾指数增加近 30%。CPA 和 Mit-C 单独使用都不能有效地升高胸腺指数,说明它们不能为荷瘤鼠的免疫机能提供保护。EBB 这种新型的半天然 CaM 拮抗剂除了对荷瘤鼠有明显的抑瘤和延长存活期的作用外,还能使胸腺指数由荷瘤后的 58%升至 80%左右。EBB 与 CPA 或 Mit-C 联合使用,不仅使抑瘤效果有所提高,而且胸腺指数和脾指数也得到极大的恢复,至基本正常。

研究结果与 EBB 体外实验结果趋势一致,说明体外实验的结果是可信的。提示,从 CaM 拮抗剂的强度和专一性的角度研究和寻找理想的肿瘤化学治疗剂是一种简便而科学的方法。

参考文献

- 1 Cheung W Y. Science, 1980, 20(1):19
- 2 James G, et al. Involment in Regulation of Cell-cycle

- Progression, 1982, 28: 41
- 3 William N Hait, *et al.* J Clin Onco, 1986, 4(6): 994
 - 4 张遂坡, 等. 生物化学与生物物理学报, 1988, 20(1): 13
 - 5 张金红, 等. 南开大学学报(自然科学版), 1996, 29(2): 89
 - 6 张金红, 等. 细胞生物学杂志, 1997, 19(2): 76
 - 7 徐小华, 等. 中国肿瘤临床, 1994, 21(1): 9
 - 8 张金红, 等. 中草药, 1997, 28(8): 483
 - 9 甘肃省卫生局编. 临床检验手册. 北京: 人民卫生出版社, 1979. 42
 - 10 徐淑云. 药理学实验方法, 北京: 人民卫生出版社, 1982. 363
 - 11 陶来宝, 等. 中国免疫学杂志, 1996, 12(6): 377
 - 12 张建中, 等. 中国免疫学杂志, 1996, 12(6): 374

(1997-10-21 收稿)

Effect of Berbamine Derivative(EBB) on Anticancer and Immune Function of Tumor-bearing Mice

Zhang Jinhong, Mao Qilong, Xu Naihan, Chen Jiatong (Institute for Molecular Biology, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract EBB is a berbamine derivative developed in our laboratory by structural modification of berbamine and has been demonstrated as a new and strong calmodulin antagonist. Previous studies showed that EBB can strongly inhibit the proliferation of tumor cells. Effect of EBB on the anticancer and immune function of S₁₈₀-bearing mice was presented in the present paper. Experimental results showed that the effect of EBB on inhibition of tumor and prolongation of life-span were comparable to mitomycin-C (Mit-C) or cyclophosphamide (CPA). It also showed that a combined used of both EBB/Mit-C or EBB/CPA gave a better therapeutic result than Mit-C or CPA alone. It was also found that EBB can improve immune function of S₁₈₀-bearing mice, with significant increase of the index of thymus. Therefore, EBB can be considered as a potent anticancer compound.

Key words anticancer EBB S₁₈₀-bearing mice

紫珠草抗脂质过氧化作用的实验研究

浙江工业大学医院(杭州 310014)

黄夏琴*

浙江医科大学药学院

蒋惠娣 徐庆 杨怡

摘要 紫珠草水提液可明显抑制大鼠肝、心、肾、脑匀浆脂质过氧化及由过氧化氢引发的小鼠红细胞脂质过氧化及溶血过程;小鼠 ig 水提液 1 g/kg · d, 连续 6 d, 全血谷胱甘肽过氧化物酶活力显著高于正常对照组 ($P < 0.05$)。

关键词 紫珠草 组织匀浆 脂质过氧化 红细胞 溶血 谷胱甘肽过氧化物酶

马鞭草科紫珠属植物紫珠草 *Callicarpa cathayana* H. T. Chang, 传统用于治疗出血、疮疖、痈肿, 但应用并不广泛^[1]。几十年来国内外对紫珠草的研究甚少, 但最近有研究表明, 紫珠草水提液能显著减轻由 CCl₄ 引起的原代培养大鼠肝细胞损伤及整体动物 CCl₄

急性肝损伤, 其体内外护肝降酶作用均不亚于传统护肝中药丹参、田基黄, 优于女贞子^[2,3]。根据自由基学说, CCl₄ 肝损伤与自由基引发的脂质过氧化反应有关^[4], 因此推测紫珠草可能具有抗脂质过氧化反应的作用, 而目前国内外尚无此报道。我们研究探讨了

* Address: Huang Xiaqin, The Hospital of Zhejiang University of Technology, Hangzhou
黄夏琴 大学本科, 学士, 主管药师。专业研究方向: 药用植物的提取, 成分分析, 药效学研究以及各种制剂。现主要研究: 绞股蓝总皂甙的提取以及成分分析, 绞股蓝口服液制备以及定性, 定量的质量标准制定及药理作用研究。