

3 讨论

抗 CD₃抗体和 rIL-2共激活的 T-AK细胞是具有 LAK细胞和 CD₃AK细胞共同特性的异质细胞群体,是一类较为理想的可用于白血病(肿瘤)生物治疗的高效杀瘤效应细胞,在小鼠白血病等肿瘤的生物治疗中取得了较好的效果^[1-3,8]。

免疫调节剂可增强免疫活性细胞和杀瘤效应细胞的活性,许多植物多糖成分具有生物反应调节剂(BRM)样作用,具有广谱防癌抗癌和调节免疫功能的作用^[4-6,8]。本研究证实,RKP LBP ABR RGP RRR RHP等 6种植物多糖在 rIL-2和 CD₃McAb存在下,可不同程度地促进 T-AK细胞的增殖活性和杀伤 Raji细胞、L1210细胞的活性,在低 E/T时尤为显著,可达 2倍。同时适量的多糖能增加 T-AK细胞 IL-2受体的表达量,说明植物多糖对 T-AK细胞活性的增强作用可能通过增加 IL-2R的表达量,协同 IL-2对 T-AK细胞的刺激作用,提示植物多糖对 T-AK细胞活性的增强效应部分与促进 IL-2R的表达有关。

植物多糖对免疫活性细胞无直接刺激作用。研究发现巨噬细胞表面存在多糖受体,多糖成分可与巨噬细胞上的受体结合^[9],启动和活化巨噬细胞使其分泌细胞活性因子,活化巨噬细胞及其释放的活性因子的间接作用促进淋巴细胞等免疫活性细胞的功能;同时,淋巴细胞被 rIL-2等第一信号活化后也

可表达多糖受体,与多糖类物质结合而产生协同效应。植物多糖由于其广谱作用和低毒性的特点,可作为 BRM用于肿瘤生物治疗。

参考文献:

- [1] Loeffler C M, Plant J L, Anderson P M, *et al.* Antitumor effects of interleukin-2 liposomes and anti-CD₃-stimulated T-cells against murine MCA-38 hepatic metastasis [J]. *Cancer Res*, 1991, 51: 2127-2132.
- [2] Katsanis E, Xu Z, Anderson P M, *et al.* Short-term *ex vivo* activation of splenocytes with anti-CD₃ plus IL-2 and infusion post-BMT into mice results *in vivo* expansion of effector cells with potent anti-lymphoma activity [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1994, 14: 563-572.
- [3] Wei H L, Su H X, Yao X J. Biological feature of human T-activated killer cells [J]. *Chin J Cancer Res*, 1999, 11: 111-114.
- [4] 方圣鼎,陈燕,徐小异,等. 中药黄芪有效成分的研究 I: 多糖体的分离、性质及生理活性 [J]. *有机化学*, 1982, 1: 26-29.
- [5] 方积年. 多糖的分离纯化及其纯度鉴别与分子量测定 [J]. *药学通报*, 1984, 19: 622-625.
- [6] 王文涛,周金黄,邢善田,等. 海藻硫酸多糖对正常及免疫低下小鼠的免疫调节作用 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 1994, 8: 199-202.
- [7] 魏虎来. MTT法和 LDH法检测 T-AK细胞活性的研究 [J]. *兰州医学院学报*, 1996, 22(3): 9-11.
- [8] 魏虎来,贾正平,赵怀顺,等. T-AK细胞和 IL-2脂质体联合硒酸酯多糖抗白血病效应的研究 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 1998, 18: 410-413.
- [9] Goldman R. Characteristics of the β -glucan receptor of murine macrophages [J]. *Exp Cell Res*, 1988, 174: 481-490.

海噻啶毒性的实验研究

季宇彬,高世勇,孔琪,张秀娟,杨宝峰

(哈尔滨商业大学 制药工程系,黑龙江 哈尔滨 150076)

摘要:目的 研究海噻啶的毒性作用。方法 通过海噻啶对 FC小鼠和 S₁₈₀, H₂₂荷瘤小鼠胸腺和精囊重量及指数的研究,观察海噻啶的毒性作用。结果 海噻啶可使不同荷瘤小鼠胸腺及精囊萎缩,使不同荷瘤小鼠白细胞及血小板数量下降,但其萎缩及下降程度均小于 5-Fu。结论 海噻啶在毒性方面产生了拮抗作用,使 5-Fu的毒性明显下降,即海噻啶在增强 5-Fu抗肿瘤作用的同时,显著降低了 5-Fu的毒性。

关键词: 海噻啶;荷瘤小鼠;毒性作用

中图分类号: R285.53; R286.91 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)02-0143-03

Studies on toxicity of haimiding

Ji Yu-bin, GAO Shi-yong, KONG Qi, ZHANG Xiu-juan, Yang Bao-feng

(Department of Pharmaceutical Engineering, Harbin Commercial University, Harbin Heilongjiang 150076, China)

收稿日期: 2001-06-11

基金项目: 由国家科委生命中心博士基金资助(项目编号: 96-901-06-10);中国优秀博士后基金资助(中博号[1999]17号);黑龙江省杰出青年基金资助(J9906);黑龙江省自然科学基金项目资助(项目编号: D-0018)

作者简介: 季宇彬,男,教授,硕士,博士研究生导师,44岁,多年来一直致力于中药药理、肿瘤药理、分子药理学研究,1999年进入哈尔滨医科大学博士后工作流动站工作

* 哈尔滨医科大学博士后导师

Abstract Object To study the toxic action of haimiding. **Methods** The toxic action of haimiding was tested by measuring the weight and index of thymus gland and seminal vesicle of mice which were transplanted by FC, S₁₈₀ and H₂₂ cells. **Results** Haimiding can atrophy the thymus gland and seminal vesicle of test mice and reduce the number of leucocyte and platelet, but the extent of atrophy and reduction by haimiding is lower than that by 5-Fu. **Conclusion** The toxic action of haimiding is obviously lower than that of 5-Fu.

Key words haimiding; tumor mice; toxic action

海嘍啉是由抗癌药 5-Fu (5-fluorouracil)和中药海藻、昆布、黄芪、苦参提取的有效成分组方而成的中西药复方抗癌制剂。本研究从海嘍啉对荷瘤小鼠胸腺、精囊重量及指数的影响观察了海嘍啉的毒性作用。

1 材料

1.1 药品: 海嘍啉注射剂 (10 mL/支), 批号: 980606; 中药复方注射液 (不含 5-Fu 的海嘍啉注射剂), 批号: 980507, 由哈尔滨商业大学药物研究所药剂实验室制备; 5-Fu 由上海海普药厂提供, 批号: 990304

1.2 动物: 昆明种小鼠由哈尔滨医科大学动物医学部提供, 615 纯种小鼠由中国医学科学院药物研究所提供。

1.3 瘤株: FC 小鼠、S₁₈₀ A 小鼠、H₂₂ 小鼠均由中国医学科学院药物研究所提供, 体重 (20±2) g, 同一性别

2 方法

2.1 分组: 采用 615 系 FC 小鼠进行肿瘤细胞移植, 取接种 9 d 并生长良好的 FC 小鼠, 超净工作台上在冰盘上取出生长良好的瘤组织剪成小块, 用玻璃匀浆器进行匀浆, 用灭菌生理盐水制成肿瘤细胞混悬液 (5.6×10⁶/mL), 按常规方法, 在无菌条件下接种于 615 系每只小鼠右侧腋窝皮下 0.2 mL。24 h 后称重随机分组。海嘍啉高、中、低 3 个剂量组: 分别 ip 27.05, 13.53, 6.76 g/kg (相当于原生药量) 的海嘍啉注射剂, 每日 1 次, 每次每只小鼠 0.4 mL; 5-Fu 组: ip 25 mg/kg 5-Fu 注射剂, 每日 1 次, 每次每只小鼠 0.4 mL; 中药复方: ip 13.500 g/kg (相当于原生药量) 的中药复方注射液。给药方式、给药体积同海嘍啉给药组; 对照组: 接种 24 h 后每天 ip 生理盐水, 每次每只小鼠 0.4 mL。接种第 11 天停药, 测相关指标, 进行统计学处理, 进行 3 次重复实验

2.2 海嘍啉毒性作用的实验研究: 停药后次日取血, 检测白细胞、血小板数量, 处死小鼠, 同时分离胸腺、精囊, 称重并计算胸腺指数与精囊指数, 并做统

计学处理。

3 实验结果

3.1 海嘍啉对 FC 小鼠、S₁₈₀ 小鼠、H₂₂ 小鼠胸腺重量的影响: 结果见表 1。海嘍啉 27.05 (含 5-Fu 50 mg), 13.53 (含 5-Fu 25 mg), 6.76 g/kg·d (含 5-Fu 12.5 mg) 可不同程度使荷瘤小鼠胸腺萎缩, 但均比 5-Fu (25 mg/kg·d) 单用时的萎缩作用要轻, 二者间 (同等剂量时) 有显著性差异 (P < 0.05), 海嘍啉各组与中药复方组之间无显著差异 (P < 0.05)。

表 1 海嘍啉对 FC 小鼠、S₁₈₀ 小鼠、H₂₂ 小鼠胸腺重量的影响 (n = 80, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	胸腺指数 (mg/g 体重)		
		FC 小鼠	S ₁₈₀ 小鼠	H ₂₂ 小鼠
海嘍啉	27.05	1.2±0.68*	1.00±0.17	1.25±0.20
	13.53	1.35±0.10*	1.2±0.19*	1.30±0.19*
	6.76	1.63±0.11*	1.59±0.23*	1.60±0.21*
中药复方	13.50	1.98±0.31*	2.0±0.42*	2.15±0.46*
5-Fu	0.03	0.82±0.21	0.80±0.17	0.9±0.21
生理盐水	-	1.74±0.24*	1.58±0.32*	1.64±0.47
正常小鼠	-	2.35±0.52*	2.27±0.48*	2.30±0.52*

注: H₂₂ 小鼠各组采用 iv 给药。

与 5-Fu 组比较: * P < 0.05 ** P < 0.01

3.2 海嘍啉对 FC 小鼠、S₁₈₀ 小鼠、H₂₂ 小鼠精囊重量的影响: 结果见表 2。海嘍啉 (27.05, 13.53, 6.76 g/kg·d) 可不同程度使 FC 小鼠、S₁₈₀ 小鼠、H₂₂ 小鼠精囊萎缩, 萎缩程度比 5-Fu (25 mg/kg·d) 要轻, 但无统计学意义 (P > 0.05)。

表 2 海嘍啉对 FC 小鼠、S₁₈₀ 小鼠、H₂₂ 小鼠精囊重量的影响 (n = 80, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	精囊指数 (mg/g 体重)		
		FC 小鼠	S ₁₈₀ 小鼠	H ₂₂ 小鼠
海嘍啉	27.05	0.30±0.08 [△]	0.3±0.12	0.3±0.04
	13.53	0.3±0.04 [△]	0.33±0.08	0.28±0.03 [△]
	6.76	0.32±0.04 [△]	0.35±0.09	0.25±0.04 [△]
中药复方	13.50	0.45±0.05	0.4±0.07	0.33±0.03
5-Fu	0.03	0.26±0.04 ^{△△}	0.28±0.13 [△]	0.24±0.01 [△]
生理盐水	-	0.45±0.07	0.4±0.06	0.38±0.05
正常小鼠	-	0.42±0.06	0.43±0.12	0.42±0.07*

与 5-Fu 组比较: * P < 0.05 ** P < 0.01

与生理盐水组比较: [△]P < 0.05 ^{△△}P < 0.01

3.3 海嘧啉对 FC小鼠、S₁₈₀小鼠、H₂小鼠白细胞、血小板的影响:结果见表 3,4 海嘧啉 (27.05, 13.53, 6.76 g/kg·d) 可不同程度使 FC小鼠、S₁₈₀小鼠、H₂小鼠白细胞及血小板数量下降,但下降幅度比 5-Fu (25 mg/kg·d) 小,并且二者间有显著性差异,中药复方组与生理盐水组比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。

表 3 海嘧啉对 FC小鼠、S₁₈₀小鼠、H₂小鼠白细胞数量的影响 ($n=80, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	白细胞数量 ($\times 10^9/L$)		
		FC小鼠	S ₁₈₀ 小鼠	H ₂ 小鼠
海嘧啉	27.05	5.42 ± 0.68*	6.0 ± 0.42*	5.8 ± 0.38*
	13.53	4.50 ± 0.67*	4.9 ± 0.68	4.7 ± 0.50*
	6.76	3.7 ± 0.64*	3.2 ± 1.15	3.1 ± 0.74
中药复方	13.50	7.0 ± 1.62*	6.9 ± 1.74*	6.9 ± 1.50*
	5-Fu	0.03	2.10 ± 0.65	2.40 ± 0.92
生理盐水	-	6.52 ± 0.68*	6.7 ± 0.49*	6.08 ± 0.53*
正常小鼠	-	7.15 ± 0.72*	6.9 ± 0.57*	7.0 ± 0.64*

注: H₂小鼠各组采用 iv 给药。

与 5-Fu 组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

4 讨论

海嘧啉是一个中西医复方抗癌注射剂,经大量抗癌实验表明:该制剂具有显著的抗癌作用^[1-4]。在海嘧啉的毒性研究中,海嘧啉对荷瘤小鼠的胸腺、精囊具有一定的萎缩作用,但对精囊萎缩作用无统计学意义 ($P > 0.05$)。这一结果表明,海嘧啉对荷瘤小鼠的免疫系统及生殖系统具有一定的毒性作用。另外结果还显示海嘧啉对荷瘤小鼠的血液系统具有一

表 4 海嘧啉对 FC小鼠、S₁₈₀小鼠、H₂小鼠血小板数量的影响 ($n=80, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	血小板数量 ($\times 10^9/L$)		
		FC小鼠	S ₁₈₀ 小鼠	H ₂ 小鼠
海嘧啉	27.05	72.5 ± 11.50*	69.2 ± 10.58*	63.1 ± 11.14*
	13.53	64.50 ± 13.40	68.20 ± 13.14	60.2 ± 10.83*
	6.76	60.23 ± 15.74	58.7 ± 15.00	52.4 ± 11.42
中药复方	13.50	79.27 ± 18.50*	74.56 ± 13.28*	73.15 ± 15.17*
	5-Fu	0.03	53.48 ± 12.70	52.9 ± 12.94
生理盐水	-	82.72 ± 13.84*	78.9 ± 13.04*	70.16 ± 15.17*
正常小鼠	-	86.60 ± 0.52*	82.92 ± 11.50*	80.27 ± 14.60*

注: H₂小鼠各组采用 iv 给药。

与 5-Fu 组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

定的毒性作用,可使荷瘤小鼠的白细胞及血小板数量下降。中药复方部分未显示出毒性作用,而中药复方与 5-Fu 复合成海嘧啉后却显示出一定的毒性作用,表明毒性作用来自 5-Fu,但其毒性作用强度要比同等剂量 5-Fu 的小。根据上述结果我们认为中药复方部分与 5-Fu 复合成海嘧啉后在毒性方面产生了拮抗作用,使 5-Fu 的毒性作用明显下降,由此可见海嘧啉的组方是科学合理的。

参考文献:

- [1] 季宇彬,高世勇,孔琪,等.海嘧啉抗肿瘤作用的实验研究[J].中草药,2001,32(6):524-527.
- [2] 季宇彬,张秀娟,孔琪,等.海嘧啉对 H₂小鼠完整细胞膜脂流动性及人胃腺癌细胞内 DNA 含量影响的研究[J].中草药,2001,32(8):713-715.
- [3] 季宇彬,高世勇,孔琪,等.海嘧啉对 SGC-7901 人胃癌细胞凋亡的影响[J].中草药,2001,32(10):901-904.
- [4] 季宇彬,高世勇,孔琪,等.海嘧啉对肿瘤细胞内 $[Ca^{2+}]_i$ 的影响[J].中草药,2001,32(12):1093-1097.

7 味中药对体外非酶糖化终产物生成的抑制作用

许惠琴,朱荃,李祥,张爱华,郭戎
(南京中医药大学药学院,江苏南京 210029)

摘要:目的 体外建立蛋白质非酶糖化系统,观察五味子、山茱萸等 7 味中药对蛋白质糖化终产物 (AGEs) 的抑制作用。方法 200 mmol/L 葡萄糖与 40 g/L 牛血清白蛋白在 37℃ 条件下反应 8 周,利用 AGEs 具有棕色和荧光的特点,分别测定紫外吸光度和荧光度值,以考察五味子、山茱萸等 7 味中药对 AGEs 生成的抑制作用。结果 五味子、山茱萸、山楂等中药对 AGEs 的生成有较强的抑制作用。结论 五味子、山茱萸、山楂等中药可能对由 AGEs 引起的糖尿病微血管病变有改善作用。

关键词:糖尿病慢性并发症;糖化终产物;五味子;山茱萸;山楂

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)02-0145-03

收稿日期: 2001-04-26

基金项目: 由国家科技部生命科学与技术发展中心“中药现代化研究与产业化开发”项目《筹建规范化中药药理实验室(南京)》资助,国科生命办字 [2000]27 号,合同编号为 99-929-03-06

作者简介: 许惠琴 (1961-),女,江苏常熟人,副教授,现为硕士生导师,药理教研室副主任。1985 年毕业于中国药科大学药学专业,1998 年在攻读南京中医药大学中药学博士学位,研究方向为心血管药理和内分泌药理。从事药理学、中药药理学的教学与科研 17 年,在省级以上刊物公开发表论文 28 篇。Tel: 025 (6798301)