

鄂西香茶菜素抗肿瘤作用研究

杨丽嘉¹, 李继成^{1*}, 苏金玲², 付春景³, 李墩轩⁴

(1. 郑州大学药学院, 河南 郑州 450052; 2. 郑州大学第一附属医院, 河南 郑州 450052; 3. 郑州大学基础医学院, 河南 郑州 450052; 4. 解放军信息工程大学医院, 河南 郑州 450052)

鄂西香茶菜 *Rabdosia henryi* (Hemsl.) Hara 为唇形科香茶菜属植物, 广泛分布于河南、湖北、四川、贵州、陕西、山西、河北等省。全草具有抗菌、消炎等作用, 民间用于治疗急性黄疸型肝炎、急性胆囊炎、跌打损伤、毒蛇咬伤、脓疱疹等。其药理作用未见报道。本课题组对鄂西香茶菜粗制剂进行了药理作用的研究, 结果表明其对体内和体外的艾氏腹水癌 (Ehrlich ascites carcinoma, ECA) 肿瘤细胞有明显的抑制作用。从鄂西香茶菜中提取的单体鄂西香茶菜素 (简称鄂西素) 属于二萜类化合物^[1]。笔者采用多种动物移植性肿瘤模型, 观察鄂西素对动物肿瘤的抑制作用, 并对动物溶血素水平和迟发性超敏反应进行了检测, 观察鄂西素对机体免疫功能的影响。

1 材料

鄂西素 (质量分数 99.5%) 由郑州大学药学院中药系提供, 实验时用生理盐水稀释。昆明种小鼠 128 只, C₅₇ 纯系小鼠 32 只, 体重为 (20±2) g, 雌雄兼用, 由郑州大学实验动物中心提供。实验室温度为 22~25 °C, 常规饲料喂养, 饮水量不限。瘤株包括 ECA、肉瘤 180 (S₁₈₀) 实体型及腹水型、肝癌 (HCA) 实体型及腹水型、Lewis 肺癌实体型, 各瘤株均由河南省医学科学研究所药理室保种, 按常规方法传代接种。

2 方法

2.1 对体外培养的 ECA 瘤细胞生长的影响: 在无菌条件下, 抽取荷 ECA 肿瘤小鼠腹水, 混悬于 RPMI-1640 完全培养液中, 调细胞浓度为 5×10⁵/mL, 接种于培养瓶中, 每瓶接种细胞混悬液 1.9 mL, 按拟定剂量加入鄂西素药液 0.1 mL, 总体积 2 mL, 置 5% CO₂ 培养箱中 37 °C 培养 24 h 后取出, 采用台盼蓝拒染法测定细胞杀伤率^[2]。

2.2 体内抗肿瘤作用: 抗 S₁₈₀ 和抗 HCA 实验组动物均为昆明种小鼠, 抗 Lewis 肺癌实验组动物为 C₅₇ 纯系小鼠。各实验组随机分为 4 组: 模型组 (生理

盐水 10 mL/kg), 阳性对照组 (5-Fu 20 mg/kg), 鄂西素 (12.5、25.0 mg/kg) 组, 每组 8 只动物。实验按常规方法接种, 接种后次日按拟定剂量 ip 给药, 每天 1 次, 连续 10 d。腹水性肿瘤以生命延长率为疗效指标, 停药后继续观察 60 d, 死亡动物以实际存活时间计算。实体型肿瘤以瘤质量抑制率作为疗效指标, 于停药次日将肿瘤剖出精确称质量。实验结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用 *t* 检验。

2.3 对机体免疫功能的影响^[3]: 采用小鼠溶血素实验, 测定药物对小鼠体液免疫状态的影响。本实验分组同 2.2 项。以体积分数 20% 绵羊红细胞对小鼠致敏。每只 0.5 mL, 于致敏后第 2 天给药, 连用 5 d, 于致敏后第 5 天进行免疫实验, 取灭活的小鼠眼眶血清 2 mL, 以 2 倍稀释法加入每一试管, 每试管加入体积分数 0.03% 绵羊红细胞 0.2 mL 及体积分数为 20% 豚鼠血清 0.2 mL, 充分混匀, 37 °C 培养 30 min, 观察其最大溶血稀释度。采用小鼠迟发性超敏反应实验, 测定药物对小鼠细胞免疫状态的影响。实验分组同前, 各用药组动物按拟定剂量连续用药 10 d, 实验的第 5 天于小鼠腹部用新鲜配制的 10 g/L 2,4-二硝基氯苯 (DNCB) 丙酮、麻油溶液 50 μL 致敏 (丙酮麻油体积比为 1:1), 第 11 天再以新鲜配制的 10 g/L DNCB, 丙酮、麻油 10 μL 涂于小鼠右耳进行攻击, 24 h 处死动物, 剪下小鼠左右两耳壳, 用打孔器打下直径为 8 mm 的耳片精确称质量, 以左右两耳质量差为肿胀度, 同时取其胸腺、脾脏精确称质量。计算其脾指数和胸腺指数, 实验结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用 *t* 检验。

3 结果

3.1 鄂西素对体外培养的 ECA 瘤细胞生长的影响: 见表 1。可以看出, 鄂西素剂量为 2 mg/L 时, 细胞杀伤率为 100%, 当减小到 0.125 mg/L 时则为 49%, 作用明显减弱, 表明该化合物在体外对 ECA 肿瘤细胞有较强的细胞毒作用, 且随剂量增大而作

收稿日期: 2006-12-14

基金项目: 河南省科技攻关资助项目 (200207)

* 通讯作者 李继成 Tel: (037) 66658855 E-mail: Lijicheng@zzu.edu.cn

表 1 鄂西素对体外培养的 ECA 瘤细胞生长的影响 (n=3)

Table 1 Effect of henryin on ECA cells growth *in vitro* (n=3)

组别	ρ /(mg · L ⁻¹)	细胞杀伤率/%
对照	—	0~5
鄂西素	2.000	100
	1.000	100
	0.500	98
	0.250	67
	0.125	49

表 2 鄂西素对 C₅₇小鼠实体型 Lewis 肺癌的作用 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Effect of henryin on Lewis solid models in C₅₇ mice ($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	动物/只		体重/g		瘤质量/ g	抑瘤率/ %
		始	末	始	末		
模型	—	8	8	19.38±0.75	25.16±2.10	3.11±0.57	—
5-Fu	20.0	8	8	22.19±0.70	25.87±1.10	1.11±0.50**	64.31
鄂西素	12.5	8	8	19.93±0.74	25.01±1.70	1.68±0.75**	45.98
	25.0	8	8	21.65±0.86	24.91±1.31	1.38±0.67**	55.63

与模型组比较: **P<0.01,表 3 和 4 同

**P<0.01 vs model group, Tables 3 and 4 are same

表 3 鄂西素对小鼠实体型 S₁₈₀的作用 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Effect of henryin on S₁₈₀ solid models in mice ($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	动物/只		体重/g		瘤质量/ g	抑瘤率/ %
		始	末	始	末		
模型	—	8	8	21.20±1.10	25.21±1.78	2.72±0.56	—
5-Fu	20.0	8	8	20.63±0.91	23.12±1.43	1.27±0.53**	53.31
鄂西素	12.5	8	8	20.05±0.81	23.13±1.70	1.81±0.60**	33.46
	25.0	8	8	21.23±0.59	23.25±1.27	1.35±0.51**	50.37

表 4 鄂西素对小鼠实体型 HCA 的作用 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Effect of henryin on HCA solid models in mice ($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	动物/只		体重/g		瘤质量/ g	抑瘤率/ %
		始	末	始	末		
模型	—	8	8	20.40±0.70	25.45±1.40	3.19±0.51	—
5-Fu	20.0	8	8	20.30±0.66	24.80±1.97	1.28±0.42**	59.87
鄂西素	12.5	8	8	21.60±0.75	25.78±1.41	1.75±0.31**	45.14
	25.0	8	8	20.50±0.57	24.10±2.20	1.55±0.40**	51.41

表 5 鄂西素对小鼠腹水型 S₁₈₀的作用 ($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Effect of henryin on ascities S₁₈₀ in mice ($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	动物/只		体重/g		存活时间/ d	生命延长率/ %
		始	末	始	末		
模型	—	8	0	20.14±1.15	27.14±0.84	12.39±0.84	—
5-Fu	20.0	8	1	19.85±0.48	23.18±2.15	41.10±10.95*	231.71
鄂西素	12.5	8	0	19.75±0.84	29.35±1.57	28.51±5.75*	130.11
	25.0	8	0	19.75±0.54	24.25±2.11	36.70±7.42*	196.21

与模型组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs model group

3.4 对小鼠迟发性超敏反应的影响:结果见表 7。

鄂西素与对照组相比,两剂量组的耳肿胀度、脾指数和胸腺指数均无差异 (P>0.05),表明鄂西素对小鼠体内细胞免疫无明显作用。

用增强。

3.2 鄂西素体内抗肿瘤作用:见表 2~6。

3.3 鄂西素对小鼠溶血素试验的影响:结果表明,对照组的最大溶血稀释度分别为 1:512,鄂西素 (12.5,25.0 mg/kg) 两剂量组的最大稀释度分别为 1:512 和 1:256,5-Fu (20.0 mg/kg) 组的最大稀释度为 1:32,与对照组比较差异显著 (P<0.05)。表明鄂西素在 25.0 mg/kg 时对以溶血素反应为指标的体液免疫可能有轻度抑制作用。

4 讨论

从体内外实验结果来看,鄂西素具有较强的抗肿瘤作用,且抗瘤谱较广,能抑制 Lewis 肺癌、S₁₈₀ 实体型以及 HCA 实体型等实体瘤的生长,也能明

表 6 鄂西素对小鼠腹水型 HCA 的作用 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Effect of henryin on ascities HCA in mice ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	动物/只		体重/g		存活时间/ d	生命延长率/ %
		始	末	始	末		
模型	—	8	0	20.50 ± 0.70	27.20 ± 2.51	14.85 ± 2.40	—
5-Fu	20.0	8	0	20.25 ± 0.55	25.31 ± 1.70	35.67 ± 6.80**	140.20
鄂西素	12.5	8	1	20.27 ± 0.76	25.38 ± 1.71	28.73 ± 5.20**	93.47
	25.0	8	0	21.95 ± 0.75	26.50 ± 1.76	33.90 ± 6.20**	128.28

与模型组比较: **P < 0.01

**P < 0.01 vs model group

表 7 鄂西素对 DNCB 诱导的小鼠迟发性超敏反应的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 7 Effects of henryin on delayed hypersensitive test in mice induced by DNCB ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	耳肿胀度/ mg	脾指数/ (mg · g ⁻¹)	胸腺指数/ (mg · g ⁻¹)
5-Fu	20.0	2.03 ± 0.30*	43.82 ± 8.26*	19.27 ± 3.57*
鄂西素	12.5	1.67 ± 1.06	76.45 ± 8.10	39.45 ± 5.31
	25.0	1.65 ± 2.83	75.65 ± 9.11	43.10 ± 2.14

与对照组比较: *P < 0.05

*P < 0.05 vs control group

显增加荷腹水型 S₁₈₀ 腹水型和荷 HCA 腹水型小鼠的生命延长率,其抗肿瘤作用的强弱呈剂量依赖性。本实验设有 12.5、25.0 mg/kg 两个剂量组,其中以 25.0 mg/kg 剂量作用为好。鄂西素小剂量有一定的抑瘤作用,而高剂量组则有明显的抗肿瘤作用,与模型组相比差异有显著性,而与阳性对照组相比则差异无显著性。机体免疫功能影响的实验结果证明,鄂西素对小鼠细胞免疫无影响,在 25.0 mg/kg 剂量时溶血素水平有较轻微抑制,表明在该剂量时,本品对

小鼠的体液免疫有轻微影响。但与阳性对照组相比差异显著。5-Fu 作为本实验阳性对照药对小鼠各瘤株有明显的抑制作用,其抑瘤率与模型组相比均有明显差异,但免疫实验结果表明,5-Fu 对机体免疫亦呈明显抑制作用,这样就限制了其在临床上的应用。

鄂西素的抗肿瘤作用虽然稍逊于 5-Fu,但仍显示出较强的抗肿瘤作用,而免疫实验结果又表明,其对机体免疫功能没有明显影响。鄂西素是由鄂西香茶菜中提取分离而得的有效成分,鄂西香茶菜资源丰富,表明鄂西素具有较好的临床应用价值,可作为一种有较好前景的抗肿瘤药物,值得进一步深入研究与开发。

References:

[1] Li T C, Liu C J, An X Z. The structure of henryin [J]. *Acta Bot Yunnan* (云南植物研究), 1984, 6(4): 453-456.
 [2] Li J C, Yang L J. Study on antitumor effect of Lushan rubesensin [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2005, 36(Suppl): 142-144.
 [3] Xu S Y, Bian R L, Chen X. *Methodology in Pharmacological Experiment* (药理实验方法) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1982.

松针油体外抗腺病毒作用研究

魏凤香, 商 蕾, 曲章义*, 陈 晶, 高 虹, 王 鹏, 张鸿彦

(哈尔滨医科大学公共卫生学院 卫生微生物学教研室, 黑龙江 哈尔滨 150081)

腺病毒是引起人类呼吸道和消化道感染的重要病原之一。腺病毒感染人类可引起许多疾病,如急性上、下呼吸道感染,暴发性眼结膜炎,急性出血性膀胱炎,风湿性关节炎,免疫缺损疾病,脑炎,脑膜炎以及婴幼儿胃肠炎等,而其中呼吸道疾病的发病率是

最高的。腺病毒以其型别多、致病范围广而越来越受到关注。在 5 岁以下儿童的急性呼吸道疾病中,大约 5% 是由腺病毒引起的^[1],在 3 岁以下儿童还易引起急性肺炎^[2],腺病毒不仅可以引起致命的肺炎,而且还能留下远期肺部损害^[3]。目前尚无有效预防腺

收稿日期: 2006-12-13

基金项目: 哈尔滨医科大学医学基础学科科学基金资助课题; 黑龙江省卫生厅科技项目 (2006-296) 资助

作者简介: 魏凤香 (1974—), 女, 黑龙江省佳木斯市人, 讲师, 在读博士研究生, 主要从事呼吸道病毒分子生物学研究。

Tel: (0451) 81161590

* 通讯作者 曲章义 E-mail: qurainbow@yahoo.com.cn