

• 药理学 •

绞股蓝总皂甙对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠肿瘤生长及免疫功能的影响

梁 军 汤小芳¹ 魏小龙²(北京军区北京物资供应站门诊部 北京 100071; ¹空军 457 医院 武汉 430012; ²军事医学科学院毒物药物研究所 北京 100850)

摘要 目的: 观察绞股蓝总皂甙(gyenosides, GPs) 对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠肿瘤生长、脾淋巴细胞数及 NK 活性的影响。方法: 整体动物的抑瘤试验、脾淋巴细胞计数及 NK 活性测定。结果: GPs 对荷瘤小鼠 Lewis 肺癌细胞具有明显的抑制作用, 在剂量 10、20、40mg/kg 腹腔注射(ip) 给药条件下, 其抑瘤率分别为(30.7±1.2)%, (51.5±2.5)% 和(50.3±1.5)% ($P < 0.01$)。同时, GPs ip 给药后荷瘤小鼠脾淋巴细胞总数明显增加, 外周血淋巴细胞 NK 活性明显升高, 脾淋巴细胞 NK 活性也明显升高。结论: GPs 的抗肿瘤作用与其对荷瘤小鼠免疫功能的增强作用密切相关。

关键词 绞股蓝总皂甙; 抗肿瘤药; Lewis 肺癌; 免疫

Effects of gypenosides on neoplasm growth and immunity function of Lewis lung neoplasm-grafted mice

Liang Jun, Tang Xiaofang, Wei Xiaolong (The Outpatient Department, Material and Supplying Station of Beijing Military District, Beijing 100071)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of Gypenosides (GPs) on neoplasm growth, total number of splenic cells and NK cell activity. **METHODS:** Antitumor experiment in mice was made and the total number of splenic cells and NK cell activity were determined. **RESULTS:** GPs could significantly inhibit the growth of Lewis lung cancer in mice. The inhibiting rates of tumor were (30.7±1.2)%, (51.5±2.5)% and (50.3±1.5)% ($P < 0.01$) after ip GPs 10, 20 and 40mg/kg, respectively. The total number of splenic cells and the NK cell activity of both PBL and splenic cells were elevated. **CONCLUSION:** The antitumor effect of GPs is related to the elevated immunological function of tumor-grafted mice.

KEY WORDS gypenosides, antineoplastic agents, Lewis lung neoplasms, immunity

绞股蓝总皂甙(gyenosides, GPs) 是从葫芦科植物绞股蓝中提取的具有四环三萜达玛烷型结构的皂甙, 到目前为止已分离出 80 多种皂甙成分, 其中 4 种成分与人参皂甙 Rb1、Rb3、Rd 和 F2 在化学结构上完全相同^[1]。另外, 尚有多种神经酸或酶水解后可能转化为人参皂甙 Rg3、Rd 和 F2^[2]。据报道 GPs 有降血脂^[3]、抗衰老^[4]、调节机体免疫功能^[5] 以及抗肿瘤^[6, 7] 等多种药理作用。由于 GPs 毒性低, 又有扶正

的优点, 其抗肿瘤作用受到国内外学者的关注, 但文献报道尚属有限。本文观察了 GPs 在体内对 Lewis 肺癌的抑制作用, 并从免疫学角度对其抗肿瘤机理进行了初步探讨。

1 材料

1.1 药物

绞股蓝总皂甙, 陕西安康制药厂生产, 皂甙含量 97%, 用生理盐水稀释, 给药剂量为 10, 20 和 40mg/kg。

1.2 动物

C57 小鼠, 体重 18~ 22g, ♀, 中国医学科学院肿瘤研究所提供。

1.3 肿瘤

Lewis 肺癌细胞, 中国医学科学院肿瘤研究所实验动物中心提供。

2 方法

2.1 抑瘤试验

在 40 只小鼠右腋 sc 接种肺癌细胞(2.5×10^6 个/只), 24h 后随机分成生理盐水对照组, GPs 10、20 和 40mg/kg 组, 连续给药 8d, 到 d9 处死小鼠, 立即剥出肿瘤称湿重, 按以下公式计算肿瘤抑制率,

$$\text{肿瘤抑制率} \% = \left(1 - \frac{\text{给药组平均瘤重}}{\text{对照组平均瘤重}} \right) \times 100\%$$

同时迅速取外周血及脾脏用于脾淋巴细胞计数及 NK 活性的测定。

2.2 脾淋巴细胞计数

处死动物时完整取下脾脏, 立即放于 Hank 液中研磨, 制成单细胞悬液, 经 100 目尼龙网过滤, Ficoll 不连续梯度离心, 收集界面淋巴细胞进行计数。

2.3 NK 活性测定

2.3.1 效应细胞的准备

外周血淋巴细胞、脾淋巴细胞用 RPMI-1640(Gibco) 洗 2 次, 继以含 0.5% BSA 的 RPMI-1640 洗 1 次, 以 RPMI-1640 调整细胞浓度至 $5 \times 10^9/L$ 。

2.3.2 靶细胞的准备

以小鼠白血病细胞 YAG-1 为靶细胞, 调整

细胞浓度至 $5 \times 10^9/L$ 。

2.3.3 细胞毒试验

设样品管、自然释放管及最大释放管, 每种同时做 3 只重复管。每管中各加入 YAG-1 细胞悬液 100 μ l, 样品管加 100 μ l 样品, 自然释放管加 100 μ l RPMI-1640, 最大释放管加 100 μ l 1% NP-40, 混匀, 1000r/min 离心 5min, 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养 2h, 再加 RPMI-1640 50 μ l 混匀, 1000r/min 离心 5min, 各管取上清液 100 μ l 于 96 孔板反应孔中, 于 32 $^{\circ}$ C 预温, 每孔加 100 μ l LDH 底物混合液, 于酶标比色仪比色($\lambda = 490\text{nm}$), 测出吸光度(A)。

$$\text{细胞毒} = \frac{\text{样品管 A} - \text{自然释放管 A}}{\text{最大释放管 A} - \text{自然释放管 A}} \times 100\%$$

3 结果

3.1 GPs 的抑瘤率

Lewis 肿瘤荷瘤小鼠给药 8d 后取肿瘤, 称重, 计算抑瘤率。GPs 在 10、20 和 40mg/kg 剂量条件下, 其抑瘤率分别为(30.7 ± 1.2)%, (51.5 ± 2.5)% 和(50.3 ± 1.5)%。经 *t* 检验, 与对照组相比均有显著性差异($P < 0.01$)。

3.2 GPs 对脾淋巴细胞总数及 NK 活性的影响

实验分别测定了 GPs 20mg/kg ip 组与生理盐水对照组的外周血淋巴细胞及脾淋巴细胞的 NK 活性以及脾淋巴细胞总数, 结果显示: GPs 给药组外周血淋巴细胞及脾淋巴细胞 NK 活性均较对照组明显升高, 脾淋巴细胞亦较对照组有显著增加, 结果见表 1。

表 1 GPs 对鼠脾淋巴细胞总数及 NK 细胞活性的影响 ($n = 3$)

组别	鼠数	外周血 NK 细胞活性(%)	脾 NK 细胞活性(%)	脾淋巴细胞总数(%)
生理盐水组	10	16.03 \pm 1.00	2.72 \pm 1.38	18.41 \pm 8.70
GPs 组	10	26.51 \pm 3.97	6.84 \pm 2.35	34.92 \pm 9.80

$P < 0.01$

4 讨论

实验研究表明, GPs 在 10~ 40mg/kg 剂量范围内对小鼠移植性肿瘤 Lewis 肿瘤生长均有明显的抑制作用。20 和 40mg/kg 剂量抑瘤效果相当, 以 20mg/kg 剂量抑瘤率最高, 这一现象符合免疫调节剂抑制肿瘤的规律, 说明 GPs

的抗肿瘤活性与其调节机体的免疫功能有关。

一些学者认为 GPs 的抗肿瘤机制同人参皂甙相似, 是通过免疫调节系统而抗肿瘤的^[6,7]。为进一步弄清 GPs 的抗肿瘤作用机理, 我们观察了 GPs 最适抑瘤剂量 20mg/kg 对脾淋巴细胞总数及 NK 细胞活性的影响。本实

验表明, GPs 能使小鼠脾淋巴细胞总数及 NK 细胞活性显著增加。脾淋巴细胞是产生抗体及 NK、LAK、M 等的场所, 而 NK 细胞则对肿瘤细胞具有直接的杀伤作用。因此 GPs 作用于体内, 刺激机体的脾淋巴细胞数目增加和 NK 细胞活性增强, 通过增强的机体的免疫功能是其抗肿瘤作用的机制之一。

参考文献

1 竹本常松, 在原重信, 中岛 正等. 绞股蓝成份的研究(第一报)Gypenosides I - XIV 的化学构造. 药学杂志(日), 1983, 103(2): 173

2 吴基良. 绞股蓝的药理研究概况. 现代中医, 1989; 2(1): 39
 3 戴汉云, 孟庆云, 朱捍国等. 绞股蓝总皂甙对各种脂蛋白的影响. 中草药, 1989, 20(4): 28
 4 陈 钰, 许衡均. 绞股蓝对果蝇寿命的影响. 中国药理学通报, 1987, 3(6): 340
 5 张崇泉, 杨晓慧, 徐琳本等. 绞股蓝总皂甙免疫调节作用的研究. 中西医结合杂志, 1990, 10(2): 96
 6 王玉琴, 张秋菊. 绞股蓝总皂甙的抗肿瘤作用. 中西医结合杂志, 1988, 8(5): 286
 7 王志洁, 李新志, 程井辰. 绞股蓝对艾氏腹水癌的抑制作用及机理. 肿瘤, 1990; 10(6): 246

(收稿: 1999- 05- 04)

简述中药木瓜的化学、药理与临床应用研究*

孙连娜 洪永福(第二军医大学药学院 上海 200433)

摘要 目的: 综述有关中药木瓜品种资源、化学、药理及临床应用方面的研究进展。方法: 结合课题研究, 对中药文献记载及近年来国内外期刊中有关文献进行检索和综述。结果: 总结了中药木瓜的生药学研究, 化学、药理及临床应用的现状。结论: 中药木瓜资源丰富, 具有多种生物活性, 特别是抗肝炎活性显著, 有药理与临床基础。对其深入研究, 开发应用前景广阔。

关键词 木瓜; 生药学; 化学成分; 药理作用; 临床应用

木瓜是蔷薇科木瓜属部分植物的果实。木瓜属植物全世界约有 5 种, 我国均产之。其始载于《名医别录》, 为一种常用中药, 具有舒肝和胃、祛风顺气、祛湿止痛的功效, 用于胸闷不适、风湿筋骨疼痛、止吐、止泻等^[1]。木瓜不仅可药用, 还可食用, 近年来又应用于美容护肤化妆品、保健品行业。鉴于其独特的临床效果, 重要的经济价值及广泛的应用前景, 现将其研究现状作一简述, 为今后开发此药物拓宽思路。

1 木瓜的生药学研究

木瓜的正品皱皮木瓜, 为蔷薇科植物贴梗海棠 *Chaenomeles speciosa* (Sweet) Nakai [*C. lagenaria* (Loisel.) Koidz] 的果实, 又名铁脚梨(河北), 宣木瓜(安徽)。果实椭圆形, 长约 10cm, 皮黄色质坚硬, 外表面褶皱。另外有两种也广泛作木瓜应用: 光皮木瓜, 为蔷薇科植物 楂

Chaenomeles sinensis (Thouin) Koehne 的果实, 又称为木李(《诗经》), 栌(《本草经集注》), 土木瓜(江苏), 梨木瓜(四川), 梨果长椭圆形或倒卵圆形, 外表面光滑无皱或稍粗糙, 以个大色紫红者为佳; 木瓜海棠, 为蔷薇科植物毛叶木瓜 *C. cathayensis* (Hemsl.) Schneid [*C. Lagenaria* (Loisel.) Koidz. var. *cathayensis* Rehd.] 的果实, 又名木桃(《诗经》), 栌子(《本草纲目》), 果实小于木瓜, 色微黄, 蒂核皆粗, 核中之子小圆也。《本草纲目》记载: “栌乃木瓜之大而黄者, 无重蒂者也; 栌子乃木瓜之短小而味酢涩者。与木瓜皆是一类各种, 故其形状功用不甚相远, 但木瓜得木之正气为可贵耳。”此外, 西藏木瓜 *C. tibetica* YÜ 的果实在西藏地区代木瓜用, 日本木瓜 *C. japonica* (Thunb.) Lindl. 的果实也为木瓜的代用品。木瓜在我国分布广, 多为栽培, 各地区依据各自习惯不同, 采用不同的混用品及代用品, 其中以安徽宣城所产的皱皮木瓜质

* 国家自然科学基金资助项目, NO: 29772053