

咖啡酸锗对小鼠移植瘤 U₁₄ 的抑制作用^{* * *}

★ 叶连宝 陈晓东 王琴 肖纯 (江西中医学院 南昌 330006)

关键词:咖啡酸锗;抗肿瘤;U₁₄

中图分类号:R 965.1 文献标识码:A

有机锗化合物的广泛应用前景使得有机锗化学的研究呈现蓬勃发展趋势,最引人注目的是其作为生物活性物质的应用^[1],尤其在 1971 年,日本学者浅井一彦发现了具有广谱药理活性的有机锗抗癌药物 Ge-132^[2],从而使有机锗化合物成为寻找高效低毒抗癌药物的研究目标。我们观察了咖啡酸锗对实验性小鼠移植性肿瘤 U₁₄ 的抑制作用,发现咖啡酸锗对 U₁₄ 瘤有较好的抑制作用。

1 材料与方法

1.1 动物及分组 昆明种杂交小鼠 40 只,体重(18 ± 1.0)g,雌性,由江西中医学院实验动物中心提供,随机分为 4 组,分别为生理盐水组,咖啡酸锗高剂量组、中剂量组、低剂量组。

1.2 药物 咖啡酸锗是由咖啡酸经一系列化学反应制得,白色结晶状,由江西中医学院有机化学教研室提供,以双蒸馏水配成所需浓度,灌胃给药,每天 1 次,模型对照组灌胃生理盐水 0.3 mL/d,每天 1 次。

1.3 小鼠 U₁₄ 肿瘤模型制备 小鼠 U₁₄ 瘤株引自上海药物研究所,本院病理室定期传代保存,取接种第 7 天的腹水,以无菌生理盐水按 1:3 稀释,调整细胞数约为 2.08 × 10⁹ 个/L,每只小鼠右肢皮下接种 0.2 mL。

1.4 肿瘤抑制实验 从接种第 2 天开始每天定时分组给药,10 天后处死,分离瘤体,称重计算均值,计算肿瘤抑制率[肿瘤抑制率=(对照组平均瘤重-给药组平均瘤重)/对照组平均瘤重 × 100%]。

1.5 评价标准 按照国家卫生部药政管理局制定的治疗恶性肿瘤的中药药效评价标准:(1)对照组小鼠肿瘤均值不得低于 1 g;(2)肿瘤抑制率在 30% 以上,与对照组比较有显著性差异;(3)给药组动物平均体重下降(与自身对照)不得超过 15%;(4)动物

死亡数不超过 20%。

2 结果与讨论

实验结果显示:咖啡酸锗高、中剂量组有较好的抑制作用,低剂量组有一定的抑制作用,给药后小鼠的体重增加,结果见表 1、表 2。另外,病理形态光镜观察显示,模型空白组细胞生长旺盛,周围结缔组织有明显的充血水肿及炎症细胞浸润,肝、脾、肾、肾上腺、胃基本正常,心肺充血,但未见实质细胞损伤,甲基绿-派若宁染色,凋亡细胞较少;咖啡酸锗灌胃组表现为肿瘤出血,坏死明显,HE 染色镜下除凝固性坏死外,还可见染色质呈致密块状或颗粒状的凋亡细胞。甲基绿-派若宁染色,核呈绿色或蓝绿色,胞质呈红紫色,心、肾、肾上腺、胃无异常改变,脾脏核细胞多见。

表 1 咖啡酸锗对 U₁₄ 瘤的抑制作用

组别	剂量	实验动物数		平均瘤重 $\bar{x} \pm s$	肿瘤抑制率 (%)	P
		给药前	给药后			
生理盐水	0.3 mL/d	10	10	2.645 ± 0.718 2		
高剂量组	200 μg/(10 g·d)	10	9	1.391 ± 0.506 5	47.3	<0.01
中剂量组	150 μg/(10 g·d)	10	9	1.411 ± 0.437 2	46.7	<0.01
低剂量组	100 μg/(10 g·d)	10	9	1.922 ± 0.834 8	27.3	<0.05

表 2 给药前后体重变化 g

组别	剂量	给药前 ($\bar{x} \pm s$)	给药后 ($\bar{x} \pm s$)	P
生理盐水	0.3 mL/d	17.92 ± 1.503 3	27.43 ± 3.608 6	<0.01
高剂量组	200 μg/(10 g·d)	18.64 ± 1.700 5	24.91 ± 3.314 3	<0.01
中剂量组	150 μg/(10 g·d)	18.76 ± 0.976 7	23.12 ± 4.271 1	<0.01
低剂量组	100 μg/(10 g·d)	18.39 ± 1.944 5	26.74 ± 2.788 9	<0.01

大量药理和临床研究表明,介吗川类有机锗化合物有提高机体免疫力的功能,而对正常细胞没有毒副作用,且药物质量容易控制,已成为当今新药发展的方向之一。本次实验结果表明,高、中剂量有较好的抑制作用,低剂量有一定的抑制作用,且给药后体重明显增加,病理观察与预期一致,说明咖啡酸锗有抗 U₁₄ 瘤的作用,且毒性很小。其抑制作用机制尚待进一步深入研究。

(收稿日期:2004-11-01)

* 国家自然科学基金资助项目(No. 30460148)