

经络调理胶囊抗突变作用的研究

吴建中 薛开先 马国建 沈宗丽 陈森清

江苏省肿瘤防治研究所 南京 210009

摘要 本文应用小鼠骨髓细胞微核和人淋巴细胞体外核异常测试法,以 CP 和 γ -射线为诱变因子,研究了经络调理胶囊的遗传毒性和抗突变效应。结果表明:对放射人淋巴细胞 MN 形成无明显影响,但可极显著地拮抗 γ -射线诱发的 MN 形成,使之接近对照组 MN 水平。小鼠体内给药时,对骨髓 PCE 细胞的生成及 MNF 无明显影响,但可极显著地抑制 CP 诱发的 MN 形成。结合文献,作者认为芝提物可望应用于临床,有助于减轻肿瘤放疗化疗反应。

关键词 经络调理胶囊;微核; γ -射线;环磷酰胺;小鼠骨髓细胞

STUDY ON ANTIMUTAGENIC OF CHANNEL MODULATING CAPSULE

Wu Jianzhong Xue Kaixian Ma Guojian Sheng Zongli Chen Sengqing

Jiansu Institute of Cancer Research, Nanjing 210009

Abstract The mutagenic and antimutagenic effects of channel modulating capsule (CMCA) were studied with micronucleus test in bone marrow cells of mice (in vivo) and in the lymphocytes of human blood (in vitro). The main results are as follows: 10 - 50 μ g/ml CMCA did not induce micronucleus formation in lymphocytes in vitro. 10 - 50 μ g/ml CMCA inhibited induced micronucleus formation by γ -rays significantly. No significant effect of 10 - 50mg/kg body weight (B. W.) on MNF in polychromatic erythrocytes (PCE) of mice was found. 10 - 50mg/kg B. W. CMCA suppressed significantly cyclophosphamide (CP)-induced micronucleus formation in PCEs of mice. These results suggested that CMCA could be used in tumor clinic to reduce side effects of radio- and chemotherapy.

Key Words Channel modulating capsule (CMCA), Micronucleus, γ -ray, Cyclophosphamide (CP), Bone marrow cells of mice

癌症发生的基础可能是由于基因组不稳定性,在环境因素作用下增加了体细胞突变⁽¹⁾。因此,抗突变药物的研究,不仅有助于减少人体基因突变率,而且有可能减少肿瘤的发生。目前已报告有 500 多种化合物具有抗癌、抗突变作用,且多为植物的天然成份及其

衍生物,但同时有些成份也具有致突变作用^(2,3,4)。

经络调理胶囊中的主要成份云芝是从担子菌纲云芝菌丝中提取的一种蛋白多糖,其具有广泛的生物活性物。近年来国内研究表明,云芝多糖具有抗癌及增强机体免疫功能的作

用^(5,6,7,8),为了进一步验证云芝多糖的作用,本文拟用 γ -射线和环磷酰胺(CP)为诱变因子,分别在体外和活体进行微核测定,以评价这一制剂的遗传毒性和抗突变作用。

材料和方法

1 制剂经络调理胶囊处方中有云芝、雄黄、刺五皮、桃仁、红花等,上药研末,中国药科大学制成水、醇提取物胶囊。本实验所用药液为上述云芝等提取物(芝提物)粉末配制成的生理盐水溶液。

2 体外淋巴细胞核异常测试

健康供血者 3 人,男性 2 个,女性 1 人。年龄 20 - 21 岁。抗凝血分装,每瓶 0.4ml。按本室常规作微量血微核试验⁽⁹⁾。本研究共分 8 个实验组:阴性(溶剂)对照组,终浓度为 10、30、50 μ g/ml 芝提物处理组,3Gry γ -射线阳性对照组及同一剂量照射后联合给 10、30、50 μ g/ml 芝提物组。各实验组在 37 $^{\circ}$ C 放置 16 - 18h,制备淋巴细胞推片。编码,每组观察计数 1000 个淋巴细胞的各类核异常。本文仅分

析 MNF 间改变。

3 小鼠骨髓细胞微核检测

昆明种小鼠 48 只,体重 18 - 22 克,随机分成 8 组,每组 6 只,腹腔注射给药。其中阴性对照组注射生理盐水;阳性对照组用间接诱变剂 CP,剂量为 200mg/kg 体重。芝提物处理组剂量分别为 10、30、50mg/kg 体重,抗突变组在用 CP 处理同时给予上述三种剂量芝提物。连续饲养 30h,按常规⁽¹⁰⁾制备小鼠骨髓微核片。编码,每组观察计数 1000 个多染性红细胞(PCE)的 MNF,以及 PCE/PCE + NCE(正染色性红细胞)。

结 果

1 芝提物对 γ -射线体外诱发 MNF 的影响
 γ -线体外照射可极显著地诱发放置淋巴细胞 MNF 的上升,全血加入 10 - 50 μ g/ml 芝提物后对 MNF 无明显影响。 γ -线照射并用芝提物处理后,MNF 呈芝提物剂量依赖性极显著地下降,当剂量达 50 μ g/ml 时,其 MNF 接近正常水平(表 1)。

表 1 芝提物对 γ -线体外诱发人淋巴细胞 MNF 的影响

		观察组数	MNF(%)
阴性对照组		15	0.5 \pm 0.6
γ -线处理组		15	4.5 \pm 1.1 * *1
芝提物剂量 (μ g/ml)	10	15	0.7 \pm 0.6
	30	15	0.5 \pm 0.6
	50	15	0.7 \pm 0.6
γ -线 + 芝提物剂量 (μ g/ml)	10	15	1.5 \pm 0.8 * *2
	30	15	1.3 \pm 0.8 * *2
	50	15	1.0 \pm 0.6 * *2

* P < 0.05 * * P < 0.01 1) VS 阴性对照组 2) γ -线处理组

2 芝提物对 CP 诱发小鼠骨髓细胞 MNF 的影响

200mg/kg 体重 CP 体内给药诱发小鼠骨髓 PCE MNF 显著上升,而对 PCE 形成无明显影响,可见该剂量的 CP 无明显骨髓细胞毒

性。10 - 50mg/kg 体重芝提物对 MNF 和 PCE 的形成均无明显影响,当 CP 和芝提物同时腹腔给药时,各剂量芝提物可极显著地抑制 CP 诱发的 MNF 的形成(表 2)。

表 2 芝提取物对环磷酰胺诱发小鼠骨髓细胞 MNF 的影响

		MNF (%)	$\frac{PCE}{PCE+NCE}$ (%)
观察组数		12	6
阴性对照组		3.3 ±0.8	54.8 ±2.1
CP 处理组		46.4 ±12.8 ^{*1}	48.8 ±1.0
芝提取物量 (mg/kg)	10	2.9 ±1.0	54.5 ±3.3
	30	3.3 ±1.1	53.3 ±4.6
	50	3.2 ±0.9	52.1 ±2.6
- 线 + 芝提取物量 (mg/kg)	10	31.5 ±6.2 ^{*2}	47.0 ±0.5
	30	37.8 ±9.3 ^{*2}	47.6 ±0.8
	50	24.3 ±3.8 ^{*2}	48.6 ±0.8

* P < 0.01 1) VS 阴性对照组 2) VS CP 处理组

讨 论

云芝多糖在临床和实验中都已证实,对正常的免疫功能有明显的促进作用,特别是对 T 细胞的免疫反应最为明显,可使白细胞升高,并促使白细胞产生 - 干扰素和 - 干扰素,增强网状内皮系统的吞噬功能^(7,8)。虽然芝提取物是以云芝为主要成分的一个复方,其中所含的刺五皮和桃仁等在临床和实践中也被证实具有刺激免疫功能和抗突变的作用,但这一复方制剂是否具有致突变和抗突变性,尚缺乏系统研究。本实验在体内、体外系统实验研究结果表明,所用剂量的芝提取物对外周血淋巴细胞 MN 和小鼠骨髓 PCE 形成及 MNF 均无明显影响,即说明芝提取物无明显的遗传毒性和细胞毒性。另一方面,芝提取物可显著地抑制 CP 和 - 线诱发的 MN 的形成,表明芝提取物具有明显地抗突变作用,并且可引起淋巴细胞转化抑制,提高细胞的增殖活性。

CP 和 - 线是常用的肿瘤治疗手段,但由于其具有骨髓抑制和二次致癌等严重毒副作用,从而限制了它们的疗效。为此,许多学者在寻找有效的防护措施上作了大量研究。从本实验结果看,芝提取物在肿瘤的化学预防和放射线防护上具有一定的应用价值,值得进一步研究。

参考文献

- Martin CM. Somatic mutagenesis and antimutagenesis in aging research, *Mutat Res*, 1996:350;35
- Boone CW, Kelloff GJ, Malone WE, et al. Identification of candidate cancer chemopreventive agents and their evaluation animal model and human clinical trials: a review, *Cancer Res*, 1990:50;2
- Laskin DL, Beavis AJ, Sirak AA, et al. Differentiation of U - 937 histiocytic lymphoma cells towards mature neutrophilic granulocytes by dibutyl cyclic adenosine - 3',5',-monophosphate. *Cancer Res*, 1990:50;2
- Wei H, Tye L, Bresnick E, et al. Inhibitory effect of a pigenin, a plant flavonoid, on epidermal ornithine decarboxylase and skin tumor promotion in mice, *Cancer Res*, 1990:50;499
- 鲁进宇,王汉涛,田野平等.云芝多糖对小鼠免疫功能的影响.中国药理学杂志,1995;30(1):10
- 王素品,贾润英.云芝多糖抗肿瘤的研究.白求恩医科大学学报,1992;8(6):23
- 李晓玉,汪家芳,朱梵梵等.云芝多糖肽的免疫增强作用.中国药理学报,1990;11(6):542
- 巫冠中,杭秉茜,陆伟等.云芝多糖的抗伤害作用.中国药科大学学报,1991;22(5):301
- 薛开先,马国建,王苏等.人淋巴细胞核异常体外测试法.中国药理学报,1992;13(5):301
- 薛开先.体内哺乳动物骨髓细胞微核检测.国家环境保护局化学品测试准则.北京:化学工业出版社,1992:540
- 陈森清,薛开先,马国建等.人胚细胞提取物拮抗环磷酰胺诱发小鼠骨髓微核的研究.癌变·畸变·突变,1994;6(2):20
- 马国建,吴建中,陈森清等.应用微核测试法研究人胚细胞提取物抗 - 线效应.癌变·畸变·突变,1995;7(6):368