

表 1 镉对脑突触小体内<sup>3</sup>H-亮氨酸掺入量的影响及氯丙嗪的干预作用

处理组	n	<sup>3</sup> H-leu 掺入量(cpm/mg 蛋白)
		$\bar{x} \pm s$
空白对照组	5	3818.0 ±260.6
Cd(10μmol)	5	3168.8 ±290.6
Cd(20μmol)	5	1945.2 ±160.4
Cd(50μmol)	5	1938.3 ±104.1
Cd(100μmol)	5	1918.3 ±155.6
Cd(10μmol) + CPZ(2.5mg/ml)	5	4631.4 ±108.8 **
CPZ(2.5mg/ml)	5	3950.1 ±168.3

\* \* 与 Cd(10μmol) 组比较, P &lt; 0.01

## 讨 论

哺乳动物许多组织含有丰富的 CaM, 多数为 μmol 水平, 其中以脑和睾丸中含量最丰富, 约占总蛋白含量的 0.2 - 0.4%。CaM 在脑中的含量为每克组织  $10^{-5}$  mol 左右, 相当于全脑可溶性蛋白含量的 1% 以上。应用免疫细胞化学研究证明各种类型神经元都含有丰富的 CaM, 神经组织中的 CaM 主要定位于突触胞浆、突触囊泡、突触前神经末梢和突触后膜致密区。其中突触后致密区 CaM 活性最高。CaM 在突触的广泛分布和高活性提示它对突触功能有重要调节作用。首先它刺激突触特异蛋白质磷酸化, 尤其是激活 CaM 的磷酸激酶 PK, 突触囊泡中存在依赖  $Ca^{2+}$  - CaM 的 PK 系统, 可被低浓度  $Ca^{2+}$  激活, 一旦激活便触发某些蛋白质磷酸化<sup>(3)</sup>。Alexandra<sup>(4)</sup> 在观察镉对大鼠肝叶部分切除后再生过程的影响时发现, 胸腺激酶作为一种 DNA 生物合成限速酶在镉染毒后受到明显抑制, DNA 生物合成严重受阻, 延长了肝叶再生出现的首峰。Rajanna<sup>(5)</sup> 实验研

究发现镉通过抑制突触小体中 ATP 在线粒体的合成和 ATP 水解反应而干扰细胞能量代谢, 破坏能量依赖的离子主动转运, 从而抑制神经递质的摄取。

本实验从健康小鼠脑匀浆液中提取出突触小体, 与不同浓度 Cd (10μmol、20μmol、50μmol、100μmol) 孵育后以<sup>3</sup>H-亮氨酸为标记物观察 Cd 对脑突触小体蛋白质生物合成的影响, 同时给予 CaM 拮抗剂 CPZ 防护, 观察其对 10μmol Cd 毒性的影响, 结果显示, Cd 与脑突触小体孵育后<sup>3</sup>H-亮氨酸掺入量明显降低 (P < 0.01), Cd 浓度与掺入量具有负相关。在 Cd 10μmol 中同时加入 CPZ (2.5mg/ml) 后,<sup>3</sup>H-亮氨酸掺入蛋白合成有明显增加 (P < 0.01), 单纯 CPZ 对结果无显著影响 (P > 0.05)。提示 Cd 可抑制脑突触小体内蛋白质合成, 此作用可被 CaM 拮抗剂拮抗。CaM 在其中具有重要意义, 可能与激活突触特异性蛋白质磷酸化有关, 有待于进一步实验证明。

## 参考文献

- 1 Dodd PR. A rapid method for preparing synaptosome: comparison with alternative procedures. *Brain Res*, 1981;226:107
- 2 林玲. DGAVP 易化记忆巩固过程与脑内蛋白质合成关系的探讨. *心理学报*, 1986;4:396
- 3 Delorenzo RJ. Calmodulin innurotransmitter released synaptic function. *Fed Proc*, 1982;41:2265
- 4 Alexandra. MT expression during liver regeneration after partial hepatectomy in Cd-pretreated. 1994;68:85
- 5 Rajanna BR. Chronic effect of cadmium on the ATPase and absorption of catecholamine in rat brain synaptosome. *Ecotoxicol Environ Saf*, 1990;20:36 (1999-07-26 收稿;1999-09-01 接受)

## 蔷薇红景天对两种肿瘤生长的抑制作用及其免疫学机制

赵文 蒋东升 王庭欣 马晓彤 秦淑贞 张俊刚 边庆荣

河北省卫生防疫站 保定 071000

**摘要** 采用动物移植性肿瘤实验法观察了蔷薇红景天提取液对 S-180 实体型和 H-22 生长的抑制作用, 并探讨了红景天提取液抑瘤作用的免疫学机制。结果表明, 红景天提取液在 1250 ~ 5000mg/kg.bw 剂量范围内, 能明显地抑制 S-180 在小鼠体内的生长, 抑瘤率高达 63.71%; 在剂量为 1250mg/kg.bw 时, 能一定程度地抑制 H-22 的生长, 但效果可疑, 还需进一步重复试验。红景天提取液在 500 ~ 2000mg/kg.bw 剂量范围内, 能一定程度地增强荷瘤小鼠的细胞免疫和体液免疫功能。

**关键词** 蔷薇红景天; 肿瘤; 免疫功能

蔷薇红景天 (*Rhodiola rosea*) 是景天科红景天属植物, 我国的华北地区有比较丰富的野生资源<sup>(1)</sup>。近年来, 国外有文献报道, 蔷薇红景天对多种肿瘤有抑制作用<sup>(2,3)</sup>, 但国内目前尚未见有关报道。河北省张家口地区的蔷薇红景天含有 17 种氨基酸、7 种维生素和多种微量元素<sup>(4)</sup>, 1991 年国家卫生部已批准其为食品新资源。我们曾经对其的抗突变、抗疲劳、抗缺氧等作用进行过研究<sup>(5)</sup>, 本研究拟以蔷薇红景天根的醇、水混合提取物为受试物, 探讨蔷薇红景天对肉瘤 - 180 (S - 180) 及肝癌实体瘤 (H - 22) 生长的抑制作用, 及其对荷瘤 (H - 22) 小鼠免疫功能的影响, 为进一步开发该新食物资源提供依据。

## 材料与方 法

- 1 实验动物: 昆明种小鼠, 购于中国医学科学院实验动物研究所繁育场, 体重 18 - 22 克。批准号为医动字第 01 - 3001。
- 2 样品: 蔷薇红景天根醇、水混合提取物 (简称红景天提取液) 由张家口长城制药厂提供, 每毫升含干品 1 克。
- 3 实验瘤株: 肉瘤 - 180 (S - 180) 及肝癌实体瘤 (H - 22) 瘤株均购自中国医学科学院药物研究所。
- 4 绵羊红细胞 (SRBC) 采自健康成年绵羊; 豚鼠血清 (补体) 购于北京夏川生物技术有限责任公司。
- 5 试剂: 印度墨汁购于北京化学试剂公司, 批号为 921201; 其它均为实验室分析纯试剂。
- 6 仪器: 756 紫外可见光分光光度计、BTR - 815 生化分析仪均由上海第三分析仪器厂生产。

## 7 方 法

7.1 红景天提取液对肿瘤生长的抑制作用: 采用动物移植性肿瘤实验法

选择 S - 180 和 H - 22 为实验瘤株, 参考徐淑云等提供的方法<sup>(6)</sup>稍作改动进行实验。

动物: 两种瘤株各选取雄性昆明种小鼠 40 只, 体重 18 ~ 22g, 随机分成四组, 每组 10 只。

实验分组: 针对上述瘤株的两个试验均各设三个剂量组, 受试物剂量分别为 1250mg/kg. bw、2500mg/kg. bw、5000mg/kg. bw, 并各设一阴性对照组 (蒸馏水)。

方法: 各选择 3 只腹腔已接种上述瘤株 7 - 10

天的动物抽取腹水, 分别混合后以生理盐水 1 : 3 稀释, 作为瘤细胞悬液, 每只动物右侧腋窝皮下接种 0.2ml, 24 小时后各实验组及对照组动物开始每天定时灌胃, 连续 12 天, 最后颈椎脱臼处死动物, 解剖称取每只动物的瘤体重量, 计算抑瘤率。公式为:

$$\text{抑瘤率}(\%) = \frac{\text{对照组平均瘤重} - \text{实验组平均瘤重}}{\text{对照组平均瘤重}}$$

## 7.2 红景天提取液对荷瘤小鼠免疫功能的影响

选择 H - 22 做为试验瘤株, 瘤细胞悬液的配制同前。

选择雌性昆明种小鼠 80 只, 体重 18 ~ 22g, 随机分为四组, 每组 20 只, 其中包括对照组 (蒸馏水) 和三个样品组, 样品组为剂量 500mg/kg. bw、1000mg/kg. bw、2000mg/kg. bw 的红景天提取液。各组均连续灌胃 7 天, 第 8 天于每只小鼠左侧腋下接种上述瘤细胞悬液 0.2ml, 继续灌胃, 10 天后颈椎脱臼处死动物, 解剖称取每只动物的瘤体重量, 计算抑瘤率, 公式同前。同时, 一半动物进行迟发型变态反应 (足跖增厚法) 和脾脏抗体生成细胞检测 (溶血空斑法) 两项免疫学指标的观察, 另一半进行巨噬细胞吞噬功能的检测 (方法为碳粒廓清试验)。

## 结 果

### 1 红景天提取液对肿瘤生长的抑制作用 (见表 1)

接种了 H - 22/S - 180 瘤株的小鼠经接触不同剂量的红景天提取液 12 天后, 各剂量组的平均瘤重均较对照组明显下降, 并有统计学意义。低剂量的红景天提取液对 H - 22 的抑瘤效果较好, 抑瘤率达 51.25%; 而 S - 180 则对高剂量的红景天提取液较为敏感, 高剂量组抑瘤率达 63.71%, 且两种瘤株其它剂量组的抑瘤率亦均超过 30%, 表明红景天提取液对 H - 22 和 S - 180 的生长均有良好的抑制作用。

### 2 红景天提取液对荷瘤小鼠免疫功能的影响

表 2 结果显示, 荷瘤 (H - 22) 小鼠在接触不同剂量的红景天提取液一定时间后, 三个剂量组的足跖肿胀度均较对照组明显增加 ( $P < 0.05$ ); 低、中剂量组的脾细胞溶血空斑数较对照组明显增加 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), 高剂量组无明显改变; 各剂量组的吞噬指数虽有一定程度的增加, 但无统计学意义。此外, 红景天提取液三个剂量组的平均瘤重均较对照组有所降低, 高剂量组差异显著 ( $P < 0.05$ )。

表 1 红景天提取液对两种实体肿瘤生长的抑制作用

组别	剂量 (mg/ kg. bw)	瘤体重量(g) ( $\bar{x} \pm s$ )		抑瘤率 %	
		H- 22	S- 180	H- 22	S- 180
对照组	0	3.20 $\pm$ 0.68	3.94 $\pm$ 1.47		
低剂量组	1 250	1.56 $\pm$ 0.72 * *	2.24 $\pm$ 1.39 *	51.25	43.15
中剂量组	2 500	2.07 $\pm$ 0.98 *	2.12 $\pm$ 1.36 * *	35.31	46.19
高剂量组	5 000	2.05 $\pm$ 0.96 *	1.43 $\pm$ 1.31 * *	35.94	63.71

与对照组比较 \*  $P < 0.05$  \* \*  $P < 0.01$ 

表 2 红景天提取液对荷瘤小鼠平均瘤重及其免疫功能的影响

组别	剂量 (mg/ kg. bw)	平均瘤重(g)	足跖肿胀度( $\times 10^{-2}$ )	溶血空斑数( $\times 10^3$ )	吞噬指数
		( $\bar{x} \pm s$ )	(mm) ( $\bar{x} \pm s$ )	( $\bar{x} \pm s$ )	( $\bar{x} \pm s$ )
对照组	0	1.85 $\pm$ 0.61	3.75 $\pm$ 1.47	19.95 $\pm$ 1.48	3.93 $\pm$ 0.94
低剂量组	500	1.68 $\pm$ 0.41	5.24 $\pm$ 0.81 *	42.66 $\pm$ 1.48 * *	4.63 $\pm$ 1.01
中剂量组	1 000	1.50 $\pm$ 0.26	5.28 $\pm$ 1.36 *	38.01 $\pm$ 1.78 *	4.50 $\pm$ 1.15
高剂量组	2 000	1.31 $\pm$ 0.20 *	5.24 $\pm$ 1.09 *	19.95 $\pm$ 3.09	4.43 $\pm$ 0.88

与对照组比较 \*  $P < 0.05$  \* \*  $P < 0.01$ 

## 讨 论

选择 S- 180 和 H- 22 两种目前国内常用的体内筛选抗肿瘤药物的瘤株作为本次试验的试验瘤株,观察了红景天提取液对此两种肿瘤生长的影响,并对几项免疫学指标进行了测定,试图从免疫学角度提示红景天提取液的抑瘤机制。

研究结果表明,红景天提取液在 1250 ~ 5000mg/ kg. bw 的剂量范围内对 S- 180 的生长有非常明显的抑制作用,高剂量组的平均抑瘤率达到了 63.71%;而对 H- 22 的生长以低剂量组效果较好,平均抑瘤率达 51.25%,中、高剂量组抑瘤率虽超过 30%,但并不很高,且其重复性不是很好,表 1 中结果显示,红景天提取液在 2000mg/ kg. bw 时的平均瘤重虽比对照组明显降低,而抑瘤率却仅为 29.19%,未超过 30%。显然,红景天提取液对 S- 180 较敏感,而对 H- 22 则有一定的剂量限制,要明确其是否有作用,还需再进行必要的重复试验。此外,红景天提取液三个剂量组的平均足跖肿胀度均较对照组明显增加,脾细胞溶血空斑数低、中剂量组增加明显。说明红景天提取液具有有效的增强荷瘤小鼠机体的细胞免疫和体液免疫的功能。巨噬细胞具有非特异性的吞噬功能,包括对肿瘤细胞的杀伤和溶解作用。5000mg/ kg. bw 的红景天提取液具有增强小

鼠巨噬细胞吞噬作用的功能,而在 500 ~ 2000mg/ kg. bw 剂量范围内对 H- 22 的敏感性可疑,因此对由该肿瘤引起的巨噬细胞功能的低下虽有所改善,却未能得到明显的纠正,有待进一步试验观察。

临床和实验研究表明,许多肿瘤患者均有免疫功能低下,特别是细胞免疫功能低下的表现<sup>(7,8)</sup>,此现象在本研究中也明显的表现出来(正常小鼠的平均足跖肿胀度为 0.14mm,而肿瘤模型小鼠的平均足跖肿胀度则仅为 0.0375mm)说明了肿瘤与免疫的密切关系。本实验证明了蔷薇红景天提取液对移植性小鼠 S- 180 的生长有极为明显的抑制作用,这可能是通过增强机体的免疫功能,使 T 细胞产生某种细胞毒杀伤因子、使分泌抗体的 B 细胞增多并且分泌抗体的量增大,从而控制了肿瘤的生长。此外,NK 细胞是体内一组具有自发性抗肿瘤、抗病毒的效应细胞群,因为本身可直接杀伤肿瘤细胞而成为机体内肿瘤细胞生长初始阶段的第一道防线<sup>(9)</sup>。因此,若要深入探讨红景天提取液抑制肿瘤的免疫学机制,还应在此方面做进一步的研究。

## 参考文献

- 1 周成明,胥云,徐文豪. 红景天研究概况. 时珍国药研究,1991;2(2):85
- 2 Udintsev SN, Shakhov VP. Decrease in the growth rate of Ehrlich's

- tumor and Pliss 's lymphosarcoma with partial hepatectomy. *Vopr Onkol*, 1989;35(9):1072
- 3 Dement 'eva LA, laremenko KV. Effect of a Rhodiola on the tumor process in an experiment. *Vopr Onkol*, 1987;33(7):57
- 4 尹桂山,郭静琴,王桂香,等. 红景天乙醇浸液的营养和延缓衰老作用研究. *营养学报*,1992;14(1):98
- 5 边庆荣,赵文,蒋东升,等. 红景天保健作用研究. *卫生毒理学杂志*,1994;8(3):19
- 6 徐淑云. *药理实验方法学*. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社, 1994:1423
- 7 Kadish AS, et al. Natural cytotoxicity and interferon production in humen cancer: deficient natural killer activity and normal interferon production in patients with advanced disease. *J Immunol*, 1981; 127:1817
- 8 Pross HF, et al. Spontaneous human lymphocyte mediated cytotoxicity against tumour target cells. the effect of malignant disease. *Int J Cancer*, 1976;18:593
- 9 Hanna. The role of natural killer cells in the control tumer growth and metastasis. *Biochem Biophys Acta*, 1985;180:313
- (1999 - 05 - 10 收稿;1999 - 09 - 01 接受)

**癌变 畸变 突变 AIBIAN JIBIAN ·TUBIAN**

第 11 卷第 6 期 总第 57 期

主管单位: 中国科学技术协会 (双月刊) (1989 年创刊)

1999 年 11 月 30 日出版

**编 辑:**《癌变 畸变 突变》编辑部

(上海市翔殷路 932 弄 18 号 107 室)

邮政编码:200433

电话:021 - 25070964,65384450

**出 版:**中国环境诱变剂学会**承办单位:**汕头大学医学院**主 编:**薛寿征**副 主 编:**李怀义(常务) 蒋左庶 薛京伦

余应年 印木泉 黄天华

**编辑部主任:**李怀义**印 刷:**上海长城绘图印刷厂

ISSN 1004 - 616X 国内统一刊号 CN 31 - 1627/ R 国外总发行: 中国国际图书贸易总公司(北京 399 信箱);

国外发行代号: 6364 BM; 国内总发行: 上海市报刊发行局; 国内订阅: 全国各地邮局;

邮局发行代号: 4 - 548; 单价: 4.00 元

国外单价: US \$ 2.41