

去氢骆驼蓬碱体外抗消化道肿瘤活性和对小鼠脾细胞增殖反应的抑制作用

王锦军¹,张秀梅²,罗磊¹ (1.荆楚理工学院药物研究所,湖北 荆门 448000;2.荆门市第二人民医院放射治疗中心,湖北 荆门 448000)

摘要:目的 研究骆驼蓬中代表性的成分去氢骆驼蓬碱体外对抗 7个消化道肿瘤株活性和对小鼠脾细胞增殖反应的抑制作用,为临床上的用药提供理论依据和参考佐证。方法 采用 MTT法测试 7个消化道肿瘤株活性并对量效关系进行了总结;用对小鼠脾细胞增殖反应的抑制作用与临床常见的抗肿瘤药顺铂与羟基喜树碱的作用进行比较。结果 去氢骆驼蓬碱对抗 7个消化道肿瘤株活性明显,其 IC_{50} 值分别为 TE1 3.44、TE13 3.31、BGC823 3.52、HGC27 3.27、AsPCI 3.59、H22 3.33、Colon26 3.79 ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$);对小鼠脾细胞增殖反应的抑制作用较羟基喜树碱与顺铂小。结论 去氢骆驼蓬碱可以应用于消化道肿瘤治疗而且其结构可为抗肿瘤活性化合物设计的模式之一。

关键词:去氢骆驼蓬碱;抗消化道肿瘤活性;小鼠脾细胞增殖反应

中图分类号:R965.1;R979.1 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2008)07-0607-02

骆驼蓬生物碱在临床上主要用于人体消化道肿瘤的治疗^[1-4]。但对于它们中各个生物碱对常见消化道肿瘤株的抑制活性国内外有一些报道^[6-9]。众所周知,抗肿瘤药物往往有抑制人体免疫反应的副作用。以往报道均未系统给予研究,如对食管癌、胰腺癌等未见报道,同时对用小鼠脾细胞增殖反应的抑制作用来反映免疫反应状况的实验也未见报道。本文通过去氢骆驼蓬碱体外抗 7个消化道肿瘤株活性和对小鼠脾细胞增殖反应的抑制作用的研究来为临床上的用药提供理论依据和参考佐证。

1 实验材料、仪器

1.1 骆驼蓬中的有代表性的成分去氢骆驼蓬碱提取自骆驼蓬的种子,其化学结构经 IR、¹H-NMR、¹³C-NMR、EI-MS 的确认而鉴定。临用前用二甲基亚砜溶解。

1.2 试剂和仪器

MTT试剂盒为美国 Sigma 公司产品;SDS 为美国 Biotec 公司产品;胎牛血清为杭州四季青生物工程材料有限公司产品;RPMI1640 和胰蛋白酶为美国 GIBCO 公司产品;顺铂 (DDP)为山东齐鲁制药厂产品;羟基喜树碱 (HCPT)为湖北

黄石飞云制药有限公司产品;96孔培养板为美国 Costar 公司产品;滤器为 Nippon Millipore Ltd 产品;酶标仪为奥地利 Anthos 公司产品;CO₂培养箱为美国 SHELDON 公司产品;倒置相差显微镜为日本 OLYMPUS 产品;净化工作台为苏州安泰空气技术有限公司产品。

1.3 实验用细胞株

实验共用 7个消化系统肿瘤细胞株。TE1 和 TE13 为人食管癌细胞株,BGC823 和 HGC27 为人胃癌细胞株,AsPCI 为人胰腺癌细胞株,H22 为小鼠肝癌细胞株,Colon26 为小鼠结肠癌细胞株。

1.4 实验动物

脾细胞取自昆明种小鼠,6-8 周龄,体重 22-24 g,购自河北医大实验动物中心。

2 实验结果

对肿瘤细胞增殖反应的作用计算抑制率,对脾细胞增殖反应的作用计算刺激指数。结果列于下表 1 中。抑制率 (%) = (对照组 OD 值) / 对照组 OD 值。对小鼠脾细胞的刺激活性计算出刺激指数:刺激指数 = 实验组 OD 值 / 对照组 OD 值。

作者简介:王锦军,男,硕士研究生,高级工程师,副教授

Tel: (0724) 2359029

E-mail: wjinjun40@tom.com

3 实验结论

hamine具有良好的脂溶性,对肿瘤细胞抑制作用强。为此,我们将其进一步稀释,测定了对 BGC823的作用,列于表 1 hamine对不同肿瘤细胞株和小鼠脾细胞增殖反应的作用

表 2. 抑瘤作用的终浓度在 $6.25 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时,抑制率仍可达 40%。hamine对小鼠脾细胞增殖反应具有一定的抑制作用,但随浓度降低抑制作用逐渐消失。

药物	抑制率 /%							增殖指数 /%
	TE1	TE13	BGC823	HCG27	AsPCI	H22	Colon26	Spleen cell
阴性对照	0	0	0	0	0	0	0	0
阳性对照								
DDP	77.2	96.7	92.5	94.1	89.9	96.6	92.0	0.65
HCPT	82.6	89.1	77.8	83.4	64.1	94.6	60.1	0.53
Con A								1.26
LPS								1.29
hamine								
$200 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	93.6	96.7	95.4	97.7	94.2	96.0	93.6	0.78
$100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	94.2	96.5	95.0	97.6	94.4	96.4	92.9	0.88
$50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	94.0	96.2	94.6	97.7	93.7	96.2	92.7	0.91
$25 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	92.2	96.5	94.2	97.0	92.7	96.2	92.2	1.05
$12.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	89.4	88.4	64.5	85.8	65.0	87.8	56.9	1.17

表 2 hamine对 BGC823 细胞株增殖反应的抑制作用

药物	测值 1	测值 2	测值 3	测值 4	均数 ± 标准差	抑制率 /%
阴性对照	0.599	0.604	0.592	0.630	0.607 ± 0.015	0
DDP	0.049	0.046	0.038	0.050	0.045 ± 0.004	92.5
HCPT	0.125	0.133	0.142	0.140	0.135 ± 0.007	77.8
hamine						
$200 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	0.029	0.028	0.029		0.028 ± 0.000	95.4
$100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	0.029	0.031	0.030		0.030 ± 0.001	95.0
$50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	0.030	0.034	0.033		0.033 ± 0.002	94.6
$25 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	0.034	0.038	0.033		0.035 ± 0.002	94.2
$12.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	0.209	0.211	0.226		0.215 ± 0.008	64.5
$6.25 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	0.354	0.355	0.368		0.359 ± 0.006	40.8
$3.13 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	0.436	0.477	0.492		0.468 ± 0.024	22.8

表 3 hamine对不同肿瘤细胞株和小鼠脾细胞增殖反应的作用的 IC_{50} 值

$IC_{50} / \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	TE1	TE13	BGC823	HCG27	AsPCI	H22	Colon26
hamine	3.44	3.31	3.52	3.27	3.59	3.33	3.79

4 讨论

本文首次报道了去氢骆驼蓬碱对体外 7 个消化道肿瘤株的抑制作用和对小鼠脾细胞增殖反应的抑制作用。从数据来看比文献^[2]报道的要小。同时与常见的刀豆蛋白 A 与脂多糖所致的小鼠脾细胞增殖反应的抑制无明显的差别,而比羟基喜树碱与顺铂小,这从另外一个方面说明去氢骆驼蓬碱的毒性要比羟基喜树碱与顺铂低。

参考文献

- [1] SONG Z Y, LIU J R, LU X L, *et al*. Hamine induces apoptosis in human SGC-7901 cells [J]. J Chin Med Mater (中药材) 2006, 29 (6): 571-574.
- [2] TIAN X L, SUN D J, ZHU N S. Studies on the antitumor activity constituents of Xin Jiang Peganum Hamala [J]. J Xin-Jiang Med Univ (新疆医科大学学报), 2003, 26 (2): 113-115.
- [3] CAO J, PAN Q C. The effectiveness of total alkaloids of Peganum Hamala on mice sarcoma reticulated L-II cell ultrastructure [J]. Chin J Cancer (癌症), 1993, 12 (3): 214-216.

- [4] YANG X P, PAN Q C, LI C J *et al*. The antitumor activity and synergistic antitumor activity of total alkaloids of Peganum Harmala [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 1998, 29 (9): 609-611.
- [5] SOBHANI AM, EBRAHIMI SA, MAHMOUDIAN M. An in vitro evaluation of human DNA topoisomerase I inhibition by Peganum hamala L. seeds extract and its beta-carboline alkaloids [J]. J pham pham sci, 2002, 5 (1): 19-23.
- [6] LAMCHOURI F, SETTAF A, CHERRAH Y, *et al*. In vitro cell-toxicity of Peganum hamala alkaloids on cancerous cell-line [J]. Fitoterapia, 2000, 7 (1): 50-54.
- [7] LAMCHOURI F, SETTAF A, CHERRAH Y, *et al*. Antitumor principles from Peganum hamala seeds [J]. The rapie, 1999: 54 (6): 253-256.
- [8] CHEN Q, CHAO R, CHEN H, *et al*. Antitumor and neurotoxic effects of novel hamine derivatives and structure-activity relationship analysis [J]. Int J Cancer, 2005, 114 (5): 675-682.

收稿日期: 2008-02-13