

海生素注射液抗肿瘤作用的实验研究

柳忠旭¹, 战松梅², 姚如永³, 房丽华³, 杨秀⁴, 王春波²

(1. 青岛市崂山区卫生局; 2. 青岛大学; 3. 青岛大学医学院附属医院; 4. 青岛海生肿瘤医院, 青岛 266003)

摘要: 目的: 研究海生素的抗肿瘤效果。方法: 果用小鼠移植性实体瘤 S_{180} 、艾氏腹水瘤 (EAC) 和肝癌实体瘤 (Heps) 模型的抑瘤试验, 尾静脉给予小鼠不同剂量的海生素, 计算抑瘤率和荷瘤小鼠生命延长率。结果: 海生素在 $490 \sim 1000 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量范围内对小鼠 S_{180} 和 Heps 的抑瘤率分别达到 $41.10\% \sim 49.08\%$ 和 $36.29\% \sim 49.19\%$, 对 EAC 小鼠的生命延长率为 $22.93\% \sim 69.98\%$ 。结论: 海生素对荷瘤小鼠具有明显的抑瘤作用, 在有效治疗肿瘤的同时对小鼠体重无明显影响。

关键词: 海生素; 抗肿瘤作用

中图分类号: R282.740.5 R979.1 文献标识码: A 文章编号: 1002-3461(2004)05-0035-03

An experiment study on antitumor effect of Haishengsu injection

LIU Zhong-xu, ZHAN Song-mei, YAO Ru-yong, FANG Li-hua, YANG Xiu, WANG Chun-bo

(Health Bureau of Laoshan District, Qingdao, Qindao 266003, China)

Abstract: **Objective** To investigate the antitumor effect of Haishengsu injection extracted from marine shellfish. **Methods** Transplant tumor models of sarcoma 180 (S_{180}), Ehrlich ascites carcinoma (EAC), and hepatoma (Heps) in mice were established. Different doses of Haishengsu injection were given to the mice and the tumor inhibition rates of Haishengsu injection, life span of the mice were calculated. **Results** The tumor inhibition rates of haishengsu injection ($490 \sim 1000 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, iv) were $41.10\% \sim 49.08\%$ in mice with S_{180} and $36.29\% \sim 49.19\%$ in mice with hepatoma, respectively. The same doses of Haishengsu injection prolonged the life spans of EAC-bearing mice by $22.93\% \sim 69.98\%$. **Conclusion** The haishengsu injection has the antitumor effects on the tumor-bearing mice without evident side effects.

Key words: haishengsu injection; antitumor effect

泥蚶[(*Arca Granosa* Linnaeus)]为软体动物门, 自古就有着营养食用价值,《医林纂要》注:“蚶肉补心血、散瘀血、除烦醒酒、破结消痰”。海生素是历经十几年的研发,从泥蚶中提取出的一种具有抗肿瘤活性的小分子蛋白质和多肽类混合物,提取工艺已申请专利(专利号:200410035824.9)。经体外筛选已显示海生素具有抗肿瘤作用,本文按新药药

理、毒理学研究指导原则,探究海生素对小鼠 S_{180} 实体瘤、肝癌实体瘤 (Heps) 及艾氏腹水瘤 (EAC) 的抑制作用,以便为开发和利用海洋资源提供依据。

1 材料和方法

1.1 样品 海生素注射液由青岛海生肿瘤医院制剂室提供,规格: 0.8 mg/mL (按总

氮计),批号 001016,生理盐水配制所需浓度。环磷酰胺,上海华联制药公司生产,批号 000515。

1.2 瘤株与实验动物 肉瘤 S₁₈₀、肝癌实体瘤(Heps)和艾氏腹水瘤(EAC)均由中科院上海药物研究所肿瘤研究室提供。昆明种小鼠(体重 18~22g,雌雄各半),由江苏省药物研究所实验动物室提供,动物合格证号:苏动环质 97012。

1.3 方法

1.3.1 海生素对小鼠 S₁₈₀ 实体瘤和肝癌实体瘤(Heps)的抑制作用 取带瘤小鼠的实体肿块,无菌条件下制备细胞悬液,浓度为 1×10^7 个/mL。每只小鼠腋窝皮下接种 0.2ml,接种 24h 后将小鼠随机分成 5 组,每组 10 只,给药组按 490,700,1000mg·kg⁻¹ 剂量每日尾静脉给予海生素注射液;对照组注射等量生理盐水,连续 10d;环磷酰胺组按 10mg·kg⁻¹ 剂量每日尾静脉注射一次,共 5 次。各用药组停药 24h 后称重,处死动物并剥离瘤块,称取瘤重,用以下公式计算抑瘤率;

肿瘤抑制率 =

$$\frac{\text{对照组平均瘤重} - \text{给药组平均瘤重}}{\text{对照组平均瘤重}} \times 100\%$$

1.3.2 海生素注射液对 EAC 腹水瘤的抑制作用 无菌条件下取接种后 6~8d 的小鼠腹水,调节细胞浓度为 1×10^7 个/mL,每

只小鼠腹腔接种 0.2mL。24h 后小鼠分组、处理及用药同上。停药后观察并记录动物生存天数和死亡时间,计算每组小鼠生命延长率。

生命延长率 =

$$\frac{\text{给药组平均生存天数} - \text{对照组平均生存天数}}{\text{对照组平均生存天数}} \times 100\%$$

2 结果

2.1 海生素对小鼠 S₁₈₀ 实体瘤和肝癌实体瘤(Heps)的作用 注射海生素后,各小鼠的饮食正常,活动自由,皮毛光滑,结果显示 490 mg·kg⁻¹ 剂量的海生素对小鼠 S₁₈₀ 实体瘤、肝癌实体瘤具有显著的治疗作用,抑瘤率随药物剂量增加而升高,平均抑瘤率分别为 44.66% 和 54.75%。而环磷酰胺用药组小鼠呈萎靡状态,饮食欠佳,皮毛稀疏、干燥、粗乱、蓬松。海生素组小鼠瘤重明显低于空白对照组,体重增加高于环磷酰胺组,各剂量组肿瘤抑制率均高于 30%,见表 1、2。

2.2 海生素对小鼠 EAC 腹水瘤的抗肿瘤作用 尾静脉注射海生素后腹水瘤(EAC)小鼠生活状态明显好转,同对照组小鼠比较各剂量组小鼠活动量增加,食量增大,腹部鼓胀减小,皮毛光滑。结果显示海生素能显著延长腹水瘤(EAC)小鼠的生存天数,见表 3。

表 1 海生素对接种 S₁₈₀ 小鼠的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组 别	体重增加(g)	瘤重(g)	抑瘤率(%)
对照组	7.9±0.8	1.63±0.69	—
海生素低剂量组	5.4±1.3**	0.96±0.48**△	41.10
海生素中剂量组	8.4±1.3**	0.91±0.54**△	44.30
海生素高剂量组	8.9±1.7**	0.83±0.34**△△	49.08
环磷酰胺组	1.8±0.3△△	0.34±0.01△△	67.54

注:** $P < 0.01$ vs 环磷酰胺组;△ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$ vs 对照组

表 2 海生素对接种肝癌实体瘤小鼠的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	体重增加(g)	瘤重(g)	抑瘤率(%)
对照组	5.9±1.1	1.24±0.33	—
海生素低剂量组	3.9±1.0**△△	0.79±0.17**△	36.29**
海生素中剂量组	5.1±1.4**	0.74±0.16**△△	40.32**
海生素高剂量组	6.0±1.6**	0.63±0.10**△△	49.19**
环磷酸胺组	-1.1±0.5△△	0.29±0.01△△	62.90

注:** $P < 0.01$ vs 环磷酸胺组;△ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$ vs 对照组

表 3 海生素对接种 EAC 腹水瘤小鼠的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	体重增加(g)	生存期(d)	生命延长率(%)
对照组	7.6±1.5	11.25±0.50	—
海生素低剂量组	3.9±1.1**△△	13.83±1.60*△	22.93**
海生素中剂量组	4.7±1.6**△△	15.78±1.56*△△	40.27**
海生素高剂量组	7.2±1.4**	19.10±6.81**△△	69.98**
环磷酸胺组	1.6±0.5△△	10.20±1.40	-9.33

注:* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs 环磷酸胺组;△△ $P < 0.01$ vs 对照组

3 讨论

以往进行的体外实验已证实,海生素对培养的人肿瘤细胞具有杀伤作用。本实验采用静脉注射给药,观察海生素对小鼠 S_{180} 实体瘤、EAC 腹水瘤和肝癌实体瘤的抗肿瘤作用。实验结果表明海生素能有效对抗小鼠 S_{180} 实体瘤,海生素各剂量组均无死亡现象,说明海生素在实验所选剂量条件下比较安全。能明显改善小鼠生存质量。实验显示海生素各剂量组小鼠生存天数明显高于空白对照组,对 EAC 腹水瘤小鼠具有延长生存时间的作用,符合新药临床前研究原则要求(>30%)。对移植性肝癌荷瘤小鼠,用海生素后生活质量好转且无一死亡,说明海生素能安全有效地抑制小鼠肝癌实体瘤,小鼠生活状况也优于环磷酸胺组小鼠。综上,海生素是一种较有开发前景的抗肿瘤药物,其抗肿瘤作用的机制尚有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 中国药品监督管理局:新药临床前研究指导原则汇编[M].1993:137
- [2] 徐叔云,卞如濂,陈修.药理学实验方法[M].北京:人民卫生出版社,1994:1233
- [3] 韩锐.抗肿瘤药的筛选方法与策略[J].癌症,1990,9(3):229.
- [4] Corbett TH, Valeriote FA, Baker LH. Is the P388 murine tumor no longer adequate as a drug discovery model? [J]. *Investigational New Drugs*, 1987, 5: 3.
- [5] 苏冬梅,刘晓范,仲军,等.海洋生物提取物 KEMH 对 57 例体外培养人癌细胞的杀伤作用[J].青岛海洋大学学报,1995,25(4):21.
- [6] Abramovici A, Wolmas M. Inbred Strains of Laboratory Animals: Superior to Outbred mice? [J]. *J Natl Cancer Inst*. 1995, 87(12): 933.

(收稿日期:2004-01-14)