

研究简报

文蛤核酸抗癌活性的研究

张新建·邢银萍

(山东省海洋药物科学研究所, 青岛)

利用海产蛤类治疗肿瘤,在我国古代已有记载,但从实验室证实海蛤 *Mercenaria mercenaria* 的抗癌活性还是60年代以后的事¹⁾。据文献介绍,前人所研究的海蛤提取物^[4-7],其主要成份是一类糖蛋白化合物。由于含有致敏源,故临床应用困难。我们考虑,生物体内的蛋白类物质的合成过程,与生物体内的核酸物质有着密切的关系。既然海蛤的糖蛋白类物质被证实有抗癌活性,那么与其密切相关的核酸类物质是否也有相应活性呢?核酸类物质的致敏性极弱,如果有抗癌活性,那就不必担心临床应用会引起过敏反应。以往有关海蛤核酸类物质抗癌活性的报道尚未见到。本文报告文蛤 *Meretrix meretrix* 核酸类物质对动物肿瘤的抑制试验、动物致敏试验以及对荷瘤动物白细胞系统、巨噬细胞系统影响的试验。

一、材料与方 法

1. 材料

试验所用的文蛤核酸样品均为本室参照提取动物核酸的冷酚法^[3]自制的。经检测,样品的嘌呤碱反应、茺糖反应,磷酸反应均为阳性;紫外分光仪测试,260nm 波长处有一主要吸收峰,260nm/280nm 比值>1.9—2。

核酸的提取原料为1984年5月、1985年10月所采集的山东省掖县土山乡附近海滩的活文蛤,平均全蛤每只100—150g,提取部位为软体部和肝脏。

试验用动物肿瘤模型为小白鼠肉瘤(S180)、小白鼠肝癌(Hep A),均为本室接种传代。

2. 方法

(1) 肿瘤模型 选用18—20g体重的昆明种小白鼠20只,于右前肢内侧皮下接种瘤细胞悬液0.2ml/只(瘤细胞悬液>3000万/ml),接种后随机分为给药组和对照组,每组10只。

(2) 给药方法 将文蛤核酸溶于生理盐水中,于接种瘤细胞24h后开始作皮下或腹腔注射,每日一次。连续给药8—10次。对照组给等量生理盐水。

(3) 疗效判断 连续给药8—10次后停药,次日将动物处死,先称体重,后剖出皮下肿瘤,称重。比较给药组与对照组的平均瘤重,计算抑瘤率。

1) 王广生,1979。国外海洋抗肿瘤物质研究概况。海洋药物通讯 1: 19。

收稿日期: 1988年11月7日。

$$\text{抑瘤率} = \frac{C - T}{C} \times 100\%$$

式中, C 为对照组平均瘤重; T 为给药组平均瘤重。

对白细胞系统影响的测定, 按上法接种和给药的动物, 停药后从其尾端取血, 作白细胞计数与分类, 然后处死动物剖出脾脏, 称重。

腹腔巨噬细胞吞噬功能的测定, 按上法接种和给药的动物, 停药后参照文献[2]中的半体内法进行测定。

致敏试验, 取体重为 250—300g 的豚鼠 6 只, 隔日注射文蛤核酸 0.5ml, 连续三次后分为两组, 分别在第一次注射后的 14d 及 21d 腹腔注射文蛤核酸 2ml, 注意观察其反应。

二、结果与讨论

1. 对动物肿瘤的抑制结果。试验表明, 文蛤核酸对动物肿瘤有一定的抑制效果 (表 1), 无论皮下还是腹腔注射均有作用, 用不同批号的样品均可以重复抑制效果, 且有统计学意义。试验中我们还观察到, 给药组动物的体重平均增长均高于对照组, 这说明, 文蛤核酸对动物体质无不良影响。

2. 对荷瘤动物白细胞系统的影响。试验表明, 文蛤核酸对荷瘤动物白细胞系统有一定的促进作用 (表 2)。给药组外周血的白细胞总数和脾重均明显高于对照组。而且, 从

表 1 文蛤核酸对动物肿瘤的抑制作用

Tab. 1 Inhibiting effect of *Meretrix meretrix* nucleic acid on animal cancer

文蛤核酸批号	瘤 株	给药途径/次	剂量 [mg/(只·d)]	体重增长 (给①/对②, g)	瘤重 (给/对, g)	抑瘤率 (%)	统计学 P 值
851024	S180	皮下/8	1.59	+5.46/+5.41	1.30/3.38	62.0	<0.001
851024	S180	皮下/8	1.50	+8.07/+5.41	1.66/2.74	39.4	<0.05
840519	S180	腹腔/10	1.00	+9.81/+7.25	0.54/1.25	56.8	<0.05
840519	HepA	腹腔/10	1.00	+5.95/+5.89	1.34/2.13	37.0	<0.05
851020	S180	皮下/8	1.42	+9.65/+5.41	1.37/3.38	45.6	<0.05
851024	S180	皮下/8	1.50	+7.81/+4.20	1.85/3.03	38.9	<0.05

① 表示给药组平均值, 下同; ② 表示对照组平均值, 下同。

表 2 文蛤核酸对荷瘤动物白细胞系统的影响

Tab. 2 Effect of *Meretrix meretrix* nucleic acid on leukocyte system of animals with cancer

文蛤核酸批号	瘤 株	给药途径/次	剂量 [mg/(只·d)]	体重增长 (给/对, g)	脾重 (给/对, g)	白细胞总数 (给/对)	淋巴细胞百分率 (给/对)
851024	S180	皮下/8	1.59	+5.46/+5.41	0.30/0.26	16 100/8 433①	58.6/47.8
851020	S180	皮下/8	1.42	+9.65/+5.41	0.29/0.26	12 560/8 433①	61.0/47.8②
851024	S180	皮下/8	1.50	+9.73/+7.14	0.30/0.21	15 765/10 188①	
851020	S180	皮下/8	1.10	+9.81/+7.14	0.35/0.21	13 425/10 188②	

① 统计学 P 值 < 0.001; ② P 值 < 0.05。

表 3 文蛤核酸对荷瘤动物腹腔巨噬细胞的影响

Tab. 3 Effect of *Meretrix meretrix* nucleic acid on abdominal cavity of animals with cancer

文蛤核酸批号	瘤株	给药途径/次	剂量 [mg/(只·d)]	吞噬试验	
				百分率 (给/对)	指数 (给/对)
851024	S180	皮下/8	1.59	68/35 ^①	2.75/2.00 ^②
851020	S180	皮下/8	1.42	60/35 ^①	2.38/2.00 ^②
851024	S180	皮下/8	1.50	75/60 ^②	4.01/2.56 ^①

① 统计学 P 值 < 0.001 ; ② P 值 < 0.05 。

外周血象的淋巴细胞百分率的指标上看,也高于对照组。这表明,文蛤核酸对外周血象有一定的调整保护作用。

3. 对荷瘤动物腹腔巨噬细胞功能的影响。试验表明,文蛤核酸对荷瘤动物的腹腔巨噬细胞的功能有明显的促进作用。给药组在吞噬百分率和吞噬指数上均高于对照组(表3)。我们知道,巨噬细胞系统在肿瘤免疫中起着非常重要的作用。它能促进该系统的肿瘤免疫功能的发挥。

4. 致敏性试验结果。在动物致敏后 14d 进行第一批攻击注射,三只豚鼠均无明显反应,无过敏死亡。21d 后进行第二批攻击注射,三只豚鼠同样无明显反应,无过敏死亡发生。这表明,文蛤核酸无过敏源,因而无致敏效应。

三、结 论

综合本试验中的各项试验结果可以看出,文蛤核酸对动物移植性肿瘤初步显示了较好的抑制效果。本试验还表明,文蛤核酸无致敏性,这一点与前人研究的海蛤提取物^[4](蛤素 mercenene)是不同的。文蛤核酸无致敏性,这使其临床应用成为可能。

在试验中,我们还观察到,文蛤核酸对荷瘤动物有促进白细胞系统的作用。这不仅通过给药组与对照组相比,有升高外周血白细胞总数和增加脾脏重量的效应,而且文蛤核酸还能使荷瘤动物外周血的淋巴细胞百分率更接近于正常值^[1]。从文蛤核酸对荷瘤动物巨噬细胞系统的影响也可以看出,它不仅能提高巨噬细胞的吞噬百分率,而且对每个细胞的吞噬能力也有明显的提高。这些结果都表明,文蛤核酸具有促进对肿瘤的免疫作用,因而在与其它化疗药物合用时,有利于减轻化疗的毒副作用。

有人推测,海洋软体动物可能是广泛含有抗癌成分的一个潜在药源。其种类繁多,资源丰富,在筛选海洋抗癌药物中是一个不可忽视的类群。

参 考 文 献

- [1] 施新猷主编,1983。医学动物实验方法。人民卫生出版社,406 页。
- [2] 徐淑云等编,1982。药理学试验方法。人民卫生出版社,936—937 页。

- [3] 商业部脏器生化制药中心站编著, 1981. 动物生化制药学. 人民卫生出版社, 193—194 页.
- [4] Judge, J. W., 1966. Inhibition of effects of leukaemogenic virus in mice by extracts of *Mercenaria*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **123**: 299.
- [5] Li, C. P., E. C. Martino and O. C. Liu, 1968. Antineoplastic activity of clam liver extract. *Nature* **219**: 1163.
- [6] Lippman, M., M. Mathews, and A. Cifonelli, 1971. Complete and reversible inhibition of cell division by Mactron, a non-mammalian heparin. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **12**: 38.
- [7] Schmeer, M. R., 1964. Growth-inhibiting agents from *Mercenaria* extract: Chemical and bio-logical characteristics. *Science* **144**: 413.

STUDIES ON ANTI-CANCER ACTIVITY OF *MERETRIX* *MERETRIX* NUCLEIC ACID

Zhang Xinjian and Xing Jinping

(Shandong Institute of Marine Materia Medica, Qingdao)

ABSTRACT

The present paper discusses the anti-cancer activity of nucleic acid extracted with cold phenic acid from live *Meretrix meretrix* collected from the seashore of the Yexian county in Shandong Province. Animal experiment shows that *Meretrix meretrix* nucleic acid possesses an inhibiting effect on the animal cancer without hypersensitive reaction and a promoting effect on the leukocyte and macrophagocyte systems of the animals with cancer. These characters not only make its clinical use possible, but also help alleviate the untoward reaction of chemotherapeutic drugs.