

雷公藤内酯抗肿瘤作用及对小鼠免疫功能的影响

张章沐 陈正玉 林 晨 (河南省医学科学研究所药理组, 郑州 450052)

提要 雷公藤内酯于 0.2 及 0.25 mg/kg ip 时, 对 L 615 白血病有明显疗效, 不仅可使部份小鼠长期存活, 而且可使长期存活小鼠经数次攻击而不引致白血病。雷公藤内酯对以溶血素反应为指标的体液免疫有明显抑制作用, 对以移植物抗宿主反应及肿瘤相伴免疫为指标的细胞免疫则无明显影响。

关键词 雷公藤内酯; 小鼠 L 615 白血病; 溶血素反应; 移植物抗宿主反应; 肿瘤相伴免疫

民间用昆明山海棠 (*Tripterygium hypoglaucom Hutch*) 治疗肿瘤及风湿样关节炎等。临床证明, 它对风湿样关节炎及全身性红斑狼疮等有一定疗效⁽¹⁾。Kupchan 氏等从台湾省产的同属植物雷公藤 (*Tripterygium wilfordii Hook*) 中分离出雷公藤内酯 (triptolide), 它对 L 1210 和 P 388 白血病瘤株有明显抗肿瘤作用⁽²⁾。从昆明山海棠中亦分离得到雷公藤内酯⁽³⁾。本文报道雷公藤内酯对 L 615 白血病及其它肿瘤的抗肿瘤作用以及对小鼠免疫功能的影响。

方法与结果

雷公藤内酯由中国科学院昆明植物研究所植化室供给, 以少许乙醇溶解后, 用蒸馏水稀释而成所需浓度。

一、抗肿瘤试验 方法根据 1973 年全国抗癌药物合成及筛选会议的规定。移植性肿瘤

有: 小鼠 L 615 白血病、肉瘤 S 37、艾氏腹水癌实体型 (ECS)、肝癌实体型 (HCS)、网织细胞肉瘤 (ASR) 及大鼠 W 256 等。瘤株于常规接种后次日 ip 给药。L 615 及 W 256 均连用 6 d, 其余则连用 10 d。L 615 以存活期延长率, 其余瘤株以瘤重抑制率作为疗效指标。

雷公藤内酯对 L 615 有明显疗效, 于 0.25 mg/kg 时, 小鼠存活期延长率在 140% 以上, 且有部份小鼠存活 1 个月以上。对这些长期存活的小鼠再用 L 615 脾细胞攻击, 每月 1 次,

表 1 雷公藤内酯对 L₆₁₅ 白血病的疗效

ip 剂量 mg/kg × d	鼠 数		体 重 (g)		存活期 (d) ($\bar{x} \pm SE$)	P 值
	始	末	始	末		
—	6	0	22.0	23.0	8.7 ± 0.2	
0.25 × 6	5	3	23.6	23.0	>22.6 ± 4.5	<0.01
—	5	0	21.6	24.0	6.8 ± 0.1	
0.25 × 6	5	2	21.0	23.0	>16.7 ± 5.4	<0.01
—	6	0	21.0	21.2	8.2 ± 0.5	
0.2 × 6	5	1	21.0	20.0	>15.4 ± 4.6	<0.01
—	5	0	18.8	19.0	7.3 ± 0.3	
0.2 × 6	5	1	19.4	19.8	>12.4 ± 2.7	<0.05
—	6	0	19.3	19.4	6.7 ± 0.1	
0.125 × 6	5	0	19.4	19.8	6.9 ± 0.2	>0.05

连续攻击3次,小鼠仍均长期存活在1个月以上;对照组小鼠均于7d内全部死亡。雷公藤内酯0.2 mg/kg对L 615仍有效;0.125 mg/kg时对L 615无效。(表1)

雷公藤内酯对S37、HCS及大鼠W256等亦有一定疗效,0.2 mg/kg对上述肿瘤的抑制率分别为38%,47%及51% ($P < 0.05$),但疗效不稳定,其余2次实验中,它对上述肿瘤的抑制平均在30%以下 ($P > 0.05$)。雷公藤内酯对艾氏腹水癌及网织细胞肉瘤(ASR)等则无明显疗效。

二、雷公藤内酯对免疫功能的影响

1. 对溶血素形成的影响 实验在雄性CFW小鼠上进行。以绵羊红细胞(SRBC)作抗原。给小鼠致敏后2d开始用药,q.d.,每次ip雷公藤内酯0.25,0.2及0.125 mg/kg,连用4d,另有环磷酰胺及生理盐水组作对照。停药后次日抽取心脏血,分离血清,并于56°C水浴中放置30 min,以灭活补体成份。取灭活小鼠血清0.2 ml,用生理盐水成倍稀释,每管内加入1:30 SRBC 0.2 ml(约含SRBC 1.0亿—1.5亿)及1:5豚鼠血清0.2 ml,摇匀,于37°C孵育30 min,观察溶血反应。结果发现对照组的最大溶血稀释度为1:256;雷公藤内酯0.2及0.25 mg/kg组的最大溶血稀释度下降到1:64及1:32;0.125 mg/kg组为1:128。环磷酰胺5及10 mg/kg,亦可使最大溶血稀释度明显下降,干扰素诱导剂乙氨苄酮(tilorone)使之略升高。(表2)

2. 对移植抗宿主反应的影响 实验用CFW(♂)及615小鼠(♀)杂交第一代(F_1)乳鼠⁽⁴⁾。♂性CFW小鼠ip,雷公藤内酯0.25 mg/kg,q.d.,共4次;以不给药的CFW小鼠(♂)及给药鼠作为亲代供脾者,分别给鼠令为10d的 F_1 乳鼠ip接种浓度为 1×10^8 个脾细胞/ml的悬液0.1 ml。于接种后8d活杀乳鼠,称体重及脾重,计算脾指数⁽⁴⁾。在2次实验中,雷公藤内酯组的脾指数均较注脾对照组为低,但差别均不显著。(表3)

表2 雷公藤内酯对溶血素反应的影响(每组6鼠)

药 物	ip 剂 量 (mg/kg × d)	最大溶血 稀 释 度
生理盐水		1:256
雷公藤内酯	0.25 × 4	1:32
雷公藤内酯	0.2 × 4	1:64
雷公藤内酯	0.125 × 4	1:128
生理盐水		1:256
环磷酰胺	10 × 4	1:16
环磷酰胺	5 × 4	1:64
乙氨苄酮	20 × 4	1:512

表3 雷公藤内酯(ip 0.25 mg/kg qd × 4)对移植抗宿主反应的影响

组 别	鼠 数	体 重 (g) ($\bar{x} \pm SE$)	脾 重 (mg) ($\bar{x} \pm SE$)	脾 指 数
正 常	8	8.04 ± 0.74	28.7 ± 7.4	
注脾对照	7	8.96 ± 0.63	45.6 ± 11.3	1.426
雷公藤内酯	7	7.85 ± 0.28	29.5 ± 2.1	1.052*
正 常	6	8.95 ± 0.83	30.1 ± 4.4	
注脾对照	6	8.88 ± 0.89	51.0 ± 7.6	1.707
雷公藤内酯	6	9.81 ± 0.34	51.0 ± 7.9	1.545*

* $P > 0.05$

3. 对小鼠肿瘤相伴免疫的影响 实验用CFW小鼠,瘤株为腹水型肝癌(HCA)及ASR。方法参考文献(5)。先给小鼠尾部sc 1×10^8 瘤细胞/ml的悬液0.05 ml,致敏后2d开始分别ip雷公藤内酯0.25 mg/kg,环磷酰胺及氟脲嘧啶20 mg/kg,q.d.,连用7d。于致敏后10d以同种瘤细胞攻击(即每鼠sc接种 5×10^8 瘤细胞)。于攻击后10d处死小鼠,取瘤称重。结果见表4。

雷公藤内酯组在长瘤小鼠数及瘤重方面均与免疫攻击组(Cs)无差别。环磷酰胺及氟脲嘧啶组则长瘤小鼠数增加,瘤重抑制少,尤以环磷酰胺组明显。

讨 论

国外报道⁽²⁾,雷公藤内酯在体外对KB细

表 4 雷公藤内酯对肿瘤相伴免疫的影响

瘤 株	组 别	ip 剂 量 (mg/kg × d)	攻 击 鼠 数		瘤 重 (mg) ($\bar{x} \pm SE$)	P 值 (与 Cs 比)
			实验数	长瘤数		
HCA	攻击对照 (Co)		10	10	2154 ± 376	>0.5
	免疫攻击 (Cs)		10	7	593 ± 241	
	免疫攻击 + 雷公藤内酯	0.25 × 7	8	7	471 ± 121	
	免疫攻击 + 环磷酰胺	20 × 7	10	10	1617 ± 168	
	免疫攻击 + 氟脲嘧啶	20 × 7	8	8	929 ± 204	
ASR	攻击对照 (Co)		10	10	2128 ± 386	>0.5
	免疫攻击 (Cs)		10	1	53 ± 53	
	免疫攻击 + 雷公藤内酯	0.25 × 7	10	2	198 ± 113	
	免疫攻击 + 环磷酰胺	20 × 7	10	7	871 ± 229	

胞有强大细胞毒作用, 对 L 1210、P 388 白血病及 Lewis 肺癌等亦有明显抗肿瘤作用。我们实验发现, 雷公藤内酯对 L 615 白血病有明显疗效, 不仅可使部份带瘤小鼠长期存活, 而且可使长期存活小鼠经数次攻击而不发病(表现为: 肝、脾不肿大, 生存期在 1 个月以上)。提示雷公藤内酯不仅可治愈部份 L 615 白血病小鼠, 而且可使该小鼠获得主动免疫。

雷公藤内酯对以溶血素反应为指标的体液免疫有明显抑制作用, 0.2 mg/kg 时对溶血素形成的抑制作用与环磷酰胺 5 mg/kg 的作用相似, 而且对 L 615 的无效剂量 (0.125 mg/kg) 仍有一定免疫抑制作用。说明雷公藤内酯不仅是六方藤的抗肿瘤有效成份, 而且亦是其中的免疫抑制成份。雷公藤内酯对移植物抗宿主反应及肿瘤相伴免疫均无明显影响。肿瘤相

伴免疫和移植物抗宿主反应一样, 主要是机体 T-淋巴细胞免疫功能的反应⁽⁶⁾。由此可见, 雷公藤内酯对体液免疫有明显抑制作用, 对细胞免疫则无明显影响, 这是与环磷酰胺不同的, 后者对两种免疫功能均有明显抑制作用。

参 考 文 献

- 1 昆明医学院第一附属医院类风湿研究小组. 中华医学杂志 1976 年 6 月; 56(6):384
- 2 Kupchan SM, Court WA, Dailey RG, Gilmore CT, Bryan RF. *J Am Chem Soc* 1972 Oct 4; 94(20):7194
- 3 云南植物研究所植化室、河南省医学科学研究所药理室. 科学通报 1977 年 10 月; 22(10):458
- 4 河南省医学科学研究所药理药化组、河南医学院化学教研组、云南植物研究所. 科学通报 1978 年 1 月; 33(1):53
- 5 杨金龙、韩家娴、晋 彬. 药学学报 1979 年 1 月; 14(1):12
- 6 Herberman RB. *Adv Cancer Res* 1974; 207

Acta Pharmacologica Sinica 1981 Jun; 2 (2) : 128—131

ANTINEOPLASTIC ACTION OF TRIPTOLIDE AND ITS EFFECT ON THE IMMUNOLOGIC FUNCTIONS IN MICE

ZHANG Tan-mu, CHEN Zheng-yu, LIN Chen

(Department of Pharmacology, Henan Medical Institute, Zhengzhou 450052)

ABSTRACT Triptolide, isolated from *Tripterygium hypoglaucum*, 0.2 and 0.25 mg/kg

injected ip markedly prolonged the survival time of L615-bearing mice, and some mice

survived more than a month. The long survivors were rechallenged with leukemic cells, but no disease was induced thereafter.

The hemolysin test was used to monitor the function of humoral mediated immunity and the graft versus host reaction and tumor-concomitant immunity were used to monitor the function of the cell-mediated immunity.

* * *

Triptolide (0.2 and 0.25 mg/kg ip) had a depressant effect on the humoral mediated immunity and no effect on the cell-mediated immunity.

KEY WORDS triptolide; L615-bearing mice; hemolysin test; graft versus host reaction; tumor-concomitant immunity

* * *