·科研简报·

高聚金葡素的免疫增强及抗肿瘤作用

朱正中

我们从肿瘤患者继发金葡菌引起的败血症后肿瘤“自行消退”的现象中受到启发，筛选高效、低毒的金葡菌变异株研制成高聚金葡素，动物实验证明具有明显的免疫增强及一定的抑瘤作用，现将研究结果报告如下。

材料与方法

一、药物

高聚金葡素由协合高科技开发有限公司研制，沈阳生化制药厂生产，本产品系自一株高聚集价(1∶8 000以上)的金黄色葡萄球菌代谢产物中提取制备，以每 ml 药液含有在规定条件下产生 lμg 纤维蛋白的游离凝固酶为一个活性单位，本品每 ml 含 500 活性单位。

二、实验肿瘤

S180 肉瘤：选用♀性 18～22g 昆明种小鼠进行实验，抽取腹水型肿瘤，计数细胞后稀释至 $5\sim10\times10^5$ 细胞/ml，给每鼠前肢皮下接种 0.2ml，10 天后活杀小鼠取出肿瘤称重比较观察给药组及对照组皮下实体瘤的瘤重。每组实验均重复 3 次，计算平均值。

Lewis 肺癌：选用♀性 18～22g C57BL/6 小鼠进行实验。取小块健康瘤组织称重后，按 1∶20 加入生理盐水，制成匀浆，于小鼠前肢皮下接种 0.2ml，10 天后同上法观查瘤重。

三、免疫指标的测定

1. 自然杀伤细胞(NK 细胞)活性测定：用小鼠进行实验(方法见实用肿瘤杂志，1994，2∶65)。

2. 淋巴细胞转化率测定：以小鼠脾制作细胞悬液(方法见实用肿瘤杂志，1994，2∶66)。

3. 巨噬细胞吞噬功能测定：将 18～22g 健康昆明种小鼠随机分为 3 组，每组 10 只，雌雄各半，每鼠每天肌注给药高剂量组 0.3ml，低剂量组 0.15ml，对照组以注射用水代替药物，连续 7 天。各组小鼠于实验前一天腹腔注射 0.5%水解乳蛋白 1.5ml。24 小时后，每只小鼠腹腔注射 1%鸡红细胞悬液 0.1ml。30 分钟后处死小鼠，往腹腔内注入灭菌生理盐水 2ml 轻揉，吸取腹腔液离心，沉淀涂片染色镜检，计数巨噬细胞吞噬百分率及吞噬指数。

4. 小鼠碳廓清试验：将 18～22g 健康昆明种小鼠随机分为 3 组，每组 10 只，雌雄各半。试验组小鼠肌注高聚金葡素每日一次，每次高剂量组 0.3ml，低剂量组 0.15ml，对照组以注射用水代替药物，连续 7 天。于末次给药 4 小时后，尾静脉注射 1∶5 印度墨汁 0.1ml/10g，于注射后 2 分钟和 20 分钟。从眼眶静脉丛取血 50μl，溶于 3ml 蒸馏水中，在 600nm 波长中测定吸收度，并称其体重和肝脾重量，计算吞噬指数，进行组间 t 测验。

5. 外周血白细胞计数：用体重为 10～18.5 公斤的狗进行实验，皮下注射高聚金葡素 90～170U/kg，于给药前，给药后 4、8、24、48、72、96 及 120 小时后分别采取外周血计数白细胞。

结果

一、对免疫指标的影响

1. 对自然杀伤(NK)细胞活性的影响：在正常小鼠中一次腹腔注射本品 32U 后，2、4、6 天分别检测 NK 活性。结果：一次注射高聚金葡素后 2 天即可见 NK 细胞活性升高，4 天后达高峰，6 天后逐渐恢复至药前水平($P<0.05$)。从荷瘤(S180)小鼠一次皮下给药后的 NK 活性变化可以看出，200～1 000U/鼠可使 NK 细胞活性轻度升高，剂量增至 1 200U～1 500U/鼠时，可明显增强 NK 细胞活性。在荷瘤(Lewis 肺癌及 U14 宫颈癌)小鼠中 32U 每天 1 次，连续 9 天后 NK 细胞活性也显著增加($P<0.05$)。

2. 对淋巴细胞转化率的影响：在正常小鼠中的实验表明，一次注射高聚金葡素 32.5U/鼠可使淋巴细胞转化率轻度升高，给药后 4 天较明显，第 6 天后趋于正常。在荷瘤小鼠中的实验表明，荷瘤小鼠的淋转率较正常小鼠降低，每天腹腔注射 32.5U，连续 9 天也可使淋转率轻度升高。在荷瘤小鼠一次给予大剂量的高聚金葡素后，则可见淋转率有明显升高。

3. 对巨噬细胞吞噬功能的影响：在正常小鼠中的实验表明，高、低剂量试验组与对照组比较，巨噬细胞吞噬率和吞噬指数均显著增加($P<0.01$)，表明本品能显著增强正常小鼠的巨噬细胞吞噬功能。

4. 对碳廓清的影响：在正常小鼠中进行试验，高、

作者单位：110003 沈阳协合集团

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

低二个剂量试验组的吞噬指数与对照组比较均有明显增加($P<0.05$),提示本品能明显增强正常小鼠的吞噬功能。

5. 对升高白细胞的影响:在狗中进行的实验结果表明,给药后 4 小时外周血白细胞即开始升高,于 18～24 小时达到高峰,相当于药前水平的 181%～212%,96～120 小时恢复到药前水平,证明高聚金葡素有明显升高外周血白细胞的作用。

二、对免疫器官重量的影响

在荷瘤小鼠中,每天注射 1 次高聚金葡素,连续 9 天后活杀小鼠取出胸腺及脾称重,从结果可以看出,很小剂量如 3.2～65U/鼠,即可使胸腺和脾的重量较对照组有明显增加($P<0.05$)。

三、高聚金葡素的抗肿瘤作用

1. 对肿瘤细胞生长的抑制作用:自 S_{180} 荷瘤小鼠抽取腹水计数瘤细胞,稀释至预期瘤细胞数,加入不同量的高聚金葡素,混和后立即给每只小鼠皮下接种 0.2ml,10 天后活杀小鼠取出肿瘤称重。对照组以等量的生理盐水代替药物,其它均与实验组相同。结果表明,50U/鼠剂量即对 S_{180} 肿瘤生长有明显抑制作用,与对照组比较平均抑瘤率为 38.3%±20.9%。随着药量的增加抑瘤作用也逐渐增强,在 200～1 500U/鼠剂量范围内高聚金葡素剂量与抑瘤率呈线性相关,($r=0.994$),最高抑瘤率可达 91%。

2. 皮下注射高聚金葡素对 S_{180} 实体肿瘤的治疗作用:小鼠右前肢皮下接种 S_{180} 腹水瘤细胞,24 小时后于左侧皮下注射高聚金葡素,每天 1 次,连续注射 9 天,于 10 天后活杀小鼠取出肿瘤称重,对照组注射生理盐水,结果表明,50,100 及 150U/鼠剂量的高聚金葡素对 S_{180} 的抑瘤率分别为 25%、31%及 40%。

3. 对 Lewis 肺癌的治疗作用:C57BL/6 小鼠皮下接种肿瘤后 24 小时皮下注射高聚金葡素 50、100 及 150U/鼠,每天 1 次连续 9 天,对肿瘤生长也表现轻度的抑制作用。

讨论　细菌性免疫增强剂(一类具有免疫增强作用的微生物及其亚细胞成分的制剂)日益受到人们的重视,如由链球菌制备的 Picibanil(OK423)已在日本上市,其它如 Bestatin,诺卡氏菌细胞壁骨架(N-CWS)等均已进行临床试用。我们在筛选过程中找到一株低毒、高效的金黄色葡萄球菌,并自其代谢产物中提取出一种活性物质高聚金葡素,经辽宁省药物研究所、药检所一般药理、毒理试验,及北京军事医学科学院、中国医学科学院、中国药品生物制品检定所验证具有广泛的药理活性,能显著提高实验动物的免疫功能,修复损伤的组织细胞,对肿瘤细胞的生长也具有一定的直接抑制作用。

(本工作得到吴德政、伍湘瑾同志的协助,特志谢)

(收稿:1995-04-07　　修回:1995-08-04)

《中国肿瘤》征订启事

《中国肿瘤》是公开发行的全国性综合类科技期刊。主要介绍中国肿瘤防治研究方针政策,交流肿瘤防治经验,推广肿瘤防治研究新成果、新技术和新产品,促进我国肿瘤防治事业的发展。适宜于肿瘤防治、研究、教学和临床工作者,以及医药卫生管理人员阅读,是社会各方了解我国肿瘤防治研究工作和动态的重要途径,值得各家图书馆收藏。

主管单位是卫生部,主办单位为全国肿瘤防治研究办公室,编辑部设在浙江省肿瘤医院内。本刊常设栏目:防治研究、会议预告、专题讲座、简报、国外动态、人物·机构等。月刊,16 开本,32 页,每月 5 日出版。单价 1.5 元,全年 18 元。国内统一刊号 CN11-2895/R,国际标准刊号 ISSN1004-0242。邮发代号 32-100,各地邮局均可订阅。邮局脱订的,也可直接汇款至编辑部补订。欢迎广大读者订阅!

编辑部地址:杭州市半山桥广济路 38 号,邮政编码:310022,电话:(0571)8144401-261。若银行信汇,银行:工商行杭州半山办事处,户名:《中国肿瘤》杂志社,帐号:20014414168,请注明购中国肿瘤杂志款。

(C)1994-2024 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net