

口服胸腺素对荷瘤小鼠肿瘤生长的抑制作用

赵芳 孟祥顺 赵岚 高建国
李秀成 郭明珠 倪宏

(第二军医大学放射医学研究室 上海 200433)

摘要 研究了胸腺素对 S_{180} 肉瘤小鼠肿瘤生长的抑制作用。结果证实了口服胸腺素的抗肿瘤治疗作用,未能显示胸腺素有提高放射治疗的效果。但对环磷酰胺的抗肿瘤作用有一定增强,口服制剂与注射制剂有相同的治疗作用,可使肿瘤相对生长速度减慢,肿瘤抑制率增加。但无论口服或注射制剂,量效关系均不十分明显。

关键词 胸腺素, 小鼠 S_{180} 肉瘤, 肿瘤相对生长速度, 肿瘤抑制率, γ 辐照, 环磷酰胺

胸腺素是从动物胸腺组织中提取的一组具有一定生物学活性的多肽类物质。其生物学活性主要表现为:对 T 淋巴细胞的分化、成熟和增殖有一定的促进和调节作用。但因制备工艺的不同,使其生物学活性表现出一定的差异。文献报道了胸腺素能提高机体的免疫功能^[1,2], 对大剂量 γ 射线照射,有一定的抗辐射损伤作用^[3], 也有文献报道其有抗肿瘤生长的作用^[4,5]。

为了推广胸腺素的应用,第二军医大学宝龙药厂,研究了口服胸腺素制剂。作者以前的实验证明,口服胸腺素对免疫功能低下小鼠的特异性体液免疫、细胞免疫及非特异性免疫功能均有一定程度的提高。本文研究了其对荷瘤小鼠肿瘤生长的抑制作用。

1 材料与 方法

1.1 动物

实验小鼠采用昆明种小鼠,购自中科院实验动物中心,体重 18~22 g,雌雄各半。

1.2 药物

口服胸腺素由第二军医大学长征医院制剂室研制,药品为淡黄色晶体,临用时以生理盐水配成需要浓度。注射用小牛胸腺素由大连白玉山制药厂生产,4 mg/支。注射用环磷酰胺,由上海第十二制药厂生产。

1.3 肿瘤模型

S_{180} 肉瘤小鼠由中科院药物研究所提供。将引入的肿瘤小鼠于清洁的条件下饲养一周后,在无菌条件下将肿瘤切下,取新鲜组织切成 1 mm³ 大小的组织块,接种于小鼠右后肢皮下,7 d 左右待瘤体长大后,挑选瘤体为 200~300 mm³ 的荷瘤小鼠,随机分组。

1.4 动物分组

按小鼠体重及肿瘤体积的大小分级后,随机分为 10 组。设空白对照组;单独照射对照组;

收稿日期:初稿 1995-06-30,修改稿 1995-11-30

单独化疗对照组；单独口服胸腺素高、中、低剂量组；单独腹腔注射胸腺素高、低剂量组；照射加口服胸腺素组；化疗加口服胸腺素组。每组 10 只，雌雄各半。

1.5 治疗方案

空白对照组，不作任何处理；照射对照组，小鼠固定于特制盒架内，清醒状态下，对肿瘤局部一次性照射 32 Gy，剂量率为 1Gy/min；化疗对照组，自分组日起，腹腔注射环磷酰胺，80 mg/kg 次，每周二次(周二、五)，共三次。单独口服及单独腹腔注射胸腺素组，剂量分别为 5, 2.5, 1.25 mg/kg 次。自分组日起，连续给药 15 d，1 次/d；照射加口服胸腺素组，及化疗加口服胸腺素组，其照射条件及化疗剂量，与单独照射和单独化疗组相同，分组当天实行照射或化疗，同时口服胸腺素 1.25 mg/kg 次。连续口服 15 d，1 次/d。

1.6 观察指标

自分组处理后，每 2 d 逐一测量每只小鼠肿瘤的最大垂直高度、长、宽直径，按 $V = \text{长} \times \text{宽} \times \text{高} / 2$ 计算肿瘤体积。

1.6.1 肿瘤相对增长速度(V_t/V_0) 即测量时的肿瘤体积(V_t)与处理前原初体积(V_0)的比值。

1.6.2 肿瘤抑制率 (空白对照组肿瘤体积减处理组肿瘤体积)/空白对照组肿瘤体积。

1.6.3 肿瘤生长延迟天数 当肿瘤相对生长速度为一定值时(如肿瘤体积长大到原初体积 10 倍时)，各处理组所需的天数与空白对照组所需天数的差值。

1.7 统计处理

实验重复二次，各处理组均与空白对照组进行组间均数的 t 检验。

2 结 果

2.1 各处理组肿瘤体积的变化

图 1 比较了空白对照组、单独照射组、照射加口服胸腺素组及单独化疗和化疗加口服胸腺素

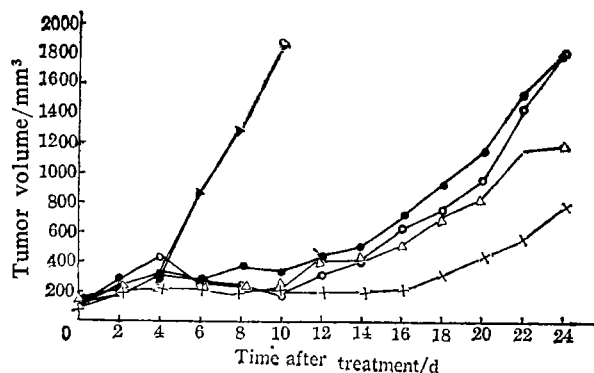


Fig 1. Comparison of tumor volumes among different treatment groups

- (▲) control group
- (○) radiation alone
- (△) chemotherapy alone
- (●) radiation + po. thymosin
- (×) chemotherapy + po. thymosin

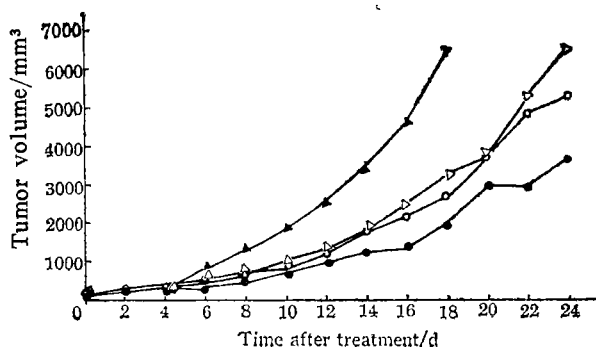


Fig 2. Comparison of tumor volumes among thymosin treatment groups

- (▲) control group
- (○) po. thymosin (5 mg/kg)
- (△) po. thymosin (2.5 mg/kg)
- (●) po. thymosin (1.25 mg/kg)

组的差别。结果表明,自处理后第4d开始,经处理的4组与空白对照组相比,肿瘤体积明显变小,其中以化疗加口服胸腺素组减小的最为明显。图2比较了三个剂量单独口服胸腺素与空白对照组的区别。结果表明,口服胸腺素有阻止肿瘤生长的作用,药后第6d开始与空白对照组相比,肿瘤体积有一定的减小,但剂量效应关系不明显。似乎1.25 mg/kg 剂量组效果较好。

2.2 肿瘤相对增长速度

处理后不同时间各处理组肿瘤相对生长速度(V_t/V_0)的比较如图3。结果表明,与空白对照

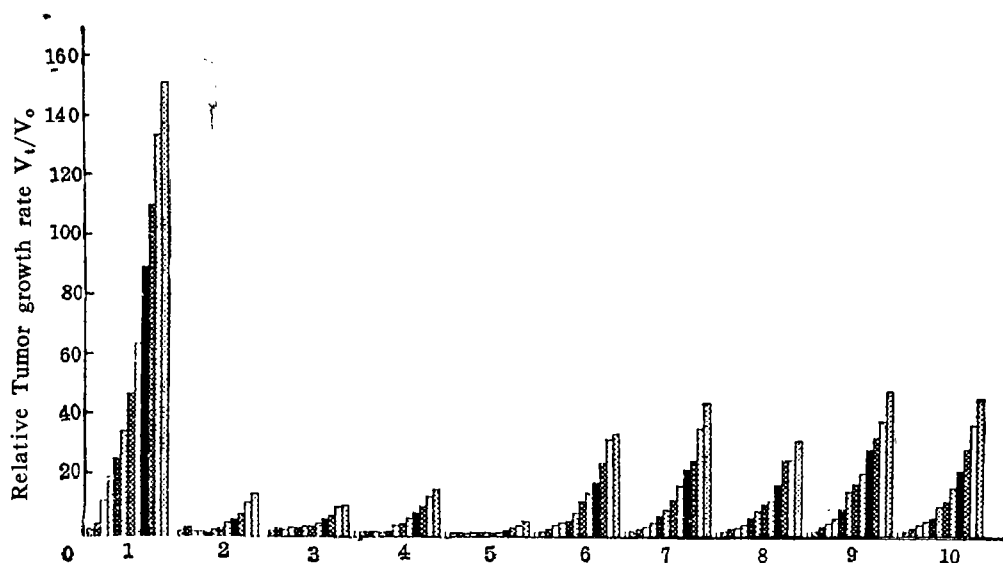


Fig 3. Comparison of relative tumor growth rate

- (1) control group (2) radiation alone (3) chemotherapy alone
(4) radiation+po. thymosin (1.25 mg/kg) (5) chemotherapy+po. thymosin (1.25 mg/kg)
(6) po. thymosin(5 mg/kg) (7) po. thymosin (2.5 mg/kg)
(8) po. thymosin (1.25mg/kg) (9) ip. thymosin (5 mg/kg)
(10) ip. thymosin (1.25 mg/kg)

the bars (on the figure of every group) 1,2,3, to 12 meant 2,4,6 to 24 days after treatment, respectively

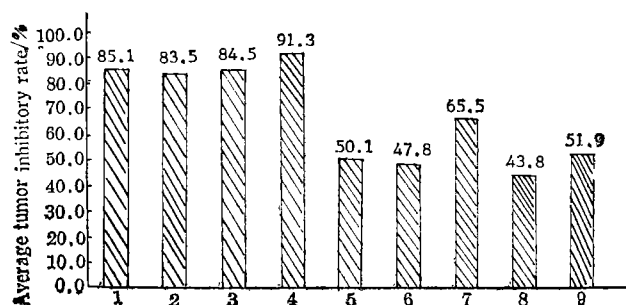


Fig 4. Comparison of tumor inhibitory rate

- (1) radiation alone (2) chemotherapy alone (3) radiation+po. thymosin (1.25 mg/kg)
(4) chemotherapy+po. thymosin (1.25 mg/kg) (5) po. thymosin (5 mg/kg)
(6) po. thymosin (2.5 mg/kg) (7) po. thymosin (1.25 mg/kg)
(8) ip. thymosin(5 mg/kg) (9) ip. thymosin (1.25 mg/kg)

组相比，各处理组肿瘤相对生长速度均呈不同程度的减慢。其中单独放、化疗、放疗加口服胸腺素及化疗加口服胸腺素组，比单独使用胸腺素组的肿瘤相对生长速度减慢明显。以化疗加口服胸腺素组生长速度减慢更明显。单独胸腺素组与空白对照组相比，肿瘤相对生长速度减慢也较显著 ($P<0.05$)。表现出一定的治疗作用。

2.3 肿瘤抑制率

V_t/V_0 比值的变化，仅表明肿瘤相对增长速度的快慢，而肿瘤抑制率的变化，则是各处理组与空白对照组治疗效果的比较。图 4 显示了处理后 6~22 d 各组肿瘤抑制率平均值。结果表明，单独放、化疗，放疗加口服胸腺素及化疗加口服胸腺素组的肿瘤抑制率明显较单独使用胸腺素的高，单独放、化疗两者之间对肿瘤抑制率的影响无区别。单独口服胸腺素有一定的抑制肿瘤生长的作用。肿瘤抑制率可达 40%~60% 左右，腹腔注射给药也有类似结果。

2.4 肿瘤生长延迟

根据肿瘤相对生长速度曲线，可算出各处理组肿瘤长大到原初 体积一定 倍数时， 所需的时间。此值越大，需要的时间越长，表明对肿瘤抑制作用越明显。表 1 显示了空白对照组肿瘤长大到原初体积 10 倍时需 5.4 d，各处理组肿瘤长大到原初体积 10 倍的时间，与空白对照组的差值，则为肿瘤的生长延迟天数。结果表明，各处理组肿瘤体积长大 10 倍所需时间，均有不同程度的延长，肿瘤生长延迟天数，也有一定程度的增加，表现出对肿瘤生长的抑制作用。

Tab 1. Comparison of days of tumor growth delay

Groups	Days of $V_t/V_0 = 10$	Tumor growth delay/d
Control	5.4	0
Radiation alone	21.4	16
Chemotherapy alone	22.66	17.2
Radiation + po. thymosin/1.25 mg kg ⁻¹	20.2	14.8
Chemotherapy + po thymosin/1.25 mg kg ⁻¹	24.0	18.6
po. thymosin/5 mg kg ⁻¹	13.4	8.0
po. thymosin/2.5 mg kg ⁻¹	12.8	7.4
po. thymosin/1.25 mgkg ⁻¹	13.6	8.2
ip. thymosin/5 mg kg)	10.4	5.0
ip. thymosin/1.25mg kg ⁻¹	12.4	7.0

For control $P<0.01$

3 讨 论

实验设计了 10 个组，从肿瘤体积、肿瘤相对生长速度、肿瘤抑制率等几个 方面 比较了各处理组的药效作用。实验设计了单独照射及单独化疗组，表明单独照射和单独使用环磷酰胺对肿瘤治疗有明显效果，在处理后的一个月 内，肿瘤生长速度减慢，肿瘤抑制率增加。本实验中，照射和化疗间的治疗效果，未看出明显差别。照射加用口服胸腺素后，与单独照射相比，疗效无明显差别，提示该品对提高放疗效果不明显。环磷酰胺加用该品后，疗效略有增加，但也未出现两者疗效之和的结果。口服胸腺素或腹腔注射给药，均对肿瘤的生长有一定的抑制作用，提示了该品可试用于临床某些肿瘤的治疗。但高、中、低剂量间，未观察到明显的量效关系。考虑可能与胸腺素制剂为几种大分子成分的混合，且口服给药后在体内吸收、分布和代谢的行为较复杂有关。也可能与该药通过刺激或调节作用，有“饱和”现象等有关，作用机理等仍有待进一步研究。

参 考 文 献

- 1 秦风华, 谢蜀生, 叶建平等. 上海免疫学杂志, 1990, 10(5): 266
- 2 Low T L K et al. Thymus, 1984, 6: 27
- 3 齐子荣, 梁 永, 刘士廉等. 免疫学快报, 1985, 5(3~4): 18
- 4 黄学安, 梁光华, 张玉芬等. 免疫学快报, 1985, 5(5): 6
- 5 日本国特许厅(JP). 公开特许公报(A), 昭 54~117017

INHIBITORY EFFECTS OF THYMOSIN BY ORAL ADMINISTRATION ON MURINE TUMOR

Zhao Fang Meng Xiangshun Zhao Lan Gao Jianguo Li Xiucheng
Guo Mingzhu Ni Hong

(Second Military Medical University, Shanghai 200433)

ABSTRACT The purpose of this study was to evaluate the possibility in the inhibitory effects of thymosin on S_{180} tumor growth in mice. On the basis of the tumor responses the following results were found (1) No improved therapeutic effects were observed when p. o. administration of thymosin was combined with γ -ray irradiation. (2) When it was combined with cyclophosphamide the enhancement of anti-tumor effects was obvious. (3) Comparing p. o. with i. p. administration of thymosin, the same effect of inhibitory tumor growth was observed. (4) When the thymosin at the dose of 1.25~5 mg/kg were administered, the slow down in relative tumor growth rate and increase in tumor inhibition rate were observed, but there was no obvious linear relationship between drug dose and tumor inhibitory response.

KEYWORDS Thymosin, Oral, Administration, S_{180} sarcoma, Relative tumor growth rate, Tumor inhibition rate, γ -irradiation, Cyclophosphamide