

咖啡酸锗对小鼠移植肉瘤 S₁₈₀ 的抑制作用

朱伟¹ 熊汉勇¹ 肖纯² 罗金艳¹

(1 江西中医学院 2004 级硕士研究生 南昌 330006; 2 江西中医学院 南昌 330006)

摘要:目的:观察咖啡酸锗对小鼠移植性肉瘤 S₁₈₀ 的作用。方法:以咖啡酸锗高、中、低 3 个剂量连续给药 10d,以生理盐水组为模型对照组,计算各剂量组对 S₁₈₀ 的抑制率。结果:咖啡酸锗高剂量对 S₁₈₀ 有较好的抑制率,低、中剂量也有一定的抑制作用,且给药前后小鼠体重明显增加。结论:咖啡酸锗对小鼠 S₁₈₀ 有抑制作用,且毒性很小。

关键词:咖啡酸锗;抗肿瘤;S₁₈₀;抑制

Abstract:Objective:To observe the inhibitory effect of germanium caffeic acid on the tumou S₁₈₀ Methods:The germanium caffeic acid was administered constantly for 10d with high,middle ,low does.Result:The group administered high does better inhibitory effect and the group with middle and low had a litter inhibitory effect,Moreover the mice's body weight increased evidencely during adminstering drug.Conclusion: The germanium caffeic acid has a strongly inhibitory effect and low toxicity.

Key words:germanium caffeic acid;anti-tumou,S₁₈₀;inhibitory effect

中图分类号:R 730.263

文献标识码:B

文献编号: 1671-4040(2007)04-0082-02

天然有机锗是许多药用植物的成分之一,人参等药用植物富含有机锗,具有独特的保健功能。自从 1971 年,日本学者浅井一彦合成了羧乙基锗倍半氧化物(GeCH₂CH₂COOH)₂O₃,简称 Ge-132,并证实了其具有抗癌活性^[1-2],从此揭开了研究有机锗化合物,寻找高效、低毒有机锗药物的序幕。我们观察了咖啡酸锗对实验性小鼠移植性肉瘤 S₁₈₀ 的抑制作用,发现咖啡酸锗对移植肉瘤 S₁₈₀ 有较好的抑制作用。

1 材料与方法

1.1 动物及分组 昆明种杂交小鼠 40 只,体重(20± 1.0)g,雄性,由江西中医学院实验动物中心提供。将其随机分为 4 组,每组 10 只,分别为生理盐水组及咖啡酸锗高剂量组、中剂量组、低剂量组。

1.2 药物 咖啡酸锗(germanium caffeic acid)由咖啡酸经一系列化学反应制得,白色结晶状,由江西中医学院有机化学教研室提供,以双蒸馏水配制成所需浓度的溶液,灌胃给药,1 次/d;模型对照组灌胃生理盐水 0.3mL/d,每天 1 次。

1.3 小鼠 S₁₈₀ 肿瘤模型制备 小鼠 S₁₈₀ 瘤株引自杭州药物研究所,由本院病理室定期传代保存,取接种后第 7 天的腹水,以无菌生理盐水按 1:3 稀释,调整细胞数约为 2.5× 10⁹ 个/L,于每只小鼠右肢皮下接种 0.2mL。

1.4 肿瘤抑制试验 从接种第 2 天开始,每天定时分组给药,10d 后处死动物,分离瘤体,称重计算均值,计算肿瘤抑制率。肿瘤抑制率=(对照组平均瘤重-给药组平均瘤重)/对照组平均瘤重× 100%。同时剖取胸腺和脾脏,称其重量,计算脾脏、胸腺指数。脾脏(胸腺)指数=脾脏(胸腺)重量(mg)/体重(g)。

1.5 统计学处理 数据以($\bar{X} \pm S$)表示,用方差分析处理数据。

1.6 疗效评价 按文献^[3]治疗恶性肿瘤药物的疗效评价标准评价:(1)对照组小鼠肿瘤重量均值不得低于 1g;(2)肿瘤抑制率在 30% 以上,与对照组比较有明显差异;(3)给药组动物平均体重下降(与自身对照)不得超过 15%;(4)死亡动物数不超过 20%。

2 结果

咖啡酸锗高剂量对肿瘤有较好的抑制作用,低、中剂量有一定的抑制作用,各组给药后小鼠的体重均增加,结果见表 1。称量各实验组小鼠的胸腺、脾脏,并计算胸腺、脾脏指数

后发现咖啡酸锗各剂量治疗组之间小鼠的胸腺、脾脏指数及与阴性对照 NS 组比较无显著性差异, $P>0.05$,结果见表 2。本实验结果说明咖啡酸锗对小鼠免疫器官没有明显的抑制作用,同时具有较好的抗癌活性。

表 1 咖啡酸锗对荷 S₁₈₀ 小鼠的抑瘤作用 ($\bar{X} \pm S$) g

组别	剂量	动物数	实验前体重	实验后体重	瘤重	抑瘤率(%)
生理盐水组	0.3mL/d	10	20.15± 0.95	27.82± 2.74 [△]	1.43± 0.83	—
咖啡酸锗低剂量组	200μg/(10g·d)	10	21.22± 0.97	26.13± 2.90 [△]	0.78± 0.31*	45.45
咖啡酸锗中剂量组	400μg/(10g·d)	10	20.34± 1.01	26.19± 3.36 [△]	0.71± 0.42*	50.35
咖啡酸锗高剂量组	600μg/(10g·d)	10	20.53± 1.45	30.20± 4.41 [△]	0.63± 0.25**	55.94

注:与 NS 组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与实验前体重比较,[△] $P<0.01$ 。

表 2 咖啡酸锗对荷 S₁₈₀ 小鼠的脾脏、胸腺器官的影响 ($\bar{X} \pm S$)

组别	剂量	动物数	胸腺指数	脾脏指数
生理盐水组	0.3mL/d	10	3.916± 0.748	6.674± 2.658
咖啡酸锗低剂量组	200μg/(10g·d)	10	3.523± 1.377	7.806± 2.841
咖啡酸锗中剂量组	400μg/(10g·d)	10	4.192± 1.151	7.613± 2.641
咖啡酸锗高剂量组	600μg/(10g·d)	10	3.742± 1.047	5.463± 1.982

另外,病理形态光镜观察显示: NS 组瘤细胞生长旺盛、细胞较密集或呈大片状,核分裂数多,浸润较深,至脂肪、肌层、胸骨及食管等处,血管较丰富,坏死范围较小;肝、脾、肾、肾上腺、胃基本正常,心、肺充血,但未见实质细胞损伤;甲基绿一派若宁染色时凋亡细胞较少。咖啡酸锗低、中、高剂量组上述各指标程度较轻,肿瘤出血、坏死明显,且有大量淋巴细胞、巨噬细胞浸润;HE 染色镜下除凝固性坏死外,还可见染色质呈致密块状或颗粒状的凋亡细胞,甲基绿一派若宁染色时凋亡细胞胞核蓝绿色,固缩,细胞浆红染,与周围肿瘤细胞粘着性差,有空晕;心、肾、肾上腺、胃无异常改变,脾脏巨核细胞多见。

3 讨论

介吗川类有机锗化合物具有提高机体免疫力的作用,且对正常细胞没有毒副作用^[4-5],药物质量容易控制,已成为当今新药发展的方向之一。本研究结果表明,咖啡酸锗高剂量对小鼠移植肉瘤 S₁₈₀ 有较好的抑制作用,低、中剂量有一定的抑制作用,且给药后体重明显增加,病理观察无明显病理变化,对小鼠免疫器官没有明显的抑制作用,说明咖啡酸锗有抗小鼠移植肉瘤 S₁₈₀ 作用,且毒性很小。至于其抑制作用机制和其对免疫器官是否有与文献报道的其他有机锗化合物类似的免疫增强作用还有待进一步深入研究。

参考文献

[1]Asai K,Okikawa H. Synthesis of the enantiomer of 4-substituted y-lactones with known absolute configuration[P].1971.Jp 46-27 690
[2]Okikawa H, Kakimoto N.An efficient and stereo specific total

葡萄球菌感染现状及耐药分析

杨峰

(浙江省湖州市织里医院 湖州 313008)

摘要:目的:了解我院常见葡萄球菌感染现状及耐药特点。方法:采用常规方法分离,用 Vitek-32 全自动微生物分析仪进行菌种鉴定及药敏试验。结果:分离到金黄色葡萄球菌 349 株,表皮葡萄球菌 103 株,溶血性葡萄球菌 76 株,其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 239 株(占 68.5%),耐甲氧西林表皮葡萄球菌 83 株(占 80.6%),耐甲氧西林溶血性葡萄球菌 67 株(占 88.2%)。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和溶血性葡萄球菌均呈多重耐药特征,未发现耐万古霉素、替考拉宁的葡萄球菌。结论:我院耐甲氧西林葡萄球菌检出率高,合理使用抗生素,尤其万古霉素的使用,已成为当务之急。

关键词:葡萄球菌;耐药性;现状分析

中图分类号:R 378.11

文献标识码:B

文献编号:1671-4040(2007)04-0083-02

近年来,耐甲氧西林葡萄球菌(MRS)感染率不断上升,是院内感染的重要病原菌之一。由于其能产生特异型青霉素结合蛋白(PBP2a)及大量 β -内酰胺酶,导致对 β -内酰胺类抗生素普遍耐药,已经引起了全球范围内的广泛关注。为了解我院三种常见葡萄球菌感染现状及耐药特点,2004 年 1 月~2005 年 12 月,从我院门诊及住院病人标本中分离到金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、溶血性葡萄球菌共 528 株。现报告如下:

1 材料与方法

1.1 菌株来源 2004 年 1 月~2005 年 12 月从我院门诊及住院病人标本分离到三种常见葡萄球菌 528 株,分别来自痰液(203 株)、血液(126 株)、尿液(86 株)、伤口脓液(82 株)、其他体液(31 株)。其中 402 株来自住院病人,同一病人无重复菌株。

1.2 菌株鉴定 经分离培养后用法国生物梅里埃公司的 ATB-Expression 进行菌种鉴定,鉴定条为 Rapid ID 32 STREP。

1.3 药敏试验 采用法国生物梅里埃公司 ATB-STREP 药敏试条,严格按照操作说明进行操作,对操作进行全程质量控制,金黄色葡萄球菌的质控菌株为 ATCC25923。

2 结果

2.1 常见葡萄球菌菌株分类 528 株葡萄球菌中,金黄色葡萄球菌 349 株,占 66.1%,其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)239 株,占 68.5%;表皮葡萄球菌 103 株,占 19.5%,其中耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)83 株,占 80.6%;溶血性葡萄球菌 76 株,占 14.4%,其中耐甲氧西林溶血性葡萄球菌(MRSH)67 株,占 88.2%。

2.2 药敏试验结果 528 株葡萄球菌对 15 种抗生素的耐药性试验,均未发现对万古霉素、替考拉宁耐药,也未发现中介耐药菌株。MRSE、MRSH 与 MRSA 敏感性相似,均对多种抗生素耐药,对青霉素 G、氨苄西林耐药率达 100%;MRSA、MRSE、MRSH 对头孢唑啉、头孢噻肟耐药率分别为 81.6%、56.6%、53.7%和 62.3%、74.7%、56.7%;对环丙沙星、左氧氟沙星耐药率分别为 63.2%、55.4%、56.7%和 22.6%、21.7%、25.4%;对复方新诺明、利福平耐药率分别为 91.2%、96.4%、85.1%和 29.7%、22.9%、22.4%;对庆大霉素、四环素、红霉素耐药率为 50.7%~87.9%;对呋喃妥因耐药率低于 5.0%。见表 1。

表 1 常见葡萄球菌对十五种抗菌药物的耐药率 %						
抗菌药物	MRSA (n=239)	MSSA (n=110)	MRSE (n=83)	MSSE (n=20)	MRSH (n=67)	MSSH (n=9)
青霉素 G	100.0	95.5	100.0	90.0	100.0	88.9
氨苄西林	100.0	91.8	100.0	95.0	100.0	88.9
苯唑西林	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0
庆大霉素	74.0	44.5	85.5	50.0	61.1	33.3
四环素	66.9	64.5	56.6	35.0	50.7	55.6
红霉素	79.9	70.0	87.9	70.0	83.6	66.7
头孢唑啉	81.6	42.7	56.6	45.0	53.7	33.3
头孢噻肟	62.3	33.6	74.7	25.0	56.7	33.3
环丙沙星	63.2	34.5	55.4	30.0	56.7	44.4
左氧氟沙星	22.6	11.8	21.7	10.0	25.4	22.2
复合新诺明	91.2	10.9	96.4	40.0	85.1	44.4
利福平	29.7	14.5	22.9	15.0	22.4	11.1
呋喃妥因	0.0	0.9	1.2	5.0	0.0	0.0
万古霉素	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
替考拉宁	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

注:MRSA:耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;MSSA:甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌;MRSE:耐甲氧西林表皮葡萄球菌;MSSE:甲氧西林敏感表皮葡萄球菌;MRSH:耐甲氧西林溶血性葡萄球菌;MSSH:甲氧西林敏感溶血性葡萄球菌。

3 讨论

目前 MRS 感染非常普遍,对临床上广泛应用的多种抗生素耐药,造成治疗困难,病死率高。本组资料共检测到 MRS 389 株,占葡萄球菌的 73.7%,其中 MRSA 占 45.3%,MRSE、MRSH 分别为 15.7%、12.7%;MRSA、MRSE、MRSH 检出率则分别为 68.5%、80.6%、88.2%。提示 MRS 检出率在本地区较高,临床上应予以重视。

耐甲氧西林葡萄球菌能产生特异型青霉素结合蛋白及 β -内酰胺酶,导致其与 β -内酰胺类抗生素的亲合力下降,而产生耐药性(MRSA)。PBP2a 由 mecA 基因编码,由转座子携带并整合到葡萄球菌染色体的 mec 部位,每株 MRSA 菌都有 mecA 基因,而敏感株则无。mecA 基因广泛分布于金葡菌和凝固酶阴性葡萄球菌,带有 mecA 基因的菌株对青霉素类、头孢菌素类、单环 β -内酰胺类均呈耐药。由于其所在的转座子带有对其他抗生素的耐药基因,使得 MRSA 可对红霉素、四环素、磺胺类、氨基甙类、氟喹诺酮类同时耐药,但上述抗生素耐药机制不同^{〔1〕}。

本组资料显示,MRSA、MRSE、MRSH 均呈多重耐药特征,对青霉素 G、氨苄西林耐药率达 100%,对头孢唑啉、头孢

~~~~~  
synthesis of protolicheterinic acid[P].1971.JP46~21 855  
[3]周际昌.临床用药丛书·抗癌药物的临床应用[M].北京:化学工业出版社,2001.343  
[4]E Lukevics, L Ignatovich,S Belyakov,et al.Synthesis and molecular structure of phenyl and tolylgermatranes [J].Journal of Organometallic Chemistry,1999:222 ~230,588  
[5]E Lukevics, L.Ignatovich,S.Belyakov,et al.The crystal structure of 2-furylgermatrane [J].Main group metal chemistry,2002:165 ~171, 659  
(收稿日期:2007-01-04)