

文章编号:1673-1689(2005)05-0001-05

海洋真菌多糖 YCP 对荷瘤小鼠的抗肿瘤作用

陈真¹, 郭青龙¹, 钱之玉¹, 高向东², 袁胜涛¹

(1. 中国药科大学药学院, 江苏南京 210009; 2. 中国药科大学生命科学与技术学院, 江苏南京 210009)

摘要: 研究海洋真菌多糖 YCP 对小鼠移植瘤的抑瘤作用和对小鼠免疫功能的影响。采用 ICR 小鼠 S₁₈₀、Heps 移植性肿瘤, C57BL/6 小鼠 Lewis 移植性肿瘤和 BALB/cA 裸小鼠人肺癌 A-549 移植性肿瘤实验方法, 检测受试药物对荷瘤小鼠的抑瘤作用。以荷瘤小鼠的血清半数溶血值(HC₅₀)及吞噬指数 K 及吞噬系数 α 值等为指标, 观察药物对荷瘤小鼠免疫功能的影响。与空白对照组相比, YCP(9, 3 mg/kg)静脉注射(iv)对小鼠移植瘤肝癌实体型(Heps)、肉瘤 180(S₁₈₀)、Lewis 肺癌的肿瘤生长具有明显的抑制作用($P < 0.01$)。YCP(9, 3 mg/kg)可显著提高 S₁₈₀ 荷瘤小鼠的吞噬指数 K 和血清半数溶血值 HC₅₀ ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。YCP 对 ICR 小鼠 S₁₈₀、Heps 移植性肿瘤, C57BL/6 小鼠 Lewis 移植性肿瘤具有明显的抗肿瘤活性, YCP 可显著提高 S₁₈₀ 荷瘤小鼠的免疫功能。

关键词: 海洋真菌多糖; 肉瘤 180; 免疫增强; 裸鼠

中图分类号: R 979.1

文献标识码: A

Study on the Tumor Inhibitory Effect of YCP (a Marine Fungal Polysaccharide)

CHEN Zhen¹, GUO Qing-long¹, QIAN Zhi-yu¹, GAO Xiang-dong², YUAN Sheng-tao¹

(1. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. School of Life Science & Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: In this article, the effect of YCP (a marine fungal polysaccharide) on the tumor inhibition and immunological function was studied. Tumor inhibitory effect of the testing drug was evaluated in the S₁₈₀-bearing and Heps-bearing ICR mice, Lewis-bearing C57BL/6 mice, and A-549-bearing BALB/cA nude mice. The influence of the testing drug on the immunological function in the tumor-bearing mice was detected, with HC₅₀, phagocytic index K, phagocytic coefficient α as the evaluation indexes. The result showed that, compared with the control, YCP (9, 3 mg/kg, iv) could significantly inhibit the growth of S₁₈₀, Heps and Lewis ($P < 0.01$), and increase the phagocytic index K and HC₅₀ in S₁₈₀-bearing mice ($P < 0.01$, $P < 0.05$). In conclusion, YCP showed a great tumor inhibition on the S₁₈₀-bearing and Heps-bearing ICR mice and Lewis-bearing C57BL/6 mice, YCP could also enhance the immunological function of S₁₈₀-bearing mice.

Key words: marine fungal polysaccharide; sarcoma 180; immunological enhancement; nude mice

收稿日期: 2005-03-12; 修回日期: 2005-04-12.

基金项目: 国家 863 计划项目(2001AA624110, 2003AA624110)资助课题.

作者简介: 陈真(1963-), 女, 福建晋江人, 副教授, 生化药理博士研究生.

多糖具有多种生理活性,已成为“糖生物学”时代生命科学的重点研究内容。多糖应用于临床抗肿瘤、抗病毒、抗感染、抗氧化、抗辐射、降血糖、降血脂、保肝等方面都取得了良好疗效。尤其是抗肿瘤方面,多糖作为一种免疫增强剂,在辅助化疗、放疗方面已成为肿瘤治疗的重要组成部分^[1~4]。海洋真菌 YC(*Keissleriella* sp., YC 4108, 代号:YC)是一种新分离得到的海洋真菌。YCP 是 YC 的菌丝体经浸提、纯化得到的多糖,是一种免疫调节剂。作者研究了海洋真菌多糖(YCP)对动物抑瘤作用和对免疫功能的影响,以期海洋真菌多糖(YCP)的研究与开发提供参考。

1 材料及试剂

1.1 药品与试剂

受试药物:海洋真菌多糖(YCP),中国药科大学生物制药学院提供。YCP 由发酵菌丝体经热水提取,Sevag 法去蛋白,乙醇沉淀等步骤处理得到粗品多糖,再经进一步纯化得到海洋真菌多糖 YCP。硫酸蒽酮法测定糖质量分数为 99%。

阳性对照药:天地欣,南京振中生物工程有限公司产品,规格为 1 mg/支,批号为 010719,000203;注射用环磷酰胺:上海华联制药有限公司产品,规格为 200 mg/瓶,批号为 020804;注射用丝裂霉素 C(MMC):协和发酵工业株式会社产品,规格为 10 mg/瓶,批号为 990201。受试药物 YCP 和阳性对照药均于临用前用生理盐水配成所需浓度的溶液。

1.2 实验动物

ICR 小白鼠,18~22 g,雌雄各半,中国药科大学动物室提供。合格证号:SCXK(苏)2002-0011;C57 小鼠,18~22 g,中国科学院上海实验动物中心提供,合格证号:SCXK(沪)2002-0010;BALB/cA 裸小鼠,中国科学院上海药物研究所提供,合格证编号:沪动合证字 122 号。日龄:35~40 d;体重:18~22 g;性别:雌性。饲料:颗粒饲料,由中国药科大学动物室供给;饲养条件:空调房间,温度 18~24℃,相对湿度 70%。

1.3 瘤株来源

S₁₈₀、Heps 由江苏省肿瘤药物研究所提供,Lewis 由中国科学院上海细胞所提供。

1.4 仪器

YJ-875 型医用净化工作台:苏州净化设备厂产品;WJ-12C 型 CO₂ 培养箱:日本 HIRASAWA 公司产品;XSZ-2 型倒置显微镜:重庆光学仪器厂产

品;TG-729B 型电光分析天平:上海天平仪器厂产品;普通离心机:北京医用离心机厂产品。

2 实验方法

2.1 YCP iv 对小鼠移植瘤 S₁₈₀ 的抑制作用

取上述规格 ICR 小鼠 60 只,按移植性肿瘤研究法^[5]接种 S₁₈₀ 实体型(在无菌操作下取瘤块,称重,用玻璃组织匀浆器研磨,磨匀后放入无菌容器内,加生理盐水稀释成 1:3 的细胞悬液,容器置冰块上,用空针抽吸,每次抽吸前将细胞混匀,每只小鼠右前肢腋窝皮下接种 0.2 mL),接种后 24 h 称鼠重,并随机分为 6 组,空白对照组与天地欣(5 mg/kg)组、环磷酰胺(20 mg/kg)组分别为阴、阳性对照组,YCP 组设高、中、低 3 个剂量组(9, 3, 1 mg/kg)。接种 24 h 后给药,iv 给药,每 2 天一次,共给药 4 次,于停药后第 2 天处死荷瘤小鼠,称重,并分离瘤块称重,3 批实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行统计学处理(*t* 检验)分析组间差异。

2.2 YCP iv 对小鼠移植瘤 Heps 的抑制作用

取上述规格小鼠 60 只,按移植性肿瘤研究法^[5]接种 Heps 实体型(在无菌操作下取瘤块,称重,用玻璃组织匀浆器研磨,磨匀后放入无菌容器内,加生理盐水稀释成 1:3 的细胞悬液,容器置冰块上,用空针抽吸,每次抽吸前将细胞混匀,每只小鼠右前肢腋窝皮下接种 0.2 mL),接种后 24 h 称鼠重,并随机分为 6 组,空白对照组与天地欣(5 mg/kg)组、环磷酰胺(20 mg/kg)组分别为阴、阳性对照组,YCP 组设高、中、低 3 个剂量组(9, 3, 1 mg/kg)。接种 24 h 后给药,iv 给药,每 2 天一次,共给药 4 次,于停药后第 2 天处死荷瘤小鼠称重,并分离瘤块称重,3 批实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行统计学处理(*t* 检验)分析组间差异。

2.3 YCP iv 对小鼠移植瘤 Lewis 的抑制作用

取上述规格 C57BL/6 小鼠 50 只,按移植性肿瘤研究法^[5]接种 Lewis 实体型(在无菌操作下取瘤块,称重,用玻璃组织匀浆器研磨,磨匀后放入无菌容器内,加生理盐水稀释成 1:3 的细胞悬液,容器置冰块上,用空针抽吸,每次抽吸前将细胞混匀,每只小鼠右前肢腋窝皮下接种 0.2 mL),接种后 24 h 称鼠重,并随机分为 5 组,空白对照组与天地欣(5 mg/kg)组分别为阴、阳性对照组,YCP 组设高、中、低三个剂量组(9, 3, 1 mg/kg)。接种 24 h 后给药,iv 给药,隔日一次,共给药 4 次,于停药后第 2 天处死荷瘤小鼠称重,并分离瘤块称重,3 批实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行统计学处理(*t* 检验)分析组间差异。

2.4 YCP iv 治疗给药对 S₁₈₀ 荷瘤小鼠网状内皮系统(RES)吞噬功能的影响

取上述规格 ICR 小鼠 50 只,按移植性肿瘤研究法^[5]接种 S₁₈₀,接种后 24 h 称鼠重,按体重随机分为 5 组,每组 10 只.设对照组(0.9 % NS,0.2 mL/10g),天地欣组(5 mg/kg),给药组 YCP 高、中、低剂量组(9,3,1 mg/kg).接种 24 h 后给药,iv 给药,每 2 天一次,共给药 4 次,于末次 iv 给药后 24 h,尾静脉注射印度墨水(1 : 3 稀释)0.05 mL/10g,于注入墨水后 1 min 及 5 min 时用量采血管从小鼠眼眶后静脉丛取血 20 μ L,立刻吹入质量分数 0.1 % Na₂CO₃ 溶液 2 mL 中,于 680 nm 处比色,于 5 min 采血后立即处死小鼠,并取肝、脾称合重,按下式计算吞噬指数 K 及吞噬系数 α 值.实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行统计学处理(t 检验)分析组间差异.

2.5 YCP iv 对 S₁₈₀ 荷瘤小鼠体液免疫功能的影响

取上述规格小鼠 60 只,称鼠重,并随机分为 6 组,每组 10 只,雌雄各半,实验设:正常对照组,S₁₈₀ 荷瘤组,YCP 设高、中、低(9,3,1 mg/kg,iv)3 个剂量组,天地欣组(5 mg/kg,iv).iv 给药,每 3 天一次,共给药 5 次,于给药第 6 天除正常对照组外,其余各组按移植性肿瘤研究法^[5]接种 S₁₈₀ 实体瘤,并于给药第 9 天开始各组小鼠腹腔注入绵羊红细胞 0.5 mL/只(2.5%)进行初次免疫,末次给药 24 h 后测定并计算半数溶血值 HC₅₀,实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行组间 t 检验,比较差异的显著性.

2.6 YCP iv 对人肺癌 A-549 裸小鼠移植瘤的抑制作用

取 BALB/cA 裸小鼠 36 只,在无菌条件下,按移植性肿瘤研究法^[5]接种人肺癌 A-549 裸小鼠移植瘤于裸小鼠右侧腋窝皮下.裸小鼠移植瘤用游标卡尺测量移植瘤直径,待肿瘤生长至 100 ~ 500 mm³后将动物随机分组.使用测量瘤径的方法,动态观察被试物抗肿瘤的效应.肿瘤直径的测量次数为每周 3 次,每次测量时同时称鼠重.实验设:空白对照组(NS),YCP 设高、中、低(9,3,1mg/kg,iv)3 个剂量组,注射用丝裂霉素 C(MMC)(5 mg/kg,iv).空白对照组 12 只,各给药组 6 只.实验组每周 iv 给药 5 次,阳性对照组每周静脉给药 1 次,阴性对照组同时给等量生理盐水.肿瘤体积(Tumor Volume,用 V_T 表示)的计算公式为:

$$V_T = 1/2 \times a \times b^2$$
其中 a 、 b 分别表示长宽.根据测量的结果计算出相对肿瘤体积(Relative Tumor Volume,RTV,用

V_{RT}),计算公式为: $V_{RT} = V_t/V_0$.其中 V_0 为分笼给药时(即 d_0)测量所得肿瘤体积, V_t 为每一次测量时的肿瘤体积.抗肿瘤活性的评价指标为相对肿瘤增殖率(T/C),计算公式如下:

$$T/C = \frac{T_{RTV}}{C_{RTV}} \times 100\%$$

T_{RTV} :治疗组 RTV ; C_{RTV} :阴性对照组 RTV.

3 实验结果

3.1 YCP iv 对小鼠移植瘤 S₁₈₀ 的抑制作用

表 1 结果表明,与生理盐水对照组相比,YCP (9, 3 mg/kg)组、天地欣组及 Cy 组皆有显著抑制 S₁₈₀ 的肿瘤生长作用,其中 YCP 组与天地欣组对小鼠体重增长无明显影响,而 Cy 组有显著的抑制小鼠体重增长作用.实验重复 3 次,结果相近.

表 1 YCP iv 对小鼠移植瘤 S180 的抑制作用($\bar{X} \pm SD$)($n = 30$)

Tab. 1 The effect of YCP on the transplant tumor model of S₁₈₀ in mice by the iv route($(\bar{X} \pm SD)$)($n=30$)

组别	剂量/ (mg/kg)	小鼠体重/g		瘤重/ g	抑瘤 率/%
		给药前	给药后		
空白对照		19.78 $\pm$ 1.20	26.90 $\pm$ 2.43	1.54 $\pm$ 0.62	0.00
YCP	9	19.77 $\pm$ 1.38	27.27 $\pm$ 1.86	0.88 $\pm$ 0.45**	43.00
	3	19.83 $\pm$ 1.34	27.30 $\pm$ 2.16	1.03 $\pm$ 0.35**	32.97
	1	19.93 $\pm$ 1.41	27.38 $\pm$ 2.41	1.27 $\pm$ 0.51	17.41
天地欣	5	19.80 $\pm$ 1.30	27.17 $\pm$ 2.03	0.97 $\pm$ 0.37**	37.05
Cy	20	19.83 $\pm$ 1.34	22.80 $\pm$ 1.40**	0.51 $\pm$ 0.16**	66.80

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 与空白组比较

3.2 YCP iv 对小鼠移植瘤 Heps 的抑制作用

表 2 结果表明,与生理盐水对照组相比,YCP (9, 3 mg/kg)组、天地欣组及 Cy 组皆有显著抑制 Heps 的肿瘤生长作用,其中 YCP 组与天地欣组对小鼠体重增长无明显影响,而 Cy 组有显著的抑制小鼠体重增长作用.实验重复 3 次,结果相近.

3.3 YCP iv 对小鼠移植瘤 Lewis 的抑制作用

表 3 结果表明,与生理盐水对照组相比,YCP (9, 3 mg/kg)组、天地欣组皆有显著抑制 Lewis 的肿瘤生长作用,其中 YCP 组与天地欣组对小鼠体重增长无明显影响.实验重复 3 次,结果相近.

3.4 YCP iv 治疗给药对 S₁₈₀ 荷瘤小鼠网状内皮系统(RES)吞噬功能的影响

表 4 结果表明:与空白对照组相比,天地欣(5

mg/kg)、YCP (9,3 mg/kg) 可显著提高小鼠的免疫吞噬指数 k ($P<0.01, P<0.05$).

表 2 YCP iv 对小鼠移植瘤 Heps 的抑制作用 ($\bar{X}\pm SD$) ($n=30$)

Tab.2 The effect of YCP on the transplant tumor model of Heps in mice by the iv route ($\bar{X}\pm SD$) ($n=30$)

组别	剂量/ (mg/kg)	小鼠体重/g		瘤重/ g	抑瘤 率/%
		给药前	给药后		
空白对照		19.71±1.25	27.73±2.06	1.72±0.35	0.00
YCP	9	19.47±1.16	27.10±1.77	0.98±0.37**	42.81
	3	19.55±1.43	27.79±1.90	1.09±0.33**	36.49
	1	19.49±1.11	27.68±1.65	1.34±0.46**	22.47
天地欣	5	19.57±1.21	27.26±1.46	1.10±0.43**	36.12
Cy	20	19.35±1.17	23.00±1.30**	0.56±0.17**	67.46

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ 与空白组比较

表 3 YCP iv 对小鼠移植瘤 Lewis 的抑制作用 ($\bar{X}\pm SD$) ($n=30$)

Tab.3 The effect of YCP on the transplant tumor model of Lewis in mice by the iv route ($\bar{X}\pm SD$) ($n=30$)

组别	剂量/ (mg/kg)	小鼠体重/g		瘤重/ g	抑瘤 率/%
		给药前	给药后		
空白对照		19.77±1.22	26.49±2.64	1.96±0.40	0.00
YCP	9	19.65±1.19	26.63±2.47	1.12±0.55**	43.02
	3	19.52±1.21	26.32±2.42	1.31±0.49**	33.39
	1	19.52±1.11	26.74±2.43	1.52±0.45**	22.55
天地欣	5	19.90±1.18	26.94±2.20	1.30±0.48**	34.03

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ 与空白组比较

表 4 YCP iv 治疗给药对 S180 荷瘤小鼠网状内皮系统 (RES) 吞噬功能的影响 ($\bar{X}\pm SD$) ($n=10$)

Tab.4 The effect of YCP on the phagocytic function of RES of the S₁₈₀ bearing mice by the iv route ($\bar{X}\pm SD$) ($n=10$)

组别	剂量/ (mg/kg)	吞噬指数 k / $\times 10^{-2}$	吞噬系数 α / $\times 10^{-1}$
空白对照组		4.52±2.64	5.12±0.74
YCP	9	9.26±3.53**	5.45±0.84
	3	8.32±4.02*	5.93±1.75
	1	7.12±3.04	5.18±0.93
天地欣组	5	10.14±.263**	5.19±0.92

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ 与空白组比较

3.5 YCP iv 对 S₁₈₀ 荷瘤小鼠体液免疫功能的影响

表 5 结果表明,与正常对照组相比,S₁₈₀ 荷瘤组的血清半数溶血值有明显抑制作用 ($P<0.01$). 与 S₁₈₀ 荷瘤组相比,YCP(9,3 mg/kg) 剂量组和天地欣组均可显著提高 S₁₈₀ 荷瘤小鼠的血清半数溶血值 ($P<0.01, P<0.05$).

表 5 YCP iv 对 S₁₈₀ 荷瘤小鼠血清溶血素的影响 ($\bar{X}\pm SD$) ($n=10$)

Tab.5 The effect of YCP on the HC₅₀ of the S₁₈₀ bearing mice by the iv route ($\bar{X}\pm SD$) ($n=10$)

组别	剂量/ (mg/kg)	体重/g		HC ₅₀
		给药前	给药后	
正常对照组		19.70±1.49	29.70±2.87	279.16±31.35 [#]
S ₁₈₀ 荷瘤组		19.80±1.47	32.80±3.71	164.42±60.72**
YCP	9	20.10±1.64	31.20±3.92	242.67±50.36 [#]
	3	20.30±1.42	30.10±4.21	240.31±56.31 [#]
	1	19.50±1.28	30.40±4.13	230.28±81.08
天地欣	5	19.50±1.36	30.00±3.66	228.50±32.39***

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ 与正常对照组比较; [#] $P<0.05$, ^{##} $P<0.01$ 与 S₁₈₀ 荷瘤组比较

3.6 YCP iv 对人肺癌 A-549 裸小鼠移植瘤的抑制作用

YCP 对人肺癌裸小鼠移植瘤 A-549 实验性治疗结果见图 1 和表 6. 实验结果显示, YCP iv 给药 1 mg/kg 剂量时, 对人肺癌 A-549 的最低 T/C 为 75.9%; 3 mg/kg 剂量时, 最低 T/C 为 95.0%; 9 mg/kg 剂量时, 最低 T/C 为 73.6%. YCP iv 给药对人肺癌 A-549 裸小鼠移植瘤无生长抑制作用.

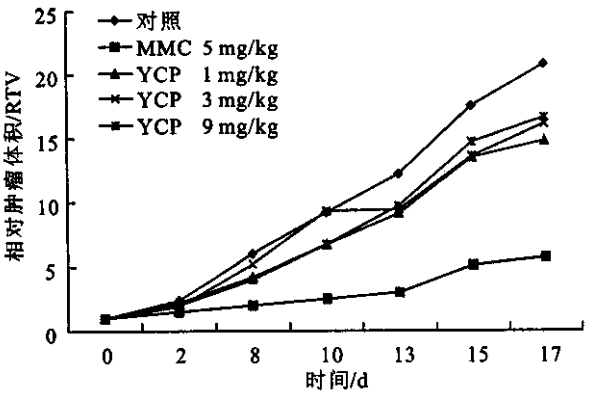


图 1 YCP 对人肺癌 A-549 裸小鼠移植瘤生长抑制作用

Fig.1 The effect of YCP on the transplant tumor model of human lung cancer cell (A549) in nude mice

表 6 YCP 对人肺癌裸小鼠移植瘤 A-549 的实验治疗作用($\bar{X}\pm\text{SD}$)

Tab. 6 The effect of YCP on the transplant tumor model of human lung cancer cell(A-549) in nude mice by the iv route($\bar{X}\pm\text{SD}$)

组别	剂量/ (mg/kg)	给药 方式	动物数/只		体重/g		TV($\bar{x}\pm\text{SD}$)		RTV ($\bar{x}\pm\text{SD}$)	(T/C)/ %	P
			开始	最后	开始	最后	d_0	d_{17}			
NS		iv	12	12	21.8	24.2	385±186	5 929±1 420	22.0±18.1		
MMC	5	iv	6	6	21.9	23.0	405±208	2 786±1 209	6.6±2.4	30.0	<0.05
	1	iv	6	6	21.7	25.2	336±101	5 161±1 897	16.7±7.7	75.9	<0.05
YCP	3	iv	6	6	21.7	26.3	393±154	6 695±1 327	20.9±11.8	95.0	<0.05
	9	iv	6	6	21.9	26.3	489±233	5 926±866	16.2±9.4	73.6	<0.05

4 讨 论

实验结果表明:与荷瘤对照组相比,YCP iv 给药,对小鼠移植瘤肝癌实体型(Heps)、肉瘤 180(S₁₈₀)、Lewis 肺癌的肿瘤生长具有明显的抑制作用($P<0.01$),实验中还发现 YCP 与香菇多糖对小鼠的体重无明显的抑制作用,但环磷酰胺对小鼠体重增长的抑制十分明显($P<0.01$),故可以认为 YCP iv 给药无抑制小鼠体重增长的毒副作用。

YCP iv 给药对 S₁₈₀ 荷瘤小鼠的网状内皮系统(RES)吞噬功能和血清半数溶血值有明显增强作用,具有提高动物机体细胞免疫和体液免疫的功能。

利用先天无胸腺裸小鼠建立的人肺癌 A-549 裸小鼠移植瘤模型,YCP iv 给药对人肺癌 A-549 裸小鼠移植瘤无生长抑制作用。

由于 YCP iv 给药对小鼠移植瘤肝癌实体型(Heps)、肉瘤 180(S₁₈₀)、Lewis 肺癌的肿瘤生长具

有明显的抑制作用($P<0.01$),仅对裸小鼠移植瘤模型无效。因为裸小鼠先天性无胸腺,缺少 T 细胞,T 细胞功能明显丧失,由此可推测与裸小鼠 T 细胞介导的免疫功能缺失相关。

文献表明^[6~10],真菌多糖具有免疫调节和抗肿瘤作用。免疫调节是大多数活性多糖的共性,也是它们发挥抗肿瘤作用的基础。真菌多糖并不能直接杀死肿瘤细胞,但却可以刺激机体免疫能力,从而达到抑制肿瘤细胞增生的目的。已开发的香菇多糖(Lentinan)就是一种免疫调节剂,能增强宿主免疫功能,对原发性肿瘤具有明显的抑制作用,临床主要用于肿瘤治疗。

海洋真菌多糖(YCP)是用现代工艺手段从海洋真菌中提取的全新多糖类化合物,可提高动物机体细胞免疫和体液免疫的功能,又有抗肿瘤活性高和毒副作用低的优点,有关 YCP 抗肿瘤作用机理正在进一步研究中,YCP 有望成为一种高效低毒的抗肿瘤新药。

参考文献:

[1] 姚磊,王静,赵海田. 香菇多糖生物活性研究进展[J]. 中国甜菜糖业,2004,3:27—30.

[2] 赵和平,张心团,马振声,等. 抗肿瘤真菌药物的研究进展(综述)[J]. 安徽农业大学学报,2003,30(4):462—465.

[3] 唐省三,朱晓琴. 复合真菌多糖的抗肿瘤及免疫增强作用初探[J]. 基础医学与临床,2004,24(5):599—600.

[4] K. Noel Masihi, Katja Madaj, Henny Hintelmann, *et al.* Down-regulation of tumor necrosis factor- α , moderate reduction of interleukin-1 β , but not interleukin-6 or interleukin-10, by glucan immunomodulators curdlan sulfate and lentinan [J]. *Int J Immunopharmac*,1997,19(9/10):463—468.

[5] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法(第三版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2002,1758.

[6] 李师鹏,安利国. 真菌多糖免疫活性的研究进展[J]. 菌物系统,2001,20(4):581—587.

[7] 陈丽芳,吴文光,陈国锐. 真菌多糖的抗肿瘤作用探讨[J]. 海峡药学,2002,14(2):58—59.

[8] 王健,龚兴国. 多糖的抗肿瘤及免疫调节研究进展[J]. 中国生化药物杂志,2001,22(1):52—54.

[9] Ryoi Tamura, Kyoko Tanebe, Chiemi Kawanishi, *et al.* Effects of lentinan on abnormal ingestive behaviors induced by tumor necrosis factor[J]. *Physiology & Behavior*, 1997,61(3):399—410.

[10] Fumihiko Takatsuki, Rieko Namiki, Tomoko Kikuchi, *et al.* Lentinan augments skin reaction induced by bradykinin: its correlation with vascular dilatation and hemorrhage responses and antitumor activities[J]. *Int J Immunopharmac*,1995,17(6):465—474.

(责任编辑:朱 明)