

抗瘤 I 号胶囊抗肿瘤作用的体内实验研究

吕立华¹, 彭艳梅², 张玉碧³ (1. 湖南邵阳医学专科学校教研室, 湖南 邵阳 422000; 2. 湖南中医药研究所, 长沙 410014; 3. 湖南邵阳中心医院肿瘤科, 湖南 邵阳 422000)

摘要:目的 通过体内实验探讨抗瘤 I 号胶囊的抗肿瘤作用。方法 抗瘤 I 号胶囊对小鼠宫颈癌 (U14)、小鼠肝癌 (H22) 生长的抑制作用。采用常规无菌接种, 接种后按体重随机分为 6 组。接种 24 h 后给药, 末次给药 24 h 后颈椎脱臼法处死小鼠, 称记体重, 剥离瘤块并称重。计算各组动物试验前后体重及瘤重平均值, 求其抑瘤率。瘤重抑制率 = (对照组平均瘤重 - 给药组平均瘤重) / 对照组平均瘤重 × 100%。抗瘤 I 号胶囊对小鼠前胃癌 FC 肿瘤生长的抑制作用: 剥离 FC 荷瘤小鼠皮下瘤块, 称重, 用生理盐水 1:1 制成匀浆, 于纯系 615 小鼠右腋皮下注射 0.2 mL 含 1×10^5 个癌细胞, 其它方法同前。结果 抗瘤 I 号胶囊能明显抑制小鼠肿瘤 U14、H22 和 FC 的生长; 与环磷酰胺合用对小鼠 U14 肿瘤的治疗有明显的增效作用; 能明显提高环磷酰胺中毒小鼠的白细胞、淋巴细胞和骨髓有核细胞数量。结论 抗瘤 I 号胶囊具有一定的抗肿瘤效果。

关键词: 抗瘤 I 号胶囊; 小鼠宫颈癌; 小鼠肝癌; 小鼠前胃癌

中图分类号: R979.1 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2008)06-0499-03

Experimental Study on Anti-tumor Activity of the Anti-lump I Capsule

Lü Lì-huá¹, PENG Yan-mei², ZHANG Yu-bi³ (1. The Drug Department of Shaoyang Medical College, Shaoyang 422000, China; 2. Hunan Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410014, China; 3. The Shaoyang Center Hospital in Hunan, Shaoyang 422000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To discuss the anti-tumor activity of anti-lump I capsule through *in vivo* experiment. **METHODS** First, the inhibitory action of the anti-lump I capsule on the mouse cervical carcinoma (U14) and the mouse hepatoma (H22) was studied. The mice were treated by the conventional aseptic vaccination and then divided into 6 groups according to the body weight. After 24 hours the mice were administered with anti-lump I capsule. After 24 hours from the last administration, the mice were executed by cervical vertebra dislocation and weighed. They were weighed again after stripping the tumor. The suppression rate was calculated through the mean values of the body and lump weight of each group animals: suppression rate = (average lump weight of control group - average lump weight of treated group) / average lump weight of control group × 100%. Second, the inhibitory action of the anti-lump I capsule on the mouse forestomach carcinoma (FC) was also studied. The hypodermic lump of FC Holland lump mouse was striped, weighed and homogenated with physiological saline. The pure line 615 mice' right ampits were treated by hypodermic injection with 0.2 mL homogenate containing 1×10^5 cancer cells. Other methods were carried out as the above mention. **RESULTS** The anti-lump I capsule can obviously suppress the growth of mouse tumor U14, H22 and FC. The synergistic effect on the mouse U14 tumor with the endoxan was existed. The anti-lump I capsule could obviously enhance the number of white blood cell, the lymphocyte and the marrow nucleated cell of poisoned mice educed by endoxan. **CONCLUSION** The anti-lump I capsule has the certain anti-tumor activity.

KEY WORDS: anti-lump I capsule; mouse cervical carcinoma; mouse hepatoma; mouse forestomach carcinoma

抗瘤 I 号胶囊是邵阳中心医院研制的抗肿瘤中药新药。由黄芪、人参、浙贝母、山慈姑、僵蚕、乳香、没药、蜈蚣、全蝎、夏枯草、甘草十一味中药经水提取而得的制剂。日服 1 剂, 1 个疗程 30 d。每剂方药含生药 60 g, 经提取制成 1 号胶囊 6 粒。临床预试治疗: 乳腺癌、子宫颈癌、肺癌、消化道肿瘤等能改善晚期癌症病人的生存质量, 如增加食欲、减轻癌症疼痛等, 延长病人的生存期。笔者从体内抑瘤、增效、减毒方面对该药进行了体内实验研究。

1 实验材料

1.1 动物

昆明种小鼠、615 小鼠, 体重 18 ~ 22 g, 雌雄兼用, 中国中医研究院动物中心提供。

1.2 瘤株

小鼠宫颈癌 (U14)、小鼠肝癌 (H22)、小鼠前胃癌 (FC) 均由湖南中医药研究所传代保株。

1.3 药物

抗瘤 I 号胶囊, 剂量以每公斤体重相当原生药重计算, 由邵阳中心医院研制 (湘卫制字 Z04050132)。复方天仙胶囊提取物每日每人 4.5 g (0.25 g 的胶囊 6 ~ 18 粒 · d⁻¹) 吉林通化白山制药厂生产。环磷酰胺, 上海第十二制药厂生

产。盐酸左旋咪唑,上海延安制药厂生产。醋酸氢化泼尼松,浙江仙居制药厂生产。

2 实验方法和结果

2.1 抗瘤 I 号胶囊对小鼠宫颈癌 (U14)生长的抑制作用^[1]

常规无菌接种,抽取腹水型 U14 瘤株小鼠的腹水,用生理盐水稀释,镜下计数并调节癌细胞浓度,每只小鼠接种癌细胞液 0.2 mL 含 2×10^6 个癌细胞,注射于右腋皮下。接种后按体重随机分为 6 组,各组剂量是:对照组服等体积蒸馏水,复方天仙胶囊组 $20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体重,环磷酰胺组 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体重,抗瘤 I 号胶囊大剂量组 $30 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体重(相当临床剂量 3 倍),中剂量组 $10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体重(相当临床用量),小剂量组 $5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体重(相当 1/2 临床量)。接种 24 h 后给药,除环磷酰胺组腹腔注射外其余各组均灌胃给药,每日 1 次,连续 14 d。末次给药 24 h 后颈椎脱臼法处死小鼠,称记体重,剥离瘤块并称重。计算各组动物试验前后体重及表 1 抗瘤 I 号胶囊对 U14 瘤株生长的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Effect of the anti-lump I capsule on the growth of U14 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	剂量 / $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	动物数	动物体重 /g		瘤重 /g	抑制率 /%
			始	末		
对照组		20	21.02 \pm 1.67	34.24 \pm 3.61	3.40 \pm 0.90	
环磷酰胺	0.01	10	21.15 \pm 1.31	30.99 \pm 4.55	1.77 \pm 1.01	47.94 ¹⁾
天仙胶囊	20	10	21.45 \pm 1.33	35.41 \pm 5.78	2.72 \pm 1.32	20.00
抗瘤 I 号	30	10	20.91 \pm 1.45	32.31 \pm 5.24	2.39 \pm 1.50	29.70
抗瘤 I 号	10	10	21.20 \pm 1.32	34.23 \pm 3.73	2.09 \pm 0.91	38.53 ¹⁾
抗瘤 I 号	5	10	21.35 \pm 1.40	34.34 \pm 4.11	2.56 \pm 1.20	24.70

注:与对照组比较,¹⁾ $P < 0.01$

Note: Compared with control group,¹⁾ $P < 0.01$

表 2 抗瘤 I 号胶囊对 H22 瘤株生长的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Effect of the anti-lump I capsule on the growth of H22 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	剂量 / $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	动物数	动物体重 /g		瘤重 /g	抑制率 /%
			始	末		
对照组		20	20.41 \pm 1.19	28.48 \pm 3.09	1.36 \pm 0.63	
环磷酰胺	0.01	10	20.56 \pm 1.32	26.80 \pm 2.89	0.66 \pm 0.66	51.47
天仙胶囊	20	10	20.51 \pm 1.27	29.04 \pm 2.61	0.90 \pm 0.60	33.82
抗瘤 I 号	30	10	20.50 \pm 1.18	28.19 \pm 3.18	0.71 \pm 0.40	47.79 ¹⁾
抗瘤 I 号	10	10	20.50 \pm 1.18	29.26 \pm 2.68	0.66 \pm 0.27	51.47 ¹⁾
抗瘤 I 号	5	10	20.34 \pm 1.20	28.00 \pm 3.40	1.06 \pm 0.54	22.06

注:与对照组比较,¹⁾ $P < 0.01$

Note: Compared with control group,¹⁾ $P < 0.01$

表 3 抗瘤 I 号胶囊对 FC 肿瘤生长的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Effect of the anti-lump I capsule on the growth of FC ($\bar{x} \pm s$)

组 别	剂量 / $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	动物数	动物体重 /g		瘤重 /g	抑制率 /%
			始	末		
对照组		20	20.38 \pm 3.13	28.48 \pm 2.50	4.68 \pm 1.08	
环磷酰胺	0.01	10	19.89 \pm 2.80	26.05 \pm 3.88	2.22 \pm 1.82	52.56 ²⁾
天仙胶囊	20	10	19.80 \pm 2.68	27.71 \pm 3.66	3.19 \pm 0.71	31.83
抗瘤 I 号	30	10	20.02 \pm 3.22	28.93 \pm 3.71	4.04 \pm 1.07	35.04
抗瘤 I 号	10	10	19.78 \pm 2.98	27.65 \pm 4.14	2.80 \pm 1.24	40.18 ¹⁾
抗瘤 I 号	5	10	19.91 \pm 3.10	27.82 \pm 2.88	3.10 \pm 1.20	33.76

注:与对照组比较,¹⁾ $P < 0.01$,²⁾ $P < 0.001$

Note: Compared with control group,¹⁾ $P < 0.01$,²⁾ $P < 0.001$

瘤重平均值,求其抑瘤率,进行 t 检验。重复试验 3 次。瘤重抑制率 = (对照组平均瘤重 - 给药组平均瘤重) / 给药组抗均瘤重 $\times 100\%$, 3 次试验结果一致,抗瘤 I 号胶囊的临床有效量 $10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组小鼠宫颈癌生长的抑制率达 38.70%,与对照组比较有显著性差异 $P < 0.01$ 。见表 1。

2.2 抗瘤 I 号胶囊对小鼠肝癌 (H22) 肿瘤生长的抑制作用^[2]

方法同“2.1”, 3 次试验结果相似,抗瘤 I 号胶囊 $10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $30 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 均能明显抑制 H22 肿瘤生长。见表 2。

2.3 抗瘤 I 号胶囊对小鼠前胃癌 (FC) 肿瘤生长的抑制作用

剥离 FC 荷瘤小鼠皮下瘤块,称重,用生理盐水 1:1 制成匀浆,于纯系 615 小鼠右腋皮下注射 0.2 mL 含 1×10^5 个癌细胞,其他方法同“2.1”。结果表明抗瘤 I 号胶囊临床量对前胃癌肿瘤的生长有明显的抑制作用 $P < 0.001$,抑制率达 40.18%。见表 3。

2.4 抗瘤 I 号胶囊与环磷酰胺合用对 U14 肿瘤生长的影响^[3]

采用腹水癌转实体瘤方法,按常规接种腹水于小鼠右腋下,接种量为 2×10^6 只,接种后将小鼠随机分为 12 组,第 2 天开始给药,腹腔注射环磷酰胺,口服灌胃抗瘤 I 号胶囊水

表 4 抗瘤 I 号胶囊增效作用研究 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Synergism of the anti-lump I capsule($\bar{x} \pm s$)

组 别	动物数	剂量 /g·kg ⁻¹	动物体重 /g		瘤重 /g	抑制率 /%
			实验前	实验后		
对照组	20		20.57 ±1.18	31.98 ±2.57	2.60 ±0.58	
环磷酰胺	10	0.01	20.77 ±1.47	31.39 ±3.60	1.46 ±0.57	43.84 ²⁾
环磷酰胺	10	0.005	20.68 ±1.68	31.51 ±2.47	1.53 ±0.63	41.16 ²⁾
抗大	10	0+30	20.68 ±1.59	33.09 ±2.51	1.94 ±0.95	25.39
抗中	10	0+10	20.34 ±1.31	31.47 ±2.34	1.62 ±1.10	37.89 ¹⁾
抗小	10	0+5	20.42 ±1.42	31.07 ±2.46	2.08 ±1.26	20.16
环大+抗大	10	0.01+30	20.91 ±1.53	30.07 ±2.01	1.84 ±0.88	29.25 ¹⁾
环大+抗中	10	0.01+10	20.89 ±1.46	30.39 ±2.92	0.90 ±0.38	65.26 ²⁾
环大+抗小	10	0.01+5	20.79 ±1.40	30.51 ±1.98	1.23 ±0.55	52.70
环小+抗大	10	0.005+30	20.79 ±1.31	29.68 ±3.32	1.48 ±0.86	43.08 ²⁾
环小+抗中	10	0.005+10	20.81 ±1.41	31.55 ±3.81	1.00 ±0.37	60.01 ²⁾
环小+抗小	10	0.005+5	20.45 ±1.34	30.49 ±3.93	1.16 ±0.86	38.09 ¹⁾

注:与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$

Note: Compared with control group,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$

2.5 抗瘤 I 号胶囊对环磷酰胺中毒小鼠的减毒作用^[4]

对照组不给药也不注射环磷酰胺,抗瘤 I 号大、中、小剂量组分别口服灌胃每公斤体重 30,10,5 g 生药的提取物,连续 7 d,每天 1 次。第 8 天与环磷酰胺组一起腹腔注射环磷酰胺 100 mg·kg⁻¹,24 h 后观察动物的肝肾功能、外周血象、白细胞分类及骨髓造血功能的变化。结果表明环磷酰胺对

表 5 抗瘤 I 号胶囊减毒作用研究 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Attenuation of the anti-lump I capsule($\bar{x} \pm s$)

组 别	动物数	剂量 /g·kg ⁻¹	白细胞 /个·mm ⁻³	淋巴细胞 /个·mm ⁻³	骨髓有核细胞 ×10 ⁴ 股骨
正常对照	11		8 845 ±1 838	6 300 ±1 448	974 ±285
环磷酰胺	11	0.1	2 137 ± 588 ¹⁾	1 082 ± 329 ¹⁾	462 ± 81 ¹⁾
环+抗大	10	30	2 799 ± 771 ²⁾	1 788 ± 515 ³⁾	589 ±132 ²⁾
环+抗中	10	10	2 429 ± 868	1 729 ± 702 ²⁾	545 ±132
环+抗小	10	5	2 219 ± 718	1 531 ± 341 ³⁾	608 ±202

注:与正常对照组比较,¹⁾ $P < 0.001$;与环磷酰胺组比较,²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$

Note: Compared with normal control group,¹⁾ $P < 0.001$; compared with endoxan group,²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$

3 小结

中药复方及其制剂治疗恶性肿瘤多以益气养阴、调补脾肾、清热解毒、软坚散结、活血化瘀为立法,具有多方位、多靶点、不易产生耐药等优势,符合肿瘤多因素、多环节致病的机制^[5]。现代抗癌中药方药的实验研究也证明中药抗肿瘤作用的最重要途径之一,就是干扰肿瘤细胞生物学行为^[5]。抗瘤 I 号胶囊可明显抑制 H22、FC、U14 的生长,相当临床量(10 g·kg⁻¹)的抑制率高于 12 倍临床量和 3 倍临床量,未显示量效关系,结果表明最佳有效量为相当临床量。该药对荷瘤小鼠有明显的化疗增效作用,对环磷酰胺引起的不良反应,如白细胞减少及骨髓抑制有明显的对抗作用。结果表明该药有显著的祛邪作用,可做为祛邪抗癌药进行新药开发研究。

REFERENCES

[1] JING J J, WANG X, LI H J, *et al*. Paul Kang powder anti-tumor

溶液,对照组注射等体积生理盐水,口服等体积自来水。肿瘤评价标准同抗肿瘤实验。结果表明抗瘤 I 号胶囊和环磷酰胺合用,比单独使用抗瘤 I 号胶囊或环磷酰胺,对肿瘤的抑制作用明显提高。表明抗瘤 I 号胶囊对荷瘤小鼠有明显的化疗增效作用。见表 4。

小鼠血象及骨髓造血功能有明显的不良反应,白细胞、淋巴细胞及骨髓有核细胞数明显低于对照组。而此剂量下,肝、肾功能及外周红细胞未见明显改变。抗瘤 I 号胶囊可明显对抗由环磷酰胺引起的白细胞、淋巴细胞及骨髓有核细胞减少,即有一定的提升白细胞、改善骨髓造血机能及提高免疫功能的作用。见表 5。

clinical experimental study [J]. Cancer Res Clin(肿瘤研究与临床),1997,9(4):242-244.

[2] WANG Y Y. Experimental study on the effect and mechanism of suppressing tumors with the alcoholic extract of Donglingcao [D]. Jinan: Shandong Chin Med Univ, 2004.

[3] SUN Z G, WANG J, XU D Y, *et al*. Langdudan decoction dosage-form toxicity and damps the lump effect theexperimental study [J]. China J Cancer Prevent Treat(肿瘤防治杂志),2001,8(3):269-270.

[4] NAN Y Q, LI X L, JING J J, *et al*. Paul the Kang granule resistance tumor medicine synergize reduces thepoisonous function the research [J]. Shanxi Med J(山西医药杂志),2006,135(9),789-791.

[5] ZHANG H F, MA J L, GUO L S, *et al*. The Chinese tradition medicine accent weighs the side to S(180) the Dutch lump mouse anti-tumor experimental study [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med(陕西中医),2005,26(1),85-87.