

薏苡仁油软胶囊对移植于裸鼠的人体前列腺肿瘤 PC-3M 的抑制作用

蔡烈涛¹, 尹蓓珮², 刘畅², 陆宏祺², 李炳生^{2*} (1.浙江康莱特集团有限公司, 杭州 310018; 2.上海医药工业研究院, 上海 200437)

摘要: 目的 研究薏苡仁油软胶囊对移植于裸鼠的人体前列腺肿瘤 PC-3M 的抑制作用。方法 制备移植于裸鼠的人体前列腺肿瘤 PC-3M 模型, 动态观察和测量肿瘤大小及荷瘤鼠体重, 按金氏公式计算肿瘤抑制率及相对肿瘤增长率。结果 单用薏苡仁油软胶囊三个剂量组对移植于裸鼠的人体前列腺肿瘤 PC-3M 抑瘤率分别为 44.50%、40.52%、28.44%, 合并泰素抑瘤率分别为 58.18%、59.36%、54.92%。结论 单用薏苡仁油软胶囊三个剂量组对移植于裸鼠的人体前列腺肿瘤有一定抑制

作者简介: 蔡烈涛, 男, 主管中药师 Tel: (0571)86911888 E-mail: 13018936379@wo.com.cn *通信作者: 李炳生, 男, 研究员 Tel: (021)5514600 E-mail: libs@sipi.com.cn

作用;合并泰素明显具有相加作用。

关键词: 薏苡仁油软胶囊; 裸鼠; 前列腺肿瘤 PC-3M; 金氏公式

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2010)11-1080-04

The Inhibiting Effect of Coix Seed Oil Soft Capsule on Human Prostate Tumor PC-3M Grafted in Nude Mice

CAI Lietao¹, YIN Beipei², LIU Chang², LU Hongqi², LI Bingsheng^{2*} (1. Zhejiang Kanglaite Group Co., Ltd., Hangzhou 310018, China; 2. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the inhibiting effect of coix seed oil soft capsule on human prostate tumor PC-3M grafted in nude mice. **METHODS** Establish the module of human prostate tumor PC-3M grafted in nude mice, dynamically observe and measure the tumor size and body weight of mice bearing tumors. And calculate tumor inhibition rates and relative growth rates with King formula. **RESULTS** The inhibition rates of three dose groups of coix seed oil soft capsule alone were 44.50%, 40.52% and 28.44% respectively, the inhibition rates of chemotherapy (Taxol) combination groups were 58.18%, 59.36% and 54.92% respectively. **CONCLUSION** Coix seed oil soft capsule used alone has certain inhibition effect on human prostate tumor grafted in nude mice. The combination with chemotherapy (Taxol) can obviously get additive effect.

KEY WORDS: coix seed oil soft capsule; nude mice; prostate tumor PC-3M; King formula

薏苡仁油注射液是浙江康莱特药业有限公司李大鹏教授等研制开发的中药二类抗肿瘤新药,它是从禾本科植物薏苡仁中提取天然有效抗癌活性物质薏苡仁油研制而成的新型脂肪乳剂,临床前和临床研究证明其有明显的广谱抗肿瘤作用^[1-2]。薏苡仁油软胶囊是在注射液基础上研发的口服制剂,主要应用于中晚期肺癌的治疗。近年来药效筛选实验显示薏苡仁油软胶囊对前列腺癌具有明显的作用,合并亮丙瑞林也有合并用药效应^[3]。为了进一步确证其作用,笔者进行了薏苡仁油软胶囊单用及合并泰素对移植于裸鼠的人体前列腺肿瘤PC-3M的抑制作用实验。

1 材料

1.1 试验药物

薏苡仁油软胶囊(含薏苡仁油99.5%,维生素E0.5%)(浙江康莱特药业有限公司,批号:20081101,用玉米油稀释后使用);泰素(紫杉醇注射液)(百时美施贵宝公司,批号:7G31047);玉米油(上海融氏企业有限公司);生理盐水。

1.2 实验动物

BALB/C裸鼠(SPF级),上海斯莱克实验动物有限责任公司提供,动物合格证号:SCXK(沪)2007-0005。

1.3 瘤源

人体前列腺肿瘤PC-3M由上海医药工业研究院药理室传代。

2 实验方法

取液氮冻的人体前列腺肿瘤 PC-3M 细胞株,复苏后,置 37℃、5% CO₂ 条件下培养。经传代培

养后,取对数生长期的细胞,用生理盐水制备成(1-2)×10⁷细胞·mL⁻¹浓度的细胞悬液,接种于裸鼠右腋皮下。无菌条件下取体内生长旺盛的人体前列腺肿瘤 PC-3M 第 2 代异种移植模型的肿瘤组织,切割成 1~2 mm³ 大小的均匀小块,用套管针于每只裸小鼠右腋皮下接种一块。待接种肿瘤被触及后,随机分组,按实验设计方案给药,见表 1。

所应用的饲料、垫料、笼具及接触的器械等均应高压消毒后使用,裸鼠置于层流架中饲养,动态观察和测量肿瘤大小及荷瘤鼠体重,每 5 d 用卡尺测量各裸鼠肿瘤的短径(a)及长径(b),按(a²×b)/2 公式计算肿瘤体积。根据测量计算的肿瘤体积计算出相对肿瘤体积(RTV),RTV=V_t/V₀。其中 V₀为随机分组(即 d₀)时的肿瘤体积,V_t为每一次测量(即 d_n)时的肿瘤体积。三周左右处死各组动物,剖取肿瘤称重,按下列公式计算肿瘤抑制率及相对肿瘤增长率。

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%

相对肿瘤增殖率/%=(给药组RTV/对照组RTV)×100%

合并用药的效应根据金氏公式计算Q值:

$$Q = Ea + b / (Ea + Eb - Ea \times Eb)$$

Ea+b为合并用药的抑瘤率,Ea和Eb分别为A药和B药的抑瘤率。如Q值0.85-1.15为相加(+),>1.15为增强(++).

3 实验结果

按照上述实验方法重复二次实验,实验数据见表1和表2。

表 1 薏苡仁油软胶囊及合并泰素对人前列腺癌 PC-3M 异种接种于裸鼠模型的抗肿瘤抑制作用实验(以肿瘤体积增长率统计)
Tab 1 The Inhibiting Effect of coix seed oil Soft Capsule on Human Prostate Tumor PC-3M Grafted in Nude Mice(tumor relative growth rates)

样品组别	剂量	给药方案	动物数 (始/终)/只	肿瘤体积($\bar{x} \pm s$)/cm ³		RTV V_t/V_0	相对肿瘤 增长率/%
				$V_0(d_0)$	$V_t(d_{20})$		
1 薏苡仁油软胶囊	10 mL·kg ⁻¹	口服灌胃 15 d, 1 次·d ⁻¹	6/6	0.089±0.020	0.685±0.12 ²⁾	7.70	51.71
				0.093±0.007	0.614±0.01 ²⁾	6.60	35.43
2 薏苡仁油软胶囊	5 mL·kg ⁻¹	口服灌胃 15 d, 1 次·d ⁻¹	6/6	0.087±0.020	0.752±0.18 ²⁾	8.64	58.03
				0.097±0.007	0.760±0.11 ²⁾	7.84	42.08
3 薏苡仁油软胶囊	2.5 mL·kg ⁻¹	口服灌胃 15 d, 1 次·d ⁻¹	6/6	0.083±0.020	0.820±0.13 ²⁾	9.88	66.35
				0.093±0.010	0.857±0.10 ¹⁾	9.22	49.49
4 薏苡仁油软胶囊+泰素	(10 mL +15 mg)·kg ⁻¹	口服灌胃 15 d, 1 次·d ⁻¹ +静脉给药 3 次, 隔天使用	6/6	0.068±0.010 ¹⁾	0.420±0.07 ²⁾	6.18	41.50
				0.089±0.006	0.455±0.06 ²⁾	5.11	27.43
5 薏苡仁油软胶囊+泰素	(5 mL +15 mg)·kg ⁻¹	口服灌胃 15 d, 1 次·d ⁻¹ +静脉给药 3 次, 隔天使用	6/6	0.089±0.010	0.412±0.05 ²⁾	4.63	31.09
				0.106±0.020	0.512±0.05 ²⁾	4.83	25.93
6 薏苡仁油软胶囊+泰素	(2.5 mL +15 mg)·kg ⁻¹	口服灌胃 15 d, 1 次·d ⁻¹ +静脉给药 3 次, 隔天使用	6/6	0.091±0.010	0.414±0.03 ²⁾	4.55	30.56
				0.094±0.020	0.582±0.05 ²⁾	6.19	33.23
7 薏苡仁油注射液	25 mL·kg ⁻¹	静脉给药 15 d, 1 次·d ⁻¹	6/6	0.083±0.020	0.741±0.11 ²⁾	8.93	59.97
				0.088±0.020	0.683±0.11 ²⁾	7.76	41.65
8 泰素	25 mg·kg ⁻¹	静脉给药 3 次, 隔天使用	6/6	0.087±0.020	0.332±0.04 ²⁾	3.81	25.59
				0.091±0.020	0.288±0.03 ²⁾	3.16	16.96
9 泰素	15 mg·kg ⁻¹	静脉给药 3 次, 隔天使用	6/6	0.087±0.010	0.622±0.07 ²⁾	7.15	48.02
				0.093±0.020	0.570±0.09 ²⁾	6.13	32.90
10 阴性对照 玉米油	10 mL·kg ⁻¹	静脉给药 15 d, 1 次·d ⁻¹	6/6	0.083±0.020	1.270±0.19	15.30	102.75
				0.095±0.020	1.670±0.15	17.58	94.36
11 阴性对照 生理盐水	10 mL·kg ⁻¹	静脉给药 15 d, 1 次·d ⁻¹	6/6	0.088±0.010	1.310±0.11	14.89	
				0.095±0.010	1.770±0.34	18.63	

注：与生理盐水阴性对照组比较，¹⁾P<0.05, ²⁾P<0.01
 Note: Significantly different from control values, ¹⁾P<0.05, ²⁾P<0.01

表 2 薏苡仁油软胶囊及合并泰素对人前列腺癌 PC-3M 异种接种于裸鼠模型的抗肿瘤抑制作用实验(以肿瘤重量抑制率统计)
Tab 2 The Inhibiting Effect of coix seed oil Soft Capsule on Human Prostate Tumor PC-3M Grafted in Nude Mice(inhibition rates with tumor weight)

样品组别	剂量	给药方案	动物数(只) 始/终	二次实验瘤重 ($\bar{x} \pm s$)/g	二次实验 抑瘤率/%	平均抑瘤 率/%
1 薏苡仁油软胶囊	10 mL·kg ⁻¹	口服灌胃 15 d, 1 次·d ⁻¹	6/6	0.818±0.17 ²⁾	43.19	44.50
				0.997±0.17 ²⁾	45.82	
2 薏苡仁油软胶囊	5 mL·kg ⁻¹	口服灌胃 15 d, 1 次·d ⁻¹	6/6	0.852±0.08 ²⁾	40.83	40.52
				1.100±0.09 ²⁾	40.22	
3 薏苡仁油软胶囊	2.5 mL·kg ⁻¹	口服灌胃 15 d, 1 次·d ⁻¹	6/6	1.020±0.20 ¹⁾	29.17	28.44
				1.330±0.18 ²⁾	27.72	
4 薏苡仁油软胶囊+泰素	(10 mL +15 mg)·kg ⁻¹	口服灌胃 15 d, 1 次·d ⁻¹ +静脉给药 3 次, 隔天使用	6/6	0.533±0.08 ²⁾	62.99	58.18
				0.858±0.29 ²⁾	53.37	
5 薏苡仁油软胶囊+泰素	(5 mL +15 mg)·kg ⁻¹	口服灌胃 15 d, 1 次·d ⁻¹ +静脉给药 3 次, 隔天使用	6/6	0.517±0.04 ²⁾	64.10	59.36
				0.835±0.27 ²⁾	54.62	
6 薏苡仁油软胶囊+泰素	(2.5 mL +15 mg)·kg ⁻¹	口服灌胃 15 d, 1 次·d ⁻¹ +静脉给药 3 次, 隔天使用	6/6	0.615±0.07 ²⁾	57.29	54.92
				0.873±0.16 ²⁾	52.55	
7 薏苡仁油注射液	25 mL·kg ⁻¹	静脉给药 15 d, 1 次·d ⁻¹	6/6	0.850±0.10 ²⁾	40.97	42.22
				1.040±0.20 ²⁾	43.47	
8 泰素	25 mg·kg ⁻¹	静脉给药 3 次, 隔天使用	6/6	0.373±0.06 ²⁾	74.10	76.24
				0.398±0.09 ²⁾	78.37	
9 泰素	15 mg·kg ⁻¹	静脉给药 3 次, 隔天使用	6/6	0.792±0.13 ²⁾	45.00	43.42
				1.070±0.27 ²⁾	41.84	
10 阴性对照 玉米油	10 mL·kg ⁻¹	静脉给药 15 d, 1 次·d ⁻¹	6/6	1.380±0.11	4.17	6.16
				1.690±0.18	8.15	
11 阴性对照 生理盐水	10 mL·kg ⁻¹	静脉给药 15 d, 1 次·d ⁻¹	6/6	1.440±0.24		
				1.840±0.30		

注：与生理盐水阴性对照组比较，¹⁾P<0.05, ²⁾P<0.01
 Note: Significantly different from control values, ¹⁾P<0.05, ²⁾P<0.01

根据金氏公式计算 Q 值,二次实验结果显示薏苡仁油软胶囊联合泰素具有相加作用:

薏苡仁油软胶囊 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 合并泰素 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, Q 值分别为0.92(+)、0.78,均值为0.85(+).

薏苡仁油软胶囊 $5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 合并泰素 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, Q 值为0.95(+)、0.84,均值为0.90(+).

薏苡仁油软胶囊 $2.5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 合并泰素 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, Q 值为0.94(+)、0.91(+),均值为0.92(+).

4 实验结论

薏苡仁油软胶囊剂量10, 5, $2.5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$, 按照连续灌胃给药15 d, $1\text{次}\cdot\text{d}^{-1}$ 的方案单独给药,对移植于裸鼠的人体前列腺癌PC-3M的生长有明显抑制作用。

薏苡仁油软胶囊剂量10, 5, $2.5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$, 分别合并泰素 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 对移植于裸鼠的人体前列腺癌PC-3M的抑瘤作用明显强于薏苡仁油软胶囊或泰素单独给药,两药合并给药有明显的相加作用。

5 讨论

前列腺癌为老年男性常见疾病。全球范围内前列腺癌的发病率近年来不断增高,居全球男性癌症发病率的第3位,病死率第6位。在美国前列腺癌的发病率占男性肿瘤第1位,病死率第2位^[4]。我国前列腺癌发病率虽远低于西方国家,但近20年来随着人口老龄化及生活条件的改善,发病率逐渐增加^[5]。其中大多数晚期前列腺癌患者都发展成为雄激素非依赖性前列腺癌,对此类患者临床上常用化疗药物治疗,其中以紫杉醇使用最为广泛,但目前仍无法治愈。

PC-3M是前列腺肿瘤药效学实验中常用的雄激素非依赖性前列腺瘤株。从本次实验结果看,薏苡仁油软胶囊不仅单用可明显抑制其生长,合并泰素应用具有相加作用。此外,薏苡仁油软胶囊还具有增强免疫^[6]、降低化疗药物不良反应的疗效^[7],

且能下调那些对肿瘤形成具有重要作用的环氧化酶-2(COX-2)^[8],而COX-2抑制剂正是晚期前列腺肿瘤治疗的一个主要方向^[9]。

综上所述,薏苡仁油软胶囊对于提高临床上晚期雄激素非依赖性前列腺癌的控制水平具有较大潜力,原料来源于植物,无毒价廉、增效减毒,有望成为晚期前列腺肿瘤患者治疗的另一用药选择,值得进一步研究。

REFERENCES

- [1] LI D P. The Studies of Kanglaite Injection Against Tumors(康莱特抗肿瘤研究论文集)[M]. Hangzhou: Zhejiang University Press, 1998.
- [2] LI B S, CHEN X H, REN W L, et al. The Study on Kanglaite Injection Anti-tumor Activity [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 1998, 29(10): 456-458.
- [3] CHEN X H, YAO Y L, REN W L, et al. Proceedings of The 20th Anniversary Academic Conference, Pharmaceutical Industry Committee, Chinese Pharmacological Society(中国制药工业药理学会 20 周年学术会议论文集)[C]. Nanjing: Editorial Department of Journal of China Pharmaceutical University, 2002: 163-164. The Study on Effect of Coix Seed Oil Soft Capsule Combined with Lupron in Treating Human Prostate Cancer PC-3M Grafted in Nude Mice.
- [4] GREENLEE R T, MURRAY T, BOLDENS E, et al. Cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2000, 50(1): 7-33.
- [5] SUN Y H. Present Situation of the study on prostate cancer [J]. Chin J Urol(中华泌尿外科杂志), 2004, 25(2): 77-80.
- [6] YAO Y L, CHEN X H, REN W L, et al. The Study on Effect of Kanglaite Soft Capsule in Improving Mice Immunity [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol(中药新药与临床药理), 2002, 13(4): 233-235.
- [7] ZHANG Y P, LOU G Y, XU N, et al. The Clinical Study on Kanglaite Capsule Combined with Chemotherapy in Treating Advanced NSCLC[J]. Chin J Clin Oncol (中国肿瘤临床), 2000, 27(7): 557-559.
- [8] WOO J H, LI D P, WILSBACH K, et al. Coix Seed Extract, a commonly used Treatment for cancer in China, Inhibits NF κ B and protein kinase C signaling [J]. Cancer Biol Ther, 2007, 6(12): 1-7.
- [9] XIE L P, QIN J. Chemoprevention of Prostate Cancer[J]. Natl J Androl (中华男科学杂志), 2005, 11(4): 244-246.