

- [4] LIU M Q, CHEN S Q, DONG C M, et al. Microscopic and histochemical analysis of the root tuber of *Rehmannia glutinosa* Libosch. ex Fisch (Fam. Scrophulariaceae) [J]. J Chin Med Mater(中药材), 2013, 36(11): 1771-1773.
- [5] YU L, LI X K, ZHANG H F, et. Simultaneous determination of monosaccharide and oligosaccharides by RP-HPLC-RID in the Huai-Radix *Rehmannia* [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2013, 33(6): 977-982.
- [6] WANG T X. Morphogenesis and structural development of the root tuber and the accumulation of catalpol in vegetative organs of *Rehmannia glutinosa* f. Hueichingensis(Chan et Seih)Hsiao together with its forming of genuineness [D]. Shanxi: Northwest University, 2004.
- [7] WANG T X, SI Y, LI J Y, et al. Catalpol histochemistry and ultrastructure in tuberous roots of *Rehmannia glutinosa* f. hueichingensis [J]. Acta Botanica Boreali-occidentalia Sin(西北植物学报), 2005, 25(5): 928-931.
- [8] LI J J, SUN H, WANG T X, et al. Comparison of characters of root tubers and contents of effective components of several cultivars in *R. glutinosa* Libosch f. hueichingensis Hsiao [J]. J Henan Univ(河南师范大学学报), 2007, 35(3): 140-142.
- [9] WANG T X, LI J J, HU Z H. Accumulation trends of catalpol in vegetative organs of *Rehmannia glutinosa* var. hueichingensis [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2004, 35(2): 208-209.
- [10] LI J J, SUN H, WANG T X, et al. Comparisons of micro structures of root tubers and sugar contents of several cultivars in *Rehmannia glutinosa* Libosch f. Hueichingensis Hsiao [J]. J Henan Univ(河南大学学报), 2007, 37(5): 505-508.

收稿日期: 2013-11-06

鲜铁皮石斛提取物抗 Lewis 肺癌的机制研究

王杰¹, 葛颖华¹, 周萃¹, 童晔玲², 任泽明²(1.宁波市中医院, 浙江 宁波 315000; 2.浙江省中医药研究院, 杭州 310007)

摘要: 目的 考察鲜铁皮石斛生物碱、多糖提取物对小鼠 Lewis 肺癌的抑制作用, 并探讨其作用机制。方法 制备 Lewis 肺癌实体瘤小鼠模型, 将 80 只实体瘤模型小鼠均分为模型组、环磷酰胺(CTX)组、鲜铁皮石斛生物碱提取物高、中、低剂量(20, 10, 5 g·kg⁻¹)组、鲜铁皮石斛多糖提取物高、中、低剂量(20, 10, 5 g·kg⁻¹)组。除 CTX 组在开始给药后第 3, 6, 9 天腹腔注射 CTX(40 mg·kg⁻¹)外, 其余各组连续给药 20 d。观察鲜铁皮石斛生物碱、多糖提取物对荷瘤小鼠瘤重、脾脏指数、血清中白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平的影响。结果 鲜铁皮石斛生物碱、多糖各剂量组的瘤体重量均低于模型组, 多糖高剂量组, 生物碱高、中剂量组抑制瘤重效果显著($P<0.05$); 鲜铁皮石斛生物碱、多糖各剂量组的脾脏重量、脾脏指数均高于模型组, 多糖高、中剂量组效果最好($P<0.05$); 不同剂量生物碱和多糖组均能提高 TNF-α、IL-2 水平, 生物碱高剂量组, 多糖高、中剂量组提高效果显著($P<0.05$)。结论 鲜铁皮石斛生物碱、多糖提取物对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠肿瘤有明显的抑制作用, 其作用机制可能与提高脾脏指数, 调节血清中 TNF-α、IL-2 水平有关。

关键词: 鲜铁皮石斛提取物; Lewis 肺癌; 白细胞介素-2; 肿瘤坏死因子-α

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2014)08-0953-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.08.011

Study on the Mechanism of Extracts from Fresh *Dendrobium Candidum* against Lewis Lung Cancer

WANG Jie¹, GE Yinghua¹, ZHOU Cui¹, TONG Yeling², REN Zeming²(1. Ningbo Municipal Hospital of TCM, Ningbo 315000, China; 2. Zhejiang Institute of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310007, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the inhibition of mice's Lewis lung cancer from the polysaccharides and alkaloid extracted from fresh *Dendrobium candidum*, and reveal the anti-tumor mechanism. **METHODS** Lewis tumor-bearing mice models were established. Mice were divided into eight groups: model group, cyclophosphamide(CTX)group, high(20 g·kg⁻¹), middle(10 g·kg⁻¹) and low(5 g·kg⁻¹) dose of polysaccharides extracted from fresh *Dendrobium candidum*, high(20 g·kg⁻¹), middle(10 g·kg⁻¹) and low(5 g·kg⁻¹) dose of alkaloid extracted from fresh *Dendrobium candidum*. CTX group was injected intraperitoneally with CTX(40 mg·kg⁻¹) on day 3, 6 and 9 following the administration started, the other groups were given successively for 20 days, then the effects of polysaccharides and alkaloid extracted from fresh *Dendrobium candidum* on tumor growth, spleen index, interleukin-2 (IL-2) and tumor necrosis factor-α(TNF-α) levels were determined. **RESULTS** Compared with model group, the tumor weight in different doses of polysaccharides and alkaloid groups was lower. The tumor weight could be obviously inhibited in high dose of polysaccharides, high and middle dose of alkaloid($P<0.05$). Spleen weight and

基金项目: 宁波市医学科技计划项目(2011B15)

作者简介: 王杰, 男, 副主任中药师 Tel: (0574)87089095 E-mail: wangjie607@yeah.net

spleen index in different doses of polysaccharides and alkaloid groups were higher than that in control group. That effect was remarkable in high and middle dose of polysaccharides($P<0.05$). Different doses of polysaccharides and alkaloid groups could elevate TNF- α and IL-2 levels. The levels in high dose of alkaloid, high and middle dose of polysaccharides groups increased obviously($P<0.05$). **CONCLUSION** The polysaccharides and alkaloid extracts from fresh *Dendrobium candidum* can obviously inhibit the growth of transplanted Lewis tumor, and the mechanism may be related to improve spleen index and the regulation of TNF- α and IL-2 expression.

KEY WORDS: extracts from fresh *Dendrobium candidum*; Lewis lung cancer; IL-2; TNF- α

进入 21 世纪,癌症的发病率呈现逐年激增的态势,我国每天有 8 550 人成为癌症患者^[1]。在众多的肿瘤发病人群中,肺癌的发病率和死亡率都居于首位。肺癌是一种发生于支气管黏膜和肺泡壁的恶性肿瘤^[2]。中医理论认为,“正气存内,邪不可干”,正气虚衰是形成肺癌的基础。中医学者研究发现^[3],阴虚肺燥、肺热阴伤是促使肺癌发生的内在条件。中药铁皮石斛(*Dendrobium officinale* Kimura et Migo)为滋阴之佳品,具有益胃生津,滋阴清热的功效^[4]。现代药理学研究表明,鲜铁皮石斛发挥抗癌作用,与其含有的生物碱及多糖这 2 类药理活性成分密切相关。铁皮石斛多糖具有较强的免疫调节活性,能显著提升外周白细胞数,并可抑制肿瘤活性,提高胸腺和脾指数^[5]。生物碱的药理作用主要表现在抗肿瘤以及对心血管、胃肠道抑制作用等方面^[6]。

本实验首次全面考察了鲜铁皮石斛生物碱及多糖两类提取物的抗癌活性,测定 2 类提取物不同剂量组 Lewis 肺癌小鼠抑瘤率及脾重指数,检测血清中 TNF- α 、IL-2 含量,深入探讨鲜铁皮石斛提取物对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤组织的抑制机制,为临床广泛应用鲜铁皮石斛治疗肿瘤提供理论基础和实验依据。

1 材料与方法

1.1 动物及细胞

C₅₇BL/6J 小鼠,清洁级,♀,体质量 14~16 g,80 只,由上海斯莱克实验动物中心提供,动物合格证号:2007000545587。小鼠 Lewis 肺癌瘤株由中科院上海药物所引进,本实验室液氮保存。

1.2 药物

注射用环磷酰胺(CTX,山西普德药业股份有限公司,批号:04121001,规格:0.2 g·支⁻¹);鲜铁皮石斛总生物碱、总多糖:由本实验室制得,鲜铁皮石斛来源于杭州华东中药饮片有限公司,批号:121113,经浙江省立同德医院陈崇毅主任中药师鉴定。

1.3 试剂与仪器

小鼠 TNF- α ELISA 试剂盒(批号:241915305)、小鼠 IL-2 ELISA 试剂盒(批号:1111209)均购自武汉博士德生物工程有限公司。PBS(吉诺生物医药技术有限公司,批号:13022001,规格:每瓶 250 mL)。3111 型 CO₂ 培养箱(美国 Forma 公司);Power Wave-XS 型全波长酶标仪(美国 BioTek 公司)。

1.4 Lewis 肺癌荷瘤小鼠模型建立

将液氮冻存的小鼠 Lewis 肺癌细胞复苏后传代 3 次,接种。取生长良好的 Lewis 肺癌小鼠 2 只,剥取瘤块,匀浆制成 1×10^7 mL⁻¹ 的细胞悬液,分别接种于 80 只♀C₅₇BL/6J 小鼠的右腋皮下,每只 0.2 mL。肿瘤接种后第 7 天,瘤块出现,开始分组。接种第 16 天后,小鼠出现厌食、活动减少、衰竭,开始给药。

1.5 样品溶液的配制

分别称取鲜铁皮石斛总生物碱适量,加水溶解,配制成 6.7, 13.4, 26.8 mg·mL⁻¹ 的溶液作为高、中、低剂量组,分别相当于生药剂量 5, 10, 20 g·kg⁻¹;分别称取鲜铁皮石斛多糖适量,加水溶解,配制成 32, 64, 128 mg·mL⁻¹ 的溶液作为高、中、低剂量组,分别相当于生药剂量 5, 10, 20 g·kg⁻¹。

1.6 分组及给药

将 80 只荷瘤小鼠随机分为 8 组,即模型组、CTX 组、鲜铁皮石斛生物碱高、中、低剂量组、鲜铁皮石斛多糖高、中、低剂量组。模型组每天 30 mL·kg⁻¹ 灌胃给水,连续 20 d;CTX 组在开始给药后第 3, 6, 9 天腹腔注射 CTX(40 mg·kg⁻¹);其余各组连续给予相应的提取物溶液,每天 30 mL·kg⁻¹ 灌胃,连续 20 d。

1.7 观察指标及方法

1.7.1 小鼠生活状态观察 观察小鼠实验过程中饮食、毛发、活动、精神状态。

1.7.2 脾重指数及抑瘤率 末次给药 24 h 后,摘眼球取血,离心分离血清, -20 ℃ 冻存待用。处死动物,取脾脏,称重,计算脾脏指数;剥取实体瘤称瘤重,计算抑瘤率(%)。脾脏指数(mg·g⁻¹)=脾

脏重量(mg)/体质量(g); 抑瘤率(%)=(对照组平均瘤重-给药组平均瘤重)/对照组平均瘤重×100%。

1.7.3 ELISA 法检测血清中 TNF- α , IL-2 含量
取各组小鼠血清, 采取双抗体夹亲和素-生物素复合 ELISA 法(ABC-ELISA 法), 检测 TNF- α 、IL-2 含量, 具体按试剂盒步骤操作。

检测 TNF- α 含量: 预包被抗小鼠 TNF- α 抗体的 96 孔板待测品孔中每孔加入稀释后的小鼠血清 100 μ L, 每实验组设 3 个复孔, 37 $^{\circ}$ C 反应 90 min。甩去酶标板内液体, 不洗, 每孔 0.1 mL 依次加入生物素抗小鼠 TNF- α 抗体工作液, 37 $^{\circ}$ C 反应 60 min。0.01 mol·L⁻¹ PBS 洗涤 3 次, 每次浸泡 1 min 左右。每孔 0.1 mL 依次加入亲和素-过氧化物酶复合物(ABC)工作液, 37 $^{\circ}$ C 反应 30 min。0.01 mol·L⁻¹ PBS 洗涤 5 次, 每次浸泡 1~2 min 左右。按每孔 90 μ L 依次加入已在 37 $^{\circ}$ C 平衡 30 min 的 TMB 显色液, 37 $^{\circ}$ C 避光反应 30 min。按每孔 0.1 mL 依次加入 TMB 终止液, 酶标仪上 450 nm 测定 OD 值。以浓度 0, 15.6, 31.3, 62.5, 125, 250, 500, 1 000 pg·mL⁻¹ 的标准品 OD 值建立标准曲线, 根据小鼠血清的 OD 值计算相应的 TNF- α 含量。

检测 IL-2 含量: 预包被抗小鼠 IL-2 抗体的 96 孔板待测品孔中每孔加入稀释后的小鼠血清 100 μ L, 每实验组设 3 个复孔, 37 $^{\circ}$ C 反应 90 min。甩去酶标板内液体, 不洗, 每孔 0.1 mL 依次加入生物素抗小鼠 IL-2 抗体工作液, 37 $^{\circ}$ C 反应 60 min。0.01 mol·L⁻¹ PBS 洗涤 3 次, 每次浸泡 1 min 左右。每孔 0.1 mL 依次加入亲和素-过氧化物酶复合物(ABC)工作液, 37 $^{\circ}$ C 反应 30 min。0.01 mol·L⁻¹ PBS 洗涤 5 次, 每次浸泡 1~2 min 左右。按每孔 90 μ L 依次加入已在 37 $^{\circ}$ C 平衡 30 min 的 TMB 显色液, 37 $^{\circ}$ C 避光反应 30 min。按每孔 0.1 mL 依次加入 TMB 终止液, 酶标仪上 450 nm 测定 OD 值。以浓度 0, 15.6, 31.3, 62.5, 125, 250, 500, 1 000 pg·mL⁻¹ 的标准品 OD 值建立标准曲线, 根据小鼠血清的 OD 值计算相应的 IL-2 含量。

1.7.4 统计学处理方法 各组数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 所有数据均由 SPSS 17.0 统计软件进行处理并进行 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 一般状况观察

鲜铁皮石斛生物碱高、中、低剂量组(20, 10, 5 g·kg⁻¹)、鲜铁皮石斛多糖高、中、低剂量组(20,

10, 5 g·kg⁻¹)均无小鼠死亡。实验结束后模型组小鼠表现为前肢活动明显受限, 活动少, 毛发缺少光泽; CTX 组少数小鼠出现脱毛, 大部分进食减少; 鲜铁皮石斛多糖、生物碱各剂量组基本无脱毛现象, 小鼠活动力及进食优于 CTX 组及模型组。

2.2 鲜铁皮石斛提取物对 Lewis 肺癌小鼠体质量的影响

鲜铁皮石斛各提取物组小鼠体质量与模型组比较无显著性差异($P > 0.05$)。结果见表 1。

表 1 鲜铁皮石斛提取物对 Lewis 肺癌小鼠体质量的影响 ($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Effect of extracts from fresh Dendrobium Candidum on body weight of Lewis tumor-bearing mice($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

组别	体质量/g			
	肿瘤接种后第 7 天	肿瘤接种后第 16 天	肿瘤接种后第 24 天	肿瘤接种后第 35 天
模型组	15.0±0.5	16.5±0.9	18.7±0.4	21.5±1.1
CTX 组	15.0±0.7	16.0±0.6	18.3±0.6	20.8±1.2
生物碱高剂量组	15.2±0.7	16.5±0.4	18.9±0.6	20.9±0.8
生物碱中剂量组	15.1±0.6	16.5±0.7	18.8±0.8	21.2±1.1
生物碱低剂量组	15.1±0.9	16.6±0.9	18.7±0.7	20.7±1.3
多糖高剂量组	15.0±0.7	16.1±1.2	19.0±0.7	22.1±1.8
多糖中剂量组	15.2±0.7	16.2±0.5	18.5±0.6	22.1±1.9
多糖低剂量组	15.1±0.7	16.2±1.0	18.6±0.4	21.4±1.0

2.3 鲜铁皮石斛提取物对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤的抑制作用

鲜铁皮石斛生物碱、多糖各剂量组的瘤体重量均低于模型组, 瘤体重量、抑瘤率与给药剂量呈正相关; 生物碱高、中剂量组, 多糖高剂量组的瘤重与模型组比较差异显著($P < 0.05$)。结果见图 1, 表 2。

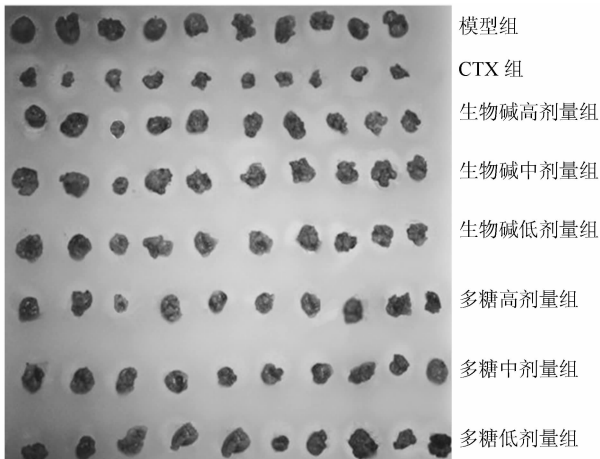


图 1 各实验组小鼠肿瘤组织

Fig.1 Tumor tissue of Lewis lung cancer mice in experimental groups

表 2 鲜铁皮石斛提取物对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤的抑制作用($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Effect of extracts from fresh Dendrobium Candidum on tumor weight, anti-tumor rate of Lewis tumor-bearing mice($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

组 别	瘤重/g	抑瘤率/%
模型组	6.624±1.356	—
CTX 组	2.026±0.446 ¹⁾	69.4
生物碱高剂量组	4.605±0.714 ¹⁾	30.5
生物碱中剂量组	5.078±1.699 ¹⁾	23.3
生物碱低剂量组	5.859±2.112	11.5
多糖高剂量组	4.414±1.312 ¹⁾	33.4
多糖中剂量组	5.489±1.231	17.1
多糖低剂量组	6.060±1.930	8.5

注: 与模型组比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。
Note: Compared with model group, ¹⁾ $P<0.05$.

2.4 鲜铁皮石斛提取物对 Lewis 肺癌小鼠脾脏指数的影响

鲜铁皮石斛生物碱、多糖各剂量组的脾脏重量、脾脏指数均高于模型组以及 CTX 组, 脾脏指数的增加与给药剂量呈现一定相关性; 多糖高、中剂量组的脾脏重量与模型组比较差异显著($P<0.05$); 同剂量生物碱与多糖组比较, 多糖组脾脏指数均高于生物碱组。结果见表 3。

表 3 鲜铁皮石斛提取物对 Lewis 肺癌小鼠脾重、脾脏指数的影响($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Effect of extracts from fresh Dendrobium Candidum on spleen weight, spleen index of Lewis tumor-bearing mice($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

组 别	脾脏重量/mg	脾脏指数/mg·g ⁻¹
模型组	141.02±45.10	6.59±2.21
CTX 组	131.96±33.56	6.31±1.45
生物碱高剂量组	171.98±72.42	8.23±3.50
生物碱中剂量组	159.14±54.34	7.53±2.55
生物碱低剂量组	155.51±58.11	7.63±3.13
多糖高剂量组	208.99±40.27 ¹⁾	9.46±1.64
多糖中剂量组	187.72±46.42 ¹⁾	8.53±2.10
多糖低剂量组	173.69±52.22	8.16±2.45

注: 与模型组比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。
Note: Compared with model group, ¹⁾ $P<0.05$.

2.5 鲜铁皮石斛提取物对血清中 TNF- α , IL-2 含量的影响

鲜铁皮石斛生物碱、多糖各剂量组 TNF- α 、IL-2 含量均高于模型组和 CTX 组; 生物碱、多糖各剂量组 TNF- α 、IL-2 含量增高水平呈剂量相关性; 同剂量生物碱与多糖组比较, 多糖组 TNF- α 、IL-2 含量均高于生物碱组; 生物碱高剂量组, 多

糖高、中剂量组的 TNF- α 、IL-2 含量与模型组相比差异显著($P<0.05$), 结果见表 4。

表 4 鲜铁皮石斛提取物对 Lewis 肺癌小鼠血清 TNF- α 、IL-2 的影响($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Effect of extracts from fresh Dendrobium Candidum on serum TNF- α and IL-2 level of Lewis tumor-bearing mice ($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

组 别	TNF- α /pg·mL ⁻¹	IL-2/pg·mL ⁻¹
模型组	103.67±19.48	92.87±15.89
CTX 组	99.86±40.57	93.68±19.89
生物碱高剂量组	196.95±54.28 ¹⁾	167.63±31.37 ¹⁾
生物碱中剂量组	129.03±48.47	122.11±23.90
生物碱低剂量组	110.85±38.19	101.03±25.58
多糖高剂量组	273.72±37.45 ¹⁾	192.37±34.32 ¹⁾
多糖中剂量组	189.95±28.87 ¹⁾	160.75±17.38 ¹⁾
多糖低剂量组	113.62±22.26	113.74±22.65

注: 与模型组比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。
Note: Compared with model group, ¹⁾ $P<0.05$.

3 讨论

机体抗肿瘤的免疫机制主要包括体液免疫和细胞免疫两方面^[7]。其中, 体液免疫是以 B 细胞产生抗体以达到保护目的的免疫机制, 而脾脏中 B 淋巴细胞比例较大, 与体液免疫关系密切^[8], 故实验中选取脾脏重量、脾脏指数为衡量体液免疫的指标。本实验研究发现, 小鼠灌胃给药后的脾脏重量、脾脏指数均高于模型组, 提示鲜铁皮石斛多糖类及生物碱类可能通过促进脾脏中 B 淋巴细胞的生成, 从而达到提高机体体液免疫的作用, 且提高的程度呈现剂量相关性。其中多糖高、中剂量组的脾脏重量与模型组比较, 差异显著($P<0.05$)。提示多糖组具有较强的体液免疫作用。

细胞免疫是一种重要的抗肿瘤免疫机制, 主要为 T 细胞介导^[7]。IL-2 和 TNF- α 是参与细胞免疫的重要细胞因子。IL-2 又名 T 细胞生长因子(T cell growth factor, TCRF), 是所有 T 细胞亚群的生长因子, 执行细胞免疫功能^[9], 并通过与 NK 细胞、LAK 细胞和 B 淋巴细胞等淋巴细胞膜上 IL-2 受体结合, 调节免疫细胞增殖和功能^[10]。本研究结果表明鲜铁皮石斛生物碱、多糖提取物均可提高荷瘤小鼠血清中 IL-2 水平, 提示其可能是通过促进 T 细胞亚群的生长并与淋巴细胞膜上的 IL-2 受体结合, 调节机体的细胞免疫, 发挥抗肿瘤作用。TNF- α 是迄今发现抗肿瘤活性最强的细胞因子, 是由单核巨噬细胞产生的一种潜在细胞因子, 具有激活 T 细胞和刺激 B 细胞产生抗体、刺激单

核细胞等产生细胞因子、促进杀灭肿瘤细胞等功能^[9]。TNF- α 的抗肿瘤机制是多方面的, 目前发现主要有诱导凋亡、影响肿瘤血管系统和增强宿主免疫力 3 个方面^[11]。本研究发现鲜铁皮石斛生物碱、多糖提取物均可提高荷瘤小鼠血清中 TNF- α 水平, 提示其可能通过激活 T 细胞和刺激 B 细胞产生抗体, 增强宿主免疫力而发挥抗肿瘤作用。数据显示, 生物碱高剂量组、多糖高、中剂量组 IL-2、TNF- α 水平与模型组比较, 差异显著 ($P < 0.05$), 说明鲜石斛多糖类、生物碱类均有较强的细胞免疫功能。

表 2 中数据显示, 鲜铁皮石斛多糖高剂量组、生物碱高、中剂量组的抑瘤效果显著, 其中多糖高剂量组的抑瘤率最高, 为 33.4%。结合上述机制研究表明, 鲜铁皮石斛生物碱、多糖提取物均可不同程度的抑制肿瘤细胞的生长, 其中生物碱类主要通过调节机体的细胞免疫发挥抗癌作用, 而多糖类则可通过对细胞免疫和体液免疫的双重调节发挥抗癌作用, 因此作用效果更为显著。综上, 鲜铁皮石斛提取物抗 Lewis 肺癌的机制, 可能与 2 类成分共同作用机体, 同时增强机体体液免疫与细胞免疫有关。

REFERENCES

[1] HAO J, CHEN W Q, MAO W M, et al. 2012 Chinese Cancer

- Registration Report(2012 中国肿瘤登记年报) [M]. Beijing: Military Medical Science Press, 2012: 5-9.
- [2] MAO X L. Diagnose and treat by syndrome differentiation in traditional Chinese medicine to lung cancer [J]. Tradit Chin Med Today(现代中医药), 2012, 3: 28-34.
- [3] LI Y Y, JIA X W, GUO L Z. Exploration on pathological factors of lung cancer [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med (辽宁中医药大学学报), 2012, 14(2): 92-93.
- [4] Ch.P(2010)Vol I (中国药典 2010 年版. 一部) [S]. 2010: 265-266
- [5] JIANG Y L, LUO J P. Advances on pharmacological activities and chemical structures of polysaccharides from medicinal *Dendrobium* species [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2011, 22(12): 2986-2988.
- [6] XU Q, CHEN S H, LV G Y. Chemical components and the related pharmacological research progress in 3 different species of *Dendrobium* [J]. Asia-Pacific Tradit Med(亚太传统医药), 2010, 6(4): 117-118.
- [7] HE X Y, SHEN X R, LIU Q, et al. Antitumor effect of extracts from Compound Fomes fomentarius *in vivo* [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2013, 19(15): 170-173.
- [8] LIANG B B, LIU H G, CAO J T. Antitumor effect of polysaccharides from Cactus Pear Fruit in S₁₈₀-bearing mice [J]. Chin J Cancer(癌症), 2008, 27(6): 584-586.
- [9] ZHANG Y, RUAN L. Effects of cellular immunity, IL-2 and TNF- α from opioid drugs on hepatic cancer mice [J]. Cancer Res Prev Treatment(肿瘤防治研究), 39(12): 1433-1436.
- [10] RONG W. The research review in antitumor mechanism and clinical supervision of IL-2 [J]. J Liaoning Coll Tradit Chin Med(辽宁中医学院学报), 2006, 8(1): 99-100.
- [11] XIANG C Y, HE X Y, LI Z B, et al. Recent advance in the role of TNF- α in cancer [J]. Chin Bul Life Sci(生命科学), 2012, 24(3): 251-254.

收稿日期: 2013-09-18

三维有序大孔壳聚糖/尼莫地平固体分散体的研究

李传筠^{1,3}, 黄敏霞², 闫占宽¹, 张帆¹, 姜同英^{3*} (1.江苏恒瑞医药股份有限公司, 江苏 连云港 222047; 2.浙江海正药业股份有限公司, 浙江 台州 318000; 3.沈阳药科大学, 沈阳 110016)

摘要: 目的 制备孔径为 470 nm 的三维有序大孔壳聚糖/尼莫地平的固体分散体, 研究其释药特点、稳定性和药动学。方法 利用溶剂蒸发法制备固体分散体, 通过药物释放试验考察固体分散体在模拟胃肠液介质中的释放行为; 通过含量测定、X-射线衍射和溶出试验检查固体分散体的稳定性; 大鼠分别给予自制固体分散体和市售片粉末, 测定血药浓度。结果 固体分散体在 pH 6.8 的介质中的溶出度明显比 pH 1.2 和 pH 4.5 介质中高, 在梯度 pH 介质中的释药曲线类似阶梯型; 结晶度和溶出度在考察时间内基本无变化; 自制固体分散体的 AUC_{0-12h} 是市售制剂的 1.91 倍, 具有长效作用。结论 自制固体分散体稳定性良好, 能够提高尼莫地平的大鼠口服生物利用度。

关键词: 三维有序大孔壳聚糖; 固体分散体; 溶出; 稳定性; 尼莫地平

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2014)08-0957-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.08.012

基金项目: 国家重点基础研究发展计划项目(2009CB930300); 辽宁省教育厅重点实验室项目(LS2010161)

作者简介: 李传筠, 男, 工程师 Tel: 18036617868 E-mail: lichuanjun@hrs.com.cn *通信作者: 姜同英, 女, 博士, 副教授 Tel: (024)23986346 Email: tongyingjiangsy@163.com