

# 西黄丸对细胞突变与肿瘤生长抑制的研究

王玉荣, 曾繁涛, 罗意文

(深圳市福田区人民医院药剂科, 广东 深圳 518038)

**摘要:** 目的: 探讨西黄丸的抗突变和抗肿瘤作用。方法: 以小鼠骨髓细胞微核试验和睾丸染色体畸变实验观察西黄丸的抗突变作用; 以 S-180 和 H-22 移植性肿瘤观察西黄丸的抗肿瘤作用。结果: 西黄丸对环磷酰胺诱发的小鼠骨髓细胞微核和丝裂霉素诱发的小鼠睾丸染色体畸变均有明显的抑制效果; 对 S-180 和 H-22 小鼠移植性肿瘤生长有明显的抑制作用。结论: 西黄丸对体细胞和生殖细胞的 DNA 损伤均有较好的保护作用; 对小鼠移植性肿瘤较好的抑瘤作用。

**关键词:** 西黄丸; 微核; 肿瘤; 抗突变

**中图分类号:** R285 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-380X(2008)04-0099-02

西黄丸以牛黄、乳香(醋制)、没药(醋制)、麝香等名贵药材为原料制成纯中药制剂, 具有扶正固本、益气补血、活血化瘀、软坚散结之功效。本研究以小鼠骨髓细胞微核率和小鼠睾丸染色体畸变率及对 S-180 和 H-22 小鼠移植性肿瘤的瘤重变化为观察指标, 对西黄丸的抗突变和抑制肿瘤细胞生长的作用进行研究, 以期为与其他抗癌药物的药效学作比较奠定基础。

## 1 材料与方法

1.1 实验材料: 西黄丸(通化金马药业股份有限公司, 批号: 20070821)。试验动物为昆明种小鼠, 由广东省医学实验动物中心提供, 合格证号: 2006A018 S-180 和 H-22 瘤细胞株均购自中国医学科学院药物研究所。

## 1.2 实验方法

1.2.1 小鼠骨髓细胞微核试验 健康昆明种雄性小鼠 40 只, 体重为 20~22g 随机分为 4 组, 阳性对照组和西黄丸高、中、低 3 个剂量组, 每组 10 只。西黄丸高、中、低剂量分别为 0.4g/kg、0.2g/kg、0.1g/kg 经口灌胃, 连续 21d 对照组同时以蒸馏水灌胃。试验末期(最后 2d), 西黄丸各组及阳性对照组经口给予致突变物环磷酰胺(40mg/kg·体重)2 次(中间间隔 24h)。第 2 次给予环磷酰胺后 6h 颈椎脱臼法处死小鼠, 取股骨骨髓常规制片, 每只小鼠计数 1000 个嗜多染红细胞, 计数微核率, 以 % 表示。结果采用泊松分布统计法处理。

1.2.2 小鼠睾丸染色体畸变试验<sup>[1]</sup> 健康雄性小鼠 40 只, 体重为 20~22g 分组和受试物剂量均同小鼠骨髓细胞微核试验, 经口灌胃, 连续 21d 第 14d 西黄丸各组及阳性对照组经口给予丝裂霉素(2.0mg/kg·体重)1 次, 西黄丸各组继续给予受试物 7d 后处死动物, 处死动物前 6h 腹腔注射秋水仙素(4.0mg/kg), 取动物双侧睾丸, 去被膜, 分离曲细精管, 用 0.1% 的柠檬酸钠低渗, 甲醇和冰醋酸(3:1)固定, 制片, G 染色, 油镜镜检各组分散良好的初级精母细胞畸变率, 结果采用泊松分布统计法处理。

## 1.2.3 西黄丸对 S-180 小鼠抑瘤试验

雄性昆明种小鼠, 体重 20~22g。实验动物随机分为阳性对照组和西黄丸高、中、低 3 个剂量组, 每组 10 只动物, 西黄丸高、中、低剂量分别为 0.4g/kg、0.2g/kg、0.1g/kg 经口灌胃, 阳性对照组同时以蒸馏水经口灌胃。连续 14d。第 15d 在无菌条件下, 于右侧腋窝皮下接种 S-180 肿瘤细胞悬液  $5 \times 10^6$  细胞 0.2ml 接种后, 各组继续按前法灌胃, 7d 后, 颈椎脱臼处死小鼠, 取出瘤体称重, 结果采用单因素方差分析统计处理。

## 1.2.4 西黄丸对 H-22 小鼠抑瘤试验

雄性昆明小鼠, 体重 20~22g 动物分组和剂量同西黄丸对 S-180 小鼠抑瘤试验。经口灌胃, 第 15d 在无菌的条件下, 于右侧腋窝皮下接种 H-22 肿瘤细胞  $5 \times 10^6$  细胞 0.2ml 接种后各组继续前法灌胃, 7d 后, 颈椎脱臼处死小鼠, 取出瘤体称重, 结果采用单因素方差分析统计处理。

## 2 结果

2.1.1 小鼠骨髓细胞微核试验 西黄丸高、中、低剂量组的微核率分别为 26.7%、24.1%、27.9%, 均低于阳性环磷酰胺对照组 37.8%, 与对照组比较差异有统计学意义, 结果见表 1。

表 1 西黄丸对环磷酰胺诱发小鼠骨髓细胞微核的影响

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (只)	观察细胞数 (个)	微核数 (个)	微核率 (%)
西黄丸高剂量组	0.4	10	$1 \times 10^4$	267	26.7*
西黄丸中剂量组	0.2	10	$1 \times 10^4$	241	24.1*
西黄丸低剂量组	0.1	10	$1 \times 10^4$	279	27.9*
阳性对照组	—	10	$1 \times 10^4$	378	37.8*

注: 与阳性对照组比较, \*  $P < 0.05$ 。

2.1.2 小鼠睾丸染色体畸变试验 西黄丸各剂量组的染色体畸变率均低于阳性物丝裂霉素组, 结果见表 2。

①收稿日期: 2008-07-16

作者简介: 王玉荣(1962-), 女, 山东淄博人, 主管药师, 专科, 研究方向: 医院药学。

表 2 西黄丸对丝裂霉素诱发  
小鼠睾丸细胞染色体畸变的影响

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (只)	细胞数 (个)	染色体 畸变数	畸变细 胞率 (%)
西黄丸高剂量组	0.4	10	500	14	2.8*
西黄丸中剂量组	0.2	10	500	11	2.2*
西黄丸低剂量组	0.1	10	500	10	2.0*
阳性对照组	—	10	500	28	5.6

注：与阳性对照组比较，\* P < 0.01；染色体畸变数包括断片和易位。

2.1.3 西黄丸对小鼠接种 S-180 瘤细胞后肿瘤生长的影响 西黄丸高、中、低剂量组小鼠的瘤重均低于对照组，与阳性对照组差异有统计学意义，结果见表 3。

表 3 西黄丸对 S-180  
瘤细胞小鼠瘤重的影响 ( $\bar{x} \pm s$ , n = 10)

分组	剂量 (g/kg)	动物数 (只)	瘤重 (g)
西黄丸高剂量组	0.4	10	1.41 ± 0.32*
西黄丸中剂量组	0.2	10	1.58 ± 0.41*
西黄丸低剂量组	0.1	10	1.72 ± 0.31*
阳性对照组	—	10	3.91 ± 0.43*

注：与对照组比较，\* P < 0.01。

2.1.4 西黄丸对小鼠接种 H-22 瘤细胞后肿瘤生长的影响 西黄丸各剂量组小鼠的瘤重均低于对照组，与阳性对照组比较差异有统计学意义，结果见表 4。

表 4 西黄丸对 H-22  
瘤细胞小鼠瘤重的影响 ( $\bar{x} \pm s$ , n = 10)

分组	剂量 (g/kg)	动物数 (只)	瘤重 (g)
西黄丸高剂量组	0.4	10	1.47 ± 0.31*
西黄丸中剂量组	0.2	10	1.61 ± 0.33*
西黄丸低剂量组	0.1	10	1.89 ± 0.42*
阳性对照组	—	10	3.82 ± 0.51*

注：与阳性对照组比较，\* P < 0.05。

### 3 讨论

微核是细胞的染色体发生断裂后，细胞进入下一次分裂时，染色体片段不能随有丝分裂进入子细胞，而在细胞浆中形成直径小于主核、嗜色与主核一致、完全与主核分开的圆

形或椭圆形微核，位于细胞浆中独立于主核的核小体，其染色同主核，但比主核淡，其直径小于主核 1/3 主要由外界损害因素（生物、物理、化学）作用细胞后，导致细胞染色体丢失或断裂，从而在胞浆中形成 1 个或多个小核，其发生频率的高低可反映细胞 DNA 受损的程度，小鼠骨髓细胞微核是反映体细胞接触致突变物和致癌物的遗传毒性的敏感指标。小鼠睾丸染色体畸变是反映生殖细胞 DNA 损伤的敏感指标，而 DNA 损伤是组织癌变的重要机制，与癌症发生的危险性相关。本研究发现，西黄丸在剂量为 0.4g/kg、0.2g/kg、0.1g/kg 时，对环磷酰胺诱导的小鼠骨髓细胞微核发生率有明显的抑制作用，说明西黄丸对致突变剂诱导的小鼠体细胞突变有拮抗作用。西黄丸高、中、低在剂量，对丝裂霉素诱导的小鼠睾丸染色体畸变有抑制作用，说明西黄丸对化学物诱导的生殖细胞损伤也有保护作用。对小鼠移植性肿瘤的研究发现，西黄丸对 S-180 和 H-22 瘤细胞移植性肿瘤均有明显的抑制效果。

中药抗肿瘤作用的有效成分，可能是通过直接抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[2]</sup>、抑制多种促肿瘤细胞生长激素和细胞因子释放<sup>[3]</sup>、抑制肿瘤血管生成<sup>[4]</sup>和诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[5]</sup>，从而达到抗肿瘤作用，其确切机制有待进一步研究。

#### 参考文献：

- [1] 张桥. 卫生毒理学基础 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 270-272
- [2] Reisine T, Bell G L. Molecular properties of somatostatin receptors [J]. Neuroscience, 1995, 67(4): 777-790
- [3] Burghardt B, Barabads K, Marcsek Z, et al. Inhibitory effect of a long acting somatostatin analogue on EGF-stimulated cell proliferation in Capan-2 cells [J]. J Physiol Paris, 2000, 94(1): 57-62
- [4] Albini A, Florio T, Giunciuglio D, et al. Somatostatin controls Kaposi's sarcoma tumor growth through inhibition of angiogenesis [J]. FASEB J, 1999, 13(6): 647-55
- [5] Zalutnai A, Pogany V. Apoptosis-induction and phosphorylation state in human pancreatic carcinoma xenografts following octreotide treatment [J]. Anticancer Res, 2001, 21(1A): 477-80

(上接第 65 页)

3.4 在制定性能化防火规范时，应该考虑各地的公共消防设施建设情况和公民消防安全培训情况，不能千篇一律。对公共消防设施严重不足的地区，应明文规定相应提高建筑的防火级别。只有这样，才能促进各地的公共消防设施建设，提高全民的消防安全素质。

3.5 在专业的建筑防火咨询机构还未成立的情况下，应充分利用好建审专家库进行相应的审核、论证，应形成制度，弥补性能化防火规范出台前的空白。

随着建筑的不断复杂化，以及消防新技术的不断涌现，采用性能化设计的压力必将越来越大，对建审人员的要求

也越来越高。只有积极从各方面不断提高自身素质，才能做好应对性能化防火设计的挑战。

#### 参考文献：

- [1] GB50045-2005. 高层民用建筑设计防火规范 [S]. 北京: 中国计划出版社, 2006
- [2] 方正, 程彩霞, 等. 性能化消防设计方法的发展及其实施建议 [J]. 自然灾害学报, 2003, (1)
- [3] 王浩波, 霍然, 胡隆华. 关于性能化防火分析与设计规程的讨论 [J]. 消防科学与技术, 2003, 22(4): 281-285
- [4] 肖学锋. 发展消防安全工程学和性能化防火规范 [J]. 消防科学与技术, 2001, (3): 22-25