

· 药物研究 ·

西黄丸与氟尿嘧啶联合应用的抗肿瘤作用

唐曦^{1,2}, 胡娅¹, 胡国清¹

(1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤中心, 武汉 430030; 2. 华中科技大学同济医学院附属荆州医院肿瘤科, 434020)

[摘要] 目的 研究西黄丸与氟尿嘧啶(5-Fu)联合应用对小鼠移植性肿瘤 S₁₈₀肉瘤生长的抑制作用。方法 小鼠 S₁₈₀细胞接种于昆明种小鼠右前肢腋窝皮下,建立 S₁₈₀实体瘤模型小鼠 60只,随机分为 4组:阴性对照组(灌胃并腹腔注射 0.9%氯化钠注射液)、西黄丸组(2.0 g·kg⁻¹, ig)、5-Fu组(0.02 g·kg⁻¹, ip)、联合用药组(西黄丸, 2.0 g·kg⁻¹, ig; 5-Fu, 0.02 g·kg⁻¹, ip)。小鼠接种后开始给药,每天 1次,连续 7 d。观察各组小鼠移植瘤生长情况及体重变化。停药后第 2天处死小鼠,称瘤重,计算瘤重抑制百分率。结果 西黄丸组抑瘤率 28.1%, 5-Fu组抑瘤率 35.3%, 联合用药组抑瘤率 55.4%,与阴性对照组比较,差异均有显著性(P<0.05);联合用药组抑瘤率高于单用西黄丸或 5-Fu组(均 P<0.05)。结论 西黄丸和 5-Fu联合应用对小鼠移植性肿瘤 S₁₈₀有明显抑制作用,两者有协同作用。

[关键词] 西黄丸;氟尿嘧啶;S₁₈₀肉瘤;抑瘤率**[中图分类号]** R979.1;R286**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1004-0781(2005)09-0757-03**Anticancer Action of Xihuang Pill Combined with 5-Fu**TANG Xi^{1,2}, HU Ya¹, HU Guo-qing¹ (1. Cancer Center, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei 430030, China; 2. Department of Tumor, Jingzhou Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Jingzhou 434020, China)

ABSTRACT Objective To study the anticancer effect of *xihuang* pill combined with 5-fluorouracil (5-Fu) in mice with implanted sarcoma S₁₈₀. **Methods** Sixty mice with subcutaneously transplanted sarcoma S₁₈₀ were randomized into four groups: negative control group treated with sodium chloride injection, ig and ip; *xihuang* pill group treated with *xihuang* pill 2.0 g·kg⁻¹, ig; 5-Fu group treated with 5-Fu, 0.02 g·kg⁻¹, ip; and *xihuang* pill plus 5-Fu group treated with *xihuang* pill 2.0 g·kg⁻¹, ig, and 5-Fu 0.02 g·kg⁻¹, ip. All the mice received a single dose daily for 7 d. The growth of tumor tissue was observed and the mice were weighed. After the treatment for 7 d, all mice were killed. The tumor tissue was isolated and weighed to analyze the inhibiting rate. **Results** The inhibiting rate of tumor weight in *xihuang* pill group, 5-Fu group, and *xihuang* pill plus 5-Fu group were 28.1%, 35.3% and 55.4%. The tumors in all the treatment groups were significantly smaller than in the negative control group (P<0.05). There was a significant improvement in the combining treatment group than the single drug treatment (P<0.05). **Conclusion** *Xihuang* pill plus 5-Fu group could inhibit tumor growth more effectively, and there may be a synergetic effect.

KEY WORDS *Xihuang* pill; 5-Fu; S₁₈₀; Anticancer

西黄丸,又名犀黄丸,为清代著名医家王洪绪所创,原载于《外科证治全生集·卷四》,功可清热解毒,活血祛瘀,消坚排脓,用于乳岩、横痃、瘰疬、痰核、流注等症。现代药理学研究显示西黄丸具有抗肿瘤、增强免疫功能、抗菌和抗炎等活性,临床主要用于多种恶性肿瘤(如白血病、肝癌、肺癌、乳腺癌等)和良性疾病的治疗^[1-4]。目前对其抗肿瘤实验研究尚少,笔者以肿瘤抑制率为指标,观察西黄丸和氟尿嘧啶(5-Fu)联合用药对小鼠移植性肿瘤 S₁₈₀肉瘤生长的影响,为西黄丸的临床应用提供实验依据。

[收稿日期] 2004-11-01

[作者简介] 唐曦(1977-),男,湖北武汉人,在读硕士,从事恶性肿瘤综合治疗的基础和临床研究。电话:0716-8435844, E-mail: tangx@126.com。

1 材料与方法

1.1 材料 动物:昆明种小白鼠,雌性,体重 18~22 g,由华中科技大学同济医学院实验动物中心提供。试剂:西黄丸(北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂,批号:3030472), 5-Fu(天津金耀氨基酸有限公司,批号:0403312)。移植性肿瘤:肉瘤 S₁₈₀,华中科技大学同济医学院药学院肿瘤研究室提供,昆明种小鼠腹腔传代。

1.2 方法

1.2.1 小鼠荷 S₁₈₀肉瘤模型的建立 选择接种后 10 d 一般状况较好的瘤种动物,仰卧固定,消毒皮肤,抽取腹腔积液,以 0.9%氯化钠注射液稀释,计数,调整细胞浓度至 2.0×10⁷·mL⁻¹,于小鼠右前肢腋窝皮下接种 S₁₈₀细胞悬液 0.2 mL。

1.2.2 实验动物分组与给药方法 昆明种雌性小鼠

60只,称重后随机分为4组,每组15只。从接种次日开始给药,3个药物组分别按以下3种方式给药,西黄丸组:按 $2.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量灌胃给药;5-Fu组:按 $0.02\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量腹腔注射给药;联合用药组:灌服西黄丸 $2.0\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,同时腹腔注射5-Fu $0.02\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。阴性对照组每天灌服并腹腔注射等体积的无菌0.9%氯化钠注射液。每天给药1次,连续7d,每天记录体重,停药后第2天将各组动物称重并断髓处死,钝性剥离瘤组织,电子天平称重。

1.2.3 检测指标 动物体重、瘤重,计算肿瘤抑制率。瘤重抑制率(%)=(阴性对照组平均瘤重-药物组平均瘤重)/阴性对照组平均瘤重 $\times 100\%$

1.2.4 药效评价 阴性对照组小鼠肿瘤平均重量 < 1 或 $> 20\%$ 小鼠瘤重 $< 400\text{ mg}$ 表示肿瘤生长不良。在治疗期间给药组小鼠死亡 $> 20\%$,或平均体重(去瘤后)下降 $> 15\%$,表明该药物有毒性反应。如所试药品肿瘤抑制率 $> 30\%$,并经统计学处理差异有显著性时,认为有效^[5]。

1.2.5 统计学方法 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS软件包行t检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 一般情况 给药期间,各组小鼠生长正常,即药物无明显毒性反应。但可观察到5-Fu组小鼠活动迟缓,精神不振,食欲较差,生长稍慢。

2.2 瘤重及抑瘤率 与阴性对照组相比,各药物组小鼠移植性肿瘤生长均受到抑制,瘤重显著降低($P < 0.05$),表明3种给药方案均能抑制肿瘤S₁₈₀生长。而联合用药组小鼠瘤重又低于单独使用西黄丸或5-Fu组,抑瘤率明显高于后两者($P < 0.05$)。见表1。

3 讨论

近10a间,我国城市居民恶性肿瘤病死率增长了18.31%,农村居民增长了11.03%^[6]。肿瘤发病率上升、放化疗不良反应严重、中西医结合治疗肿瘤方案的多元化和日趋成熟,这些均推动了抗肿瘤中成药发展。

西黄丸是传统中成药,由牛黄、麝香、炙乳香、炙没药组成。体外实验研究显示西黄丸可以诱导肝癌Bel-

7402细胞凋亡^[7-9]。李莉芳等^[7]报道西黄丸含药血清作用于Bel-7402细胞后,能显著抑制细胞生长,杀伤率最高可达75%;可使Bel-7402细胞的癌基因bcl-2、c-myc蛋白表达降低,抑癌基因p53蛋白表达增强。临床中,西黄丸用于治疗各种中晚期恶性肿瘤,尤其适合于食道癌、鼻咽癌、乳腺癌、肝癌、胆囊癌、胰腺癌、卵巢癌、结肠癌等^[1-3];亦非常适用于各种癌症患者放疗、化疗后出现的肝功能损伤^[10],并对各种晚期癌症的骨转移有明显的镇痛作用^[11]。本研究显示单用西黄丸抑瘤率为28.1%,提示有一定抗肿瘤作用,但未达到30%,可能与本组样本数太少或移植肿瘤类型有关。

5-Fu是临床常用的抗肿瘤药,对多种消化系及头颈部肿瘤等有较好的治疗作用,但其毒性反应较大,其常见的不良反应有消化道反应、骨髓抑制、肝功能损害等。本实验中可明显观察到单用5-Fu组的小鼠精神状态不如其他给药组小鼠,且食欲差(根据饲料消耗量判断),体重增长少,而西黄丸和5-Fu联合给药,小鼠正常生长,且疗效更显著。研究结果显示联合用药组抑瘤率为55.4%,明显高于其他组,说明两者联合使用有一定的协同作用。其原因除与西黄丸本身有一定抗肿瘤作用外,更重要的因素可能是西黄丸调节机体免疫功能间接抑制或杀伤肿瘤细胞,并拮抗5-Fu的不良反应,从而提高两者抗癌作用,利于肿瘤消退,但该结论尚有待于实验进一步证实。

抗肿瘤中成药的研究相对抗肿瘤西药起步较晚,发展较慢,而作为提高机体免疫力、肿瘤放、化疗减毒增效等的辅助用中成药则较多。大量的实验研究及临床观察均证实,中药可以调整机体的内环境,具有对放疗减毒、保护骨髓、提高食欲、增强体力、改善睡眠及精神状况、预防恶液质、延缓终末期肿瘤患者的衰竭等效果。中成药不良反应较少,价格相对低,便于携带和服用,受到普遍欢迎。将中药治疗和手术治疗、放疗、化疗、免疫疗法相结合,既可以增加疗效,又可减轻不良反应,提高癌症患者的生活质量和延长生存时间。手术、放疗、化疗与中医药的有机结合,姑息与对症、支

表1 3种给药方案对肿瘤S₁₈₀的抑制作用

组别	动物数/只	体重		瘤重	肿瘤抑制率/%
		给药前	给药7d后		
阴性对照组	15	18.10 ± 1.40	24.40 ± 1.90	1.39 ± 0.50	-
西黄丸组	15	18.30 ± 1.50	24.30 ± 2.20	1.00 ± 0.31 ^{*1}	28.1
5-Fu组	15	18.20 ± 1.20	21.40 ± 2.50	0.90 ± 0.32 ^{*1}	35.3
联合用药组	15	18.80 ± 1.60	23.90 ± 2.00	0.62 ± 0.15 ^{*2}	55.4

注:与阴性对照组比较,^{*1} $P < 0.05$,^{*2} $P < 0.01$



持治疗的重视,扶正与祛邪中药的合理运用等,必将减轻癌症患者的痛苦,提高生活质量和生存率。

[参考文献]

- [1] Tang Y J. Study on treatment of leukemia with traditional Chinese proprietary combined with composite recipe [J]. *CJM*, 1999, 5(2): 89 - 94.
- [2] 卢雯平. 晚期乳腺癌的综合治疗 [J]. 中国肿瘤, 1999, 8(10): 445.
- [3] 杨宇飞. 晚期非小细胞肺癌中西医疗 [J]. 中国临床医生, 2001, 29(12): 9 - 13.
- [4] 曾立志, 丁章森. 西黄丸配合他莫昔芬治疗乳腺增生症 132例临床观察 [J]. 中国基层医药, 2003, 10(2): 171.
- [5] 甄红英, 甄永苏. 抗肿瘤药物实验法 [A]. 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学 [C]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 1757.
- [6] 董志伟. 肿瘤防治任重道远 [J]. 中国肿瘤, 2002, 11(1): 2 - 3.
- [7] 李莉芳, 陈如山, 刘新民, 等. 犀黄丸诱导人肝癌细胞凋亡及其机制的研究 [J]. 中医药学刊, 2004, 22(1): 125 - 126.
- [8] 李莉芳, 陈如山, 刘新民. 犀黄丸诱导 Bel-7402细胞凋亡及其细胞内钙离子浓度的变化 [J]. 临床肝胆病杂志, 2003, 19(6): 362 - 363.
- [9] 熊鹰, 孔小云, 陈如山, 等. 犀黄丸(含药血清)对人肝癌细胞凋亡影响的形态学研究 [J]. 临床消化病杂志, 2001, 13(2): 82 - 84.
- [10] 谭萍. 西黄丸治疗恶性肿瘤应用体会 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2001, 11(4): 244.
- [11] 李忠. 癌性疼痛的中药防治 [J]. 中国临床医生, 2001, 29(1): 38 - 40.

莲心总碱抗心律失常的实验研究

张俊红¹, 肖军花², 徐凯², 周爽², 周颖², 王嘉陵²

(1. 武汉工业学院生化系, 430023; 2. 华中科技大学同济医学院药理学系, 武汉 430030)

[摘要] 目的 探讨莲心总碱对实验性心律失常的影响。方法 采用乌头碱、毒毛花苷 G、氯化钙、氯仿等 4 种药物诱发的动物心律失常及电刺激诱发家兔心室颤动(室颤)模型, 运用在体心电图记录方法, 观察莲心总碱的抗实验性心律失常作用。结果 莲心总碱对药物及电刺激诱发的动物心律失常有明显对抗作用, 可提高药物引起动物出现室性期前收缩、室性心动过速、室颤的剂量, 降低室颤发生率及死亡率。结论 莲心总碱有较好的抗多种实验性心律失常作用, 可能与其阻滞 Na^+ 、 Ca^{2+} 内流, 阻断折返作用有关。

[关键词] 莲心总碱; 心律失常

[中图分类号] R282.71; R541.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2005)09-0759-03

Antiarrhythmic Study of Total Lianxin Alkaloids in Animals

ZHANG Jun-hong¹, XIAO Jun-hua², XU Kai², ZHOU Shuang², ZHOU Yin², WANG Jia-ling² (1. Department of Biochemistry, Wuhan Polytechnic University, Wuhan 430023, China; 2. Department of Pharmacology Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

ABSTRACT Objective To study the antiarrhythmic effects of *lianxin* (*Nelumbo nucifera* Gaertn.) total alkaloids (TAL) in animals. **Methods** The experimental arrhythmia models were induced by aconitine, ouabain, calcium chloride, chloroform and electrical-stimulation, and the antiarrhythmic effects of *lianxin* total alkaloids were studied. **Results** Total alkaloids could effectively antagonize the arrhythmias induced by the drugs and electrical stimulation. TAL could increase drug doses in inducing arrhythmia in the animals, and decrease the rate of ventricular fibrillation and the mortality rate. **Conclusion** Total *lianxin* alkaloids have antiarrhythmic action.

KEY WORDS Total alkaloid, *Lianxin* (*Nelumbo nucifera* Gaertn.); Arrhythmia

莲子心 (*Nelumbo nucifera* Gaertn.) 是睡莲科莲属植物莲成熟种子的绿色胚芽及胚根, “清心、去热、苦寒无毒”, 为《中华人民共和国药典》收载。莲心总碱

(total alkaloids of *Lianxin*, TAL) 是莲子心中提取的总生物碱, 主要包括甲基莲心碱、莲心碱和异莲心碱 3 种双苄基异喹啉生物碱, 分别约占 TAL 含量的 50%, 21%, 19%, 已证实均有抗心律失常作用; 单苄基异喹啉生物碱和阿扑啡碱分别约占 8% 和 2%, 是否具有抗心律失常作用, 笔者未见报道。本实验旨在研究 TAL

[收稿日期] 2005-01-06 [修回日期] 2005-03-09

[作者简介] 张俊红 (1972 -), 女, 湖北武汉人, 助理讲师, 硕士, 主要从事心血管药理研究。电话: 027 - 83930812。