

“扶Ⅱ号”抑制癌细胞转移的研究

李建生 李惠珍

(中国癌症研究基金会北京鲜动物药研制中心 北京 100039)

薛克勋 高进

(中国医学科学院基础医学研究所病理室 北京 100005)

摘要 以蕲蛇、地龙等鲜动物药组方的抗癌制剂——扶Ⅱ号,对小鼠宫颈癌,肺转移率、转移程度及淋巴细胞转移率均有明显的抑制作用,对肺腺癌的转移程度亦有明显的抑制作用。

关键词 小鼠 癌 抗癌药 动物实验

Inhibitory Effect of "Fu Er Hao" Formula on Metastasis of Cancer Cells

Li Jiansheng, Li Huizhen (Beijing Center of Animal Drug Products, Chinese Cancer Research Foundation, Beijing, 100039)

Xue Kexun, Gao Jin (Department of Pathology, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, 100005)

Abstract: Animal experiments were carried out on the effect of a new anti-cancer drug "Fu Er Hao" consisting of earthworm and *Agkistrodon acutus*, etc. The results indicated that the formula exhibited obvious inhibition on incidence and severeness of metastatic carcinoma of the lung, or incidence of lymphocytic transfer in cervical carcinoma of mice. Metastasis of adenocarcinoma in lungs was also suppressed by the treatment with the formula.

Key Words: Mice, Cancer, Anticancer Drug, Animal experiments

1 材料和方法

1.1 药物 扶Ⅱ号,为蕲蛇、地龙等6种鲜动物制剂,由北京鲜动物药研制中心研制,呈黄色粉末状,易潮解,每天临用前用蒸馏水配成混悬液。

1.2 肿瘤模型 ①小鼠肺腺癌(LA795),该瘤株皮下移植后20天左右一般可达100%肺转移^[1],由天津药物所引进。②小鼠子宫颈癌(U14),由本研究室建立,肿瘤背侧皮下接

种后10~14天,有80~100%肺和淋巴结双向转移^[2]。两种肿瘤模型都具有局部侵袭特性。

1.3 动物 ①T739小鼠,由中国医学科学院肿瘤医院研究所购进。②615小鼠,由中国医学科学院实验动物研究所购进。两种小鼠均为近交系小鼠。本实验用小鼠为同一性别,体重22±2g。

1.4 肿瘤移植 两种肿瘤细胞从冻存的液

氮内取出,复苏后,分别接种于数只 T739 及 615 小鼠的背侧部皮下,待瘤体长至 1~1.5cm 时,处死小鼠,选择生长良好的瘤组织,剪成瘤组织小块后,用不锈钢筛网磨擦,过滤制备成单细胞悬液,活瘤细胞计数后,均以 $1 \times 10^6/0.2\text{ml}$ 生理水瘤悬液,在每只小鼠的背侧部皮下接种,每批实验和每组动物均用相同量的癌细胞数。

1.5 实验分组 每批实验均分为 3 组,同时进行;设 0.75g/kg 体重治疗组和 1g/kg 体重治疗组及对照组,每组 10~14 只小鼠。两种肿瘤模型均进行重复实验。癌细胞接种 24h 后给药,每天 1 次,每次灌胃 0.75g/kg 和 1g/kg 体重,每鼠每次灌胃不超过 0.5ml。对照组同时给予相同容量的蒸馏水。小鼠子宫颈癌,两批实验均连续灌胃 16 次;小鼠肺腺癌,两批均灌胃 18 次。

1.6 检查指标

1.6.1 潜伏期 肿瘤移植和治疗开始后,观察并记录肿瘤出现的时间,待用手触摸到明显的瘤结时,为肿瘤开始生长。在此以前为肿

瘤生长的潜伏期,观察药物对潜伏期,即肿瘤开始成瘤之前的阶段有否影响。

1.6.2 抑瘤率检查 终止治疗后,再观察 1 天,各组动物同时全部处死,取出瘤体称重。按公式计算瘤重抑制率:

$$\text{瘤重抑制率} = \left(1 - \frac{\text{给药组平均瘤重}}{\text{对照组平均瘤重}}\right) \times 100\%$$

1.6.3 侵袭和转移的观察 动物处死后取原发瘤及其周围组织、肺和淋巴结(同侧和对侧腋窝淋巴结),Bouin 氏液固定,石蜡包埋和切片,苏木素—伊红染色,光学显微镜检查瘤细胞局部侵袭程度和肺及淋巴转移率及转移程度。转移率和转移程度按文献分级^[3,4]。

2 结果

2.1 抑瘤作用 小鼠肺腺癌(LA795),以“扶Ⅱ号”重复两批实验的抑瘤结果相似。该制剂 1g/kg 组小鼠两批实验的抑瘤率各为 27.4%和 25.0%;0.75g/kg 组小鼠两批实验的抑瘤率各为 24.9%及 23.6%。与对照组相比, $P < 0.05 \sim 0.01$ (见表 1)。

表 1 扶Ⅱ号对小鼠肺腺癌(LA795)抑瘤作用

组别	动物数	体重(g)		瘤重(g)	抑瘤率 %	
		给药前	给药后			
第一批	1g/kg	12	19.0±1.02	19.6±0.34	5.27±1.57	27.4**
	0.75g/kg	12	20.1±0.96	21.2±1.25	5.45±0.67	24.9*
	对照组	12	20.1±1.23	19.8±0.40	7.26±1.30	
第二批	1g/kg	13	19.9±0.56	20.4±0.88	3.31±1.57	25.0
	0.75g/kg	13	18.4±0.77	19.8±1.12	3.60±1.04	23.6*
	对照组	13	19.5±1.00	19.2±0.87	4.41±1.80	

注:①表中数据用 $\bar{X} \pm SD$ 表示 ②与对照组比较 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 下表同

小鼠子宫颈癌(U₁₄),以“扶Ⅱ号”重复两批实验的抑瘤结果基本相似。1g/kg 组小鼠抑瘤率各为 29.21%和 26.3%;0.75g/kg 组小鼠抑瘤率各为 26.1%和 27.6%。与对照组相比, $P < 0.05 \sim 0.01$ (见表 2)。

2.2 抗转移作用

2.2.1 “扶Ⅱ号”对小鼠肺腺癌抗转移作用 前后两批实验的肺转移率,对照组均为

100%;1g/kg 治疗组分别为 71.4%和 83.3%;而 0.75g/kg 组分别为 84.6%和 91.6%,治疗组与对照组相比无显著差异($P > 0.05$)。但是,肺转移程度,两批实验的对照组均无 0 级;Ⅰ级分别为 31%和 8.33%;Ⅱ级分别为 61.5%和 58.3%,Ⅲ级分别为 7.5%和 33.3%。1g/kg 治疗组的两批实验,0 级分别为 28.6%和 16.7%;Ⅰ级为 83.3%

和 50%；Ⅱ级仅第一批中有 21.4%，未见Ⅲ级，第二批中Ⅱ和Ⅲ级均未发现。0.75g/kg 治疗组，除 3 例(23.7%)0 级外，I 级分别为 31%和 58.3%；Ⅱ级分别为 15.4%和

33.3%；Ⅲ级仅第一批中有 1 例(7.5%)。结果表明治疗组与对照组相比在转移程度上有较明显的差别(表 3)。

表 2 扶Ⅱ号对小鼠子宫颈癌(U₁₄)抑瘤作用

组别	动物数	体重(g)		瘤重(g)	抑瘤率 %	
		给药前	给药后			
第一批	1g/kg	12	22.8±0.43	23.6±1.34	4.69±1.18	29.2**
	0.75g/kg	10	21.9±0.94	23.2±1.05	4.89±1.49	26.1**
	对照组	10	22.1±0.69	22.8±0.98	6.62±1.20	
第二批	1g/kg	13	19.9±0.69	20.5±1.34	3.63±1.14	26.3*
	0.75g/kg	12	20.4±1.02	21.8±0.97	3.56±1.51	27.6*
	对照组	12	20.9±0.45	19.8±1.12	4.94±1.23	

表 3 扶Ⅱ号对小鼠肺腺癌转移的抑制作用

组别	动物数	肺转移		肺转移程度								
		转移例数	转移率 (%)	0		I		II		III		
				No	%	No	%	No	%	No	%	
第一批	对照组	13	13/13	100	—	—	4/13	31	8/13	61.5	1/13	7.5
	0.75g/kg	13	11/13	84.6	2/13	15.4	4/13	31	6/13	46.2	1/13	7.5
	1g/kg	14	10/14	71.4	4/14	28.6	7/14	50	3/14	21.4	—	—
第二批	对照组	12	12/12	100	—	—	1/12	8.33	7/12	58.3	4/12	33.3
	0.75g/kg	12	11/12	91.6	1/12	8.33	7/12	58.3	4/12	33.3	—	—
	1g/kg	12	10/12	83.3	2/12	16.7	10/12	83.3	—	—	—	—

注:No 为转移数;%为转移率

2.2.2 “扶Ⅱ号”对小鼠子宫颈癌(U₁₄)抗转移的作用 ①抗肺转移的结果 前后两批实验结果,对照组肺转移率分别为 90%和 100%,1g 治疗组分别是 41.6%和 33.3%,而 0.75g/kg 治疗组分别是 12.5%和 41.7%,两批实验的各治疗组与对照组相比均有显著差异(P<0.01)。肺转移程度:对照组两批中仅 1 例为 0 级;I 级分别为 30%和 25%,II 级却高达 60%和 58.3%,还有 2 例(16.7%)是 III 级。1g/kg 治疗组,0 级分别是 58.3%和 66.7%;I 级分别是 33.3%和 33.3%;II 级仅在第一批中有 8.3%,其它 II 和 III 级均未发现。0.75g/kg 治疗组:0 级分别为 87.5%和 58.3%;I 级为 12.5%和

41.7%,均未见到 II 和 III 级转移。②抗淋巴结转移的结果 前后两批实验,对照组的淋巴结转移率分别为 70%和 83.3%;1g/kg 治疗组分别为 33.3%和 25%;0.75g/kg 治疗组分别为 50%和 16.7%。两批的治疗组与各自的对照组相比均有显著差异(P<0.01)。淋巴结内转移程度也有明显的差别,对照组除了 I 级转移外还有近半数的 II 和 III 级转移,而两种剂量的治疗组除了 0 级外,都是 I 级转移,没有 1 例 II 级以上的淋巴结转移(表 4)。

3 讨论

“扶Ⅱ号”对小鼠肺腺癌转移的抑制作用,从表 3 可见,治疗组的肺转移率与对照组相比,无显著差异(P>0.05),但对肺转移程

度却有明显的差别。两批的对照组中，Ⅰ级以上各为 68%和 91.6%，而 0.75g/kg 治疗组Ⅰ级以上转移各为 22.9%和 33.3%；1g/kg

治疗组仅第一批中有 21.4%的Ⅰ级转移，第二批未见 1 例Ⅰ级以上的转移，两种剂量与对照组相比，其肺内转移程度均有明显差别。

表 4 扶Ⅰ号对小鼠子宫颈癌(U₁₄)转移的抑制作用

组别	动物数	肺转移		肺转移程度									
		No	%	0		I		II		III			
				No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
第一批	对照组	10	9/10	90	1/10	10	3/10	30	6/10	60	-	-	
	1g/kg	12	5/12	41.6**	7/12	58.3	4/12	33.3	1/12	8.3	-	-	
	0.75g/kg	8	1/8	12.5**	7/8	87.5	1/8	12.5	-	-	-	-	
第二批	对照组	12	12/12	100	-	-	3/12	25	7/12	58.3	2/12	16.7	
	1g/kg	12	4/12	33.3**	8/12	66.7	4/12	33.3	-	-	-	-	
	0.75g/kg	12	5/12	41.7**	7/12	58.3	5/12	41.7	-	-	-	-	

注：与对照组比较 **P<0.01 No 为转移数 %转移率 下表同

续表 4

组别	动物数	淋巴结转移		淋巴结转移程度								
		No	%	0		I		II		III		
				No	%	No	%	No	%	No	%	
第一批	对照组	10	7/10	70	3/10	30	4/10	40	3/10	30	-	-
	1g/kg	12	4/12	33.3**	8/12	66.6	4/12	33.3	-	-	-	-
	0.75g/kg	12	4/8	50**	4/8	50	4/8	50	-	-	-	-
第二批	对照组	12	10/12	83.3	2/12	16.7	4/12	33.3	4/12	33.3	2/12	16.7
	1g/kg	12	3/12	25**	9/12	75	3/12	25	-	-	-	-
	0.75g/kg	12	2/12	16.7**	10/12	83	2/12	16.7	-	-	-	-

“扶Ⅰ号”对小鼠子宫颈癌转移的抑制，从表 4 可见，肺转移率，治疗组与对照组相比，有显著差异(P<0.01)。肺转移程度，对照组Ⅰ级以上转移率分别为 60%和 75%；而两批治疗组无论是 0.75g/kg 或 1g/kg 治疗组，仅在第一批的 1g/kg 治疗组中有 1 例(8.3%)为Ⅰ级转移，其余均为Ⅰ级转移。淋巴转移率，对照组分别与两种剂量的治疗相比，均有显著差异(P<0.01)。淋巴结转移程度，对照组Ⅰ级以上各为 30%和 50%；两批实验的 4 个治疗组，均未见Ⅰ级以上的转移。

结果表明，“扶Ⅰ号”对小鼠子宫颈癌，无论是肺转移率、转移程度或淋巴结转移率和

转移程度，与对照组相比，均有明显的抑制效果。“扶Ⅰ号”对小鼠肺腺癌的肺转移率虽无差异，但从肺转移程度与对照组相比，却有明显的作用。

参 考 文 献

- [1]张兆伟等. 中华肿瘤杂志 1995;7(2): 85
- [2]薛克勋等. 中国医学科学院学报 1986;11(6): 407
- [3]薛克勋等. 中华病理学杂志 1987;6(2): 140
- [4]高进等. 中华肿瘤杂志 1986;8(4): 256
- [5]潘启超, 胥彬. 肿瘤药理学及化学治疗. 广州: 广东高等教育出版. 1989: 432