

参麦注射液对肿瘤化疗增效作用的实验研究

钱 华¹ 刘鲁明² 林胜友² 陈 震² (¹浙江省林科院植物药研究中心 杭州 310023;
²浙江省中医院肿瘤科 杭州 310006)

摘要 参麦注射液和 ADM 联用,对小鼠肉瘤 S₁₈₀有显著的化疗增效作用,呈量效关系。2 药联用,能明显减少 ADM 对小鼠造血功能和肝脏的损害作用,提高其生存质量。参麦注射液分别和 CTX、5-Fu 联用,对延长 EAC 荷瘤小鼠的生存期比单纯化疗有明显的增效作用。

关键词 参麦注射液 化疗 增效作用

Experiment Study on Potentiation Effect of Shenmai Injection for Chemotherapy in Mices with Graft Tumors

Qian Hua¹, Liu Luming², Lin Shengyou², Chen Zhen²

(¹ Medicinal Plant Research Center, Zhejiang Forestry Academy, Hangzhou, 310023;

² Zhejiang Provincial Hospital of TCM, Hangzhou, 310006)

Abstract: When ADM and shenmai injection was administered iv. to mice with sarcoma180, the chemotherapeutic effect was increased significantly. The effect of shenmai injection showed a dose dependend pattern. It showed that the injury to hemopoietic and liver function in mice was obviously less, when they were treated by ADM together with shenmai injection, the survival quality was increased also. The prolonging rate of survival time in mice with EAC was higher if shenmai injection was administered together with CTX or 5-Fu respectively.

Key words: Shenmai injection, antitumor, potentiation effect

目前中医药对肿瘤放化疗的增效作用已被确认^[1],这是提高肿瘤放化疗疗效较有希望的一种途径。本文以中医理论为指导,采用纯中药制剂参麦注射液进行动物移植性肿瘤化疗增效作用的研究,现将初步实验结果报告如下。

1 材料与方

1.1 材料

1.1.1 参麦注射液(以下简称参麦液),10ml/支,正大青春宝药业有限公司生产。浙卫药准字(1996)031301,批号:960815。

1.1.2 瘤株 小鼠肉瘤 180(S₁₈₀)、艾氏腹水瘤(EAC)由浙江省医科院药物所提供。

1.1.3 实验动物 NIH 小鼠,8~12 周龄,体重(20±2)g,雌雄兼用。由浙江省实验动

物中心提供,饲养于浙江中医学院动物房。

1.1.4 化疗药物 阿霉素粉剂(ADM),10mg/瓶,意大利爱宝大药厂生产,批号:5020BA。环磷酰胺(CTX),200mg/瓶,上海第十二制药厂生产,批号:960108。5-氟脲嘧啶(5-Fu),250mg/瓶,上海海普药厂生产,批号:960405。

1.2 方法

1.2.1 瘤株接种 (1)S₁₈₀瘤株接种:选择 7~11d 肿瘤生长旺盛的荷瘤鼠作瘤源。无菌条件下取瘤块,按 1:3 用无菌生理盐水稀释,制成匀浆,稀释液调节至含瘤细胞 6×10⁷/ml,每鼠 0.2ml 前肢右侧腋窝皮下接种,共 40 只。(2)EAC 瘤株接种:取接种艾氏腹水瘤 10d 左右的荷瘤小鼠脱椎处死,腹部皮

肤消毒,用灭菌针筒抽吸腹水,以灭菌生理盐水稀释成含瘤细胞 $2 \times 10^6/\text{ml}$,腹腔注射,每鼠 0.2ml,共 70 只。以上瘤株接种前,均用 0.2% 台盼兰染色,计活细胞数为 95~98%。

1.2.2 实验设置及处理 (1)S₁₈₀ 观察组 设 4 组,荷瘤对照组(NS 0.2ml/只)、单纯 ADM 组(5mg/kg)、合用参麦组 A(1.2ml/kg)、参麦组 B(2.4ml/kg)。动物随机分组,每组 10 只,各组均在同样条件下饲养,自由进食。不同剂量的参麦液均稀释至 0.2ml/只,于接种 24h 后小鼠尾静脉分别注射,每日 1 次,连续 10d。停药后 24h,各组小鼠先从眼眶静脉丛取血以供外周血象及肝肾功能测定用,然后脱椎处死,称取瘤重。分别计算 NIF 和 ER。(2)EAC 观察组 接种次日随机分组,每组 10 只。按化疗药物不同,分 2 部分:(A)5-Fu(20mg/kg/qd × 10,iv);(B)CTX(10mg/kg/qd × 10,iv)。每部分再分为 3 组,分别为单一化疗组和同时加 2 个剂量参麦液(0.4,1.2ml/kg/qd × 10,iv)的配合组,并总的设一组荷瘤对照组(NS 0.2ml/只/qd × 10,iv),从第 11d 开始,观察各组小鼠的存活时间,分别计算 NIF 和 ER。

1.2.3 观察指标 (1)外周血象指标:血红蛋白(Hb)、白细胞(WBC)、血小板(PL);(2)血清生化指标:谷丙转氨酶(GPT)、肌酸激酶(ck)、尿素氮(BUN);(3)非抑制分数(Non-inhibited fraction,NIF)^[2]:

$$(S_{180})NIF = \frac{W}{W_0} = \frac{\text{给药组的平均瘤重}}{\text{对照组的平均瘤重}}$$

$$(EAC)NIF = \frac{W}{W_0} = \frac{\text{对照组的平均存活天数}}{\text{给药组的平均存活天数}}$$

(4)增强比(ER): $ER = \frac{\text{单独化疗组的 NIF}}{\text{配合组的 NIF}}$

2 结果与讨论

2.1 结果

2.1.1 参麦液对小鼠造血功能的化疗毒性作用 结果显示,经 ADM 化疗后,化疗组与化疗加参麦液配合组的血红蛋白、白细胞、血小板 3 项指标与正常组相比均有不同程度的降低,但化疗加参麦液配合组的造血功能

受损程度比单纯化疗组低,见表 1。

表 1 参麦液对小鼠造血功能的化疗毒性作用($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血红蛋白 (g/dl)	白细胞 ($1 \times 10^9/\text{L}$)	血小板 ($1 \times 10^{12}/\text{L}$)
荷瘤组	10	12.5 ± 0.6	10.63 ± 1.46	1.55 ± 0.11
ADM 组	10	9.1 ± 0.4**	8.62 ± 0.19**	1.17 ± 0.55*
A 组	10	11.8 ± 0.4*	8.96 ± 0.24*	1.31 ± 0.51
B 组	10	12.1 ± 0.9	9.97 ± 0.29	1.48 ± 0.16

与荷瘤组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.1.2 参麦液对小鼠心、肝、肾化疗毒性的作用 实验结果表明,阿霉素化疗后,小鼠肝功能受到明显损害。而阿霉素加参麦液配合组则无明显影响,其余检测指标各组未见到明显差异。见表 2。

表 2 参麦液对小鼠心、肝、肾化疗毒性的作用($\bar{x} \pm s$)

组别	n	谷丙转氨酶 (U/L)	肌酸激酶 (U/L)	尿素氮 (mmol/L)
荷瘤对照组	10	68.0 ± 6.5	856.3 ± 87.2	6.89 ± 1.13
ADM 组	10	89.3 ± 8.3*	858.3 ± 90.6	7.76 ± 1.82
A 组	10	62.7 ± 3.1	854.3 ± 139.0	7.35 ± 1.18
B 组	10	69.0 ± 3.6	848.7 ± 102.3	6.80 ± 0.48

与对照组比较 * $P < 0.001$

2.1.3 参麦液对 ADM 治疗小鼠 S₁₈₀ 的增效作用 如表 3 所示,在单纯 ADM 治疗组中,ER = 1.00,合用 2 个剂量的参麦液组中,ER 分别为 2.13 和 2.78,从而说明 ADM 和参麦液配合使用时比单独应用 ADM 效果好,而且 2 组参麦液之间的增强比有量效关系。

表 3 参麦液对 ADM 治疗小鼠肉瘤 S₁₈₀ 的增效作用

($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 (mg+ml/kg)	瘤重 (g)	NIF	ER
荷瘤对照组	10		1.62 ± 0.21		
ADM 组	10	5	1.04 ± 0.21	0.64	1.00
A 组	10	1.2	0.49 ± 0.05	0.30	2.13
B 组	10	2.4	0.37 ± 0.03	0.23	2.78

2.1.4 参麦液对 5-Fu 和 CTX 延长 EAC 小鼠生存期的增效作用 表 4 说明,单独应用 5-Fu 和 CTX,能提高 EAC 小鼠的平均生存期,若配合使用参麦液,则 2 组的生存期有明显的增加。在 5-Fu 组中,2 个剂量的参麦

液之间 ER 值不呈量效关系,而在 CTX 组中,ER 值呈量效关系。

表 4 参麦液对 5-Fu 和 CTX 延长 EAC 小鼠生存期的增效作用($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 (mg+ml/kg)	平均存活天数	NIF	ER
荷瘤对照组	10		12.25±3.58		
5-Fu 组	10	20	13.33±7.25	0.92	1.00
5-Fu 加 参麦液组	10	0.4 20+	18.60±2.27	0.66	1.39
参麦液组	10	1.2	17.80±2.39	0.67	1.37
CTX 组	10	10	14.80±5.33	0.83	1.00
CTX 加 参麦液组	10	0.4 10+	16.70±1.83	0.73	1.14
参麦液组	10	1.2	18.56±1.51	0.66	1.26

2.2 讨论 先前的临床研究已证实化疗结合参麦液治疗恶性肿瘤,可使疗效获得一定程度的提高^[3]。本实验通过 ADM 和参麦液联合应用对 S₁₈₀ 荷瘤小鼠的增效作用以及 5-Fu、CTX 与参麦液联合应用后延长 EAC 荷瘤小鼠的平均生存期的增效作用研究,进一步证实了参麦液对化疗药物具有较好的增效作用。同时也证实了参麦液对减少荷瘤小鼠化疗过程中的各种不良反应,包括造血功能抑制和肝功能损害,提高其生存质量与生存时间具有明显的作用。

近年来,对肿瘤化疗增敏剂的研究发展较快。目前在临床上所采用的增敏剂多为化学药物,主要为钙通道阻滞剂(CCB),如

VPM、心痛定、硫氮卓酮等。近期也有用免疫抑制剂,TAM 等治疗的。已有资料表明,CCB 一方面能增强 VCR、CDDP、ADM 等化疗药物的疗效,但另一方面也存在一定的毒副作用^[4]。因此参麦注射液作为一种纯中药制剂,本身无明显毒副作用,与化疗药物联合应用后,可明显提高化疗效果,具有高效无毒的化疗增敏作用,在肿瘤的临床治疗中将会广泛的应用前景。有关参麦注射液的化疗增效作用的确切机理正在进一步研究之中。

参考文献

- 1 张代钊,于尔辛,余桂清. 中医药对肿瘤放化疗的增效减毒作用. 中国中西医结合杂志,1992,12(3):135~138
- 2 张绍章,李玉蓉,王克为. 912、AK₂₁₂₃对 5-Fu 治疗小鼠移植瘤的增效作用. 中国肿瘤临床,1991,18(3):140~141
- 3 刘鲁明,林胜友,吴良村,等. 参麦注射液对肺癌化疗增效减毒作用的临床观察. 中医杂志,1994,35(5):280~282
- 4 Pennock G. D., Dalton W. S., Roeske W. R., et al. Systemic toxic effects associated with high-dose verapamil in fusion and Chemotherapy administration. J Nat Cancer Inst, 1991, 83(2):105~110

(收稿:1998-01-13)