

疏风解毒胶囊治疗 EB 病毒感染致裸鼠 肿瘤模型的药效学探讨

孙静, 赵荣华, 高英杰, 鲍岩岩, 崔晓兰*
(中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

[摘要] **目的:**通过观察疏风解毒胶囊对 EB 病毒转染的人鼻咽癌细胞株 CNE-2Z 移植感染 Balb/C 裸小鼠致肿瘤模型的影响,评价疏风解毒胶囊体内抗 EB 病毒作用。**方法:**在 Balb/C 裸鼠右腋下接种鼻咽癌 CNE-2Z 细胞悬液,接种 1 周后,将移植瘤模型成功的裸鼠随机分为 6 组,分别为模型组、阿昔洛韦组、莲花清瘟胶囊组、疏风解毒胶囊高、中、低剂量组(2.2, 1.1, 0.55 g·kg⁻¹·d⁻¹),每组 7 只,分组当天开始给药,每日 1 次,连续给药 3 周。给药当天测定裸鼠的体重,肿瘤体积,隔日测定 1 次,3 周后称体重处死裸小鼠,取出肿瘤组织、脾脏和胸腺称质量,计算每组肿瘤体积、相对肿瘤体积、相对肿瘤增殖率、脾脏指数、胸腺指数。**结果:**与模型组比较,疏风解毒胶囊高、中、低剂量组均可在一定程度上降低 Balb/C 裸小鼠脾脏指数,升高其胸腺指数;疏风解毒胶囊高剂量组可显著降低给药 8~20 d 后裸鼠肿瘤体积($P < 0.05$, $P < 0.01$);中剂量组可显著降低给药 8~14, 18 d 后肿瘤体积($P < 0.05$, $P < 0.01$),低剂量组可显著降低给药 8, 12 d 后肿瘤体积($P < 0.05$)。在相对肿瘤增殖率方面疏风解毒胶囊表现出一定的抑制肿瘤增长的趋势。**结论:**疏风解毒胶囊对 EB 病毒转染的 CNE-2Z 细胞移植裸小鼠肿瘤模型具有抑制作用。

[关键词] 疏风解毒胶囊; EB 病毒; 脾脏指数; 胸腺指数; 肿瘤体积; 相对肿瘤增殖率

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)08-0144-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2017080144

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170210.0858.006.html>

[网络出版时间] 2017-02-10 8:58

Pharmacodynamics of Shufeng Jiedu Capsules in Treating Transplanted Tumor Induced by EB Virus Infection in Nude Mice

SUN Jing, ZHAO Rong-hua, GAO Ying-jie, BAO Yan-yan, CUI Xiao-lan*

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the antiviral and tumor-suppressor effect of Shufeng Jiedu capsules on Balb/C nude mice with transplant infection with epstein-barr virus (EBV)-associated CNE-2Z cells. **Method:** One week later after being successfully transplanted with CNE-2Z cells, Balb/C nude mice were randomly divided into 6 groups, namely model group, acyclovir group, lotus antipyretic capsules group, Shufeng Jiedu capsules high, middle, low dose groups (2.2, 1.1, 0.55 g·kg⁻¹·d⁻¹), with seven in each group. The drugs were orally administered once a day since the day of grouping for three consecutive weeks. Body weight and tumor volume were measured at the day of administration and every other day. Three weeks later, the nude mice were put to death to collect tumor tissues, spleen and thymus and calculate average, tumor growth inhibition rate, tumor volume, relative tumor proliferation rate, relative tumor volume, thymus index and spleen index. **Result:** Compared with the model group, Shufeng Jiedu capsules could decrease spleen index and increase thymus index. Shufeng Jiedu capsules high dose group could significantly reduce the nude mice tumor volume after 8 to 20 days ($P < 0.05$, $P <$

[收稿日期] 20161212(004)

[第一作者] 孙静,博士,从事中药药理研究, Tel:010-84252805-4102, E-mail:jingzaiwie@162.com

[通讯作者] * 崔晓兰,博士生导师,研究员,从事中药药理学研究, Tel:010-84252805-4102, E-mail:cuixl2812@sina.com

0.01); middle dose groups could significantly reduce the nude mice tumor volume after 8 to 14 days and 18 days ($P < 0.05$, $P < 0.01$); low dose groups could significantly reduce the nude mice tumor volume after 8 days and 12 days ($P < 0.05$). Meanwhile, Shufeng Jiedu capsules showed a certain tumor growth inhibition trend in terms of the relative tumor proliferation rate. **Conclusion:** Shufeng Jiedu capsules showed an inhibitory effect on with nude mice with transplant infection with EBV-associated CNE-2Z cells.

[Key words] Shufeng Jiedu capsules; epstein-barr virus; spleen index; thymus index; tumor volume; relative tumor proliferation rate

EB 病毒 (epstein-barr virus, EBV), 又称人类疱疹病毒 4 型, 是一种线性双链排列的 DNA 病毒, 主要感染人类口咽部的上皮细胞和 B 淋巴细胞, 其增殖后入血致病毒性血症, 从而累及全身淋巴系统^[1-2]。另外, EBV 是传染性单核细胞增多症的病原体, 感染方式包括复制感染和潜伏感染两种, 与鼻咽癌、儿童淋巴瘤的发生密切相关, 可引起传染性单核细胞增多症, EBV 相关淋巴细胞增生性噬血综合征、慢性活动性 EBV 感染, EBV 相关性免疫缺陷病 (系统性红斑狼疮、多发性硬化症、类风湿性关节炎、自身免疫性甲状腺疾病、自身免疫性肝炎) 及 EBV 感染相关性肿瘤疾病等^[3-4]。

疏风解毒胶囊作为中药复方, 具有疏风清热, 解毒利咽的功效, 研究发现该中药制剂具有显著的广谱抗病毒、抗菌及免疫调节作用^[5]。本次实验研究拟选择以 EBV 转染的人鼻咽癌细胞株 CNE-2Z 移植感染裸鼠造成裸小鼠肿瘤模型, 通过将细胞在裸鼠体内接种的方法, 评价疏风解毒胶囊治疗性给药对裸鼠 EBV 感染致肿瘤模型的抑制作用。

1 材料

1.1 动物及细胞系 Balb/C 裸小鼠 (SPF 级), 体重 (18 ± 2) g, 雌雄不限。由北京维通利华试验动物技术有限公司提供, 动物合格证号 SCXK (京) 2012-0001。本实验符合中国中医科学院中药研究所动物福利伦理委员会相关规定 (编号 20162005)。鼻咽癌细胞 CNE-2Z 细胞系购自中国医学科学院基础医学研究所基础医学细胞中心。

1.2 药物及试剂 疏风解毒胶囊由安徽济人药业有限公司提供, 批号 150602, 根据人临床用量为 $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 试验中按人与动物体表面积换算, 小鼠用量为 $2.2, 1.1, 0.55 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (分别相当于临床用量的 2 倍、等倍及 1/2 倍)。连花清瘟胶囊, 石家庄以岭药业股份有限公司, 批号 A1409089, 根据人临床用量为 $0.033 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 实验时换算成小鼠等效剂量为 $0.363 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。阿昔洛韦片, 深圳海王药业有限公司, 批号 20151001, 根据人临床用

量为 $0.02 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 换算成小鼠等效剂量为 $0.22 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。双抗 (美国 Hyclone 公司, 批号 J130061); 细胞培养液 RPM1 Medium-1640 基础培养基, 胎牛血清, 台盼蓝染色, 胰酶 (美国 Gibco 公司, 批号分别为 8115448, 1390781, 1740210, 1616025)。

1.3 仪器 Thermo-37 型 CO_2 培养箱 (美国 Thermo 公司), CKX41 型倒置显微镜 (日本 Olympus 公司), IC1000 型自动细胞计数仪 (上海睿钰生物科技有限公司), BSA3202S-CW 型电子天平 (赛多利斯科学仪器北京有限公司), METR-ISO 型数显卡尺 (上海恒胜工具有限公司)。

2 方法

2.1 细胞体外活性检测及肿瘤细胞悬浮液的制备 在无菌条件下取第 3 天生长良好的 CNE-2Z 肿瘤细胞, 用 0.25% 胰蛋白酶消化, $1\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min 后, 混悬细胞, 采用台盼蓝染色法, 使用全自动细胞计数仪检测细胞活性并计数。用不含胎牛血清的细胞培养液稀释成 1×10^7 个/mL 密度的肿瘤细胞悬浮液。

2.2 接种 CNE-2Z 肿瘤细胞^[6] 取雌性裸小鼠, 在实验动物中心适应性饲养几日。在无菌条件下, 将裸鼠用 75% 乙醇皮肤消毒后, 在裸鼠右腋下接种鼻咽癌 CNE-2Z 细胞悬液 0.2 mL, 接种后, 将裸鼠送回笼具, 定期观察小鼠的精神、饮食及排便等情况。接种 1 周后, 可见接种部位皮下长出米粒大小的硬结, 为移植瘤模型建成。将裸鼠随机分为 6 组, 分别为模型组, 阿昔洛韦组 ($0.22 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), 连花清瘟胶囊组 ($0.363 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), 疏风解毒胶囊高、中、低剂量组 ($2.2, 1.1, 0.55 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), 每组 7 只, 分组当天开始给药, 每日 1 次, 按 $20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体重口服给药, 连续给药 3 周, 给药当天测定裸鼠的体重, 肿瘤体积, 隔日测定 1 次, 3 周后称体重处死裸小鼠, 取出肿瘤组织、脾脏和胸腺称质量, 计算每组肿瘤体积 (TV), 相对肿瘤体积 (RTV), 相对肿瘤增殖率 (T/C), 脾脏指数, 胸腺指数。

$$\text{TV} = 1/2 \times a \times b^2 \text{ [其中 } a, b \text{ 分别表示长、宽]}$$

$RTV = V_t/V_0$ [其中 V_0 为分笼给药时测量所得肿瘤体积, V_t 为每一次测量时的肿瘤体积]

$T/C = TRTV/CRTV \times 100\%$ [TRTV 为治疗组 RTV; CRTV 为空白组 RTV]

脏器指数 = 脏器质量/体重 $\times 100\%$

2.3 CNE-2Z 细胞计数 将细胞 $1\ 000\ r \cdot \min^{-1}$ 离心 5 min 后, 用培养液混悬, 取 20 μL 细胞悬液加入细胞计数板内, 放入全自动细胞计数仪内检测: 总细胞数 5.64×10^6 个/mL; 活细胞数 4.9×10^6 个/mL; 死细胞数 7.38×10^5 个/mL; 细胞存活率 86.91%。

2.4 统计学分析 采用 SPSS 18.0 进行统计分析, 实验数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 结果采用组间比较 t 检验进行统计学处理, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对裸鼠脾脏指数、胸腺指数的影响 与模型组比较, 疏风解毒胶囊 3 个剂量组均可降低脾指数, 引起裸小鼠脾萎缩, 疏风解毒胶囊高、中剂量组可明显升高胸腺指数, 但与模型组相比无显著性差异。以上结果表明, 疏风解毒胶囊可在一定程度上提高 EB 病毒感染后裸小鼠的免疫功能。见表 1。

3.2 对 EBV 感染裸小鼠模型肿瘤体积生长情况的影响 疏风解毒胶囊 3 个剂量组在给药 2 d 后肿瘤

表 1 疏风解毒胶囊对 EBV 感染裸小鼠模型脾指数、胸腺指数的治疗作用 ($\bar{x} \pm s, n = 7$)

Table 1 Effect of Shufeng Jiedu capsules on spleen index and thymus index in nude mice infected with EBV ($\bar{x} \pm s, n = 7$)

| 组别 | 剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ | 脾脏指数 | 胸腺指数 |
|--------|-------------------------------------|-----------------|-------------------|
| 模型 | - | 0.69 \pm 0.33 | 0.061 \pm 0.027 |
| 阿昔洛韦 | 0.22 | 0.66 \pm 0.09 | 0.086 \pm 0.036 |
| 连花清瘟胶囊 | 0.363 | 0.62 \pm 0.12 | 0.078 \pm 0.043 |
| 疏风解毒胶囊 | 2.2 | 0.67 \pm 0.11 | 0.071 \pm 0.016 |
| | 1.1 | 0.66 \pm 0.05 | 0.074 \pm 0.038 |
| | 0.55 | 0.66 \pm 0.09 | 0.063 \pm 0.025 |

注: 与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (表 2, 3 同)。

体积与模型组比较均有所下降, 其中高剂量组裸鼠在给药 8 ~ 20 d 后肿瘤体积与模型组比较明显下降 ($P < 0.01$, $P < 0.05$); 中剂量组裸鼠在给药 8 ~ 14 d, 18 d 后肿瘤体积与模型组比较明显下降 ($P < 0.01$, $P < 0.05$), 低剂量组裸鼠在给药 8, 12 d 后肿瘤体积与模型组比较明显下降 ($P < 0.05$), 且给药 3 个剂量组裸鼠肿瘤体积的生长曲线均位于模型组下方, 说明疏风解毒胶囊 3 个剂量组均具有显著的抗 EBV 感染致裸鼠肿瘤模型的作用。见表 2。

表 2 疏风解毒胶囊对 EBV 感染裸小鼠模型肿瘤体积生长情况的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 7$)

Table 2 Effect of Shufeng Jiedu capsules on tumor volume in nude mice infected with EBV ($\bar{x} \pm s, n = 7$) mm³

| 组别 | 剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ | 给药前 | 给药 2 d | 给药 4 d | 给药 6 d |
|--------|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 模型 | - | 29.74 \pm 15.19 | 50.44 \pm 21.78 | 80.28 \pm 32.70 | 108.93 \pm 52.98 |
| 阿昔洛韦 | 0.22 | 29.08 \pm 12.90 | 51.77 \pm 19.62 | 61.67 \pm 17.67 | 81.84 \pm 22.37 |
| 连花清瘟胶囊 | 0.363 | 28.51 \pm 21.85 | 40.78 \pm 27.56 | 64.55 \pm 28.20 | 76.51 \pm 28.63 |
| 疏风解毒胶囊 | 2.2 | 28.59 \pm 19.05 | 43.60 \pm 26.58 | 52.27 \pm 27.00 | 65.38 \pm 23.92 |
| | 1.1 | 30.46 \pm 18.88 | 43.87 \pm 21.38 | 58.83 \pm 28.80 | 75.53 \pm 39.70 |
| | 0.55 | 28.74 \pm 14.07 | 40.60 \pm 16.13 | 56.59 \pm 15.10 | 79.59 \pm 21.13 |
| 组别 | 剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ | 给药 8 d | 给药 10 d | 给药 12 d | 给药 14 d |
| 模型 | - | 184.40 \pm 43.70 | 246.58 \pm 40.76 | 379.74 \pm 99.80 | 473.99 \pm 110.54 |
| 阿昔洛韦 | 0.22 | 126.10 \pm 23.41 ²⁾ | 171.99 \pm 33.17 ²⁾ | 278.62 \pm 92.10 | 356.67 \pm 116.11 |
| 连花清瘟胶囊 | 0.363 | 124.09 \pm 35.68 ¹⁾ | 206.64 \pm 61.13 | 293.58 \pm 108.29 | 348.37 \pm 121.74 |
| 疏风解毒胶囊 | 2.2 | 93.39 \pm 22.99 ²⁾ | 133.31 \pm 34.58 ²⁾ | 206.64 \pm 85.43 ²⁾ | 239.51 \pm 110.79 ²⁾ |
| | 1.1 | 94.01 \pm 58.23 ²⁾ | 133.27 \pm 110.33 ¹⁾ | 228.17 \pm 119.93 ¹⁾ | 309.40 \pm 109.71 ¹⁾ |
| | 0.55 | 126.04 \pm 43.33 ¹⁾ | 177.80 \pm 73.93 | 244.24 \pm 78.66 ¹⁾ | 361.43 \pm 152.06 |
| 组别 | 剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ | 给药 16 d | 给药 18 d | 给药 20 d | |
| 模型 | - | 714.38 \pm 191.39 | 1 216.53 \pm 377.24 | 1 607.92 \pm 686.31 | |
| 阿昔洛韦 | 0.22 | 506.49 \pm 122.54 ¹⁾ | 847.84 \pm 256.88 | 1 117.27 \pm 445.98 | |
| 连花清瘟胶囊 | 0.363 | 554.25 \pm 296.94 | 813.33 \pm 425.99 | 1 235.83 \pm 693.97 | |
| 疏风解毒胶囊 | 2.2 | 333.47 \pm 137.89 ²⁾ | 493.60 \pm 208.21 ²⁾ | 825.74 \pm 533.26 ¹⁾ | |
| | 1.1 | 532.58 \pm 266.36 | 734.81 \pm 338.39 ¹⁾ | 1 105.12 \pm 548.90 | |
| | 0.55 | 538.85 \pm 184.73 | 854.04 \pm 256.82 | 1 207.63 \pm 308.90 | |

3.3 对 EBV 感染裸小鼠 RTV 及 T/C 的影响 根据公式计算小鼠 RTV 及 T/C, 与模型组比较, 疏风解毒胶囊各剂量组的 RTV 和 T/C 的变化曲线均位

于模型组下方, 其中高剂量组的 T/C 在 40 ~ 70, 中剂量组的 T/C 在 50 ~ 90, 但统计学结果显示与模型组比较无显著性差异。见表 3。

表 3 疏风解毒胶囊对 EBV 感染裸小鼠 RTV 及 T/C 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 7$)

Table 3 Effect of Shufeng Jiedu capsules on RTV and T/C in nude mice infected with EBV ($\bar{x} \pm s, n = 7$)

| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | 给药 2 d | | 给药 4 d | |
|--------|-----------------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
| | | RTV | T/C/% | RTV | T/C/% |
| 模型 | - | 1.78 ± 0.53 | - | 3.10 ± 1.56 | - |
| 阿昔洛韦 | 0.22 | 1.85 ± 0.49 | 112.30 ± 48.45 | 2.25 ± 0.50 | 89.28 ± 35.53 |
| 连花清瘟胶囊 | 0.363 | 1.52 ± 0.41 | 88.73 ± 25.10 | 2.56 ± 0.70 | 81.42 ± 31.60 |
| 疏风解毒胶囊 | 2.2 | 1.57 ± 0.38 | 88.28 ± 24.15 | 2.03 ± 0.64 | 61.15 ± 27.70 |
| | 1.1 | 1.84 ± 1.00 | 110.68 ± 65.04 | 2.65 ± 1.77 | 61.00 ± 33.96 |
| | 0.55 | 1.63 ± 0.63 | 97.75 ± 49.11 | 2.61 ± 1.73 | 59.61 ± 29.36 |
| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | 给药 6 d | | 给药 8 d | |
| | | RTV | T/C/% | RTV | T/C/% |
| 模型 | - | 4.30 ± 2.31 | - | 7.62 ± 4.31 | - |
| 阿昔洛韦 | 0.22 | 3.13 ± 1.32 | 102.66 ± 70.02 | 4.96 ± 2.06 | 73.45 ± 44.25 |
| 连花清瘟胶囊 | 0.363 | 3.17 ± 1.17 | 72.37 ± 29.83 | 5.52 ± 2.67 | 85.21 ± 53.62 |
| 疏风解毒胶囊 | 2.2 | 2.76 ± 1.07 | 67.43 ± 37.78 | 4.17 ± 1.90 | 61.96 ± 31.14 |
| | 1.1 | 3.39 ± 2.28 | 80.24 ± 58.33 | 4.11 ± 2.78 | 68.39 ± 57.28 |
| | 0.55 | 4.27 ± 3.86 | 105.46 ± 84.57 | 6.16 ± 4.37 | 113.89 ± 95.86 |
| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | 给药 10 d | | 给药 12 d | |
| | | RTV | T/C/% | RTV | T/C/% |
| 模型 | - | 11.02 ± 7.60 | - | 17.82 ± 12.81 | - |
| 阿昔洛韦 | 0.22 | 6.80 ± 2.57 | 72.81 ± 31.15 | 10.61 ± 4.42 | 72.26 ± 48.35 |
| 连花清瘟胶囊 | 0.363 | 9.79 ± 6.47 | 94.22 ± 31.02 | 12.82 ± 6.88 | 97.14 ± 43.48 |
| 疏风解毒胶囊 | 2.2 | 6.83 ± 5.93 | 66.61 ± 41.19 | 9.76 ± 8.37 | 53.37 ± 79.17 |
| | 1.1 | 5.51 ± 3.66 | 57.81 ± 39.13 | 10.38 ± 7.66 | 78.97 ± 69.16 |
| | 0.55 | 10.09 ± 10.65 | 95.63 ± 76.33 | 12.40 ± 10.51 | 56.80 ± 73.78 |
| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | 给药 14 d | | 给药 16 d | |
| | | RTV | T/C/% | RTV | T/C/% |
| 模型 | - | 22.27 ± 16.53 | - | 32.74 ± 24.42 | - |
| 阿昔洛韦 | 0.22 | 13.79 ± 5.67 | 66.30 ± 45.72 | 19.94 ± 8.59 | 69.53 ± 45.77 |
| 连花清瘟胶囊 | 0.363 | 15.42 ± 8.18 | 84.62 ± 63.93 | 24.59 ± 18.22 | 84.89 ± 56.57 |
| 疏风解毒胶囊 | 2.2 | 10.73 ± 8.34 | 61.60 ± 40.22 | 16.32 ± 15.68 | 54.85 ± 30.60 |
| | 1.1 | 15.46 ± 12.22 | 89.86 ± 94.74 | 22.82 ± 12.28 | 62.21 ± 40.02 |
| | 0.55 | 18.42 ± 16.43 | 72.78 ± 92.21 | 28.08 ± 23.31 | 82.53 ± 26.47 |
| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | 给药 18 d | | 给药 20 d | |
| | | RTV | T/C/% | RTV | T/C/% |
| 模型 | - | 52.19 ± 33.23 | - | 73.89 ± 57.60 | - |
| 阿昔洛韦 | 0.22 | 32.66 ± 12.12 | 53.87 ± 49.65 | 41.54 ± 19.38 | 62.15 ± 32.26 |
| 连花清瘟胶囊 | 0.363 | 36.39 ± 25.31 | 73.85 ± 45.71 | 54.34 ± 38.34 | 74.07 ± 62.09 |
| 疏风解毒胶囊 | 2.2 | 22.82 ± 17.93 | 47.24 ± 19.66 | 32.64 ± 20.30 | 62.72 ± 23.57 |
| | 1.1 | 30.13 ± 12.57 | 66.32 ± 51.82 | 43.45 ± 16.10 | 66.82 ± 23.76 |
| | 0.55 | 40.64 ± 27.16 | 68.23 ± 45.98 | 63.65 ± 54.61 | 58.16 ± 62.12 |

4 讨论

疏风解毒胶囊是一种临床抗病毒的推荐用药物处方,含有虎杖、连翘、板蓝根、柴胡、败酱草、马鞭草、芦根、甘草等中药成分,其中虎杖、连翘、板蓝根、败酱草均具有良好的清热解毒功用;柴胡可疏散退热,马鞭草具有清热祛风,除湿通痹之功,芦根具有清热生津之效,甘草在方中起清热调和诸药的作用。疏风解毒胶囊对病毒性呼吸道感染、病毒性心肌炎、及内毒素诱导的大鼠急性肺损伤均具有良好的治疗作用^[7-9]。本实验室前期试验研究已经证实疏风解毒胶囊对流感病毒 FM1, PR8 均具有明显的抑制作用,对肠道病毒 EV71 感染引起的小儿手足口病也具有较好的治疗效用^[10-11]。

EBV 在正常人群中广泛感染,它可以累及全身多个系统,包括肝、脾、淋巴结、肾、心脏、肺等。儿童期感染 EBV 可直接导致传染性单核细胞增多症,进一步发展还可致恶性疾病,并与自身免疫性疾病相关^[12]。因此寻找治疗 EBV 感染的有效药物,对治疗和改善预后均具有重要的意义。化学药物在抗病毒治疗方面多存在副作用突出,不良反应明显,且易产生耐药性等问题。而中药在治疗 EBV 感染方面具有毒副作用小,多靶点调控以及提高机体免疫功能等优势。

CNE-2Z 是人低分化鼻咽癌细胞系,已证实其内有 EBV 基因组的存在及 EBV 抗原(EBNA1)和膜蛋白(LMP)的表达^[13]。因此,本次研究中采用 EBV 转染人鼻咽癌细胞株 CNE-2Z 移植感染,通过对细胞在裸鼠体内传代接种的方法造成裸小鼠肿瘤模型,对疏风解毒胶囊抗 EBV 作用进行评价。研究结果发现疏风解毒胶囊可降低裸鼠脾脏指数,升高其胸腺指数,表明疏风解毒胶囊可提高裸小鼠免疫功能;疏风解毒胶囊 3 个剂量组均可明显降低裸鼠肿瘤体积,对 EBV 感染裸鼠的肿瘤生长具有明显的抑制作用;疏风解毒胶囊高剂量组的 T/C 在 40 ~ 70,中剂量组的 T/C 在 50 ~ 90,与模型组比较,表现出一定的抗肿瘤活性。

综上所述,本次研究以观察疏风解毒胶囊对 EBV 转染的 CNE-2Z 细胞移植瘤的抑制作用作为切入点,选择胸腺指数,脾脏指数,肿瘤体积, T/C, RTV 等作为评价指标,评价疏风解毒胶囊抗 EBV 的

效用,结果显示疏风解毒胶囊可明显抑制 EBV 感染的裸鼠肿瘤增长,为完善疏风解毒胶囊临床应用范围提供了试验基础和 data 支持,但其抗 EBV 感染的机制还有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] 金蕊,马雪梅,曾毅. EB 病毒感染和自身免疫病的相关性研究[J]. 医学综述,2010,16(10):1465-1467.
- [2] 周志平,陈威巍,汤勃,等. EB 病毒感染及其相关性疾病[J]. 传染病信息,2013,26(1):57-60.
- [3] 易志刚. EB 病毒感染致病机制的研究进展[J]. 四川解剖学杂志,2009,17(3):35-37.
- [4] 宗永生,吴秋良,林素暇,等. EB 病毒相关性疾病病理学研究的进展[J]. 中山大学学报:医学科学版,2005,26(5):481-492.
- [5] BAO Y Y, GAO Y J, CUI X L. Effect of Shufeng Jiedu capsules as a broad-spectrum anti-bacterial[J]. Biosci Trends,2016,10(1):74-78.
- [6] 崔国辉,黄秀兰,周克元. 黄连及其主要成分小檗碱对人鼻咽癌 CNE-2Z 生长的抑制作用[J]. 广东医学,2008,29(5):737-739.
- [7] 陶振钢,高静炎,薛明明,等. 疏风解毒胶囊对于内毒素诱导大鼠急性肺损伤模型中 MAPK/NF- κ B 通路的抑制作用[J]. 中华中医药杂志,2014,29(3):911-915.
- [8] 张亚平,陶振刚,宋振举,等. 疏风解毒胶囊对小鼠病毒性心肌炎模型的影响[J]. 中草药,2016,47(1):110-113.
- [9] 奚肇庆,周建中,梅建强,等. 疏风解毒胶囊治疗病毒性上呼吸道感染发热的临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育,2010,8(17):162-164.
- [10] 刘颖,时瀚,金亚宏,等. 疏风解毒胶囊防治流感体内药效学研究[J]. 世界中西医结合杂志,2010,5(2):107-110.
- [11] 郭姗姗,金亚宏,王意忠,等. 疏风解毒颗粒防治手足口病的体内外药效学研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(2):206-209.
- [12] 甄小芳,么远,秦丽娜,等. 中药治疗小儿 EB 病毒感染疗效评价及免疫干预的研究[J]. 中国中西医结合杂志,2014,34(2):167-173.
- [13] 揭伟,罗泊涛,陈锦,等. EB 病毒 miRNAs 在鼻咽癌细胞株 C666-1 和 CNE-2Z 中的差异性表达分析[J]. 现代肿瘤医学,2010,18(6):1064-1069.

[责任编辑 周冰冰]