

胃肠安对人胃癌裸鼠皮下移植瘤的抑制作用

陈伟霞¹, 牛焱飞², 邹煜明¹, 陈彬³, 丁亚杰¹, 唐亚荣⁴, 赵爱光^{1*}

(1. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032; 2. 河南省中医药研究院, 郑州 450000;
3. 上海中医药大学附属普陀医院, 上海 200062;
4. 上海市金山区中西医结合医院, 上海 201501)

[摘要] 目的: 观察健脾中药胃肠安颗粒对人胃癌裸鼠皮下移植瘤的影响。方法: 建立人胃癌裸鼠皮下移植瘤模型, 随机分为生理盐水(生理盐水 0.5 mL/只)组, 胃肠安煎剂(生药 35.49 g·kg⁻¹)组, 胃肠安颗粒(胃肠安颗粒 3.54 g·kg⁻¹)组, 比较各组裸鼠瘤重情况, 采用免疫组化法比较各组裸鼠瘤体 Ki67 抗原和增殖细胞核抗原(PCNA)蛋白表达, 透射电镜检测各组瘤体细胞形态, 脱氧核苷酸转移酶介导的末端标记法(TUNEL)检测各组瘤体细胞凋亡情况, 酶联免疫吸附测定(ELISA)检测血清中肿瘤指标及酶学标志物。结果: 胃肠安颗粒组和胃肠安煎剂组瘤体质量均低于空白组($P < 0.01$); 胃肠安颗粒组和胃肠安煎剂组 PCNA, Ki67 蛋白表达低于空白组($P < 0.01$); 透射电镜显示胃肠安颗粒组和胃肠安煎剂组皮下移植瘤细胞出现细胞凋亡、坏死并且凋亡指数均高于空白组, ELISA 法显示胃肠安颗粒组与胃肠安煎剂组肿瘤标志物及酶学指标癌胚抗原(CEA), 糖类抗原 199(CA199), 糖类抗原 724(CA724), 乳酸脱氢酶(LDH)和碱性磷酸酶(ALP)水平均低于空白组($P < 0.05$)。结论: 健脾中药胃肠安颗粒同胃肠安煎剂一样均可抑制人胃癌裸小鼠皮下移植瘤生长的作用, 可能通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡促进其分化而实现, 其具体的机制需作进一步的研究。

[关键词] 胃肠安; 胃癌; 煎剂; 颗粒

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)01-0091-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2018010091

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170926.1146.080.html>

[网络出版时间] 2017-09-26 11:46

Inhibitory Effect of Weichang'an Granule on Human Gastric Cancer Xenografts in Nude Mice

CHEN Wei-xia¹, NIU Yao-fei², ZOU Yu-ming¹, CHEN Bin³,
DING Ya-jie¹, TANG Ya-rong⁴, ZHAO Ai-guang^{1*}

(1. Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shanghai 200032, China;
2. Henan Province Chinese Medicine Research Institute, Zhengzhou 450000, China;
3. Putuo Hospital, Shanghai University of TCM, Shanghai 200062, China;
4. Shanghai Jinshan TCM-Integrated Hospital, Shanghai 201501, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of spleen tonifying traditional Chinese medicine (TCM) Weichang'an granule on human gastric cancer xenografts in nude mice. **Method:** The nude mice models of human gastric cancer were established in nude mice and randomly divided into normal saline group (0.5 mL/mouse), Weichang'an decoction group (35.49 g·kg⁻¹) and Weichang'an granule group (3.54 g·kg⁻¹). The tumor weight of nude mice between various groups was compared, and the expression levels of Ki67 and proliferating cell nuclear

[收稿日期] 20170405(021)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81373861); 国家中医药管理局中医临床研究基地业务建设科研专项(JDZX2015068); 上海市金山区医学后备重点专科建设项目(JSZK2015H06)

[第一作者] 陈伟霞, 博士, 从事中西医结合防治消化道肿瘤研究, Tel: 021-64385700, E-mail: 743266224@qq.com

[通信作者] * 赵爱光, 博士, 主任医师, 从事中西医结合防治消化道肿瘤研究, Tel: 021-64385700, E-mail: 2538312201@qq.com

antigen (PCNA) in nude mice were compared by immunohistochemistry. The morphology of tumor cells was detected under transmission electron microscope, terminal dextrynucleotidyl transferase (TdT) -mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) assay was used to detect the apoptosis of tumor cells in each group, and serum tumor markers and enzymatic markers were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Result:** The average tumor weight in the Weichang'an decoction group and the Weichang'an granule group were lower than those in normal saline group ($P < 0.01$). The positive expression rates of PCNA and Ki67 were significantly lower than those in normal saline group ($P < 0.01$), transmission electron microscopy showed that the apoptosis rate and the necrosis rate of the subcutaneous tumor cells were significantly higher than those in normal saline group, ELISA showed tumor markers and CEA, CA199, CA724 enzymes, lactate dehydrogenase gastrointestinal (LDH) and alkaline phosphatase (ALP) levels of the Weichang'an decoction group and the Weichang'an granule group were lower than those of the normal saline group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Weichang'an granule and Weichang'an decoction can inhibit the growth of gastric cancer implanted in nude mice by inhibiting tumor cell proliferation and inducing apoptosis of tumor cells and promoting their differentiation, the specific mechanism shall be further studied.

[**Key words**] Weichang'an; gastric cancer; decoction; granule

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,全球每年新发胃癌病例数 100 余万,胃癌相关死亡病例约 80 万^[1]。胃癌是一种高度异质性的恶性肿瘤^[2],手术切除仍是目前唯一可能治愈的手段,然而根治术后胃癌患者仍有 60% 会出现局部复发或远处转移。以健脾法为主的中药复方“胃肠安”是全国名老中医药专家传承工作室导师、上海市名中医、龙华医院肿瘤科邱佳信教授临床验方,作为院内制剂应用于临床 30 余年,在改善胃癌患者脾虚证、降低根治术后复发转移、延长生存期方面具有确切的临床疗效^[3-5]。中药煎剂是中医临床应用最为广泛的一种剂型。为适应现代社会快节奏的生活方式和临床应用的需,采用现代科学技术方法进行提取、浓缩、喷雾干燥等方法制成中药配方颗粒,便于服用,并较好地保持了原汤剂特色^[6-7]。对于中药配方颗粒是否保持了传统煎剂的药效,目前尚无定论。前期研究已发现胃肠安煎剂对人胃癌细胞裸小鼠原位移植瘤和皮下移植瘤均有一定的抑制作用^[8-9],并具有抑制胃癌细胞增殖和诱导凋亡作用^[10-11]。本实验在前期研究的基础上,采用人胃癌细胞 MKN45 裸小鼠皮下移植瘤为模型,观察胃肠安颗粒对胃癌皮下移植瘤的抑制作用,采用透射电镜,脱氧核苷酸转移酶介导的末端标记法 (TUNEL) 观察其诱导胃癌细胞凋亡的机制。

1 材料

1.1 动物及瘤种 SPF 级 7~8 周龄雌性裸小鼠 (BALB/C) 24 只,体重 16~20 g,由上海市肿瘤研究所实验动物室提供,合格证号 SCXK (沪) 2002-0001,实验及饲养严格遵守 SPF 级标准要求,本次

实验动物获得上海中医药大学实验动物伦理委员会同意。人胃癌 MKN45 细胞株由华东理工大学药学院惠赠。

1.2 药物 胃肠安煎剂由太子参 12 g,炒白术 12 g,茯苓 15 g,姜半夏 9 g,陈皮 9 g,红藤 30 g,野葡萄藤 30 g,牡蛎 30 g,夏枯草 9 g,壁虎 3 条,绿萼梅 9 g 组成,单味生药由上海中医药大学附属龙华医院药剂科主任中药师奚燕鉴定为正品,采用水煎剂,生药含量 $240 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ (成人与裸鼠剂量比为 1:9,裸鼠体重约为 20 g,成人体重 70 kg,裸鼠灌胃生药量为 0.7 g/只),高温灭菌,4 ℃ 备用。前期高效液相色谱 (HPLC) 进行定量测定胃肠安煎剂中的有效成分橙皮苷,橙皮苷是一个稳定、可控的组成部分,橙皮苷 HPLC 检测便于胃肠安浓度的监测^[12]。胃肠安颗粒由江阴药业提供,批号 1507342,采用提取、浓缩、喷雾干燥等方法制成,保持了原煎剂的特色,调节质量浓度 $140 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ (1 剂中药提取胃肠安颗粒 27.5 g,胃肠安煎剂 $240 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 与胃肠安颗粒 $140 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 所含生药量相同)。

1.3 试剂及仪器 增殖细胞核抗原 (PCNA) 单克隆抗体 (美国 Cell Signaling Technology 公司,批号 131110);核抗原 Ki67 单克隆抗体 (英国 Abcam 公司,批号 ab80827);POD 试剂盒 (瑞士 Roche 公司,批号 11684817910);肿瘤标志物及酶学指标癌胚抗原 (CEA),糖类抗原 (CA) 199, CA125, CA242, CA724,乳酸脱氢酶 (LDH),碱性磷酸酶 (ALP) 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 试剂盒 (中国宇跃公司,批号分别为 YH01951, YH01929, YH01923, YH01932, YH01938, YH02133, YH02178);二抗 (美国

Proteintech 公司,批号 SA00001-1)。

DXM1200 型倒置显微镜(日本 Nikon 公司), MCO-18AIC 型 CO₂ 培养箱(日本 Sanyo 公司), DMI3000B 型荧光倒置显微镜(德国莱卡公司), SpectraMax M5 型多功能酶标仪(美国 MD 公司), DK-600 型电热恒温水浴槽(中国上海精宏设备公司), Cedex XS 型细胞计数仪(瑞士 Roche 公司)。

2 方法

2.1 人胃癌裸鼠皮下移植瘤模型建立与分组给药

24 只雌性 7 周龄 BALB/C-nu/nu 裸小鼠随机分为胃肠安煎剂组、胃肠安颗粒组、空白组,每组 8 只,取 MKN45 单细胞悬液计数,调整细胞密度至 5×10^6 个/mL,分别注射至裸小鼠的右侧腋下皮下,建立胃癌皮下移植瘤模型^[12]。造模后第 7 天,空白组生理盐水灌胃(*ig*);胃肠安颗粒($3.54 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)组、胃肠安煎剂($35.49 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)组 *ig* 相应药物,每次 0.5 mL,1 次/d^[12]。实验第 31 天后,颈椎脱臼处死小鼠,称取瘤块质量,抑瘤率 = (空白组平均瘤质量 - 治疗组平均瘤质量)/空白组平均瘤质量 $\times 100\%$ 。

2.2 透射电镜观察细胞形态

戊二醛固定胃癌裸小鼠皮下移植瘤新鲜组织,制作常规超薄切片,用等渗的生理盐水清洗,瘤体组织经漂洗后用梯度乙醇或丙酮脱水,然后进入乙酸异戊酯中间液,暴露在空气中使脱水剂逐渐挥发干燥,透射电镜观察。

2.3 免疫组织化学检测相关蛋白表达

取瘤体进行常规固定、包埋、切片、脱蜡、水化等处理,H₂O₂ 消除内源性过氧化物酶,微波修复抗原,10% 正常山羊血清封闭 20 min,滴加 PCNA(1:200),Ki67 抗体(1:200),室温孵育 60 min,磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗后加入二抗孵育 30 min,经 DAB 显色后,苏木素复染,中性树胶封片。PCNA, Ki67 蛋白阳性表达在细胞质,有棕黄色颗粒沉着,染色切片在显微镜放大 400 倍下,随机选取 10 个视野,计数每个视野的阳性细胞数。

2.4 TUNEL 法检测细胞凋亡指数

制作石蜡切片,脱蜡、水化,细胞通透后加 TUNEL 反应液,玻片干后加入 converter-POD 于标本上,暗湿盒中反应,37 °C 反应 30 min,与底物 DAB 反应显色,染色切片在显微镜放大 400 倍下,随机选取 10 个视野,计数每个视野的阳性细胞数。

2.5 ELISA 检测酶学指标

检测血清中 CEA, CA199, CA125, CA242, CA724 含量;血清中 LDH, ALP 活性。参照说明书将所用抗原用包被稀释液稀

释到适当浓度,5% 小牛血清,置 37 °C 封闭 40 min,将稀释好的样品加入酶标反应孔中,加入酶标抗体,加入底物液,37 °C 避光放置 3 ~ 5 min,加入终止液显色,450 nm 波长检测吸光度 A。

2.6 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差齐性检验后,采用单因素方差分析对实验结果进行统计学分析,均数间多重比较采用最小显著差法(LSD 检验), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 胃肠安不同剂型对 MKN45 裸小鼠皮下瘤瘤体质量的影响

健脾中药胃肠安颗粒同胃肠安煎剂均对人胃癌细胞裸小鼠皮下移植瘤的生长具有抑制作用。与空白组比较,胃肠安颗粒组、煎剂组瘤质量显著降低($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 胃肠安不同剂型对裸小鼠胃癌瘤体质量及抑瘤率的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

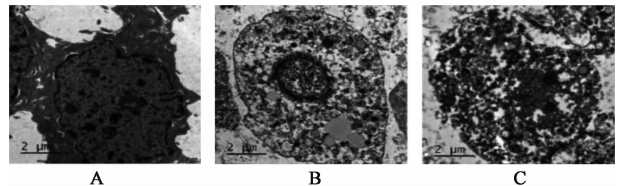
Table 1 Effect of Weichang'an on tumor weight and inhibitory rate ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	瘤体质量/g	抑瘤率/%
空白	-	1.64 ± 0.31	-
胃肠安煎剂	35.49	$0.76 \pm 0.11^{1)}$	54.65
胃肠安颗粒	3.54	$0.85 \pm 0.14^{1)}$	48.55

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.01$ (表 2,3 同)。

3.2 胃肠安不同剂型对 MKN45 裸小鼠皮下瘤细胞形态影响

透射电镜显示空白组肿瘤细胞核较大,核形不规则,核仁数目较多;胃肠安煎剂组肿瘤细胞核质比例缩小,核形趋于规则,核仁减少;胃肠安颗粒组肿瘤细胞核质比例缩小、可观察到凋亡小体和一些分布无规律,边界不清,胞浆肿胀的坏死肿瘤细胞。见图 1。



A. 空白组;B. 胃肠安煎剂组;C. 胃肠安颗粒组(图 2~4 同)
图 1 胃肠安不同剂型对 MKN45 裸小鼠皮下移植瘤组织中细胞凋亡形态(透射电镜, $\times 6200$)

Fig. 1 Effect of Weichang'an on cell apoptosis morphology of gastric cancer xenocrafts(electronmicroscopy, $\times 6200$)

3.3 胃肠安不同剂型对 MKN45 裸小鼠皮下瘤细胞增殖的影响

胃肠安颗粒与胃肠安煎剂均能抑制胃癌皮下移植瘤的细胞增殖。与空白组比较,胃肠安

颗粒组与煎剂组 Ki67, PCNA 蛋白阳性表达率显著降低 ($P < 0.01$), 胃肠安颗粒组和胃肠安煎剂组 Ki67, PCNA 蛋白阳性表达率组间无统计学差异。见图 2, 3, 表 2。

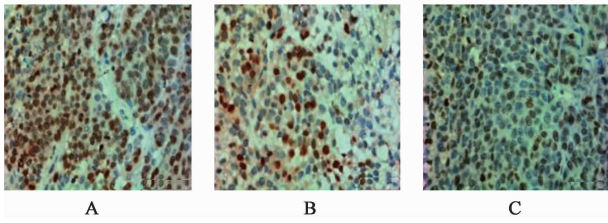


图 2 胃肠安不同剂型对 MKN45 裸小鼠皮下移植瘤组织中细胞 Ki67 蛋白表达的影响 (IHC, $\times 400$)

Fig. 2 Effect of Weichang'an on cell Ki67 proliferation of gastric cancer xenocrafts (IHC, $\times 400$)

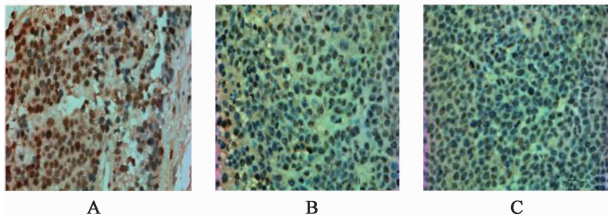


图 3 胃肠安不同剂型对 MKN45 裸小鼠皮下移植瘤组织中细胞 PCNA 蛋白表达 (IHC, $\times 400$)

Fig. 3 Effect of Weichang'an on cell PCNA proliferation of gastric cancer xenocrafts (IHC, $\times 400$)

表 2 胃肠不同剂型对裸小鼠皮下移植瘤 Ki67, PCNA 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 2 Effect of Weichang'an on tumor cell Ki67, PCNA proliferation ($\bar{x} \pm s, n = 8$) %

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	Ki67 染色阳性率	PCNA 染色阳性率
空白	-	67.16 \pm 2.71	73.99 \pm 3.59
胃肠安煎剂	35.49	48.72 \pm 3.60 ¹⁾	65.39 \pm 4.22 ¹⁾
胃肠安颗粒	3.54	47.16 \pm 3.53 ¹⁾	58.91 \pm 3.51 ¹⁾

表 4 胃肠安不同剂型对裸小鼠皮下移植瘤血清中肿瘤标志物的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 4 Effect of Weichang'an on tumor markers in serum ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	CEA/ $\mu g \cdot L^{-1}$	CA199/ $U \cdot mL^{-1}$	CA125/ $U \cdot mL^{-1}$	CA724/ $U \cdot mL^{-1}$	CA242/ $U \cdot mL^{-1}$
空白	-	14.22 \pm 1.77	58.88 \pm 4.87	140.10 \pm 18.13	14.79 \pm 0.33	12.27 \pm 0.33
胃肠安煎剂	35.49	7.21 \pm 1.49 ²⁾	38.21 \pm 5.41 ¹⁾	131.86 \pm 10.32	9.81 \pm 1.12 ²⁾	11.03 \pm 1.47
胃肠安颗粒	3.54	8.12 \pm 1.24 ²⁾	42.04 \pm 6.53 ¹⁾	126.13 \pm 11.22	9.52 \pm 1.24 ²⁾	9.88 \pm 1.58 ¹⁾

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (表 5 同)。

表 5 胃肠安不同剂型对裸小鼠皮下移植瘤血清中酶学标志物的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 5 Effect of Weichang'an on serum enzyme markers ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	ALP/ $\mu g \cdot L^{-1}$	LDH/ $U \cdot L^{-1}$
空白	-	307.74 \pm 79.02	7.09 \pm 0.28
胃肠安煎剂	35.49	43.48 \pm 10.05 ²⁾	5.66 \pm 0.26 ¹⁾
胃肠安颗粒	3.54	49.83 \pm 6.19 ²⁾	5.20 \pm 1045 ¹⁾

3.4 胃肠安不同剂型对 MKN45 裸小鼠皮下瘤细胞凋亡的影响 胃肠安颗粒同胃肠安煎剂均能诱导 MKN45 裸小鼠皮下瘤细胞凋亡。与空白组比较,胃肠安颗粒组和煎剂组凋亡指数均显著升高 ($P < 0.01$)。胃肠安颗粒组和胃肠安煎剂组无统计学差异。见图 4, 表 3。

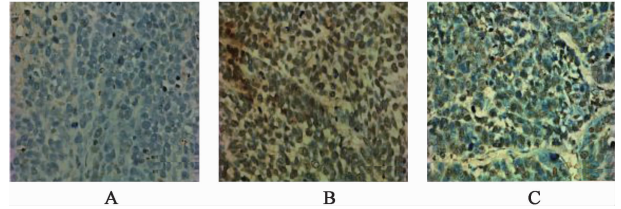


图 4 胃肠安不同剂型对 MKN45 裸小鼠皮下移植瘤组织细胞凋亡的影响 (TUNEL, $\times 400$)

Fig. 4 Effect of Weichang'an on cell apoptosis morphology of gastric cancer xenocrafts (TUNEL, $\times 400$)

表 3 胃肠不同剂型对裸小鼠皮下移植瘤凋亡指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 3 Effect of Weichang'an on tumor cell apoptotic index ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	凋亡指数/%
空白	-	2.55 \pm 0.38
胃肠安煎剂	35.49	9.18 \pm 0.40 ¹⁾
胃肠安颗粒	3.54	8.02 \pm 0.60 ¹⁾

3.5 胃肠不同剂型对肿瘤标志物的影响 与空白组比较,胃肠安颗粒组与胃肠安煎剂组肿瘤标志物 CEA, CA199, CA724 水平明显降低 ($P < 0.05$), 胃肠安颗粒组与胃肠安煎剂组相比差异无统计学意义。与空白组比较,胃肠安颗粒组与胃肠安煎剂组血清中 LDH, ALP 水平明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$), 胃肠安颗粒组与胃肠安煎剂组相比差异无统计学意义。见表 4, 5。

4 讨论

胃癌属于中医学的“积聚”、“胃脘痛”范畴。在我国,中医药应用于胃癌已有几千年的历史,中医药治疗胃癌,以辨证论治为原则,以复方治疗为特征,抑制肿瘤细胞增殖;预防术后复发、转移;延长生存期;改善症状等方面具有的作用,已成为我国胃癌

临床综合治疗中的一部分。目前,脾虚在胃癌发生和发展中具有重要作用,已被越来越多的临床和实验证据证实。以中医理论为指导,邱佳信教授在长期临床和实验研究基础上率先提出“胃癌的形成发展与脾胃虚弱密切相关”,认为胃癌的病本在“脾”,病因病机与“虚”、“热”、“痰”、“瘀”、“毒”等正虚及多种邪实均有一定的关系,其中尤以脾胃虚弱为胃癌发生与发展的一个基本因素^[13]。胃肠安以太子参、白术、茯苓、白扁豆等共为君药,针对脾胃虚弱的主要病机,发挥健脾理气之功效;红藤、莨菪等起佐使作用;牡蛎、夏枯草软坚化痰,姜半夏、青皮、陈皮等和胃理气,起到辅助作用,全方共奏健脾理气、清热解毒、软坚化痰之效。前期临床发现胃肠安能够延长胃癌患者生存期,提高生活质量,降低术后转移率。

本研究中胃肠安颗粒与普通配方颗粒制作工艺不一样,其药材经过严格炮制与筛检、清洗、裁切、煎煮、离心机分离药渣与药液,过滤后浓缩,真空低温下浸膏粉末粉碎,保持煎剂的配伍特色。本实验发现胃肠安颗粒同胃肠安煎剂平均瘤体质量均低于空白组;胃肠安颗粒组与胃肠安煎剂组瘤体细胞的PCNA, Ki67蛋白表达水平均低于空白组,表明胃肠安颗粒与胃肠安煎剂发挥同样的作用,均对胃癌皮下移植瘤生长具有抑制作用,并可能与抑制胃癌细胞增殖相关。

透射电镜检测结果发现胃肠安颗粒组肿瘤细胞核质比例缩小、可观察到凋亡小体和一些分布无规律,边界不清,胞浆肿胀的坏死肿瘤细胞。TUNEL法检测凋亡指数发现,胃肠安颗粒组与胃肠安煎剂组的细胞凋亡指数高于空白组,提示胃肠安颗粒与胃肠安煎剂均可诱导胃癌细胞凋亡。

肿瘤标志物是由肿瘤细胞分泌的物质,肿瘤标志物虽然不是恶性肿瘤的特异产物,但在恶性肿瘤组织中表达显著升高。胃肠安颗粒组与胃肠安煎剂组肿瘤标志物CEA, CA199, CA724水平均低于空白组,ALP活性常在胃癌黏膜癌变后增高,LDH是糖酵解过程中的催化酶,而增殖活跃的肿瘤细胞主要通过糖酵解途径获得能量,所以肿瘤细胞的LDH活性常较正常细胞高。多项研究均表明胃癌细胞诱导分化后,ALP,LDH活性均显著下降。LDH,ALP常被作为消化道肿瘤细胞分化程度的指标^[14-15]。胃肠安颗粒组与胃肠安煎剂组LDH,ALP水平均低于空白组,表明健脾中药胃肠安在体内具有抑制胃癌细胞MKN45增殖和促进其分化的作用。

综上所述,胃肠安颗粒同胃肠安煎剂一样均能

抑制人胃癌皮下移植肿瘤生长,其作用机制可能是抑制胃癌细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡及促进其分化而实现。中药剂型经历了漫长的历史演变,不断推陈出新,我国中药颗粒的开发保持着一般传统汤剂的特色,并能缩减投药时间,减轻病患家庭负担,质量也容易控管^[16]。

[参考文献]

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2017 [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] Bass A J, Thorsson V, Shmulevich I, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma [J]. Nature, 2014, 513(7517): 202-209.
- [3] 朱晓虹, 赵爱光, 李宏伟, 等. 基于健脾为基础的辨证治疗方案对ⅢC期胃癌根治术后患者无病生存期的影响[J]. 中国肿瘤, 2016(7): 569-574.
- [4] XU Y, ZHAO A G, LI Z Y, et al. Survival benefit of traditional Chinese herbal medicine (a herbal formula for invigorating spleen) for patients with advanced gastric cancer [J]. Integr Cancer Ther, 2013, 12(5): 414-422.
- [5] ZHAO L, ZHAO A G, ZHAO G, et al. Survival benefit of traditional Chinese herbal medicine (a herbal formula for invigorating spleen) in gastric cancer patients with peritoneal metastasis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, doi: 10.1155/2014/625493.
- [6] 陈彬, 赵爱光. 中药汤剂及主要新剂型的研究现状 [J]. 世界中医药, 2014, 9(3): 396-399.
- [7] 谭弘, 王学荣, 黄英波. 试论中医方剂的剂型改进 [J]. 牡丹江医学院学报, 1993, 14(2): 72-73.
- [8] 郑嘉岗, 赵爱光, 顾缨, 等. 胃肠安对人胃癌细胞 SGC-7901 原位移植瘤细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 胃肠病学, 2006, 11(6): 336-339.
- [9] 赵海磊, 赵爱光, 尤圣富, 等. 健脾中药复方胃肠安对人胃癌裸小鼠原位移植瘤生长和转移的影响 [J]. 中西医结合学报, 2005, 3(5): 378-381.
- [10] 赵爱光, 杨金坤, 赵海磊, 等. 四君子汤诱导裸小鼠移植性人胃癌细胞凋亡的初步研究 [J]. 癌症, 2001, 20(2): 164-167.
- [11] 赵爱光, 杨金坤, 赵海磊, 等. 人胃癌原位移植模型的建立及该模型中宿主脾虚证的探讨 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2001, 9(4): 198-200.
- [12] 赵爱光, 杨金坤, 尤圣富, 等. 中药胃肠安诱导裸鼠胃癌移植瘤细胞凋亡的途径及基因调控的研究 [J]. 中西医结合学报, 2007, 5(3): 287-297.
- [13] 慕晓艳, 赵爱光. 胃癌从脾论治研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(3): 79-82.
- [14] Nowak G, Griffin J M, Schnellmann R G. Hypoxia and proliferation are primarily responsible for induction of lactate dehydrogenase activity in cultured cells [J]. J Toxicol Env Health, 1996, 49(4): 439-452.
- [15] Fishman W H. Recent developments in alkaline phosphatase research [J]. Clin Chem, 1992, 38(12): 2484.
- [16] 王建农, 张广德, 余仁欢, 等. 从同方汤散临床疗效差异思考传统中药剂型的深刻内涵 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(4): 185-187.

[责任编辑 张丰丰]