

石见穿对肝癌 H22 荷瘤小鼠肿瘤生长的影响

柳芳^{1,2}, 刘建勋^{1*}, 李军梅¹, 李鸿海¹, 洪晓华¹
(1. 中国中医科学院西苑医院实验研究中心, 北京 100091;
2. 北京中医药大学, 北京 100029)

[摘要] 目的:观察石见穿对肝癌 H22 小鼠肿瘤生长的影响,并探讨其可能的作用机制。方法:肝癌 H22 荷瘤小鼠随机分为 5 组:模型组、石见穿提取物高、中、低(40,10,2.5 g·kg⁻¹ ig)3 个剂量组和阳性药环磷酰胺(CTX,0.025 g·kg⁻¹, ip)对照组。连续 10 d。于第 11 天观测抑瘤率、脾指数、胸腺指数、血清中肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和血管内皮细胞生长因子(VEGF)的含量。结果:与模型组比较,石见穿提取物高、中、低剂量组的抑瘤率分别为 23.83%,48.93%(*P* < 0.01)和 27.48(*P* < 0.05);石见穿提取物中、低剂量组脾指数和胸腺指数升高,但差异无统计学意义;石见穿提取物各剂量组血清中 TNF-α 和 VEGF 含量下降,以中剂量组 VEGF 含量下降明显,模型组(28.64 ± 7.18)pg·mL⁻¹,中剂量组(21.22 ± 5.60)pg·mL⁻¹(*P* < 0.05)。结论:石见穿提取物对肝癌 H22 荷瘤小鼠肿瘤的生长具有明显的抑制作用,其作用机制可能与下调细胞因子 VEGF 含量有关。

[关键词] 石见穿;肿瘤;肝癌 H22;免疫
[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)12-0249-03
[DOI] CNKI:11-3495/R.20120411.0913.006 [网络出版时间] 2012-04-11 9:15
[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120411.0915.006.html>

Inhibitory Effect of Extracts from *Salvia chinensis*
Against H22 Tumor in Mice

LIU Fang^{1,2}, LIU Jian-xun^{1*}, LI Jun-mei¹, LI Hong-hai¹, HONG Xiao-hua¹
(1. Research and Development Center, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medicine Sciences,
Beijing 100091, China; 2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] Objective: To evaluate the inhibitory effect of extracts from *Salvia chinensis* against H22 tumor in mice, and analyze the mechanism of inhibiting the growth of tumor. Method: H22 tumor-bearing mice were randomly divided into five groups, they were control group, high, middle and low dosages of extracts from *S. chinensis*, and positive-control group. All the treatment lasted 10 days. We investigated the inhibition rate, spleen index, thymus index, content of tumor necrosis factor α (TNF-α) and vascular endothelial cell growth factor (VEGF) in serum at the 11th day. Result: In contrast to model group, the inhibition rate of the high, middle, and low dosages of *S. chinensis* extracts were 23.83%, 48.93% (*P* < 0.01) and 27.48 (*P* < 0.05), respectively. The spleen index and thymus index of middle and low dosages of *S. chinensis* extracts rose, but there was not statistical significance. The content of TNF-α and VEGF in serum of administered group were decreased, and the middle dosage of *S. chinensis* was remarkable (*P* < 0.05). Conclusion: *S. chinensis* benth extracts could obviously inhibit tumor growth of H22 in tumor-bearing mice, and maybe it involved the down regulation of VEGF.

[Key words] *Salvia chinensis*; tumor; hepatoma H22; immune

[收稿日期] 20120307(226)
[基金项目] 国家重大新药创制专项(2009ZX09301-005-007)
[第一作者] 柳芳,博士研究生,从事肿瘤药理学研究,E-mail: liufang117117 @ 126.com
[通讯作者] * 刘建勋,研究员,博士生导师,从事心脑血管药理学研究,Tel/Fax:010-62835601,E-mail:liujx0324@ sina.com

中药石见穿具有清热利湿、活血化瘀、散结消肿的功效,是中医临床常用的药物之一。目前一些临床病案报道中多见有石见穿的应用^[1-3],而对石见穿化学成分和药理活性的研究文献报道较少^[4],为进一步研究石见穿的药理作用及临床用于治疗肿瘤可能的作用机制,本试验观察了石见穿对肝癌 H22 荷瘤小鼠肿瘤生长的影响,并通过脾指数、胸腺指数、血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 的含量的变化,探讨其作用机制。

1 材料与方法

1.1 动物、瘤株 ICR 小鼠,雄性,体重 18 ~ 22 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,许可证号 SCXX(京)2007-0001。肝癌 H22 瘤株(中国医学科学院肿瘤研究所提供),ICR 小鼠腹腔内传代。

1.2 药品与试剂 石见穿提取物(本室自制,石见穿药材购于河北神农药业有限公司,批号 1103011);注射用环磷酰胺(Cyclophosphamide,CTX,山西普德药业有限公司,批号 20100101)。VEGF EIESA 试剂盒(RD 公司,批号 288570);TNF- α EIESA 试剂盒(RD 公司,批号 287875)。

1.3 造模、分组及给药 无菌条件下抽取已经接种 7 d 生长良好的肝癌 H22 瘤株小鼠腹腔原瘤液,以生理盐水稀释 100 倍后混匀,然后吸取 100 μ L 加入等量 0.2% 台盼蓝,混匀后于血细胞计数板计数。用生理盐水稀释成 2×10^7 个/mL 的瘤细胞悬液,于 ICR 小鼠右侧腋下接种 0.2 mL/只。接种后第 2 天将小鼠随机分为 5 组,分别为模型组、石见穿提取物高、中、低剂量组(40,10,2.5 g $\cdot$ kg⁻¹)及阳性药对照组(CTX,25 mg $\cdot$ kg⁻¹)。模型组 ig 蒸馏水,石见穿提取物各剂量组分别 ig 相应剂量,CTX ip。均连续给药 10 d。

1.4 指标检测

1.4.1 脏器指数、抑瘤率 禁食后于第 11 天称重,

摘取眼球取血,离心取上清,并处死小鼠,剥离瘤块,摘取脾脏、胸腺,称重,计算抑瘤率、脾指数、胸腺指数。

1.4.2 血清 TNF- α 和 VEGF 含量测定 严格按照 ELISA 试剂盒说明分别检测各组血清 TNF- α 和 VEGF 水平。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件分析,试验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间数据比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对肝癌 H22 荷瘤小鼠肿瘤生长的影响 与模型组比较,石见穿提取物高、中、低剂量组对肝癌 H22 荷瘤小鼠肿瘤生长均有抑制作用,其中以石见穿提取物中剂量组(10 g $\cdot$ kg⁻¹)的作用最为显著,抑瘤率为 48.93% ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 石见穿提取物对肝癌 H22 荷瘤小鼠肿瘤生长的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)			
组别	剂量/g $\cdot$ kg ⁻¹	瘤重/g	抑瘤率/%
模型	-	1.83 $\pm$ 0.69	-
石见穿	40	1.39 $\pm$ 0.34	23.83
	10	0.93 $\pm$ 0.25 ²⁾	48.93
	2.5	1.33 $\pm$ 0.39 ¹⁾	27.48
CTX	0.025	0.48 $\pm$ 0.12 ²⁾	73.80

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

2.2 对肝癌 H22 荷瘤小鼠肿瘤模型体重、脾指数和胸腺指数的影响 与模型组比较,石见穿低剂量组体重增加($P < 0.05$),中、高剂量组体重略有下降,但差异不显著;石见穿提取物中、低剂量组较模型组的脾指数和胸腺指数升高,但差异不显著,同时脾指数与剂量呈负相关。见表 2。

表 2 石见穿提取物对肝癌 H22 荷瘤小鼠体重、脾指数和胸腺指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)					
组别	剂量/g $\cdot$ kg ⁻¹	体重/g		脾指数/mg $\cdot$ g ⁻¹	胸腺指数/mg $\cdot$ g ⁻¹
		治疗前	治疗后		
模型	-	18.33 $\pm$ 0.44	24.88 $\pm$ 2.43	8.58 $\pm$ 5.33	2.42 $\pm$ 0.93
石见穿	40	18.42 $\pm$ 0.67	23.83 $\pm$ 2.49	7.93 $\pm$ 3.13	1.93 $\pm$ 0.68
	10	19.31 $\pm$ 1.04	24.09 $\pm$ 2.60	9.01 $\pm$ 3.17	2.65 $\pm$ 0.77
	2.5	18.66 $\pm$ 1.58	27.03 $\pm$ 3.95 ¹⁾	10.15 $\pm$ 4.87	2.50 $\pm$ 0.76
CTX	0.025	18.65 $\pm$ 1.02	21.0 $\pm$ 2.06 ²⁾	8.69 $\pm$ 4.73	1.24 $\pm$ 0.34 ²⁾

2.3 对肝癌 H22 荷瘤小鼠肿瘤模型血清中 TNF- α 和 VEGF 含量的影响 与模型组比较,石见穿提取物各剂量组血清 TNF- α 含量略有下降,但差异不

显著;石见穿提取物各剂量组 VEGF 含量较模型组下降,以中剂量组作用有统计学差异($P < 0.05$)。见表 3。

人参白虎汤对 2 型糖尿病大鼠血糖、血脂及其胰岛素耐量的影响

赵保胜¹, 高晓燕¹, 刘洋², 翟华强², 桂海水², 朱寅荻², 徐瞰海^{2*}
(1. 北京中医药大学科研实验中心, 北京 100029;
2. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102)

【摘要】 目的:探讨人参白虎汤治疗 2 型糖尿病的作用及其机制。方法:高脂饲料喂养大鼠 4 周,腹腔注射链脲佐菌素(STZ)制备 2 型糖尿病大鼠模型。糖尿病大鼠随机分为模型组、人参白虎汤高(15 g·kg⁻¹)、中(7.5 g·kg⁻¹)、低剂量组(3.7 g·kg⁻¹)和二甲双胍组(0.2 g·kg⁻¹)。人参白虎汤高、中、低剂量组分别 ig 不同剂量的人参白虎汤,二甲双胍组 ig 二甲双胍,模型组与对照组 ig 等量自来水。给药 4 周后取血,测定血糖(Glu)、血脂、糖耐量、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素(Ins)和胰岛素耐量的变化。结果:人参白虎汤能明显降低糖尿病大鼠的 Glu($P<0.05$ 或 $P<0.01$)、胆固醇(TC)($P<0.05$ 或 $P<0.01$)、甘油三酯(TG)($P<0.05$ 或 $P<0.01$)含量,升高高密度脂蛋白(胆固醇 HDL-C)含量($P<0.05$),改善糖耐量($P<0.05$ 或 $P<0.01$),增强糖尿病大鼠 Ins 敏感性($P<0.05$ 或 $P<0.01$),但对 Ins 含量影响不明显。结论:人参白虎汤在降血糖、降血脂、改善糖耐量、增强 Ins 敏感性方面作用显著,其降糖作用可能与增强大鼠对 Ins 敏感性有关。

【关键词】 人参白虎汤; 2 型糖尿病; 血糖; 糖耐量; 胰岛素耐量
【中图分类号】 R285.5 【文献标识码】 A 【文章编号】 1005-9903(2012)12-0251-04

【收稿日期】 20111228(843)
【基金项目】 国家国际科技合作计划项目(2010DFB33260);北京中医药大学自主选题项目(2010ZYBZZ-JS083)
【第一作者】 赵保胜,博士,副研究员,从事中药药效与物质基础研究, Tel: 010-64286291, E-mail:zhaobs1973@163.com
【通讯作者】 * 徐瞰海,教授,从事中药活性成分及质量控制研究, Tel:010-84738628, E-mail:thxu@yahoo.com

表 3 石见穿提取物对肝癌 H22 荷瘤小鼠 血清 TNF-α 和 VEGF 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=12$)			
组别	剂量/g·kg ⁻¹	TNF-α/ng·L ⁻¹	VEGF/ng·L ⁻¹
模型	-	22.09 ± 6.47	28.64 ± 7.18
石见穿	40	19.76 ± 5.37	25.26 ± 2.71
	10	18.98 ± 3.28	21.22 ± 5.60 ¹⁾
	2.5	20.04 ± 5.22	23.74 ± 5.08
CTX	0.025	23.88 ± 19.72	16.33 ± 2.94 ²⁾

3 讨论

本试验结果显示,石见穿提取物高、中、低剂量组的抑瘤率分别为 23.83% ,48.93% 和 27.48% ,表明石见穿对肝癌 H22 荷瘤小鼠肿瘤的生长具有明显的抑制作用;石见穿提取物中、低剂量组的胸腺指数和脾指数有一定升高,CTX 组小鼠体重和胸腺指数与模型组比较显著下降,而石见穿提取物各剂量组对体重和免疫器官未见有显著的毒副作用。与模

型组比较,石见穿提取物各剂量组血清中 TNF-α 和 VEGF 含量有一定程度下降,以中剂量组 VEGF 含量下降明显,这表明石见穿提取物可能通过抑制肿瘤血管生成,阻滞肿瘤的营养供应,从而抑制肿瘤的生长,具体机制还需进一步研究。

【参考文献】

[1] 孙振,苏永华,岳小强,等. 凌昌全治疗肝癌对药经验探析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(2): 20.
[2] 丁金芳,黄云胜. 施志明教授辨治肿瘤经验[J]. 上海中医药大学学报, 2005, 19(3): 19.
[3] 朱卫红,王晓军. 陆乾人老师诊治癌转移案例的经验与体会[J]. 陕西中医, 2009, 30(1): 100.
[4] 雷涛,孟繁钦,王艳芳,等. 石见穿化学成分及药理研究进展[J]. 中国医药导报, 2010, 7(29): 9.

[责任编辑 何伟]