

复方三茶蜜丸抗肿瘤试验研究

彭百承^{*}, 周芳^{2*}, 覃静静²

(1. 南宁市中医院, 南宁 530012; 2. 广西中医学院, 南宁 530001;
3. 广西中医学院第一附属医院, 南宁 530012)

[摘要] 目的: 研究复方三茶蜜丸对小鼠 S180 实体瘤的抑制作用、对肝癌 H22 腹水瘤小鼠生存期的影响及对环磷酰胺治疗小鼠 S180 实体瘤的增效作用。方法: 以环磷酰胺和氟尿嘧啶为阳性对照药, 观察复方三茶蜜丸对荷瘤 S180 和肝癌 H22 腹水瘤小鼠瘤重、抑瘤率及生命延长率的影响, 以及对环磷酰胺治疗小鼠 S180 实体瘤瘤重、抑瘤率的影响。结果: 复方三茶蜜丸高、中、低剂量组(6, 3, 1.5 g·kg⁻¹)连续 ig 10 d 后对 S180 小鼠的抑瘤率分别为 38.1%, 13.2%, 2.1%, 与剂量呈正相关, 其中高剂量组 S180 小鼠的瘤重显著减轻($P < 0.05$); 用药后肝癌 H22 小鼠的生命延长率分别是 31.9%, 30.5%, 5.0%, 与剂量呈一定的正相关, 其中高、中剂量可明显延长肝癌 H22 腹水瘤小鼠的生存期(与对照组比较 $P < 0.05$); 联合环磷酰胺用药后 S180 小鼠的抑瘤率分别为 79.7%, 74.7%, 76.4%, S180 小鼠的瘤重显著减轻(与对照组比较 $P < 0.01$); 与单用复方三茶蜜丸组比较, S180 小鼠的瘤重显著减轻($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。结论: 复方三茶蜜丸可抑制小鼠 S180 肿瘤生长, 延长肝癌 H22 腹水瘤小鼠生存期, 对环磷酰胺治疗小鼠 S180 实体瘤有增效作用。

[关键词] 复方三茶蜜丸; 肉瘤 S180; 肝癌 H22; 抑瘤; 生命延长率; 增效作用

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)17-0184-03

复方三茶蜜丸由藤茶、绿茶、红茶、茯苓、三七、苦参等组成, 制成蜜丸, 1 粒约含生药 3 g, 用于临床已多年, 治疗恶性肿瘤取得良好的疗效。本试验分别观察复方三茶蜜丸对荷瘤 S180 小鼠瘤重和抑瘤率的影响及对肝癌 H22 腹水小鼠的生命延长率的影响, 并研究其对环磷酰胺的增效作用。

1 材料

1.1 动物 健康昆明种小鼠, 体重 18 ~ 22 g, 雌雄各半, 广西中医学院试验动物中心提供。使用许可证号桂医动字第 11004 号。

1.2 瘤株 小鼠肉瘤 S180, 小鼠肝癌 H22 腹水, 均购自广西中医药研究院。

1.3 药品 注射用环磷酰胺 江苏恒瑞医药股份有限公司, 批号 200901201; 氟尿嘧啶注射液, 上海旭东海普药业有限公司, 批号 090506; 复方三茶蜜丸, 由扶绥县那塘卫生院提供, 批号 090706。称取复方三茶蜜丸 10 个, 相当于原生药 30 g, 加水研磨溶解配

至所需浓度。

1.4 仪器 AEU-210 电子天平, 日本岛津公司; DT-100 型电子天平, 美国双杰兄弟有限公司。

2 方法

2.1 复方三茶蜜丸半数致死量(LD₅₀)的测定^[1] 按改良寇氏法进行 LD₅₀ 的测定。通过预试验, 找出最大致死量和最小致死量。取小鼠 40 只, 雌雄各半, 随机分为 4 组, 每组 10 只。从最大致死量开始, 按 1:0.8 比例用蒸馏水等比稀释, 1 次 ig 容量为 20 mL·kg⁻¹。给药后观察 14 d, 记录小鼠的毒性反应及死亡情况, 按改良寇氏法计算 LD₅₀。

2.2 复方三茶蜜丸对荷瘤 S180 小鼠体内抑瘤作用^[2] 取小鼠 60 只, 无菌条件下抽取接种第 10 天的 S180 荷瘤小鼠腹水, 无菌生理盐水稀释至 1:5 (5 × 10⁶ 个/mL), 无菌右腋下 sc 0.2 mL/只。24 h 后, 小鼠随机分为 5 组, 即模型对照组(ig NS, 20 mL·kg⁻¹)、阳性对照组(ip 环磷酰胺, 0.03 g·kg⁻¹)、复方三茶蜜丸高、中、低剂量组(ig 含生药 6, 3, 1.5 g·kg⁻¹)。连续给药 10 d, 停药后次日处死小鼠, 称体重和瘤重, 计算抑瘤率。

2.3 复方三茶蜜丸对 H22 肝癌腹水型荷瘤小鼠生存天数的影响^[1] 取小鼠 60 只, 无菌条件下抽取接种第 10 天的 H22 肝癌腹水瘤小鼠腹水, 无菌生理盐水稀释至 1:5, 按 0.2 mL/只, 无菌 ip 接种。24 h

[收稿日期] 2010-06-18

[第一作者] 彭百承, 副主任中药师, 主要从事医院制剂与临床药学, Tel: 13807878505, E-mail: 13807878505@139.com

[通讯作者] * 周芳, 高级试验师, 主要从事中药药理研究, Tel: 13005923060, E-mail: lizli92@163.com

后,小鼠随机分为 5 组,模型对照组(ig NS, 20 mL·kg⁻¹)、阳性对照组(ip 氟尿 0.03 g·kg⁻¹)、复方三茶蜜丸高、中和低剂量组(ig 6, 3, 1.5 g·kg⁻¹)。给药 10 d,观察小鼠死亡情况,记录小鼠存活天数,计算生命延长率。

2.4 复方三茶蜜丸与环磷酰胺的协同作用^[3] 取小鼠 88 只,无菌条件下抽取接种第 10 天的 S180 荷瘤小鼠腹水,无菌生理盐水稀释至 1.5 (5 × 10⁶ 个/mL),无菌操作右腋部 sc 0.2 mL/只。24 h 后,小鼠随机分为 8 组,分别是模型对照组(ig NS, 20 mL·kg⁻¹)、阳性对照组(ip 环磷酰胺, 0.03 g·kg⁻¹)、复方三茶蜜丸高、中、低剂量组(ig 6, 3, 1.5 g·kg⁻¹)、环磷酰胺分别 + 复方三茶蜜丸高、中、低剂量组联合用药。连续给药 10 d, 10 d 后剥取实体瘤并称重,并计算瘤质量系数及抑瘤率。

2.5 统计学方法 数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间分析采用 *t* 检验,使用 SPSS 10.0 统计学软件, *P* < 0.05 为有统计学意义。

3 结果

表 2 复方三茶蜜丸对荷瘤 S180 小鼠瘤重的影响($\bar{x} \pm s$, *n* = 8)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	小鼠体重/g		瘤重系数 /g·g ⁻¹	抑瘤率 /%
		药前	药后		
模型	-	20.17 ± 0.91	22.68 ± 2.77	0.153 ± 0.085	-
环磷酰胺	0.03	20.92 ± 1.30	22.98 ± 1.43	0.057 ± 0.035 ²⁾	63.1
复方三茶蜜丸	6.0	20.54 ± 1.45	20.19 ± 2.46	0.095 ± 0.039 ¹⁾	38.1
	3.0	20.61 ± 1.30	21.52 ± 3.81	0.133 ± 0.075	13.2
	1.5	20.50 ± 1.19	23.22 ± 3.81	0.150 ± 0.059	2.1

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

3.3 复方三茶蜜丸对肝癌 H22 腹水瘤小鼠生存天数的影响 与模型组比较,复方三茶蜜丸高、中剂量组均可延长 H22 荷瘤小鼠生命,生命延长率分别为 31.9%, 30.5%,各剂量组的肝癌 H22 腹水瘤生命延长率与剂量呈一定的正相关。见表 3。

表 3 复方三茶蜜丸对肝癌 H22 腹水瘤小鼠生存时间的影响($\bar{x} \pm s$, *n* = 12)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	体重/g		生存时间 /d	生命延长率 /%
		药前	药后		
模型	-	19.6 ± 1.4	28.6 ± 3.1	14.1 ± 4.7	-
氟尿	0.03	20.6 ± 1.3	24.0 ± 2.9	18.1 ± 6.5 ¹⁾	28.4
复方三茶蜜丸	6.0	19.9 ± 1.0	27.4 ± 1.9	18.6 ± 6.7 ¹⁾	31.9
	3.0	20.7 ± 1.8	27.0 ± 3.7	18.4 ± 6.9 ¹⁾	30.5
	1.5	19.9 ± 1.1	28.2 ± 4.5	14.8 ± 6.7	5.0

3.1 复方三茶蜜丸 LD₅₀ 的测定 给药后小鼠活动减少,共济失调,呼吸急促,尾部皮肤苍白,个别出现紫绀,死亡较快。死亡后将动物尸解,对重要脏器心、肝、脾、肺、肾肉眼观察,未发现异常情况。见表 1。

表 1 复方三茶蜜丸 LD₅₀ 测定(*n* = 10)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	对数剂量 /x	死亡数 /n	死亡率 /P
1	40.00	1.6	10	1
2	32.00	1.5	8	0.8
3	25.60	1.4	4	0.4
4	20.48	1.3	0	0.0

采用改良寇氏求得 LD₅₀ = 26.9 g·kg⁻¹, 95% 可信限 29.5 ~ 24.6 g·kg⁻¹。

3.2 复方三茶蜜丸对荷瘤 S180 小鼠瘤重的影响 与模型组比较,复方三茶蜜丸高剂量组明显抑制瘤重(*P* < 0.05),而中剂量组、低剂量组无统计学意义。见表 2。

3.4 复方三茶蜜丸与环磷酰胺的协同作用 与模型组比较,除复方三茶蜜丸中剂量组外,其余各组均能明显抑制瘤重,降低瘤重系数(*P* < 0.05),且抑瘤率在 50% 以上;复方三茶蜜丸高、中、低剂量加环磷酰胺组均能明显抑制瘤重(*P* < 0.05 或 0.01),且抑

表 4 复方三茶蜜丸对环磷酰胺治疗小鼠肉瘤 S180 增效作用 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 / $g \cdot kg^{-1}$	瘤重 / g	瘤重系数 / $g \cdot g^{-1}$	抑瘤率 / %
模型	-	3.6 \pm 1.75	0.12 \pm 0.05	-
环磷酰胺	0.03	0.77 \pm 0.40 ¹⁾	0.04 \pm 0.01 ²⁾	78.6
复方三茶蜜丸	6.0	1.53 \pm 0.96 ¹⁾	0.07 \pm 0.04 ²⁾	57.5
	3.0	2.28 \pm 1.54	0.07 \pm 0.04 ¹⁾	36.7
	1.5	1.68 \pm 0.72 ¹⁾	0.06 \pm 0.03 ²⁾	53.3
复方三茶蜜丸 + 环磷酰胺	6.0 + 0.03	0.73 \pm 0.37 ^{1,3)}	0.03 \pm 0.02 ²⁾	79.7
	3.0 + 0.03	0.91 \pm 0.56 ^{1,3)}	0.04 \pm 0.02 ²⁾	74.7
	1.5 + 0.03	0.85 \pm 0.49 ^{1,4)}	0.03 \pm 0.02 ²⁾	76.4

注:合用与单用复方三茶蜜丸同剂量比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ 。

瘤率高于单用同剂量复方三茶蜜丸组。表明复方三茶蜜丸合用环磷酰胺治疗小鼠肉瘤 S180 有一定的增效作用。见表 4。

4 讨论

复方三茶蜜丸是民间验方,其组成中藤茶、绿茶、红茶、茯苓、三七、苦参等均有抗肿瘤作用,尤其是藤茶,近年来对其抗肿瘤的研究取得突破性进展,研究表明^[3-6],广西藤茶对多种肿瘤有明显的抑制作用,机体的免疫功能与肿瘤的发生发展密切相关。苦参和茯苓能增强机体免疫功能^[7],绿茶和红茶均含有对人体有保健作用的药用成分,咖啡碱、茶多酚等能抑制小鼠体内移植性肿瘤的生长和恶性肿瘤的转移和浸润^[8]。其他药物组成则多具有抗菌、抗炎、抗病毒等作用,可增强抗肿瘤作用^[9]。

本试验结果显示复方三茶蜜丸高剂量组能显著减轻 S180 实体瘤小鼠的瘤重并能显著延长 H22 肝癌小鼠的生存时间,其作用与剂量呈一定的正相关。复方三茶蜜丸对肉瘤 S180 和肝癌 H22 均具有一定的抑制作用。

环磷酰胺作为抗肿瘤药物,当大剂量环磷酰胺静滴而缺乏有效预防措施时,可致毒副反应发生,而常规剂量应用时发生率较低。本课题研究复方三茶蜜丸与环磷酰胺合用治疗小鼠 S180 实体瘤的增效作用,其结果表明,复方三茶蜜丸与环磷酰胺合用具

有增效作用,这对环磷酰胺治疗恶性肿瘤减少副作用有一定的参考意义。

[参考文献]

- [1] 陈奇. 中药药理试验方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 108, 272, 273, 1025.
- [2] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理试验方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 162.
- [3] 杨柯, 曾春晖. 广西藤茶提取物 TIF 抗肿瘤作用的试验研究 [J]. 科学技术与工程, 2006, 6(14): 2038.
- [4] 郑作文, 郭成贤. 藤茶蛇葡萄素抗人胃癌细胞作用的试验研究 [J]. 中国药物应用于监测, 2007, 4(1): 29.
- [5] 李坤星, 朱学萍, 张海林, 等. 桑黄云芝胶囊对小鼠肉瘤 S180 及肝癌 H22 移植性肿瘤生长的抑制作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(7): 83.
- [6] 陈长勋. 中药药理学 [M]. 上海: 上海科技出版社, 2006: 85.
- [7] 马凌娣, 文世宏. 苦参碱对 H22 荷瘤小鼠的抑瘤作用及对免疫功能的影响 [J]. 中草药, 2004, 35(12): 1374.
- [8] Yang C S, Wang Z Y. Tea and cancer [J]. J Nat Cancer Inst, 1993, 85(13): 1038.
- [9] 庞声航, 吕琳, 曾翠琼. 叶下珠等 3 种解毒类壮药材抗肿瘤体内筛选研究 [J]. 四川中医, 2007, 25(3): 47.

[责任编辑 何伟]