

复方红豆杉胶囊抗肿瘤药效学实验研究

钟鸣¹, 李茂², 余胜民¹, 李伟芳², 黄琳芸¹, 饶伟源², 杨增艳¹

(1 广西民族医药研究所, 南宁 530001;

2 广西中医药研究所, 广西 南宁 530022)

摘要:目的: 探讨复方红豆杉胶囊抗肿瘤的药效作用。方法: 分别按 14.5g/kg、7.2g/kg、3.6g/kg 剂量灌胃给药, 观察对动物移植性肿瘤的抑制作用、对荷瘤小鼠免疫功能及对动物体重等的影响。结果: 复方红豆杉胶囊能显著抑制小鼠 S₁₈₀ 实体瘤和肝癌 H₂₂ 实体瘤的生长, 增强荷瘤小鼠网状内皮系统的吞噬功能、迟发超敏反应和小鼠半数溶血值, 延长荷瘤小鼠耐常压缺氧的生存时间, 对抗环磷酰胺引起的小鼠体重下降。结论: 复方红豆杉胶囊有扶正、祛邪和增效作用, 为临床应用提供参考。

关键词: 复方红豆杉胶囊; 抗肿瘤; 药效

中图分类号: R285.5 文献标识码: D 文章编号: 1005-9903(2002)05-0045-03

复方红豆杉胶囊具有活血祛瘀、消肿散结之功效, 用于血瘀证之肺癌、肝癌, 对放疗、化疗有增效作用。为明确复方红豆杉胶囊抗肿瘤的药效作用, 我们进行该制剂对动物移植性肿瘤抑制作用和对荷瘤小鼠免疫功能等方面影响的实验研究, 为今后临床应用提供参考依据。现报告如下:

1 材料

1.1 动物 昆明种小鼠和 NIH 小鼠, 日龄 40~50d (体重 18~22g), 雌雄兼用。由广西中医药研究所动物室提供。

1.2 药物 复方红豆杉胶囊(由南方红豆杉、铁包金、白花蛇舌草、黄芪、玄参、柴胡等药物组成) 比例为(13:3:3:1.5:1:1.5) 主要制备工艺: 南方红豆杉加 70% 乙醇回流提取 3 次, 减压回收乙醇至清膏备用; 铁包金、黄芪、柴胡、玄参等加水煎煮 3 次, 滤过浓缩得清膏, 酒沉滤过, 滤液减压回收乙醇至清膏; 合并醇提清膏与水提醇沉清膏, 继续浓缩至稠膏, 减压干燥得干膏粉, 每克含原药材 14.59g, 批号 990723。临用时常用水研磨成不同浓度的混悬液, 使各组给药体积相等, 供试验用。阳性对照品为环磷酰胺, 连云港恒瑞制药有限公司生产, 批号: 990109。

1.3 试验瘤株 小鼠肝癌腹水型(H₂₂) 和小鼠 S₁₈₀ 肉瘤(S₁₈₀) 均由中科院北京药物研究所提供, 以腹水型传代保种, 临用时常抽取 H₂₂ 和 S₁₈₀ 腹水, 以灭菌生理盐水稀释备用。

2 实验方法与结果

2.1 实验分组及处理 本品临床拟用剂量为每天口服 12 粒, 每粒含药材 2.41g, 设三个剂量组 14.5g/kg、7.2g/kg、3.6g/kg, 分别为临床拟用剂量 0.482g/kg 的 30.1 倍、14.9 倍、7.5 倍。临床为口服用动物试验采用灌胃(ig) 给药, 给药体积为 20ml/kg 体重。

2.2 对动物移植性肿瘤的抑制作用

2.2.1 对小鼠 S₁₈₀ 肉瘤和肝癌 H₂₂ 实体瘤的影响: 在灭菌条件下, 分别取传代小鼠 S₁₈₀ 肉瘤和肝癌 H₂₂ 实体瘤瘤液以生理盐水 1:4 稀释, 每只 0.2ml 注入小鼠右腋下, 24h 分组给药, 按 14.5g/kg、7.2g/kg 和 3.6g/kg 剂量给小鼠灌胃(ig) 复方红豆杉胶囊混悬液, 每天 1 次, 连续 10d; 阳性对照组腹腔注射(ip) 环磷酰胺 15mg/kg, 同时 ig 蒸馏水; 对照组 ig 蒸馏水。末次给药后次日处死小鼠, 剥离瘤块称重, 计算平均抑瘤率, 用 t 值法分析, 结果见表 1。

表 1 复方红豆杉胶囊对荷瘤(S₁₈₀、H₂₂) 小鼠瘤体生长的影响

组别	剂量 g/kg·d	平均瘤重(g, X ± S)		平均抑制瘤率(%)	
		S ₁₈₀	H ₂₂	S ₁₈₀	H ₂₂
对照组(水)	20ml × 10	1.91 ± 0.54	1.50 ± 0.91	—	—
环磷酰胺	15mg × 10	1.24 ± 0.35*	0.81 ± 0.24*	35.1	46.0
复方红豆杉胶囊	14.5 × 10	1.20 ± 0.81*	0.78 ± 0.35*	37.1	48.0
复方红豆杉胶囊	7.2 × 10	1.28 ± 0.78*	0.71 ± 0.39*	33.1	52.7
复方红豆杉胶囊	3.6 × 10	1.50 ± 0.95	1.12 ± 0.49	21.5	25.3

注: 与对照组比较, * P < 0.05, ** P < 0.01, 下同。(n = 10)

2.2.2 对腹水型小鼠 H₂₂ 和 S₁₈₀ 肉瘤生存时间的影响: 取小鼠 H₂₂ 和 S₁₈₀ 瘤液, 同上法稀释后给小鼠 ip0.2ml, 次日分组给药, 连续 10d, 分组和给药方案同 2.2.1。停药后每天观察小鼠一次, 记录死亡时

间,以各鼠生存天数计算每组平均生存时间,给药组与水对照组比较。结果见表 2。

表 2 复方红豆杉胶囊对腹水型肿瘤小鼠生存时间的影响(n=6)

瘤株	组别	剂量 g/kg. d	平均生存时间 (d)
H ₂₂	对照组(水)	20ml × 10	24.2 ± 0.8
	环磷酰胺	15mg × 10	4.2 ± 2.7*
	复方红豆杉胶囊	14.5 × 10	23.6 ± 3.7
	复方红豆杉胶囊	7.2 × 10	23.6 ± 2.2
	复方红豆杉胶囊	3.6 × 10	21.8 ± 5.9
S ₁₈₀	对照组(水)	20ml × 10	25.4 ± 1.4
	环磷酰胺	15mg × 10	14.0 ± 1.6*
	复方红豆杉胶囊	14.5g × 10	26.8 ± 2.3
	复方红豆杉胶囊	7.2g × 10	24.2 ± 2.2
	复方红豆杉胶囊	3.6g × 10	25.2 ± 1.4

2.3 对荷瘤小鼠免疫功能的影响^[1]

2.3.1 对荷瘤小鼠网状内皮系统吞噬功能的影响

取小鼠 H₂₂ 瘤液,接种瘤液和分组给药方法同 2.2.1。连续给药 10d,末次给药后 1h,每鼠尾静脉注射 10% 印度墨汁,于注射后 2 和 10min 分别从眼眶取血测定血液碳粒廓清速率指数(K)。用 t 值法分析。结果:复方红豆杉中剂量组(K 值为 0.0211 ± 0.0060)能增强荷瘤小鼠网状内皮系统吞噬功能,碳粒清除速率明显高于对照组(0.0157 ± 0.0021),差异有显著性意义(P < 0.05);高(0.0116 ± 0.0080)、低(0.0122 ± 0.0054)剂量组小鼠无明显作用,差异无显著性意义,环磷酰胺组(0.00983 ± 0.00379)显著抑制小鼠内皮系统吞噬功能,差异有显著性意义(P < 0.01)。

2.3.2 对荷瘤小鼠迟发超敏反应的影响

接种瘤液和分组给药方法同 2.2.1,给药当日用 10% 鸡红细胞(RBC)生理盐水尾静脉注射,50μg/只致敏,药后第 6d 用鸡 RBC 生理盐水右足跖皮下注射攻击,隔 24h 用千分尺测量组左、右跖厚度,以足跖厚度差作为迟发超敏反应(DTH)的指标。结果:复方红豆杉

胶囊中剂量小鼠足跖厚度差(0.31 ± 0.15mm)明显增大,与水对照组(0.18 ± 0.08mm)比较,经 t 值法分析,差异有显著性意义(P < 0.05),高(0.17 ± 0.08mm)、低(0.13 ± 0.05mm)剂量组和环磷酰胺组(0.19 ± 0.10mm)作用无显著性意义。

2.3.3 对荷瘤小鼠半数溶血值(HC₅₀)的影响

取 S₁₈₀ 瘤液,接种瘤液和分组给药方法同 2.2.1。第一天给药同时 ip 10% 鸡 RBC 生理盐水致敏,0.2ml/只。连续给药 10d,末次给药后 1h 眼眶取血测定 HC₅₀ 值。结果:复方红豆杉胶囊中剂量组(133.7 ± 9.8)能提高荷瘤小鼠半数溶血值,与水对照组(105.5 ± 28.2)比较,经 t 值法分析,差异有显著性意义(P < 0.05)。高(94.9 ± 45.9)、低(118.6 ± 40.0)剂量组差异无显著性意义,而环磷酰胺(6.9 ± 9.8)则明显抑制半数溶血值。

2.3.4 对荷瘤小鼠应激能力的影响

取 18~22g 昆明种小鼠 50 只,均分 5 组,每组 10 只,分别接种 H₂₂ 1:4 稀释瘤液,次日分组给药,按 2.2.2 方法连续 ig 7 天,末次给药后 1h,小鼠分别放入盛有 10g 钠石灰 250ml 广口瓶中密封观察,记录小鼠在常压缺氧情况下存活时间(min)。结果:复方红豆杉胶囊中剂量组(48.0 ± 12.4min)能延长荷瘤小鼠常压缺氧下存活时间,与水对照组(35.5 ± 9.1min)比较,经 t 值法分析,差异有显著性意义(P < 0.05)。高(37.2 ± 7.8min)、低(36.1 ± 3.6min)剂量组和环磷酰胺组(34.3 ± 4.8min)作用无显著性意义。

2.4 增效作用

取 18~23g 昆明种小鼠 50 只,雌雄各半,按 1:4 稀释 H₂₂ 腹水瘤液,每只小鼠右腋下注入 0.2ml,次日按体重分为 5 组,第 1~4 组 ip 环磷酰胺 10mg/kg,第 2~4 组同时 ig 三个剂量复方红豆杉混悬液,第 5 组 ig 蒸馏水为荷瘤对照组,均每天一次,各连续给药 7d,末次给药后称体重,以给药前后体重算体重增长率,并剥取瘤块,计算平均瘤重,各组与环磷酰胺比较,t 值法分析,结果见表 3。

表 3 复方红豆杉胶囊对荷瘤小鼠增效作用($\bar{x} \pm s$; n=10)

组别	剂量 mg/kg. d	平均瘤重(g, $\bar{X} \pm SD$)	体重差(g)	体重增长率(%)
环磷酰胺	10 × 7	0.6 ± 0.2	1.5 ± 4.5	12.6
复方红豆杉胶囊环	(14.5g + 10) × 7	0.56 ± 0.24	5.9 ± 3.4*	38.6
复方红豆杉胶囊环	(7.2g + 10) × 7	0.44 ± 0.08*	7.2 ± 1.7**	35.2
复方红豆杉胶囊环	(3.6g + 10) × 7	0.51 ± 0.15	7.1 ± 3.9**	34.7
对照组(水)	20ml × 7	1.06 ± 0.31**	7.0 ± 2.1**	35.0

3 讨论

复方红豆杉胶囊由南方红豆杉、铁包金等药物组成。南方红豆杉树皮中含有紫杉醇, 伤愈的南方红豆杉组织中紫杉醇含量可达 0.008%^[2]。而紫杉醇早在二十世纪 70 年代初就已被证明具有明显的抗肿瘤活性^[3]。现代药理及临床研究结果表明, 紫杉醇对乳癌、卵巢癌、子宫内膜癌、肺癌、肝癌、舌癌及胶质母细胞瘤均有良好的活性^[4-6]。其机理可能与紫杉醇作用于微管, 促进微管的聚合并提高其稳定性, 从而干扰微管的功能(细胞能动性、细胞内转运以及细胞分裂等)有关^[7]。铁包金性平, 味苦、涩, 用于癌症及肺结核咯血等疾病的治疗。动物实验证实, 铁包金对小鼠肉瘤 S₁₈₀ 的抑制率达 50% 以上^[8]。经过上述动物实验研究, 结果表明复方红豆杉胶囊具有显著祛邪作用, 能明显抑制小鼠 S₁₈₀ 实体瘤的生长, 平均抑制瘤率为 21.5~37.1%; 能较强抑制小鼠肝癌 H₂₂ 实体瘤的生长, 平均抑制率为 25.3~52.7%, 但不能延长腹水型肝癌 H₂₂ 和 S₁₈₀ 肉瘤小鼠的生存时间; 能增强荷瘤小鼠的免疫功能, 能增强荷瘤小鼠网状内皮系统的吞噬功能和小鼠半数溶血值, 能增强荷瘤小鼠迟发超敏反应; 能延长荷瘤小鼠

耐常压缺氧的生存时间。试验结果表明本品有扶正作用, 能协同环磷酰胺的抗癌作用, 本品三个剂量组小鼠平均瘤重下降, 并能对抗环磷酰胺引起的小鼠体重下降, 复方红豆杉胶囊各组小鼠体重增长率明显增加, 研究表明有扶正、祛邪和增效作用。

参考文献:

- [1] 李仪奎, 王钦茂, 周黄金, 等. 中药药理实验方法学[M]. 上海科学技术出版社, 1991, 157-159.
- [2] 章国瑛, 王晓, 刘涤, 等. 南方红豆杉的组织培养和紫杉醇的含量测定[J]. 上海中医药杂志, 1996, (11): 43-44.
- [3] 韩锐. 抗肿瘤新药紫杉醇研究的进展[J]. 中国肿瘤临床, 1993, (3): 223-227.
- [4] 潘启超. 新抗癌药紫杉醇的药理及临床研究[J]. 癌症, 1994, 13(6): 553-557.
- [5] 夏令平. 紫杉药物治疗乳腺癌和卵巢癌有效[J]. 国外医学情报, 1994, 15(13): 12.
- [6] 罗继征. 紫杉醇治疗肺癌研究现状[J]. 国外医学. 肿瘤分册, 1997, 24(4): 223-225.
- [7] Saijo N, 蔡洪川. 日本抗癌新药临床前及临床研究进展. 国外医学. 药学分册, 1997, 24(3): 163-165.
- [8] 程剑华, 李以宾. 抗癌植物药及其验方[M]. 江西科学技术出版社, 1998. 601-602.