

扶正健泰汤对肝癌脾气虚证药效学及细胞周期作用的实验与临床研究

李锦毅¹, 谭毅¹, 王玉良²

(1 解放军二〇二医院肿瘤科, 沈阳 110003; 2 辽宁省中医研究院药理室, 沈阳 110031)

中图分类号: R285.5 文献标识码: D 文章编号: 1005-9903(1999)06-0036-02

祖国医学认为, 肿瘤的发生是机体正气不足, 气血阴阳失衡所致。作者通过肝癌 H₂₂ 脾气虚证小鼠模型^[1]的建立, 采用扶正健脾法, 观察其抗肿瘤疗效, 并从细胞周期变化探讨其作用机理。

1 材料

1.1 药物 扶正健泰汤组成: 党参: 桔梗科 *Codonopsis Pilosula* (Franch.) Nannf. 的根。黄芪: 豆科 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. 的根。莪术: 姜科 *Curcuma zedoaria* Roscoe. 的根茎。薏苡仁: 禾本科 *Coix lachryma-jobi* L. 的种仁。白术: 菊科 *Atractylodes macrocephala* Koidz. 的根茎。中药鉴定人本院房景奎教授。阳性对照药: 环磷酰胺片剂, 日本盐野义制药株氏会社生产。

1.2 动物 昆明种小白鼠, 雌雄各半, 共 260 只(包括传代)。体重 18~22g。购自中国医科大学实验动物中心。实验动物合格证号: 辽实条合字 1 号与辽实质合字 008 号。

1.3 瘤株 小白鼠肝癌(H₂₂)腹水型, 引自中国医学科学院药物研究所。

1.4 仪器 FACS 流式细胞仪(美国 B. D 公司生产), CELL FIT 软件。

2 方法与结果

2.1 扶正健泰汤对小白鼠移植性肿瘤肝癌(H₂₂)脾气虚模型的作用 脾气虚证肝癌(H₂₂)荷瘤小鼠模型的建立, 采用耗气, 破气加饥饿失常方法^[1], 小鼠实验前体重为(20.1 ± 1.0)g, 选用厚朴、大黄水煎液灌胃。隔日加喂猪脂, 每只小鼠 1ml 灌胃, 造模时间 9d。从第 5d 起, 小鼠表现为倦怠、脱肛、肠胀气、

消瘦、便溏, 符合脾气虚证动物模型的评估标准^[2]。在建立此模型的第 10d, 取接种 7d 的肝癌 H₂₂ 腹水型小白鼠, 无菌抽取生长良好的乳白色腹水, 用生理盐水 1:3 稀释, 在每只小鼠右前肢腋下, 皮下注射 0.2ml(含 1 × 10⁶ 个癌细胞), 按体重随机分组, 荷瘤第 2d 开始给药。

分组与给药: 对照组: 蒸馏水 1ml/20g; 环磷酰胺 30mg/kg 组; 扶正健泰汤 50, 100g/kg 组; 扶正健泰汤 50g/kg 加环磷酰胺 15mg/kg 组; 均灌胃给药。扶正健泰汤配制成 1g 生药/ml 的水煎剂, 从接种后次日开始, 按 1ml/20g 给药, 每日 1 次, 共给药 7d^[3]。末次药后次日, 颈椎脱臼法处死小鼠, 剖取肿瘤称重, 用 *t* 检验进行统计学处理。并按下式计算肿瘤抑制率:

$$\text{抑瘤率}(\%) = (1 - T/C) \times 100\%$$

其中 *T* 为实验组平均瘤重, *C* 为对照组平均瘤重。见表 1, 2。

表 1 扶正健泰汤对肝癌脾气虚证小鼠的抑瘤作用及体重变化($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 g/kg	n(前)	n(后)	体重(g)	瘤重(g)	抑瘤率(%)
对照组	1ml/20g	25	25	25.4 ± 2.3	1.4 ± 0.4	-
扶正组	50	25	25	26.0 ± 3.4	0.9 ± 0.4*	30.4
扶正组	100	25	22	25.3 ± 2.8	0.8 ± 0.5*	43.3
环组	0.03	25	22	22.8 ± 1.1	0.4 ± 0.3**	69.2

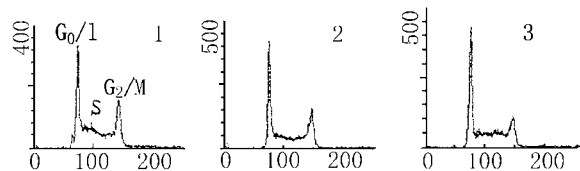
与对照组比较* *P* < 0.01, ** *P* < 0.001, (前)(后): 表示实验前后动物数(下同)

表 2 扶正健泰汤对肝癌脾气虚证小鼠的抑瘤作用及体重变化($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 g/kg	n(前)	n(后)	体重(g)	瘤重(g)	抑瘤率(%)
对照组	1ml/20g	25	25	29.2 ± 1.5	2.0 ± 0.3	-
扶正组	100	25	24	25.4 ± 3.0	1.4 ± 0.4*	30.4
扶正+环组	50+0.015	25	23	22.9 ± 1.7	0.6 ± 0.3** [△]	70.7
环组	0.03	25	23	22.9 ± 1.3	0.6 ± 0.3**	68.6

与扶正组比较[△] *P* < 0.001

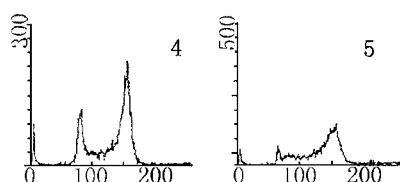
2.2 扶正健泰汤对肝癌(H₂₂)脾气虚证小鼠细胞周期影响的观察 取肝癌(H₂₂)脾气虚小鼠瘤组织进行流式细胞仪检测,将新鲜肿瘤组织剪碎、研磨,离心为10⁶个单细胞,进行DNA染色,置冰浴中待测。结果见图、表3。



1 对照组 G₀/I 期为主峰,S 期和 G₂/M 期峰值较高

2 扶正 50g/kg 组 S 期峰值较对照组低

3 扶正 100g/kg 组 S 期 G₂/M 期峰值较对照组低



(注:横坐标为荧光强度,纵坐标为单位时间内通过的细胞数)

4 扶正 50g/kg+ 环 15mg/kg 组 以 G₂/M 期为主峰

5 环磷酰胺组 以 G₂/M 期为主峰

表3 治疗后的肝癌(H₂₂)脾气虚小鼠细胞周期各时相变化

组别	剂量 g/kg	G ₁ /G ₀	S	G ₂ /M (%)
对照组		20.2	64.0	15.7
扶正组	50	30.7	51.6	17.6
扶正组	100	34.7	51.6	13.7
扶正+ 环组	50+ 0.015	11.8	54.7	33.5
环组	0.03	1.7	72.4	26.0

3 临床试验

本组 160 例患者中,男 124 例,女 36 例,平均年龄 56.6 岁。全组病例均经 CT 扫描,B 超显像,甲胎蛋白等肝功能检查,确诊为肝癌后收入院治疗。其中 II 期 56 例,III 期 104 例。其中有 100 例患者,单纯使用本院研制扶正健泰汤每日 3 次,每次 50ml(含生药 50g),1 个月为 1 疗程,连续观察 3 个疗程。栓塞组使用化疗进行肝动脉栓塞。

临床疗效判定标准,参照 1988 年新药(中药)临床研究指导原则规定标准。完全缓解(CR):癌瘤完全消失;部分缓解(PR):癌

瘤减少 50%;稳定有效(MR):癌瘤减少或增大均 < 25%,进展无效(PD):癌瘤增大且 > 25%,或出现新病灶。

治疗结果:100 例单纯口服扶正健泰汤患者 3 个疗程后判定结果:PR35 例,MR39 例,PD26 例。总缓解率为 35.0%,总有效率为 74.0%。

表4 治疗前后 AFP 变化

组别	治疗前	治疗后	
	AFP 阳性例数 (AFP > 400μg/L)	AFP 阴转例数 (AFP < 50μg/L)	阴转率(%)
扶正健泰汤组	100	48	32.8
栓塞组	30	11	36.7
扶正健泰汤+ 栓塞组	30	17	56.7*

与栓塞组比较* P < 0.05

4 讨论

肝癌发生的基础是细胞生长与凋亡失调^[4],由于细胞周期的紊乱,从而导致肿瘤发生。祖国医学认为,肿瘤是由于机体正气虚弱,邪气乘虚而入,因虚而致瘀是肝癌的本质。中药的作用在于调整机体气血阴阳平衡,提高抗病能力,驱逐病邪,故扶脾以舒肝。扶正健脾立法,佐以莪术,取其辛散苦泄,破血祛瘀,给邪气以去路,结果表明:扶正健脾法,通过调整机体气血阴阳平衡,提高机体免疫功能,抑制肿瘤细胞周期的增殖,达到控制肿瘤生长的目的。

参考文献:

- [1] 陈小野. 实用中医证候动物模型学[M]. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1993. 178~ 179
- [2] 中华人民共和国卫生部药政局. 中药治疗脾虚证的临床研究指导原则[M]. 中国医药学报,1988,3(5): 71
- [3] 刘毓谷. 卫生毒理学基础[M]. 北京:人民卫生出版社,1988. 74~ 75
- [4] Williams GT, Smith GA. Molecular regulation of apoptosis: genetic controls in cell death[J]. Cell, 1993, 74: 777~ 779

(收稿日期:1998-05-15)