

丹芪六君颗粒对荷瘤小鼠化疗后胃肠道不良反应影响的实验研究

林 青 樊卫飞 王 峻
(江苏省老年医院, 江苏南京 210024)

摘 要 目的:探讨丹芪六君复方颗粒对荷瘤鼠化学药物治疗后胃肠道不良反应的影响。方法:小鼠随机分为正常组、模型组、奥美拉唑钠组和丹芪六君颗粒高、低剂量组,除正常组外其余各组小鼠均接种肿瘤细胞并予顺铂腹腔注射,各组分别用药 14d。观察用药前后各组小鼠的体重、进食量、瘤重,统计抑瘤率。结果:丹芪六君颗粒高剂量组能够显著提高化疗小鼠的体重;丹芪六君颗粒高、低剂量组均可以明显提高化疗小鼠的进食量,降低瘤重;丹芪六君颗粒高、低剂量组小鼠瘤重显著低于奥美拉唑钠组;丹芪六君颗粒高剂量组抑瘤率显著高于奥美拉唑钠组。结论:丹芪六君颗粒能显著缓解荷瘤小鼠化疗后胃肠道不良反应,增加体重,增加进食量,抑制瘤块生长速度。

关键词 荷瘤小鼠 化疗 胃肠道反应 丹芪六君颗粒

中图分类号 R73-354

文献标识码 A

文章编号 1672-397X(2014)03-0078-03

化疗是治疗中晚期恶性肿瘤的常用方法,单纯化疗往往引起较严重的不良反应,其中最为常见的是胃肠道的不良反应,出现恶心呕吐、食欲减退、腹胀脘满、大便不调等症状,进一步导致体重下降,形体消瘦,生活质量减退,不能进一步耐受治疗等。丹芪六君颗粒是在古方六君子汤基础上加紫丹参、黄芪而成。古方主治脾胃气虚兼有痰湿阻络,症见恶心呕吐、胸脘痞闷、四肢无力、大便不调等,其所治疗诸症恰恰为化疗中常见。本研究在古方基础上加用丹参、黄芪,取其活血化瘀、益气扶正之用,通过建立荷瘤小鼠模型,进一步探讨丹芪六君颗粒对化疗后荷瘤小鼠胃肠道反应、体重、瘤重及存活情况的影响。

1 实验材料

1.1 实验动物 清洁级昆明小鼠 50 只,雄性,体重(20±2)g,购自上海伊莱克斯实验动物中心。

1.2 瘤株 腹水型 S180 瘤株、L929 细胞株由江苏省肿瘤医院中心实验室提供。

1.3 药品及试剂 注射用奥美拉唑钠(阿斯利康制药有限公司,规格:40mg/支,批号:H20030945);丹芪六君颗粒主要由丹参颗粒、黄芪颗粒、党参颗粒、白术颗粒、茯苓颗粒、甘草颗粒、陈皮颗粒、半夏颗粒组成,剂量比为 2:2:1:1:1:0.5:1:1,颗粒剂购自江阴天江药业有限公司;注射用顺铂粉针剂(齐鲁制药有限公司,规格:20mg/支,批号:H37021357)。

2 实验方法

2.1 分组与造模^[1] 将小鼠随机分为 5 组,每组 10 只,分别为:正常组、模型组、丹芪六君颗粒高剂量组、丹芪六君颗粒低剂量组、奥美拉唑钠组。除正常组外其余各组大鼠均接种肿瘤细胞并化疗。

无菌条件下抽取传代第 8 天的 S180 小鼠的腹水,按 1:3 比例用生理盐水稀释,反复冲打,充分混匀,在显微镜下计数,用生理盐水调整细胞浓度为 $1 \times 10^7/\text{mL}$,取 0.2mL(含瘤细胞数 2×10^6 个)于每鼠右侧腋窝下碘酊消毒后皮下接种。瘤株接种前,均用 0.2% 台盼蓝染色,计算活细胞数为 95%~98%。从抽取腹水时开始,到移植完最后一只小鼠的总时间控制在 60min 内。小鼠接种瘤株第 10 天,用生理盐水将 20mg 顺铂稀释成 0.25mg/mL 顺铂注射液,小鼠腹腔注射 0.2mL/只,连续注射 5d。

2.2 给药 正常组:不给药;模型组:生理盐水 0.4mL/(kg·d)灌胃。根据人与小鼠药物等效剂量(按体表面积换算)的 2.5 倍和 10 倍决定中药颗粒组的给药剂量。丹芪六君颗粒高剂量组:丹芪六君颗粒 16g/(kg·d)灌胃;丹芪六君颗粒低剂量组:丹芪六君颗粒 4g/(kg·d)灌胃;奥美拉唑钠组:奥美拉唑钠 75mg/(kg·d)灌胃。

各组小鼠灌胃容积均为 0.02mL/g,1 次/d,连续 14d。均于瘤细胞接种后第 2 天开始用药,末次给药 24h 后断颈处死小鼠,称取重量,剥取瘤块以检测相关指标。

2.3 观察指标 (1)小鼠用药前后一般情况及体重、进食量变化;(2)瘤块的重量,计算抑瘤率^[2]:抑瘤率(%)=(模型组瘤重-给药组瘤重)/模型组瘤重 $\times 100\%$ 。

2.4 统计学方法 各组数据以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 统计软件进行分析,多组间比较用 ANOVA 方差分析,并用 LSD 法进行两两比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 实验结果

3.1 一般情况比较 与正常组小鼠比较,其余各组小鼠均逐渐出现进食量减少,体重减轻,毛发稀疏,运动迟缓等现

基金项目:2011 年江苏省中医药局课题(LB11002)

象,以丹芪六君颗粒高剂量组最轻,丹芪六君颗粒低剂量组表现次之,奥美拉唑钠组表现介于中间,模型组表现最差。

3.2 各组小鼠用药前后体重的比较 用药前各组小鼠体重差异无统计学意义($P>0.05$)。用药 14d 后,正常组与丹芪六君颗粒高剂量组小鼠体重与用药前比较显著增高($P<0.01$),其他组体重变化不显著。用药后,与模型组、奥美拉唑钠组比较,正常组与丹芪六君颗粒高、低剂量组小鼠体重显著增加($P<0.01$)。丹芪六君颗粒高剂量组小鼠体重显著高于低剂量组($P<0.01$)。见表 1。

表 1 各组小鼠用药前后平均体重的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数 (只)	体重(g)	
		用药前	用药后
正常组	9	17.42±2.4	28.13±2.5**▲▲△△
模型组	10	17.63±2.5	16.52±2.6
丹芪六君颗粒高剂量组	10	19.45±1.7	27.26±3.1**▲▲△△##
丹芪六君颗粒低剂量组	10	19.10±2.3	19.82±2.2▲▲△△
奥美拉唑钠组	10	17.84±2.7	16.95±2.1

注:与本组用药前比较,** $P<0.01$;与模型组用药后比较,▲▲ $P<0.01$;与奥美拉唑钠组用药后比较,△△ $P<0.01$;与丹芪六君颗粒低剂量组用药后比较,## $P<0.01$ 。

3.3 用药后各组小鼠进食量、瘤重的变化及各组抑瘤率比较 与模型组比较,正常组和丹芪六君颗粒高、低剂量组小鼠进食量显著增加($P<0.01$);与奥美拉唑钠组比较,丹芪六君颗粒高剂量组进食量显著增加($P<0.01$)。与模型组比较,丹芪六君颗粒高、低剂量组和奥美拉唑钠组小鼠瘤重显著降低($P<0.01$ 或 $P<0.05$);与奥美拉唑钠组比较,丹芪六君颗粒高、低剂量组小鼠瘤重显著降低($P<0.05$)。丹芪六君颗粒和奥美拉唑钠都有抑制肿瘤生长的作用,丹芪六君颗粒高剂量组抑瘤率明显高于奥美拉唑钠组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 用药后各组小鼠进食量、瘤重、抑瘤率的比较

组别	动物数(只)	进食量(g)	瘤重(g)	抑瘤率(%)
正常组	9	22.20±2.6▲▲	0	0
模型组	10	15.65±2.9	3.58±1.4	0
丹芪六君颗粒高剂量组	10	20.64±1.8▲▲△△	2.13±1.2▲▲△	56.68△
丹芪六君颗粒低剂量组	10	19.15±2.4▲▲	2.67±1.3▲▲△	50.37
奥美拉唑钠组	10	17.07±1.9	3.04±1.1▲	40.25

注:与模型组比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$;与奥美拉唑钠组比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$ 。

4 讨论

化疗是肿瘤的主要治法之一,针对恶性肿瘤细胞无限增殖、分化异常的特点,化疗药物可起到“细胞毒”和“促进分化”等作用,达到杀死癌细胞、抑制癌细胞生长繁殖和促进癌细胞分化之目的。但正常的组织细胞也遭到不同程度的损害,尤其是生长活跃的胃肠道黏膜上皮细胞,从而出现严重的消化道反应,如恶心呕吐、口腔炎、食欲减退、腹部不适及便秘等,加剧了患者化疗后的损伤,阻碍了临床进一步化疗的可能。

国外研究早已发现质子泵抑制剂(PPIs)对多种人恶性肿瘤细胞株具有化疗增敏作用,并能选择性地诱导癌细胞凋

亡,对正常细胞则无明显影响^[3]。Yeo 等^[4]发现泮托拉唑可选择性地诱导胃癌细胞凋亡,对正常胃黏膜细胞则无作用,瘤内注射泮托拉唑的裸小鼠,肿瘤体积显著小于对照组,并可见大规模肿瘤细胞凋亡。沈永华等^[5]实验发现给予奥美拉唑或泮托拉唑灌胃的荷瘤裸小鼠,血清 TNF- α 和 IL-6 水平显著低于癌性恶病质组,体质量和摄食、饮水量亦有不同程度的改善。所以,本研究选择质子泵抑制剂奥美拉唑作为西药对照组进行对照。

中医学认为化疗药物多为苦寒之品,易损及脾胃,而脾胃乃后天之本,气血生化之源,人体的生长发育都有赖于脾胃所运化的水谷精微的滋养。脾气不足,则运化失司,水湿内停,痰浊内生,精气不升,浊气不降,日久痰瘀阻络发生毒副反应。减轻化疗后胃肠道不良反应的研究已成为临床化学药物治疗研究的热点,在各种方法中,中医药复方制剂已经日益受到人们的重视。本研究选方是在古方六君子汤基础上加紫丹参、黄芪而成^[6],功能以健脾化湿、化痰通络、益气扶正为主。

现代药理分析发现,丹参主要成分为丹参酮,能增强巨噬细胞的吞噬功能,具有抗炎作用,能调节蛋白代谢和免疫功能,可抗凝、改善血液黏稠性;黄芪的主要成分为黄芪皂苷、黄芪多糖等,具有扩张血管,保护血管内皮细胞,改善微循环的作用,还具有较好的促进血管生成的作用^[7-8];党参含菊糖,能直接促进特异性免疫淋巴细胞的分化、增殖,提高非特异免疫的 NK 细胞活性,增强巨噬细胞的吞噬能力,提高机体的免疫功能;白术对化疗导致的白细胞降低有明显提升作用;茯苓内含有的茯苓聚糖是提高人体免疫功能的多糖物质;半夏有很好的镇吐作用。

本研究结果表明,奥美拉唑钠并没有显著改善化疗小鼠的进食量,从而也就不能够增加化疗小鼠的体重。无论低剂量还是高剂量丹芪六君子颗粒均可以提高化疗小鼠的进食量,但低剂量丹芪六君子颗粒没有增加小鼠的体重,而高剂量丹芪六君子颗粒能够显著提高化疗小鼠的体重,与正常小鼠间无显著性差异。奥美拉唑钠和丹芪六君子颗粒均对化疗有辅助作用,3 组的瘤重均显著低于模型组,3 组的抑瘤率均显著高于模型组,而其中丹芪六君子颗粒的这种辅助作用更强,且与剂量有依赖性。

综上,丹芪六君颗粒能明显改善化疗后小鼠的全身状况,减轻胃肠道反应,在一定程度上促进进食量,增加体重,改善生存质量,抑制肿瘤生长率。本研究所用丹芪六君子颗粒按照常规临床经验配方混合,配方比例是否为最佳以及在延长生存期方面的作用机制还有待进一步研究。

5 参考文献

- [1] 张宏方,马居里,郭兰生,等.中药调衡方对 S180 荷瘤小鼠抗肿瘤的实验研究.陕西中医,2005,26(1):85
- [2] 李仪奎.中药药理实验方法学.2 版.上海:上海科学技术出版社,2006:777
- [3] Luciani F,Spada M,De Milito A,et al.Effect of proton pump inhibitor pretreatment on resistance of solid tumors to cytotoxic drugs.J Nail Cancer Inst,2004,96(22):1702
- [4] Yeo M,Kim DK,Kim YB,et al.Selective induction of apoptosis with proton pump inhibitor in gastric cancer cells.Clin Cancer Res,2004,10(24):8687

抗甲状腺结节中药的研究概况

刘芳 余江毅

(南京中医药大学, 江苏南京 210023)

摘要 甲状腺结节(TN)是常见的一种甲状腺疾病,目前甲状腺结节发病率呈逐年上升趋势,西药治疗仍存在缺陷,而中医治疗具有独特的优势。常用治疗TN的中药分为化痰散结类、养阴生津类、理气活血类、疏肝泻火类,由于中药的成分复杂,作用靶点是多方面的,对甲状腺结节的干预机制还不够确切,仍需进一步结合生物化学、分子生物学、免疫学等新技术,研究单味中药和有效成分对甲状腺结节的影响。

关键词 甲状腺结节 中药 综述

中图分类号 R287

文献标识码 A

文章编号 1672-397X(2014)03-0080-02

甲状腺结节(thyroid nodular, TN)是甲状腺内独立病灶,为单发或多发性结节性病变。通常经超声等影像学检查发现,可触及或不可触及^[1]。甲状腺结节的发生与遗传及自身免疫环境有关,它包含甲状腺的退行性变、炎症、自身免疫性甲状腺病、损伤性及新生物性等多种病变,甲状腺结节几乎涉及所有的甲状腺疾病。根据甲状腺结节的主要临床表现,如颈部胀闷感、颈部肿块、咽有阻塞感或伴有声音嘶哑等,可辨证为中医“瘰病”范畴。其基本病机是气滞、痰凝、血瘀壅结颈前,初期多为气机阻滞,津凝痰聚,痰气搏结颈前所致,日久引起血脉瘀阻,气、痰、瘀合而为患。

治疗上西医主要采取随访观察、甲状腺激素抑制治疗、酒精介入治疗、放射性碘治疗、手术、激光凝固治疗等,但存在一定副作用,影响生活质量,且手术后易复发。近年来,临床研究发现中药在治疗甲状腺结节方面具有一定的优势,根据其病机,现主要从化痰散结、养阴生津、理气活血、疏肝泻火四个方面将治疗甲状腺结节的常用中药研究进展概述如下。

1 化痰散结类

甲状腺肿大是TN的主要症状之一,中医理论中瘰病其病机为津凝痰聚,痰气搏结颈前所致,故常用海藻、昆布等化痰散结类中药。海藻、昆布其化学成分均含有钾、碘等无机盐,对缺碘引起的地方性甲状腺肿大具有治疗作用,可改善甲状腺囊肿。相关实验研究证明:细胞凋亡参与了甲状腺肿的形成及恢复,海藻对碘缺乏机体的甲状腺滤泡上皮细胞凋亡数量、Fas、Bcl-2蛋白表达有一定影响;且海藻和昆布可改善血液循环,促进T4脱碘转化为生物活性强的T3,负反馈抑制

TSH,使肿大的甲状腺缩小^[2]。浙贝母辛能散,苦能泄,具有清热化痰,散结消痞的功能,可治疗甲状腺囊肿^[3];其药理成分主要含贝母碱(贝母素甲),去氢贝母碱(贝母素乙),李蓓等^[4]研究表明:贝母素甲对体外培养甲状腺相关眼病患者眼眶成纤维细胞增殖有一定的抑制作用,且伴有明显的剂量依赖性。半夏为燥湿化痰、消痞散结之要药,许多医家根据自己的经验,报道了关于治疗甲状腺结节的临床病案^[5-6]。夏枯草可消肿散结,其药理成分有苯丙素和三环皂苷、芸香苷等苷类物质及果酸等有机酸,研究表明其可防治肿瘤机制多样化,对早期炎症反应有显著的抑制作用,既可抑制非特异性免疫外,也对特异性免疫有相当强的抑制作用^[7-8]。夏枯草还可通过抑制眼眶成纤维细胞的增生对TAO有一定的治疗作用^[9]。劳丹华等^[10]将106例结节性甲状腺肿的病人随机分为治疗组(夏枯草膏治疗)54例和对照组(西药治疗)52例。结果表明,治疗组结节不同程度缩小有效率高于对照组,甚至少数病例结节消失。还有一些中药,如生牡蛎、茯苓、制南星、瓜蒌等药物均可化痰消瘰,软坚散结,对治疗甲状腺结节有一定的功效。

2 养阴生津类

大多TN患者临床会出现情绪急躁、易怒、怕热、心悸、烦躁、脉数等症状,因瘰病日久,火热内盛,耗伤阴津,损伤肝阴及心阴,故有阴虚之候,可应用养阴生津、佐以宁心的中药以改善此类症状。五味子具有养阴生津、补肾宁心之功,含有挥发油(主要成分为五味子素)、有机酸、维生素、糖及树脂等。临床药理研究证明其有增加细胞免疫功能,提高抗氧化作

[5] 沈永华,陈敏,沈卫东,等.质子泵抑制剂对SGC-7901胃癌裸小鼠癌性恶病质的作用.胃肠病学,2011,16(1):11

[6] 刘春安,彭明.抗癌中草药大辞典.武汉:湖北科学技术出版社,1994:340

[7] 张嵩,牟晓燕,王红梅,等.黄芪多糖诱导的树突状细胞增强CIK细胞的杀伤作用.中国免疫学杂志,2009,25(2):140

[8] 陈鹤汀,刘智勤,蒋玉凤,等.当归补血汤对化疗药物5-Fu增效

减毒的实验研究.北京中医药大学学报,2007,30(11):757

第一作者:林青(1982-),女,医学硕士,住院医师,研究方向:中医内科学基础与临床(风湿免疫方向)。

通讯作者:樊卫飞, fwfei1974@qq.com

收稿日期:2013-10-31

编辑:吴宁