

全蝎生物酶制剂对小鼠 H₂₂ 肝癌、S₁₈₀ 肉瘤移植瘤的抑制生长作用

陈国光¹ 马 琴²

(1 太原市第四人民医院, 山西省太原市西矿街 231 号, 030053; 2 山西医科大学)

摘要 目的:应用癌性腹水注入小鼠右腋皮下建造移植性实体瘤模型,对不同浓度全蝎生物酶提取物作用下肿瘤的生长进行观察,以研究全蝎生物酶提取物对肿瘤生长的抑制作用。方法:实验分两批进行,第一批小鼠接种 S₁₈₀ 肉瘤腹水,第二批接种 H₂₂ 小鼠肝癌腹水,接种次日,分别给予不同剂量的全蝎酶提取物,每天 1 次,连续 10 天,然后观察抑瘤率、药物对荷瘤小鼠一般状态的影响及药物对荷瘤小鼠免疫器官的影响。结果:在不同浓度的全蝎酶提取物作用下 H₂₂ 肝癌模型小鼠瘤重呈不同程度的降低。结论:全蝎生物酶提取物对 H₂₂ 肝癌的生长有显著的抑制作用。

关键词 全蝎;肉瘤移植瘤

全蝎又名全虫,为钳蝎科动物东亚钳蝎(*Buthus martensii kirsch*)的干燥体。性味咸、辛、平,有毒,具有清热解毒、熄风止痉、祛风除湿之功效,符合中医扶正固本、软坚散结、活血祛瘀、清热解毒治疗肿瘤的原则^[1]。笔者以全蝎酶提物和全蝎原粉作用于 H₂₂ 肝癌、S₁₈₀ 肉瘤移植瘤小鼠,观察其对肿瘤生长的影响,为全蝎抗肿瘤和全蝎在现代中药制剂中的提取方法提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 昆明种小鼠,雌性,体重 18~22g,北京医科大学动物室提供。合格证号码:(京动字)scxk-2002-001。本室动物室自然饲养。

1.2 肿瘤细胞株 S₁₈₀ 小鼠肉瘤腹水型荷瘤小鼠、H₂₂ 小鼠肝癌腹水型荷瘤小鼠。均引自北大医院肿瘤研究所。

1.3 实验用药 全蝎酶解提取物,由北京中医药大学药学院王玉蓉教授提供,每 mL 含酶提物 0.0669g,相当于生药 0.08g。复方天仙胶囊,通化白山药业股份有限公司出品,批号:0310061。环磷酰胺(MTX)注射液:江苏恒瑞医药股份有限公司,批号:04111221。

2 方法

2.1 肿瘤接种 据文献^[2-3]稍加改动,无菌条件下抽取传代 7 天的肿瘤腹水液,无菌生理盐水 1:3 稀释,混匀,冰浴中放置,取 0.2mL 注入小鼠右腋皮下为移植性实体瘤。

2.2 动物分组 实验分两批进行,第一批接种 S₁₈₀ 肉瘤腹水,接种次日荷瘤鼠随机分肿瘤对照组、阳性对照组、全蝎酶提物大、中、小剂量组 5 组,每组最少 10 只。全蝎酶提物大、中、小剂量组分别按成人临床剂量的 40 倍、20 倍和 10 倍,灌服全蝎酶提物 1.616g/kg、0.808g/kg 和 0.404g/kg;灌服体积为 0.5mL,每天 1 次,连续 10 天。阳性对照组灌服复方天仙胶囊 0.75g/kg,相当于成人用药量的 20 倍,每天 1 次,连续 10 天。肿瘤对照组灌服等体积蒸馏水,每天 1 次,连续 10 天。第二批接种 H₂₂ 小鼠肝癌腹水,接种次日荷瘤鼠随机分肿瘤对照组、阳性对照组、全蝎酶提物大、中、小剂量组 5 组,每组最少 10 只。全蝎酶提物大、中、小剂量组和肿瘤对照组同第一批。阳性对照组一次性皮下注射环磷酰胺 80mg/kg,相当于临床成人用药量的 6 倍。

2.3 观察抑瘤率 停药次日,移植性实体瘤动物脱颈椎处死,称体重后剥离皮下完整瘤块,万分之一电子天平上称重并计算抑瘤率。

抑瘤率 = $[1 - (\text{实验组瘤重(g)}/\text{对照组瘤重(g)})] \times 100\%$

表 1 各组药物对小鼠 S₁₈₀ 肉瘤的抑制试验结果

组别	剂量 (倍量)	鼠数 (只)	体重 (g)($\bar{x} \pm s$)	瘤重 (g)($\bar{x} \pm s$)	抑瘤率 (%)
肿瘤对照组	—	10	25.981 ± 0.675	1.464 ± 0.958	—
环磷酰胺	20	11	21.774 ± 2.896	0.957 ± 0.527	34.63
全蝎酶低剂量	10	12	25.520 ± 1.567	1.028 ± 0.483	29.78
全蝎酶中剂量	20	11	26.441 ± 0.946	1.341 ± 0.747	8.40
全蝎酶高剂量	40	12	23.414 ± 4.244	1.295 ± 0.645	11.54

注:与肿瘤对照组比较,*P<0.05,**P<0.01。

表 2 各组药物对小鼠 H₂₂ 肝癌的抑制试验结果

组别	剂量 (倍量)	鼠数 (只)	体重 (g)($\bar{x} \pm s$)	瘤重 (g)($\bar{x} \pm s$)	抑瘤率 (%)
肿瘤对照组	—	10	28.225 ± 1.698	1.858 ± 1.698	—
环磷酰胺	6	11	26.022 ± 1.935*	0.444 ± 0.282**	76.10
全蝎酶低剂量	10	13	27.251 ± 1.902	1.122 ± 0.426**	39.61
全蝎酶中剂量	20	13	26.608 ± 1.772*	1.076 ± 0.343**	42.09
全蝎酶高剂量	40	13	26.615 ± 2.239	1.197 ± 0.605*	35.58

注:与肿瘤对照组比较,*P<0.05,**P<0.01。

表 3 各组药物对 H₂₂肝癌移植瘤小鼠一般状态和器官指数的影响

组别	剂量 g/kg	开始	体重(g) /	结束	脾脏指数 $\bar{x} \pm sd$	胸腺指数 $\bar{x} \pm sd$
蒸馏水		20.000 ± 1.414		28.225 ± 1.698	7.287 ± 1.747	4.118 ± 0.562
环磷酰胺	0.08	21.272 ± 1.489		26.022 ± 1.935 *	7.456 ± 1.846	4.969 ± 0.435
全蝎酶低剂量	0.404	20.846 ± 1.405		27.251 ± 1.902	7.345 ± 1.427	3.874 ± 0.495
全蝎酶中剂量	0.808	21.077 ± 1.188		26.608 ± 1.772 *	7.726 ± 1.180	4.177 ± 0.917
全蝎酶高剂量	1.616	20.923 ± 0.954		26.615 ± 2.239	7.507 ± 1.820	3.951 ± 0.781

注:与肿瘤对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

2.4 观察药物对荷瘤小鼠一般状态的影响 肿瘤接种后每天观察记录动物的精神、运动、生存的状况,隔日称体重。

2.5 观察药物对荷瘤小鼠免疫器官的影响 摘取小鼠的脾脏和胸腺并称量(mg),并计算器官指数。

器官指数 = 器官重(mg)/体重(g)

3 结果

3.1 各实验组药物对小鼠 S₁₈₀肉瘤移植瘤的抑制作用 全蝎酶提物大、中、小剂量对 S₁₈₀肉瘤有一定的抑制肿瘤生长的趋势,抑瘤率分别为 11.54%、8.40% 和 29.78%,见表 1 所示。

3.2 各实验组药物对 H₂₂小鼠肝癌移植瘤的抑制作用 全蝎酶提物大、中、小剂量对 H₂₂小鼠肝癌移植瘤均表现出明显的抑制生长作用,全蝎酶提物的抑瘤作用好于全蝎原粉。其抑瘤率分别为 35.58%、42.09%、39.61%,随着全蝎酶解提取物剂量的增大,其抗 H₂₂移植瘤的疗效变化不明显,甚至高剂量组(1.616g/kg)要低于其他两组。对照药环磷酰胺表现出十分明显的抑瘤作用,抑瘤率达 76.10%。见表 2。

3.3 实验药物对荷瘤小鼠一般状况和器官指数的影响 试验所用药物对 S₁₈₀肉瘤移植瘤小鼠和 H₂₂肝癌移植瘤小鼠的一般状况(活动、精神、皮毛)都无明显的不良影响。实验阳性对照药环磷酰胺在用药的前六天明显抑制 H₂₂肝癌移植瘤小鼠的体重增长,实验结束时小鼠的体重明显低于肿瘤对照组。全蝎酶提物中剂量组在实验结束时荷瘤小鼠体重也低于肿瘤对照组。实验药物对 H₂₂肝癌移植瘤小鼠器官指数的影响见表 3 所示。

4 讨论

全蝎是一味名贵中药,民间素有口服蝎毒稀释液治疗癌症的经验。大量的临床研究也证明,全蝎、全蝎复方、粗制蝎毒及蝎毒抗癌因子,对肝癌、肺癌、鼻咽癌、食道癌等均有较好的治疗效果^[4]。既往研究表明蝎毒具有明显的细胞毒性及保护血管内皮,削弱肿瘤

细胞浸润生长的能力^[5]。田爱琴等用不同浓度的蝎毒(SVC)培养基培养人食管癌 Eca109 细胞株细胞引起 DNA 合成抑制,阻断 G0/G1 向 S 期的增殖^[6]。另有报道,全蝎乙醇粗提物能防止荷瘤小鼠胸腺萎缩,恢复并增强胸腺免疫功能,故停药后机体对肿瘤生长仍有较高的抑制作用^[7]。本实验结果也表明全蝎有明显的抑制 H₂₂肝癌生长的作用,且从全蝎酶提物对荷瘤小鼠一般状况和体重的增长情况看其毒副作用明显小于阳性对照药(环磷酰胺)。

全蝎的传统临床应用主要有打粉、用水煎煮等方法,这些方法存在服用剂量大、不利储存、微生物难以控制等诸多弊端。若入煎剂经高温煎煮,其有效成分是否被破坏,此用药方式是否合理也未见文献报道^[8]。本实验通过观察全蝎生物酶提取物的抗肿瘤效果。为全蝎在现代中药中的提取方法提供了实验依据。全蝎生物酶解提取物具有一定优势的抑制肿瘤生长的作用已初步在实验中得到证实,但其提取工艺有待进一步完善,具体的作用机理尚有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] 庄海峰,姚芳,王伟涛,等. 全蝎对入白血病 HL-60 细胞作用的研究. 天津中医药,2005,22(1):65-67.
- [2] 汤宁,崔雪梅,袁政,等. 小鼠 S180 肉瘤肿瘤模型生长规律及热休克蛋白的表达. 医学研究生学报,2004,17(5):408-412.
- [3] 郭春宝,陈峰,金先庆. 荷瘤小鼠多柔比星化疗后表皮生长因子(EGF)表达的检测. 中国癌症杂志,2004,14(3):251-257.
- [4] 张敏,张永清. 全蝎抗肿瘤药理研究进展. 山东医药工业,2003,22(1):36-39.
- [5] 吴保平,高春芳,李冬晖,等. 东亚钳蝎毒对裸鼠移植瘤的抗转移作用. 中国肛肠病杂志,1999,19(6):21-22.
- [6] 田爱琴,马湘玲,赵培荣,等. 马氏钳蝎蝎毒对人食管癌细胞株细胞周期的影响. 河南医科大学学报,1997,32(4):18-20.
- [7] 王继红. 全蝎抗癌的研究进展. 现代中西医结合杂志,2003,12(15):1662-1663.
- [8] 邹龙,郭建生,桂卉,等. 全蝎镇痛成分的提取工艺研究. 湖南中医学院学报,2004,24(2):19-21.

(2009-12-02 收稿) □