

核桃楸果水提物抗肿瘤作用的实验研究

张 厂¹ 金周汉² 宋崇顺³

(1 北京中医药大学东方医院消化科, 北京丰台区方庄芳星园一区六号, 100078; 2 北京中医药大学; 3 北京中医药大学东直门医院中药药理学实验室)

摘要 目的: 探讨核桃楸果水提物的抗肿瘤作用。方法: 通过实验观察核桃楸果水提物对 S180、H22、LWS 造型小鼠的肿瘤的抑制作用、小鼠体重的保护作用、小鼠胸腺和脾脏重量的影响, 初步研究核桃楸果水提物的抗肿瘤作用机理。结果: 核桃楸果水提物对 S180、H22、LWS 造型小鼠肿瘤均有一定的抑制作用; 对小鼠体重有一定的保护作用; 对造型小鼠胸腺起到明显保护作用, 还可使脾脏重量明显增加。结论: 核桃楸果水提物能明显增强机体抗病能力和免疫功能, 可能是其抗肿瘤作用的机理之一。

关键词 核桃楸果; 肿瘤/中医药疗法

Anti-tumor Effect of Water Extract from Manchurian Walnut

Zhang Chang¹, Jin Zhouhan², Song Chongshun³

(1 Dept. of Digestive Disease, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Add.: No. 6, Fangxingyuan, Fangzhuang, Fengtai District, Beijing, Post code: 100078; 2. Beijing University of Chinese Medicine, 3. Lab of TCM Pharmacology, Dongzhimeng Hospital)

Abstract **Objective:** To observe the anti-tumor effect of the water extracts from Manchurian walnut. **Methods:** To study the effect of the water extracts on S180, H22, LWS modeled mice, on weight maintaining of body, thymus, and spleen so as to explore the anti-tumor mechanism. **Results:** Water extracts of Manchurian walnut has potent tumor inhibiting action, and significant protection on weight of body, thymus, and spleen. **Conclusion:** Water extracts of Manchurian walnut may combat tumor by improving body's disease resistance and immune system.

Key Words Manchurian walnut; Tumor/ Chinese medical therapy

核桃楸 (*Juglans Mandshurica* Maxim) 为胡桃科胡桃属植物, 核桃楸果是核桃楸的果实, 文献记载其具有行气止痛的功效, 可治疗脘腹疼痛, 而东北民间长期流传有应用其抗肿瘤的经验。本实验研究对核桃楸果水提物的抗肿瘤作用进行了初步探讨。

1 实验材料

药物: 1) 核桃楸果水提物: 按照每 30g 市售核桃楸果水煎为 200mL 的比例进行煎煮 (人用量为 200mL/日), 并继续在水浴上浓缩, 1mL 浓缩液相当于原液 6.3mL。2) 注射用丝裂霉素: 协和工业株式会社制造销售, 批号为 879AIL, 10mg/支。3) 5-氟尿嘧啶注射液 (5-FU): 上海旭东海普药业有限公司出品, 批号为 000404, 0.25g/10mL。4) 足叶乙甙: 北京制药工业研究所试验药厂, 批号为 990810, 100mg/5mg。动物: 清洁级 ICR 小鼠, 北京维通利华实验动物技术有限公司供给, 许可证号为京动许字 (2000) 第 004 号总 049 号。实验环境: 小鼠实验在清洁级动物实验室内进行, 合格证号为 SYXK11-00-0029。瘤株: 瘤株为肉瘤 180 (S180), 肝癌 22 (H22), Liwise 肺癌 (LWS), 由医学科学院药物研究所肿瘤室供给。

2 实验方法

将小鼠随机分为 6 组, 1) 造型组: 0.5% CMC 液,

10mL/kg。2) 核桃楸果水提物大剂量组 (简称为大剂量组), 给药剂量为 63mL 原液/kg, 相当于 10mL 浓缩液/kg。3) 核桃楸果水提物中剂量组 (简称为中剂量组), 给药剂量为 31.5mL 原液/kg, 相当于 5mL 浓缩液/kg。4) 核桃楸果水提物小剂量组 (简称为小剂量组), 给药剂量为 15.75mL 原液/kg, 相当于 2.5mL 浓缩液/kg。5) 阳性药丝裂霉素对照组 (简称为丝裂霉素组), 0.6mg/kg。阳性药 5-FU 对照组 (简称为 5-FU 组), 1.39mg/kg。阳性药足叶乙甙对照组 (简称为足叶乙甙组), 3.33mg/kg。6) 正常对照: 0.5% CMC 液, 10mL/kg。以上各组均口服给药, 0.1mL/10g 体重。

以上各组均在无菌条件下进行操作, 除对照组外, 其他各实验组均用 S180 瘤株造型, 首先将 S180、H22、LWS 瘤组织用组织研磨器均浆, 生理盐水和瘤株的 W:V 比值为 4:1, 在无菌条件下接种于小鼠左前肢腋下, 0.2mL/只, 后 24h 开始给药, 0.1mL/10g 体重。对照组, 在无菌条件下将生理盐水接种于左前肢腋下, 0.2mL/只, 造型 24h 后随机分组给药, 以上各组均连续给药 14 天, 分别于给药给水前、给药给水后 7 天、14 天称体重, 第 14 天体重 = 体重 - 瘤重。取血后, 拉断脊髓处死小鼠, 取出肿瘤、胸腺、脾脏, 称重。百克体重增长百分率 = (给药后体重 - 给药前体重) / 给药前体

重 $\times 100$, 肿瘤抑瘤率 = (造型组瘤重 - 不同剂量组瘤重)/造型组瘤重 $\times 100$ 。

3 结果

体重变化结果见表 1、2、3。胸腺、脾脏、肿瘤重量变化结果见表 4、5、6。

表 1 核桃楸果水提物对 S180 肉瘤造型小鼠体重影响比较表

组别	动物 (只)	给药前 (g)	给药后 14 天 (g)	体重增长 百分率(%)
对照组	8	18.57 $\pm$ 0.37	25.09 $\pm$ 1.09	35.17 $\pm$ 6.80**
造型组	8	18.98 $\pm$ 0.76	21.32 $\pm$ 1.81	1.78 $\pm$ 10.38
小剂量组	8	19.04 $\pm$ 0.68	23.28 $\pm$ 1.56	12.84 $\pm$ 9.30*
中剂量组	8	18.90 $\pm$ 0.81	23.98 $\pm$ 1.15	17.89 $\pm$ 4.87**
大剂量组	8	18.96 $\pm$ 0.67	24.77 $\pm$ 1.18	21.93 $\pm$ 4.42**
丝裂酶素组	8	18.96 $\pm$ 0.91	24.06 $\pm$ 1.17	20.63 $\pm$ 5.20**

注:同造型组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

从表 1 可看出,模型组小鼠体重明显低于对照组,表明模型组小鼠体重的减轻是由于肿瘤生长造成的。同造型组小鼠相比,在造型后第 14 天,小鼠体重减去肿瘤重量后,给药大、中、小剂量组,丝裂酶素组小鼠体重明显增加,体重增长百分率也明显增加,表明核桃楸果水提物对小鼠体重起到明显保护作用。

从表 2 可看出,模型组小鼠体重明显低于对照组,表明模型组小鼠体重的减轻是由于肿瘤生长造成的。同造型组小鼠相比,在造型后第 14 天,小鼠体重减去肿瘤重量后,给药大、中、小剂量组,小鼠体重明显增加,体重增长百分率也明显增加;5-FU 组明显减轻,体重增长百分率也明显减轻,表明核桃楸果水提物对小鼠体重起到明显保护作用,5-FU 对小鼠体重不但没表现保护作用,还表现出一定的毒性作用。

表 2 核桃楸果水提物对 H22 造型小鼠体重影响比较表

组别	动物 (只)	给药前 (g)	给药后 14 天 (g)	体重增长 百分率(%)
对照组	10	19.04 $\pm$ 0.77	26.19 $\pm$ 1.11	37.66 $\pm$ 6.64
造型组	10	19.00 $\pm$ 0.73	23.85 $\pm$ 1.75	9.00 $\pm$ 7.64
小剂量组	10	19.28 $\pm$ 0.93	25.81 $\pm$ 2.57	23.01 $\pm$ 17.77*
中剂量组	10	19.31 $\pm$ 1.06	26.91 $\pm$ 0.93	29.39 $\pm$ 6.45**
大剂量组	10	19.26 $\pm$ 0.84	27.19 $\pm$ 1.13	31.85 $\pm$ 8.08**
5-FU 组	10	19.69 $\pm$ 0.95	17.83 $\pm$ 0.49	-10.68 $\pm$ 4.26*

注:同造型组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

表 3 核桃楸果水提物对 LWS 造型小鼠体重影响比较表

组别	动物 (只)	给药前 (g)	给药后 14 天 (g)	体重增长 百分率(%)
对照组	10	18.92 $\pm$ 0.73	26.33 $\pm$ 1.05	39.24 $\pm$ 6.31
造型组	11	18.19 $\pm$ 1.46	25.80 $\pm$ 4.00	19.38 $\pm$ 11.50
小剂量组	11	18.30 $\pm$ 1.44	26.47 $\pm$ 3.54	24.29 $\pm$ 12.71*
中剂量组	11	18.41 $\pm$ 1.12	26.69 $\pm$ 1.24	25.98 $\pm$ 3.40*
大剂量组	11	18.49 $\pm$ 1.36	27.61 $\pm$ 1.91	28.35 $\pm$ 8.16*
足叶乙甙组	11	19.56 $\pm$ 0.86	19.80 $\pm$ 1.49*	0.03 $\pm$ 4.78*

注:同造型组相比,* $P < 0.05$ 。

从表 3 可看出,模型组小鼠同对照组相比,体重、体重增长百分率均未见明显差别。同造型组小鼠相比,在造型后第 14 天,小鼠体重减去肿瘤重量后,给药大、中、小剂量组小鼠体重、体重增长百分率均有不同程度的增加,但均未见明显差别。足叶乙甙组小鼠体重、体重增长百分率明显低于造型组,足叶乙甙组对小鼠体重不但没表现保护作用,还表现出一定的毒性作用。

表 4 核桃楸果水提物对 S180 造型小鼠肿瘤、胸腺、脾脏重量影响比较表

组别	动物 (只)	肿瘤重 (g)	抑瘤率 (%)	胸腺指数 (mg/100g)	脾脏指数 (mg/100g)
对照组	10			27.91 $\pm$ 7.17	38.75 $\pm$ 7.43**
造型组	8	2.05 $\pm$ 0.23		18.33 $\pm$ 4.71	96.21 $\pm$ 43.33
小剂量组	8	1.81 $\pm$ 0.30	11.70	18.61 $\pm$ 5.27	103.38 $\pm$ 19.33
中剂量组	8	1.72 $\pm$ 0.24	16.09	19.39 $\pm$ 13.99*	114.00 $\pm$ 40.02**
大剂量组	8	1.66 $\pm$ 0.32	19.02	210.15 $\pm$ 33.78**	129.53 $\pm$ 40.04**
丝裂酶素组	8	1.21 $\pm$ 0.70	40.98	14.50 $\pm$ 6.53**	73.72 $\pm$ 35.44**

注:同造型组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

从表 4 可看出,S180 造型小鼠脾脏均比对照组明显增加,胸腺明显减轻,这可能与肿瘤瘤株进入机体后,机体自然产生抗病能力有关,也正说明机体处于抵抗阶段。胸腺重量的减轻又表明机体的抵抗能力开始下降,免疫功能减弱。同造型组相比,给药大、中、小剂量组,丝裂酶素组小鼠肿瘤重量均明显减轻。丝裂酶素组小鼠胸腺、脾脏重量指数明显减少,表明化疗药物在抑制肿瘤细胞的同时,对机体也产生明显的副作用,使机体抗病能力明显下降。给药大、中、小剂量组小鼠胸腺、脾脏重量指数均比造型组均有不同的增加,大、中剂量组增加明显,表明核桃楸果水提物能增强机体抗病能力和免疫功能,对小鼠机体起到明显保护作用。

表 5 核桃楸果水提物对 H22 造型小鼠肿瘤、胸腺、脾脏重量影响比较表

组别	动物 (只)	肿瘤重 (g)	抑瘤率 (%)	胸腺指数 (mg/100)	脾脏指数 (mg/100)
对照组	14			26.12 $\pm$ 6.78	37.76 $\pm$ 8.26
造型组	14	3.13 $\pm$ 0.98		18.97 $\pm$ 10.24	115.67 $\pm$ 32.87
小剂量组	14	2.18 $\pm$ 0.83*	30.35	20.07 $\pm$ 7.23	112.02 $\pm$ 19.72
中剂量组	14	1.95 $\pm$ 0.30**	37.70	23.81 $\pm$ 6.24	135.35 $\pm$ 31.66
大剂量组	14	1.84 $\pm$ 0.48**	41.21	25.76 $\pm$ 5.23	146.65 $\pm$ 37.24
5-FU 组	14	0.26 $\pm$ 0.26**	91.69	12.37 $\pm$ 3.64	39.19 $\pm$ 10.48

注:同造型组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

表 5 可看出,S180 造型小鼠脾脏均比对照组明显增加,胸腺明显减轻,这可能与肿瘤瘤株进入机体后,机体自然产生抗病能力有关,也正说明机体处于抵抗阶段。胸腺重量的减轻又表明机体的抵抗能力开始下降,免疫功能减弱。同造型组相比,给药大、中、小剂量组,丝裂酶素组小鼠肿瘤重量均明显减轻。丝裂酶素

组小鼠胸腺、脾脏重量指数明显减少,表明化疗药物在抑制肿瘤细胞的同时,对机体也产生明显的副作用,使机体抗病能力明显下降。给药大、中、小剂量组小鼠胸腺、脾脏重量指数均比造模组均有不同的增加,大、中剂量组增加明显,表明核桃楸果水提物能增强机体抗病能力和免疫功能,对小鼠机体起到明显保护作用。

表6 核桃楸果水提物对 LWS 造型小鼠肿瘤、胸腺、脾脏重量影响比较表

组别	动物 (只)	肿瘤重 (g)	胸腺 (mg/100g)	脾脏 (mg/100g)
对照组	11		26.56 ± 6.44**	37.48 ± 7.83**
造模组	11	2.85 ± 0.90	19.29 ± 6.37	167.92 ± 50.86
小剂量组	11	1.90 ± 1.07(33%)*	20.60 ± 5.89	169.44 ± 65.10
中剂量组	11	1.79 ± 1.00(37.19)**	22.79 ± 5.72	175.24 ± 40.21
大剂量组	11	1.67 ± 0.92(41.40%)**	24.17 ± 8.55	186.26 ± 29.61
足叶乙贰组	11	0.18 ± 0.11(93.68)**	6.08 ± 1.72	47.10 ± 17.27

注:同造型组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

表6可看出,LWS造型小鼠脾脏均比对照组明显增加,胸腺明显减轻,这可能与肿瘤瘤株进入机体后,机体自然产生抗病能力有关,也正说明机体处于抵抗阶段。胸腺重量的减轻又表明机体的抵抗能力开始下降,免疫功能减弱。同造型组相比,给药大、中、小剂量组,丝裂酶素组小鼠肿瘤重量均明显减轻。丝裂酶素组小鼠胸腺、脾脏重量指数明显减少,表明化疗药物在抑制肿瘤细胞的同时,对机体也产生明显的副作用,使机体抗病能力明显下降。给药大、中、小剂量组小鼠胸腺、脾脏重量指数均比造模组均有不同的增加,大、中剂量组增加明显,表明核桃楸果水提物能增强机体抗病能力和免疫功能,对小鼠机体起到明显保护作用。

4 讨论

核桃楸果水提物对 S180、H22、LWS 造型小鼠肿瘤均有一定的抑制作用,大剂量组的抑瘤率分别为的抑瘤率分别为 19.02%、41.21%、41.40%;中剂量组的抑瘤率分别为 16.09%、37.70%、37.19%;小剂量组的抑瘤率分别为 11.70%、30.35%、33.00%。表明核桃楸果水提物对 S180 瘤株的抑制作用较弱,对 H22、LWS 瘤株的抑制作用较强。S180、H22、LWS 模型组小鼠同对照组相比,体重、体重增长百分率均未见明显差别。同造型组小鼠相比,在造型后第 14 天,小鼠体重减去肿瘤重量后,核桃楸果水提物大、中、小剂量组小鼠体重、体重增长百分率均有不同程度的增加,但均未见明显差别。足叶乙贰组、5-FU 小鼠体重、体重增长百分率不但未见增加,还明显低于 H22、LWS 模型组,足叶乙贰组、5-FU 对小鼠体重不但没表现保护作用,还表现出一定的毒性作用。

胸腺和脾脏是机体主要的免疫器官,与机体抗病能力密切相关。实验结果表明,H22、S180、LWS 造型小鼠脾脏均比对照组明显增加,胸腺均比对照组明显减轻,这与肿瘤瘤株进入机体后,机体自然产生抗病能力有关,也正说明机体处于抵抗阶段。胸腺重量的减轻又表明机体的抵抗能力开始下降,免疫功能减弱。同造型组相比,核桃楸果水提物不但对造型小鼠胸腺起到明显保护作用、还可使脾脏重量明显增加,表明核桃楸果水提物能明显增强机体抗病能力和免疫功能,可能是核桃楸果水提物抗癌作用的机理之一。

(2008-11-24 收稿)

变法治口疮 2 例

张 敏

(山东省蒙阴县岱崮中心卫生院,276216)

关键词 口疮/中医药疗法

口疮是一种常见的临床症状,在男女老幼中均广泛存在。中医疗口疮,多从胃热炽盛、心火上炎治疗。但口疮病机多端,《医贯》:“口疮上焦实热,中焦虚寒,下焦阴火,各经传变所致。”故临床须细审病机,知常达变,随证变通,方见良效。现笔者将自己的临床治验病案介绍如下,以供同道参考。

例1. 患者某,女,54岁,2008年2月26日初诊。主要症状:口唇内侧,双颊部出现口疮,色灰白疼痛,周围红晕,咀嚼不便,伴倦怠乏力,大便溏泻,舌淡苔白腻,脉沉。10个月来服用中西药物治疗,口疮好转,但隔10余天又发作,患者疼痛难忍。方药:人参10g,白术10g,干姜6g,黄连6g,细辛3g,甘草6g。服用5剂后口疮大减,再服5剂而愈,随访半年未复发。

例2. 患者某,男,34岁,2008年4月20日初诊。主要症

状:在双颊内侧,舌两侧出现口疮,色淡红,痛甚,伴胃脘部胀闷,纳呆乏力,大便不实,舌淡苔白腻,脉滑。曾服用中成药及外用药物治疗,口疮好转后又复发,如此反复近半年。方药:人参10g,白术10g,干姜6g,黄连6g,细辛3g,甘草6g。患者服用3剂症状减轻,再服6剂以巩固。半年后因他病来诊,自诉服用上述药后口疮再未发作。

体会:上述2例因脾胃虚弱,虚衰之火上炎所致。补土可以伏火的机理,清代医家尤在泾作了阐发:“盖土温则火敛,人多不能知,此所以然者,胃虚食少,肾水之气逆而乘之,则为寒中。脾胃虚衰之火被迫上炎,作为口疮。”故“口疮服凉药不愈者,因中焦土虚,用理中汤,人参、白术、甘草补土之虚,干姜散火之标。”故用理中汤补土之虚,加黄连、细辛,一冷一热,一阴一阳,寒因寒用,热因热用,阴阳相济,土温则火敛而口疮痊愈。

(2009-10-10 收稿)