

综 述

薏苡仁油抗肺癌药理研究进展

张明发 沈雅琴

(上海美优制药有限公司, 上海, 201423)

关键词 薏苡仁油; 肺癌/中医药疗法

对薏苡仁的抗癌研究, 始于 20 世纪 50 年代, 从上世纪 90 年代起, 为了配合临床薏苡仁油治疗肺癌^[1], 深入开展了其抗肺癌药理研究, 这些研究反过来又为薏苡仁油临床治疗肺癌提供了药理学基础。

1 抗动物移植性肺癌作用

给移植小鼠肺癌 Lewis 细胞或人肺腺癌 SPC 细胞的小鼠静脉注射或灌胃给予薏苡仁油乳剂能够剂量依赖性地抑制肿瘤生长。在同等剂量下, 静脉注射的抗癌作用优于灌胃给药(见表 1)^[2]。

静脉注射 1.25g/kg 7 天、2.5g/kg 7 天和 5.0g/kg 10 天剂量依赖性地抑制裸鼠移植性人肺腺癌 A549 细胞生长, 抑制率分别为 37.7%、55.4% 和 64.6%, 并明显提高裸鼠去瘤后体重。此 3 个剂量如分别与一次腹腔注射高剂量顺铂(3mg/kg)和吉西他滨(60mg/kg)联用, 则抑瘤率都呈相加作用, 并能对抗化疗药, 减少小鼠去瘤后体重的毒性作用。如分别与一次腹腔注射低剂量顺铂(1.5mg/kg)和吉西他滨(30mg/kg)联用, 则抑瘤率呈协同作用; 如分别与一次腹腔注射多西他赛(25mg/kg)联用, 则抑瘤率呈相加作用, 随着薏苡仁油剂量提高, 二药联用甚至表现出协同作用^[3]。薏苡仁油与放射治疗配合应用, 对小鼠实验性肺腺癌 LA795 也有增强疗效作用, 明显延缓小鼠体内肿瘤再生长^[2]。

在小鼠右侧腹皮下移植小鼠肺腺癌 LA795 细胞发生肺转移时, 腹腔注射薏苡仁油 5g/(kg·d), 共 7d, 但明显抑制移植瘤生长(抑制率 33.6%)和肺部瘤转移结节发生(抑制率 52.3%)。如在发生肺转移前 7d, 预先隔日共 7 次腹腔注射上述剂量(即总剂量不变), 上述 2 项抑制更为明显, 抑制率分别为 63.9% 和 79.2%。病理切片检查发现薏苡仁油使癌细胞固缩、胞浆空泡、间质纤维组织增多、坏死边缘有中等量核和细胞碎片。显示了薏苡仁油不仅抑制肿瘤生长, 也能控制肿瘤转移^[2]。当此模型小鼠发生肺部肿瘤转移并进入恶病质状态时, 腹腔注射薏苡仁油 5g/(kg·

d), 共 7d, 在明显抑制肿瘤生长的同时阻止癌症恶病质小鼠体重下降, 增加摄食量和延长生存期^[4]。

台湾学者报告薏苡仁水提物无抗癌作用, 其甲醇提取物能剂量依赖性地抑制人肺腺癌 A549 在小鼠体内生长。体外培养实验也抑制 A549 细胞增殖。喂含 30% 薏苡仁粉饲料, 能预防喝含致癌物 4-(甲基亚硝氨)-1-(3-吡啶)-1-丁酮水 8 个月的小鼠发生肺癌, 使肺表面肿瘤数减少约 50%^[5]。

2 抑制体外肺癌细胞增殖作用

薏苡仁油在体外能够浓度依赖性地和时间依赖性地抑制多种肺癌细胞(人肺腺癌 LAX 细胞、SPC 细胞、A549 细胞、95D 细胞和人肺鳞癌细胞)增殖。如抑制人肺腺癌 LAX 细胞增殖的 IC₅₀ 为 4.264g/L^[2]。在 16g/L 浓度时人肺腺癌 95D 细胞的生长抑制率却为 43.8%^[6]。人肺鳞癌细胞可能对薏苡仁油更敏感, 在 4g/L 浓度培养 48h, 生长抑制率高达 92%^[7]。1~10g/L 薏苡仁油作用于人肺腺癌 A549 细胞 24h, 出现部分细胞体积变大, 胞膜突起, 胞浆颗粒增多, 且随浓度增高而增多, 第 2、3 天胞膜内出现空泡, 颗粒继续增多, 3、4 天可见少量细胞染色质凝集, 为不典型凋亡改变。如 24h 弃去药液, 换新鲜培养液, 细胞形态将逐渐恢复^[8]。低浓度薏苡仁油(4g/L)与低浓度多西他赛(8mg/L)同时联用, 对人肺腺癌 95D 细胞增殖有协同抑制作用, 如在加入多西他赛前 18h 先加薏苡仁油与 95D 细胞一起培养, 则协同作用进一步增强^[6]。

3 抗肺癌机制

体外培养实验薏苡仁油在 2~8g/L 的抗癌浓度下, 并不抑制人肺鳞癌细胞端粒酶活性^[7]。用 1~10g/L 处理人肺腺癌 A549 细胞 1~4d, DNA 凝胶电泳均未见 DNA 梯状带出现, 流式细胞术检测到最大凋亡率仅为 3.75%, 且无量效关系, Annexin V-fluores 标记法测得 2g/L 薏苡仁油使 A549 细胞坏死明显增多, 而凋亡却减少。提示与人早幼粒细胞性白血病 HL60 细胞是以诱导凋亡为主不同, 薏苡仁油对肺癌细胞主要以杀伤为主^[8]。

进一步研究发现, 薏苡仁甲醇提取物通过抑制基

表 1 薏苡仁油乳剂对小鼠体内移植性肺癌生长的抑制作用($\bar{x} \pm s$)

剂量(g/kg)	给药方案	小鼠 Lewis 肺癌			给药方案	小鼠 Lewis 肺癌			给药方案	人 SPC 肺腺癌		
		鼠数	瘤重(g)	抑制率		鼠数	瘤重(g)	抑制率		鼠数	瘤重(g)	抑制率
对照组	iv × 7d	10	2.28 ± 0.45		ig × 7d	10	1.60 ± 0.11		iv × 10d	6	2.52 ± 0.43	
薏苡仁油 0.625	iv × 7d	10	1.35 ± 0.34 **	40.8%	ig × 7d	10	1.21 ± 0.12 **	24.4%	iv × 10d	6	1.92 ± 0.22 *	23.8%
1.25	iv × 7d	10	0.96 ± 0.39 **	57.9%	ig × 7d	10	1.03 ± 0.13 **	35.6%	iv × 10d	6	1.44 ± 0.31 **	42.8%
2.50	iv × 7d	10	0.59 ± 0.27 **	74.1%	ig × 7d	10	0.81 ± 0.12 **	49.4%	iv × 10d	6	0.88 ± 0.19 **	65.1%

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;** $P < 0.01$ 。

因转录,浓度依赖性地抑制佛波醇酯诱导的 COX-2 (诱导型环氧化酶)表达,不影响 COX-1 (结构型环氧化酶)表达。整体试验也发现此甲醇提取物降低裸鼠肿瘤组织 COX-2 表达和血清前列腺素 E2 水平^[9]。薏苡仁油可能是其有效部位,因为薏苡仁油不影响肺癌 A549 细胞 COX-1 的 mRNA 表达,但也浓度依赖性地抑制肺癌 A549 细胞由白介素-1 诱导的 COX-2 的 mRNA 和蛋白表达^[10]。因此抑制肿瘤组织的前列腺素合成是薏苡仁抗癌机制之一。14 d 给荷小鼠肺腺癌 LA579 细胞小鼠腹腔注射 2.5g/kg,取肿瘤组织进行差异表达基因分析,发现 3 条差异表达基因,其中碳酸脱水酶 III 基因和 α -1 蛋白酶抑制剂基因表达出现下调,IgE 结合因子基因表达出现上调^[11],提示薏苡仁油降低了 LA795 癌细胞对机体免疫的耐受性(即提高了敏感性),也使癌细胞代谢发生紊乱。虽然至今未见到有关薏苡仁油抑制肺癌内血管形成的报道,但腹腔注射薏苡仁油,在剂量依赖性地抑制 S180 肉瘤生长的同时,也剂量依赖性地减少肉瘤内微血管数及瘤体血管内皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子的表达^[12]。体外培养实验也发现 1g/L 浓度薏苡仁油也抑制正常大鼠离体主动脉中新生微血管生成^[13],推测抑制肿瘤内血管形成可能是薏苡仁油抗肺癌的作用机制之一。

除上述直接针对肺癌的作用机制外,薏苡仁油也通过提高机体免疫功能扼杀肿瘤细胞。薏苡仁油在体外对小鼠脾淋巴细胞增殖有促进作用,对小鼠自然杀伤细胞(NK 细胞)活性有激活作用。给小鼠连续 7d 腹腔注射薏苡仁油 0.625g/kg 和 1.25g/kg 都明显提高小鼠腹腔巨噬细胞吞噬鸡红细胞功能。给荷瘤(小鼠白血病 L1210 细胞)小鼠静脉注射 7d 薏苡仁油 0.625g/kg、1.25g/kg 和 2.5g/kg,都能够剂量依赖性地促进荷瘤小鼠脾淋巴细胞增殖、NK 细胞活性和刀豆球蛋白 A 诱导脾细胞产生白介素-2。无论有否脂多糖诱导,薏苡仁油都浓度依赖性地促进体外小鼠巨噬细胞合成和分泌白介素-1。给小鼠静脉注射或灌胃 7d 薏苡仁油 2.5g/kg 也都能促进脂多糖诱导巨噬细胞合成和分泌白介素-1,都能对抗腹腔注射环磷酰

胺抑制巨噬细胞合成和分泌白介素-1,对三尖杉酯碱和环磷酰胺引起的白细胞减少都有升高作用^[1]。灌胃薏苡仁油 2.5mL/kg、5mL/kg、10mL/kg,7d 或 10d,剂量依赖性地促进荷瘤(肺癌 Lewis 细胞)小鼠脾淋巴细胞增殖、NK 细胞活性和刀豆球蛋白 A 诱导脾细胞产生白介素-2,升高被环磷酰胺减少的荷瘤(肉瘤 S180 细胞)小鼠白细胞数^[14]。当荷瘤(小鼠肺腺癌 LA795 细胞)小鼠进入恶病质状态时腹腔注射薏苡仁油 5g/(kg·d),共 7d,能明显阻止癌症恶病质小鼠体重下降、增加摄食量、延长生存期、延缓肿瘤生长、下降被进一步升高的血清肿瘤坏死因子和白介素-1 水平,但升高白介素-6 水平。也明显升高被进一步抑制的脾淋巴细胞增殖反应和 NK 细胞活性^[4,15]。

从癌症患者恶性胸水中分离出自体瘤细胞和 T 淋巴细胞(即肿瘤浸润淋巴细胞)并传代培养。肿瘤浸润淋巴细胞在培养液内 7d 左右相继死亡,而薏苡仁油(最适浓度为 24g/L)可使肿瘤浸润淋巴细胞体外长期存活(>17d),在 10d 内使此 T 淋巴细胞持续扩增,并在 11~15d 保持较高水平,扩增后的肿瘤浸润淋巴细胞对体外患者自体瘤细胞和人红白血病 K562 细胞的杀伤活性显著高于新鲜采集的肿瘤浸润淋巴细胞。给每只腹腔内荷小鼠肝癌腹水型 Hepa 细胞小鼠,隔天腹腔注射 10⁶ 个用薏苡仁油扩增后的肿瘤浸润淋巴细胞(共 3 次),此组荷瘤小鼠生长期明显延长,生命延长率为 17.3%。作用类似于重组白介素-2,具有生物反应调节功能。说明薏苡仁油提高机体免疫功能也是其抗肿瘤的机制之一^[16]。

参考文献

- [1] 张明发,沈雅琴.薏苡仁油(康莱特)治疗肺癌的临床研究进展.中国执业药师,2009,6(7):22-5.
- [2] 李大鹏.康莱特抗肿瘤的研究论文集[M].杭州,浙江大学出版社,1998.
- [3] 李大鹏.康莱特注射液与化疗药合用对裸鼠移植人肺癌 A549 抑瘤作用的研究.中药新药与临床药理,200516(2):109-115.
- [4] 李同度,刘爱国,牛旗,等.康莱特抗癌症恶病质实验研究.中国肿瘤临床,1998,25(2):131-133.
- [5] Chang HC, Huang YC, Hung WC. Antiproliferative and chemopreventive

- effects of adlay seed on lung cancer in vitro and vivo. J Agric Food Chem, 2003, 51(12):3656-3660.
- [6] 李瑛, 焦顺昌, 孙胜杰, 等. 康莱特注射液与泰素帝合用对肺癌细胞的增敏作用研究. 中药新药与临床药理, 2005, 16(6):424-426.
- [7] 聂立功, 潘中宝, 许松, 等. 薏苡仁提取物对人肺鳞癌细胞端粒酶的影响. 中国临床药理学与治疗学, 2003, 8(4):419-421.
- [8] 李瑛, 石廷章. 康莱特诱导肿瘤细胞凋亡的实验研究. 中国肿瘤临床, 2002, 29(12):869-873.
- [9] Hung WC, Chang HC. Methanolic extract of adlay seed suppresses COX-2 expression of human lung cancer cells via inhibition of gene transcription. J Agric Food Chem, 2003, 51(25):7333-7337.
- [10] 董庆华, 钟献, 郑树. 康莱特注射液对肺癌 A549 细胞环氧化酶作用的研究. 中国中药杂志, 2005, 30(20):1621-1623.
- [11] 杨宇飞, 吴煜, 邹冬华, 等. 康莱特抗小鼠肺腺癌相关基因表达谱研究. 肿瘤研究与临床, 2004, 16(4):224-226.
- [12] 冯刚, 孔庆志, 黄冬生, 等. 薏苡仁注射液对小鼠移植性 S180 肉瘤血管形成抑制作用. 肿瘤防治研究, 2004, 31(4):229-230, 248.
- [13] 姜晓玲, 张良, 徐卓玉, 等. 薏苡仁注射液对血管形成的影响. 肿瘤, 2000, 20(4):313-314.
- [14] 姚玉龙, 陈秀华, 任文龙, 等. 康莱特软胶囊对小鼠的免疫促进作用研究. 中国新药与临床药理, 2002, 13(4):233-235.
- [15] 邓松华, 徐振山, 刘爱国, 等. 康莱特注射液对肿瘤恶病质试验模型的细胞免疫功能影响. 中国药理学通报, 1998, 14(5):445-47.
- [16] 吴良村, 陈良良, 李庆霞, 等. 康莱特对肿瘤浸润淋巴细胞的体外扩增及抗肿瘤作用的研究. 中国医药学报, 2004, 19(11):656-658.
- (2009-11-17 收稿)

乌梅丸配合针刺法治疗慢性溃疡性结肠炎体会

邵礼晖 周则旺 臧海洋

(江苏省新沂市中医医院, 221400)

关键词 慢性溃疡性结肠炎/中医药疗法; 慢性溃疡性结肠炎/针刺疗法

乌梅丸出自《伤寒论》第 338 条:“伤寒脉微而厥,……乌梅丸主之。又主久利。”文中主要用于治疗胃热肠寒的蛔厥证。笔者根据仲景提示,临床上配合针刺治疗慢性溃疡性结肠炎疗效较为显著。针刺常取天枢、中脘、三阴交、足三里、曲池、内庭 6 穴,采取相应的补泻方法。

患者某,男,39 岁,2008 年 9 月 23 日诊。腹部胀满,时黏液脓血便 3 年余。初次发病,腹痛,大便色黑带黏液,经确诊为“慢性溃疡性结肠炎”,治疗后症状消失。3 年来每遇饮食不节、受凉发作,口服柳氮磺胺吡啶,同时灌肠治疗,停药后易复发,患者求诊中医。刻下:每日腹痛、腹泻 2~3 次,伴脓血、里急后重,胃脘胀满不适,饮食不节、受凉加重,舌质红,苔黄腻,脉弦数。查:左、右下腹部压痛阳性,大便潜血阳性,镜下见红细胞、白细胞阳性,大便细菌培养阴性。乙状结肠镜检查:升、降结肠黏膜充血、水肿、糜烂、上覆脓苔。中医诊断:痢疾,辨证属脾胃失和,寒热错杂。治宜健脾和胃,散寒清热,除湿止痢。选用乌梅丸配合针刺法。方法:每服药 1 次后,遂即针刺,1 日 2 次服药,2 次针刺,7 天为 1 个疗程,一般 2 个疗程即可明显改善。方药:乌梅 15g,细辛 3g,干姜 6g,黄连 10g,黄柏 10g,制附子 3g,党参 15g,当归 10g,桂枝 3g,川椒 3g,白芍 12g,炙甘草 6g,水煎服日 1 剂,早晚分服。针刺方:运用毫针刺法,天枢、中脘取捻转补法;曲池、内庭取捻转泻法,三

阴交、足三里取均匀捻转平补平泻法,隔 5min 行针 1 次,每次治疗行针 6 次。服药 7 剂后,腹胀,腹泻明显好转,无脓血便,舌淡红,苔白,脉弱,辨证脾胃气虚,寒热错杂。治宜益气健脾和胃,散寒清热,原方加至党参 30g,干姜 12g。治疗 2 个疗程后,随访 1 年,未见复发。

慢性溃疡性结肠炎是一种局限于结肠黏膜及黏膜下层的炎症性病变。属中医学“泄泻”“痢疾”等范畴。慢性溃疡性结肠炎发病往往病程较长,久之形成脾胃亏虚,寒热错杂之证。脾胃为后天之本,气血生化之源,主腐熟和运化水谷。若饮食不节则脾胃受损,生湿化热,日久寒热错杂,兼夹湿邪,蕴滞肠胃可见腹痛、胃脘胀满不适。气血阻滞,肠膜脂络受伤,腐败化为脓血故里急后重、便脓血。乌梅丸方中乌梅涩肠止泻;党参补气健脾;黄连、黄柏清热化湿;附子、桂枝、干姜、川椒、细辛温脏祛寒;当归补血活血和血,诸药共奏健脾化湿,清热散寒,活血和血之功效。针刺 6 穴可疏通经络,扶正驱邪,清热除湿散寒。方中天枢为大肠募穴,中脘为胃募穴,两穴取捻转补法,可散胃肠中寒湿;曲池为手阳明合穴可清热,内庭为胃经荥穴可除胃中积热,两穴取捻转泻法可除胃肠邪热;足三里为胃经合穴,三阴交为足三阴经交会穴,两穴取平补平泻可健脾益气。针药并用,针刺可使药物直达病所,加强药物疗效,同时药物可加强针刺扶正驱邪,调节整个机体功能。笔者临床体会:慢性溃疡性结肠炎以腹痛、腹泻,便中带血,反复不愈,乏力,纳差,舌红苔薄,脉弦弱为表现的脾胃虚弱、寒热错杂之证者,运用此法较为适宜。

(2011-01-24 收稿)