

消瘦散结胶囊对 S180 肉瘤的抑瘤作用及小鼠耳肿胀影响的实验研究

张会平 刘 宇 郭小培 张 群 赵 月

(济南市中医医院, 济南, 250012)

摘要 目的:研究消瘦散结胶囊的抑瘤、抗炎作用,从而进一步探讨消瘦散结胶囊治疗甲状腺腺瘤的作用机理。方法:制造 S180 肉瘤小鼠模型和小鼠耳肿胀模型,消瘦散结胶囊和对照药物(逍遥丸)治疗后,取标本称重,分别计算抑瘤率和耳肿胀率。结果:消瘦散结胶囊在不同剂量下均有一定的抑瘤作用,消瘦散结胶囊抑瘤作用以高剂量组作用最明显,疗效优于对照药(逍遥丸)组($P < 0.05$);消瘦散结胶囊大剂量组能显著抑制由二甲苯引起的小鼠耳廓肿胀,与常水组比较 $P < 0.05$ 。结论:消瘦散结胶囊治疗甲状腺腺瘤的机理可能与其抑瘤、抗炎作用有关。

关键词 消瘦散结胶囊;抗炎;抑瘤作用

Experiments on Xiaoying Sanjie Capsule Treating S180 Sarcoma Tumor and Ear Swelling Mice

Zhang Huiping, Liu Yu, Guo Xiaopei, Zhang Qun, Zhao Yue

(Jinan Traditional Chinese Medicine Hospital, Shandong 2500012, China)

Abstract Objective: To research the anti-tumor, anti-inflammatory function of Xiaoying Sanjie capsule, thereby further investigating the mechanism of Xiaoying Sanjie capsule in the treatment of thyroid adenoma. **Methods:** To develop S180 mouse sarcoma model and ear edema model. After giving Xiaoying Sanjie capsule and control drugs (Xiaoyao pill), test the weight, anti-tumor and ear edema rate of the models. **Results:** Xiaoying Sanjie capsule has inhibition on tumor and edema at different doses. It is more effective at higher dose, and this is significant when compared with the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, Xiaoying Sanjie capsule high dose group can significantly inhibited the mice' ear edema induced by xylene ($P < 0.05$). **Conclusion:** The mechanism of Xiaoying Sanjie capsule in the treatment of thyroid adenoma may relate to its anti-tumor and anti-inflammatory effects.

Key Words Xiaoying Sanjie capsule; Anti-inflammation; Anti-tumor

中图分类号:R285.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.01.032

消瘦散结胶囊具有理气解郁,化痰软坚,祛瘀散结的作用,用于治疗甲状腺腺瘤,具有较好的疗效。为了探讨消瘦散结胶囊的作用机理,我们通过实验观察了该药对 S180 肉瘤的抑瘤作用及小鼠耳肿胀的影响,现将结果总结如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 昆明种小鼠购自于山东大学实验动物中心(动物合格证号:鲁动质 200001003)。

1.2 实验药物 消瘦散结胶囊:由济南市中医医院制备,批号:010529。阳性对照药:逍遥丸,淄博市淄川区第二制药厂出品,批号:20000710。

2 方法

2.1 消瘦散结胶囊对小鼠 S180 肉瘤的抑瘤作用^[1]

昆明种小鼠雌雄各半,5~6 周龄,体重($21.32 \pm$

1.52)g,禁食 12 h 后,在右腋下接种由生理盐水稀释的 S180 肉瘤小鼠腹水液 0.2 mL (含瘤细胞 5×10^6 个/mL),接种后 24 h,按性别、体重随机分为生理盐水对照组 20 只;消瘦散结胶囊组,按照给药剂量分为 1.2 g/kg 组、 1.8 g/kg 组、 3.6 g/kg 组各 10 只;阳性对照药逍遥丸组 10 只,剂量为 0.3 g/kg 。每组雌雄各半,各组均为灌胃给药,1 次/d,生理盐水对照组给予同体积的生理盐水,于给药第 10 d,禁食 12 h 后称体重,解剖各组小鼠,剥离瘤体,并称瘤体重量,由 t 检验比较组间差别,按照公式:抑瘤率 = (生理盐水对照组瘤体称重 - 药物组瘤体称重) $\div$ 生理盐水对照组瘤体称重 $\times 100\%$ 。

2.2 消瘦散结胶囊对小鼠耳肿胀的影响^[2] 取体重 $22 \sim 26 \text{ g}$ 健康小鼠 40 只,雄性,随机分为 4 组,第

一组为消瘦散结胶囊大剂量组,给药剂量为 3 g/kg;第二组为消瘦散结胶囊小剂量组,剂量为 1.5 g/kg;第 3 组为阳性对照药逍遥丸组,剂量为 0.3 g/kg;第 4 组常水组,给予等体积的常水。灌胃 1 次/d,连续灌胃 7 d。于末次给药 30 min 后,将小鼠耳廓涂二甲苯 0.05 mL/只,15 min 后,将小鼠脱颈椎处死,用直径 6.5 cm 的打孔器冲下左右耳廓,分别在电子天平上称重,以左耳廓重减去右耳廓重的差值计算耳肿胀率,并行 *t* 检验。

耳肿胀率(%) = [(左耳廓重 - 右耳廓重) / 右耳廓重] × 100%

2.3 统计学处理 所有数据经过 SPSS 13.0 软件处理,均以($\bar{x} \pm s$)表示,*t* 检验进行组间比较。

3 结果

3.1 消瘦散结胶囊对小鼠 S180 肉瘤的抑瘤作用 计算药物抑瘤率,实验重复 3 次(3 次试验各组瘤体均生长正常、均未发现感染瘤体、生理盐水对照组 S180 肉瘤平均质量差异无统计学意义,说明 3 次重复试验瘤体接种造模成功),平均抑瘤率取 3 次实验结果的平均值,结果见表 1。结果表明:消瘦散结胶囊在不同剂量下均有一定的抑瘤作用,且均明显高于生理盐水对照组,消瘦散结胶囊抑瘤作用以高剂量组作用最明显,量效关系呈现正性相关。高剂量组平均抑瘤率优于逍遥丸组(*P* < 0.05)。

表 1 消瘦散结胶囊对 S180 肉瘤的平均抑瘤率		
组别	平均瘤重(g)	平均抑瘤率(%)
生理盐水对照组	1.53 ± 0.65	0
消瘦散结胶囊 1.2g/kg	1.33 ± 0.92	13.01
1.8g/kg	1.19 ± 0.75	22.50 [△]
3.6g/kg	1.15 ± 0.85	25.07 ^{*△}
逍遥丸组	0.3g/kg	15.52

注:与逍遥丸组比较 * *P* < 0.05,与消瘦散结胶囊 1.2 g/kg 组比较,△*P* < 0.05。

表 2 消瘦散结胶囊对小鼠耳肿胀的影响($\bar{x} \pm s$)		
组别	动物数(只)	耳肿胀率(%)
消瘦散结胶囊大剂量组	10	78.9 ± 43.6 [*]
消瘦散结胶囊小剂量组	10	96.0 ± 50.8
逍遥丸组	10	113.5 ± 35.4
常水组	10	126.3 ± 30.9

注:与常水组比较, * *P* < 0.05。

3.2 消瘦散结胶囊对小鼠耳肿胀的影响(见表 2) 结果表明:消瘦散结胶囊大剂量组能显著抑制由二甲苯引起的小鼠耳廓肿胀,与常水组比较 *P* < 0.05,其抗炎作用强于逍遥丸组,但差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

4 讨论

消瘦散结胶囊由柴胡、猫爪草、香附、守宫、浙贝、炙鳖甲、山慈菇、蚤休、夏枯草、王不留行、半枝莲、昆布、海藻等制成,是我国已故名老中医刘惠民先生的经验方,刘老先生认为甲状腺腺瘤属祖国医学“肉癭”范畴,根据“肉癭”的病因病机和临床辨治经验,确立以理气解郁、化痰软坚、祛瘀散结为治则,临床用于治疗甲状腺腺瘤之肝郁痰结兼有血瘀证者,疗效确切,使许多患者避免了手术之苦。

方中的许多药物经现代药理研究证实具有抗炎及抗肿瘤作用,其中柴胡皂苷是柴胡主要的化学物质和有效成份^[3],它能显著抑制炎症,有较强的抗渗出,抗肉芽肿增生的作用。高剂量的柴胡、竹叶柴胡均有抗炎与镇痛作用^[4],生柴胡对二甲苯所致毛细血管通透性增加有拮抗作用^[5]。香附油滴丸具有明显的抗炎镇痛作用,其物质基础可能主要是 α-香附酮^[6]。α-香附酮可能是通过外周机制发挥镇痛作用^[7]。夏枯草联合小剂量山慈菇对甲状腺癌细胞增殖的抑制作用较为明显^[8]。高浓度的猫爪草皂苷可抑制 MCF-7 细胞增殖及诱导其凋亡,这一作用可能是通过促进 *mfn2* 基因的表达来发挥作用的^[9]。猫爪草皂苷(RRTS)对人高转移肝癌细胞株 HCCLM3、MHCC97-H 细胞生长均有抑制作用^[10]。吴荣恒研究发现重楼提取物对人乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖具有一定的抑制作用。刘艳等^[11]研究发现市售中药壁虎各剂型对 S180 小鼠皮下移植瘤模型瘤组织匀浆 VEGF 含量均有不同程度的降低作用。半枝莲和白花蛇舌草总多糖有一定直接杀伤体外培养 s180 瘤细胞株的作用^[12]。另有实验表明^[13]半枝莲多糖作为生物诱导剂能够提高荷瘤小鼠的免疫功能而达到抑瘤的效果。邹明畅等研究证实^[14]昆布多糖硫酸酯(LAMS)对移植前列腺癌 RM-1 的荷瘤小鼠有一定的抑瘤作用,LAMS 在抑制肿瘤的同时不影响荷瘤鼠的免疫功能。付彦君等证实^[15]昆布提取物(AEK)对小鼠非特异性免疫、细胞免疫及体液免疫均有增强作用,并能提高小白鼠的抗疲劳能力。徐士勋等研究证实^[16]鳖甲水提物、醇提物均对单胺氧化酶(MAO)有较显著抑制活性。孔菲菲等研究表明^[17]鳖甲水提液对小鼠酒精性肝损伤具有保护作用。高越颖等研究表明^[18]王不留行提取物能显著抑制 H22 移植性肿瘤的生长,该作用可能与其促进肿瘤细胞凋亡及抑制新生血管有关。另有实验表明^[19]王不留行提取物抑制 HMEC-1 细胞增殖的机制可能与细胞信号传导有关。

本实验通过研究消瘦散结胶囊对 S180 肉瘤小鼠模型和小鼠耳肿胀模型的影响,证实消瘦散结胶囊在不同剂量下均有一定的抑瘤作用,以高剂量组作用最明显,量效关系呈现正性相关,高剂量组平均抑瘤率优于阳性对照药逍遥丸组,并且消瘦散结胶囊对小鼠炎性反应有显著的抗炎作用,可以显著降低小鼠耳廓肿胀,以上作用是其发挥临床作用的药理学基础。

参考文献

- [1] 王北婴,李仪奎. 中药新药研制开发技术与方法[M]. 上海:上海科学技术出版社,2001:738-739.
- [2] 徐淑云,卞如瀛,陈修. 药理实验方法学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2002:911.
- [3] 史青,聂淑琴,黄璐琦,等. 柴胡属植物化学成分及药理研究新进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2002,8(5):53-56.
- [4] 杨辉,杨亮,蒋玲. 柴胡、竹叶柴胡对小鼠的抗炎镇痛作用研究[J]. 中国药房,2012,23(47):4442-4444.
- [5] 王丽娜,汪巍,徐驰,等. 柴胡醋制前后抗炎作用比较研究[J]. 中成药,2013,35(5):1079-1081.
- [6] 丁平,田友清,陈国胜,等. 香附油滴丸抗炎镇痛作用及其物质基础研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(20):172-176.
- [7] 邓远辉,刘瑜彬,罗淑文,等. α -香附酮的分离及其解热镇痛作用研究[J]. 中药新药与临床药理,2012,23(6):620-623.
- [8] 蒙雯雯,黄雪梅,卢德成,等. 夏枯草联合山慈姑对甲状腺癌细胞的抗增殖作用[J]. 中国现代医学杂志,2012,22(28):46-50.
- [9] 孟祥虎,刘博,尹春萍,等. mfn2 基因在猫爪草皂苷、红三叶异黄酮治疗乳腺癌中的作用机制研究[J]. 中国药师,2011,14(9):1243-1245.
- [10] 刘帅,梁铁军,王爱武,等. 猫爪草皂苷对高转移肝癌细胞株 HC-CLM3 及 MHCC97-H 增殖的影响[J]. 山东医药,2015,55(6):8-10.
- [11] 刘艳,施文荣,涂春香,等. 市售壁虎不同剂型对 S180 荷瘤小鼠作用的实验研究[J]. 中华中医药杂志,2010,25(9):1387-1389.
- [12] 陈玉,冯大刚,胡荣,等. 半枝莲和白花蛇舌草总多糖对 S180 荷瘤小鼠的抗肿瘤作用研究[J]. 新中医,2013,45(5):171-174.
- [13] 杨姗姗,木艳,张秀娟. 半枝莲多糖的纯化及对 S180 小鼠体内抗肿瘤的作用[J]. 江苏农业科学,2012,40(5):249-251.
- [14] 邹明畅,盛玉青,崔飞伦. 昆布多糖硫酸酯对荷瘤小鼠前列腺癌的抑瘤作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(17):223-225.
- [15] 付彦君,张效禹. 昆布提取物对小鼠免疫功能及抗疲劳能力的影响[J]. 天津中医药大学学报,2013,32(4):214-216.
- [16] 徐士勋,周燊,绪扩,等. 鳖甲水提物和醇提物对单胺氧化酶活性影响的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(1):139-142.
- [17] 孔菲菲,李水清,李捷,等. 鳖甲水提液对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用[J]. 湖北中医药大学学报,2014,6(5):38-40.
- [18] 高越颖,冯磊,邱丽颖. 王不留行提取物对 H22 荷瘤小鼠的抗肿瘤作用研究[J]. 中药材,2015,38(1):152-154.
- [19] 马丽萍,邱丽颖,冯磊,等. 王不留行提取物抑制人微血管内皮细胞活性的研究[J]. 中成药,2013,35(11):2315-2319.

(2015-05-04 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 119 页)

- [5] Maev IV, Samsonov AA, Vorobev LP, et al. Motorand secretion function of stomach and duodenum, duodenogastricrefluxin patients with duodenal ulcer[J]. Klin Med(Mosk), 2000,78(6):39-42.
- [6] Mason RJ, DeMeester TR. Importance of duodenogastric reflux in the surgical outpa-tientpractice [J]. Hepatogastroenterology, 1999, 46(25):48-53.
- [7] 杜立峰,展淑琴,郭新奎. P 物质、血管活性肠肽与异常胃肠通过的关系[J]. 西安交通大学学报:医学版,2003,24(4):363-364.
- [8] 杨名友,陈幼祥,谢勇,等. 胃肠动力学与胃肠激素关系的研究进展[J]. 实用临床医学,2005,6(4):140-142.
- [9] Camilleri M. Review article: tegaserod [J]. Alimentary Pharmacology&Therapeutics, 2001,15(3):277-289.
- [10] Polak JM, Pearse AG, Heath CM. Complete identification of endocrine cells in the gastrointestinal tract using semithin-thin sections to identify motilin cells in human and animal intestine[J]. Gut 1975, 16(3):225-229.
- [11] 谭康联,陈志强. 胃动素用于胃肠功能评价的研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2011(2):156-160.
- [12] Evangelisla S. Involvement of tachykinins in intestinal inflammation [J]. Cure Phanll Des, 2001,7(1):19-30.
- [13] 张经济,连至诚,许冠荪,等. 消化道生理及病理生理学——基础与临床[M]. 广州:广东科技出版社,1997:50-56.
- [14] 马淑颖,朱生梁,程艳梅,等. 疏肝和胃方对混合反流性食管炎大鼠一氧化氮合酶和血管活性肠肽的影响[J]. 山西中医, 2006,22(1):48-50.
- [15] 张万岱,曾锦章. 胆汁反流性胃炎的病因病机和诊治进展[J]. 现代消化及介入诊疗,2004,9(1):31-34.
- [16] 童桂法. 胆汁反流性胃炎的诊断与治疗探讨[J]. 浙江临床医学,2002,4(1):27-27.
- [17] 余莉芳. 纳达合剂治疗非溃疡性消化不良 62 例临床观察[J]. 中国中西医结合消化杂志,1995,3(2):92-93.
- [18] 刘晏,吴坚炯,李琼,等. 加味纳达合剂治疗胆汁反流性胃炎合并黄疸的临床观察[J]. 中成药,2012,34(12):2462-2464.

(2015-10-09 收稿 责任编辑:张文婷)