

• 综述 •

中药复方抗癌实验研究进展

王 星¹, 王三虎¹, 郭 华²

(1 第四军医大学肿瘤研究所, 陕西 西安 710032; 2 西安中医医院, 陕西 西安 710001)

摘要: 抗癌中药复方是中医临床预防、治疗肿瘤的主要途径, 明确中医药复方的抗癌机理, 则是指导临床用药, 发现更有效的抗癌新药的关键。回顾近 10 年抗癌复方的实验研究, 从建立动物模型、提取有效成分、探讨抑瘤作用、调节免疫功能等方面进行总结。

关键词: 抗癌; 中医药复方; 实验研究

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 1005-9903(2005) 03-0071-03

The Progress Experimental study of Anticancer Chinese Herbal Compound

WANG Xing¹, WANG San-hu¹, GUO Hua²

(1. Institute for Cancer Research, Fourth military medical University, Xi'an 710032, China;

2. Xi'an Hospital Tradition Chinese Medical College, Xi'an 710001, China)

Abstract: Chinese herbal compound (CHS) is the main clinical formula of anti-cancer remedies in traditional Chinese medicine. To clarify the mechanism is the key for guiding clinical practice and developing new drugs. The paper reviews the progress of anti-cancer CHC in the past ten years, including the establishment of animal models, isolation of active ingredients, evaluation of anti-cancer effect, and regulation of immune functions, etc.

Key words: anti-cancer effect; chinese herbal compound; experimental study

癌症已成为威胁人类生命的头等杀手。现代医学抗癌除手术以外常用化疗与放疗等方法, 可以起到一定的疗效, 但是往往也造成严重毒副反应。而中医药复方在抗癌中达到近乎和放化疗相当疗效的同时可以增强机体免疫能力, 减少人体损害。探求抗癌复方的有效成分, 明确作用机理, 已成为抗癌医药工作者的研究重点之一。回顾近年来抗癌复方的实验研究, 总结经验, 发现问题, 对进一步发现疗效可靠, 毒副作用小的抗癌新药颇有必要。

1 制作动物模型

动物模型制作是复方实验研究的基础。中医病证的病因病机往往是多因素的, 特别是癌症的发生更是错综复杂。而现代医学的动物模型是病的模型, 如果简单按照现代医学的动物模型复制方法是不完全符合中医病证特点的。虽然上个世纪下半叶对中医证的模型进行了许多探索, 例如通过慢性失血、急性失血、过度劳累、限制营养等方法建立虚证模型; 通过外伤、冷水、冰冻等方法建立血瘀证模型等等; 但用于抗癌方剂实验研究的模型很少, 也比较简单。

20 世纪 90 年代中期, 在研究六味地黄汤对小鼠诱发性肺腺瘤 P₅₃ 基因表达的影响时, 采用氨基甲酸乙酯诱发小鼠肺腺瘤^[1], 构造了单纯应用药物诱发肿瘤的动物模型。而后大量的实验采用瘤细胞传代, 进而移植或接种建立癌症动物

收稿日期: 2004-03-31

基金项目: 陕西省中医药管理局 2003 年中医药科研中标课题
(No: 70)

通讯作者: 王星, Tel: 13212007053, E-mail: Xingwanghua@163.com

模型。这种通过传代接种建立动物模型的方法,具有一定的稳定性,确切性,能够保证实验的重复性。也有通过有害射线照射合并接种的方法,田永立等^[2]利用⁶⁰Co 全身照射所致免疫抑制胃癌模型,研究“抗癌增效汤”治疗胃癌的机制。有一些癌细胞具有高度转移性可用于癌转移动物模型的复制,王文萍等^[3]将小鼠大肠癌高度肺转移细胞(Co26Lu)皮下注入小鼠右大腿 1×10^5 个癌细胞,制成肺转移动物模型。但是中医药抗癌应该考虑中医理论的病因病机的复杂性。为了逐步建立符合中医理论动物模型,医药工作者正在进一步研制符合中医癌症的动物模型。有的实验就是单纯的动物模型研制实验,在探讨慢性萎缩性胃炎癌前病变气虚血瘀证动物模型时,造模组采用甲硝基亚硝基胍(MNNG)溶液自由饮用,雷尼替丁灌胃,饥饱失常的综合造模法^[4]。该动物模型经多学科、多指标观察,与临床慢性萎缩性胃炎癌前病变气虚血瘀证表现有较好的一致性,稳定可靠,重复性好,这种动物模型采用药物与外界干扰因素相结合的综合造模法,比起单因素造模已有了很大的进步,这也是抗癌中医药复方实验研究动物模型建立向前迈出的一步。可以说复制出接近癌症发生发展实际的,符合中医病因病机的癌症模型是抗癌复方研究取得突破的关键环节。

2 明确有效成分

抗癌方剂是通过哪些成分起作用?明确其有效成分,是抗癌方剂实验研究的重要内容。单味中药抗癌作用有效成分的研究国内外开展较早,成果众多。但是,中医临床基本是以复方形式应用的,单味中药的成分并不能代表复方的成分。所以,近 20 年来对复方有效成分的研究愈来愈多,但在抗癌复方实验研究中,自上世纪 70 年代发现临床对慢性白血病疗效较好的当归芦荟丸主要成分是青黛中的靛红以来,还没有更令人刮目相看的成果。大多只不过是组成复方的单味药的成分推理而来。

朱华等^[5]总结抗癌中药方剂中有效成分大体可分为:多糖类、生物碱类、萜类化合物、酸类化合物以及其它化合物。多糖类包括真菌多糖,象从冬虫夏草中提取得到的多糖可增加化疗药物的抗肿瘤作用;植物多糖,如枸杞多糖对 S₁₈₀ 荷瘤细胞有抑瘤作用和相应的免疫功能增强作用,与环磷酰胺合用有协同抗癌作用;动物多糖,从圆背无齿蚌提取的一种具有抗肿瘤活性的糖蛋白对小鼠 EAC 和 S₁₈₀ 肿瘤有抑制作用。人参、黄芪、红花、蒲公英、当归、刺五加、商陆等中药都含有抗癌作用的多糖成分对肿瘤有一定抑制作用。生物碱类包括喜树碱、苦参碱、石蒜碱等。苦参中所含的主要生物碱在抗肿瘤过程中,能升高白细胞,提高机体免疫功能。从石蒜科植物长春花中提取的长春新碱以及秋水仙碱、秋水仙胺等都有抗癌活性。萜类化合物包括紫杉醇、紫杉次碱,从短叶红豆杉树皮中分离出来的紫杉醇,是一种二萜类化合物,抗癌活性强,尤其是对子宫癌、卵巢癌、乳腺癌疗效特殊。被誉为上世纪 90 年代国际上抗癌药三大成就之一。众所周知砒霜是剧毒药物,可它却是抗癌良药,美国食品和药品监督管理局 2000 年正式批准了用砒霜(三氧化二砷)治疗急性早

幼粒白血病的方案。这种抗癌中药在国际上得到认可,也标志着中药抗癌走向了国际并在得到推广。也正是砒霜即三氧化二砷结构清楚,作用机理能够得到验证,有效成分明确,才得到了国际上的认可和推广。而大多数中药复方成分繁多,结构不明确,不知道具体是何成分起作用,这也是阻碍中医药走向世界的困难之一。但是这种方法并不是从复方的实验研究得来的,成分单一,作用局限,离完整、准确地揭开中医抗癌的奥秘还有很大距离。而从方剂整体作用的有效物质入手,才可能找到问题的实质。

3 抑瘤作用实验

抑瘤实验一般包括体外试验和体内试验,以癌细胞的生长情况、癌细胞形态改变、存活率、抑瘤率、存活期等指标来反映抗癌药的效果。体外试验通过观察中药复方对瘤细胞的影响,来证明验证其抗癌作用。李虹等^[6]在研究柴胡桂枝汤抑瘤作用时,观察了吞噬细胞和 NK 细胞,发现注射中药液后两者活性明显增强。周俊等^[7]采用体外细胞培养法观察“天宝宁冲散”复方可显著抑制肿瘤细胞的生长,对癌细胞蛋白质代谢有不同程度的抑制作用,对细胞株有一定的细胞毒作用,通过体外实验表明该方具有一定杀伤肿瘤细胞的作用。近年来,已有大量体外研究报道,诱导肿瘤细胞凋亡是许多抗肿瘤药共同作用方式。免疫组化方法也是抗癌复方实验研究的一个重要方法。王明艳等^[8]以微核及姐妹染色单体互换为指标,研究康尔爱胶囊的致变、抗变作用。熊绍权等^[9]等研究复方肠复康对大肠癌的抑瘤作用时,以瘤体 HE 染色及增殖细胞核抗原 K_r-67 免疫组化染色,观察病理变化比较 K_r-67 阳性细胞数。体内实验需建立动物模型,钟鸣等^[10]在探讨“复方红豆杉胶囊”抗肿瘤的药效作用时,灌胃给药,观察对动物移植性肿瘤的抑制作用,结果表明复方红豆杉胶囊能明显抑制小鼠 S₁₈₀ 实体瘤的生长,能较强抑制小鼠肝癌 H22 实体瘤的生长。体内试验和体外试验从不同角度证明药物的抗癌作用,体内外两种试验方法结合起来能够提供更有力的抗癌证据。谢艳华等^[11]通过体内、体外两种实验,研究二贝母胶囊的抑瘤作用。流式细胞技术已成为肿瘤的早期诊断、临床治疗方案设计、监测肿瘤预后、探索抗肿瘤药物作用的机理等最重要的一项技术。此技术已逐步用于复方的研究,戴恩来等^[12]探讨“扶正抑瘤汤”抗肿瘤的作用机理时,就应用了这种技术,用流式细胞仪分析实体瘤的细胞周期,从细胞分子机制揭示扶正抑瘤汤抗肿瘤作用。赵爱光等^[13]在研究四君子汤在体内诱导移植性人胃癌细胞凋亡的作用时,应用 TUNEL 法、电镜观察结合流式细胞分析技术,观察四君子汤的抑瘤作用及细胞形态学改变,并计算肿瘤细胞凋亡率。此法在近年来抗癌复方实验研究中运用较多。王玉荣等^[14]在探讨加味四君子汤抗肿瘤机理时,也应用同样的方法。陈华圣等^[15]发现“双苓扶正抗癌胶囊”对小鼠移植性肝癌具有抑制作用,其作用机制可能与抑制细胞周期中 S 期 DNA 合成、干扰细胞的分裂增殖速度及诱导癌细胞凋亡有关。现代科技的不断应用,为抗癌方剂的实验研究开辟了更多的途径。

(下转封三)

(上接第 72 页)

4 免疫功能调节

如果仅仅盯着抑瘤作用,那么中药抗癌比起现代医学的技术方法,也没有什么长处可言,正因为中医药方剂有着毒副作用小,增强免疫功能的优点,中医药抗癌才在当代有着很强的活力。大量实验证明中药复方调节免疫的作用,将为临床用药提供有力的实验依据。徐瑶等^[16]采用 MTT 比色法等技术,分别测定了烫伤大鼠及六味地黄汤治疗后烫伤大鼠免疫功能指标。结果可见六味地黄汤能拮抗烫伤抑制大鼠腹腔吞噬活性,脾脏淋巴细胞转化增殖、IL-2 分泌、NK 细胞活性、RBC-C3bR 花环率、RBC-IC 花环率作用。胡芳等^[17]观察有同剂量的小柴胡汤均能显著提高自然杀伤细胞(NK)活性、单核巨噬细胞系统的吞噬功能和肿瘤坏死因子- β 及白细胞介素-2 的分泌水平。复方除了自身可以提高机体免疫功能,还可以配合放、化疗,抑制对机体免疫系统的损害,有增效作用。钱华等^[18]以参麦注射液和阿霉素粉剂(ADM)联用,对小鼠肉瘤 S₁₈₀ 有显著的化疗增效作用,呈量效关系。两药联用,能明显减少 ADM 对小鼠造血功能和肝脏的损害作用,提高其生存质量。李显华等^[19]通过实验观察“扶正抗癌冲剂”能明显提高小鼠腹腔巨噬细胞吞噬百分率和吞噬指数,能明显促进小鼠血清溶血素(IgM)抗体生成。这个实验研究为其在临床肿瘤的免疫治疗中提供了实验依据。在二贝母胶囊抑瘤作用实验中^[11],有一部分试验就是放射增敏试验,试验表明阳性治疗组及单放疗组白细胞下降明显,二贝母胶囊合并放疗组的白细胞维持正常。二贝母胶囊在体内、体外不但可抑制瘤细胞的生长,而且对放疗小鼠可使外周血白细胞明显升高,白细胞总数维持在正常水平,并可抑制脾脏质量的减轻,提高了辐射耐受性。防止白细胞降低是提高放疗效果的重要指标,脾为人体后天之本,是人体主要的免疫器官,二贝母胶囊在抗癌的同时,又能保护免疫器官,增强机体免疫能力。不仅如此它还可以配合放疗,提高放疗效果。可见中医药抗癌在协同放、化疗治疗中有着自身的特点和长处,值得进一步临床应用推广。

5 展望

中医药抗癌以其自身的特点和长处,在抗癌临床上发挥着越来越大的作用,对抗癌复方进行研究也受到越来越多的科学工作者的关注。通过实验研究抗癌复方已成为抗癌复方研究中非常重要的一部分,但是抗癌复方的实验研究时间不长,中医理论在实验中体现较少,还不能摆脱现代医药学实验研究的思维方法。如何在造模上更多的融入中医理论,体现中医的病因病机;如何明确方剂中众多中药到底是那些药真正有抗癌作用;如何把传统的中医理论同现代科技有力的结合起来;等等摆在我们面前的一系列抗癌复方实验研究中的问题。随着社会对抗癌中药的需求与日俱增,抗癌复方实验研究进一步深入、经验不断的积累、中医药理论和现代科学技术的逐步结合,抗癌中药复方的实验研究必将迈上一个崭新的台阶。

参考文献:

- [1] 李惠,金亚宏,姜廷良.六味地黄汤对小鼠诱发性肺腺瘤 P53 基因表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,1997,3(3):17-19.
- [2] 田永立,李家邦,杨冬花,等.抗癌增效汤对荷瘤大鼠免疫功能的保护作用[J].中国医师杂志,2003,5(8):1024-1026.
- [3] 王文萍,姜良铎,王垂杰,等.中药复方肠安泰胶囊对大肠癌肺转移模型小鼠肠粘膜 T 细胞及 NK 细胞的诱导[J].北京中医药大学学报,2001,24(4):34-36.
- [4] 陆为民,单兆伟,吴静,等.大鼠慢性萎缩性胃炎癌前病变气虚血瘀证动物模型的研制[J].南京中医药大学学报,2000,16(3):156-158.
- [5] 朱华,周春山,白燕远,等.抗癌中草药有效成分的研究进展[J].时珍国医国药,2002,13(11):682-684.
- [6] 李虹,彭世云,赵晓玲,等.柴胡桂枝汤抑癌效果研究[J].中医药学报,1998,1:39-40.
- [7] 周俊,刘德祥,张月明,等.中药天宝肿宁散抗肿瘤细胞生物学作用的研究[J].癌变·畸变·突变,1999,11(4):179-184.
- [8] 王明艳,徐力,许冬青,等.康尔爱胶囊抗突变的实验研究肿瘤防治杂志[J].肿瘤防治杂志,2003,10(10):1082-1084.
- [9] 熊绍权,王柏丁,刘碧清,等.肠复康对人大肠癌 HT-29 的抑瘤效应及作用机制初步探讨[J].中华中西医结合杂志,2004,2(1):15-17.
- [10] 钟鸣,李茂,徐盛民,等.复方红豆杉胶囊抗肿瘤药效学实验研究[J].中国实验方剂学杂志,2002,8(5):45-47.
- [11] 谢艳华,孙纪元,王四旺,等.二贝母胶囊抑瘤作用[J].第四军医大学学报,2003,24(16):1463-1465.
- [12] 戴恩来,赵健雄,朱玉真,等.扶正抑瘤汤对肿瘤细胞周期及端粒酶影响的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2001,21(10):760-762.
- [13] 赵爱光,金坤,赵海磊,等.四君子汤诱导裸小鼠移植性人胃癌细胞凋亡的初步研究[J].癌症,2001,20(2):164-167.
- [14] 王玉荣,王泽时.加味四君子汤诱导小鼠肿瘤细胞凋亡的实验研究[J].山西中医学院学报,2004,5(1).
- [15] 陈华圣,许爱华,王正兵,等.双苓扶正抗癌胶囊对小鼠肝癌的影响[J].中国实验方剂学杂志,2003,9(1):45-47.
- [16] 徐瑶,卞国武,吴敏毓,等.六味地黄汤对大鼠烫伤后免疫功能的影响[J].中国实验方剂学杂志,2000,6(2):31-34.
- [17] 胡芳,刘伯阳,姚淑娟.小柴胡汤对荷瘤小鼠免疫功能的影响[J].中国药业,2003,12(4):42-43.
- [18] 钱华,刘鲁明,林胜友,等.参麦注射液对肿瘤化疗增效作用的实验研究[J].中国实验方剂学杂志,1999,5(3):38-40.
- [19] 李显华,张宏,向绍杰,等.扶正抗癌冲剂对免疫功能影响的初步研究[J].时珍国医国药,2000,11(8):673-674.