

实验研究

复方丹参对实验肿瘤生长和转移的影响 及其与抗癌药物的合并应用

中国医学科学院肿瘤研究所药理室

李学汤 李润田 王永泉 傅乃武

近年来,关于抗凝剂防治肿瘤及其转移的研究工作有了新的进展⁽¹⁾。据报道,丹参制剂具有抗凝作用并改善微循环,治疗冠心病及血栓闭塞性疾病取得了一定疗效^(2,3)。但是,我们在初步实验中发现,复方丹参促进小鼠肝癌细胞形成肺转移⁽⁴⁾。本文报道进一步的实验结果,并观察了复方丹参单独应用或合用抗癌药物对实验肿瘤生长的影响。

材料和方法

实验用的小白鼠和大白鼠雌雄兼有。

转移实验:按已报道的方法⁽⁴⁾,给动物尾静脉接种肿瘤细胞,造成人工肺转移。小鼠腹水型肝癌接种量为每只动物 2×10^4 个活瘤细胞,于接种后 14 天处理。大鼠瓦克腹水瘤接种量为 5×10^4 个活瘤细胞,于接种后 16 天处理(实验 I);或接种量加倍,于动物死亡时取材(实验 II)。

肿瘤生长的观察:小鼠宫颈癌¹⁴、肝癌、肉瘤¹⁸⁰、艾氏癌及大鼠瓦克腹水瘤,按常规方法皮下或腹腔接种。下文中除非另外注明,均于次日分组并开始治疗,每日给药一次。实体瘤于末次给药后 24 小时处理。称取瘤重。

药物:均系市售品。抗癌药物肌肉注射。复方丹参注射液系上海第九制药厂生产,其剂量按丹参生药量计,必要时浓缩至适宜浓度,除注明者外,均为腹腔注射。

实验结果

一、对小鼠肝癌的促转移作用

复方丹参 20 克/公斤于接种前 0.5 小时腹腔注射 1 次,46 只小鼠的肺转移灶数为 19.2 ± 2.4 (均值 $\pm$ 标准误,下同),与对照组 45 只小鼠的 11.2 ± 1.6 相比较, $P < 0.05$ 。复方丹参 100 克/公斤于接种前 1.5 小时口服 1 次,40 只小鼠的肺转移灶数为 29.5 ± 4.1 ,

与对照组 40 只小鼠的 17.3 ± 2.8 相比较, $P < 0.05$ 。以上实验说明,复方丹参能使实验鼠的肺转移灶数目明显增加。

复方丹参的促转移作用强度与其剂量有关。于接种前 0.5 小时腹腔注射复方丹参 1 次,当其剂量为 20 克/公斤、40 克/公斤时,肺转移灶数目分别为 14.8 ± 2.9 (20 只小鼠)、 50.6 ± 7.3 (20 只小鼠),与对照组的 11.6 ± 1.8 (20 只小鼠)相比较, P 值分别为 > 0.05 、 < 0.01 。

此外我们还观察了复方丹参的给药时间与促转移作用的关系。实验表明复方丹参 30 克/公斤的促转移作用,以接种前 0.5 小时给药时为最强 ($P < 0.05$),接种前或后 4 小时给药时,转移灶数与对照组比较无明显差别(表 1)。

表 1 复方丹参不同时间给药的作用

给药时间	动物数	转移率 (%)	转移灶 (均数 $\pm$ 标准误)
接种前 4 小时	15	93.3	13.7 ± 3.1
接种前 0.5 小时	12	100.0	35.8 ± 8.7
接种后 4 小时	15	100.0	18.1 ± 4.2
对 照 组	15	93.3	11.7 ± 2.7

二、对大鼠瓦克腹水瘤的促转移作用

复方丹参 20 克/公斤,于接种后即刻注射 1 次(实验 I),或每日 1 次,连续给药 4 日,于第二次给药后 10 分钟接种(实验 II)。实验 I 对照组 (12 只小鼠) 肺转移灶数为 0.2 ± 0.03 ,复方丹参组 (10 只小鼠) 为 6.3 ± 2.80 ,两组比较 $P < 0.05$ 。实验 II 对照组 (20 只小鼠) 肺转移灶数为 4.0 ± 0.54 ,复方丹参组 (14 只小鼠) 为 11.5 ± 1.98 ,两组比较 $P < 0.01$ 。实验结果表明,复方丹参组的转移灶数均比对照组明显增多。

三、对肿瘤生长的影响

复方丹参 8~10 克/公斤,连续治疗 8~12 天,对

小鼠肝癌、肉瘤₁₈₀、艾氏癌的生长无抑制作用。在小鼠宫颈癌₁₄的三次实验中,有两次结果表明,给药组瘤重比对照组为低(表2),对大鼠瓦克腹水瘤生长亦未见有明显作用。

表2 复方丹参对四种小鼠肿瘤的作用

瘤 株	剂 量 (克/公斤×次数)	瘤重(克)		瘤重抑制率 (%)
		对照组	给药组	
宫颈癌 ₁₄	10×8	1.75	1.02	41.7*
宫颈癌 ₁₄	8×10	3.14	2.07	34.1**
宫颈癌 ₁₄	8×10	1.67	1.51	9.6
肝 癌	10×8	1.46	1.39	4.7
肉 瘤 ₁₈₀	10×8	1.43	1.56	-9.1
艾 氏 癌	8×12	2.34	2.32	0.9

* P<0.001 ** P<0.05

四、与抗癌药物的合并应用

实验选用作用机制不同的7种常用抗癌药物,观察复方丹参与之合并应用对小鼠肝癌和宫颈癌₁₄生长的影响,复方丹参剂量为8~10克/公斤,给药次数与抗癌药物同。从表3、表4的结果可以看出,在喜树碱钠治疗小鼠肝癌无效的情况下,复方丹参使之产生轻度的肿瘤抑制作用。此外,均未显示明显的增效作用。

表3 合并用药对小鼠肝癌的作用

抗癌药物	剂 量 (毫克/公斤 ×次数)	瘤 重 (克)		合用组 单用组 (比值)
		合用组*	单用组*	
环磷酰胺	8.0×8	0.77(63.5)	0.74(64.9)	1.04
环己亚硝脲	2.0×8	0.99(53.1)	1.31(37.9)	0.76
5-氟脲嘧啶	12.5×6	1.00(44.1)	1.02(43.0)	0.98
阿糖胞苷	15.0×8	1.46(30.8)	1.60(19.9)	0.86
喜树碱钠	1.0×7	1.56(39.8)	2.62(-1.1)	0.59**
争光霉素	3.0×8	1.04(50.7)	1.37(35.1)	0.76
自力霉素	0.5×8	0.96(46.4)	1.11(38.0)	0.86

* 括号内为瘤重抑制率(%)

** P<0.01

表4 合并用药对小鼠宫颈癌₁₄的作用

抗癌药物	剂 量 (毫克/公斤 ×次数)	瘤 重 (克)		合用组 单用组 (比值)
		合用组*	单用组*	
环磷酰胺	10.0×8	0.76(56.6)	0.92(47.4)	0.83
环己亚硝脲	2.0×10	1.06(36.5)	1.52(10.2)	0.70
5-氟脲嘧啶	12.5×8	0.64(63.4)	0.72(58.8)	0.89
阿糖胞苷	20.0×10	0.39(76.6)	0.57(65.9)	0.68
喜树碱钠	0.5×10	2.31(26.4)	2.24(28.7)	1.03
争光霉素	3.0×10	1.06(36.5)	1.00(40.1)	1.06
自力霉素	0.5×8	0.76(56.6)	0.90(48.6)	0.84

* 括号内为瘤重抑制率(%)

用。在所用治疗方案下,复方丹参亦未影响环磷酰胺对大鼠瓦克腹水瘤的疗效。

讨 论

肿瘤生长需要纤维蛋白基质,在血运转移过程中,粘着在血管内膜上的瘤细胞一般处于纤维蛋白的保护之中,免受机体免疫机能或药物的直接攻击。根据这一生物学特点,有人应用抗凝剂成功地减少了动物肿瘤的血运转移,并作为化疗的辅助手段取得了一定的临床效果^(1,5,6)。曾有报道丹参制剂具有抗凝及纤溶激活作用⁽²⁾,从理论上讲,这不利于肿瘤的生长和转移,并可能为提高化疗效果提供有利条件。但本文结果不能对上述作用予以满意解释。

复方丹参以不同途径给药显示促转移作用,作用强度与剂量和给药时间有关。剂量越大、给药与接种间隔时间越短,促转移作用越强。可以认为,复方丹参一次给药时作用较为短暂,多日治疗时真正起作用的仅是临近接种时的一次剂量;血液中同时存在较高浓度的药物和较大数量的瘤细胞,是复方丹参产生促转移作用的必备条件。药物是否影响瘤细胞在肺部微血管的阻留及向血管外的迁徙,值得进一步研究。

复方丹参对几种常用实验肿瘤的生长未见抑制作用,虽对小鼠宫颈癌曾显示轻度抑制作用(抑制率34.1~41.7%),但可重复性差。在合并化疗药物治疗时,复方丹参在一定程度上提高小鼠肝癌细胞对喜树碱钠的敏感性,但对其他抗癌药物的作用却无明显影响。也有人报道丹参可提高喜树碱对实验肿瘤的疗效,并推测其原因之一是丹参扩张肿瘤微血管,增加血流量⁽⁷⁾。我们的结果似不支持这种论点。据临床观察,丹参可增加手指血流量,但使脑血流量减少,提示不同部位的血管对丹参的反应不同⁽⁸⁾。丹参制剂是否影响肿瘤以及哪种肿瘤的微循环,尚缺乏直接的实验证据。另外,供血不足是晚期肿瘤内部坏死及不能按早期速度生长的重要原因,值得考虑的倒是一旦改善肿瘤血液循环可否促进肿瘤生长。在本实验所用剂量下,复方丹参并未产生这种效果。

在所用实验模型,复方丹参可促进转移,至于其在肿瘤治疗中究竟有多大的实用价值,尚很难估计。复方丹参是丹参和降香提取制成的注射液,由于制备过程中耗损,降香含量甚微,实际起作用的乃是丹参。进一步研究丹参的不同组分,是否可去除其不良作用提高有益效用,是个有意义的课题。这对深入了解丹参制剂的复杂药理机制及估价其在肿瘤治疗中的应用前景,也许是有帮助的。

参 考 文 献

- (1) Hilgard P & Thernes D: Anticoagulants in the treatment of cancer. Europ J Cancer 12(10): 755, 1976.
- (2) 金惠铭: 丹参制剂的临床应用及其活血化瘀原理的研究. 中华医学杂志 58(3):180, 1978.
- (3) 上海第一医学院生理教研组等: 丹参制剂静脉滴注治疗冠心病的疗效和原理初步探讨. 中华内科杂志, 新2(4):207, 1977.
- (4) 李学汤等: 几种活血化瘀药物对小鼠肝癌细胞形成肺转移影响的初步实验观察. 中医杂志 21(8):635, 1980.
- (5) Elias EG.: Heparin therapy combined with chemotherapy in metastatic Cancer. Cancer Bull 25(6):116, 1973.
- (6) Thornes RO: Adjuvant therapy of cancer via the cellular immune mechanism or fibrin by induced fibrinolysis and oral anticoagulants. Cancer 35(1):91, 1975.
- (7) 武汉市医学科学研究所等: 中西医结合提高喜树碱抗癌作用的实验研究. 新医药学杂志 (12):33, 1976.

老 年 癃 闭 治 验 三 则

湖北省沔阳县杨林尾公社卫生院 王 兰 卿

例一: 涂××, 男, 70岁, 居民。

患者素体丰腴。1973年夏, 因触感时邪, 开始寒热身重, 继则小溲艰难, 逐渐点滴不通, 小腹充盈胀痛。初在我院治疗, 使用尿道消炎药物及导尿等方法, 症状未减。由于性情急躁, 自动出院, 转县医院就诊。经X光透视拍片, 排除膀胱结石, 并先后经几个医院检查均诊断为前列腺肥大或前列腺占位性病变。后商治于我。诊其脉浮大无力, 舌质淡、苔腻, 既无寒热, 亦无兼证。窃思古人有言: “肥胖多湿”, “肥人多气虚”。此老酒肉厚味经常, 湿从内受, 脉症合参, 颇相吻合。盖湿滞中焦, 则运化功能受阻, 气机不畅, 决渎因之失权, 小溲点滴, 其来有由, 经谓中气不足, 溲便为之变。拟补中益气合通关九化裁。俾清升于上, 浊流于下, 气机一转, 关门自利。

处方: 炙党参20克, 炙黄芪30克, 白术15克, 升麻10克, 柴胡10克, 炙甘草7克, 陈皮7克, 肉桂5克, 知柏各10克, 泽泻10克, 前仁10克。

进三剂, 证恙平平, 仍需导管支持排尿, 唯胀痛锐减, 似有效机。守服六剂后拔去导尿管亦能自行排尿, 精神饮食亦大为好转。患者自信守方, 连服30余剂告痊。6年多来未发。

例二: 蔡××, 男, 56岁, 农民。

1974年11月患者因尿潴留急诊入院, 经诊断为前列腺炎, 服用抗尿路感染等药物, 同时留置导尿管2天, 虽能缓解急迫, 但不能自行排尿, 应患者家属要求, 采用中药治疗。

检查: 患者体质中等, 面色不泽, 气短息微, 面容苦楚, 舌质淡红胖嫩, 苔薄微浊, 脉浮兼有湿象, 脘腹无压痛, 膀胱充盈, 叩诊浊音, 尿呈淡黄色, 凭脉参症, 为宗

气不足, 转输失灵, 膀胱气化受累之候。古人有言: “劳则气耗。”脉赋云: “涩即亦为虚见”。该患者气虚, 肺失肃降, 膀胱气化不利, 造成癃闭, 理亦显然。是以宗气不足为其本, 膀胱窘急是其标。标虽急, 实由于本也。《金匱》谓大气一转, 其结乃散。理可借用。是以法师仲景, 治宗东垣。

处方: 炙黄芪20克, 党参20克, 白术15克, 陈皮7克, 当归10克, 炙甘草6克, 炙升麻10克, 肉桂5克, 谷茴香10克, 荔枝核10克。

迭进四剂, 拔去导尿管, 亦能自行排尿, 守服三剂, 症状消失出院。

例三: 杜××, 73岁, 社员。

1977年10月20日, 因尿不通入院。小腹膨癃胀甚, 小便点滴难通, 历时2天。入院后, 经诊断为前列腺肥大。采用抗感染治疗及导尿等法, 略可缓解, 决定施行膀胱造瘘术, 由于患者拒绝, 手术未成。后来采用中西医合治。

检查: 患者面色苍老, 体质尚健, 语言神志清晰, 脉沉弦兼有湿象, 舌质微现紫, 苔根部白浊, 中黄稍干。尿短赤, 溺时刺痛, 脉症合参, 知为下焦阴虚, 湿热阻遏, 气机不畅, 决渎因之失权, 仿通关九意加入灰藟子(地肤子苗)、车前草两味, 一以清利下焦湿热、一以化气育阴, 望能阳和阴谐, 使决渎通畅无阻。

处方: 净知母12克, 粉黄柏10克, 上肉桂10克, 灰藟子30克, 车前草30克。

上方进二剂, 尿痛锐减, 尿赤转淡。续服二剂, 尿意频添, 旋商拔去导尿管, 亦能自行排尿, 续进通关九二瓶(二两装), 其病遂痊, 嘱其带通关九三瓶, 回家调摄。