

中药外敷治疗癌性腹水的临床及细胞学研究

谭煌英* 导师:李佩文*

摘要 消水II号方是治疗癌性腹水的中药外用软膏剂。临床治疗癌性腹水47例,显效10例,有效28例,总有效率80.8%。消水II号治疗后腹水中癌细胞减少或消失,而淋巴细胞增多。动物实验显示,消水II号可使荷瘤小鼠的腹水瘤细胞形态上发生较明显的退变坏死致变(光镜和电镜下);小鼠腹水瘤细胞RNA和DNA含量较对照组下降,提示消水II号可能抑制瘤细胞的核酸代谢。

主题词 腹水/中医药疗法 肿瘤/病理学 腹水/病理学 中药外敷

癌性腹水是晚期肿瘤病人常见的合并症,也是令医者棘手的一大难题。消水II号是李佩文教授根据健脾利水、化瘀散结治疗癌性腹水的原则而研制的中药外用软膏剂。临床观察显示,该方对肝癌引起的腹水疗效明显,且见效较快,无副作用^[1]。从1994年8月至1996年2月,在中日友好医院用该方继续观察治疗癌性腹水47例,采用光镜、电镜、激光共焦扫描显微镜从细胞学的角度对该方治疗癌性腹水的抑瘤作用机理进行了探讨,现报告如下。

1 临床观察

1.1 临床资料:观察癌性腹水47例,其中肝癌8例,消化道肿瘤23例,卵巢癌11例,其他肿瘤5例。47例中有手术后病理诊断者33例,经CT或B超诊断者14例。腹水中查见癌细胞者18例。所有病例均为预计尚能生存1个月以上的癌性腹水患者。其中22例患者B超腹腔最大液性暗区(平卧位)为3~6cm,25例为6.1~10cm。所选病例大多数已长期使用利尿剂(双氢克尿噻、速尿等)而耐药无效者。

1.2 治疗方法:患者平卧,用温水洗净腹壁,将消水II号软膏抹于腹部皮肤一薄层,范围上至

剑突下,下至脐下10cm,两侧至腋中线,药膏上覆以软塑料膜,再外盖纱布,胶布固定,每日一换,连用15天为1疗程。观察病例外敷中药期间不再增加西药用量,不再抽腹水。

1.3 疗效判定标准:显效(CR):腹水消失,持续1个月以上;有效(PR):腹水减少50%以上,持续1个月以上;无效(NC):腹水无明显减少,症状未得到改善甚或加重者。

1.4 观察结果:消水II号膏外敷治疗癌性腹水47例,显效10例,有效28例,无效9例,总有效率为80.8%,其中22例治疗前B超腹腔最大液性暗区在3~6cm者,治疗后显效7例,有效11例,无效4例;治疗前液性暗区在6.1~10cm者25例,治疗后显效3例,有效17例,无效5例。在有效病例中,治疗前后腹围平均缩小 4.2 ± 1.2 cm(均值±标准差,下同),体重平均下降 3.3 ± 1.5 kg, B超腹腔最大液性暗区减少 5.6 ± 1.6 cm,绝大多数患者腹胀减轻或消失,呼吸气促及下肢浮肿得到改善,小便增加,饮食增进,运动及精神好转。

对治疗前后的腹水液进行细胞总数及分类计数,发现消水II号治疗后腹水液细胞总数下降(下降 $8579 \pm 18154 \times 10^6/L$, $P < 0.05$),主要是红细胞数量的减少(减少 $8.82 \pm 7.10\%$, $P < 0.01$),有核细胞总数变化不大。而对有核细胞进行分类计数后发现,治疗后癌细胞数量减少(减少 $7.18 \pm 7.25\%$, $P < 0.01$),部分病例癌细胞转阴,而淋巴细胞比例增多(增加 $15.73 \pm 7.55\%$, $P < 0.01$)。

2 实验研究

2.1 方法:实验用BALB/c小鼠,雄性,体重18~22g。实验前1天将小鼠腹部皮肤脱毛,实验时每鼠腹腔接种小鼠肝癌腹水型(HepA)瘤细胞 2×10^6 个,4~5天后可见小鼠腹水生长。接种第2天开始用药。治疗组荷瘤小鼠腹部外

* 中日友好医院中医肿瘤科研究生,北京和平里樱花东路(100029)

收稿日期:1996-07-22;修回日期:1996-11-13

敷消水 II 号 0.4ml (2g/ml 生药), 外用纱布包扎, 每日敷药 1~2 次, 连用 15 天。对照组荷瘤小鼠腹部外敷自来水。

取接种后 8、14、17 天的腹水少量, 涂片, Wright's 染色, 光镜下动态观察, 比较两组小鼠腹水瘤细胞的形态变化。

取接种后 14 天的腹水, 离心后去上清液, 按透射电镜标本常规制作后, 日立 H-600 透射电子显微镜下观察瘤细胞超微结构的变化。

取接种后 9、13、17 天的腹水少量, 涂片, 吖啶橙(AO)荧光染色, 该法显示细胞的 DNA 和 RNA, 用 ACAS575 型激光共焦扫描显微镜对制备好的涂片进行扫描观察, 并对瘤细胞 DNA 和 RNA 进行定量分析。

附表 小鼠 HepA 瘤细胞 DNA 和 RNA 荧光值

组别	鼠数	9 天	13 天	17 天
治疗组 RNA	10	904±430*	420±102**	474±260*
DNA	10	2014±395	1000±439	880±255*
对照组 RNA	10	1331±423	686±142	690±186
DNA	10	1966±322	1172±323	1059±135

注: 与对照组比较 *P<0.05, **P<0.01

2.2 实验结果: 光镜下, 治疗组小鼠腹水瘤细胞有丝分裂指数下降, 8 天时对照组瘤细胞有丝分裂指数为 23%。治疗组为 16%。同时治疗组瘤细胞形态呈现较明显的退变坏死变化, 治疗组瘤细胞外形由圆球形变得不规整, 胞浆空泡增多、透明, 细胞核膜破损, 核碎裂, 细胞崩解以及出现核固缩等表现, 并随着用药时间的延长, 这些改变也愈加突出。

电镜下观察, 治疗组瘤细胞出现线粒体高度肿胀, 成空泡状; 嵴断裂、消失, 胞浆变稀疏, 胞质凝集成小块, 核膜破裂, 核固缩, 核周间隙加大等改变。

用激光共焦扫描显微镜观察涂片, 经 AO 荧光染色后, 瘤细胞胞核 DNA 呈亮绿色荧光, 胞质及核仁的 RNA 呈火红色荧光。与对照组比较, 治疗组瘤细胞的荧光强度普遍较弱。对瘤细胞的 DNA 和 RNA 分别进行定量分析, 结果显示瘤细胞 RNA 的平均荧光值和 DNA 的

平均荧光值治疗组均较对照组减少(附表), 提示治疗组瘤细胞平均的 RNA 及 DNA 含量较对照组下降。

3 讨论

消水 II 号方由生黄芪、牵牛子、车前子、猪苓、桂枝、大腹皮、莪术、桃仁、薏苡仁等组成, 由本院中药制剂室制成中药外用软膏剂, 其功效健脾利水, 行气活血, 化瘀散结。临床观察用于肿瘤晚期合并腹水者, 疗效明显, 腹水消退快, 可迅速改善大量腹水引起的诸如腹大胀满、呼吸急促、厌食等症状, 提高了患者的生存质量, 且使用简便, 无副作用。

消水 II 号治疗癌性腹水的作用机理主要是利水及抑制瘤细胞。本观察结果显示, 消水 II 号治疗后腹水液中的瘤细胞减少或消失, 动物实验显示消水 II 号对小鼠肿瘤生长有抑制作用, 治疗组瘤细胞有丝分裂指数下降, 光镜和电镜下观察治疗组瘤细胞均显现较明显的损伤破坏现象。用激光共焦扫描显微镜对瘤细胞 DNA 和 RNA 进行定量分析, 发现给药组瘤细胞 DNA 和 RNA 含量较对照组下降, 显示消水 II 号可能有抑制瘤细胞核酸代谢的作用。前人的药理实验工作已证实, 该方中的生黄芪、薏苡仁、莪术、猪苓等分别具有一定的抗肿瘤作用^[2]。黄芪有提高肿瘤细胞 cAMP 含量, 有抑制肿瘤细胞增殖、促进分化的作用。薏苡仁抗肿瘤活性成分为薏苡仁酯, 实验治疗对艾氏腹水癌(ECA)、小鼠子宫颈癌 U₁₄ 及腹水型肝癌(HCA)实体瘤均有明显的抑制作用^[3]。从莪术油分离出的莪术醇和莪术双酮, 实验治疗对小鼠肉瘤₃₇、小鼠宫颈癌 U₁₄ 以及艾氏腹水癌(ECA)有较高的抑制率^[4]。抗肿瘤作用可能是外敷治疗癌性腹水的重要作用机理之一。

4 参考文献

- 李佩文, 等. 中药消水方治疗癌性腹水的研究. 中医杂志 1991; (7): 28.
- 阴健, 等. 中药现代研究与临床应用. 学苑出版社, 1993: 592.
- 顾美云. 薏苡仁的药理作用. 中成药 1990; 12(12): 38.
- 李仪奎, 等. 中药药理学. 北京: 中国中医药出版社, 1992: 145.