

实验研究

豆根管食通口服液对大鼠食管癌病理变化影响的实验研究

郑玉玲¹ 王祥麒¹ 杨 曦²

摘要 目的:探讨豆根管食通口服液对大鼠食管癌的防治作用。方法:采用甲基戊基亚硝胺(MANA)皮下注射(5mg/kg)诱发大鼠食管癌模型,以替加氟作为对照药,肉眼及镜下观察灌服豆根管食通后大鼠食管的病理形态学变化。结果:各中药治疗组和化疗组大鼠食管癌率及癌变率较模型组降低,但无显著性意义($P>0.05$)。各中药治疗组死亡率较化疗组低($P<0.05$)。结论:豆根管食通口服液对食管癌具有良好的防治作用,且毒副作用较低。

主题词 食管肿瘤/中医药疗法 食管肿瘤/病理学 @ 豆根管食通口服液

豆根管食通口服液是以祛瘀化痰法为基本治法组方的中药复方制剂,1991 年开始应用于临床,主要治疗中晚期食管癌患者,对于不宜手术、术后复发或手术失败者以及化疗失败者均可应用。以痰气交阻,瘀血内结或痰瘀互结等证型者最为适宜,经临床应用,其疗效肯定。为进一步探讨其对食管癌的防治作用,我们选用稳定、成熟的大鼠食管癌模型,观察了该药作用于大鼠食管癌模型后食管上皮的病理形态学变化情况。现将实验结果报告如下。

1 材料

1.1 动物:选取健康 Wistar 大鼠,雌雄各半,体重 120 ± 10 g,由河南医科大学动物实验中心提供,合格证书:医动字第 410116 号。

1.2 药品:豆根管食通口服液:由山豆根 24g、制天南星 15g、姜半夏 15g、郁金 24g、三七 3g 等组成。规格:每支 10ml(含生药 1g/ml),由河南中医学院第一临床医学院制剂中心提供,批号 020425;实验时以此浓度供低剂量组使用(经折算为临床用药的 10 倍),实验前另以该药为基础浓缩两组药液分别作为高剂量组、中间剂量组用药。高剂量组生药含量 3g/ml(经折算为临床用药的 30 倍),中间剂量组生药含量 2g/ml(经折算为临床用药的 20 倍)。替加氟片:口服片剂,购于河南

中医学院第一临床医学院西药房,上海华联制药有限公司生产(批号 010804),甲基戊基亚硝胺(MANA)华西医科大学提供,实验时用流体石蜡配成 0.2% 甲基戊基亚硝胺溶液。

1.3 主要仪器:DT-300A 型电子天平,上海医用激光仪器厂产品;双目光学显微镜,日本 Olympus 产品;显微照相机,日本 Olympus 系列;上海 DQP-9010 切片机,上海医用仪器厂生产。

2 方法

2.1 食管癌模型建立:选用 Wistar 大鼠,常规饲料饲养,自由饮水,每周 1 次背部皮下注射 MANA 溶液 5mg/kg,共 20 周(末次注射后 1 周造成食管癌大鼠模型随机进行分组)。

2.2 分组及给药:(1)空白对照组(下称正常组),正常饲养的不造模 Wistar 大鼠 15 只,每只每天灌服蒸馏水 5ml/kg。(2)模型对照组(下称模型组),食管癌模型大鼠 15 只,每只每天灌服蒸馏水 5ml/kg。(3)豆根管食通高剂量组:食管癌模型大鼠 15 只,每只每天灌服豆根管食通口服液(3g/ml)5ml/kg。(4)豆根管食通中剂量组:食管癌模型大鼠 15 只,每只每天灌服豆根管食通口服液(2g/ml)5ml/kg。(5)豆根管食通低剂量组,食管癌模型大鼠 15 只,每只每天灌服豆根管食通口服液(1g/ml)5ml/kg。(6)西药替加氟组(下称化疗组)食管癌模型大鼠 15 只,以蒸馏水将替加氟片配成 4mg/ml 溶液,每只每天灌服替加氟液 5ml/kg。

上述各组大鼠每天灌胃 1 次,连续 4 周为 1 个疗程,共灌胃 1 个疗程处死大鼠进行指标检测。

2.3 各组动物体重变化及死亡率观察:各实验组灌胃期间每周测体重 1 次,记录各组死亡数目,实验结束进行统计学处理。

2.4 食管粘膜病理形态学观察:取大鼠食管纵形剖开,平铺于硬纸板上,观察并记录大鼠咽部至胃的食管上皮变化及肿瘤发生情况,上皮变化分为光滑、粗糙、乳突瘤 3 级,计算瘤体数目。

2.5 各实验动物病理组织学检测:取大鼠咽至胃的食管切成纵条组织置于 10% 中性甲醛缓冲液中固定,常

基金项目:2000 年河南省科技攻关项目(001170172)

1 河南中医学院肿瘤研究所,郑州市东明路 1 号(450008)

2 河南中医学院 2000 级研究生

收稿日期:2002-11-26;修回日期:2003-01-10

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表1 各组动物体重变化及瘤体数目比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	体重(g)	瘤体数目(个)
正常组	治疗前 15	384±29(15)	—
	治疗后 15	397±25(15)	0(15)
模型组	治疗前 15	321±25(15)▲	—
	治疗后 15	298±13(13)*	4.39±1.02(13)
管食通高剂量组	治疗前 15	321±11(15)▲	—
	治疗后 15	342±17(15)*△	1.53±1.15(15)△△
管食通中剂量组	治疗前 15	321±15(15)▲	—
	治疗后 15	329±13(15)	2.0±1.05(15)△
管食通低剂量组	治疗前 15	322±12(15)▲	—
	治疗后 15	330±14(15)	2.3±1.07(15)△
化疗组	治疗前 15	322±21(15)▲	—
	治疗后 15	320±30(10)	2.1±1.45(10)△

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与正常组治疗前比较, ▲ $P < 0.05$; 与模型组治疗后比较, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$; 括号内为鼠数

表2 各组大鼠食管上皮变化比较

组别	鼠数	食管上皮变化(只)			癌变率(%)
		光滑	粗糙	乳头瘤	
正常组	15	15	0	0	0
模型组	13	0	1	12	92.3
管食通高剂量组	15	0	6	9	60
管食通中剂量组	15	0	5	10	66
管食通低剂量组	15	0	4	11	73
化疗组	10	0	2	8	80

规制片, HE 染色, 光镜观察食管病理组织学变化。判断: 0 级: 无病变。I 级: 增生型病变分为基底细胞增生、单纯性增生和乳头状增生。II 级: 癌前病变分为上皮细胞不典型增生、上皮细胞早期浸润、乳头状瘤。III 级: 癌分为原位癌、浸润性癌和乳头状癌。

2.6 统计学处理: 两组均数比较用 t 检验, 计数资料用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 各组动物体重变化及瘤体数目比较: 表 1 示, 各造模大鼠体重在治疗前均明显低于正常组 ($P < 0.05$), 治疗后豆根管食通高剂量组体重增加明显, 与治疗前比较有显著意义 ($P < 0.05$); 豆根管食通中、低剂量组体重较治疗前有所增加, 但与治疗前比较无统计意义; 化疗组大鼠体重基本停止下降; 模型组体重继续呈下降趋势。模型组 13 只大鼠中, 瘤体数目最高, 豆根管食通各剂量组较模型组病变轻, 其中高剂量组病变最轻, 与模型组比较差异均有显著性 ($P < 0.01$), 豆根管食通中、低剂量组及化疗组病变有所减轻, 与模型组比较差异均有显著性 ($P < 0.05$)。

3.2 大鼠食管上皮变化结果: 表 2 示, 正常组粘膜光滑红润无病变, 模型各组食管粘膜可见增厚粗糙, 白斑及乳头状瘤, 乳头状瘤为散在多发, 模型组 13 只大

鼠中, 患乳头瘤 12 只, 患癌率 92.3%, 患癌率最高; 豆根管食通高剂量 15 只大鼠中, 患乳头瘤 9 只, 患癌率 60%; 豆根管食通中剂量组患乳头瘤 10 只, 患癌率 66%, 豆根管食通低剂量组及化疗组病变有所减轻, 各剂量组与模型组比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.3 大鼠食管镜下病理检测结果: 镜下见正常组食管粘膜各细胞层排列整齐均匀, 无增生, 浸润及癌变; 模型组及各治疗组均有不同程度的粘膜增生及癌变, 以乳头状瘤和乳头状癌发生率最高, 模型组 13 只大鼠中, 患癌 7 只, 癌变率 53.8%; 豆根管食通各剂量组及化疗组患癌率有所下降, 豆根管食通高剂量组大鼠患癌 4 只, 癌变率 23.6%, 与模型组比较差异均有显著性 ($P < 0.05$); 豆根管食通中剂量组大鼠患癌 6 只, 癌变率 40%, 与模型组比较无统计学意义; 豆根管食通低剂量组大鼠患癌 5 只, 癌变率 33.3%, 与模型组比较有统计学意义 ($P < 0.05$); 化疗组大鼠患癌 4 只, 癌变率 40%, 与模型组比较无统计学意义。

模型组大鼠灌胃期间死亡 2 只, 存活率为 86.7%; 化疗组大鼠治疗期间死亡 5 只, 存活率 67.7%, 正常组及豆根管食通各剂量组均无死亡, 存活率 100%, 与化疗组比较差异有显著性 ($P < 0.05$)。

4 讨论

不对称亚硝胺类药物 MANA 在大鼠主要引起食管和咽部的鳞癌。MANA 对大鼠是特异性的作用明确的致食管癌物质, 其作用不是局部作用而是吸收作用^[1]。其诱发的食管癌与人食管癌在癌变过程、组织学及癌变部位方面均具有极大的相似性^[1]。本研究病理组织学检测证明, 食管癌模型各组均有不同程度的增生及癌变, 癌变率以模型组为最高 (53.8%), 药物治疗各组均有所降低, 以中药高剂量组降低最为明显, 其中中药治疗 3 组中共有 5 例食管肉眼及镜下检查无病变, 其原因可能是大鼠本身也具有个体差异性, 同一条件下诱癌刺激却有不同的癌变率, 停止 MANA 刺激及灌注药物后, 在药物治疗下逆转为正常组织。豆根管食通各治疗组病理检测结果均证实, 该药具有阻断食管癌前病变, 减少癌变发生率作用。

食管癌属中医“噎膈”病范畴, 是中医“四大难症”之一, 《素问·至真要大论》曰: “饮食不下, 膈噎不通, 食则呕”。其病因病机多为七情内伤, 饮食失宜, 脏腑功能失调为主。且互相影响, 互为因果, 共同致病, 形成气滞、痰阻、血瘀三种邪气阻滞食道, 使食管狭窄。《明医指掌》“噎病起于忧郁, 忧郁则气结于胸膈而生疾, 久则痰结成块, 胶于上焦, 道路狭窄, 不能宽畅, 饮则可入, 食则难入。而病已成矣”。鉴于此, 我们拟定了具有活

血化瘀,化痰散结作用的中药复方制剂——豆根管食通口服液,本方由山豆根、姜半夏、三七、制南星、郁金等 8 味药物组成。山豆根散结消肿为君,制天南星温化痰涎,姜半夏化痰散结降逆,郁金活血止痛共为臣药。三七化痰理气为使。全方祛邪为主,方简意赅,临床适用于正气尚存,痰瘀互结证型的食管癌患者。本实验研究以药物诱生食管癌,时间较长,病理上全部是典型的鳞状上皮癌^[1],其分布位置以中段最多,下段次之,上段最少。但由于药物诱癌的毒性较低,局限在食管粘膜,转移较少。与临床正气尚存,痰瘀互结型的食管癌较为相似。本实验研究显示,该药物对食管癌具有良好的治疗作用,与西药相比,毒副作用较低,且价格低廉。

现代药理研究证实,山豆根所含多种生物碱为其抗肿瘤有效成分,对多型肿瘤均有明显抑制作用^[2],同时对肿瘤的特异性和非特异性免疫均有促进作用^[3]。南星对小鼠的实验性肿瘤有一定的抑制作用^[4]。从半夏中分离获得的葡聚糖具有激活免疫系统的活性,三

七在抗肿瘤免疫调节等方面的作用已有定论,近年研究证明,三七还具有诱导细胞凋亡的作用^[5],郁金对化学致癌物具有抑制和抗突变作用^[6]。中药复方内含多种有效成分,其抗癌作用是多靶点作用,可影响细胞周期的多个位点,从而产生多种调控效应。如三七既可诱导细胞分化又有促进凋亡、调节免疫杀伤肿瘤细胞等作用。豆根管食通口服液经临床应用多年,疗效确切,本实验研究从病理形态学方面为临床应用提供了客观的依据,其防治食管癌相关机理仍在进一步研究中。

参考文献

- 1 杜百廉主编. 食管癌. 北京: 中国科学技术出版社, 1994; 134, 156.
- 2 何明焕, 马竹卿, 邱荣梁, 等. 广豆根抗癌成分苦参碱注射液的研究. 中成药研究, 1981; 3(3): 36-38.
- 3 邵春杰. 数种生药的抗肿瘤作用研究. 国外医学中医中药分册, 1989, 11(2): 59.
- 4 王浴生, 邓文龙, 薛春生主编. 中药药理与应用. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1998; 160-163.
- 5 袁静, 肖东, 顾振纶. 槲皮素抗肿瘤作用研究进展. 国外医学中医中药分册, 1996, 18(5): 3-5.
- 6 李佩文. 实用临床抗肿瘤中药. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2000; 118.

中医杂志医海林音像书店向您推荐以下图书

●《**中西医临床外科学**》为国内第一部独具特色的外科诊疗专著。既荟萃了不同学术体系名老外科专家的临床经验,又充分展示了当代中西外科领域的新理论、新成果、新进展。全书 100 余万字,详述了 254 种外科疾病的诊治。西医、中医、中西医结合内容依次分述,三方通融,相互结合,重在临床,突出实用。每册 85.00 元。

●《**医方临证指南**》共收集方 237 首,附方 818 首,以功效分类,每首方剂内容有药物组成、用法、功效、主治、方解、运用、参考、作用机理表、歌诀等部分。本书的特点是对于组成、功效和主治相似的方剂,从源流关系和理法关系上,加以说明,有针对性地将表格的形式作了上下、前后、左右的对比,对比其药物之多寡、功效之异同、主治范围之区别等,使之一目了然。对临床工作者准确掌握方剂的运用十分有益。每册 87.00 元。

●《**中药物别名词典**》搜集多种古籍及日本汉方药书籍之中药物别名,全书共收录常用中药正名 5500 余种,别名 27000 之多。本书以正名(即现行通用名称)为序,分列条目。正名之下,列“别名”,各别名按时代顺序排列,力求注明出处;鉴于中日文化交流源远流长,并有部分医药典籍仅见于东瀛之事实,故亦将日本汉方药之名称收录,其异于我国医药典籍者,并注明出处。为了便于鉴别与临床应用,在“别名”之下,简略介绍药物之植物科属、药用部分,以及临床应用范围(主治疾病和证)、用法和临证参考剂量。每册 91.00 元。

●《**中国现代名中医医案精华**》(1~3 册, 124.00 元)本书共收录全国 146 位名中医精选的医案 1850 多例,以及大量的按语、评注。这些医案涉及到内、外、妇、儿、五官、骨伤、针灸等各科的众多疑难重症,罕见奇病和常见多发重症的治疗经验,是现代名中医医案精华之总汇。这些医案、按语和评注,充分反映出各家名医灵活运用中医理、法、方、药的独特风格和高深造诣。本书网罗名家之广,选材按注之精和资料之多,为目前国内所少见,是医务人员的重要参考书。

●《**中国现代名中医医案精华**》(4~6 册, 每套 170.00 元)本书共收录了王季儒、柴彭年、赵恩俭、胡德武、张泽生、曹鸣高、夏奕均、由昆、朱良春、任达然、徐景藩、周仲瑛、陈亦人、陆正青、张沛勋、黄丽娟等 142 位现代名中医的医案 1884 例。

●《**临床中药学研究进展**》(每册 96.00 元)该书是由中医药学专家编写。对各类中药的性能、作用、临床疗效、临床应用、中药药理学化学等方面进行全面系统地整理、总结和评价,旨在充分反映国内对临床中药学的研究水平和临床应用水平,在保证科学性和学术先进性的同时,重点突出临床实用性,以适应不同层次、不同类型读者的需求。本书首次提出建立临床中药学和这一学科的研究现状及进展,具有较高的学术价值,各论介绍了 21 类、400 余味常用中药的性味、功能、临床应用、用量、宜忌、现代研究进展等内容,具有较强的实用价值。

●《**临床中医内科学**》由中国中医药学会内科分会组织编写。荣获“第二届国家图书奖提名奖”。参加本书编写工作的有全国各地的专家、学者和医师近 300 名。本书从酝酿筹备至专家

组审定稿件,历时 5 个春秋。全书分为总论、各论和附录三大部分。各论又分为上篇(中医病证)、中篇(西医疾病辨证论治)、下篇(现代研究进展)三篇,共收载中医病证 156 种,西医疾病 163 种,是现今收载病种最多的中医内科专著。本书对各种疾病的编写体例分为病名(或证名)、定义、范围、历史沿革、证候学特征、病因病机、临证思路、诊断与鉴别、辨证与治疗、转归与预后、护理与调摄、康复、预防、古今论选等 14 项,内容既各自独立,又相互联系,融为一体。全书计 2587 页,400 余万字,16 开,精装,上下册,每套 230.00 元(免收邮资)。

●《**李时珍医学全书**》包括《本草纲目》《濒湖脉学》《奇经八脉考》和《脉诀考证》4 种。现集成一册点校,用简体字横排方式出版。每册 192.00 元。

●《**全科医生处方手册**》2000 年 1 月出版,每册 37.00 元。本书按临床各科分系统介绍了常见疾病的用药要点、处方依据、处方药物组成、用法用量、用药说明等。突出临床用药的实用性、针对性、查找方便,可操作性强,是基层医生的一本必备工具书。书后附有药物过敏试验法、皮试药物浓度表、药物相互作用表等。

●《**常用药物新用途临床大全**》全书荟萃了近 30 年来国内外临床药物新用途研究的成果、经验,收录了有临床新用途的西药 163 种,中成药 110 种,中药 295 种,每药下按处方、常规用途与用法、规格、新用途、注意事项、参考文献等项编写,其中新用途分科按病详细介绍药物新用的具体用法、用量、疗程、疗效等,还简要介绍了药理、毒理、不良反应等研究概况。附录备有检索系统,便于临床查找运用。是一部实用性大型综合性药物专著。每册 96.00 元。

●《**神农本草经中药彩色图谱**》共收载药物 365 种,彩图 782 幅,上品药 120 种,中品药 120 种,下品药 125 种。每种中药文字部分包括日文名称、本经原文、基原考证、形态分布、药材特征、功能主治,配包括基原图(原植物、原动物、矿物)及药材、饮片彩图。本图谱是学习研究《神农本草经》的一部很有价值的参考书。每册 380.00 元(免收邮资)。

●《**实用中西医结合外科学**》由北京中医药大学李乃卿教授主编。全书 250 余万字,插图 600 余幅,表格 100 余张,内容翔实,资料丰富,图文并茂,集中体现了中西医结合在外科领域中的临床应用,充分体现了科学性、实用性和权威性。每册 164.00 元。

●《**济阴济阳纲目**》(每册 140.00 元)该书是《济阴纲目》和《济阳纲目》的首次合校校注本。精心整理校注,阴阳相济,珠联璧合,是一部具有重要文献价值和较高实用价值的中医临证医学百科全书。其中保存的八千余首历代名方,尤其具有极大的开发价值。《济阴纲目》14 卷,论述经、带、胎产以及妇产科杂病的诊断和治疗。其中汲取并保存了《产宝》《妇人良方大全》(薛氏医案),尤其是王肯堂《女科证治准绳》等著名医家医著的许多珍贵治疗经验。《济阳纲目》108 卷,主要论述内科杂证以及外科、伤科、皮肤、五官、口腔等证的辨证和治疗。是现存明代医籍中不可多得而又亟待发掘整理的重要著作。至今尚无校勘排印本公世。

验之验 70.00
张氏医通 49.50
景岳全书 101.00
毒药本草 110.00
医学入门 68.00
奇效良方 77.00
证治准绳 208.00
医学纲目 98.50
平乐正骨 108.00
医家金鉴 110.00
痧医大全 90.00
乡药集成方 111

杂病源流犀烛 51.70
寿养丛书全集 103.00
千金方衍义 70.00
叶天士医学全书 64.00
当代中医外治精要 48.00
名老中医经验全编 78.00
李时珍医学全书 136.00
风湿病中医诊疗学 87
冯氏锦囊秘录 94.00
中医诊断学 42.00
千金方方论译 110.00
万密斋医学全书 91.00

有毒中药临床精要 45.00
金匱要略证治论 67.00
现代针灸师手册 35.00
常见病最新疗法 46.00
中国医学大辞典 170.00
中医辨证论治大全 86.00
简明实用中医 63.00
黄元御医学全书 103.00
名医类案(正续篇) 102.00
中国民间疗法大全 56.00
风湿病中医诊疗学 87
中医老年病临床研究 99

常见病的诊断与疗效判定 51
中医肿瘤临床大全 106.00
常用中药药性识别与应用 43
明清十八家名医医案 160.00
中西医结合内科治疗学 101
穴位注射疗法临床大全 86.00
中药现代临床应用手册 34.50
当代中药外治临床大全 81.00
穴位注射疗法临床大全 86.00
中医脑病现代研究进展 36.00
冠心病中医诊疗学 66.00
冠心病中医诊疗学 66.00

中国历代中医方书 150.00
当代中药外治临床大全 81.00
金元四大医学家名著集成 85.00
中医脾胃学说应用与研究 40.30
中西医结合内科治疗学 101.00
中药现代研究与临床应用
(第三册) 89.50
人体信息控制系统生理学(现代
中医生理学和中药药理学) 128.50
常用中药彩色图谱 185(免邮资)
黄帝内经研究大成 500(免邮资)
《冯氏锦囊秘录》 94.00