

• 实验研究 •

地黄管食通口服液对食管癌大鼠放疗后 端粒酶逆转录酶活性表达的影响

洪永贵¹ 黄涛² 郑玉玲³

(1 安阳市肿瘤医院内一科,河南省安阳市洹滨北路 1 号,455000; 2 黄河科技学院; 3 河南中医学院)

基金项目:国家中医药管理局中医药科学技术研究专项资助项目(02 03 25)

通讯作者:郑玉玲 68@126 苑阡, (0372) 2232082

[摘要] **目的** 探讨地黄管食通口服液对食管癌放疗大鼠模型的影响及作用机制。 **方法** 将大鼠 20 只为空白组, 110 只皮下注射甲基萘基亚硝胺 5 次/周建立食管癌模型。除食管癌组 20 只外,其余分为 5 组,均应用⁶⁰Co 食管局部放疗。单纯放疗组(单放组)18 只,其余分成六味组(18 只,浓度 0.45g/kg 六味地黄丸混悬液放疗后灌胃 10 次/天),地黄管食通高、中、低剂量组(各 18 只,浓度分别为 1.5g/kg、1.0g/kg、0.5g/kg 地黄管食通口服液放疗后灌胃 10 次/天)。空白组、食管癌组、单放组每天灌服蒸馏水 10 次/天,各组均灌胃 5 周。镜下观察各组大鼠食管端粒酶逆转录酶(TE)形态学及阳性率比较。 **结果** 镜下地黄管食通高、中、低剂量组及六味组细胞核及细胞浆呈棕黄色着色,着色明显比食管癌组浅。与食管癌组比较,各药物组 TE 阳性率差异均有统计学意义($P < 0.01$);高剂量组与单放组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);各药物组之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。 **结论** 地黄管食通口服液可能通过下调 TE 活性表达从而防治食管癌放疗后复发。 **[关键词]** 食管癌;地黄管食通口服液;端粒酶逆转录酶

食管癌为消化道恶性肿瘤,发病率及死亡率均较高。放疗是食管癌治疗的重要手段之一,但放疗后易复发。地黄管食通口服液具有清热解毒、活血化瘀、扶正祛邪之功效,本研究旨在探讨其对食管癌放疗后大鼠模型的影响及作用机制。

关键词:食管癌;地黄管食通口服液;端粒酶逆转录酶

(1. 河南省肿瘤医院内一科,河南省安阳市洹滨北路 1 号,455000; 2. 黄河科技学院; 3. 河南中医学院)

材料与方法 实验大鼠 20 只为空白组, 110 只皮下注射甲基萘基亚硝胺 5 次/周建立食管癌模型。除食管癌组 20 只外,其余分为 5 组,均应用⁶⁰Co 食管局部放疗。单纯放疗组(单放组)18 只,其余分成六味组(18 只,浓度 0.45g/kg 六味地黄丸混悬液放疗后灌胃 10 次/天),地黄管食通高、中、低剂量组(各 18 只,浓度分别为 1.5g/kg、1.0g/kg、0.5g/kg 地黄管食通口服液放疗后灌胃 10 次/天)。空白组、食管癌组、单放组每天灌服蒸馏水 10 次/天,各组均灌胃 5 周。镜下观察各组大鼠食管端粒酶逆转录酶(TE)形态学及阳性率比较。 **结果** 镜下地黄管食通高、中、低剂量组及六味组细胞核及细胞浆呈棕黄色着色,着色明显比食管癌组浅。与食管癌组比较,各药物组 TE 阳性率差异均有统计学意义($P < 0.01$);高剂量组与单放组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);各药物组之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。 **结论** 地黄管食通口服液可能通过下调 TE 活性表达从而防治食管癌放疗后复发。 **[关键词]** 食管癌;地黄管食通口服液;端粒酶逆转录酶

组浅。单放组胞核及细胞浆着色程度介于食管癌组与管食通剂量组之间。

2.2 各组大鼠端粒酶阳性率比较

表 1 示,其余各组与空白组相比均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与食管癌组相比各药物治疗组差异均有统计学意义($P<0.01$);与单放组比较,高剂量组差异有统计学意义($P<0.05$);各药物治疗组之间相比差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 各组大鼠端粒酶阳性率比较

组别	鼠数	端粒酶				阳性数 (只)	阳性率 (%)
		-	+	++	+++		
空白组	18	17	1	0	0	1	5
食管癌组	16	1	3	4	8	15	94
单放组	16	5	3	4	4	11	69
六味组	17	9	3	4	1	8	47 △
低剂量组	18	9	5	3	1	9	50 △
中剂量组	18	10	5	3	0	8	44 △
高剂量组	18	12	5	1	0	6	33 ▲▲

注:与空白组比较, $P<0.05$, $P<0.01$;与食管癌组比较, $P<0.01$;与单放组比较, ▲ $P<0.05$

3 讨论

端粒酶是参与染色体末端端粒合成的逆转录酶,端粒酶的活性与肿瘤的发生有密切关系,其活性的阳性检出率可作为食管癌的诊断指标之一^[3]。端粒酶是端粒酶的重要组成部分和端粒酶活性最主要的调节部分,在恶性肿瘤中与端粒酶表现一致,但较端粒酶更灵敏和特异^[4]。研究表明端粒酶在食管癌组织中的高表达可能在转录水平上激活端粒酶,可能是食管癌发生发展的重要阶段^[5]。体内外实验表明,干扰修饰纳米介导下的人端粒酶基因反义寡核苷酸可抑制食管癌 H1975 细胞的增殖,降低其端粒酶的表达,还可有效到达裸鼠人食管癌移植瘤内,抑制肿瘤的生长^[6]。陈陵等^[7]研究发现,转染端粒酶基因后,肿瘤细胞内可通过端粒酶途径延长端粒,端粒酶基因修饰可促进细胞周期进程,促使细胞从 G1 期到 S 期,通过替代途径延长端粒的肿瘤细胞在端粒酶基因修饰后,增殖能力及侵袭能力明显增强。

地黄管食通口服液是郑玉玲教授经验方,由熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓、冬凌草、山豆根等组成。方中熟地黄甘苦微温,补血气,生精血,滋肾水,益真阴,重用为君药。山茱萸酸微温,补益肝肾,强阴益精;山药甘平,滋精固肾,健脾补虚,理胃气以充阴津之源,山豆根、冬凌草苦寒,清热解毒,消肿散结,共为臣药。有研究表明^[8],从冬凌草

中提取的冬凌草甲素可下调 H562 细胞的端粒酶活性,其机制可能与其细胞周期阻滞作用及抑制端粒酶和发端蛋白的表达有关。泽泻甘淡寒,泻热利水渗湿,配熟地黄泻肾降浊;牡丹皮苦辛微寒,清热凉血,配山茱萸以泻肝火;茯苓甘淡平,健脾利水,配山药以渗脾湿,三药共为佐药。即针对肿瘤治疗“养正气,积自除”“攻病邪,正自安”,补泻并用,攻补兼施,共奏养阴清热、解毒散结、祛瘀解毒之效。

本实验结果显示,端粒酶表达管食通高剂量组与单放组相比差异有统计学意义($P<0.05$);与食管癌组相比各药物治疗组差异均有统计学意义($P<0.01$);各药物治疗组之间相比差异无统计学意义($P>0.05$)。表明地黄管食通口服液可降低食管癌大鼠放疗后端粒酶活性的表达,其防治食管癌放疗后复发机制可能在于通过降低端粒酶活性的表达从而使端粒酶活性降低。其更深入的作用机理尚待进一步研究。

参考文献

[1] 郑玉玲,王新杰.放疗联合地黄管食通口服液治疗食管癌的临床观察[J].中国中医药信息杂志,2003,10(8):47-48.

[2] 王朝俊,王俊杰,李玉琼,等.四川蒙顶绿茶对大鼠食管癌预防阻断效果的实验研究[J].华西医科大学学报,1996,27(2):206.

[3] 张登学,张翠萍,顾华丽,等.食管癌端粒酶活性的研究[J].中华消化杂志,1999,19(5):298.

[4] 郑玉玲,王新杰,王俊杰,等.地黄管食通口服液对食管癌大鼠端粒酶活性的影响[J].中国中医药信息杂志,1997,27(5328):955-959.

[5] 秦艳茹,李永欣,王立东,等.食管癌和淋巴结转移组织中发端蛋白端粒酶和端粒酶蛋白的表达[J].郑州大学学报(医学版),2006,41(1):34-36.

[6] 王瑾,张振中,周天洋,等.纳米载体介导下的人端粒酶逆转录酶反义寡核苷酸对食管癌 H1975 细胞的增殖抑制作用及端粒酶表达的影响[J].中华肿瘤杂志,2008,30(8):566-572.

[7] 陈陵,余松涛,梁光萍,等.端粒酶端粒酶促进肿瘤细胞侵袭与转移及其机制研究[J].实用临床医药杂志,2010,14(5):13-20.

[8] 李瑞芳,王庆端.冬凌草甲素对 H562 细胞端粒酶活性调控及细胞周期的影响[J].药学学报,2004,39(11):865-868.

(收稿日期:2010-10-08;修回日期:2011-02-13)