

川芎嗪对小细胞肺癌治疗作用的实验研究

● 刘志良*

摘要 目的:研究中药川芎嗪(TMP)对实体肿瘤的疗效及其可能的作用机理。方法:本研究运用小细胞肺癌小鼠模型,观察TMP对小鼠小细胞肺癌的疗效、免疫功能、生存质量及不良反应的影响。结果:TMP治疗小鼠小细胞肺癌能抑制肿瘤的生长,稳定病灶,提高荷瘤小鼠的生存质量,改善免疫功能。结论:TMP对小鼠小细胞肺癌有明显疗效,其作用机理与其本身对小细胞肺癌实体瘤有抑制作用和提高荷瘤小鼠免疫功能有关。

关键词 川芎嗪 小细胞肺癌 肺 肿瘤

四甲基吡嗪(tetramethylpyrazine, TMP),是中药川芎中的一种生物碱单体,现已能人工合成,临床用于治疗心血管疾病^[1]。TMP能抑制小鼠小细胞肺癌的生长与转移^[2],能抑制人肺癌A549细胞增殖^[3]。本实验运用小细胞肺癌小鼠模型,观察TMP对小细胞肺癌的治疗作用,探讨TMP的抗肿瘤作用机制。

1 材料与方法

1.1 药品 盐酸川芎嗪注射液(TMP),北京市第四制药厂生产,规格:4mg/2ml/支;顺铂(DDP),豪森药业股份有限公司生产。

1.2 动物分组与模型制作 取18~20g的C₅₇BL小鼠(中国医科大学实验动物中心提供)50只,雌雄各半随机分为5组:荷瘤对照组、荷瘤TMP治疗组、荷瘤化疗组、荷瘤TMP与化疗药联合治疗组及正常对照组,每组10只。除正常对照组外,其他各组小鼠右臂部皮下接种小细胞肺癌细胞 2×10^6 个(小细胞肺癌瘤株由中国科学院细胞库提供)。

1.3 实验方法 小鼠接种小细胞肺癌细胞后第2天开始给药。荷瘤TMP治疗组:每天1次腹腔注射TMP $200\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$;荷瘤化疗组:每天1次腹腔注射CTX0.2mg;荷瘤TMP与化疗药联合治疗组:每天1次

同时注射TMP $100\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和CTX0.2mg;荷瘤对照组和正常对照组:每次腹腔注射生理盐水(NS)0.4ml,每天2次。疗程均为14d。第15天观察小鼠体重变化,经眼球采血后测定各项免疫功能指标,取出各组荷瘤小鼠瘤体,称重后计算肿瘤生长抑制率。肿瘤生长抑制率=(对照组平均瘤重-治疗组平均瘤重)/对照组平均瘤重 $\times 100\%$ 。

1.4 免疫功能检测方法 采用碱性磷酸酶-抗碱性磷酸酶法(APAAP法)检测外周血T淋巴细胞亚群、NK细胞活性,试剂由中国军事科学院研究所提供。每组于治疗前、后检测各指标。

1.5 统计学方法 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,各组间率的比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 TMP对肿瘤重量及生长抑制率的影响 TMP治疗组、化疗组及TMP与化疗药联合治疗组肿瘤重量均低于对照组,而抑制率均高于对照组($P < 0.01$);TMP治疗组与化疗组的瘤重和抑制率相近($P > 0.05$);TMP与化疗药联合治疗组的瘤重明显低于TMP治疗组和化疗组,而抑制率明显高于TMP治疗组和化疗组($P < 0.01$),提示TMP不仅对C₅₇BL小鼠小细胞肺癌实体瘤有抑制作用,而且与化疗药物有协同效果(表1)。

* 作者简介 刘志良,男,辽宁中医药大学博士研究生。

• 作者单位 辽宁省辽宁医学院附属第一医院(121001)

表 1 四甲基吡嗪(TMP)对肿瘤重量及生长抑制率的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

分组	瘤重/g	抑制率/%
对照组	2.58 ± 0.31	—
CTX 化疗组	1.65 ± 0.28 ^{cd}	38.8 ^{cd}
TMP 治疗组	1.57 ± 0.35 ^{cd}	37.4 ^{cd}
CTX + TMP 联合治疗组	1.12 ± 0.21 ^e	56.3 ^e

注:与对照组比较,c $P < 0.01$;与 CTX + TMP 联合治疗组比较,f $P < 0.01$ 。

2.2 TMP 对 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞活性变化的影

表 2 治疗前后 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞活性检测结果比较($\bar{x} \pm s, n = 10, \%$)

组别		CD ₃	CD ₄	CD ₈	CD ₄ /CD ₈	NK 细胞活性
正常对照组		82 ± 4	62 ± 4	23 ± 3	2.5 ± 0.4	50 ± 3
小细胞肺癌对照组		67 ± 3	43 ± 6 ^e	27 ± 3 ^e	1.5 ± 0.3 ^e	36 ± 5 ^e
CTX 化疗组	治疗前	67 ± 4 ^e	43 ± 7 ^e	28 ± 5 ^e	1.6 ± 0.4 ^e	36 ± 5 ^e
	治疗后	67 ± 4	43 ± 7	29 ± 4	1.6 ± 0.4	35 ± 5
	差值	-0.1 ± 0.5	-0.2 ± 0.5	0.3 ± 1.6	-0.03 ± 0.1	-1 ± 5
TMP 治疗组	治疗前	68 ± 3 ^e	43 ± 7 ^e	29 ± 6 ^e	1.6 ± 0.5 ^e	36 ± 5 ^e
	治疗后	76 ± 4	52 ± 4	26 ± 5	2.1 ± 0.2	43 ± 8
	差值	7.1 ± 5 ^f	9.1 ± 1.5 ^f	-2.5 ± 6 ^e	0.6 ± 0.3 ^f	7.0 ± 2.6 ^f
CTX + TMP 组	治疗前	68 ± 4 ^e	41 ± 6 ^e	29 ± 4 ^e	1.5 ± 0.4 ^e	36 ± 7 ^e
	治疗后	75 ± 5	49 ± 5	27 ± 3	1.9 ± 0.5	42 ± 6
	差值	7.0 ± 2.4 ^f	8.5 ± 1.6 ^f	-2.1 ± 1.7 ^e	0.5 ± 0.3 ^f	6.7 ± 2.9 ^f

注:与正常对照组比 e $P < 0.01$;与 CTX 化疗组差值比较 e $P < 0.05$,f $P < 0.01$ 。

2.3 TMP 对体重变化的影响 荷瘤 TMP 治疗组、荷瘤 TMP 与化疗药联合治疗组体重增加分别为 2.89 ± 0.30、2.81 ± 0.25g ($P > 0.05$),高于荷瘤对照组的 1.30 ± 0.21g ($P < 0.01$),而荷瘤化疗组体重减少为 1.02 ± 0.22g,较对照组明显减轻 ($P < 0.01$)。提示 TMP 治疗可使荷瘤小鼠体重明显增加,改善荷瘤小鼠的生存质量,而环磷酰胺化疗可使荷瘤小鼠体重有所下降,影响小鼠的生存质量(图 1)。

2.4 不良反应 骨髓抑制(白细胞减少)、肝、肾功能损害,荷瘤化疗组较荷瘤 TMP 治疗组、荷瘤 TMP 与化疗药联合治疗组明显($P < 0.05$),但均无致命性反应。提示 TMP 不仅无化疗药物的不良反应,而且还能减轻化疗引起的不良反应。

3 讨论

肺癌是目前发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之

响 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞活性变化检测结果表明小细胞肺癌小鼠与正常对照组比较 CD3、CD4、CD4/CD8、NK 细胞活性均降低,CD8 均升高 ($P < 0.01$)。TMP 治疗组、化疗组及 TMP 与化疗药联合治疗组治疗前比较各指标相近 ($P > 0.05$)。TMP 治疗组和 TMP 与化疗药联合治疗组治疗后 CD3、CD4、CD4/CD8、NK 细胞活性较治疗前明显升高 ($P < 0.01$),提示 TMP 能减轻化疗引起的不良反应。治疗后 CD8 较治疗前降低 ($P < 0.05$)。单纯化疗组各项指标治疗前后相近 ($P > 0.05$,表 2)。

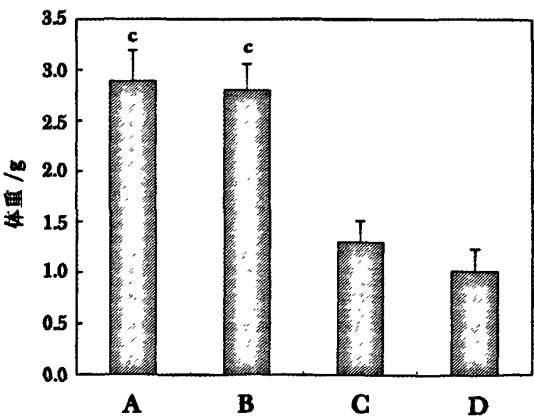


图 1 TMP 对荷瘤小鼠体重的影响

A:TMP 治疗组;B:TMP + CTX 联合治疗组;C:正常对照组;D:CTX 化疗组;与正常对照组比较 c $P < 0.01$ 。

一,对放疗、化疗及免疫治疗的敏感性均较差。因此

寻找安全、有效的药物依然是肿瘤治疗工作的重要课题。采用抗肿瘤中药治疗恶性肿瘤是具有中国特色的肿瘤治疗方式。经过近 10 年的研究和开发,目前已有多种中药制剂获准用于肿瘤的常规治疗。

谢佐福等发现 TMP 能轻度抑制敏感性白血病 K562 细胞的 DNA 合成^[4]。张振玉等实验显示 TMP 对人胃癌低分化腺癌(MKN45)有一定的杀伤作用^[5]。刘宝瑞等观察到 TMP 有抑制肿瘤细胞增殖作用,其抑制 A549 细胞增殖的机制与其诱导细胞凋亡有关,还与化疗药物有协同效果^[3]。在我们的研究中观察到,TMP 与化疗药联合治疗组的抑瘤率明显高于 TMP 治疗组和化疗组,提示 TMP 有一定的抗癌作用和增强化疗效果的作用;除此之外,TMP 进入机体后,能刺激机体的免疫系统,增强机体的细胞免疫功能,表现为 TMP 治疗组和 TMP 与化疗药联合治疗组治疗后 CD₃、CD₄、CD₄/CD₈,NK 细胞活性较治疗前明显升高,从而达到治疗肺癌免疫功能低下的目的。

本研究结果显示荷瘤 TMP 治疗组、荷瘤 TMP 与化疗药联合治疗组明显好于荷瘤对照组,说明了

TMP 的使用有利于提高生存质量。荷瘤 TMP 治疗组、荷瘤 TMP 与化疗药联合治疗组的不良反应轻,特别表现在白细胞毒性方面,表明了 TMP 在减轻化疗引起的白细胞下降方面有一定的作用。

初步研究发现 TMP 对小细胞肺癌实体瘤有明显疗效,其作用机理可能与其本身有抗癌作用和增强机体的免疫功能有关,具体作用机制有待进一步探讨。

参考文献

- [1]王良兴,陈少贤,徐正介.川芎嗪对慢性低 O₂ 和 CO₂ 大鼠肺动脉结构型和诱导型一氧化氮合酶及其基因表达的影响[J].中国药理学通报,2000,16:63-66.
- [2]徐晓玉,严鹏科,陈刚,等.川芎嗪对小鼠肺癌血管生长和 VEGF 表达的抑制[J].中国药理学通报,2004,20:151-4.
- [3]刘宝瑞,徐修礼,刘文超.4 种中药制剂对人肺癌 A549 细胞增殖的影响[J].中国药理学通报,2002,18:94-6.
- [4]谢佐福,沈世仁.川芎嗪和羟基脲对阿霉素 K562 细胞株 DNA 合成的影响[J].中华医学杂志,1997,73:559-60.
- [5]张振玉,王崇文,祝金泉.川芎嗪及联用化疗药物对胃癌细胞杀伤作用的研究[J].中国现代医学杂志,1999,1:68-9.

(上接第 63 页)

- [18]张懿先.治疗糖尿病视网膜病变 48 例临床观察[J].湖南中医药导报,2003,9(9):30.
- [19]黎小妮.黎家玉老师治疗糖尿病视网膜病变经验摘要[J].新中医,2002,34(12):13-14.
- [20]高旋.糖尿病视网膜病变的中医治疗[J].中医药信息,2001,18(3):43.
- [21]王伟.辨证治疗糖尿病性眼底出血[J].四川中医,2001,19(4):72.
- [22]倪青.著名中医学家林兰教授学术经验之十一病位侧重肝脾肾治宜祛瘀重养阴——治疗糖尿病视网膜病变的经验[J].辽宁中医杂志,2001,28(5):259-261.
- [23]刘文华,廖品正.糖尿病性视网膜病变的病因及分型论治探讨[J].国医论坛,2001,16(3):15-16.
- [24]吴丹巍,殷长青,郑军等.辨证分型为主治疗糖尿病性视网膜病变临床观察[J].上海中医药杂志,2000,34(6):42-43.
- [25]屈进学,宋艳敏.中西医结合治疗糖尿病性视网膜病变的体会[J].陕西中医学院学报,2000,23(5):33.
- [26]凌彼达.中西医结合治疗糖尿病眼底出血[J].北京中医,1999,3:17.

- [27]吉敏.中西医结合治疗糖尿病视网膜病变 27 例[J].云南中医中药杂志,1999,20(5):17.
- [28]金宝良.糖尿病继发视网膜病变的分型辨治及体会[J].河北中医,1997,19(2):22.
- [29]李清文,秦杏蕊,郭清菲.辨证治疗糖尿病性视网膜病变 18 例报告[J].河北中医药学报,1997,12(3):12.
- [30]李荣珍,李伟清.中药治疗糖尿病视网膜病变临床观察[J].中国中医眼科杂志,1996,6(2):116.
- [31]尹翠梅,王德修,苏秀海等.糖尿病性视网膜病变的辨证论治[J].中西医结合眼科杂志,1996,14(1):45-46.
- [32]谢学军,王明芳.糖尿病视网膜病变的病机探讨[J].中国中医眼科杂志,1995,5(2):86-88.
- [33]刘静.中药治疗糖尿病性视网膜病变的临床观察[J].中医杂志,1994,35(1):38.
- [34]黄培光.中西医结合治疗糖尿病性视网膜病变 50 例[J].中国中医眼科杂志,1993,3(1):26.
- [35]林兰.糖尿病的中西医结合论治[M].北京:北京科学技术出版社,1992:300-304.