

扶正消瘤方对脑胶质瘤原位移植模型大鼠的作用及机制研究

陈素红¹, 张丽丹², 金泽武¹, 苏洁², 李波^{1,2}, 刘霞¹, 南中兴³, 吕圭源^{2*}

1. 温州医科大学, 浙江 温州 325035

2. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053

3. 浙江东日药业有限公司, 浙江 温州 325113

摘要: **目的** 观察扶正消瘤方抗脑胶质瘤的药效及其可能作用机制。**方法** 采用 Wistar 大鼠脑右侧尾状核原位接种 C6 脑胶质瘤细胞建立大鼠脑胶质瘤原位移植模型, 给药组 ig 给予扶正消瘤方, 连续 14 d。末次给药后取血, 测定全血黏度及血浆黏度, 检测血清免疫球蛋白 (IgG、IgA、IgM)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-2 (IL-2)、 γ 干扰素 (IFN- γ) 水平; 取血后处死大鼠, 取脑, 称质量, 计算脑指数; 测定肿瘤长、短径, 计算肿瘤体积及抑瘤率; 测定肿瘤组织中血管内皮生长因子 (VEGF)、前列腺素 E₂ (PGE₂)、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 水平。**结果** 扶正消瘤方 (1.2、2.4、3.6 g/kg) 均对脑胶质瘤大鼠肿瘤体积有抑制作用; 能不同程度降低肿瘤组织中 IGF-1、PGE₂、VEGF 及血清 IgG 水平, 升高血清 IgA、IgM、TNF- α 、IL-2、IFN- γ 水平; 降低低切变率下的全血黏度 ($P < 0.05, 0.01$)。**结论** 扶正消瘤方对 C6 脑胶质瘤具有明显的抑制作用, 其作用机制可能为抑制肿瘤血管新生、抑制肿瘤细胞增殖、增强机体免疫功能和降低血液黏度。

关键词: 扶正消瘤方; 脑胶质瘤; 免疫功能; 血管内皮生长因子; 胰岛素样生长因子-1; 血液黏度

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)13-1944-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.13.015

Effects and action mechanism of Fuzheng Xiaoliu Decoction on cerebral glioma orthotopic transplantation model in rats

CHEN Su-hong¹, ZHANG Li-dan², JIN Ze-wu¹, SU Jie², LI Bo^{1,2}, LIU Xia¹, NAN Zhong-xing³, LV Gui-yuan²

1. Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, China

2. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

3. Zhejiang East-sun Pharmaceutical Limited Company, Wenzhou 325113, China

Abstract: Objective To observe the inhibitory effect of Fuzheng Xiaoliu Decoction (FXD) on cerebral glioma. **Methods** Rat glioma orthotopic transplantation model was established by inoculating C6 glioma cells to brain right caudate nucleus in situ of Wistar rats, and the rats in treatment group were ig administered with FXD for consecutive 14 d. After the last administration, blood was taken to measure whole blood viscosity and plasma viscosity, serum immunoglobulin (IgG, IgA, and IgM), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-2 (IL-2), and interferon- γ (IFN- γ) levels; All rats were sacrificed after last administration to collect whole blood; The brain was taken and weighed, brain index was calculated, tumor length and short diameters were measured, and tumor volume and inhibitory rate were calculated; The tumor tissue was taken, vascular endothelial growth factor (VEGF) and prostaglandin E₂ (PGE₂), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels were determined. **Results** All three doses (1.2, 2.4, and 3.6 g/kg) of FXD could inhibit rat glioma tumor volume. It could reduce the contents of IGF-1, PGE₂, VEGF in tumor tissue and serum IgG, elevated the level of serum IgA, IgM, TNF- α , IL-2, and IFN- γ to varying degrees. FXD (3.6 g/kg) can reduce whole blood viscosity at low shear ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** FXD has significant antitumor effect on C6 glioma, and the mechanism of antitumor effect may be the inhibition of tumor angiogenesis and tumor cell proliferation, enhancing immune response, and reducing blood viscosity.

Key words: Fuzheng Xiaoliu Decoction; cerebral glioma; immunity function; vascular endothelial growth factor; insulin-like growth factor-1; blood viscosity

收稿日期: 2014-11-15

基金项目: 浙江省重大科技专项 (优先主题) 社会发展项目 (2008C13038-2); 浙江省卫生高层次创新人才培养工程项目 (浙卫发 [2010]190 号)

作者简介: 陈素红, 女, 研究员, 博士生导师。Tel/Fax: (0571)86613601 E-mail: chensuhong@aliyun.com

*通信作者 吕圭源, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药药理与中药新产品开发。

脑胶质瘤是一种最常见的颅内肿瘤,约占脑肿瘤50%以上。在全身肿瘤中恶性脑胶质瘤5年死亡率仅次于胰腺癌和肺癌,位居第3位,1年生存率为30%,5年生存期不足5%^[1]。传统治疗手段包括外科手术治疗、化学药物治疗、放射治疗、免疫治疗及分子靶向治疗等^[2],但脑胶质瘤处于脑内,由于存在血脑屏障,又呈浸润性无限制增生,血管丰富等因素,致使治疗效果不理想。近年来,大量研究资料表明^[3-4],中药有抗脑胶质瘤作用,并具有多途径、多靶点、多功效的优点,在治疗肿瘤及防止术后复发、增强疗效、减少化疗毒副作用、提高生活质量等方面显示了良好的效果。

中医认为肿瘤根本原因是阴阳气血亏损,正气虚衰,导致无力抵御外邪,易受六淫邪毒的入侵,《医宗必读》:“积之成也,正气不足而后邪气踞之”,致使脏腑功能失调,产生气滞、血瘀、痰凝、毒聚等一系列病理因素,内外致病因素结合,最终形成肿瘤。根据恶性肿瘤病因病机,在辨证论治基础上,施以扶正固本、软坚散结等方法。扶正消瘤方是由人参、黄芪、夏枯草等11味中药组成的临床经验方,具有扶正祛邪、散结消瘤之功效。本实验在前期研究基础上,进一步探讨扶正消瘤方对C6脑胶质瘤模型大鼠的抗肿瘤作用,并探讨其可能作用机制。

1 材料

1.1 药物

扶正消瘤方提取物由人参、黄芪、夏枯草、莪术、半枝莲等11味中药提取而成,由浙江东日药业有限公司提供,其中含人参皂苷Rg₁ 0.760 mg/g、黄芪甲苷0.988 mg/g,临用前用蒸馏水分别配制成生药质量浓度为0.12、0.24、0.36 g/mL的溶液。司莫司汀胶囊,浙江瑞新药业股份有限公司,批号20100112,临用前用蒸馏水配制成2.33 mg/mL的溶液。

1.2 瘤株

C6大鼠胶质瘤细胞株,由浙江中医药大学生命科学学院提供。

1.3 动物

雄性SPF级Wistar大鼠,体质量(150±20)g,上海市西普尔-必凯实验动物有限公司提供,许可证号SCXK(沪)2008-0016。

1.4 试剂

大鼠血管内皮生长因子(VEGF)、前列腺素E₂(PGE₂)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)试剂盒,美国R&D;大鼠免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)试

剂盒,北京瑞格科技发展有限公司;肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-2(IL-2)、 γ 干扰素(IFN- γ)试剂盒,美国R&D;考马斯亮蓝试剂盒,南京建成生物工程研究所;CH5DZTM骨蜡,美国强生公司。

1.5 主要仪器

AR2130型分析天平,奥豪斯公司;Power Ware 340型酶标仪,美国Bio-TeR公司;Olympus IX-70倒置显微镜,日本Olympus公司;DxC 800全自动生化分析仪,美国Beckmancoulter公司;LBY-N6B自动血液流变学测定仪,北京普利生有限责任公司。

2 方法

2.1 脑胶质瘤原位移植大鼠模型制备^[5]

Wistar大鼠按45 mg/kg ip 3%戊巴比妥钠溶液麻醉,术区剃毛,碘酒消毒、酒精脱碘各3遍,术中注意保温。用脑立体定位仪固定大鼠头部,鼠颅依靠两耳棒及切牙钩3点固定。靶点定位:大鼠头部正中纵向切口,分开皮肤,以刀片刮去颅盖骨膜,暴露颅骨。以大鼠颅顶的前凶点为定点,当微量注射器的针尖对准该点时,读取立体定位仪三维坐标上标尺数值(记为“0”点坐标)。大鼠右侧大脑尾状核,坐标为前凶中点前1.0 mm,正中矢状线右侧旁开3.0 mm处,用笔作一标记。用颅钻在靶点钻孔1枚,直径1.0 mm。将注射器及其针头移至骨孔,核对骨孔的准确度,修正骨孔。细胞注射:取对数生长期C6胶质瘤细胞,制备细胞悬液,计数,调整细胞浓度为 5×10^6 /mL。用微量注射器吸取10 μ L细胞悬液,垂直刺入硬脑膜6 mm,退针1 mm(距硬脑膜下5.0 mm),微量注射泵将细胞悬液以1 μ L/min的速度注入靶区,注射时间为10 min,留针5 min,使细胞充分沉积,避免返流。将针缓慢拔出,用骨蜡封闭骨孔,生理盐水冲洗,缝合皮肤后消毒,待大鼠苏醒后单笼饲养。假手术组以PBS代替细胞悬液进行同样操作。术后ip青霉素3 d预防感染。

2.2 动物分组

50只Wistar大鼠按“2.1”项手术造模后,按体质量随机分为5组,分别为模型组、扶正消瘤方(1.2、2.4、3.6 g/kg)组、司莫司汀胶囊(23.3 mg/kg)组,每组10只。另取正常大鼠6只作为对照组,假手术组大鼠8只。

2.3 给药方法

扶正消瘤方各剂量组每天ig给药1次,连续14 d;司莫司汀胶囊组每周ig给药1次,共给药2次;给药体积均为10 mL/kg。假手术组、模型组和

对照组每天 ig 给予等体积蒸馏水。

2.4 指标测定

(1) 末次给药后 1 h, 大鼠下腔静脉取血, 全自动生化分析仪测定血清 IgG、IgA、IgM; ELISA 法测定血清 TNF- α 、IL-2、IFN- γ 水平。(2) 取血加肝素抗凝后, 血液流变学测定仪测定低、中、高切变率下全血黏度及血浆黏度。(3) 处死大鼠, 取脑, 称质量, -20 °C 冷冻 10 min, 沿注射针孔冠状切开, 游标卡尺测定肿瘤长径 (a)、短径 (b), 称瘤体质量, 按公式计算脑指数、肿瘤体积及抑瘤率。(4) 取肿瘤制成 10% 组织匀浆, 采用酶联免疫法检测肿瘤组织中 VEGF、PGE₂、IGF-1 水平。

脑指数 = 脑质量 / 体质量

肿瘤体积 = $a \times b^2 / 2$

抑瘤率 = $1 - \text{给药组平均瘤质量} / \text{模型组平均瘤质量}$

2.5 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件包进行统计, 计量资料数据

结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 对脑胶质瘤原位移植大鼠肿瘤及相关指标的影响

3.1.1 各组大鼠肿瘤体积、抑瘤率及脑指数比较与对照组、假手术组相比, 模型组大鼠脑指数明显升高 ($P < 0.01$)。与模型组相比, 扶正消瘤方低、中、高剂量组大鼠肿瘤体积明显减少 ($P < 0.01$), 抑瘤率分别为 43.10%、53.13%、54.66%。扶正消瘤方高剂量组大鼠脑指数较模型组明显降低 ($P < 0.05$)。结果见表 1。

3.1.2 各组大鼠肿瘤组织 IGF-1、PGE₂、VEGF 水平比较 与对照组、假手术组相比, 模型组大鼠肿瘤组织中 IGF-1、PGE₂、VEGF 水平均明显升高 ($P < 0.05$ 、 0.01)。与模型组相比, 扶正消瘤方 3 个剂量组大鼠肿瘤组织中 IGF-1、PGE₂ 及 VEGF 水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)。结果见表 2。

表 1 扶正消瘤方对脑胶质瘤原位移植大鼠脑指数、肿瘤体积的影响及其抑瘤率 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of FXD on brain index and tumor volume of glioma orthotopic transplantation model rats and its tumor inhibitory rate ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	动物/只	脑指数/%	肿瘤体积/mm ³	抑瘤率/%
对照	—	6	0.683 ± 0.080	—	—
假手术	—	8	0.665 ± 0.053	—	—
模型	—	10	0.842 ± 0.100 ^{▲▲△△}	44.29 ± 15.09	—
扶正消瘤方	1.2	10	0.782 ± 0.036	25.20 ± 7.83 ^{**}	43.10
	2.4	10	0.809 ± 0.079	20.76 ± 7.23 ^{**}	53.13
	3.6	10	0.731 ± 0.070 [*]	20.08 ± 7.67 ^{**}	54.66
司莫司汀胶囊	0.023 3	10	0.770 ± 0.067	16.07 ± 8.40 ^{**}	63.72

与对照组比较: ^{▲▲} $P < 0.01$; 与假手术组比较: ^{△△} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$

^{▲▲} $P < 0.01$ vs control group; ^{△△} $P < 0.01$ vs Sham group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group

表 2 扶正消瘤方对脑胶质瘤原位移植大鼠肿瘤组织 IGF-1、PGE₂、VEGF 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of FXD on levels of IGF-1, PGE₂, and VEGF in tumor tissue of glioma orthotopic transplantation model rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	动物/只	IGF-1/(ng·g ⁻¹)	PGE ₂ /(ng·g ⁻¹)	VEGF/(ng·g ⁻¹)
对照	—	6	8.95 ± 1.82	1 124.49 ± 283.07	1 144.78 ± 321.67
假手术	—	8	7.95 ± 2.70	1 134.04 ± 123.67	1 143.88 ± 168.61
模型	—	10	11.18 ± 2.60 ^{▲▲△△}	2 232.77 ± 347.90 ^{▲▲△△}	1 836.12 ± 282.29 ^{▲▲△△}
扶正消瘤方	1.2	10	8.26 ± 2.04 ^{**}	1 357.16 ± 379.84 ^{**}	1 171.39 ± 343.04 ^{**}
	2.4	10	7.96 ± 0.97 ^{**}	1 366.77 ± 345.40 ^{**}	1 184.44 ± 287.58 ^{**}
	3.6	10	8.83 ± 3.04 [*]	1 129.72 ± 240.74 ^{**}	1 156.45 ± 346.88 ^{**}
司莫司汀胶囊	0.023 3	10	9.43 ± 3.05	2 056.23 ± 597.83	1 201.08 ± 285.31 ^{**}

与对照组比较: [▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$; 与假手术组比较: ^{△△} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$

[▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$ vs control group; ^{△△} $P < 0.01$ vs Sham group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group

3.2 对脑胶质瘤原位移植大鼠免疫指标的影响

3.2.1 各组大鼠血清 IgG、IgA、IgM 水平比较 与对照组相比,模型组大鼠血清总 Ig 及 IgG 水平显著升高,血清 IgA 水平降低 ($P < 0.05, 0.01$);与假手术组相比,模型组大鼠血清总 Ig 及 IgG 水平显著升高,血清 IgM 水平降低 ($P < 0.05, 0.01$)。与模型组相比,扶正消瘤方 3 个剂量组均能下调大鼠血清 IgG 水平,升高 IgM 水平 ($P < 0.05$);扶正消瘤方中、高剂量组均能下调总 Ig 水平 ($P < 0.01$);扶正消瘤方高剂量

组能升高大鼠血清 IgA 水平 ($P < 0.05$)。结果见表 3。

3.2.2 各组大鼠血清 TNF- α 、IL-2、IFN- γ 水平比较 与对照组相比,模型组大鼠血清 TNF- α 、IFN- γ 水平明显降低 ($P < 0.05, 0.01$);与假手术组相比,模型组大鼠血清 TNF- α 、IFN- γ 、IL-2 水平明显降低 ($P < 0.05, 0.01$)。与模型组相比,扶正消瘤方 3 个剂量组均能明显升高大鼠血清 TNF- α 、IL-2 水平 ($P < 0.05, 0.01$),扶正消瘤方低、中剂量能明显升高大鼠血清 IFN- γ 水平 ($P < 0.05$)。结果见表 4。

表 3 扶正消瘤方对脑胶质瘤原位移植大鼠血清 Ig 总量及 IgG、IgA、IgM 比例的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effect of FXD on total Ig and proportion of IgG, IgA, and IgM in serum of glioma orthotopic transplantation model rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	动物/只	总 Ig/(g·L ⁻¹)	IgG/%	IgA/%	IgM/%
对照	—	6	3.667±0.442	88.03±2.28	5.30±0.78	6.67±1.57
假手术	—	8	3.493±0.643	87.84±1.48	4.80±1.41	7.36±0.33
模型	—	10	4.321±0.367 ^{▲▲}	90.97±0.89 ^{▲▲}	3.30±0.36 ^{▲▲}	5.72±0.82 ^{▲▲}
扶正消瘤方	1.2	10	3.600±0.967	88.50±2.93 [*]	3.95±1.42	7.55±1.66 [*]
	2.4	10	2.949±0.779 ^{**}	87.53±3.17 [*]	4.34±1.31	8.08±1.89 [*]
	3.6	10	3.468±0.634 ^{**}	88.68±2.34 [*]	4.15±0.95 [*]	7.17±1.43 [*]
司莫司汀胶囊	0.023 3	10	3.825±0.491 [*]	87.53±2.48 ^{**}	5.57±1.39 ^{**}	6.91±1.44

与对照组比较: [▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$; 与假手术组比较: [△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$
[▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$ vs control group; [△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$ vs Sham group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group

表 4 扶正消瘤方对脑胶质瘤原位移植大鼠血清 TNF- α 、IL-2、IFN- γ 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Effect of FXD on levels of TNF- α , IL-2, and IFN- γ in serum of glioma orthotopic transplantation model rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	动物/只	TNF- α /(g·L ⁻¹)	IL-2/(g·L ⁻¹)	IFN- γ /(g·L ⁻¹)
对照	—	6	210.5±35.8	385.4±35.6	277.3±23.1
假手术	—	8	213.5±9.2	407.5±37.8	277.0±32.2
模型	—	10	159.5±14.3 ^{▲▲}	369.3±19.7 [△]	216.6±45.0 ^{▲▲}
扶正消瘤方	1.2	10	194.7±25.5 ^{**}	438.5±30.2 ^{**}	264.7±36.5 [*]
	2.4	10	173.6±9.9 [*]	426.6±41.8 ^{**}	267.2±34.4 [*]
	3.6	10	182.5±7.0 ^{**}	400.0±34.3 [*]	230.9±38.1
司莫司汀胶囊	0.023 3	10	165.4±13.8	402.2±29.5 [*]	282.2±34.1 ^{**}

与对照组比较: [▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$; 与假手术组比较: [△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$
[▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$ vs control group; [△] $P < 0.05$ ^{△△} $P < 0.01$ vs Sham group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group

3.3 对脑胶质瘤原位移植大鼠全血黏度与血浆黏度的影响

与假手术组相比,模型组低切下全血黏度明显升高 ($P < 0.05$)。与模型组相比,扶正消瘤方高剂量组低切下全血黏度明显降低 ($P < 0.05$)。结果见表 5。

4 讨论

脑胶质瘤是常见的神经系统原发性肿瘤,多呈

恶性,具有高发病、低治愈、易局部播散和复发、高死亡率等特点。目前脑胶质瘤的临床治疗仍以手术为主,结合放疗、化疗、免疫及分子靶向等综合方式。但胶质瘤浸润性生长,手术不易全切,治疗效果差^[6];由于胶质瘤细胞对放射治疗的敏感性存在差异,且仅杀灭放射敏感细胞,残存细胞仍可以复发,不能根治;由于血脑屏障阻碍大部分药物进入脑内,或是进入脑内浓度太低,使效果受限^[7],

表 5 扶正消瘤方对脑胶质瘤原位移植大鼠全血黏度和血浆黏度的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Effect of FXD on blood viscosity of glioma orthotopic transplantation model rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	动物/只	全血黏度/(mPa·s)			血浆黏度/(mPa·s)
			低切 (10 s ⁻¹)	中切 (50 s ⁻¹)	高切 (150 s ⁻¹)	
对照	—	6	12.84±3.23	7.72±2.10	5.51±1.87	1.32±0.20
假手术	—	8	11.96±3.63	6.96±2.03	4.83±1.87	1.43±0.25
模型	—	10	16.37±5.11 [△]	8.72±2.79	6.26±1.76	1.42±0.19
扶正消瘤方	1.2	10	13.82±4.11	7.82±1.79	5.72±1.09	1.35±0.18
	2.4	10	13.99±2.08	8.05±0.91	6.02±0.54	1.35±0.24
	3.6	10	11.96±3.75*	7.08±1.77	5.37±1.26	1.35±0.17
司莫司汀胶囊	0.023 3	10	12.72±3.35*	7.10±1.58	5.27±0.87	1.30±0.15

与假手术组比较: [△]P<0.05; 与模型组比较: *P<0.05

[△]P<0.05 vs Sham group; *P<0.05 vs model group

或是肿瘤细胞产生耐药性^[8-9]; 免疫治疗主要以 DC 疫苗为代表, 其机制不明, 且对自身免疫有破坏, 使患者免疫失衡; 分子靶向治疗以贝伐单抗^[10]为代表, 能与 VEGF 特异性结合, 减少肿瘤新生血管的形成, 使肿瘤生长受限, 但目前尚缺乏有力的临床数据证实其可以显著缓解病情或者明显延长患者生存期。

传统中医药在抗恶性肿瘤方面有一定疗效^[11], 且副作用小, 显示了独特优势。扶正消瘤方由临床抗癌经验方经现代工艺精制而成, 含有人参、黄芪、莪术、夏枯草等 11 味中药, 方中人参、黄芪补气固表为君药; 莪术破血消癥、活血化瘀, 夏枯草解毒散结, 共为臣药, 诸药合用奏“扶正固本、散结消瘤”之功效, 本实验对其治疗脑胶质瘤作用及可能机制进行探讨。

现代研究显示, VEGF 是调控肿瘤血管生成众多因子中最重要生长因子。可以选择性地结合血管内皮细胞上的跨膜血管内皮生长因子受体 (VEGFR), 增强血管内皮细胞有丝分裂, 诱导其增殖、生长、迁移, 增加血管通透性, 从而促进新生血管形成, Lassoued 等^[12]证明抑制血管的作用与降低肿瘤组织内 VEGF 的表达有关。IGF-1 是一类多功能细胞增殖调控因子, Gallagher 等^[13]发现在人体许多肿瘤组织中过量表达, 与肿瘤的发生发展密切相关, 并具有抗细胞凋亡作用。PGE₂ 对人体 T 细胞亚群、NK 细胞活性、LAK 细胞活性、肿瘤坏死因子、IL-2 等均有免疫抑制作用^[14], 降低机体对肿瘤的免疫作用。肿瘤的发生、发展及预后与带瘤机体的免疫状态密切相关, 正常状态体内淋巴细胞亚群处于一个相对稳定的平衡状态, 维持机体正常免

疫功能, 而带瘤机体的免疫状态紊乱^[15]。血液黏度是反映血液流变性和黏滞性的重要指标, 全血黏度增高为癌瘤向组织侵袭提供了有利条件^[16]。

本实验药效结果显示, 扶正消瘤方对肿瘤体积有明显的抑制作用, 体现出抗脑胶质瘤作用。其抗肿瘤的可能机制为扶正消瘤方能降低肿瘤组织 VEGF、IGF-1、PGE₂ 水平, 具有抑制肿瘤血管新生、肿瘤细胞增殖作用, 进而遏制肿瘤生长, 表现出“散结消瘤”的功效; 扶正消瘤方能升高体内 IgM、IgA 比例, 降低 IgG 水平, 升高血清 TNF-α、IL-2、IFN-γ 水平, 能够调节带瘤机体免疫失衡状态, 表现出“扶正固本”的功效; 同时扶正消瘤方能降低全血黏度, 还表现出“活血化瘀”的功效。

综上所述, 本实验不仅观察了扶正消瘤方的抗肿瘤药效, 还探讨了其可能的抑瘤机制, 从药效和机制方面为扶正消瘤方临床应用提供强有力的理论依据。

参考文献

[1] Deorah S, Lynch C F, Sibenaller Z A. Trends in brain cancer incidence and survival in the United States: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1973 to 2001 [J]. *Neurosurgery Focus*, 2006, 20(4): E1.
 [2] 杭春华. 脑胶质瘤的治疗进展 [J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2011, 16(9): 429-432.
 [3] 崔玉琼, 杨海城. 中药活性成分抗脑胶质瘤作用机制研究进展 [J]. *中医药信息*, 2013, 30(3): 140-144.
 [4] 费洪荣, 王桂玲, 赵莹, 等. 告达庭下调 β-catenin/survivin 抑制神经胶质瘤 C6 细胞迁移实验研究 [J]. *中草药*, 2014, 45(10): 1439-1443.
 [5] 张荣, 段美美. C6 大鼠脑胶质瘤动物模型建立及病理观察 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2013, 8(1): 73-75.

- [6] 王 林, 傅先明. 脑胶质瘤的外科治疗进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2011, 38(3): 241-245.
- [7] 王 刚, 杨光义, 周章明, 等. 脑肿瘤靶向治疗药物研究进展 [J]. 癌症进展, 2010, 8(6): 558-561.
- [8] Wang J, Goh B, Lu W, *et al.* *In vitro* cytotoxicity of stealth liposomes coencapsulating doxorubicin and verapamil on doxorubicin-resistant tumor cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(5): 822-828.
- [9] 郭珊珊, 阎 昭. 替莫唑胺治疗脑胶质瘤耐药机制的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(6): 561-565.
- [10] 王海兰, 詹正宇, 冯 苗, 等. 贝伐单抗治疗高级别脑胶质瘤的研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(16): 1001-1004.
- [11] 张益勋, 陈素红, 吕圭源. 抗肿瘤中药功效与现代药理相关性研究 [J]. 亚太传统医药, 2010, 6(4): 110-112.
- [12] Lassoued W, Murphy D, Tsai J, *et al.* Effect of vegf and vegf trap on vascular endothelial cell signaling in tumors [J]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 10(12): 1326-1333.
- [13] Gallagher E J, Alikhani N, Tobin-Hess A, *et al.* Insulin receptor phosphorylation by endogenous insulin or the insulin analog AspB10 promotes mammary tumor growth independent of the IGF-I receptor [J]. *Diabetes*, 2013, 62(10): 3553-3560.
- [14] Pockaj B A, Basu G D, Pathangey L B, *et al.* Reduced T-cell and dendritic cell function is related to cyclooxygenase-2 over-expression and prostaglandin E2 secretion in patients with breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2004, 11(3): 328-339.
- [15] 阎永贞. 肿瘤免疫逃逸机制的研究进展 [J]. 复旦学报: 医学版, 2013, 40(5): 619-624.
- [16] 张玉红, 柴巍中, 赵键雄. 扶正抑瘤汤对肿瘤细胞端粒酶活性及血液流变学影响的研究 [J]. 北京师范大学学报: 自然科学版, 2008, 44(3): 334-336.