

薏苡仁油抗肝癌的药理作用与临床应用

张明发, 沈雅琴

(上海美优制药有限公司, 上海 201423)

摘要: 药理实验和临床研究证明薏苡仁油具有抗肝癌作用, 其作用机制是诱导肝癌细胞凋亡, 抑制癌细胞增殖; 抑制肿瘤组织内血管形成, 减少营养物质供应, 抑制肿瘤生长; 提高机体对肿瘤的免疫功能。薏苡仁油可以单用或者联合用药治疗原发性肝癌, 薏苡仁油与化疗药联用治疗肝癌, 能减弱化疗药引起的免疫功能低下和骨髓抑制的不良反应, 具有良好的开发前景。

关键词: 薏苡仁; 薏苡仁油; 肝癌; 药理作用; 临床应用

中图分类号: R282.71; R979.19

文献标识码: A

文章编号: 1674 - 5515(2010)06 - 0422 - 04

Pharmacological action and clinical application of anti-hepatoma of *Coicis Semen* oil

ZHANG Ming-fa, SHEN Ya-qin

(Shanghai Meiyu Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201423, China)

Abstract: Pharmacological experiments and clinical researches suggest that *Coicis Semen* oil has certain anti-hepatoma effects. Its anti-hepatoma mechanism are: inhibiting hepatoma cells proliferation by inducing apoptosis, reducing nutritive supplies for growing tumor by inhibiting angiopoiesis in tumor tissue, increasing immunologic function against tumors. In the treatment of primary liver carcinoma, single *Coicis Semen* oil can be used, and *Coicis Semen* oil can also be combined with other medicines. If combined with chemotherapeutic drugs, it can decrease the incurrence of immune degeneration and bone marrow inhibition. Therefore, it has great potential for development.

Key words: *Coicis Semen*; *Coicis Semen* oil; hepatoma; pharmacological action; clinic application

薏苡仁是常用杂粮, 为利水渗湿药, 很久以来即为药食两用品种。现代研究发现薏苡仁具有镇痛抗炎、免疫调节、抗溃疡、降血糖和减肥等药理作用^[1-3]。薏苡仁的抗肿瘤研究始于 20 世纪 50 年代, 直到 1995 年薏苡仁油注射用乳剂即康莱特注射液(薏苡仁油质量分数 10%)才被国家正式批准用于癌症的治疗^[4]。注射用薏苡仁油是用 CO₂ 超临界萃取法, 从薏苡仁中提取得到的脂肪油, 对中老年肿瘤患者具有一定的抗恶病质和镇痛作用。其功能与主治为益气养阴、消癥散结, 适用于不宜手术的气阴两虚、脾虚湿困型原发性非小细胞肺癌及原发性肝癌的治疗, 配合放、化疗有一定的增效作用。笔者已对薏苡仁油治疗肺癌作了再评价^[5], 现就其治疗肝癌的药理作用与临床应用进行综述。

1 抗肝癌的药理作用

1.1 抗动物移植性肝癌

给荷肝癌 H22 小鼠 ip 薏苡仁水醇提取物 0.6 g/kg, 3 次重复实验的抑瘤率稳定在 35%~40%。与顺铂(1 mg/kg)或丝裂霉素(2 mg/kg)联用, 抑瘤率分别提高 14.1%、17.4% ($P < 0.01$), 表明薏苡仁有增强化疗药的抗肝癌作用^[6]。薏苡仁油是薏苡仁的抗癌有效成分, 给荷人肝癌 QGY 细胞的裸鼠 iv 薏苡仁油 0.625、1.25、2.5 g/kg, 剂量相关地抑制瘤增质量, 抑制率分别为 49.6%、69.4%、83.8%^[7]。给荷肝癌 HAC 细胞小鼠 ig 薏苡仁油 0.9、1.8、5.4 g/kg, 抑瘤率分别为 24.9%、41.0%、42.8%, 重复实验结果相似^[8]。给移植 W256 肉瘤肝癌模型大

鼠肝动脉灌注薏苡仁油 0.03 g/d, 对肝肿瘤生长的抑制率为 38.1%, 荷瘤大鼠生命延长率为 27.4%, 不影响荷瘤大鼠的血清丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶水平。减半剂量的薏苡仁油及减半剂量的超液化碘油联用进行肝动脉灌注, 产生协同抗肝癌作用, 使肝癌组织明显坏死、肿瘤生长抑制率高达 85.0%、动物生命延长率 92.3%, 明显高于大剂量碘油组, 由于联合用药减少了碘油的用量, 因此也减轻了碘油升高大鼠血清丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶水平的毒性作用^[9-10]。以上结果显示了薏苡仁油对化疗药产生增敏减毒作用。

1.2 体外抑制肝癌细胞增殖

薏苡仁油浓度相关地抑制体外肝癌细胞的增殖, 对人肝癌 7901 细胞增殖的 IC_{50} 为 18.5 g/L^[7]。用相当于临床常用量血浆峰值浓度 10 倍的药物剂量对 31 例手术切除的新鲜原发性肝癌组织细胞进行抗增殖药敏实验, 结果薏苡仁油的平均抑制率为 32%, 作用强度由高到低依次为卡铂>顺铂>5-氟尿嘧啶>薏苡仁油>羟基喜树碱>丝裂霉素>阿霉素; 但抑制率在 30%以上所占的百分率为 41.4% (12/29 例), 与羟基喜树碱相同, 排在这 7 种药物的最后^[11-12]。将上述药物浓度均减为一半, 进行协同增敏实验, 除薏苡仁油与阿霉素联用产生相加作用外, 与卡铂、顺铂、5-氟尿嘧啶或丝裂霉素联用都可产生协同增敏作用^[11]。

1.3 抗肝癌作用机制

薏苡仁油对肝癌细胞是以诱导细胞凋亡为主。对 34 例原发性人肝癌细胞进行免疫组化检测, 结果显示薏苡仁油 16.7 g/L 时有 26 例 (76.5%) 发现凋亡细胞, 其中 15 例呈强阳性, 明显高于对照组。电镜所见薏苡仁油组大多数肝癌细胞形状不规则, 细胞内染色质空虚或染色质在核周围浓集成新月帽状结构, 核仁浓缩或碎裂, 并见凋亡小体, 细胞质密度增高或呈空泡状, 细胞器减少, 但细胞结构尚完整。进一步研究发现薏苡仁油可能是通过上调肝癌细胞的 p53 基因表达, 诱导细胞凋亡, 从而产生抑制肝癌细胞增殖作用的^[12-13]。

虽然至今未见到有关薏苡仁油抑制肝癌组织内血管形成的报道, 但给模型小鼠 ip 薏苡仁油 0.625~2.5 g/kg, 在剂量相关地抑制 S_{180} 肉瘤增殖的同时, 也剂量相关地减少肉瘤内微血管数及瘤体血管内皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子的表达^[14]。体外培养实验也发现 1 g/L 薏苡仁油也能抑

制正常大鼠离体主动脉中新生微血管数量的增加^[15]。推测抑制肿瘤内血管形成可能也是薏苡仁油抗肝癌的作用机制之一。

除上述直接针对肝癌的作用机制外, 薏苡仁油也通过提高机体免疫功能扼杀肿瘤细胞。薏苡仁油在体外对小鼠脾淋巴细胞增殖有促进作用, 对小鼠自然杀伤细胞 (NK 细胞) 活性有激活作用。连续 7 d 给小鼠 ip 薏苡仁油 0.625、1.25 g/kg 均明显提高小鼠腹腔巨噬细胞吞噬鸡红细胞功能。给荷瘤 (白血病 L1210 细胞) 小鼠 iv 薏苡仁油 0.625、1.25、2.5 g/kg 共 7 d, 能剂量相关地促进荷瘤小鼠脾淋巴细胞增殖、NK 细胞活性和刀豆球蛋白 A 诱导脾细胞产生白介素 (IL)-2。无论是否存在脂多糖诱导, 薏苡仁油都浓度相关地促进小鼠体外巨噬细胞合成和分泌 IL-1。给小鼠 iv 或 ig 7 d 薏苡仁油 2.5 g/kg, 均能促进脂多糖诱导巨噬细胞合成和分泌 IL-1, 对抗 ip 环磷酰胺抑制巨噬细胞合成和分泌 IL-1, 对三尖杉酯碱和环磷酰胺引起的白细胞减少均有升高作用^[7]。给荷瘤小鼠 ig 薏苡仁油 2.5、5、10 mL/kg, 7 或 10 d, 剂量相关地促进荷 Lewis 肺癌小鼠脾淋巴细胞增殖、NK 细胞活性和刀豆球蛋白 A 诱导脾细胞产生 IL-2, 升高被环磷酰胺减少的荷肉瘤 S_{180} 细胞小鼠白细胞数^[16]。当荷肺腺癌 LA795 细胞小鼠进入恶病质状态时 ip 薏苡仁油 5 g/kg 共 7 d, 能明显阻止癌症恶病质小鼠体质量下降、增加摄食量、延长生存期、延缓肿瘤生长、降低进一步升高的血清肿瘤坏死因子和 IL-1 水平; 但可升高 IL-6 水平, 也可显著升高被进一步抑制的脾淋巴细胞增殖反应和 NK 细胞活性^[17-18]。

从癌症患者恶性胸水中分离出自体瘤细胞和 T 淋巴细胞 (即肿瘤浸润淋巴细胞) 并传代培养。肿瘤浸润淋巴细胞在培养液内 7 d 左右相继死亡, 而薏苡仁油 (最适质量浓度为 24 g/L) 可使肿瘤浸润淋巴细胞体外长期存活 (>17 d), 在 10 d 内使此 T 淋巴细胞持续扩增, 并在 11~15 d 保持较高水平, 扩增后的肿瘤浸润淋巴细胞对体外患者自体瘤细胞和人白血病 K562 细胞的杀伤活性显著高于新鲜采集的肿瘤浸润淋巴细胞。给腹腔内荷肝癌腹水型 Hepa 细胞小鼠隔天 ip 10^6 个用薏苡仁油扩增后的肿瘤浸润淋巴细胞 (共 3 次), 此组荷瘤小鼠生长期明显延长, 生命延长率为 17.3%; 作用类似于重组 IL-2, 具有生物反应调节功能。说明薏苡仁油提高机体免疫功能也是其抗肿瘤的机制之一^[19]。

2 抗肝癌的临床应用

2.1 单用治疗原发性肝癌

给 105 例原发性肝癌（主要为Ⅱ～Ⅲ期，占 98.1%）患者 iv 薏苡仁油 20 g，每日 1 次，20 d 为 1 个疗程，共 2 个疗程，与 51 例采用 PAF（顺氯氨铂+阿霉素+5-氟尿嘧啶）方案化疗对照组比较，癌灶缓解率（11.4%）稍高于对照组的 9.8%，两组之间无明显差异。薏苡仁油组的症状改善总有效率为 81.0%，明显高于 PAF 方案对照组的 25.5%，其中改善乏力（69.1%）、纳差（73.3%）、恶心（86.7%）、呕吐（71.4%）、腹胀（63.9%）、肝区疼痛（72.2%）和疼痛（76.7%）等症状的有效率明显高于 PAF 组。卡氏生存质量评分及体质量提高都明显优于 PAF 化疗组。薏苡仁油提高肝癌患者免疫功能，使 NK 细胞活性和 CD4/CD8 细胞比值上升率分别为 25.0%、27.0%，明显高于化疗组（均为 10.7%）。薏苡仁油对肝癌患者外周血白细胞数、血小板数和血红蛋白的量以及肝肾功能影响不显著，其不良反应主要表现为恶心（14/105 例）、发热（37.6～38.5℃）6 例、一过性头晕 1 例、静脉炎 1 例，且程度都较轻，对症治疗或停药后即可缓解^[7, 20]。

薏苡仁油还能提高晚期原发性肝癌患者免疫功能，使 52 例患者外周血 T 淋巴细胞亚群 CD3、CD4 和 CD4/CD8 细胞比值显著升高，CD8 细胞无显著性改变，但可显著降低血清可溶性 IL-2 受体水平，而 42 例常规对症处理组这些免疫指标都无明显变化^[21]。给 30 例中晚期原发性肝癌患者中的 18 例 iv 薏苡仁油 20 g，每日 1 次，共 20 d；8 例肝动脉插管灌注薏苡仁油 40～60 g，每日 1 次，共 21 d；4 例 ip 薏苡仁油 40～60 g，每日 1 次，共 28 d，间隔一个月重复给药，每组将重复 4～6 个疗程。3 组癌灶缓解率分别为 16.7%（3/18 例）、37.5%（3/8 例）和 25.0%（1/4 例），总有效率为 23.3%。甲胎蛋白分别下降 61.1%、87.5%、75.0%，总有效率为 70.0%。46.7% 患者肝功能好转，70.0% 患者体质量增加，治疗前后血象、心和肾功能无明显变化^[22]。而低剂量静脉滴注薏苡仁油 10 g，20 d 一个疗程，共 2 个疗程，疗效并不比上述报告的差。癌灶缓解率为 26.5%（10/38 例），与肝动脉化疗栓塞对照组 25.0%（5/20 例）比无明显差异。但临床症状总有效率 76.3%（其中肝痛、腹胀、黄疸、腹水、神疲乏力、发热、纳差较治疗前明显改善）明显高于肝动脉化疗栓塞组。

卡氏生存质量评分提高和体质量增加例数也明显高于对照组。38 例薏苡仁油治疗组不良反应有静脉炎 6 例、低热 5 例，不良反应发生率远低于肝动脉化疗栓塞组^[23]。

2.2 联合用药治疗原发性肝癌

28 例原发性肝癌患者行肝动脉化疗栓塞治疗，其中 14 例在介入治疗 5 d 后 iv 薏苡仁油 20 g，每日 1 次，10～20 d。两组各进行 20 例次介入治疗，治疗后红细胞、白细胞和血小板数均有明显下降，但加用薏苡仁油组平均 12.4 d 血象恢复正常，明显短于对照组。第 15 天复查肝功能，加用薏苡仁油组 90%（18/20 例）例次肝功能恢复，明显高于对照组的 30%（6/20 例），癌胚样抗原和糖类抗原指标下降例次均为 95%，明显高于对照组的 35%、40%，加用薏苡仁油组患者的中位生存期为 10 个月，而肝动脉化疗栓塞对照组为 4.5 个月^[24]。

在 69 例中晚期原发性肝癌患者行肝动脉化疗栓塞术中，23 例患者肝动脉灌注 9 g 薏苡仁油，再行 1 g 薏苡仁油+超液化碘油肝动脉栓塞；27 例肝动脉灌注 9 g 薏苡仁油+丝裂霉素+顺铂，再行 1 g 薏苡仁油+阿霉素+超液化碘油肝动脉栓塞；19 例肝动脉灌注丝裂霉素+顺铂，再行阿霉素+超液化碘油肝动脉栓塞，栓塞后 3 个月肝癌缩小率分别为 30.2%、46.3%、31.5%，只有 27 例薏苡仁油联用化疗组术后肿瘤体积缩小有明显差异，提示薏苡仁油有增强化疗药抗肝癌作用^[25]。

钱明山等^[7]将 198 例原发性肝癌患者（Ⅱ～Ⅲ期患者占 96.5%，无Ⅳ期患者）分成 2 组，其中 130 例肝动脉灌注薏苡仁油 10 g，再采用 PAF 方案化疗，然后用碘油栓塞，介入前 3 d 起均 iv 薏苡仁油 10 g，每天 1 次，共 20 d，介入后 6 周重复 1 次上述治疗。而 68 例化疗对照组不用薏苡仁油仅用 PAF 方案肝动脉灌注后碘油栓塞，6 周后重复 1 次。结果薏苡仁油组癌灶缓解率 69.2%，明显高于化疗栓塞对照组的 38.2%。薏苡仁油组症状改善总有效率为 82.3%，也明显高于对照组的 23.4%，其中乏力、纳差、恶心、呕吐、腹胀、肝区疼痛、疼痛等症状改善率明显高于对照组。卡氏生存质量评分和体质量升高例数百分率分别为 34.6%、37.7%，明显高于对照组的 2.9%、7.4%。T 淋巴细胞亚群 CD4/CD8 比值升高例数百分率为 27.8%，也明显高于对照组的 3.6%。薏苡仁油治疗组不影响外周血的血小板、白细胞计数和血红蛋白的量以及肝肾功能，但化疗

对照组显著减少外周血白细胞计数及血红蛋白的量,因此薏苡仁油能对抗化疗药对骨髓抑制的不良反应^[7]。

3 结语

动物实验和临床研究均证明薏苡仁油有抗肝癌作用,其作用机制主要是通过诱导肝癌细胞凋亡,抑制癌细胞增殖。其次,可能是抑制肿瘤组织内血管生成,减少营养物质供应,抑制肿瘤生长。而提高机体免疫功能是薏苡仁油抗肝癌的又一重要作用机制。

尽管临床单用薏苡仁油的肝癌灶缓解率与常规化疗方案相近,但其在改善肝癌症状的总有效率和患者生存质量方面明显优于常规化疗方案;与常规化疗引起患者免疫功能抑制相反,薏苡仁油能提高患者的免疫功能,进而增加治疗效果。薏苡仁油与化疗药联用治疗肝癌,能对抗化疗药引起的免疫功能低下和骨髓抑制等不良反应,提高癌灶缓解率及患者生存质量和症状改善有效率,在肝癌的治疗上有广阔的临床应用前景。

参考文献

- [1] 张明发,沈雅琴. 薏苡仁药理研究进展[J]. 上海医药, 2007, 28(8): 360-363.
- [2] 杨红亚,王兴红,彭 谦. 薏苡仁抗肿瘤活性研究进展[J]. 中草药, 2007, 38(8): 附7-附9.
- [3] Liu C X, Xiao P G, Peng Y, *et al.* Challenges in research and development of traditional Chinese medicines [J]. Chin Herb Med, 2009, 1(1): 1-28.
- [4] 于 飞,高 晶,曾 勇,等. 大鼠静脉注射康莱特注射液的药动学研究[J]. 药物评价研究, 2009, 32(2): 92-95.
- [5] 张明发,沈雅琴. 薏苡仁油治疗肺癌的临床研究进展[J]. 中国执业药师, 2009, 6(7): 22-25.
- [6] 李风云,陈浩然. 中药薏苡仁对化疗药物顺铂、丝裂霉素增效减毒的实验研究[J]. 中医药学报, 2000, 28(2): 44-45.
- [7] 李大鹏. 康莱特抗肿瘤的研究论文集[M]. 杭州: 浙江大学出版社, 1998: 38-41.
- [8] 陆 蕴,张仲苗,章荣华. 薏苡仁油抗肿瘤作用研究[J]. 中药药理与临床, 1999, 15(6): 21-23.
- [9] 黄 挺,吴万垠,李 勇,等. 薏苡仁油注射液和超液化碘油介入治疗大鼠肝癌的研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2002, 10(6): 452-454.
- [10] 黄 挺,吴万垠,李 勇,等. 康莱特肝动脉灌注对移植性肝肿瘤大鼠肝功能的影响[J]. 中国现代应用药学杂志, 2005, 22(1): 20-22.
- [11] 唐东平,韦长元,唐 凯,等. 康莱特注射液对肝肿瘤细胞作用的实验研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2001, 13(1): 11-12.
- [12] 韦长元,李 挺,唐东平,等. 薏苡仁提取物对人肝癌细胞增殖、凋亡及 p53 表达的影响[J]. 广西医科大学学报, 2001, 18(6): 793-795.
- [13] 刘剑仑,埃高莫·比佐,韦长元,等. 康莱特注射液诱导人肝癌细胞凋亡的研究[J]. 实用癌症杂志, 2001, 16(4): 343-344.
- [14] 冯 刚,孔庆志,黄冬生,等. 薏苡仁注射液对小鼠移植性 S₁₈₀ 肉瘤血管形成抑制作用[J]. 肿瘤防治研究, 2004, 31(4): 229-230.
- [15] 姜晓玲,张 良,徐卓玉,等. 薏苡仁注射液对血管形成的影响[J]. 肿瘤, 2000, 20(4): 313-314.
- [16] 姚玉龙,陈秀华,任文龙,等. 康莱特软胶囊对小鼠的免疫促进作用研究[J]. 中国新药与临床药理, 2002, 13(4): 233-235.
- [17] 邓松华,徐振山,刘爱国,等. 康莱特注射液对肿瘤恶病质试验模型的细胞免疫功能影响[J]. 中国药理学通报, 1998, 14(5): 445-447.
- [18] 李同度,刘爱国,牛 旗,等. 康莱特抗癌症恶病质实验研究[J]. 中国肿瘤临床, 1998, 25(2): 131-132.
- [19] 吴良村,陈良良,李庆霞,等. 康莱特对肿瘤浸润淋巴细胞的体外扩增及抗肿瘤作用的研究[J]. 中国医药学报, 2004, 19(11): 656-658.
- [20] 李 学,吴晓秀,李佩文,等. 康莱特注射液治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 中国肿瘤临床, 1999, 26(6): 475-476.
- [21] 覃玉桃,韦长元,李 挺. 薏苡仁提取物注射液对晚期原发性肝癌患者免疫功能的影响[J]. 肿瘤防治杂志, 2001, 8(1): 23-24.
- [22] 胡水华,王伟炳. 康莱特治疗中晚期原发性肝癌 30 例[J]. 齐鲁肿瘤杂志, 1999, 6(2): 157.
- [23] 官纯寿,易 屏,刘艳娟,等. 薏苡仁注射液治疗原发性肝癌的研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2001, 9(6): 355-356.
- [24] 汪鸿来,潘 琴,陈 宇. 康莱特注射液在原发性肝癌治疗中的运用[J]. 齐鲁肿瘤杂志, 1999, 6(2): 159.
- [25] 史周印,李天晓,王秋萍,等. 薏苡仁注射液在中晚期肝癌化疗栓塞中的应用研究[J]. 肿瘤, 2001, 21(3): 233-234.

(收稿日期 2010-08-02)