

理气药对荷瘤小鼠凝血机制的影响

北京医科大学生化和分子生物学系(100083) 叶加* 蒋益民** 钱伯文*** 于尔辛****

摘要 理气药对 C₅₇BL 小鼠 Lewis 肺癌的局部肺转移有一定的抑制作用,抗转移率达 33.89%。实验中发现,小鼠荷瘤后,血小板聚集性增高,达 $6.71 \pm 2.80\Omega$,TXB₂ 升高,6-K-PGF_{1 α} 降低,T/P 比值变大,提示肿瘤的生长能激活凝血机制。而理气药的治疗抑制了血小板聚集性的增高,为 $4.09 \pm 1.20\Omega$,与正常相接近,并能降低 TXB₂,升高 6-K-PGF_{1 α} ,T/P 比值变小,使 TXA₂-PGI₂ 趋于平衡,表明理气药能改善荷瘤机体的高凝状态,以利于抗肿瘤治疗。

关键词 理气药 血小板聚集 TXA₂-PGI₂

文献报道^[1]肿瘤的生长转移与凝血机制有一定关系。高凝状态有利于癌细胞着床和种植,促进癌的转移。而肿瘤的存在,又是形成体内高凝状态的基础^[2]。肿瘤细胞有促凝和诱导血小板活化的活性^[3,4],两者相互影响,因此通过药物的方法,调整凝血机制,对肿瘤的防治有积极作用。研究表明:高凝状态与中医的血瘀证有关,而气滞是形成血瘀的重要病理机制。祖国医学认为,理气有助于血瘀的消散,证明理气药对于凝血过程有重要影响。通过本实验,试图了解理气药对血液凝固机制的影响,进一步明确理气药抗癌作用。

1 材料与方 法

1.1 动物及瘤源:C₅₇BL 小鼠,雄性,体重 20~22g,上海市计划生育研究所实验动物中心提供,小鼠 Lewis 肺癌,由中科院上海药物研究所赠送。接种 2×10^6 个瘤细胞于小鼠右腋部皮下。

1.2 药物及试剂:理气药:八月札、广木香、佛手购自上海市医药公司,水煎沸后 30min。过滤浓缩至每 100ml 含生药 200g,剂量 50g/kg·d,在接种肿瘤后第 2 天开始每天灌胃治疗,生理盐水作对照,治疗 20d 后观察血凝指标及肿瘤转移情况。正常组未予任何处理。

ADP:上海东风试剂厂生产,规格 500mg/支,用台氏液配成 $2\mu\text{mol/L}$,用量 $10\mu\text{l}$ 。放免药盒由苏州医学院血栓与止血研究室提供。

1.3 方 法

1.3.1 理气药抗 C₅₇BL 小鼠 Lewis 肺癌的局部肺转移:小鼠接种瘤细胞后第 2 天,治疗组每天用理气药灌胃,剂量 50g/kg·d,荷瘤组用同体积的生理盐水灌胃,正常组未予任何处理。20d 后,取两侧肺叶,置 Binin 氏液(40%甲醛 25ml,饱和苦味酸 75ml,冰醋酸 5ml)中固定 24h,在 C-XTL-2 型双目体视显微镜下计数肺表面转移灶,镜下见转移灶呈米黄色,隆起,圆形或椭圆形,边缘清晰。

1.3.2 血小板聚集试验^[5]:小鼠心脏取血,肝素抗凝,采用全血阻抗法测定。所用仪器为上海医科大学仪器厂生产的 OX-200 型全血小板聚集仪,诱聚剂为 ADP。具体操作步骤:取抗凝血 0.5ml,加 pH7.4 台氏液 0.5ml 对半稀释,置比色杯中预温 5min,加入磁棒,插入电极,搅拌,定标,稳定后加 ADP $10\mu\text{l}$ ($2\mu\text{mol/L}$),定时,随血小板在电极上聚集,二电极间电阻改变,5min 后得最大电阻值(Ω),以反映血小板聚集程度。

1.3.3 血浆 TXA₂、PGI₂ 检测:分别检测二

* Address: Ye Jia, Department of Biochemistry and Element Biology, Beijing Medical University, Beijing

北京医科大学波谱室 *上海中医药大学 ****上海医科大学附属肿瘤医院

者的稳定代谢产物 TXB₂ 与 6-K-PGF_{1α} 含量,以反映 TXA₂ 与 PGI₂ 的水平。小鼠采取股动脉取血法。用 2% 的 EDTANa₂ 抗凝(1:9),4℃ 离心(3000r/min,10min),取血浆置-30℃ 冰箱待检,用放射免疫法,¹²⁵I-TXB₂ (PEG 沉淀法),¹²⁵I-Keto-PGF_{1α} (双抗法),参考文献[6]。

2 结果

2.1 理气药对 C₅₇BL 小鼠肺癌肺转移的影响:将 Lewis 肺癌接种于 C₅₇BL 小鼠后,治疗组用理气药每天灌胃治疗,荷瘤组用生理盐水灌胃作对照,21d 后观察两侧肺叶的转移灶,结果,治疗组的肺转移灶为 6.38±1.92 个,而荷瘤对照组的肺转移灶为 9.65±3.81 个,两组差异有显著意义(P<0.05),正常组未发现有转移灶,治疗组的抗转移率达 33.89%,表明理气药对小鼠 Lewis 肺癌的肺转移有一定的抑制作用(表 1)。

表 1 理气药对小鼠 Lewis 的肺癌肺转移的影响

	n	肺转移灶(个)	抗转移率(%)
正常组	8	0	
理气组	8	6.38±1.92	33.89
荷瘤组	8	9.65±3.81	

与荷瘤组比较 *P<0.05

2.2 理气药对荷瘤小鼠血小板聚集的影响:结果如表 2,正常的 C₅₇BL 小鼠血小板聚集为 3.23±0.53Ω,当接种 Lewis 肺癌 20d 后,

表 2 理气药对荷瘤小鼠血小板聚集性的影响

	n	血小板聚集性(Ω)
正常组	8	3.23±0.53
理气组	8	4.09±1.20
荷瘤组	8	6.71±2.80*

与理气组比较 *P<0.05。

2.3 理气药对荷瘤小鼠 TXA₂-PGI₂ 平衡的影响:如表 3,C₅₇BL 小鼠接种 Lewis 肺癌后,其血浆 TXB₂,6-K-PGF_{1α} (TXA₂ 和 PGI₂ 的代谢产物)的含量发生了明显的变化,TXB₂ 含量明显高于正常小鼠的含量(P<0.01),而 6-K-PGF_{1α} 又明显低于正常值(P<0.01),T/P 值增大,提示肿瘤的生长可以导致血浆 TXA₂-PGI₂ 的不平衡。在荷瘤的同时给予理气药治疗,20d 后其血浆 TXB₂,6-K-PGF_{1α} 含量与荷瘤组明显有别(P<0.01),TXB₂ 降低,而 6-K-PGF_{1α} 升高,使 T/P 比值接近于正常,表明理气药有降低荷瘤小鼠血浆 TXB₂ 和提高 6-K-PGF_{1α} 含量的作用,使 TXA₂-PGI₂ 趋于平衡,以利于抗肿瘤的治疗。

表 3 理气药对荷瘤小鼠 TXB₂,6-K-PGF_{1α} 的影响

	n	TXB ₂	6-K-PGF _{1α}	T/P
正常组	8	1015.97±112.76	414.32±54.63	2.74±0.91
理气组	8	1182.38±150.59**	320.50±109.51**	4.82±1.25**
荷瘤组	8	1572.5±103.24*	185±32.07*	8.73±1.70*

与正常组比较 *P<0.01 与荷瘤组比较 **P<0.01

3 讨论

早已有研究发现,血液凝固机制在肿瘤的生长转移中发挥了巨大作用。恶性肿瘤能激活凝血过程,脱落于血液循环的肿瘤细胞,能引起血小板聚集,血小板的聚集促进了肿瘤细胞向血管内皮的接近,并为穿过血管壁进入周围组织形成转移灶提供了条件。在这一过程中,影响血小板聚集的重要因子

TXA₂,PGI₂ 起到了决定性作用,实验证实, TXA₂ 通过促进血小板的聚集,增加了转移的发生^[7],而 PGI₂ 通过抑制血小板的聚集,减少了肿瘤的转移^[8,9]。临床研究也显示^[10],肿瘤病人血小板聚集性增强,并伴有 TXA₂ 与 PGI₂ 含量的改变。且转移后更为明显。近年来从调整血液凝固性角度探讨抗肿瘤生长转移,取得了不少成绩。研究表明,活血化瘀

药具有抗凝抑瘤及抗转移作用。赤芍 801 可抑制 TXA₂ 生成过程中所需的环加氧酶,使 TXA₂ 的生成减少。阿魏酸钠(当归川芎共有的有效成分之一)是一种选择性 TXA₂ 合成酶抑制剂,使 TXA₂-PGI₂ 水平不利于瘤细胞形成瘤栓。根据中医气血理论,我们考虑用理气药观察其对血凝机制的影响。实验中发现,小鼠荷瘤后,血小板聚集性增高,调整血小板功能的 TXA₂ 与 PGI₂ 相应发生改变,T/P 比值变大,提示肿瘤的生长能激活凝血机制。我们用理气药治疗,观察其对血凝机制的影响,结果发现理气药有抑制血小板聚集性增高的效应,并能降低 TXA₂,升高 PGI₂,使 T/P 比值趋于正常。由于我们在实验中发现理气药有一定的抑制小鼠 Lewis 肺癌局部肺转移作用,这种作用可能与其抗凝血机制有关。

总之,理气药与抗凝血机制有密切关系,通过理气可以调整肿瘤所致的气血紊乱状

态。实验证明理气能通过降低血小板聚集,调节 TXA₂-PGI₂ 的平衡,以改善荷瘤机体的高凝状态,从而影响肿瘤的发展,转移,以达到理气抗肿瘤之效。此外,亦证实了祖国医学“气行则血行”理论,为临床配伍理气药以促进活血提供了实验依据。

参考文献

- 1 金城满,他. 临床医学,1986(5):597
- 2 卢兴国. 国外医学肿瘤学分册,1981(2):62
- 3 Tanaka G N,et al. Invasion Metastasis,1986(6):225
- 4 Grignani G,et al. Blood,1988(71):844
- 5 穆福龙. 临床血液流变学,天津:天津科技翻译出版公司,1987. 145
- 6 李振军,等. 实用放射免疫学. 北京:科技文献出版社,1987,198,211
- 7 宁志园. 国外医学肿瘤学分册,1987(6):336
- 8 酒井每行,他. 最新医学,1986(10):336
- 9 初瀛一夫,他. 日本癌治疗学会,1991(1):1
- 10 肖永安. 实用癌症杂志,1990(2):155

(1995-01-12 收稿)

Effect of Herbs Regulating Qi on Blood Stasis in Tumor-bearing Mice

Ye Jia, Qian Bowen, Yu Erxin

According to traditional Chinese medical theory“Qi in motion can normalize blood circulation”. To study the therapeutic effect of herbs regulating Qi on inhibition of tumor metastasis, their influence on blood stasis was investigated. Results showed that the herbs could slow down platelet aggregation and normalize the balance between TXA₂ and PGI₂. Hence, the herbs could inhibit tumor growth and metastasis.

莱葛冲剂对麻醉开胸犬血流动力学的作用

白求恩医科大学药理教研室(长春 130021) 睢大箭* 吕忠智 于晓凤
白求恩医科大学第一临床学院高干病房 王 黎

摘 要 麻醉开胸犬经 12 指肠给予莱葛冲剂 8.5、17g/kg, 30~45min 后可见 SBP、DBP、MAP、HR、LVSP、+dp/dtmax, 和 TPVR 明显降低, 约持续 90~150min, 而 -dp/dtmax、LVEDP、CO、CI、SV、SI 无明显改变。4.25g/kg 对上述诸指标均无明显影响。提示莱葛冲剂对麻醉开胸犬具有明显降压作用, 主要与其减慢心率, 减弱心肌收缩力及降低血管阻力有关。

关键词 莱葛冲剂 麻醉开胸犬 血流动力学 降压作用

Address: Sui Dayan, Department of Pharmacology, Berhune Medical University, Changchun