

丹参与肝癌防治

第二军医大学附属长海医院中医科(上海 200433) 陈 坚* 凌昌全

摘 要 实验证明丹参可抑制肝癌细胞生长、诱导癌细胞分化,在肝癌临床治疗中确能使患者症状及体征消失或减轻、使癌肿缩小,增强抗癌药物疗效,并缓解癌性疼痛、降低门静脉高压,而且丹参对肝癌有一定预防作用。丹参是否具有促进肿瘤转移的作用有待进一步研究。

关键词 丹参 肝癌 抗癌机制

原发性肝癌(PLC)的恶性程度高,病情变化快,预后极差,目前治疗手段中仍以手术为最佳。然而大多数患者在就诊时病情已发展到晚期,虽然肝动脉插管化疗栓塞治疗、放射治疗、无水酒精介入治疗等确有较好的疗效,但此时病人的体质多难以耐受。因此以中医药或中西医结合治疗肝癌就成为一种重要的辅助手段。晚期肝癌临床表现多有腹部巨大肿块,舌质暗而有瘀斑、瘀线、舌下脉络青紫暴胀,指甲及手掌、面色黯或瘀斑,这些表现在中医诊断中属血瘀证,因此在中医治则中运用活血化瘀法乃是正治之法。丹参作为一种活血化瘀代表药被研究较多,以下就丹参在预防、治疗肿瘤及其某些并发症中的运用、研究作一概述。

1 在肝癌临床治疗中的运用

在 PLC 辨证施治方药中使用丹参并不少见,此处毋庸赘述,但大剂量使用丹参注射液治疗肝癌却是其突出运用。彭正顺等^[1]给 20 例化疗介入治疗后病情恶化的肝癌患者复方丹参注射液肝动脉灌注,结果发现在缓解症状、缩小肿块、以及改善生化指标等方面均有确切疗效,总有效率为 65%,1 年生存率 35%,2 年生存率为 10%,明显优于对照组。饶荣生等^[2]也采用复方丹参注射液肝动脉灌注治疗硬化型 PLC 33 例,大部分症状及体征消失或减轻,癌肿缩小率 66%(22/23),甲

胎蛋白下降率达 60% 以上,生存 1 年以上者 19 例为 57.6%,生存 2 年以上者 9 例为 27.3%。张卫星等^[3]在使用抗癌药物介入治疗同时,加用丹参注射液肝动脉灌注和术后静脉滴注,结果丹参组缓解率 85%(17/20),仅用西药组缓解率 45%(9/20),有显著差异,且加用丹参组毒副作用明显低于对照组,认为丹参之所以在治疗中取得疗效,是由于丹参具保护肝细胞、促进肝细胞再生、改善肝脏微循环的作用。另外,吴永芳等^[4]发现羟基喜树碱并用丹参后肝癌、胃癌的生存期较单用羟基喜树碱者长,其中肝癌单用羟基喜树碱组 14 例,部分缓解 3 例,完全缓解者无;羟基喜树碱并用丹参组 8 例,完全缓解 1 例,部分缓解 3 例,认为是由于丹参对微循环的影响,使抗癌药物更充分地进入肝癌组织,因此疗效得以提高。

PLC 的许多并发症,如癌性疼痛、门静脉高压、黄疸、腹水等,常令临床医师束手无策,有人使用丹参治疗这些并发症取得了满意疗效。如薛岳明^[5]利用丹参静滴治疗肝癌疼痛 23 例(其中 PLC 17 例)取得一定疗效,给予丹参注射液 16 mL+5% 葡萄糖液静滴 250~500 mL/d,1~2 周为一疗程,1 周后疼痛缓解停用麻醉镇痛药物者 6 例,2 周后疼痛缓解停用麻醉镇痛药物者 12 例,无效 5 例。鲍继海等^[6]也采用大剂量丹参注射液 20

* Address: Chen Jian, Affiliated Changhai Hospital of Second Military Medical University, Shanghai

陈 坚 男,29 岁,1992 年毕业于西安医科大学,获医学学士学位,1992 年至 1996 年任上海武警总队医院内科医师,现在第二军医大学攻读医学硕士学位,目前从事消化系统肿瘤特别是肝癌的中西医结合临床观察。

~40 mL+10%葡萄糖液静滴 500 mL/d,15 d 一疗程,治疗晚期癌性疼痛 15 例,其中肝癌 5 例,疼痛总缓解率 93.3%,无不良反应。又如李校天等^[7]研究了丹参对门静脉血液动力学的影响,利用超声多普勒监测肝硬化患者口服丹参煎剂 10~12 周后门静脉血流动力学的改变,发现门静脉内径和血流量、脾静脉内径和血流量均明显降低,对患者乏力、厌食、腹胀及肝功能(ALT)也具有部分改善作用,未见副作用;并认为这是由于丹参降低了血液粘度,抑制 TXA₂(血栓烷 A₂)生成等体液因素而降低了门静脉阻力;而且丹参有防治肝纤维化作用,也可使肝内阻力下降,因此我们认为丹参也可以用于 PLC 并发症的治疗。

2 抗肝癌机制

早在 1977 年就有实验^[8]研究表明丹参有增加喜树碱抗艾氏腹水瘤、肉瘤 180 和肝癌的作用。喜树碱与丹参合用使小鼠移植性肿瘤细胞核分裂减少、瘤重减轻、肿瘤组织坏死加重、生存期延长均较单用喜树碱明显。但有关丹参抗肝癌机制的深入研究主要集中在近几年开展,王修杰等^[9]用丹参酮进行了 3 次 NIH 小鼠体内抑癌实验,采用溴脱氧嘧啶(BrdU)体内标记、抗增殖细胞核抗原(PCNA)免疫组化染色方法,测定肝癌细胞增殖动力学。发现经丹参酮处理后小鼠肝癌 H₂₂肿瘤 PCNA 阳性细胞数、BrdU 标记细胞数及平均瘤重均明显低于对照组($P < 0.01$),认为丹参酮抗肝癌细胞机制可能是抑制了 PCNA 表达升高和 DNA 多聚酶 δ 活性,从而抑制肝癌细胞 DNA 合成,阻断其进入 S 期,抑制肿瘤生长。袁淑兰等^[10]将体外培养的人肝癌细胞(SMMC-7721)经 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 丹参酮处理 4 d 后用光镜及电镜观察,发现细胞排列稀疏、大小趋向一致,细胞核质比例趋向一致,胞质内出现分化良好的细胞器;经细胞生长测定发现细胞生长抑制率为 58.1%,苔盼蓝染色未见死亡细胞;流式细胞仪检测发现 c-myc 基因表达明显下降,而 c-

fos 基因表达增强,认为丹参酮可能是通过调节 SMMC-7721 细胞原癌基因表达,抑制细胞进入 S 期,从而抑制细胞生长,诱导分化。

3 预防肝癌的临床与实验研究

严瑞琪等^[11]发现丹参对于黄曲霉素诱发大鼠肝癌前病变 γ -谷氨酰转肽酶阳性肝细胞增生灶有明显的抑制作用,认为丹参能阻断黄曲霉素致肝癌作用,在肝癌化学预防上有试用价值。于洁等^[12]也发现复方丹参提取液对实验性大鼠肝癌前病变有阻断作用。广西肿瘤研究所从 1987 年 7 月开始,进行了丹参预防 PLC 的实验流行病学研究^[13],在广西某肝癌高发区给 595 名男性农民定量口服丹参浸膏片,给对照组 513 人服安慰剂,通过 5 年随访观察,结果表明:实验组成员患肝癌危险率明显低于对照组,其效果指数为 1.70,保护率为 41%,并认为丹参预防 PLC 的机制可能是其在体内的抗氧化作用。

4 展望

丹参作为活血化瘀中药是否具有促进肿瘤转移的作用,在学术上尚有争论。有实验^[14,15]证实,丹参对小鼠静脉接种肝癌造成人工肺转移、Lewis 肺癌自发肺转移以及静脉注入癌细胞后血行扩散都有明显的促进作用。有人^[16]指出该实验中从静脉注入癌细胞,经血液直接留滞肺部形成癌灶,在此之前没有原位瘤的形成部位,不符合转移瘤的定义,应采用肌肉接种的办法,并在建立 Lewis 癌肌肉接种转移模型后研究了丹参酮 I_A 磺酸钠和丹参注射液对其生长、转移的影响,发现并无促进作用。在以丹参为主活血化瘀方辅助治疗肿瘤的临床研究中也认为丹参并不促进转移^[17,18]。我们认为丹参生药中成分过于复杂,各自实验条件又非恒定,故对丹参有否促进肝癌转移的作用不宜过早得出结论。另外,我们曾从国外一项研究^[19]中得知 PCNA 表达与肝癌转移和侵袭相关,而从本文前述丹参酮可抑制 PCNA 表达升高,是否又能得出丹参抗转移的结论呢?由于丹参各成分对肝癌的作用效应也可能不尽相同,因

此我们认为应对其抗肝癌药理机制进行深入、全面的研究,不但对指导利用丹参抗肝癌治疗,而且对活血化瘀中药在肿瘤临床治疗中的应用都具有重要意义。

总之,丹参可抑制肝癌细胞生长、诱导癌细胞分化。在肝癌临床治疗中确能使症状及体征消失或减轻,使癌肿缩小,增强抗癌药物疗效,并缓解癌性疼痛、降低门静脉高压,而且丹参对肝癌有一定预防作用。至于丹参是否具有促进肿瘤转移的作用尚待研究。

参考文献

- 1 彭正顺,等. 中国中西医结合杂志,1993,13(6):320
- 2 饶荣生,等. 江西医学院学报,1993,33(1):37
- 3 张卫星,等. 江苏中医,1997,18(1):23
- 4 吴永芳,等. 癌症,1990,9(3):197

- 5 薛岳明. 临床荟萃,1994,9(17):809
- 6 鲍继海,等. 中国肿瘤临床与康复,1995,2(2):39
- 7 李校天,等. 中华内科杂志,1997,36(7):450
- 8 武汉市医学科学研究所,等. 新医药学杂志,1977,6(12):33
- 9 王修杰,等. 中华肿瘤杂志,1996,18(6):412
- 10 袁淑兰,等. 肿瘤,1997,17(5):268
- 11 严瑞琪,等. 广西医学院学报,1986,3(1):21
- 12 于洁,等. 传染病信息,1994,7(3):99
- 13 张振权,等. 广西医学,1995,17(3):179
- 14 傅乃武,等. 中华肿瘤杂志,1981,3(3):165
- 15 李学汤,等. 中医杂志,1980,21(8):635
- 16 刘明章,等. 中国药理学报,1991,12(6):534
- 17 蔡伟明,等. 中医杂志,1983,24(9):36
- 18 杨宗一,等. 中华肿瘤杂志,1987,9(1):48
- 19 Irene O L Ng, et al. Cancer,1994,73:2268

(1998-10-12 收稿)

紫金牛属植物研究近况

湖北中医学院中药系(武汉 430061) 赵亚* 刘合刚

摘要 对国内外近5年来在紫金牛属植物的化学、主要药理和临床应用方面的研究进展作一综述,以利于进一步开发应用。

关键词 紫金牛属 化学成分 药理作用 临床应用

紫金牛科紫金牛属(*Ardisia* Sw.)植物全世界约有300种,分布于热带美洲、太平洋诸岛、印度半岛东部及亚洲东部至南部,少数分布于大洋洲;我国有68种,12变种,分布于长江流域以南各地。

本属植物多供药用,对跌打、风湿、癆咳及各种炎症有良效。近年来,对该属植物的研究更加广泛与深入。笔者主要就国内外近5年来的研究情况综述如下。

1 主要化学成分

1.1 苯酚类:此类化合物国内研究不多,国外研究主要有:越南于1996年从短柄紫金牛

Ardisia silvestris Pit. 叶的95%甲醇提取液中分离出两种新的间苯二酚衍生物,结构分别为:2-甲基-5-(顺-14'烯-十九烷基)-间苯二酚(I)和5-(顺-14'烯-十九烷基)-间苯二酚(II);同时,从越南产大叶紫金牛 *A. gigantifolia* Stapf 的根中也分离到后者^[1]。1997年David等从菲律宾 *A. iwahigensis* Elmer 茎和叶的甲醇提取液中分离到1种新的具细胞毒性作用的链烯基苯酚化合物:紫金牛酚(ardisenone),呈透明油状,分子式为 $C_{30}H_{40}O_6$,具11个不饱和键,其结构证明为:顺-1,16-二(3'-羟基-5'-甲氧基)苯

* Address: Zhao Ya, Hubei College of Traditional Chinese Medicine, Wuhan

赵亚,1992年考入湖北中医学院中药系。1995年参加“湖北省家种与野生射干质量比较”课题研究,所撰论文获“湖北省1996年度大学生优秀科研成果”三等奖。1996年始于湖北中医学院攻读药用植物硕士学位。主要从事湖北省药用植物资源的开发利用研究。现已发表文章3篇。