

具有一定程度的预防高脂血症形成的作用。据文献报道,丹参的水溶性有效成分丹参素,具有抑制细胞内源性胆固醇合成作用,可降低血胆固醇,保护血管屏障,并有增加鼠肝及人成纤维母细胞 LDL 受体 mRNA 表达的作用^[4]。山楂醇提物及其成分总三萜酸和熊果酸均可明显抑制高脂饲料所致的 TG (LDL+VLDL)-C 水平升高,提高血清 HDL₂-C 水平,并升高高脂血症大鼠 LCAT 的活性。本实验证明百草降脂灵能明显提高血清 apoAI HDL-C 水平,尤其是其亚组分 HDL₂-C 的提高。有资料表明 apoAI HDL-C 下降是导致高脂血症的危险因子^[5,6],其中 apoAI 的抗高脂血症作用越来越受到重视,因为它是 LCAT 的激活剂,可促进胆固醇的逆向转运。至于 HDL 的抗高脂血症作用可能与以下途径有关:在胆固醇的逆向转运中起重要作用^[7];能竞争性结合 LDL 受体等,它们也是评价降血脂药疗效的指标之一。本研究结果表明预防性给予百草降脂灵不仅可抑制高脂动物血清中 TG TG LDL-C 的升高,而且可升高 HDL-C HDL₂-C,提示该药可有效地纠正高脂血症动物的脂质代谢紊乱,对高脂饮食所致高脂血症具有良好的预防作用。

LCAT 活性对于脂蛋白转化及胆固醇逆向转运有特殊作用。LCAT 在脂蛋白转化过程中,主要是使 HDL 转化为成熟的 HDL₂。在胆固醇逆向转运中,使血浆 HDL 上的 FC 浓度降低,减少组织胆固醇沉积。大多数血浆胆固醇是以酯化形式存在,从细胞流出的胆固醇只是 FC,在血浆中酯化为胆固醇酯,这一反应是由 LCAT 催化完成。LCAT 的缺乏

将造成卵磷脂和 FC 的积聚^[8]。百草降脂灵能有效地提高血清 LCAT 活性,将有助于高脂血症 AS 及冠心病的防治。

高脂血症增加动脉壁细胞内自由基释放系统的活性,使氧自由基及其他活性氧成分释放增多,导致大量 LDL 被氧化;另一方面,高脂血症又直接损伤动脉壁抗氧化机能,使动脉壁内 SOD 活性降低,导致自由基清除障碍,加重局部血管病理损伤和血管机能异常。随着体内血脂升高,粥样硬化斑块形成,使体内自由基产生与消除失去平衡,使自由基清除酶 SOD 活性降低,生物膜发生脂质过氧化,导致细胞膜内酶与蛋白质变性,破坏细胞结构功能^[9]。百草降脂灵可以升高兔血清中 SOD 活性,降低 LPO,提示其可能通过提高自由基清除酶的活性,维护体内自由基稳态与平衡,增加 LDL 的抗氧化能力,减少脂质过氧化物的产生,从而发挥预防高脂血症和 AS 的作用。

参考文献

- 1 谢梅林,顾振纶,周文轩,等. 中草药, 1998, 29(3): 178
- 2 孟振行,朱甫祥,韩彩丽,等. 心肺血管病杂志, 1993, 12(2): 121
- 3 蒋宪成,庄庆祺,梅美珍. 上海第一医科大学学报, 1985, 12(2): 155
- 4 姜佳仓,蔡海江,范乐明,等. 南京医科大学学报. 1994, 14(4): 522
- 5 Minnich A, Collet X, Roghani A, *et al.* J Biol Chem, 1992, 267: 16553
- 6 Golfberg D J, Beltz W F, Pittman R C. J Clin Invest, 1991, 87: 331
- 7 Fielding C J. Curr Opin Lipidol, 1991, 2: 376
- 8 Jauhianen M, Stevenson K J, Dolphin P J. J Biol Chem, 1988, 263(14): 6525
- 9 Witztum J L, Steinberg G. J Clin Invest, 1991, 88: 1785

(1999-10-08收稿)

复方半枝莲对大鼠口腔癌前病变细胞增殖的作用

天津医科大学口腔医学院 (300070)

张玉茹* 朱晓虹 李宏捷

摘要 目的: 探讨中药复方半枝莲对口腔癌前病变细胞增殖的抑制作用。方法: 采用常规染色及免疫组化技术, 以增殖细胞核抗原 (PCNA) 为检测指标, 对复方半枝莲抑制实验性大鼠舌粘膜癌前病变的作用进行组织学观察。结果: 复方半枝莲能有效地抑制上皮异常增生, 降低 PCNA 阳性率, 与模型对照组相比, 有显著性差异。结论: 复方半枝莲对癌前病变细胞异常增殖有抑制性作用。

关键词 复方半枝莲 癌前病变 增殖细胞核抗原

口腔癌是严重危害人类健康的恶性肿瘤, 在其发生前可有一较长时间的癌前病变阶段^[1,2]。抑制或阻断癌前病变的发展, 或将其逆转为正常组织, 是防

治口腔癌的重要途径。本实验应用复方半枝莲于大鼠口腔癌前病变的阻断性治疗, 通过光镜观察及免疫组化等方法, 以增殖细胞核抗原 (Proliferating

* Address: Zhang Yuru, College of Stomatology, Tianjin University of Medical Sciences, Tianjin
张玉茹 女, 大学学历, 天津医科大学口腔病理副教授。研究方向: 口腔癌和癌前病变。

Cell Nuclear Antigene, PCNA) 为检测指标,对实验性口腔癌前病变中细胞增殖的组织标记进行测定,探讨复方半枝莲对癌前病变的抑制和阻断作用

1 材料

1.1 实验动物: 6~8周健康 Wistar大鼠 240只,由天津医科大学动物室提供,雄雌分笼,标准条件喂养。

1.2 致癌剂: 将 9,10二甲基苯并蒽 (DMBA) 2 g在室温下溶于 200 mL 的丙酮溶液中,避光保存备用

1.3 药物: 半枝莲、黄芪、川芎按传统的中草药煎制方法,将 3种中草药制成汤剂,并按 2: 2: 1 的浓度配成合剂,每毫升含生药 1 g

2 方法

2.1 癌前病变模型制作: 大鼠用乙醚麻醉,撑开口腔,牵出舌体,在舌左后缘 1/3 处,用拔髓针摩擦粘膜至渗血,吹干后涂抹 1% DMBA,自然干燥,禁食水 2 h,每周 3 次。

2.2 实验方法: 随机将实验动物分为 5 组,模型组 52 只,对照组 10 只,复方半枝莲高剂量治疗组 60 只 (每日生药 1 g/kg), 中剂量治疗组 59 只 (每日生药 0.5 g/kg), 低剂量治疗组 59 只 (每日生药 0.05 g/kg)。均采用滴管喂服,每日一次,喂药后禁食水 2 h

2.3 观察方法及指标: 观察涂药后粘膜出现的色、形、质的变化。分别在实验第 4, 6, 8 周处死动物,标本经 10% 福尔马林固定,石蜡包埋,连续切片 5 μ m,分别做常规染色及免疫组化 PCNA 染色。镜下组织学检查结果参照 WHO 口腔癌前病变协作中心的诊断标准。

2.4 PCNA 检测方法: 各组切片经脱蜡、水化后采用免疫组化 SP 法,抗 PCNA 抗体 (PC10) 和免疫组化试剂盒为 DAKO 公司产品,购自中山公司,按试剂盒说明书操作。以乳腺癌做阳性对照,以 PBS 代替一抗做阴性对照。结果判定: 以细胞核内有明显棕色或棕黄色颗粒为阳性诊断标准。采用测试网络,每例观察 10 个高倍视野。按公式计数阳性细胞标识率。

$$\text{阳性细胞标识率} = \frac{\sum \text{阳性细胞数}}{\sum \text{视野内细胞数}} \times 100\%$$

阳性细胞标识率 $\leq 25\%$ 为弱阳性 (+), 26% ~ 50% 为阳性 (++) , 51% 以上为强阳性。

3 结果

3.1 肉眼观察: 治疗组从实验开始到第 4 周,涂致癌剂处粘膜充血,浅表糜烂,后逐渐变成乳白色,质地不硬,3 组无明显差异,至第 8 周后,低剂量治疗组有 7 例形成明显白斑样改变,质地较粗糙。模型组至实验

第 4 周,有 38 例局部出现白色及灰白色改变,至第 8 周时,17 例出现明显白斑样改变,质地粗糙,其中 5 例表面有溃疡形成,7 例出现颗粒状改变。

3.2 组织学观察: 复方半枝莲高、中、低剂量组第 4 周时可见上皮浅表缺损,上皮部分变薄,局部可见上皮增生,上皮血管扩张充血,淋巴细胞和单核细胞浸润。第 6 周时,大部上皮轻度增厚,基底细胞核分裂活跃,上皮钉突增粗下延,表面上皮角化,第 8 周时,可见上皮增生明显,低剂量治疗组中 6 例出现基底细胞极性消失,出现病理性核分裂。模型组第 4 周时粘膜变化基本与实验组近似。第 6 周时,上皮出现轻度异常增生,出现了 2~3 层的基底细胞,细胞极性改变,出现异形细胞和病理性核分裂,棘层深层见核分裂。第 8 周时,可见中度~重度异常增生,病变细胞波及上皮中 2/3,部分波及上皮全层。

3.3 PCNA 阳性结果观察: 见表 1~3

表 1 第 4 周时各组 PCNA 阳性率比较

组别	剂量 (g/kg·d)	例数	PCNA 阳性					
			+		++		+++	
			例	%	例	%	例	%
对照组	—	3	3	100	0	0	0	0
模型组	—	16	5	31.3	11	68.7	0	0
复方半枝莲	1	19	14	73.7	5	26.3	0	0
	0.5	18	14	77.8	4	22.2	0	0
	0.05	18	13	72.2	5	27.8	0	0

与模型组比较: * $P < 0.05$

表 2 第 6 周时各组 PCNA 阳性率比较

组别	剂量 (g/kg·d)	例数	PCNA 阳性					
			+		++		+++	
			例	%	例	%	例	%
对照组	—	3	3	100	0	0	0	0
模型组	—	18	0	0	7	38.9	11	61.1
复方半枝莲	1	20	16	80	4	20	0	0
	0.5	19	15	78.9	4	21.1	0	0
	0.05	20	4	20	12	60	4	20

与模型组比较: * $P < 0.05$

表 3 第 8 周时各组 PCNA 阳性率比较

组别	剂量 (g/kg·d)	例数	PCNA 阳性					
			+		++		+++	
			例	%	例	%	例	%
对照组	—	4	4	100	0	0	0	0
模型组	—	18	0	0	5	27.8	13	72.2
复方半枝莲	1	21	14	66.7	7	33.3	0	0
	0.5	22	16	72.7	6	27.3	0	0
	0.05	21	5	23.8	10	47.6	6	28.6

与模型组比较: * $P < 0.05$

从表中可以看出,随着致癌刺激作用时间的加长,模型组 PCNA 阳性率逐渐升高,而高、中剂量组阳性率则能保持在较低水平,低剂量组略有升高。

4 讨论

癌的发生过程一般认为可分为三个阶段,即始发、促癌及演进,公认促癌是过度增生的细胞克隆后连续增殖的过程,一般认为这个过程是可逆的,是化学预防的理想靶点^[1,3]。建立口腔癌前病变的模型对于研究人的癌症防治工作有着重大意义。本实验成功地用 DMBA 制作了大鼠癌前病变的模型,并观察了复方半枝莲对实验性癌前病变过程中细胞增殖的作用。

半枝莲之名见于蒋仪《药镜拾遗赋》,为唇形科狭叶韩信草的全草,性辛、苦、寒,清热解毒,利尿消肿。中医常用于治疗各种感染、黄疸性肝炎、疮疡肿毒等,并用单方或复方治疗各种肿瘤。全草含黄酮类成分如黄芩素、黄芩素苷、红花素及异红花素等,此外,含生物碱成分及酚类,根含有谷甾醇及硬脂酸等^[3]。实验证实黄酮类及酚类是癌始发阶段的抑制物,甾醇类是促癌及演进阶段的抑制物^[1,3]。黄芪则具有增强免疫系统功能的作用,川芎活血理血,改善血液循环,使药物更好地吸收。本实验用这几种药物配伍,使其在提高免疫系统功能的同时,在动物致癌的癌前病变阶段产生抑制作用。动物实验表明,用复方半枝莲中、高剂量组大鼠舌粘膜上皮中一重度异

常增生发生率明显低于模型实验组。

正常细胞在致癌因子的作用下,表现为 DNA 合成速率增大,细胞周期缩短,S 期活跃,频率增加等特征,PCNA 是分子量为 36 000 的核蛋白,是 DNA 多聚酶的辅助蛋白,它的出现能特异地反映 S 期细胞的活跃程度^[4,5]。大鼠口腔粘膜上皮在致癌因子的作用下,伴随上皮异常增生而出现 PCNA 的升高,而治疗组却能打破这种趋势,上皮异常增生及 PCNA 阳性率保持在较低水平,尤其是标志严重癌变危险的 PCNA 的强阳性表达远远低于模型组,但 0.05 g/kg 的用量组效果较差,说明复方半枝莲合剂具有抑制细胞增殖状态的作用,但其抑制作用需要一定的药物浓度,0.5~1 g/kg 效果较理想,其抑制机制尚待进一步研究。

参考文献

- 1 韩锐主编.癌的化学预防.北京:北京医科大学和中国协和医科大学联合出版社,1996 53
- 2 WHO Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesion. Oral Surg, 1978, 46: 58
- 3 李佩文主编.中西医临床肿瘤学.北京:中国中医药出版社,1996 101
- 4 乔并生,贾呈瑞,庞淑珍.华西口腔医学杂志,1994,12(2): 115
- 5 Bravo R, Frank R, Blundell P A, *et al.* Nature, 1987, 326: 515

(2000-02-06收稿)

络泰治疗糖尿病末梢神经炎的临床观察

昆明市中医医院内二科(650011) 王庆淑* 李军 杨虹 马黎

摘要 目的:观察络泰治疗糖尿病末梢神经炎的临床疗效。方法:1997年1月至1998年7月100例糖尿病末梢神经炎住院病人,随机分为治疗组和对照组,治疗组给络泰稀释静滴,每日1剂,1月为1个疗程,对照组给常规内科治疗。结果:经1个疗程治疗后治疗组有效率达88.23%,对照组63.26%。结论:络泰对糖尿病末梢神经炎有很好的疗效。

关键词 络泰 糖尿病末梢神经炎 临床疗效

糖尿病是一常见的内分泌代谢障碍性疾病。特点是胰岛素相对或绝对不足,以糖代谢紊乱为主,继发脂、蛋白代谢障碍,水、电解质丢失,以及急慢性并发症的临床结合征。糖尿病末梢神经炎是糖尿病慢性并发症中最常见的一种,起病隐匿,进展缓慢,但因感觉障碍等原因,如不及时诊治,将会引起糖尿病足(肢端正坏疽、骨髓炎)而引起截肢,从而增加病残率。我们应用络泰注射液治疗糖尿病末梢神经炎 51

例,取得较好疗效。

1 诊断方法

糖尿病诊断符合 1997 年 WHO 规定的诊断标准。经临床和神经电生理检查均符合糖尿病末梢神经炎诊断,诊断标准参照钱肇仁等^[1]标准:(1)具有肢体感觉、运动神经病变表现,如肢体疼痛、间歇性或持续性发作,呈烧灼样或钻凿样痛,有时痛剧如截肢,经常在静止时或夜间加重,还可有感觉减退或感

* Address Wang Qingshu, Kunming Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming

王庆淑 1989年7月毕业于昆明医学院临床医学系医学专业,大学本科,学士学位。1989年至1990年在昆明市延安医院工作;1990年至1991年在昆明市安宁县中医院下乡锻炼;1991年8月至今在昆明市中医医院内科工作;1996年获主治医师职称,现主要从事中西医结合治疗糖尿病的工作。