

- sinensis [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2002, 33(1): 51-54.
- [2] Wang Q M, Liu C, Zhao Z P, *et al.* Study of Screening and effects of effective components on hypoglycemic activity of polysaccharide from *Mudan Cortex* [J]. *Chin J Basic Med Tradit Chin Med* (中国中医基础医学杂志), 2001, 7(5): 338-341.
- [3] Wang J Z, Huang X M, Chen X F, *et al.* Treatment effect of oenothera oil and Duoxikang on insulin resistance by diabetes rats [J]. *Zhejiang Med J* (浙江医学), 1998, 20(1): 24-35.
- [4] Yu L P, Zhang X, Wang Y Z. Effect of *Selaginella lamariscine* Spring on FFR insulin sensitivity [J]. *Chin Tra-*
- dit Pat Med* (中成药), 2001, 23(4): 291-292.
- [5] Li Y, Li Q G, Pu X X, *et al.* Effects of Chinese medicine-TSJN on the in sulin resistance and mechanisms by muscle fiber composition in fructose-fed rats [J]. *Acta Chin Med Pharmacol* (中医药学报), 2000, 15(1): 20-21.
- [6] Li Y, Zhang Q J, Li Q G, *et al.* Effect of Tangshen Capsule on insulin resistance and leptin levels in fructose fed rats [J]. *Chin J Exper Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2000, 6(12): 25-27.
- [7] Wang H M, Wang S M. Effect of Cuilingji on experimental high insulin symptom in rats [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 2001, 17(6): 5-7.

## 有毒中药的抗癌作用及合理应用

张须学, 程晓卫

(南阳医学高等专科学校, 河南 南阳 473058)

有毒中药是指药理作用强, 治疗剂量与中毒剂量比较接近, 安全度小, 易引起中毒反应, 或致人死亡的中药。癌毒致病暴戾, 毒陷邪深, 非攻不克, 故常采用以毒攻毒之法, 选用药性剧烈的毒剧中药, 以达到攻坚蚀疮、破瘀散结之目的。现代医学研究也证明, 有毒中药对肿瘤的治疗作用, 主要是它

### 1 有毒中药的毒性成分

通过对有毒中药的成分分析表明, 其毒性成分主要是生物碱类(如土的宁、马钱子碱、乌头碱等)、苷类(大戟苷、牵牛子苷、蟾酥毒素、商陆毒素等)、毒蛋白类(如植物性毒蛋白、毒性蛋白等)、酚或有机酸类(如斑蝥素、尿黑素等)、金属元素(如砷、汞、铅等)等。统计显示, 这些有毒中药主要来源于毛茛科、茄科、百合科、大戟科及天南星科。其药性大小与所含毒性成分的分类及量有明显关系, 如生物碱类成分最明显, 随着毒性程度升高, 含生物碱类成分的质量分数也相对提高。

### 2 有毒中药的致毒机制

2.1 生物碱类: 主要是对中枢神经系统有毒性作用。如含乌头碱的川乌、草乌、附子等, 其毒性主要表现为作用于中枢神经系统及周围神经系统的症状, 中毒机制是过量的乌头碱先兴奋后麻痹各种神经末梢, 刺激迷走神经中枢, 甚至麻痹血管运动中枢、呼吸中枢, 导致心源性休克、呼吸衰竭而死。又如含番木鳖碱的马钱子等, 其毒性主要作用于脊髓、大脑皮质或延脑等高级神经中枢, 主要表现为脊髓反射性的兴奋显著抗进, 引起特殊的强直性痉挛, 常因呼吸肌强直性收缩而引起窒息死亡。

2.2 苷类: 主要是对循环系统有毒性作用。如商陆中的商陆皂苷对交感神经有刺激作用, 促进胃肠道蠕动并刺激肠黏膜, 引起腹痛、腹泻, 且有溶血作用, 用量过大可引发惊厥, 严重者血压下降, 瞳孔散大, 心脏抑制和麻痹而死亡。木鳖子中的木鳖子皂苷能使血压下降, 心搏加快, 严重者死亡。

2.3 毒蛋白类: 主要是对消化系统有毒性作用。如巴豆中毒性球蛋白, 能溶解红血球使局部细胞坏死, 内服使消化道腐蚀出血, 并损坏肾脏而尿血。苍耳子中的苍耳子毒蛋白能引起神经消化系统机能障碍, 使毛细血管通透性增加。

2.4 金属元素: 对人体毒性较大的主要有含砷、汞、铅类等矿物类药物。砷为细胞原浆毒, 作用于机体酶系统, 抑制酶蛋白的巯基, 使失去活性, 阻碍细胞氧化和呼吸, 而且损害神经细胞, 使神经系统发生各种病变, 如砒石、雄黄等。汞为一种原浆毒, 汞化合物对人体具有强烈的刺激性和腐蚀性, 并能抑制多种酶的活性, 引起中枢神经和植物神经功能紊乱, 如水银、轻粉、朱砂等。铅是多亲和性毒物, 作用于全身各个系统, 主要损害神经、造血、消化和心血管系统, 如铅粉、密陀僧等。

### 3 有毒中药的抗癌机制

研究表明, 有毒中药的抗癌机制主要是通过对癌细胞的直接杀伤、诱导凋亡及诱导分化而发挥细胞毒的作用。

3.1 抑制杀伤作用: 以鸦胆子提取物制成的鸦胆子油乳剂, 对人肾颗粒细胞癌细胞系 GRC-1 及人肾透明细胞癌 RLC-310 细胞的生长有明显的抑制作用, 可直接破坏肾癌细胞膜、线粒体膜、内质网膜及核膜等膜性系统, 使肾癌细胞变性并坏死; 鸦胆子油乳剂还可阻止 GRC-1 及 RLC-310 细胞由 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期向 S 期进展, 以抑制 DNA 合成, 并使 DNA 指数下降<sup>[1]</sup>。巴豆总生物碱可使小鼠腹水型肝癌细胞质膜 ConA 受体的侧向扩散速度明显增加, 而细胞浆基质结构程度有所改变。临床应用对甲状腺癌、胃癌、肝癌等多种癌症均有良好效果, 尤其对晚期癌症, 多有明显的止痛作用<sup>[2]</sup>。雷公藤甲素、乙素均有明显的抗肿瘤活性。对白血病患者人离体白细胞有明显的抑制或杀灭作用。雷公藤甲素对检测的 3 种国内胃癌细胞系均显示较明显的生长抑制作用<sup>[3]</sup>。近年, 从雷公藤浸膏中分得的具有明显抗癌活性新组分, 能延长小鼠乳腺癌荷瘤小鼠的生存期, 对大鼠实验性肺癌瘤重抑制率达 65.13%。

雄黄、砒霜可抑制癌细胞核酸代谢,干扰DNA、RNA合成,抑制蛋白质合成,阻止细胞的有丝分裂,从而使癌细胞的形态和功能发生变化,杀伤癌细胞。另外,生半夏、生天南星、长春花、蓖麻子、大戟、泽漆、全蝎、蜈蚣等也有明显的抑杀癌细胞的作用。

3.2 诱导凋亡:诱导肿瘤凋亡是近年来肿瘤治疗研究的一个热点,也是治疗肿瘤的重要途径。去甲斑蝥素对K<sub>562</sub>细胞有较强的增殖抑制作用,24 h后达到凋亡高峰。各浓度去甲斑蝥素作用24 h后,G<sub>1</sub>期细胞百分数均减少,S期与G<sub>2</sub>+M期细胞百分数增加,呈现G<sub>2</sub>+M期阻滞现象,且有明显的时间和剂量效应<sup>[4]</sup>。砒霜可促进急性早幼粒细胞白血病(APC)细胞株NB<sub>4</sub>细胞凋亡,表现为核碎裂,出现凋亡小体。雷公藤红素可有效地诱导人肥大细胞白血病细胞系HMU-1细胞凋亡,主要发生在细胞S期。细胞凋亡的发生与药物上调促凋亡基因bax、c-MYC和下调抑凋亡基因bcI-2的表达有关<sup>[5]</sup>。雄黄对HL-60、NB<sub>4</sub>、K<sub>562</sub>/ADM细胞均有促凋亡作用。且作用的早期主要以细胞凋亡为主,临床用雄黄治疗慢性粒细胞性白血病效果明显<sup>[6,7]</sup>。

3.3 诱导分化:是诱导癌细胞向正常细胞逆转的重要方法。砒石能明显诱导HL-60细胞向粒细胞系统分化,使G<sub>1</sub>期细胞比例明显增加,并通过诱导分化达到缓解白血病的目的<sup>[8]</sup>。另外,巴豆、雄黄等也都有类似作用。

#### 4 合理应用

4.1 炮制减毒:对毒性成分本身就是有效成分的中药,可根据其所含成分的性质,选择适当炮制减毒方法。如马钱子所含士的宁小剂量有兴奋脊髓作用,但毒性极大,成人口服5~10 mg就会中毒,炮制时用砂烫或油炸,破坏其中部分毒性成分;巴豆是剧烈的泻下药,其巴豆油口服20滴可致人死亡,炮制时通过压榨去油制霜,除去大量油质,以降低毒性、缓和峻泻作用。对毒性成分与药效成分无关的中毒,应尽量降低或除去毒性成分。如生川乌所含的乌头碱是毒性极强的双酯型生物碱,经加热水解的炮制处理,生成了几乎无毒性的生物碱乌头胺;附子的炮制是用卤水或矾水长时间泡漂,使有毒成分乌头碱溶于水除去。

4.2 配伍减毒:临床应用有毒药物时,可通过适当配伍减轻

或消除其毒性或副作用。如张仲景在运用附子时,多与干姜、甘草、生姜等配伍。现代研究证明,干姜、甘草均可影响附子生物碱而大大降低其毒性。有学者对乌头配甘草的水煎液进行了定量、定性分析,结果显示,乌头配甘草同煎较乌头单煎,其乌头碱的溶出率降低22%,初步说明甘草解乌头毒,可能是由于降低了乌头中乌头碱的溶出率。临床研究证实,复方马钱子汤中对马钱子起减毒作用的主要成分是甘草;全蝎配玄明粉内服,可促进全蝎毒素的排出,以降低毒性。另外,严格控制有毒中药的用药剂量、疗程,也是合理应用有毒中药的重要措施。一般应用有毒中药应从小剂量开始,在仔细观察中逐渐增加剂量,不要超过极量;疗程中病即止,以免造成累积性中毒。

#### 5 结语

有毒中药既能致毒也能抗癌。只要能合理应用,就能趋利避害,使有毒中药在癌症的治疗中发挥重要作用。

#### References:

- [1] Li X G, Nan X Y, Dang J G, et al. Experiment research of the effects of *Brucea* fruit oil intravenous emulsion on kidney cancer [J]. *J Clin Urol* (临床泌尿外科杂志), 1998, 13(2): 82.
- [2] Liu X D, Sui Z Y. Influences of croton alkaloid on cancer cell plasma membrane fluidness and cytoplasmic matrix structure made [J]. *J Shandong Coll Tradit Chin Med* (山东中医学院学报), 1995, 19(3): 192.
- [3] Xu J Y, Yang J, Li L Z, et al. Experiment research on anti-tumor activity of *Triperygium wilfordii* [J]. *Chin J Integrated Tradit Chin West Med* (中国中西医结合杂志), 1992, 12(3): 161.
- [4] Chen J X, Liu X L, Liu Y, et al. Influence of norcantharidin on apoptosis of K<sub>562</sub> [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm* (中国医药学报), 2000, 15(2): 21.
- [5] Bao Y X, Yu R Q, Zhang D H, et al. *In vitro* study on cellular and molecular mechanism of triperine treating leukemic mast cells [J]. *Chin J Haematol* (中华血液学杂志), 1999, 20(3): 146-148.
- [6] Zhang C, Huang S L, Lu B F, et al. Realgar induces apoptosis in K<sub>562</sub> cells [J]. *Chin Basic Med Tradit Chin Med* (中国中医基础医学杂志), 1999, 165(3): 30-31.
- [7] Zhang C, Huang S L, Zou L J, et al. Realgar induces apoptosis of K<sub>562</sub>/ADM cells [J]. *J Dalian Med Univ* (大连医科大学学报), 1999, 21(1): 11-12.
- [8] Tao R F, Zeng H L, Kong A N, et al. Clinical observation of the treatment by using arsenic trioxide in curing on recurrence acute promyelocytic leukemia [J]. *Jiangsu Med Pharm J* (江苏医药), 1998, 24(4): 234.

(上接第705页)

应值接近,因而峰面积比和各组分的质量比极其接近,同时灵敏度和稳定性亦能符合测定的要求,是一应用广泛的新型检测器。

本实验以HPLC-ELSD法用于测定穿心莲片中穿心莲内酯,准确、可靠,为穿心莲药材及制剂中穿心莲内酯的测定提供了参考方法。

#### References:

- [1] Jiangsu New Medical College. *Dictionary of Chinese Materia Medica* (中药大辞典) [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1986.

- [2] Madar S, Tripathi H, Tandan C, et al. Antipyretic and antialcerogenic effects of andrographolide [J]. *Indian J Pharm Sci*, 1995, 57 (3): 121-125.
- [3] Wang H, Zhang X D, Guo X F. Studies on quality standard of *Andrographis paniculata* herbs and Chuanxinlian Tablets [J]. *Northwest Pharm J* (西北药学杂志), 2002, 17 (2): 63-64.
- [4] Wu F H, Li G X, Liang H M, et al. Determination of andrographolide and 14-deoxy-11, 12-didehydroan- drographolide in Compound Chuanxinlian Tablets by HPLC [J]. *Northwest Pharm J* (华西药学杂志), 2004, 19 (2): 133-135.
- [5] Dong H R, Lu J. Determination of andrographolides in *Andrographis paniculata* herbs and Xiaoyanlian Tablets [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1999, 21 (1): 11-13.