

子,其中含有生物碱;苍术、乳香、没药等含有挥发油;僵蚕、全蝎、土鳖虫等具有特殊气味。服用腰痛宁胶囊以辛甘温热之黄酒为引,既能增强药物疗效,又能矫正不良气味,可温经通络、疏散寒邪、养脾气、护胃气,可谓是一举多得。

2 药引的种类

药引的应用应根据药物的作用不同,选择不同的药引。解表类常用淡豆豉、生姜(姜汁、煨姜、姜皮),紫苏,葱白等作药引。清热类常用芦根、西瓜、竹叶、青蒿、灯心草、藕汁、生地、黄、生地黄汁、白茅根、玉米须、赤小豆等作药引。祛风湿类常用木瓜、黄酒、白酒等作药引。活血类常用黄酒、红糖等作药引。理气类常用陈皮、米醋、小茴香、槟榔末、青橘皮等作药引。止咳化痰类常用梨汁、鲜竹沥液等作药引。消导类常用萝卜汁等作药引。安神类常用酸枣仁等作药引。补益类常用大枣、蜂蜜、盐、青盐、米汤、麦粥、童便等作药引。临床上治疗眼疾常以茶为引。此外,临床上还采用乌梅、芦笋、芫荽、浮小麦、元明粉、五味子、竹茹、荷叶梗(炭)、香菜根、韭菜汁、砂糖、萱草根、胡桃仁、桃(柳)枝、阿魏末、麝香等作药引。

以上只是简单的分类,实际应用要比这复杂,常常一种药引由于具有多种功效,可同时应用于几种不同的方药中,如蜂蜜,既可以补中缓急,又可以润肺止咳化痰,还可以润肠通便。疾病不同,方药亦不同,药不同,药引作用亦不同。

3 药与药引的配伍

临床上除了最常见的一方一引以外,还有一方二引、一方多引。一方二引如:加味道遥散,引加姜、枣,水调服;疳积散,引加熟米汤和少量糖调服;利膈豁痰汤,引加苏叶、麻黄。有些为药引对,如大枣加生姜,常常同时用作药引,可补益脾胃、增加食欲、促进药物吸收,从而提高临床疗效;竹叶加灯心草,可清心火、利小便、除下焦湿热。一方多引如:中和汤引加姜3片、枣2枚,煎8分后,加酒一杯服用^[20];羌活冲和汤,引加葱头3根,生姜3片,红枣肉2枚;导赤各半汤引加姜、枣、灯心、龙眼肉水同煎。

同一药物所治病证虚实、内外不同,药引亦不同。如在服

用安宫牛黄丸时,脉虚者宜人参汤下之,脉实者宜银花、薄荷汤下之。冉雪峰先生在礞石散用法项下记载:病属外风者,宜薄荷、荆芥泡汤调下;病属内风者,宜南木香煎汤调下。服用黑锡丹,男性宜空心姜盐汤或枣汤下,女性宜艾醋汤下。

4 药引的服用方法

4.1 药与药引同时服用:这是最常见的服用方法。如九味羌活丸(散)用姜葱汤冲服,川芎茶调散用清茶送服,小活络丸用黄酒送服^[26]。

4.2 药前服用:如杨梅一剂散,方中选用的药引山羊肉,则于药前服用,《医宗金鉴》载:“令患者空心将羊肉淡食令饱,随后服药。”神白散,每服一钱,宜先嚼薄荷叶三、五叶,后温酒调下。

4.3 药后服用:如在治疗肿瘤的神授卫生汤方中,根据肿瘤部位的不同选择不同的服药顺序:若病在下部,则先服药,后饮酒一杯。

5 药引的用量

临床上对药引的用量是有要求的。常用药引的一般用量:生姜一般用量为3~5片(约10~15g);芦根常用量为10~15g;黄酒常用量为25~50mL,白酒酌减,还根据性别、体质、酒量而定,勿使令醉,并宜温服;食盐一般用量为2g;米汤一般不拘浓淡及用量;红糖一般用量为20~30g;葱白一般用量为2~3根(约20~30g)。此外,养心安神药用酸枣仁10g煎汤送服;补脾胃药用大枣5~10枚(约10~20g)煎汤送服;清热利尿药用竹叶6g、灯芯草6g煎汤送服。

6 结语

中药药引是中医药宝库中的重要组成部分,在中医临床中是不可忽略的。近些年来药引的应用有逐渐下降的趋势,应引起重视。应当加强理论研究探讨和应用使其发扬光大,让祖国医药学更加灿烂和辉煌!

References:

- [1] Ch P (中国药典) [S]. Vol 1. 2005.
- [2] Xu J Q, Wang M Z. *Formula of Traditional Chinese Medicine (方剂学)* [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 2003.

薏苡仁抗肿瘤活性研究进展

杨红亚¹,王兴红²,彭 谦²

(1. 成都中医药大学,四川 成都 610075; 2. 云南大学微生物研究所,云南 昆明 650091)

薏苡仁是禾本科薏苡属植物薏苡 *Coix lachryma-jobi* L. 的干燥成熟种仁,具有健脾、补肺、清热、利湿的功效,素有“滋补保健之王”的美誉^[1],《本草纲目》称其为上品养心药。近代早期的药理研究实验结果表明:薏苡仁具有解热、镇痛、镇静作用,对离体心脏、肠管、子宫有兴奋作用。从20世

纪60年代开始,中外学者陆续报道了薏苡仁的抗肿瘤、免疫调节、降血糖血钙、降压、降脂减肥、抗疟原虫、抗病毒及抑制胰蛋白酶、诱发排卵等多方面的药理活性^[2],以薏苡仁的抗肿瘤作用研究最为深入。流行病学学家认为中国东南部癌症发病率较低是因为那里的人喜食薏苡^[3]。薏苡仁在体内外都有

收稿日期:2006-10-25

作者简介:杨红亚(1982—),女,河南邓州人,助教,硕士,主要从事医学免疫学与病原生物学教学及科研工作,研究方向为微生物药理学。 Tel: (028)66307077 E-mail: yhy6018@163.com

明显的抗癌效果,特别是在预防癌症方面有很好的效果,利用薏苡仁这种具有中国特色的保健食品开发抗癌产品或辅助抗癌产品具有很好的前景。

1 薏苡仁的抗肿瘤活性成分

1961 年,日本学者 Ukita 等用 6 种不同的有机溶剂提取薏苡仁,发现丙酮提取物对小鼠艾氏腹水癌最为有效,氯仿和醋酸乙酯提取物较有效,其他提取物无效。并从丙酮提取物中分离出薏苡仁酯(coixenolide, CXL, 认为其是薏苡仁的抗癌成分。CXL 是不饱和脂肪酸与 2,3-丁二醇在不同点结合而形成的酯^[4,5]。但这一成分很少有被其他研究者分离到或重复出来的报道,结果的可靠性值得怀疑。

1984 年,沼田光弘等以加热的丙酮提取薏苡仁浸出物,用其对 ICR 系小鼠的腹水癌 S₁₈₀ 细胞株进行实验研究。结果表明:与对照组相比,从其中分离出来的酸性成分能延长小鼠存活期 163%。经化学分析,证实这些活性成分是棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸^[6]。1987 年,日本学者又研究了亚油酸对裸鼠、小鼠及人癌细胞株的抗癌活性,实验结果表明:不饱和脂肪酸即亚油酸为薏苡仁的主要抗癌活性成分。

1990 年,Numata^[7]的研究组继续报道了薏苡仁丙酮提取物具有显著的抗小鼠腹水癌细胞 S₁₈₀ 的活性,且能延长患癌小鼠的生存时间,并将薏苡仁丙酮提取物分成酸性和非酸性部分分别进行活化比较。结果发现非酸性部分无抗肿瘤活性,而抗肿瘤活性部分为薏苡仁丙酮提取物中的酸性部分,同时通过 GC-MS 分析测得其酸性部分为 4 种脂肪酸的混合物,即棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸,并由此推测薏苡仁抗肿瘤活性部分为其酸性部分。通过对从薏苡仁中获得的一个抗癌细胞 A549 活性组分进行 GC-MS 分析,其主要成分也是油酸、亚油酸及其酯类;并对棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸进一步进行体外抗肿瘤活性测定,发现油酸、亚油酸有抗癌细胞的活性,而棕榈酸、硬脂酸则没有活性,但其抗肿瘤作用机制还有待进一步研究。

1990 年,Tokuda 等^[8]又从薏苡仁中分离出另一脂肪酸甘油酯 α -单亚麻酯(α -monolinolein),对用二甲苯苄基作诱导剂、TPA 作促进剂引发的 ICR 小鼠癌症有抑制作用,并推测此化合物为薏苡抗肿瘤活性成分之一。

李大鹏等^[9]通过薄层色谱法、气相色谱-质谱分析,认为薏苡仁抗癌活性成分中性油脂的主要成分是甘油三酯,平均相对分子质量为 870.97,脂肪酸残基为十六碳酸、十八碳酸、十八碳一烯酸、十八碳二烯酸。

2 薏苡仁抗肿瘤活性的实验研究

1957 年,中山宗春首次发现薏苡仁乙醇提取液能抑制荷瘤小鼠 Ehrlich 腹水癌细胞的增殖,延长动物生存时间。次年,他又证实,经乙醚脱脂的薏苡仁丙酮提取液有抑制小鼠 Ehrlich 腹水癌细胞的作用^[6]。此外,薏苡仁丙酮提取物还可显著抑制子宫颈癌(U14)及腹水型肝癌细胞,表现了明显的抗肿瘤活性。

陆蕴等^[10]以薏苡仁油(5.4 g/kg)对昆明种小鼠移植性 S₁₈₀ 肉瘤抑制率两次实验均达到 30% 以上;1.8、5.4 g/kg 薏

苡仁油对小鼠移植性 HCA 肝癌抑制率两次实验也达到 30% 以上。Jiang 等^[11]以薏苡仁为主料,牛蒡、甘草和鸡内金为辅料制成一种叫薏而康的食品,也表现了较好地辅助抗癌效果。在 ICR 小鼠 sc S₁₈₀ 细胞时,开始饲喂含 9%、18%、36% 的薏苡仁产品,饲喂含 18% 实验饲料的实验组动物在第 60 天时仍未发现肿瘤转移到肺,但对照组则在第 45 天时有 25%,第 60 天时有 50% 的肿瘤转移到肺,而且实验组的平均存活天数(106.5 d)较对照组(77 d)显著延长,建议患者食用该产品为 2.85 g/(kg·d)。Kuo 等^[12]报道,薏苡仁种皮的甲醇提取物能抑制人溶组织淋巴瘤 U937 单核细胞的增殖。Chang 等^[13]发现,薏苡仁甲醇提取物能够诱导 A549 肺癌细胞周期停滞和细胞凋亡,而水提取物则没有活性。用烟草中含有的致癌剂 NNK 诱导小鼠发生肺癌,预先在饮食中加 30% 薏苡仁粉的实验组肺癌发生率能降低 50%。Shin 等^[14]iv azoxymethane (AOM) 于雄性 F344 鼠,用含 10%、20%、40% 去壳薏苡仁的饲料饲喂大鼠,能显著降低变性隐窝病灶(ACF)的数量。

一些研究者还发现:薏苡仁提取物与顺铂、丝裂霉素、5-氟尿嘧啶等分别合用能显著提高对小鼠移植性肿瘤 S₁₈₀ 及肝癌 H₂₂、鼻咽癌的抑瘤率^[15]。

3 薏苡仁的抗肿瘤作用机制

3.1 诱导细胞周期停滞和细胞凋亡:细胞凋亡是多细胞生物体一种重要的自稳机制,薏苡仁的抗肿瘤活性与其诱导细胞凋亡密切相关。Chang 等^[13]发现:薏苡仁的甲醇提取物在体内和体外都能诱导人肺癌 A549 细胞凋亡和细胞周期停滞,细胞周期停滞在 G₁ 期和 S 期之间,即阻止细胞进入 S 期。经进一步研究发现,甲醇提取物能抑制细胞周期素 A 的表达并呈剂量依赖性和时间依赖性;300 μ g/mL 的薏苡仁甲醇提取物能诱导多二磷酸腺苷核糖多聚酶(PARP)降解,这是细胞凋亡的典型特征。

3.2 抑制环氧合酶-2(COX-2)的活性:COX-2 是一种膜结合蛋白,是 PGS 生物合成的限速酶,COX-2 mRNA 及蛋白质表达的增高与人类肿瘤的发生有关。Hung 等^[16]研究表明:薏苡仁甲醇提取物在裸鼠中能抑制 TPA 诱导的肿瘤组织 COX-2 基因的表达,并呈剂量依赖型,抑制 COX-2 的表达主要在转录水平。Shih 等^[14]用含 20% 的薏苡仁粉的饲料饲喂 F344 鼠 52 周后,发现无论是在近侧端还是远侧端,结肠癌组织中的 COX-2 蛋白表达都低于对照组,且呈剂量依赖型。

3.3 抑制肿瘤血管生成:抗肿瘤研究途径之一是抑制血管生成,冯刚^[17]研究表明薏苡仁具有明显的抑制小鼠移植性 S₁₈₀ 肉瘤生长的作用,实验组的 S₁₈₀ 瘤内微血管密度均明显低于对照组,免疫组化显示薏苡仁大、中剂量组均可下调 S₁₈₀ 瘤内 VEGF、bFGF 的表达。提示抑制肿瘤血管增生,下调肿瘤的 VEGF、bFGF 的表达是薏苡仁抗肿瘤的作用机制之一。

4 其他一些可能与抗肿瘤作用相关的药理作用

4.1 免疫调节作用:薏苡仁中一些成分能增加 T 细胞和 NK 细胞的活性,薏苡仁也有可能是通过增强机体免疫力来

抑制肿瘤的生长^[14]。薏苡仁总提取物对晚期原发性肝癌患者的免疫功能有促进作用^[18],并对患者的肝癌细胞有较好的毒性作用^[19]。

4.2 抗病毒作用:一些肿瘤的发生是与病毒有密切关系的。薏苡仁在民间可用于治疗扁平疣,其甲醇提取物对 Epstein-Barr 病毒早期抗原(EBV-EA)激活作用有强烈的抑制活性;依据生物活性指导从中分离出 α -单亚麻酯,当其质量浓度为 6.2 $\mu\text{g/mL}$ 时,80%的病毒细胞被抑制^[8]。

4.3 对肠道菌的影响:Chiang 等^[20]对 Sprague-Dawley 鼠喂食薏苡仁粉,发现食用含 20%和 40%薏苡仁饲料的小鼠粪中细胞总量降低,但对机体有益的乳酸菌数量却升高,肠内和粪中的短链脂肪酸量明显升高,表明薏苡仁能促进肠道益生菌的生长。肠道益生菌对机体抵抗多种疾病包括癌症都有重要作用。短链脂肪酸和丁酸、乙酸、丙酸被认为有促进细胞分化、抗癌的效果,有诱导细胞凋亡和调节肿瘤基因表达的作用。

5 薏苡仁的临床应用

康莱特注射液(KLT)是从薏苡仁取的抗肿瘤制剂,药理学和临床应用研究结果表明该制剂对多种肿瘤具有明显的抑制作用和确切疗效。史周印^[21]观察 10 $\mu\text{L/mL}$ KLT 治疗中晚期肝癌时,患者肿瘤缩小率为 46.30%,同时对化疗药物所致的骨髓抑制有明显的缓解作用,且显著减轻患者肝区疼痛症状。张建国等^[22]用薏苡仁注射液加小剂量 FP 方案(5 FU+顺铂)化疗,同时给予局部放疗治疗不能手术切除的晚期腺癌 22 例,取得较好疗效,临床症状改善率 95.5%,且不良反应均可耐受且不影响疗程,无治疗相关并发症及明显肝、肾损害。李毓^[23]用薏苡仁配合放疗治疗晚期鼻咽癌,取得了较好的近期效果,远期疗效也明显,3 年后无瘤生存者达 83.3%。在改善癌症患者临床症状,提高生活质量方面,薏苡仁也显示出明显作用。官纯寿^[24]对 38 例原发性肝癌患者每天 iv 薏苡仁注射液 100 mL,20 d 为 1 疗程,并与 20 例栓塞加化疗的患者进行对照,结果治疗组治疗后尤以肝痛、腹胀、黄疸、腹水、神疲乏力、发热、纳呆较治疗前明显改善,生活质量有明显提高。黄美欧^[25]将 KLT 与化疗药物联合应用行支气管动脉灌注化疗治疗中晚期肺癌 58 例,临床有效率为 53.6%,明显高于对照组(20%),且生活质量改善率为 78%。

6 结语

薏苡仁的研究历史悠久,药理作用广泛,近年来其抗肿瘤作用成为国内外学者的研究热点。薏苡仁主要抗肿瘤活性成分为脂类物质,可能不是单一的成分在起作用,其抗肿瘤作用机制可能涉及多成分、多靶点、多途径的作用过程,完全阐明薏苡仁的作用机制还需要更深入的研究工作。对于抗肿瘤药物普遍具有很高的毒性来说,低毒是薏苡仁非常显著的特点,尤其是利用薏苡仁作为肿瘤患者的日常食疗产品的开发具有一定的现实意义。

References:

- [1] Gao W W, Zhao Y J, He C N. Survey of research on germ-plasm resources of *Coix* L. in China [J]. *China Tradit Herb Drugs* (中草药), 2006, 37(2): 293-295.
- [2] Zhang J M, Yang J S, Zhao Y J, et al. Progress report in chemical constituents and pharmacological activities of *Coix* [J]. *Chin Pharm J* (中国药杂志), 2002, 37(1): 8-11.
- [3] Dennis N. The new face of traditional Chinese medicine [J]. *Science*, 2003, 299(10): 188-190.
- [4] Ukita T, Tanimura A. Studies on the anti-tumor component in the seeds of *Coix lachrymal-jobi* L. var. *ma-yuen* (Roman) Stapf. I. Isolation and anti-tumor activity of coixenolide [J]. *Chem Pharm Bull*, 1961, 9: 43-46.
- [5] Tanimura A. Studies on the anti-tumor component in the seeds of *Coix lachrymal-jobi* L. var. *ma-yuen* (Roman) Stapf. II. Isolation and anti-tumor activity of coixenolide [J]. *Chem Pharm Bull*, 1961, 9: 47-53.
- [6] Bamusheng. Anti-tumor and anti-inflammation effects of *Coix* seed [J]. *World Med; Phytomed* (国外医药:植物药分册), 1989, 4(2): 75-77.
- [7] Numata M, Yamamoto A, Moribayashi A, et al. Antitumor components isolated from the Chinese herbal medicine *Coix lachrymal-jobi* [J]. *Planta Med*, 1994, 60: 356-359.
- [8] Tokuda H, Matsumoto T, Konoshima T, et al. Inhibitory effect on Epstein-Barr virus activation and anti-tumor promoting activities of *Coix* seed [J]. *Planta Med*, 1990, 56: 653-654.
- [9] Li D P, Huang J M, Su W A, et al. Chemical composition of *Coix* seed's fat [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharm* (中药新药与临床药理), 1999, 10(2): 99-101.
- [10] Lu Y, Zhang Z M, Zhang R H. The study on anti-neoplastic effect of *Coix* seed oil [J]. *Pharm Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 1999, 15(6): 21-23.
- [11] Jiang W Z, Xu M L, Su R B, et al. Evaluation of the accessory anti-tumor effect of adlay processing food [J]. *J Health Sci*, 2000, 2(2): 113-122.
- [12] Kuo C C, Shih M C, Kuo Y H, et al. Antagonism of free-induced damage of adlay seed and its antiproliferative effects in human histolytic lymphoma U937 monocytic cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2001, 49: 1564-1570.
- [13] Chang H C, Huang Y C, Huang W C. Antiproliferative and chemopreventive effects of adlay seed on lung cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51: 3656-3660.
- [14] Shih C K, Chiang W C, Kuo M L. Effects of adlay on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2004, 42: 1339-1347.
- [15] Li F Y, Chen H R. Experimental study on traditional Chinese medicine *Coix* seed's effect on effect-enhancing, toxic-reducing to chemotherapeutic drug cisplatin and mitomycin [J]. *Acta Chin Med Pharm* (中医药学报), 2000, 2: 44-45.
- [16] Huang W C, Chang H C. Methanolic extract of adlay seed suppresses COX-2 expression of human lung cancer cells via inhibition of gene transcription [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51: 7333-7337.
- [17] Feng G, Kong Q Z, Huang D S, et al. Experimental study on inhibiting angiogenesis in mice S₁₈₀ sarcoma by *Coix Lacryma-Jobi* injection [J]. *Cancer Res Prev Treat* (肿瘤防治研究), 2004, 31(4): 229-230.
- [18] Tan Y T, Wei C Y, Li T. Study on influence of immunologic function of patients with primary hepatocarcinoma by total extracts of *Coix* seed injection [J]. *Chin J Prev Treat* (肿瘤防治杂志), 2001, 8(1): 22-25.
- [19] Wei C Y, Tang D P, Tang K, et al. Experimental study on cytotoxicity of cell of primary hepatocarcinoma by total extracts of *Coix* seed injection [J]. *Chin J Prev Treat* (肿瘤防治杂志), 2000, 7(6): 609-613.
- [20] Chiang W C, Cheng C Y, Chiang M T, et al. Effects of dehulled adlay on the culture count of some microbiota and their metabolism in the gastrointestinal track of rats [J]. *J Agric Food Chem*, 2000, 48: 829-832.
- [21] Shi Z Y, Li T X, Wang Q P, et al. Applied study of *Coixis Semen* injection combined with chemoembolization on middle and advanced stage liver cancer [J]. *Tumor* (肿瘤), 2001, 21(3): 233-234.
- [22] Zhang J G, Liu G, Liu J H. Advanced pancreatic cancer treated with *Coixis Semen* injection combined with 5-Fluorouracil and cisplatin [J]. *Tumor* (肿瘤), 2003, 23(4): 347.
- [23] Li Y. Analysis of long term results of treatment for advanced nasopharyngeal carcinoma by *Coixis Semen* combined with radiotherapy [J]. *Acta Med Sin* (华夏医学), 1998, 11(1): 10-11.
- [24] Guan C S, Yi P, Liu Y J, et al. Clinical study on the effect of *Coixis Semen* injection on primary hepatic cancer [J]. *Chin J Integr Tradit Digest* (中国中西医结合消化杂志), 2001, 9(6): 355-356.
- [25] Huang M O, Liu T, Yuan P. Observation of the therapeutic effects of Kanglaite injection combined with chemotherapy drug on advanced pulmonary carcinomas [J]. *Chin J Misdiagn* (中国误诊学杂志), 2006, 6(2): 251-252.