

附子总生物碱对乳腺癌小鼠的抗肿瘤作用

张亚平, 杜钢军*, 孙 婷, 李佳桓, 刘伟杰, 王莹莹

河南大学药学院 药物研究所, 河南 开封 475004

摘要: **目的** 观察附子总生物碱对二甲基苯蒽诱导的乳腺癌小鼠体征、部分血液学指标及肿瘤的影响。**方法** 小鼠分为对照组、模型组、附子总生物碱组。模型组小鼠每天 sc 二甲基苯蒽橄榄油溶液 50 mg/kg, 每周 2 次、连续 5 周, 建立乳腺癌模型, 给药组在每天给予二甲基苯蒽的同时, 给予附子总生物碱 2 mg/kg, 观察实验期间各组小鼠乳腺肿瘤的潜伏期、发生率、外观、体温和外耳微循环变化, 检测血清中雌二醇和孕酮水平、红细胞 Na^+ , K^+ -ATP 酶和 Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATP 酶活性及血液流变学指标, 综合评价附子总生物碱对小鼠乳腺癌的影响。**结果** 模型组小鼠随给药时间的延长逐渐出现畏寒喜暖、蹇缩少动、体温下降、外耳微循环受阻状况, 同时血中雌二醇和孕酮水平升高, 红细胞 ATP 酶活性降低, 全血黏度及红细胞聚集指数增高; 附子总生物碱可以显著改善上述指标变化, 阻止肿瘤生长。**结论** 二甲基苯蒽诱导的乳腺癌小鼠表现为体寒血瘀体征, 附子总生物碱能改善这些症状, 阻止肿瘤进展。

关键词: 附子总生物碱; 抗肿瘤; 二甲基苯蒽; 乳腺癌; 血液学指标

中图分类号: R282.710.5; R979.19 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2012)10 - 1986 - 05

Antitumor effect of total alkaloids from *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* on breast cancer in mice

ZHANG Ya-ping, DU Gang-jun, SUN Ting, LI Jia-huan, LIU Wei-jie, WANG Ying-ying

Institute of Pharmacy, Pharmaceutical College of Henan University, Kaifeng 475004, China

Abstract: Objective To investigate the effects of total alkaloids from *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* (TAALRP) on the manifestation of breast cancer induced by 7, 12-dimethylbenzanthracene (DMBA), some hematological indexes, and tumor growth in mice. **Methods** The mice were divided into control, model, and TAALRP groups. Mice in the model group were sc injected with DMBA (50 mg/kg in olive oil) twice weekly for five weeks to establish a breast cancer model; Mice in TAALRP group were simultaneously ig administrated with TAALRP (2 mg/kg). The changes in tumorigenic latency, incidence, appearance, body temperature, and auricle microcirculation were observed in carcinogenic process; The levels of estradiol and progesterone in serum, the activities of erythrocytic Na^+ , K^+ -ATPase and Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATPase, and hemorrheologic indexes were detected. The effects of TAALRP on breast cancer in mice were comprehensively evaluated. **Results** The mice in the model group appeared gradually aversion to cold and preference for warmth, laziness and drowsiness, body temperature dropping, and auricle microcirculation disorder as the administration time prolonged. Meanwhile, the estradiol and progesterone levels in serum increased, while erythrocytic ATPase activity decreased. However, the whole blood viscosity and erythrocytic aggregation index increased. TAALRP showed a reduction in changed indexes and inhibited tumor growth. **Conclusion** The mice with breast cancer induced by DMBA appear a manifestation of body coldness with blood stasis. The treatment with TAALRP could improve the symptoms and signs, and prevent the tumor growth.

Key words: total alkaloids from *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* (TAALRP); antitumor; dimethylbenzanthracene (DMBA); breast cancer; hematological index

乳腺癌是严重威胁女性生命的重大疾病之一。医药治疗乳腺癌多习惯用大量清热解毒类药物^[1], 基于“肿瘤即癌毒, 癌毒乃热毒”的认识, 目前中 此类药物在某一阶段确实可一定程度地控制和消除

收稿日期: 2012-01-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81173094); 河南大学省部共建项目 (SBGJ090704); 河南省高校青年骨干教师项目 (2010GGJS-025); 河南省科技厅重点攻关项目 (112101310308)

作者简介: 张亚平 (1990—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药抗肿瘤药理学。E-mail: yapingzhang@yemail.com

*通讯作者 杜钢军 E-mail: dgjlh@163.com

肿瘤及其周围的炎症、水肿,但也对很多患者的疗效不理想。阳虚寒凝是中医对肿瘤形成原因认识的基础^[2]。有研究者提出“癌状态论”,认为“癌”是一种人与自然、人体内部、五脏六腑之间失衡的状态,提倡“固摄法”治疗肿瘤^[3]。笔者通过中医经典对肿瘤成因的论述及临床癌症发展的隐形性,认为肿瘤是机体长期缺乏血氧温熙形成的凝聚寒毒。附子是常用中药,具有回阳救逆、补火助阳、散寒除湿之功,其主要有效成分为生物碱类。因此,本实验以二甲基苯蒽诱导小鼠乳腺癌模型,研究附子总生物碱对荷瘤小鼠的体征、部分血液学指标、肿瘤发展的影响,以期对肿瘤的成因及温阳散寒治疗肿瘤的方法提供依据。

1 材料

1.1 药品与试剂

白附子,购自开封市天济堂药店,经河南大学药学院丛悦教授鉴定为天南星科植物独角莲 *Typhonium giganteum* Engl. 的新鲜块茎。附子总生物碱自行提取,分光光度法测定其质量分数 > 59%。二甲基苯蒽 (DMBA), Sigma 公司; Na^+ , K^+ -ATP 酶、 Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATP 酶活性测定试剂盒,南京建成生物工程研究所。小鼠雌二醇和孕酮 ELISA 试剂盒, Beckman-coulter 公司。

1.2 动物

C57BL/6 小鼠,雌性,SPF 级,体质量 18~22 g,由河南省医学实验动物中心提供,动物许可证号 SCXK (豫) 2010-1-0002。

1.3 仪器

UV-2000 型紫外可见光分光光度计,上海尤尼柯仪器有限公司; LGR16-W 型高速冷冻离心机,北京京立离心机有限公司; YLS-1A 多功能小鼠自主活动记录仪,安徽淮北正华生物仪器有限公司; NDJ-5S 型旋转黏度计,上海方瑞仪器公司; 微循环观测分析系统,成都泰盟科技有限公司; XDS-500D 型倒置显微镜,上海蔡康光学仪器有限公司。

2 方法

2.1 模型制备、分组及给药

将 195 只雌性小鼠适应性饲养 2 周后随机分为 3 组,即对照组、模型组、附子总生物碱组,每组 65 只。对照组小鼠常规饲养;模型组和附子总生物碱组小鼠每周一和周四各 sc 质量浓度为 10 mg/mL 的二甲基苯蒽橄榄油溶液 5 $\mu\text{L}/\text{g}$ 1 次,连续 5 周;

附子总生物碱组开始造模后,根据小鼠平均日饮水量将附子总生物碱以每天 2 mg/kg (预试验确定的较佳剂量)加入到小鼠 24 h 的饮水量中,每天更换饮水 1 次,直至实验结束 (共给药 80 周)。

2.2 指标检测

2.2.1 一般状况观察 造模开始后第 18、25、32 周,各组分别取小鼠 15 只,用小鼠自主活动记录仪记录小鼠 10 min 内的自主活动次数,用数显体温计测量直肠温度。

2.2.2 耳廓微循环检测 开始造模后第 18、25、32 周,各组取小鼠 15 只,ip 戊巴比妥钠 40 mg/kg 麻醉,背位固定,垫起耳廓,以医用胶布粘去耳廓毛后将小鼠腹部向下固定在小鼠观察台上,调节耳托高度,使耳廓平展在耳托上,在耳托上和耳廓表面滴加少许液体石蜡^[4]。在透射光下,显微镜 ($\times 160$) 测量耳廓微循环细动脉、细静脉口径、血流速度及每秒血流量,用带有数码相机的显微镜对血流微循环录像 2 min 后进行观测,分析系统计算血流速度及每秒血流量。之后剪断小鼠 1/2 尾,计数在 10 min 内的血滴数^[5]。

2.2.3 血清雌二醇和孕酮水平检测 开始造模后第 18、25、32 周,每组取 5 只小鼠眼眶静脉采血,按试剂盒说明检测血清雌二醇和孕酮水平。

2.2.4 ATP 酶活性检测 每组取 5 只小鼠的抗凝血,1 000 r/min 离心 5 min,取红细胞,用 3 倍量等渗 Tris-HCl 缓冲液 (pH 7.4) 洗 3 次,然后按 1:20 加入预冷 (4 $^{\circ}\text{C}$) 的低渗 Tris 缓冲液 (pH 7.4),混匀后置冰箱 20 min 使细胞充分溶血,10 000 r/min 离心 20 min,去掉上清液,同样条件洗 3 次,即得红细胞膜。膜蛋白测定采用 Lowry 法,用牛血清白蛋白作标准^[6],按试剂盒说明测定 Na^+ , K^+ -ATP 酶、 Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATP 酶活性,以每小时每毫克蛋白产生无机磷的量表示。

2.2.5 血液流变学检测 将每组 5 只小鼠的抗凝血混匀,旋转式血液粘度检测小鼠全血黏度、红细胞聚集指数和血液流变学指标。

2.2.6 肿瘤进展检测 造模结束后,每周用手触摸小鼠是否有肿瘤出现,以实验第 1 周到可触摸到肿瘤期间计为潜伏期。于造模开始后第 18、25、32 周各组取小鼠 15 只检测其他指标的同时,记录肿瘤发生率和潜伏期,以表示肿瘤进展。造模后第 32 周每组剩余 20 只小鼠再观察至第 80 周,记录小鼠死亡时间,进行 Kaplan-Meier 存活分析。

2.3 统计学处理

采用 SPSS 16.0 软件包分析, 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间均数采用单因素方差分析, 计数资料进行 χ^2 检验, 生存时间采用 Kaplan-Meier 存活分析。

3 结果

3.1 对乳腺癌小鼠一般状态的影响

与对照组小鼠比较, 模型组小鼠随造模时间的延长逐渐出现畏寒喜暖、蹇缩少动、弓背毛松、外耳和尾部血管紫暗现象, 体温偏低、自主活动明显减少 ($P < 0.05$ 、 0.01)。附子总生物碱组小鼠的上述现象明显得到改善, 体温与自主活动次数与模型

组比较差异显著 ($P < 0.05$ 、 0.01) 结果见表 1。

3.2 对乳腺癌小鼠红细胞 ATP 酶活性与激素水平的影响

与对照组相比, 模型组小鼠从造模后第 18 周开始, 红细胞膜 Na^+ , K^+ -ATP 酶、 Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATP 酶活性明显降低 ($P < 0.01$), 血清雌二醇及孕酮水平明显升高 ($P < 0.05$ 、 0.01)。与模型组相比, 附子总生物碱组小鼠红细胞膜 Na^+ , K^+ -ATP 酶和 Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATP 酶活性明显升高 ($P < 0.05$ 、 0.01), 雌二醇及孕酮水平均明显降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)。结果见表 2、3。

表 1 附子总生物碱对乳腺癌小鼠体温和自主活动的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

Table 1 Effects of TAALRP on body temperature and spontaneous motor activity of mice with breast cancer ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	体温 / °C			自主活动 (10 min 内活动次数)		
		18 周	25 周	32 周	18 周	25 周	32 周
对照	—	37.3 ± 1.2	37.1 ± 1.3	37.0 ± 1.4	215.2 ± 68.7	238.4 ± 79.3	195.2 ± 81.5
模型	—	35.9 ± 1.6 [#]	35.4 ± 1.6 [#]	35.1 ± 1.6 [#]	88.3 ± 41.6 ^{###}	76.2 ± 45.1 ^{###}	61.3 ± 42.6 ^{###}
附子总生物碱	2	37.0 ± 1.3 [*]	36.8 ± 1.4 [*]	36.5 ± 1.4 [*]	163.2 ± 71.3 ^{***}	155.4 ± 82.1 ^{***}	138.6 ± 71.2 ^{**}

与对照组比较: [#] $P < 0.05$ ^{###} $P < 0.05$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$, 下表同
[#] $P < 0.05$ ^{###} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group, same as below

表 2 附子总生物碱对乳腺癌小鼠红细胞膜 ATP 酶活性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 2 Effects of TAALRP on ATPase activity in erythrocyte membrane of mice with breast cancer ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	Na^+ , K^+ -ATP 酶 / (nmolp·mg ⁻¹ ·h ⁻¹)			Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATP 酶 / (nmolp·mg ⁻¹ ·h ⁻¹)		
		18 周	25 周	32 周	18 周	25 周	32 周
对照	—	255.3 ± 41.4	237.2 ± 43.6	215.4 ± 42.4	141.3 ± 21.2	129.5 ± 23.4	106.5 ± 22.6
模型	—	161.4 ± 48.7 ^{###}	125.1 ± 43.4 ^{###}	103.2 ± 41.5 ^{###}	93.4 ± 24.3 ^{###}	81.5 ± 25.1 ^{###}	72.6 ± 19.7 ^{###}
附子总生物碱	2	228.3 ± 43.6 [*]	206.7 ± 41.2 ^{**}	185.3 ± 40.4 ^{**}	132.6 ± 23.2 [*]	109.4 ± 27.9 [*]	95.8 ± 20.2 [*]

表 3 附子总生物碱对乳腺癌小鼠血清雌二醇和孕酮水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 3 Effects of TAALRP on estradiol and progesterone levels in serum of mice with breast cancer ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	雌二醇 / (μg·L ⁻¹)			孕酮 / (μg·L ⁻¹)		
		18 周	25 周	32 周	18 周	25 周	32 周
对照	—	174.1 ± 21.3	118.2 ± 22.1	86.5 ± 17.3	31.5 ± 3.4	23.1 ± 2.7	21.3 ± 2.8
模型	—	208.2 ± 26.0	196.7 ± 31.1 ^{###}	167.9 ± 26.2 ^{###}	38.5 ± 3.7 [#]	35.1 ± 3.3 ^{###}	33.5 ± 3.4 ^{###}
附子总生物碱	2	166.1 ± 18.4 [*]	134.2 ± 23.8 ^{**}	126.5 ± 25.7 ^{**}	29.3 ± 3.1 ^{**}	24.7 ± 3.9 ^{####}	21.5 ± 3.4 ^{####}

3.3 对乳腺癌小鼠耳廓微循环的影响

与对照组相比, 模型组小鼠从造模第 18 周开始耳廓微动脉、微静脉口径明显缩小 ($P < 0.01$), 血流速度明显降低 ($P < 0.01$), 每秒血流量明显减少 ($P < 0.01$)。与模型组相比, 附子总生物碱组小鼠耳廓微动脉、微静脉口径明显增大 ($P < 0.01$), 血流速度明显提高 ($P < 0.01$), 每秒血流量明显增

加 ($P < 0.05$)。结果见表 4、5。

3.4 对乳腺癌小鼠血液流变学的影响

与对照组比较, 模型组小鼠从造模第 18 周开始, 全血黏度和红细胞聚集指数明显升高 ($P < 0.05$ 、 0.01), 断尾血流量明显减少 ($P < 0.01$)。与模型组相比, 附子总生物碱组小鼠全血黏度和红细胞聚集指数明显降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), 断尾血流量明显

增多 ($P < 0.05$)。结果见表 6、7。

3.5 对乳腺癌小鼠肿瘤发生率和潜伏期的影响

至造模后第 32 周, 对照组小鼠均未发生乳腺癌; 模型组小鼠乳腺癌发生率约 67%, 与对照组相比差异显著 ($P < 0.01$); 附子总生物碱组小鼠仅有 33% 发生乳腺癌, 与模型组相比差异显著 ($P < 0.05$ 、 0.01)。模型组小鼠发生乳腺癌的潜伏期平均

为 18 周, 而附子总生物碱组小鼠发生乳腺癌的潜伏期平均为 24 周, 与模型组相比差异显著 ($P < 0.05$)。结果见表 8。

至造模第 80 周, 对照组无小鼠发生乳腺肿瘤; 模型组小鼠 70% 发生乳腺肿瘤, 中位生存期为 28 周; 附子总生物碱组小鼠 30% 发生乳腺肿瘤, 中位生存期为 50 周。结果见图 1。

表 4 附子总生物碱对乳腺癌小鼠耳廓微动脉和静脉口径的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

Table 4 Effects of TAALRP on micro-artery and micro-vein diameters of mice with breast cancer ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	细动脉口径 / μm			细静脉口径 / μm		
		18 周	25 周	32 周	18 周	25 周	32 周
对照	—	8.02 ± 1.13	8.15 ± 1.14	8.29 ± 1.15	12.13 ± 1.54	12.28 ± 1.55	12.41 ± 1.56
模型	—	5.72 ± 1.15 ^{##}	5.51 ± 1.16 ^{##}	5.28 ± 1.15 ^{##}	9.53 ± 1.63 ^{##}	9.17 ± 1.65 ^{##}	8.85 ± 1.64 ^{##}
附子总生物碱	2	7.21 ± 1.12 ^{**}	7.18 ± 1.14 ^{**}	6.95 ± 1.15 ^{**}	11.86 ± 1.61 ^{**}	11.32 ± 1.63 ^{**}	10.84 ± 1.61 ^{**}

表 5 附子总生物碱对乳腺癌小鼠耳廓血流速度及毛细血管开放数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

Table 5 Effects of TAALRP on blood flow velocity and number of open capillaries of auricle in mice with breast cancer ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	血流速度 / ($\mu\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$)			毛细血管开放数 / (根·mm ²)		
		18 周	25 周	32 周	18 周	25 周	32 周
对照	—	658.4 ± 71.3	591.2 ± 65.7	545.6 ± 67.3	1.67 ± 0.82	1.60 ± 0.98	1.53 ± 0.92
模型	—	452.7 ± 65.2 ^{##}	384.6 ± 66.3 ^{##}	341.2 ± 63.5 ^{##}	0.80 ± 0.86 ^{##}	0.73 ± 0.88 ^{##}	0.67 ± 0.81 ^{##}
附子总生物碱	2	563.4 ± 68.5 ^{***}	512.3 ± 67.8 ^{***}	458.4 ± 66.3 ^{***}	1.47 ± 0.64 [*]	1.40 ± 0.83 [*]	1.33 ± 0.82 [*]

表 6 附子总生物碱对乳腺癌小鼠全血黏度的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 6 Effects of TAALRP on whole blood viscosity of mice with breast cancer ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	高切全血黏度 / (mPa·s ⁻¹)			低切全血黏度 / (mPa·s ⁻¹)		
		18 周	25 周	32 周	18 周	25 周	32 周
对照	—	3.65 ± 0.15	3.72 ± 0.16	3.81 ± 0.16	6.73 ± 0.33	6.88 ± 0.34	6.95 ± 0.35
模型	—	3.94 ± 0.16 [#]	4.11 ± 0.18 [#]	4.42 ± 0.19 [#]	7.91 ± 0.54 ^{##}	8.25 ± 0.55 ^{##}	8.63 ± 0.56 ^{##}
附子总生物碱	2	3.71 ± 0.17 [*]	3.83 ± 0.19 [*]	3.95 ± 0.21 [*]	6.85 ± 0.56 ^{**}	7.13 ± 0.54 ^{**}	7.36 ± 0.55 ^{**}

表 7 附子总生物碱对乳腺癌小鼠红细胞聚集指数及断尾血流量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 7 Effects of TAALRP on erythrocytic aggregation index and blood flow from tail cut of mice with breast cancer ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	红细胞聚集指数			断尾血流量 (10 min 内血滴数)		
		18 周	25 周	32 周	18 周	25 周	32 周
对照	—	1.65 ± 0.18	1.71 ± 0.20	1.76 ± 0.21	4.8 ± 1.5	4.3 ± 1.7	3.9 ± 2.0
模型	—	2.22 ± 0.25 ^{##}	2.31 ± 0.28 ^{##}	2.43 ± 0.30 ^{##}	3.1 ± 1.1 ^{##}	2.8 ± 1.3 ^{##}	2.3 ± 1.2 ^{##}
附子总生物碱	2	1.82 ± 0.21 [*]	1.91 ± 0.22 [*]	1.98 ± 0.23 [*]	4.4 ± 1.7 [*]	3.9 ± 1.2 [*]	3.1 ± 1.1 [*]

表 8 附子总生物碱对乳腺癌小鼠肿瘤发生和潜伏期的影响

Table 8 Effects of TAALRP on tumor incidence and latent periods of mice with breast cancer

组别	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	动物 / 只	肿瘤发生动物 / 只			潜伏期 / 周		
			18 周	25 周	32 周	18 周	25 周	32 周
对照	—	15	0	0	0	—	—	—
模型	—	15	8 ^{##}	9 ^{##}	10 ^{##}	15.4 ± 1.2	16.3 ± 2.8	17.8 ± 5.3
附子总生物碱	2	15	1 ^{**}	3 ^{***}	5 ^{***}	16	20.7 ± 4.2 [*]	24.8 ± 6.1 [*]

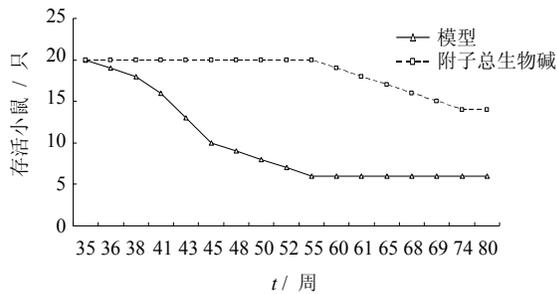


图1 附子总生物碱对乳腺癌小鼠存活时间的影响 ($n=20$)

Fig. 1 Effects of TAALRP on survival time of mice with breast cancer ($n=20$)

4 讨论

有人认为“温阳药会加速肿瘤的生长”^[2]。然而近年来发现许多晚期癌症患者出现畏寒、纳差、消瘦、神疲乏力、腹泻、面色晦暗、舌淡苔白、脉沉迟无力等阳虚寒凝的临床表现，遂投以温阳散寒中药，收到较好疗效^[7]。

多环芳烃类化合物二甲基苯蒽是一种代谢依赖性致癌剂，其诱导的乳腺肿瘤在组织起源、生物学行为、肿瘤形态等方面与人类乳腺癌相似^[8]，具有激素依赖性，是研究乳腺癌的良好模型^[9]。然而，不同的动物对二甲基苯蒽诱导乳腺癌的敏感性差异很大，发病率也不一致^[10]，因此为提高小鼠乳腺癌的发病率，本实验采用每周2次、连续5周sc二甲基苯蒽诱导小鼠乳腺癌，结果表明这种造模方式诱导的乳腺癌稳定均一，适合乳腺癌动物的发病体征研究。

现代肿瘤病理学研究发现，乳腺癌是一种典型的血管依赖性疾病，血管生成在肿瘤生长和转移中起重要作用^[11]。本实验显示，模型组小鼠在造模过程中逐渐出现畏寒喜暖、蹇缩少动、体温下降、外耳和尾部血管紫暗现象，18周后红细胞膜 Na^+ 、 K^+ -ATP酶和 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} -ATP酶活性、断尾血流量、全血黏度和红细胞聚集指数明显降低，血清雌二醇和孕酮水平明显升高，显示较典型的体寒血瘀体征，推测这种体征可能是致癌物造成机体损伤后局部长期缺血、缺氧所致。这种缺血缺氧状态一方面诱导新生血管形成，另一方面聚集寒毒促进细胞演化，从而形成了有利于肿瘤生长的微环境。因此，肿瘤治疗的关键在于如何改变这种微环境^[12]。

既然寒邪可能是肿瘤形成的重要病理因素之一，那么温阳散寒法应成为肿瘤治疗中的重要方法。附子辛、甘、大热，有毒，具有回阳救逆、补火助阳、散寒除湿、止痛的功效，被称为“回阳救逆第一品”。

在本研究中，从附子中提取的总生物碱能改善乳腺癌小鼠的体征，阻止肿瘤进展，对乳腺癌的成因及肿瘤温阳散寒疗法均是很好的佐证。对1000多个肿瘤患者进行临床总结发现，寒型体质约占肿瘤患者总数的80%，现代药理研究证明温阳药通过直接抑制或杀灭肿瘤细胞、诱导肿瘤细胞分化和凋亡、逆转肿瘤细胞的生物学行为改变，提高患者的生活质量^[13]。随着对温阳法治疗肿瘤的实验与临床研究的进一步深入，中医药防治肿瘤的理论与实践将会达到一个新的水平。

参考文献

- [1] 邓江华, 彭卫卫, 赖景春. 清热解毒、养阴活血法联合调强放疗治疗鼻咽癌的临床观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(8): 1599-1601.
- [2] 张晓迪, 李湧健. 温阳法治疗恶性肿瘤的研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(6): 55-57.
- [3] 李忠, 刘耀. 从“癌状态论”谈中医肿瘤临床思路与创新科研 [J]. 中国当代医药, 2010, 17(2): 5-7.
- [4] 程云鹏, 姜一农, 钱雪, 等. 罗格列酮对血流阻断BALB/c小鼠模型血管重构及内皮功能的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25(2): 383-385.
- [5] 邱雪, 洪铁, 孟勤, 等. 人参皂苷单体 Rb_1 、 Re 及 Rg_1 对肾上腺素所致小鼠耳廓微循环障碍的改善作用 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2009, 35(2): 314-317.
- [6] 王振全, 冯三畏, 连素琴, 等. 丙烯腈对小鼠红细胞膜ATP酶活性的影响 [J]. 中国工业医学杂志, 2007, 20(4): 256-257.
- [7] 刘彬, 章永红. 论温阳散寒法治疗肿瘤之类 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(5): 137-138.
- [8] Becks L, Prince M, Burson H, et al. Aggressive mammary carcinoma progression in Nrf2 knockout mice treated with 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10(8): 540-557.
- [9] Chatterton R T Jr, Lydon J P, Mehta R G, et al. Role of the progesterone receptor (PR) in susceptibility of mouse mammary gland to 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene-induced hormone-independent preneoplastic lesions *in vitro* [J]. *Cancer Lett*, 2002, 188(1/2): 47-52.
- [10] Miermont A M, Parrish A R, Furth P A. Role of ER α in the differential response of Stat5a loss in susceptibility to mammary preneoplasia and DMBA-induced carcinogenesis [J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(6): 1124-1131.
- [11] 孙鹏涛, 沈建红, 沈蕾, 等. 乳腺癌中医症候与肿瘤微血管生成特点的关系 [J]. 新中医, 2010, 42(2): 56-58.
- [12] 刘雁书. 民族中草医李小艺大通大补法治疗癌症经验 [J]. 中国民族民间医药, 2008, 17(1): 43-45.
- [13] 叶峥嵘, 杨晓航, 吴琳. 温阳法治疗肿瘤的临床应用与基础研究进展 [J]. 陕西中医学院学报, 2011, 34(1): 88-91.