

虎眼万年青提取物抗肿瘤和镇痛抗炎作用研究

于艳辉¹, 高 陆¹, 石 菊¹, 王莲萍², 孙佳明³, 许艳茹¹, 白 冰^{1*}

1. 吉林修正药业新药开发有限公司, 吉林 长春 130012

2. 吉林省现代中药工程研究中心有限公司, 吉林 长春 130012

3. 长春中医药大学中医药与生物工程研发中心, 吉林 长春 130117

摘要: **目的** 观察虎眼万年青提取物抗肿瘤和镇痛、抗炎等作用。**方法** 制备肿瘤细胞 MFC、HepG-2、S₁₈₀ 荷瘤小鼠模型, 观察虎眼万年青提取物的抑瘤率; 采用小鼠醋酸扭体实验观察虎眼万年青提取物的镇痛作用; 采用二甲苯致小鼠耳廓肿胀实验观察虎眼万年青提取物的抗炎作用。**结果** 虎眼万年青提取物剂量分别为 5.0、2.5 g/kg 能有效抑制小鼠实体瘤的生长, 且有一定的剂量相关性 ($P < 0.05$ 、 0.001); 显著抑制醋酸致小鼠扭体反应, 与模型组相比有显著差异 ($P < 0.05$ 、 0.001); 对二甲苯致小鼠耳廓肿胀有抑制作用, 与模型组相比也有显著差异 ($P < 0.05$ 、 0.01)。**结论** 虎眼万年青提取物具有一定的抗肿瘤、镇痛、抗炎作用, 具有良好的开发前景。

关键词: 虎眼万年青提取物; 抗肿瘤; 抗炎; 镇痛; 扭体反应

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)16-2282-03

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.16.017

Antitumor, analgesic, and anti-inflammatory effects of *Ornithogalum caudatum* extracts

YU Yan-hui¹, GAO Lu¹, SHI Ju¹, WANG Lian-pin², SUN Jia-ming³, XU Yan-ru¹, BAI Bing¹

1. Jilin Xiuzheng Pharmaceutical Group New Drug Development Co., Ltd., Changchun 130012, China

2. Jilin Province Modern Chinese Medicine Engineering Research Center Co., Ltd., Changchun 130012, China

3. Development Center of Traditional Chinese Medicine and Bioengineering, Changchun University of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130117, China

Abstract: **Objective** To investigate the antitumor, analgesic, and anti-inflammatory effects of *Ornithogalum caudatum* extract (OCE). **Methods** The MFC, HepG-2, and S₁₈₀ tumor-bearing mice models were established, and the tumor inhibitory rate of OCE was calculated; The analgesic effect of OCE was observed by acetic acid writhing test of mice; The anti-inflammatory effect of OCE was observed in xylene-induced ear edema model of mice. **Results** OCE (5.0 and 2.5 g/kg) could effectively inhibit the growth of solid tumors in tumor-bearing mice in a dose-dependent manner ($P < 0.05$, 0.001); Compared with the model group, OCE (5.0 and 2.5 g/kg) could significantly inhibit the writhing response ($P < 0.05$, 0.001) and xylene-induced ear edema ($P < 0.05$, 0.01). **Conclusion** OCE has certain antitumor, analgesic, and anti-inflammatory effects, suggesting they may be worth further investigation. **Key words:** *Ornithogalum caudatum* extracts; antitumor; anti-inflammation; analgesia; writhing response

虎眼万年青 *Ornithogalum caudatum* Ait 又名珍珠草、胡连万年青, 为百合科多年生草本植物, 民间全草入药, 用于抗炎、抗肿瘤等^[1]。研究表明虎眼万年青皂苷 (OSW-I) 具有靶向抗癌作用, 可直接杀灭癌细胞, 在对多种肿瘤细胞产生强细胞毒活性的同时, 对人正常细胞的毒性很小 (IC₅₀ 为 1.51

μg/mL)^[2]。虎眼万年青球茎中含大量的生物碱及其他化学成分, 已检测出的化学成分有 27 种^[3]。许多学者致力于研究其化学成分, 希望发现比 OSW-1 活性更强、毒性更低的成分。本实验通过观察虎眼万年青提取物 (*Ornithogalum caudatum* extracts, OCE) 的抗肿瘤、抗炎、镇痛作用, 为其有效物质基础的

收稿日期: 2013-04-25

基金项目: 吉林省中医药局项目 (pt091)

作者简介: 于艳辉 (1979—), 女, 学士, 研究方向为药理学。Tel: (0431)85161453

*通信作者 白 冰 Tel: (0431)85161453 E-mail: 33063825@qq.com

进一步研究、开发和应用提供实验依据。

1 材料

1.1 药品与试剂

虎眼万年青乙醇提取物(深棕色),吉林修正药业新药开发有限公司提供,每克浸膏含生药4.6 g,含总黄酮21%(以芦丁计),批号20090101;环磷酰胺,上海华联制药有限公司,批号09102921;阿司匹林,河北天成药业有限公司,批号08100501。冰醋酸、二甲苯,北京化工厂。

1.2 动物及肿瘤细胞株

清洁级ICR小鼠,5~8周龄,体质量(20±2)g,吉林大学基础医学院动物实验中心提供,合格证号:SCXK(吉)2007-0003。小鼠胃癌细胞株(MFC)、小鼠肝癌细胞株(HepG-2)、小鼠肉瘤细胞株(S₁₈₀),由吉林大学基础医学院药理教研室常规传代培养。

1.3 仪器

LCZ5—2型离心机,北京医用离心机厂;CDS—1型倒置显微镜,重庆光学仪器厂;SW—CJ—IF型超净工作台,苏净集团苏州安泰空气技术有限公司。

2 方法

2.1 抗肿瘤作用实验

将MFC、HepG-2、S₁₈₀细胞株用生理盐水洗涤,台盼蓝计数后稀释成 2×10^6 /mL,接种于ICR小鼠腹腔内,每只0.2 mL。于接种第7天,无菌条件下取小鼠腹水,再次洗涤、计数,稀释至 5×10^6 /mL,取0.2 mL,于50只小鼠(雌雄各半)右前肢腋下接种制备实体瘤模型。接种次日将小鼠随机分为5组:模型组,环磷酰胺(30 mg/kg)阳性对照组,虎眼万年青提取物高、中、低剂量(5.0、2.5、0.5 g/kg)组。环磷酰胺组隔日ip给药1次,模型组每天ig蒸馏水0.1 mL/10 g,虎眼万年青提取物各组每天ig相应剂量药物1次,连续给药10 d。给药前、给药后5、10 d分别称体质量。小鼠停药次日处死,剖取皮下瘤块称质量,计算抑瘤率。

抑瘤率 = (对照组平均瘤质量 - 给药组平均瘤质量) / 对照组平均瘤质量

2.2 镇痛作用实验^[4]

50只雄性ICR小鼠按体质量随机分为5组:模型组,虎眼万年青提取物高、中、低剂量(5.0、2.5、0.5 g/kg)组,阿司匹林(0.2 g/kg)阳性对照组。各给药组每天ig给予相应药物1次,给药体积0.2 mL/10 g,连续给药5 d,模型组ig同体积蒸馏水。末次给药后1 h,各组小鼠ip 0.6%冰醋酸0.1 mL/10

g,观察15 min内小鼠扭体次数,计算扭体抑制率。

抑制率 = (模型组小鼠平均扭体次数 - 给药组小鼠平均扭体次数) / 模型组小鼠平均扭体次数

2.3 抗炎作用实验^[5]

分组与给药同“2.2”项。末次给药后1 h,各组小鼠右耳两面均匀涂抹二甲苯0.05 mL致炎,左耳涂抹生理盐水作为对照。致炎2 h后,小鼠脱臼处死,用直径6 mm的打孔器在小鼠两耳相同部位打孔,分别称耳片质量,计算肿胀度和抑制率。

肿胀度 = 右耳片质量 - 左耳片质量

抑制率 = (模型组平均肿胀度 - 给药组平均肿胀度) / 模型组平均肿胀度

2.4 统计学处理

用SPSS 19.0统计学软件对实验数据进行方差分析,组间比较采用t检验,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

3 结果

3.1 对肿瘤生长的影响

与模型组相比,虎眼万年青提取物5.0、2.5 g/kg组及环磷酰胺组对接种MFC、HepG-2、S₁₈₀肿瘤细胞小鼠的肿瘤生长均有一定的抑制作用($P < 0.05$ 、0.01、0.001),且有一定的剂量相关性。结果见表1。

3.2 虎眼万年青提取物的镇痛作用

与模型组相比,虎眼万年青提取物5.0、2.5 g/kg组及阿司匹林组对醋酸致小鼠扭体反应均有显著的抑制作用($P < 0.05$ 、0.001),且有一定剂量相关性。结果见表2。

3.3 虎眼万年青提取物的抗炎作用

与模型组相比,虎眼万年青提取物5.0、2.5 g/kg及阿司匹林组对二甲苯致小鼠耳廓肿胀均具有抑制作用($P < 0.05$ 、0.01),且有一定剂量相关性。结果见表3。

4 讨论

近年来,虎眼万年青的药理作用受到广泛关注并得到广泛研究,尤以对其抗肿瘤作用的研究最多^[7]。从该植物中分离出的皂苷OSW-1对肺癌、乳腺癌有明显的抗癌活性;体外抗P338淋巴细胞白血病细胞活性实验结果表明,OSW-1的抗癌活性是抗癌药物喜树碱、阿霉素、紫杉醇的10~100倍^[6],并已由Deng等^[8]合成,用于临床。虎眼万年青多糖可以促进T细胞的增殖反应和IL-2的分泌,有利于增强细胞毒T细胞和天然杀伤细胞(NK细胞)的杀伤作用,并具有增强机体多种免疫功能的作用^[9-10]。

表1 虎眼万年青提取物对小鼠肿瘤生长的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 1 Inhibitory effect of OCE on tumor growth in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 / (g·kg ⁻¹)	MFC		HepG-2		S ₁₈₀	
		瘤质量 / g	抑瘤率 / %	瘤质量 / g	抑瘤率 / %	瘤质量 / g	抑瘤率 / %
模型	—	2.78±0.94	—	2.52±0.60	—	1.18±0.34	—
虎眼万年青提取物	5.0	1.30±0.54***	53.08	1.83±0.57*	27.49	0.68±0.41*	42.85
	2.5	1.70±0.40*	38.91	1.92±0.56*	23.90	0.69±0.29*	41.86
	0.5	1.98±0.71	28.55	1.92±0.91	23.82	0.85±0.39	27.92
环磷酰胺	0.03	0.76±0.19***	72.62	1.42±0.82**	43.80	0.55±0.17***	53.60

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$, 下表同* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group, same as below表2 虎眼万年青提取物对醋酸致小鼠扭体反应的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 2 Effect of OCE on acetic acid-induced writhing reaction of mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 / (g·kg ⁻¹)	扭体次数	抑制率 / %
模型	—	40.2±10.5	—
虎眼万年青提取物	5.0	21.9±7.3***	45.5
	2.5	31.4±7.8*	21.9
	0.5	37.9±4.4	5.7
阿司匹林	0.2	3.9±2.4***	90.3

表3 虎眼万年青提取物对二甲苯致小鼠耳肿胀的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 3 Effect of OCE on ear swelling of mice induced by xylene ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 / (g·kg ⁻¹)	肿胀度 / mg	抑制率 / %
模型	—	9.5±4.6	81.5
虎眼万年青提取物	5.0	3.8±3.7**	31.9
	2.5	5.6±3.0*	45.1
	0.5	5.9±3.1	47.1
阿司匹林	0.2	3.6±2.4**	28.6

本实验结果显示,虎眼万年青提取物具有镇痛作用,能减少醋酸所致的小鼠扭体反应次数;对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀也具有显著抑制作用,表明该药能抑制以毛细血管扩张、通透性增加、渗出性水肿为主的炎症早期反应。同时观察到,MFC、HepG-2、S₁₈₀荷瘤小鼠ig虎眼万年青提取物后,可明显抑制肿瘤的生长,且有一定的剂量相关性,其抗肿瘤作用可能主要通过细胞毒活性、阻滞细胞周期、抑制肿瘤细胞生长及诱导肿瘤细胞凋亡等途径实现的。今后将进一

步深入研究虎眼万年青提取物的有效物质基础,为其药用价值的开发应用提供依据。

参考文献

- [1] 马玉心,王宇波,葛红,等.花卉界与药物界的瑰宝-虎眼万年青[J].中国林副特产,2003,66(3):5-6.
- [2] Zhou Y, Celia C P, Dennis A C, et al. OSW-1: a natural compound with potent anticancer activity and a novel mechanism of action[J]. *J Natl Cancer Ins*, 2005, 97(23): 1781-1785.
- [3] Tang Y O, Yu B. The chemical constituents from bulbs of *ornithogalum caudatum* [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2001, 10(4): 169-171.
- [4] 徐叔云,卞玉镰,陈修.药理学实验方法学[M].第2版.北京:人民卫生出版社.
- [5] 李仪奎.中药药理学实验方法学[M].上海:上海科学技术出版社,1991.
- [6] Mimaki Y, Kuroda M, Kameyama A, et al. Cholestane glycosides from *Ornithogalum saundersiae* and their potent cytotoxic activity on various malignant tumor cells [J]. *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu*, 1997, 7(5): 633-635.
- [7] 张瑜,赫玉芳,南敏伦,等.虎眼万年青研究进展[J].中南药学,2010,8(4):293-295.
- [8] Deng S J, Yu B, Hui Y Z. First total synthesis of an exceptionally poyrny antitumor saponin, OSW-1 [J]. *J Org Chem*, 1999, 64(1): 202-208.
- [9] 石磊,谭岩,刘志强,等.虎眼万年青多糖对小鼠免疫功能的调节作用[J].中国免疫学杂志,2002,18(11):799-802.
- [10] 石磊,段秀梅,胡梦林,等.虎眼万年青多糖对小鼠T细胞及其细胞因子IL-2 mRNA表达的影响[J].吉林大学学报:医学版,2004,30(5):678-680.