

# 益气养阴清热化痰中药复方调节肺癌恶病质细胞因子的研究

王 侠, 史会昌, 杜秀平

Research on Advanced Lewis Lung Cancer Cachexia with Yiqi Yangyin Qingre Huatan Traditional Chinese Medicine

WANG Xia, SHI Hui-chang, DU Xiurping

Department of Radiotherapy, Cancer Institute of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, China

Corresponding Author: DU Xiurping, E-mail: xiupingdu@yahoo.com

**Abstract :Objective** To investigate the life quality of advanced Lewis lung cancer with Yiqi Yangyin Qingre Huatan traditional Chinese medicine. **Methods** We established the thoracic cavity implant model of the C57BL/6 mice bearing Lewis lung carcinoma and divided into three groups randomly. Each group contained 10 mice. The MPA Group (0.2 ml) (16 mg/ kg ·d) and YiQi Yangyin Qingre Huatan traditional Chinese medicine group (0.2 ml) and NS group (0.2 ml). The groups were administrated were given to give Chinese medicine, NS 0.2 ml by intragastric administration after cancer cachexia for eight days. Observe the quality of life of mice and The expression of TNF- $\alpha$ 、IL-6 in the lung cancer tissue by immunohistochemistry. **Results** (1) Consumption of feed and weight: there were significantly differences among NS group and the MPA Group and TCM group. (2) IHC: TNF- $\alpha$  and IL-6 expression in TCM group and MPA Group were significantly lower than control group. **Conclusion** The traditional Chinese medicine is helpful to improve the occurrence and growth of lung cancer.

**Key words**: Cancer cachexia; TNF- $\alpha$  and IL-6; Traditional Chinese medicine

**摘 要**:目的 研究益气养阴清热化痰中药对晚期肺癌恶病质小鼠治疗反应状况。方法 建立晚期 Lewis 肺癌动物模型,随机分为非荷瘤对照组、荷瘤对照组、中药组和甲羟孕酮组。浓缩中药溶液和甲羟孕酮(16 mg/ kg ·d)于造模 5 天后出现恶病质后每日灌服 0.2 ml,对照组 0.2 ml 生理盐水灌胃,连续 8 天。观察小鼠体重、饲料消耗量;免疫组织化学法检测肿瘤组织 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的表达。结果 (1)小鼠生存状态:体重和饲料消耗量,中药组和甲羟孕酮组与荷瘤对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );中药组和甲羟孕酮组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。(2)免疫组化检测肺癌组织:中药组和甲羟孕酮组 TNF- $\alpha$  和 IL-6 表达较荷瘤对照组有不同程度减少(表现为灰度值增加),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 益气养阴清热化痰中药对 TNF- $\alpha$ 、IL-6 表达有不同程度的抑制作用,在改善 Lewis 肺癌恶病质小鼠的生活质量上与甲羟孕酮的作用相似。

**关键词**:恶病质;细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6);中药复方

中图分类号:R734.2;R730.52 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2008)02-0090-02

## 0 引言

恶病质是晚期肿瘤的常见综合征,严重影响病人生活质量,而且影响治疗方案的实施,降低化疗敏感性,增加治疗的难度和相关治疗并发症的发生<sup>[1,2]</sup>。如何控制晚期肺癌恶病质症状、改善生活质量,笔者运用益气清热养阴中药治疗晚期肺癌恶病质小鼠,收到较好的疗效,为临床提供一定的理论基础,现报道如下:

收稿日期:2007-03-06;修回日期:2007-07-17  
基金项目:江苏省自然科学基金资助  
(BS2004513)  
作者单位:221002 江苏徐州医学院肿瘤防治研究所  
通讯作者:杜秀平, E-mail:xiupingdu@yahoo.com  
作者简介:王侠(1966-),女,硕士,副主任医师,主要从事肿瘤综合治疗工作

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 实验动物及癌株 C57BL/6 近交系小鼠,6~8 周龄,雌雄各半,体重平均(18 ±2)g。均购自徐州医学院动物中心。鼠源性 Lewis 肺癌细胞(LLC)购自中科院上海细胞库。

1.1.2 药品与试剂 中药复方(徐州广济连锁药店中药房);甲羟孕酮(山东临汾云鹏药业有限公司);TNF- $\alpha$  和 IL-6 免疫组化试剂盒购自福州迈新公司。

### 1.2 方法

1.2.1 动物模型的建立 取新鲜 Lewis 肺癌癌块,剪碎研磨经 400 目滤网过滤,制成单细胞悬液,用生理盐水将悬液稀释成 5 ×10<sup>6</sup> 个/ml 癌细胞原液。将

60 只小鼠雌雄各半,随机分为四组,非荷瘤对照组(HC)、荷瘤对照组(NS)、中药治疗组(TCM)和甲羟孕酮组(MPA)。在小鼠腋前线第 6 肋间胸膜腔,每只接种 0.2 ml Lewis 肺癌细胞悬液( $5 \times 10^6$  个/ml)。非荷瘤对照组注射等量的生理盐水。约于造模 5 天后进入恶病质状态(体重明显下降,摄食活动减少)。给予治疗组每日分别灌服浓缩中药溶液(2.575 g/ml)及甲羟孕酮(16 mg/kg·d)各 0.2 ml,其余两组 0.2 ml 生理盐水灌胃,连续 8 天。

1.2.2 观察指标 (1)小鼠生存状态:体重:在每日上午 8 00~10 00 测量每只小鼠的体重,精确到 1/100 g。饲料消耗量:每日上午 8 00~10 00 定量给予每组小鼠饲料,24 h 测量盒内剩余的饲料量,计算小鼠的饲料消耗量,精确到 1/100 g。饲料摄入量=前 1 天饲料量-次日饲料量。(2)TNF- $\alpha$  和 IL-6 的表达按免疫组织化学试剂盒检测。

1.3 统计学方法

用 SPSS 11.5 软件包处理,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,统计学采用方差分析和 *t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠生存状态

除非荷瘤对照组外其余各组小鼠均出现体重下降、摄食减少、恶病质状态明显,病程中小鼠活动减少、睡眠时间缩短、蜷曲、精神萎靡、毛发脱落。药物治疗后有好转。

2.1.1 体重 除非荷瘤对照组外,其他两组小鼠均出现不同程度的体重下降,生理盐水组体重下降尤其明显。通过药物治疗后,中药组、甲羟孕酮组与之相比较体重下降有统计学意义( $P < 0.05$ ),中药组与甲羟孕酮组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 各组小鼠体重(克)( $\bar{x} \pm s, n = 15$ )

分组	用药前第 1 天	接种后第 5 天	用药后第 4 天	用药后第 8 天
TCM	19.38 $\pm$ 0.72	19.21 $\pm$ 0.77	19.95 $\pm$ 1.23	20.68 $\pm$ 1.55 <sup>*</sup>
NS	19.40 $\pm$ 0.58	19.14 $\pm$ 0.47	18.55 $\pm$ 1.11	18.16 $\pm$ 1.57
MPA	19.39 $\pm$ 0.53	19.12 $\pm$ 0.47	20.02 $\pm$ 0.43	20.34 $\pm$ 0.50 <sup>*</sup>
HC	19.34 $\pm$ 0.53	20.12 $\pm$ 0.47	20.88 $\pm$ 0.43	21.89 $\pm$ 0.50

注:TCM 组、甲羟孕酮组与 NS 组比较:<sup>\*</sup>  $P < 0.05$

2.1.2 饲料消耗量 除非荷瘤对照组外,其他两组小鼠均出现不同程度的消耗量下降,中药组、甲羟孕酮组消耗量下降不明显,与荷瘤对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

2.2 免疫组化

中药组、甲羟孕酮组 TNF- $\alpha$  和 IL-6 表达有不同程度减少(表现为灰度值增加),与荷瘤对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 2 各组小鼠饲料消耗( $\bar{x} \pm s, n = 15$ )

分组	用药前第 1 天	接种后第 5 天	用药后第 4 天	用药后第 8 天
TCM	27.71 $\pm$ 0.25	29.12 $\pm$ 0.29	27.52 $\pm$ 0.68	22.45 $\pm$ 0.84 <sup>*</sup>
NS	29.30 $\pm$ 0.39	25.93 $\pm$ 0.45	19.42 $\pm$ 0.86	10.35 $\pm$ 0.66
MPA	28.09 $\pm$ 0.65	29.74 $\pm$ 0.71	29.25 $\pm$ 0.56	23.16 $\pm$ 0.41 <sup>*</sup>
HC	35.96 $\pm$ 0.65	37.74 $\pm$ 0.71	40.25 $\pm$ 0.56	42.61 $\pm$ 0.41

注:中药组、甲羟孕酮组与荷瘤对照组(NS)比较:<sup>\*</sup>  $P < 0.05$

表 3 各组中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 灰度值的表达( $\bar{x} \pm s, n = 15$ )

组别	中药组	荷瘤对照组	甲羟孕酮组
IL-6	73.8 $\pm$ 8.1 <sup>*</sup>	58.43 $\pm$ 8.9	82.42 $\pm$ 8.1 <sup>*</sup>
TNF- $\alpha$	107.3 $\pm$ 12.1 <sup>*</sup>	78.8 $\pm$ 6.3	100.21 $\pm$ 3.46 <sup>*</sup>

注:中药组、甲羟孕酮组与荷瘤对照组比较:<sup>\*</sup>  $P < 0.05$

3 讨论

恶病质发生的确切机制目前仍不很清楚,但有充分证据显示 TNF- $\alpha$  和 IL-6 等细胞因子的介导具有关键作用<sup>[2,3]</sup>。在动物模型和临床病人血液和组织中均可以检测到 TNF- $\alpha$  和 IL-6 等细胞因子水平的升高<sup>[3,4]</sup>。本实验研究结果与此相同。经中药治疗后,TNF- $\alpha$  和 IL-6 的表达均下降,与生理盐水荷瘤对照组比较,差异有统计学意义。

皮质类固醇是临床最常应用的药物,对恶性肿瘤病人可增强其食欲,但却不能因此而增加体重和使肌肉恢复。甲羟孕酮口服治疗恶病质自 1987 年开始应用于临床,其提高食欲增加体重的疗效得到了充分的肯定,本研究亦证实了这一点。

根据肺癌恶病质的中医基本病理变化,组成以清热益气养阴为主的中药复方,重在调整肿瘤晚期阶段的免疫紊乱,增加小鼠 T 细胞亚群,显著提高机体免疫系统功能,达到提高宿主的生活质量<sup>[5,6]</sup>。中药复方以黄芪、紫灵芝、黄芩、桑白皮、葛根、全栝楼、沙参、麦冬等组成。方中黄芪、紫灵芝益气健脾,黄芩、桑白皮、葛根、全栝楼清肺润肺,沙参、麦冬润肺养阴。全方共奏益气养阴,清肺化痰之功效。本实验研究表明中药对改善小鼠生存状态有较好作用,与甲羟孕酮作用相似。我们期待进一步的临床研究证实。

参考文献:

[1] O'Gorman P, McMillan DC, McArdle CS. Impact of weight loss, appetite, and the inflammatory response on quality of life in gastrointestinal cancer patients[J]. Nutr Cancer, 1998, 32(2): 76-80.  
 [2] De Wys W. Management of cancer cachexia[J]. Sem Oncol, 1985, 12: 452-460.  
 [3] Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management[J]. CA Cancer J Clin, 2002, 52(2): 72-91.  
 [4] Plata-salam, CR. Central nervous system mechanisms contributing to the cachexia-anorexia Syndrome[J]. Nutrition, 2000, 16(10): 1009-1012.  
 [5] 李鸣真,叶望云,陆付耳. 中医“清热解毒法”实质的研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2000, 10(8): 449-450.  
 [6] 朱智彤,姚智,姜建石,等. 葛根素对缺氧-复氧时乳鼠心肌细胞分泌细胞因子的作用[J]. 中国药理学通报, 2001, 17(3): 296-298.

[编辑:贺文;校对:杨卉]

