

# 中药大黃的综合研究

## IX. 大黃酸和大黃素对小鼠移植性肿瘤的影响

陈琼华 赵永荃 李电东\*

(南京药学院生化教研组及天津医学院实验病理研究室)

**提要** 本实验初步观察中药大黃中二种主要有效成分——大黃酸和大黃素,对几种小鼠移植性肿瘤的影响。结果表明,大黃素和大黃酸 50 毫克/公斤/天,对黑色素瘤有很明显的抑制作用,抑制率分别为 76% 及 73%,大黃素和大黃酸分别对小鼠乳腺癌和艾氏癌腹水型也有抑制作用,大黃酸对肉瘤 180 及艾氏癌皮下型的抑制作用不明显。

中药大黃蒽醌衍生物具有很強的抗菌作用<sup>[1]</sup>,对细菌核酸和蛋白质的合成有很明显的抑制作用<sup>[2]</sup>,因此很有可能对肿瘤也有一定的影响。关于这一方面文献尚未见有报告。本实验初步观察大黃中的二种主要有效成分——大黃酸和大黃素对几种小鼠移植性肿瘤的影响。

### 材 料 及 方 法

#### (一) 实验材料

**药物** 大黃酸和大黃素系从中药西宁大黃提取,经三次重结晶提纯<sup>[3]</sup>,并以纸层析法检定为纯品<sup>[4]</sup>,以 0.5N 氢氧化钠在热水浴溶解,冷却后以 0.25N 盐酸滴定至 pH 7.4,配成所需浓度(含药物 1 毫克或 1.5 毫克/毫升,氯化钠 0.9%)。在沸水浴煮沸消毒,临用时配制,并注意避光。

**动物** 选用本实验室津白 I 号纯系健康小鼠<sup>[5]</sup>,体重 18—21 克,年龄二个月,乳腺癌实验全部用雌性,其他实验雌雄均有,喂以干饲料和开水,自由饮食,每周另给麦芽一次。每组动物一般为 10 只,在实验期间称体重二次,有死亡者作解剖。

**肿瘤** 实验所用小鼠移植性肿瘤有黑色素瘤、乳腺癌、肉瘤 180、艾氏癌(腹水型及皮下型)。

#### (二) 实验方法

**黑色素瘤** 取接种 30 天的皮下瘤,选取外周健康瘤组织,剪成 2 毫米小块,在每只小鼠左侧腋下接种二小块。8 天后选用已有瘤结的小鼠,按瘤结大小混合分组,实验组开始腹腔给药,每天二次,每次 0.5 毫升(1 毫克/毫升),对照组腹腔注射溶剂(pH 7.4,含氯化钠 0.9%),注射量及次数同实验组,每组共给药 21 天,其中停药 3 天,接种后第 33 天处死

本文于 1965 年 8 月 30 日收到。

\* 现在通讯处:北京中国医学科学院抗菌素研究所。

全部小鼠,剖出瘤结,称重并与对照组比较。

**乳腺癌** 于小鼠左侧腹股沟皮下移植乳腺癌细胞悬液每鼠 0.2 毫升(含 200 万瘤细胞),俟瘤细胞生长至约直径 1 厘米左右以后(在移植后 7 天),按瘤结大小混合分组,实验组开始腹腔注射药物,每天 2 次,每次 0.5 毫升(1.5 毫克/毫升),对照组注射 pH 7.4 生理盐水,每 2 天测量瘤结大小(直径),共观察 20 天。

**肉瘤 180** 取接种 14—18 天的小鼠皮下瘤结,选取健康瘤组织,以无菌生理盐水做成 1:3 的瘤组织悬液,每只小鼠左腋皮下接种 0.2 毫升,实验组于接种后 24 小时开始腹腔给药,连续 12 天,对照组注射生理盐水,药物剂量以及最后小鼠的处理均同黑色素瘤。

**艾氏癌皮下型** 于每只小鼠左侧腋窝皮下接种 0.2 毫升癌细胞悬液(1500 万癌细胞/毫升),实验组于接种后 24 小时开始腹腔给药,连续 17 天,其他同上述。

**艾氏腹水癌** 每鼠腹腔内接种艾氏腹水癌细胞悬液 0.2 毫升(约 300 万癌细胞),实验组于接种后 4 小时开始腹腔给药,共 8 天,剂量及次数同前,第 9 天处死全部小鼠,测量腹水量,计算腹水癌细胞数,并涂片染色,观察癌细胞形态及腹水细胞分类。

关于药物的疗效,实体瘤是根据抑制率及  $P$  值判定。抑制率在 30% 以上, $P$  值小于 0.05,即认为有抗肿瘤作用;至于药物对腹水癌的抑制是根据实验组及对照组腹水量、腹水癌细胞数、癌细胞形态及腹水细胞分类等加以比较而判定。以上除了艾氏癌皮下型以外,均经重复实验肯定结果。

## 结 果

从表 1 可见,大黄素和大黄酸对黑色素瘤的疗效最好,腹腔注射 50 毫克/公斤/天,共 21 天,其抑制率分别为 76% 和 73%, $P$  值均小于 0.01。小鼠于接种后 8 天,肿瘤已生长至直径约 0.5 厘米以上,开始给药,对照组肿瘤继续迅速生长,而实验组肿瘤不大生长,并且大多数有逐渐消退现象。

大黄素对小鼠乳腺癌也有一定抑制作用,75 毫克/公斤/天,抑制率为 40%, $P$  值小于 0.05。

表 1 大黄酸和大黄素对小鼠实体型移植瘤生长的影响

肿 瘤	组 别	剂 量* (毫克/公斤/天)	小鼠数 (末/始)	接种后开始 给药时间(天)	给药天数	平均体 重变化 (克)	平均瘤重± 标准差(克)	抑制率 (%)	$P$ 值
黑色素瘤	对 照	0	10/10	0	0	-1.2	4.25±1.32	—	—
	大黄素	50	10/10	8	21	-1.9	1.02±0.98	76.0	<0.01
	大黄酸	50	10/10	8	21	-1.5	1.15±0.86	72.9	<0.01
乳 腺 癌	对 照	0	5/5	0	0	—	2.33±0.47**	—	—
	大黄素	75	9/10	7	20	—	1.40±0.52**	39.9	<0.05
肉瘤 180	对 照	0	14/15	0	0	-0.7	4.42±1.52	—	—
	大黄酸	50	15/15	1	12	-1.0	3.50±1.58	20.8	—
艾 氏 癌 (皮下型)	对 照	0	9/10	0	0	-1.2	1.45±0.50	—	—
	大黄酸	50	9/10	1	17	-1.7	1.24±0.84	14.5	—

\* 均为腹腔内给药。 \*\* 实验期中瘤结增长最大直径。

大黄酸对艾氏腹水癌也有较强抑制作用,与对照组比较,治疗组平均腹水量约为对照组的 1/4,平均癌细胞数约为对照组的 1/15,癌细胞数与白血球数比值约为对照组的 1/13 (见表 2);其次,治疗组癌细胞有核固缩及胞浆空泡形成等现象。

大黄酸对肉瘤 180 及艾氏癌皮下型的抑制作用不显著,前者的抑制率为 21%,后者则为 15%。

表 2 大黄酸对小鼠腹水型移植瘤生长的影响

肿 瘤	组 别	剂 量 (毫克/公斤/天)	给药途径	小鼠数 (末/始)	接种后开始 给药时间(小时)	给药天数	平均腹水 量(毫升)	平均癌细 胞数/mm <sup>3</sup>	癌细胞数 白血球数
艾氏腹水癌	对 照	0		10/10	0	0	6.40	18,767.5	1:0.24
	大 黄 酸	50	腹腔	10/10	4	8	1.74	1,254.2	1:3.20

由于药量不足,我们没有进行比较全面的药物毒性研究,但为了确定剂量,曾进行了初步毒性观察,方法与治疗实验相同,但小鼠数每组 3 只,剂量 50 毫克/公斤/天,每天分 2 次由腹腔给药,一般吸收完全,实验结束经剖检,未发现有何病变,如药物浓度加倍,则吸收不完全,并有腹泻现象。其次,在黑色素瘤实验治疗中,50 毫克/公斤/天腹腔注射,计算生长系数,大黄酒组为 +16.7,大黄酸组为 +20.3,均为正值,表明在此剂量毒性作用不明显。

## 讨 论

虽然我们沒有进行比较全面的抗肿瘤谱实验,但从以上几种肿瘤的初步实验结果可见,大黄酸和大黄素是具有抗肿瘤的作用,尤其是对黑色素瘤有很强的抑制作用,对乳腺癌和艾氏腹水癌也有一定的抑制作用,但对肉瘤 180 和艾氏癌皮下型的抑制不显著。大黄酸对艾氏癌腹水型有抑制,而对皮下型的抑制不显著,可能是由于前者药物对癌细胞有直接作用。为了说明这一点我们曾进行体外实验,结果大黄素和大黄酸对艾氏腹水癌细胞的呼吸有很强的抑制作用,抑制 50% 所需药物浓度,大黄素为 20 微克/毫升,大黄酸为 40 微克/毫升<sup>[6]</sup>。其次在小鼠乳腺癌,我们也曾进行瘤内给药,发现药物对瘤组织也有明显的破坏作用。至于对黑色素瘤抑制率很高,可能是黑色素瘤对药物有特异性敏感。

大黄中蒽醌衍生物的抗肿瘤作用,文献虽未见有报告,但合成的一些蒽醌衍生物(侧基与前者不同)曾有人报告对 Twort 氏癌有一定的抑制作用<sup>[7]</sup>,由此可见蒽醌衍生物对某些肿瘤是有抑制作用的。

关于大黄中蒽醌衍生物抗肿瘤作用机制,则有待今后探讨。

致謝 天津医学院实验病理研究室李春艳、黄凤岐和林炳水等同志曾参加部分工作,谨此致谢。

## 参 考 文 献

- [1] 陈琼华、郑武飞、苏学良、赖渭声: 中药大黄的综合研究 I. 大黄中蒽醌衍生物抗菌效价的研究. 药学学报, 1962, 9, 757.
- [2] 李电东、苏学良、陈琼华: 中药大黄的综合研究 VIII. 蒽醌衍生物抗菌作用机制(2)对金黄色葡萄球菌含氮化合物代谢的影响. 生物化学与生物物理学报, 1964, 4, 151.

- [3] 陈琼华、苏学良：中药大黄的综合研究 VI. 蒽醌衍生物的简易系统分离法。天津医学院论文集, 第三辑, 1962, 53 页。
- [4] 苏学良、陈琼华：中药大黄的综合研究 II. 蒽醌衍生物的纸上层析。药学学报, 1963, 10, 725.
- [5] 赵永荃、韩笃昌：两系小鼠纯化及其特性之初步研究。天津医学院学报, 1963, 1(1), 14—16.
- [6] 李电东、陈琼华等：未发表。
- [7] Powell, A. K.: Growth inhibiting action of some pure substances. *Nature*, 1944, 53, 345.

## Studies of Chinese Rhubarb

### IX. The Effect of Rhein and Emodin on Transplantable Tumors in Animals

CHEN CHIUNG-HUA, CHAO YENG-CHÜAN AND LI DIEN-DONG

(Department of Biochemistry, Nanking College of Pharmacy and Department of Experimental Pathology, Tientsin Medical College)

#### ABSTRACT

Emodin and rhein at a daily dosage of 50 mg/kg markedly inhibited the growth of melanoma. The percentages of inhibition were 76 and 73 respectively.

Emodin and rhein also inhibited the growth of mammary carcinoma and Ehrlich carcinoma (ascitic form) respectively.

Rhein showed no definite antitumor effect on sarcoma 180 and Ehrlich carcinoma (solid form).