

小柴胡汤及组分抗肿瘤作用研究与分析

杜焱森 黄秀深¹

(成都中医药大学 2006 级硕士研究生,四川 成都 610075)

【关键词】 小柴胡汤;治疗应用;肿瘤;中药疗法;综述

【中图分类号】 R -05;R 273.053.1;R 289.5;R 730.531 【文献标识码】 A 【文章编号】 1002-2619(2009)06-0948-03

小柴胡汤是张仲景所创,为众多名家喜用的名方,是和解少阳而治少阳半表半里证的之剂。后世医家在研究《伤寒论》的实践运用中加以发挥,使本方在临床上运用更加灵活广泛。在肝炎、痛经、眩晕、肾病等各方面均有应用。目前,国内外学者对其全方和单味药抗肿瘤进行了大量研究,从不同方面显示出该方具有防治肿瘤的作用。我们仅就国内外对其全方以及

1 成都中医药大学方剂教研室,四川 成都 610075

作者简介:杜焱森(1981—),男,硕士研究生在读。研究方向:抗肿瘤中药复方配伍规律的临床及实验研究。

组分药柴胡、黄芩分别抗肿瘤的研究综述如下。

1 小柴胡汤全方的抗肿瘤研究

1.1 直接抑制 神代正道^[1]就小柴胡汤对培养癌细胞抑制癌变的机制进行研究。结果表明,肝癌细胞和胆管细胞癌培养细胞随小柴胡汤浓度增高而不断死亡,用药后癌细胞的存活率明显降低,而正常的肝细胞在小柴胡汤浓度很高时也不会完全死亡。张丰华等^[2]在对小柴胡汤对 S180 荷瘤小鼠肿瘤血管生成的影响实验研究中观察到,小柴胡汤中、小剂量对肿瘤生长有明显的抑制作用,且在量效关系上呈负相关。

1.2 诱导分化 张萍^[3]对小柴胡汤

诱导肿瘤细胞分化方面做了大量研究。通过对白血病细胞人早幼粒白血病细胞(HL-60)进行相关诱导分化研究发现,小柴胡汤可诱导 HL-60 细胞向粒系成熟分化,使细胞分化阻滞于 G₀/G₁ 期。胡雅凌^[4]在对人肝癌细胞(SMMC-7721)通过直接给药和含药血清给药 2 种方法进行观察,均发现小柴胡汤使肿瘤细胞形态向正常细胞发展,增强琥珀酸脱氢酶(SDH)活性,降低乳酸脱氢酶(LDH)活性,并且使细胞周期阻断在 G₀/G₁ 期。

1.3 诱导凋亡 杨惠玲等^[5]通过体内实验,发现不同剂量的小柴胡汤浸膏对荷瘤鼠 S180 均有明显抑制作用,抑瘤率为 40.19%~58.7%。其中高

参考文献

[1] 沈欣,宗桂珍,李德凤,等.六味地黄汤治疗慢性肾小球肾炎的实验研究[J].中国实验方剂学杂志,2004,10(6):58-60.

[2] 蔡惠芳,谭元生,何泽云,等.六味地黄丸对大鼠 S/6 肾切除肾功能的影响[J].湖南中医药大学学报,2007,27(2):17-19.

[3] 唐抗,陈嘉.六味地黄丸对慢性肾功能不全大鼠的实验研究[J].中医药学刊,2003,21(2):258-259.

[4] 林洁茹,潘竞锵,肖柳英,等.六味地黄胶囊及六味地黄汤加味对阿霉素性大鼠肾病综合征作用的实验研究[J].中医研究,2005,18(3):17-19.

[5] 刘卿,周于禄,裴奇,等.六味地黄丸对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用的研究[J].湖南中医药大学学报,2007,27(6):40-43.

[6] 刘亮.六味地黄丸对糖尿病肾病肾脏保护及核因子 NF-Kb 影响的研究[J].湖南中医杂志,2007,23(4):92-94,96.

[7] 刘志红,黎磊石.糖尿病肾病发病机理[J].中华肾脏病杂志,1999,15(2):120-123.

[8] 叶任高,杨念生,郑智华.肾病综合征[M].北京:人民卫生出版社,2005:354,93.

[9] 袁喜保,黄丽英,涂小云.六味地黄丸对血液流变学影响的研究[J].井冈山学院学报:自然科学,2006,27(4):121-122.

[10] 徐秀梅,范英昌,冯莉,等.六味地黄丸对糖尿病大鼠影响的实验研究[J].现代中医药,2008,28(1):45-47.

[11] 董滢,董慧君,卢小龙,等.六味地黄丸对糖尿病大鼠高同型半胱氨酸血症肾血管损伤影响的实验研究[J].四川中医,2008,26(3):12-14.

[12] 汤依群,戴德哉,黄宝.地黄对缺氧大鼠大脑肾线粒体呼吸功能保护作用[J].中草药,2002,33(10):915-917.

[13] 宋永刚,胡晓波,王震雷.山药的活性成分研究概况[J].江西食品工业,2007,(4):45-48.

[14] 杨剑芳,路福平,高文远,等.山茱萸的化学、药理及开发应用研究进展[J].现代生物医学进展,2006,6(12):127-130,133.

[15] 张健萍,李连珍,赵红江,等.牡丹皮的化学成分、药理作用及临床应用研究概况[J].中华中医药杂志,2006,21(5):295-297.

[16] 谢一辉,余无双,邓鹏.泽泻现代研究概况[J].亚太传统医药,2008,4(1):57-61.

[17] 张敏,高晓红,孙晓萌,等.茯苓的药理作用及研究进展[J].北华大学学报:自然科学版,2008,9(1):63-68.

[18] 贾汝汉,袁军.醛固酮与肾纤维化(下)[J].中国中西医结合肾病杂志,2007,8(10):559-563.

(收稿日期:2009-02-18)

浓度组疗效最佳。高浓度表现为肿瘤细胞坏死特征。而使用低浓度小柴胡汤时,则肿瘤细胞表现为凋亡特征,镜下可见细胞体积变小,细胞核固缩,胞浆和核染色质凝集,密度增高,细胞间有大量凋亡小体产生。

1.4 免疫调节 小柴胡汤在抗肿瘤免疫调节方面也有大量报道。黄秀深等^[6]通过测定小柴胡汤不同剂量组与荷瘤模型组间红细胞 C3b 花环结合率及红细胞免疫复合物 IC 花环率来分析小柴胡汤在红细胞免疫方面的作用,结果证实小柴胡汤有一定免疫作用,且与红细胞免疫有关。黎雅婷等^[7]用 3 种不同浓度的复方小柴胡汤对艾氏腹水癌(EAC)荷瘤小鼠灌胃了解小柴胡汤对小鼠肿瘤生长情况和自然杀伤(NK)细胞的活性影响,实验发现经过复方小柴胡汤灌胃的 EAC 荷瘤小鼠 NK 细胞活性均升高,3 种不同浓度的复方小柴胡汤均使肿瘤生长减慢。

2 小柴胡汤各分组的抗肿瘤研究

2.1 柴胡

2.1.1 直接抑制 研究发现,柴胡对白血病有一定的防治作用。陈静波等^[8]、夏薇等^[9]通过给予不同浓度的柴胡皂苷 d(SSd)分别作用于 HL-60 细胞以及 K562 细胞时发现,SSd 对 HL-60 细胞增殖的抑制作用呈时间—剂量依赖关系;对白血病 K562 细胞株也有类似效应。宋景贵等^[10]对体外培养的人肝癌 SMMC-7721 细胞及小鼠移植性 S180 实体瘤予不同浓度柴胡水提取物的实验发现,人肝癌 SMMC-7721 细胞经不同浓度柴胡提取物处理不同时间后,实验组较对照组细胞的有丝分裂指数、细胞增殖及线粒体活性均明显下调,小鼠移植性 S180 实体瘤也受到明显的抑制。

2.1.2 诱导凋亡 Chou CC 等^[11]研究龙胆汤对肝癌细胞的作用,发现其中 SSd 有显著的诱导 Hep3B 肝癌细胞凋亡作用,其作用机制是通过 caspase-3 和独立的途径。Chiang LC 等^[12]研究发现 SSd 通过激活 Caspase(胱门冬蛋白酶)3 和 7,引起多聚二磷酸腺苷-核糖聚合酶(poly-ADP-ribose

-polymerase,PARP)的分裂从而诱导人肝癌细胞 HepG2 凋亡。Hsu YL 等^[13,14]发现 SSd 对引起细胞凋亡的受体 Fas 和 Fas 配体的表达均有明显的促进作用,可引起 G₁ 期细胞的堆积。

2.2 黄芩

2.2.1 直接抑制 黄芩甙能抑制荷瘤小鼠腹水脂加酶活性,抑制艾氏腹水瘤细胞的生长,对体内肿瘤在 8 d 内,对体外培养肿瘤在 1 d 内均有抑制作用。但无论是在体内还是体外,黄芩甙对生长后期的瘤细胞均不能再抑制其生长^[15]。

2.2.2 预防肿瘤 黄芩甙可能是诱导醛还原酶产生的主要成分。通过逆转录聚合酶链反应检测发现,在 Hepa1c1e7 细胞中黄芩甙与醛还原酶 mRNA 的产生存在时间和剂量依赖关系,认为黄芩甙有可能成为一种新的肿瘤化学预防剂^[16]。

2.2.3 免疫调节 对免疫功能方面的实验,Kimtra Y^[17]报道黄芩甙元可抑制白细胞介素-1(IL-1)和肿瘤坏死因子(TNF)诱导的内皮细胞黏附分子-1(ELAM-1)和细胞间黏附分子 1(ICAM-1)的表达。对 IL-1 诱导的 ELAM-1 和 ICAM-1 表达的半数抑制浓度(IC₅₀)分别为 2.3×10^{-5} M 和 4.0×10^{-5} M,对 TNF 诱导的 ELAM-1 和 ICAM-1 表达的 IC₅₀ 分别为 1.5×10^{-5} M 和 3.1×10^{-5} M。

3 柴胡、黄芩与小柴胡汤的关系分析

小柴胡汤原方用于少阳病。少阳病邪在半表半里之间,邪正相争,治疗既要透解半表之邪,又要清泄半里之邪,还要防邪深入。故只有和解少阳法才能取效。方中柴胡,味苦平微寒,入肝、胆经,擅于疏肝解郁,透邪解表,升阳举陷。黄芩味苦寒,归肺、胆、脾、大肠、小肠经,功效清热燥湿,泻火解毒。两药配合,升降并行,清疏共进,从而使少阳枢机得利,肝气得舒,肝胆郁火得解,脾胃调和可见,柴胡和黄芩这一和解少阳的配伍在小柴胡汤中处于主导地位。如成无己在《伤寒明理论》中曰:“柴胡味苦平微寒,黄芩味苦寒。《内经》曰:热淫于内,以苦发之,邪在半表半里,则半成热矣,热气内

传,攻之不可,则迎而夺之,必先散热。”是以苦为主,故以柴胡为君,黄芩为臣,以成彻然发表之剂。清·汪昂《医方集解》曰:“胆为清净之府,无出无人,其经在半表半里,不可汗吐下,法宜和解(张仲景曰:少阳中风,耳聋目赤,胸满而烦,不可吐下,吐下则悸而惊。释曰:邪在半表半里,以吐除烦,吐则伤气,气虚者悸;以下除满,下则亡血,血虚者惊。又曰:伤寒脉弦细,头痛发热者,属少阳,不可汗,汗之则谵语。释曰:汗之亡津液,少阳之邪,因之入胃,故谵语)。邪入本经,乃由表而将至里,当彻热发表,迎而夺之,勿令传太阴。”柴胡味苦微寒,少阳主药,以升阳达表为君。黄芩苦寒,以养阴退热为臣。我们又根据历代小柴胡汤方药组成分析,比较后世 10 余个同名方,发现除治疗口唇肿痛的《口齿类要》小柴胡汤中不含黄芩外,其余各方都承袭了张仲景小柴胡汤以柴胡、黄芩为主药和解少阳这一基本结构。

4 结论

柴胡、黄芩作为小柴胡汤和解少阳的基本药对得到了后世普遍认可,研究柴胡、黄芩这一对药在很大程度上体现对小柴胡汤的研究。当前对小柴胡汤、柴胡单体、黄芩单体抗肿瘤已有相当程度的研究并且也取得了一些进展,但目前对小柴胡汤多以水煎液为主进行研究,存在中药很多成分不能溶于水,且药液成分复杂等缺点,使实验效果得不到很好体现。而对柴胡、黄芩的单体为研究对象,虽然已证实这两种药材的诸多抗肿瘤功效,但研究单一分散,缺乏中医系统理论的支持。因此,我们认为通过柴胡、黄芩这一和解少阳的药对代替小柴胡汤全方,选择成分相对简单且容易观察的柴胡、黄芩单体进行配伍研究,可以通过实验更好的反映出该方的抗肿瘤作用。

参考文献

- [1] 神代正道. 肝细胞癌の类似病变,とくに硬変肝にみられる结节性病変について. 消化器ヤミナー, 肝细胞癌に対する新しい視点[M]. へるす出版社, 1992: 35-43.

针灸治疗周围性面神经麻痹近况

孙 玲

(天津中医药大学第一附属医院针灸部,天津 300193)

【关键词】 面神经麻痹; 针灸疗法; 综述文献

【中图分类号】 R-05;R 241;R 573.025;R 573.05;R 587.2 【文献标识码】 A 【文章编号】 1002-2619(2009)06-0950-03

周围性面神经麻痹以患侧表情动作丧失,口角下垂并歪向健侧为主要症状。属中医学中风范畴,其病机是由于机体正气不足,经络空虚,复因外邪乘虚入中经络,以致经气闭阻,气血失畅,经筋失养,筋肉纵缓不收而发病,其病因有病毒感染、外伤、肿瘤、血管病变及压迫等,系面神经核或其下的面神经各段损害所致的面肌麻痹,

作者简介:孙玲(1968—),女,主治医师。从事针灸临床工作。

按面神经损伤的部位,可定位为核性瘫、桥小脑角性瘫、面神经管内和面神经管外。前 2 种多见于肿瘤和血管病变,临床少见,预后不良;后 2 种临床多见,预后良好。面神经损伤定位影响疗效和预后,尤其定位在神经管内的后遗症多,恢复慢,临床上治疗分期,施治有别。为了解临床如何合理地运用针灸施治以提高疗效,兹收集相关的文献综述如下。

1 针刺时机

有些医师认为,周围性面神经麻

痹急性期禁用针刺疗法,针刺会加重面神经损伤,如邱琦文等^[1]认为周围性面神经麻痹初期不宜针刺治疗,治疗的最佳时机是静止期。而有些医师却认为早期治疗是获取最佳疗效的关键。黄迪君从临床实践体会到,急性期(发病后 1~7 d)是针灸治疗的最佳时机。急性期是机体与病邪正处在抗争阶段,早期治疗可起到截断、扭转病情发展的作用,主张早发现、早治疗^[2]。伏晓虎^[3]采用针刺方法治疗周围性面神经麻痹急性期,将 52 例随机

[2] 张丰华,黄秀深,牛朝阳,等.小柴胡汤对 S180 荷瘤小鼠肿瘤血管生成的影响[J].中医药学刊,2004,22(2):269-270.

[3] 张萍.小柴胡汤体外诱导 HL-60 细胞分化及其作用机制研究[学位论文][D].成都:成都中医药大学基础医学院,2007.

[4] 胡雅凌.小柴胡汤诱导 SMMC-7721 细胞分化及其作用机制研究[学位论文][D].成都:成都中医药大学基础医学院,2008.

[5] 杨惠玲,王雪兰,吴义方,等.小柴胡汤对荷瘤鼠 S180 细胞生长和结构的研究[J].中国病理生理杂志,1998,14(3):278-282.

[6] 黄秀深,张丰华,茅敏,等.小柴胡汤对 S180 荷瘤小鼠红细胞免疫功能的实验研究[J].成都中医药大学学报,2003,26(3):9-10.

[7] 黎雅婷,方乐莹,潘凌霄,等.复方小柴胡汤对荷瘤小鼠 NK 细胞功能的影响[J].广东医学,2007,28(6):858-859.

[8] 陈静波,夏薇,崔清潭.柴胡皂甙 d (SSd)对 HL-60 细胞增殖的抑制作用[J].北华大学学报:自然科学版,2001,2(6):486-488.

[9] 夏薇,崔清潭,崔清潭.柴胡皂甙 d (SSd)对 K562 细胞增殖的抑制作用[J].北华大学学报:自然科学版,2002,3(2):113-115.

[10] 宋景贵,肖正明,李师鹏,等.柴胡提取物对人肝癌细胞和小鼠 S-180 肉瘤的抑制作用[J].山东中医药大学学报,2001,25(4):299-301.

[11] Chou CC, Pan SL, Teng CM, Guh JH. Pharmacological evaluation of several major ingredients of Chinese herbal medicines in human hepatoma Hep3B cells [J]. Eur J Pharm Sci, 2003,19(5):403-412.

[12] Chiang LC, Ng LT, Liu LT, et al. Cytotoxicity and anti-hepatitis B virus activities of saikosaponins from Bupleurum species[J]. Planta Med, 2003,69(8):705-709.

[13] Hsu YL, Kuo PL, Chiang LC, et al. Involvement of p53, nuclear factor kappaB and Fas/Fas ligand in induction of apoptosis and cell cycle arrest by saikosaponin d in human hepatoma cell lines[J]. Cancer Lett, 2004,213(2):213-221.

[14] Hsu YL, Kuo PL, Lin CC. The proliferative inhibition and apoptotic mechanism of Saikosaponin D in human non-small cell lung cancer A549 cells [J]. Life Sci, 2004,75(10):1231-1242.

[15] 袁榴娣,徐红,杜肇宗.黄芩甙对艾氏腹水瘤细胞影响的初步探讨[J].南京铁道医学院学报,1997,16(4):231-233.

[16] Park HJ, Lee YW, Park HH, et al. Induction of quinone reductase by a methanol extract of Scutellaria baicalensis and its flavonoids in murine Hepa 1c1c7 cells [J]. Eur J Cancer Prey, 1998,7(6):465-471.

[17] Kimura Y, Matsushita N, Okuda H. Effects of baicalin isolated from Scutellaria baicalensis on interleukin 1 beta- and tumor necrosis factor alpha-induced adhesion molecule expression in cultured human umbilical vein endothelial cells[J]. J Ethnopharmacol, 1997,57(1):63-67.

(收稿日期:2009-01-12)