

# 异常黑胆质成熟剂合用5-氟尿嘧啶对移植性EAC肿瘤的增效减毒作用

热娜古丽·艾则孜<sup>1</sup>, 帕尔哈提·塔衣尔<sup>2</sup>, 艾尼娃尔·艾克木<sup>3</sup>, 艾山江·阿帕尔<sup>4</sup>, 祖拉亚提<sup>5</sup>, 陆明<sup>1</sup>, 塔依尔江·吐尔逊<sup>6</sup>, 哈木拉提·吾甫尔<sup>6</sup>

1. 新疆医科大学附属中医医院, 乌鲁木齐 830000
2. 新疆医科大学第一附属医院, 乌鲁木齐 830054
3. 新疆医科大学药学院, 乌鲁木齐 830011
4. 喀什地区第一人民医院, 喀什 844000
5. 长春师范大学化学学院, 长春 130000
6. 新疆医科大学维吾尔医学院, 乌鲁木齐 830011

**摘要** 为探讨异常黑胆质成熟剂对移植性EAC肿瘤的抑制作用及异常黑胆质成熟剂对5-氟尿嘧啶致毒副作用的保护作用和增效减毒作用,建立了移植性EAC肿瘤模型,60只小鼠随机分为正常对照组、肿瘤模型组、5-氟尿嘧啶(5-Fu)对照组、5-FU联合异常高剂量组、5-FU联合异常中剂量组、5-FU联合异常低剂量组6组,观察小鼠抑瘤率、脾指数、胸腺指数和肝脏指数,小鼠血清中的超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)含量的变化。研究表明,5-FU联合异常黑胆质成熟剂高剂量组、5-FU联合异常黑胆质成熟剂中剂量组、5-FU联合异常黑胆质成熟剂低剂量组和氟尿嘧啶对照组的抑瘤率分别为42.41%、58.09%、41.58%和50.83%。正常对照组与肿瘤模型组小鼠胸腺质量比、脾脏质量比和肝脏质量比相比,差异有显著性( $P<0.05$ )。与肿瘤模型组比较,5-FU联合异常黑胆质成熟剂中剂量组、5-FU联合异常黑胆质成熟剂低剂量组的胸腺质量比均明显降低;与氟尿嘧啶对照组比较,5-FU联合异常黑胆质成熟剂高剂量组、5-FU联合异常黑胆质成熟剂中剂量组、5-FU联合异常黑胆质成熟剂低剂量组的脾脏质量比均明显升高,差异均有显著性( $P<0.05$ )。与肿瘤模型组比较,5-FU联合异常黑胆质成熟剂高剂量组、5-FU联合异常黑胆质成熟剂低剂量组的肝脏质量比变化明显,差异均有显著性( $P<0.05$ )。正常对照组与肿瘤模型组小鼠血清中SOD活性,GSH-Px活性,MDA含量相比,差异有显著性( $P<0.05$ )。与肿瘤模型组血清中SOD活性、GSH-Px活性比较,5-FU联合异常高低剂量组有显著升高,差异均有显著性( $P<0.05$ ),其中5-FU联合异常中剂量组最高,已接近正常值。与5-FU对照组血清中SOD活性、GSH-Px活性比较,5-FU联合异常黑胆质成熟剂各剂量组有显著升高,差异均有显著性( $P<0.05$ ),其中5-FU联合异常黑胆质成熟剂中剂量组SOD、GSH-Px活性最高,已接近正常值。MDA含量在5-FU联合异常黑胆质成熟剂中剂量最低,与肿瘤模型组比较有显著降低,差异均有显著性( $P<0.05$ )。异常黑胆质成熟剂具有显著的免疫增强作用,表现在与5-氟尿嘧啶联合用药后对5-氟尿嘧啶所致的免疫功能损伤有保护作用,异常黑胆质成熟剂对移植性肿瘤EAC肿瘤有较强的增效减毒作用。

**关键词** 异常黑胆质成熟剂;移植性EAC肿瘤;5-氟尿嘧啶

**中图分类号** R29

**文献标志码** A

**doi** 10.3981/j.issn.1000-7857.2014.10.012

## Synergistic Attenuation of Abnormal Savda Munziq Combination with 5-Fluorouracil on Transplantated EAC Tumor

AIZEZI Renaguli<sup>1</sup>, TAYIR Parhat<sup>2</sup>, AIKEMU Ainiwaer<sup>3</sup>, APER Aishanjan<sup>4</sup>, ZULIAYATI<sup>5</sup>, LU Ming<sup>1</sup>, TUERXUN Tayierjiang<sup>6</sup>, UPUR Halmurat<sup>6</sup>

收稿日期:2013-12-03;修回日期:2014-02-24

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2011CB512004);教育部长江学者和创新团队发展计划项目(IRT0977)

作者简介:热娜古丽·艾则孜,副教授,研究方向为肿瘤的维吾尔医干预,电子信箱:rena727@sina.com;哈木拉提·吾甫尔(通信作者),教授,研究方向为新疆重大疾病的维吾尔医干预,电子信箱:halmurat@263.net

引用格式:热娜古丽·艾则孜,帕尔哈提·塔衣尔,艾尼娃尔·艾克木,等.异常黑胆质成熟剂合用5-氟尿嘧啶对移植性EAC肿瘤的增效减毒作用[J].科技导报,2014,32(10):68-73.

1. The Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China
2. The First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China
3. College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China
4. The First People's Hospital of Kashgar, Kashgar 840000, China
5. College of Chemistry, Changchun Normal University, Changchun 130000, China
6. Faculty of Traditional Uighur Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

**Abstract** This paper studies the inhibitive effect of the abnormal savda munziq on the transplanted EAC tumor and the protective effect of the abnormal savda munziq on 5-fluorouracil-induced toxicity. The 60 transplanted EAC tumor model mice were randomly divided into 6 groups: The normal control group, the tumor control group, the 5-fluorouracil (5-FU) group, the high dose 5-FU ASMq group, the middle dose 5-FU ASMq group, and the low dose 5-FU ASMq group. The content changes of the mouse tumor inhibition rate, the spleen index, the thymus index, and the indices of liver, mouse serum SOD, MDA, GSH-Px were observed. In the 5-FU high-dose ASMq group, the 5-FU medium-dose ASMq group, the 5-FU low-dose ASMq group and the 5-FU group, the values of the tumor inhibition rate were found to be 42.41%, 58.09%, 41.58% and 50.83%, respectively, showing that the tumor function is weakened. Compared with the model group, the thymus/body weight ratio is clearly reduced in the 5-FU medium-dose ASMq group and the 5-FU low-dose ASMq group. Compared with the 5-FU group, the spleen/body weight ratio is clearly increased in the 5-FU high-dose ASMq group, the 5-FU medium-dose ASMq group, and the 5-FU low-dose ASMq group, and the difference was significant ( $P<0.05$ ). In the 5-FU ASMq dose groups, the levels of SOD and GSH-Px are reduced compared with that in the 5-FU control group, and the difference is significant ( $P<0.05$ ). In the 5-FU medium-dose ASMq group, the SOD and GSH-Px levels are high. With respect to the MDA values, the 5-FU medium-dose ASMq group has the lowest values and in comparison with the model control group, the difference is significant ( $P<0.05$ ). With respect to the SOD and GSH-Px levels, compared with the model group, the 5-FU high dose ASMq group has lower levels, and the difference is significant ( $P<0.05$ ). For the synergy and the attenuation of the abnormal savda munziq combined 5-fluorouracil to the transplanted EAC tumor, abnormal savda munziq dose group, the SOD, GSH-Px levels are up to close to normal. The lowest MDA values of the abnormal savda munziq dose group indicate that the combination of the abnormal savda munziq can reduce the toxicity of the 5-fluorouracil portability EAC tumor significantly.

**Keywords** abnormal savda munziq; transplanted EAC tumor; 5-fluorouracil

恶性肿瘤是威胁人类生命主要疾病之一。据世界卫生组织报告,全世界每年死于恶性肿瘤的病人约600万人,预计恶性肿瘤死亡人数还会有所增加<sup>[1-3]</sup>。目前,中国恶性肿瘤发病率同样惊人,每年新增恶性肿瘤病人210多万,死亡130多万,全国恶性肿瘤患者总数在450万左右。当前中国在肝癌、胃癌及食管癌等癌症死亡率居高不下的同时,肺癌、结直肠癌、乳腺癌、纤维肉瘤、血癌等癌症的发病率也呈显著上升趋势,并在中国可能形成发展中国家与发达国家高发癌谱并存的局面<sup>[4-6]</sup>。而随着社会经济的发展,癌症的主要危险因素在中国并未得到相应控制。

如今,医学界高度重视肿瘤患者治疗阶段中综合疗法多种手段相互配合。虽然化疗在肿瘤治疗中占据着不可替代的重要地位,但不少化疗方案因多药耐药性(MDR)的出现而宣告失败<sup>[7-10]</sup>。自从科研工作者从植物中提取具有较高抗癌活性的先导化合物以来,在世界范围内掀起了从天然产物中寻找抗癌新药的研究热潮。一系列抗癌新药的研究成果给人们带来了希望,尤其是中草药及中药复方,使人们有望从中找到逆转肿瘤耐药性及增效化疗药物的作用的有效低毒的逆转剂。维吾尔医作为祖国医学的重要组成部分,不乏治疗癌症的有效处方和用药,异常黑胆质成熟剂在肿瘤临床中

应用多年并疗效显著。本研究通过建立移植性EAC肿瘤模型,分别使用5-氟尿嘧啶(5-Fu),5-FU联合异常黑胆质成熟剂高、中、低剂量组对模型进行干预,观察小鼠抑瘤率、脾指数、胸腺指数和肝脏指数,小鼠血清中超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)含量的变化,探讨异常黑胆质成熟剂对移植性EAC肿瘤的抑制作用及异常黑胆质成熟剂对5-氟尿嘧啶致毒副作用的保护作用及增效减毒作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 试剂与实验动物

#### 1.1.1 试剂

异常黑胆质成熟剂由新疆奇康哈博制药有限公司提供,剂型为颗粒剂,又称异黑成熟颗粒,批号106060;氟尿嘧啶注射液购于天津金耀氨基酸有限公司,产品批号:0912302;SOD试剂盒购于南京建成生物工程研究所,批号:20110415;丙二醛试剂盒购于南京建成生物工程研究所,批号:20110526;谷胱甘肽过氧化物酶试剂盒购于南京建成生物工程研究所,批号:20110414。

### 1.1.2 动物

健康昆明小鼠 60 只, 体重  $20 \pm 2$  g, 4~6 周龄, 新疆医科大学实验动物中心提供, 许可证号: SCXK(新)2003-001。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 小鼠动物模型制备及给药

60 只小鼠, 随机分为 6 组, 每组 10 只, 雌雄各半。取其中 5 组共 50 只小鼠进行 EAC 实体瘤造模。方法: 于无菌条件下抽取接种 7 d 的 EAC 荷瘤小鼠的腹水, 为乳白色, 用高压灭菌的生理盐水稀释成  $1.0 \times 10^7$  cfu/mL 的 EAC 腹腔积液混悬液, 每只小鼠左前肢腋窝皮下接种 0.2 mL, 整个操作过程于无菌条件下, 30 min 内完成。24 h 后, 根据小鼠体重进行干预: 分组给药情况分别为: 1) 正常对照组: 腹腔注射(ip)生理盐水(NS)0.4 mL, 并灌胃(ig)NS 0.2 mL/10 g; 2) 5-氟尿嘧啶对照组(5-FU): 于实验第 1 天注射(ip)氟尿嘧啶 25 mg/kg 隔日 1 次, 共 5 次, 同时每日灌胃(ig)等容量 NS; 3) 5-FU+异黑低剂量组; 4) 5-FU+异黑中剂量组; 5) 5-FU+异黑高剂量组: 造模同第 2 组, 同时每日分别灌胃(ig)异常黑胆质成熟剂 2、4、8 g/kg, 共 10 d; 6) 肿瘤模型组: 腹腔注射(ip)生理盐水(NS)0.4 mL, 隔日 1 次, 并灌胃(ig)NS 0.2 mL/10 g。第 10 天后处死小鼠, 剥取瘤块、胸腺、脾脏、肝脏, 计算抑瘤率、肝脏指数、胸腺指数及脾脏指数。

#### 1.2.2 小鼠血清 SOD、MDA、GSH-Px 指标的测定

造模后连续给药 10 d, 第 10 天后从小鼠眼眶取血, 室温下放置 30 min, 3000 r/min 离心 20 min, 取上清液, 使用相应试剂盒按说明书方法测定小鼠血清中的 SOD、MDA、GSH-Px 的含量。

#### 1.2.3 统计方法

应用 SPSS 17.0 统计软件分析结果, 所有资料均作正态性检验和方差齐性检验, 资料用均数和标准差表示, 用单因素方差分析和卡方检验分析结果。组间比较用方差分析,  $P < 0.05$  有显著意义,  $P > 0.05$  无意义。

## 2 结果

### 2.1 对小鼠日常活动的影响

给药后每日观察各组小鼠的行为、自主活动、摄食、饮

水、毛发、粪便、尿液, 眼、耳、鼻、口亦未见分泌物。5-FU 合用异常黑胆质成熟剂低剂量组小鼠活动基本正常, 精神状态一般, 皮毛基本光洁, 肿瘤生长潜伏期(TT)3 d, 肿瘤生长速度(TS)比肿瘤模型组较慢; 5-FU 合用异常黑胆质成熟剂中剂量组小鼠活动基本正常, 精神状态良好, 优于 5-FU 合用异常黑胆质成熟剂低剂量组, 优于 5-FU 合用异常黑胆质成熟剂高剂量组, 皮毛基本光洁, 优于 5-FU 合用异常黑胆质成熟剂低剂量组, 优于 5-FU 合用异常黑胆质成熟剂高剂量组, TT 为 3 d, TS 较 5-FU 合用异常黑胆质成熟剂低剂量组和 5-FU 合用异常黑胆质成熟剂高剂量慢; 5-FU 合用异常黑胆质成熟剂高剂量组小鼠活动基本正常, 精神状态良好, 优于 5-FU 合用异常黑胆质成熟剂低剂量组和肿瘤模型组, 皮毛基本光洁, 优于肿瘤模型组, TT 为 3 d, TS 较肿瘤模型组慢; 5-FU 对照组小鼠活动正常, 精神状态良好, 不如 5-FU 合用异常黑胆质成熟剂各剂量组, 皮毛基本光洁, 优于肿瘤模型组, TT 为 4 d, TS 最慢; 肿瘤模型组小鼠活动减少且消瘦, 口唇发绀, 毛色晦暗、不清洁, 精神萎靡, TT 为 2 d, TS 最快。

### 2.2 受试物对荷瘤小鼠抑瘤率和脏器质量比的影响

脏器质量比的测定: 脱颈处死小鼠后, 立即分离胸腺和脾脏, 剔除周围结缔组织和脂肪, 用滤纸吸干脏器表面水分, 称取质量, 计算脏器质量比。胸腺质量比=胸腺质量(mg)/体重(g); 脾脏质量比=脾脏质量(mg)/体重(g); 肝脏质量比=肝脏质量(mg)/体重(g)。

由表 1 可见, 与肿瘤模型组比较, 5-FU 合用异常黑胆质成熟剂高剂量组、5-FU 合用异常黑胆质成熟剂中剂量组、5-FU 合用异常黑胆质成熟剂低剂量组和 5-氟尿嘧啶对照组的肿瘤均较小。与正常对照组比较, 异常黑胆质成熟剂中剂量组和 5-氟尿嘧啶组的胸腺质量均明显降低; 与正常对照组比较, 肿瘤模型组、5-FU 合用异常黑胆质成熟剂高剂量组、5-FU 合用异常黑胆质成熟剂中剂量组、5-FU 合用异常黑胆质成熟剂低剂量组脾脏质量均明显升高, 差异均有显著性( $P < 0.05$ )。与 5-氟尿嘧啶组比较, 5-FU 合用异常黑胆质成熟剂中剂量组、5-FU 合用异常黑胆质成熟剂低剂量组肝脏质量均明显升高, 差异均有显著性( $P < 0.05$ )。

表 1 异常黑胆质成熟剂与 5-氟尿嘧啶合用对小鼠 EAC 肿瘤生长及脾脏、胸腺和肝脏的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Effects of 5-FU combined ASMq on EAC mice' tumor growth and spleen/body weight ratio, thymus/body weight ratio, liver/body weight ratio ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	瘤重/g	胸腺重/g	脾脏重/g	肝脏重/g	体重/g
正常对照组	0.000±0.000	0.111±0.006	0.101±0.007	1.201±0.057	30.414±0.808
肿瘤模型组	0.612±0.052	0.104±0.010	0.113±0.006	1.254±0.062	29.085±1.144
5-FU 对照组	0.298±0.023	0.068±0.007	0.073±0.007	1.148±0.038	24.360±1.388
5-FU+异黑高剂量组	0.349±0.068* <sup>△</sup>	0.107±0.016 <sup>△</sup>	0.109±0.009 <sup>△</sup>	1.226±0.078	27.395±0.862* <sup>△</sup>
5-FU+异黑中剂量组	0.254±0.029* <sup>△</sup>	0.099±0.011 <sup>△</sup>	0.114±0.010 <sup>△</sup>	1.349±0.101* <sup>△</sup>	28.280±0.933 <sup>△</sup>
5-FU+异黑低剂量组	0.354±0.034* <sup>△</sup>	0.103±0.013 <sup>△</sup>	0.113±0.006 <sup>△</sup>	1.308±0.095 <sup>△</sup>	26.780±1.131* <sup>△</sup>

注: 与肿瘤模型组相比, \* $P < 0.05$ ; 与 5-FU 对照组相比  $\Delta P < 0.05$ 。

由表2可见,5-FU合用异常黑胆质成熟剂高剂量组、5-FU合用异常黑胆质成熟剂中剂量组、5-FU合用异常黑胆质成熟剂低剂量组和氟尿嘧啶组的抑瘤率分别为42.41%、58.09%、41.58%和50.83%。与肿瘤模型组比较,5-FU合用异常黑胆质成熟剂中剂量组和5-FU对照组的胸腺质量比均明显降低;与5-FU对照组比较,5-FU合用异常黑胆质成熟剂

高剂量组、5-FU合用异常黑胆质成熟剂中剂量组、5-FU合用异常黑胆质成熟剂低剂量组的脾脏质量比均明显升高,差异均有显著性( $P < 0.05$ )。与肿瘤模型组比较,5-FU合用异常黑胆质成熟剂高剂量组、5-FU合用异常黑胆质成熟剂低剂量组的肝脏质量比变化明显,差异均有显著性( $P < 0.05$ )。

表2 异常黑胆质成熟剂对荷瘤小鼠抑瘤率和主要器官的影响( $\bar{x} \pm s$ )  
 Table 2 Effects of ASMq on EAC mice' inhibition rate and major organs ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	胸腺质量比	脾脏质量比	肝脏质量比	抑瘤率/%
正常对照组	3.65±0.20	3.32±0.21	39.51±2.14	—
肿瘤模型组	3.57±0.41	3.88±0.30	43.21±3.38	—
5-FU对照组	2.81±0.33	3.01±0.27	47.28±0.36	50.83
5-FU+异黑高剂量组	3.91±0.67 <sup>△</sup>	3.99±0.40 <sup>△</sup>	44.79±3.21	42.41
5-FU+异黑中剂量组	3.51±0.41 <sup>△</sup>	4.04±0.36 <sup>△</sup>	47.77±4.02 <sup>*</sup>	58.09
5-FU+异黑低剂量组	3.84±0.58 <sup>△</sup>	4.21±0.33 <sup>△</sup>	48.87±3.63 <sup>*</sup>	41.58

注:与肿瘤模型组相比,\* $P < 0.05$ ;与5-FU对照组相比 $\Delta P < 0.05$ 。

### 2.3 小鼠血清中SOD、MDA、GSH-Px指标的测定结果

由表3可见,与5-FU对照组血清中SOD、GSH-Px活性比较,5-FU合用异常黑胆质成熟剂,高中剂量组有显著升高,差异均有显著性( $P < 0.05$ ),其中5-FU合用异常黑胆质成熟剂中剂量组SOD、GSH-Px活性最高,已接近正常对照组值。MDA含量表明,5-FU合用异常黑胆质成熟剂中剂量最低,与

肿瘤模型组比较有显著降低,差异均有显著性( $P < 0.05$ )。与肿瘤模型组血清中SOD活性比较,5-FU合用异常黑胆质成熟剂低剂量组有显著降低,差异均有显著性( $P < 0.05$ ),其中5-FU联合异常黑胆质成熟剂中剂量组最高已接近正常对照组值。

表3 异常黑胆质成熟剂对小鼠血清中SOD、MDA、GSH-Px指标的影响( $\bar{x} \pm s$ )  
 Table 3 Effects of ASMq on EAC mice' serum SOD, MDA, GSH-Px index ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	SOD活性/(U·mg <sup>-1</sup> Prot)	GSH-Px活性/(U·mg <sup>-1</sup> Prot)	MDA含量/(nmol·mg <sup>-1</sup> Prot)
正常对照组	52.756±2.896 <sup>*</sup>	384.503±8.208	10.167±1.781
肿瘤模型组	48.507±2.131	373.765±10.815	11.701±1.311
5-FU对照组	44.226±2.939	322.247±44.855	12.639±2.214
5-FU+异黑高剂量组	47.188±0.845 <sup>△</sup>	352.085±26.634	10.200±1.252 <sup>△</sup>
5-FU+异黑中剂量组	52.355±1.911 <sup>*△</sup>	391.799±19.212 <sup>△</sup>	9.083±1.550 <sup>△</sup>
5-FU+异黑低剂量组	44.783±1.159 <sup>*</sup>	326.277±36.408 <sup>*</sup>	12.083±1.593

注:与肿瘤模型组相比,\* $P < 0.05$ ;与5-FU对照组相比, $\Delta P < 0.05$ 。

## 3 讨论

肿瘤是严重威胁人类健康的一类复杂性、疑难性疾病。寻找有效的抗肿瘤药物及方法,彻底攻克肿瘤等复杂性疾病是全世界医学界的重要研究课题。肿瘤的治疗强调综合治疗<sup>[1]</sup>,中医药、维医药的应用可使患者症状显著改善并保持全身状态好转,延缓病情发展,亦可使肿瘤缩小或带瘤而长期生存,故其中晚期肿瘤的综合治疗中占有重要地位。肿瘤在化疗的过程中出现多药耐药是化疗失败的主要原因之一。当今抗肿瘤药物发展战略之一是从天然药物中寻找其活性成分,而新疆有丰富的中维药资源以及数千年的中维药

理论与实践经验,对中维药抗肿瘤作用的研究与开发前景良好。目前已筛选出一些具有抗肿瘤作用的天然中药及单体,例如,苦参碱、苦杏仁甘、紫杉醇等,其中一些已广泛地应用于临床,显示出良好的效果。同样,天然药物中寻找逆转肿瘤耐药性及增效化疗药物的作用的有效低毒的逆转剂,长期以来一直是全世界医学界关注的热点。

维吾尔医学认为,异常黑胆质作为胆液质、血液质、黏液质、黑胆质被“燃烧”,继而“沉淀”最终形成病理产物或表现形式,经常导致肿瘤等难治性疾病<sup>[12,13]</sup>。新疆维吾尔自治区名老维吾尔医巴黑·玉素甫和吐尔逊·托乎提阿吉等多年来

根据维医理论和临床治疗原则将维医异常黑胆质成熟剂应用于癌症患者的治疗,取得良好的疗效,被患者誉为“神医”。异常黑胆质成熟剂(国家发明专利 No: C082130082.8),又称异黑成熟颗粒,是维吾尔医复方制剂,由破布木果(*Cordia dichotoma* Forst.)、红枣(*Ziziphus jujuba* Mill.)、甘草(*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.)、牛舌草(*Anchusa italica* Retz.)、小茴香(*Foeniculum vulgare* Mill.)、地锦草(*Euphorbia humifusa* Willd.)、蜜蜂花(*Melissa Officinalis* L.)、甘草根(*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.)、薰衣草(*Lavandula angustifolia* Mill.)、铁线蕨(*Asplenaceae capillus-veneris* L.)、刺糖(*Alhagi pseudoalhagi* Desv.)等药材组成<sup>[14]</sup>,其中,破布木果、牛舌草、铁线蕨、刺糖属性湿热,为主药,成熟干寒的异常黑胆质体液;小茴香、薰衣草、蜜蜂花、甘草根属性干热,为辅药,可增强主药的疗效;地锦草、红枣属性干寒,为反药,可调节主药、辅药的热属性。本方通过本身的湿热药性溶解沉淀的异常黑胆质体液,并将其排出体外,降低异常黑胆质的刺激性,具有成熟异常黑胆质体液、改善各脏器及体内的代谢,适量清除体内异物等功能<sup>[15]</sup>。该复方临床应用多年且疗效显著。有研究<sup>[16-20]</sup>表明,异常黑胆质成熟剂可清除自由基,保护羟自由基引发的DNA氧化损伤和线粒体氧化损伤等,具有较强的抑制HepG2细胞体外生长、抑制HepG2细胞DNA、RNA和蛋白质生物合成;异常黑胆质成熟剂具有体外逆转肿瘤细胞多药耐药性之功效;具有对结肠癌细胞(Caco-2)体外抗癌作用;具有抑制DMH诱发的大鼠结肠ACF形成的作用;肝癌耐药细胞(Bel/Fu)具有逆转多药耐药MDR的作用;异常黑胆质成熟剂总酚与顺铂、多西他赛联用对体外培养的人宫颈癌HeLa细胞增殖和凋亡的影响;异常黑胆质成熟剂对肿瘤细胞增殖和肿瘤细胞迁移有一定抑制作用等研究。

脂质过氧化反应是细胞损伤的重要机制,化学药物可诱导人体产生大量的自由基,堆积于细胞内并对细胞产生毒性,导致脂质过氧化损伤。MDA是细胞膜脂质过氧化的终产物,其含量的高低可反映脂质过氧化的强度。SOD、GSH-Px皆是评定抗氧化水平的主要生物化学指标。SOD是机体内惟一能特异性地清除超氧自由基的抗氧化酶,能将过量的氧自由基歧化为过氧化氢,后者在过氧化氢酶及GSH-Px的催化下转变为水,从而避免自由基对细胞的损害。GSH-Px也是一种重要的抗氧化酶,它可使脂质过氧化物还原为脂肪酸的醇类,与SOD共同组成清除自由基的防御体系<sup>[21]</sup>。本研究中,与5-FU对照组相比,5-FU合用异常黑胆质成熟剂组SOD、GSH-Px活性在高中剂量组有显著升高,差异均有显著性( $P < 0.05$ ),其中5-FU合用异常黑胆质成熟剂中剂量组SOD、GSH-Px活性最高已接近正常对照组值。MDA含量在5-FU合用异常黑胆质成熟剂中剂量最低,与肿瘤模型组比较有显著降低,差异有显著性( $P < 0.05$ )。与肿瘤模型组血清中SOD含量比较,5-FU合用异常黑胆质成熟剂低剂量组有显著降低,差异有显著性( $P < 0.05$ ),其中5-FU联合异常黑胆质成熟剂中剂量组最高已接近正常对照组值。表明异常黑胆质

成熟剂各剂量组均能提高SOD和GSH-Px活性,降低MDA含量,提示异常黑胆质成熟剂可以清除体内自由基,为机体提供防御能力。本研究中,5-FU合用异常黑胆质成熟剂高剂量组、5-FU合用异常黑胆质成熟剂中剂量组、5-FU合用异常黑胆质成熟剂低剂量组和氟尿嘧啶组的抑瘤率分别为42.41%、58.09%、41.58%和50.83%。与肿瘤模型组比较,5-FU合用异常黑胆质成熟剂中剂量组和5-FU对照组的胸腺质量比均明显降低;与5-FU对照组比较,5-FU合用异常黑胆质成熟剂高剂量组、5-FU合用异常黑胆质成熟剂中剂量组、5-FU合用异常黑胆质成熟剂低剂量组的脾脏质量比均明显升高,差异均有显著性( $P < 0.05$ )。与肿瘤模型组比较,5-FU合用异常黑胆质成熟剂高剂量组、5-FU合用异常黑胆质成熟剂低剂量组的肝脏质量比变化明显,差异均有显著性( $P < 0.05$ )。提示异常黑胆质成熟剂有显著的免疫增强作用,表现在与5-氟尿嘧啶联合用药后对5-氟尿嘧啶所致的免疫功能损伤有保护作用,表明异常黑胆质成熟剂对移植性肿瘤EAC有较强的增效减毒作用,异常黑胆质成熟剂和5-氟尿嘧啶联合使用可改善因5-氟尿嘧啶所致的免疫功能低下,在肿瘤预防和治疗方面具有良好的应用前景。

#### 4 结论

通过建立移植性EAC肿瘤模型,分别使用5-氟尿嘧啶(5-Fu),5-FU联合异常黑胆质成熟剂高、中、低剂量组对模型进行干预,观察小鼠抑瘤率、脾指数、胸腺指数和肝脏指数,小鼠血清中SOD活性、GSH-Px活性和MDA含量变化。结果表明,异常黑胆质成熟剂有显著的免疫增强作用,表现在与5-氟尿嘧啶联合用药后对5-氟尿嘧啶所致的免疫功能损伤有保护作用,异常黑胆质成熟剂对移植性肿瘤EAC肿瘤有较强的增效减毒作用。

#### 参考文献(References)

- [1] Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J L. Advances in cancer epidemiology: Understanding causal mechanisms and the evidence for implementing interventions[J]. Annual Review of Public Health, 2005, 26(1): 37-60.
- [2] Parkin D M, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. A Cancer Journal for Clinicians, 2005, 55(2): 74-108.
- [3] Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005[J]. A Cancer Journal for Clinicians, 2005, 55(1): 10-30.
- [4] Yang L, Parkin D M, Li L D, et al. Estimation and projection of the national profile of cancer mortality in China:1991-2005[J]. British Journal of Cancer, 2004, 90(11): 2157-66.
- [5] Yang L, Parkin D M, Ferlay J, et al. Estimates of cancer incidence in China for 2000 and projections for 2005[J]. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 2005, 14(1): 243-50.
- [6] Yang L, Parkin D M, Li L, et al. A comparison of the sources of cancer mortality in China[J]. Cancer Causes & Control, 2004, 15(7): 681-687.
- [7] Pao W, Wang T Y, Riely G J, et al. KRAS mutation and primary resistance of lung adenocarcinoma to gefitinib or erlotinib[J]. PLOS, 2005, 2(1): 57-61.

- [8] Camp E R, Summy J, Bauer T, et al. Molecular mechanisms of resistance to therapies targeting the epidermal growth factor receptor[J]. *Clinical Cancer Research*, 2005, 11(1): 397-405.
- [9] Learn C A, Hartzell T L, Wikstrand C J, et al. Resistance to tyrosine kinase inhibition by mutant epidermal growth factor receptor variant III contributes to the neoplastic phenotype of glioblastoma multiforme[J]. *Clinical Cancer Research*, 2004, 10(9): 3216-3224.
- [10] Kokubo Y, Gemma A, Noro R, et al. Reduction of PTEN protein and loss of epidermal growth factor receptor gene mutation in lung cancer with natural resistance to gefitinib(Iressa)[J]. *British Journal of Cancer*, 2005, 92(9): 1711-1719.
- [11] 甄永苏. 抗肿瘤新药研发的机遇与挑战[J]. 科技导报. 2008, 26 (19): 3. Zhen Yongsu. Opportunities and challenges in research and development of new anticancer drugs[J]. *Science & Technology Review*, 2008, 26(19): 3.
- [12] 易沙克江·马合穆德. 中国医学百科全书维吾尔医学分卷[M]. 乌鲁木齐: 新疆人民卫生出版社, 1988. Mahmud Ishakjan. Chinese medical encyclopedia uighur medicine volume[M]. Urumqi: Xinjiang People's Medical Publishing House, 1988.
- [13] 阿布都克力木·吐尔逊. 肿瘤发病机制的维医理论探讨[J]. 维吾尔医学专科学校学报, 2003(2): 36-38. Tursun Abdukerim. To discuss the pathogenesis of tumor in uighur medicine theory[J]. *Journal of Uighur Medicine College*, 2003(2): 36-38.
- [14] 木拉提·克扎衣别克, Brigitte Kopp, Sonja Prinz, 等. 异常黑胆质成熟剂中各单味药对 HL-60 细胞增殖的抑制作用[J]. 科技导报, 2009, 27 (19): 94-98. Kizaibek Murat, Kopp Prinz, et al. Antiproliferative activity of individual herbs of abnormal savda munziq on HL-60 cells[J]. *Science & Technology Review*, 2009, 27(19): 94-98.
- [15] 艾来提·米吉提, 阿地里江·阿不力米提, 尼加提·热合木, 等. 维医异常黑胆质成熟剂对异常黑胆质载体动物模型下丘脑-垂体-肾上腺轴形态学的影响[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2008, 28(1): 6-9. Mijit Hairat, Abilmit Adiljan, Rahman Nijat, et al. Effect of abnormal savda munziq on morphological structure of hypothalamus-pituitary-adrenal axis cells in abnormal savda syndrome animal model[J]. *Journal of International Pathology and Clinical Medicine*, 2008, 28(1): 6-9.
- [16] 阿不都热依木, 哈木拉提. 异常黑胆质成熟剂和清除剂抗氧化作用的 ESR 研究[J]. 中药新药与临床药理, 2001, 12(6): 420-422. Abudureyimu, Hamulati. ESR study on antioxidant effect of abnormal savda munziq and musil[J]. *Traditional Chinese Medicine and clinical pharmacology*, 2001, 12(6): 420-422.
- [17] Halmurat U, Abdiryim Y, Anwar U, et al. Uighur traditional medicine syndrome of abnormal savda in men is associated with oxidative stress, which can be improved by Munziq and Mushil of abnormal savda[J]. *Thérapie*, 2004, 59(4): 483-484.
- [18] Abdiryim Y, Halmurat U, Anwar U, et al. Protective effects of Munziq and Mushil of abnormal Savda to mitochondrial oxidative damage[J]. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2004, 18(4): 471-476.
- [19] 阿不都热依木·玉苏甫, 哈木拉提·吾甫尔, 吐尔洪·卡迪尔. 异常黑胆质成熟剂醇提物诱导 HepG2 细胞凋亡机制的研究[J]. 中成药, 2006, 28(7): 1008. Yusup Abdureyim, Upur Hulmrat, Kadir Turghun. Mechanism of Abnormal Savda Munziq ethanol extract on HepG2 cell apoptosis[J]. *Chinese Traditional Patent Medicine*, 2006, 28(7): 1008.
- [20] 哈木拉提·吾甫尔, 艾斯卡尔·依米提, 伊里哈木江·沙比提. 异常黑胆质成熟剂与清除剂对人 HeLa 细胞凋亡基因表达的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2001, 17(2): 109-111. Upur Hulmrat, Yimit Askar, Sabit Ilhamjan. Abnormal savda munziq and mushil impact on human gene expression of apoptosis HeLa[J]. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 2001, 17(2): 109-111.
- [21] 哈木拉提·吾甫尔, 李林, 陈艳. 异常黑胆质成熟剂与清除剂对氧化损伤的淋巴细胞 p53 蛋白表达的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2005, 28(4): 287-289. Upur Hulmrat, Li Lin, Chen Yan. Influence of abnormal savda munziq and mushil on p53 protein and gene expression oxidized of human lymphocytes in vitro[J]. *Journal of Xinjiang Medical University*, 2005, 28(4): 287-289.
- [22] 姬艳丽, 李林, 武贵臻, 等. 异常黑胆质成熟剂与清除剂对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的淋巴细胞凋亡的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2005, 28(4): 293-296. Ji Yanli, Li Lin, Wu Guizhen, et al. The influence of abnormal savda munziq and Mushil on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced lymphocyte apoptosis[J]. *Journal of Xinjiang Medical University*, 2005, 28(4): 293-296.
- [23] 张莉, 哈木拉提·吾甫尔, 张仑. 异常黑胆质成熟剂提取物对小鼠辐射的防护作用[J]. 中南大学学报: 医学版, 2007, 32(1): 69-73. Zhang Li, Upur Hulmrat, Zhang Lun. Protective effect of abnormal savda munziq on radiation-induced damage in mice[J]. *Journal of Central South University: Medical Sciences Edition*, 2007, 32(1): 69-73.
- [24] 艾斯卡尔·依米提, 哈木拉提·吾甫尔, 布再娜甫·伊力哈木. 维吾尔医成熟及清除剂诱导 T 淋巴瘤细胞凋亡的研究[J]. 中药药理与临床, 2000, 16(2): 33-34. Yimit Askar, Upur Hulmrat, Yilihulm Buzainapu. Uighur herbal medicine Munziq and Mushil induced T lymphoma cells apoptosis research[J]. *Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica*, 2000, 16(2): 33-34.
- [25] 蔡红卫, 冯娟娟. 三氟拉嗪对癫痫大鼠 NO、NOS、SOD、MDA 的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2010(7): 14-15. Cai Hongwei, Feng Juanjuan. Impacts of Trifluoperazine on NO, NOS, SOD and MDA in the Rats with Epilepsy[J]. *World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2010(7): 14-15.
- [26] 胡汉华, 盛磊, 哈木拉提·吾甫尔. 维药异常黑胆质成熟剂的抗肿瘤作用及其对细胞迁移的影响[J]. 科技导报, 2011, 29(3): 62-65. Hu Hanhua, Sheng Lei, Upur Halmurat. Anti-cancer effects of uighur medicine abnormal savda munziq and its influence on cell migration [J]. *Science & Technology Review*, 2011, 29(3): 62-65.

(责任编辑 吴晓丽)