

· 实验研究 ·

局部应用消痔灵抗小鼠 S-180 实体瘤研究

李安琪 尹燕明 秦庆亮 尹化斌 董瑞田 高允生

【摘要】 目的 为局部应用消痔灵注射液治疗恶性肿瘤提供依据。方法 培育出 S-180 实体瘤小鼠模型,取消痔灵注射液 10ml/kg 给实验组小鼠瘤体注射,取瘤体标本切片光镜及电镜下观察其病理变化并与对照组比较。结果 消痔灵组光镜下见肿瘤组织大片坏死,血管内有血栓形成,透射电镜下见血管内皮细胞破坏,红细胞外溢,微血栓形成,对照组肿瘤组织内无此变化。结论 消痔灵具有较强的抗肿瘤作用,可能成为一种新型的局部抗肿瘤药物。

【关键词】 恶性肿瘤;消痔灵;局部注射

Study on local injection of Xiaozhiling for S-180 tumour of mice LI Anqi, YIN Yanming, QIN Qingliang et al Affiliated Hospital of Taishan Medical College, Taian(271000)

【Abstract】 Objective In order to provide the reasons for local injecting Xiaozhiling to treat malignant tumors. Methods 10 mice were subcutaneously injected with S-180 Tumor cell to create tumor models and then Xiaozhiling 10ml/kg were intratumorally injected for 3 times. Finally observation and comparison were made for the pathologic changes under optic and electronic microscopies. Results The results showed that Xiaozhiling had strong antitumor effect on S-180 tumor(adequate rate was 37.3%). Pathological examination revealed that the tumor tissue necrosed obviously, some vessel lumen cells broke up, red blood cells extravasation, micro- blood clots formed. No changes occurred in the control group. Conclusions Xiaozhiling could be a new drug for clinical treatment of malignant tumor.

【Key words】 malignant tumor; xiaozhiling; local injection

消痔灵是一种中草药注射液,临床上主要用于治疗痔疮。我们采用消痔灵对小鼠 S-180 实体瘤进行局部治疗,观察抑瘤效果和组织病理学及超微结构变化,从而了解消痔灵的抗肿瘤效果,并探讨其抗肿瘤作用机理。

材料与方法

实验动物为昆明种小白鼠,雄性,体重 18~22g (购自山东医科大学实验动物中心)。接种瘤种为 S-180 腹水瘤(购自山东医学科学院基础医学研究所)。消痔灵注射液(济南永宁制药股份有限公司生产)。

取传代第 8 天 S-180 腹水型瘤种鼠,无菌条件下抽取腹水 7ml(乳白色),用无菌生理盐水 20ml 稀释,得瘤细胞悬液,取健康小鼠,于右腋下接种瘤细胞悬液 0.2ml/只。

于接种肿瘤第 6 天,按体重和肿瘤外观大小随机分为 3 组,每组各 10 只。第 1 组瘤体注射生理盐

水 10ml/kg,第 2 组瘤体注射消痔灵注射液 10ml/kg,第 3 组空白对照。操作在干净工作台上进行,第 1、2 组瘤体注射由同一实验者操作,每个瘤体分 3 点注射,分别于接种肿瘤第 6、9、12 天各给药 1 次,第 15 天处死小鼠。

定期称小鼠体重,3 组小鼠均于处死后立即取瘤称重。

肿瘤生长抑制率 = [(对照组瘤重 - 治疗组瘤重) / 对照组瘤重] × 100%。

取瘤称重后立即将标本常规固定、脱水、包埋、切片、染色,并用光学显微镜观察。

取材于 4% 戊二醛中前固定,冲洗,1% 锇酸后固定,梯度乙醇脱水,812 树脂浸透包埋,LEICA 超薄切片机切片,醋酸双氧铀和柠檬酸铅双染色,JEOL-12000EX 透射电镜观察拍照。

结 果

局部应用消痔灵有明显抗肿瘤作用,给药组瘤重明显低于对照组,抑瘤率为 37.3%($P < 0.05$) (见表 1)。3 组小鼠体重比较无明显差异($P > 0.05$)

表 1 局部应用消痔灵抗小鼠S-180实体瘤作用				
分组	n	瘤重(g)	抑瘤率(%)	体重(g)
生理盐水组	10	1.5492±0.3964	—	24.70±3.84
消痔灵组	10	0.9714±0.8230※	37.3	22.28±3.27
空白对照组	10	1.6760±0.2109	—	24.93±3.51

※与对照组比较 $P<0.05$

病理检查结果显示(1)空白对照组:肿瘤体积 $2.5\text{cm}\times 2.5\text{cm}\times 2.1\text{cm}$,无包膜,切面呈灰白加灰红色,质脆。光镜下观察,脂肪及横纹肌组织内见浸润生长的恶性肿瘤细胞,有较多核分裂相。透射电镜下观察,见肿瘤细胞核大而不规则,细胞膜及核膜完整,核内染色只向周边积聚,胞浆丰富,线粒体及内质网较多,呈典型肿瘤组织细胞相,瘤细胞生长旺盛。(2)生理盐水组:肿瘤体积 $2.5\text{cm}\times 3\text{cm}\times 1\text{cm}$,无包膜,质脆,光镜下见脂肪组织中有大量浸润生长的恶性肿瘤细胞,有少量炎细胞浸润。透射电镜下观察基本同空白对照组。(3)消痔灵组:肿瘤体积 $1\text{cm}\times 1.3\text{cm}\times 1\text{cm}$ 无包膜,质脆。光镜下见肿瘤组织中有残存的横纹肌组织,边缘见少量脂肪及结缔组织,肿瘤大部分坏死,坏死区内可见血栓,血管壁坏死,周围有大量炎细胞浸润。电镜下见细胞膜溶解,核膜不完整,细胞核固缩,线粒体肿胀,嵴溶解,内质网池扩大,粗面内织网脱颗粒,小血管破坏,内皮细胞破碎,红细胞外溢,微血栓形成。有个别细胞向正常细胞分化。

讨 论

侯鹏等^[1]曾用鱼肝油酸钠对皮下接种人胃癌SGC的裸鼠进行肿瘤组织局部注射,抑瘤率为22.6%。孔凡布等^[2]用人胃癌SGC-7901裸鼠模型应用复方氟尿嘧啶多相脂质体肿瘤局部注射,抑瘤

率达75.5%。高倬等^[3]应用斑铂对小鼠S-180局部注射,抑瘤率70%左右。本组试验抑瘤率为37.3%,说明局部应用消痔灵有较强的抗癌作用。

消痔灵注射液是由五倍子和明矾为主制成的中草药水溶液制剂,主要成分为鞣酸和硫酸钾铝,还有甘油、低分子右旋糖酐和三氯叔丁醇等。鞣酸对组织有很强的收敛性,能使蛋白凝固、血管收缩,有良好的止血作用,减轻炎性渗出,减轻组织坏死。硫酸铝钾水溶液中的铝离子对局部有较强的致炎作用,并使组织纤维化。甘油和低分子右旋糖酐能缓慢吸收。三氯叔丁醇有止痛防腐作用。消痔灵注射液注入痔核,引起局部组织炎症、纤维化、硬化,并导致血管炎及动脉血栓形成,使痔核萎缩^[4]。作者应用消痔灵注射液直接注入S-180实体瘤内,也出现了血管破坏、血栓形成、瘤组织坏死、炎细胞浸润等病理变化,有较强的抗肿瘤作用。根据实验观察,消痔灵注射液的抗癌作用机理可能为:①刺激局部组织出现广泛的无菌性炎症,增强了局部免疫力;②消痔灵注射液被瘤细胞吞噬后,改变了肿瘤细胞的内环境,使瘤细胞生长分化及增殖受到影响;③局部血管炎症及血栓形成,使肿瘤营养障碍,发生缺血坏死。

参 考 文 献

1. 侯鹏,许才绂.鱼肝油酸钠局部治疗胃癌及其作用机理的实验研究.第四军医大学学报,1993,14:144.

2. 孔凡布,许才绂,金成兰,等.局部注射化疗药治疗胃癌的动物实验研究.内镜,1995,12:3.

3. 高倬,姜平,熊惠周,等.斑螫素衍生物与铂络合物抗癌活性的实验研究.中国中西医结合杂志,1999,19:37.

4. 张远,廖松林,马术士,等.消痔灵注射液的实验研究.中医杂志,1980,21:59.

(收稿日期:2001-07-15)

· 消息 ·

《中国肿瘤》杂志征订

《中国肿瘤》杂志系卫生部主管,全国肿瘤防治研究办公室主办的综合类科技月刊,大16开,64页,邮发代号32-100。该刊以交流肿瘤防治经验、推广肿瘤科技成果、促进肿瘤防治事业的发展为宗旨,是社会各方了解我国肿瘤防治研究工作进展和动态的重要途径,也是肿瘤防治研究理论与实践活动的重要论坛。主要刊载国家癌症控制动态和工作研究报告,肿瘤学术研究成果及进展等。好稿一个月内刊出。

局部应用消痔灵抗小鼠S-180实体瘤研究

作者：[李安琪](#)，[尹燕明](#)，[秦庆亮](#)，[尹化斌](#)，[童瑞田](#)，[高允生](#)

作者单位：[李安琪, 尹燕明, 秦庆亮, 尹化斌, 童瑞田 \(泰山医学院附属医院\)](#)，[高允生 \(泰山医学院药理教研室\)](#)

刊名：[介入放射学杂志](#)[ISTIC](#)[PKU](#)

英文刊名：[JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)

年，卷(期)：2001，10(5)

被引用次数：1次

参考文献(4条)

1. [侯鹏, 许才绂](#) [鱼肝油酸钠局部治疗胃癌及其作用机制的实验性研究](#) 1993
2. [孔凡布, 许才绂, 金成兰](#) [局部注射化疗药治疗胃癌的动物实验研究](#) 1995(01)
3. [高倬, 姜平, 熊惠周](#) [斑蝥素衍生物与铂络合物抗癌活性的实验研究](#)[期刊论文]-[中国中西医结合杂志](#) 1999(01)
4. [张远, 廖松林, 马术士](#) [消痔灵注射液的实验研究](#) 1980

相似文献(2条)

1. 会议论文 [戴紫登, 赵亮, 荣新奇](#) [消痔灵注射液在肛肠科其他疾病中的应用](#) 2009
消痔灵注射液临床用于治疗痔病已有近30年的历史，因其操作简单、疗效可靠，而得到广大临床医师的认可。消痔灵注射液在临床上主要用于内痔出血、各期内痔及静脉曲张型混合痔等，但据目前文献报道，消痔灵注射液还可用于直肠脱垂、直肠粘膜内脱垂、直肠前突、直肠溃疡、直肠息肉、直肠恶性肿瘤、肛裂、会阴下降综合征、尖锐湿疣、肛门瘙痒、胃溃疡及出血、食道静脉曲张、肝血管瘤、囊肿、下肢静脉曲张、小儿疝气、鞘膜积液、精索静脉曲张、前列腺增生、尿道内阜、血管瘤、脂肪瘤、疣、瘢痕疙瘩、囊状淋巴管瘤、腋臭、鼻息肉、慢性鼻炎、鼻窦炎、面肌阵发性痉挛、婴幼儿急性湿疹、出血等疾病。本文将简要介绍消痔灵注射液在肛肠科其他疾病中的应用。
2. 学位论文 [罗权](#) [消痔灵联合羟基喜树碱膀胱灌注预防膀胱癌术后复发的临床研究](#) 2009
膀胱癌是泌尿外科最常见的恶性肿瘤，而腔内膀胱灌注是预防膀胱癌术后复发的常见方法，本文灌注药物消痔灵是一种以五倍子和明矾为主要成分的纯中药复合制剂，具有收敛、抑菌、致炎作用，是一种理想的血管闭合组织粘连剂，羟基喜树碱是一种有效的膀胱腔内灌注药物。研究表明，消痔灵局部注射治疗胃癌、血管瘤、脂肪瘤、晚期直肠癌，特别是膀胱肿瘤，安全有效。去年4月份我们已经完成了本试验灌注前和灌注后3个月的阶段性总结，结果发现，消痔灵联合羟基喜树碱膀胱灌注化疗能够降低血清VEGF水平，减少肿瘤复发。在此基础上我们进一步观察了术后6、12个月消痔灵联合羟基喜树碱膀胱腔内灌注的临床疗效及安全性。即两者合用能否更有效地降低膀胱癌术后的复发率，并减少腔内灌注化疗的不良反应、提高患者生活质量？
目的：1. 进一步探索消痔灵联合羟基喜树碱膀胱腔内灌注化疗的有效剂量以及预防膀胱癌术后复发的机理：可能是通过下调血管内皮细胞生长因子(VEGF)的表达。
2. 观察消痔灵联合不同剂量羟基喜树碱膀胱腔内灌注化疗的临床疗效及安全性。
方法：1. 病例分组：按入选标准筛选TURBT术后病例90名，随机分为三组，每组30名。
A. 组：羟基喜树碱正常剂量(20mg)；
B. 组：消痔灵(10ml)+羟基喜树碱小剂量(10mg)；
C. 组：消痔灵(10ml)+羟基喜树碱正常剂量(20mg)。
2. 试验方法：每周膀胱灌注化疗1次，共8次，然后每月1次至1年。
3. 观测指标：灌注化疗前及灌注化疗后6、12月行以下检查：A. B超、膀胱镜、胸片。(必要时CT或MRI) B. 生存质量kps评分以及生活质量问卷。
C. 血清VEGF水平。D. 血、尿常规，肝肾功能等。E. 记录不良反应。
结果：以灌注前后A、B、C三组数据，作比较性研究，结果如下：
①复发率：A组23.3%(7/30)、B组13.3%(4/30)、C组13.3%(4/30)。B、C两组分别与A组比较，有统计学差异(p<0.05)。说明消痔灵和羟基喜树碱联合应用，能减少肿瘤复发；改变羟基喜树碱的剂量，其复发率无明显变化。
②VEGF水平：A、B、C三组灌注前后比较，无统计学差异(p>0.05)说明三组灌注方法不能降低患者血清VEGF水平。
③KPS评分对比：A组分别与B、C两组比较，有统计学差异(p<0.05)，B组和C组比较无统计学差异(p>0.05)说明B、c两组在改善患者生活质量方面优于A组；B组和c组在该善患者生活质量方面无明显差异。
④不良反应：A、B、C三组组间比较无统计学差异(p>0.05)。说明各组灌注方法在不良反应方面无明显差异。
结论：消痔灵联合羟基喜树碱膀胱灌注化疗能减少术后肿瘤复发、改善患者生活质量，并且不增加不良反应的发生。其机制可能与VEGF的关系不明显。

引证文献(1条)

1. [杨金祖, 杨金坤, 顾伟, 韩克起](#) [消痔灵注射液肝动脉灌注治疗大鼠移植性肝肿瘤的实验研究](#)[期刊论文]-[上海中医药杂志](#) 2005(7)