

• 实验研究 •

狼毒对小鼠移植性肿瘤的影响

第二军医大学附属长征医院

中医科 申屠瑾 魏品康 韦洁芬

药局 王安文 李晓梅

内容提要 本文报告狼毒大戟的水和醇提取物, 对小鼠移植性肝癌、肺癌生长有一定抑制作用, 腹腔注射, 每天每公斤体重给水提取物 10~40g、醇提取物 2.5~20g, 连续 10 天, 肿瘤生长抑制率均在 30~63.37%; 近似剂量对肝腹水瘤、肉瘤₁₈₀、胃癌则无明显影响; 腹腔或静脉注射给药作用较强, 灌胃给药效果较差。实验提示本药毒性不大。

根据民间流传及中医文献记载狼毒可以治疗晚期肿瘤。我们通过动物实验, 对小鼠移植性肝癌、肺癌、肉瘤、胃癌等瘤株进行了初步筛选, 发现狼毒的提取物对小鼠移植性肝癌及肺癌生长有一定抑制作用, 且毒性不大, 现将实验结果报告如下。

抗肿瘤作用

一、材料和方法: 1. 药物: 所用狼毒由上海市药材公司供应, 采购自安徽产品, 经上海市药检所等初步鉴定系大戟科的狼毒大戟 (*Euphorbia fischeriana* Steud)。取干燥狼毒饮片粉碎, 用水醇法和醇提法, 分别制成水提取物, 醇提取物, 分装安瓿密封, 灭菌后保存, 供动物实验用。制剂浓度按每毫升相当于生药的重量计算。

2. 动物: 用本校饲养的体重 18~23g 昆明杂种小鼠和中国科学院上海分院饲养的体重 15~19g C₅₇BL

系小鼠, 每组 7~10 只, 雌雄各半, 给本校配制的固体饲料和自来水, 自由取食。

3. 瘤株: 系用中国科学院上海分院药物研究所, 上海医药工业研究院长期移植传代的小鼠肝癌(Hep), 肺癌(Lewis), 肉瘤₁₈₀ (S-180), 胃癌(GS)。

4. 方法: 选移植 10~14 天生长良好的瘤块, 用冰冷生理盐水, 按 1:3~4 (重量/容积) 比例, 于组织研磨器中, 制成瘤组织悬液, 接种在小鼠右前肢腋窝皮下, 每只 0.2ml。接种后次日随机分组, 给药组腹腔给予适当浓度的药液 0.2~0.5ml。对照组给予等容积的注射用水, 每天一次, 12 天后处死动物, 取出瘤块称重, 按全国抗癌药物协作会议制订规程⁽¹⁾, 计算肿瘤生长抑制率, 进行 t 值测验。

二、实验结果: 1. 狼毒的水提取物和醇提取物对小鼠肝实体瘤的生长有一定的抑制作用。水提取物的剂量相当于生药的 10~40g/kg/天, 连续给药 10 天,

附表 狼毒提取物静脉注射与灌胃对小鼠移植性肝癌的影响

组别	制剂	剂量 g/kg/天×天	动物数	瘤重(g) M±SE	抑制率 %	机率
静脉注射	—	—	15	2.1633±0.18		
	水提取物	10.0×6	9	1.4611±0.30	32.46	<0.05
	水提取物	20.0×6	9	1.1722±0.12	45.81	<0.001
	醇提取物	2.5×6	9	1.4333±0.22	33.75	<0.02
	醇提取物	5.0×6	9	1.1611±0.34	46.33	<0.01
灌胃	—	—	15	1.413±0.09		
	水提取物	69.5×10	12	0.796±0.08	43.67	<0.001
	水提取物	43.48×10	12	1.15±0.13	18.61	>0.05
	醇提取物	26.09×10	12	0.879±0.11	37.79	<0.005
	醇提取物	13.05×10	11	1.109±0.15	21.52	>0.05

抑制率为30~63.37%；醇提取物剂量相当于生药的2.5~20g/kg/天，连续给药10天，抑制率31.75~41.2%。此外对肺癌的生长也有较显著的抑制作用，水和醇的提取物分别以10、15和5g/kg/天，连续给药10天，肿瘤生长抑制率达30.56~61.11%。但近似剂量对肝腹水瘤和肉瘤¹⁸⁰、胃癌则无明显影响。

2. 不同给药途径对小鼠肝实体瘤的影响：以腹腔、灌胃、静脉等不同途径给予狼毒提取物，于接种后第12、14天按规定求瘤重抑制率。发现静脉注射水和醇的提取物10g、2.5g/kg体重，每周3次，共6次，便能发挥其抑制肿瘤生长的作用；灌胃剂量每日每公斤体重高达69.5g与26.09g，才有一定的抑制作用（见附表）。

附表说明狼毒的水、醇提取物，经腹腔注射、静脉注射和灌胃等不同途径给药，在一定剂量下，均能抑制肿瘤的生长，但以腹腔及静脉给药的作用较强，灌胃给药的效果较差，用药剂量亦大。

毒性试验

鉴于李时珍在《本草纲目》提出，狼毒“有大毒”。“观其名，知其毒矣”。我们用其水和醇的提取物对小鼠分别作了毒性试验，接受大量药物的小鼠，均蜷曲少动，趾爪表面温度下降，呼吸频率减少，呈抑制状态，随着抑制程度的加深，最后导致死亡。

用19~24g体重的昆明杂种小鼠（水提取物用雌雄各半，醇提取物用雌性小鼠）腹腔一次给药，观察7天，半数致死量（LD₅₀）（相当生药），水提取物275.9g/kg，其95%可信限为238.9~318.7g/kg；醇提取物是171.96g/kg，其95%可信限为112.78~262.22g/kg，说明水提取物毒性低，醇提取物的毒性较大。

本实验中有每公斤体重用水、醇提取物分别为腹腔注射40g与20g；灌胃69.5g与26.06g；煎剂80g，均每天一次，连续10天，荷瘤生长，平均体重增加6.07~8.31g，未见小鼠腹泻和死亡，初步提示狼毒大戟的毒性不大。

讨论

狼毒在《本草纲目》中记载，主治“积聚”，“恶疮”，

“肺下积癖”，“痰饮癥瘕”⁽²⁾。文献所述有些病证即属现在的恶性肿瘤。近年有人报道用狼毒和复方狼毒制剂治疗晚期肺癌和胃癌，能使瘤体缩小^(3,4)。本资料表明，狼毒的水和醇提取物对小鼠移植性肝实体瘤及肺癌有一定的抑制作用。其抑制率都在30%以上。

为了比较狼毒提取物与化学药物氟脲嘧啶的抑瘤效果，曾用18~22g体重的昆明种小鼠，在右前肢腋窝皮下接种按1:3（重量/容积）比例的肝实体瘤组织悬液，每只0.2ml，次日起随机分组，每次每公斤体重腹腔注射狼毒的水提取物10g，或氟脲嘧啶5.0~15mg，每天1次，共10次，然后处死动物取出瘤块称重，计算肿瘤生长抑制率推断10g/kg狼毒水提取物的抑瘤作用，接近于10mg/kg的氟脲嘧啶。以上情况说明，狼毒提取物具有一定抗肿瘤活性。其抗癌作用机理，尚待进一步探讨。

李时珍指出，狼毒有大毒。但用其水、醇提取物所作的急性毒性试验表明，小鼠的半数致死量（腹腔用药）分别为275.9g和171.96g/kg体重。抗实验肿瘤的安全界在20以上。水提取物比醇提取物毒性低，本实验用腹腔注射狼毒的水、醇提取物分别达40g与20g/kg体重，每天一次，连续10天，均未见明显副作用和小鼠死亡。南京报告⁽⁵⁾，用镇江产的狼毒大戟灌胃法测得小鼠急性毒性（LD₅₀）水提取物为803±224g，醇提取物为172±7g；对小鼠每天分别以125g与50g连续灌胃14天，取脏器镜检没有发现重要病理变化；用家兔给醇提取物连续灌胃90天，证明服用剂量在8.4g/kg体重是安全剂量。均说明狼毒大戟的副作用和毒性并不大。

狼毒又名狼毒大戟，品种甚多，同入药的共有五种植物⁽⁶⁾。如狼毒大戟 *Euphorbia fischeriana* Steud，月腺大戟 *E. ebiacteolata* Hayata，同属大戟科大戟属，形态极相似。此外还有主要产于云南的小狼毒 *Euphorbia Prolifera* BuchHan，四川的瑞香狼毒 *Stellera chamaejasme* L.，广东的海芋 *Alocasia macrorrhiza* (L) Schott（称黄狼毒）与狼毒大戟差异甚大。故其不同产地、品种毒性也不一样。李时珍说的“有大毒”可能是指瑞香狼毒等，也可能由于小鼠与人体间机体上差异，小鼠未能敏感反应出来。（下转第29页）

欢迎投稿! 欢迎订阅!

气虚损的先兆。这种瘀紫舌质是气滞血瘀的指标,是符合癌肿的病理变化的。癌肿病情轻者,舌质瘀紫亦较轻,有些胃癌手术后,经过中西医药调理几个月,舌质可以恢复正常色泽。因此,凡是有慢性疾病如肝硬化,胃溃疡病等,舌质逐渐瘀紫,舌腹面静脉怒张瘀紫,要预防其中个别患者癌变可能。Elfenbaum 也指出⁽¹⁾：“舌基底部癌,舌腹面可有静脉曲张发生,要引起注意。”另外,肿瘤病人的舌质由瘀紫转为淡红舌,往往表示气血耗竭,病情转危。

近20年来,有人报道^(2,3,6)“肝癭线”(即舌两侧边缘呈紫色或青色)对原发性肝癌有诊断意义。有些学者⁽²⁾为了探讨“肝癭线”是否有特异性,观察了胆囊炎、肝硬化、食道癌、胃癌、乳房癌等未见有“肝癭线”舌象。我们曾对50例慢性肝炎,30例食道贲门癌病人舌质观察,未见“肝癭线”,而44例肝癌病人中有39例舌质见有“肝癭线”,其中7例合并感染,病情恶化,“肝癭线”更明显。当肝癌病人合并消化道出血,“肝癭线”消失。有人观察⁽³⁾400例各种癌症与肝病患者,也发现舌两侧青紫斑块与肝癌关系较为密切。说明舌“肝癭线”对早期发现原发性肝癌可作为参考依据之一。

本组食道贲门癌,胃癌共121例,舌质紫暗和瘀斑点为主,舌尖舌边部位明显。杨氏等报道⁽⁴⁾:胃癌舌质出现瘀斑或褐色点,舌尖部占34.16%,舌两侧边缘占58.54%,舌尖和舌边缘并有者占7.3%,与本组观察基本相似。因此,有长期胃病史的病人,出现上述舌质改变,要及时进一步做胃镜检查,以发现是否有早期癌变。

癌症病人的紫绀舌质的病理基础主要是舌微循环严重瘀滞。陈泽霖等⁽⁵⁾观察癌症等的青紫舌患者的舌尖微循环见有明显瘀滞现象。认为可作为判断病情和预后及指导治疗的客观指标。

癌症病人的舌质演变与中医的虚实辨证是成正比的。实证病人舌质紫绀,舌腹面静脉怒张明显。虚证病人的舌质多为淡胖舌,预后较差。严重贫血病人或癌症合并消化道出血,舌

质由紫绀转化为淡胖舌或瘦小舌,舌腹面静脉不怒张,“肝癭线”消失。

本组对癌症舌腹面静脉的观察,有不同程度的瘀滞怒张。特别是肝癌、肺癌,有些呈粒状增生,静脉粗大怒张。癌肿病人病情恶化时,舌腹面静脉怒张特别显著。

由上可见,观察舌质的色泽及舌腹面静脉怒张等变化,对早期发现肿瘤和判断预后有一定的参考价值。

(本文承我院副院长林梦日主任医师指导、审阅、修改,陈兆德主任医师译校英文,特致谢意!)

参 考 文 献

1. Elfenbaum A: Another look at the tongue of the elderly Dent Digest 76: 314, 1970
2. 童国璋等: 原发性肝癌舌诊特征的发现。福建中医 7: 227, 1962
3. 江苏省启东县合丰公社医院: 舌两侧青紫斑块与肝癌关系的观察。新医药学杂志 9: 390, 1975
4. 杨春波等: 中医舌诊对慢性胃病的诊断意义。福建省参加全国中医内科学术会议材料之一, 1981
5. 陈泽霖等: 青紫舌的综合研究。中国中西医结合研究会, 活血化瘀论文集, 第36页, 1982
6. 徐 飞: 120例癌肿病人舌质观察分析。海军参加全国中医内科学术会议材料之一, 1981。

(上接第47页)

参 考 文 献

1. 1978年全国抗癌药物研究协作会: 抗肿瘤药物体内筛选规程(草案)。1978
2. 李时珍: 《本草纲目》, 第1125页, 人民卫生出版社, 1975
3. 李征等: 狼毒制剂治疗晚期癌症16例报告。医林集 1: 12, 北京市朝阳区医学科教所编印, 1979
- 烟台地区人民医院肿瘤防治小组: 用狼毒治疗肿瘤的疗效观察。烟台医药(内部刊物) 3: 17, 1971
5. 南京市结核病防治院: 中药狼毒对结核病的实验研究。南京医药资料·中西医结合专辑 2: 28, 1978
6. 旅大市第二结核病防治院: 中草药一狼毒。医药卫生 5: 41, 1976