

• 临床论著 •

蟑螂提取物AT₂抗癌作用的临床及实验研究

研究单位 福州市医学科学研究所 福州中药制药厂

协作单位 福建省立医院 福州市第一医院 福建省微生物研究所 福州市药品检验所
福建省药品检验所 福建省人民医院 福建省中医药研究所 福州军区总医院
福州市传染病院 福清县医院 解放军176医院 解放军172医院
福州AT₂治疗肝癌协作组 陈利铭 整理

内容提要 本文报告应用蟑螂提取物(简称AT₂)进行临床与实验研究。药理实验表明,该药具有抗癌活性,能增强小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能,并能使脾脏重量增加,在体外可增加T淋巴细胞对ConA的转化反应。AT₂片治疗原发性肝癌 49 例,临床观察表明,本品具有缓解症状,使肝大回缩、甲胎蛋白下降、延长患者生存期等作用。它是一种安全有效的新中成药。

我们根据《本草纲目》记载蜚蠊(俗称蟑螂)主治“瘀血癥坚、寒热、破积聚……”⁽¹⁾,并参阅美国谢勒茨关于蟑螂食入致癌物质黄曲霉毒素而未见受害的报道⁽²⁾,因而提出蟑螂可能有助于治疗癌症的设想。于1978年2月~1984年1月对蟑螂进行提取(提取物简称AT₂),并作一系列的药理药化的实验,同时单用本药治疗49例原发性肝癌,取得一定的效果。今将临床观察及实验研究报告如下。

临床观察

一、性别和年龄:男47例,女2例;年龄24~67岁,平均年龄52岁。

二、诊断标准、分型与分期:按1977年全国原发性肝癌防治研究会议规定⁽³⁾。本组硬化型22例(Ⅱ期13例,Ⅲ期9例),单纯型25例(Ⅱ期21例,Ⅲ期4例),炎症型2例(Ⅱ期)。临床诊断38例,病理证实肝细胞癌11例,并发肝硬化5例,肺部转移3例,骨转移2例,肝破裂修补术后1例。

三、病例选择:单纯AT₂治疗组49例均为住院的原发性肝癌患者。并与同期住院的病型相似、病期相当的原发性肝癌46例采用中西医结合治疗作对照。在49例中有13例经剖腹探查病理证实未能作灌注及外科治疗者。

与此同时又另选18例作肝动脉插管灌注化疗者作对照。

四、给药方法:治疗组以福州中药厂生产的AT₂片剂(每片含总氮量25mg),1次6~8片口服,每天3次,1个月为1疗程。凡未超过1疗程者不作统计对象,如用药后症状继续改善,可较长服药,最长达2年以上。对照组除肝动脉灌注化疗18例外,其他均用中西医对症处理。

五、治疗结果:1.疗效评定标准:按1978年全国抗肿瘤药物会议⁽⁴⁾与1977年全国原发性肝癌防治研究会议规定⁽⁵⁾。

2.疗效:本组部分缓解者2.04%(1/49),稳定者55.10%(27/49),进展者42.86%(21/49)。

3.缓解期:部分缓解者中数缓解期6.60个月,稳定者中数缓解期2.73个月。

4.症状与体征的变化:本组肝区疼痛减轻或消失者为75%(30/40),对照组为36.96%(17/46);食欲增加(1日增加大米1两以上)者为69.70%(23/33),对照组为25.64%(10/39);乏力好转者为48.15%(13/27),对照组为12.82%(5/39);腹胀减轻者(包括腹水减少或个别消失)为25%(4/16),对照组为12%(3/25);体重增加者(增加0.5~8kg,每例

平均增加 3.08kg, 但不包括出现腹水) 为 56% (14/25); 肝肿大缩小 (持续 1 个月以上) 在 50% 以上者为 2.04% (1/49), 对照组无 1 例, 缩小 25% 不及 50% 者为 38.78% (19/49), 对照组为 15.22% (7/46); 肝大稳定 (1 个月以上) 为 16.33% (8/49), 对照组为 21.74% (10/46)。两组的肝区疼痛减轻、食欲增加、乏力好转、肝大缩小均有显著差异 ($P < 0.01$)。

5. 辅助检查的变化: 本组甲胎蛋白定性转阴或定量下降者为 23.81% (10/42), 对照组无 1 例下降 ($P = 0.009714$)。该药对细胞免疫功能 (淋巴细胞转化实验、E 玫瑰花环形成试验) 与体液免疫球蛋白测定 (IgG、IgM、IgA) 无影响 ($P > 0.05$); 治后淋巴细胞数比治前有所上升 ($P < 0.05$)⁽⁶⁾; 酶谱检查 (LDH、 γ -GT、ALP、SGPT、SGOT) 治疗前后无明显变化 ($P > 0.05$); 治后白细胞总数与血小板比治前升高 ($P < 0.01$)。

6. 生存期: 单用本药 49 例, 已死亡 47 例, 仍存活 2 例。存活最短 30 天, 最长 880 天。本组病后平均生存期为 9.75 个月, 对照组为 7.03 个月; 病后中位数生存期为 8.1 个月, 比对照组 5.8 个月为长 ($P < 0.01$); 本组治后平均生存期为 5.95 个月, 对照组为 3.37 个月; 治后中位数生存期 4.64 个月, 比对照组 2.8 个月为长 ($P < 0.01$); 本组治后半年生存率为 31.91%, 比对照组 8.7% 高 ($P < 0.05$); 本组治后 1 年生存率为 14.89%, 而对照组无 1 例存活 1 年以上 ($P = 0.006638$)。另外, 本组剖腹探查 13 例与肝动脉灌注化疗 18 例的生存期比较无显著差异, 该组病后中位数生存期为 10.05 个月, 对照组为 12.45 个月 ($P > 0.2$); 治后中位数为 4.90 个月, 对照组为 4.37 个月; 治后 1 年生存率为 20%, 对照组为 11.11% ($P = 0.4520$)。

7. 副作用: AT_2 片的反应轻微, 口干占 48.98% (24/49), 个别患者出现便秘、全身瘙痒等, 对心、肝、肾等无毒性反应。

实验研究

一、药理实验

1. 抑瘤作用

(1) 对动物移植性肿瘤的实验治疗: 根据 1978 年全国抗癌药物研究协作会议制定“抗肿瘤体内筛选规程”进行。 AT_2 对小鼠肉瘤 S_{180} 经 4 批抑制实验, 抑制率为 44~52%, 小鼠肉瘤 S_{87} 作 2 批实验, 抑制率为 34.05% 及 42.17%。

(2) 对肿瘤细胞再植力的影响: 取等量瘤细胞悬液 2 管, 一管加入一定量药液使药物成一定终浓度, 另一管加入等量生理盐水, 混匀后均 37°C 温孵 2 小时取出, 以生理盐水洗涤给药管细胞并调整瘤细胞终浓度使与对照管同。将两管细胞悬液分别接种于两组小白鼠, 10 天后解剖动物, 称取瘤重。计算给药组动物肿瘤生长抑制率。实验结果, AT_2 对小鼠肉瘤 S_{180} 瘤细胞与小鼠艾氏腹水瘤细胞抑制率分别为 50~60% 与 30~55%。

2. AT_2 对免疫功能的影响

(1) AT_2 对免疫器官重量的影响: 取 12~15g 雄性小鼠 20 只, 腹腔注射 AT_2 注射液 50g/kg, 生理盐水作为对照, 每日 1 次, 连续 7 天, 第 8 天解剖, 以扭力天平称取胸腺、脾脏的重量。实验结果, AT_2 注射液 50g/kg 腹腔注射对正常小鼠胸腺重量 ($M \pm SD$) 没有影响 (治疗组为 38.60 ± 4.35 , 对照组为 34.02 ± 6.15), 但却能增加脾脏的重量 (治疗组为 60.02 ± 6.19 , 对照组为 40.74 ± 5.80)。

(2) AT_2 对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬作用的影响: 取体重 20~25g 小白鼠, 分成两组, 给药组皮下注射 AT_2 40g/kg, 连续 4 天, 对照组皮下注射等体积的生理盐水。按观察巨噬细胞功能滴片法进行试验。实验结果, AT_2 能提高小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬率与吞噬指数 ($M \pm SE$), 治疗组吞噬率为 76 ± 1.81 , 对照组为 49 ± 3.61 ; 治疗组吞噬指数为 1.91 ± 0.099 , 对照组为 1.17 ± 0.070 , 两组比较均有显著差异 ($P < 0.01$)。

(3) AT_2 对小鼠溶血素测定、小鼠DNCB所致迟发型超敏反应、豚鼠血清总补体活性测定、小鼠及豚鼠血清溶菌酶含量测定,小鼠抗SRBC抗体形成试验与小鼠淋巴细胞转化试验(体内法),均未见明显影响。

3. 毒性实验

(1) 急性毒性实验: 该药对小鼠1次给药最大耐受量为150g/kg。

(2) 半数致死量测定(LD_{50}): 口服法为110.00±10.24g/kg。

(3) 狗慢性毒性实验: 选取狗8只,其中7只健康状况良好,分成三组,一个对照组,二个剂量组。其一: 6g/kg给药45天后,提高剂量12g/kg再给药45天。其二: 12g/kg给药30天,提高至18g/kg再给药30天,再提高到24g/kg,继续给药30天。另一只血清谷丙转氨酶偏高作为肝功能不正常者,以6g/kg剂量连续给药3个月。给药组动物日剂量为6g/kg者1日1次,饭前服完。日剂量高于6g/kg者,1日剂量分两餐于饭前服完。实验结果表明狗口服所给剂量的 AT_2 连续3个月,一般状况良好,对体重、血象、肝、肾功能及心电图无明显影响,也未造成实质性器官明显的病理损伤。原SGPT偏高的动物除未出现其他毒性外,在以6g/kg剂量连续口服一个月后,SGPT反而降为正常。

二、部分药物化学分析

1. 水解氨基酸测定: 由福建省农科院应用835-50型氨基酸分析仪测定,用 AT_2 片(福州中药厂生产,批号810812,样品为50mg/ml)。测定结果(mg/ml)含有17种氨基酸: 苏氨酸0.1317、胱氨酸0.2397、缬氨酸0.4227、亮氨酸0.4188、异亮氨酸0.2459、苯丙氨酸0.2117、赖氨酸0.0648、天门冬氨酸0.1499、丝氨酸0.1175、谷氨酸0.0297、脯氨酸0.3223、甘氨酸0.3217、丙氨酸0.831、甲硫氨酸0.1130、色氨酸0.1244、组氨酸0.03872、精氨酸0.1898。其中前七种氨基酸是人体必需的。

2. AT_2 微量元素含量测定

(1) 方法: 精密称取 AT_2 片样品数克,加

硫酸适量,加热溶化呈澄明,用蒸馏水稀释至1000ml,用原子吸收光谱法测定(AAS法测定)钾、钠含量(%).用等离子体发射光谱法测定金属元素含量(PPM)。

(2) 测定结果: K_2O 2.8%, Na_2O 1.01%。镓(Ga)17.75、锌(Zn)62.75、铅(Pb)4.75、铁(Fe)131.25、铜(Cu)3.5、锡(Sn)4.5、镍(Ni)4.0、锰(Mn)13.5、铬(Cr)8.25、铍(Be)0.125、硅(Si)33、铝(Al)103.13、钛(Ti)2.0、钙(Ca)1712、镁(Mg)1319、锶(Sr)6.5、钡(Ba)6.25、钴(Co)0.75。

讨 论

一、 AT_2 对动物抗肿瘤作用: 本组 AT_2 对动物移植性肿瘤小鼠肉瘤S₁₈₀有明显的抑制作用,其抑制率为44~52%,小鼠肉瘤S₃₇抑制率为34.05~42.17%。体外与动物癌细胞(S₁₈₀、艾氏腹水癌)直接接触增殖力有明显抑制作用。这与广东医药研究所^[7]报道用美洲大蠊总提取物和黄氏等^[8]报道用澳洲大蠊的油状醇提取物的结果相似。至于蟑螂的抗癌机理,尚待进一步探讨。

二、缓解症状、肝大缩小: 多数患者肝区痛减轻或消失、食欲增加、乏力好转、腹胀减轻等。蟑螂含有多种消化酶^[9],能促进食欲,同时还具有下气和利尿的功能^[10]。因此,服药后患者腹胀减轻,尿量增加。于症状改善的同时,肝肿大也见缩小,本组肝大缩小为38.78%,范围1~6cm。蟑螂含有细胞色素a、b、c,辅酶A,维生素B₁、B₂、C、烟酸、多种氨基酸等^[11]。本组蟑螂提取物含有17种氨基酸,18种微量元素,所有这些均具有保肝作用,也是人体所必需的。

三、甲胎蛋白下降: 甲胎蛋白含量的变化可在一定程度上反映肿瘤的动态改变,并可作为观察肝癌疗效的一种指标。本组甲胎蛋白下降23.81%,对照组的甲胎蛋白无1例下降。1978年国内统计使用羟基喜树碱治疗原发性肝癌132例,仅有个别病例甲胎蛋白定量有下降及甲胎蛋白扩散法、对流法由阳性转阴性。

四、 AT_2 对免疫功能的影响: 本组与福建

省医科所、福建医学院⁽¹⁰⁾协助做了动物免疫功能实验。在细胞免疫方面,刘氏等⁽¹⁰⁾报道以健康小鼠脾细胞进行淋巴细胞转化试验时发现将AT₂悬液直接加入培养液中,不论有无ConA存在,均能促进淋巴细胞转化反应。胡氏等⁽⁶⁾报道AT₂片治疗原发性肝癌患者,末梢血淋巴细胞数量有所增加($P<0.05$)。但对小鼠用药后进行淋巴细胞转化试验、小鼠胸腺重量与临床观察对淋巴细胞转化试验、E玫瑰花环形成试验均无影响。在巨噬细胞的吞噬功能方面,黄氏⁽⁸⁾等报道蟑螂油能增强小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬指数。本组动物实验表明AT₂对小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能(吞噬率、吞噬指数)不论在体内、体外⁽¹⁰⁾均有明显提高,并能增加小鼠脾脏重量。迄今为止,大多数实验结果表明,巨噬细胞被激活后才表达出对瘤细胞有很强的杀灭作用。体液免疫方面,动物试验与临床观察均未见明显的影响。

五、生存期延长:原发性肝癌由于病理类型不同、病程及治疗方法不一,故治疗后生存期颇为悬殊。1974年全国统计中西医结合治疗原发性肝癌3,254例的病后、治后平均生存期分别为5.74个月与4.18个月,治后半年、1年生存率分别为22.5%与8.6%。本组病后、治后平均生存期分别为9.85月与5.95个月,治后半年、1年生存率分别为31.91%与14.89%。本组的病后、治后中位数生存期比对照组长,半年与1年生存率比对照组高。另外,本组剖腹探查原发性肝癌13例与同期住院原发性肝癌18例行肝动脉灌注化疗的对照比较,虽然其病后、治后中位数生存期无显著差异,但应当看到病例均因病变广泛、无法作插管化疗,病情无疑比对照组较重,说明AT₂组仍有其优越之处。

六、副作用:AT₂片治疗组反应轻微,主要为口干,个别病人出现便秘、全身瘙痒等。口干者多饮开水可缓解。它对心、肝、肾等无毒性反应。白细胞与血小板比治前升高($P<0.01$)。狗慢性毒性实验未见毒性反应。按照Cowgill-Probkin公式计算本组每平方米体表面积给药的剂量,在狗实验中增加到16倍,仍

无副反应。根据动物体表面积与人体表面积剂量的相关性可以预测,按目前临床用量可安全用药1年以上或根据病情需要可适当提高临床的剂量。本组有1例原发性肝癌患者连续服药2年以上,未见毒性反应。其他单位^(7,8)动物实验也证明蟑螂提取物毒性很小,安全范围较大。

(本文经福州市第一医院肿瘤科潘明继副主任医师审阅,动物抑癌实验经陈必兴助理研究员协助统计,特此致谢!)

参 考 文 献

1. 李时珍.本草纲目(下册).北京:人民卫生出版社影印,1957:1552.
2. 中国科技情报所摘译.蟑螂可能有助于治疗癌症.科技参考消息1976; 9:16.
3. 《实用肿瘤学》编辑委员会.实用肿瘤学(第二册).第一版.北京:人民卫生出版社,1979:121—126.
4. 孙 燕.抗肿瘤新药的临床试用方法.中华肿瘤杂志1980; 2(2):150.
5. 山东省昌潍地区人民医院.实用内科手册.第一版.济南:山东科学技术出版社,1979:844—847.
6. 胡 浩,等.原发性肝癌患者的免疫状态与治疗预后的关系.福建医药杂志1982; 5:39.
7. 广东医药研究所肿瘤组.蟑螂提取物抗肿瘤实验初报.广东医药资料1978; 7:7.
8. 黄厚聘,等.蟑螂油的抗癌作用.中草药1981; 1:35.
9. 江苏新医学院.中药大辞典(下册).第1版.上海:上海人民出版社,1977:2680—2681.
10. 刘延深,等.蟑螂提取物对实验动物免疫功能的影响.福建医学院学报1985; 19(1):17.

向您推荐《浙江医学》

本刊为综合性医学学术刊物,主要反映浙江省医学科技水平和国内外学术动态。设有论著、综述、讲座、专题报道、诊断与检验技术、误诊分析等栏目,报道临床医学、预防医学和基础医学的新成果和新进展,以临床实用为主,普及与提高相结合。适合各级医疗、卫生和科研人员阅读。本刊为双月刊,每逢单月20日出版,定价0.64元,全年3.84元。期刊代号32—9,全国各地邮局均可订阅。需补订及破订者,可向本刊编辑部联系。地址:杭州市中山北路419号。

(《浙江医学》编辑部启)

Abstracts of Original Articles

Clinical and Experimental Study on the Antitumour Effect of Cockroach Extract

Chen Liming (陈利铭) ed.

Fuzhou AT₂ Treatment Coordinating Group of Liver Cancer, Fuzhou

The clinical and experimental study of the extract of cockroaches (AT₂) has been carried out from Feb. 1978 to Jan. 1984. An investigation has been made on the antitumour effect of cockroaches extract on mice S₁₈₀ and S₃₇. The inhibiting effects on tumour growth in mice S₁₈₀ and S₃₇ were 44~52% and 34.05~42.17% respectively. In contacting the cells of S₁₈₀ and ESC, the inhibiting effects of tumour growth were 50~60% and 30~55% respectively. The specific immunity (humoral and cellular immunity) were not affected, but the macrophage phagocytosis of the peritoneal cavity of mice were enhanced and the weight of spleen increased. LD₅₀ of mice (oral) was 110±10.24 g/kg. Chronic toxicological test in dogs showed that it exerted no noxious effect on heart, liver and kidney, etc.

Forty-nine cases of primary liver cancer were treated with AT₂ therapy. Clinical observation indicated that the symptoms were attenuated (hepatic pain relieved, appetite improved, body weight increased, abdominal distension alleviated and fatigue lessened, etc.), the hepatomegaly reduced and AFP level lowered, the white blood cells and platelets increased, and the life spans of patients was prolonged.

There was no toxic effect on heart, liver and kidney, etc. The most frequently encountered side-effects was dryness in mouth only. It denotes that AT₂ was a safe and effective new traditional patent drug in treating patients of primary liver cancer.

(Original article on page 647)

Study on the Nature of "Cold" and "Heat" Syndromes in TCM by Determination on the Amount of Catecholamines and Cyclic Nucleotides Excreted in the Urine

Xie Zhufan (谢竹藩), et al

First Teaching Hospital, Beijing Medical University, Beijing

Urine catecholamines (epinephrine, norepinephrine and dopamine) and cyclic nucleotides (cAMP and cGMP) were assayed in 61 cases of various diseases and 25 healthy persons. According to traditional Chinese medicine these 61 cases were classified into 3 categories: heat syndrome of excess type (29 cases), heat syndrome of deficiency type (21 cases), and cold syndrome of deficiency type (11 cases). The catecholamines and cyclic nucleotides excreted in the urine were increased in heat syndrome either of excess type or of deficiency type. In the cold syndrome, on the contrary, urine catecholamines and cAMP were decreased, but cGMP was increased, causing marked lowering of cAMP/cGMP ratio. Variations of the diseases diagnosed according to Western medicine and the involved visceral organs (Zang-Fu, 脏腑) determined in the traditional way made no difference to the tendency of the above-mentioned changes. Thus, these changes can be considered as the characteristic features of cold and heat syndromes, indicating hyperfunctioning of the sympathetico-adrenal medulla system in heat syndrome in contrast with hypofunctioning of sympathetic system and hyperfunctioning of the parasympathetic system in cold syndrome.

(Original article on page 651)

A Comprehensive Study on NK, β_2 -M and FN in Patients with Collagen Disease and Blood Stasis Syndrome

Qin Wanzhang (秦万章), et al

Zhongshan Hospital, Shanghai Medical University, Shanghai

For 112 patients with collagen diseases and blood stasis syndrome, including 60 cases of systemic lupus erythematosus, 18 progressive systemic sclerosis, 18 dermatomyositis or polymyositis, 16 mixed connective tissue disease were examined for 3 new indices of immunity: NK (natural killer cell), β_2 -M (β_2 -Microglobulin) and FN (fibronectin). According to the level of blood stasis, the patients were divided into groups of mild or severe form with 56 cases in each group. The results demonstrated: (1) The activity of NK in 52 patients was significantly decreased as compared with the control (64 healthy persons). (2) Comparing with the control (40 healthy persons), serum and urine β_2 -M in 64 patients were markedly increased. (3) Plasma FN in 51 patients was also significantly elevated in comparison with the control (60 healthy persons). The abnormality of these 3 indices was parallel to the severity of the disease. So it was suggested that collagen disease with blood stasis syndrome was closely related with dysfunction of the metabolism and regulation of immunity.

(Original article on page 655)