

10^{-5} mol/L 的 VER, 也即为 VER 的 25 倍⁽¹⁶⁾。因此, 中药单体在逆转 MDR 方面有良好的应用前景, 值得进一步研究。

单味中药的有效成分

中药 R_3 为补骨脂的提取剂, 在无细胞毒浓度 (1:30、1:60、1:90) 使耐 ADR100 倍的 MCF-7/Adr 细胞对 ADR 的敏感性增加 720 倍、292 倍及 10.4 倍, 流式细胞检测显示 R_3 可增加 MCF-7/Adr 细胞内罗丹明 123 的含量, 免疫组化染色发现 R_3 处理 MCF-7/Adr 后, P-gp 表达随时间延长而逐渐减少, 48h 后表达完全消失, 表明 R_3 是通过抑制 P-gp 表达, 增加细胞内药物浓度而达到其耐药逆转作用的⁽¹⁷⁾。对大肠癌多药耐药细胞系 SW1116/DOX 细胞, 茶多酚复合体对常用的抗癌药物有不同程度的逆转效应, 与 VER 比较, 虽然茶多酚复合体的体外逆转能力差, 但它是一种纯天然的提取物, 动物试验表明属实际无毒级, 而且可提高机体外周血白细胞, 并可提高机体的免疫功能。因此, 茶多酚复合体在肿瘤抗药性的逆转中具有很高的应用价值⁽¹⁸⁾。

榄香烯是从中药莪术中提取的抗癌有效成分, 是以 β -榄香烯为主要成分的榄香烯类化合物, 可阻滞肿瘤细胞从 S 期进入 G_2 、M 期, 抑制肿瘤细胞增殖并迅速导致其凋亡⁽¹⁹⁾。通过研究榄香烯与 MDR 的关系, 王宝成等⁽²⁰⁾发现榄香烯不但抑制 BEL-7402 细胞的生长, 对其耐药株 BEL7402/DOX 仍有较强的杀伤作用。同时经榄香烯乳剂的长期作用, 未能诱导出 BEL-7402 细胞的 mdrl mRNA 及 P-gp 表达, 说明已耐药的肿瘤细胞对榄香烯仍然敏感, 且不易使肿瘤细胞产生耐药性, 特别适用于对其它化疗药物产生耐药性的恶性肿瘤治疗。田韧等⁽²¹⁾的研究表明晚期胃癌病人榄香烯联合化疗的疗效明显高于单纯化疗和单纯榄香烯治疗组, 因而认为榄香烯在杀伤肿瘤细胞的同时, 也提高了肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 即逆转了肿瘤的 MDR。

中药方剂的提取物

中药方剂 (由川芎、莪术、鸡血藤等活血化瘀药组成) 提取液 R_1 本身具有抑制细胞增殖效应, 而低杀伤或无杀伤浓度的 R_1 则具有使 MCF-7/Adr 细胞的 P-gp 表达减少, 细胞内药物浓度增加的耐药逆转作用。联合应用 ADR, 低浓度 R_1 可完全克服 MCF-7/Adr 对 ADR 的耐受, 而 MCF-7 受影响较小⁽²²⁾。益气补血健脾汤、香砂六君子汤、健脾益肾冲剂、逍遥散及贞芪扶正冲剂等中药方剂经实验研究及临床应用均有较好的增敏、增效和减毒作用, 能明显延长恶性肿瘤病人的生

存期和生活质量。在肿瘤的化疗中, 所出现的副作用主要表现在消化道和白细胞方面。从中医辨证, 它们常表现为脾、肾虚证。因此, 补气养血、健脾胃、滋补肝肾、扶正培本来对化疗增敏、增效、减毒, 是中医克服化疗耐药性的主要手段。随着病情的进展, 在必要的情况下, 中西医结合治疗并有所侧重, 将会取得相得益彰的结果⁽²³⁾。

结 语

肿瘤 MDR 的逆转是国内外学者研究的热点, 其疗效的提高有赖于高效低毒的 MDR 逆转剂的不断发现, 在这方面中草药有着很大的优势。上述研究中所发现的中药及其有效成分能克服恶性肿瘤的化疗耐药性且具有作用强、副作用小的优点, 并且除影响 P-gp 的表达或功能外, 还可影响其它耐药机理作用的发挥, 有的药物还具有抗肿瘤、提高免疫力、升高白细胞的功能, 为今后在中药中筛选耐药逆转剂以及耐药逆转剂的研制提供了极为有力的条件, 同时对耐药肿瘤的治疗也提供了有益的思路。但中药的药理作用广泛, 药物成分复杂, 有些中药逆转 MDR 的作用机理尚不明确, 有待进一步研究。深入研究 MDR 的中药逆转, 对提高肿瘤化疗敏感性, 以及进一步揭示肿瘤的耐药机理有重要意义。

参 考 文 献

1. Biedler JL, Riehm H. Cellular resistance to actinomycin D in Chinese hamster cells in vitro: cross-resistance, radioautographic and cytogenetic studies. *Cancer Res* 1970; 30 (6): 1174—1184.
2. Tsuruo T. Reversal of acquired resistance to vinca alkaloids and anthracyclines antibiotics. *Cancer treat Rep* 1983; 67 (10): 889—894.
3. Colo SPC, Bhardwaj G, Gerlach JH, et al. Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line. *Science* 1992; 258 (5088): 1650—1654.
4. Scheper RJ, Broxterman HL, Scheffer GL, et al. Overexpression of a Mr 110 000 vesicular protein in non-P-glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Cancer Res* 1993; 53 (7): 1475—1479.
5. Chan VTW, Ng SW, Eder JP, et al. Molecular cloning and identification of a point mutation in the topoisomerase II cDNA from an etoposide-resistant Chinese hamster ovary cell line. *J Biol Chem* 1993; 268 (3): 2160—2165.
6. Chao CCK, Huang YT, Ma CM, et al. Overexpression of glutathione S transferase and elevation of thiol pools in a multidrug-resistant human colon cancer cell line. *Mol Pharmacol* 1991; 141 (1): 69—75.

7. Chaney SG, Sancar A. DNA repair: enzymatic mechanisms and relevance to drug response. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(19):1346—1360.
8. 潘启超, 田 晖. 多种中药单体逆转肿瘤多药耐药性. *科学通报* 1995;40(20):1901—1904.
9. He QY, Jiang B, Zhang HQ, et al. Reversal of doxorubicin resistance by tertrandrine in Chinese hamster ovary cell line. *Acta Pharmacol Sin* 1992;13(5):416—419.
10. He QY, Meng FH, Zhang HQ. Reduction of doxorubicin resistance by tertrandrine and dauricine in harringtonine-resistant human leukemia (HL60) cells. *Acta Pharmacol Sin* 1996;17(2):179—181.
11. Tian H, Pan QC. Modulation of multidrug resistance by three bisbenzylisoquinolines in comparison with verapamil. *Acta Pharmacol Sin* 1997;18(5):455—458.
12. 田 晖, 潘启超. 双苄基异喹啉生物碱蝙蝠葛碱与蝙蝠葛苏林碱逆转多药耐药的比较研究. *癌症* 1996;15(6):410—413.
13. 姜晓峰, 甄永苏. 大黄素逆转肿瘤细胞的多药耐药. *国外医学肿瘤学分册* 1998;25(化疗专辑):42—44.
14. Shiaishi N, Akiyama S, Nakagawa M, et al. Effect of bisbenzylisoquinoline (biscoclaurine) alkaloids on multidrug resistance in KB, human cancer cells. *Cancer Res* 1987;47(10):2413—2416.
15. Chen G, Ramachandran C, Krishan A. Thaliblastine, a plant alkaloid circumvents multidrug resistance by direct binding to P-glycoprotein. *Cancer Res* 1993;53(11):2544—2547.
16. 杨纯正. 肿瘤细胞耐药基因研究进展. *医学研究通讯* 1998;27(5):1—4.
17. 刘叙仪, 孟松娘, 杨敬贤, 等. 中药 R₃(补骨脂抽提剂)对耐阿霉素人乳腺癌细胞 MCF7/Adr 多药耐药的逆转. *中国肿瘤临床* 1997;24(5):325—330.
18. 潘宏铭, 胡 汛, 吴金民, 等. 大肠癌多药耐药细胞株 SW1116/DOX 的建立及茶多酚复合体的逆转作用研究. *肿瘤* 1997;17(4):213—216.
19. 杨 骅, 王仙平, 郁琳琳, 等. 榄香烯抗癌作用与诱发肿瘤细胞凋亡. *中华肿瘤杂志* 1996;18(3):169—172.
20. 王宝成, 郭 军, 狄剑时, 等. 榄香烯乳剂与肿瘤多药耐药的基础研究. *中国肿瘤临床* 1996;23(2):143—146.
21. 田 韧, 杨劲松, 张保国, 等. 以榄香烯乳为耐药调变剂联合化疗耐药胃癌临床观察. *肿瘤防治研究* 1999;26(3):215—216.
22. 张文卿, 刘叙仪, 韩复生, 等. 中药 R₁ 对耐阿霉素人乳腺癌细胞(MCF7/Adr)多药耐药的逆转作用. *中药药理与临床* 1994;10(5):16—21.
23. 张胜本, 张连阳主编. 肿瘤化学治疗敏感性与抗药性. 成都: 四川科学技术出版社, 1995:215—217.

(收稿:1999-01-20 修回:1999-08-20)

薄荷泡饮用于妇科术后肠功能恢复

时学芳 魏玉华 王春香

1996 年 1 月~1998 年 12 月 2 年,我们用薄荷泡饮对 360 例妇产科术后患者促肠功能恢复,并与术后自然恢复肠功能的 120 例作对照观察,现报道如下。

临床资料 治疗组 360 例,年龄 9~72 岁,平均 36.5 岁;其中子宫全切术者 120 例,卵巢癌手术 100 例,剖宫产手术 140 例。对照组 120 例,年龄 17~70 岁,平均 36 岁;其中子宫全切术 39 例,卵巢癌手术 34 例,剖宫产手术 47 例。两组麻醉方式均为持续硬膜外麻醉,手术持续时间无显著性差异。

治疗方法 治疗组取干薄荷 10g 于 500ml 沸水中浸泡 10min(为 1 剂),于术后 6~12h 开始温服,每次服 50ml 左右,频服,至恢复排气为止。多数患者仅服 1 剂即恢复排气、排便,未排气者服第 2 剂。对照组不服薄荷饮及其他促肠功能恢复的药物,让其自然恢复。两组术后用药如抗生素、支持疗法无差异。

结 果 术后排气、排便时间:治疗组为 10~36h,平均

24h;对照组为 24~72h,平均 49h;两组比较治疗组术后排气时间短于对照组($P<0.01$)。治疗组术后 12h 进食后腹胀者 9 例(均为轻度腹胀,无呕吐),无 1 例切口感染;随访 0.5 年无 1 例肠粘连发生。对照组术后 12h 进食后腹胀者 57 例,15 例有不同程度恶心呕吐,其中 2 例因严重腹胀致切口裂开;随访 0.5 年有 3 例发生肠粘连。治疗组术后平均住院 8 天,对照组则为 13 天。

体 会 (1)术后患者多因肠麻痹,创口疼痛,活动少,术前、术后精神紧张,抑郁以至气滞血瘀,滞而腹胀、腹痛。薄荷有疏肝解郁、理气之功。(2)因薄荷的主要成分为挥发油,其对金黄色葡萄球菌、白色葡萄球菌、甲乙型链球菌、肠炎球菌、绿脓杆菌、大肠杆菌等有抑制作用,因而治疗组无 1 例如刀口感染、创口裂开及肠粘连的发生。(3)薄荷能促进肠功能尽早恢复,患者早进食,减少输液量,有利于体质恢复,缩短住院时间,既经济又方便,患者易于接受,值得临床应用。

(收稿:1998-12-30 修回:1999-03-30)

· 会议纪要 ·

第二届中国韩皮肤病暨真菌病学术会议纪要

第二届中国韩皮肤病暨真菌病学术会议于 1999 年 5 月 21~22 日在上海召开,来自中韩两国的知名学者和皮肤病专家共 300 余名参加了大会。大会共收到论文 287 篇,内容广泛,覆盖皮肤真菌病、自身免疫性大疱性疾病、银屑病、过敏性疾病、色素障碍性疾病、感染性疾病、结缔组织病和激光医学等重要领域,反映了近年来中韩两国专家及其他国外学者在皮肤科临床与基础研究方面的最新进展。现将大会报告的主要内容综述如下。

皮肤真菌病

1 流行病学 南京中国医学科学院皮肤病研究所吴绍熙等报道了 1986~1996 年中国致病真菌的流行情况和动态变化,发现近 10 年来致病真菌的分布存在显著差异,红色毛癣菌所占的比例从 1986 年的 45.4% 下降至 34.5%,但仍居首位;白色念珠菌从 1986 年的 5% 上升至 1996 年的 19.6%,位居第二;说明皮肤癣菌已有所控制,而相对较难治疗的酵母及酵母样真菌有逐步增加的趋势,这对 21 世纪真菌药物的研制具有相当大的指导意义。据韩国方面对皮肤癣菌的调查,致病菌以红色毛癣菌和石膏样毛癣菌居多,并随社会环境的变化而变化。

2 临床治疗 随着许多新型抗真菌药物的问世,临床上对真菌感染取得了良好的效果,同时对于深部真菌感染治疗的研究也取得了一定的进展。上海长征医院廖万清对我国常见深部真菌感染(如念珠菌病、侵袭性曲霉病和隐球菌病)的治疗现状进行了总结,指出两性霉素 B 仍是治疗深部真菌病最有效的药物,其脂质体具有抗菌作用强、毒副作用小的优点。韩国方面提出了伊曲康唑新型片剂治疗角化过度型手足癣的 1 周疗法(400mg/d),疗效满意,不良反应轻微。

3 实验室研究 西安医科大学第二临床医学院冯义国等用随机引物聚合酶链反应(AP-PCR)进行真菌菌株鉴定,此方法提高了检测的阳性率。上海市第六人民医院王珏等建立了新型隐球菌 CAP60 荚膜缺陷株的转化系统,为克隆与荚膜形成有关的新基因以及基因中断、基因替代研究方法奠定了基础。南京皮肤研究所成功进行了白色念珠菌胞壁碱性糖蛋白的分离、纯化和分析,并自非 HIV 患者中分离到都柏林念珠菌。韩国方面对美国地区球孢子菌病、组织胞浆菌病、芽生菌病等深部真菌感染的皮肤病理学特征

作了总结,对早期诊断和防治具有一定帮助。

4 病例报道 华西医科大学附属第一医院冉玉平等报道了四川地区首例裴氏着色真菌病,并予以伊曲康唑结合加热疗法获得成功;北京医科大学人民医院张文娟等报道了圆酵母样亨德逊霉菌所致皮肤真菌病,并认为其属于一种双相型真菌。

自身免疫性大疱病

1 基础研究 主要集中于抗原及自身抗体的检测,包括疱疹性类天疱疮抗体、IgA 型基底膜带抗体及其他自身抗体,对疱液中自身抗体及细胞因子的表达也进行了研究,多采用免疫印迹、金标免疫电镜等方法。上海瑞金医院克隆并表达了寻常型天疱疮抗原(PVA)的 4 个重要表位,可将寻常型天疱疮(PV)与其他大疱性疾病区别开来;同时构建了寻常型天疱疮抗体文库。这些自身免疫性大疱性皮肤病的发病机理研究为临床诊治奠定了基础。

2 临床治疗 大剂量皮质激素和环磷酰胺联合治疗这一类疾病取得了良好的效果;大剂量丙种球蛋白冲击治疗难治性天疱疮,可明显改善临床症状,减少激素用量。

结缔组织病

1 基础研究 针对系统性红斑狼疮(SLE)进行人类白细胞抗原(HLA)-DQ 位点多态性、IL-1 受体拮抗基因、转化生长因子(TGF- β)基因的分析,既有人群调查,也有动物模型。此外,对于抗心磷脂抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)在 SLE 中的临床意义也作了有益的探讨。

2 临床治疗 对 SLE 中枢神经系统累及和狼疮性肾炎的治疗进行了分析和研究;中国医科大学附属第二医院马成林等采用甲基强的松龙和环磷酰胺联合冲击疗法治疗狼疮性肾炎,临床症状得到改善,尿蛋白显著下降,取得了较好效果。中药治疗结缔组织病是我国传统医学的特色,我国的皮肤病专家在这方面做了大量的工作,内容包括雷公藤对 SLE 粘附分子的影响,雷公藤致闭经性激素水平分析,雷公藤对巨细胞抗体阳性 SLE 疗效的观察,雷公藤对女性骨骼系统的远期影响。通过一系列研究,对雷公藤的认识正在不断深入。

过敏性皮肤病

这方面文章很多,多集中在荨麻疹、湿疹、遗传过