

人参皂苷诱导直肠癌细胞凋亡的临床观察^{*}

邢建华 陈永芹 纪明霞 朱世光 宫向前

内容提要 目的 观察人参皂苷对直肠癌细胞凋亡的影响。方法 经病理诊断为直肠癌的患者 50 例,随机分为两组。治疗组 35 例,对照组 15 例。治疗组术前每天用 84.5% 的人参皂苷 40~60ml,保留灌肠 4~6h,连续用药 6~8 天。对照组用等量生理盐水同样方法灌肠。用药后手术切除肿瘤,术中取新鲜标本,送电镜检查。结果 治疗组用药后,25 例便频、便血、肛坠感减轻,占 71.4%,7 例不全梗阻患者腹痛全部减轻;电镜观察 23 例发现凋亡癌细胞,占 65.7%。对照组无上述改变。结论 人参皂苷可诱导直肠癌细胞凋亡。

关键词 人参皂苷 直肠癌 透射电镜 细胞凋亡

Clinical Study on Effect of Ginsenoside in Inducing Rectal Cancer Cell Apoptosis XING Jian-hua, CHEN Yong-qin, JI Ming-xia, et al *Yuhuangding Hospital, Yantai, Shandong (264000)*

Objective: To explore the effect of ginsenoside in inducing rectal cancer cell apoptosis. **Methods:** Fifty patients of rectal cancer diagnosed by pathological examination were randomly divided into two groups, 35 in the treated group and 15 in the control group. The treated group received retention enema with 84.5% ginsenoside for 4-6 hrs every day, 6-8 days consecutively before surgical operation. The control group also received retention enema in the same way but with normal saline instead of ginsenoside. Fresh sample was taken during the operation and examined by electron microscopy. **Results:** Symptoms, such as frequent defecation, hematochezia and tenesmus, were palliated in most patients (25/35) and abdominal pain relieved in all the 7 cases of incomplete intestinal obstruction in the treated group. Electron microscopic examination showed that cell apoptosis was observed in cancer sample of 23 cases among the 35 cases of the treated group, amounting to 65.7%. While in the control group, above-mentioned changes were not observed at all. **Conclusion:** Ginsenoside has the effect of inducing apoptosis in rectal cancer patients.

Key words ginsenoside, rectal cancer, electron transmission microscope, cell apoptosis

近几年发现,人参皂苷具有抗肿瘤的作用,并用于肺癌、肝癌、消化道肿瘤等恶性肿瘤的治疗。但是,能否引起癌细胞的凋亡目前尚不清楚。我们于 1998 年 6 月~2000 年 9 月采用人参皂苷保留灌肠治疗直肠癌,术后将术中切取的新鲜标本送电子显微镜作细胞形态学观察,发现癌细胞间有明显凋亡的癌细胞。现报告如下。

资料与方法

1 一般资料 选择本院肿瘤外科 50 例直肠癌患者,随机分为两组。治疗组 35 例,男性 15 例,女性 20 例,年龄 25~77 岁,平均(58.2±10.8)岁,病程 2~36 个月,平均(7.66±6.08)个月。对照组 15 例,男性 7 例,女性 8 例,年龄 34~80 岁,平均(57.9±11.8)岁;病程 1~36 个月,平均(8.47±8.26)个月。全部患者

均经电子肠镜诊断为直肠癌并做病理予以证实。

2 给药方法 治疗组术前每天用人参皂苷(辽宁新宾第二制药厂提供,黄褐色粉末,纯度>95%,用时用生理盐水配成含量为 85.4% 的溶液)40~60ml 保留灌肠 4~6h,连续用 6~8 天;对照组用等量生理盐水同法保留灌肠。

3 取材部位及方法 全部患者行直肠癌根治性切除。每例在肿瘤不同部位取材不少于 3 块,用 2.5% 戊二醛及 1% 锇酸固定,脱水后用环氧树脂 618 包埋,做半薄切片定位。醋酸铀及枸橼酸铅染色, JEM-1200EX 型透射电镜观察。每例不少于 2 个铜网。

结 果

1 治疗组在用人参皂苷灌肠后 25 例(71.4%)患者自觉症状好转,如便频、便血、肛坠感减轻,7 例不全梗阻的患者腹痛全部减轻。对照组上述症状无改变。

2 电镜观察结果 对照组:癌细胞形态不规则,

^{*} 本课题为山东省烟台市卫生科技发展计划课题(No. 1997-5)

山东省烟台毓璜顶医院(山东 264000)

细胞核有畸形,可有深凹陷,常染色质及核仁突出;胞浆内见丰富的线粒体、粗面内质网及高尔基体,部分癌细胞胞浆内见粘液颗粒(图1,见插页3),并可见坏死的癌细胞,未观察到凋亡的癌细胞。治疗组:大部分癌细胞的超微结构形态与对照组相似,但在癌细胞间明显可见凋亡的癌细胞。凋亡癌细胞早期改变为细胞电子密度增加,染色体凝聚,在核膜下半月形或花瓣状团块(图2,见插页3);进一步发展为细胞皱缩,直径变小,细胞表面突起,似出芽现象,与周围细胞分离(图3,见插页3);细胞核固缩呈不规则黑洞状,核膜不完整或消失(图4,见插页3);但细胞膜、内质网及线粒体等细胞器结构完整。凋亡细胞被巨噬细胞吞噬(图5,见插页3)。35例中23例(65.7%)发现凋亡的癌细胞。

讨 论

细胞凋亡是单个细胞受内在的基因编程的调节,通过主动的生化过程而自杀死亡的现象。英国生物学家 Keer 等⁽¹⁾在 1972 年首先提出细胞凋亡的概念。目前许多的化疗药物如拓扑异构酶的抑制剂、烷化剂、抗代谢剂和激素拮抗剂,都可在不同类型的敏感肿瘤细胞中诱导凋亡。肿瘤细胞对凋亡的敏感性,也许是决定化疗效果的关键因素。对肿瘤细胞凋亡的诱导率已成为评价抗肿瘤药物疗效的指标⁽²⁾。

中药丹参根部的乙醇提取物—丹参酮 II A 可诱导 HL-60 细胞凋亡⁽³⁾。绿茶水提取物能诱导体外培养的大肠癌 LOVO 细胞的凋亡⁽⁴⁾。大蒜素可诱导人 T 淋巴细胞白血病细胞株凋亡⁽⁵⁾。人参皂苷有抗肿瘤作用,对大肠癌敏感⁽⁶⁾。但能引起癌细胞凋亡目前尚未见报道。本研究发现人参皂苷可诱导直肠癌细胞凋

亡。人参皂苷灌肠后,药物在肠腔内保持高浓度,使肿瘤浸泡在药物中。通过局部的吸收,最快发生药物的治疗作用,效果较好。大部分患者在用药后,便频、便血、肛坠感减轻。有不全梗阻的患者腹痛症状减轻。癌组织切片经电子显微镜观察可见细胞浓缩、体积变小、胞膜突起、细胞浆中细胞器密集及 DNA 断裂形成凋亡小体。对照组的患者临床症状无改善。电镜可见坏死的癌细胞,未观察到凋亡的癌细胞。

国外多采用化学药物来诱导癌细胞凋亡。但是,由于化学药物本身具有一定毒性,它除能够诱导癌细胞凋亡外,对机体正常细胞和组织也能带来严重损害。因而,尚未在临床广泛应用。人参皂苷副作用小,用法简单,对诱导直肠癌细胞凋亡有较好作用,临床可广泛应用。

参 考 文 献

1. Keer JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implication in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26(2): 239.
2. Donnell TJ, Meyn RE, Robertson LE. Implication of apoptotic cell death regulation in cancer therapy. *Semin Cancer Biol* 1995; 5: 53.
3. 黄韧敏, 袁淑兰, 宋毅, 等. 丹参酮 II A 诱导 HL-60 细胞凋亡. *癌症* 1998; 17(3): 164—166.
4. 谭晓华, 张亚历, 周殿元, 等. 绿茶水提取物诱导体外培养的大肠癌 LOVO 细胞的凋亡. *癌症* 1998; 17(3): 171—174.
5. 俞超芹, 凌昌全, 潘瑞萍, 等. 大蒜素诱导人 T 淋巴细胞白血病细胞株凋亡的实验研究. *中医杂志* 1999; 40(5): 307—308.
6. 邢建华, 仲崇斐, 王晓杰. 人参皂苷对胃肠肿瘤敏感性测定的实验研究. *中国药理学杂志* 2000; 35(4): 273—275.

人参皂苷诱导直肠癌细胞凋亡的临床观察

邢建华 陈永芹 纪明霞 朱世光 宫向前

(正文见 260)

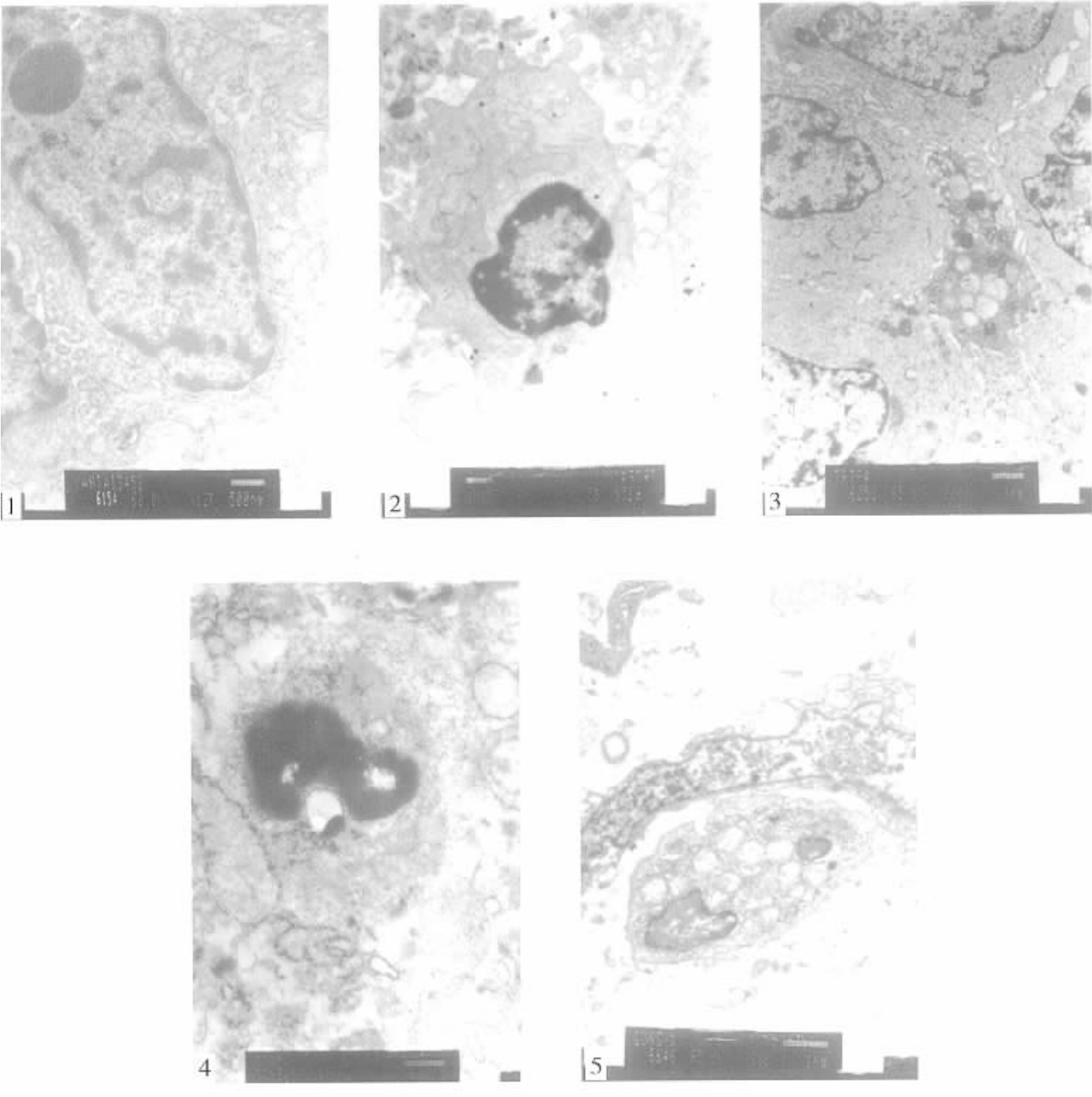


图1 癌细胞形态不规则,胞浆内见丰富的线粒体、粗面内质网及高基体,部分癌细胞浆内见粘粒液颗粒。图2 细胞电密度增加,染色体凝聚,核膜下半月形或花瓣状团块。图3 细胞皱缩,直径变小,细胞表面突起,似出牙现象,与周围细胞分离。图4 细胞固缩呈不规则黑洞状,核膜不完整或消失。图5 凋亡细胞巨噬细胞吞噬。