

## 糙叶败酱中环烯醚萜苷元成分抗结肠癌作用的实验研究

毛俊琴<sup>1</sup>, 李铁军<sup>2</sup>, 邱彦<sup>2</sup>, 芮耀诚<sup>2</sup>, 顾正兵<sup>3</sup> (1. 中国人民解放军第85医院药剂科, 上海 200052; 2. 第二军医大学药学院药理学教研室, 上海 200433; 3. 第二军医大学药学院天然药物化学教研室, 上海 200433)

**摘要 目的:**研究糙叶败酱中环烯醚萜苷元成分体外抗小鼠结肠癌细胞株 C26 作用和对小鼠结肠癌(C26)移植性肿瘤的作用。**方法:**采用四唑盐(MTT)比色法研究糙叶败酱中环烯醚萜苷元 PS-I 和 BJ3401 对小鼠结肠癌细胞株 C26 生长的影响;于 F1 小鼠皮下注射小鼠结肠癌细胞株(C26)建立小鼠结肠癌移植性肿瘤模型,观察糙叶败酱中总环烯醚萜苷元对结肠癌移植性肿瘤小鼠的影响。**结果:**环烯醚萜苷元 PS-I、BJ3401 可显著抑制小鼠结肠癌细胞株 C26 的生长,并且具有一定的剂量依赖关系;总环烯醚萜苷元可显著减轻荷瘤鼠瘤重。**结论:**糙叶败酱中环烯醚萜苷元具有抗结肠癌的作用。

**关键词** 糙叶败酱;抗肿瘤;环烯醚萜苷元;人结肠癌细胞株 C26

中图分类号:R965 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2007)01-0010-03

## Effects of the iridoid aglycones from *Patrinia scabra* on colon cancer

MAO Jun-qin<sup>1</sup>, LI Tie-jun<sup>2</sup>, QIU Yan<sup>2</sup>, RUI Yao-cheng<sup>2</sup>, GU Zheng-bin<sup>3</sup> (1. Department of Pharmacy, No. 85 Hospital of PLA, Shanghai 200052, China; 2. Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 3. Department of Phytochemistry, College of Pharmacy, Shanghai 200433, China)

**ABSTRACT Objective:** To study the effects of the iridoid aglycones from *Patrinia scabra* on mouse colon cancer cell line C26 in vitro and on transplanting-tumor of mouse colon cancer cell C26. **Methods:** The effects of the iridoid aglycones from *Patrinia scabra* (PS-I, BJ3401) on mouse colon cancer cell line C26 were studied by MTT experiment, the transplanting-tumor model of mouse colon cancer was established by hypodermic inoculating the mouse colon cancer cell lines C26 into the F1 mice. **Results:** The iridoid aglycones PS-I and BJ3401 could significantly inhibit proliferation of C26 cell line in a dose-dependent manner, gross iridoid aglycones could significantly lessen the weight of the transplanting-tumor in mice. **Conclusion:** The iridoid aglycones from *Patrinia scabra* have anti-colon carcinoma activity.

**KEY WORDS** *Patrinia scabra*; the iridoid aglycones; mouse colon cancer line C26; transplanting-tumor

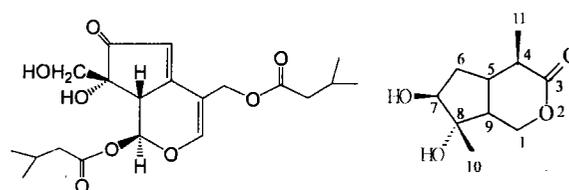
糙叶败酱(*Patrinia scabra*)为败酱科败酱属植物,药用其根。民间用于治疗伤寒、跌打损伤、妇女崩中、赤白带下等症<sup>[1]</sup>。国内研究了糙叶败酱抗肿瘤及免疫调节作用,发现其乙醇提取物对小鼠肉瘤 S180 生长有抑制作用<sup>[2]</sup>,其水提物注射液也具有抗肿瘤作用<sup>[3]</sup>,但具体活性成分少见报道。我们研究了糙叶败酱中环烯醚萜苷元类成分抗肿瘤作用,发现环烯醚萜类苷元 PS-I 可显著抑制人前列腺癌细胞株 DU145 和 PC3 生长<sup>[4]</sup>,我们还研究了环烯醚萜苷元成分对结肠癌的作用,现报道如下。

### 1 材料与方法

#### 1.1 药物 PS-I、BJ3401 为糙叶败酱中的环烯醚

基金项目:上海-SK 研究与发展基金(2004006-1)  
作者简介:毛俊琴(1973-),女,硕士,药师。Tel:(021)62129863,  
E-mail:mjq204@163.com.  
通讯作者:李铁军,E-mail:ltj204@163.com.

萜苷元,总环烯醚萜苷元均由第二军医大学天然药物化学教研室顾正兵提供。PS-I、BJ3401 结构式分别为:



**1.2 瘤株及实验动物** 小鼠结肠癌细胞株 C26 由上海市医工院提供;BABL/C + ICR = F1 小鼠,19 ~ 22 g,由上海斯莱克实验动物有限公司提供,许可证号:SCXK(沪)2003-0003。

**1.3 试剂及仪器** 环磷酸胺(规格:200 mg/瓶,批号:050206,上海华联制药有限公司);MTT(Sigma

公司); DMEM、胰蛋白酶、小牛血清(GIBCO 公司)。Multiskan MK3 型酶标仪(Labsystems Dragon 公司)

**1.4 MTT 法测细胞增殖抑制率** 分别收集对数生长期的小鼠结肠癌细胞株 C26 ( $2 \times 10^4$ /mL), 种入 96 孔培养板, 每孔 100  $\mu$ L, 分别按设计加入药液 (PS-I、BJ3401), 阴性对照用相应培养液代之, 置 5% CO<sub>2</sub>、37  $^{\circ}$ C 的培养箱中培养 24 h。处理后的细胞, 移去 DMEM 培养基, D-Hank's 液洗 2 次, 每孔加入 100  $\mu$ L DMEM 培养基和 10  $\mu$ L MTT (5 g/L), 37  $^{\circ}$ C 孵育 4 h。弃去液体, 每孔加入 100  $\mu$ L DMSO, 放置数分钟, 使 MTT 结晶溶解, 在酶标仪上 540 nm 处测吸收值。

**1.5 小鼠结肠癌 (C26) 移植性肿瘤模型建立及给药** 选生长旺盛之小鼠结肠癌 (C26) 瘤源, 以匀浆法 (1:8) 制备成细胞悬液, 每只小鼠右腋皮下接种 0.2 mL。同时总环烯醚萜苷元予每天灌胃 (200 mg/kg、800 mg/kg), 阳性对照药腹腔注射环磷酰胺 (25 mg/kg), 1 次/d。接种后 10 d 处死动物, 解剖, 取皮下小鼠肿瘤, 称瘤重。

**1.6 统计学处理** 数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 显著性差异采用 student's-t 检验评价。

## 2 结果

**2.1 环烯醚萜苷元 (PS-I、BJ3401) 对小鼠结肠癌细胞株 C26 的影响** PS-I、BJ3401 小鼠结肠癌细

胞株 C26 的生长均有抑制作用, 且具有一定的浓度依赖关系。浓度为  $10^{-5}$  g/L 时, 对 C26 的抑制率分别为 60.44% 和 53.34%。结果见表 1。

表 1 糙叶败酱中环烯醚萜苷元 (PS-I、BJ3401) 对小鼠结肠癌细胞株 C26 的生长影响 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	浓度 (g/L)	吸收度	抑制率 (%)
对照组	-	1.132 $\pm$ 0.063	-
环烯醚萜苷元 (PS-I)	$10^{-7}$	0.707 $\pm$ 0.050 <sup>1)</sup>	37.59
环烯醚萜苷元 (PS-I)	$10^{-6}$	0.552 $\pm$ 0.063 <sup>1)</sup>	51.23
环烯醚萜苷元 (PS-I)	$10^{-5}$	0.448 $\pm$ 0.061 <sup>1)</sup>	60.44
环烯醚萜苷元 (BJ3401)	$10^{-7}$	0.763 $\pm$ 0.040 <sup>1)</sup>	32.67
环烯醚萜苷元 (BJ3401)	$10^{-6}$	0.671 $\pm$ 0.049 <sup>1)</sup>	40.77
环烯醚萜苷元 (BJ3401)	$10^{-5}$	0.528 $\pm$ 0.034 <sup>1)</sup>	53.34

<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ , 与对照组比

**2.2 总环烯醚萜苷元对小鼠结肠癌 (C26) 移植性肿瘤的影响** 生理盐水组移植小鼠结肠癌 (C26) 荷瘤肿瘤重量可达 (1.555  $\pm$  0.258) g, 环磷酰胺组肿瘤重量为 (0.423  $\pm$  0.145) g, 抑瘤率为 72.8%。糙叶败酱中总环烯醚萜苷元可显著减小移植小鼠结肠癌 (C26) 荷瘤小鼠肿瘤, 非常显著减轻肿瘤重量 ( $P < 0.01$ ), 低、高剂量组 (200 mg/kg、800 mg/kg) 抑制率分别为 27.4% 和 41.4%, 表明糙叶败酱中环烯醚萜苷元对移植小鼠结肠癌 (C26) 荷瘤小鼠肿瘤有抑制作用。结果见表 2。

表 2 糙叶败酱中总环烯醚萜苷元对移植小鼠结肠癌 (C26) 荷瘤小鼠肿瘤重量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 (mg/kg)	给药途径	瘤重 (g)	抑瘤率 (%)
生理盐水组	-	灌胃	1.555 $\pm$ 0.257	0
环磷酰胺组	25	腹腔注射	0.423 $\pm$ 0.145 <sup>1)</sup>	72.8
低剂量组	200	灌胃	1.129 $\pm$ 0.236 <sup>1)</sup>	27.4
高剂量组	800	灌胃	0.912 $\pm$ 0.231 <sup>1)</sup>	41.4

<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ , 与生理盐水组比较

## 3 讨论

大肠癌包括直肠癌和结肠癌, 是常见恶性肿瘤之一, 是第 3 位常见癌症。尤其是其中的结肠癌发病率有增高的趋势。结肠癌的治疗主要是手术切除和化学治疗。化疗药物包括氟尿嘧啶、丝裂霉素、亚硝酸类等, 但具有较大的毒副作用, 因此, 寻找更加安全、毒副作用小的抗结肠癌活性成分具有极其重要的意义。从我国传统中药中寻找有效的活性成分是一条有效途径。

糙叶败酱, 俗称墓头回, 表示有起死回生的功效。近代药理学研究发现, 糙叶败酱的水提液腹腔

注射, 可使小鼠巨噬细胞吞噬及细胞毒性均明显提高, 有促进主动免疫的功能, 其水提物瘤内注射, 对小鼠 S180 肉瘤抑制率达 62.5%, 并观察到是直接杀伤作用<sup>[3]</sup>。临床研究表明: 糙叶败酱总苷片结合手术、化疗治疗 50 例大肠癌患者, 患者 1 年、2 年、3 年的生存率分别为 79%、61%、40%。该制剂能增强患者体力状况, 改善临床症状, 显著降低癌胚抗原 (CEA) 水平, 能够提高 T 细胞免疫功能, 增强体内 NK 杀伤细胞的活性<sup>[5]</sup>。糙叶败酱粗提物具有显著的抗肿瘤和免疫调节作用, 但是尚未明确其发挥药理作用的物质基础。目前对糙叶败酱的化学成分研究报道较少, 顾正兵等从糙叶败酱中首次分到了山

柰酚、谷甾醇、胡萝卜苷、落叶松脂醇、丁香树脂醇、东莨菪内酯、槲皮素、阿魏酸等<sup>[6,7]</sup>。环烯醚萜苷元类化合物由于含有半缩醛结构而导致其稳定性较差,在植物体内多以成苷的形式存在。环烯醚萜苷元类成分由于数量有限,对该类成分的活性研究报道较少。我们研究发现糙叶败酱的乙醇提取物能显著增强 B 淋巴细胞增殖<sup>[8]</sup>;并研究了其脂溶性部位分离得到的多个新环烯醚萜苷元类化合物体外抗肿瘤作用,发现环烯醚萜苷元 PS-I 具有抑制前列腺癌细胞株增殖作用<sup>[4]</sup>。PS-I 的结构与缬草醚酯类似,有报道缬草醚酯对宫颈鳞癌细胞、胃腺癌细胞、肺腺癌细胞均有杀伤作用<sup>[9]</sup>。

PS-I 和 BJ3401 是糙叶败酱总环烯醚萜苷元中含量较高的两个单体化合物,占总环烯醚萜苷元的比例均超过了 10%,本实验研究发现 PS-I、BJ3401 可显著抑制小鼠结肠癌细胞株 C26 的生长,浓度在  $10^{-7}$  g/L 时就显示出了对 C26 细胞生长的抑制作用。

环磷酸胺是烷化剂类抗肿瘤药,体外无活性,进入体内被肝脏或肿瘤内存在的过量的磷酸胺酶或磷酸酶水解,变为活化作用型的磷酸胺氮芥而起作用,抗瘤谱广,对多种肿瘤有抑制作用,也常作为抗肿瘤实验中的阳性对照药物<sup>[10]</sup>。移植小鼠结肠癌(C26)荷瘤小鼠实验中我们发现总环烯醚萜苷元可显著减轻荷瘤鼠瘤重,其中高剂量组予总环烯醚萜苷元 800 mg/(kg·d)灌胃,连续给药 10 d,抑瘤率

可达 41.4%。体外细胞实验和荷瘤小鼠实验均表明糙叶败酱中环烯醚萜苷元具有抗结肠癌作用,但其具体作用机制还有待于进一步深入研究。

#### 参考文献:

- [1] 江西新医学院编. 中药大辞典(下册) [M]. 上海:上海人民出版社,1977:2445.
- [2] 王荫棠,王学江,燕玉霞,等. 墓头回对小鼠 S180(腹水型)生长影响的初步观察[J]. 兰州医学院学报,1988,4(1): 11.
- [3] 张元杏,王惠芬,黄泽菘,等. 墓头回治疗肿瘤的小鼠实验研究[J]. 中西医结合杂志,1984,4(2): 109.
- [4] 李铁军,邱彦,芮耀诚,等. 糙叶败酱中新的环烯醚萜苷元成分体外抗肿瘤作用研究[J]. 解放军药学报,2004,20(2):101.
- [5] 陈金秀,马培志,王怀璋. 墓头回总甙片治疗大肠癌的临床研究[J]. 中草药,1999,30(7): 528.
- [6] 顾正兵,陈新建,杨根金,等. 糙叶败酱活性成分的研究[J]. 中药材,2002,25(3):178.
- [7] 顾正兵,杨根金,丛海英,等. 糙叶败酱化学成分的研究[J]. 中草药,2002,33(9): 781.
- [8] 顾正兵,陈新建,杨根金,等. 糙叶败酱免疫调节活性成分的研究[J]. 中药材,2002,25(3):78.
- [9] 张人伟,吴华欣,李勤华. 马蹄香环烯醚萜类成分的分离鉴定[J]. 云南植物研究,1986,8(1):107.
- [10] 杨振淮,梁永钜,郭洁文,等. 蟾酥注射液对小鼠 S180 和人结肠癌 HT-29 裸鼠移植性肿瘤的影响[J]. 中华胃肠外科杂志,2005,8(2):169.

收稿日期:2006-03-20

## 威弛搽剂治疗家兔急性软组织损伤的实验研究

都兴东,刘军权,李德本(中国人民解放军第97医院,江苏徐州221004)

**摘要** 目的:探讨威弛搽剂对急性软组织损伤的治疗作用。方法:用30只健康大耳白兔制作急性软组织损伤模型。将模型随机分为3组,每组10只,分别用威弛搽剂和红花油治疗,对照组治疗用生理盐水。观察各组急性软组织的肿胀、淤血及痛阈值情况,并进行组织形态学检查。结果:在消肿化淤和痛阈值等方面,威弛搽剂组明显好于红花油组及对照组;组织形态学显示威弛搽剂组炎性反应减轻快于红花油组和对照组。结论:威弛搽剂能抑制创伤性无菌性炎症反应,有良好的消肿散瘀作用,能明显减轻急性软组织损伤的疼痛,是治疗急性软组织损伤较为理想的药物。

**关键词** 威弛搽剂;急性软组织损伤;治疗作用

中图分类号:R965

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2007)01-0012-04

## Experimental study of Weichi liniment on treating acute soft tissue injury

作者简介:都兴东(1966-),男,学士,主管药师,Tel:(0516)83349132,  
E-mail:xingdongdu@sina.com