

# 参芪扶正注射液辅助治疗肺癌的作用机制研究进展

成 婷\*, 苗立云\*(南京大学医学院附属鼓楼医院呼吸科, 南京 210008)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)40-3829-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.40.28

**摘要** 目的:为促进参芪扶正注射液临床用于辅助治疗肺癌提供参考。方法:查阅近年来国内外关于参芪扶正注射液辅助治疗肺癌的作用机制的研究文献,并进行整理和综述。结果:参芪扶正注射液除了可抑制肿瘤转移、调节免疫功能、改善肿瘤恶病质状态之外,与化疗药物合用时还可起到拮抗其毒性的作用。结论:随着对其药理作用的深入研究,参芪扶正注射液作为化疗辅助用药,将会更加广泛地在临床用于肺癌的辅助治疗。

**关键词** 参芪扶正注射液;肺癌;辅助治疗;机制

原发性支气管肺癌简称肺癌(Lung cancer),是严重危害人类健康和生命的恶性肿瘤之一,半个世纪以来肺癌的发病率和致死率都呈明显增高趋势。化疗药物和新型靶向疗法虽然有一定的疗效,但不良反应明显,易出现获得性耐药现象。

中医学认为,肿瘤主要是由于正气虚损,脏腑功能失调,留滞客邪,致使气滞血瘀、痰凝毒聚,相互胶结、蕴郁而成。肿瘤的生长会进一步耗损正气,正不遏邪则又助长了肿瘤的发展。由此可见,正虚是肿瘤发生、发展的基础。参芪扶正注射液是采用我国传统的扶正补气药党参和黄芪为主要原料,以现代高科技手段提取分离有效成分精制而成的中药注射液<sup>[1-2]</sup>。传统医学认为,党参有益气、养津、补血作用;黄芪有补中升阳、益卫固表作用。相关研究表明,参芪扶正注射液在联合化疗中可以减轻化疗药物对肝、肾功能的损伤;保护造血功能,降低化疗药物对骨髓的抑制作用;减轻化疗药物所致的胃肠道反应,增强食欲,改善机体的免疫功能,提高患者对化疗的承受能力,从而提高患者生存质量,延长生存期<sup>[3]</sup>。因此,参芪扶正注射液是较好的化疗辅助用药,本文拟就其辅助治疗肺癌的作用机制及相关研究进展作一综述。

## 1 抑制肿瘤转移作用

肺癌的发生、发展、浸润及转移不仅依靠肿瘤细胞自身的生物学增殖特性,更依赖于从宿主环境中汲取营养,当肿瘤细胞达1~2 mm后,其依靠新生血管为其提供营养物质和代谢

废物排出<sup>[4]</sup>。因此,新生血管是肿瘤生长的必要条件,同时也为肿瘤浸润提供途径。血管内皮生长因子(VEGF)是目前已知的作用最强的促血管内皮生长刺激因子,具有增加血管通透性,促进肿瘤血管形成等生物学功能,对肿瘤血管内皮细胞的增殖和迁移等发挥着重要作用,同时与肺癌的分期、转移和预后及治疗密切相关,因而近年来以VEGF为靶点的抗血管治疗已成为研究的热点。

柏长青等<sup>[5]</sup>借助免疫组化和图像分析技术,观察了不同浓度的黄芪、党参提取物对人小细胞肺癌细胞(NCI-H446)VEGF蛋白表达的影响。采用Matrigel侵袭实验共培养法,观察黄芪、党参提取物对NCI-H446细胞诱导人血管内皮细胞(ECV-304)迁移的抑制作用,发现当黄芪、党参提取物浓度达到40%(V/V)时能够抑制NCI-H446细胞诱导的ECV-304细胞迁移,并且具有显著的剂量-效应关系;浓度达到50%(V/V)时可以明显抑制NCI-H446细胞VEGF表达。结果表明,高浓度的黄芪、党参提取物能够抑制肺癌细胞诱导的血管内皮细胞迁移,这种抑制作用可能与其抑制肺癌细胞VEGF表达有关。

## 2 改善肿瘤微环境作用

### 2.1 调节免疫功能

从现代免疫学观点看,人体本身就具有消灭肿瘤的能力,机体抗肿瘤的免疫细胞包括T细胞、K细胞、NK细胞、巨噬细胞等,其连同某些体液免疫因素足以消灭106个肿瘤细胞<sup>[6]</sup>。

[5] Wu Y, Xia ZY, Meng QT, et al. Shen- Fu injection preconditioning inhibits myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic rats: activation of eNOS via the PDK/ Akt pathway[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2011, 29(11): 384.

[6] 吴红金,张颖莉.参附注射液对试验性心力衰竭大鼠血浆凋亡相关因子的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2009, 7(8): 926.

[7] 姜孝新,伍小平,蒋艳,等.参附注射液对中晚期非小细胞肺癌患者化疗后免疫功能的影响[J]. *苏州大学学报医学*

版, 2011, 5(3): 133.

[8] 田香, 陶大明, 蔡回钧, 等. 参附注射液对体外循环术中患者红细胞免疫功能的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(11): 1471.

[9] 谢健苏. 参附注射液对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠血脑屏障通透性及神经功能的影响[J]. *重庆医科大学学报*, 2009, 34(11): 1506.

[10] Snyder R, Kirkland JJ. 实用高效液相色谱法的建立[M]. 2版. 北京: 华文出版社, 2001: 112.

[11] 柯金虎, 孙玉琴, 马妮, 等. HPLC法测定三七保肝胶囊中皂苷的含量[J]. *中国科技杂志*, 2004(3): 40.

\* 硕士研究生。研究方向: 肺癌患者药学监护。E-mail: cPuchengting@163.com

# 通信作者: 副主任医师, 博士。研究方向: 肺癌。E-mail: liyunmiao462@163.com

(收稿日期: 2014-03-31 修回日期: 2014-09-16)

但是,当人体免疫功能低下、机体防御能力降低时,免疫系统就不能及时杀灭肿瘤细胞,从而导致其无限制生长而发生癌症。中医用益气扶正法治癌就是选用具有扶助正气、治疗虚损不足的中药,来增强机体内在疾病抵抗能力,提高免疫功能,抑制肿瘤细胞生长,再配合遏邪药物杀灭肿瘤细胞,从而达到强壮身体、稳定或缩小瘤肿、延长生命的目的。

张勇等<sup>[7]</sup>选取20只小鼠建立肺癌化疗模型(注射顺铂),随机分为实验组(给予参芪扶正注射液)和对照组(氯化钠注射液)各10只。结果显示,实验组脾CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>诱导的脾淋巴细胞水平比对照组显著升高( $P<0.05$ )。从而认为,参芪扶正注射液可提高肺癌小鼠化疗后机体免疫功能。董小荣等<sup>[8]</sup>研究了参芪扶正注射液对辐射性肺损伤(RILI)模型小鼠的治疗作用。结果显示,RILI模型小鼠肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 和转化生长因子(TGF)- $\beta_1$ 水平显著增加,但是可被参芪扶正注射液所逆转。因此认为,参芪扶正注射液通过降低TNF- $\alpha$ 和TGF- $\beta_1$ 的表达以改善辐射对肺部的损伤。由此推测,参芪扶正注射液可能通过降低TNF- $\alpha$ 和TGF- $\beta_1$ 的表达,达到改善肺癌患者免疫功能的目的。

## 2.2 改善肿瘤恶病质状态

肿瘤恶病质(CC)是以体质量下降、肌肉萎缩及脂肪组织消耗等进行性营养消耗为特点,包括厌食、早饱、消瘦、体质量下降、贫血及体内代谢异常等的一组多器官综合征<sup>[9]</sup>。现代医学认为,CC与糖、脂肪和蛋白质的异常代谢有关,而CC患者的脂肪代谢异常包括体内脂肪构成变化和脂肪动员增加,甘油和脂肪酸转化增加,储存在脂肪细胞中的脂肪分子分解成游离脂酸和甘油的浓度较高,并且即使在血糖浓度较高的情况下,某些肿瘤仍优先选择脂质作为其功能物质。因此,有效地抑制脂肪分解可能有助于CC状态的改善。

黄立搜等<sup>[10]</sup>观察了参芪扶正注射液对CC小鼠恶病质状态的影响并探讨了其作用机制。通过建立C57小鼠CC模型,观察参芪扶正注射液对CC小鼠一般状况的影响;观察血清中甘油三酯和胆固醇水平变化。结果表明,参芪扶正注射液能明显增加CC小鼠摄食量及饮水量,抑制体质量下降;可显著抑制血清中甘油三酯和胆固醇异常升高。此外,杨红卫<sup>[11]</sup>、张航等<sup>[12]</sup>分别通过应用参芪扶正注射液治疗肿瘤患者的临床观察表明,该药对肿瘤的癌灶有缓解和稳定作用,对临床症状有明显的改善效果,可提高患者的生存质量。临床研究与基础研究的结果一致。因此,初步认为参芪扶正注射液对CC状态有明显的改善作用,其作用机制可能与其抑制脂肪分解有关。

## 3 对化疗药物毒性的拮抗作用

大多数化疗药物在诱导肿瘤细胞凋亡的同时对正常细胞也有毒副作用,同时严重影响患者的生存质量,故在保证化疗疗效的同时如何降低毒副作用是亟需解决的问题,寻找降低毒副作用、提高患者生存质量的药物显得尤为重要。相关临床研究证明,化疗药物与参芪扶正注射液联用可改善患者的生存质量和癌症反应,同时可降低化疗毒性<sup>[13]</sup>。

丁治国等<sup>[14]</sup>将57只荷瘤小鼠随机分成5组,分别为荷瘤对照组、环磷酰胺组和参芪扶正注射液高剂量组(8 g/kg组)、临床等效剂量组(4 g/kg组)和低剂量组(2 g/kg组)。后4组给予环磷酰胺腹腔注射(ip)2次造模,荷瘤对照组及环磷酰胺组ip 0.9%氯化钠注射液,1次/d,其它3组ip相应剂量参芪扶正注射液。9 d后摘小鼠眼球取血约0.5 ml进行流式微球检测

(CBA),再脱颈处死小鼠,称取肿瘤质量,计算肿瘤系数。结果表明,相比其它3组,参芪扶正注射液临床等效剂量组(4 g/kg)可显著降低化疗小鼠的肿瘤质量和肿瘤系数( $P<0.01$ ),提高化疗小鼠的TNF- $\alpha$ 及白介素(IL)-2水平,从而说明参芪扶正注射液4 g/kg剂量可诱导化疗小鼠的Th1/Th2平衡向Th1细胞占优势的方向转化,增强其细胞免疫功能,进而发挥抑制肿瘤的作用。此外,史晓光等<sup>[15]</sup>探讨了参芪扶正注射液对化疗药物所造成的免疫抑制的减毒作用,结果表明单用参芪扶正注射液组Wistar大鼠与空白对照组相比,能显著促进细胞增殖( $P<0.01$ )。5-氟尿嘧啶、顺铂联合参芪扶正注射液与单用5-氟尿嘧啶、顺铂相比,对于巨噬细胞RAW264.7增殖的抑制显著降低,其差异皆有统计学意义( $P<0.01$ )。因此认为,应用参芪扶正注射液后可促进巨噬细胞的增殖,改善化疗药物所造成的免疫抑制,对不同化疗药物的减毒趋势相同而减毒强度不同。

## 4 结语

参芪扶正注射液是以黄芪、党参等传统的具有扶正固本、益气、补虚、活血化痰作用的药材,经现代科技精致而成,适用于气血两虚、少气懒言等证,具有扶正固本、补虚益气的作用。相关研究表明,该药可通过抑制肺癌细胞VEGF表达、抑制新生血管的形成从而起到抑制肿瘤细胞转移的作用;通过调节肺癌患者免疫功能、改善CC状态而改善肿瘤微环境,增强患者对疾病的抵抗力;此外,与化疗药物联合应用时,在增强疗效的同时可拮抗其毒副作用。因此,参芪扶正注射液作为化疗辅助用药,极具应用前景。然而,参芪扶正注射液特异的免疫机制目前尚不清楚,其主要单体及各单体成分的具体抗肿瘤作用仍有待进一步研究。

## 参考文献

- [1] Yang LR, Xu XY. Clinical application and curative effect evaluation of Shenqi fuzheng injection[J]. *Heilongjiang Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2004(4):46.
- [2] Lu Y, Lu YX. Clinical application and pharmacology function of Shenqifuzheng injection[J]. *Li Shi Zhen Medicine and Material Medica Research*, 2006,17(10):2 083.
- [3] 王莉,王科明.浅谈参芪扶正注射液的临床应用与疗效[J].*中国民族民间医药*,2009(19):4.
- [4] Saito H, Tsujitani S, Kondo A, et al. Tumor vascularity as a prognostic factor in cancer patients[J]. *Surgery*, 1999, 125:195.
- [5] 柏长青,宋颖芳,王德堂,等.黄芪、党参提取物抑制肺癌细胞诱导血管内皮细胞迁移的实验研究[J].*武警医学*, 2008,29(6):505.
- [6] 马兴铭,丁剑冰.医学免疫学[M].北京:清华大学出版社, 2013:1-260.
- [7] 张勇,郭逸,丁晓娟.参芪扶正注射液对肺癌小鼠化疗后免疫功能调节的影响[J].*医学综述*,2013,19(10):1 878.
- [8] Dong XR, Wang JN, Liu L, et al. Modulation of radiation-induced tumour necrosis factor- $\alpha$  and transforming growth factor  $\beta$ 1 expression in the lung tissue by Shengqi Fuzheng injection[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2010, 3(4):621.
- [9] Fearon KC, Voss AC, Hustead DS, et al. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food in-

# 药品经营与管理专业人才培养模式和课程体系的构建<sup>Δ</sup>

苏 媛 淇\*, 龚 萍, 付 晓 娟, 余 虹, 杨 韵 菲, 张 晋 之, 谢 颖, 王 韵, 许 燕(重庆医药高等专科学校药学院, 重庆 401311)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)40-3831-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.40.29

**摘 要** 目的:构建高等职业教育药品经营与管理专业人才培养模式及课程体系。方法:针对当前药品经营与管理专业存在的问题,并结合高职高专的特点,设置药品经营与管理专业岗位群的人才培养方案和课程模块。结果与结论:我院药品经营与管理专业采用了“模拟职场教学”“工学结合教学”“顶岗实习”培养模式,以职业岗位发展设置课程模块,以工作过程为导向构建课程体系,以能力培养为核心构建实践教学课程,建立了学校、学生与企业相结合的考核评价体系。

**关键词** 药品经营与管理;高等职业教育;人才培养;课程体系

## Construction of Personnel Training Model and Curriculum System of Pharmaceutical Management and Administration

SU Yuan-qi, GONG Ping, FU Xiao-juan, YU Hong, YANG Yun-fei, ZHANG Jin-zhi, XIE Ying, WANG Yun, XU Yan(College of Pharmacy, Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401311, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To construct the personnel training model and curriculum system for pharmaceutical management and administration of higher vocational education. METHODS: According to the problems of pharmaceutical management and administration major, combined with the characteristics of higher vocational education, the personnel training and curriculum modules were set up for pharmaceutical management and administration. RESULTS&CONCLUSIONS: The pharmaceutical management and administration major of our hospital adopt training mode of “simulation workplace”, “combination of work and learning” and “in-post teaching”, construct work-orient curriculum system and practice teaching curriculum around skill training, and establish examination and evaluation system of the combination of school, students and enterprises.

**KEYWORDS** Pharmaceutical management and administration; Higher vocational education; Personnel training; Curriculum system

医药产业作为与人民生命健康息息相关的朝阳产业,一直保持着较快的增长速度。我国正在积极推进医疗卫生体制改革、医药卫生流通领域管理体制改革,这必然对药品经营与

管理人才有广泛对需求<sup>[1]</sup>,因此医药市场营销专业的诞生与发展是我国医药产业及医药市场发展的客观需要。我院于2008年开设了高职药品经营与管理专业。在教学中,我院始终贯

take, and systemic inflammation on functional status and prognosis[J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83(6):1 345.

[10] 黄立搜,王真.参芪扶正注射液对癌症恶病质小鼠血脂的影响[J].*天津中医药*, 2012, 29(3):281.

[11] 杨红卫.参芪扶正注射液配合化疗治疗恶性肿瘤的临床疗效观察[J].*中国现代药物应用*, 2009, 3(13):124.

[12] 张航,钱科卿,姜藻.参芪扶正注射液联合化疗治疗恶性

肿瘤的临 床观察[J].*实用临床医药杂志*, 2009, 13(1): 64.

[13] Wang J, Tong X, Li P, et al. Immuno-enhancement effects of Shenqi Fuzheng Injection on cyclophosphamide-induced immunosuppression in Balb/c mice[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2012, 139(3):788.

[14] 丁治国.参芪扶正注射液对化疗增效作用的分子机制研究[D].北京:北京中医药大学, 2010.

[15] 史晓光,丁治国,张林.参芪扶正注射液对化疗后免疫抑制的减毒作用[J].*中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(18): 158.

Δ 基金项目:2014年重庆市高等学校教学改革研究资助项目(No.143169);2014年重庆医药高等专科学校教研教改资助项目(No. ygzjg201401)。

\* 副教授, 硕士。研究方向:药理学及常见疾病用药指导。E-mail: Syq8297@163.com

(收稿日期:2014-03-16 修回日期:2014-09-20)