

# 调营饮对化疗所致骨髓抑制小鼠造血调控的影响※

● 郑仁省<sup>1</sup> 刘亚娴<sup>2</sup>

**摘要** 目的:观察调营饮对化疗所致骨髓抑制小鼠外周血 WBC、胸腺指数、脾指数及骨髓组织病理形态的影响。方法:昆明清洁级小鼠 168 只,随机分为正常组(N)、模型组(M)、调营饮治疗组(T)、调营饮减丹参鸡血藤组(TD)、六味地黄汤组(L)、八珍汤组(E)、当归补血汤组(AD),每组 24 只。除(N)组腹腔注射生理盐水外,其余各组小鼠腹腔注射环磷酰胺(CTX),连续 3 天。CTX 注射后 4h,T 组、TD 组、L 组、E 组、AD 组分别给予相应药液灌胃,每天一次,连续 10 天。其余 2 组给予等量蒸馏水灌胃。于实验的第 4、7、10 天取静脉血,测外周血 WBC,第 7 天取胸腺及脾脏称重,计算胸腺指数、脾指数;随后取右侧股骨做病理切片,观察骨髓组织的损伤及修复情况。结果:对于 WBC 的影响,T 与 E 组效果相当,均明显优于其它各组( $P < 0.01$ );L、AD、TD 组三者效果较差。调营饮及各药物组均可提高骨髓抑制小鼠的脾指数( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。在升高胸腺指数方面,与模型组比较,只有调营饮组差异显著( $P < 0.05$ )。调营饮及各治疗组均可不同程度的促进受损骨髓造血功能的恢复,血窦扩张不明显,骨髓有核细胞、巨核细胞明显增加,以调营饮组效果更为明显,接近于正常组。结论:调营饮具有促进骨髓造血功能恢复及免疫增强作用。

**关键词** 调营饮 环磷酰胺 骨髓抑制 胸腺指数 脾指数 病理形态

骨髓抑制是临床上化疗导致机体的最常见的一种毒副反应。目前,西医治疗骨髓抑制的方法有:升白药口服,如利血生、鲨肝醇、维生素 B<sub>4</sub> 之类,其升白作用较差;再者就是输注成分血或进行造血干细胞移植,但此两项治疗不容易反复使用和广泛推广;当前新型的升血药物有:基因重组人红细胞生成素(利血宝、怡泼津等),基因重组人粒细胞集落刺激因子(慧尔血、格拉诺赛特、瑞白等),基因重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(升白能),血小板生成素,白细胞介素-11(重组人白细胞介素、巨和粒、迈格尔等)。这些药物疗效肯定,但维持时间短且价格昂贵。调营饮是河北十二大名中医刘亚娴教授的经验方,具有滋肾填精、健脾益气兼活血养血的作用,经临床反复验

证,疗效显著。本研究旨在探讨调营饮的作用机制,并为该方临床治疗该病提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 实验动物 昆明小鼠(清洁级)168 只,雌雄各半,体重  $20 \pm 2$ g,购自河北医科大学实验动物中心。实验动物合格证编号:803103,许可证号:SCXK(冀)2003-1-003。

### 1.1.2 实验药品

1.1.2.1 药材 实验所用药材熟地黄、山萸肉、山药、黄芪、当归、鸡内金、黄精、何首乌、丹参、鸡血藤、茯苓、丹皮、泽泻、川芎、白芍、人参、白术、炙甘草一次同批购自河北医科大学第四医院中药房。

1.1.2.2 试剂 注射用环磷酰胺:200mg/瓶,(山西普德药业有限公司),批号:20070806,实验时以生理盐水配制成 10mg/ml 溶液,按 100mg/kg 腹腔注射。

※基金项目 河北省中医药管理局 2008 年度中医药科研计划项目(No:2008034)

• 作者单位 1. 河北省冀州市医院中医科(053200);2. 河北医科大学第四医院中医科(050017)

1.2 实验方法

1.2.1 实验分组 将实验动物随机分为七组,分别是:正常组(N)、模型组(M)、调营饮组(T)、调营饮减丹参鸡血藤组(TD)、六味地黄汤组(L)、八珍汤组(E)、当归补血汤组(AD),每组 24 只,雌雄各半。

1.2.2 动物模型制备 参照王德俊等<sup>[1]</sup>方法,采用环磷酸胺腹腔注射制作小鼠骨髓抑制模型。昆明小鼠常规饲养 5 天适应环境后,开始实验。于实验 d1 开始,除正常组外,其余各组腹腔注射环磷酸胺(CTX),每日 1 次,连续 3d。

1.2.3 药物制备 各方药按中药汤剂煎煮方法煎煮浓缩,分别配制成浓度为 4.5g/ml、3.83g/ml、2.5g/ml、2.13g/ml、1.2g/ml 的药液,置 4℃ 冰箱保存备用。

1.2.4 给药方法 于实验第 1d 开始,调营饮组、拆方组、六味地黄组、八珍汤组及当归补血汤组分别给予相应药液灌胃,连续 10 天,每天一次,每次每只

0.2ml。正常组和模型组则给予等体积的蒸馏水。

1.2.5 标本采集 分别于实验第 4、7、10d 末次给药 6h 后,随机取各组小鼠 6-8 只,摘眼球取血 20μl,用 Sys-mex-800 自动血球计数仪自动检测白细胞(WBC)计数。第 7d,采血后,取胸腺及脾脏称重,计算胸腺指数、脾指数;随后取右侧股骨做病理切片,观察骨髓组织的损伤及修复情况。

1.2.6 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计学处理。实验数据以均数加减标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用完全随机设计的单因素方差分析进行比较,组间两两比较采用 SNK-q 检验。以  $P < 0.05$  为差异有显著性, $P < 0.01$  为差异有极显著性。

2 结果

2.1 对外周血液成分的影响

表 1 对外周血液成分的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组 别	实验第 4d	实验第 7d	实验第 10d
正常组	8.53 ± 0.57 *	8.01 ± 0.67 *	8.70 ± 0.74 *
模型组	3.13 ± 0.42 ##	3.51 ± 0.97 ##	3.99 ± 0.46 ##
调营饮组	4.11 ± 0.59 **	5.09 ± 0.81 **	8.91 ± 0.96 *
调营饮拆方组	3.94 ± 0.60 **	4.10 ± 0.59 #	6.10 ± 0.52 *##△△
六味地黄组	3.81 ± 0.43 #	4.06 ± 0.49 #	6.35 ± 0.39 *##△△
八珍组	4.26 ± 0.82 **	4.63 ± 0.56 **	8.21 ± 0.46 *
当归补血汤组	3.84 ± 0.63 #	4.15 ± 0.62 #	5.90 ± 0.60 *##△△

注:与正常组比较# $P < 0.05$ ,## $P < 0.01$ ;与模型组比较,\* $P < 0.05$ ;与调营饮组比较△ $P < 0.05$ ,△△ $P < 0.01$ 。

如表 1 所示,使用调营饮及各方组分后,各给药组不同时间点的白细胞数均有不同程度的升高。第 4d 调营饮、调营饮拆方、及八珍汤组的 WBC 与模型组比较有显著差异( $P < 0.05$ ),第 7d 调营饮拆方组、六味地黄组、当归补血汤组的 WBC 水平虽高于模型组但无统计学意义( $P > 0.05$ ),而调营饮组、八珍汤组与模型组比较有显著差异( $P < 0.05$ )。第 10d 各给药组的 WBC 与模型组比较均有显著差异( $P < 0.05$ ),除八珍汤组外,调营饮明显优于其它各药物组( $P < 0.01$ )。与正常组比较调营饮及八珍汤组无明显差异( $P > 0.05$ )。说明调营饮及各治疗组对骨髓抑制小鼠外周血 WBC 数量的恢复有明显的促进作用,而以调营饮效果最佳。

2.2 对胸腺指数及脾指数的影响

表 2 对胸腺指数及脾指数的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组 别	动物数 (只)	脾指数 (mg/g)	胸腺指数 (mg/g)
正常组	8	9.19 ± 1.53 **	3.36 ± 0.88 *
模型组	7	5.60 ± 0.88 ##	1.86 ± 0.66 #
调营饮组	8	9.61 ± 1.60 **	3.07 ± 0.69 *
调营饮拆方组	8	8.76 ± 1.62 **	1.96 ± 0.81 #
六味地黄组	7	8.93 ± 1.71 **	2.26 ± 0.66 #
八珍组	6	9.83 ± 1.64 **	2.68 ± 0.77
当归补血汤组	8	7.51 ± 1.75 *	1.95 ± 0.53 #

注:与正常组比较# $P < 0.05$ ,## $P < 0.01$ ;与模型组比较,\* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ 。

如表 2 所示,模型组小鼠的脾指数和胸腺指数与正常组相比,均显著降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );经调营饮及各治疗组治疗后,脾指数明显提高,与模型组相比均差异显著( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),调营饮与其它各药物组比较无统计学意义( $P > 0.05$ ),从其平均水平来看,自大到小的排列顺序为:八珍汤组 > 调营饮组 > 六味地黄组 > 调营饮拆方组 > 当归补血汤组。而胸腺指数的提高则不如脾指数升高的明显,各组虽有不同程度的提高,但只有调营饮组与模型组比较有显著差异( $P < 0.05$ )。

2.3 对骨髓组织病理形态的影响

正常组骨小梁结构清晰,造血细胞丰富,排列紧密,骨髓有核细胞及巨核细胞较多。模型组小鼠骨髓组织大量坏死、水肿,血窦扩张,骨髓有核细胞明显减少,未见有巨核细胞,并有梭形成纤维细胞增生。各给药组在连续用药 7d 后,骨髓造血组织不同程度地得到了修复,以调营饮组效果更为明显,血窦扩张不明显,骨髓有核细胞、巨核细胞明显增加,亦见有少量成纤维细胞。见图 1 ~ 图 7。

图 3 调营饮组 (HE × 400)

图 4 调营饮拆方组 (HE × 400)

图 1 正常组 (HE × 400)

图 5 六味地黄汤组 (HE × 400)

图 2 模型组 (HE × 400)

图 6 八珍汤组 (HE × 400)

图 7 当归补血汤组(HE×400)

### 3 讨论

环磷酰胺是临床常用的抗肿瘤药物,可使骨髓超微结构发生变化,造血微环境遭到破坏,导致血细胞数量减少。本实验即采用外周血 WBC 反映机体血液细胞的情况。机体免疫系统是由免疫器官、细胞和分子组成。免疫细胞和免疫分子能识别自己与非己成分,清除病原体等外源性抗原,而发挥免疫防御、监视和维持内环境稳定的作用。免疫器官分为中枢免疫器官和外周免疫器官。人类及哺乳类动物的中枢免疫器官包括骨髓和胸腺,是免疫细胞发生、分化与成熟的场所。外周免疫器官包括脾脏、淋巴结和其他淋巴组织,是免疫细胞定居、增殖和发生免疫反应的器官。因此胸腺指数与脾指数的变化可在一定程度上反映免疫功能的受损及恢复情况。另外胸腺、脾脏还与造血功能有关。现代研究表明,造血功能不足是导致血虚的重要原因,而造血功能又受到免疫活性细胞释放的造血因子的影响。胸腺及脾脏是最大的免疫器官,淋巴细胞在此分化、发育、成熟。而且脾脏是髓外造血的重要器官,当小鼠骨髓造血机能损伤后,脾脏可代偿性髓外造血。因此,胸腺、脾脏指数的测定不仅能反映机体免疫功能状态而且可间接了解小鼠的造血能力。骨髓组织病理形态学改变更能直接反映骨髓细胞的损伤与修复情况。

临床上,化疗过程中常有耗气伤阴,脾胃受损,影响气血生化 and 肾主骨生髓的功能,出现神疲乏力、

少气懒言、恶心呕吐、食欲不振、脱发、腰膝酸软、舌淡脉细弱无力等一系列“虚损”证候。“肾主骨、生髓”,“肾藏精,血为精所化”,若肾虚则精不得满,血不能化;《张氏医通》云:“人之虚,非气即血,五脏六腑莫能外焉?而血之源头在乎肾…”,《素问·阴阳应象大论》说:“骨髓坚固,气血皆从。”说明骨髓对气血的重要性,而更重要的是骨髓造血功能与肾之盛衰密切相关。故补肾则可使气生血长,骨满髓充。而“脾胃为气血生化之源”,正如《景岳全书》所言:“血者水谷之精也。源源而来,生化于脾。”脾胃运化功能的长期受损使得气血生化乏源,从而加重了贫血。气能行血,气虚无以推运血行,血必有瘀;阴亏血少,肾虚精亏,脉道不能充盈,从而血流艰涩不畅,血必有滞;脾虚不能统摄血液,血溢脉外成瘀。有研究表明,活血化瘀能改善骨髓微循环,增加骨髓的供血供氧,加速骨髓微循环的新陈代谢活动,有利于骨髓干细胞的发育、增殖、分化、成熟和释放。以达到“祛瘀生新”的目的。

调营饮即刘亚娴教授依据以上中医理论,分析化疗对机体的非单一性损害,结合长期临床实践拟定的方剂。方中重用熟地补肾养血,益精填髓,培补先天,为君药;配以山药、黄芪、当归健脾益气补血以培后天,再伍山萸肉、黄精、何首乌补益肝肾精血,以合乙癸同源,精血互生之理,为方中臣药,达先后天同治,脾肾共补,气血共调之目的;佐鸡内金健脾消食以助运化,丹参、鸡血藤养血、活血“祛瘀生新”以助气血化生,寓“补”而兼“运”,“补”而兼“行”之效。方中诸药配伍,有滋肾填精健脾益气兼活血养血功效。本实验结果表明,调营饮具有改善环磷酰胺所致骨髓抑制小鼠外周血白细胞的作用;并且具有免疫增强及促进髓外和骨髓造血功能。

### 参考文献

- [1]王德俊.螺旋藻多糖对环磷酰胺所致小鼠骨髓抑制的实验研究[J].中国临床药理学与治疗学,2001,6(1):46.