

# 清毒饮和养正片改善 L7212 白血病小鼠化疗后骨髓抑制的实验研究

杨道纳<sup>1</sup> 王忠勇<sup>1</sup> 陈尧<sup>2</sup> 蔡宇<sup>3</sup> (温州 325800 苍南县卫生监督所;<sup>1</sup> 杭州 310016 杭州爱大制药有限公司;<sup>2</sup> 石家庄 050041 石药集团技术发展公司;<sup>3</sup> 南昌 330077 江中制药集团技术中心)

**摘要** 目的:探讨清毒饮和养正片改善 L7212 小鼠骨髓抑制的作用机理。方法:取 40 只 615 小鼠随机平均分为四组,除 10 只空白对照外,均接种成 L7212 白血病模型,化疗药物为 250 毫克/千克 CTX 小鼠腹腔注射,灌服中药清毒饮和养正片各 0.5 毫升,治疗 7d 后,测定小鼠外周血像中 WBC、HB、PLT;取骨髓测定红系祖细胞(BFU-E)和粒单细胞集落形成细胞(CFU-GM)和粒单细胞集落形成细胞(CFU-GM)数,以及小鼠骨髓中有核细胞计数。结果:治疗后小鼠外周血像(WBC、PLT、HB)均有不同程度上升;治疗组 BFU-E、CFU-GM 和骨髓有核细胞计数均高于化疗组,与模型组比较差异显著( $P < 0.05$ )。结论:清毒饮和养正片有改善 L7212 白血病小鼠化疗后骨髓抑制的作用。

**关键词** 清毒饮;养正片;化疗;L7212 白血病小鼠;骨髓抑制

## Experiment Research of Qing Du Yin and Yang ZhengPian in Improving Myelosuppression due to Chemotherapy in L7212 Leukemia Mice

Yang Daona, Wang Zhongyong<sup>1</sup>, Chen Yao<sup>2</sup>, Cai Yu<sup>3</sup> (Health inspection bureau of Cangnan county Wenzhou 325800; <sup>1</sup> The limited company of Hangzhou Aida pharmaceutical Hangzhou 310016, <sup>2</sup> Technology company of Shiyao pharmaceutical group Shijiazhuang 050051; <sup>3</sup> Technology center of Jiangzhong pharmaceutical group Nanchang 330077)

**ABSTRACT OBJECTIVE:** To study the mechanism of Qing Du Yin and Yang ZhengPian to improve myelosuppression in L7212 leukemia mice. **METHOD:** 615 mice were divided into four groups. Besides control group, the other groups were inoculated L7212 leukemia rats models. After injecting CTX and taking Qing Du Yin and Yang ZhengPian, periphery blood of WBC, HB, PLT were detected; BFU-E, CFU-GM and karyocyte of bone marrow were calculated. **RESULTS:** Amount of WBC, HB, PLT were increased, BFU-E, CFU-GM and karyocyte of treating group is higher than those in chemotherapy group compared with model group ( $P < 0.05$ ). **CONCLUSION:** Qing Du Yin and Yang ZhengPian improved L7212 leukemia mice myelosuppression due to chemotherapy.

**KEY WORDS** Qing Du Yin, Yang ZhengPian, chemotherapy, L7212 Leukemia mice, myelosuppression

为探讨中药联合化疗对骨髓造血组织实质是否具有保护作用,本文于 1998 年 10 月始,使用清毒饮和养正片对 L7212 白血病小鼠化疗后骨髓抑制进行了实验研究,现报告如下。

### 1 实验材料

#### 1.1 实验动物

1.1.1 近交系 615 小鼠:雄性 20 ± 2 克,由中国医学科学院血液学研究所提供。

1.1.2 白血病细胞株:选用中国医学科学院血液学研究所建立的不可移植性 L7212 白血病小鼠,由中国医学科学院血液学研究所实验病理室提供。

1.1.3 L7212 白血病小鼠模型建立:参见储建新法<sup>[1]</sup>,将 L7212 白血病小鼠脱颈处死固定,消毒后打开腹腔取脾脏研磨,制成  $2 \times 10^7$ /ml 脾细胞悬液,取 0.1 ml 接种于 615 小鼠的右腋下,7d 后发病为 L7212 白血病小鼠。

1.1.4 动物分组及给药方式:取 40 只 615 小鼠随机分为四组:中药和化疗组(治疗组)、单纯化疗组、模型对照组、空白对照组;除 10 只空白对照外,余均接种成 L7212 白血病模型。化疗药物为环磷酰胺(CTX),剂量为 250 mg/kg,腹腔注

射。用药当天即中药灌胃,一天一次,每次 0.5 ml,连续 7d。模型对照组、空白组用生理盐水灌胃。

### 1.2 实验药物

1.2.1 中药清毒饮和养正片分别由广州中医药大学第一附属医院制剂室制备。清毒饮主要由白花蛇舌草、山慈姑、大青叶等组成;养正片由黄芪、女贞子、黄精等组成。

1.2.2 化疗药物:CTX 由上海华联制药公司生产(批号:9510010),以 250 mg CTX 配制成浓度为 10 mg/ml,小鼠注射剂量为 250 mg/kg。

### 2 实验方法

#### 2.1 外周血像

化疗后第 5d 于小鼠尾静脉取血,测定 WBC、HB、PLT。

#### 2.2 红系祖细胞(BFU-E)和粒单细胞集落形成细胞(CFU-GM)培养

第八天小鼠脱颈处死,消毒后于无菌工作台将小鼠股骨分离,用 IMDM 培养液冲打骨髓成单个细胞。取 2% 白细胞稀释液 0.38 ml 加 20  $\mu$ l 细胞悬液混匀后,滴计数板计数单个核细胞。参照甲基纤维素法<sup>[2]</sup>培养,于第十四天计数 BFU-E 和 CFU-GM 值。

### 3 实验结果

#### 3.1 化疗后 5d 小鼠外周血像结果

表 1 化疗后第 5d 小鼠血像变化情况

组别	WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	N(%)	L(%)
治疗组	21.42±1.72	56.29±2.49**	48.66±2.86*
化疗组	19.9±2.50	54.32±2.16**	44.89±1.91
模型组	22.96±1.90	50.79±2.17	49.24±2.25
空白组	9.67±0.60	67.72±2.09	35.98±1.98

注:\* \* 治疗组、化疗组与模型组比较差异显著( $P < 0.01$ )

表 2 化疗后造血功能的影响

组别	HB(g/L)	PLT(×10 <sup>9</sup> /L)(g/L)
治疗组	90.94±2.83*	114.89±6.26
化疗组	68.00±1.95	93.58±5.26
模型组	107.01±4.86	98.36±3.94
空白组	115.36±5.22	115.44±5.63

注:\* 与化疗组比较差异显著( $P < 0.05$ )

如表 1、2 所示,治疗组、化疗组中性粒细胞数均高于模型对照组( $P < 0.01$ );治疗组的 HB、PLT 值均高于化疗组,两组比较差异显著( $P < 0.05$ ),而 WBC 总数和淋巴细胞百分数各组间无显著性差异( $P > 0.05$ )。由此说明,中药联合化疗有影响造血功能的作用。

表 3 红系祖细胞(BFU-E)和粒单细胞集落形成细胞(CFU-GM)计数结果

组别	BFU-E(2×10 <sup>4</sup> )	CFU-GM(2×10 <sup>5</sup> )
治疗组	21.04±2.02**	40.73±4.45*
化疗组	18.21±1.14*	37.55±3.57
模型组	11.07±1.08	28.39±2.85
空白组	34.8±22.21	55.35±4.45

注:\* 与模型组比较  $P < 0.05$ , \*\* 与模型组比较  $P < 0.01$ 。

表 3 所示,治疗组 BFU-E、CFU-GM 值显著高于模型组和化疗组,治疗组与模型组比较差异显著( $P < 0.05$ )。由此说明,中药复方联合化疗对造血干祖细胞具有一定保护作用。

#### 3.3 小鼠骨髓有核细胞结果

结果显示治疗组骨髓有核细胞值高于化疗组,而低于模型组,治疗组(8.12±0.12),与化疗组(6.72±0.23)比较差异显著( $P < 0.05$ )。由此说明,化疗药物对骨髓造血组织破

坏明确,中药联合化疗对骨髓造血组织实质细胞具有保护作用。

### 4 讨论

抗肿瘤药物对骨髓的抑制可分为:立即、早期、延迟、迟发,多数抗肿瘤药物在给药 1~3 周引起血细胞早期降低,这种早期降低主要是由药物对幼稚细胞的杀伤所致。粒细胞寿命最短,其减少是抗肿瘤药物的首要副作用,血小板通常是其次受影响,而红细胞再其次。本实验是从外周血细胞数、骨髓有核细胞数、造血干细胞检测来评价骨髓抑制。

清毒饮和养正片联合化疗药物环磷酰胺治疗 L7212 白血病小鼠,其疗效与骨髓抑制有关,从有关结果上讲,清毒饮与养正片缓解了化疗所致骨髓抑制;使骨髓较早进入恢复期,中性粒细胞恢复明显,对红细胞系统的造血也有一定的促进作用。骨髓细胞分裂中,DNA 的复制,RNA 信息表达是个重要环节与过程,这一过程强度标志骨髓造血机能的活跃<sup>[3]</sup>。养正片中含有多糖等生物活性物质,具有增强造血功能,改善造血系统对化疗反应的特点。可以推断在造血细胞受到损害后,养正片对受损伤 DNA 有修复、合成和增加核酸内切酶活性的功能。骨髓抑制期的缩短和进入骨髓恢复期后,正常造血系统的快速恢复,减少了由于血小板和白细胞减少造成的出血和感染等并发症,从而提高化疗对白血病的疗效。

但本实验过程中的有关结果有待进一步探求,如模型组的骨髓有核细胞数等;同时清毒饮的有关作用机制也待进一步研究,尤其两复方联合作用中,具体的有效部位群和/或有效成分研究是目前亟待解决的问题。

### 参考文献

- 1 储建新. 615 近交系小鼠及其实验肿瘤中的应用. 北京:人民卫生出版社,1989:72.
- 2 李家增,王鸿利,韩中朝. 血液实验学. 上海:上海科学技术出版社,1997:125.
- 3 倪国成,魏秀德,张伟. 益血生对小鼠骨髓细胞核酸的代谢及细胞的影响. 吉林中医药,1998:(1):35.

收稿日期:2001-06-20