

扶正升白胶囊提高白细胞数机理多方位研究*

周冬枝 王晋源 周淑意

内容提要 本实验观察了扶正升白胶囊对白细胞减少小鼠脾细胞增殖、白细胞介素 II (IL-2) 活性、脂质过氧化物 (LPO) 含量及雄性大鼠血清睾酮浓度的影响。结果表明, 治疗组脾细胞增殖、IL-2 活性、睾酮浓度明显高于对照组 ($P < 0.05 \sim 0.01$), LPO 略有降低, 但无统计学意义。其白细胞升高与 LPO 含量无相关, 与 T 淋巴细胞增殖及 IL-2 活性呈正相关。提示该方药升高白细胞的疗效机理可能与促进 T 淋巴细胞增殖、提高 IL-2 活性、提高睾酮浓度有关, 与抗 LPO 无关。

关键词 扶正升白胶囊 脾细胞增殖 白细胞介素 II 脂质过氧化物 睾酮

Comprehensive Study on Mechanism of Leukocytogenic Effect of Fuzheng Shengbai Capsule
Zhou Dong-zhi, Wang Jin-yuan, Zhou Shu-yi The First Teaching Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an (710061)

In order to study the mechanism of the therapeutic effect of Chinese medicine in raising white blood cells, the effects of multiplication of splenocyte of leukopenic mice, the activity of interleukin-2 (IL-2), the lipoperoxidant (LPO) content, the concentration of blood serum testosterone of male mice by using Fuzheng Shengbai Capsules (FZSBC) were observed. The result showed that the multiplication of splenocyte, the activity of IL-2, and testosterone level of the experimental group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05 \sim 0.01$), LPO was decreased slightly, which had no statistic significance. Therefore, the increasing of WBC had no relation with the content of LPO but was positively correlated with T lymphocytes as well as the activity of IL-2. This study showed that the mechanism of leukocytogenic effect of FZSBC might be that it was related with promoting the proliferation of T lymphocytes, elevating the activity of IL-2 and raising the testosterone level, but was not relevant with anti-LPO.

Key words Fuzheng Shengbai Capsule, multiplication of splenocyte, interleukin-2, lipoperoxidant, testosterone

我们以补肾活血法为指导, 研制了中药扶正升白胶囊(简称升白胶囊), 治疗多种原因引起的白细胞减少症(简称白减症), 取得显著疗效。为探讨该方升高白细胞的疗效机理, 我们进行了该方对白细胞减少小鼠脾细胞增殖、白细胞介素 II (IL-2) 活性、脂质过氧化物 (LPO) 含量及成年雄性大鼠睾酮浓度影响的实验研究, 结果报告如下。

实验材料

1 动物 昆明种小白鼠, 体重 18~22 g, 雌雄兼用; SD 种成年雄性大白鼠, 体重 180~210 g。均由西安医科大学动物中心提供。

2 药品与主要试剂 (1) 扶正升白胶囊: 由女贞

子、山萸肉、淫羊藿、当归、鸡血藤、丹参、黄芪等组成。系西安医科大学第一临床医学院制药厂提供, 每克含生药 8.8 g。(2) 古汉养生精口服液: 由黄芪、枸杞子、淫羊藿、黄精等组成。中国药材公司·衡阳中药厂合资联营企业生产, 批号: 9103271。(3) 刀豆素 A (ConA): Sigma 公司产品。(4) ^3H -胸腺嘧啶核苷 (^3H -TdR): 中国科学院原子能研究所产品。(5) 1% 硫代巴比妥酸 (TBA) 溶液: 上海试剂二厂产品。(6) 睾酮试剂盒: 中美合资天津科利生物有限公司产品, 批号: 910610。

方法与结果

1 IL-2 活性测定 25 只小鼠其中 20 只按参考文献⁽¹⁾方法, 以 ^{60}Co - γ 射线 420 rad/9 min 1 次性均匀照射, 造成白细胞减少(低白)病理模型(以白细胞

*国家中医药管理局青年科研基金资助课题

西安医科大学第一临床医学院中医科(西安 710061)

数下降至实验前均数的50%左右为造模成功)。随机分为治疗组及对照组, 每组10只, 另外5只为正常对照组。治疗组以升白胶囊2.84 g/kg灌胃给药, 其余两组均给予等容积生理盐水, 每日1次, 连续9天。第10天无菌操作取其脾脏, 按常规法制备脾细胞悬液($5 \times 10^6/\text{ml}$), 采用ConA活化脾母细胞法, 参照文献^(2,3)测定IL-2活性。结果以细胞 ^3H -TdR掺入量cpm值表示, 见附表。

附表 升白胶囊对小鼠IL-2活性及脾细胞增殖的影响 ($\bar{x} \pm S$)

组别	动物数	IL-2活性 (cpm)	脾细胞增殖
正常	5	5353.0 $\pm$ 1200.0	99556 $\pm$ 52821
对照	10	4498.4 $\pm$ 614.8	35852 $\pm$ 27229 Δ
治疗	10	5172.9 $\pm$ 776.3*	89318 $\pm$ 59702*

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$; 与正常组比较, $\Delta P < 0.01$

结果提示: 对照组动物脾细胞上清液中IL-2活性低于正常组, 但治疗组较对照组显著提高($P < 0.05$), 提示升白胶囊有增进机体产生内源性IL-2作用。

2 脾细胞增殖试验 取上述动物脾细胞悬液($5 \times 10^6/\text{ml}$)加入40孔细胞培养板中0.1 ml/孔, 每鼠各设3个刺激孔及对照孔, 刺激孔加入ConA 1 $\mu\text{g}/\text{孔}$, 置 CO_2 培养箱中培养72 h, 培养结束前8 h加入 ^3H -TdR 1 $\mu\text{Ci}/\text{孔}$, 按常规法测定细胞 ^3H -TdR掺入量, 结果见附表。结果显示: 低白动物的脾细胞增殖低于正常组, 但治疗组与正常组比较无显著差异, 与对照组比较差异显著($P < 0.05$), 说明有显著促进T淋巴细胞增殖的作用。

3 治疗组T淋巴细胞增殖、IL-2活性与白细胞数量的相关性 将治疗组的白细胞值与T淋巴细胞增殖、IL-2活性的cpm值进行了相关分析, 均呈显著正相关($r = 0.65$, $P < 0.05$; $r = 0.73$, $P < 0.05$), 提示升白胶囊升高白细胞的疗效机理可能与促进T淋巴细胞增殖、促进IL-2活性有关。

4 低白小鼠血清LPO含量及与白细胞数量的相关性 55只小鼠其中10只为不染毒组(A组), 45只给予纯苯皮下染毒⁽⁴⁾, 制成苯中毒低白模型。低白动物随机分为4组: 染毒组(B组, 10只), 盐水组(C组, 13只), 升白胶囊大剂量组(D组, 10只), 升白胶囊小剂量组(E组, 12只)。升白胶囊大、小剂量组分别按2.84 g/kg及1.42 g/kg剂量灌胃给升白胶囊, 每日1次, 连续14天, 盐水组给等容积生理盐水。各组给药后自眼眶取血, 计数白细胞, 并按文献⁽⁵⁾方法测定血清LPO含量。

小鼠经苯染毒后白细胞迅速下降[($8.69 \pm 2.02 \rightarrow 3.58 \pm 0.62$) $\times 10^9/\text{L}$], 而LPO明显上升($2.54 \pm 0.33 \rightarrow 3.96 \pm 0.62 \text{ nmol}/\text{ml}$), 说明苯中毒白细胞减少时, 机体存在着超氧化物自由基损伤。经升白胶囊治疗后, 随着白细胞的明显上升, LPO无明显下降(其值分别为: 盐水组 $3.84 \pm 0.79 \text{ nmol}/\text{ml}$, 小剂量组 $3.72 \pm 0.35 \text{ nmol}/\text{ml}$, 大剂量组 $3.57 \pm 0.44 \text{ nmol}/\text{ml}$ 。白细胞分别为: (6.11 ± 1.31) $\times 10^9/\text{L}$ 、(7.42 ± 1.06) $\times 10^9/\text{L}$ 、(10.53 ± 3.73) $\times 10^9/\text{L}$ 。其白细胞的上升与LPO间无相关关系($r = -0.09 \sim -0.42$, $P > 0.05$), 提示升白胶囊升高白细胞的疗效机理与降低LPO含量、抗自由基损伤无关。

5 升白胶囊对成年雄性大鼠睾酮浓度的影响 成年雄性大鼠40只, 随机分为4组, 每组10只。升白胶囊大剂量组(2.04 g/kg)、小剂量组(1.02 g/kg)、古汉养生精组(1.8 ml/kg)、盐水组(等容积生理盐水)。每日灌胃给药1次, 连续10日。给药结束后, 自腹主动脉取血, 分离血清, 用放免法测定睾酮浓度。结果显示: 各组间血清睾酮浓度有显著差异, 分别为盐水组 $96.15 \pm 48.85 \text{ ng}/\text{dl}$, 古汉养生精组 $687.70 \pm 331.17 \text{ ng}/\text{dl}$, 升白胶囊小剂量组 $352.48 \pm 195.21 \text{ ng}/\text{dl}$, 升白胶囊大剂量组 $875.26 \pm 226.04 \text{ ng}/\text{dl}$ 。升白胶囊大、小剂量组与盐水组比较, $P < 0.001$, 大剂量组与古汉养生精组比较, $P < 0.05$ 。提示升白胶囊能显著提高雄性大鼠睾酮水平, 其大剂量作用强于古汉养生精。

讨 论

目前中药治疗白细胞减少症多着眼于脾肾, 采用补益之法, 我们以补肾活血、补中寓攻的升白胶囊治疗该症临床疗效满意。该方药效学实验表明, 该药对苯、环磷酰胺、辐射损伤造成的小鼠白细胞减少有显著的治疗及预防作用, 对骨髓多能干细胞(CFU-S)及粒系祖细胞(CFU-D)的增殖有促进作用。

T淋巴细胞及IL-2能促进骨髓细胞的有丝分裂, 对CFU-S、CFU-C的增殖有促进作用⁽⁶⁾。本研究表明, 升白胶囊能促进低白小鼠T淋巴细胞增殖, 提高IL-2活性。我们认为, 升白胶囊增强免疫和促进造血干细胞增殖的作用有因果关系。

血清LPO是体内不饱和脂肪酸受自由基作用而形成的脂质过氧化物, 其含量可反映体内自由基代谢情况。辐射损伤可使体内产生大量自由基造成细胞损伤⁽⁷⁾。本研究表明, 低白小鼠的LPO明显高于正常

组,提示白细胞减少时,自由基反应可能使白细胞破坏增加,但经升白胶囊治疗后,白细胞恢复正常,LPO无明显降低,其白细胞的上升与LPO无相关关系,说明升白胶囊升高白细胞的作用机理与抗LPO无关。

研究表明,升白胶囊可提高大鼠血清睾酮浓度。丙睾与造血干细胞的增殖调节有关^[8]。据此认为升白胶囊升高白细胞的作用机理可能与显著提高睾酮水平,睾酮刺激骨髓造血干细胞增殖有关。

参 考 文 献

1. 徐叔云主编. 药理学实验方法. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 824.
2. 王兴林, 高良恕, 李求是, 等. 白细胞介素1和2测定方法的某些改进. 中国免疫学杂志 1989; 5(2): 106.

3. 魏 伟, 梁君山, 周爱武, 等. 白芍总甙对白细胞介素-2产生的影响. 中国药理学通报 1989; 5(3): 176.
4. 工业毒理学实验方法编写组. 工业毒理学实验方法. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 1979: 340.
5. 王亚光. 人和动物血清及组织中脂质过氧化物的测定方法. 卫生研究 1980; (1): 73.
6. Talmadge E. Myelostimulatory activity of recombinant human interleukin-2 in mice. Blood 1989; 73(6): 1458.
7. 李志民. 自由基与工业化学物质的毒性关系及其损害的防护. 中国公共卫生 1990; 6(5): 227.
8. 司富为, 曹菊荣, 肖 蓬, 等. 性激素在照射LACA小鼠造血重建中的作用. 中华血液学杂志 1983; (4): 163.

(收稿: 1992-08-10 修回: 1994-10-20)

中药灌肠治疗盆腔炎 102 例

王肖凤 蒋 俭

自1984年以来,我们采用中药灌肠法治疗盆腔炎患者102例,获得了较好疗效。

临床资料 102例均参照《实用妇科学》(山东: 山东人民出版社, 1975: 180)盆腔炎的诊断标准诊断。102例除3例未婚外,均为已婚。年龄21~50岁,平均36.5岁。病程3天~20年,平均2.1年。产后或流产后发病66例,宫腔手术后感染21例,经期游泳或房事不洁者15例。其中慢性盆腔炎81例,急性和亚急性盆腔炎21例,盆腔炎合并子宫内膜异位症19例,月经不调29例,子宫肌瘤11例,卵巢囊肿8例,不孕症8例,宫外孕3例。腹痛97例,腰骶痛73例,带下量多68例,性交痛32例,痛经31例,子宫压痛43例,附件增厚87例,附件压痛40例,盆腔炎性包块76例。病变程度: 轻度12例,中度58例,重度32例。中医辨证为湿热瘀阻型38例,寒凝血瘀型64例。

治疗方法 灌肠基本方(即I号方): 丹参30g 赤芍30g 夏枯草20g 败酱草20g(适用于湿热瘀阻型)。灌肠II号方: I号方加三棱15g、莪术15g(适用于盆腔炎性包块)。灌肠III号方: II号方加桂枝10g、细辛10g(适用于寒凝血瘀型)。均每日1剂,浓煎至100ml,药温38~40℃,保留灌肠。疗前排便,疗后病侧位卧床30min。经期暂停,1个月为1

个疗程,治疗1~3个疗程。

结 果 疗效标准: 根据《中药新药临床研究指导原则》(中华人民共和国卫生部制定发布, 1993: 254)疗效标准判定疗效。结果: 痊愈31例,显效46例,好转21例,无效4例,总有效率为96.08%。12例轻度者全部有效; 中度者58例,有效56例; 重度32例,有效30例。病程≤1年55例均有效; 1~5年38例,有效36例; >5年9例,有效7例。治疗1个疗程者31例,有效28例; 2个疗程者26例,有效21例; 3个疗程者49例均有效。

体 会 中药保留灌肠可使药物直达病所。盆腔炎的发病部位与直肠毗邻,中药通过直肠粘膜静脉丛的吸收,使盆腔血循环得到改善,促使增生粘连的结缔组织软化,消除局部充血水肿,促进组织的修复与再生,达到消炎消癥的作用。清热祛湿、调理气血、活血化瘀药物同用有增强抑菌与解毒的能力。

盆腔炎灌肠I号方中丹参、赤芍活血化瘀,夏枯草、败酱草清热解毒,四药合用清热活血散结,故用于湿热瘀阻型。II号方加三棱、莪术化瘀消癥,则可治疗盆腔炎性包块。III号方中桂枝、细辛温经散寒、通阳行脉,对于寒凝血瘀型盆腔炎较为适宜。我们认为,唯有按中医理论辨证施药,灌肠治疗方能取得较好疗效。本法使用方便,易于推广。

(收稿: 1994-01-24 修回: 1994-10-26)