

# 全甲洋参胶囊对环磷酰胺所致小鼠骨髓嗜多染红细胞微核形成率和外周血象的影响<sup>\*</sup>

任连生<sup>1</sup> 张 蕪<sup>2</sup> 汤 莹<sup>1</sup>

**内容提要** 目的 观察全甲洋参胶囊(简称全甲洋参)对环磷酰胺(Cy)所致小鼠骨髓嗜多染红细胞(PE)微核形成率及外周血象的影响,探讨其临床治疗作用机理。方法 分别观察单纯给予全甲洋参、单纯给予Cy及Cy加全甲洋参3种方式对小鼠PE微核形成率和外周血白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)的影响,并与空白对照组、单用Cy组进行对照。结果 全甲洋参对正常小鼠PE微核形成率及外周血WBC、RBC、Hb无明显影响,Cy组PE微核形成率显著上升( $P<0.01$ ),WBC、RBC、Hb显著下降( $P<0.01$ )。Cy加全甲洋参组(高、中、低剂量)使PE微核形成率上升及WBC、RBC、Hb下降得到控制,Cy加全甲洋参高、中剂量组各项指标与Cy组比较,差异均有显著性( $P<0.01$ )。Cy加全甲洋参低剂量组与Cy组比较,除Hb外,各指标亦差异有显著性( $P<0.01$ )。结论 全甲洋参胶囊可拮抗Cy的骨髓抑制作用,即对Cy的毒副作用有一定的拮抗性。

**关键词** 全甲洋参胶囊 环磷酰胺 嗜多染红细胞微核形成率

**Effects of Quanjia Yangshen Capsule on Rate of Polychromatic Erythrocytic Micronucleus Formation and Peripheral Blood Picture in Mice Treated by Cyclophosphamide** REN Lian-sheng, ZHANG Hong, TANG Ying Shanxi Cancer Institute, Taiyuan (030013)

**Objective:** To observe the effect of Quanjia Yangshen capsule (QJYS) on cyclophosphamide (Cy) induced teratogenesis and bone marrow in mice and to explore the mechanism of its clinical therapeutic effect. **Methods:** Mice were separately administered with QJYS solely, Cy solely and QJYS + Cy and the effect on polychromatic erythrocytic (PE) micronucleus formation rate in the bone marrow of mice, and peripheral blood picture were observed and compared with the control group. **Results:** High dosage of QJYS has no apparent effect on PE micronucleus formation rate and peripheral blood picture in the normal mice; Cy can obviously raise PE micronucleus formation rate ( $P<0.01$ ), and lowered WBC, RBC and Hb obviously ( $P<0.01$ ) in mice. After taking QJYS, the Cy induced micronucleus formation rate increasing and blood picture parameters lowering were controlled. The improvement in the high and middle dose QJYS group was significantly higher in comparing to that in the sole Cy group ( $P<0.01$ ); while the low dose QJYS group in comparing with Cy group also showed significant improvement ( $P<0.01$ ), except Hb value. **Conclusion:** QJYS could significantly antagonize teratogenic effect and inhibition to bone marrow of Cy, i.e., play an antagonistic role against the toxic and side-effects of Cy.

**Key words** Quanjia Yangshen capsule, cyclophosphamide, polychromatic erythrocytic micronucleus formation rate

全甲洋参胶囊是一种中药复方制剂,主要用作肿瘤临床放疗、化疗患者的辅助治疗和术后患者的康复用药。环磷酰胺是常用的肿瘤化疗药,其主要毒副作用是引起染色体畸变<sup>[1]</sup>、抑制骨髓造血机能及降低免疫力等。本研究以环磷酰胺造成小鼠中毒模型,观察

全甲洋参胶囊对其毒性的拮抗作用,探讨该药的作用机制。

## 材料和方法

1 动物 昆明种小鼠,购自山西省医学实验动物中心。体重18~22g,雌雄兼用,符合清洁级实验动物标准。

2 药物 全甲洋参胶囊(简称全甲洋参)由山西

<sup>\*</sup> 本课题为山西省科技进步三等奖获奖课题(No. 973117)

1. 山西省肿瘤医院(太原 030013) 2. 山西省药品检验所

省太原晋阳制药厂生产,批号:960310。处方:活鳖(宰杀后除去脂肪及消化道)1000g,西洋参 600g,生地 600g,黄芪 450g,当归 450g,白芍 300g,白术 450g,茯苓 450g,甘草 150g,以上 9 味中药,经提取制成胶囊剂,每克药粉约含生药 3.8g。临用前将药粉用蒸馏水配制成 20%(W/V)的水溶液。环磷酰胺(Cy),上海第十二制药厂生产,批号:950609,用前以生理盐水稀释至 10mg/ml,置 4℃ 保存。小牛血清为太原农牧场产品。

3 动物分组 小鼠随机分为 8 组:空白对照组(10 只),Cy 组(10 只),全甲洋参高、中、低剂量组(各 8 只),Cy 加全甲洋参高、中、低剂量组(各 8 只)。

4 给药方法 空白对照组每天灌胃生理盐水每只 0.3ml,共 10 天;全甲洋参高、中、低剂量组分别灌胃全甲洋参 12g/kg、6g/kg、3g/kg,10 天;以上 4 组均于第 8、9 天腹腔注射生理盐水每只 0.2ml。Cy 组每天灌胃生理盐水 0.3ml,10 天,于第 8、9 天腹腔注射 Cy 30mg/kg;Cy 加全甲洋参高、中、低剂量组分别灌胃全甲洋参 2.4g/kg、1.2g/kg、0.6g/kg,10 天,亦于第 8、9 天腹腔注射 Cy 30mg/kg。各组小鼠均于末次腹腔注射后 24h 眼眶采血,检测白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)值,然后脱颈处死小鼠,取骨髓检测骨髓嗜多染红细胞(PE)微核形成率。

5 检测方法 WBC、RBC 和 Hb 的测定参照文献方法<sup>(2)</sup>进行。PE 检测参照文献<sup>(3)</sup>方法稍加改动。具体方法是:取出小鼠股骨,剪去两端,用生理盐水将骨髓冲出,加 5ml 生理盐水,吹匀,离心收集细胞,弃上清,加一滴小牛血清,推片,晾干,甲醇固定 10min,晾干,Giemsa 染色 6min,冲洗,油镜下计数 1000 个 PE,求出微核形成率。

6 统计学方法 采用 *t* 检验。

## 结 果

### 1 全甲洋参胶囊对正常小鼠 PE 微核形成率及

表 1 各组小鼠骨髓 PE 微核形成率及外周血 WBC、RBC、Hb 的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	PE 微核形成率 (%)	WBC ( $\times 10^9/L$ )	RBC ( $\times 10^{12}/L$ )	Hb (g/L)
空白对照	10	2.0 $\pm$ 1.3	8.2 $\pm$ 1.4	9.4 $\pm$ 1.3	120.0 $\pm$ 16.7
全甲洋参 高	8	1.9 $\pm$ 1.4	9.4 $\pm$ 1.3	9.6 $\pm$ 1.3	130.0 $\pm$ 13.5
中	8	2.1 $\pm$ 1.2	8.8 $\pm$ 1.5	9.9 $\pm$ 1.4	125.0 $\pm$ 14.9
低	8	1.9 $\pm$ 1.2	9.1 $\pm$ 1.8	9.7 $\pm$ 1.5	125.0 $\pm$ 12.4
Cy	10	28.8 $\pm$ 4.2 $\Delta$	2.2 $\pm$ 0.3 $\Delta$	3.8 $\pm$ 0.4 $\Delta$	80.0 $\pm$ 8.3 $\Delta$
Cy 加全甲洋参 高	8	15.1 $\pm$ 2.2*	5.3 $\pm$ 0.8*	6.6 $\pm$ 1.6*	115.0 $\pm$ 13.3*
中	8	16.8 $\pm$ 3.9*	4.0 $\pm$ 0.6*	5.6 $\pm$ 1.5*	100.0 $\pm$ 12.1*
低	8	19.6 $\pm$ 4.6*	3.9 $\pm$ 0.7*	5.8 $\pm$ 1.3*	90.0 $\pm$ 9.9

注:与 Cy 组比较  $P<0.01$ ;与空白对照组比较  $\Delta P<0.01$

外周血象的影响 见表 1。全甲洋参各剂量组小鼠 PE 微核形成率与空白对照组比较差异无显著性,外周血 WBC、RBC 和 Hb 值均略高于对照组,但均未超过正常范围,与空白对照组比较差异无显著性。

2 Cy 对正常小鼠 PE 及外周血象的影响 见表 1。腹腔注射 Cy 后,小鼠 PE 微核形成率上升到 28.8%,而空白对照组为 2.0%,同时外周血 WBC、RBC、Hb 值均明显下降,与空白对照组比较差异显著( $P<0.01$ )。

3 全甲洋参胶囊与 Cy 合用对小鼠 PE 和外周血象的影响 见表 1。Cy 加全甲洋参各剂量组 PE 微核形成率均较 Cy 组明显降低,随着给药量的增加微核形成率分别为 19.6%、16.8%和 15.1%,外周血象各检测指标也得到相应的改善,除低剂量组中 Hb 值外,各组与 Cy 组比较差异均有显著性( $P<0.01$ )。

## 讨 论

1 全甲洋参对正常小鼠 PE 微核形成率及外周血象的影响 实验使用的最大剂量是 12g/kg 体重,根据体表面积计算约为成人临床最大用量的 20 倍(成人每日服用最大剂量为 4.5g)。结果显示小鼠骨髓 PE 微核形成率未发生明显改变,提示该药没有致畸作用。服药组小鼠外周血象各项检测指标虽较空白对照组略有升高,但均在正常值范围内,表明全甲洋参对正常机体不会产生不良影响。

2 Cy 可使正常小鼠 PE 微核形成率显著上升和血象各项指标显著下降,显示出 Cy 对机体有致畸及骨髓抑制毒性。Cy 加全甲洋参各剂量组小鼠 PE 微核形成率及外周血象指标均较 Cy 组明显好转,表明全甲洋参对 Cy 的毒性能产生有效的拮抗。其作用机理虽尚未明确,但近年研究表明,有些中药确有抗突变作用。如茯苓、黄芪、甘草可抑制致突变作用<sup>(4,5)</sup>。此外,鳖甲也有一定的抗诱变活性<sup>(6)</sup>。全甲洋参对 Cy 致畸毒性的拮抗作用可能与处方中含这些中药成分有关。

3 全甲洋参各剂量组对 Cy 所致的血象下降均有良好的缓解作用,表明该药能减轻 Cy 对骨髓造成的损害,改善和促进机体的造血功能。全甲洋参西洋参、生地黄、黄芪、当归等,为扶正培本类中药,对骨髓造血功能可产生积极的影响。如由黄芪、当归、熟地等组成的益肾生血片对马利兰引起的小鼠多能造血干细胞、粒系祖细胞和红系祖细胞的数量恢复有明显促进作用<sup>(7)</sup>。由黄芪、当归等组成的归芪口服液可使大鼠骨髓有核细胞增生明显活跃,能改善骨髓像中各系统及各期细胞的比值,增加血红蛋白含量,升高白细胞,降低血粘度<sup>(8)</sup>。地黄多糖在一定剂量下可改善小鼠造血功能<sup>(9)</sup>。全甲洋参胶囊含有多种对造血功能有促进作用的中药,可能是其产生改善血象作用的因素。

### 参 考 文 献

1. 管孝鞠. 环磷酰胺致畸机理研究进展. 癌变. 畸变. 突变 1998 ;10(4):256—264.
2. 苗明三主编. 实验动物和动物实验技术. 北京:中国中医药出

版社,1980:167—169.

3. 陈奇主编. 中药药理研究方法学. 北京:人民卫生出版社,1993:135—136.
4. 洪振丰,王郑选,高碧珍,等. 茯苓对 AFB<sub>1</sub> 致突变的抑制作用. 癌变. 畸变. 突变 1997 ;9(3):166—168.
5. 赵泽贞,温登瑰,魏丽珍,等. 11 种天然药材及植物的抗突变与致突变同步试验报告. 癌变. 畸变. 突变 1994 ;6(2):28—30.
6. 法京,王明艳,贾敏,等. 鳖甲龟板的抗突变效应. 中国海洋药物 1996 ;15(2):27—29.
7. 周霭详,王天恩,杨经敏,等. 益肾生血片治疗再生障碍性贫血的实验研究. 中国中西医结合杂志 1999 ;19(3):170—173.
8. 傅蔓华,李威,王玉升,等. 归芪口服液对大鼠骨髓象、血象、血液流变学的影响. 中国药理学杂志 1997 ;34(7):450—453.
9. 刘福君,程军平,赵修南,等. 地黄多糖对正常小鼠造血干细胞、祖细胞及外周血象的影响. 中药药理与临床 1996 ;12(2):12—14.

(收稿:1999-08-16 修回:2000-08-14)