

多种口服升白药物联合粒细胞集落刺激因子 治疗化疗相关白细胞减少症的实验研究

张喜平^{1,2} 张翔³ 杨红健^{1,2} 邹德宏^{1,2} 何向明^{1,2} 俞星飞^{1,2} 李永峰^{1,2}

摘要 目的 通过实验研究评价 3 种常用口服升白细胞药物盐酸小檗胺片、芪胶升白胶囊、利可君片(单药、两药及三药)联合粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)皮下注射治疗化疗相关白细胞减少症的疗效。**方法** 将 156 只昆明系雄性小鼠分为正常对照组(简称 A 组)、模型组(简称 B 组)、G-CSF 组(简称 C 组),每组 24 只,及 G-CSF 加芪胶升白胶囊组(简称 D 组)、G-CSF 加盐酸小檗胺片组(简称 E 组)、G-CSF 加利可君片组(简称 F 组)、G-CSF 加芪胶升白胶囊加盐酸小檗胺片组(简称 G 组)、G-CSF 加芪胶升白胶囊加利可君片组(简称 H 组)、G-CSF 加利可君片加盐酸小檗胺片组(简称 I 组)及 G-CSF 加利可君片加芪胶升白胶囊加盐酸小檗胺片组(简称 J 组),每组 12 只。采用环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)腹腔注射法制备小鼠化疗相关白细胞减少症模型,以 G-CSF 组作为阳性对照,将芪胶升白胶囊、盐酸小檗胺片、利可君片 3 种药物采用单药、单药联合 G-CSF、两种或 3 种升白药物联合 G-CSF 处理模型小鼠,统计小鼠死亡率;采用全血细胞分析仪测定白细胞(WBC)计数及分类、红细胞(RBC)计数、血小板(PLT)及血红蛋白(Hb)水平,解剖小鼠并将其重要脏器称重,计算脏器指数。**结果** 各组小鼠死亡率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与 B 组比较,其余各组 WBC 均明显升高($P < 0.01$),J 组升白细胞及 PLT 的效果最佳,同时可提高 Hb 及 RBC 含量($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与 B 组比较,E、F、G、I、J 组 RBC 均明显升高($P < 0.01$);C、E、F、H、I、J 组 Hb 均明显升高($P < 0.01$)。与 B 组和 D 组比较,含有盐酸小檗胺片、利可君片的组别均可提升 G-CSF 对红系造血的刺激能力($P < 0.05$, $P < 0.01$);C、D 及 G 组可明显提高模型小鼠的脾脏指数($P < 0.01$);H 组可明显提高模型小鼠的胸腺指数($P < 0.05$)。**结论** 治疗化疗相关小鼠白细胞减少症或全血细胞减少的最佳方案为口服 3 种常用升白细胞药物联合 G-CSF,推测 G-CSF、芪胶升白胶囊对 CTX 引起的免疫抑制可能具有一定的疗效。

关键词 盐酸小檗胺片;芪胶升白胶囊;利可君片;粒细胞集落刺激因子;化疗相关白细胞减少症

Treatment of Chemotherapy Related Leukocytopenia by Oral Administration of Multiple Leucogenic Drugs Combined with G-CSF: an Experimental Study ZHANG Xi-ping^{1,2}, ZHANG Xiang³, YANG Hong-jian^{1,2}, ZOU De-hong^{1,2}, HE Xiang-ming^{1,2}, YU Xing-fei^{1,2}, and LI Yong-feng^{1,2} 1 Department of Breast Tumor Surgery, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou (310022); 2 Wenzhou Medical University, Zhejiang (325035); 3 Department of Blood Disease, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai (200025)

ABSTRACT Objective To evaluate efficacies of three commonly used oral drugs including Berbamine Hydrochloride Tablet (B), Qijiao Shengbai Capsule (Q), and Leucogen Tablet (L) (by single drug, two drugs or three drugs) combined with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for treatment of chemotherapy related leukocytopenia in mice. **Methods** Totally 156 Kunming male mice were divided into the normal control group (A, $n = 24$), the model group (B, $n = 24$), the G-CSF group (C, $n = 24$), the G-CSF + Q group (D, $n = 12$), G-CSF + B (E, $n = 12$), the G-CSF + L group (F, $n = 12$), the G-CSF + Q + B group (G, $n = 12$), the G-CSF + Q + L group (H, $n = 12$), the G-CSF + L + B group (I, $n = 12$), and the G-CSF + L + Q + B (J, $n = 12$). Mouse models of chemotherapy related leukocytopenia

基金项目:浙江省中医药科技计划项目资助(No. 2013ZB026)

作者单位:1. 浙江省肿瘤医院乳腺肿瘤外科(杭州 310022); 2. 温州医科大学(浙江 325035); 3. 上海交通大学附属瑞金医院血液科(上海 200025)

通讯作者:杨红健, Tel: 0571-88127081, E-mail: yhjzlyy@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 07. 0860

were established by intraperitoneal injection of cyclophosphamide (CTX). A G-CSF group was set up as a positive control. Mice were treated by a single oral drug, a single oral drug combined with G-CSF, and two or three drugs combined with G-CSF respectively, and the death rate calculated. Hemocytes [such as white blood cells (WBC) and its classification, red blood cells (RBC), platelet (PLT), hemoglobin (Hb)] were calculated by hematology analyzer. Mice were anatomized and important organs weighed. Organ indices were calculated. Results There was no statistical difference in the mortality rate among all groups ($P > 0.05$). Compared with Group B, WBC was elevated in all other groups ($P < 0.01$). WBC and PLT were elevated most in Group J, Hb and RBC were also increased at the same time ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with Group B, RBC increased in Group E, F, G, I, and J ($P < 0.01$); Hb obviously increased in Group C, E, F, H, I, and J ($P < 0.01$). Compared with Group B and D, the promotion of erythroid hematopoiesis by G-CSF could be elevated in any group contained drug B and L ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The spleen index of model mice could be significantly improved in Group C, D, and G ($P < 0.01$). The thymus index of model mice could be significantly improved in Group H ($P < 0.05$). Conclusions The best scheme to treat mice with chemotherapy related leukopenia or decreased three blood series was to administrate three commonly oral drugs combined with G-CSF. Authors speculated that G-CSF and Q might have a certain effect on CTX induced immune inhibition.

KEYWORDS Berbamine Hydrochloride Tablet; Qijiao Shengbai Capsule; Leucogen Tablet; granulocyte colony-stimulating factor; chemotherapy related leukocytopenia

骨髓抑制为化疗药物最常见的血液学毒性表现,主要表现为白细胞减少、贫血、血小板减少等,其中又以白细胞减少症发生率最高。粒细胞减少甚至缺乏可能导致各种病原微生物感染,严重者可能危及生命,故对白细胞减少的监测、预防和治疗十分重要。目前,针对Ⅲ~Ⅳ度白细胞减少症一般选用粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)治疗,而Ⅰ~Ⅱ度减少则采用口服升白药物治疗^[1-3],临床上常采用口服单药或多药升白细胞后再酌情序贯 G-CSF 皮下注射,治疗化疗后相关白细胞减少症。虽然临床使用的口服升白药物种类较多,但目前尚无其疗效比较的相关报道,亦未见单药或多药联合 G-CSF 治疗化疗相关白细胞减少症的研究,故在临床药物选择方面存在一定困惑。本研究通过制备化疗相关白细胞减少症小鼠模型,对芪胶升白胶囊、盐酸小檗胺片、利可君片 3 种口服升白药物单药、单药联合 G-CSF、两种或 3 种升白药物联合 G-CSF 皮下注射治疗化疗相关白细胞减少症的疗效进行比较,以期为临床使用提供一定的参考和指导。

材料与方法

1 动物 7 周龄 SPF 级昆明系雄性小鼠 156 只,由西安交通大学医学院实验动物中心提供,许可证号:SCXK(陕)2007-001,体重 18~22 g。本实验小鼠在 SPF 实验室饲养,自由摄食饮水,温度 21~25℃,相对湿度 45%~65%。饲料由西安交通大学

医学院实验动物中心提供。

2 药物、试剂及仪器 盐酸小檗胺片(28 mg/片,四川金山禅心制药有限公司,生产批号:101201);芪胶升白胶囊(0.5 g/粒,贵阳德昌祥药业有限公司,生产批号:20100648);利可君片(20 mg/片,江苏吉贝尔药业有限公司,生产批号:111118);重组人粒细胞刺激因子注射液[简称 rhG-CSF,商品名:瑞白,齐鲁制药有限公司,规格:6.0×10⁶ IU (100 μg): 0.6 mL];环磷酰胺(CTX, 0.2 g/瓶,山西普德药业有限公司,生产批号:20100906)。MB-1830 全血细胞分析仪(中国武汉卓尔医疗设备有限公司),电子天平(上海方瑞仪器有限公司)。

3 化疗相关白细胞减少症小鼠模型制备 参照文献[4,5]方法,正常喂养 3 天后,小鼠腹腔内注射 CTX 100 mg/kg,每日 1 次,连续注射 3 天,并于注射 CTX 前及首次注射 CTX 后第 2~5 天,使用肝素处理后 1 mL 无菌注射器,经小鼠内眦抽取外周血 50~100 μL,于显微镜下计数小鼠 WBC 总数。若小鼠 WBC 逐渐下降,最后稳定在一个较低水平,且与注射前比较,差异有统计学意义,则认为小鼠模型建立成功。

4 动物分组及给药 将 156 只小鼠分为正常对照组(A 组)、模型组(B 组)、G-CSF 组(C 组),每组 24 只;其余 D-J 组分别为 G-CSF 加芪胶升白胶囊组(D 组)、G-CSF 加盐酸小檗胺片组(E 组)、G-CSF 加利可君片组(F 组)、G-CSF 加芪胶升白胶囊加盐酸小檗胺片组(G 组)、G-CSF 加芪胶升白胶囊加利可君片(H 组)、

G-CSF 加利可君片加盐酸小檗胺片组(I 组)及 G-CSF 加利可君片加芪胶升白胶囊加盐酸小檗胺片组(J 组)。D-J 每组 12 只。B 组造模使用药物为 CTX 100 mg/kg; C 组治疗使用药物为 G-CSF (10 μg/kg); D 组为 G-CSF(10 μg/kg)加芪胶升白胶囊(2.0 g/kg);E 组为 G-CSF(10 μg/kg)加盐酸小檗胺片(56 mg/kg);F 组为 G-CSF(10 μg/kg)加利可君片(10 mg/kg);G 组为 G-CSF (10 μg/kg) 加芪胶升白胶囊(2.0 g/kg) 加盐酸小檗胺片(56 mg/kg);H 组为 G-CSF (10 μg/kg) 加芪胶升白胶囊(2.0 g/kg) 加利可君片(10 mg/kg);I 组为 G-CSF(10 μg/kg) 加利可君片(10 mg/kg) 加盐酸小檗胺片(56 mg/kg);J 组为 G-CSF(10 μg/kg) 加利可君片(10 mg/kg) 加芪胶升白胶囊(2.0 g/kg) 加盐酸小檗胺片(56 mg/kg)。药物剂量根据《药理实验方法学》^[6]不同种属动物间药物等效剂量直接折算算法计算,小鼠用药剂剂量相当于正常成人临床用量的 9 倍。各组按计算后的给药剂量,按分组先给药 3 天,每天 1 次,A 组以等量生理盐水腹腔注射。于第 4 天起 B-J 组给予 CTX 100 mg/(kg·d)腹腔注射,连续 3 天。CTX 注射 3 天后各组继续给药,每天 1 次。C-J 组予 G-CSF 10 μg/kg 皮下注射,D、G、H、J 组予芪胶升白胶囊 2.0 g/kg 灌胃,E、G、I、J 组予盐酸小檗胺片 56 mg/kg 灌胃,F、H、J 组予利可君片 10 mg/kg 灌胃,A、B 组予生理盐水灌胃。以上药物均每天给药 1 次,造模第 7 天起连续使用 3 天。

5 指标检测 造模第 9 天(即 CTX 注射后第 6 天)称重,每只小鼠同时进行眶后静脉丛采血,以 MB-1830 全血细胞分析仪测定 WBC 及分类、红细胞(RBC)计数、血小板(PLT)数、血红蛋白浓度(Hb)。造模第 12 天处死小鼠,解剖重要脏器心、肝、脾、肺、肾、胸腺、肾上腺、睾丸、精囊前列腺、包皮腺并称重,根据处死时的体重计算脏器指数。脏器指数 = 脏器重

(mg)/体重(g) × 10。

6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 进行数据统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较用 *LSD-t* 检验,死亡率比较采用 *Fisher* 确切概率法, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组小鼠死亡率比较(表 1) A 组系不明原因自然死亡;B、C、D 组可能是由于 CTX 造模后导致白细胞过低引起死亡;E、H 组为灌胃导致死亡。各组小鼠死亡率比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。造模成功率 > 90%。

表 1 各组小鼠死亡率比较			
组别	<i>n</i>	死亡数目(只)	死亡率(%)
A	24	2	8.33
B	24	4	16.67
C	24	5	20.83
D	12	2	16.67
E	12	3	25.00
F	12	3	25.00
G	12	0	0.00
H	12	4	33.00
I	12	0	0.00
J	12	0	0.00

2 各组小鼠血常规变化情况比较(表 2) 与 A 组比较, B 组 WBC、RBC、Hb、PLT 明显降低(*P* < 0.01);与 B 组比较, C-J 组 WBC 均明显升高(*P* < 0.01);C、D、G 组淋巴细胞(LY)百分比均明显下降(*P* < 0.01), F、H、I 组 LY 百分比明显升高(*P* < 0.05); C、D、G 组中性粒细胞(NE)百分比均明显升高, F 组 NE 百分比下降(*P* < 0.05);E、F、G、I、J 组 RBC 均明显升高(*P* < 0.01);C、E、F、H、I、J 组 Hb 均明显升高(*P* < 0.01);J 组 PLT 明显升高(*P* < 0.01)。

表 2 各组小鼠血常规水平比较 ($\bar{x} \pm s$)							
组别	<i>n</i>	WBC(10 ⁹ /L)	LY(%)	NE(%)	RBC(10 ¹² /L)	Hb(g/L)	PLT(10 ⁹ /L)
A	22	5.73 ± 1.89	71.36 ± 8.60	25.22 ± 8.35	8.27 ± 0.69	129.79 ± 31.39	495.55 ± 99.20
B	20	2.60 ± 1.53 *	71.60 ± 9.30	24.62 ± 8.57	7.55 ± 0.35 *	109.39 ± 19.10 *	413.40 ± 117.17 *
C	19	6.10 ± 2.64 △△	59.24 ± 13.19 △△	34.69 ± 11.98 △△	7.88 ± 0.69	138.81 ± 18.14 △△	402.74 ± 119.86
D	10	7.17 ± 3.43 △△	47.84 ± 9.14 △△▲	43.94 ± 8.77 △△▲	7.25 ± 0.86 ▲	96.61 ± 14.04 ▲▲	337.90 ± 62.44
E	9	7.00 ± 1.66 △△	80.20 ± 7.27 ▲▲○○	17.49 ± 6.50 ▲▲○	8.30 ± 0.63 △△○	144.94 ± 11.28 △△○○	430.33 ± 68.87 ●●
F	9	7.11 ± 1.24 △△	81.37 ± 8.43 ▲▲○○	16.02 ± 7.38 ▲▲○○	8.39 ± 0.58 △△○○	146.17 ± 14.69 △△○○	433.11 ± 89.91 ●●
G	12	5.97 ± 1.89 △△●	45.16 ± 21.83 △△▲▲	46.92 ± 15.34 △△▲▲	8.26 ± 0.73 △△○	107.79 ± 14.94 ▲▲	349.29 ± 85.37 ●●
H	8	7.41 ± 2.50 △△	81.18 ± 7.75 ▲▲○○	16.56 ± 6.96 ▲▲○	7.90 ± 0.48 ○	140.69 ± 9.92 △△○○	438.88 ± 137.03 ○●●
I	12	6.97 ± 1.41 △△	80.23 ± 11.52 ▲▲○○	17.58 ± 10.39 ▲▲○	8.21 ± 0.59 △△○	140.53 ± 16.37 △△○○	432.83 ± 137.67 ○●●
J	12	7.66 ± 1.21 △△▲	76.91 ± 8.54 ▲▲○○	21.12 ± 7.99 ▲▲○	8.31 ± 0.54 △△○	150.43 ± 10.87 △△▲▲○○	594.57 ± 101.79 △△▲▲○

注:与 A 组比较, **P* < 0.01;与 B 组比较, △*P* < 0.05, △△*P* < 0.01;与 C 组比较, ▲*P* < 0.05, ▲▲*P* < 0.01;与 D 组比较, ○*P* < 0.05, ○○*P* < 0.01;与 J 组比较, ●*P* < 0.05, ●●*P* < 0.01

与 C 组比较,J 组 WBC 明显升高($P < 0.05$); E、F、H、I、J 组 LY 百分比均明显升高($P < 0.01$),D、G 组明显下降($P < 0.05, P < 0.01$);D、G 组 NE 百分比明显升高,而 E、F、H、I、J 组均明显下降($P < 0.01$);D 组 RBC 明显下降($P < 0.05$),F 组 RBC 明显上升($P < 0.05$);D、G 组 Hb 明显下降($P < 0.01$),J 组 Hb、PLT 明显升高($P < 0.01$)。

与 D 组比较,E、F、H、I、J 组 LY(%) 及 Hb 水平升高,NE 百分比降低($P < 0.01, P < 0.05$);E、F、G、H、I、J 组 RBC 明显下降($P < 0.05$);H、I、J 组 PLT 升高($P < 0.05, P < 0.01$)。与 J 组比较,G 组 WBC 水平降低($P < 0.05$);E、F、G、H、I 组 PLT 水平亦降低($P < 0.01$)。

3 各组小鼠重要脏器指数比较(表 3) A、B 两组心、肝、脾、肺、肾脏器指数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与 B 组比较,C、D 组心肺指数下降,脾脏指数上升($P < 0.05, P < 0.01$);E 组脾脏指数下降($P < 0.05$);F 组心、肝、肺脏器指数均明显下降;G 组心脏指数明显下降,而脾脏指数明显升高;H、I 组脾脏指数下降;J 组心脏及脾脏指数下降,肝脏指数上升

(均 $P < 0.05, P < 0.01$)。

与 C 组比较,J 组肝脏指数明显上升, E、F、H、I、J 组脾脏指数明显降低,D、G 组脾脏指数升高(均 $P < 0.05, P < 0.01$)。G 组肺脏指数明显上升($P < 0.01$),F、H、I 组肺脏指数明显下降(均 $P < 0.05, P < 0.01$)。

与 D 组比较,E、F、H、I、J 组脾脏指数明显下降($P < 0.01$),F 组肺脏指数亦降低($P < 0.05$),G 组脾脏指数升高($P < 0.01$),E 组肾脏指数明显升高($P < 0.05$)。与 G 组比较,E、H、I、J 组脾脏指数下降($P < 0.01$)。与 J 组比较,D、E、F、G、H、I 组肝脏指数下降($P < 0.01$);F 组肾脏指数下降($P < 0.05$)。

4 各组小鼠内分泌腺及性腺指数比较(表 4) 与 A 组比较,B 组胸腺、肾上腺、精囊前列腺指数明显下降,睾丸指数上升($P < 0.05, P < 0.01$);与 B 组比较,J 组肾上腺指数明显升高,C、G 组肾上腺指数明显下降($P < 0.05, P < 0.01$);F、I 组睾丸指数明显下降($P < 0.05, P < 0.01$);G 组精囊前列腺指数明显下降($P < 0.01$);D、G 组包皮腺指数明显下降($P < 0.05$)。

表 3 各组小鼠重要脏器指数比较 (mg/10 g, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	心	肝	脾	肺	肾
A	22	55.55 ± 8.77	621.65 ± 51.37	53.52 ± 18.81	73.76 ± 13.50	168.83 ± 12.71
B	20	62.51 ± 16.08	660.42 ± 114.60	65.48 ± 33.95	114.44 ± 29.08	164.43 ± 38.04
C	19	55.86 ± 7.34 **	618.89 ± 66.56	110.66 ± 69.02 **	100.07 ± 28.88 *	153.83 ± 16.82
D	10	48.87 ± 7.06 **	623.10 ± 61.36 ●●	152.02 ± 31.02 **△	95.14 ± 26.96 *	149.52 ± 14.60
E	9	57.19 ± 7.40	624.86 ± 64.34 ●●	49.08 ± 14.97 △△▲○	92.19 ± 10.85 *	171.50 ± 19.17 ▲
F	9	52.54 ± 4.50 *	574.37 ± 54.15 *●●	39.89 ± 19.74 △△▲	72.08 ± 13.22 **△△▲	143.09 ± 19.42 ●
G	12	51.90 ± 8.15 *	641.94 ± 56.03 ●●	157.68 ± 47.61 **△△	127.13 ± 32.51 △△▲	150.37 ± 17.67
H	8	55.32 ± 11.61	675.15 ± 66.82 ●●	46.76 ± 17.38 △△▲○	79.62 ± 9.53 **△	157.86 ± 12.68
I	12	58.53 ± 7.54	652.93 ± 91.64 ●●	43.54 ± 16.46 △△▲○	81.62 ± 16.10 **△	165.83 ± 15.97
J	12	54.92 ± 5.99 *	741.99 ± 74.57 *△△	49.05 ± 10.23 △△▲○	95.33 ± 12.91 *	162.29 ± 15.13

注:与 B 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 C 组比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$;与 D 组比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$;与 G 组比较,○ $P < 0.01$;与 J 组比较,● $P < 0.05$,●● $P < 0.01$

表 4 各组小鼠内分泌腺及性腺指数比较 (mg/10 g, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	胸腺	肾上腺	睾丸	精囊前列腺	包皮腺
A	22	20.40 ± 6.46	4.11 ± 1.50	67.52 ± 13.66	62.03 ± 13.66	27.67 ± 6.98
B	20	9.71 ± 5.41 **	2.94 ± 1.57 *	81.11 ± 14.98 **	48.85 ± 25.60 **	28.09 ± 24.77
C	19	10.71 ± 3.86	2.20 ± 0.66 △	88.36 ± 29.03	50.00 ± 17.99	22.65 ± 10.83
D	10	12.03 ± 5.12	1.88 ± 0.81	68.91 ± 18.25	44.95 ± 14.26	15.26 ± 6.42
E	9	10.62 ± 5.44	3.09 ± 0.67	77.43 ± 13.86	58.26 ± 24.02 ●	34.16 ± 4.64
F	9	9.42 ± 1.76	3.30 ± 0.67 ▲▲	61.80 ± 19.06 ▲●	55.63 ± 19.33 ●	29.86 ± 7.40
G	12	8.03 ± 5.18 ○	1.84 ± 0.64 △△	81.11 ± 9.86	29.71 ± 9.80 ▲▲	13.85 ± 3.09
H	8	13.67 ± 4.22	3.09 ± 1.45	72.26 ± 6.13	48.75 ± 10.88 ●	24.71 ± 4.66
I	12	8.48 ± 3.68 ○	2.86 ± 0.42	67.25 ± 11.02 △△	52.92 ± 17.28 ●	30.16 ± 10.33
J	12	11.23 ± 4.82	4.20 ± 1.44 ▲▲○	73.67 ± 5.29	64.40 ± 19.11 ▲○○●	32.17 ± 12.67 ▲

注:与 A 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 B 组比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$;与 C 组比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$;与 H 组比较,○ $P < 0.05$,○○ $P < 0.01$;与 G 组比较,● $P < 0.01$

与 C 组比较, F、J 组肾上腺指数明显升高 ($P < 0.01$); G 组精囊前列腺指数明显下降 ($P < 0.01$), 但 J 组明显上升 ($P < 0.05$); J 组包皮腺指数明显升高 ($P < 0.05$)。

与 H 组比较, G、I 组胸腺指数下降 ($P < 0.05$); J 组肾上腺及精囊前列腺指数上升 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与 G 组比较, F 组睾丸指数明显降低 ($P < 0.01$); E、F、H、I、J 组精囊前列腺指数明显升高 ($P < 0.01$)。

讨 论

本研究所涉及的 3 种口服升白药物均为临床常用药物, 这些药物的主要成分及升白细胞机制各有不同。芪胶升白胶囊属中成药, 由阿胶、当归、黄芪、苦参、大枣、血人参、淫羊藿组成的纯中药复方制剂, 具有益气生血、补血益髓、温补肾阳的功效, 可增强机体免疫能力, 升高白细胞^[7]。而盐酸小檗胺片及利可君片属西药, 盐酸小檗胺片主要成分为盐酸小檗碱, 利可君片的主要成分为 2-(α -苯基- α -乙氧羰基-甲基)噻唑烷-4-羧酸, 均可以通过增强骨髓造血提升白细胞计数。以上 3 种药物均可用于治疗化疗相关的白细胞减少症, 临床研究均已证明这些药物有确切的疗效^[8-10], 本研究着重探讨 3 种口服升白药物(单药、两药或三药)联合 G-CSF 皮下注射对化疗相关白细胞减少症小鼠模型的疗效。

CTX 属烷化剂, 为临床实体肿瘤及血液系统肿瘤常用的化疗药物之一, 小鼠腹腔注射 CTX 是目前较为成熟的化疗相关白细胞减少症模型制备方法, 本实验结果表明, 腹腔注射 CTX 能够显著降低模型小鼠 WBC, 说明此模型制备成功。化疗药物一般对血三系均有影响, 但影响最大的是 WBC, 该模型证实腹腔注射 CTX 后, 小鼠的 WBC、RBC、PLT 均不同程度下降。G-CSF 主要以提高中性粒细胞为主, 因此会出现淋巴细胞比例的相对下降, 而联合口服升白药物治疗后, 淋巴细胞比例下降的情况较少出现, 提示口服升白药物可同时提高两类细胞的比例, 减轻 G-CSF 导致的两者比例失衡。本研究结果证实, G-CSF 可显著提高模型小鼠的 WBC 计数, 凡与 G-CSF 合用的组别均能显著提升 WBC, 尤其以 J 组(G-CSF 加利可君片加芪胶升白胶囊加盐酸小檗胺片组)效果最佳, 说明多种药物组合可以提高升白效果。联用利可君片能明显提高 WBC 水平, 联用利可君片加盐酸小檗胺片促进 RBC、Hb、PLT 升高的能力明显优于芪胶升白胶囊。通过对 E、G 组间比较发现, 联用芪胶升白胶囊反而降

低了 Hb 的含量, 其原因有待进一步研究。

G-CSF 提升白细胞主要以提升中性粒细胞计数为主, 故出现中性粒细胞比例升高, 淋巴细胞比例相对降低。腹腔注射 CTX 不仅可引起小鼠 WBC 降低, 而且 RBC、Hb、PLT 亦有不同程度地降低。与模型组及 D 组(G-CSF 加芪胶升白胶囊组)比较, 含有盐酸小檗胺片、利可君片的组别均可提升 G-CSF 对红系造血的刺激能力。本研究显示, 对于化疗后引起的外周血三系减少, 三药联合 G-CSF(J 组)可取得最佳疗效, 同时提高 WBC、Hb、RBC 及 PLT 水平。另外本研究显示 J 组升血小板的效果最佳。

但值得注意的是, J 组小鼠的肝脏指数是各组中最高的, 笔者推测极有可能与多重药物使用后产生的肝脏毒性作用导致的肝脏水肿、变性有关。本研究还发现与利可君片相比, 联用芪胶升白胶囊、盐酸小檗胺片后小鼠的肝脏指数明显升高。由于经费限制, 本课题组未对小鼠进行肝功能检测及肝脏病理学检查, 无法判断是否发生药物性肝损害及哪一个药物或哪一种药物组合引起的肝脏损害更大, 今后将继续进行有关方面研究, 进一步寻找原因。

本研究还针对该类药物对模型小鼠的重要脏器、内分泌腺、性腺指数的影响情况进行评价。胸腺、脾脏是小鼠免疫系统的重要组成部分, G-CSF 与芪胶升白胶囊合用或单用 G-CSF, 以及 G-CSF 加芪胶升白胶囊加盐酸小檗胺片均可显著提高模型小鼠的脾脏指数。G-CSF 加芪胶升白胶囊组胸腺指数和脾脏指数均较高, 间接说明 G-CSF 联合芪胶升白胶囊有免疫促进作用。芪胶升白胶囊加利可君片加 G-CSF 组的胸腺指数也明显大于其他两药联合 G-CSF 的组合方案。因此, 笔者推测 G-CSF、芪胶升白胶囊对 CTX 引起的免疫抑制可能具有一定的调节作用。芪胶升白胶囊加盐酸小檗胺片能增加睾丸指数, 但精囊前列腺指数下降, 原因不明。

根据实验结果, 笔者认为升白的最佳方案为三药口服联合 G-CSF 皮下注射, 该用法还可同时提高 Hb 及 PLT 含量。部分升白药物不仅可提高 WBC, 对 RBC、PLT 降低亦具有改善作用。联合用药时特别是要注意肝功能的变化, 防止药物性肝损害的发生, 有助于临床规范并且灵活运用升白药物。然而, 种属的差异可能导致对不同药物的反应能力不同, 故本研究结果仍需要进一步的临床研究验证。

参 考 文 献

- [1] Ganser A, Karthaus M. Clinical use of hematopoietic growth factors[J]. Curr Opin Oncol, 1996, 8

- (4): 265 - 269.
- [2] Sheikh H, Colaco R, Lorigan P, et al. Use of G-CSF during concurrent chemotherapy and thoracic radiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer safety data from a phase II trial[J]. Lung Cancer, 2011, 74(1): 75 - 79.
- [3] Karthaus M, Ganser A. Current status of clinical indications for hematopoietic growth factors after chemo-/radiotherapy in gynecology [J]. Zentralbl Gynakol, 1997, 119(12): 585 - 596.
- [4] 李昊,高俊鹏,鲁小青. 升白合剂对环磷酰胺小鼠粒系祖细胞的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(9): 52 - 53.
- [5] 黄圆圆,张蓓,胡丕丽. 滋元灵拮抗吉西他滨所致小鼠骨髓抑制的实验研究[J]. 中药材, 2010, 33(6): 976 - 979.
- [6] 徐叔云,卞如濂,陈修主编. 药理实验方法学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2002:202 - 203.
- [7] 杨玉芝. 芪胶升白胶囊治疗白细胞减少症的疗效观察[J]. 中国临床医生, 2013, 41(6): 31 - 32.
- [8] 吴玉萍. 芪胶升白胶囊治疗肿瘤化疗后白细胞减少症 66 例[J]. 陕西中医, 2009, 29(8): 1014 - 1015.
- [9] 涂燕玲. 利血生防治肿瘤化疗后白细胞减少症的疗效观察[J]. 中外医疗, 2010, 30(10): 104.
- [10] 林传荣,黄秀清. 升白安(小檗胺)治疗化疗性白细胞减少症的临床观察[J]. 中成药, 1994, 16(7): 29 - 30.
- (收稿:2014 - 04 - 13 修回:2014 - 10 - 27)

2015 国际中医药大会征文通知

为落实国家“一带一路”战略构想和规划,提升中医药国际影响力,推动中医药国际化进程,中国中医科学院将于 2015 年 10 月 16—17 日在北京会议中心举办“2015 国际中医药大会”。此次大会旨在为来自不同国家和地区的中医药专家提供广泛交流、沟通、成果转化的平台,共同分享中医学当前研究成果和经验,奠定进一步合作基础。大会将邀请来自美国、英国、加拿大、日本、澳大利亚等约 20 个国家及地区的世界知名大学、前沿性研究机构、国际组织的知名中医药研究和临床领域的国(境)外专家,以及国内各高校、医院、研究机构的专家学者参会并演讲。此次会议主要活动为开幕式、主旨报告、并设针灸、中药、临床、文化四个分论坛。现将征文要求如下。

征文内容 论文统一经大会官方网站在线提交。论文及摘要一律采用 Word 文档格式。论文必须数据可靠、内容详实、文责自负。正文字数不超过 5 000 字,中文或英文。并请提交 400 字以内的英文摘要。届时将由“大会学术委员会”对论文进行遴选,并编辑成大会论文集。会议论文将择优刊登在中国中医科学院主办杂志上。论文一经选入作为会议发言者,须在 2015 年 9 月 15 日前向大会提供演讲幻灯片(PPT),幻灯片原则上不超过 20 张,并制作中英文双语版本。投稿截止日期:2015 年 8 月 31 日。大会幻灯片提交截止日期:2015 年 9 月 15 日。

联系方式 论文投稿请登录大会官方网站:网址:<http://2015iccm.csp.escience.cn>;会务联系人:中国中医科学院国际合作处 蒋兆媛 张帆 张子隽,电话/传真:010 - 64016387;E-mail: gjhzc_cacms@163.com。