

## 【论著】

## 桑牛强生胶囊对 4.0Gy 照射小鼠造血功能的影响

徐洁<sup>1</sup>, 杨娟娟<sup>2</sup>, 宁尚义<sup>2</sup>, 岳林明<sup>1</sup>, 姜枫勤<sup>1</sup>

中图分类号: R818 文献标识码: A 文章编号: 1004-714X(2009)02-0132-02

**【摘要】** 目的 观察桑牛强生胶囊(SN)对 4.0Gy 照射小鼠造血功能的保护作用。方法 将小鼠随机分为正常对照组、环磷酰胺对照组、阿归对照组和药物大小剂量 5 个实验组。实验组小鼠以<sup>60</sup>Co γ 射线照射和给予环磷酰胺注射形成骨髓抑制模型,药物组给予不同剂量中药口服,正常对照组与环磷酰胺对照组给予生理盐水。实验前及实验后测体重,第 7、14 天检测血象,停药后的第 2 天,处死小鼠,观察骨髓有核细胞数。结果 SN 可使由于<sup>60</sup>Co γ 射线照射和环磷酰胺所致的 Hb、RBC、WBC、PC 减少明显提高,骨髓有核细胞数比环磷酰胺对照组明显增加,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。结论 SN 有显著刺激骨髓造血功能的作用,具有防治辐射损伤的作用。

**【关键词】** 骨髓有核细胞;外周血象;<sup>60</sup>Co γ 射线;环磷酰胺;桑叶多糖;牛磺酸;组配

The Effect of SN Qiangsheng Capsule on the Hematopoiesis of Mice. YANG Juan - juan, NING Shang - yi, XU Jie, et al. *Institute of Radiation medicine, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062 China.*

**【Abstract】 Objective** To observe the hematopoietic protective effect caused by SN Qiangsheng Capsule on the pathological mice. **Methods** The mice were randomly divided into five experimental groups: the normal control group, the control group, the Egui control group and the drug dose size group. The experimental mice were irradiated with <sup>60</sup>Co γ and given injections of cyclophosphamide to make bone marrow suppression models. Drug group was given different doses of oral medicine, meanwhile, the normal control group and control group were given saline. The weights were measured before and after the experiment. The blood was tested on the 7th and the 14th day. On the second day of stopping using drug, the mice were killed and the nuclear bone marrow cells were counted. **Results** SN Qiangsheng Capsule would make the Hb, RBC, WBC and PC caused by <sup>60</sup>Co γ radiation and cyclophosphamide reduced significantly, and the number of bone marrow cells increased more significantly than that of the control group. The differences were significant ( $P < 0.05$ ) ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** SN Qiangsheng Capsule can significantly stimulate the function of bone marrow, and have certain fundation of anti - radiation.

**【Key words】** Hematopoiesis; <sup>60</sup>Co γ radiation; Cyclophosphamide; SN Qiangsheng Capsule

临床上恶性肿瘤的治疗主要是手术,但放疗、化疗也是治疗恶性肿瘤的重要手段之一,约有 65%~75% 的肿瘤患者需要进行放射治疗<sup>[1]</sup>。接受放、化疗的病人在治疗过程中易导致白细胞减少症,进而引发骨髓抑制,从而使放化疗的疗效受到限制。因此,研制高效低毒,适合应用于临床的防治兼备的放射防护药物,已成为辐射及医学领域学者关注的热点课题。目前国际上已经发现了许多对辐射具有防治作用的化学药物和生物制剂,但某些化学药物在防治辐射损伤的同时,也对机体产生了一系列副作用并可能诱发其他病变,故应将研究转向天然物质上来。利用天然植物中的有效活性成分,增强机体抵抗力,防治或减轻辐射对人体健康的危害。本研究用本研究室提取的桑叶提取物与牛磺酸为主要原料组配制备成胶囊,研究其对病理小鼠造血功能的防护作用,观察不同剂量时药物作用的量效关系。

## 1 材料与方法

**1.1 药物来源** 桑牛强生胶囊(SN),0.3g/粒,由本研究室研制。主要成分为桑叶提取物多糖与牛磺酸阿胶粉等。应用超声波萃取提取桑叶中的多糖类物质,经纯化桑叶中的多糖含量为 1.94%,纯度 >99%;牛磺酸由上海生化试剂公司提供,纯度 >99.6%;阿胶粉由山东东阿阿胶股份有限公司提供。按比例混合均匀,分装成胶囊。

**1.2 实验动物** 昆明种健康小鼠 100 只,体重 18~22g,6~8 周龄,雌雄各半,由山东大学实验动物中心提供。动物合格证号:鲁动质字 20021023,全价颗粒营养饲料由山东大学实验动物中

心提供。实验环境温度:20~24℃;相对湿度:40%~65%。

**1.3 照射条件** 用<sup>60</sup>Co γ 射线一次性全身均匀照射,剂量率:0.33Gy/min,照射野 20cm×20cm,照射剂量:4.0Gy,在山东省农科院辐照中心进行。

**1.4 主要试剂及仪器** 阿归养血糖浆,湖北清大药业科技有限公司生产批准文号:Z42021642。四乙丙烷,TLUKA 公司生产。黄嘌呤氧化酶,上海试剂厂生产。环磷酰胺,上海华联制药有限公司生产,批号:030204。SGH-I 型生物化学发光测量仪,上海市计量局实验厂生产。DXJ-Z 型电子血细胞计数器,山东三联电子公司生产。血球计数仪,美国 Backman 公司。722 型光栅分光光度计,上海第三仪器厂生产。JY1001 型电子天平,上海精密仪器科学有限公司生产。

**1.5 实验方法** 化学药物与辐射实验组各 50 只小鼠,随机分为 5 组,每组 10 只,分别为桑牛强生胶囊(SN)大、小剂量组(1.6g/kg、0.4g/kg)、阿归养血糖浆组(5g/kg)、正常对照组、模型对照组。化学药物组除正常对照组外,其余各组动物均腹腔注射环磷酰胺 70mg/kg,每日一次连续 5d 后,SN 实验组分别给予大、小剂量灌胃和阿归养血糖浆灌胃,(正常对照组、模型对照组给予等容量蒸馏水)14d,于第 15 日测体重后摘取眼球取血测白细胞(WBC),血红蛋白(HB),红细胞(RBC),血小板(PC)。同时处死小鼠,取小鼠右侧完整股骨,3%醋酸反复冲打骨髓内细胞,过滤后,在血球计数板上计数每根股骨中有核细胞数。辐射实验组将各组小白鼠(正常对照组除外)用<sup>60</sup>Co γ 射线 4 Gy 一次性全身照射,照射后第 2 天,SN 实验组分别大小剂量灌胃和阿归养血糖浆灌胃,(正常对照组、模型对照组灌胃生理盐水 0.4ml/g)连续 14d;于末次给药 24h 后测体重,其他同化学药物组。

**1.6 统计学处理** 用 excel 软件进行统计学处理。所有数据以  $\bar{x} \pm SD$  表示,实验各组与模型对照组间数值比较采用  $t$  检验。

基金项目:山东省自然科学基金重点项目(Z2006C12)

作者单位:1 山东省医学科学院,山东 济南 250062;2 山东省医学科学院放射医学研究所

作者简介:徐洁(1971-),女,山东济南人,助理研究员,研究方向:放射卫生。

## 2 结果

2.1 SN 对病理小鼠体重的影响 小鼠体重变化情况见表 1。模型对照组在实验后,体重较正常对照组明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。阿归对照与 SN 小剂量组与正常对照组

比较有统计学差异( $P < 0.05$ )。其余各组均与正常对照组比较无统计学意义( $P > 0.05$ )。SN 大剂量组与模型对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),表明 SN 对辐射小鼠的体重有一定的保护作用。

表 1 SN 对病理小鼠体重的影响

组别	剂量 (g/kg/d)	动物数 (只)	环磷酰胺		$^{60}\text{Co}$ $\gamma$ 射线	
			实验前(g)	实验后(g)	实验前(g)	实验后(g)
正常对照	—	10	20.43 $\pm$ 0.42	23.20 $\pm$ 1.34	20.32 $\pm$ 0.41	23.40 $\pm$ 1.54
环磷酰胺	—	10	20.47 $\pm$ 0.54	20.31 $\pm$ 1.67 <sup>2)</sup>	20.37 $\pm$ 0.53	20.21 $\pm$ 1.57 <sup>2)</sup>
阿归对照	5	10	20.51 $\pm$ 0.61	21.68 $\pm$ 1.22 <sup>1)</sup>	20.57 $\pm$ 0.67	21.56 $\pm$ 1.30 <sup>1)</sup>
桑牛大剂量	1.6	10	20.59 $\pm$ 0.69	22.75 $\pm$ 1.45 <sup>3)</sup>	20.40 $\pm$ 0.50	22.83 $\pm$ 1.33 <sup>3)</sup>
桑牛小剂量	0.4	10	20.54 $\pm$ 0.40	21.80 $\pm$ 0.76 <sup>1)</sup>	20.57 $\pm$ 0.43	21.90 $\pm$ 0.86 <sup>1)</sup>

注:与正常对照组比较:1) $P < 0.01$ ;与环磷酰胺对照组比较:2) $P < 0.05$ ;3) $P < 0.01$ 。

2.2 SN 对 $^{60}\text{Co}$   $\gamma$  射线和环磷酰胺致病理小鼠外周血象的影响 (表 2~表 3) 与环磷酰胺对照组比较 SN 大小剂量组能够提升小鼠外周血 WBC 数,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ );可减缓 RBC 的下降,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ,  $P <$

0.05)。环磷酰胺对照组的血红蛋白 HB、PC 数 14d 下降非常明显,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。SN 大小剂量组与阿归对照组对 HB、PC 保护作用较显著,与环磷酰胺对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。

表 2 SN 对环磷酰胺致病理小鼠外周血象的影响

组别	剂量 (g/kg/d)	动物数 (只)	HB	RBC 分率	PC	WBC
			(g/L)	( $\times 10^{12}/\text{L}$ )	( $\times 10^{11}/\text{L}$ )	( $\times 10^9/\text{L}$ )
正常对照	—	10	124 $\pm$ 9.97	4.34 $\pm$ 0.58	1.68 $\pm$ 0.48	4.02 $\pm$ 0.64
环磷酰胺	—	10	115 $\pm$ 8.5 <sup>1)</sup>	2.30 $\pm$ 0.27 <sup>1)</sup>	1.36 $\pm$ 0.38 <sup>1)</sup>	3.37 $\pm$ 0.47 <sup>1)</sup>
阿归对照组	5	10	122.8 $\pm$ 9.74 <sup>2)</sup>	3.62 $\pm$ 0.54 <sup>2)</sup>	1.59 $\pm$ 0.45 <sup>2)</sup>	3.88 $\pm$ 0.56 <sup>2)</sup>
桑牛大剂量	1.6	10	122.5 $\pm$ 9.68 <sup>2)</sup>	3.63 $\pm$ 0.71 <sup>2)</sup>	1.63 $\pm$ 0.47 <sup>2)</sup>	3.86 $\pm$ 0.54 <sup>2)</sup>
桑牛小剂量	0.4	10	119.5 $\pm$ 8.67 <sup>3)</sup>	3.07 $\pm$ 0.75 <sup>3)</sup>	1.45 $\pm$ 0.41 <sup>3)</sup>	3.55 $\pm$ 0.52 <sup>3)</sup>

注:与正常对照组比较 1) $P < 0.01$ ;与环磷酰胺对照组比较:2) $P < 0.01$ ;3) $P < 0.05$ 。

表 3 SN 对 4.0Gy 照射小鼠外周血象的影响

组别	剂量 (g/kg/d)	动物数 (只)	HB	RBC 分率	PC	WBC
			(g/L)	( $\times 10^{12}/\text{L}$ )	( $\times 10^{11}/\text{L}$ )	( $\times 10^9/\text{L}$ )
正常对照	—	10	123 $\pm$ 9.96	4.32 $\pm$ 0.56	1.67 $\pm$ 0.47	4.03 $\pm$ 0.65
环磷酰胺	—	10	116 $\pm$ 8.6	2.31 $\pm$ 0.28	1.35 $\pm$ 0.37	3.37 $\pm$ 0.46
阿归对照	5	10	121.5 $\pm$ 9.70 <sup>1)</sup>	3.61 $\pm$ 0.53 <sup>1)</sup>	1.57 $\pm$ 0.67 <sup>1)</sup>	3.86 $\pm$ 0.54 <sup>1)</sup>
桑牛大剂量	1.6	10	121.9 $\pm$ 9.66 <sup>1)</sup>	3.62 $\pm$ 0.70 <sup>1)</sup>	1.61 $\pm$ 0.45 <sup>1)</sup>	3.87 $\pm$ 0.55 <sup>1)</sup>
桑牛小剂量	0.4	10	118.9 $\pm$ 8.64 <sup>2)</sup>	3.06 $\pm$ 0.74 <sup>2)</sup>	1.46 $\pm$ 0.43 <sup>2)</sup>	3.56 $\pm$ 0.53 <sup>2)</sup>

注:与环磷酰胺对照组比较 1) $P < 0.01$ ;与正常对照组比较 2) $P < 0.05$ 。

2.3 SN 对 $^{60}\text{Co}$   $\gamma$  射线和环磷酰胺致病理小鼠骨髓有核细胞数的影响(表 4) 小鼠受辐照后第 14 天,环磷酰胺对照组与正常对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。SN 两个剂量组与正常对照组比较 7d 骨髓有核细胞数,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),14d 时回升明显,虽低于正常对照组,但差异不大;与环磷酰胺对照组比较 7d 骨髓有核细胞数明显要高( $P < 0.05$ ),后逐渐升高,14d 时差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

表 4 SN 对病理小鼠骨髓有核细胞数的影响

组别	剂量 (g/kg/d)	环磷酰胺		$^{60}\text{Co}$ $\gamma$ 射线	
		7d	14d	7d	14d
正常对照	—	7.63 $\pm$ 1.17	7.73 $\pm$ 1.23	7.59 $\pm$ 1.39	7.64 $\pm$ 1.15
环磷酰胺	—	3.97 $\pm$ 1.24	5.76 $\pm$ 0.98 <sup>1)</sup>	3.88 $\pm$ 1.17	5.79 $\pm$ 0.93 <sup>1)</sup>
阿归对照	5	5.50 $\pm$ 1.60 <sup>2)</sup>	7.02 $\pm$ 0.83 <sup>1)</sup>	5.39 $\pm$ 1.27 <sup>2)</sup>	7.14 $\pm$ 0.87 <sup>1)</sup>
桑牛大剂量	1.6	5.68 $\pm$ 1.07 <sup>2)</sup>	7.38 $\pm$ 0.82 <sup>4)</sup>	5.56 $\pm$ 1.36 <sup>3)</sup>	7.38 $\pm$ 0.93 <sup>4)</sup>
桑牛小剂量	0.4	5.44 $\pm$ 1.13 <sup>3)</sup>	7.07 $\pm$ 0.91 <sup>4)</sup>	5.59 $\pm$ 1.12 <sup>3)</sup>	7.10 $\pm$ 0.86 <sup>4)</sup>

注:与正常对照组比较 1) $P < 0.01$ ;2) $P < 0.05$ ,与环磷酰胺对照组比较,3) $P < 0.05$ ;4) $P < 0.01$ 。

## 3 讨论

放化疗在肿瘤治疗中对机体正常组织特别是造血系统的

损伤是不可忽视的。白细胞减少症中医辨证属“虚癆、血虚症”范围。造血系统作为辐射的敏感器官,受照后会产生一系列病理变化,因此造血功能的恢复是预后的关键。所以研究对放化疗有减毒作用以及提升红白细胞提高免疫力的中药复方是提高恶性肿瘤治疗效果的重要途径之一。

本研究是选用桑叶提取物与牛磺酸阿胶为主要原料组方。《神农本草经》中,记载了桑叶的药用价值。文献[2]中也记载:桑叶之功,更佳于桑皮,最善补骨中之髓、添肾中之精,止身中之汗,填脑明目,活血生津,种子安胎,调和血脉…。据现代研究,桑叶含有较多的叶酸,每克桑叶含有叶酸 105 $\mu\text{g}$ ,这是一种医药原料,参与核酸的合成,有抗各种贫血和促进生长的作用。桑叶中还含有丰富的多糖。多糖是药用植物中的主要活性成分之一,具有抗辐射、抗感染、抗肿瘤、抗病毒、增强免疫等多方面的生理功能[3]。有关桑叶的安全性,国家卫生部 1991 年第 45 号文公布批准桑叶既是食品又是药品[4]。牛磺酸(Tau),化学名为 2-氨基乙磺酸,是人及动物体内的一种含量丰富的含硫氨基酸。随着对 Tau 研究的不断深入,人们发现其对维持血液免疫系统功能有着非常重要的作用。血液中性粒细胞、淋巴细胞及单核细胞富含 Tau,其含量占全部游离氨基酸的 50%~70%,它与人体免疫功能密切相关[5,6]。阿胶是一种具有两千多年历史的传统中药,大量的临床和动物实验都表明,

## 【论著】

## 铅挡块与多叶准直器在固定野三维适形放射治疗中应用的研究

曾自力, 刘 兵, 王勇兵, 林 锋, 何建明

中图分类号: R815 文献标识码: A 文章编号: 1004-714X(2009)02-0134-03

【摘要】目的 在多固定野三维适形放射治疗中, 为科学、准确、有效地使用铅挡块与多叶准直器提供重要依据; 以便较好地处理好肿瘤组织和周围正常组织间的剂量关系, 使肿瘤得到最大限度的局部控制而周围正常组织和器官的放射性损伤最小, 提高疗效。方法 分析比较多固定野三维适形放射治疗中铅挡块与 MLC 的适形度、漏射剂量率、不规则靶区边缘 1cm 处剂量率、物理半影、质量保证和质量控制、CT 扫描方向肿瘤计划靶区大小不是 MLC 叶片整数倍、每次治疗时间等。结果 在多固定野三维适形放射治疗中, 铅挡块与多叶准直器各有优缺点。结论 该研究成果可用于指导多固定野三维适形放射治疗中, 铅挡块与多叶准直器的选择使用。

【关键词】多固定野三维适形放射治疗; 铅挡块; 多叶准直器

Research of the Application of Plumbum Block and Multileaf Collimator in Mult Fix Fild Shapping 3 - Dimensional Conformal Radiation Therapy, ZENG Zi - li, Liu Bing, Wang Yong - Bing, Lin Feng, He Jian - Ming. *Liutie Center People's Hospital, Liuzhou 545007, China.*

【Abstract】Objective To provide important basis for the scientific, accurate and effective of use Plumbum block and multileaf collimator in mult fixed fild shapping 3 - dimensional conformal radiation therapy; to better handle dose relations of tumor tissues and around normal tissues, so as achieve maximum therapeutic effect and radiation damaged to the minimize the surrounding normal tissues and organs. Methods To analyze and compare the fitness of measurement radiation leakage dose rate, marginal dose rate of 1cm of irregular borders, physical penumbra, quality assurance and quality control. The size of tumor planning targetvolume on CT scanning direction which is different from integer times of leaf of MLC of Plumbum block and multileaf collimator and each theraputic time in mult fixed fild shapping three dimensional conformal radiation therapy. Results Plumbum block and multileaf collimator both have different advantages and disadranantages in mult fix fild shapping three dimensional conformal radiation therapy. Conclusion The results of theis study may be used to guide the application of Plumbum block and multileaf collimator in mult fix fild shapping three dimensional conformal radiation therapy.

【Key words】Mult Fix Fild Shapping 3 - Dimensional Conformal Radiation Therapy; Plumbum Block; Multileaf Collimator

放射肿瘤学问世以来, 临床放射肿瘤学家、放射物理学家、

作者单位: 柳州市柳铁中心医院, 广西 柳州 545007

作者简介: 曾自力(1965~), 男, 四川广安人, 副主任技师, 从事放射物理、肿瘤放疗工作。

阿胶具有补血、提高免疫力、舒缓血压等功效<sup>[7]</sup>。

本研究中小鼠体重的变化结果显示小鼠放疗后体重明显下降, 这可能与化学药物与射线导致的消化道反应及摄食量减少有关。实验药物治疗后, 体重明显增加, 可能是由于桑叶提取物与 Tau 能治疗肠胃管道障碍、食欲不振、营养不良作用有关。试验中小鼠数日内造血功能损伤较大, 外周血白细胞、红细胞、血红蛋白与血小板及骨髓有核细胞数明显减少, 在第 9 天时开始恢复, 到第 14 天时各项指标恢复至接近实验前水平。试验小鼠外周血血象与骨髓有核细胞数的快速恢复, 可能与桑叶含有较多的叶酸和最善补骨中之髓功效有关。叶酸是一种医药原料, 参与核酸的合成, 有抗各种贫血和促进生长的作用与具有较高的营养价值和多种药理作用具有补血、提高免疫力的 Tau 和阿胶等组配, 从而促进了造血功能的恢复。关于该制剂改善造血功能的机制, 中医理论认为放疗作为一种热毒之邪, 伤阴耗气, 使患者在得到治疗的同时, 也出现了气阴两虚之症, 因此益气养血, 温补肾阴肾阳是减轻放疗毒副作用的基本治法<sup>[8]</sup>, 本研究鉴于诸多学者的研究结果, 根据不同种类多糖抗辐射作用的共性, 提取桑叶提取物(TPM)与 Tau 及阿胶等组配做了对小鼠辐射损伤的防护作用试验, 实验结果表明该制剂能拮抗<sup>60</sup>Co 射线照射和环磷酰胺对骨髓的抑制作用, 明显改善外周血象, 刺激机体的造血能力。其免疫功能与浓度有关, 并有协同增效效果。

本研究提取桑叶中有效活性成分与 Tau 等组配制成用于

放射生物学家的共同努力目标一直是: 最大限度地提高肿瘤控制率, 降低正常组织的放射损伤。由于肿瘤的生长方式和生长部位的特点, 放射治疗照射野应该包括全部肿瘤组织和区域淋巴引流区以及一定范围的外周边缘。要达到照射野与靶区形

因肿瘤临床放、化疗及其他原因造成的对造血系统及机体损伤的防治制剂, 是一种高效无毒非常有前途的防治辐射损伤的药物。对于其作用机制, 本课题组正进行深入的研究。

## 参考文献:

- [1] 郁志龙, 吴文魁, 张保祯, 等. 胸部肿瘤放疗致放射损伤的防治[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2003, 23(5): 350.
- [2] 清·陈士铎著. 本草新编[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1996: 77.
- [3] 沈业寿, 郑媛, 李庚, 等. 亮菌多糖抗小鼠辐射损伤作用的研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2007, 27(4): 340.
- [4] 刘淑英, 曹雯, 魏智清. 牛磺酸对小鼠的抗缺氧作用和红细胞保护作用初探[J]. 宁夏大学学报(自然科学版), 2007, 28(3): 253.
- [5] 俞鸣, 田庆伟. 牛磺酸保健作用的研究进展[J]. 中国食品添加剂, 1999, 4(1): 4.
- [6] 潘喜华, 仲伟鉴, 肖萍, 等. 牛磺酸对<sup>60</sup>Co 射线损伤作用的影响[J]. 环境与职业医学, 2006, 23(4): 321.
- [7] 郑筱祥. 东阿阿胶的升白作用及机制研究[J]. 中国现代应用药学杂志, 2005, 22(2): 102.
- [8] 黄振翹, 黄稻, 李艳红, 等. 补肾泻肝方药对再生障碍性贫血患者骨髓造血祖细胞的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2001, 35(3): 26.

(收稿日期: 2009-02-20)