

芪胶升白胶囊联合环磷酰胺对 S_{180} 荷瘤小鼠增效减毒作用研究

代春美^{1,2}, 陈 香¹, 胡相卡¹, 叶祖光^{1,2*}, 刘 莉³, 张仕林³

¹ 辽宁医学院, 锦州 121001; ² 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; ³ 贵州德昌祥药业有限公司, 贵阳 550002

摘要: 本文探讨芪胶升白胶囊(QSC)与环磷酰胺(CTX)联合应用对 S_{180} 荷瘤小鼠的增效减毒作用。造荷 S_{180} 肿瘤小鼠模型, 60 只荷瘤小鼠随机分为 5 组: 模型组, CTX (30 mg/kg) 组, CTX + QSC 低、中、高剂量(0.5、1.0、2.0 g/kg) 组。每日测量小鼠体重和肿瘤体积, 分别连续给药 15 d 后, 测小鼠血细胞计数, 脏器指数和抑瘤率, HE 染色法观察肿瘤组织形态, Annexin V/PI 双染流式术测定肿瘤组织细胞的凋亡率。实验结果显示与 CTX 组比较, 联合用药各剂量组的小鼠肿瘤体积均较小, 抑瘤率以及肿瘤细胞凋亡率均有提高, 胸腺、脾脏指数也较高, 联合用药高剂量组白细胞计数增高统计学意义显著 ($P < 0.01$), 镜下观察肿瘤组织坏死明显, 表明 QSC 与 CTX 联合使用对 S_{180} 荷瘤小鼠有一定的增效减毒作用。

关键词: 芪胶升白胶囊; CTX; S_{180} ; 增效; 减毒

中图分类号: R285

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2016.7.008

Synergistic Effect of Qijiaoshengbai Capsule Combined with Cyclophosphamide on S_{180} Tumor-burdened Mice

DAI Chun-mei^{1,2}, CHEN Xiang¹, HU Xiang-ka¹, YE Zu-guang^{1,2*}, LIU Li³, ZHANG Shi-lin³

¹Liaoning Medical University, Jinzhou 121001, China; ²Institute of Chinese Material Medica China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; ³Guizhou Dechangxiang Pharmaceutical Co., Guiyang 550002, China

Abstract: This study was aimed to explore synergistic and attenuation effect of Qijiaoshengbai capsule(QSC) in combination with cyclophosphamide(CTX) on S_{180} tumor-burdened mice. S_{180} tumor cells was inoculated subcutaneously into the right armpit of mice to induce S_{180} tumor bearing mice model, then the models were randomly divided into five groups, consisting of model group, CTX (30 mg/kg) group, CTX and QSC low, medium and high-dose (0.5, 1.0, 2.0 g/kg) groups, with twelve mice in each groups. Tumor volume and body weight were measured respectively for 15 consecutive drug administration days. The blood cell count, visceral index and tumor inhibition ratio were calculated after 15 drug administration days. HE staining was carried out to observe the changes of tumor tissue morphology, and the apoptosis of tumor cells was detected by Annexin V/PI flow cytometer method. The results showed that compared with CTX group, the tumor volume in each doses of QSC in combination with CTX groups were decreased significantly, both tumor inhibition rate and apoptosis were increased in combination groups, and the thymus index and spleen index were also increased. The high dose of QSC in combination with CTX group increased WBC count significantly ($P < 0.01$) and its tumor tissue necrosis obviously examined under a microscope. Based these result, it was concluded that QSC in combination with CTX had synergistic effect on S_{180} tumor-burdened mice.

Key words: Qijiaoshengbai capusle; cyclophosphamide; S_{180} ; synergistic and attenuation effect

芪胶升白胶囊系由贵阳德昌祥药业有限公司独家生产的贵州苗药, 由大枣、阿胶、血人參、淫羊藿、苦参、黄芪、当归组成。本品不仅能补气、补血、提高人体免疫功能, 还能促进体内白细胞增生, 达到标本同治之功效^[1-3]。在肿瘤治疗领域, 中医中药发挥的

作用越来越大, 中西医结合可提高肿瘤治疗的疗效并减少手术的并发症和后遗症, 还可提高人体免疫功能, 减少肿瘤的复发转移, 提高患者的生活质量及生存时间; 同时, 中医药结合放、化疗可减轻放、化疗毒副作用及远期后遗症, 并有增加疗效的作用^[4]。十二五重大新药创制项目-苗药芪胶升白胶囊技术改造及再评价研究正是基于此背景下开展的。芪胶升白胶囊临床疗效确切, 为进一步探讨其新的临床

收稿日期: 2016-02-15 接受日期: 2016-04-06

基金项目: 国家重大新药创制专项(2014ZX09301308-007)

* 通讯作者 E-mail: springdaidai@163.com

适应症,本研究通过以 S_{180} 荷瘤小鼠为模型, QSC 与 CTX 联合应用,考察 QSC 对肿瘤治疗的增效和减毒作用,为该药协同抗肿瘤功效的进一步研究和开发利用提供科学依据。

1 材料与仪器

1.1 实验药物与试剂

芪胶升白胶囊由贵阳德昌祥药业有限公司提供(批号:20111245);注射用环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX, 江苏省恒瑞医药股份有限公司,批号:10051921)。Annexin V/PI (L/N507051) 为南京诺唯赞生物科技有限公司产品。

1.2 实验动物

健康 ICR 雌鼠,鼠龄 4~6 周,体重 20~22 g, SPF 级,辽宁长生生物技术有限公司,许可证号:SCXK(辽)2010-0001。试验细胞 S_{180} 瘤细胞株由中国医科大学药理实验室馈赠。

1.3 主要仪器

FA114 精密电子天平,上海海康电子仪器厂;IX71S8F-3FLD2C 型相差显微镜,日本 Olympus 公司;Eppendorf5418R 离心机,德国 Eppendorf 公司;COULTERAc. Tdiff/Ac. Tdi 脱型全血细胞分析仪,FC500 型流式细胞仪,美国贝克曼-库尔特公司;Life 荧光倒置显微镜,EVOSFLAUTO。

2 实验方法

2.1 动物造模与分组给药

将 S_{180} 瘤株复苏,小鼠常规消毒,种于小鼠腹腔,每鼠 0.2 mL,接种后小鼠自由进食,7~10 d 后可见小鼠腹部隆起,腹水形成。抽取小鼠腹水呈乳白色,以生理盐水进行 1:10 稀释后,台盼蓝细胞计数 >90%,调整细胞浓度至 1.0×10^7 cells/L,每鼠 0.25 mL 于右侧腋窝皮下接种。接种 24 h 后,观察小鼠生长状态良好,用拉丁数表法随机分为五组,每组 12 只。①模型组;②CTX 组:30 mg/kg, id;③CTX + QSC 低剂量组:CTX 30 mg/kg, id, QSC 为 0.5 g/kg, 0.4 mL/次, ig;④CTX + QSC 中剂量组:CTX 30 mg/kg, id, QSC 为 1.0 g/kg, 0.4 mL/次, ig;⑤CTX + QSC 高剂量组:CTX 30 mg/kg, id, QSC 为 2.0 g/kg, 0.4 mL/次, ig;各组每日给药一次,连续给药 15 d。模型组给予生理盐水腹注和灌胃。

2.2 QSC 联合 CTX 对荷 S_{180} 肿瘤小鼠的增效作用研究

2.2.1 小鼠体重和肿瘤体积

记录每只小鼠出现肿瘤的时间,在明显出现肿瘤的第一天以游标卡尺测量皮下瘤块最大直径与最小直径,并每日测量肿瘤体积大小,肿瘤体积(V)计算公式为: $V = 1/2 \text{ 肿瘤长径}(a) \times \text{肿瘤短径}(b)^2$;以测量第一天肿瘤体积大小记为 V_0 ,每次测量的实际体积记为 V_t ,计算相对肿瘤体积(RTV) = V_t/V_0 。分别在接种后的每天称量各组小鼠的体重,观察小鼠的死亡情况、精神状态及皮毛色泽。每日记录小鼠肿瘤体积及体重变化情况。

2.2.2 瘤重和抑瘤率

末次给药 24 h 后,解剖取出皮下肉瘤组织,用滤纸吸干残血后称重记录瘤重。按照公式计算各组的抑瘤率。计算公式为:抑瘤率(%) = (模型组瘤重 - 给药组瘤重)/模型组瘤重 %。

2.2.3 肿瘤细胞凋亡率

Annexin-V/PI 染色法:将各组取出的瘤组织分别用生理盐水洗去表面血渍,用解剖剪剪碎于 5 mL 小烧杯中,加入 PBS 缓冲液,后于 200 目筛网过滤于 10 mL 离心管中,以 1200 rpm 离心 5 min,弃上清液后重复于 200 目筛网过滤离心,弃上清液加入 PBS 混匀,计数细胞并调至 $1.0 \times 10^5 \sim 10^6$ 个/mL。细胞加入预冷的 500 μ L Binding Buffer 和 FITC 标记的 Annexin-V (20 μ g/mL) 5 μ L,再加入 PI (50 μ g/mL) 5 μ L,混匀,室温、避光、反应 10~15 min 后,于 1 h 内用鞘液进行流式细胞术定量检测^[5]。

2.2.4 肿瘤组织病理形态

末次给药 24 h 后,解剖取出皮下肉瘤组织,以生理盐水清洗干净表面血渍,用 10% 中性甲醛固定,常规脱水,石蜡包埋,制作切片。切片进行 HE 染色,在光镜下观察肉瘤组织病理形态变化。

2.3 QSC 联合 CTX 对荷 S_{180} 肿瘤小鼠的减毒作用研究

2.3.1 外周血象的检测

末次给药后 24 h,取血进行外周血白细胞、红细胞、血红蛋白和血小板计数。摘眼球取血后,EDTA 抗凝,用全血细胞分析仪检测外周血白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白(HGB)和血小板(PLT)数量。

2.3.2 胸腺指数和脾脏指数检测

末次给药 24 h 后,解剖取出胸腺和脾脏,用滤纸吸干残血后称重记录。按照公式计算各组的胸腺指数和脾脏指数。计算公式为:脾指数(mg/g) = 脾

重(mg)/体重(g) × 100% ;胸腺指数(mg/g) = 胸腺重(mg)/体重(g) × 100% 。

2.4 统计方法

实验数据以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示。采用 SPSS 17.0 统计软件进行单因素方差(ANOVA)分析,两两比较采用 *t* 检验,*P* < 0.05 为差异显著,*P* < 0.01 为差异极显著。

3 实验结果

3.1 QSC 联合 CTX 对荷 S₁₈₀ 肿瘤小鼠的增效作用结果

3.1.1 体重变化

由表 1 结果显示,各组小鼠体重变化明显:模型

表 1 QSC 对各组 S₁₈₀ 移植瘤小鼠体质量的影响 (*n* = 12, $\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of QSC on the body weight of S₁₈₀ tumor bearing mice (*n* = 12, $\bar{x} \pm s$)

组别 Group	剂量 Dose (g/kg)	体质量 Weight(g)			
		0 d	5 d	10 d	15 d
模型 Model	-	21.05 ± 1.44	22.62 ± 2.42	24.94 ± 1.55 ^{△△}	24.22 ± 4.06 ^{△△}
CTX	0.03	20.05 ± 1.35	22.35 ± 1.74	21.18 ± 1.58 ^{**}	19.50 ± 1.35 ^{**}
CTX + 低剂量 CTX + QSC-L	0.5	20.34 ± 1.45	21.11 ± 2.28 ^{**}	21.60 ± 1.12 ^{**}	22.66 ± 0.58 [△]
CTX + 中剂量 CTX + QSC-M	1.0	20.33 ± 0.98	21.24 ± 1.32 ^{**}	20.76 ± 1.21 ^{**}	22.30 ± 0.96
CTX + 高剂量 CTX + QSC-H	2.0	20.03 ± 1.60	21.65 ± 2.22 ^{**}	21.28 ± 1.89 ^{**}	22.85 ± 1.07 [△]

注:与模型组比较,**P* < 0.05,***P* < 0.01;与 CTX 组比较,[△]*P* < 0.05,^{△△}*P* < 0.01。

Note:Compared with Model,**P* < 0.05,***P* < 0.01;Compared with CTX,[△]*P* < 0.05,^{△△}*P* < 0.01.

3.1.2 肿瘤体积变化

由表 2 结果显示,至试验时间结束,模型组 RTV 明显高于 CTX 组及联合用药各剂量组,各组差异明显,联合用药各组具有显著性差异 (*P* < 0.01)。CTX 组也高于联合用药各剂量组,联合用药各剂量

组体重较各用药组高,CTX 组体重最低,联合用药各组体重高于 CTX 组低于模型组。可见随着时间的增加和小鼠肿瘤体积的增大,各组体重变化差异明显。与模型组比较,CTX 组差异有统计学意义 (*P* < 0.01),联合用药各组差异不明显,分析可能与模型组肿瘤体积较大而致小鼠体重增加有关。与 CTX 组比较,模型组 (*P* < 0.01)、CTX + QSC 低剂量组 (*P* < 0.05)、CTX + QSC 高剂量组 (*P* < 0.05) 差异有统计学意义。说明化疗药 CTX 对小鼠体重影响很大,而与 QSC 各剂量组联合使用可以增加小鼠体重,使小鼠保持更好的生活状态。

组中以联合用药中剂量组 RTV 最小,与 CTX 组相比较,联合用药各剂量组差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。可见,QSC 与 CTX 联合运用,可显著减小 S₁₈₀ 荷瘤小鼠的实体瘤体积。

表 2 QSC 对各组 S₁₈₀ 移植瘤小鼠相对肿瘤体积的影响 (*n* = 12, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of QSC on the relative tumor volume of S₁₈₀ tumor bearing mice (*n* = 12, $\bar{x} \pm s$)

组别 Group	剂量 Dose (g/kg)	相对肿瘤体积 Relative Tumor Volume(mm ³)					
		0 d	2 d	4 d	6 d	8 d	10 d
模型 Model	-	-	0.17 ± 0.07	0.44 ± 0.16	0.96 ± 0.33	1.02 ± 0.23	0.56 ± 0.12
CTX	0.03	-	0.20 ± 0.14	0.38 ± 0.18	0.63 ± 0.20 [*]	0.91 ± 0.23	0.48 ± 0.15
CTX + 低剂量 CTX + QSC-L	0.5	-	0.12 ± 0.06	0.23 ± 0.14 [△]	0.28 ± 0.17 ^{**△}	0.58 ± 0.18 ^{**△△}	0.30 ± 0.11 ^{**△}
CTX + 中剂量 CTX + QSC-M	1.0	-	0.14 ± 0.03	0.22 ± 0.10 [△]	0.31 ± 0.14 ^{**△}	0.51 ± 0.14 ^{**△△}	0.27 ± 0.98 ^{**△}
CTX + 高剂量 CTX + QSC-H	2.0	-	0.17 ± 0.14	0.25 ± 0.18	0.28 ± 0.16 ^{**△}	0.60 ± 0.28 ^{**△△}	0.29 ± 0.12 ^{**△}

注:与模型组比较,**P* < 0.05,***P* < 0.01;与 CTX 组比较,[△]*P* < 0.05,^{△△}*P* < 0.01。

Note:Compared with Model,**P* < 0.05,***P* < 0.01;Compared with CTX,[△]*P* < 0.05,^{△△}*P* < 0.01.

3.1.3 瘤重和抑瘤率

由表 3 结果显示,模型组和 CTX 组瘤重明显高于联合用药各剂量组,其中以模型组瘤重最高,CTX + QSC 中剂量组瘤重最低。各组瘤重差异明显,联

合用药低、中、高剂量组与模型组相比差异有统计学意义 (*P* < 0.01),CTX 组差异也有统计学意义 (*P* < 0.05);联合用药中剂量组瘤重与 CTX 组比较差异有统计学意义 (*P* < 0.01),联合用药低剂量组瘤重

与 CTX 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。抑瘤率则显示联合用药各剂量组均大于 CTX 组。且以联合用药中剂量组 60.71% 最高。可见, QSC 与

CTX 联合使用可明显减小 S_{180} 实体瘤的瘤重, 也明显提升了抑瘤率, 以联合用药中剂量组效果最为明显。

表 3 QSC 对各组 S_{180} 移植瘤小鼠瘤重与抑瘤率的影响 ($n = 12, \bar{x} \pm s$)

Table 3 Effect of QSC on tumor weight and tumor inhibition rate of S_{180} tumor bearing mice of QSC ($n = 12, \bar{x} \pm s$)

组别 Group	剂量 Dose (g/kg)	动物数(始/末) Animals (start/end)	瘤重 Tumor weight(g)	抑瘤率 Tumor inhibition rate(%)
模型 Model	-	12/8	3.17 ± 1.15 [△]	-
CTX	0.03	12/9	2.02 ± 0.51 [*]	44.32%
CTX + 低剂量 CTX + QSC-L	0.5	12/10	0.81 ± 0.38 ^{**△}	52.39%
CTX + 中剂量 CTX + QSC-M	1.0	12/9	0.66 ± 0.24 ^{**△△}	60.71%
CTX + 高剂量 CTX + QSC-H	2.0	12/9	1.06 ± 0.30 ^{**}	46.03%

注: 与模型组比较, $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$; 与 CTX 组比较, $^{\Delta}P < 0.05$, $^{\Delta\Delta}P < 0.01$ 。

Note: Compared with Model, $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$; Compared with CTX, $^{\Delta}P < 0.05$, $^{\Delta\Delta}P < 0.01$ 。

3.1.4 肿瘤细胞凋亡率

由表 4 结果显示, 联合用药各剂量组的肿瘤细胞凋亡率均高于模型组和 CTX 组, 凋亡率与模型组相比, CTX 组与联合用药各剂量组均有显著性差异

($P < 0.01$); 与 CTX 组相比, 联合用药各剂量组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。可见, QSC 与 CTX 联合使用与单独使用化疗药比较, 可以明显提高肿瘤细胞的凋亡率。

表 4 对各组 S_{180} 移植瘤小鼠细胞凋亡率的影响的比较 ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

Table 4 Effect of QSC on the apoptotic rate of tumor cell in S_{180} tumor bearing mice ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

组别 Group	剂量 Dose (g/kg)	凋亡率 Apoptotic rate (%)
模型组 Model	-	45.10 ± 4.79 ^{△△}
CTX	0.03	62.43 ± 7.31 ^{**}
CTX + 低剂量 CTX + QSC-L	0.5	72.47 ± 5.10 ^{**△}
CTX + 低剂量 CTX + QSC-M	1.0	71.05 ± 3.36 ^{**△}
CTX + 低剂量 CTX + QSC-H	2.0	73.28 ± 7.16 ^{**△}

注: 与模型组比较, $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$; 与 CTX 组比较, $^{\Delta}P < 0.05$, $^{\Delta\Delta}P < 0.01$ 。

Note: Compared with Model, $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$; Compared with CTX, $^{\Delta}P < 0.05$, $^{\Delta\Delta}P < 0.01$ 。

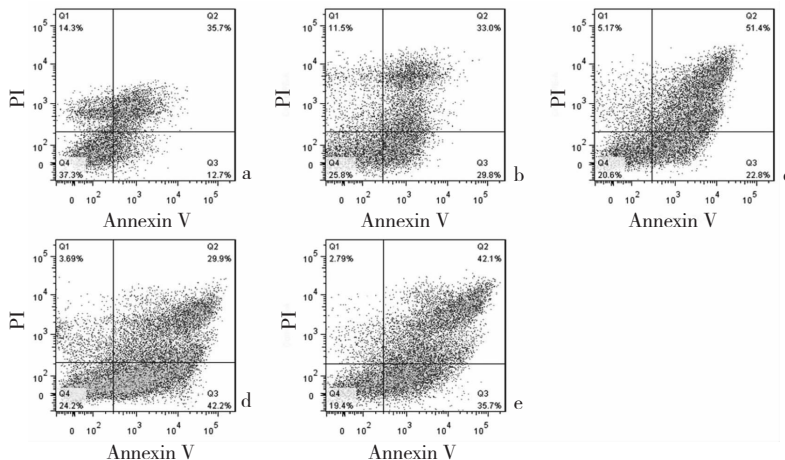


图 1 Annexin V/PI 法检测模型组 (a)、CTX 组 (b)、CTX + QSC 低剂量组 (c)、CTX + QSC 中剂量组 (d) 及 CTX + QSC 高剂量组 (e) 中 S_{180} 移植瘤小鼠的凋亡率

Fig. 1 Detection of the apoptosis of tumor cells of S_{180} tumor bearing mice in model (a), CTX (b), CTX + QSC-L (c), CTX + QSC-M (d) and CTX + QSC-H (e) groups by Annexin V/PI flow cytometer method

3.1.5 肿瘤组织病理形态

光镜下观察可见,模型组肿瘤细胞生长旺盛、大小不一,可见瘤组织坏死不明显,癌巢间微血管较丰富,周围有程度不等的炎性细胞浸润;环磷酰胺组瘤组织中央及其周围毛细血管减少,瘤组织呈片状或

团块状生长,联合用药各剂量组均可见大片坏死区域,瘤组织内微血管减少,周围有炎性细胞浸润。相比于其他各组,以联合用药高剂量组坏死区域面积较大,微血管数量少,对肿瘤的抑制作用最为显著,见图 2。

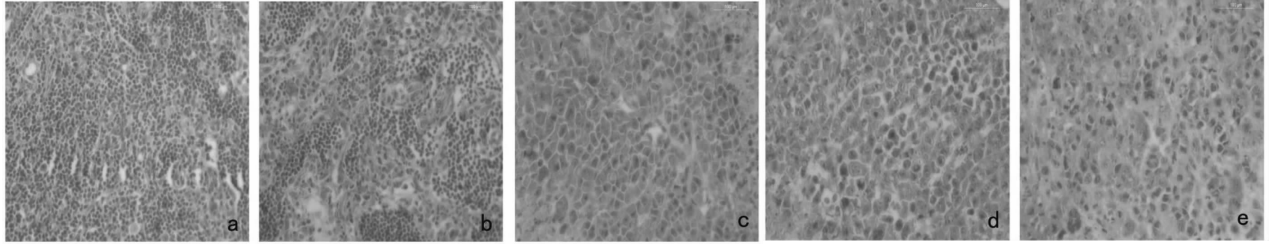


图 2 各用药组对 S₁₈₀ 肉瘤组织病理切片 HE 染色 (×400) (a. 模型组;b. CTX 组;c. CTX + QSC 低剂量组;d. CTX + QSC 中剂量组;e. CTX + QS 高剂量组)

Fig. 2 HE staining of sarcoma tissue sections of S₁₈₀ tumor bearing mice in different groups of QSC(×400) (a. Model;b. CTX;c. CTS + QSC-L;d. CTX + QSC-M;e. CTX + QSC-H)

3.2 QSC 联合 CTX 对小鼠荷 S₁₈₀ 肿瘤的减毒作用结果

3.2.1 外周血细胞计数

由表 5 可见,白细胞计数与 CTX 组相比,联合用药各剂量组白细胞计数明显高于 CTX 组,联合用药中剂量组有显著统计学差异($P < 0.01$),联合用药高剂量组差异有统计学意义($P < 0.05$);红细胞计数与 CTX 组相比,联合用药各剂量组红细胞计数均高于 CTX 组,联合用药低剂量组差异有统计学意义($P < 0.05$);血红蛋白与 CTX 组相比,联合用药

各组均明显高于 CTX 组,联合用药中、高剂量组有显著性差异($P < 0.01$),联合用药低剂量组差异有统计学意义($P < 0.05$);血小板与 CTX 组相比,联合用药各剂量组也均高于 CTX 组,联合用药低剂量组有显著性差异($P < 0.01$),联合用药中、高剂量组差异有统计学意义($P < 0.05$)。可见,QSC 与 CTX 联合使用,对由化疗药 CTX 单独使用引起的血液毒性有明显的减轻作用,各项血细胞计数增高明显,效果显著。

表 5 对各组 S₁₈₀ 移植瘤小鼠外周血象的影响 ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

Table 5 Effect of QSC on the peripheral blood of S₁₈₀ tumor bearing mice ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

组别 Group	剂量 Dose (g/kg)	白细胞 WBC (×10 ⁹ /L)	红细胞 RBC (×10 ¹² /L)	血红蛋白 HGB (g/L)	血小板 PLT (×10 ⁹ /L)
模型 Model	-	13.92 ± 4.33	8.27 ± 0.52 ^{△△}	121.00 ± 12.78 ^{△△}	738.40 ± 59.64
CTX	0.03	12.16 ± 2.96	2.64 ± 1.49 ^{**}	36.50 ± 22.55 ^{**}	858.00 ± 66.20
CTX + 低剂量 CTX + QSC-L	0.5	21.25 ± 3.57 [*]	7.83 ± 1.00 ^{△△}	115.00 ± 11.78 ^{△△}	1132.00 ± 191.90 ^{**△}
CTX + 低剂量 CTX + QSC-M	1.0	14.28 ± 0.83	7.44 ± 1.99 ^{△△}	114.33 ± 17.04 ^{△△}	1128.67 ± 166.69 ^{**△△}
CTX + 低剂量 CTX + QSC-H	2.0	21.90 ± 6.15 ^{**}	6.48 ± 1.57 ^{*△△}	88.25 ± 24.94 ^{*△△}	1014.33 ± 100.86 [*]

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 CTX 组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$ 。

Note: Compared with Model, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compared with CTX, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$.

3.2.2 胸腺指数和脾脏指数

由表 6 结果显示,脾指数与模型组相比,联合用药低剂量组脾脏指数明显高于模型组,差异有统计学意义($P < 0.01$),联合用药中、高剂量组脾脏指数亦高于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 CTX 组相比,联合用药低、中、高剂量组脾脏指数明显较高,差异

有统计学意义($P < 0.05$)。胸腺指数与模型组相比,各用药剂量组均低于模型组,联合用药中剂量组胸腺指数低于模型组,具有显著性差异($P < 0.01$),联合用药高剂量组胸腺指数低于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 CTX 组相比,联合用药低剂量组胸腺指数低于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表6 对各组 S₁₈₀ 移植瘤小鼠脾脏、胸腺指数的影响 ($n=8, \bar{x} \pm s$)Table 6 Effect of QSC on the spleen index and thymus index of S₁₈₀ tumor bearing mice ($n=8, \bar{x} \pm s$)

组别 Group	剂量 Dose (g/kg)	脏器指数 Viscera index (mg/g)	
		脾脏 Spleen	胸腺 Thymus
模型 Model	-	11.59 ± 4.72	1.95 ± 1.17 [△]
CTX	0.03	12.63 ± 3.02	0.55 ± 0.27 [*]
CTX + 低剂量 CTX + QSC-L	0.5	16.25 ± 2.71	3.53 ± 2.46 ^{*△△}
CTX + 中剂量 CTX + QSC-M	1.0	15.05 ± 3.81	2.01 ± 0.52 [△]
CTX + 高剂量 CTX + QSC-H	2.0	19.96 ± 5.60 ^{*△△}	1.07 ± 0.23 [*]

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

Note: Compared with Model, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compared with CTX, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$.

4 结论与讨论

化疗是治疗恶性肿瘤的重要手段,有学者指出,化疗药物对大多数肿瘤并未取得令人满意的效果主要有两个原因,即肿瘤细胞产生耐药性和抗癌药物的毒性^[6]。化疗药物的毒副作用如免疫力下降,骨髓抑制而致的白细胞、血小板减少,贫血等,以及肝肾脏器损害等,都严重限制了肿瘤的治疗,故降低化疗药物的毒性作用及增强其抗肿瘤效应,调节肿瘤导致的机体机能障碍,提高机体的免疫力成为肿瘤治疗的一个新的突破口。研究表明,若在肿瘤化疗的同时配合中医中药辩证治疗,能减轻化疗的毒副作用,增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,提高机体对化疗的耐受性^[7]。

芪胶升白胶囊是经典苗药验方,含黄芪、当归、阿胶、大枣、人参、淫羊藿等成分。国内外研究发现并证实,黄芪和人参是传统和经典的补气生血药物,固本益气、生血排毒、缓解疲劳和增强免疫力等功效^[8,9]。黄芪多糖和人参皂苷对细胞免疫均有增强作用,大枣、阿胶、当归等含有多种微量元素和氨基酸等,可激活骨髓造血功能和增强免疫力。全方可气血双补,填精益髓,迅速增生机体生血功能,增强免疫力,达到标本兼治之功效^[10]。本实验利用小鼠 S₁₈₀ 移植瘤为模型,以芪胶升白胶囊与化疗药环磷酰胺联合使用,观察芪胶升白胶囊对荷瘤小鼠的增效和减毒作用。实验结果显示,接受化疗药 CTX 与 QSC 联合使用的荷瘤小鼠增效减毒作用明显。与单独使用化疗药 CTX 相比较,荷瘤小鼠的肿瘤体积减小,体质量、血细胞计数及脏器指数明显提升,肿瘤细胞的凋亡率也明显高于单独使用 CTX,说明 QSC 的联合使用可以降低使用化疗药导致的血液毒性并且能在

一定程度上增强免疫力,有显著的增效减毒作用。

综上所述,芪胶升白胶囊与化疗药环磷酰胺合用可增强化疗药抑制肿瘤生长的作用,同时减轻了化疗药物所致的骨髓、免疫器官等损害,从而起到增效减毒的作用,本研究为芪胶升白胶囊在肿瘤化疗中的辅助应用提供了实验依据。

参考文献

- 1 Wang LM(王雷鸣), Liu L(刘莉), Liang B(梁冰), et al. Miao medicine Qijiaoshengbai capsule on experimental study of toxic effects in mice caused by cyclophosphamide. *J Med Pharm Chin Minor* (中国民族医药杂志), 2012, 8: 48-50.
- 2 Luo L(罗莉), Wang SC(玉崧成), Wang JS(王金水), et al. Structure and pharmacological activity of Jujube polysaccharides. *J Anhui Agric Sci* (安徽农业科学), 2010, 30: 16860-16861.
- 3 Tao J(陶静), Fan XS(范欣生), Zhang H(张欢), et al. Analysis on treatment of Leucopenia after radiotherapy or chemotherapy with Radix Astragali. *Acta Chin Med Pharmacol* (中医学报), 2010, 6: 67-70.
- 4 Zhang KL(张康乐), Si WT(司文涛), Shao HM(邵宏敏), et al. Treatment of Chinese medicine in the application of the tumor chemotherapy adverse reactions. *J Emerg Tradit Chin Med* (中国中医急症), 2015, 7: 1212-1214.
- 5 Vermes I, Haanen C, Steffens NH, et al. A novel assay for apoptosis: flow cytometric detection of phosphatidylserine express on early apoptotic cells using fluorescein labelled Annexin V. *Immunol Meth*, 1995, 184: 39-51.
- 6 Feng W(冯伟). Research on synergism and attenuation effect of *Rhizoma polygonati* on cyclophosphamide. Shijiazhuang: Hebei Medical University(河北医科大学), PhD. 2015.

(下转第 1065 页)