

# 枸杞不同制剂对环磷酰胺致血虚大鼠全血细胞及骨髓造血功能的影响

任非非, 刘敬霞\*, 俞维, 桂东阳, 邱美玲  
(宁夏医科大学中医学院, 银川 750000)

**[摘要]** 目的: 观察枸杞不同制剂对血虚模型大鼠全血细胞及骨髓造血功能的影响并比较其作用特点。方法: 雄性 SD 大鼠 40 只按随机数字表法分为正常对照组、模型组、枸杞水煎组及枸杞原果组。环磷酰胺 (CTX) ip (90 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) 制备大鼠血虚模型; 枸杞水煎组 ig (450 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) 给药、枸杞原果组饲喂 (450 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) 给药, 造模 7 d 后, 记录大鼠体重, 腹主动脉取血, 抽取股骨骨髓, 制备骨髓涂片; 检测全血细胞和骨髓有核细胞。结果: 与正常对照组比较, 模型组大鼠体重、全血细胞及骨髓有核细胞数均降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。与模型组相比, 枸杞 2 种制剂组大鼠红细胞数均有增高趋势, 体重、白细胞、血小板、网织红细胞及骨髓有核细胞均显著增高 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。与枸杞水煎组相比, 枸杞原果组大鼠白细胞增多明显 ( $P < 0.05$ ), 血小板及网织红细胞有增高趋势。与枸杞原果组相比, 枸杞水煎组大鼠体重、骨髓有核细胞有增高趋势。结论: 对改善由 CTX 致贫血诱发的白细胞、血小板及网织红细胞减少, 以枸杞原果更明显; 改善由 CTX 致体重下降及骨髓抑制, 以枸杞水煎剂更明显。枸杞 2 种制剂可从不同方面纠正环磷酰胺导致的全血细胞减少, 改善骨髓造血功能。

**[关键词]** 枸杞水煎液; 枸杞原果; 环磷酰胺; 全血细胞; 骨髓有核细胞

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2012)03-0187-03

枸杞子, 是一味传统常用中药, 色鲜红, 味香甜, 并以产于宁夏的枸杞子品质为最佳<sup>[1]</sup>。在古籍《神农本草经》中对其描述曰: “味苦寒。主五内邪气, 热中, 消渴, 周痹。久服, 坚筋骨, 轻身不老。” 中医常用于治疗肝肾阴亏所致的腰膝酸软、头晕、目眩、健忘、消渴、遗精等病症。现代医学研究证实其含有甜菜碱、多糖及钙、磷、铁、锌等多种营养成分<sup>[2]</sup>, 具有抗衰老、防突变、抗肿瘤、抗脂肪肝以及降血糖等作用<sup>[3-7]</sup>。目前, 针对枸杞在单独改善由肿瘤化疗或者其他原因引起的造血功能低下、血细胞减少方面的研究已有开展<sup>[8]</sup>, 但是针对枸杞不同制剂在上述作用方面的比较和评价研究尚未见报道。本研究旨在通过观察 SD 大鼠经环磷酰胺预处理后, 枸杞不同制剂对其全身状况、全血细胞及骨髓有核细胞的影响, 以期进一步探讨枸杞不同剂型对其上述指标的作用特点, 为改善造血功能方面枸杞制剂的优选应用和进一步的开发研究提供依据。

## 1 材料

**1.1 动物** 雄性 SD 清洁级大鼠 40 只, 3~4 月龄,

平均体重 (300 ± 50) g, 由宁夏医科大学实验动物中心提供, 许可证号 SCXK(宁)2009-0001。饲养于宁夏医科大学实验动物中心动物饲养室, 以标准固型普通饲料分组喂养, 每组 10 只。动物饲养室温度 (26 ± 1) °C, 相对湿度 50%。

**1.2 药物** 枸杞 *Lycium barbarum* L., 宁夏中宁县三亮实业有限公司, 卫生许可证 (2004) 第 085 号, 宁夏医科大学中医学院俞维高级实验师鉴定; 实验用药物按照中药制剂的要求由宁夏医科大学中医门诊部药剂科提供, 枸杞水煎组选用枸杞 45 g, 加水 500 mL, 煎煮 2 次, 每次 1 h, 滤过, 合并煎液, 浓缩至 300 mL, 即得。相当于生药 0.15 g·mL<sup>-1</sup>。枸杞原果直接饲喂。

**1.3 试剂和仪器** 环磷酰胺, 江苏恒瑞医药股份有限公司, 批号 02090321, 水合氯醛, 青岛宇龙海藻有限公司。全血细胞检测仪, 中科专利商标代理有限公司; 电子天平, 陕西环宇仪器设备有限公司。

## 2 方法

**2.1 分组** SD 大鼠按随机数字表法分为 4 组, 每组 10 只。A 组为正常对照组, B 组为模型组, C 组为枸杞水煎组, D 组为枸杞原果组。

**2.2 动物模型制备** 参考文献 [9] 方法, 用环磷酰胺制备大鼠血虚模型。根据《药理实验方法学》标准动物的等效剂量折算系数法<sup>[10]</sup> 换算用药剂量。

**[收稿日期]** 20110515(005)

**[第一作者]** 任非非, 在读本科生, E-mail: 381160563@qq.com

**[通讯作者]** \* 刘敬霞, 博士, 副教授, 主要从事老年病防治, E-mail: ljx199566@163.com

B, C, D 组大鼠给予环磷酰胺 ( $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) ip 制备血虚模型, A 组 ip 等体积灭菌蒸馏水。1 次/d, 连续 7 d。

**2.3 用药及指标检测** 造模前 3 d 开始给药, C 组 SD 大鼠给予枸杞水煎液 ( $450 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 3 mL ·  $\text{kg}^{-1}$ ) ig, D 组 SD 大鼠给予枸杞原果 ( $450 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 3 mL ·  $\text{kg}^{-1}$ ) 饲喂, A、B 两组 ip 等体积灭菌蒸馏水 (3 mL ·  $\text{kg}^{-1}$ ), 1 次/d, 连续 10 d。末次给药 3 h 后, 用电子天平称取 4 组大鼠的体重, 观察大鼠体重变化。ip 水合氯醛 2 mL, 麻醉大鼠, 腹主动脉取血, 检测外周血全血细胞数。腹主动脉取血后, 剪取大鼠股骨, 用生理盐水冲洗干净, 用注射器抽取骨髓, 作骨髓涂片后送检, 观察骨髓有核细胞数变化。

**2.4 统计学处理** 应用 SPSS 13.0 统计软件处理数据。对实验数据进行正态分布检验, 应用单因素方差分析, 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。组间比较应用 *t* 检验。  $P < 0.05$  有统计学意义

### 3 结果

**3.1 一般情况** 正常对照组大鼠毛色光亮、活动灵活、食欲正常、排便正常; 模型组大鼠毛色无光泽且易脱落、不喜活动、扎堆、倦卧、拱背、嗜睡、食欲减退、体重较其他组增长缓慢, 湿便; 枸杞水煎组与枸杞原果组大鼠毛色、活动度、食欲、排便、体重增长情况均较模型组有明显改善, 两组之间无明显差异。正常对照组、枸杞水煎组各死亡 3 只, 模型组与枸杞原果组各死亡 4 只, 考虑与喂养、手术不当有关。

**3.2 大鼠体重、外周血红细胞变化** 与正常对照组相比, 模型组大鼠体重明显下降 ( $P < 0.01$ ), 外周血红细胞数目增加 ( $P < 0.05$ ); 枸杞水煎组和枸杞原果组大鼠体重较模型组增加明显 ( $P < 0.01$ ), 外周血红细胞数目与模型组相比, 有增高趋势, 但统计学差异不显著; 枸杞水煎组大鼠体重与枸杞原果组相比, 有增高趋势, 但统计学差异不显著。见表 1。

**3.3 大鼠外周血白细胞、血小板变化** 与正常对照组相比, 模型组大鼠外周血白细胞数目明显下降 ( $P < 0.01$ ), 血小板数目下降 ( $P < 0.05$ ); 枸杞水煎组大鼠外周血白细胞数目、血小板数目与模型组相比, 均有增高趋势, 但统计学差异不显著; 枸杞原果组大鼠外周血白细胞数目与模型组相比增高明显 ( $P < 0.01$ ), 血小板数目增高 ( $P < 0.05$ ); 与枸杞水煎组相比, 枸杞原果组大鼠外周血白细胞数目增高 ( $P < 0.05$ ), 血小板数目有增高趋势, 但统计学差异不显著。见表 2。

表 1 各组大鼠体重及红细胞测定 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 / $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	<i>n</i>	体重 / $\text{g}$	红细胞 / $\times 10^{12}/\text{L}$
正常对照	-	7	372.00 ± 46.37 <sup>2)</sup>	7.17 ± 0.86 <sup>1)</sup>
模型	-	6	260.83 ± 14.29	7.94 ± 0.60
枸杞水煎	0.45	7	348.50 ± 24.95 <sup>2)</sup>	8.00 ± 0.39
枸杞原果	0.45	6	326.33 ± 20.97 <sup>2)</sup>	8.01 ± 0.63

注: 与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$  (表 2 ~ 3 同)。

表 2 各组大鼠白细胞及血小板测定 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 / $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	<i>n</i>	白细胞 / $\times 10^9/\text{L}$	血小板 / $\times 10^9/\text{L}$
正常对照	-	7	5.53 ± 3.20 <sup>2)</sup>	357.43 ± 265.70 <sup>1)</sup>
模型	-	6	0.33 ± 0.10	119.00 ± 67.38
枸杞水煎	0.45	7	1.17 ± 0.95	244.33 ± 100.92
枸杞原果	0.45	6	4.07 ± 3.52 <sup>2,3)</sup>	307.00 ± 179.42 <sup>1)</sup>

注: 与枸杞水煎组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ 。

**3.4 大鼠外周血网织红细胞、骨髓有核细胞变化** 与正常对照组相比, 模型组大鼠外周血网织红细胞数目、骨髓有核细胞数目均明显下降 ( $P < 0.01$ ); 枸杞水煎组、枸杞原果组大鼠外周血网织红细胞数目较模型组明显增高 ( $P < 0.01$ ), 枸杞水煎组大鼠骨髓有核细胞数目较模型组增高 ( $P < 0.05$ ); 枸杞原果组大鼠骨髓有核细胞数目较模型组有增高趋势, 但统计学差异不显著; 枸杞原果组大鼠外周血网织红细胞数目与枸杞水煎组相比, 有增高趋势, 但统计学差异不显著, 枸杞水煎组大鼠骨髓有核细胞数目与枸杞原果组相比, 有增高趋势, 但统计学差异不显著。见表 3。

表 3 各组大鼠网织红细胞及骨髓有核细胞测定 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 / $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	<i>n</i>	网织红细胞 / $\times 10^9/\text{L}$	骨髓有核细胞 / $\times 10^5/\text{股骨}$
正常对照	-	7	3.38 ± 0.43 <sup>2)</sup>	9.84 ± 1.59 <sup>2)</sup>
模型	-	6	2.16 ± 0.37	4.46 ± 0.81
枸杞水煎	0.45	7	3.48 ± 0.56 <sup>2)</sup>	5.97 ± 1.09 <sup>1)</sup>
枸杞原果	0.45	6	3.83 ± 0.53 <sup>2)</sup>	5.68 ± 0.99

### 4 讨论

环磷酰胺 (CTX) 是临床上广泛应用的免疫抑制剂和抗肿瘤药物, 对各种良、恶性肿瘤具有较好的疗效。但由于其在体内能转化成具有细胞毒活性的烷化物而表现出毒副作用, 如致畸、骨髓抑制<sup>[11]</sup>、脱发等, 限制了其在临床上的应用。本研究发现, 环磷酰胺可导致的大鼠全身机能减退, 表现为模型组大鼠精神状态差、活动迟缓、体重下降明显等, 用药后, 枸杞水煎剂组大鼠体重水平明显高于其他组, 说明

枸杞水煎剂在改善大鼠全身状态方面的作用明显。模型组大鼠外周血红细胞水平高于正常对照组,考虑与环磷酰胺引起造血功能紊乱有关,有待大样本实验检测。枸杞原果组大鼠白细胞水平明显高于其他组,说明枸杞原果在改善由肿瘤化疗或者其他方式引起的白细胞减少方面的作用明显。环磷酰胺可造成骨髓抑制,表现为模型组大鼠骨髓有核细胞明显减少,枸杞水煎组大鼠骨髓有核细胞数明显高于其他组,说明枸杞水煎剂能有效改善环磷酰胺致骨髓抑制状态。

研究认为,枸杞2种制剂对血虚大鼠体重、全血细胞及骨髓有核细胞数均有影响,但其作用特点各异。对改善由CTX致贫血诱发的白细胞、血小板及网织红细胞减少,以枸杞原果更为明显。2种制剂均可改善由CTX致贫血诱发的体重减少及骨髓抑制,以枸杞水煎剂更为明显。故认为枸杞2种制剂可从不同方面纠正环磷酰胺导致的全血细胞减少,改善骨髓造血功能。通过本实验的研究结果,可以为改善造血功能方面枸杞制剂的优选应用和进一步的开发研究提供依据。

#### [参考文献]

[1] 何进,闫淳泰,梁永祥. 枸杞果实化学成分研究概况

[J]. 中国野生植物资源,1997,1(1):8.

- [2] 马洪林,庄晓燕. 枸杞中微量元素含量检测分析[J]. 中国公共卫生,2007,23(7):846.
- [3] 刘艳红,赵胜利,石瑞如,等. 黄花、枸杞对衰老大鼠血浆过氧化脂质、超氧化物歧化酶及某些激素的影响[J]. 中药药理与临床,1996,12(2):20.
- [4] 张涛,郑刚. 枸杞水提取物抗诱变作用的研究[J]. 中国优生优育,1997,8(2):74.
- [5] 孙艳,官杰,王琪,等. 枸杞多糖对荷瘤小鼠免疫功能的增强效应及抑瘤作用的研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2001,22(5):B486.
- [6] 迟国兴,田刚,吴晓岚. 吉林枸杞粗多糖保肝作用的研究[J]. 吉林中医学,1996,1(2):35.
- [7] 徐曼艳,张红锋,王焜飞. 枸杞多糖对四氧嘧啶损伤的离体大鼠胰岛细胞的作用[J]. 河北中医,2002,24(8):636.
- [8] 邱世翠,李宗山,郭毅,等. 枸杞对辐射损伤小鼠造血功能的影响[J]. 中国中医药科技,2000,7(6):380.
- [9] 郭平. 血虚证动物模型研究概况[J]. 山东中医药大学学报,2006,30(1):83.
- [10] 徐叔云,卞如谦,陈修. 药理实验方法学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,1991:203,190.
- [11] 马增春,谭洪玲,肖成荣,等. 环磷酰胺损伤小鼠骨髓造血的机制[J]. 毒理学杂志,2007,21(4):332.

[责任编辑 聂淑琴]

## 《中国中药杂志》2012年征订启事

《中国中药杂志》系中国科协主管,中国药学会主办,中国中医科学院中药研究所承办的综合性中药学术期刊。创刊于1955年7月,是创刊最早、发行量最大的中药学术刊物。《中国中药杂志》全面反映我国中医科研最高学术水平,主要报道该领域新成果、新技术、新方法与新思路,内容包括栽培、资源与鉴定、炮制、药剂、化学、药理、不良反应、临床等。设有专论、综述、研究论文、研究报告、临床、学术探讨、药事管理、经验交流、信息等栏目。主要读者对象为医药领域各级管理部门、研究所、大专院校、企业以及医院等从事医药科研、管理、生产、医院制剂及临床研究等方面的专业人员。

《中国中药杂志》现为半月刊,128页,2012年定价每期30元,全年24期定价为720元。国内刊号11-2272/R,国际刊号1101-5302。

本刊现已全面实现网络编辑办公,如欲投稿或联系本刊、获取本刊各种信息动态请登录中国中药杂志网站 [www.ejcm.com.cn](http://www.ejcm.com.cn) 或 [www.中国中药杂志.com](http://www.中国中药杂志.com)。

联系电话:稿件查询010-64045830转602;主任电话010-64058556;资源与栽培栏编辑:010-64048925;制剂栏编辑:010-64040392;化学栏编辑:010-64040113;药理栏编辑:010-84022522;临床栏编辑:010-64059766;电子杂志制作发行及网上维护:010-64030625。