

怀山药多糖铁治疗缺铁性贫血小鼠的研究

王丽^{1,3}, 杨伟鹏², 刘绣华^{1,3*}, 王岚², 李明静^{1,3}, 李宁宁^{1,3}

(1. 河南省天然药物与免疫工程重点实验室, 河南 开封 475004;

2. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700;

3. 河南大学 化学化工学院环境与分析科学研究所, 河南 开封 475004)

[摘要] 目的: 考察山药多糖铁复合物对缺铁性贫血小鼠的治疗效果, 为山药多糖铁的开发与应用提供理论依据。方法: 采用给予低铁饲料结合定期少量放血的方法建立缺铁性贫血小鼠模型, 检测给药前后血红蛋白(Hb)、红细胞计数(RBC)的变化。结果: 山药多糖铁 PIC(II) 35 mg·kg⁻¹ 组各项检测指标与模型组比较, 差异有显著性($P < 0.05$), 实验后 Hb 和 RBC 基本恢复至正常水平。各受试药与相应剂量的对照品比较, 35 mg·kg⁻¹ PIC(II) Hb 显著高于 PS(II) ($P < 0.05$)。结论: 山药多糖铁复合物具有较好的治疗缺铁性贫血作用, 有望开发成为一种新型的补铁剂。

[关键词] 怀山药; 多糖; 怀山药; 多糖铁复合物; 缺铁性贫血

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)09-0156-03

Experimental Study of Dioscorea Rhizoma Polysaccharide-Fe Complex on Mice with Iron Deficiency Anemia

WANG Li^{1,3}, YANG Wei-peng², LIU Xiu-hua^{1,3*}, WANG Lan², LI Ming-jing^{1,3}, LI Ning-ning^{1,3}

(1. Key Lab of Natural Drug and Immune Engineering of Henan Province, Kaifeng 475004, China;

2. Institute of Chinese, China Academy of Medical Sciences, Beijing 100700, China;

3. Environmental and Analytical Science Institute, College of Chemistry and Chemical Engineering, Henan University, Kaifeng 475004, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the therapeutic efficacy of Dioscorea Rhizoma polysaccharide iron complex (PIC) on mice with iron deficiency anemia (IDA). **Method:** Mice model with IDA was prepared by offering low-iron feeds combining with periodic sparing bloodletting. Changes of the indexes such as hemoglobin and red blood cell count were determined. **Result:** There was significant difference between the indexes of the PIC (II) group of 35 mg·kg⁻¹ and those of the model group ($P < 0.05$), the indexes of Hb and RBC were restored to normal level at the end of the experiment. Compared the indexes of experimental groups with the control groups of corresponding dosage, the PIC(II) group was significantly higher than PS(II) group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Dioscorea Rhizoma polysaccharide iron complex not only has superior therapeutic efficacy on IDA, but also has the effect on enriching and harmonizing blood, which the Dioscorea Rhizoma polysaccharide does.

[Key words] Dioscorea Rhizoma; polysaccharide; Dioscorea Rhizoma polysaccharide-Fe complex; Iron deficiency anemia.

[收稿日期] 2010-12-07

[基金项目] 国家“十二五”科技支撑计划(2011BAI06B04); 国家科技支撑计划(2006BAI06A20-08, 2010BAE00386); 河南省科技发展重点项目(092102310282); 河南省国际合作项目(084300510023)

[第一作者] 王丽, 硕士研究生, 从事天然产物化学研究, Tel: 15938543660

[通讯作者] * 刘绣华, 教授, 博士生导师, Tel: 0378-2829251, E-mail: liuxiuhua@henu.edu.cn

缺铁性贫血(IDA)是一种临床常见的小儿多发病,且年龄越小发病率越高。缺铁性贫血严重影响儿童的生长发育,尤其对行为、智能的影响更为突出,且对婴幼儿智能的影响是长期的^[1]。积极防治缺铁性疾病意义重大,而补铁治疗是主要的治疗手段。

近年来不少学者用生物多糖与铁配合生成多糖铁复合物^[2-5],经临床实验证实^[6-7],多糖铁复合物与传统补铁剂相比,前者更易于吸收,对胃肠道刺激作用甚微,副作用少,同时也发挥了多糖多方面的生物活性,多糖与金属铁离子产生的协同作用提高了贫血症的治疗效果。

怀山药多糖铁是本实验室为开发新型抗贫血药物,用山药多糖和三价铁首次合成的复合物^[8-10]。为进一步观察山药多糖铁的药效,对4组山药多糖铁进行了治疗缺铁性贫血小鼠的实验研究,筛选具有补血活性的产品。

1 材料

1.1 动物 昆明种小鼠,8周龄,体重20~22g,雌雄各半,由军事医学科学院实验动物中心提供,合格证号SCXK(军)2007-004。

1.2 低铁饲料配方^[11]:玉蜀黍淀粉46.5%、酪蛋白(蛋白质>85%)14%、蛋白粉15.5%、蔗糖10%、大豆油(无添加剂)4%、纤维5%、混合矿物质(AIN-93M-MX)3.5%、混合维生素(AIN-93-VX)1%、胱氨酸0.18%、氯化胆碱酒石酸(41.1%胆碱)0.25%、叔丁基对苯二酚0.0008%。饲料由中国医学科学院动物所提供。

1.3 药物与试剂 怀山药:太谷山药、铁棍山药(产地河南省焦作市温县);山药多糖(由本课题组提取分离纯化):粗多糖为PS I,纯化太谷山药多糖分别为PS II和PS III,铁棍山药多糖为PS IV;山药多糖铁(本课题组以PS I,PS II,PS III和PS IV 4种多糖为原料,与三价铁反应,按文献[9]的方法制备并纯化所得),分别表示为PIC I, PIC II, PIC III, PIC IV。阳性药:硫酸亚铁(济南永宁制药股份有限公司,批号080701);苯胍(北京化学试剂公司生产,批号080324)。

1.4 仪器 MEK5108全自动血液分析仪(日本光电生产)。

2 方法

2.1 分组及贫血模型的建立 将小鼠称重后随机

分为19组:正常对照组、模型组、阳性药硫酸亚铁 $0.33\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组、受试药16组,每组10只。8个受试药的低、高剂量分别为 $35, 70\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$;空白组喂普通饲料,其余组小鼠饲养在不锈钢的鼠笼中,喂低铁饲料sc 2%苯胍造模 $0.04\text{ mL}\cdot\text{g}^{-1}$ ^[12],自由进食,注射2d后小鼠眼眶采血,测定血象,观察对RBC, Hb等指标的影响,以确定造模是否成功。

2.2 受试药对贫血模型小鼠外周血Hb和RBC的作用 造模成功后,除空白组外各组继续喂饲低铁饲料,ig, $20\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$, 1次/d,连续10d,并于末次给药后1h眼眶采血测定Hb及RBC。

2.3 统计方法 应用SPSS 13.0统计软件,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较使用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

造模2d后,从各组随机抽取6只小鼠测定Hb,及给药10d后受试药对贫血模型小鼠RBC和Hb的影响,见表1。

表1 造模2d后和给药10d后各组小鼠Hb和RBC测定
($\bar{x} \pm s, n_{2d} = 6, n_{10d} = 10$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	2 d Hb/g·L ⁻¹	10 d Hb/g·L ⁻¹	10 d RBC/×10 ¹² /L
对照	-	140.3±6.2 ¹⁾	147.6±20.47 ²⁾	8.97±1.17 ²⁾
模型	-	129.6±2.3	131.8±10.51	7.58±0.66
阳性	-	123.0±6.4 ²⁾	148.3±12.74 ²⁾	7.40±0.73
PIC I	35	123.2±6.5 ²⁾	139.7±10.29	5.68±0.87 ²⁾
	70	122.8±8.9 ²⁾	130.7±10.29	6.00±0.86 ²⁾
PS I	35	120.2±3.1 ²⁾	136.1±11.80	5.54±0.89 ²⁾
	70	120.0±7.0 ²⁾	131.7±13.41	5.24±0.54 ²⁾
PIC II	35	118.7±8.3 ²⁾	153.2±8.35 ²⁾	8.35±0.41 ¹⁾
	70	115.8±5.9 ²⁾	153.9±17.47 ²⁾	6.76±1.04 ²⁾
PS II	35	124.5±12.6 ²⁾	138.4±12.80	5.16±0.89 ²⁾
	70	120.5±8.8 ¹⁾	144.8±20.47	5.74±0.93 ²⁾
PIC III	35	117.0±10.0 ²⁾	142.8±12.73	5.24±0.72 ²⁾
	70	127.0±3.3 ²⁾	147.4±17.44 ¹⁾	5.07±0.42 ²⁾
PS III	35	115.2±6.5 ²⁾	150.1±15.54 ²⁾	5.15±0.55 ²⁾
	70	116.0±9.0 ²⁾	140.3±9.62	5.13±0.24 ²⁾
PIC IV	35	119.7±9.2 ²⁾	130.4±13.10	5.43±0.84 ²⁾
	70	117.3±3.9 ²⁾	132.4±21.42	5.61±0.48 ²⁾
PS IV	35	120.5±6.3 ²⁾	135.4±9.39	5.53±0.97 ²⁾
	70	118.0±5.1 ²⁾	140.3±12.90	4.61±0.72 ²⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。

从 Hb 看,造模 2 d 后,从各组随机抽取 6 只小鼠测定 Hb,由表 1 可见,各组 Hb 均低于对照组,且差别均有显著意义 ($P < 0.05, 0.01$),说明造模成功。

给药 10 d 后,由表 1 可见,从 RBC 来看,受试药各组与模型组相比,只有 PIC II 低剂量能显著升高模型组小鼠的 RBC 值 ($P < 0.05$);从 Hb 来看,模型组的血红蛋白显著低于对照组 ($P < 0.05$),PIC I 大剂量、PS I、PIC IV 和 PS IV 的高、低剂量组的 Hb 值显著低于模型组,阳性药组、PIC II 高、低剂量组、PS II 高剂量组、PIC III 低剂量组和 PS III 低剂量组的 Hb 值有高于模型组的趋势,但尚无显著意义;各受试药与相应剂量的对照品比较,PIC II 低剂量组 Hb 值显著高于 PS II 低剂量组 ($P < 0.05$),Hb 和 RBC 的恢复情况基本相同。

4 讨论

多糖铁复合物具有稳定的高水溶性,能以分子形式完整地吸收,在肠道中不产生铁离子,故几乎没有胃肠道反应,经儿童、孕妇的缺铁性贫血疗效观察,多糖铁复合物具有很好的临床疗效,且不良反应小^[13],被推荐为妊娠期补铁的最佳选择。

本文研究结果表明,PIC(II)可显著升高模型组小鼠的 RBC, Hb 值,初步证明 PIC(II)对贫血小鼠有较好的治疗效果。怀山药多糖铁是以聚合的 β -FeOOH 微核为核心,多糖在其表面配合形成的多糖铁表面复合物,在生理 pH 范围内的性质稳定、水溶性好;并且配体山药多糖具有降血糖、抗衰老、抗肿瘤、抗氧化、抗突变、增强免疫等功能^[14],对细胞损伤有保护作用。因此,该复合物有望开发成为一种安全有效、具有双重补血作用、不良反应小的新型抗贫血药物,但该药对贫血的治疗作用还有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] 唐锁勤. 贫血[J]. 中国循证儿科杂志, 2008, 6(3):69.
- [2] 王凯平, 张玉, 戴立泉. 当归多糖铁理化性质的初步研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(9):747.
- [3] 李玉贤, 裴晓红. 大枣多糖铁(III)配合物的合成及一般性质研究[J]. 中成药, 2006, 28(5):707.
- [4] 孟凡德, 赵全芹, 刘学启, 等. 紫菜多糖 Fe(III)配合物的制备及其理化性质[J]. 华西药理学杂志, 2001, 16(1):34.
- [5] 李玉贤, 裴晓红. 茶叶多糖铁配合物的合成及一般性质研究[J]. 食品研究与开发, 2005, 26(5):26.
- [6] 吴晓亮. 多糖铁复合物治疗成人缺铁性贫血的临床观察[J]. 中国实用医药, 2008, 12(3):72.
- [7] 张惠中. 口服补铁剂多糖铁复合物[J]. 中国药师, 2006, 9(8):756.
- [8] 姜芳婷, 李明静, 史会齐, 等. 山药及其同属植物参薯中多糖含量的测定[J]. 化学研究, 2004, 15(3):47.
- [9] 刘绣华, 李明静, 赵东保, 等. 山药多糖—铁复合物及其制备工艺[P]. ZL: 03159291.0. 2008-01-16.
- [10] 李明静, 杨静, 等. 怀山药多糖铁(III)的组成及性能表征[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(16):2002.
- [11] Philip G, Reeves F, Nielsen H, et al. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the american institute of nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet[J]. Nutr, 1993, 123:1939.
- [12] 黄登宇, 春贵. 制剂对缺铁模型小鼠作用研究[J]. 中国药物与临床, 2003, 3(5):409.
- [13] 储榆林, 郑以州, 徐肇明, 等. 三种新型口服铁剂与硫酸亚铁治疗缺铁性贫血疗效比较[J]. 临床血液学杂志, 1997, 10(1):6.
- [14] 杨宏莉, 李少春, 张伟伟, 等. 山药多糖的药理作用[J]. 医学研究与教育, 2010, 27(3):80.

[责任编辑 何伟]