

# 地甘口服液对白细胞减少症模型小鼠白细胞数量和脾相关指标的影响

邓静修<sup>1</sup>, 刘芳<sup>2</sup>, 李志强<sup>1</sup>, 廖奕华<sup>1</sup>, 陈如泉<sup>2</sup>

(1. 解放军 457 医院, 湖北 武汉 430012; 2. 湖北省中医院附属医院, 湖北 武汉 430061)

**摘要:** 目的 观察地甘口服液提升白细胞并增强免疫力的作用。方法 用大剂量环磷酰胺(CY)抑制造血和免疫, 分小、中、大剂量地甘口服液予以治疗, 检测各治疗组外周血白细胞和脾相关指标。结果 所有治疗组白细胞数量、脾相关指标显著地高于 CY 组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。结论 地甘口服液有提升白细胞的作用。

**关键词:** 白细胞减少症; 脾; 地甘口服液

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2003)01-0024-03

白细胞减少症不仅有外周血白细胞数量的减少, 且可因白细胞(主要为粒细胞和/或淋巴细胞)数量和/或功能异常伴发免疫功能下降, 为了探索中药

提升白细胞并增强机体免疫能力的作用, 本实验以地甘口服液作相关探讨。

## 1 材料与方法

**1.1 动物及分组** 清洁级昆明小鼠 50 只, 体重  $20 \pm 2$ g, 8 周龄左右, 购自同济医科大学实验动物中心, 合格证号: TJLA-59。随机分为空白对照组(空白

---

收稿日期: 2002-02-04

基金项目: 湖北省自然科学基金资助项目(97J080)

组) 环磷酰胺对照组(CY组)和地甘口服液三治疗组(小、中、大剂量组), 每组10只, 雌雄各半。

**1.2 药物** 地甘口服液由熟地黄、炙甘草、墨旱莲、泽泻、橘皮(4:3:3:2:0.66:1)配伍, 由湖北中医附院煎制。以上五味加水煎煮三次, 第一、二次40min, 第三次30min, 用多层纱布过滤, 滤液浓缩至2:1, 放冷加95%乙醇使含醇量达65%, 放置过夜过滤, 加收乙醇, 放冷加蒸馏水, 冷藏用滤纸浆抽滤, 调整体积, 灌入易拉瓶中, 压盖, 灭菌100℃, 40min, 据陈奇<sup>[1]</sup>和徐氏<sup>[2]</sup>方法调配成每100ml口服液含生药量158.25g、316.25g、632.5g(即小、中、大)三个剂量。每次灌胃量均为0.2ml/10g。

**1.3 动物模型的制作**<sup>[3]</sup> 用大剂量CY(200mg/kg)一次性腹腔注射, 制作小鼠白细胞减少症模型, 除空白组外, 其余四组均参与造模, 空白组注射等体积的生理盐水。小、中、大剂量组分别以相应剂量的地甘口服液灌胃, 每日早中晚各一次; 空白组和CY组灌胃等量的生理盐水。小鼠均另饲以标准小鼠颗粒饲料。

**1.4 标本与检测** 各组同时于造模前和造模后第1d、3d、7d、9d、12d断尾取末梢血, 普通光镜下计数白细胞。造模后第12d取血后, 用乌拉坦麻醉小鼠, 称体重, 取脾, 称脾重, 然后置脾入计量容器中测其排水量(脾体积)。计算脾指数(脾重/体重)、脾密度(脾重/脾体积)。然后置脾于固定液(饱和苦味酸/

甲醛/冰醋酸:15/5/1)中1d。参照全氏引用Till和McCulluch方法<sup>[4]</sup>, 取固定液中的脾脏在解剖显微镜下计数脾脏凸面细胞集落数。

**1.5 统计学处理** 数据表示用 $\bar{x} \pm s$ , 组间比较用t检验。

## 2 结果

**2.1 地甘口服液对小鼠外周血白细胞数量的影响:** 造模后第1d模型小鼠白细胞数量急剧下降。第3d骤然上升, 呈上升相, 以中、大剂量组为明显, 大剂量组较CY组有显著意义( $P < 0.05$ )。后续实验中, CY组呈持续下降相, 与空白组对照差别显著( $P < 0.01$ ); 而治疗各组虽呈下降相, 但高于CY组( $P < 0.05, P < 0.05$ ); 实验结束时, 与空白组相当( $P > 0.05$ )。见表1。

**2.2 脾凸面细胞集落数** 各模型组均表现集落的生长, 但各治疗组皆比CY组显著增多( $P < 0.01$ ), 中、大剂量组生长更为显著。见表2。

**2.3 脾相关指标** 各治疗组的脾重、脾指数、脾密度的正性变化明显优于CY组(皆 $P < 0.01$ ); 脾体积与后者无差别( $P > 0.05$ )。与空白组比较, 脾重恢复或增加, 脾体积和脾密度增大。见表2。

## 3 讨论

表1的结果、表2中脾凸面细胞集落的生长优势, 提示地甘口服液可以促进细胞生长并升高白细胞。已证实地甘口服液可以促进CFU-F的形成<sup>[5]</sup>。

表1 实验各组小鼠外周血白细胞数量的变化( $\times 10^9/L, (\bar{x} \pm s), n=10$ )

组别	剂量(g/kg)	造模前	造模后				
			1d	3d	7d	9d	12d
空白组		17.19±3.19	9.15±1.83	12.19±3.76	15.56±2.53	14.55±1.49	15.89±2.81
CY组		17.60±4.81	1.54±0.63 <sup>△△</sup>	14.26±5.16	7.98±2.15 <sup>△△</sup>	8.75±0.74 <sup>△△</sup>	9.50±2.46 <sup>△△</sup>
小剂量组	158.25	17.38±3.14	1.45±0.56 <sup>△△</sup>	12.19±3.76	10.40±2.88 <sup>*</sup>	10.21±1.63 <sup>*△</sup>	14.59±3.99 <sup>**△0</sup>
中剂量组	316.25	1.87±4.95	1.75±0.94 <sup>△△</sup>	19.56±11.47	11.15±3.25 <sup>*</sup>	11.35±1.85 <sup>*△</sup>	14.25±4.47 <sup>**△0</sup>
大剂量组	632.5	18.01±3.43	1.51±0.43 <sup>△△</sup>	22.04±10.12 <sup>*</sup>	12.97±4.19 <sup>**</sup>	13.21±2.05 <sup>**</sup>	14.03±3.07 <sup>**△0</sup>

注: 与CY组比较<sup>\*</sup> $P < 0.05$ , <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ ; 与空白组比较<sup>△0</sup> $P > 0.05$ , <sup>△</sup> $P < 0.05$ , <sup>△△</sup> $P < 0.01$ , 下表同。

表2 实验各组小鼠脾相关指标( $(\bar{x} \pm s), n=10$ )

组别	脾重(g)	脾指数( $\times 10^{-3}$ )	脾体积(排水量ml)	脾密度(g/ml)	脾凸面细胞集落(个)
空白组	0.321±0.10	9.99±3.08	0.20±0.06	0.64±0.22	
CY组	0.18±0.06	7.22±3.69	0.27±0.13	0.81±0.12	5.70±1.12
小剂量组	0.37±0.06 <sup>**</sup>	11.44±1.24 <sup>**</sup>	0.25±0.07	1.50±0.19 <sup>**△△</sup>	7.2±1.14 <sup>**</sup>
中剂量组	0.44±0.13 <sup>**△</sup>	14.67±5.80 <sup>**△</sup>	0.34±0.18 <sup>△</sup>	1.56±0.60 <sup>**△△</sup>	8.2±1.03 <sup>**a-</sup>
大剂量组	0.42±0.08 <sup>**△△</sup>	12.88±2.15 <sup>**</sup>	0.28±0.10 <sup>△</sup>	1.61±0.35 <sup>**△△</sup>	9.7±1.50 <sup>**ab</sup>

注: 与小剂量组比较<sup>a-</sup> $P > 0.05$ , <sup>ab</sup> $P < 0.01$ ; 与中剂量组比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

戴氏<sup>[6]</sup>援引 Nadhar-Rai 等的研究认为, 白细胞低下在药物治疗过程的升高主要由于三个因素: (1) 治疗开始后的白细胞升高是边缘池白细胞的释放和成熟细胞从骨髓动员; (2) 治疗期间维持白细胞升高状态的因素是因为扩大了干-祖细胞池; (3) 多细胞刺激。实验中模型各组小鼠白细胞的时相变化, 推测, (1) 在大剂量 CY 抑制下, 骨髓造血细胞复制、增殖受到严重损伤, 机体在应激状态下, 储备池和边缘池的白细胞大量释放入功能池, 表现为抑制后早期白细胞反应性上升相; (2) 随后白细胞渗入组织被消耗, 而造血抑制并未恢复, 机体有限调节失代偿, 则表现为功能池白细胞的下降相; (3) 相反, 地甘口服液可能通过“扩大了干-祖细胞池”, 细胞复制、增殖加快, 较多的成熟白细胞释放入循环池, 从而出现白细胞的逐步升高, 并在实验中期逐步上升, 后期稳定在与正常白细胞数量相当的水平。中、大剂量使用能在 CY 抑制后较早地促进细胞增殖或释放。

脾脏是重要的免疫器官, 脾重、脾指数、脾体积、脾密度等脾指标宏观表现脾脏功能状态。有报道<sup>[3,7]</sup> CY 抑制免疫下, 上述脾指标呈负性改变。文献<sup>[8,9]</sup>证实, 地黄可明显增加脾巴细胞 DNA 和蛋白质的生物合成; 地黄、墨旱莲有调节免疫的作用。另外, 脾指标的正性变化中, 是否还有脾诸血量的变化以及纤维结缔组织增生等因素的参与, 或这种参与对机体功能的恢复有何影响, 尚不清楚。表 2 中各

实验组脾体积的无差别性可能与 (1) 实验时间偏长和 (2) 上述脾各致变因素的复合作用有关。

#### 参考文献:

- [1] 陈奇. 中药药理实验方法[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1994. 206-207.
- [2] 徐淑云. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982. 129.
- [3] 王晨, 笑庸, 洪宝源. 小鼠注射环磷酰胺后 CFU-S 脾集落形成的实验观察[J], 中华血液学杂志, 1994, 15(3): 287.
- [4] 全宏勋, 李海生. 黄芪对福射小鼠造血功能的影响[J], 中国中药杂志, 1994, 19(12): 741.
- [5] 染毅, 鲁新华, 陈如泉, 等. 地甘口服液对环磷酰胺损伤小鼠骨髓 CFU-F 的影响[J], 辽宁中医杂志, 1999, 26(12): 567-568.
- [6] 戴育成. 造成生长因子的作用临床应用[J], 江西医药, 1992, 27(4): 244-246.
- [7] 樊永平, 聂惠民, 周勇, 等. 健脾金丹对正常小鼠及环磷酰胺所致免疫受抑小鼠免疫功能的增强作用[J], 中国中西医结合杂志. 1993, 13(4): 223-225.
- [8] 高向东, 吴梧桐. 五种抗衰老中药对小鼠 T-淋巴细胞增殖与 IL-2 产生的影响[J], 中国药科大学学报. 1999, 21(1): 43.
- [9] 熊晓玲, 李文. 部分扶正固本中药对小鼠脾细胞 IL-2 产生的双向调节作用[J], 中国实验临床免疫学杂志. 1991, 3(4): 37-39.