

# 生血散对小鼠骨髓造血功能的影响

胡致平<sup>1</sup>, 钱华<sup>2</sup>, 庞来君<sup>1</sup>, 沈一平<sup>1</sup>, 罗秀素<sup>1</sup>, 虞荣喜<sup>1</sup>

(1 浙江省中医院, 杭州 310006; 2 浙江省林科院植物药研究中心, 杭州 3100015)

中图分类号: R285.5 文献标识码: D 文章编号: 1005-9903(2001)02-0039-03

生血散的主要成分为猕猴骨, 传统多用于治疗风寒湿痹、四肢麻木、关节疼痛之症<sup>[1]</sup>。我们将其用于治疗各种血小板减少症和一些因长期接触放射线而引起的粒细胞减少症, 均取得较好疗效<sup>[2]</sup>。为研究生血散对骨髓造血功能的保护和促进作用, 我们观察了生血散对正常及注射环磷酰胺后小鼠外周血象的影响, 现将结果报告如下:

## 1 材料

**1.1 试剂与药品** 生血散的制备: 取猕猴骨, 经剔肉去油, 焙干酶炙后研制成细粉备用; 环磷酰胺: 上海华联制药有限公司, 批号: 980102; 碳酸锂: cp. 上海化学试剂公司, 批号: 918023; 羧甲基纤维素: 广东南秀化工有限公司, 批号: 39800。

**1.2 仪器** CELL-DYN1600 血细胞自动分析仪(美国 ABBOTT 公司)

**1.3 动物** NIH 小白鼠, 雄性, 体重  $21 \pm 0.5\text{g}$ , 由浙江中医学院实验动物中心提供。

## 2 方法

**2.1 生血散对正常小鼠造血功能的影响** 动物饲养于浙江中医学院实验动物中心动物房, 随机分成4组, 每组10只。生血散以生理盐水加5%羧甲基纤维素(CMC)热溶配制成浓度为63mg/ml和126mg/ml的悬液备用; 此处添加CMC可增加生血散不溶性粉体类药物的分散性, 且不易被动物吸收。碳酸锂以生理盐水溶解配制成浓度为18.9mg/ml的溶液备用。各组药物剂量如下: ①生理盐水组:  $0.2\text{ml/d} \times 15\text{d}$ ; ②碳酸锂组:  $180\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 15\text{d}$ ; ③生血散I组:  $600\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 15\text{d}$ ; ④生血散II组:  $1200\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 15\text{d}$ 。以上各组分别灌胃给药, 并从试验之日起, 隔天自尾静脉取血0.1ml, 供血细胞分析。

**2.2 生血散对注射环磷酰胺(CTX)后小鼠造血功能的影响** CTX以生理盐水溶解配制成浓度为4.2mg/

ml的溶液备用。其余药物配制及给药方法同上。各分组如下: ①CTX+生理盐水组; ②CTX+碳酸锂组; ③CTX+生血散I组; ④CTX+生血散II组。各组均用CTX( $100\text{mg}/\text{kg}$ )一次性腹腔注射, 每鼠0.5ml。各组从注射当日开始灌胃。生理盐水 $0.2\text{ml/d} \times 15\text{d}$ ; 碳酸锂 $180\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 15\text{d}$ ; 生血散 $600\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 15\text{d}$ ; 生血散 $1200\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 15\text{d}$ 。以上各组自试验之日起, 隔天自尾静脉取血0.1ml, 供血细胞分析。给药之前, 测定正常小鼠尾静脉血细胞数作对照。

**2.3 小鼠外周血白细胞、红细胞、血红蛋白及血小板计数** 尾静脉取血采用1ml塑料离心管, 每支预加入20μl 15% EDTA-2Na抗凝。计数时用血细胞自动分析仪原配稀释液稀释4倍后置血细胞自动分析仪上作血细胞计数。

**2.4 统计学处理** 均数比较用组间t检验

## 3 结果

**3.1 生血散对正常小鼠造血功能的影响**

**3.1.1 生血散对正常小鼠白细胞总数的影响** 表1显示各组间随用药和剂量不同, 小鼠白细胞数不同。和生理盐水组比较, 生血散高、低剂量组和碳酸锂组差异显著( $P < 0.01 \sim 0.05$ )。

**3.1.2 生血散对正常小鼠血小板总数的影响** 表2显示, 随用药和剂量不同, 各组小鼠血小板总数的上升程度不同。与生理盐水组比较, 生血散高低剂量组和碳酸锂组差异极显著( $P < 0.001 \sim 0.01$ )。

**3.1.3 生血散对正常小鼠血红蛋白含量的影响** 结果表明, 生血散对正常小鼠血红蛋白含量有明显的促进作用。和生理盐水组比较, 生血散高低两剂量组碳酸锂组差异均显著( $P < 0.05$ ), 见表3。

**3.2 生血散对注射CTX后小鼠造血功能的影响**

**3.2.1 生血散对CTX所致小鼠白细胞减少的防治作用** 根据表4所示结果, 注射CTX后当天, 各组白细胞数无变化, 至第3d, 则分别下降至给前的79%、

表1 生血散对正常小鼠白细胞总数的影响 ( $\times 10^9/L$ ) (n= 10)

| 组别     | 剂量<br>g/kg | 给药后时间(天)            |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                        |
|--------|------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------|
|        |            | 1                   | 3                   | 5                   | 7                   | 9                   | 11                  | 13                  | 15                     |
| 生理盐水   |            | 10.65<br>$\pm 3.16$ | 11.28<br>$\pm 2.36$ | 10.84<br>$\pm 3.18$ | 10.47<br>$\pm 3.49$ | 11.24<br>$\pm 2.14$ | 10.65<br>$\pm 3.21$ | 10.47<br>$\pm 3.56$ | 10.77<br>$\pm 3.81$    |
| 碳酸锂    | 0.18       | 10.47<br>$\pm 4.14$ | 13.07<br>$\pm 3.03$ | 13.48<br>$\pm 4.98$ | 14.07<br>$\pm 4.64$ | 14.60<br>$\pm 2.90$ | 14.67<br>$\pm 2.83$ | 15.46<br>$\pm 3.14$ | 13.47*<br>$\pm 2.24$   |
| 生血散 I  | 0.6        | 10.73<br>$\pm 2.09$ | 10.87<br>$\pm 1.22$ | 11.13<br>$\pm 2.01$ | 11.27<br>$\pm 2.05$ | 12.73<br>$\pm 3.29$ | 12.66<br>$\pm 1.80$ | 11.98<br>$\pm 2.38$ | 12.78* *<br>$\pm 3.55$ |
| 生血散 II | 1.2        | 10.13<br>$\pm 4.25$ | 13.24<br>$\pm 2.41$ | 13.67<br>$\pm 1.98$ | 14.13<br>$\pm 4.64$ | 15.33<br>$\pm 4.04$ | 15.27<br>$\pm 4.13$ | 15.77<br>$\pm 3.53$ | 14.46*<br>$\pm 3.80$   |

注:与生理盐水组比较\*  $P < 0.01$ ; \* \*  $P < 0.05$ ; \* \* \*  $P < 0.001$ (下同)。

表2 生血散对正常小鼠血小板总数的影响 ( $\times 10^9/L$ ) (n= 10)

| 组别     | 剂量<br>g/kg | 给药后时间(天)              |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                          |
|--------|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|
|        |            | 1                     | 3                     | 5                     | 7                     | 9                     | 11                    | 13                    | 15                       |
| 生理盐水   |            | 126.6<br>$\pm 26.65$  | 128.80<br>$\pm 33.64$ | 130.76<br>$\pm 12.92$ | 132.78<br>$\pm 23.99$ | 136.19<br>$\pm 10.28$ | 138.56<br>$\pm 10.22$ | 137.34<br>$\pm 10.93$ | 139.27<br>$\pm 12.56$    |
| 碳酸锂    | 0.18       | 128.2<br>$\pm 41.23$  | 132.87<br>$\pm 20.72$ | 135.24<br>$\pm 19.59$ | 137.28<br>$\pm 19.66$ | 139.92<br>$\pm 11.62$ | 141.52<br>$\pm 16.49$ | 146.20<br>$\pm 32.57$ | 150.56* *<br>$\pm 12.08$ |
| 生血散 I  | 0.6        | 129.53<br>$\pm 30.87$ | 130.05<br>$\pm 25.10$ | 132.56<br>$\pm 32.40$ | 135.52<br>$\pm 15.62$ | 137.94<br>$\pm 18.39$ | 139.72<br>$\pm 15.13$ | 142.44<br>$\pm 23.57$ | 146.1* *<br>$\pm 14.32$  |
| 生血散 II | 1.2        | 128.47<br>$\pm 23.13$ | 134.96<br>$\pm 33.64$ | 138.90<br>$\pm 12.92$ | 141.02<br>$\pm 15.62$ | 144.33<br>$\pm 19.37$ | 146.56<br>$\pm 10.28$ | 150.42<br>$\pm 35.27$ | 154.7* *<br>$\pm 24.62$  |

表3 生血散对正常小鼠血红蛋白含量的影响 (g/L) (n= 10)

| 组别     | 剂量<br>g/kg | 给药后时间(天)              |                       |                       |                       |                       |                       |                       |                                |
|--------|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------------|
|        |            | 1                     | 3                     | 5                     | 7                     | 9                     | 11                    | 13                    | 15                             |
| 生理盐水   |            | 193.07<br>$\pm 28.29$ | 194.87<br>$\pm 19.72$ | 195.13<br>$\pm 23.97$ | 192.23<br>$\pm 39.8$  | 196.27<br>$\pm 26.22$ | 194.42<br>$\pm 26.22$ | 193.18<br>$\pm 27.90$ | 195.06<br>$\pm 32.79$          |
| 碳酸锂    | 0.18       | 196.83<br>$\pm 16.39$ | 204.38<br>$\pm 18.02$ | 208.67<br>$\pm 26.22$ | 219.33<br>$\pm 28.92$ | 223.33<br>$\pm 23.52$ | 238.67<br>$\pm 27.57$ | 254.67<br>$\pm 19.34$ | 265.33<br>$\pm 24.09$          |
| 生血散 I  | 0.6        | 196.60<br>$\pm 23.97$ | 198.12<br>$\pm 30.23$ | 203.33<br>$\pm 26.94$ | 214.67<br>$\pm 24.00$ | 220.67<br>$\pm 31.97$ | 230.33<br>$\pm 13.49$ | 250.33<br>$\pm 28.33$ | 258.3* $\Delta$<br>$\pm 32.27$ |
| 生血散 II | 1.2        | 198.21<br>$\pm 24.13$ | 206.32<br>$\pm 19.72$ | 219.33<br>$\pm 22.77$ | 224.73<br>$\pm 31.56$ | 236.67<br>$\pm 27.90$ | 245.33<br>$\pm 13.49$ | 253.33<br>$\pm 17.09$ | 273.3* $\Delta$<br>$\pm 22.54$ |

64% 87%,但和生理盐水组(59.6%)比较,仍相对较高,差异极显著( $P < 0.001$ );至第7d,各组白细胞数回升并超出给药前水平,呈极显著差异( $P <$

0.001)。以后各组白细胞数持续上升,至第15d,已分别达到给药前的2.2 2.1 2.4倍,差异极显著( $P < 0.001$ )。

表4 生血散对注射CTX后小鼠白细胞减少的防治作用 ( $\times 10^9/L$ ) (n= 10)

| 组别     | 剂量<br>g/kg | 给药前                 | 给药后时间(天)            |                             |                     |                                     |                     |                     |                     |                                       |
|--------|------------|---------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------|-------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------------------------|
|        |            |                     | 1                   | 3                           | 5                   | 7                                   | 9                   | 11                  | 13                  | 15                                    |
| 生理盐水   |            | 10.47<br>$\pm 2.13$ | 10.58<br>$\pm 3.23$ | 6.24<br>$\pm 1.33$          | 7.83<br>$\pm 3.24$  | 10.67<br>$\pm 2.59$                 | 13.4<br>$\pm 5.73$  | 15.07<br>$\pm 5.73$ | 10.65<br>$\pm 4.21$ | 20.13<br>$\pm 5.35$                   |
| 碳酸锂    | 0.18       | 10.73<br>$\pm 2.16$ | 10.62<br>$\pm 2.72$ | 8.53* *<br>$\pm 3.29$       | 10.12<br>$\pm 3.48$ | 12.87 $\Delta \Delta$<br>$\pm 3.01$ | 17.83<br>$\pm 4.48$ | 18.53<br>$\pm 4.72$ | 21.93<br>$\pm 6.61$ | 23.24 $\Delta \Delta$ *<br>$\pm 5.74$ |
| 生血散 I  | 0.6        | 10.36<br>$\pm 2.38$ | 10.47<br>$\pm 2.94$ | 7.67 $\Delta$<br>$\pm 2.47$ | 9.34<br>$\pm 5.73$  | 12.88 $\Delta \Delta$<br>$\pm 5.32$ | 14.76<br>$\pm 2.81$ | 17.33<br>$\pm 4.15$ | 20.13<br>$\pm 4.05$ | 22.20 $\Delta \Delta$ *<br>$\pm 4.61$ |
| 生血散 II | 1.2        | 10.66<br>$\pm 2.61$ | 10.56<br>$\pm 2.17$ | 9.27* *<br>$\pm 2.44$       | 10.53<br>$\pm 5.79$ | 18.87 $\Delta \Delta$<br>$\pm 6.09$ | 19.07<br>$\pm 5.37$ | 21.13<br>$\pm 5.95$ | 22.05<br>$\pm 4.75$ | 25.3 $\Delta \Delta$ *<br>$\pm 4.57$  |

注:与给药前比较 $\Delta P < 0.01$ ,  $\Delta \Delta P < 0.001$ (下同)。

**3.2.2 生血散对 CTX 所致小鼠血红蛋白减少的防治作用** 根据表 5 所示,注射 CTX 后第 3d,各组小鼠血红蛋白含量下降至最低点,分别为给药前的 66.4%、61.8%、66.8%,差异极显著( $P < 0.001$ )。从第 5d 开始血红蛋白含量逐渐回升,至第 7d 均已恢复到原来的基础水平( $P > 0.05$ )。和生理盐水组

比较,注射 CTX 后第 3d,生血散高低剂量组的血红蛋白含量下降速度均较慢,差异较显著( $P < 0.01$ ),同样第 15d 生血散高低剂量的血红蛋白含量均高于生理盐水组,差异较显著( $P < 0.01$ ),说明生血散对 CTX 所致小鼠血红蛋白减少有较好的防治作用。

表 5 生血散对注射 CTX 后小鼠血红蛋白含量的影响 (g/L)(n=10)

| 组别     | 剂量<br>g/kg | 给药前              | 给药后时间(天)         |                                |                  |                  |                  |                                |                  |                                |
|--------|------------|------------------|------------------|--------------------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|
|        |            |                  | 1                | 3                              | 5                | 7                | 9                | 11                             | 13               | 15                             |
| 生理盐水   |            | 197.62<br>±18.21 | 198.43<br>±25.12 | 109.46<br>±23.32               | 145.27<br>±17.05 | 184.53<br>±28.39 | 209.43<br>±26.22 | 217.56<br>±33.79               | 220.12<br>±23.47 | 225.4<br>±14.37                |
| 碳酸锂    | 0.18       | 192.44<br>±20.17 | 195.32<br>±16.17 | 127.78 <sup>△△</sup><br>±26.82 | 159.23<br>±23.72 | 194.30<br>±12.42 | 216.56<br>±18.22 | 231.27<br>±18.15               | 235.41<br>±19.27 | 240.8 <sup>△△*</sup><br>±15.81 |
| 生血散 I  | 0.6        | 191.33<br>±14.89 | 197.46<br>±21.36 | 123.18<br>±28.33               | 150.23<br>±24.15 | 189.25<br>±24.09 | 210.32<br>±19.80 | 223.13<br>±23.60 <sup>△△</sup> | 227.56<br>±23.16 | 237.2 <sup>*</sup><br>±21.28   |
| 生血散 II | 1.2        | 195.32<br>±23.38 | 194.34<br>±18.35 | 130.41 <sup>△△</sup><br>±24.49 | 160.78<br>±16.77 | 198.78<br>±17.34 | 220.38<br>±14.47 | 235.24<br>±20.18               | 241.23<br>±21.15 | 243.6 <sup>*</sup><br>±17.41   |

**3.2.3 生血散对 CTX 所致小鼠血小板减少的防治作用** 根据表 6 所示,注射 CTX 后第 5d,各组小鼠血小板数下降分别下降至给药前的 55%、54%、70%差异极显著( $P < 0.001$ )。从第 7d 开始血小板数量逐渐回升,恢复到基础水平( $P > 0.05$ )的时间,以生血散高剂量组(7d)为最快,碳酸锂组和生血散低剂

量组次之(9d);和生理盐水组比较,注射 CTX 第 5d,生血散高低剂量组的小血小板数量仍维持在相对高的水平,差异较显著( $P < 0.01$ ),至第 15d 差异更为显著( $P < 0.01$ ),说明生血散对 CTX 所致小鼠血小板数量下降有较好的防治和恢复作用。

表 6 生血散对注射 CTX 后小鼠血小板减少的影响 ( $\times 10^9/L$ )(n=10)

| 组别     | 剂量<br>g/kg | 给药前              | 给药后时间(天)         |                  |                               |                  |                  |                  |                  |                               |
|--------|------------|------------------|------------------|------------------|-------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------------------|
|        |            |                  | 1                | 3                | 5                             | 7                | 9                | 11               | 13               | 15                            |
| 生理盐水   |            | 128.64<br>±10.12 | 126.42<br>±14.23 | 124.73<br>±33.16 | 77.73 <sup>△△</sup><br>±9.25  | 81.67<br>±15.98  | 96.13<br>±9.65   | 102.47<br>±26.37 | 114.13<br>±19.39 | 126.33<br>±12.69              |
| 碳酸锂    | 0.18       | 129.47<br>±15.26 | 128.55<br>±20.34 | 95.60<br>±31.79  | 71.2 <sup>△△*</sup><br>±37.39 | 106.33<br>±16.92 | 130.8<br>±19.59  | 154.6<br>±17.22  | 168.27<br>±27.04 | 175.6 <sup>*</sup><br>±31.79  |
| 生血散 I  | 0.6        | 127.43<br>±11.38 | 125.57<br>±18.49 | 90.27<br>±27.04  | 69.2 <sup>△△*</sup><br>±25.45 | 102.6<br>±10.34  | 128.47<br>±19.74 | 146.8<br>±10.28  | 160.13<br>±27.09 | 169.20 <sup>*</sup><br>±32.57 |
| 生血散 II | 1.2        | 128.55<br>±29.3  | 127.98<br>±16.21 | 102.53<br>±30.87 | 89.4 <sup>△△*</sup><br>±7.66  | 129.2<br>±22.64  | 140.0<br>±21.66  | 163.94<br>±19.39 | 176.51<br>±19.22 | 183.20 <sup>*</sup><br>±4.23  |

#### 4 讨论

猴骨其性平、微温、入心、肝二经,具有祛风湿补肝肾作用<sup>[5]</sup>,传统上多用于治疗风寒湿痹,四肢麻木,关节疼痛之症。其对造血功能的影响则尚未见报道。本实验结果显示生血散无论对正常小鼠还是化疗后骨髓抑制小鼠的造血功能均有明显的上调作用。

#### 参考文献:

[1] 江苏新医学院. 中药大辞典(下)[M]. 上海: 上海科技

出版社, 1993. 2210.

- [2] 沈一平, 胡致平, 罗秀素. 生血散治疗血小板减少症疗效观察[J]. 浙江中医杂志, 1991, (12): 534.
- [3] 黄文东. 实用中医内科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1986. 498.
- [4] 李敏民. 中药方剂防治肿瘤概论[J]. 中医杂志, 1985, 26(12): 56—60.
- [5] 北京中医学院. 内经选读[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1978. 20.