

- 展 (J). 实用医学杂志, 2018, 34(11): 1084-1087.
- (7) 陈娟, 李雪梅, 唐晓琼. 西达本胺治疗肿瘤性疾病的研究进展 (J). 国际输血及血液学杂志, 2018, 41(1): 60-64.
- (8) Zhou Y, Pan DS, Shan S, et al. Non-toxic dose chidamide synergistically enhances platinum-induced DNA damage responses and apoptosis in Non-Small-Cell lung cancer cells (J). Biomed Pharmacother, 2014, 68(4): 483-491.
- (9) Pan DS, Yang QJ, Fu X, et al. Discovery of an orally active subtype-selective HDAC inhibitor, chidamide, as an epigenetic modulator for cancer treatment (J). Med Chem Commun, 2014, 5(12): 1789-1796.
- (10) Ning ZQ, Li ZB, Newman MJ, et al. Chidamide(CS055/HBI-8000): a new histone deacetylase inhibitor of the benzamide class with antitumor activity and the ability to enhance immune cell-mediated tumor cell cytotoxicity (J). Cancer Chemother Pharmacol, 2012, 69(4): 901-909.
- (11) 张莉. 二甲双胍联合伊马替尼对耐伊马替尼的 K562 细胞增殖及凋亡的影响 (D). 郑州: 郑州大学, 2017.
- (12) He B, Wang Q, Pan C, et al. A novel HDAC inhibitor chidamide combined with imatinib synergistically targets tyrosine kinase inhibitor resistant chronic myeloid leukemia cells (J). Biomed Pharmacother, 2020, 129(9): 110390.
- (13) Zhao B, He T. Chidamide, a histone deacetylase inhibitor, functions as a tumor inhibitor by modulating the ratio of Bax/Bcl-2 and P21 in pancreatic cancer (J). Oncol Rep, 2015, 33(1): 304-310.

(文章编号) 1007-0893(2021)08-0004-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.08.002

地榆皂苷 I 升高白细胞的药效学初步研究

廖永翠 马广强 杨中杰

(江西中医药大学, 江西 南昌 330004)

[摘要] **目的:** 进一步明确中药地榆中主要活性成分地榆皂苷 I 治疗白细胞减少症的作用。**方法:** 采用环磷酰胺 (CTX) ($150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 腹腔注射建立小鼠白细胞减少症模型, 造模成功后, 将白细胞低下小鼠按体质量随机分为: 模型组、重组人集落刺激因子 (rGh-CSF) 阳性药组、地榆皂苷 I 低剂量组 ($2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)、地榆皂苷 I 高剂量组 ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 另设空白组。各给药组在造模第 2 天开始灌胃给药, 每日 1 次, 连续 5 d; 其中 rGh-CSF 皮下注射给药。给药后进行体质量、白细胞计数及骨髓有核细胞检测分析。**结果:** 在给药 5 d 后, 地榆皂苷 I 显示了较好的升高白细胞的作用; 且其高剂量组同样在给药 5 d 后显著增加骨髓有核细胞水平。**结论:** 地榆皂苷 I 具有良好的升高白细胞作用, 为其治疗白细胞减少症的机制研究奠定药效学基础。

[关键词] 白细胞减少症; 地榆; 地榆皂苷 I

[中图分类号] R 932 **[文献标识码]** A

放化疗治疗肿瘤导致的白细胞减少症, 是制约肿瘤治疗的重要因素。因此, 开发切实有效提升外周血白细胞数量, 毒副作用小且药效稳定的化疗药物, 对于肿瘤的治疗具有重要意义。地榆为蔷薇科植物地榆的干燥根, 其主要药用成分为皂苷、鞣质和黄酮类。现已有研究证实地榆皂苷具有抑制多种肿瘤细胞生长的作用^[1-2], 具有升高白细胞的作用^[3], 且能较好地保护骨髓^[4]; 地榆皂苷 I 作为一种高效的自噬激活剂, 可能与促进骨髓抑制小鼠造血干细胞自噬有关^[5]。但地榆皂苷 I 升高白细胞的药效学及具体作用机制有待进一步研究。本实验采用环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX) 致小鼠骨髓抑制模型, 从体质量、血液白细胞数目和骨髓有核细

胞数目对地榆皂苷 I 升高白细胞的药效学进行研究, 为开发预防和治疗骨髓抑制的药物提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

无特定病原体 (specific pathogen free, SPF) 级昆明小鼠 50 只, 雌雄各半, 体质量 23 ~ 27 g, 由江西中医药大学实验动物研究室提供, 饲养 1 周以适应环境。

地榆皂苷 I 冻干粉 (上海瑶韵生物科技有限公司, 货号 A0625), CTX (江西英捷生物科技有限公司, 货号 HY-17420) 和重组人集落刺激因子 (recombinant human

[收稿日期] 2021-02-11

[基金项目] 江西省教育厅科技计划项目资助课题 (GJJ180697); 江西中医药大学博士启动基金资助课题 (2015BS005)

[作者简介] 廖永翠, 女, 讲师, 主要研究方向是诱导型药用植物形成机理。

granulocyte-colony stimulating factor, rGh-CSF) (江西英捷生物科技有限公司, 批号 300-23-10)。

1.2 方法

1.2.1 实验分组及给药 SPF 级动物饲养室内恒温、恒湿条件下给予鼠用全价营养颗粒饲料适应性喂养 1 周。按体质量随机分为: 空白组、模型组、阳性药组 (rhG-CSF)、地榆皂苷 I 高、低剂量组, 每组 10 只。地榆皂苷 I 组高剂量组按 5 mg · kg⁻¹、地榆皂苷 I 组低剂量组按 2.5 mg · kg⁻¹ 剂量灌胃给予地榆皂苷 I 羧甲基纤维素钠溶液, 每日 1 次, 连续 5 d。空白组、模型组小鼠灌胃等体积纯净水, 连续 5 d。阳性药组小鼠于造模后第 2 天开始按照 30 μg · kg⁻¹ 皮下注射 rhG-CSF, 连续 3 d。

1.2.2 动物模型制备及标本采集 实验第 1 天, 除空白组外, 其余各组小鼠一次性按 150 mg · kg⁻¹ 剂量腹腔注射 CTX, 建立小鼠白细胞减少症模型。空白组小鼠腹腔注射等体积 0.9% 氯化钠注射液。隔天测量小鼠体质量, 并记录。造模后第 6 天、第 7 天, 每组各 5 只进行小鼠眼眶取血, 用装有抗凝剂的 1.5 mL EP 管收集待测; 随后进行断颈处死小鼠, 取股骨除净肌肉和结缔组织, 用于骨髓有核细胞分析。

1.3 检测指标及方法

1.3.1 体质量 隔天测量小鼠体质量, 并记录。

1.3.2 白细胞计数 采用全自动血球计数仪对各组实验组小鼠外周血白细胞进行计数。

1.3.3 骨髓有核细胞计数 采用流式细胞仪对各组实验小鼠股骨中骨髓有核细胞进行计数。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 地榆皂苷 I 对小鼠体质量的影响

实验结果表明, 地榆皂苷 I 高、低剂量组, 阳性药组小鼠体质量变化具有相对一致性, 且与模型组比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 1。

表 1 地榆皂苷 I 对小鼠体质量的影响 (*n* = 10, $\bar{x} \pm s$, g)

Table with 3 columns: Group, Day 6, Day 7. Rows include Blank, Model, and various doses of Diyou Saponin I and Positive Drug.

2.2 地榆皂苷 I 对小鼠白细胞的影响

造模第 6 天、第 7 天模型组小鼠外周血白细胞低于空白组, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 表明造模成功; 与模型组比较, 地榆皂苷 I 高、低剂量组与阳性药组均在

在造模第 7 天均显示了较好的升高白细胞的作用; 地榆皂苷 I 高、低剂量组与阳性药组小鼠比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 2。

表 2 地榆皂苷 I 对小鼠白细胞的影响 (*n* = 5, $\bar{x} \pm s$, × 10⁹ · L⁻¹)

Table with 3 columns: Group, Day 6, Day 7. Rows include Blank, Model, and various doses of Diyou Saponin I and Positive Drug.

与模型组比较, ^a*P* < 0.05

2.3 地榆皂苷 I 对小鼠骨髓有核细胞的影响

与模型组相比, 在造模第 7 天地榆皂苷 I 高剂量组和阳性药组小鼠的骨髓有核细胞数量均显著增高, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.001), 但两者之间比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 3。

表 3 地榆皂苷 I 对小鼠骨髓有核细胞的影响 (*n* = 5, $\bar{x} \pm s$, × 10⁹ · L⁻¹)

Table with 3 columns: Group, Day 6, Day 7. Rows include Blank, Model, and various doses of Diyou Saponin I and Positive Drug.

与模型组比较, ^b*P* < 0.001

3 讨论

恶性肿瘤放化疗过程中引起的骨髓抑制、干细胞造血障碍、白细胞减少及机体免疫力低下等副作用严重地限制了肿瘤的治疗, 成为影响临床疗效的突出问题。治疗肿瘤放化疗后白细胞减少症的药物大多作用机制不清楚。因此, 亟需开发不良反应小、疗效显著的化疗药物。地榆皂苷是中药地榆根中最主要的三萜皂苷类活性成分, 主要为地榆皂苷 I 和地榆皂苷 II [6]。研究表明, 地榆皂苷具有良好的消炎抗菌、抗氧化、抗肿瘤及抗过敏等作用 [2-5]。本实验结果表明, 地榆皂苷 I 高、低剂量组均有较好的升高白细胞的作用; 且地榆皂苷 I 高剂量具有显著增加骨髓有核细胞的作用。这与 Dai LM 等人 [4] 的研究结果一致。但具体的机制不清楚, 地榆皂苷 I 可能通过促进免疫细胞增殖来增强免疫功能, 仍需要进一步的研究。此外, 该研究中设置的地榆皂苷 I 高、低剂量组间的作用差异不大, 可能在后期的研究中进行进一步的探讨。

[参考文献]

(1) Qin SH, Mu YL, Zhou L, et al. Inhibitory effect and mechanism of Sanguisorba Saponins on ascitic-fluid type hepatocarcinoma H22 in mice (J). Acta Chinese Medicine and Pharmacology,

- 2013, 41(1): 10-13.
- (2) Gao Y, Wang K, Zhu X, et al. Ziyuglycoside I induced apoptosis of human thyroid papillary carcinoma BCPAP cells (J). Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2018, 38(1): 80-84.
- (3) Fan K, Dai LM, Xiong YA, et al. Determination of the content of ziyuglycoside- I and ziyuglycoside- II in burnet total saponins by HPLC-ELSD (J). China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2017, 32(6): 2639-2642.
- (4) Dai LM, Xiong YA, Yang GY, et al. Protective effect of tannins from Sanguisorba officinalis on cyclophosphamide-induced myelosuppression in mice (J). Natural Product Research and Development, 2016, 28(6): 852-859.
- (5) Xiong YA, Zou Y, Zhang DH, et al. Promotion of Ziyuglycoside I on white blood cells by autophagy pathway (J). Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2018, 49(14): 3350-3356.
- (6) Cai Z, Li W, Wang HT, et al. Antitumor and immunomodulating activities of a polysaccharide from the root of Sanguisorba officinalis L (J). Int J Biol Macromol, 2012, 51(4): 484-488.

〔文章编号〕 1007-0893(2021)08-0006-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.08.003

膀胱内电刺激治疗糖尿病神经源性膀胱的疗效及安全性分析

李伟健 曾健文* 杨彩娟 赖香茂 莫鉴锋 曾鹏 蒋重和 黄顺坛

(广州医科大学附属第六医院 清远市人民医院, 广东 清远 511518)

〔摘要〕 **目的:** 评估膀胱内电刺激 (IVES) 治疗糖尿病神经源性膀胱 (DNB) 的疗效。**方法:** 选取广州医科大学附属第六医院 2013 年 5 月至 2019 年 5 月收治的 45 例 DNB 患者纳入本研究。行连续性电刺激, 刺激频率 25 Hz, 脉冲 0.2~0.7 ms, 强度 15~25 mA, 每次治疗 30 min, 每周 3 次, 连续 1 个月。记录治疗前、治疗后各项临床指标情况。**结果:** 治疗 1 个月与治疗前患者生活质量问卷 (QOL) 评分 (3.1 ± 1.2 vs 2.1 ± 0.9) 分、盆腔疼痛和尿急、尿频症状量表 (PUF) 评分 (28.7 ± 4.5 vs 10.5 ± 2.1) 分、日间排尿次数 (16.2 ± 6.9 vs 10.2 ± 2.5) 次、夜尿次数 (10.8 ± 4.3 vs 3.8 ± 1.3) 次, 残余尿量 (248.2 ± 23.5 vs 45.5 ± 10.5) mL 比较, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$)。尿流率 (8.2 ± 2.1 vs 13.8 ± 5.0) mL·s⁻¹、膀胱测压容量 (528 ± 55 vs 350 ± 25) mL、储尿期最大逼尿肌压 (Poletmax) (45 ± 8 vs 60 ± 5) cmH₂O、逼尿肌-外括约肌协同失调 (DSD) 发生率 (37.5% vs 15.0%) 比较, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$), 膀胱顺应性治疗前后 (16.1 ± 2.1 vs 18.2 ± 2.5) mL·cmH₂O⁻¹ 比较无明显差异 ($P > 0.05$)。**结论:** IVES 治疗 DNB 可明显改善患者的生活质量及排尿效能, 增强逼尿肌的收缩力, 减少残余尿量, 是一种安全、有效的方法。

〔关键词〕 糖尿病神经源性膀胱; 膀胱内电刺激; 尿动力学

〔中图分类号〕 R 694 〔文献标识码〕 B

糖尿病神经源性膀胱 (diabetic neurogenic bladder, DNB) 是糖尿病常见的慢性并发症之一, 是糖尿病神经病变在泌尿系统的表现。它以膀胱感觉受伤、膀胱容量增加、逼尿肌收缩力减退、残余尿量增加为特点^[1-2]。在临床上可引起尿频、尿多、排尿不畅、排尿困难、尿失禁、尿潴留等下尿路症状, 呈隐匿起病, 常常到发生严重的尿潴留与尿路感染甚至肾功能衰竭时, 才得以诊治, 严重影响患者的生活质量。DNB 在糖尿病患者中的发病率为 40%~80%^[3], 国内

报道发病率是 27%~85%^[4]。DNB 的治疗目前无特效的治疗方法, 治疗原则为在积极控制血糖的基础上, 改善或恢复逼尿肌的功能, 进而改善膀胱功能。膀胱内电刺激 (intravesical electrical stimulation, IVES) 是近年兴起的一种治疗神经源性膀胱的电刺激疗法, 已在动物实验及临床研究中证明其疗效^[5-6]。笔者分析 2013 年 8 月至 2019 年 5 月本院收治的行 IVES 治疗的 45 例 2 型 DNB 患者的临床资料, 评估 IVES 治疗 DNB 的疗效及安全性。

〔收稿日期〕 2021-02-05

〔基金项目〕 广东省医学科学技术研究基金资助课题 (2013A806); 广东省自然科学基金资助课题 (2016A030307033)

〔作者简介〕 李伟健, 男, 住院医师, 主要研究方向是尿控、功能泌尿外科。

〔*通信作者〕 曾健文 (E-mail: zengjwen@sina.com; Tel: 13824928488)