

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2009.09.007

# E838 对 CTX 化疗损伤小鼠的保护作用

吴红英,王月英,李德冠,路璐,孟爱民,王汝勤,张良安,常建辉,张俊伶

## Protection of E838 on CTX-induced Mice's Injury

WU Hong-ying, WANG Yue-ying, LI De-guan, LU Lu, MENG Ai-min, WANG Ru-qin, ZHANG Li-ang-an, CHANG Jian-hui, ZHANG Jun-ling

Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin Key Laboratory of Molecular Nuclear Medicine, Tianjin 300192, China

Corresponding Author: MENG Ai-min, E-mail: ai\_min\_meng@126.com

**Abstract: Objective** To observe the protection of E838 on cyclophosphamide-induced mice's injury. **Methods** The E838 were injected into mice intra peritoneally for 5 days, and the positive control group was madder diester. CTX was injected on the third day. We observed the changes in peripheral blood leukocytes, bone marrow nucleated cells, endogenous spleen nodule formation (CFU-S), spleen and thymus index. **Results** E838 can significantly reduce the chemotherapy-induced immune function inhibition in mice, and accelerate the weight grow after chemotherapy. Numbers of peripheral blood leukocytes bone marrow nucleated cells and CFU-S significantly increased compared with the control group and there was significant statistically difference ( $P < 0.05$ ). There was significant statistically difference ( $P < 0.05$ ) in the numbers of blood leukocytes of middle and high dose group compared with madder diacrylate. **Conclusion** E838 can antagonize the chemotherapy injury.

**Key words:** E838; Chemotherapy; Myelosuppression; IRM-1 mice

**摘要:目的** 观察 E838 对环磷酰胺所致小鼠损伤的保护作用。**方法** 对小鼠采用连续 5 天腹腔注射 E838 药物,从第 3 天同时给予环磷酰胺(CTX),阳性对照为茜草双酯,观察外周血白细胞、骨髓有核细胞数、内源性脾结节形成(CFU-S)、脾脏指数及胸腺指数的变化。**结果** E838 可明显减轻化疗所致小鼠免疫功能的抑制,并可使化疗后小鼠的体重恢复增长,白细胞、骨髓有核细胞和 CFU-S 明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。中、高剂量组白细胞与茜草双酯组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 提示 E838 具有对抗化疗损伤的作用。

**关键词:** E838; 化疗; 骨髓抑制; IRM-1 小鼠

中图分类号:R730.53;R730.6 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2009)09-0745-02

## 0 引言

化疗药物虽然能杀伤或杀死肿瘤细胞,发挥其治疗作用,然而众多的化疗药物也是免疫系统的抑制剂。大多数患者在常规应用化疗药物治疗中,易出现白细胞总数下降及骨髓受到抑制等临床症状。预防和治疗这些损伤就可以减轻不良反应,增强化疗的效果。E838 是一种新型辐射防护剂,以往我们进行的药效学实验已证实:E838 具有放射防护效价高<sup>[1]</sup>、能显著提高受照射小鼠 30 天存活率和保护指

数,对小鼠移植性肿瘤肝癌、淋巴瘤等有抑制作用<sup>[2]</sup>。本试验按照国家一类新药报批要求<sup>[3]</sup>,利用 IRM-1 小鼠作为模型,观察 E838 对减轻化疗引起副作用的影响,为 E838 在肿瘤化疗的应用中提供实验依据。

## 1 材料与方法

1.1 材料 IRM-1 近交系小鼠由我所培育,雌雄兼用,体重为(23~24)g。

环磷酰胺(CTX)为上海华联制药有限公司产品,批号为 040805。茜草双酯由山东方明制药有限公司生产,批号为 040421。

1.2 方法 将动物随机分 5 组,每组 12 只,实验设对照组,根据 E838 药物量效及效价实验研究结果<sup>[4]</sup>,将 E838 分为低、中、高(100、150、200  $\mu\text{g}/0.2$  ml)浓度组,茜草双酯(2.5 mg/0.2 ml)组,连续 5 天

收稿日期:2008-07-03;修回日期:2008-12-24

基金项目:天津市自然科学基金重点基金资助项目(043802411)

作者单位:300192 天津,中国医学科学院放射医学研究所 天津市分子核医学重点实验室

通信作者:孟爱民, E-mail: ai\_min\_meng@126.com

作者简介:吴红英(1974-),女,本科,助理研究员,主要从事放射生物学及实验动物学研究

表 2 E838 对小鼠免疫功能的影响  
Table 2 E838's effect on mouse's immune system

Groups	Start weight (g)	End weight (g)	Increase weight (g)	Thymus indices (mg/g)	Spleen indices (mg/g)
Control	23.8 ± 1.3	25.3 ± 2.9	1.5 ± 1.6	0.72 ± 0.24	1.72 ± 0.68
E838(low)	23.5 ± 1.5	25.1 ± 1.8	1.6 ± 0.3	0.77 ± 0.18	2.82 ± 0.71**
E838(middle)	23.4 ± 1.2	25.8 ± 2.3	2.4 ± 1.1	0.84 ± 0.42	2.60 ± 0.53**
E838(high)	23.5 ± 1.2	25.2 ± 2.1	1.7 ± 0.9	0.83 ± 0.19	2.85 ± 1.17*
Madder diester	23.3 ± 1.5	25.1 ± 2.6	1.8 ± 1.3	0.73 ± 0.11	2.29 ± 1.26

Note: Compared with control, \*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$

腹腔注射 E838 和茜草双酯, 每次 0.2 ml/只, 于第 3 天同时腹腔注射 CTX(100 mg/kg), 连续 3 天<sup>[3]</sup>, 对照组腹腔注射等体积茶油。

### 1.3 观察指标

1.3.1 白细胞计数 于末次给药后第 3 天眼眶取血 20  $\mu$ l 加入 0.38 ml 白细胞稀释液, 在显微镜下计数白细胞数。

1.3.2 骨髓有核细胞计数 将小鼠处死, 取 1 侧股骨, 用白细胞稀释液冲洗骨髓腔, 收集骨髓细胞制成悬液, 用台盼蓝鉴定细胞活性在 95% 以上, 显微镜下计数骨髓有核细胞数。

1.3.3 脾结节 (colong forming unit of spleen, CFU-S)、脾指数、胸腺指数 无菌条件下取各小鼠脾脏、胸腺称重, 按公式计算脾指数、胸腺指数。脾指数 = 脾重 (mg)/鼠重 (g), 胸腺指数 = 胸腺重 (mg)/鼠重 (g)。将脾脏放入 Bouin 液内 24 h 后, 计数脾脏表面的结节数 (CFU-S)。

1.4 统计学方法 数据统计结果用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组比较用  $t$  检验。

## 2 结果

2.1 E838 对小鼠造血功能的保护作用 结果见表 1。E838 三个剂量组骨髓有核细胞数增加明显, 与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 低、中剂量组的 CFU-S 与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 同时中、高剂量组的白细胞数高于对照组和茜草双酯组, 与对照组和茜草双酯组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表 1 E838 对小鼠造血功能的保护作用

Table 1 E838's protective effect on Hematopoietic stem cells of mouse

Groups	Number	BMNC ( $\times 10^6$ ) / thighbone	CFU-S Piece / spleen	WBC ( $\times 10^9$ / L)
Control	12	7.50 ± 1.79	2.33 ± 0.47	5.28 ± 0.45
E838(low)	12	9.67 ± 1.62*	4.17 ± 2.67*	5.38 ± 0.83
E838(middle)	12	11.03 ± 2.94**	3.40 ± 1.02**	6.75 ± 0.72**▲
E838(high)	12	11.67 ± 1.99**	4.60 ± 4.76	7.37 ± 1.54**▲
Madder diester	12	9.72 ± 2.91*	5.00 ± 3.41*	4.90 ± 0.29

Note: Compared with control, \*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ ; Compared with Madder diester, ▲:  $P < 0.05$

2.2 E838 对小鼠免疫功能的影响 结果见表 2。E838 三个剂量组的胸腺指数虽有一定增加, 高于对照组和茜草双酯组, 但差异无统计学意义, 脾重指数与对照组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

骨髓抑制是化疗药物最常见的限制性不良反应, 环磷酰胺属于细胞周期非特异性化疗药物, 对增殖周期中各期细胞均有杀灭作用<sup>[5-6]</sup>, 由于机体大部分白细胞寿命较短, 环磷酰胺的杀灭作用首先通过外周血白细胞反映出来。因此白细胞减少故常造成延迟化疗, 药物减量或终止化疗, 影响化疗的正常进行<sup>[7-8]</sup>。

从本实验结果可以看出, E838 三个剂量组均能促进小鼠外周血白细胞、骨髓有核细胞数的恢复, 其中中、高剂量组白细胞数的恢复效果更为显著, 与对照组和茜草双酯组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), CFU-S 和脾重指数与对照组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 胸腺指数和净增体重也高于对照组, 综上表明, E838 对化疗所致免疫力低下及造血系统损伤有较好的治疗效果, 并能提高生活质量和改善机体免疫功能。

### 参考文献:

- [1] 王月英, 王汝勤, 赵忠萍, 等. E838 对小鼠辐射防护作用的观察 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2005, 24: (1): 39-40.
- [2] 王月英, 李德冠, 刘强, 等. E838 联合  $\gamma$  射线对淋巴瘤荷瘤小鼠的协同抑瘤作用 [J]. 肿瘤防治研究, 2008, 35(10): 691-693.
- [3] 中华人民共和国卫生部药政局. 《新药(西药)临床前研究指导原则汇编》[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1993: 103.
- [4] 王月英, 周则卫, 沈秀, 等. E838 对 IRM-2 和 ICR 小鼠的辐射防护作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2004, 14(6): 332-335.
- [5] 马规划. 参芪升白汤治疗肿瘤化疗后白细胞减少症 [J]. 中原医刊, 2006, 33: (23): 77-78.
- [6] 王和平, 赵喜新, 田开宇. 小鼠白细胞减少模型白细胞及骨髓粒系细胞的动态变化 [J]. 郑州大学学报(医学版), 2002, 37(1): 439-440.
- [7] 叶雨文, 卞如濂. 基础药理学 [M]. 杭州: 浙江人民出版社, 1999: 306-368.
- [8] 赵喜新, 阎桂海, 王和平, 等. 环磷酰胺所致的小鼠白细胞减少模型及动力学分析 [J]. 上海实验动物科学, 1998, 18(1): 12-14.

[编辑: 周永红; 校对: 刘红武]