

苯甲酸雌二醇与益气祛瘀治疗合并应用 对照射动物的保护作用

励杏娣 陈永明 翁世芳 王洪复

(上海医科大学放射医学研究所, 上海)

摘要 本文报道苯甲酸雌二醇与益气祛瘀方剂芪甲丹对照射动物的保护作用。结果表明, 小鼠照前单用苯甲酸雌二醇组较对照组提高存活率为 26.7%, 照后单用芪甲丹注射液组较对照组提高存活率为 23.4%, 而合并用药组较对照组提高存活率为 33.4%。对照射狗的实验表明, 合并用药的临床症状和外周血象较单用激素组改善明显。这些结果说明, 苯甲酸雌二醇与益气祛瘀方剂芪甲丹合并应用对实质细胞和微环境, 可起到加强保护作用。

关键词 辐射损伤, 辐射保护, 苯甲酸雌二醇, 芪甲丹(中药方剂)

电离辐射所致骨髓造血功能障碍包括造血实质细胞损伤和造血微环境损伤。针对这二方面的病理生理改变, 目前已有一些有效防治措施。不少报道证明雌激素对造血实质细胞有很好的保护作用, 如苯甲酸雌二醇^[1]、雌三醇^[2]等, 而中医活血化瘀法则对造血微环境有保护作用^[3]。本文观察了苯甲酸雌二醇与益气祛瘀方剂芪甲丹合并应用对照射动物的保护作用。

材 料 和 方 法

动物与照射条件 实验用小鼠和狗。小鼠为 ICR 品系、雄性, 本所实验动物房繁殖, 体重 26-28 g。狗为安徽杂种草狗, 雄性, 体重 10-13 kg。照射源为 ⁶⁰Co γ 辐照源, 一次全身照射造成动物急性放射病。小鼠照射剂量为 7.5 Gy (剂量率 1.86-1.37 Gy/min), 狗照射剂量为 3 Gy (剂量率 1.90-1.86 Gy/min)。

药物与给药方法 苯甲酸雌二醇注射液系上海第九制药厂生产, 每毫升内含 2 mg。芪甲丹方由黄芪、炮山甲、丹参、红藤和川芎组成, 作成注射剂的各组分含量按 0.4:0.2:0.17:0.15:0.08 比例, 经水煎、酒沉、浓缩液加注射用水制成每毫升含总生药 1.0 g, pH 为 6.8 的芪甲丹注射液。煎剂每条狗每日药量为 0.84 g/kg, 经两次水煎混合浓缩成 200 ml。小鼠每批实验分为 4 组: ①苯甲酸雌二醇组, 照前 3 天肌肉注射 0.1 mg/只; ②芪甲丹组, 照后 15 min 和第 1、2 d 各腹腔注射 0.5 ml; ③合并用药组, 给药方法同①、②组; ④对照组, 照后 15 min 和第 1、2 d 腹腔注射 0.5 ml (注射用水)。每组 10 只动物, 共进行三批实验。狗共用 27 条, 分为 3 组, 每组 9 条: ①苯甲酸雌二醇组, 照后第 3 d 肌注 4 mg; ②合并用药组, 苯甲酸雌二醇给药方法同①组, 芪甲丹煎剂于照后 15 min 和第 1-4 d (每日 2 次), 灌胃 100 ml; ③对照组, 照后仅给抗菌素, 青霉素、链霉素给予方法①、②组。三组抗菌素的应用指标同文献[1]。

结 果

1. 对照射小鼠的保护作用

苯甲酸雌二醇照前给药和芪甲丹注射液照后给药, 以及合并用药, 均可提高受照小鼠 30 d 的

Tab 1. The radioprotective effect to the irradiated mice by using three treatments

Groups	No. of animals	No. of survival	Survival rate (%)	Survival rate enhanced (%)	Average survival days	Protection coefficient
Estradiol benzoate	30	15	50.0*	26.70	17.87	1.19
Qi Jia Dan	30	14	46.7*	23.40	17.0	1.13
Combined (Qi Jia Dan + estradiol benzoate)	30	17	56.7*	33.40	19.85	1.32
Control	30	17	23.3	—	15.04	—

* Compared with the control $P < 0.05$

Tab 2. The development case of severe symptoms

Groups	Energetic* listles		Loss of* appetite		Fever		Hemorrhage	
	No.	appeared days	No.	appeared days	No.	appeared days	No.	appeared days
Estradiol benzoate	4	14.7	6	12.8	7	11.8	3	16.0
Qi Jia Dan + estradiol benzoate	3	14.6	5	12.6	7	12.4	1	13.0
Control	8	14.1	9	14.3	9	11.5	6	13.1

* Energetic listletless, loss of appetite, Level dropped to the 1/2 of that of preradiation.

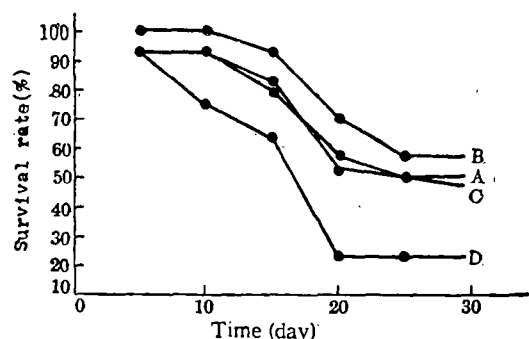


Fig 1. The survival curve of the different irradiated mice

A: Estradiol benzoate;
 B: Estradiol benzoate + Qi Jia Dan;
 C: Qi Jia Dan; D: Control.

A, B, C, Compared with the control $p < 0.05$

存活率为 23.4%，死亡动物平均寿命延长 1.96 d。两药合并应用可使受照小鼠存活率进一步提高为 33.4%，死亡动物平均寿命延长为 4.81 d ($P < 0.05$)，保护系数明显大于前两组。合并用药组 30 d 的存活率高于单药组 (见图 1)。

Tab 3. The lowest value of leukopenia

Groups	Days	$\bar{X} \pm SE$ No./mm ³
Estradiol benzoate	12	$913 \pm 610^*$
Qi Jia Dan + estradiol benzoate	12	$1789 \pm 1551^{**}$
Control	15	500 ± 306

Compared with the control

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

活率和延长存活时间 (见表 1)。苯甲酸雌二醇使受照小鼠存活率比对照组提高 26.7%，死亡动物平均寿命延长 2.83 d。芪甲丹注射液提高

Tab 4. The re-rising level of the sum of leucocyte

Groups	Re-rising level (No./mm. $\bar{X} \pm SE$)			
	12 Days	15 Days	20 Days	30 Days
Estradiol benzoate	913 ± 610	1363 ± 1229	2427 ± 2290	4571 ± 2672
Qi jia Dan + Estradiol benzoate	1789 ± 1551	1800 ± 1331	3029 ± 2593	4106 ± 2596
Control	1811 ± 1360	500 ± 630		

2. 对狗的保护作用

苯甲酸雌二醇单用组与合并应用芪甲丹组, 对提高受照狗存活率的效果相同, 均存活 8/9, 存活率为 88.9%, 而单用抗菌素对照组 9 条狗均死亡 ($P < 0.01$)。比较苯甲酸雌二醇组与合并用药组的极期症状表明, 合并治疗组精神不振、发热、食欲减退、出血等症状较前者有所改善(表 2), 发生例数减少, 抗菌素开始应用的时间推迟 1—2 d。合并用药治疗组的外周血象也有一定改善, 白细胞下降的最低值明显高于单用雌二醇组, 回升速度也稍快(见表 3 和 4)。

讨 论

骨髓造血活动与骨髓微循环有密切关系。1971 年 Knospe 证明, 破坏的骨髓组织, 只有当血窦存在时, 造血功能才能恢复^[4]。一侧大鼠股骨和胫骨受照 20 Gy X 线后, 4 d 内造血细胞消失, 两星期时由于血窦结构存在, 由未照射部位转移到受照部位的干细胞得以植入, 分裂繁殖; 照射 40Gy 时, 血窦系统被彻底破坏, 造血也不能恢复。由上实验, 作者提出了关于骨髓造血功能的种子与土壤学说, 骨髓微环境(“土壤”)是造血实质细胞(“种子”)分化增殖的必要条件。电离辐射对骨髓造血功能的损伤涉及造血细胞与造血微环境两方面, 因而欲促进造血功能的恢复, 不仅应重视对造血细胞的保护, 而且需重视对造血微环境的保护。本文以苯甲酸雌二醇保护造血实质细胞, 以芪甲丹方的益气祛瘀作用保护造血微环境, 合并应用对造血保护效应起到加强作用, 从而提高受照动物的存活率, 7.5 Gy 照射小鼠的存活率, 由单用药较对照提高 26.7% 和 23.4%, 增加为 33.4%, 保护系数 1.19 和 1.13 提高为 1.32。3 Gy 照射狗合并用药组的存活率虽与单用药组相同, 但外周血象较单用药组改善明显, 极期症状亦有所减轻。

苯甲酸雌二醇对骨髓造血功能的保护作用, 国内外学者已作过不少研究, 证明苯甲酸雌二醇显著提高照射小鼠骨髓有核细胞数及内源性脾造血灶, 促进骨髓细胞 DNA 合成^[5]。微循环是造血微环境的重要成分。微循环对电离辐射很敏感, 照射可引起明显的微循环障碍^[6]。微循环障碍为照射后急性放射损伤早期血瘀证的重要指标之一^[7], 活血化瘀治疗对骨髓造血微循环功能有一定保护作用^[3]。芪甲丹方具有抑制血小板聚集、减轻微血管舒张程度与降低血管通透性等作用, 因而使微循环得到疏通, 微循环障碍得到改善, 有利于造血实质细胞功能的修复。

骨髓造血功能障碍是造血型急性放射病的基本病理生理改变之一。早期合并应用对造血实质细胞和造血微环境有保护作用的药物, 更有利于促进造血功能的修复, 对提高急性放射病综合治疗是有益的。

参 考 文 献

- [1] 杨如俊, 张明华, 丁振海, 曹炳长, 郑昌万, 第二军医大学学报 (3), 223 (1982)。
- [2] 张卿西, 军事医学科学院院刊, 2 (14), 119 (1981)。
- [3] 王洪复, 陈永明, 袁龙宝, 励杏娣, 钟锦秀, 中华放射医学与防护杂志, 4(1), 53 (1984)。
- [4] W. H. Knospe and W. H. Crosby, Lancet, 1, 20 (1971)。
- [5] 张明华, 丁振海, 杨如俊, 麦智广, 第二军医大学学报, 6(2), 84 (1985)。
- [6] 田 牛, 辐射微循环学, 原子能出版社出版, 北京, 第 55-66 页, 1984
- [7] 王洪复, 陈永明, 袁龙宝, 励杏娣, 钟锦秀, 中西医结合杂志, 4(6), 359(1984)。

(稿件收到日期 1989 年 2 月 2 日)

RADIATION PROTECTION TO IRRADIATED ANIMALS BY THE TREATMENT OF ESTRADIOL BENZOATE AND CHINESE MEDICINE OF TONIFYING VITAL ENERGY AND ELIMINATING THE STAGNANT

Li Xingdi, Chen Yongming, Wong Shifang and Wang Hongfu
(*Institute of Radiation Medicine, Shanghai Medical University, Shanghai*)

ABSTRACT The hematopoietic aplasia caused by irradiation was involved in injury of parenchyma cell and microenvironment. This paper reports the combined radiation protective effect of estradiol benzoate, which protects hematopoietic cells, and the Chinese medicine of qi jia dan, a kind of tonifying vital energy and eliminating the stagnant prescription for improving microcirculation disturbances. It showed that the survival rate of the estradiol benzoate-protected group, which was given 3 days before radiation increased by 26.7 percent compared with the untreated group. The Chinese medicine administered to the mice within 3 days after the exposure increased the survival rate by 23.4 percent compared with the control group. The survival rate of the group exposed to 7.5 Gy with combined therapy enhanced 33.4 percent more than the untreated (control) group. The result obtained from dogs indicated the effect of combined therapy group was more better than single therapy group for relieving the symptoms and rising of blood. The paper concluded that the combined therapy from both parenchyma and microenvironment is more helpful to accelerate the recovery of radiation damage.

KEY WORDS Radiation injury, Radiation protection, Estradiol benzoate,
Qi Jia Dan (Chinese medicine)