

一,与维持生命功能密切相关。近年来研究表明多糖除具有免疫调节、抗肿瘤的生物学活性外,还有抗衰老、降血糖、抗凝血等作用,且其对机体不良反应少,因此对多糖的研究已成为医药界的热点领域。多糖的提取一般在提取前做脱脂预处理,去除组织细胞中脂质,然后用水、盐或稀碱在不同浓度下提取,所得多糖提取液可直接或离心除去不溶物。本实验采用95%乙醇回流脱脂,沸水、稀碱4~10提取徐长卿多糖,并用透析法除去小分子物质,以Sevag法除去蛋白,经DEAE-Sephrose FF阴离子交换色谱纯化,获得徐长卿多糖,该分离纯化工艺快速简便、重复性较好,是分离徐长卿多糖较好的方法。

多糖为一大类天然产物,广泛存在于动物、植物、微生物等有机体中,具有多种生物学活性如调节机体免疫功能,防御细菌或病毒的感染;具有抗凝血活性,对抗血栓的形成;能激活脂蛋白酶,调节机体脂质代谢;血管壁上的多糖具有大的黏滞性,可保持或维持管壁坚韧性和通透性<sup>[11]</sup>。前期研究发现徐长卿多糖ig给药对小鼠移植性腹水癌H<sub>22</sub>、EAC和实体瘤S<sub>180</sub>生长具有抑制作用<sup>[12]</sup>。目前,肿瘤的治疗仍然以放疗和化疗为主,但其引起的骨髓抑制及不良反应却严重地影响了患者的生存质量。辐射可引起机体物质代谢紊乱,造成神经系统、内分泌系统调节障碍,破坏机体组织的蛋白质、核蛋白和酶等。肿瘤化疗药的主要不良反应是骨髓抑制、脱发和消化道出血等,CTX的主要不良反应是对免疫功能和造血系统具有抑制作用,对其目前尚无有效防治手段。多种多糖具有明显的抗辐射和免疫调节作用,其机制可能与抗免疫损伤、保护造血系统、清除自由基等方面有关<sup>[13]</sup>。本实验观察了徐长卿多糖对放化疗引起的小鼠白细胞减少的影响,提示与放化疗同时应用能够减小放化疗对骨髓的毒性作用,预防

白细胞减少,并具有与传统治疗药复方阿胶浆相当的效果,但量效关系不明显,这可有与多糖的药效特点有关,研究发现多糖调节免疫功能呈双相性,不是浓度越大功能越强,而是存在某一最佳剂量,其量效曲线呈“钟罩型”<sup>[14,15]</sup>,而非对称“S”型。本研究初步显示徐长卿多糖有良好的抗放化疗毒性效应,但其具体的作用有效部位、作用靶点、作用机制等还有进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] 王顺春,方积年. 徐长卿多糖的分离纯化与化学结构研究[J]. 中国药理学杂志, 1999, 34(10): 656-658.
- [2] 侯震波,崔进,杨继红. 念珠菌多糖升白细胞作用的药理学研究[J]. 昆明医学院学报, 2004, 2(2): 15-20.
- [3] 陈岩菊,杜伟彬,李树臣. 人参多糖在肿瘤放射治疗中升白细胞观察[J]. 中医医学报, 2004, 32(2): 55-56.
- [4] 崔宏波,凌秋,李延平. 细菌多糖治疗白细胞减少症的实验研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2002, 36(2): 123-126.
- [5] 韩果萍,段玉峰. 我国天然活性多糖药理研究进展[J]. 中药材, 2003, 26(2): 138-141.
- [6] 方积年. 多糖的分离纯化及其纯度鉴别与分子量测定[J]. 药学通报, 1984, 19(10): 622-625.
- [7] 陈建济,刘广芬,王晴川,等. 灵芝多糖的药效学研究[J]. 海峡药学, 2000, 12(1): 51-55.
- [8] 杨林莎,李玉贤,李明丽,等. 苯酚-硫酸比色法测定百合多糖的含量[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(8): 704-705.
- [9] 徐叔云. 药理实验方法学[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社, 1991.
- [10] 李仪,等. 中药药理实验方法学[M]. 第1版. 上海:上海科学技术出版社, 1991.
- [11] 陈立,董俊兴. 多糖抗辐射作用研究进展[J]. 癌变·畸变·突变, 2004, 16(6): 380-382.
- [12] 林丽珊,蔡文秀,许云禄. 徐长卿多糖的提取及其体内抗肿瘤活性研究[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(5): 40-42.
- [13] 郭剑平,张伟,李燕玲. 多糖辐射损伤防护的研究进展[J]. 辐射防护通讯, 2006, 26(5): 28-30.
- [14] Gao X X, Wang B X, Fei X J. Effects of polysaccharides (FIO-b) from mycelium of *Ganoderma tsugae* on proinflammatory cytokine production by THP-1 cell and human PBMC (D) [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2000, 21(12): 1179-1192.
- [15] 王国秀,蔺威鸣,赵瑞芳,等. 6种多糖对小鼠免疫细胞活性作用的比较研究[J]. 卫生研究, 2008, 37(5): 577-580.

## 黄芪多糖对化疗后气虚证患者青紫舌的改善作用

苏旭春,梁傍顺,郭晓东,闫冰川,孔嘉欣,刘晓燕

(广州医学院附属肿瘤医院 中西医结合科,广东 广州 510095)

**摘要:**目的 观察黄芪多糖对化疗后气虚证患者青紫舌的治疗作用及其机制。方法 50例化疗后气虚证青紫舌患者静脉注射黄芪多糖针剂,并以丹参针剂为对照。观察治疗前后两组患者舌象、气虚证症状及止凝血功能的变

收稿日期:2009-06-07

作者简介:苏旭春(1972—),女,湖南茶陵人,副主任医师,硕士,研究方向为中西医结合治疗肿瘤疾病。E-mail: sxc118@126.com

化情况。结果 治疗后治疗组青紫舌患者较对照组明显减少、减轻 ( $P < 0.01$ ); 治疗组患者气虚证症状明显缓解 ( $P < 0.01$ ), 而对照组患者气虚证症状未见明显缓解 ( $P > 0.05$ ); 治疗组患者血液高凝状态亦较对照组明显好转 ( $P < 0.05, 0.01$ )。结论 黄芪多糖对化疗后气虚证患者青紫舌有一定的治疗作用, 其作用机制可能与调节患者止血功能有关。

关键词: 黄芪多糖; 气虚证; 舌象; 凝血功能

中图分类号: R286.91

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)01-0106-03

中医学认为, 肿瘤的发生与转移与正气不足、气血瘀滞关系密切<sup>[1]</sup>, 青紫舌是血瘀证的外在表现。化疗为恶性肿瘤的主要治疗方法之一, 在长期的临床观察中发现, 化疗后患者青紫舌的比例明显升高, 而应用益气中药后, 舌象可得到显著改善。为进一步证实其疗效并探讨其作用机制, 本科自 2007 年 12 月至 2009 年 4 月, 以黄芪多糖 (APS) 治疗化疗后青紫舌患者 50 例, 现报告如下。

## 1 材料与方法

1.1 受试对象: 100 例病例均来源于本院中西医结合科住院病人。经病理确诊为恶性肿瘤, 化疗后出现青紫舌, 并伴有纳差、乏力、少气懒言、自汗、气短等气虚证症状, 无明显阴虚或实热证。

1.2 分组: 根据随机、对照、均衡及单盲原则, 将患者分为治疗组 (黄芪多糖粉针)、对照组 (丹参粉针), 每组 50 例。治疗组男性 31 例, 女性 19 例; 平均年龄 ( $52.3 \pm 1.3$ ) ( $36 \sim 69$ ) 岁。对照组男性 33 例, 女性 17 例; 平均年龄 ( $49.5 \pm 1.2$ ) ( $26 \sim 67$ ) 岁。治疗组肺癌 11 例、乳腺癌 6 例、食管癌 4 例、胃癌 5 例、结直肠癌 12 例、胰腺癌 3 例、子宫颈癌 4 例、淋巴瘤 5 例。对照组肺癌 12 例、乳腺癌 5 例、食管癌 5 例、胃癌 6 例、结直肠癌 11 例、子宫颈癌 3 例、淋巴瘤 4 例、卵巢癌 3 例、胰腺癌 1 例。两组间性别、年龄、病种及临床分期等一般资料经统计学处理差异不显著 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

1.3 治疗方法: 治疗期间不同时合用其他补气或活血药。治疗组: 采用黄芪多糖粉针 250 mg (天津赛诺制药有限公司生产), 加生理盐水 500 mL 静脉滴注给药, 共 7 d。对照组: 采用丹参粉针 400 mg (哈药集团中药二厂生产), 加生理盐水 500 mL 静脉注射给药, 共 7 d。

## 1.4 观察指标

1.4.1 舌象: 记录患者治疗前 1 天及治疗后第 1 天上午 9 点的舌象。观察舌象时, 患者于自然光下取端坐位, 由 2 名副主任医师以上职称的研究人员对舌象进行诊查。同时使用佳能 EOS-40D 数码相机拍摄舌图。舌象记录标准分为: 瘀斑、紫、淡紫、非瘀血舌象。

1.4.2 气虚证症状: 记录患者治疗前 1 天及治疗后第 1 天的气虚证症状积分。积分减少  $2/3$  以上为显著改善; 积分减少  $2/3 \sim 1/3$  为部分改善; 积分减少  $1/3$  以下为无改善。中医气虚证症状轻重分级、积分标准见表 1。

表 1 中医气虚证症状轻重分级、积分

Table 1 Grade and integration of symptom severity in Qi-deficiency syndrome

| 症状评分/分 | 倦怠乏力       | 少气懒言      | 自汗         | 动则气短 | 食欲不振          |
|--------|------------|-----------|------------|------|---------------|
| 轻 1    | 稍乏力, 可体力劳动 | 不喜言, 不问不答 | 不动微潮, 稍动更甚 | 动后气短 | 食无味, 食量未减     |
| 中 2    | 疲乏, 勉强日常工作 | 懒言, 多问少答  | 不动潮湿, 稍动汗出 | 稍动气短 | 纳差, 食量减 $1/3$ |
| 重 3    | 极度疲乏, 不能工作 | 不欲言, 无欲状  | 动则汗出, 如水渍状 | 静而气短 | 食量减 $2/3$ 以上  |

1.4.3 止凝血功能: 凝血 5 项, 患者治疗前与治疗第 1 天清晨均予空腹采静脉血 4 mL, 经 0.109 mol/L 枸橼酸钠抗凝, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血浆, 4 h 内完成检测。测定指标为凝血酶原时间 (PT), 国际标准化比值 (INR), 活化部分凝血酶时间 (APTT), 血浆凝血酶时间 (TT), 纤维蛋白原 (FIB)。血小板聚集率采用 DT-IV 双通道血小板聚集仪测定。

1.5 统计学处理: 数据采用 SPSS 13.0 统计软件进行处理, 计数资料采用  $\chi^2$  检验, 计量资料采用  $t$  检验, 等级资料采用 Ridit 分析。

## 2 结果

2.1 舌象: 两组治疗前后舌象变化情况见表 2。治疗组治疗后青紫舌患者较治疗前明显减少、减轻 ( $P < 0.01$ ), 而对照组治疗前后变化不明显 ( $P > 0.05$ )。两组治疗后舌象变化, 经统计学分析具有显著性差异 ( $P < 0.01$ )。

表 2 黄芪多糖对化疗后气虚证患者青紫舌的影响

Table 2 Effect of APS on tongue characteristic in patients with Qi-deficiency syndrome

| 组别 | 时间  | 总例数 | 瘀斑舌/例 | 紫舌/例 | 淡紫舌/例 | 非瘀血舌/例 |
|----|-----|-----|-------|------|-------|--------|
| 治疗 | 治疗前 | 50  | 7     | 11   | 32    | 0      |
|    | 治疗后 | 50  | 2     | 5    | 23    | 20     |
| 对照 | 治疗前 | 50  | 6     | 13   | 31    | 0      |
|    | 治疗后 | 50  | 5     | 11   | 28    | 6      |

2.2 气虚证症状: 两组治疗后气虚证症状改善情况见表 3, 治疗组气虚证症状总改善率为 82.0%; 对照组总改善率为 48.0%, 两组差异显著 ( $P < 0.01$ )。

表3 黄芪多糖对化疗后气虚证患者症状的影响

Table 3 Effect of APS on symptoms in patients with Qi deficiency syndrome

| 组别 | 例数 | 显著改善/例 | 部分改善/例 | 无改善/例 | 总改善率/%             |
|----|----|--------|--------|-------|--------------------|
| 治疗 | 50 | 14     | 27     | 9     | 82.0 <sup>**</sup> |
| 对照 | 50 | 6      | 18     | 26    | 48.0               |

与对照组比较: <sup>\*\*</sup>  $P < 0.01$ <sup>\*\*</sup>  $P < 0.01$  vs control group表4 黄芪多糖对化疗后气虚证患者凝血5项、血小板聚集率的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Effect of APS on hemostatic function in patients with Qi deficiency syndrome ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 时间  | PT/s                       | INR/s       | APTT/s       | TT/s                         | FIB/(g·L <sup>-1</sup> )    | 血小板聚集率/%                   |
|----|-----|----------------------------|-------------|--------------|------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 治疗 | 治疗前 | 10.98 ± 1.66               | 1.04 ± 0.13 | 34.26 ± 7.33 | 13.09 ± 2.67                 | 4.79 ± 1.87                 | 64.25 ± 4.72               |
|    | 治疗后 | 13.95 ± 1.83 <sup>*#</sup> | 0.96 ± 0.15 | 35.41 ± 8.60 | 19.82 ± 3.43 <sup>**##</sup> | 3.39 ± 1.74 <sup>**##</sup> | 52.97 ± 7.16 <sup>**</sup> |
| 对照 | 治疗前 | 11.02 ± 1.86               | 1.03 ± 0.14 | 33.65 ± 6.94 | 13.51 ± 3.14                 | 4.83 ± 1.52                 | 62.88 ± 5.78               |
|    | 治疗后 | 11.39 ± 1.74               | 0.87 ± 0.21 | 32.36 ± 7.80 | 14.36 ± 3.28                 | 4.62 ± 1.41                 | 57.43 ± 6.67 <sup>#</sup>  |

与对照组治疗后比较: <sup>\*</sup>  $P < 0.05$  <sup>\*\*</sup>  $P < 0.01$ ; 与本组治疗前比较: <sup>#</sup>  $P < 0.05$  <sup>##</sup>  $P < 0.01$ <sup>\*</sup>  $P < 0.05$  <sup>\*\*</sup>  $P < 0.01$  vs posttreatment of control group; <sup>#</sup>  $P < 0.05$  <sup>##</sup>  $P < 0.01$  vs pretreatment of same group

关系极为密切。如《外证医案》曰:“正气虚则成岩。”《血证论》曰:“瘀血在经络脏腑之间,结为癥瘕。”而舌黏膜薄而透明,舌的血液供应特别丰富,人体内血液成分的改变或者血液黏滞度的变化均能在舌黏膜上灵敏地反映出来。因此,青紫舌是血瘀证的外在表现,多数肿瘤患者的舌象特征为瘀阻及正气不足<sup>[2]</sup>。化疗为恶性肿瘤的主要治疗手段之一,但其在杀灭肿瘤细胞的同时也大大耗伤了机体的正气。气为血之帅,气行则血行,正气亏虚无力推动血液运行,则会形成血瘀。大量研究结果亦证明,化疗后瘀紫舌的比例较化疗前明显增高<sup>[3]</sup>。

癌患者的血液中往往存在着癌细胞或微小癌栓,当血液黏稠度增高时血流缓慢,癌细胞极易着床生长。而血液中的癌细胞可激活血小板,使血小板凝集,将其包绕,避开人体防御系统的搜捕与攻击。同时,血小板还可释放某些物质,增强血管的通透性,促进癌细胞的增殖,使肿瘤增大、转移<sup>[3]</sup>。恶性肿瘤还可以直接侵袭血管壁,启动凝血瀑布,通过凝血瀑布、内皮细胞黏附增加、纤溶的抑制等导致高凝状态的形成。而化疗等危险因素可进一步增加肿瘤患者血栓形成的危险,如化疗药物对血管内皮的细胞毒作用可引起内膜损伤,使内皮细胞表面黏附分子表达上调,导致血细胞与血管内皮发生黏附聚集反应。血栓形成促进了恶性肿瘤的生长和转移,直接影响患者的预后和生存期<sup>[4,5]</sup>。因此,恶性肿瘤

2.3 凝血5项、血小板聚集率:结果见表4,治疗后两组比较,APTT、INR均有一定程度改变,但差异不显著( $P > 0.05$ );而治疗组PT、TT较对照组明显延长,FIB量、血小板聚集率明显降低,差异具有显著性意义( $P < 0.05, 0.01$ )。

### 3 讨论

中医学认为,肿瘤的发生与正气不足、气血瘀滞

患者化疗后的气虚血瘀状态是一种有利于肿瘤复发转移的体内环境<sup>[6]</sup>。

研究发现,黄芪多糖可以缓解癌症患者相关疲劳症状,改善患者免疫功能<sup>[7]</sup>,注射用黄芪多糖对肺癌患者放疗后的免疫功能有改善作用<sup>[8]</sup>。本观察发现,黄芪多糖亦能使化疗后患者青紫舌明显好转,气虚证症状明显减轻,血液高凝状态显著改善。提示其作用机制可能与调节患者止凝血功能有关。至于黄芪多糖是否确实能防止癌细胞着床,减少肿瘤复发和转移,有待进一步深入研究。

### 参考文献:

- [1] 潘敏求. 中华肿瘤治疗大成 [M]. 石家庄:河北科学技术出版社, 1996.
- [2] 孟琳升. 中医治癌大成 [M]. 北京:北京科学技术出版社, 1995.
- [3] 李燕, 万冬桂, 梁嶸, 等. 42例肿瘤患者化疗前后舌象分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(6): 20-21.
- [4] 邹丽芳, 胡钧培. 恶性肿瘤与止凝血功能 [J]. 血栓与止血学, 2008, 14(2): 83-85.
- [5] 王柳春, 孙慧, 李凯, 等. 黄芪多糖与粒细胞集落刺激因子对化疗后骨髓功能的影响 [J]. 中国肿瘤临床, 2008, 35(23): 1373-1376.
- [6] 周阿高, 董佳容, 洪声, 等. 恶性肿瘤患者舌象的研究进展 [J]. 浙江中医杂志, 2006, 41(12): 726-729.
- [7] 张蕴超, 贾英杰, 陈军, 等. 注射用黄芪多糖治疗癌症相关疲劳的临床观察 [J]. 中草药, 2008, 39(3): 417-418.
- [8] 金璋, 沈洁. 注射用黄芪多糖对二期非小细胞肺癌放疗患者免疫功能的影响 [J]. 中草药, 2009, 40(4): 611-612.