

• 基础研究 •

参芪薏苡仁粥对氟尿嘧啶化疗后大鼠脾气虚症状和体质量的影响

福建卫生职业技术学院 (福州 350101) 陈婷玉 方凤贞

【摘要】目的 探讨参芪薏苡仁粥对化疗后脾气虚大鼠脾气虚症状和体质量的影响。**方法** 建立化疗后脾气虚大鼠模型, 24 只大鼠随机分为空白组、药膳组、模型组, 每组 8 只。模型组及药膳组给予 5-氟尿嘧啶 (5-Fu) 制作脾气虚大鼠模型。空白组和模型组使用 0.9% 生理盐水灌胃, 药膳组给予参芪薏苡仁粥灌胃, 干预 15 d。实验期间观测各组大鼠脾气虚症状和体质量变化。**结果** 重复测量分析结果显示, 各组间大鼠脾气虚证候评分和体质量变化差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且各组大鼠脾气虚症状评分和体质量随时间变化的趋势存在差异 ($P < 0.05$)。**结论** 参芪薏苡仁粥能够明显改善化疗后大鼠脾气虚症状, 促进大鼠化疗后体质量恢复。

【关键词】 药膳; 脾气虚; 体质量; 大鼠

【中图分类号】 R473.73 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2022)03-0115-04

Effects of Shen Qi Yi Yi Ren Zhou medicated porridge on spleen qi deficiency and body weight of rats after fluorouracil chemotherapy CHEN Tingyu, FANG Fengzhen, Fujian Health College, Fuzhou, Fujian 350101, China

【Abstract】Objective To observe the influence of Shen Qi Yi Yi Ren Zhou on the body weight and spleen qi deficiency syndrome in spleen qi deficiency model rats. **Methods** Twenty-four SPF Wistar rats were randomly assigned to three different study groups which included model group, intervention group and control group, and eight rats were included in each group. Rats in model group and intervention group were injected with 5-FU to reproduce the model of chemotherapy-induced spleen qi deficiency. During the 15 days of the study, rats in intervention group were treated with Shen Qi Yi Yi Ren Zhou 10 mL/kg, the model group and control group were treated with rice porridge at the same dose. Body weight and spleen qi deficiency syndrome were collected on the last day of experiment. **Results** The results of repeated measure analysis showed that there were significant differences in spleen qi deficiency syndrome score and body weight among the groups ($P < 0.05$), and interaction between time and intervention had significant effect ($P < 0.05$). **Conclusion** Shen Qi Yi Yi Ren Zhou can significantly improve the symptoms of spleen qi deficiency and promote the weight recovery of rats after chemotherapy.

【Key words】 medicated food; spleen deficiency; body weight; rat

癌症恶病质对晚期癌症患者的生活质量、化疗的反应性和生存期有负面影响^[1]。体质量减少是恶病质最明显的临床特征^[2], 在癌症患者中体质量下降的发生率已上升至 87%, 体质量下降超过 10% 是化疗终止的预测指标^[3-4]。尽管有报道称, 细胞因子和分解代谢因子的产生、代谢异常、炎症、胰岛素抵抗、蛋白质/能量负平衡等多种因素和生物学途径与癌症恶病质的发生有关, 但是癌症恶病质的病因尚不完全清楚^[5-6]。迄今为止, 没有有效的医学干预可完全逆转恶病质, 也没有批准的药物治疗癌症恶病质^[7]。常用的营养和抗炎策略也被证明对治疗癌症恶病质的症状无效^[8]。因此, 进一步阐明癌症恶病质的相关机制, 寻找更多癌症恶病质治疗方案具有重要意义。研究发现癌症恶病质与脾气虚密切相关^[9]。中医学理论认为脾脏负责营养的运化和转化, 是气血生化之源, 在五脏中占有重要地位。肿瘤患者由于长期消耗加上化疗药物毒副作用, 可出现疲乏、体质量减轻、腹泻等脾气虚症状。本研究通过建立化疗脾气虚动物模型, 探讨益气健脾药膳参芪薏苡仁粥在肿瘤化疗患者体质量下降、脾气虚症状中的控制效果及可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料: 24 只 SPF 级 Wistar 雄性大鼠, 体质量 250~300 g, 适应性喂养 1 周后进入实验。实验药品: 党参 10 g、黄芪 20 g、薏苡仁 20 g、大枣 10 g、生姜 12 g, 购自国医堂。

1.2 实验方法: 将 24 只大鼠随机分成模型组、药膳组和空白组, 每组 8 只。模型组及药膳组给予 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 150 mg/kg 一次性腹腔注射, 制作化疗后脾气虚大鼠模型; 空白组使用等量生理盐水腹腔注射。实验期间药膳组大鼠行参芪薏苡仁粥 10 mL/(kg·d) 灌胃, 模型组及空白组行生理盐水 10 mL/(kg·d) 灌胃, 1 次/d, 干预周期 15 d。

1.3 指标评价方法: 实验期间观察记录各组大鼠体质量和脾气虚症状。大鼠脾气虚症状评价采用“化疗大鼠脾气虚症状评分表”^[10], 如表 1 所示, 包括 6 个条目, 总分 6~20 分, 评分越高说明脾气虚症状越严重。

1.4 统计学方法: 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析, 采用重复测量方差分析进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 化疗大鼠脾气虚症状评分

项 目	1 分	2 分	3 分	4 分
皮毛	有光泽、顺滑	暗淡	皮毛脱失	
眯眼	无	I 度	II 度	III 度
反应灵敏度	活动迅速	行动较缓	喜蜷缩、少动	
大便性状	成形干便	半成形软便	稀便	
体质量变化	增加 5%	增加 0~5%	体质量下降	
弓背	无	I 度	II 度	III 度

2 结果

2.1 大鼠脾气虚证候评分重复测量方差分析: Mauchly 的球形检验 $P < 0.05$, 测量时间不符合球形假设, 故采用 Greenhouse-Geisser 法和 Huynh-Feldt 法进行校正, 校正及组间效应方差分析结果见表 2、3。方差分析结果显示, 各组间大鼠脾气虚证候评分变化差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且各组大鼠脾气虚证候评分随时间变化的趋势存在差异 ($P < 0.05$)。组间同一时间多重比较结果见表 4 所示, 实验前及实验的 1~3 天, 各组大鼠脾气虚症状评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 实验 4~15 天各组间大鼠脾气虚症状评分差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。图 1 轮廓分析折线图显示, 脾气虚证候评分随测量时间点迁移, 实验第 7 天之前评分呈上升趋势, 第 7 天后评分逐渐下降; 时间变化趋势组间差异明显, 特别是药膳组实验 7 天后脾气虚证候评分降低较快。

表 2 大鼠脾气虚证候评分重复测量方差分析结果

变异来源	校正法	III 型平方和	自由度	均方	F 值	P 值
测量时间	G-G	335.823	6.150	54.605	69.577	0.000
	H-F	335.823	9.805	34.251	69.577	0.000
测量时间×组别	G-G	103.693	12.300	8.430	10.742	0.000
	H-F	103.693	19.610	5.288	10.742	0.000
误差	G-G	101.359	129.151	0.785		
	H-F	101.359	205.902	0.492		

注: Mauchly 的球形检验, $P = 0.000$, G-G $\epsilon = 0.410$, H-F $\epsilon = 0.654$ 。

表 3 大鼠脾气虚证候评分组间效应方差分析

变异来源	III 型平方和	自由度	均方	F 值	P 值	检验效能
截距	25317.510	1	25317.510	77158.127	0.000	1.000
组别	172.724	2	86.362	263.198	0.000	1.000
误差	6.891	21	0.328			

2.2 大鼠体质量变化: Mauchly 的球形检验 $P < 0.05$, 测量时间不符合球形假设, 故采用 Greenhouse-Geisser 法和 Huynh-Feldt 法进行校正, 校正及组间效应方差分析结果见表 5、6。方差分析结果显示, 各组间大鼠体质量变化差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且各组大鼠体质量随时间变化的趋势存在差异 ($P < 0.05$)。组间同一时间多重比较结果, 化疗前及化疗第 1 天各组大鼠体质量差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 化疗第 2 天开始, 同一时间比较组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 7。图 2 轮廓分析折线图显

表 4 各组大鼠脾气虚症状评分变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

测量时间点	模型组 (n=8)	药膳组 (n=8)	空白组 (n=8)	P 值
T ₀	6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	
T ₁	6.38±0.52	6.13±0.35	6.25±0.46	0.426
T ₂	7.87±0.64	7.88±0.64	7.75±0.46	0.855
T ₃	8.75±0.89	8.13±0.84	7.75±0.71	0.099
T ₄	10.50±0.93*	9.25±1.39	7.38±0.52	0.000
T ₅	9.38±1.06*	9.38±0.92*	7.63±0.52	0.003
T ₆	11.13±0.64*	10.63±0.52*	7.00±0.00	0.000
T ₇	9.75±0.71*	9.13±0.99*	7.25±0.46	0.000
T ₈	10.13±0.35*	9.50±0.54*	7.38±0.52	0.000
T ₉	9.25±0.46*	9.38±0.52*	7.25±0.46	0.000
T ₁₀	9.63±0.52*	8.25±0.46#	7.50±0.54	0.000
T ₁₁	8.13±0.35*	8.13±0.35*	7.00±0.00	0.000
T ₁₂	8.25±0.46*	8.00±0.00*	7.13±0.35	0.000
T ₁₃	8.75±0.46*	8.75±0.46*	7.88±0.35	0.001
T ₁₄	8.75±0.71*	8.37±0.52*	7.13±0.35	0.000
T ₁₅	8.00±0.00*	7.00±0.00*	7.00±0.00	0.000

注: 与同一时间空白组比较, * $P < 0.05$; 与同一时间模型组比较, # $P < 0.05$; T₀ 表示实验前, T₁~T₁₅ 表示实验时间。

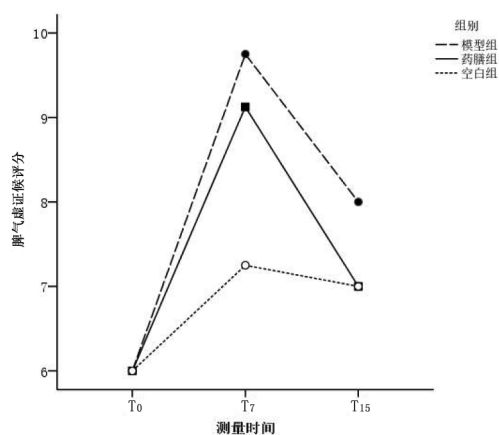


图 1 大鼠脾气虚证候评分重复测量的轮廓分析折线图

示, 大鼠体质量随测量时间点迁移, 实验第 7 天之前药膳组和模型组体质量呈明显下降的趋势, 实验第 7 天后评分逐渐上升, 实验期间空白组体质量呈上升趋势。但药膳组和模型组时间变化趋势组间差异并不明显。

表 5 大鼠体质量重复测量方差分析结果

变异来源	校正法	III 型平方和	自由度	均方	F 值	P 值
测量时间	G-G	38 871.195	3.501	11 103.922	39.753	0.000
	H-F	38 871.195	4.687	8 293.730	39.753	0.000
测量时间×组别	G-G	10 160.490	7.001	1 451.220	5.195	0.000
	H-F	10 160.490	9.374	1 083.944	5.195	0.000
误差	G-G	20 534.198	73.514	279.323		
	H-F	20 534.198	98.423	208.632		

注: Mauchly 的球形检验, $P = 0.000$, G-G $\epsilon = 0.233$, H-F $\epsilon = 0.312$ 。

表 6 大鼠体质量组间效应方差分析

变异来源	Ⅲ型平方和	自由度	均方	F 值	P 值	检验效能
截距	32 125 088.50	1	32 125 088.50	15 969.560	0.000	1.000
组别	38 365.561	2	19 182.781	9.536	0.001	0.961
误差	42 244.549	21	2 011.645			

表 7 各组大鼠体质量变化情况 (g, $\bar{x} \pm s$)

测量时间点	模型组 (n=8)	药膳组 (n=8)	空白组 (n=8)	P 值
T ₀	287.48±15.72	292.55±12.14	290.43±11.10	0.390
T ₁	291.89±15.25	284.30±1.55	289.06±13.21	0.061
T ₂	284.74±13.31	280.13±9.24	294.83±8.46	0.019
T ₃	278.18±15.96	272.38±10.15*	295.06±9.18	0.014
T ₄	261.69±16.24*	264.50±11.26*	295.96±8.11	0.000
T ₅	259.06±20.67*	262.69±11.46*	290.26±14.54	0.001
T ₆	266.03±21.21*	263.49±18.02*	301.21±8.74	0.000
T ₇	275.00±19.29*	276.84±11.07*	303.55±9.07	0.005
T ₈	279.48±18.95	275.43±14.33*	303.88±11.35	0.004
T ₉	278.76±19.13*	284.41±11.49*	307.54±9.39	0.002
T ₁₀	273.26±17.17*	287.74±12.64	305.68±7.62	0.001
T ₁₁	288.50±19.38	293.75±11.96*	313.05±9.60	0.009
T ₁₂	292.40±19.59	299.06±10.68	315.73±9.52	0.013
T ₁₃	291.43±18.11	297.20±11.75	313.14±8.42	0.038
T ₁₄	290.76±17.80*	297.51±10.56*	314.03±9.53	0.016
T ₁₅	296.58±18.13	302.09±10.87*	319.56±7.86	0.018

注：与同一时间空白组比较，* $P < 0.05$ ；T₀ 表示实验前；T₁ ~ T₁₅ 表示实验时间。

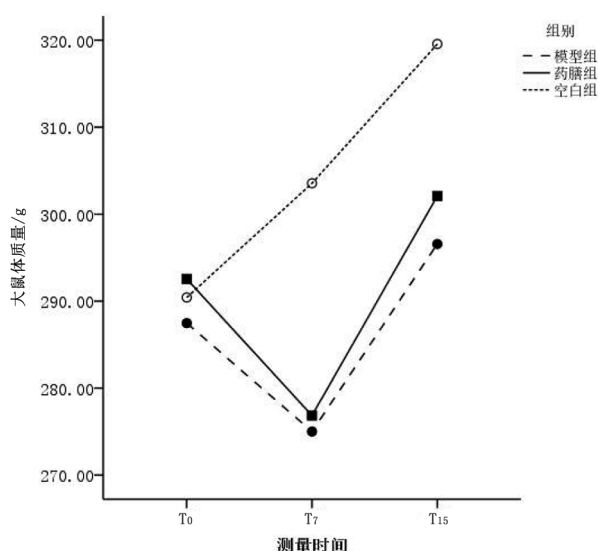


图 2 大鼠体质量重复测量的轮廓分析折线图

3 讨论

化疗药物作为火毒外邪，可直接损伤脾胃，脾胃气虚，使气血生化无源，导致患者出现脾气虚症状^[11]。益气健脾药膳参芪薏苡仁粥以党参为君药，与黄芪相协，补中益气之力益著；薏苡仁健脾、渗湿，使补而不滞，全方共奏扶正固本、健运脾胃之功，有效改善患者脾气虚症状。近年来研究发现，肠道菌群在炎症性肠病、放疗诱导的腹泻、化疗诱导

的黏膜炎等胃肠道疾病中发挥着不可或缺的作用^[12-13]。当肠道菌群失调时，可出现疲乏、腹泻、食欲减退等脾气虚症状，说明脾气虚证与肠道菌群失调存在相关性^[14-15]。研究表明，益气健脾类方剂可以改善肿瘤患者脾气虚症状，减轻化疗不良反应，提高生活质量，增强非特异性免疫功能，这与其对肠道菌群的调节作用有关^[13,16]。脾气虚可导致高胃泌素和胃动素表达降低，参苓白术散不仅可显著提高胃泌素和胃动素水平，改善脾气虚症状，还能调节肠道菌群，改善肠道菌群结构^[17]。化疗后胃肠黏膜损伤是脾胃功能失调的综合表现，可能与炎症反应信号转导通过密切相关^[18]。TLRs 在调节肠道上皮屏障和先天免疫中起关键作用。TLRs 通过特异性连接蛋白 MyD88，诱导 NF- κ B 的激活来控制炎症细胞因子基因的表达，从而调控肠上皮细胞的紧密连接蛋白^[19-20]。研究发现，益气健脾化积方可抑制 TLRs/NF- κ B 通过蛋白表达，改善化疗后胃肠黏膜损伤和脾气虚症状^[21]。NF- κ B 的激活能够促进炎症因子的分泌，IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 是广泛参与炎症过程的必要促炎细胞因子^[22-23]，而 IL-1 β 和 TNF- α 反过来可加重炎症反应和 NF- κ B 通路的激活^[13]。参芪薏苡仁粥可降低实验大鼠血清 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-1 β 水平，减轻大鼠肠道炎症反应。四君子汤、玉屏风散经典益气健脾组方亦证实可通过影响 JAK-STAT 信号通路基因表达而提高大鼠免疫功能，改善大鼠脾虚症状^[18]。

体质量是影响肿瘤患者预后的独立危险因素，肿瘤患者体质量下降是化疗所致脾气虚主要临床表现之一。相关文献表明，中医药组方或制剂在延缓肿瘤患者体质量减轻的可能机制包括：1) 改善患者食欲；2) 调理脾胃，恢复消化功能；3) 平衡机体营养物质代谢；4) 抑制炎症因子分泌^[16,24-25]。补中益气汤能缓解化疗后恶心、呕吐、腹泻等症状，改善食欲。化疗过程加用健脾燥湿汤，可减轻患者化疗不良反应，维持化疗期间体质量水平^[26]。白术内酯可显著改善脾虚恶病质小鼠的体质量下降和肌肉、脂肪、脾脏、胸腺萎缩^[9]。研究表明，四生汤（黄芪、白术、薏苡仁、地黄）能明显拮抗脾虚小鼠体质量增长减缓和食欲减退的趋势，可能与四生汤可提高机体免疫力有关^[27]。

总之，参芪薏苡仁粥对化疗后大鼠脾气虚症状及体质量下降状况具有改善作用，可以从调控脾气虚症状的角度，延缓肿瘤化疗患者体质量下降，改善患者化疗的耐受性和生活质量。

参考文献

- [1] Sadeghi M, Keshavarz-Fathi M, Baracos V, et al. Cancer cachexia: Diagnosis, assessment, and treatment [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2018, 127 (7): 91-104.
- [2] 段振东. 中晚期胃癌患者体质量指数与预后的相关性及中药对胃癌患者生存质量影响的临床研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2020.
- [3] Lee W S, Lee J J, Liao A T, et al. Association between weight change during initial chemotherapy and clinical outcome in dogs with multicentric lymphoma [J]. Vet Comp Oncol, 2021, 19 (1): 53-60.
- [4] Morita Y, Sakaguchi T, Kitajima R, et al. Body weight loss

- after surgery affects the continuity of adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer [J]. BMC Cancer, 2019, 19 (1): 416.
- [5] Argilés J M, Busquets S, Stemmler B, et al. Cancer cachexia: understanding the molecular basis [J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14 (11): 754-762.
- [6] Mondello P, Mian M, Aloisi C, et al. Cancer cachexia syndrome: pathogenesis, diagnosis, and new therapeutic options [J]. Nutr Cancer, 2015, 67 (1): 12-26.
- [7] Baracos V E, Martin L, Korc M, et al. Cancer-associated cachexia [J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4 (1): 17105.
- [8] Anderson L J, Albrecht E D, Garcia J M. Erratum to: update on management of cancer-related cachexia [J]. Curr Oncol Rep, 2017, 19 (3): 22.
- [9] Zhang W L, Li N, Shen Q, et al. Establishment of a mouse model of cancer cachexia with spleen deficiency syndrome and the effects of atractylenolide I [J]. Acta Pharmacol Sin, 2020, 41 (2): 237-248.
- [10] 谢丽霞. 基于 ERK/MAPK 通路探讨芪药鸡金粥对化疗后大鼠胃肠黏膜机械屏障损伤的保护作用 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2015.
- [11] 李天苗, 李爽, 米硕, 等. 健脾益气方治疗脾肺气虚型非小细胞肺癌患者化疗后癌因性疲乏的随机对照研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48 (8): 126-129.
- [12] Toucheffeu Y, Montassier E, Nieman K, et al. Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis-current evidence and potential clinical applications [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 40 (5): 409-421.
- [13] Wu J, Gan Y, Li M, et al. Patchouli alcohol attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis via TLR2/MyD88/NF- κ B pathway and regulation of microbiota [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 124 (8): 109883.
- [14] 邵铁娟, 李海昌, 谢志军, 等. 基于脾主运化理论探讨脾虚湿困与肠道菌群紊乱的关系 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29 (12): 3762-3765.
- [15] 陈彬, 梁芳, 袁旭, 等. 健脾解毒方加减对脾气亏虚证晚期结直肠癌化疗患者肠道菌群及免疫功能的影响 [J]. 中医杂志, 2020, 61 (5): 423-427.
- [16] 马丽娟, 王锡恩, 张静, 等. 益气健脾方对宫颈癌同步放化疗脾虚证候及免疫状态的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38 (10): 236-239.
- [17] 段永强, 成映霞, 梁玉杰, 等. 益气健脾中药对脾虚大鼠骨骼肌组织中 Ca^{2+} /CaMK II 通路关键分子的干预作用 [J]. 中药材, 2015, 38 (3): 562-566.
- [18] Xiong B, Qian H. Effects of Sijunzi decoction and Yupingfeng powder on expression of janus kinase-signal transducer and activator of transcription signal pathway in the brain of spleen-deficiency model rats [J]. J Tradit Chin Med, 2013, 33 (1): 78-84.
- [19] Cario E, Gerken G, Podolsky D K. Toll-like receptor 2 controls mucosal inflammation by regulating epithelial barrier function [J]. Gastroenterology, 2007, 132 (4): 1359-1374.
- [20] Thorpe D W, Stringer A M, Gibson R J. Chemotherapy-induced mucositis: the role of the gastrointestinal microbiome and toll-like receptors [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2013, 238 (1): 1-6.
- [21] 胡莹. 益气健脾化积方对 GC 化疗的增效作用及对 NF- κ B 信号通路调控的影响 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [22] Garlanda C, Dinarello C A, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future [J]. Immunity, 2013, 39 (6): 1003-1018.
- [23] Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, et al. The pro-and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 [J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1813 (5): 878-888.
- [24] 汪籽璇. 补中益气汤联合 FOLFIRI 化疗方案治疗晚期结直肠癌的临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [25] 董飞燕. 补中益气汤联合肠内营养支持对胃癌转化化疗患者营养状况的临床研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2019.
- [26] 梁建斌, 刘刚. 健脾燥湿汤在脾虚湿盛型大肠癌术后化疗患者中的应用 [J]. 中国肛肠病杂志, 2018, 38 (3): 12-14.
- [27] 张素芳, 凌昌全, 李柏, 等. 四生汤对脾虚证小鼠免疫功能和抗应激能力的影响 (英文) [J]. 中西医结合学报, 2012, 10 (12): 1465-1469.

(上接第 114 页)

参考文献

- [1] 陈玉平. 甲氨蝶呤联合米非司酮与手术治疗宫外孕的临床疗效分析 [J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6 (22): 72-73.
- [2] Pontis A, Prasciolu C, Litta P, et al. Uterine rupture in pregnancy: two case reports and review of literature [J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2016, 43 (2): 304-309.
- [3] 陈结云, 何艺施, 覃丽红, 等. 经阴道子宫输卵管超声造影对不孕症患者的临床诊断意义 [J]. 黑龙江医药, 2018, 31 (3): 659-661.
- [4] Diagnosis and management of ectopic pregnancy: green-top guideline No. 21 [J]. BJOG, 2016, 123 (13): e15-e55.
- [5] Jayaram P M, Okunoye G O, Konje J. Caesarean scar ectopic pregnancy: diagnostic challenges and management options [J]. Obstet Gynecol, 2017, 19 (1): 13-20.
- [6] 王丽辉. 甲氨蝶呤联合米非司酮预处理后行超声监测下清除术在瘢痕妊娠中的应用效果观察 [J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30 (9): 1515-1516.
- [7] 张红花, 李利. 甲氨蝶呤联合中药治疗未破裂型异位妊娠疗效研究 [J]. 中国实用医药, 2019, 14 (22): 113-114.
- [8] Pan Y, Liu M B. The value of hysteroscopic management of cesarean scar pregnancy: A report of 44 cases [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2017, 56 (2): 139-142.