贞芪扶正颗粒对 Lewis 肺癌小鼠癌因性疲乏的影响*

马秀梅,胡帅航,王丹丹,刘艺,李宇思,李会敏,郑琦,张英,侯炜

中国中医科学院广安门医院,北京 100053

摘要:目的:探讨贞芪扶正颗粒对癌因性疲乏小鼠的影响。方法:将40 只 C57BL/6J 小鼠随机分为空白组、模型组、单纯化疗组(顺铂 4 mg·kg^{-1})、贞芪扶正颗粒(1.5 g·kg^{-1}) + 化疗(顺铂 4 mg·kg^{-1})组。除空白组外,其余小鼠接种 Lewis 肺癌细胞。接种次日开始灌胃,第 15 天开始腹腔注射,持续 28 d。采用负重游泳实验和旷场实验检测小鼠的疲劳程度,检测小鼠血白细胞(white blood cell,WBC)、红细胞(red blood cell,RBC)、血红蛋白(hemoglobin,Hb)水平。流式细胞术检测小鼠脾脏 CD3$^+$、CD4$^+$、CD8$^+$细胞含量。结果:与空白组比较,模型组小鼠体质量增加;与模型组比较,治疗组小鼠体质量减少($P<0.05$)。与空白组比较,模型组小鼠负重游泳时间缩短($P<0.001$);与模型组比较,贞芪扶正颗粒 + 化疗组小鼠负重游泳时间延长($P<0.05$)。旷场实验显示,与空白组比较,模型组小鼠活动总路程、平均速度、活动时间减少,休息时间增加($P<0.05$)。与空白组比较,模型组小鼠血 WBC 水平升高、RBC、Hb 水平降低($P<0.01$)。与模型组比较,贞芪扶正颗粒 + 化疗组小鼠血 WBC 水平降低($P<0.01$)。各组小鼠脾脏 CD3$^+$、CD4$^+$、CD8$^+$细胞含量及 CD4$^+$/CD8$^+$比值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:贞芪扶正颗粒与化疗联用可在一定程度上缓解小鼠癌因性疲乏。

关键词:贞芪扶正颗粒;癌因性疲乏;Lewis 肺癌;免疫功能

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2025.02.069

中图分类号:R285.5　　**文献标志码**:A　　**文章编号**:1674-8999(2025)02-423-07

Effects of Zhenqi Fuzheng Granule on Cancer-Caused Fatigue in Lewis Lung Cancer Mice

MA Xiumei,HU Shuaihang,WANG Dandan,LIU Yi,LI Yusi,LI Huimin,ZHENG Qi,ZHANG Ying,HOU Wei

Guang′anmen Hospital,China Academy of Chinese Medical Sciences,Beijing China 100053

Abstract:Objective:To investigate the effects of Zhenqi Fuzheng Granule on cancer-caused fatigue mice. Methods:Forty C57BL/6J mice were randomly divided into blank group,model group,pure chemotherapy group (cisplatin 4 mg·kg^{-1}),and Zhenqi Fuzheng Granule (1.5 g·kg^{-1}) + chemotherapy (cisplatin 4 mg·kg^{-1}) group. Except for the blank group,the remaining mice were inoculated with Lewis lung cancer cells. Mice were inoculated with Lewis lung cancer cells by gavage on the next day and intraperitoneally on the 15th day for 28 d. The fatigue level of mice was detected using the weighted swimming test and the open field test,and the levels of white blood cells (WBC),red blood cells (RBC),and hemoglobin (Hb) were detected. Flow cytometry was used to detect the number of CD3$^+$,CD4$^+$ and CD8$^+$ cells in the spleen of mice. Results:Compared with the blank group,the body mass of mice in the model group increased;compared with the model group,the body mass of mice in the treatment group decreased ($P<0.05$). Compared with the blank group,the weight-bearing swimming time of mice in the model group was shortened ($P<0.001$);compared with the model group,the weight-bearing swimming time of mice in Zhenqi Fuzheng Granule + chemotherapy group was prolonged ($P<0.05$). The open field experiment showed that compared with the blank group,the total distance,average speed and activity time of the mice in the model group decreased,and the rest time increased ($P<0.05$). Compared with the blank group,mice in the model group had increased blood WBC levels,decreased RBC and Hb levels ($P<0.01$). Compared with the model group,the blood WBC level of mice in Zhenqi

* **基金项目**:中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助项目(ZZ15-XY-PT-16);科技创新工程重大攻关项目(CI2021A01801)

Fuzheng Granule + chemotherapy group decreased ($P<0.01$). Comparison of spleen $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ cell counts and $CD4^+CD8^+$ ratio of mice in each group showed no statistically significant difference ($P>0.05$). Conclusion: The combination of Zhenqi Fuzheng Granule and chemotherapy can alleviate cancer – caused fatigue in mice to a certain extent.

Key words: Zhen Qi Fuzheng Granule; cancer – caused fatigue; Lewis lung cancer; immune function

癌症相关疲劳(cancer – related fatigue, CRF)是癌症及其治疗过程中最常见的副作用之一,2015 版《肿瘤学临床实践指南:癌症相关疲劳》中将其定义为一种痛苦的、持续的、主观的身体、精神和/或认知层面的疲劳感或疲惫感,其程度与患者近期活动量不符,且与癌症或其治疗过程相关,并干扰正常功能[1]。研究表明,CRF 的发病率为 14.03% ~ 100.00%[2-4],即便在治疗结束后仍可能持续一段时间,严重影响患者的生活质量。

贞芪扶正颗粒由黄芪和女贞子组成,具有补气养阴的作用,适用于各种疾病引起的虚损证候,配合手术、放疗、化疗可促进正常功能的恢复[5-6]。张殿宝等[7]通过一项临床研究发现,贞芪扶正颗粒可改善大肠癌术后 CRF。基于此,本研究探讨贞芪扶正颗粒能否缓解 Lewis 肺癌小鼠 CRF,为贞芪扶正颗粒抗 CRF 的临床和基础研究提供依据。

1　材料

1.1　动物与细胞　SPF 级雄性 C56BL/6J 小鼠 40 只,6 ~ 8 周龄,体质量(20 ± 2)g,购于华阜康实验动物公司。小鼠饲养于中国中医科学院广安门医院动物房,温度 25 ℃,相对湿度 50%,12 h/12 h 明暗交替,自由进食和饮水,定时通风换气,严格遵循实验动物伦理学相关规定。本实验经过中国中医科学院广安门医院动物伦理委员会批准。

1.2　药物与试剂　贞芪扶正颗粒(柳河长隆制药有限公司,批号:221001,每袋 5 g);顺铂(山东齐鲁制药有限公司,批号:FA1A2014B,每支 10 mg);DMEM 高糖培养基(北京索莱宝科技有限公司,批号:11995);0.25% 含 EDTA 胰酶、胎牛血清(Gibco 公司,批号:25200 – 056、10099141);PBS 缓冲液(Corning 公司,批号:21 – 040 – CV)。

1.3　仪器　37 ℃培养箱(Sanyo,型号:MCO – 18AIC);超净工作台、生物安全柜(浙江苏净净化设备有限公司,型号:VS – 1300U、BSC – 1300IIB2);倒置光学显微镜(Nikon 公司,型号:TS100);旷场试验箱、DigBehv 动物行为视频分析软件(上海吉量软件科技有限公司,型号:JLBehv – LAG、JLBehv – LAG – 4)。

2　方法

2.1　药物制备　顺铂使用生理盐水溶解,配成质量浓度为 400 mg · L^{-1}的药液。贞芪扶正颗粒使用生理盐水溶解,配成质量浓度为 150 g · L^{-1}的药液。

2.2　细胞培养　常规复苏冻存于中国中医科学院广安门医院肿瘤实验室 – 80 ℃冰箱的 Lewis 细胞,使用含 10% 胎牛血清的 DMEM 高糖培养基进行培养。观察 Lewis 细胞的生长状态,待细胞生长密度为 80% ~ 90% 时,使用 0.25% 含 EDTA 胰酶进行消化,按照 1∶3 的比例进行传代,置于 37 ℃、5% CO_2 培养箱中培养。

2.3　动物分组、造模及给药　C57BL/6J 小鼠适应性喂养 1 周,接种 Lewis 细胞前,所有小鼠进行负重游泳实验、旷场实验,排除游泳时间较长和较短的小鼠。根据游泳时间将小鼠随机分为空白组、模型组、单纯化疗组、贞芪扶正颗粒 + 化疗组,每组 8 只。除空白组外,其余小鼠接种 Lewis 肺癌细胞,接种前一天,剃去小鼠待接种区域的毛发。取对数生长期的 Lewis 细胞,经胰酶消化后,调整细胞浓度为 2.5×10^5 mL^{-1},在小鼠右腋下接种 0.2 mL 肿瘤细胞,相当于每只小鼠 5×10^4 个 Lewis 细胞。空白组小鼠在右腋下注射等量 PBS。

空白组小鼠灌胃生理盐水,每日 1 次,连续 28 d。模型组小鼠从接瘤第 2 天开始灌胃生理盐水,每日 1 次,连续 28 d。单纯化疗组小鼠从肿瘤体积为 40 ~ 80 mm^3(约接种第 15 天)开始腹腔注射顺铂(4 mg · kg^{-1}),每 3 日注射 1 次,持续 28 d。贞芪扶正颗粒 + 化疗组小鼠从接种第 2 天开始灌胃贞芪扶正颗粒(1.5 g · kg^{-1}),每日 1 次,连续 28 d;待肿瘤体积为 40 ~ 80 mm^3(约接种第 15 天)时开始腹腔注射顺铂(4 mg · kg^{-1}),每 3 日注射 1 次。

2.4　小鼠一般情况观察　实验期间对小鼠的精神状态、毛发、饮食及体质量等情况进行观测。

2.5　负重游泳实验检测小鼠的疲劳程度　负重游泳实验是目前应用较广泛的一种检测小鼠疲劳的经典实验,是定量且客观评价疲劳程度的指标,负重游泳时间越长,表明疲劳程度越轻[8-10]。采用自制的小鼠游泳箱(26 cm × 36 cm × 34 cm)进行实验,具体

操作方法为:在小鼠尾部 1/3 ~2/3 处负重自身体质量的 10%,将其投入游泳池(温度 23 ~27 ℃,水面高度 20 ~30 cm),观察和记录小鼠自入水至鼻尖沉入水下 10 s 不能浮出水面(处于力竭状态)的时间[11]。实验过程中要严格控制水温及室温。

2.6　旷场实验检测小鼠的疲劳程度　操作者手持小鼠尾巴近端,轻轻将其放入旷场试验箱的正中央格,并记录 5 min 内的活动情况。小鼠的运动轨迹由摄像机记录,并使用跟踪软件进行分析。主要观察指标为活动总路程、平均速度、活动时间、休息时间。每只小鼠实验结束后清除粪便,用 75% 酒精喷洒旷场底部,并用洁净纱布抹干,避免前测动物残留气味的影响[12-13]。

2.7　血常规检测　实验结束后,每组取 3 只小鼠,进行眼球取血,取静脉血于抗凝管中,充分混匀,防止凝血。将样本送至中国中医科学院广安门医院检验科进行血常规检测,主要指标包括白细胞(white blood cell,WBC)、红细胞(red blood cell,RBC)、血红蛋白(hemoglobin,Hb)水平。

2.8　流式细胞术检测脾脏 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ 细胞含量　实验结束后,每组取 3 只小鼠脾脏,研磨并转移至 15 mL 离心管中,1 200 r·min^{-1}离心 5 min。加入溶血素,静置 5 min,离心。根据溶血素量加 PBS,充分混匀,转移至新 15 mL 离心管中,离心去上清,加入等体积 PBS。取 100 μL 细胞悬液,流式管中加入抗体(CD4、CD3、CD8),避光孵育 15 min,加入 2 mL PBS 洗 2 次,1 200 r·min^{-1}离心 5 min。倒掉上清,每管加入 0.3 mL 多聚甲醛振荡,用过滤纸过滤检测样本。采用流式细胞仪检测脾脏 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ 细胞含量以及 $CD4^+/CD8^+$ 比值。

2.9　统计学方法　所有数据采用 SPSS 26.0 软件进行统计学处理,Graphpad Prism 9.5.0 软件绘图,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计量资料若服从正态分布且方差齐,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 *LSD* 检验;不服从正态分布则采用秩和检验。$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3　结果

3.1　贞芪扶正颗粒对荷瘤 CRF 小鼠体质量的影响　实验期间观察小鼠毛发光泽度、精神状态等一般情况发现,空白组小鼠精神状态正常,毛发光泽,体型正常。模型组、单纯化疗组、贞芪扶正颗粒 + 化疗组小鼠精神状态较差,毛发稀疏、欠光泽,体型瘦小。

给药前各组小鼠体质量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。给药 28 d 后,与空白组比较,模型组小鼠体质量增加($P<0.05$);与模型组比较,单纯化疗组、贞芪扶正颗粒 + 化疗组小鼠体质量减少($P<0.000\ 1$),见表 1。

与空白组比较,模型组小鼠去瘤体质量减少($P<0.05$)。模型组、单纯化疗组、贞芪扶正颗粒 + 化疗组小鼠去瘤体质量比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1　各组小鼠体质量、去瘤体质量比较($\bar{x} \pm s$,g)

组别	n	给药前	给药 28 d 后	去瘤体质量
空白组	8	21.08 ± 1.11	25.35 ± 1.56 *	25.35 ± 1.56 *
模型组	8	21.90 ± 0.50	28.46 ± 2.40	22.23 ± 1.29
单纯化疗组	8	22.18 ± 0.41	23.04 ± 1.19 ****	20.78 ± 2.28
贞芪扶正颗粒 + 化疗组	8	21.72 ± 0.92	22.49 ± 1.18 ****	21.73 ± 1.28

注:与模型组比较,* $P<0.05$,* * $P<0.01$,* * * $P<0.001$,* * * * $P<0.000\ 1$。

3.2　贞芪扶正颗粒对荷瘤 CRF 小鼠负重游泳时间的影响　给药前各组小鼠负重游泳时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。给药 28 d 后,与空白组比较,模型组小鼠负重游泳时间缩短($P<0.001$);与模型组比较,贞芪扶正颗粒 + 化疗组小鼠负重游泳时间延长($P<0.05$),见表 2。

3.3　贞芪扶正颗粒对荷瘤 CRF 小鼠旷场实验的影响　给药前各组小鼠活动总路程比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。给药 28 d 后,与空白组比较,模型组小鼠活动总路程明显减少($P<0.05$);模型组、单纯化疗组、贞芪扶正颗粒 + 化疗组小鼠活动总路程比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3、图 1。

给药前各组小鼠平均速度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。给药 28 d 后,与空白组比较,模型组小鼠的平均速度明显降低($P<0.05$);模型组、单纯化疗组、贞芪扶正颗粒 + 化疗组小鼠的平均速度比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

给药前各组小鼠活动时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。给药 28 d 后,与空白组比较,模型组小鼠的活动时间明显减少($P<0.05$)。模型组、单纯化疗组、贞芪扶正颗粒 + 化疗组小鼠的活动时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

给药前各组小鼠休息时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。给药 28 d 后,与空白组比较,模型组小鼠的休息时间明显增加($P<0.05$)。模型组、单纯化疗组、贞芪扶正颗粒 + 化疗组小鼠的休息

时间比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 6。

表 2　各组小鼠负重游泳时间比较　（$\bar{x}\pm s$，s）

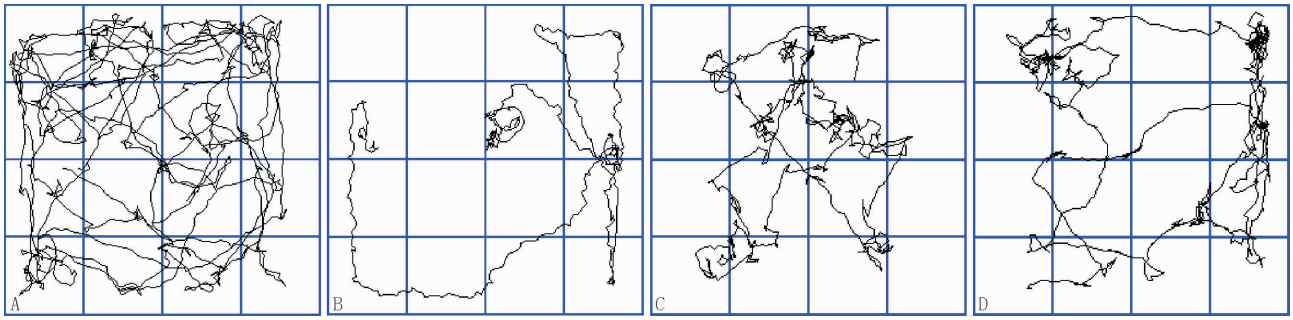
组别	n	给药前	给药 28 d 后
空白组	8	188.57 ± 144.79	838.33 ± 864.61 ***
模型组	8	182.63 ± 36.38	52.57 ± 31.83
单纯化疗组	8	178.67 ± 52.15	73.17 ± 23.85
贞芪扶正颗粒 + 化疗组	8	177.50 ± 43.95	105.50 ± 28.00 *

注：与模型组比较，* $P<0.05$，* * $P<0.01$，* * * $P<0.001$。

表 3　各组小鼠旷场实验活动总路程比较　（$\bar{x}\pm s$，mm）

组别	n	给药前	给药 28 d 后
空白组	8	17 138.40 ± 3 239.46	10 976.18 ± 2 977.19 **
模型组	8	17 978.84 ± 8 182.58	2 668.67 ± 1 659.83
单纯化疗组	8	16 524.39 ± 4 729.07	4 859.94 ± 3 965.57
贞芪扶正颗粒 + 化疗组	8	19 966.60 ± 13 521.13	6 414.56 ± 3 354.20

注：与模型组比较，* $P<0.05$，* * $P<0.01$。



注：A：空白组；B：模型组；C：单纯化疗组；D：贞芪扶正颗粒 + 化疗组。

图 1　各组小鼠旷场实验活动轨迹图

表 4　各组小鼠旷场实验速度比较　（$\bar{x}\pm s$，mm · s^{-1}）

组别	n	给药前	给药 28 d 后
空白组	8	57.13 ± 10.80	36.59 ± 9.93 **
模型组	8	59.93 ± 27.27	8.90 ± 5.54
单纯化疗组	8	55.08 ± 15.76	16.20 ± 13.22
贞芪扶正颗粒 + 化疗组	8	66.58 ± 45.08	21.38 ± 11.18

注：与模型组比较，* $P<0.05$，* * $P<0.01$。

表 5　各组小鼠旷场实验活动时间比较　（$\bar{x}\pm s$，s）

组别	n	给药前	给药 28 d 后
空白组	8	254.02 ± 21.09	247.07 ± 21.10 *
模型组	8	261.52 ± 18.22	135.34 ± 66.23
单纯化疗组	8	263.43 ± 18.35	146.97 ± 93.10
贞芪扶正颗粒 + 化疗组	8	276.47 ± 7.16	191.35 ± 88.27

注：与模型组比较，* $P<0.05$，* * $P<0.01$。

表 6　各组小鼠旷场实验休息时间比较　（$\bar{x}\pm s$，s）

组别	n	给药前	给药 28 d 后
空白组	8	45.98 ± 21.08	52.93 ± 21.11 *
模型组	8	38.48 ± 18.23	164.67 ± 66.23
单纯化疗组	8	36.56 ± 18.35	153.04 ± 93.10
贞芪扶正颗粒 + 化疗组	8	23.44 ± 7.17	108.61 ± 88.22

注：与模型组比较，* $P<0.05$，* * $P<0.01$。

3.4　贞芪扶正颗粒对荷瘤 CRF 小鼠 WBC、RBC、Hb 水平的影响　与空白组比较，模型组小鼠 WBC 水平明显升高（$P<0.01$）；与模型组比较，贞芪扶正颗粒 + 化疗组小鼠 WBC 水平明显降低（$P<0.01$）。与空白组比较，模型组小鼠 RBC、Hb 水平明显降低（$P<0.001$），见表 7。

表 7　各组小鼠 WBC、BRC、Hb 水平比较　（$\bar{x}\pm s$）

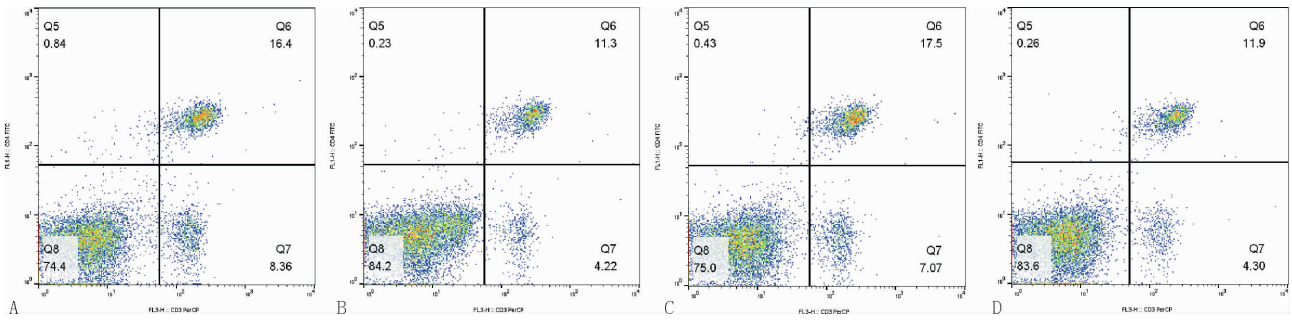
组别	n	WBC/1.0 × 10^{9} L^{-1}	RBC/1.0 × 10^{12} L^{-1}	Hb/(ρ/g · L^{-1})
空白组	3	7.72 ± 2.07 **	11.16 ± 0.59 ***	163.26 ± 6.70 ***
模型组	3	25.20 ± 5.56	3.95 ± 0.43	72.67 ± 8.02
单纯化疗组	3	13.76 ± 6.61	3.75 ± 0.66	66.33 ± 16.92
贞芪扶正颗粒 + 化疗组	3	5.17 ± 4.81 **	4.76 ± 2.33	71.67 ± 32.62

注：与模型组比较，* $P<0.05$，* * $P<0.01$，* * * $P<0.001$。

3.5　贞芪扶正颗粒对荷瘤 CRF 小鼠脾脏 CD3$^+$、CD4$^+$、CD8$^+$ 含量及 CD4$^+$/CD8$^+$ 比值的影响　与空白组比较，模型组小鼠 CD3$^+$、CD4$^+$、CD8$^+$ 细胞含量略减少，CD4$^+$/CD8$^+$ 比值略增加（$P>0.05$）。与模型组比较，单纯化疗组、贞芪扶正颗粒 + 化疗组小鼠脾脏 CD3$^+$、CD4$^+$、CD8$^+$ 细胞含量略有增加（$P>0.05$），见图 2、表 8。

表 8　各组小鼠脾脏 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ 含量及 $CD4^+/CD8^+$ 比值比较　($\bar{x} \pm s$)

组别	n	$CD3^+$ 细胞含量/%	$CD4^+$ 细胞含量/%	$CD8^+$ 细胞含量/%	$CD4^+/CD8^+$
空白组	3	20.07 ± 3.12	14.37 ± 2.60	5.54 ± 1.63	2.69 ± 0.65
模型组	3	10.75 ± 3.22	7.96 ± 2.30	2.48 ± 0.76	3.23 ± 0.20
单纯化疗组	3	16.79 ± 6.57	12.32 ± 4.67	4.22 ± 1.54	2.90 ± 0.19
贞芪扶正颗粒 + 化疗组	3	13.12 ± 1.74	10.03 ± 1.73	3.11 ± 0.12	3.24 ± 0.63



注：A：空白组；B：模型组；C：单纯化疗组；D：贞芪扶正颗粒 + 化疗组。

图 2　各组小鼠脾脏流式细胞图

4　讨论

肺癌是全球常见的恶性肿瘤之一，病死率位居恶性肿瘤首位[14]。疲乏是肺癌患者最严重的症状之一，70% ~ 100% 的肺癌患者在治疗后会感到疲劳，概率高于其他癌症类型，且多为中重度[15-16]。化疗会进一步加重肺癌患者的疲乏程度。研究显示，肺癌首次化疗患者 CRF 发生率为 44.9% ~ 50.4%[16]，且随着化疗次数增多，疲乏程度呈现上升趋势。顺铂是一种广泛使用的、高效的广谱抗癌药物之一，以顺铂为基础的化疗方案是中晚期肺癌的一线治疗方案。但顺铂化疗也会带来相应的副作用，其中疲劳是治疗后或治疗期间最常见的副作用之一。

CRF 属于中医“虚劳”范畴，该病名首见于《金匮要略·血痹虚劳病脉证并治》。历代医家普遍认为，虚劳发病与个人体质、劳累过度、饮食不节、情志失调、药物攻伐太过等因素密切相关[17]。“正虚”是 CRF 的主要病机，《医宗金鉴·虚劳总括》言：“虚者，阴阳、气血、荣卫、精神、骨髓、精液不足是也……成劳者，谓虚损日久，流连不愈，而成五劳、七伤、六极也。”因此，以扶正培本为主要治则。贞芪扶正颗粒以扶正培本为理论指导，由黄芪和女贞子组成，方中黄芪首载于《神农本草经》，古称“黄耆”，具有补气升阳、固表止汗、利尿托毒、排脓、敛疮生肌之功，为补药之长。《本草纲目》释其名曰：“耆，长也。黄耆色黄，为补药之长，故名。”《本草新编》言：“黄芪……阳中之阳也，无毒。专补气。其功用甚多……而其独效者，尤在补血。”张元素曰：“黄芪甘温纯阳，其用有五。补诸虚不足，一也；益元气，二也。”黄宫绣曰：“黄芪入肺补气，入表实卫，为补气诸药之最。”女贞子具有滋补肝肾、明目乌发的功效，《神农本草经》最早记载其：“主补中，安五脏，养精神，除百疾。久服肥健，轻身不老。”女贞子、黄芪二药相须为用，发挥益气滋阴的功效。临床研究证实，贞芪扶正颗粒可改善肿瘤患者的免疫功能[18-19]，升高白细胞数量，缓解肿瘤患者 CRF[7]，被《肿瘤姑息治疗中成药使用专家共识（2013 年版）》列入Ⅱ类证据 B 级推荐扶正类中成药[20]。现代药理学研究发现，贞芪扶正颗粒可以增强人体的免疫功能，提高机体抗肿瘤能力，改善肾上腺皮质功能[19,21]。

本研究采用 Lewis 肿瘤皮下移植法建立肺癌小鼠 CRF 模型，观察小鼠体质量、行为学以及脾脏 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ 含量、$CD4^+/CD8^+$ 的变化从而探讨贞芪扶正颗粒对 CRF 的治疗效果。CRF 构建成功是判断药物疗效的前提，临床研究中对于 CRF 患者的躯体和精神疲劳主要通过简易疲乏量表或 Piper 量表等工具进行评估。但在动物模型中，由于无法使用问卷或日常观察来判断运动功能障碍和情感认知障碍，行为学检测成为评估动物 CRF 疲劳程度的关键指标。本研究采用负重游泳实验与旷场实验评价模型构建情况及药物疗效。本研究中，与空白组比较，模型组小鼠的游泳时间、旷场活动总距

离、平均速度、活动时间均明显减少，说明肿瘤形成会导致疲乏，CRF 模型构建成功。

本研究发现，与模型组比较，贞芪扶正颗粒 + 化疗组小鼠的负重游泳时间延长（$P < 0.05$），说明贞芪扶正颗粒联合化疗可以改善荷瘤小鼠 CRF。与模型组比较，单纯化疗组小鼠的游泳时间、活动时间、活动总路程略有增加，休息时间略减少，这可能与化疗的作用有关。与单纯化疗组比较，贞芪扶正颗粒 + 化疗组小鼠的游泳时间、活动总路程、活动时间略增加，休息时间略减少，但差异无统计学意义，提示化疗在发挥治疗作用的同时，或许会导致疲劳。贞芪扶正颗粒联合化疗小鼠的游泳时间较长，说明贞芪扶正颗粒可能缓解化疗导致的疲乏。

研究显示，血白细胞计数、血红蛋白水平是肺癌化疗患者发生 CRF 的影响因素[22-23]。本研究中，与模型组、单纯化疗组比较，贞芪扶正颗粒 + 化疗组小鼠 RBC、Hb 略有升高，白细胞减少。与模型组比较，单纯化疗组小鼠 RBC、Hb 呈下降趋势，给予贞芪扶正颗粒后略有升高，说明贞芪扶正颗粒可能改善 CRF，且与提高 RBC、Hb 有关。外周免疫激活与炎症因子失调是 CRF 的发病机制之一[24]。本研究中，与模型组比较，单纯化疗组、贞芪扶正颗粒 + 化疗组小鼠 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ 含量略有增加；与单纯化疗组比较，贞芪扶正颗粒 + 化疗组小鼠 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ 含量却略有减少，$CD4^+/CD8^+$ 比值略有增加，差异均无统计学意义。与空白组比较，模型组、单纯化疗组、贞芪扶正颗粒 + 化疗组小鼠总 T 淋巴细胞下降，说明肿瘤及其治疗可使免疫力下降。与模型组、贞芪扶正颗粒 + 化疗组比较，单纯化疗组小鼠 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ 含量升高，这可能与化疗药物激活免疫应答有关。与其他免疫细胞比较，免疫抑制细胞增殖能力快速，对化疗药物更敏感，是化疗药物激活免疫应答的机制之一[25-26]。贞芪扶正颗粒 + 化疗组小鼠较单纯化疗组 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ 含量减少，较模型组 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ 含量增多，说明贞芪扶正颗粒可能调节化疗药物引起的免疫激活，从而维持机体的免疫平衡。

综上所述，贞芪扶正颗粒与化疗联用可在一定程度上缓解 CRF。未来研究将设置贞芪扶正颗粒低剂量组和高剂量组，确认其作用的剂量依赖关系。

参考文献：

[1] BERGER A M, MOONEY K, ALVAREZ - PEREZ A, et al. Cancer - related fatigue, version 2. 2015 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(8): 1012 - 1039.

[2] JP2MA Y X, HE B, JIANG M Y, et al. Prevalence and risk factors of cancer - related fatigue: a systematic review and meta - analysis [J]. Int J Nurs Stud, 2020, 111: 103707.

[3] STREBKOVA R. Cancer - related fatigue in patients with oncological diseases: causes, prevalence, guidelines for assessment and management [J]. Folia Med, 2020, 62(4): 679 - 689.

[4] AL MAQBALI M. Cancer - related fatigue: an overview [J]. British journal of nursing (Mark Allen Publishing), 2021, 30(4): S36 - S43.

[5] 杨蕴，邓建华. 贞芪扶正颗粒联合 GP 化疗方案对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能的影响 [J]. 世界复合医学，2019，5(10)：99 - 102.

[6] 蔡振颖，王超，朱亮，等. 贞芪扶正颗粒联合化疗治疗肺结核合并肺癌疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志，2017，26(36)：4066 - 4069.

[7] 张殿宝，郭艳珍，张宪芬. 贞芪扶正颗粒治疗大肠癌术后癌因性疲乏临床研究 [J]. 中医学报，2017，32(4)：513 - 516.

[8] 龚梦鹃，王立为，刘新民. 大小鼠游泳实验方法的研究概况 [J]. 中国比较医学杂志，2005，15(5)：311 - 314.

[9] 牛佳牧，刘嘉玮，林慧娇，等. 五味子酸性多糖对小鼠抗疲劳作用的实验研究 [J]. 北华大学学报：自然科学版，2020，21(6)：730 - 733.

[10] 刘静波，林松毅. 以负重游泳动物试验评价抗疲劳作用的影响因素分析 [J]. 食品科学，2005，26(8)：399 - 403.

[11] OUYANG M Z, LIU Y Y, TAN W, et al. Bu - Zhong - yi - qi pill alleviate the chemotherapy - related fatigue in 4 T1 murine breast cancer model [J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14: 497.

[12] WANG Y, LIU Y X, ZHANG Y Q, et al. Effects of the polysaccharides extracted from Chinese yam (Dioscorea opposita Thunb.) on cancer - related fatigue in mice [J]. Food Funct, 2021, 12(21): 10602 - 10614.

[13] YANG S W, YANG Y T, CHEN C, et al. The anti - neuroinflammatory effect of Fuzi and Ganjiang extraction on LPS - induced BV2 microglia and its intervention function on depression - like behavior of cancer - related fatigue model mice [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 670586.

[14] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209 – 249.

[15] 张剑军, 钱建新. 中国癌症相关性疲乏临床实践诊疗指南(2021 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(9): 852 – 872.

[16] POLANSKI J, JANKOWSKA – POLANSKA B, ROSINCZUK J, et al. Quality of life of patients with lung cancer [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 1023 – 1028.

[17] 王泽坤, 陈晓琦, 陈召起, 等. 癌因性疲乏的中西医研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(3): 1185 – 1189.

[18] 于敬达, 于敬茹, 董弘. 贞芪扶正颗粒对老年肿瘤患者化疗后免疫功能的影响[J]. 包头医学院学报, 2014, 30(2): 11 – 12.

[19] 江奋霞, 徐爱国, 张茜, 等. 贞芪扶正胶囊对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能、生存质量、化疗不良反应的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(35): 3926 – 3929.

[20] 徐倩娟, 段海婧, 宁艳梅, 等. 贞芪扶正颗粒调控 PTEN/PI3K/AKT 信号通路影响肺癌 A549 细胞的增殖与凋亡[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(5): 57 – 62.

[21] 闫宏, 谢林峰, 燕浩杰, 等. 输注红细胞配合贞芪扶正颗粒口服对围手术期肺癌免疫功能、癌性疲乏及相关指标影响的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(6): 242 – 246.

[22] 李艳, 徐象威, 朱佩祯, 等. 肺癌化疗患者癌因性疲乏影响因素及其与生存质量相关性分析[J]. 浙江医学, 2020, 42(4): 361 – 364.

[23] BOWER J E. Cancer – related fatigue: mechanisms, risk factors, and treatments[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2014, 11(10): 597 – 609.

[24] YANG S W, CHU S F, GAO Y, et al. A narrative review of cancer – related fatigue (CRF) and its possible pathogenesis[J]. Cells, 2019, 8(7): 738.

[25] 徐骏, 耿美玉, 黄敏. 化疗药调控肿瘤免疫应答机制研究进展[J]. 药学学报, 2019, 54(10): 1741 – 1748.

[26] 杨丽华, 胡万芹, 肖肖, 等. 低剂量顺铂周期化疗促进肿瘤特异性免疫应答降低宫颈癌再发的实验研究[J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41(1): 13 – 15.

收稿日期: 2024 – 10 – 03

作者简介: 马秀梅(1995 –), 女, 山西娄烦人, 博士研究生, 研究方向: 中医药防治肿瘤。

通信作者: 侯炜, 男, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 中医药防治肿瘤。E – mail: houwei1964@163.com

编辑: 刘凯歌