引用:池梦怡,张聪颖,张楠楠,高晓艳,曲成谦.十全大补丸缓解顺铂诱导氧化应激肌萎缩的效果研究[J].中医药导报,2025,31(1):42-47.

十全大补丸缓解顺铂诱导氧化应激肌萎缩的效果研究

池梦怡,张聪颖,张楠楠,高晓艳,曲成谦
(赤峰学院基础医学院,内蒙古 赤峰 024000)

[摘要] 目的:探索十全大补丸缓解顺铂诱导氧化应激肌萎缩的效果。方法:将40只BALB/c小鼠随机分为空白对照组(NC组)、模型组(DDP组)、十全大补丸低剂量组[DDP+SQ(L)组]、十全大补丸中剂量组[DDP+SQ(M)组]及十全大补丸高剂量组[DDP+SQ(H)组],各8只。除NC组外,其余4组均腹腔注射给药4次顺铂(DDP,4 mg/kg,每3 d给药1次)。DDP+SQ(L)组、DDP+SQ(M)组、DDP+SQ(H)组每日灌胃给药相应剂量十全大补丸,共给药12 d。记录给药期间体质量和摄食变化,在实验最后一天测定各组小鼠前肢拉力,观察附睾脂肪、后肢及腓肠肌大小。通过苏木精-伊红(HE)染色法,观察并测定各组小鼠腓肠肌横截面积(CAS)。取肌肉组织用试剂盒检测总抗氧化能力(T-AOC)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化酶(CAT)、丙二醛(MDA)含量,检测肌肉组织活性氧(ROS)水平。结果:DDP可导致小鼠出现体质量下降、摄食减少、前肢拉力减弱、肌肉萎缩等表现,小鼠肌肉组织ROS增多,总抗氧化能力T-AOC下降,抗氧化相关酶SOD和CAT减少,氧化性物质MDA增多。使用十全大补丸治疗后的小鼠体质量及摄食增加,前肢拉力趋于空白对照组,CAS增加,肌肉萎缩情况得到改善,同时肌肉组织的T-AOC、SOD和CAT含量上升,MDA和ROS含量下降,趋于空白对照组。结论:十全大补丸具有缓解顺铂诱导氧化应激肌萎缩的效果。

[关键词] 肌萎缩;顺铂;十全大补丸;氧化应激;小鼠
[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)01-0042-06
DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.01.008

The Effect of Shiquan Dabu Pill (十全大补丸) on Alleviating Cisplatin-Induced Oxidative Stress Muscle Atrophy

CHI Mengyi, ZHANG Congying, ZHANG Nannan, GAO Xiaoyan, QU Chengqian
(School of Basic Medical Sciences, Chifeng University, Chifeng Inner Mongolia 024000, China)

[Abstract] Objective: To explore the effect of Shiquan Dabu pill on alleviating cisplatin-induced oxidative stress muscle atrophy. Methods: Totally 40 BALB/c mice were randomly divided into blank control group (NC group), model group (DDP group), low-dose Shiquan Dabu pill grpup [(DDP+SQ(L) group], medium-dose Shiquan Dabu pill group [DDP+SQ(M) group] and high-dose Shiquan Dabu pill group [DDP+SQ(H) group], 8 mice in each group. Except for the NC group, the other 4 groups were administered 4 times of intraperitoneal injection of cisplatin (DDP, 4 mg/kg, once every 3 days). DDP+SQ(L) group, DDP+SQ(M) group and DDP+SQ (H) group were administered the corresponding dose of Shiquan Dabu pill by gavage daily for a total of 12 days. The changes of body weight and food intake during administration were recorded, and the forelimb tensile force of mice in each group was measured on the last day of the experiment. The size of epididymal fat, hind limb and gastrocnemius muscle was observed. The cross-sectional area of gastrocnemius muscle (CAS) in each group of mice was observed and determined by hematoxylin-eosin (HE) staining. The total antioxidant capacity (T-AOC), superoxide dismutase (SOD), peroxidase (CAT) and malondialdehyde (MDA) levels were detected in muscle tissue, and the level of reactive oxygen species (ROS) in muscle tissue was detected. Results: DDP could lead to weight loss, reduced food intake, weakened forelimb tension, and muscle atrophy in mice, resulting in increased ROS, decreased T-AOC, decreased SOD and CAT, and increased MDA. After the treatment with Shiquan Dabu pill, the body weight and food intake increased, and the forelimb tension tended to be the normal group. The CAS increased, and the muscle atrophy was improved. The T-AOC, SOD, and CAT contents of muscle tissue increased, and the contents of MDA and ROS decreased, tending to be the normal group. Conclusion: Shiquan Dabu pill has the effect on alleviating cisplatin-induced oxidative stress muscle atrophy.

[Keywords] muscle atrophy; cisplatin; Shiquan Dabu pill; oxidative stress; mice

顺铂作为临床常用化疗药物，已被多项研究证明可以导致机体出现以肌肉萎缩为主要症状的肿瘤恶病质表现[1-2]。这对疾病的治疗和预后都会产生不良影响。肿瘤恶病质患者往往会出现疲乏气短、四肢无力、形体消瘦的表现，其中肌肉萎缩为最主要的临床表现。中医学将肿瘤恶病质归属于虚劳，认为其主要是脾肾两虚导致气血失调所致[3]。脾肾分别为后天、先天之本。脾肾共生气血，濡养形体、官窍。脾肾出现亏虚则气血不充盈，进而导致四肢不充，肌肉萎缩[4]。这与肿瘤恶病质会导致肌肉萎缩相对应。

研究发现，脾肾亏虚、气血不足会导致氧化应激状态的发生[5-6]。同时，现代药理学研究表明，顺铂对机体造成损伤是由于其细胞毒毒性作用激活了多种信号转导途径，其中包括引起脂质过氧化或线粒体损伤而产生活性氧(ROS)等[2,7]。过多的ROS使机体出现氧化应激状态，导致不良反应的发生。氧化应激是一种机体内氧化和抗氧化水平失衡的状态。在氧化应激过程中，机体内抗氧化酶如超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化酶(CAT)等表达量匮乏，总抗氧化能力(T-AOC)下降，而氧化剂如丙二醛(MDA)、活性氧(ROS)等则含量上升[8-9]。ROS是细胞有氧代谢过程中产生的由分子氧衍生的一类自由基和活性分子，它们在正常生理状态下对生命活动起着重要的作用，但在氧化应激状态下，机体过多的ROS会导细胞损伤或者凋亡[9-10]。氧化应激状态也会引起肌肉萎缩[11]。因此补气养血、温暖脾肾、缓解氧化应激状态是治疗顺铂诱导的肿瘤恶病质肌萎缩的方向之一。

十全大补丸出自宋代《太平惠民和剂局方》中的十全大补汤，可治诸不足，具有气血双补的作用[12]。方剂组成为党参、炒白术、茯苓、炙甘草、当归、川芎、酒白芍、熟地黄、炙黄芪、肉桂。其中党参和黄芪两味药物同补气血，白术和茯苓健脾，熟地黄和肉桂可补肾充元气[13]。整个药方配伍可起到生血行气、气血双补的作用。研究[14-15]表明，十全大补丸还可以缓解化疗药导致的不良反应，如消化道反应、贫血、虚弱等。但关于十全大补丸抑制氧化应激，缓解顺铂诱导的肿瘤恶病质尚无研究。本实验通过对BALB/c小鼠腹腔注射顺铂造成肿瘤恶病质肌萎缩模型，同时设立治疗组给药十全大补丸，通过对表型数据和抗氧化酶及氧化剂的测定，探索十全大补丸缓解顺铂诱导氧化应激肌萎缩的效果。

1 材料与方法

1.1 *实验动物* 雄性BALB/c小鼠40只，5周龄，体质量17~20 g，SPF级，购于中国食品药品检定研究院，动物生产许可证号：SCXK(京)2022-0002。饲养于12 h∶12 h(光照∶黑暗)光周期，22~25 ℃温度，(50±5)%湿度的环境中。饲养笼(420 mm×320 mm×120 mm)经过紫外消毒。每笼8只小鼠，自由摄取灭菌水和饲料。动物实验已通过赤峰学院实验动物福利伦理委员会批准，编号：CFXY-IACUC-2024010。

1.2 *药品与试剂* 顺铂(上海阿拉丁生化科技股份有限公司，批号：G2226396)；十全大补丸(内蒙古天奇中蒙制药股份有限公司，批号：12302072)；二甲基亚砜(DMSO)(上海阿拉丁生化科技股份有限公司，批号：K2212125)；0.9%氯化钠注射液(浙江国镜药业有限公司，批号：B22071901)；4%多聚甲醛(biosharp公司，批号：BL539A)；苏木素-伊红(HE)染色液(南京建成生物工程研究所，批号：D006-1-1)；BCA蛋白浓度测定试剂盒(碧云天生物技术公司，批号：061223231219)；总抗氧化能力(T-AOC)测定试剂盒(南京建成生物工程研究所，批号：A015-1)；总超氧化物歧化酶(T-SOD)测定试剂盒(南京建成生物工程研究所，批号：A001-1)；过氧化酶(CAT)测定试剂盒(南京建成生物工程研究所，批号：A007-1-1)；丙二醛(MDA)测定试剂盒(南京建成生物工程研究所，批号：A003-1)；二氢乙锭(DHE)(MedChemExpress公司，批号：PD-MY003)；PBS缓冲液(苏州新赛美生物科技有限公司，批号：N1013)。

1.3 *主要仪器* 小动物抓力测试仪(安徽耀坤生物科技有限公司，型号：ZL-010)；电子天平(永康市龙蓓工贸有限公司，型号：i2000)；生物组织包埋机(北京佳源兴业科技有限公司，型号：KD-BM.BL)；轮转式切片机(徕卡显微系统有限公司，型号：HistoCore BIOCUT)；生物组织烤摊片机(浙江省金华市科迪仪器设备有限公司，型号：KD-THⅢ)；低温高速离心机(上海力辰仪器科技有限公司，型号：LC-LX-HR165A)；正置显微镜(日本Nikon公司，型号：Eclipse CI)；电热恒温培养箱(天津市泰斯特仪器有限公司，型号：DH4000A)；多功能酶标仪(美国Bio Tek公司，型号：SYNERGY H1)；手持式电动组织研磨器(上海净信实业发展有限公司，型号：MY-10/20)。

1.4 实验方法

1.4.1 模型的制备及药物干预 40只BALB/c小鼠适应环境1周。1周后随机分为5组，分别为空白对照组(NC组)、模型组(DDP组)、十全大补丸低剂量组[DDP+SQ(L)组]、十全大补丸中剂量组[DDP+SQ(M)组]及十全大补丸高剂量组[DDP+SQ(H)组]，每组8只。实验第2天(D1)起，除空白对照组外每组小鼠均腹腔注射给药顺铂(4 mg/kg)，每3 d给药1次，共给药4次。空白对照组腹腔注射等量0.9%氯化钠注射液。根据药品说明书按照人和动物用药量换算，十全大补丸低、中、高剂量组分别按0.39 g/kg、1.17 g/kg、3.51 g/kg灌胃给药十全大补丸溶液，空白对照组和模型组灌胃0.9%氯化钠注射液，连续灌胃12 d。实验第14天(D13)麻醉小鼠后脱颈椎处死，取小鼠附睾脂肪和双侧腓肠肌拍照和称重后，将部分腓肠肌用4%多聚甲醛固定，其余腓肠肌冻存留待后续数据测定。

1.4.2 体质量、摄食量和前肢拉力测定 实验第1天(D0)开始记录各组小鼠的体质量及饲料质量，并计算24 h摄食量，记录时间为每日08:00:00，共记录14 d。实验的第14天(D13)测量

各组小鼠的前肢拉力，每只小鼠测定3次取平均值作为小鼠前肢力量数值。

1.4.3 HE染色观察腓肠肌肌纤维形态 将用4%多聚甲醛固定48 h的腓肠肌肌肉组织使用石蜡包埋后切片（10.5 μm厚），60 ℃烘烤30 min后经梯度乙醇脱水和二甲苯脱蜡，冲洗后依次使用苏木精、伊红进行HE染色。中性树胶封片后显微镜下观察肌纤维。使用Image J（NIH，Bethesda，MD）图像处理系统分析，每组随机取150个肌纤维横截面，计算出肌纤维横截面的面积（CAS）。

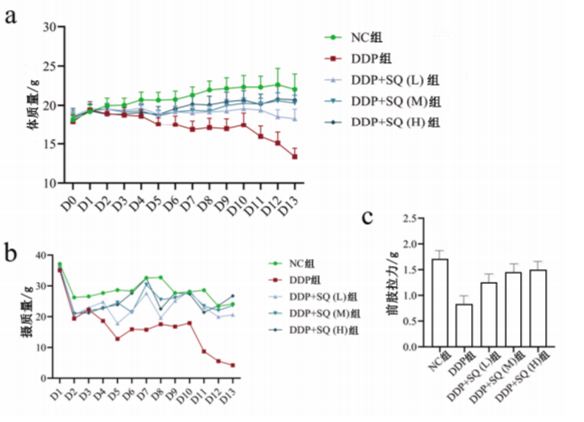
1.4.4 肌肉组织中活性氧含量测定 取腓肠肌组织适量，加入10倍量预冷的PBS溶液后，在冰上用组织匀浆器制备组织匀浆，4 ℃、4 000 r/min（离心半径为10.5 cm）离心10 min后取上清液，采用BCA试剂盒测定蛋白浓度。参考文献[16]，使用DHE检测ROS含量。根据说明书，用0.317 mL DMSO溶解1 mg的DHE得到1 mmol/L的DHE母液。取各小鼠腓肠肌匀浆上清液加入到黑色96孔板中，每孔200 μL，再向各孔加入2 μL的DHE母液，摇床摇匀，37 ℃孵育30 min，在510/610 nm的激发/发射波长条件下测定吸光度。以空白对照组为标准，计算单位蛋白浓度的样本吸光度相对值。

1.4.5 肌肉组织中T-AOC、T-SOD、CAT、MDA水平检测 取“1.4.4项”下的各小鼠腓肠肌匀浆上清液。按照试剂盒说明书等比例添加样本及试剂，检测腓肠肌组织中T-AOC、T-SOD、CAT、MDA的含量。

1.4.6 统计学方法 使用GraphPad Prism 8软件进行数据的统计分析，计量资料用“均数±标准差”（$\bar{x}\pm s$）表示，多组间比较采用单因素方差分析（One-way ANOVA），两两比较采用LSD法。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

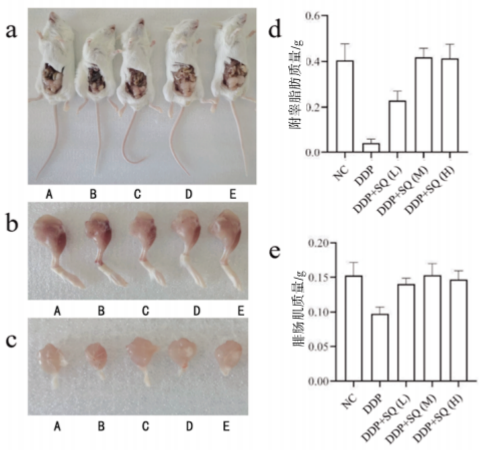
2.1 十全大补丸缓解顺铂导致的BALB/c小鼠体质量减轻、摄食减少和力量减弱 图1(a)结果显示，NC组小鼠体质量呈增长趋势。DDP组小鼠随着顺铂给药次数的增加，体质量下降趋势明显。实验最后一天（D13），DDP组小鼠体质量与NC组小鼠比较，差异有统计学意义（$P<0.01$）。十全大补丸低、中、高剂量组随着给药次数的增加，体质量变化也出现不同的趋势。其中DDP+SQ(L)组小鼠体质量基本不变，DDP+SQ(M)组、DDP+SQ(H)组小鼠体质量有所增加。实验最后一天（D13），DDP+SQ(L)组小鼠体质量与NC组比较，差异有统计学意义（$P<0.01$）；DDP+SQ(M)组、DDP+SQ(H)组小鼠体质量与NC组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。说明顺铂的使用会导致体质量明显下降，同时使用十全大补丸可以缓解这一现象的发生。图1(b)结果显示，顺铂可以引起小鼠摄食的减少，在给药前期尚可出现给药间隔期内摄食量增加，但随着给药次数增加，摄食量下降明显；十全大补丸可以缓解顺铂引起的摄食量减少情况。顺铂还可以引起小鼠力量的减弱，在实验的最后一天测定各小鼠前肢拉力，结果如图1(c)所示。相较于NC组，DDP组小鼠前肢拉力减弱（$P<0.01$），十全大补丸治疗组虽然与NC组比较也具有显著性差异，但随着给药剂量的增加，中、高剂量组均无显著性差异，结果呈剂量依赖性。同时，与DDP组比较，其余4组差异均有统计学意义（$P<0.01$），说明顺铂的使用可以引起小鼠力量的减弱，十全大补丸则可以缓解这一现象的发生。



注：a.体质量变化；b.摄食量变化；c各组小鼠前肢拉力。

图1 十全大补丸缓解顺铂导致的BALB/c小鼠体质量减轻、摄食减少和力量减弱

2.2 十全大补丸缓解顺铂导致的BALB/c小鼠肌萎缩和附睾脂肪减少 图2(a)和2(d)可见，NC组小鼠附睾脂肪丰富，而DDP组小鼠经过4次给药后附睾脂肪显著减少（$P<0.01$）。随着十全大补丸给药量的增加，小鼠附睾脂肪含量也逐渐增加，说明十全大补丸可以缓解顺铂导致的小鼠脂肪减少。从图2(b)可见，DDP组小鼠后肢体积小于NC组，随着十全大补丸给药量的增加，小鼠后肢体积逐渐增加。从图2(c)和2(e)可见，DDP组小鼠的腓肠肌相较于NC组出现萎缩，质量显著减小（$P<0.01$），而随着十全大补丸给药量的增加，腓肠肌质量逐渐恢复至NC组水平，萎缩的情况得到缓解。由此说明，十全大补丸可以缓解给药顺铂后出现的肌肉萎缩、形体消瘦。

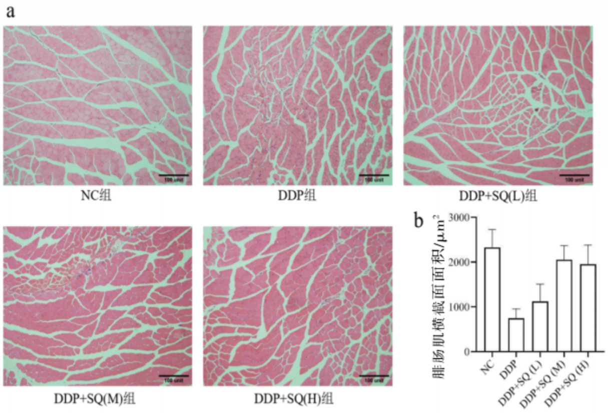


注：a.附睾脂肪对比；b.后肢大小对比；c.腓肠肌大小对比；d.附睾脂肪质量；e.腓肠肌质量。A.NC组；B.DDP组；C.DDP+SQ(L)组；D.DDP+SQ(M)组；E.DDP+SQ(H)组。

图2 十全大补丸缓解顺铂导致的小鼠附睾脂肪减少、肌肉萎缩

2.3 十全大补丸对顺铂导致的肌纤维横截面面积减少的影响 图3a显示的是腓肠肌横截面HE染色结果。DDP组的横截面明显小于NC组。随着十全大补丸给药量的增加，DDP+SQ组肌横截面面积有所增加。图3b显示，DDP组肌纤维的CAS与NC组比较，差异有统计学意义（$P<0.01$）。给药十全大补丸后，小鼠腓肠肌CAS增加。其余4组与DDP组比较，差异均有统计

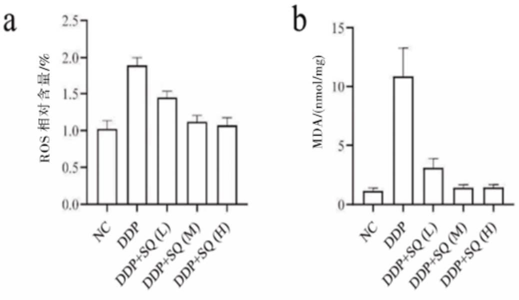
学意义（$P<0.01$），说明顺铂可使腓肠肌横截面面积减小，肌纤维变细，十全大补丸可以缓解这一现象。



注：a.各组小鼠肌纤维横截面HE染色病理图；b.腓肠肌横截面面积（CAS）统计图，n=150。

图3 十全大补丸缓解顺铂导致的小鼠肌纤维横截面面积减小

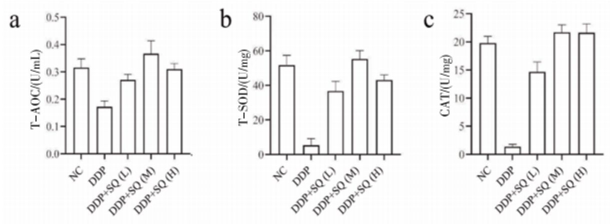
2.4 十全大补丸对顺铂导致的腓肠肌内ROS和MDA增多的影响 采用DHE为探针，以NC组为参照标准，各组别小鼠肌肉中ROS相对表达情况如图4a所示。与NC组比较，DDP组ROS明显增高（$P<0.01$），出现ROS异常增多的情况，NC组、DDP+SQ(L)组、DDP+SQ(M)组、DDP+SQ(H)组小鼠腓肠肌内ROS含量均低于DDP组，差异均有统计学意义（$P<0.01$）。图4b为肌肉组织中MDA含量的测定结果，与NC组比较，DDP组肌内组织中MDA含量增加（$P<0.01$）。其余各组小鼠腓肠肌内MOA含量与NC组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），而NC组、DDP+SQ(L)组、DDP+SQ(M)组、DDP+SQ(H)组小鼠腓肠肌内MDA含量均低于DDP组，差异均有统计学意义（$P<0.01$）。说明顺铂的使用使得小鼠肌肉组织内氧化性物质大量增加，十全大补丸的使用则缓解了这一情况。



注：a.肌肉组织ROS相对含量；b.肌肉组织MDA含量。

图4 各组小鼠肌肉组织内ROS和MDA相对表达量比较（$\bar{x}\pm s$，n=8）

2.5 十全大补丸对顺铂导致的抗氧化系统异常情况的影响 图5（a）显示，DDP组总抗氧化能力下降，低于其余4组。DDP组T-AOC与NC组比较，差异有统计学意义（$P<0.01$）；其余4组的T-AOC含量均高于DDP组，差异有统计学意义（$P<0.01$）。说明顺铂使机体的总抗氧化水平下降，十全大补丸的使用对维持总抗氧化水平有一定的帮助作用。图5（b）和（c）结果表明，与NC组比较，DDP组SOD和CAT含量下降（$P<0.01$），其余4组SOD和CAT含量均高于DDP组，差异有统计学意义（$P<0.01$）。



注：a.肌肉组织T-AOC含量；b.肌肉组织SOD含量；c.肌肉组织CAT含量。

图5 各组小鼠肌肉组织T-AOC、SOD、CAT含量比较（$\bar{x}\pm s$，n=8）

3 讨 论

顺铂作为临床常用的抗肿瘤药物，已被多项实验研究证明可以导致肿瘤恶病质肌萎缩[1,17-18]，使机体处于氧化应激状态。氧化和抗氧化系统失衡是其导致不良反应发生的原因之一[7]。顺铂诱导氧化应激导致的肿瘤恶病质肌萎缩可被归属于气血双虚所致的虚劳病[3]。本研究通过对BALB/c小鼠腹腔注射给药顺铂进行造模，探讨十全大补丸缓解顺铂诱导的氧化应激导致肿瘤恶病质肌萎缩的效果。

顺铂的使用可以导致肿瘤恶病质，本研究通过对BALB/c小鼠腹腔注射顺铂形成肿瘤恶病质模型。DDP组小鼠体质量、摄食量及前肢拉力均低于NC组，由此确定顺铂致肿瘤恶病质模型建立成功。十全大补丸可以缓解小鼠体质量的下降，且随着给药量的增加摄食也增加，结果具有剂量依赖性。同时，十全大补丸低、中、高剂量组小鼠前肢拉力均高于DDP组，说明十全大补丸可以缓解顺铂所致的小鼠体质量下降、摄食减少和前肢拉力减弱的情况。肿瘤恶病质的主要表现是消瘦，即肌肉量和脂肪量的下降。本研究通过对比NC组、DDP组及十全大补丸低、中、高剂量组的附睾脂肪和肌肉的大小，并对各组小鼠肌纤维横截面面积大小进行比较，探索十全大补丸对顺铂所致的消瘦缓解效果。结果显示，4次给药顺铂后的小鼠几乎没有附睾脂肪，后肢和腓肠肌明显减小，说明顺铂的作用导致了小鼠明显的消瘦。十全大补丸低、中、高剂量组小鼠则可见明显的附睾脂肪，且后肢和腓肠肌体积也大于DDP组。十全大补丸中、高剂量组小鼠的附睾脂肪、后肢和腓肠肌体积接近NC组小鼠。顺铂能使肌纤维横截面面积变小，即肌纤维变细。十全大补丸低、中、高剂量组则显著缓解了这一情况，说明十全大补丸可以缓解顺铂所致的肌萎缩。以上研究结果说明十全大补丸具有缓解肿瘤恶病质临床表现的效果。

使机体处于氧化应激状态产生氧化性损伤是顺铂导致不良反应的原因之一[19]。在这种状态下，抗氧化相关酶表达下降，氧化性物质产生增多，细胞出现损伤或者凋亡。氧化应激会导致肌萎缩的发生[11]。研究表明，补气养血可以改善机体氧化应激状态[6]。本研究结果表明，顺铂能使SOD和CAT含量下降，机体总抗氧化能力减弱，同时氧化性物质MDA和ROS含量增加，机体出现氧化应激状态。使用十全大补丸干预后，小鼠肌肉组织的总抗氧化能力和SOD、CAT含量逐渐恢复正常，氧化性物质MDA和ROS则下降至正常水平。说明十全大补丸可以缓解顺铂导致的氧化-抗氧化系统的失衡，缓解氧化应激状态。

十全大补丸即四君子汤和四物汤再加黄芪、肉桂组成。方中党参、白术、茯苓、甘草四味即为益气补中、健脾养胃的四君子汤,当归、熟地黄、白芍药、川芎四味即为养血滋阴、补肝益肾的四物汤。黄芪补气固表[20],与四君子汤同用补气效果更佳。肉桂可补元阳,通血脉[21]。诸药合用,具有温补气血、治疗"虚劳"之功。现代药理学研究表明,十全大补丸组方中的药物多具有减少机体氧化性损伤的作用,中药复方具有多通路作用的特点。党参具有气血双补的作用。网络药理学研究表明党参中的活性成分可以通过激活MAPK信号通路激活Nrf2信号途径,其潜在途径可能是Nrf2-Keap1[22]。一项体内研究表明党参多糖可以通过介导Nrf2信号通路保护缺氧缺血性脑损伤,起到减轻氧化性损伤的作用[23]。另一项研究表明党参多糖可通过调节Keap1-Nrf2-ARE通路减轻急性氧化损伤小鼠的损伤[24]。此外,党参水提物可通过调控PI3K/Akt信号通路介导氧化应激损伤减轻溃疡性结肠炎大鼠模型的肠黏膜损伤[25]。关于白术抗氧化作用的网络药理学研究表明,白术可能通过调控AGE-RAGE、IL-17、TNF及PI3K/Akt等信号通路发挥抗氧化作用[26]。一项体外研究表明白术内酯Ⅱ可通过PI3K/Akt通路减轻氧化应激诱导神经元HT22细胞损伤[27],白术内酯Ⅰ可通过抑制PI3K/Akt/mTOR通路改善肺损伤模型大鼠肺脏中SOD和MDA异常的情况[28],白术挥发油则可以通过激活AMPK/Nrf2通路以减轻氧化应激[29]。此外,白术内酯Ⅰ可通过抑制STAT3/PKM2/SNAP23通路的磷酸化而减少炎症因子的分泌达到缓解肿瘤恶病质的作用[30]。炎症因子与氧化应激往往密切相关。芍药苷可通过调控AKT/FoxO1信号通路减轻2型糖尿病大鼠肝组织中CAT、MDA等的异常表达[31]。芍药苷还可以通过调控Nrf2/TXNIP/NLRP-3信号通路对心肌缺血-再灌注大鼠模型的氧化应激起到保护作用[32]。此外,芍药苷通过调节Keap1/Nrf2/HO-1通路起到抑制氧化应激的作用[33]。熟地黄可通过抑制p38MAPK信号减轻6-OHDA诱导的多巴胺能神经细胞氧化应激,减少细胞凋亡[34]。黄芪具有良好的抗氧化作用[35-36],可以减少柔红霉素诱导心肌细胞氧化应激导致的细胞凋亡[37]。此外,还有研究表明食用黄芪多糖后的獭兔背最长肌干物质含量增加[38]。网络药理学研究发现,黄芪抗氧化作用与PI3K/Akt信号通路和MAPK信号通路密切相关[36]。一项体外实验研究证明黄芪甲苷可以通过调控PI3K/Akt/Nrf2信号通路减少脂多糖诱导的MC3T3-E1细胞氧化损伤[39],体内实验研究表明黄芪多糖可以通过调控AMPK/SIRT1/FOXO1信号通路缓解糖尿病肾脏病大鼠模型的氧化应激状态[40]。此外黄芪多糖还可以通过调控PKA-p38 MAPK信号通路减轻脂肪消耗来预防心力衰竭引起的恶病质[41]。十全大补丸作为复方药物,具有多组分多通路的特点,其组方中的药物多通过MAPK信号通路和PI3K/Akt信号通路以及下游的Nrf2等因子起到抗氧化的作用。这表明十全大补丸缓解顺铂诱导氧化应激肌萎缩的作用机制可能与这些信号通路密切相关,为后续的研究提供了可能的方向。

综上所述,十全大补丸可以缓解顺铂造成的机体消瘦肌肉萎缩,纠正肌肉组织内氧化-抗氧化系统失衡,对顺铂造成的氧化应激状态具有一定的治疗效果。

参考文献

[1] LAVIANO A. The good physician and the great physician: Why a physician should consider the ESMO guidelines on the management of cancer cachexia?[J]. ESMO Open,2022,7(1):100383.

[2] 中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会.肿瘤恶液质临床诊断与治疗指南(2020版)[J].中国肿瘤临床,2021,48(8):379-385.

[3] 邓哲,尹周安,胡玉星.结合《金匮要略》虚劳病谈肿瘤恶病质的辨治[J].中医药导报,2019,25(11):32-34.

[4] 施立娜,佟旭,陶文娜,等.基于脾肾-肌腠气血输布网探讨肌少症的论治[J/OL].实用中医内科杂志:1-5.[2024-05-10]http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1187.R.20240226.1207.003.html.

[5] WANG X, WU M, LAI X X, et al. Network pharmacology to uncover the biological basis of spleen qi deficiency syndrome and herbal treatment[J]. Oxid Med Cell Longev,2020,2020:2974268.

[6] 赵雪,杜文婷,顾耘.从"以补为通"理论探讨补益药治疗老年动脉粥样硬化[J].中医学报,2024,39(1):22-25.

[7] TCHOUNWOU P B, DASARI S, NOUBISSI F K, et al. Advances in our understanding of the molecular mechanisms of action of cisplatin in cancer therapy[J]. J Exp Pharmacol,2021,13:303-328.

[8] CAI Y, HUANG C M, ZHOU M Y, et al. Role of curcumin in the treatment of acute kidney injury: Research challenges and opportunities[J]. Phytomedicine,2022,104:154306.

[9] 郑旭阳,舒臻辉,李怡,等.中医药调控氧化应激相关信号通路防治支气管哮喘研究进展[J/OL].中国实验方剂学杂志,1-12[2024-05-02].https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20231818.

[10] 周丽娟,张伟梁,刘瑞琦,等.薯蓣皂苷通过GSK3β/Nrf2/HO-1通路改善尿酸诱导的HK-2细胞氧化应激损伤的作用及机制研究[J].中药新药与临床药理,2024,35(3):342-348.

[11] XU H Y, RANJIT R, RICHARDSON A, et al. Muscle mitochondrial catalase expression prevents neuromuscular junction disruption, atrophy, and weakness in a mouse model of accelerated sarcopenia[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle,2021,12(6):1582-1596.

[12] 太平惠民和剂局.太平惠民和剂局方[M].刘景源,整理.北京:人民卫生出版社,2007:178-179.

[13] 朱梦婷,储真真,黄江,等.十全大补加味方脐敷联合耳穴压丸治疗癌因性疲乏临床疗效观察[J].现代中医临床,2021,28(1):1-6.

[14] 翟西峰,郝伟,谢人明.十全大补丸对环磷酰胺致小鼠外周血白细胞减少的防治作用[J].陕西中医药大学学报,2016,39(5):81-84.

[15] 朱琳燕,戈伟,梁毅,等.十全大补丸联合化疗用于弥漫大B细胞淋巴瘤的临床观察[J].药物评价研究,2018,41(9):

1698-1702.

[16] KUMAR R, GULLAPALLI R R. High throughput screening assessment of reactive oxygen species (ROS) generation using dihydroethidium (DHE) fluorescence dye[J]. J Vis Exp,2024(203):38314817.

[17] HUANG K C, CHIANG Y F, HUANG T C, et al. Capsaicin alleviates cisplatin-induced muscle loss and atrophy in vitro and in vivo [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2023,14(1):182-197.

[18] HUOT J R, PIN F, CHATTERJEE R, et al. PGC1α overexpression preserves muscle mass and function in cisplatin-induced cachexia[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle,2022,13(5):2480-2491.

[19] LIN Q S, LI S, JIN H J, et al. Mitophagy alleviates cisplatin-induced renal tubular epithelial cell ferroptosis through ROS/HO-1/GPX4 axis[J]. Int J Biol Sci,2023,19(4):1192-1210.

[20] 程馨玮,高萍.基于自噬调控的黄芪药理作用研究进展[J].中成药,2024,46(1):198-203.

[21] 胡芳,朱闽,张泽朝,等."黄芪-肉桂"药对治疗前列腺增生的分子机制探讨[J].中医药临床杂志,2023,35(9):1736-1743.

[22] 廖江敏,朱彤,杨雪峰,等.基于网络药理学的党参抗氧化损伤研究[J].天然产物研究与开发,2022,34(12):2110-2118.

[23] 马竞,何文龙,高重阳,等.党参多糖介导Nrf2通路对缺氧缺血性脑损伤的抗氧化和神经保护作用[J].中国临床解剖学杂志,2019,37(4):403-408.

[24] 孙嘉琪.硫酸化党参多糖对巨噬细胞及小鼠急性氧化损伤的保护作用[D].广州:华南农业大学,2018.

[25] 李芳.基于PI3K/AKT通路介导氧化应激损伤探讨党参水提物对溃疡性结肠炎肠黏膜的保护机制研究[D].兰州:甘肃中医药大学,2023.

[26] 王雪峰,周炜炜,张梦洁,等.基于网络药理学和分子对接探究白术调节氧化应激的作用机制[J].饲料研究,2024,47(3):100-106.

[27] 余献文,戚韵雯,李智.白术内酯Ⅱ通过磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B改善氧化应激诱导的神经元细胞损伤[J].中国临床药理学杂志,2023,39(1):37-41.

[28] 王晓利,李玮,朱珊,等.白术内酯Ⅰ调节PI3K/Akt/mTOR信号通路对肺脾气虚反复呼吸道感染模型大鼠肺损伤的影响[J].中药新药与临床药理,2024,35(2):216-223.

[29] 李铮.白术挥发油对小鼠急性肝损伤的作用及其机制[D].长春:吉林大学,2020.

[30] 范萌.STAT3通路、白术内酯Ⅰ对肿瘤外泌体分泌和肿瘤恶病质的调节作用及其机制研究[D].上海:华东师范大学,2022.

[31] 何瑞娟,白露,谭攀攀,等.芍药苷通过调控Akt/FoxO1信号通路对2型糖尿病大鼠的保护作用[J].中成药,2023,45(8):2732-2736.

[32] 刘庆亮,杨自生,曹保江.芍药苷预处理对大鼠心肌缺血-再灌注损伤氧化应激的保护作用及对Nrf-2/TXNIP/NLRP-3信号通路的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2023,15(3):352-356.

[33] 邢迪.芍药苷通过调节Keap1/Nrf2/HO-1通路抑制氧化应激减弱HK-2细胞缺氧复氧损伤[D].锦州:锦州医科大学,2022.

[34] 王家鹏,孙晓杰.熟地黄对6-羟基多巴胺诱导的多巴胺能神经细胞氧化应激的影响[J].中国老年学杂志,2022,42(16):4078-4082.

[35] SHEIK A, KIM K, VARAPRASAD G L, et al. The anti-cancerous activity of adaptogenic herb Astragalus membranaceus[J]. Phytomedicine,2021,91:153698.

[36] 鲍胡杨,薄欣宇,刘金耀,等.基于网络药理学和分子对接技术探索黄芪提高家兔抗氧化应激的作用机制[J].动物营养学报,2024,36(5):3247-3261.

[37] LUO Z G, ZHONG L, HAN X F, et al. Astragalus membranaceus prevents daunorubicin-induced apoptosis of cultured neonatal cardiomyocytes: Role of free radical effect of Astragalus membranaceus on daunorubicin cardiotoxicity[J]. Phytother Res,2009,23(6):761-767.

[38] 王梦迪,李慧英,赵天章.日粮添加黄芪多糖对獭兔常规肉品质指标及肌肉脂肪酸组成的影响[J].黑龙江畜牧兽医,2019(17):150-153.

[39] 邵帅,鲁美丽,王洪新,等.黄芪甲苷对脂多糖诱导的MC3T3-E1细胞氧化损伤的保护作用及其机制[J].吉林大学学报(医学版),2023,49(1):1-7.

[40] 刘旭峰,冯佳,王述进,等.黄芪多糖对糖尿病肾病大鼠氧化应激和自噬的影响及机制[J].山西医科大学学报,2023,54(3):343-351.

[41] MA D F, WU T, QU Y W, et al. Astragalus polysaccharide prevents heart failure-induced cachexia by alleviating excessive adipose expenditure in white and brown adipose tissue[J]. Lipids Health Dis,2023,22(1):9.

(收稿日期:2024-05-15　编辑:罗英姣)