

# 慢结灵胶囊治疗大鼠溃疡性结肠炎的药效学研究

刘新宇<sup>1</sup>, 邸琳<sup>1</sup>, 陈晓光<sup>1</sup>, 王永生<sup>2\*</sup>, 王恩思<sup>2</sup>

(1. 吉林省中医中药研究院, 吉林 长春 130021; 2. 吉林大学药学院, 吉林 长春 130021)

**[摘要]** **目的:** 研究慢结灵胶囊治疗溃疡性结肠炎的药理作用。**方法:** 用番泻叶造成大鼠脾虚模型, 再用冰醋酸造成急性溃疡性结肠炎。用家兔肠粘膜免疫大鼠造成免疫性溃疡性结肠炎。用二甲苯和冰醋酸造成小鼠毛细血管通透性增高。**结果:** 慢结灵胶囊 1.16、0.58、0.29g/kg 灌胃给药, 降低醋酸型和免疫型溃疡性结肠炎大鼠结肠病变程度, 降低大鼠血和结肠粘膜中 MDA、NO 含量, 提高大鼠血和结肠粘膜中 SOD 活性; 降低大鼠血中 TNF 含量, 增加 IL-2 含量。调节 T 淋巴细胞亚群比例, 降低 IgG 含量。慢结灵胶囊 1.56、0.78、0.39g/kg 灌胃给药, 能明显抑制二甲苯所致的小鼠耳肿胀, 降低冰醋酸所致的小鼠腹腔毛细血管通透性; 抑制冰醋酸所致的小鼠扭体反应次数, 提高热板所致的小鼠痛阈值。**结论:** 慢结灵胶囊具有一定的治疗治疗溃疡性结肠炎的作用。

**[关键词]** 慢结灵胶囊; 溃疡性结肠炎; 肿瘤坏死因子; 一氧化氮; 自由基

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2006)02-0046-06

## Pharmacodynamic Effects of Manjieling Capsule on Ulcerative Colitis in Rat

LIU Xin-yu<sup>1</sup>, DI Lin<sup>1</sup>, CHEN Xiao-guang<sup>1</sup>, WANG Yong-sheng<sup>2</sup>, WANG En-si<sup>2</sup>

(1. Academy of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica of Jilin Province, Changchun Jilin 130021, China;

2. College of Pharmaceutical Sciences, Jilin University, Changchun Jilin 130021, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study effects of Manjieling Capsule on ulcerative colitis. **Method:** The spleen insufficiency, the acute ulcerative colitis and immune ulcerative colitis models of rat were made by oral administration of Folium sennae, acetic acid and rabbit mucous membrane of intestine protein, respectively. **Result:** The oral administration of Manjieling Capsule with dosage of 1.16, 0.58, 0.29g/kg can alleviate the pathological changes in the acute and immune ulcerative colitis and decrease the content of MDA, NO with increased activity of SOD. The decreased of TNF and IgG content, increase of IL-2 and regulation of lymphocyte subgroup proportion were found. Meanwhile, the oral administration of Manjieling Capsule with dosage of 1.16, 0.58, 0.29g/kg can inhibit swelling of the ears caused by xylene, reduce the blood capillary permeability of the abdominal cavity and twisting reaction with increased pain threshold value in mice. **Conclusion:** These results indicated that Manjieling Capsule had effects on ulcerative colitis.

**[Key words]** Manjieling Capsule; ulcerative colitis; tumor necrosis factor(TNF); nitric oxide(NO); radical

慢结灵胶囊是辽源真雨药业有限公司和吉林大学研制的中药 6 类(2) 新药, 处方由补骨脂、焦白术、炒山药、秦皮等中药组成, 具有补肾健脾涩肠止泻之功效。临床用于治疗脾肾两虚型慢性非特异性溃疡

性结肠炎。为验证其药理作用, 我们做了如下药理实验。

### 1 材料

**1.1 动物** 昆明种小鼠, 雌雄各半, 体重 18~22g, 购自长春生物制品研究所动物室, 合格证编号为 10-1001。Wistar 大鼠, 体重 180~200g 雌性, 125~155g, 雌雄各半, 购自解放军农牧大学动物室, 合格证编号

[收稿日期] 2005-03-03

[通讯作者] 王永生, Tel: 013944165683

为 10-5112。大耳白兔, 体重 2.5~ 3.0kg, 购自解放军农牧大学动物室, 合格证编号为 10-5113。

**1.2 药物** 慢结灵胶囊处方组成: 补骨脂(盐) 40g, 白术(炒) 40g, 山药(炒) 30g, 茯苓 30g, 五倍子 20g, 秦皮 20g, 肉豆蔻(煨) 20g, 木香(煨) 10g, 吴茱萸 10g, 炙甘草 10g。简要制备工艺: 以上十味, 补骨脂及 1/3 量的山药粉碎成细粉, 备用; 白术、肉豆蔻、木香和吴茱萸提取挥发油后, 水提取液及药渣备用。挥发油用  $\beta$ -环糊精包合后, 备用。药渣与其余 2/3 量山药等五味加水煎煮三次, 合并煎液, 过滤。将滤液与上述提取挥发油后的水提取液合并, 浓缩至相对密度为 1.12(30℃时测) 的稀膏, 加入乙醇使含醇量达 50%, 醇沉后, 过滤, 滤液回收乙醇, 浓缩成稠膏, 加入上述细粉, 混匀, 60℃~ 80℃下干燥, 加入上述挥发油  $\beta$ -环糊精包合物, 粉碎, 制粒, 干燥, 装入胶囊, 即得。质量标准的研究: 慢结灵胶囊的君药为补骨脂, 因此本品以异补骨脂素的含量作为质量控制的指标是有意义的, 采用高效液相法测定异补骨脂素的含量。经方法学考察表明: 该含量测定方法操作简单, 重现性好。利用显微鉴别法和薄层色谱法对方中山药、补骨脂、五倍子、秦皮、甘草几味中药进行了定性鉴别, 方法简便、准确、易行。内容物为棕色粉末, 2.71g 生药/g 内容物, 临床成人 4 粒/次, 2 次/d, 0.34g/粒, 批号 20030308, 由吉林大学药学院提供。柳氮磺吡啶片为上海福达制药有限公司, 批号 030407。固本益肠片为沈阳绿洲制药有限责任公司产品, 批号 20030304。补脾益肠丸为中国深圳三九医药股份有限公司产品, 批号 20030314。番泻叶购自吉林省中医中药研究院中药房, 用开水浸泡 24h, 制成 20% 浸剂。

**1.3 试剂盒** 一氧化氮、考马斯亮兰蛋白、丙二醛和超氧化物歧化酶测定试剂盒购自南京建成生物工程研究所, 批号分别为 20030701、20030630、20030318、20030702。分泌性免疫球蛋白 A 和免疫球蛋白 G 放射免疫药盒购自中国原子能科学研究院同位素研究所, 肿瘤坏死因子和白细胞介素-2 放射免疫试剂盒购自天津九鼎医学生物工程有限公司。T 细胞亚群试剂盒购自深圳达科为生物技术有限公司。弗氏完全佐剂购自北京鼎国生物技术发展中心。

**1.4 仪器:** 美国 COULTER 流式细胞仪, 上海 752 紫外可见分光光度计, 日本日立高速冷冻离心机, 中佳

光电 GC-2016  $\gamma$  放射免疫计数器。

**1.5 数据处理** 试验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 结果进行组间  $t$  检验。

## 2 方法和结果

### 2.1 慢结灵胶囊对醋酸型溃疡性结肠炎的影响<sup>[1,2]</sup>

**2.1.1 方法** 取 180~ 220g 雌性大鼠 72 只, 禁食 12h, 不禁水, 随机分 6 组, 分别为正常对照组, 模型组, 阳性药组, 慢结灵胶囊高、中、低剂量组。除正常对照组外, 其余 5 组均灌胃番泻叶浸剂 15mL/kg, 每日一次, 连续 3d。禁食不禁水 35h。20% 氨基甲酸乙酯 0.5g/kg 腹腔注射轻度麻醉, 用 0.5% 肥皂水 2mL 灌肠冲洗, 20min 后, 自肛门注入 5% 冰醋酸 1mL 造模(约 8 厘米处), 用时 30 秒钟。大鼠清醒后正常饲养, 次日继续灌胃番泻叶浸剂 15mL/kg 2 次。造模后第 3d, 取 6 只模型大鼠结肠光镜下观察。其余大鼠开始灌胃: 正常对照组和模型组灌胃给予 10mL/kg 蒸馏水; 阳性药组灌胃补脾益肠丸 3.86g/kg(临床用药剂量 15 倍), 慢结灵胶囊高、中、低剂量组分别灌胃慢结灵内容物 1.16、0.58、0.29g/kg(临床剂量 30、15、7.5 倍)。每日一次, 连续 7d。每日观察大鼠的外观情况和脾虚症状等。末次给药后, 禁食 12h, 不禁水, 称体重后, 戊巴比妥钠麻醉, 腹主动脉采血, 用于测定肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-2(IL-2)、一氧化氮(NO)、丙二醛(MDA) 和超氧化物歧化酶(SOD), 取全部结肠, 肉眼观察结肠变化(充血评分: 0 分: 无充血; 1 分: 充血小于全长 1/3; 2 分: 充血在全长 1/3~ 2/3 之间; 3 分: 充血大于全长 2/3)(总评分标准: 0 分: 无损伤; 1 分: 局部充血水肿, 但未出现溃疡; 2 分: 有轻度溃疡 < 0.5cm; 3 分: 溃疡在 0.5cm~ 1.0cm 之间; 4 分: 溃疡 > 1.0cm。注: 即充血水肿又有溃疡累计加分), 取近肛门 8 厘米结肠段(1cm) 甲醛液固定, 进行组织切片检查。

**2.1.2 一般观察** 造模大鼠给予番泻叶后陆续出现稀便、拱背, 体重下降, 活动减少, 毛失光泽, 精神倦怠, 给予醋酸后 2~ 3 天, 有的大鼠出现腹胀、黏液便, 血性便, 有的大鼠肠穿孔死亡。经药物治疗后, 大鼠脾虚症状有不同程度好转, 稀便逐渐减少, 体重回升, 活动增加, 精神状态较好。体重变化表略。结肠: 先处死的 6 只模型大鼠, 结肠粘膜水肿、充血。镜下观察: 粘膜和粘膜下充血水肿, 弥漫炎细胞浸润, 粘膜大面积坏死, 结构破坏, 出现大面积溃疡, 表明模型成立。实验结束时肉眼观察: 给药组结肠水

肿面积和溃疡面积与模型组比较显著缩小, 充血情况稍有好转, 综合评分显著低于模型组。光镜下观察: 正常对照组结肠粘膜细胞排列整齐, 粘膜完整, 无炎性细胞浸润。模型组结肠粘膜层和粘膜下层有大量炎细胞浸润, 腺体结构破坏明显, 细胞大部分坏死脱落, 形成溃疡。阳性药组炎细胞大量减少, 粘膜上皮基本恢复。慢结灵胶囊高剂量组炎细胞大量减

少, 粘膜上皮基本恢复, 粘膜下肌层增厚。慢结灵胶囊中剂量组炎细胞多于高剂量组, 大部分粘膜上皮基本恢复, 粘膜下肌层大部分增厚。慢结灵胶囊低剂量组炎细胞仍有很多, 但少于模型组, 粘膜上皮修复不完全, 仍可见腺体缺损。见表 1。

**2.1.3 生化指标** 慢结灵胶囊组血清中 TNF、NO、MDA 明显降低, IL-2 和 SOD 明显升高。见表 2。

表 1 慢结灵胶囊对醋酸型溃疡性结肠炎大鼠结肠的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 (g/kg)	水肿面积 (cm <sup>2</sup> )	充血积分	溃疡面积 (cm <sup>2</sup> )	总评分
正常对照组	—	0 <sup>6)</sup>	0.1 ± 0.32 <sup>6)</sup>	0 <sup>6)</sup>	0.1 ± 0.32 <sup>6)</sup>
模型组	—	2.15 ± 0.57	2.6 ± 0.51	0.38 ± 0.10	4.9 ± 0.32
补脾益肠丸	3.86	1.20 ± 0.76 <sup>5)</sup>	1.0 ± 0.47	0.17 ± 0.12 <sup>6)</sup>	3.8 ± 1.13 <sup>4)</sup>
慢结灵胶囊	1.16	1.33 ± 0.43 <sup>5)</sup>	1.1 ± 0.57 <sup>6)</sup>	0.18 ± 0.08 <sup>6)</sup>	3.7 ± 0.82 <sup>6)</sup>
慢结灵胶囊	0.58	1.35 ± 0.44 <sup>5)</sup>	1.4 ± 0.52 <sup>6)</sup>	0.21 ± 0.15 <sup>4)</sup>	4.0 ± 0.82 <sup>5)</sup>
慢结灵胶囊	0.29	1.59 ± 0.48 <sup>4)</sup>	1.5 ± 0.53 <sup>6)</sup>	0.25 ± 0.13 <sup>4)</sup>	4.3 ± 0.82 <sup>4)</sup>

注: 与模型组比较, <sup>4)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>5)</sup>  $P < 0.01$ , <sup>6)</sup>  $P < 0.001$  (下同)

表 2 慢结灵胶囊对醋酸型溃疡性结肠炎大鼠血清中 TNF、IL-2、NO、MDA、SOD 的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 (g/kg)	TNF (ng/mL)	IL-2 (ng/mL)	NO (μmol/L)	MDA (nmol/L)	SOD (U/L)
正常对照组	—	0.86 ± 0.23 <sup>5)</sup>	2.41 ± 0.71 <sup>5)</sup>	5.34 ± 1.73 <sup>6)</sup>	4.25 ± 0.99	202.0 ± 8.75 <sup>5)</sup>
模型组	—	1.15 ± 0.16	1.44 ± 0.31	12.46 ± 4.85	8.21 ± 2.16	187.9 ± 10.28
补脾益肠丸	3.86	0.91 ± 0.22 <sup>4)</sup>	2.05 ± 0.38 <sup>5)</sup>	7.39 ± 4.51 <sup>4)</sup>	5.68 ± 1.43 <sup>5)</sup>	204.2 ± 6.39 <sup>6)</sup>
慢结灵胶囊	1.16	0.80 ± 0.24 <sup>5)</sup>	2.38 ± 0.70 <sup>5)</sup>	6.09 ± 2.53 <sup>5)</sup>	5.15 ± 1.34 <sup>5)</sup>	203.7 ± 8.79 <sup>5)</sup>
慢结灵胶囊	0.58	0.72 ± 0.19 <sup>5)</sup>	1.96 ± 0.36 <sup>5)</sup>	7.19 ± 3.51 <sup>4)</sup>	5.41 ± 1.98 <sup>5)</sup>	199.8 ± 11.38 <sup>4)</sup>
慢结灵胶囊	0.29	0.89 ± 0.21 <sup>4)</sup>	1.89 ± 0.37 <sup>4)</sup>	7.53 ± 4.64 <sup>4)</sup>	6.18 ± 1.51 <sup>4)</sup>	196.1 ± 9.14

## 2.2 慢结灵胶囊对免疫型溃疡性结肠炎的影响<sup>1,3,4)</sup>

**2.2.1 方法** 取 125~155g 大鼠 80 只, 随机分为正常对照组 (10 只), 模型组 (70 只)。抗原制备: 取大耳白兔 4 只, 空气栓塞致死, 取结肠 (距肛门 10 厘米至横结肠处) 粘膜, 用生理盐水研磨, 冷冻 3 日, 低温离心 3000r/min, 30min, 取上清, 测定蛋白质浓度, 按每次所需浓度与弗氏完全佐剂配成乳液 (20mg/mL, 0.2mL·只<sup>-1</sup>·次<sup>-1</sup>)。分别在首次、7d、14d、21d、28d 在大鼠不同部位 (足跖、足跖、皮下、腹股沟、腹腔) 注射抗原 (末次不加佐剂) 4mg, 于 21d 和 28d 各取 3 只大鼠, 检查模型是否成立。观察大鼠外观症状。将模型大鼠随机分 6 组, 模型对照组 (11 只), 西药对照组 (10 只), 中药对照组 (10 只), 慢结灵胶囊高、中、低剂量组 (10、10、10 只)。给药剂量见表 4。每日一次, 连续 4 周, 末次给药后, 禁食 12h, 不禁水, 称体重后, 戊巴比妥钠麻醉, 腹主动脉采血, 用于测 T 细胞

亚群 CD<sub>3</sub>、CD<sub>4</sub> 和 CD<sub>8</sub>, IgG 和 IgA。取全部结肠, 肉眼观察结肠变化, 充血、溃疡评分同前。取近肛门 8~9 厘米结肠段 (1cm) 甲醛液固定, 进行组织学检查, 剩下结肠取近肛门 9~13cm 处, 测定一氧化氮 (NO)、丙二醛 (MDA) 和超氧化物歧化酶 (SOD) 含量。

**2.2.2 结果** 造型 21 日 3 只大鼠结肠光镜下可见: 大量炎细胞浸润, 粘膜和粘膜下充血水肿, 杯状细胞减少; 造型 28 日 3 只大鼠结肠大量炎细胞浸润, 粘膜和粘膜下充血水肿, 杯状细胞减少, 腺体大部分破坏, 粘膜脱落坏死。证明免疫型溃疡性结肠炎模型成立。

**2.2.3 一般外观** 给予抗原 2 周后, 大鼠陆续开始出现生长缓慢 (体重降低), 多数大鼠粪便不成形, 个别有溏便, 特臭, 倦怠, 活动减少, 毛皮不洁, 有些出现拱背现象, 随着时间延长症状加重。经过 4 周药物治疗后, 模型组大鼠, 外观症状改善不明显; 慢结

灵胶囊高剂量组大鼠无溇便现象, 体重增加, 与模型组比较有显著差异, 外观与正常大鼠相似; 慢结灵胶囊中剂量组还有 1 只大鼠溇便, 1 只稀便, 体重增加; 慢结灵胶囊低剂量组 3 只有溇便现象, 体重增长缓慢。

实验结束时肉眼观察: 慢结灵胶囊各剂量组结肠水肿面积、糜烂面积明显小于模型组, 充血评分值和总评分值, 明显低于模型组。见表 3。光镜下观察: 正常组大鼠结肠粘膜上皮完整, 腺体排列整齐, 结构正常。模型组: 有大量炎细胞浸润, 杯状细胞减少, 表面粘膜细胞脱落、坏死。西药对照组仍可见炎细胞浸润, 还有 4 只大鼠结肠粘膜细胞没有完全修复。中药对照组有少量炎细胞浸润, 除 3 只大鼠结

肠粘膜细胞没有完全修复外, 粘膜细胞基本修复。慢结灵胶囊高剂量组个别可见少量炎细胞浸润, 粘膜细胞基本修复正常。慢结灵胶囊中剂量组有少量炎细胞浸润, 3 只大鼠结肠没有修复完全, 其余大鼠结肠粘膜细胞基本修复正常。慢结灵胶囊低剂量组粘膜修复状况远不如高剂量组, 炎细胞浸润较上两组多, 但都好于模型组。

**2.2.4 生化指标** 慢结灵胶囊三个剂量组结肠粘膜 NO 和 MDA 明显低于模型组, SOD 显著高与模型组。见表 4。

**2.2.5 免疫指标** T 淋巴细胞亚群 CD<sub>3</sub> 和 CD<sub>4</sub> 所占 T 细胞中百分比明显降低, CD<sub>8</sub> 无明显变化, CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 比值明显降低。IgG 含量降低, IgA 无明显变化。见表 5。

表 3 慢结灵胶囊对免疫型溃疡性结肠炎大鼠结肠的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (只)	水肿面积 (cm <sup>2</sup> )	充血积分	溃疡面积 (cm <sup>2</sup> )	总评分
正常对照组	—	10	0 <sup>6)</sup>	0.1 ± 0.32 <sup>6)</sup>	0 <sup>6)</sup>	0.1 ± 0.32 <sup>6)</sup>
模型组	—	10	4.33 ± 1.90	2.3 ± 0.48	0.67 ± 0.25	4.6 ± 0.52
柳氮磺胺吡啶	0.86	9	2.62 ± 1.39 <sup>4)</sup>	0.3 ± 0.50 <sup>6)</sup>	0.43 ± 0.05 <sup>5)</sup>	3.3 ± 0.50 <sup>6)</sup>
固本益肠片	1.64	10	2.17 ± 0.95 <sup>5)</sup>	0.2 ± 0.42 <sup>6)</sup>	0.46 ± 0.09 <sup>1)</sup>	3.2 ± 0.42 <sup>6)</sup>
慢结灵胶囊	1.16	10	1.85 ± 0.85 <sup>5)</sup>	0.6 ± 0.70 <sup>6)</sup>	0.41 ± 0.08 <sup>5)</sup>	2.8 ± 0.63 <sup>6)</sup>
慢结灵胶囊	0.58	10	2.31 ± 0.86 <sup>5)</sup>	0.6 ± 0.51 <sup>6)</sup>	0.43 ± 0.09 <sup>4)</sup>	3.5 ± 0.71 <sup>5)</sup>
慢结灵胶囊	0.29	10	2.46 ± 1.01 <sup>4)</sup>	0.80 ± 0.79 <sup>6)</sup>	0.42 ± 0.17 <sup>4)</sup>	3.9 ± 0.87 <sup>4)</sup>

表 4 慢结灵胶囊对免疫型溃疡性结肠炎大鼠结肠粘膜中 NO MDA SOD 的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (只)	NO (μmol/mgProt)	MDA (nmol/mgProt)	SOD (U/mgProt)
正常对照组	—	10	1.16 ± 0.47 <sup>6)</sup>	3.71 ± 1.29 <sup>6)</sup>	130.8 ± 10.3 <sup>6)</sup>
模型组	—	10	3.33 ± 1.13	6.97 ± 1.53	65.9 ± 24.3
柳氮磺胺吡啶	0.86	9	2.24 ± 0.58 <sup>4)</sup>	5.05 ± 1.49 <sup>4)</sup>	94.6 ± 25.7 <sup>4)</sup>
固本益肠片	1.64	10	1.95 ± 1.08 <sup>4)</sup>	5.17 ± 1.06 <sup>5)</sup>	97.1 ± 19.9 <sup>5)</sup>
慢结灵胶囊	1.16	10	1.64 ± 0.88 <sup>5)</sup>	5.12 ± 1.21 <sup>5)</sup>	108.7 ± 24.3 <sup>5)</sup>
慢结灵胶囊	0.58	10	1.93 ± 1.01 <sup>4)</sup>	5.32 ± 1.14 <sup>4)</sup>	99.0 ± 22.2 <sup>5)</sup>
慢结灵胶囊	0.29	10	2.08 ± 0.85 <sup>4)</sup>	5.65 ± 1.11 <sup>4)</sup>	96.8 ± 26.9 <sup>4)</sup>

表 5 慢结灵胶囊对免疫型溃疡性结肠炎大鼠 T 淋巴细胞亚群和 IgG 和 IgA 的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (只)	CD <sub>3</sub> (%)	CD <sub>4</sub> (%)	CD <sub>8</sub> (%)	CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub> 比值	IgG (μg/mL)	IgA (μg/mL)
正常对照组	—	10	54.8 ± 8.05 <sup>4)</sup>	36.4 ± 6.30 <sup>5)</sup>	22.8 ± 4.97	1.62 ± 0.22 <sup>5)</sup>	1.33 ± 0.14 <sup>4)</sup>	0.15 ± 0.04
模型组	—	10	65.1 ± 7.80	46.1 ± 8.00	20.3 ± 5.01	2.41 ± 0.73	1.61 ± 0.30	0.18 ± 0.03
柳氮磺胺吡啶	0.86	9	59.9 ± 7.43	40.6 ± 5.72	21.4 ± 4.05	1.95 ± 0.37	1.45 ± 0.28	0.15 ± 0.05
固本益肠片	1.64	10	60.3 ± 10.49	40.7 ± 5.96	21.9 ± 6.62	2.03 ± 0.73	1.33 ± 0.26 <sup>4)</sup>	0.15 ± 0.03
慢结灵胶囊	1.16	10	55.2 ± 11.0 <sup>4)</sup>	38.4 ± 4.83 <sup>4)</sup>	23.8 ± 4.61	1.69 ± 0.54 <sup>4)</sup>	1.30 ± 0.26 <sup>4)</sup>	0.15 ± 0.06
慢结灵胶囊	0.58	10	59.7 ± 9.6	39.9 ± 3.71 <sup>4)</sup>	21.6 ± 4.87	1.94 ± 0.49	1.49 ± 0.18	0.16 ± 0.06
慢结灵胶囊	0.29	10	61.7 ± 9.28	41.9 ± 5.16	20.5 ± 5.34	2.13 ± 0.45	1.35 ± 0.24 <sup>4)</sup>	0.15 ± 0.07

## 2.3 镇痛作用

### 2.3.1 慢结灵胶囊对热板法致小鼠疼痛的影响

取雌性小鼠放于热板上(GJ-8402型热板测痛仪,浙江产)筛选。取痛阈值在 8~22 秒的小鼠 50 只,随

表 6 慢结灵胶囊对小鼠的镇痛作用(热板法)( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 (g/kg)	分组痛阈值 (秒)	给药不同时间(h)痛阈值(秒)			
			1	2	3	4
正常对照组	—	15.6 ± 3.53	16.5 ± 3.41	17.2 ± 3.12	16.5 ± 2.79	17.8 ± 3.55
固本益肠片	2.18	15.5 ± 4.17	30.8 ± 7.55 <sup>3)</sup>	37.1 ± 10.62 <sup>3)</sup>	32.8 ± 7.25 <sup>3)</sup>	31.6 ± 9.89 <sup>3)</sup>
慢结灵胶囊	1.56	15.3 ± 3.87	29.4 ± 6.71 <sup>3)</sup>	35.3 ± 10.79 <sup>3)</sup>	34.1 ± 9.06 <sup>3)</sup>	32.1 ± 8.97 <sup>3)</sup>
慢结灵胶囊	0.78	15.6 ± 3.94	20.0 ± 10.85 <sup>2)</sup>	32.5 ± 8.04 <sup>3)</sup>	33.2 ± 5.67 <sup>3)</sup>	35.5 ± 12.83 <sup>3)</sup>
慢结灵胶囊	0.39	15.3 ± 4.59	24.0 ± 9.77 <sup>1)</sup>	24.3 ± 8.12 <sup>1)</sup>	20.9 ± 9.84	23.5 ± 9.97

结果表明:慢结灵胶囊可延长小鼠痛阈值,与正常对照组比较差异显著。

2.3.2 慢结灵胶囊对醋酸所致小鼠扭体反应次数的影响 取小鼠 50 只,分组及给药同热板法。末次给药后 1h,腹腔注射 1% HAC 10mL/kg,观察 15min 内扭体次数。结果见表 7。

表 7 慢结灵胶囊对醋酸所致小鼠扭体反应次数的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 (g/kg)	15min 内扭体次数 (次)
正常对照	—	20.7 ± 7.2
固本益肠片	2.18	12.8 ± 4.8 <sup>1)</sup>
慢结灵胶囊	1.56	11.8 ± 5.0 <sup>2)</sup>
慢结灵胶囊	0.78	12.5 ± 5.5 <sup>1)</sup>
慢结灵胶囊	0.39	13.9 ± 5.3 <sup>1)</sup>

注:与正常组比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ,<sup>3)</sup>  $P < 0.001$ (下同)

结果表明,慢结灵胶囊能显著减少醋酸引起的小鼠扭体反应次数。

### 2.4 慢结灵胶囊对小鼠二甲苯所致耳肿胀的影响

取小鼠 50 只,分组及给药同热板法。末次给药后 1h,给小鼠右耳涂二甲苯 0.03mL/n,左耳作对照,2h 拉颈处死小鼠,用直径 7mm 打孔器将双耳同部位的面积切下,用 JN-A 型精密扭力天平称重,以左右耳片重量之差为肿胀程度<sup>[3]</sup>。结果见表 8。

结果表明,慢结灵胶囊 1.56、0.78g/kg 剂量组,能够明显抑制二甲苯所致的小鼠耳肿胀。

### 2.5 慢结灵胶囊对小鼠毛细血管通透性的影响

取小鼠 50 只,分组及给药同热板法。末次给药后 1h,每只小鼠静脉注射 0.5% 伊文氏兰生理盐水溶液 10mL/kg,随即腹腔注射 0.6% 冰醋酸 0.2mL/n,20min

机分 5 组,分别灌胃给药 10mL/kg 蒸馏水,固本益肠片 2.18g/kg,慢结灵胶囊内容物 1.56、0.78、0.39g/kg。每日 1 次,连续 7d,末次给药后 1、2、3、4h,测小鼠痛阈值,结果见表 6。

后脱颈椎处死小鼠,开腹部,用 6mL 生理盐水冲洗腹腔,用吸管吸出洗涤液,合并生理盐水至 10mL,3000  $r \cdot \min^{-1}$  离心 15min,取上清,于 590nm 处比色,用伊文氏兰标准曲线测出伊文氏兰含量。结果见表 9。

表 8 慢结灵胶囊对小鼠二甲苯所致耳肿胀的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 (g/kg)	耳肿胀程度 (mg)
正常对照	—	9.3 ± 2.26
固本益肠片	2.18	6.2 ± 2.97 <sup>1)</sup>
慢结灵胶囊	1.56	5.6 ± 2.29 <sup>2)</sup>
慢结灵胶囊	0.78	6.7 ± 1.77 <sup>1)</sup>
慢结灵胶囊	0.39	7.6 ± 1.84

表 9 慢结灵胶囊对小鼠毛细血管通透性的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 (g/kg)	伊文氏兰含量 ( $\mu\text{g/mL}$ )
正常对照	—	3.5 ± 0.54
固本益肠片	2.18	2.9 ± 0.49 <sup>1)</sup>
慢结灵胶囊	1.56	2.5 ± 0.88 <sup>2)</sup>
慢结灵胶囊	0.78	2.8 ± 0.55 <sup>1)</sup>
慢结灵胶囊	0.39	2.9 ± 0.75

结果表明,慢结灵胶囊 1.56、0.78g/kg 剂量组能够明显抑制冰醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性增加。

## 3 讨论

溃疡性结肠炎又称为非特异性溃疡性结肠炎,是一种原因不明的主要发生在结肠粘膜层的炎症性肠病,以溃疡糜烂为主,主要累及直肠、乙状结肠粘膜,向上扩展可至左半、右半结肠,甚至全结肠和回肠末端。本病多见于青、中年,其主要的临床表现有血性粘液便、腹痛、腹泻、里急后重等。本病可发生严重的并发症。

结肠炎中医应属于“泄泻”、“肠癖”、“休息痢”等范畴。益以补肾阳健脾为本。本方是以补骨脂补肾阳温脾,白术健脾燥湿二味为主药,配合肉豆蔻、五倍子等共奏补肾健脾涩肠止泻的功效。

从试验结果分析,慢结灵胶囊作用机制可能为:

1. 降低血中和肠粘膜中 NO 含量,促进溃疡面愈合。
2. 降低血中和肠粘膜中 MDA 含量,提高 SOD 活性,减少粘膜损伤程度。
3. 降低 TNF 含量,增加 IL-2 含量,提高肠道防御功能。
4. 调节 T 淋巴细胞亚群比例,降低 IgG 含量,调节免疫功能。
5. 减轻血管水肿,降低血管通透性,利于组织修复。

#### 4 结论

慢结灵胶囊对醋酸型和免疫型大鼠溃疡性结肠炎有较好治疗作用。

#### [参考文献]

- [1] 顾立刚,郭学志,王庆国,等.疏肝健脾方对溃疡性结肠炎肝郁脾虚证大鼠结肠溃疡的影响[J].北京中医药大学学报,2000,23(4):24.
- [2] 王晓洁,王新奉,邢建华.健脾益肠汤治疗大鼠脾虚性溃疡性结肠炎的实验研究[J].山东中医杂志,1999,18(2):79.
- [3] 陈治水,张志清,聂志伟,等.溃疡性结肠炎动物模型与健脾灵复健作用的研究[J].中西医结合杂志,1990,10(8):488.
- [4] 郑红斌,胡鸿毅,陆雄,等.清肠栓对溃疡性结肠炎防治作用的动物实验研究[J].上海中医药大学学报,2000,14(4):54.