

梔黄颗粒剂治疗尿路感染的实验研究

魏日胞¹, 沈 鸿², 高英杰², 巩文峰²

(1 解放军总医院肾科, 北京 100853; 2 中国中医研究院中药研究所, 北京 100700)

摘要:目的: 观察梔黄颗粒剂抑菌、抗炎、利尿的药理作用。方法: 采用试管药液稀释法、二甲苯所致小鼠腹腔毛细血管通透性增加、大鼠的白细胞游走及棉球肉芽肿、收集正常大鼠及水负荷大鼠的尿液等实验方法, 观察药物的抑菌、抗炎、利尿的药理作用。结果: 梔黄颗粒剂对所试的淋球菌等 14 株细菌菌株均有不同程度的抑制作用, 明显减少羧甲基纤维素刺激诱发的腹腔渗出液量, 显著降低腹腔渗出液中白血球的数量, 对大鼠棉球肉芽组织增生有抑制作用, 对正常大鼠及水负荷大鼠有利尿作用。结论: 梔黄颗粒剂具有抑菌、抗炎、利尿作用。

关键词: 梔黄颗粒剂; 抑菌; 抗炎; 利尿

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2004)06-0052-03

梔黄颗粒剂来源于医院制剂, 功能是清热解毒、利水通淋, 临床用于治疗急、慢性尿路感染, 属于中医热淋的范畴^[1], 相当于肾盂肾炎、膀胱炎、尿道炎, 主要表现为尿频、尿急、排尿滴沥涩痛等症状, 为进一步证实其疗效, 我们进行了相应的药理学实验, 为梔黄颗粒剂的研制开发提供依据。

1 材料

1.1 药物 梔黄颗粒剂: 梔子(*Gardenia jasminoides* Ellis)、黄连(*Coptis chinensis* Franch)、滑石(Talcum)、桃仁(*Prunus persica* (L.) Batsch) 等为主要组成, 含 2.4g 生药/每克颗粒剂, 由北京联合大学中医药学院提供, 批号: 990508。阳性对照药三金片, 桂林三金

药业集团公司生产, 批号: 9709044。氟哌酸, 北京第四制药厂产品, 批号: 990313。

1.2 动物 小鼠: 昆明种, 体重 18 ± 2 g; 大鼠: Wistar 种, 体重 150~240g, 均由中国医学科学院实验动物研究所繁殖场提供, 合格证号分别为(医动字)第 01-3001 号和 01-3008 号。

1.3 细菌菌种 淋球菌(29106 29403)、金黄色葡萄球菌(标准株 2-18)、白色葡萄球菌(26101)、卡它布朗汉姆氏菌(29108)、大肠杆菌(标准株 5-57 5-58)、变形杆菌(1 2、12)、真菌菌株为白色念珠菌(10231、7702), 分别购自北京医药生物技术研究所和中国药品生物制品检定所, 由我研究室传代后用于实验。

1.4 试剂与仪器 肉汤培养基, 中国药品生物制品检定所产品, 批号: 980226。二甲苯, 分析纯, 北京益

利精细化学品有限公司,批号:980505。羧甲基纤维素,北京试剂公司产品,批号:980112。UV-754 型连续式分光光度计,上海医用分析仪器厂生产。

2 方法与结果

2.1 梔黄颗粒剂的抑菌作用^[2] 用肉汤培养基将梔黄颗粒剂(100mg 生药/mL)做 1:2~1:64 倍倍比稀释后,加至 24 孔细胞培养板上,每个稀释度各设 2 孔,每孔加入药液 0.9mL,再加入 10⁴ 个菌 mL 的菌液 0.1mL,置 37℃温箱中培养 24h,观察各管中细菌生长情况。同时设细菌对照和阳性对照药对照。无细菌生长的最低药物浓度为 MIC(见表 1)。

表 1 梔黄颗粒剂的体外抑菌试验

菌种	菌号	最低抑菌浓度(MIC mg/mL)			
		梔黄颗粒剂	氟哌酸	制霉菌素	细菌对照
淋球菌	29106	12.5	0.125	-	+
	29403	25	0.250	-	+
金葡菌	标准株	12.5	0.063	-	+
	2-18	25	0.125	-	+
卡它球菌	29108	-	0.25	-	+
变形杆菌	1	50	0.125	-	+
	2	50	0.125	-	+
	12	50	0.125	-	+
大肠杆菌	标准株	-	0.063	-	+
	23	50	0.031	-	+
	25	-	0.031	-	+
白葡菌	50	0.25	-	+	
白色念珠菌	10231	-	-	400u/mL	+
	7702	-	-	400u/mL	+

注: - :表示对所试菌株无抑制作用 + :表示有细菌生长

表 1 结果显示:经 24h 培养后,细菌对照管均有细菌生长。梔黄颗粒剂对所试的 14 种菌株均有不同程度的抑制作用,从最低抑菌浓度看,梔黄颗粒剂抑菌作用强弱依次为:淋球菌 29106、29403、金黄色葡萄球菌标准株 2-18、卡它球菌 29108、变形杆菌 1、2、12、大肠杆菌标准株 23、25 及白葡菌。在体外梔黄颗粒剂对白色念珠菌的生长无直接抑制作用。

2.2 梔黄颗粒剂的抗炎作用

2.2.1 对小鼠皮肤毛细血管通透性增高的抑制作用^[2] 小鼠按体重随机分组后,一次灌胃给予不同剂量的受试药物,1h 后,尾静脉注射 0.5% 伊文思兰液体 0.2mL/10g,立即于去毛腹部皮肤上滴加二甲苯 40μL,15min 后处死动物,取兰染皮肤剪碎,放于蒸馏水:丙酮(3:7)溶液中,以光密度值进行统计学处理。结果见表 2。

表 2 结果显示:梔黄颗粒剂在所试剂量范围内,均能显著抑制二甲苯引起的小鼠皮肤毛细血管通透性的增高,与对照组比较作用显著。

表 2 梔黄颗粒剂对小鼠皮肤毛细血管通透性的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (g/kg)	OD 值	抑制率 (%)
对照组	-	0.552 ± 0.138	0
梔黄颗粒剂(大)	7.7	0.276 ± 0.091 ²⁾	49.93
梔黄颗粒剂(中)	3.85	0.334 ± 0.152 ²⁾	39.47
梔黄颗粒剂(小)	1.93	0.334 ± 0.111 ²⁾	39.45
三金片组	7.7	0.296 ± 0.111 ²⁾	46.42

注:与对照组比较:¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01, (下同)

2.2.2 对白细胞游走的影响^[3] 大鼠按体重随机分为 5 组,分别给予梔黄颗粒剂大、中、小及三金片,对照组给予相同药液容积的蒸馏水,1mL/只/次,每日 2 次,连续 7d。第 8 天腹腔注入 1.5% 羧甲基纤维素 3mL/只,3h 后处死大鼠,抽取腹腔液,测其体积,并计数白细胞总数,结果采用组间比较 t 检验进行统计学处理,结果见表 3。

表 3 梔黄颗粒剂对大鼠白细胞游走的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (g/kg)	腹水量 (mL)	白细胞数 ($\times 10^{12} \%$)
对照组	-	1.84 ± 0.76	5.5 ± 2.41
梔黄颗粒剂(大)	3.78	1.00 ± 0.62 ²⁾	3.8 ± 1.61
梔黄颗粒剂(中)	1.89	0.92 ± 0.67 ²⁾	1.1 ± 0.87 ²⁾
梔黄颗粒剂(小)	0.94	1.39 ± 0.85	1.2 ± 1.03 ²⁾
三金片组	3.78	1.03 ± 0.58 ²⁾	1.6 ± 1.26 ²⁾

表 3 结果显示:不同剂量给药组既能明显减少羧甲基纤维素刺激诱发的腹腔渗出液量,又能显著减少腹腔渗出液中的白细胞数,与对照组比较作用显著。

2.2.3 对大鼠慢性肉芽肿形成的影响 取大鼠 50 只,乙醚浅麻醉后无菌条件下作腹部切口,然后在两侧腹股沟皮下植入 20mg 的灭菌棉球。术后随机分组。手术当天开始分组给药,每天一次,连续 7d,第 8 天先称体重,药后 1h 将大鼠断头处死,剥离并取出棉球肉芽组织。称取湿重后于 60℃烘箱内干燥 12h 后称重,减去原棉球重量,即为肉芽肿净重,比较各组肉芽肿重量,同时取出大鼠的肾上腺、胸腺及脾脏测定脏器指数,结果采用组间比较 t 检验进行统计学处理,见表 4。

表 4 结果显示,梔黄颗粒剂所试的三个剂量组对大鼠棉球肉芽组织增生均有显著抑制作用,与对

照组比较有显著性差异,但对大鼠胸腺、脾脏及肾上腺的脏器指数无明显的影响。

表 4 梔黄颗粒剂对大鼠棉球肉芽肿形成的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (g/kg)	肉芽肿干重 (mg)
对照组	-	54.0 ± 10.2
梔黄颗粒剂(大)	3.78	41.2 ± 12.0 ²⁾ (23.77)
梔黄颗粒剂(中)	1.89	42.0 ± 14.1 ²⁾ (22.29)
梔黄颗粒剂(小)	0.94	34.4 ± 8.55 ²⁾ (30.71)
三金片组	3.78	46.0 ± 11.7 ¹⁾ (14.89)

注:()内表示%抑制率

2.3 对大鼠的利尿作用^[3]

2.3.1 对正常大鼠的利尿作用 取健康雄性 Wister 大鼠 50 只,体重 200~250g 按体重随机分为五组,禁食(不禁水)12h 后,给药组分别给予梔黄颗粒剂三个剂量组及阳性对照药三金片,正常对照组给予同体积的蒸馏水。给药或给生理盐水后分别收集第 1、第 2、第 3 小时尿量,见表 5。

表 5 梔黄颗粒剂对正常大鼠的利尿作用($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (g/kg)	给药后尿量(mL)		
		1h	2h	3h
对照组	-	1.18 ± 0.24	0.40 ± 0.35	0.48 ± 0.35
梔黄颗粒剂(大)	3.78	2.07 ± 1.06 ¹⁾	1.09 ± 0.32 ²⁾	1.50 ± 0.40 ¹⁾
梔黄颗粒剂(中)	1.89	1.12 ± 0.48	1.05 ± 0.39 ²⁾	1.21 ± 0.46 ¹⁾
梔黄颗粒剂(小)	0.94	1.07 ± 0.69	0.84 ± 0.41 ¹⁾	0.51 ± 0.42
三金片组	3.78	1.05 ± 0.28	0.83 ± 0.35 ²⁾	0.88 ± 0.67 ¹⁾

表 5 结果显示:梔黄颗粒剂在所试剂量范围内对正常大鼠有明显利尿作用,与对照组比较作用显著。

2.3.2 对水负荷大鼠的利尿作用 实验分组及给药均同 1,各组动物在给药前半小时灌胃自来水 5mL/只,然后于给药后第 1、2、3 小时收集尿液,见表 6。

表 6 结果显示:梔黄颗粒剂在所试剂量范围内对水负荷大鼠有明显利尿作用,与对照组比较作用显著。

表 6 梔黄颗粒剂对水负荷大鼠的利尿作用($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (g/kg)	给药后尿量(mL)		
		1h	2h	3h
对照组	-	1.79 ± 0.51	1.08 ± 0.35	0.94 ± 0.31
梔黄颗粒剂(大)	3.78	3.38 ± 1.02 ²⁾	2.31 ± 0.58 ²⁾	3.00 ± 1.01 ²⁾
梔黄颗粒剂(中)	1.89	3.40 ± 0.70 ²⁾	2.10 ± 0.79 ²⁾	2.36 ± 0.93 ²⁾
梔黄颗粒剂(小)	0.94	3.46 ± 2.2 ¹⁾	2.50 ± 1.63 ¹⁾	1.60 ± 0.54 ²⁾
三金片组	3.78	3.41 ± 1.33 ²⁾	1.70 ± 0.84 ¹⁾	1.97 ± 0.76 ²⁾

3 结论

尿路感染属中医淋证范围,其病因病机为肾虚;湿热蕴结下焦,膀胱气化失常所致。经过历代中医的临床探索,总结出了“清热利湿,解毒通淋”的治疗原则^[1],方中梔子、黄连清热解毒,滑石等利湿通淋,桃仁通利膀胱,诸药合用,共奏清热解毒,利湿通淋之功效,以达邪祛正安。据最新药理研究表明,黄连对尿道感染有明显治疗作用,经扩散试验,在出现抑菌环中药中首选黄连^[4]。近年来由于抗生素广泛而又不规则使用,使耐药菌株对抗生素不够敏感的病例渐多。而中药标本兼治,副作用小,疗效高,经济实惠,越来越受人们重视和欢迎。通过以上药理实验证实,梔黄颗粒剂不同剂量在体外抑菌、体内抗炎、利尿等方面,均有明显的药理作用,为梔黄颗粒剂的开发研制及临床应用提供参考。

参考文献:

- [1] 国家中药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:江苏科技出版社, 1994. 4-5.
- [2] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 上海科学技术出版社, 1991. 289, 291.
- [3] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 人民卫生出版社, 1993. 392.
- [4] 汪明德, 李蓓蓓, 高秀英, 等. 中药外用治疗阴道炎的实验研究及临床观察[J]. 中医杂志, 1990, (1): 37.