

白头翁汤治疗乙酸诱发大鼠溃疡性结肠炎的实验研究

韩捷

(上海中医药大学, 上海 200032)

摘要: 实验分别采用灌胃与灌肠两种给药途径作用于造模大鼠, 观察白头翁汤对体液免疫, 细胞因子, 氧自由基的影响, 并研究其抗炎作用与修复溃疡方面的作用。实验结果表明, 白头翁汤能显著降低血清中 IgA JgG 及 IL-6 含量, 同时血清中及结肠组织中 MDA 含量经白头翁汤治疗后显著降低而 SOD 含量明显增高; 研究还表明白头翁汤具有显著的抗炎作用及修复溃疡的作用。灌肠组与灌胃组各项指标比较显示大体相当, 但灌肠组在修复溃疡方面优于灌胃组。

关键词: 白头翁汤; 溃疡性结肠炎; 灌胃/灌肠; 机理探讨

中图分类号: R285.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1005-9903(2002)02-0038-03

白头翁汤是《伤寒论》流传千古的名方, 近年来用于溃疡性结肠炎取得较好疗效。本实验通过观察白头翁汤对造模大鼠免疫, 氧自由基的影响作用及其抗炎作用与修复溃疡方面的作用, 以探讨白头翁汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制, 现报告如下:

1 材料

1.1 动物 Wistar 大鼠, 雌雄各半, 200~300g, 随机分为八组, 每组 10 只, 分别为正常对照组, 模型对照组, 白头翁高剂量灌胃组, 白头翁低剂量灌胃组, 甲硝唑灌胃组, 白头翁高剂量灌肠组, 白头翁低剂量灌肠组, 甲硝唑灌肠组。昆明种小鼠, 雌雄各半, 28~30g, 随机分为四组, 每组 10 只, 分别为正常对照组,

白头翁高剂量组, 白头翁低剂量组, 甲硝唑组。均由河南中医药研究院动物实验中心提供。

1.2 药物组成及制备 白头翁汤由白头翁(*Pulsatilla Chinensis* Reg), 黄连(*Coptis Chinensis* Franch), 黄柏(*Phellodendron amurense* Rupr), 秦皮(*Fraxinus rhynchophylla* Hance) 四味药组成, 按 5: 2: 4: 4 的比例称重, 传统常规水煎, 过滤煎液, 分取两份, 80℃水浴浓缩, 浓度分别为 100%, 50% (每毫升分别含生药 1d, 0.5g)。药物制成后, 分装, 高压灭菌消毒; 4℃冰箱保存备用。所用药品均一次性购于河南中医学院一附院中药房。甲硝唑片由广东彼迪药业有限公司提供, 加生理盐水配成 25mg/ml 的药液待用。

1.3 试剂及仪器 醋酸, 由西安化学试剂厂提供; 戊巴比妥钠, 由佛山市化工实验厂提供; 二甲苯, 由

郑州化学试剂厂提供;超氧化物歧化酶放射免疫分析试剂盒,由北京北方生物技术研究所提供;白细胞介素-6 放射免疫试剂盒,由北京北方生物技术研究所提供;IgA 放射免疫试剂测定盒,由北京北方生物技术研究所提供;免疫球蛋白 G 放射免疫药盒,由北京北方生物技术研究所提供;丙二醛测定试剂盒:南京聚力生物医学工程研究所提供。电光分析天平,由上海天平仪器厂提供。

2 方法

2.1 动物模型的建立与指标观察 本实验采用乙酸模型法对大鼠进行造模^[1]。首先用注射器抽取戊巴比妥钠溶液对大鼠经腹部皮下注射麻醉,然后将 10% 的乙酸溶液 1.5ml 注入大鼠肛门至结肠肠腔部位,准确计数 15s,再注入 4ml 生理盐水消除乙酸作用。造模 10d 后,对各组大鼠行断头取血,待测血清分别供 IgA, IgG, IL-6 及 SOD 和 MDA 测定,测定方法按测定试剂盒说明书的方法进行;同时随即解剖各

组大鼠,观察各组大鼠结肠部位溃疡的修复情况,并截取每只大鼠病变处结肠 1~ 2cm,匀浆并取上清液测定结肠组织中 SOD 和 MDA 的含量,方法按试剂盒说明书的方法进行。

2.2 白头翁汤对小鼠耳壳二甲苯致肿的抗炎作用

对四组昆明种小鼠每天给药一次,连续 3d,最后一次给药 0.5h 后,每鼠右耳分别滴 0.05ml 的二甲苯,左耳作空白对照。于给二甲苯 15min 后,处死小鼠,剪下双耳,迅速用直径 0.6cm 的打孔器打下双耳耳片,称重,计算肿胀度=右耳重量-左耳重量。

3 结果

3.1 各组大鼠血清中 IgA, IgG 及 IL-6 的变化 经统计学处理示:灌胃与灌肠两种给药方式的各组大鼠中白头翁高剂量组均能显著降低造模大鼠血清中 IgA, IgG, IL-6 的含量,与甲硝唑组比较有极显著差异, $P < 0.01$,但灌肠组与灌胃组(白头翁高剂量组为准,下同)比较无显著差异, $P > 0.05$,见表 1。

表 1 白头翁汤对血清中 IgA, IgG, IL-6 的影响 ($n = 10; \bar{x} \pm s$)

组别	给药途径	给药剂量 (g/kg)	IgA ($\mu\text{g/ml}$)	IgG (mg/ml)	IL-6 (pg/ml)
正常对照组	灌胃	10	5.48 ± 0.77	3.06 ± 0.96	52.66 ± 10.14
模型对照组	灌胃	10	9.52 ± 0.89 ⁺⁺	5.58 ± 1.03 ⁺⁺	86.48 ± 13.15 ⁺⁺
白头翁高剂量组	灌胃	10	5.92 ± 0.65 ^{*##}	3.52 ± 0.77 ^{*##}	58.28 ± 13.11 ^{*##}
白头翁低剂量组	灌胃	10	6.65 ± 0.79 [*]	4.56 ± 0.95 [*]	69.59 ± 13.40 [*]
甲硝唑组	灌胃	0.02	6.82 ± 0.45 [*]	4.71 ± 0.75 [*]	70.27 ± 12.31 [*]
白头翁高剂量组	灌胃	10	5.84 ± 0.86 ^{*##}	3.41 ± 0.62 ^{*##}	57.92 ± 11.33 ^{*##}
白头翁低剂肠组	灌肠	10	6.62 ± 0.87 [*]	4.40 ± 1.13 [*]	68.76 ± 11.25 [*]
甲硝唑组	灌肠	0.02	6.85 ± 0.61 [*]	4.61 ± 1.10 [*]	69.63 ± 15.03 [*]

注:与正常对照组比较⁺⁺ $P < 0.01$;与模型对照组比较^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与甲硝唑组比较[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$;与灌胃组比较[△] $P < 0.05$ (以下同)

表 2 白头翁汤对血清中及结肠组织中 SOD 和 MDA 的影响 ($n = 10; \bar{x} \pm s$)

组别	给药途径	给药剂量 (g/kg)	血 SOD (u/L)	肠 SOD (u/L)	血 MDA (nmol/L)	肠 MDA (nmol/L)
正常对照组	灌胃	10	85.33 ± 15.78	54.54 ± 10.90	23.38 ± 2.04	18.38 ± 2.89
模型对照组	灌胃	10	52.56 ± 11.64 ⁺⁺	36.65 ± 9.64 ⁺⁺	46.63 ± 4.21 ⁺⁺	35.92 ± 3.37 ⁺⁺
白头翁高剂量组	灌胃	10	78.88 ± 13.36 ^{*##}	52.56 ± 9.82 ^{*##}	29.90 ± 3.29 ^{*##}	22.09 ± 2.08 ^{*##}
白头翁低剂量组	灌胃	10	64.67 ± 14.42 [*]	45.87 ± 15.27 [*]	34.08 ± 2.30 [*]	26.98 ± 2.43 [*]
甲硝唑组	灌胃	0.02	60.35 ± 11.42 [*]	41.12 ± 10.02 [*]	35.39 ± 3.10 [*]	28.07 ± 3.13 [*]
白头翁高剂量组	灌胃	10	74.98 ± 13.98 ^{*##}	50.86 ± 10.06 ^{*##}	31.59 ± 3.03 ^{*##}	24.47 ± 3.04 ^{*##}
白头翁低剂肠组	灌肠	10	58.99 ± 10.52 [*]	42.98 ± 10.09 [*]	36.03 ± 3.14 [*]	28.19 ± 2.45 [*]
甲硝唑组	灌肠	0.02	57.38 ± 11.99 [*]	42.55 ± 9.54 [*]	36.34 ± 2.65 [*]	28.54 ± 2.56 [*]

3.2 各组大鼠血清及结肠组织中 SOD 和 MDA 含量的变化 经统计学处理:灌胃与灌肠两种给药方式的各组大鼠中白头翁高剂量组均能显著降低造模大鼠血清中及结肠组织中 MDA 含量,同时能明显提高血清中及结肠组织中 SOD 含量,与甲硝唑组比较有极显著差异, $P < 0.01$,但灌肠组与灌胃组比较无显著差异, $P > 0.05$,见表 2。

3.3 各组大鼠结肠表面溃疡数的变化 经统计学处理:灌胃与灌肠两种给药方式的各组大鼠中白头翁高剂量组有明显愈合溃疡作用,与甲硝唑组比较有极显著差异, $P < 0.01$ 。灌肠组与灌胃组比较有显著差异, $P < 0.05$,见表 3。

表 3 白头翁汤对各组大鼠结肠表面溃疡数的影响($n = 10; \bar{x} \pm s$)

组别	给药途径	给药剂量 (g/kg)	溃疡总数 (个)	平均溃疡数 (个)
正常对照组	灌胃	10	0	0
模型对照组	灌胃	10	63	6.3 ± 0.5
白头翁高剂量组	灌胃	10	32	3.2 ± 0.4 ^{* * #}
白头翁低剂量组	灌胃	10	47	4.7 ± 0.7 [*]
甲硝唑组	灌胃	0.02	52	5.2 ± 0.4 [*]
白头翁高剂量组	灌胃	10	26	2.6 ± 0.3 ^{* * # # Δ}
白头翁低剂肠组	灌肠	10	41	4.1 ± 0.6 [*]
甲硝唑组	灌肠	0.02	49	4.9 ± 0.8 [*]

表 4 白头翁汤对小鼠耳壳二甲苯致肿的影响($n = 10; \bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	肿胀度 (mg)
正常对照组	等体积	5.64 ± 3.03
白头翁高剂量组	18	2.37 ± 1.78 [#]
白头翁低剂量组	9	2.61 ± 1.47 [#]
甲硝唑组	0.48	2.70 ± 2.41 [#]

3.4 白头翁汤对小鼠耳壳二甲苯致肿的影响 经统计学处理,白头翁高剂量组能显著抑制二甲苯对小鼠耳壳的致炎作用,与正常对照组比较有极显著差异, $P < 0.01$ 。见表 4。

4 讨论

溃疡性结肠炎是一种病因尚不完全清楚,发病率较高的炎症性肠病。越来越多的研究表明^[2,3] 溃疡性结肠炎与免疫及氧自由基皆有密切关系。白头翁汤原载于《伤寒论·厥阴篇》,近年用于溃疡性结肠炎疗效甚佳。探讨其治疗溃疡性结肠炎的机制,体现在能降低过亢的体液免疫及减少由细胞因子介导的免疫反应;通过降低脂质过氧化反应及提升抗氧化酶的活性对抗氧自由基的损伤以及抗炎作用和修复溃疡作用等。现代药理同时认为^[4] 黄连、黄柏均具有不同程度的免疫抑制作用,其提取物均具有较好的抗炎抗溃疡作用;黄连同时具有较强的抗氧化与清除氧自由基的作用。由于临床上用于溃疡性结肠炎有灌胃与灌肠两种给药途径,故实验中也采取了这两种给药途径。实验结果表明,这两种给药途径在各项检测指标的比较中大体相当,但由于灌肠给药直接作用于病变部位,故修复溃疡作用优于灌胃给药。

参考文献:

- [1] 吴丹明. 试验性溃疡性结肠炎的研究概况[J]. 中国肛肠病杂志, 1992, (3): 35.
- [2] 刘为纹. 炎症性肠病的病因与发病机制[J]. 临床内科杂志, 1998, 6(2): 3.
- [3] 朱丙喜, 叶嗣懋. 氧自由基在溃疡性结肠炎发病机制中的研究[J]. 中华消化内镜杂志, 1997, 14(2): 111.
- [4] 郭湘云. 清热方剂的药理与临床[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1992.