

益肾通淋胶囊的药理作用研究

李小芹, 周爱香, 吴子伦, 田甲丽, 高英杰, 贺 蓉, 回连强
(中国中医研究院中药研究所, 北京 100007)

摘要: 根据益肾通淋胶囊的功能主治, 本试验从抗炎、活血、利尿等方面对其主要药效学进行了初步研究, 结果: 益肾通淋胶囊对大鼠无菌性前列腺炎有明显的抑制作用, 使前列腺液中卵磷质小体密度明显升高, 白细胞总数明显降低; 使大鼠慢性前列腺炎腺上皮增生明显好转, 间质炎症细胞浸润明显减轻; 抑制皮肤毛细血管通透性的增高, 抑制角叉菜胶引起的大鼠踝关节肿胀及棉球肉芽肿的形成。对慢性前列腺炎大鼠全血粘度升高有明显的降低作用; 对负荷大鼠有明显的利尿作用。

关键词: 益肾通淋胶囊; 抗炎; 活血; 利尿

中图分类号: R285.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1005-9903(2002)06-0044-04

益肾通淋胶囊由蛤蚧 *Gekko gecko* Linnaeus、赤芍 *Paeonia lactiflora* Pall.、马鞭草 *Verbena officinalis* L.、韭子 *Allium tuberosum* Rottl.、天冬 *Asparagus cochinchinensis* (Lour.) Merr. 等六味中药组成, 具有益肾活血, 清热利湿之功能。临床用于治疗慢性前列腺炎肾精不足, 湿热夹瘀证并取得较好疗效。为将其开发成三类中药新药, 现根据功能主治, 从抗炎、活血、利尿等方面对其主要药效学进行了试验研究。

1 试验材料

1.1 受试药物 益肾通淋胶囊, 由中国中医研究院中药研究所剂型室提供, 批号 001208, 0.88g 生药/粒。前列回春胶囊, 吉林省东方制药一厂产品, 批号: 991012。特美力环丙沙星注射液, 中美天津史克制药有限公司分装, 德国拜尔公司制造, 批号 9607011, 实验时用注射用水配制到所需浓度。

1.2 试剂 消痔灵注射液, 北京第四制药厂产品, 批号: 99031002; 巴豆油、角叉菜胶均系日本和光株式会社产品, 批号为 45F-0427。

1.3 动物 小鼠, 瑞士种, 雄性, 体重 20 ± 1.0 ; 大鼠, Wistar 系, 160 ± 10 g 体重或 250~300g, 雄性, 均由中国医学科学院实验动物研究所繁育场提供, 动物许可证号码为 SCX11-00-0006。

1.4 仪器 UV-754 连续式分光光度计, 上海第三分析仪器厂制造。ZS-3 半自动生化分析仪, 中国科学院生物物理研究所和北京中生生物工程高技术公司共同研制; SAKURA 自动脉水机: 日本产; Leite 旋转式切片机: 德国生产; SAKURA RSH-100 自动染色机:

日本产; 光学显微镜: 日本尼康; OLYMPUS BH-2 自动显微照相系统, LG-R-20 型自动血液流变仪, 北京世帝科学仪器公司生产。

2 试验方法和结果

2.1 益肾通淋胶囊对大鼠前列腺炎的影响

2.1.1 益肾通淋胶囊对大鼠无菌性前列腺炎的影响^[1] 将 250~300g 雄性大鼠按体重随机分组, 灌胃给药, 每天 2 次, 连续 7d, 对照组给予相同容积的蒸馏水, 第 6d 第 1 次给药后 1h, 乙醚麻醉下无菌操作进行手术, 在前列腺头叶上的精囊腺注入 1% 角叉菜胶生理盐水溶液 0.1ml/只, 术后缝合, 正常对照组在相同部位注射无菌生理盐水 0.1ml/只, 于术后 24h 将全部大鼠麻醉剖腹, 各取前列腺液 10 μ l, 用显微镜检查单位体积前列腺液的白细胞总数; 再各另取前列腺液 1 滴涂片, 镜下观察卵磷质小体密度, 根据卵磷质小体密度判断结果。从表 1 可见, 正常前列腺液中含有大量的卵磷质, 前列腺炎时巨噬细胞吞噬大量脂, 使前列腺液内卵磷质小体减少, 白细胞数明显增高, 给药后前列腺液内卵磷质小体增加, 白细胞数减少, 与模型对照组相比益肾通淋胶囊三个剂量组均有显著性差异, 阳性对照药前列回春胶囊亦有相似的作用。

卵磷质小体密度分级标准:

“4”: 卵磷质小体密集; “3”: 卵磷质小体散在; “2”: 卵磷质小体可见; “1”: 卵磷质小体偶见; “0”: 无卵磷质小体

2.1.2 益肾通淋胶囊对大鼠慢性前列腺炎的影响^[2] 模型制作: 将 250~300g 用戊巴比妥钠 30mg/kg 腹腔注射, 在无菌条件下腹正中切口, 直达腹腔,

提出膀胱及两侧精囊,暴露附于精囊内侧的前列腺背叶,分别注入 25% 消痔灵注射液 0.2ml,对照组注射相同体积的生理盐水,缝合肌肉、皮肤。大鼠造模后,按体重随机分组,灌胃给药,每天 2 次,连续 30d,对照组给予相同容积的蒸馏水,30d 后处死大鼠取前列腺组织标本观察。解剖观察:前列腺形状、色泽及周围粘连情况。显微镜观察^[3]:10% 福尔马林液固定标本,乙醇系列脱水,二甲苯透明,石蜡包埋。切片厚度 4~5 μ m,HE 染色,普通光学显微镜观察前列腺组织形态学变化。

表 1 益肾通淋胶囊对大鼠无菌性前列腺炎的影响($n=10; \bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g 生药/kg)	白细胞数 (个/ μ l)	卵磷脂小 体密度
模型对照	-	4380.0 \pm 915.9	1.4 \pm 0.52
正常对照	-	233.3 \pm 66.1**	3.1 \pm 0.88**
前列回春	2.5	3325.0 \pm 690.9**	2.2 \pm 0.79*
益肾通淋	2.0	3105.0 \pm 800.5**	2.5 \pm 1.18*
	1.0	2885.0 \pm 1061.4**	2.4 \pm 0.84**
	0.5	3570.0 \pm 663.4*	2.1 \pm 0.88*

注:与模型对照组相比* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

慢性前列腺炎病变程度积分表

炎症细胞浸润程度		纤维母细胞增生	
0	炎症细胞未见	0	未见纤维母细胞
1	炎症细胞偶见	1	纤维母细胞可见
2	炎症细胞呈灶状	2	纤维母细胞局灶状
3	炎症细胞小片状	3	纤维母细胞片状
4	腺上皮增生,炎症细胞团块状	4	纤维母细胞大片状

根据以上炎症细胞浸润程度判断结果,用 t 检验比较给药组与对照组有无显著性差异。

表 2 益肾通淋胶囊对大鼠慢性前列腺炎的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g 生药/kg)	前列腺指数 (g/100g 体重)	炎症细胞 浸润程度	纤维母细胞 增生程度
模型对照	-	0.30 \pm 0.05	3.4 \pm 0.70	2.2 \pm 0.92
正常对照	-	0.23 \pm 0.04**	0	0
前列回春	2.5	0.24 \pm 0.04**	2.0 \pm 1.15**	1.4 \pm 0.70*
益肾通淋	2.0	0.23 \pm 0.02**	1.5 \pm 0.97**	1.3 \pm 0.67*
	1.0	0.25 \pm 0.5*	1.8 \pm 0.79**	1.3 \pm 0.95*
	0.5	0.26 \pm 0.05	2.3 \pm 0.82**	1.7 \pm 0.67

从表 2 可见,模型对照组前列腺重量指数明显增大,炎症细胞浸润和纤维母细胞增生程度积分明显增高;益肾通淋胶囊各剂量组给药后前列腺重量指数均有不同程度的缩小,炎症细胞浸润和纤维母细胞增生程度明显减轻。提示益肾通淋胶囊对慢性

前列腺炎有明显的治疗作用。

2.2 益肾通淋胶囊的抗炎作用

2.2.1 对腹腔毛细血管通透性增高的影响^[4] 用脱毛剂将小鼠腹部毛脱净,恢复两天,第 3d 将小鼠按体重随机分组后,分别灌胃给予不同剂量的益肾通淋胶囊及阳性对照药前列回春胶囊,对照组给予与相同体积的蒸馏水,1h 后,尾静脉注射 0.5% 伊文思兰液 0.2ml/10g 小鼠,立即于去毛腹部皮肤上滴二甲苯 40 μ l,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,20h 后离心取上清,在波长 590nm 下测光密度值,以 t 检验进行统计学处理。

从表 3 结果可见,益肾通淋胶囊和前列回春胶囊均能明显抑制二甲苯引起的小鼠皮肤毛细血管通透性的增高。

表 3 益肾通淋胶囊对小鼠皮肤毛细血管通透性增高的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g 生药/kg)	光密度值 (OD)	抑制率 (%)
对照组	-	0.45 \pm 0.04	-
前列回春	5.0	0.39 \pm 0.06#	13.33
益肾通淋	4.0	0.38 \pm 0.05##	15.16
	2.0	0.40 \pm 0.05#	11.11
	1.0	0.41 \pm 0.04#	8.9

注:与对照组相比# $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

2.2.2 对大鼠角叉菜胶性足肿胀的影响^[5] 将 150~170g 大鼠按体重随机分组,用自制软尺测定致炎前后大鼠踝关节周长(mm)。灌胃给药,药后 1h 于每只大鼠右踝关节注射 1% 角叉菜胶致炎剂 0.01ml,致炎后 1、2、3、4h 分别测量大鼠踝关节周长,计算出肿胀值(致炎后周长与致炎前周长之差),分别比较各时间点给药组与对照组之间的差异性,按下列公式计算给药组的肿胀抑制率。

$$\text{肿胀抑制率}(\%) =$$

$$\frac{\text{对照组平均肿胀值} - \text{给药组平均肿胀值}}{\text{对照组平均肿胀值}} \left(\bar{x} \pm s \right) \times 100\%$$

结果见表 4,益肾通淋胶囊灌胃给药大鼠,对角叉菜胶性中肿胀有显著的抑制作用,大、中剂量组抗炎作用可持续 5h。

2.2.3 对大鼠棉球肉芽肿的影响^[6] 大鼠在乙醚浅麻醉无菌条件下作腹部切口,将 20mg 的灭菌棉球植入两侧腹股沟皮下。术后按体重随机分组,手术当天开始给药,每天二次,连续 7d,第 8d 称重,药后 1h 将大鼠断头处死,剥离并取出棉球肉芽组织,于

60℃烘箱内干燥 12h 后称重, 减去棉球重量, 即为肉芽肿干重, 比较各组肉芽肿重量, 以 *t* 检验进行统计学处理。由表 5 可见, 益肾通淋胶囊大、中、小三个

剂量组对肉芽组织增生均有显著的抑制作用, 阳性对照药前列回春胶囊也有相似的作用。

表 4 益肾通淋胶囊对大鼠角叉菜胶性足肿胀的影响 (*n* = 10)

组别	剂量 (g 生药/kg)	给药后不同时间足肿胀值(mm) 及抑制率(%)			
		1h	2h	3h	5h
对照组	-	0.48 ± 0.08	0.64 ± 0.07	0.68 ± 0.09	0.39 ± 0.12
前列回春	2.5	0.40 ± 0.07 [#] (16.67)	0.52 ± 0.13 [#] (18.75)	0.50 ± 0.07 [#] (26.47)	0.29 ± 0.09 [#] (25.64)
益肾通淋	2.0	0.37 ± 0.07 [#] (22.92)	0.47 ± 0.10 [#] (26.56)	0.47 ± 0.10 [#] (30.88)	0.25 ± 0.07 [#] (35.90)
	1.0	0.36 ± 0.07 [#] (25.00)	0.51 ± 0.12 [#] (20.31)	0.47 ± 0.12 [#] (30.88)	0.3 ± 0.08 [#] (33.33)
	0.5	0.40 ± 0.07 [#] (16.67)	0.56 ± 0.05 [#] (12.5)	0.54 ± 0.05 [#] (20.59)	0.30 ± 0.09 (23.08)

表 5 益肾通淋胶囊对大鼠棉球肉芽肿增生的影响 (*n* = 10)

组别	剂量 (g 生药/kg)	棉球肉芽肿 干重(mg)	抑制率 (%)
对照组	-	59.6 ± 13.4	-
前列回春	2.5	50.4 ± 12.0 [*]	15.4
益肾通淋	4.0	48.0 ± 12.1 ^{**}	19.5
	2.0	47.8 ± 10.8 ^{**}	19.8
	1.0	50.6 ± 13.4 [*]	15.1

2.3 益肾通淋胶囊对慢性前列腺炎大鼠全血粘度的影响^[7] 采用慢性前列腺炎模型大鼠, 实验结束时将大鼠用 3% 戊巴比妥钠麻醉, 打开腹腔, 腹主动脉采血, 肝素抗凝, 测全血粘度和血浆粘度, 以 *t* 检验进行统计学处理。结果见表 6。慢性前列腺炎大鼠全血粘度与对照组相比显著升高, 所有给药组均有不同程度的降低, 益肾通淋胶囊大、中剂量组均有显著的降低作用。

表 6 益肾通淋胶囊对慢性前列腺炎大鼠全血粘度的影响 (*n* = 10, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g 生药/kg)	全血粘度(mpa. s)				
		1	5	30	100	200
模型对照	-	7.92 ± 1.17	7.17 ± 0.79	5.27 ± 0.62	4.22 ± 0.61	3.82 ± 0.67
正常对照	-	5.68 ± 0.74 ^{**}	5.08 ± 0.62 ^{**}	3.83 ± 0.41 ^{**}	3.14 ± 0.33 ^{**}	2.86 ± 0.30 ^{**}
前列回春	2.5	6.65 ± 0.96 [*]	5.89 ± 0.82 ^{**}	4.32 ± 0.57 [*]	3.46 ± 0.46 ^{**}	3.13 ± 0.42 [*]
益肾通淋	2.0	6.77 ± 0.88 [*]	6.03 ± 0.76 ^{**}	4.48 ± 0.53 ^{**}	3.63 ± 0.41 [*]	3.30 ± 0.36 [*]
	1.0	7.02 ± 0.76	6.23 ± 0.64 ^{**}	4.59 ± 0.41 ^{**}	3.69 ± 0.30 [*]	3.47 ± 0.45
	0.5	7.37 ± 0.83	6.52 ± 0.93	4.75 ± 0.63	3.78 ± 0.47	3.50 ± 0.46

2.4 益肾通淋胶囊对大鼠的利尿作用^[8] 选 200~ 250g 雄性大鼠, 按体重随机分组, 试验前禁食 18h, 不禁水, 各鼠按 5ml/100g 灌胃给予蒸馏水(给药组的药物加入水负荷中), 轻压大鼠下腹部使膀胱排空。立即将大鼠放入代谢笼, 每笼 1 只, 第 2、4h 收集尿液, 以累计尿量值进行检验。表 7 结果可见, 益肾通淋胶囊大、中剂量组对水负荷大鼠有明显的利尿作用, 前列回春胶囊也有相似的作用。

3 讨论

通过以上试验证明, 益肾通淋胶囊具有以下作用: 益肾通淋胶囊对大鼠无菌性前列腺炎有明显的抑制作用, 使前列腺液中卵磷质小体密度明显升高, 白细胞总数明显降低; 使大鼠慢性前列腺炎腺上皮增生明显好转, 间质炎症细胞浸润明显减轻。对小鼠和大鼠急性、慢性炎症均有明显的抑制作用, 降低皮肤毛细血管通透性的增高, 抑制角叉菜胶引起的

大鼠踝关节肿胀及棉球肉芽肿的形成; 对大鼠慢性前列腺炎全血粘度升高有明显的降低作用; 对水负荷大鼠有明显的利尿作用。

表 7 益肾通淋胶囊对大鼠的利尿作用($n=10; \bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g 生药/kg)	给药后不同时间尿量(ml)	
		2h	4h
对照组	-	3.27 ± 1.10	5.42 ± 1.31
前列回春	2.5	4.32 ± 0.97 [#]	7.15 ± 2.00 [#]
益肾通淋	2.0	5.23 ± 0.98 [#]	8.73 ± 1.23 [#]
	1.0	4.51 ± 0.92 [#]	7.84 ± 1.49 [#]
	0.5	4.18 ± 1.03	7.20 ± 1.13 [#]

注: 与对照组相比* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

以上试验结果证明该药对急性(无菌性)、慢性前列腺炎均有明显的治疗作用; 并在抗炎、活血、利

尿等方面有明显的药理作用, 为临床治疗慢性前列腺炎提供了一定的药效学依据。

参考文献:

- [1] 戴苏, 林朱进, 魏秀德, 等. 前列腺康栓对大鼠实验性非细菌性前列腺炎的抑制作用. 中成药 1990, 12(8): 27.
- [2] 张亚强. 中药前列腺汤对实验性前列腺炎病理模型的影响[J]. 中西医结合杂志 1991, 11(8): 480.
- [3] 杜卓民. 实用组织学技术[J]. 人民卫生出版社, 1998. 48.
- [4] 陈奇. 中药药理研究方法学[J]. 人民卫生出版社, 1993. 305.
- [5] 李仪奎, 等. 中药药理实验方法学[J]. 上海科学技术出版社, 1991. P304.