

连翘酯苷抗感染、解热作用研究

冯淑怡¹ 李先荣² 孙建宁³

(1 北京中医药大学中药药理系 北京 100102 2 山西省中医药研究院 太原 030012)

摘要:本文观察了连翘酯苷的抗感染作用及解热作用,探讨其与中药连翘清热解毒作用的关系。制备小鼠三种细菌(绿脓杆菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌)感染模型,观察动物的死亡数,计算死亡率;复制酵母致大鼠发热模型与内毒素致家兔发热模型,观察不同时间动物体温的变化。结果表明连翘酯苷各剂量组均可显著降低细菌感染模型动物的死亡数和死亡率;均可显著降低发热模型动物的体温。提示连翘酯苷具有明显的抗感染和解热作用。

关键词:连翘酯苷;感染模型;发热模型;抗感染;解热

中图分类号:R285, R969 **文献标识码:**A

The Study of Forsythoside in Anti - infection and Abatement of Fever

FENG Shu - yi¹, LI Xian - rong²

(1 Beijing University of Chinese Medicine and Pharmacology, Beijing 100102;

2 Shanxi Institute of Chinese Medicine, Taiyuan 030012, Shanxi, China)

ABSTRACT: To investigate the anti - infection and abatement of fever for Forsythoside(FOS) and its relationship with herb Forsythia suspensa. We use two feverish models (endotoxin - induced fever of rabbit, harm - induced fever of rat) to observe whether FOS has the antifebrile effect; establish three kinds of infection models respectively with *Bacillus pyocyaneus*, *B. coli*, *staphylococcus aureus*. The Result indicate body temperature of feverish animals was lowered, and animals were protected against infection of bacterium. FOS has notable effects in anti - infection, abatement of fever and detoxication, which is worth further study.

Key words: Forsythoside(FOS); Infection models ; Feverish models; Anti - infection; Antifebrile

前言

中药连翘是木犀科植物连翘的干燥果实,具有清热解毒、消痈散结之功效,是清热解毒的常用药,临床常用于治疗急性感染性疾病以及其他多种热性疾病,证属热毒炽盛。连翘酯苷是连翘的主要成分之一,具有一定的活性。本实验主要研究连翘酯苷抗感染、解热作用,探讨其与中药连翘清热解毒作用的关系,结果如下。

1 材料和方法

1.1 实验材料

1.1.1 动物:昆明种小鼠,18~22g;健康 Wistar 大鼠,体重 180~220g,雌雄各半;新西兰兔,体重 1.5~1.8kg,雌雄各半,均由山西省中医药研究院动物实验室提供。

1.1.2 药品与试剂:连翘酯苷,淡黄色粉状物,用生理盐水配制所需浓度,山西省中医药研究院中药方剂所提供,批号:20030401;清开灵注射液,稀释 1.6 倍后使用,山西太行药业股份有限公司出品,批号:050202;干酵母,湖北安琪酵母股份有限公司出品,批号:20050601;大肠杆菌内毒素,中国药品生物制品检定所提供,批号:981;生理盐水,山东华鲁制药有限公司出品,批号:2005021409。

1.1.3 菌液:绿脓杆菌原液浓度 0.3 亿/ml,大肠杆菌原液浓度 5 亿/ml,金黄色葡萄球菌原液浓度 300 亿/ml,均由山西省中医药研究院化实验室提供。

酵母悬液的制备:称取干酵母 10 克,置于乳钵中逐渐加入蒸馏水磨为均匀的悬浆,最后定容为 50 毫升,临用前摇匀。

1.1.4 实验器材:水银体温计;医用一次性注射器,10 * 75mm 试管;电子天平(德国赛多利斯 BP211D 型);三用电热水浴箱(北京医疗器械厂产品);FZQ-2 型旋转震荡仪(泰县医用仪器厂)。

1.2 实验方法

1.2.1 体内抗感染作用^[1]:将小鼠随机分为 5 组:对照组;连翘酯苷小(0.25g/kg)、中(0.5g/kg)、大(1.0g/kg)3 个剂量组;清开灵组(12.5ml/kg)。各给药组均腹腔注射给药,给药体积为 0.2ml/10g,每日一次,连续给药三天,对照组给予等量的生理盐水。末次给药后 1 小时,按预实验剂量腹腔注射绿脓杆菌(0.2ml/10g),记录注射细菌后 72 小时内动物死亡数,计算死亡率。大肠杆菌(0.2ml/10g)、金黄色葡萄球菌(0.1ml/10g)实验过程与此相同。

1.2.2 对大鼠酵母发热模型的解热作用^[1]:实验室适应饲养 3 日后,挑选合格大鼠(一日间隔 1 小时连续两次测得肛温变化不超过 0.3℃者)随机分为 5 组:对照组;连翘酯苷小(0.25g/kg)、中(0.5g/kg)、大(1.0g/kg)3 个剂量组;清开灵组(12.5ml/kg)。各给药组实验日均腹腔注射给药一次,给药体积为 0.2ml/10g,对照组给予等量生理盐水。

大鼠于实验前 10h 开始禁食,排空直肠后测量肛温两次,每次间隔一小时,取平均值做为基础体温。然后各给药组分别腹腔注射药物,对照组腹腔注射同体积生理盐水。给药后立即于背部皮下注射 20% 酵母悬液,给药量为 10ml/kg,分别

作者简介:冯淑怡,女,(1977-),在读医学博士研究生。

通讯作者:孙建宁,0351-8697861

(收稿日期:2006-07-06,接受日期:2006-07-30)

测量给药后 1、2、4、6、8、10、12 小时的肛温,计算各测定点大鼠体温的变化,并进行比较。

1.2.3 对家兔内毒素发热模型的解热作用^[1]:实验室适应饲养 3 日后,挑选合格家兔(一日内间隔 1 小时连续两次测得肛温变化不超过 0.3℃者)随机分为 5 组:对照组;连翘酯苷小(0.25g/kg)、中(0.5g/kg)、大(1.0g/kg)3 个剂量组;清开灵组(12.5ml/kg)。各给药组实验当日均腹腔注射给药一次,给药体积为 0.2ml/10g,对照组给予等量生理盐水。

实验前 10h 开始禁食,排空直肠后测量肛温两次,每次间隔一小时,取平均值做为基础体温。然后各给药组分别腹腔注射药物,对照组腹腔注射同体积生理盐水。末次给药后 1 小时,左侧耳缘静脉注射大肠杆菌内毒素溶液,注射剂量为 10EU/kg,分别测量给内毒素后 1、2、3、4、6 小时家兔的肛温,计

算各测定点家兔体温的升高值,并进行比较。

2 结果和分析

体内抗感染实验用四格表确切概率法,比较组间差异。解热实验用 Excel 工作表处理。

2.1 体内抗感染作用

对绿脓杆菌所致感染,连翘酯苷注射给药各剂量组可产生明显对抗作用,可降低动物死亡率。中、大剂量组与对照组相比有显著性差异。对大肠杆菌所致感染,清开灵、连翘酯苷注射给药各剂量组可产生明显对抗作用,可降低动物死亡率,与对照组相比有显著性差异。对金黄色葡萄球菌所致感染,清开灵、连翘酯苷注射给药各剂量组可产生明显对抗作用,可降低动物死亡率,与对照组相比有显著性差异。见附表 1。

表 1 连翘酯苷抗细菌(绿脓杆菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌)感染实验

Table 1 The research of FOS anti-infection

组别	剂量	n	死亡数 ⁽¹⁾	死亡数 ⁽²⁾	死亡数 ⁽³⁾
生理盐水	0	16	6	10	14
清开灵	100ml/kg	16	1	3*	3**
连翘酯苷	250mg/kg	16	2	2**	0**
连翘酯苷	500mg/kg	16	0*	1**	0**
连翘酯苷	1000mg/kg	16	0*	0**	5**

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 对照组相比。(1)绿脓杆菌感染;(2)大肠杆菌感染;(3)金黄色葡萄球菌感染。

Notes: Compared with control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; (1)*B. pyocyanus* infection; (2)*B. coli* infection; (3)*Staphylococcus aureus* infection.

2.2 对大鼠酵母发热模型的解热作用

注射给连翘酯苷各剂量组对酵母所致发热大鼠均有解热作用,能显著抑制酵母发热模型大鼠体温的升高,与对照组相比多个时间点有统计学意义,见附表 2。

表 2-1 连翘酯苷对酵母所致发热大鼠的解热作用

Table 2-1 Antifebrile effect of FOS on feverish rat induced by yeast

组别	剂量	n	1h	2h	3h	4h
生理盐水	0.4ml/100g	10	-0.11 ± 0.68	-0.03 ± 0.52	0.21 ± 0.67	0.76 ± 0.21
清开灵	12.5ml/kg	10	-0.79 ± 1.06	-0.98 ± 0.71**	-0.4 ± 0.50*	-0.01 ± 0.49**
连翘酯苷	250mg/kg	10	-1.74 ± 0.68**	-1.94 ± 0.57**	-1.51 ± 0.58**	-0.97 ± 0.50**
连翘酯苷	500mg/kg	10	-1.61 ± 0.80**	-1.62 ± 0.87**	-1.48 ± 0.74**	-1.04 ± 0.72**
连翘酯苷	1000mg/kg	10	-2.4 ± 0.73**	-2.41 ± 0.66**	-2.13 ± 0.65**	-1.82 ± 0.74**

表 2-2 连翘酯苷对酵母所致发热大鼠的解热作用

Table 2-2 Antifebrile effect of FOS on feverish rat induced by yeast

组别	剂量	n	5h	7h	8h	10h
生理盐水	0.4ml/100g	10	1.06 ± 0.37	1.28 ± 0.50	1.44 ± 0.35	1.48 ± 0.53
清开灵	12.5ml/kg	10	0.29 ± 0.72**	0.85 ± 0.8	0.99 ± 0.54*	0.98 ± 0.63
连翘酯苷	250mg/kg	10	-0.11 ± 0.49**	0.51 ± 0.33**	0.84 ± 0.37**	0.94 ± 0.41*
连翘酯苷	500mg/kg	10	-0.24 ± 0.77**	0.31 ± 0.78**	0.91 ± 0.57*	1.49 ± 0.55
连翘酯苷	1000mg/kg	10	-0.94 ± 0.66**	-0.25 ± 0.56**	0.08 ± 0.58**	0.76 ± 0.55**

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

2.3 对家兔内毒素发热模型的解热作用

连翘酯苷各剂量组及清开灵注射给药均可明显抑制内毒素所致家兔体温升高,与对照组相比有显著性差异。见附表 3

表 3 连翘酯苷对内毒素所致家兔发热的解热作用

Table 3 Antifebrile effect of FOS on feverish rabbit induced by endotoxin

组别	剂量	n	1h	2h	3h	4h	6h
生理盐水	0.4ml/100g	10	0.6 ± 0.35	0.56 ± 0.33	0.43 ± 0.27	0.16 ± 0.25	0.26 ± 0.32
清开灵	12.5ml/kg	10	0.57 ± 0.29	0.21 ± 0.42	0.03 ± 0.21**	-0.14 ± 0.16*	-0.13 ± 0.25*
连翘酯苷	250mg/kg	10	0.88 ± 0.28	0.35 ± 0.53	0.09 ± 0.33*	-0.1 ± 0.34	-0.075 ± 0.38
连翘酯苷	500mg/kg	10	0.7 ± 0.42	0.4 ± 0.31	0.13 ± 0.34	-0.01 ± 0.26	0.05 ± 0.4
连翘酯苷	1000mg/kg	10	0.5 ± 0.32	0.39 ± 0.29	-0.01 ± 0.35*	-0.1 ± 0.24	-0.26 ± 0.19**

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

Note: Compared with control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

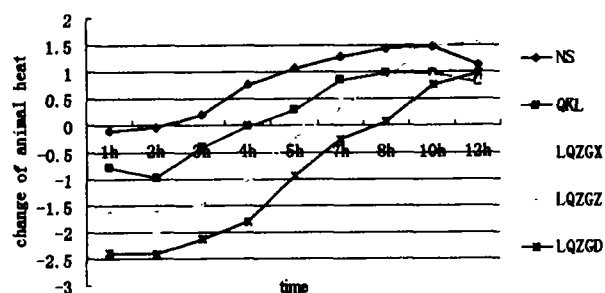


图1 连翘酯苷对酵母所致发热大鼠的解热作用

Fig 1 Antifebrile effect of FOS on feverish rat induced by yeast

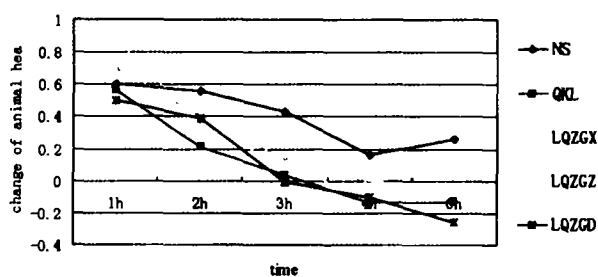


图2 连翘酯苷对内毒素所致家兔发热模型解热作用

Fig 2 Antifebrile effect of FOS on feverish rabbit induced by endotoxin

3 讨论

能引起人体或者动物体发热的物质,通称为致热原。根据来自于体外或体内又把致热原划分为外源性致热原和内生致热原,近年来不少学者认为,^[2,3]许多外源性致热原可能主要是激活产生内生致热原细胞,使后者产生和释放内生致热原,再通过某种途径作用于下丘脑体温调节中枢使体温调定点上移体温升高,引起发热。通过实验证实连翘酯苷注射给药有一定的解热功效,能延缓酵母发热大鼠的体温升高过程,能促进内毒素所致发热家兔的体温下降。连翘酯苷的解热作用是通过直接抑制体温调节中枢而发挥作用或是以抑制体内内生致热原的产生,或是抑制某些中枢介质的作用缓解还有待进一步的探求。腹腔注射给药对多种细菌引起的感染有良好的对抗作用,有报道称连翘酯苷可能具有增强机体免疫系统功能的作用,从而影响机体免疫功能的不同方面。研究^[4]

也证实许多清热药对机体的免疫功能有促进作用,如黄连、连翘、黄芩、穿心莲、野菊花、石膏等能增强白细胞和网状内皮系统的吞噬功能;所以探讨起抗感染作用的机理可从能否增强白细胞和网状内皮系统的吞噬功能;能否促进淋巴细胞的转化率;抑制变态反应等方面着手。连翘酯苷对格兰氏阴性菌如大肠杆菌、绿脓杆菌所致的感染有很好的对抗作用,可能与其抗内毒素的作用相关,还需进一步研究。

参考文献

- [1] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993
- [2] 梁广和. 清热解毒法治疗作用的实验研究进展[J]. 中医研究, 1991, 3(4): 18~21
- [3] 杨玲. 金银花清热解毒的实验研究[J]. 浙江中医杂志, 1998, (6): 28
- [4] 龙盛京, 罗佩卓, 谭日昌. 17种清热中药抗活性氧作用的研究[J]. 中草药, 1999, 30(1): 40

(上接第69页)

白芨具有永久性栓塞效果,除机械栓塞外,还有强烈的促凝血作用,其阻断血流在数秒内完成。我们研究的新型复方中药栓塞剂不但具有良好的栓塞效果同时具有抗炎、止血、镇痛等治疗作用,而且价格低廉,平均每位患者栓塞材料费仅1元左右,能够使多数患者接受栓塞治疗。经初步统计,大庆地区现有甲亢患者3000余人,而且呈逐年增加趋势^[6]。如果现有甲亢患者全部用传统栓塞剂治疗则需栓塞材料费1千200万元左右,而用我们研究的新型复方中药栓塞剂仅需栓塞材料费28万5千元,节省1千100余万元。若该技术能够进一步推广,会使更多的患者受益,节省巨额资金。总之,复方中药栓塞剂有望成为介入治疗甲亢并能被普遍接受的新型固态栓塞剂,具有广阔应用前景。

参考文献

- [1] 裘法祖,等主编. 外科学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 303~305
- [2] 林言薇,等主编. 甲状腺病外科治疗[M]. 上海: 上海科技出版社, 1979: 140~141
- [3] 王庆兆,等主编. 现代甲状腺外科学[M]. 郑州: 河南医科大学出版社, 1997: 418~420

- [4] 张新国. 介入栓塞治疗甲状腺机能亢进124例[J]. 武警医学, 1997, 8(6): 332
- [5] 陈亚朋, 许玲, 王德全. Graves病放射性治疗新研究进展[J]. 国外医学内分泌分册, 1997, 17(3): 131~134
- [6] 李昌祁, 阴慧清, 张春凯, 等. 大庆地区十万人格雷斯病流行病学调查[J]. 中华医学杂志, 1996, 76(6): 443~447
- [7] Galkin EV, Grakov BS, Protopopov AV. First clinical experience of radio-endovascular functional thyroidectomy in the treatment of diffuse toxic goiter [J]. Vestn Rentgenol Radiol, 1994, 3: 29~35
- [8] Remmert S, Meyer S, Majocco A. Neurovascular infrathyroidal myofascial flap. Anatomic and topographic study of the innervation and blood supply [J]. Ann Anat, 1998, 180(3): 281~287
- [9] Xiao H, Zhuang W, Wang S, Yu B, Chen G, Zhou M, Wong NC. Arterial embolization: a novel approach to thyroid ablative therapy for Graves's disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 8: 3583
- [10] Nobori M, Saiki S, Tanaka N, Harihara Y, Shindo S, Fujimoto Y. Blood supply of the parathyroid gland from the superior thyroid artery [J]. Surgery, 1994, 115(4): 417~23