

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.27.013

槐角黄酮栓抗炎、止血、抗溃疡作用的实验研究*

王永红¹ 冉茂娟¹ 姜 艳² 王剑波^{2,3,△} 曾成鸣^{3,△}

(1 重庆医科大学附属永川医院老年病科 重庆 402160; 2 第四军医大学药学院天然药物学教研室 陕西 西安 710032;

3 陕西师范大学化学化工学院 陕西 西安 710062)

摘要 目的:研究槐角黄酮栓的抗炎、止血、抗溃疡作用。**方法:**从中药槐角中提取总黄酮,与脂肪酸甘油酯混合后用热融法制成栓剂。采用小鼠耳廓肿胀法、滤纸肉芽肿法、腹腔毛细血管通透性试验和角叉菜胶致大鼠足跖肿胀法观察槐角黄酮栓的抗炎作用;通过玻璃毛细管法和断尾法测定小鼠出、凝血时间,评价槐角黄酮栓的止血效果。复制大鼠直肠损伤模型,直肠给药治疗,观察伤口愈合情况并 HE 染色,评价槐角黄酮栓的促愈合作用。**结果:**槐角黄酮栓具有明显的抗炎、抗溃疡作用,并能缩短小鼠出、凝血时间,提高直肠创面愈合率。**结论:**槐角黄酮栓制备工艺简单,具有较好的抗炎、止血、抗溃疡作用。

关键词:槐角;总黄酮;栓剂;抗炎;止血;抗溃疡

中图分类号:R286;R965 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)27-5247-06

Study on Anti-Inflammatory, Hemostasis and Anti-Ulcerative Effects of Fructus Sophorae Flavonoids Suppository*

WANG Yong-hong¹, RAN Mao-juan¹, JIANG Yan², WANG Jian-bo^{2,3,△}, ZENG Cheng-ming^{3,△}

(1 Department of Geriatrics, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 402160, China;

2 Institute of Materia Medica, College of Pharmacy, the Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

3 School of Chemistry and Chemical Engineering, Shaanxi Normal University, Xi'an, Shaanxi, 710062, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of Fructus Sophorae Flavonoids Suppository (FSFS) on anti-inflammation, hemostasis and anti-ulcerative. **Methods:** The total flavones was extracted from Chinese traditional medicine Fructus Sophorae, which was mixed with adeps solidus to prepare the suppository by the method of hot-melting. The anti-inflammatory effects of FSFS were determined by using the experiment of swelling of ear induced by xylene, granuloma induced by cotton ball, capillary permeability of abdominal cavity induced by acetic acid and hind paw edema induced by carrageenin in mice. The hemostatic efficacy of FSFS and the coagulation time were measured by the glass capillary method, and the bleeding time was measured by the tail-cutting method, respectively. Rat anorectal wound model was established, and the healing effect of FSFS was evaluated by HE staining. **Results:** The FSFS has distinct anti-inflammatory, anti-ulcerative effects, as well as obviously shorten the coagulation time and bleeding time of mice severed tail, and increase anorectal wound healing proportion. **Conclusion:** Preparation process of FSFS is simple, and showed good anti-inflammatory, hemostasis and anti-ulcerative effects.

Key words: Fructus Sophorae; Flavonoids; Suppository; Anti-inflammation; Anti-ulceration; Hemostasis

Chinese Library Classification(CLC): R286; R965 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)27-5247-06

前言

中药槐角系豆科植物槐(*Sophora japonica* L.)的干燥成熟果实具有清热泻火、凉血止血的功效,可用于肠热便血、痔肿出血,肝热头痛及眩晕目赤等^[1]。槐角中含有黄酮、异黄酮、生物碱、三萜皂苷、氨基酸和磷脂等多种化学成分,其中以黄酮、异黄酮化合物尤为突出^[2]。传统中医认为槐角的主要功能是清热泻火、凉血止血,而现代药理研究认为这些作用与槐角中黄酮类的成分密切相关。目前对槐角苷、染料木素活性的研究较

多,主要涉及与雌激素缺乏相关疾病如骨质疏松症、肿瘤、妇女绝经综合征等^[3-5]。但对于槐角中的总黄酮是否具有抗炎、止血、抗溃疡等综合作用尚未见报道。为进一步开发槐角资源,我们采用热回流方法提取总黄酮,减压干燥后制成槐角总黄酮栓,用以治疗痔疮出血等症,观察槐角黄酮栓在抗炎、止血及抗溃疡作用。

1 材料与方法

1.1 实验材料

* 基金项目:陕西省中医药管理局基金课题(2009ZY015)

作者简介:王永红(1969-),男,主治医师,研究方向:老年心血管疾病, E-mail: 986624677@qq.com

△通讯作者:王剑波,教授,博士生导师,电话:029-8473290, E-mail: yyswbj@fmmu.edu.cn;

曾成鸣,男,教授,博士生导师,电话:029-81530726, E-mail: chengmingz@snnu.edu.cn

(收稿日期:2014-01-05 接受日期:2014-01-31)

1.1.1 药品 槐角药材,2010年11月采自陕西延安清涧县,经西北大学生命科学院胡正海教授鉴定为豆科植物槐 *Sophora japonica* L.的果实;阿司匹林栓(100 mg),西安亨通光华制药有限公司,批号:2010408-2;肛泰栓,山东烟台荣昌制药有限公司产品,批号:20100615;三七片,上海雷允上药业有限公司产品,批号20091103。

1.1.2 试剂 D101 大孔吸附树脂,河北沧州宝恩吸附材料科技有限公司;二甲苯、冰醋酸,西安化学试剂厂生产,分析纯;伊文思蓝,进口分装,上海恒远生物科技有限公司;角叉菜胶, sigma 公司;戊巴比妥钠,湖北鑫河化工有限公司;羊毛脂,西安腾辉化学试剂有限公司,批号200791106;半合成脂肪酸甘油酯,湖南益阳油脂化工厂,批号20091220。

1.1.3 仪器 IVC(独立换气笼盒)饲养系统(上海绍丰实验动物设备有限公司);CBV-1500A 高性能无菌实验台(上海瑞仰净化装备有限公司);TDZ 5-4.0 多管架自动平衡离心机(湖南仪器仪表总厂);Sartorius 系列电子天平(德国 Sartorius 公司);日立 KY2000 型半自动生化分析仪;打孔器($d=6$ mm);YLS-7C 足趾容积测定仪(济南益延科技发展有限公司)。

1.1.4 实验动物 昆明种小鼠,雌雄各半,18~22 g;SD 大鼠,雌雄各半,190~220 g,6 周龄,由中国人民解放军第四军医大学实验动物中心提供[scxk(军)字第2007-007号]。

1.2 实验方法

1.2.1 槐角中总黄酮的提取 称取干燥的槐角药材 500 g 粉碎过 20 目筛,用 12 倍量 700 mL/L 乙醇加热回流提取 3 次,提取液减压浓缩至无醇味,加药材量的 20 倍水搅拌溶解,过滤,滤液上已处理好的 D101 大孔树脂柱,控制流速为 150 mL/min,水洗至洗脱液体近无色(糖反应为阴性),再用 2 倍柱体积的 700 mL/L 乙醇洗脱,收集洗脱液,60 °C 减压干燥,得棕黄色疏松粉末,称质量,以芦丁为标准物,于 260 nm 波长处测总黄酮含量为 68%^[8]。

1.2.2 槐角黄酮栓(FSFS)的制备 将槐角总黄酮提取物粉末 200 g 与羊毛脂 64 g 混合,研匀,边研磨边加入 55 °C 水浴锅上融化的 1216 g 半合成脂肪酸甘油酯,搅拌,待温度恒定至 55 °C 时,迅速倾入涂有润滑剂的栓模中,冷却后除去溢出部分,起模,制成 1000 粒,即得。

1.2.3 FSFS 对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响 小鼠 288 只,随机分成 24 组,设 3 d、6 d、9 d、14 d 四个时间点,每个时间点 6 组,每组 12 只。FSFS 给药组,剂量分别为 0.60 g/kg、0.30 g/kg、0.15 g/kg(相当于成人用量的 20、10、5 倍),临用时将药物置 55 °C 水浴融化后分别均匀涂抹于小鼠右耳壳两面;模型对照组给予不含槐角黄酮粉末的基质(半合成脂肪酸甘油酯),剂量与受试药中剂量组相当;阳性对照组:阿司匹林栓 0.50 g/kg、肛泰栓 0.30 g/kg 同 FSFS 给药组。1 次/d,第 3 d 抹药后 1 h,将二甲苯 0.2 ml 均匀涂于每只小鼠右耳背,左耳不作处理作为对照,3 h 后将小鼠颈椎脱臼致死,沿耳廓基线剪下两耳,用直径 8 mm 打孔器取从左右耳壳相同位置取片,右、左耳片重量之差为肿胀度,求出各给药组肿胀抑制率(%),肿胀抑制率(%)=[(模型组肿胀度-给药组肿胀度)/模型组平均肿胀度]×100%。

1.2.4 FSFS 对小鼠滤纸肉芽组织增生的影响 小鼠 72 只,雌雄各半,随机分成 6 组,每组 12 只,每只以 0.5%戊巴比妥钠

腹腔麻醉,胸前消毒,沿胸正中线剪开皮肤,在左右上肢腋下皮下各塞一片圆滤纸(直径 5 mm,厚 0.3 mm,重 1.8 mg,烤箱 100 °C 灭菌处理 2 h),然后缝合,术后 48 h,FSFS 置 55 °C 水浴融化,充分搅拌,待温度降至 40 °C,将其做成小栓剂,以 0.60 g/kg、0.30 g/kg、0.15 g/kg 的剂量用眼科镊和小玻棒缓缓送入肛内达直肠下段,退出镊子和小玻棒;模型对照组给予基质,处理方法同上;阳性对照药阿司匹林栓、肛泰栓各以 0.50 g/kg、0.30 g/kg 肛门给药,连续 8 d。末次给药 1 h 后断颈处死,打开原切口,将滤纸连同周围的结缔组织一起取出,剔除脂肪组织,剥离出肉芽滤纸于 60 °C 烤箱内烘 24 h,称重,得肉芽重量(总重量减去滤纸片重量),求出各给药组增生抑制率(%),计算公式为:增生抑制率(%)=[(模型组肉芽重量均值-给药组肉芽重量)/模型组肉芽重量均值]×100%。

1.2.5 FSFS 对冰醋酸致小鼠腹腔毛细血管通透性增高的影响 分组及给药同上。于末次给药 1 h 后,小鼠尾静脉注射 0.5%的伊文思蓝生理盐水溶液 0.01 mL/g,并立即腹腔注射 0.6%的冰醋酸 0.2 mL/只,20 min 后脱颈处死小鼠,剪开腹部皮肤肌肉,用 6 mL 生理盐水分 3 次洗涤腹腔,吸管吸出洗涤液,合并后以生理盐水稀释至 10 mL,3000 rpm 离心 15 min,取上清液于 590 nm 波长测定吸收度值,计算小鼠腹腔毛细血管通透性增高的抑制率(%),计算公式为:抑制率(%)=[(模型组 A590-给药组 A590)/模型组 A590]×100%。

1.2.6 FSFS 对角叉菜胶致大鼠足跖肿胀的影响 大鼠 60 只随机分为 6 组,每组 10 只,FSFS 组分别以 0.4 g/kg、0.2 g/kg、0.1 g/kg 的剂量肛门连续给药 8 d;阳性对照药阿司匹林栓、肛泰栓分别以 0.4 g/kg、0.2 g/kg 肛门给药,模型组给予基质。末次给药前在每只鼠左后肢足跖正面上端作一清晰横线,利用容积测量装置^[9]测定每只大鼠致炎前的足跖体积,分别测 2 次,取平均值作为该鼠致炎前足跖体积。末次给药后 1 h,于每只大鼠左后足跖皮下注射 1%角叉菜胶混悬液 0.1 mL 使其致炎,记录注完时间,致炎后 1 h、2 h、4 h、6 h 测定足跖体积,计算出肿胀体积值(mL)=[致炎后体积值-致炎前体积值]。

1.2.7 FSFS 对小鼠凝血时间和出血时间的影响 小鼠 72 只,雌雄各半,除阳性对照药物选择三七片 1.0 g/Kg 腹腔注射给予外,分组及给药同前。用毛细玻璃管法测定全血凝血时间(coagulation time, CT),于末次给药后 1 h,用微量采血管从小鼠眼眶后静脉丛采血至毛细管中血柱长达 5 cm 为止,平放桌面,并计时,每隔 15 s 折断一小节含血柱的毛细管,肉眼仔细观察折断血柱时有无凝血丝出现,记录从采血到有凝血丝出现的时间,即为 CT,与空白对照组比较,计算各给药组凝血时间的缩短率(%),CT 缩短率(%)=空白对照组 CT-给药组 CT/空白对照组 CT×100%。采用鼠尾横切法测定小鼠尾出血时间(bleeding time, BT),动物分组及给药方法同上,于末次给药后 30 min,将小鼠置于固定器中,使其尾部垂直,于尾尖处剪断鼠尾,每隔 30 s 用滤纸轻吸尾尖血液,直至吸不出血液,记录断尾至出血停止时间,即为 BT,与空白对照组比较计算各给药组 BT 缩短率(%),BT 缩短率(%)=空白对照组 BT-给药组 BT/空白对照组 BT×100%。

1.2.8 FSFS 对醋酸致大鼠直肠局部粘膜溃疡的影响 SD 大鼠 180 只随机分成 6 组,每组 30 只,禁食 24 h,以 2%戊巴比妥钠

溶液腹腔(30 mg/kg)麻醉,将醋酸配成 10% 的浓度,在棉签上定量滴入 0.5 mL,立即塞入肛门 1.5 cm,并保持 60 s 后拿出,大鼠苏醒后喂食饮水,间隔 1 d 重复进行,连续 3 次。术后可观察到大鼠出现精神欠佳,活动量少,食量减少,大便欠成形或稀便等表现^[10]。正常组动物定量滴入生理盐水 0.5 mL。于造模后各 FSFS 组以 0.4 g/kg, 0.2 g/kg, 0.1 g/kg 的剂量直肠连续给药 8d,阳性对照药肛泰栓以 0.2g/kg 剂量直肠给予,模型组和正常组均给予栓剂基质。于给药后 3 d、5 d、8 d 每组各 10 只动物在给药 2 h 后处死,取出直肠肉眼观察,按溃疡评分标准^[11](评定标准:有溃疡渗液 1 分,有少量溃疡渗液 2 分,有焦痂、基本愈合 3 分,完全愈合 4 分)进行,并做 HE 染色及组织病理学检查。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件处理数据,计数资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用单因素方差分析,组间均数比较用 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的作用

槐角黄酮栓两种剂量给药,一定程度上均可减轻二甲苯所致小鼠耳廓肿胀,其中 0.60 g/kg 及 0.30 g/kg 在给药 6 d、9 d、14 d 对二甲苯引起的小鼠耳廓肿胀有显著的抑制作用,与模型组相比具有极显著差异 ($P < 0.01$),说明其对炎症具有较好的抑制效果,并表现出一定的量效关系,槐角黄酮栓高剂量组与阿司匹林栓阳性药物组作用相近。详见表 1。

表 1 FSFS 对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响 ($n=12, \bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of FSFS on swelling of mice ear caused by xylene ($n=12, \bar{x} \pm s$)

Group	Dose (g/kg)	Degree of Swelling (mg)				Inhibition ratio(%)			
		3 d	6 d	9 d	14 d	3 d	6 d	9 d	14d
Model control group	0.30	10.22 $\pm$ 4.15	10.79 $\pm$ 3.25	10.69 $\pm$ 3.02	10.73 $\pm$ 3.11	—	—	—	—
Aspirin suppository group	0.50	8.14 $\pm$ 2.31	6.23 $\pm$ 2.17 ^b	5.94 $\pm$ 2.29 ^b	5.03 $\pm$ 2.12 ^b	20.35	42.26	44.43	53.12
Gangtai suppository group	0.30	8.45 $\pm$ 2.65	6.40 $\pm$ 2.78 ^b	6.72 $\pm$ 2.46 ^b	6.44 $\pm$ 2.35 ^b	17.32	40.69	37.14	39.98
High dose group of FSFS	0.60	8.37 $\pm$ 3.40	5.78 $\pm$ 1.95 ^b	5.77 $\pm$ 1.96 ^b	5.73 $\pm$ 1.96 ^b	18.10	46.43	46.02	46.60
Middle dose group of FSFS	0.30	8.51 $\pm$ 2.85	6.36 $\pm$ 2.66 ^b	6.80 $\pm$ 2.39 ^b	6.37 $\pm$ 2.60 ^b	16.73	41.09	36.40	40.63
Low dose group of FSFS	0.15	9.08 $\pm$ 3.67	9.68 $\pm$ 2.78	8.98 $\pm$ 2.63	9.48 $\pm$ 2.63	11.18	10.35	15.98	11.58

Note: Compared with control group, ^b $P < 0.01$.

2.2 对小鼠滤纸肉芽肿组织增生的影响

如表 2 所示,比较各组小鼠的滤纸肉芽肿重量值可知,与模型组比较,阿司匹林栓组及各剂量组槐角黄酮栓均能明显减

轻小鼠滤纸肉芽组织重量($P < 0.01$),并表现出一定的量效关系,其中高剂量组抑制率在 50%以上,且高剂量组与阳性药物阿司匹林组作用相近($P > 0.05$)。

表 2 FSFS 对小鼠滤纸性肉芽肿组织增生的影响 ($n=12, \bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of FSFS on mice granuloma induced by filter paper ($n=12, \bar{x} \pm s$)

Group	Dose(g/kg)	Weight of granuloma (mg)	Inhibition ratio (%)
Model control group	0.30	7.14 $\pm$ 1.97	—
Aspirin suppository group	0.50	3.33 $\pm$ 1.77 ^b	53.36
Gangtai suppository group	0.30	4.10 $\pm$ 1.44 ^b	42.58
High dose group of FSFS	0.60	3.51 $\pm$ 1.78 ^b	50.84
Middle dose group of FSFS	0.30	4.19 $\pm$ 1.52 ^b	41.32
Low dose group of FSFS	0.15	5.48 $\pm$ 1.66 ^b	23.25

Note: Compared with model control group, ^b $P < 0.01$.

2.3 对醋酸致小鼠腹腔毛细血管通透性增高的影响

对 72 只小鼠的腹腔洗液吸收度 A 值进行组间比较,采用 t 检验,结果如表 3 所示:与模型组比较,阿司匹林栓组、肛泰栓组及槐角黄酮栓高、中、低剂量组对醋酸所致小鼠腹腔毛细血

管通透性增高具有明显的抑制作用($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),并表现出一定的量效关系,槐角黄酮栓高剂量组抑制率与阳性药物阿司匹林栓组比较要低,但无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 FSFS 对冰醋酸致小鼠腹腔毛细血管通透性增高的影响 ($n=12, \bar{x} \pm s$)

Table 3 Effect of FSFS on the capillary permeability caused by glacial acetic acid in mice ($n=12, \bar{x} \pm s$)

Group	Dose(g/kg)	Absorbance (OD)	Inhibition ratio (%)
Model control group	0.30	0.466 $\pm$ 0.130	—
Aspirin suppository group	0.50	0.165 $\pm$ 0.081 ^b	64.59
Gangtai suppository group	0.30	0.282 $\pm$ 0.052 ^b	39.48
High dose group of FSFS	0.60	0.241 $\pm$ 0.073 ^b	48.28
Middle dose group of FSFS	0.30	0.277 $\pm$ 0.041 ^b	40.56
Low dose group of FSFS	0.15	0.321 $\pm$ 0.065 ^a	31.12

Note: Compared with modle control group, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$.

2.4 对角叉菜胶致大鼠足跖肿胀的影响

比较各组大鼠足跖肿胀体积,高、中剂量槐角黄酮栓能显著缓解角叉菜胶引起的足肿胀,与模型组比较差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。致炎后第 2 h 开始即显示有明显的抑制

作用,持续到 4 h 时抑制作用更为明显,抑制率在 40%以上。从槐角黄酮栓高剂量组抑制作用趋势看强于阳性对照药肛泰栓,弱于阿司匹林栓组,但无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 FSFS 对角叉菜胶致大鼠足跖肿胀度的影响 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

Table 4 Effect of FSFS on rat voix pids swell model induced by carrageenan ($n=10, \bar{x} \pm s$)

Group	Dose (g/kg)	Degree of swelling in different time (mL)			
		1 h	2 h	4 h	6 h
Model control group	-	0.114± 0.056	0.125± 0.049	0.263± 0.068	0.318± 0.101
Aspirin suppository group	0.4	0.084± 0.042	0.066± 0.031 ^b	0.165± 0.049 ^b	0.205± 0.033 ^b
Gangtai suppository group	0.2	0.112± 0.040	0.082± 0.029 ^a	0.158± 0.056 ^b	0.215± 0.057 ^b
High dose group of FSFS	0.4	0.101± 0.042	0.087± 0.026 ^a	0.153± 0.063 ^b	0.227± 0.062 ^a
Middle dose group of FSFS	0.2	0.109± 0.029	0.094± 0.031	0.191± 0.038 ^b	0.236± 0.058 ^a
Low dose group of FSFS	0.1	0.112± 0.036	0.097± 0.035	0.207± 0.022 ^a	0.255± 0.034

Note: Compared with modle control group, ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$.

2.5 对小鼠凝血时间和出血时间的影响

槐角黄酮栓高、中、低剂量组 CT 明显缩短,与空白对照组比较其差异具有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。而槐角黄酮栓高、中剂量组可使 BT 明显缩短,与空白对照组比较有统计学

意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。提示槐角黄酮能明显缩短正常小鼠的 BT 和 CT,表明其对凝血途径有促进作用,有明显促进止血、凝血作用。见表 5。

表 5 FSFS 对小鼠凝血时间和出血时间的影响 ($n=12, \bar{x} \pm s$)

Table 5 Effect of FSFS on the coagulation time and bleeding time in mice($n=12, \bar{x} \pm s$)

Group	Dose (g/kg)	CT		BT	
		Time (min)	Shortening rate(%)	Time(min)	Shortening rate(%)
Control group	-	1.11± 0.31	-	8.24± 2.42	-
Sanchi group	1.00	0.64± 0.16 ^b	42.34	4.29± 1.63 ^b	47.94
Gangtai suppository group	0.30	0.82± 0.20 ^a	26.13	6.35± 1.50 ^a	22.94
High dose group of FSFS	0.60	0.77± 0.15 ^b	30.63	5.15± 2.20 ^b	37.50
Middle dose group of FSFS	0.30	0.79± 0.17 ^b	28.83	6.06± 1.66 ^a	26.46
Low dose group of FSFS	0.15	0.84± 0.23 ^a	24.32	7.47± 3.08	9.35

Note: Compared with modle control group, ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$.

2.6 对大鼠直肠黏膜溃疡的保护作用

由表 6 可知,在 10%醋酸所致大鼠直肠溃疡后的第 3 d、5 d,槐角黄酮栓高、中剂量组及阳性药物肛泰栓组具有治疗作用,与模型对照组比较,具有显著性差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$);在致溃疡后的第 8 d,与模型对照组比较,槐角黄酮栓高剂量组与肛泰栓组显示有效($P<0.05$),提示随着溃疡面的愈合,药物的治疗作用有所减弱,但高剂量组与肛泰栓组对溃疡的促愈合作用已基本正常。从图 1 的病理学检查结果可知,在 10%醋酸刺激后,模型大鼠的直肠黏膜在损伤 3 d 后,上皮明显受损,黏膜充血、水肿、变性坏死,腺体与正常直肠黏膜相比明显减少,溃

瘍形(图 1-B),空白对照组大鼠直肠黏膜可见上皮基本无损伤,基底膜完整,无细胞坏死及炎性浸润、无溃疡(图 1-A)。而给药组大鼠直肠黏膜损伤比模型对照组明显减轻,虽有炎性水肿、充血等现象,但程度轻,范围小。槐角黄酮栓低剂量组大鼠直肠上皮覆盖明显,仅黏膜中有少许炎细胞浸润,部分标本显示轻微溃疡(图 1-C),而高剂量组到第 8 d,则接近恢复正常(图 1-D)与阳性药物肛泰栓组织病理学改变基本一致(图 1-E)。表明槐角黄酮栓能明显消退创面的水肿、充血,具有促进溃疡面愈合的作用。

表 6 FSFS 对醋酸致大鼠直肠黏膜溃疡的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

Table 6 Effect of FSFS on rectal mucosa ulcer of rat induced by acetic acid ($n=10, \bar{x} \pm s$)

Group	Dose(g/kg)	3 d	5 d	8 d
Nomal Control group	-	Normal	Normal	Normal
Model control group	-	1.50± 0.82	1.73± 0.59	2.28± 0.66
Gangtai suppository group	0.2	2.10± 0.53 ^a	2.40± 0.42 ^b	2.90± 0.74 ^a
High dose group of FSFS	0.4	2.30± 0.48 ^b	2.65± 0.60 ^b	2.81± 0.43 ^a
Middle dose group of FSFS	0.2	2.10± 0.63 ^a	2.30± 0.32 ^b	2.46± 0.36
Low dose group of FSFS	0.1	1.70± 0.55	1.90± 0.51	2.30± 0.27

Note: Compared with modle control group, ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$.

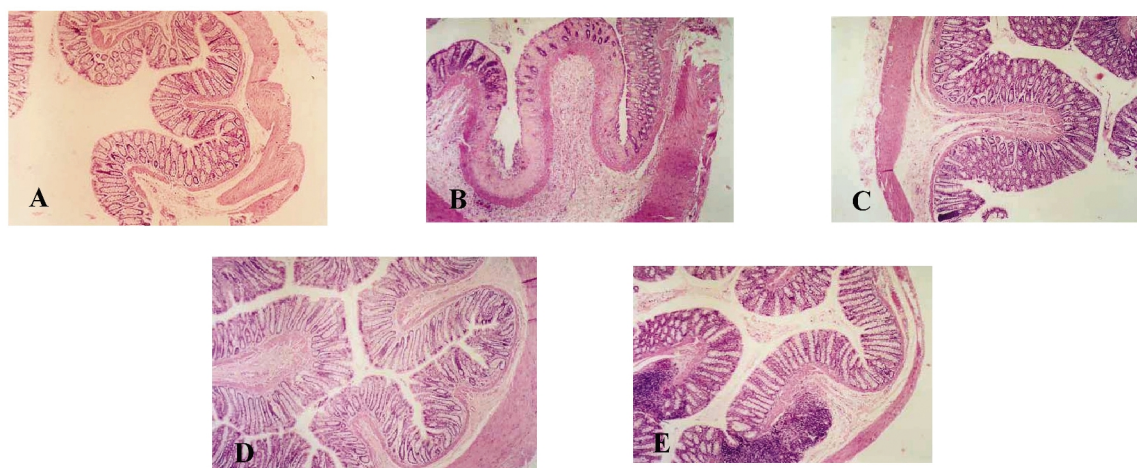


图1 槐角黄酮栓对大鼠直肠黏膜的组织学变化的影响

A. 正常对照组(10×5); B. 模型组(10×5); C. FSFS 低剂量组(10×5)
D. FSFS 高剂量组(10×10); E. 肛泰栓阳性药物组(10×10)

Fig. 1 Effect of FSFS on histological change of rectal mucosa in rat

A. Normal Control group(10×5); B. Model control group(10×5); C. Low dose group of FSFS(10×5)
D. High dose group of FSFS(10×10); E. Positive control group(10×10)

3 讨论

槐角是传统中药复方中治疗“湿热下注、肠风下血”所致痔疮的良药,具有清热泻火、凉血止血、止痛消肿之功,适用于痔疮出血、肛裂等。以槐角为主要成分的中成药有槐角丸、地榆槐角丸等。现代研究证明,槐角中的芸香苷、槲皮素及山奈酚等小分子物质可降低血管通透性,防止渗透性过高引起的出血症,缩短凝血时间,对致敏动物皮下注射抗原引起的局部水肿及坏死有抑制作用,同时具有抗炎、抗氧化作用^[5-7]。但槐角总黄酮是否有此药理效应尚不清楚。

本研究结果表明,槐角黄酮制成栓剂后通过涂抹给药对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀有明显的抑制作用。此外,槐角黄酮栓的三个剂量组均能明显抑制腹腔毛细血管通透性,且呈剂量依赖性,对小鼠滤纸肉芽肿、角叉菜胶引起的大鼠足肿胀也具有一定抑制效果。结果提示槐角黄酮对类似炎症渗出、肿胀过程具有一定的抑制作用。在炎症过程中,炎症部位的中性粒细胞活化,发生呼吸暴发产生 O_2^- 等活性氧自由基,引起脂质过氧化,造成生物膜损伤^[13,14]。槐角中所含的丰富的总黄酮化合物从结构上看具有多个酚羟基以及 3- 位上潜在的羟基,具有较强的抗氧化能力,槐角黄酮^[15]可能通过减少炎症自由基生成、抑制脂质过氧化反应而达到抗炎效果。

本研究显示,槐角黄酮栓可使小鼠的出血时间和凝血时间明显缩短,具有明显的促进止血和凝血作用。槐角黄酮中所含芸香苷、槲皮素、山奈酚能增加毛细血管稳定性,降低其通透性和脆性。因此,对内源性凝血途径有促进作用,表现出明显的止血效果。同时槐角黄酮栓可使醋酸引起的大鼠直肠渗出液减少,溃疡面积缩小,愈合时间缩短,证明槐角黄酮栓具有抗直肠溃疡,保护创面的药理作用。本研究结果为该药在临床治疗痔疮提供了实验依据。

参考文献(References)

- [1] 杨澍, 朱国旗, 李庆林. 植物雌激素类化合物药理学功效及作用机制研究概况[J]. 安徽中医学院学报, 2010, 29(2): 76-78
Yang Shu, Zhu Guo-q, Li Qing-lin. Research Survey of phytoestrogens in the pharmacological effects and mechanisms [J]. Journal of Anhui TCM College, 2010, 29(2): 76-78
- [2] 许勇, 陈伟珍, 杜宁. 槐角苷及染料木素对成骨细胞生物学特性的影响[J]. 中西医结合学报, 2009, 7(3): 223-227
Xu Yong, Chen Wei-zhen, Du Ning. Effects of sophoricoside and genistein on biological characteristics of osteoblasts [J]. Journal of Chinese Integrative Medicine, 2009, 7(3): 223-227
- [3] Lan YEB, Ming Y, Chen B. The soy isoflavone genistein induces estrogen synthesis in an extragonadal pathway [J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2009, 3(2): 73-80
- [4] Marcel MF, Pessa LR, Tanus-Santos JE. Montenegron Isoflavone genistein inhibits the angiotensin converting enzyme and alters the vascular responses to angiotensin I and bradykinin [J]. European Journal of Pharmacology, 2009, 6(7): 173-177
- [5] 丛维涛, 崔健, 陈新, 等. 不同产地槐角的质量分析 [J]. 吉林中医药, 2005, 25(6): 51-52
Cong Wei-tao, Cui Jian, Chen Xin, et al. Quality analysis of Fructus Sophorae from different regions [J]. Jilin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2005, 25(6): 51-52
- [6] 林蓉, 刘俊田. 槲皮素对缺氧缺糖诱导血管内皮细胞损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2003, 19 (4): 475-476
Lin Rong, Liu Jun-tian. Protection of vascular endothelial cells from hypoxia and lack of sugar induced injury by quercetin [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2003, 19 (4): 475-476
- [7] 吴立军. 天然药物化学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 177
Wu Li-Jun. The medicinal chemistry of natural products[M]. Beijing: People hygiene press, 2003: 177

- [8] 韦华梅, 闫腾蛟, 王剑波. 正交实验优选槐角总黄酮的提取工艺及不同来源槐角中总黄酮的含量测定[C]. 第二届中国西部药物分析学术研讨会论文集, 西安, 2010, 10: 213
Wei Hua-mei, Yan Teng-jiao, Wang Jian-bo. Optimum extracting technology for total flavonoid from Fructus Sophorae by orthogonal test and the content determination of total flavonoids in Fructus Sophorae from different sources [C]. The Second Western China Symposium on Pharmaceutical Analysis, Xi'an, 2010, 10: 213
- [9] 邱宏聪, 李茂, 李燕靖. 白花银背藤抗炎作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(9): 207-208
Qiu Hong-cong, Li Mao, Li Yan-jing. Study on Anti-inflammatory effect of Argyreia seguinii [J]. China Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2011, 17(9): 207-208
- [10] Sung TS, La JH, Kim Tw, et al. Alteration of nitrenergic neuromuscular transmission as a result of acute experimental colitis in rat[J]. J Veteri Sci, 2006, 7(2): 143
- [11] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社. 2006: 353
Chen Qi. Methodology in pharmacological study on TCM [M]. Beijing: People hygiene press, 2006: 353
- [12] 王秋菊, 吕娟, 盛丽, 等. 化痔片的抗炎镇痛及抗直肠溃疡作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(4): 60-63
Wang Qiu-ju, Lv Juan, Sheng Li, et al. Anti-inflammatory, Analgesic and relieving rectal ulceration effects of the eliminating hemorrhoids tablet [J]. China Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2009, 15(4): 60-63
- [13] Ialenti A, Ianaro A, Moncada S, et al. Modulation of acute anti-inflammation by endogenous nitric oxide [J]. Eur J Pharmacol, 1992, 211: 177
- [14] Iuvone T, Carnuccio R, Dirosa M. Modulation of granuloma formation by endogenous nitric oxide[J]. Eur J Pharmacol, 1994, 265 (122): 89
- [15] 王永红, 龙晓莉, 何菲, 等. 槐角总黄酮对高脂血症大鼠降血脂及抗氧化能力的实验研究 [J]. 第四军医大学学报, 2009, 30(22): 2677-2681
Wang Yong-hong, Long Xiao-li, He Fei, et al. Study of total flavonoid from fructus sophorae on lipid-lowering in hyperlipidemic rats and its antioxidant capacity [J]. Journal of the Fourth Military Medical University, 2009, 30(22): 2677-2681

(上接第 5246 页)

- [8] K Prasad SV, Mantha SV, Muir SD, et al. Reduction of hypercholesterolemic atherosclerosis by CDC-flaxseed with very low alpha-linolenic acid[J]. Atherosclerosis, 1998, 136(2): 367-375
- [9] Paul Wilkinson, Clare Leach, Eric E, et al. Influence of α -linolenic acid and fish-oil on markers of cardiovascular risk in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype [J]. Atherosclerosis, 2005, 181(1): 115-124
- [10] V Klein, V Chajek Á s, E Germain, et al. Low alpha-linolenic acid content of adipose breast tissue is associated with an increased risk of breast cancer[J]. European Journal of Cancer, 2000, 36(3): 335-340
- [11] Pizer, ES Lax, F Kuhajda, et al. Fatty acid synthase expression in endometrial carcinoma: correlation with cell proliferation and hormone receptors[J]. Cancer, 1998, 83(3): 528-537
- [12] Bemelmans WJ, Broer J, Feskens EJ, et al. Effect of an increased intake of alpha-linolenic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: the mediterranean alpha-linolenic enriched groningen dietary intervention study[J]. Am J Clin Nutr, 2002, 75(2): 221-227
- [13] Jaracz S, Chen J, Kuznetsova LV, et al. Recent advances in tumor-targeting anticancer drug conjugates [J]. Bioorg Med Chem, 2005, 13(17): 5043-5054
- [14] Kataoka K, Harada A, Nagasaki Y. Block copolymer micelles for drug delivery: design, characterization and biological significance[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2001, 47(1): 113-131
- [15] Ulbrich K, Subr V. Polymeric anticancer drugs with pH-controlled activation[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2004, 56(7): 1023-1050
- [16] Yoo HS, Lee EA, Park TG. Doxorubicin-conjugated biodegradable polymeric micelles having acid-cleavable linkages [J]. J Control Release, 2002, 82(1): 17-27
- [17] Hrubý M, Konák C, Ulbrich K. Polymeric micellar pH-sensitive drug delivery system for doxorubicin [J]. J Control Release, 2005, 103(1): 137-148
- [18] Bae Y, Jang WD, Nishiyama N, et al. Multifunctional polymeric micelles with folate-mediated cancer cell targeting and pH-triggered drug releasing properties for active intracellular drug delivery[J]. Mol Biosyst, 2005, 1(3): 242-250
- [19] Chytil P, Etrych T, Konák C, et al. New HPMA copolymer-based drug carriers with covalently bound hydrophobic substituents for solid tumour targeting[J]. J Control Release, 2008, 127(2): 121-130
- [20] Reddy JA, Low PS. Enhanced folate receptor mediated gene therapy using a novel pH-sensitive lipid formulation [J]. J Control Release, 2000, 64(1-3): 27-37
- [21] Yuqiang Wang, Lianfa Li, Wei Jiang, et al. Synthesis and preliminary antitumor activity evaluation of a DHA and doxorubicin conjugate[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, 16(11): 2974-2977