

实验研究

炎康颗粒的抗炎作用及机制研究

岳 南, 只德广, 赵益桂, 苏 雅

(天津药物研究院新药评价中心, 天津 300193)

摘要: 目的 研究炎康颗粒的抗炎作用, 并探讨其作用机制。方法 采用巴豆油致小鼠耳肿胀实验模型、角叉菜胶致雄性大鼠足跖肿胀实验模型, 观察炎康颗粒对急性炎症的作用; 采用大鼠棉球肉芽肿实验模型, 观察炎康颗粒对慢性炎症的作用; 采用摘除双侧肾上腺的大鼠进行角叉菜胶致足跖肿胀实验及棉球肉芽肿实验, 以观察炎康颗粒抗炎作用与下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPAA)的关系。结果 炎康颗粒 8.16 g(生药)/kg 连续给药 1 周, 明显抑制小鼠耳肿胀; 4.8 g(生药)/kg 明显抑制由角叉菜胶诱导的大鼠足趾肿胀; 明显抑制大鼠棉球肉芽的增生。摘除肾上腺后, 炎康颗粒连续给药 1 周, 无明显抗炎作用。结论 炎康颗粒对急性炎症和慢性炎症均有明显的防治作用, 其抗炎作用依赖于 HPAA 系统, 并与减少白细胞介素有关。

关键词: 炎康颗粒; 抗炎; HPAA; IL-1 β

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 1674-5515(2009)02-0098-04

Anti-inflammatory effect and mechanism of Yankang Particles

YUE Nan, ZHI De-guang, ZHAO Yi-gui, SU Ya

(Center for Drug Evaluation and Research in Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

Abstracts: Objective To investigate the anti-inflammatory effect and its mechanism of Yankang Particles. **Methods** For the sake of observing the effect of Yankang Particles on acute inflammation, the model of mice ear swelling was induced by crotonic oil; the model of rat paw edema was induced by carrageenin. The model of rat cotton pellet granuloma were used to analyse Yankang Particles the effect on chronic inflammation. The models of carrageenin induced paw edema, and cotton pellet granuloma in rat with bilateral adrenalectomized were used to investigate the relationship between the anti-inflammatory effect of Yankang Particles and hypothalamus-pituitary-adrenal axis (HPAA). **Results** Yankang Particles 8.16 g (crude drug)/kg can significantly inhibited carrageenin-induced rat paw edema after successive administration for 1 week, 4.8 g (crude drug)/kg were capable of inhibit cotton pellet granuloma hyperplasia after successive administration for 1 week. After were adrenalectomized in rats and successive administration for 1 week, there's no obvious anti-inflammatory effect. **Conclusion** The experiments demonstrated the prevention and treatment of Yankang Particles of acute and chronic inflammation, and its anti-inflammatory effect dependent on HPAA system, and is associated with decreasing of IL-1 β .

Keywords: Yankang Particles; anti-inflammatory; HPAA; IL-1 β

炎康颗粒为纯中药制剂, 主要由黄芪、黄柏、赤芍等组成, 具有清热解毒、化瘀散结的功效, 临幊上用于治疗慢性前列腺炎。笔者采用多个炎症模型, 考察炎康颗粒的抗炎作用, 并探讨其作用机制。

1 材料与仪器

1.1 药品与试剂

炎康颗粒, 棕色粉末, 每克药粉相当于 4.45 g 生药, 批号 080201; 盐酸地塞米松片, 天津力生制药

作者简介 岳 南(1964—), 男, 江苏人, 主要从事新药临床前药效学研究。

Tel: (022) 23006886, E-mail: ynantj@163.com

股份有限公司生产,批号0708015;阿司匹林肠溶片,石家庄康力药业有限公司生产,批号070721。角叉菜胶,Sigma公司产品,批号127H1227;白细胞介素-1 β 放射分析测定盒(批号200802)、白细胞介素-6放射免疫测定盒(批号200802)、肿瘤坏死因子放射免疫分析药盒(批号200802)均由北京北方生物技术研究所提供。

1.2 动物

昆明种小鼠、Wistar大鼠,由中国医学科学院放射医学研究所提供,许可证号SCXK津2005-0001。

1.3 仪器

PV-200足趾容积测量仪,成都泰盟科技有限公司产品;GC-1200放免计数仪,科大创新股份有限公司中佳分公司产品。

2 方法

2.1 对大鼠棉球肉芽及炎症因子的影响^[1]

选用健康雄性Wistar大鼠,体质量137~158g。将动物随机分为模型组,炎康颗粒2、4、8g(生药)/kg(以下简称g/kg)3个剂量组,阳性对照药盐酸地塞米松(1mg/kg)组,每组10只。各组大鼠均ip戊巴比妥钠(40mg/kg)麻醉,左、右两侧腹股沟处用碘酒消毒,酒精脱碘后用手术刀各留约1cm小口,将约20mg高压灭菌棉球(每个棉球用青霉素0.1mL浸泡、烘干)植入皮下,缝合。4个给药组当日开始ip给药,给药容积均为1mL/100g,模型组给予等容量的0.5%羧甲基纤维素钠(CMC),各组每天给予相应物质一次,连给7d。于末次给药后1h,40mg/kg戊巴比妥钠ip麻醉,打开原切口,将棉球连同周围结缔组织一同取出,剔除脂肪组织,在70℃烤箱中烘干,称质量,减去棉球质量,即为肉芽质量。在取出棉球肉芽后,腹主动脉取血,3.8%枸橼酸钠抗凝(抗凝剂与血的比为1:9),3000r/min离心10min,分离血浆,置冰柜于-80℃保存,用于白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)的放免测定,观察药物的作用。

2.2 对角叉菜胶致大鼠足跖肿胀的影响

选用健康雄性Wistar大鼠,体质量130~158g。将动物随机分为模型组,炎康颗粒1、2、4、8g/kg4个剂量组,阳性对照药盐酸地塞米松(1mg/kg)组,每组8只。各给药组ig1mL/100g相应药物,模型组动物ig等容量0.5%CMC,每天一次,连给7d。于末次给药后1h,用记号笔在大鼠右后足踝关节周围做一标记,将大鼠右后肢浸入PV-200足跖

容积测定仪的水杯内,从反光镜中看到标记与液面重叠后,记录足跖容积数作为造模前大鼠足跖容积。然后在每只大鼠右后足足跖sc1%角叉菜胶0.1mL致炎,按上法测定致炎后1、2、3、4、5、6h大鼠足跖容积,计算每只大鼠的足跖肿胀度[肿胀度(mL)=致炎后足跖容积-致炎前足跖容积],观察药物的作用。

2.3 对巴豆油致小鼠耳肿胀的影响

选用健康昆明种小鼠,体质量18.3~21.2g。将动物随机分为模型组,炎康颗粒4、8、16g/kg3个剂量组,阳性对照组药阿司匹林(200mg/kg)组,每组10只,雌雄各半。给药组按0.2mL/10g容积ig给药,模型组ig等容量的0.5%CMC。每天给药一次,连给7d。于末次给药后1h,给每只小鼠右耳正、反两面均匀涂抹巴豆油(内含2%巴豆油、20%无水乙醇、5%蒸馏水和73%乙醚)0.05mL/10g致炎。涂抹后4h,用9mm打孔器,取小鼠左、右耳相同部位的耳片称质量,以左、右两耳片质量差为肿胀度,并计算肿胀抑制百分率,观察药物的作用。

2.4 对角叉菜胶致摘除双侧肾上腺大鼠足跖肿胀的影响^[2]

选用雄性SD种大鼠50只,体质量131~155g。无菌操作摘除大鼠双侧肾上腺后,ig0.9%氯化钠+5%葡萄糖水3d,然后将动物随机分为模型组,炎康颗粒2、4、8g/kg3个剂量组,阳性对照药盐酸地塞米松(1mg/kg)组,每组均10只。给药组ig1mL/100g容积的相应药物,模型组ig给予等容量的0.5%CMC。每天给药一次,连给7d。于末次给药后1h,按2.2项方法测定足跖肿胀度,观察药物的作用。

2.5 对摘除肾上腺大鼠棉球肉芽肿的影响

选用健康雄性Wistar大鼠,体质量131~158g。无菌操作摘除大鼠双侧肾上腺后,ig0.9%氯化钠+5%葡萄糖水3d,然后将动物随机分为模型组,炎康颗粒2、4、8g/kg3个剂量组,阳性对照药盐酸地塞米松(1mg/kg)组,每组10只。按2.1项方法测定肉芽质量,观察药物的作用。

2.6 数据统计

试验数据均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组均数采用t值法进行统计分析,评分采用秩和检验进行统计分析。

3 结果

3.1 炎康颗粒对大鼠棉球肉芽肿及炎症因子的影响

实验结果显示,与模型组比较,炎康颗粒8g/kg明显抑制肉芽增生,4、8g/kg明显减少IL-1 β 的量,对IL-6及TNF- α 无明显影响,表明炎康颗粒抗

炎作用与减少 IL-1 β 有关,地塞米松亦有明显抗炎作用。结果见表 1、2。

表 1 炎康颗粒对大鼠棉球肉芽肿的影响 ($\bar{x} \pm s$, n=10)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	棉球质量/mg		(肉芽+棉球)质量/mg		肉芽质量/mg		两侧肉芽平均质量/mg
		左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	
模型	—	25.8±1.18	25.2±1.21	44.1±5.36	45.0±3.35	18.3±4.89	19.8±2.68	19.0±3.12
炎康颗粒	2	25.1±1.51	24.9±1.12	43.4±3.32	42.4±3.49	18.4±3.69	17.6±3.51	18.0±2.89
	4	25.6±0.98	25.0±1.29	41.6±3.41	42.3±3.39	16.0±3.42	17.3±2.80	16.6±2.75
	8	25.2±1.16	24.9±1.31	39.1±4.04	41.3±3.29	13.9±4.18	16.4±2.85	15.1±3.11*
地塞米松	0.001	24.6±1.95	24.9±1.91	32.0±3.15	31.2±3.30	7.32±2.62	6.34±2.54	6.83±1.64**

与模型组比较: *P<0.05 **P<0.01

表 2 炎康颗粒对大鼠棉球肉芽肿炎症因子的影响

($\bar{x} \pm s$, n=10)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	TNF- α /	IL-1 β /	IL-6/
		(foml·mL ⁻¹)	(ng·mL ⁻¹)	(ng·mL ⁻¹)
模型	—	6.78±1.69	0.364±0.044	0.249±0.024
炎康颗粒	2	6.25±1.92	0.374±0.150	0.233±0.027
	4	8.02±1.81	0.288±0.069*	0.237±0.032
	8	6.83±3.14	0.267±0.042**	0.244±0.065
地塞米松	0.001	5.77±1.96	0.285±0.059**	0.224±0.019

与模型组比较: *P<0.05 **P<0.01

3.2 炎康颗粒对角叉菜胶致大鼠足跖肿胀的影响

实验结果显示,注射角叉菜胶后,模型组大鼠足肿明显,4 h 达峰值。与模型组比较,炎康颗粒 1、2、

4、8 g/kg 均明显抑制大鼠足肿胀,剂量为 8 g/kg 时作用持续达 6 h,阳性药地塞米松也有明显作用。结果见表 3。

3.3 炎康颗粒对巴豆油致小鼠耳肿胀的影响

实验结果显示,与模型组比较,炎康颗粒 8、16 g/kg 连续 ig 7 d,明显抑制巴豆油致小鼠耳肿胀,表明其对急性炎症有明显的抗炎作用,阳性药阿司匹林也有明显作用。结果见表 4。

3.4 炎康颗粒对角叉菜胶致摘除双侧肾上腺大鼠足跖肿胀的影响

实验结果显示,给予角叉菜胶后,模型组及各给

表 3 炎康颗粒对角叉菜胶致大鼠足肿胀的影响 ($\bar{x} \pm s$, n=8)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	足跖容积/mL					
		致炎前	致炎后 1 h	致炎后 2 h	致炎后 3 h	致炎后 4 h	致炎后 5 h
模型	—	1.09±0.07	1.51±0.08	1.73±0.06	1.76±0.14	1.87±0.14	1.57±0.15
炎康颗粒	1	1.06±0.05	1.33±0.14	1.43±0.10	1.42±0.11	1.34±0.10	1.32±0.08
	2	1.07±0.04	1.29±0.10	1.43±0.14	1.38±0.12	1.32±0.10	1.37±0.15
	4	1.05±0.04	1.23±0.10	1.38±0.13	1.44±0.14	1.38±0.15	1.27±0.08
地塞米松	8	1.12±0.08	1.30±0.10	1.48±0.20	1.40±0.20	1.42±0.17	1.32±0.23
	0.001	1.03±0.03	1.20±0.10	1.19±0.07	1.21±0.09	1.11±0.08	1.10±0.07

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	肿胀度/mL					
		1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
模型	—	0.42±0.09	0.63±0.07	0.67±0.19	0.78±0.17	0.47±0.17	0.31±0.18
炎康颗粒	1	0.27±0.12*	0.36±0.07**	0.35±0.08**	0.28±0.09**	0.26±0.06*	0.21±0.07
	2	0.23±0.10**	0.36±0.15**	0.31±0.12**	0.25±0.10**	0.30±0.17	0.18±0.10
	4	0.18±0.10**	0.33±0.11**	0.38±0.12**	0.32±0.14**	0.22±0.08**	0.18±0.07
地塞米松	8	0.18±0.10**	0.37±0.18**	0.28±0.18**	0.30±0.12**	0.20±0.19*	0.10±0.08*
	0.001	0.16±0.11**	0.15±0.07**	0.18±0.09**	0.08±0.06**	0.07±0.05**	0.06±0.05**

与模型组比较: *P<0.05 **P<0.01

表 4 炎康颗粒对小鼠耳肿胀的影响 ($\bar{x} \pm s$, n=10)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	左耳质量/ mg	右耳质量/ mg	肿胀度/ mg	抑制率/%
		mg	mg	mg	%
模型	—	12.53±1.11	16.50±1.94	3.97±1.56	
炎康颗粒	4	11.71±0.94	14.71±1.56	3.00±1.59	24.4
	8	12.04±1.37	14.52±1.89	2.48±1.56	37.5
	16	12.69±0.94	14.35±1.64	1.66±1.29*	58.2
地塞米松	0.2	12.68±1.29	14.10±1.31	1.42±0.71**	64.2

与模型组比较: *P<0.05 **P<0.01

药组足肿明显,4 h 达峰值。与模型组比较,炎康颗粒 2、4、8 g/kg 对大鼠足肿胀均无明显抗炎作用,阳

性药地塞米松有明显抗炎作用,表明炎康颗粒的抗炎作用依赖下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPAA)系统。结果见表 5。

3.5 炎康颗粒对摘除双侧肾上腺大鼠棉球肉芽肿的影响

大鼠摘除双侧肾上腺后,与模型组比较,炎康颗粒各剂量对棉球肉芽肿均无明显影响,表明摘除肾上腺后,炎康颗粒无明显抗炎作用,地塞米松有明显抗炎作用,表明炎康颗粒的作用依赖 HPAA 系统,见表 6。

表5 炎康颗粒对角叉菜胶致摘除双侧肾上腺大鼠足肿胀的影响 ($\bar{x} \pm s$, n=10)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	足跖容积/mL					
		致炎前	致炎后1 h	致炎后2 h	致炎后3 h	致炎后4 h	致炎后5 h
模型	—	1.45±0.10	1.92±0.16	2.24±0.15	2.33±0.22	2.35±0.11	2.12±0.14
炎康颗粒	2	1.42±0.10	2.02±0.26	2.41±0.24	2.52±0.24	2.32±0.29	2.27±0.25
	4	1.48±0.07	1.88±0.18	2.28±0.34	2.29±0.14	2.29±0.15	2.15±0.28
	8	1.43±0.04	1.89±0.18	2.22±0.19	2.34±0.12	2.31±0.23	2.12±0.18
地塞米松	0.001	1.29±0.08	1.78±0.06	1.60±0.07	1.61±0.12	1.54±0.08	1.61±0.10

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	肿胀度/mL					
		1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
模型	—	0.47±0.18	0.79±0.20	0.88±0.23	0.90±0.15	0.67±0.18	0.75±0.26
炎康颗粒	2	0.60±0.22	0.99±0.22	1.10±0.27	0.90±0.31	0.85±0.22	0.80±0.24
	4	0.41±0.17	0.80±0.33	0.82±0.17	0.81±0.12	0.68±0.27	0.67±0.13
	8	0.46±0.18	0.78±0.19	0.91±0.13	0.88±0.20	0.69±0.17	0.78±0.23
地塞米松	0.001	0.26±0.05**	0.14±0.56**	0.32±0.10**	0.24±0.12**	0.27±0.08**	0.32±0.09**

与模型组比较: ** P<0.01

表6 炎康颗粒对摘除双侧肾上腺大鼠棉球肉芽肿的影响 ($\bar{x} \pm s$, n=10)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	棉球质量/mg		(肉芽+棉球)质量/mg		肉芽质量/mg		两侧肉芽平均质量/mg
		左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	
模型	—	26.2±2.14	26.8±1.51	42.8±5.17	45.0±3.55	16.6±6.47	18.2±3.85	17.4±3.22
炎康颗粒	2	28.0±1.79	27.6±1.78	46.8±4.34	45.0±3.98	18.8±4.05	17.5±4.59	18.1±3.69
	4	27.4±1.69	27.9±1.32	43.8±2.59	45.6±4.55	16.4±2.37	17.7±5.28	17.1±3.01
	8	27.4±1.93	27.0±1.84	43.5±7.87	45.1±7.24	16.1±7.61	18.1±6.85	17.1±6.38
地塞米松	0.001	28.1±1.23	27.8±2.47	35.3±3.62	35.7±3.48	7.17±3.45	7.88±4.25	7.53±2.68**

与模型组比较: ** P<0.01

4 讨论

炎症是机体对致炎因子诱导的损伤所发生的一种以防御反应为主的基本病理过程,临床有红、肿、热、痛和功能障碍;而全身反应则常伴有不同程度的发热、白细胞增多、代谢增强等。本实验结果显示,炎康颗粒有明显的抗炎作用,可能的抗炎机制是:1)影响HPAA系统功能。在炎症过程中,体内的抗炎机制对于机体稳态的维持至关重要。HPAA系统是机体神经-内分泌-免疫调节网络中一条重要的体液免疫调节通路。HPAA系统分泌的激素不仅来源于内分泌腺,亦可来自外周淋巴细胞,其与炎症免疫关系密切。因此,笔者进行了小鼠耳肿胀、大鼠足趾肿胀及棉球肉芽肿实验。结果表明炎康颗粒有明显抗炎作用。摘除肾上腺后再进行相同实验,发现试药无明显抗炎作用,因而推测炎康颗粒可能作用于肾上腺,通过促进糖皮质激素的分泌,起到抗炎作用。2)影响炎症因子。一些炎症因子在炎症的发生、发展过程中起重要作用,如当促炎症细胞因子血浓度过高时,可以导致远离感染灶的重要器官内也可能出现严重的炎症反应,最后引起多器官组织严重损伤或功能衰竭。持续的炎症反应又可导致机体产生过度的代偿性抗炎反应。TNF-α是感染后释放早、影响大的促

炎症细胞因子,具有广泛的生物效应;IL-6也是一种前炎症细胞因子,其水平高低与患者感染的严重程度及炎症反应的程度呈正相关;而活化巨噬细胞产生的IL-1β能促进花生四烯酸的代谢,促进前列腺素的合成与分泌,引起炎症反应。通过大鼠棉球肉芽肿实验检测炎康颗粒对炎症因子的影响,结果表明炎康颗粒抑制炎症因子IL-1β的生成、释放,这也可能是其抗炎机制之一。

前列腺炎是成年男性常见病,也是多发的泌尿外科疾病,临幊上以慢性前列腺炎常见。前列腺炎的发病机制比较复杂,但前列腺出现炎症是最根本的发病机制,临幊出现的尿频、尿不尽、疼痛、神疲乏力等症状均与炎症密切相关。本实验结果显示,炎康颗粒对急、慢性炎症均有明显的抗炎作用,它可能是通过促进糖皮质激素的分泌、抑制炎症因子的生成释放,达到治疗慢性前列腺炎的目的。

参考文献

- [1] 陈奇主编. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993.
- [2] 曲淑岩, 姚英杰. 细辛油的抗炎作用[J]. 药学学报, 1982, 17(1): 12-16.

(收稿日期 2008-12-15)