

中药抗内毒素生物活性机理的研究

武警医学院(天津 300162) 刘庆增* 王金兰

摘要 从多方面论述中药抗内毒素生物活性的作用机理。

关键词 内毒素 生物活性 中药 机理

内毒素(endotoxin, ET)是由脂多糖和蛋白质复合而成的,主要存在于革兰氏阴性菌中,是细胞壁外膜的构成成分。其主要活性成分是类脂A。ET有致热、致休克等多种生物活性,进入机体可引起ET血症,导致一系列严重疾病。现综合国内外有关资料,从十个方面论述抗ET生物活性的作用机理。

1 降低脑脊液中cAMP含量

Dascombe 1976年发现向猫和家兔静脉中注入ET时,脑脊液中环腺苷酸(cAMP)含量明显上升,而且cAMP增多与体温升高有一致性。以后又进行内生致热原(EP性)、葡萄球菌性致热,均证明体温上升与脑脊液中cAMP增加呈明显正相关。ET性和EP性较大剂量所致双相热时,cAMP含量也呈双相波动,并与升温的双相波动平行。认为cAMP是致热中枢介质,EP所致体温升高是脑脊液中cAMP增多,引起体温调定点上移的结果^[1,2]。

许多中药是通过降低脑脊液中cAMP含量而拮抗ET致热活性的。杨奎等实验表明,对家兔静脉注入大肠杆菌精制的ET后,生理盐水组和桑菊饮组的体温上升及脑脊液中cAMP含量均有非常显著性差异($P < 0.01$)^[3]。黄群证实柴葛汤对ET致热降温效果与脑脊液中cAMP含量下降呈明显正相关^[4]。柴胡注射液^[5]、黄连注射液^[6]、石膏^[7]、大黄^[8]等都有降低cAMP的作用。

2 降低Na⁺/Ca²⁺比值

Myers等将不同浓度的Na⁺和Ca²⁺溶液注入狗、羊、猫、兔、鼠、鸡和鸽的丘脑下部,

发现Na⁺/Ca²⁺比值上升则体温上升、比值下降则体温回落。用放射性同位素²²Na⁺和⁴⁵Ca²⁺示踪观察,向脑室内注入EP、伤寒菌苗等不仅体温上升,而且下丘脑中⁴⁵Ca²⁺移出,²²Na⁺滞留,最终引起Na⁺/Ca²⁺比值上升。用钙拮抗剂EGTA灌注家兔侧脑室,提高Na⁺/Ca²⁺比值后不仅体温上升而且脑脊液中cAMP增多。cAMP增多与体温升高明显正相关^[9,10]。牛磺酸、氯化钙等可增大Ca²⁺浓度、降低Na⁺/Ca²⁺比值而抗ET致热。口服石膏后经胃酸作用可产生部分可溶性钙盐,增大血中浓度而降低Na⁺/Ca²⁺比值^[11]。

3 抑制前列腺素E(PGE)合成

静注ET后在体温升高的同时,脑脊液中PGE含量上升。国外学者认为PGE为致热中枢介质,但国内学者认为尚需研究^[12]。复方银翘解毒液、小柴胡汤、当归芍药散以及生姜、香附、厚朴、黄芩、石苇、葛根、大黄、白术、牵牛子等均可抑制PGE合成,降低其含量^[13,14]。

4 抗自由基

ET可诱发氧衍生自由基引起脂质过氧化损伤,造成亚细胞及组织损害^[15]。陆付耳等以自由基脂质过氧化代谢产物丙二醛(MDA)为指标,对热毒清抗自由基作用进行研究。表明注入ET10h后血清及肝中的MDA含量,给药组和生理盐水对照组均有非常显著性差异($P < 0.001$)^[16]。邓泽明研究证实热毒清的抗自由基作用是通过提高线粒体、溶酶体等内源性超氧化物歧化酶(SOD)、

* Address: Liu Qingzeng, Armed Policemen Medical College, Tianjin

琥珀酸脱氢酶(SDH)等酶的活性而加速清除的^[17]。佟家利研究证明牛磺酸可抑制MDA产生,其作用强度与药物剂量及接触时间相关,是较好的自由基清除剂^[18]。参附注射液^[19]、补阳还五汤等有抗自由基作用^[20]。

5 改善微循环障碍、减轻DIC反应

ET可直接刺激肾上腺髓质、兴奋交感神经使小血管痉挛。刺激网状内皮系统增强组织胺脱羧酶活性,释放组织胺,5-羟色胺等引起毛细血管扩张、瘀血等。促进血小板聚集、血管内皮细胞渗透性增加、血浆外渗而引起弥漫性血管内凝血(DIC)。表现为血小板计数下降、血中纤维蛋白原减少、凝血酶原时间(PT)延长、纤维蛋白原降解物(FDP)增加、肝组织等发生出血坏死病灶^[21]。

活血化瘀、清热解毒类中药可改善微循环、减轻DIC反应。如人参、三七、丹参、益母草、川芎、当归、热毒清、当归芍药散等作用显著。日本将桂枝茯苓丸列入活血化瘀药,实验表明可防止血小板和纤维蛋白原减少、对抗PT时间延长、抑制FDP增多。拆方研究证实桂皮、桃仁、丹皮、芍药、茯苓等单味药作用甚微。说明该方抗DIC作用是药物协同作用结果^[22]。

6 激活网状内皮系统

ET主要由单核巨噬细胞吞噬,体内清除的主要途径在网状内皮系统(RES)。激活RES,提高机体免疫机能,加速ET及其诱生毒物的廓清是抗ET的重要途径。清胆注射液有促进特异性抗体形成、增强吞噬功能作用^[23]。参麦液可强烈激活RES、使吞噬活性提高3~4倍。由大黄、芒硝、元参、甘草组成的泻热汤可增强嗜中粒细胞比例和吞噬功能,提高血清总补体水平而达到抗ET^[24]。黄芪、穿心莲、云芝多糖、生脉液、参附液等都有免疫增强作用^[25]。

7 促进ET排出

加快肠道ET排出是抗ET的又一途径。日本对大承气汤的作用进行研究。将实验家兔腹腔及肛门部位均置入体温测量装

置。用药组灌服大承气汤、对照组给予等量生理盐水,静注ET后连续观测腹腔和肛门体温。结果表明对照组不仅体温显著升高,而且腹腔部位温度比肛门部位的温度显著上升。给药组体温升高不明显,腹腔与肛门部位温度大体相同。认为大承气汤的通腑泻下作用增强了肠道蠕动,导致内分泌增多,肠溶物排出加速,肛门部位温度不被迅速降低^[26]。其排毒效果与祖国医学“邪毒入内,急投大承气汤”的理论一致。

8 稳定线粒体和溶酶体膜、保护细胞器

ET可引起膜通透性改变,造成线粒体和溶酶体肿胀破坏,最终导致细胞自毁。而重要器官的细胞严重损伤又可形成脏器功能衰竭(MOF)。六神丸有显著的稳定线粒体和溶酶体膜作用。热毒清注射液可保护线粒体结构,对ET致溶酶体损伤有拮抗作用^[27]。黄芩、当归、红花、蟾酥等有稳膜效果^[28]。

9 抗ET休克死亡

最近在ET休克发病机制中发现一种血小板激活因子(PAF),使血压急剧下降,被称为休克因子。大剂量ET可导致循环衰竭死亡。清瘟败毒饮有抗休克死亡的作用,对大剂量ET引起小鼠的死亡率与生理盐水对照组有显著差异($P < 0.05$)^[29]。生脉散可延缓死亡时间,降低死亡率。对方解析研究表明,其主要作用是人参,而麦冬、五味子作用甚微,三药配伍后有显著协同作用。参附汤、四逆汤、保元汤等均有抗休克效果。

10 对ET的直接破坏作用

ET可使鲎试剂凝固,将药物与ET在一定条件下反应后再进行鲎试验可断定药物对ET的直接破坏效果。严春海等用凹板法和试管法(体外)及小鼠(体内)法均证实清胆汤、龙胆泻肝汤对ET有直接破坏作用。给小鼠注入ET30min后,两用药组小鼠血中ET含量与生理盐水对照组均有非常显著性差异($P < 0.01$)。国外学者将以下中药精制提取物(mg/ml)与ET接触1h,测定其最低破坏浓度,结果为金银花0.5、连翘1、黄芩1、赤

芍 0.5,而复方连翘为 0.125。林菊生电镜观察经过清热解毒、热毒清处理的大肠杆菌 ET,发现已失去原有的链状结构而裂解成杆状、片状、甚至有的完全解聚^[30]。

总之,了解抗 ET 生物活性的作用机理,对寻找筛选新型抗 ET 中药,提高对 ET 诱发疾病的治疗水平将有重要意义。

参考文献

- 1 李楚生.中国病理生理杂志,1990,6(5):375
- 2 刘基伟,等.中国病理生理杂志,1990,6(6):487
- 3 杨 奎,等.四川生理科学杂志,1991,13(1,2):65
- 4 黄 群,等.中国病理生理杂志,1990,6(6):429
- 5 李 稻,等.中国病理生理杂志,1990,6(2):91
- 6 刘自强,等.中国病理生理杂志,1991,7(3):264
- 7 孟凡会,等.中国病理生理杂志,1991,7(4):378
- 8 谢 恬,等.上海中医药杂志,1991,(2):46
- 9 汤穗生,等.中国病理生理杂志,1990,6(6):451
- 10 李楚生.中国病理生理杂志,1990,6(5):347
- 11 陈跃进,等.中国药理学报,1989,10(1):7
- 12 胡凤巢,等.中国病理生理杂志,1990,6(6):446

- 13 三川 潮.医学のあゆみ,1983,12(12):867
- 14 邓文龙.中药药理与临床,1988,4(3):59
- 15 汪江淮,等.中国病理生理杂志,1990,6(1):28
- 16 陆付耳,等.中西医结合杂志,1991,11(6):362
- 17 邓泽明,等.中西医结合杂志,1991,11(2):110
- 18 佟家利.中国病理生理杂志,1991,7(2):184
- 19 范金茹.中成药,1991,13(2):25
- 20 谭 峰,等.中成药,1991,13(10):22
- 21 罗海波主编.细菌毒素研究进展.北京:人民卫生出版社,1983.14
- 22 林上正志.日本东洋医学杂志,1984,34(4):123
- 23 竺稽能.新医学,1980,11(1):26
- 24 王家泰,等.中西医结合杂志,1986,6(5):289
- 25 刘庆增,等.中成药研究,1984,(1):29
- 26 伊丹孝文,等.药学杂志(日),1992,112(2):129
- 27 王道生,等.中成药研究,1985,(7):29
- 28 严春海,等.中药通报,1987,12(10):48
- 29 陈 奇主编.中药药理研究方法学.北京:人民卫生出版社,1993.295
- 30 林菊生,等.中西医结合杂志,1986,6(7):425

(1995-03-10 收稿)

(上接第 115 页)

2.3.2 薄层色谱扫描,将上述薄层色谱板用单波长 285nm,反射光,线性扫描,结果可见司卡莫尼亚脂与伪品扫描色谱有显著差异,伪品与松香几乎完全一致,在 3 的位置上可见大的峰面积(图,Ⅱ上)。

3 结果与讨论

3.1 通过对司卡莫尼亚脂及其伪品在性状、紫外光谱、薄层色谱及其扫描能够很好的鉴别其真伪。并能进一步确认伪品是松香。

3.2 紫外光谱定性鉴别如果在高浓度 20mg 稀释至 50ml 时则司卡莫尼亚脂可观

察到在 278nm 和 268nm 处有两个明显吸收峰,但在 219nm 处吸收峰观察不到。伪品则见不到吸收峰。经多次重复试验,重现性好。

3.3 在薄层色谱及其薄层扫描色谱中,能很好确定伪品司卡莫尼亚脂与松香的一致性,以及其与司卡莫尼亚脂的明显差别。

参考文献

- 1 BPC.1963.401
- 2 刘勇民,等.维吾尔药志.上册.乌鲁木齐:新疆人民出版社,1986.118
- 3 王殿翔编著.生药学.南京:江苏人民出版社,1959.78

(1994-05-24 收稿)

征 订

《中国实验方剂学杂志》是经国家科委批准,由国家中医药管理局主管,中国中西医结合学会中药专业委员会和中国中医研究院中药研究所主办的国家级中医药专业性学术刊物。本刊为双月刊,国内统一刊号 CN11-3495/R,国际标准刊号 ISSN-1005-9903。每期定价 4 元,全年 24 元。国内外公开发行,河北省廊坊市邮电局总发行,邮发代号:18-234,欢迎订购。本社也办邮购。地址:北京市北新仓 18 号,《中国实验方剂学》杂志社。联系人:何希荣 邮编:100700