

八正合剂抗感染作用的实验研究

吴捷¹, 曹 舫², 刘传镐¹, 杨银京¹, 刘如意^{3*}

(1. 西安交通大学医学院 药理学教研室, 陕西 西安 710061; 2. 陕西省肿瘤医院, 陕西 西安 710061; 3. 西安交通大学医学院 微生物学教研室, 陕西 西安 710061)

摘要: 目的 探讨八正合剂治疗泌尿系统感染性疾病的药理学作用基础。方法 将大肠杆菌注入小鼠膀胱后观察药物对细菌上行感染肾脏的抑制作用; 家兔 iv 大肠杆菌内毒素后观察药物对细菌内毒素引起机体发热的影响; 采用大鼠足跖 sc 角叉菜胶所致炎性肿胀模型观察药物对炎性肿胀及机械压迫足跖疼痛的抑制作用。结果 八正合剂 ig 给药可显著降低大肠杆菌上行感染肾脏的带菌剖面百分率 [ED_{50} 为 $(11.0 \pm 1.63) \text{ g/kg}$, 95% 可信限为 $9.50 \sim 12.76 \text{ g/kg}$], 抑制大肠杆菌内毒素诱发家兔体温升高, 减轻角叉菜胶所致大鼠足跖炎性肿胀及致炎后肿胀部位机械压迫痛阈降低程度。结论 八正合剂治疗泌尿系统感染性疾病的作用机制主要与其清除尿路细菌和减轻发热、肿胀、疼痛等炎症反应症状有关。

关键词: 八正合剂; 抗感染; 抗炎; 解热; 镇痛

中图分类号: R286.8 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)06-0523-03

Experimental study on anti-infection of BAZHENG MIXTURE^{*}

WU Jie¹, CAO Fang², LIU Chuan-hao¹, YANG Yin-jing¹, LIU Ru-yi³

(1. Department of Pharmacology, Medical College, Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi 710061, China;

2. Shaanxi Tumor Hospital, Xi'an Shaanxi 710061, China; 3. Department of Microbiology,

Medical College, Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi 710061, China))

Abstract **Object** To explore the pharmacological basis of BAZHENG MIXTURE (BM) on treating infectious diseases of urinary system. **Methods** The kidneys were examined for the anti-infectious action of BM on retrograde infection after injecting *Escherichia coli* into urocysts of mice. Rabbits iv with the endotoxin of *E. coli* were used to observe the effects of BM on the fever induced by bacterial endotoxin. Also in this experiment, the inflammatory edema model induced by carrageenan in rat was used to test the inhibition of BM on both the inflammatory edema and the pain provoked by pressuring foot mechanically. **Results** BM ig remarkably decreased the percentage of kidney section carrier caused by retrograde infection of *E. coli* [ED_{50} is $(11.0 \pm 1.63) \text{ g/kg}$ and the 95% CL is $9.50 \sim 12.76 \text{ g/kg}$]. BM was also shown to be effective in inhibiting the rise of body temperature induced by endotoxin of *E. coli*. In addition, BM reduced the inflammatory edema caused by carrageenan as well as the threshold decline of pressuring pain. **Conclusion** The mechanism of BM on the treatment of urinary infective diseases are mainly associated with clearing bacteria and alleviating inflammatory symptoms such as fever, edema and pain, etc.

Key words BAZHENG MIXTURE (BM); anti-infection; anti-inflammation; antipyretic action; analgesia

* BAZHENG MIXTURE consists of eight Chinese herbs, such as *Herba Dianthi*, *Semen Plantaginis*, *Radix et Rhizoma Rhei*, *Fructus Gardeniae*, *Radix Glycyrrhizae* etc. It has the function of reducing fever, treating stranguria, and diuresis.

八正合剂源于宋朝“太平惠民和剂局方”中的八正散,由扁蓄、瞿麦、车前子、大黄、木通、滑石、栀子、甘草等 8 味中药经现代制药技术加工而成,具有清热、通淋和利尿功效^[1]。近年来,临床上采用该方对各种泌尿生殖系统感染性疾病进行了大量的辩证施

治,均显示出良好的疗效^[2~4],然而对其药理学作用基础尚缺少明确认识。本研究采用不同动物病理模型分别观察了八正合剂的抑菌、抗炎、解热和镇痛作用,旨在阐明该药治疗泌尿系感染性疾病的药理学作用机制。

* 收稿日期: 2001-09-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 39870334)

作者简介: 吴捷,男,西安交通大学医学院药理学教研室讲师,主要从事教学和心血管药理学研究。

1 材料

1.1 药品和试剂:八正合剂,每毫升含生药 1.0 g,由陕西中医学院制药厂生产,批号:990318;硫酸庆大霉素注射剂,陕西西安妇幼制药厂生产,批号:980917;阿司匹林肠溶片,陕西省白鹿制药厂生产,批号:981130;大肠杆菌内毒素,中国药品生物制品检定所出品,批号:9807

1.2 动物:ICR品系小鼠,雌性,体重(19.3±0.8)g;SD品系大鼠,雄性,体重(166.9±5.9)g;日本大耳白兔,雌雄各半,体重(1.83±0.17)kg 动物均由西安交通大学医学院实验动物中心提供

2 方法和结果

2.1 对小鼠膀胱上行性肾感染大肠杆菌的影响^[5]:取 ICR品系小鼠 90只,随机分为蒸馏水对照组、肾感染模型组、庆大霉素 40 mg/kg 对照组、八正合剂 5,7,11,14,21和 28 g/kg 剂量组,每组 10只。各组小鼠禁食 24 h 后,乙醚吸入麻醉,碘酒和酒精分别消毒尿道口,用注射器抽取大肠杆菌菌液(将菌苔接种于肉汤培养基中,37℃ 孵育 18 h 后再用肉汤培养基稀释成 10⁶ cfu/mL 菌液),插入尿道,进入膀胱后注入 0.04 mL 菌液,结扎尿道口 2~4 h 以防菌液外漏,并继续禁水 4 h。第 2 天开始给药,庆大霉素组每天 im 2 次,间隔 10 h,每次 20 mg/kg,其余各组每天 ig 1 次,蒸馏水对照组和肾感染模型组 ig 蒸馏水 25 mL/kg,共 3 d。感染后第 5 天,脱颈椎处死小鼠,无菌条件下取双侧肾脏,纵切后将剖面盖印于平皿琼脂培养基上,37℃ 培养 18 h 后,记录有活菌存在的肾剖面数,求出各组小鼠肾脏带菌剖面百

分率,结果见表 1

表 1 八正合剂对小鼠膀胱上行性肾感染大肠杆菌的影响

组别	剂量 (g/kg)	肾剖面数 (n)	有菌剖面数 (n)	带菌剖面 百分率(%)
对照	-	20	0	0*
模型	-	20	20	100
庆大霉素	0.04(im)	20	2	10*
八正合剂	5	20	17	85
	7	20	12	60*
	11	20	9	45*
	14	20	8	40*
	21	20	6	30*
	28	20	4	20*

与模型组比较: ** $P < 0.01$

结果表明,八正合剂各剂量组小鼠带菌肾剖面百分率均低于肾感染模型组,其中 7~28 g/kg 剂量组与肾感染模型组比较有非常显著性差异($P < 0.01$)。经 Bliss 法计算,八正合剂的 ED₅₀ 为 (11.0±1.63) g/kg,95% 可信限为 9.50~12.76 g/kg,相关系数 $r = 0.967$

2.2 对大肠杆菌内毒素致家兔发热的影响^[6]:取健康家兔 30 只,随机分为蒸馏水对照组、阿司匹林 0.22 g/kg 组、八正合剂 2.5,5.0 和 10.0 g/kg 剂量组,每组 6 只。各组家兔每天 ig 给药 1 次,容量 10 mL/kg,连续 3 d。末次给药前测定肛温 2 次,间隔 30 min,取平均值作为致热前体温。末次给药 30 min 后,各组家兔耳缘 iv 大肠杆菌内毒素生理盐水溶液 20 EU/kg 分别于注射内毒素后 1,2,3,4 和 6 h 再次测定肛温,求不同时间肛温与致热前肛温差值,结果见表 2

表 2 八正合剂对大肠杆菌内毒素致家兔发热的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	剂 量	动物数 (n)	致热前肛温		致热后不同时间肛温与致热前肛温差值 (℃)				
	(g /k g)		(℃)	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	
对照组	—	6	38. 92± 0. 21	0. 75± 0. 08	0. 77± 0. 12	1. 07± 0. 08	0. 75± 0. 10	0. 33± 0. 14	
阿司匹林	0. 22	6	39. 00± 0. 12	0. 47± 0. 12 [*]	0. 60± 0. 13 [‡]	0. 85± 0. 08 [‡] *	0. 28± 0. 12 [‡] *	0. 03± 0. 05 [*]	
八正合剂	2. 5	6	39. 02± 0. 18	0. 70± 0. 11	0. 72± 0. 12	0. 98± 0. 12	0. 70± 0. 14	0. 30± 0. 11	
	5. 0	6	39. 11± 0. 21	0. 63± 0. 08 [‡]	0. 63± 0. 05 [‡]	0. 93± 0. 10 [‡]	0. 60± 0. 13 [‡]	0. 25± 0. 10	
	10. 0	6	38. 96± 0. 22	0. 60± 0. 07 [*]	0. 62± 0. 08 [*]	0. 85± 0. 15 [*]	0. 50± 0. 09 [*]	0. 18± 0. 08 [*]	

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

结果表明,iv 内毒素致热后 1~6 h 内,八正合剂各剂量组家兔肛温与致热前肛温差值均小于蒸馏水对照组,其中 5.0 g/kg 组 1~4 h 内差值和 10.0 g/kg 组 1~6 h 内差值与蒸馏水对照组相比有显著性差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.3 对角叉菜胶致大鼠足跖炎性肿胀及肿胀部位压痛阈的影响^[6]:取 SD 品系大鼠 50 只,随机分为蒸馏水对照组、阿司匹林 0.43 g/kg 对照组、八正合

剂 5,10 和 20 g/kg 组,每组 10 只。各组大鼠每天 ig 给药 1 次,容量 2 mL/100 g,连续 4 d。第 4 天给药前用排水法测量大鼠右后足踝关节以下体积,并用直径为 1 mm 的钢纤压迫大鼠右后足踝关节,记录大鼠全身挛缩并发出惊叫时压力值,取 2 次测定压力平均值作为压痛阈。给药后每鼠右后足跖 sc 1% 角叉菜胶 0.1 mL 致炎,分别于致炎后 1,2,4 和 6 h 再次用排水法测量大鼠右后足踝关节以下体

积,同时于致炎后 4 h 再次测定右后足压痛阈。以致炎后与致炎前右后踝关节以下体积的差值作为足跖肿胀度,致炎前压痛阈与致炎后 4 h 时压痛阈差值

作为痛阈降低值 (ΔE),分别求致炎后不同时间右后足跖肿胀度及压痛阈降低值,结果见表 3

结果表明,致炎后 1~ 6 h 八正合剂各剂量组大

表 3 八正合剂对角叉菜胶致大鼠右后足跖炎性肿胀及肿胀部位压痛阈的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	剂 量	动物数	致炎前足趾		致炎后不同时间肿胀度 (mL)				致炎前痛阈		4 h 时 Δ E	
	(g /kg)	(n)	体积 (mL)		1 h	2 h	4 h	6 h	(kg)		(kg)	
对照组	—	10	1.24± 0.10	0.64± 0.19	1.13± 0.33	1.26± 0.25	1.19± 0.24	5.55± 1.18	3.33± 1.37 ⁵			
阿司匹林	0.43	10	1.21± 0.09	0.28± 0.19 *	0.49± 0.17 *	0.93± 0.33	0.92± 0.25	5.72± 1.00	1.45± 0.57 *			
八正合剂	5	10	1.23± 0.08	0.62± 0.23	1.04± 0.27	1.21± 0.25	1.23± 0.25	5.32± 0.95	2.14± 0.93			
	10	10	1.22± 0.14	0.60± 0.17	0.97± 0.24	1.14± 0.25	1.03± 0.20	5.18± 0.76	1.91± 0.74			
	20	10	1.25± 0.13	0.52± 0.21	0.81± 0.25	0.97± 0.28	0.90± 0.33	5.43± 1.21	1.80± 1.12			

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与致炎前比较: ^{5 5} $P < 0.01$

鼠右后足跖肿胀度在大部分时间内低于蒸馏水对照组,其中 20 g/kg 剂量组在 2~ 6 h 内与蒸馏水对照组相比有显著性差异 ($P < 0.05$)。同时,八正合剂各剂量组大鼠右后足跖压痛阈在致炎后 4 h 时降低值均小于蒸馏水对照组,且与蒸馏水对照组相比均有显著性差异 ($P < 0.05$)

2.4 统计学方法:采用 NDST 8.0 软件处理数据^[5],计数资料用 Fisher 直接概率法分析,计量资料用 t 检验

3 讨论

现代中医学认为泌尿系统感染性疾病多属于实热淋证的范畴^[7],故泌尿系感染疾病的中医治疗通常采用通淋清热法,传统通淋方剂中以八正散及其加减较为常用,尤其是用于湿热蕴结型急性泌尿系感染。泌尿系感染的致病菌以革兰氏阴性杆菌尤其是大肠杆菌最为常见,而上行性感染是其主要致病途径^[8]。本实验结果显示,小鼠 ig 给药 7~ 28 g/kg 八正合剂可显著降低实验性膀胱上行肾感染大肠杆菌的带菌剖面百分率 [ED₅₀为 (11.01±1.63) g/kg,95% 可信限为 9.50~ 12.76 g/kg],表明该药对大肠杆菌由膀胱上行对肾脏的感染具有明显抑制作用。八正合剂处方组成中除大黄外均无明显抗菌活性^[9],尽管大黄中的蒽醌类化合物对多种致病菌具有较强的抑菌作用,但常用口服剂量下八正合剂在尿中难以达到有效抑菌浓度,我们体外抑菌实验对此也有相同结论。然而,由于八正合剂具有较强的利尿作用,可通过增加尿液流量冲洗清除细菌,同时该方在常用剂量下可抑制大肠杆菌 P 纤毛与尿路粘

膜上皮受体结合粘附于尿路^[9]。因此我们认为口服八正合剂对抗致病菌引起尿路感染的主要机制在于其排除细菌而非抗菌作用。

实验还发现,八正合剂对大肠杆菌内毒素所致家兔发热及角叉菜胶所致大鼠足跖炎性肿胀均具有一定抑制作用。此外,用角叉菜胶诱发大鼠足跖炎性肿胀后,足跖机械压迫痛阈值显著降低,八正合剂可明显减少痛阈降低程度。说明八正合剂对肿胀、发热、疼痛等炎症反应有抑制作用,特别是对尿路压力异常(如尿路梗阻时尿液液压增高)刺激炎症局部所引起的疼痛反应有较强的缓解作用。

以上结果提示,口服八正合剂治疗泌尿系统感染性疾病的作用机制主要与抑制细菌经尿路上行引起感染、减轻肿胀、发热、疼痛等炎性反应症状有关。

参考文献:

- [1] 中国药典 [S]. 2000 年版,一部.
- [2] 刘智明. 八正合剂治疗泌尿系感染 106 例 [J]. 陕西中医, 1999, 20(6): 263.
- [3] 占盛青. 复方八正汤治疗淋症 41 例 [J]. 江苏中医, 2000, 21(1): 23.
- [4] 国家中医药管理局. 建国 40 年中医药科技成就 [C]. 北京: 中国古籍出版社, 1989, 186-195.
- [5] 张均田. 现代药理实验方法 [M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1997.
- [6] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学 [M]. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 1994.
- [7] 王显明. 中医内科辨证学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1984.
- [8] 裘法祖. 外科学 [M]. 第三版. 北京: 人民卫生出版社, 1993.
- [9] 邓文龙. 中药方剂的药理与应用 [M]. 重庆: 重庆出版社, 1990.

《新编中药志》现已出版

本书由肖培根院士主编,共收各类中药 458 种,其中根与根茎类常用中药 157 种;种子、果实、花类常用中药 150 种;全草、叶、皮、藤木、树脂、藻菌及其他常用中药 151 种,可作为《中华人民共和国药典》(2000 年版)的注释,是中药研究、教学、生产、经营、检验和管理等方面必备参考书。邮购价 645 元。另有《现代中药学大辞典》(上下册,宋立人主编,共收词目 3 000 多条,尤其在成分、药理、临床研究等方面吸收了近 20 年的最新研究成果),邮购价 345 元。邮购地址:北京 55 信箱清平书店 金莉收,邮编: 100053,电话: 010-83154081 户名:北京清平书店有限公司,帐号: 0981106810001,开户行: 招商银行展览路支行。