

第三代头孢菌素后,导致肠球菌感染增加^[13],且呈现不断增长的趋势,在美国已成为医院感染的最主要的病原菌之一,在西方一些国家住院患者中的分离率在 10% 以上。在我国北京地区一些资料显示 1995 年耐万古霉素的肠球菌达 7% ,上海地区报告 1994 年耐万古霉素的肠球菌已达 8% ^[12]。肠球菌对多种抗菌药物天然耐药,耐万古霉素的菌株出现和增多为临床治疗肠球菌属引起的感染提出了新的课题,因此我们必须认真对待。

经我们对 140株肠球菌进行体外抑菌实验表明,五倍子对其有强大的抗菌力,五倍子水煎液对粪肠球菌的 MIC₅₀为 0.052 mg /mL,对屎肠球菌的 MIC₅₀为 0.105 mg /mL,前者相当生药作 1∶ 5 120 稀释,后者相当于生药作 1∶ 2 560 稀释。尤其对粪肠球菌的抑菌效果最好,从表 2 可以看出 0.052 mg /mL,也就是每毫升含煎液干重 52μ g,即可抑制 93株粪肠球菌的 52.9% 菌株。说明五倍子对治疗肠球菌感染有很好的应用开发前景。如能开发出新的剂型,则为肠球菌感染的治疗开拓出一条新路。

References

[1] Editorial Office of National Chinese Herbal Medicine Collection. *Collection of National Chinese Herbal Medicine* (全国中草药汇编) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1996.

[2] The First Hospital of Chongqing Medical College. Study of antimicrobial activity of 192 kinds of traditional Chinese Medicine [J]. *Acta Microbiol Sin* (微生物学报), 1960, 8

(1): 51-58.

[3] Zhou B J, Xu Y H. Antimicrobial activity of 160 kinds of traditional Chinese medicine against *Yersinia enterocolitica* [J]. *J Chengdu Coll Tradit Chin Med* (成都中医学院学报), 1993, 16(4): 36.

[4] Zhou B J, Zhang Y J, Zhang X L, *et al*. Observation of antimicrobial activity of 148 kinds of traditional Chinese medicine against *Neisseria gonorrhoeae* [J]. *Zhejiang J Tradit Chin Med* (浙江中医杂志), 1992, 27(8): 370.

[5] Zhou B J, Zhang Y J. Observation of antimicrobial activity of 106 kinds of traditional Chinese medicine against *Klebsiella pneumoniae* [J]. *J Chengdu Univ Tradit Chin Med* (成都中医药大学学报), 1998, 21(2): 47.

[6] Li Z X, Wang W H, Zhang L Z, *et al*. Observation of antimicrobial efficiency of *Galla Chinensis* etc. against 28 clinical strains of *Enterococcus* used M-H agar [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32(12): 1099-1101.

[7] 163 Hospital. Study of decoction methodology of Chinese traditional medicine [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1976, 7: 16-18.

[8] Chen Q. *Methodology in Pharmacological Study on Chinese Materia Medica* (中药药理研究方法学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1991.

[9] Li Z X, Zheng J Q, Li J H. *Diagnostic Bacteriology* (诊断细菌学) [M]. Hongkong: Huanghe Publishing House, 1992.

[10] Balows A. *Manual of Clinical Microbiology*. [M]. 5th ed. Washington DC: Am. Society for Microbiology, 1992.

[11] Tian G S, Jia F Z. *Clinical Infection Disease* (临床感染病学) [M]. Nanjing: Jiangsu Science and Technology Publishing House, 1998.

[12] Liu Z S, Jin D P, Chen Z H. *Management of Hospital Infection* (医院感染管理学) [M]. Beijing: Military Medical Science Publishing House, 2000.

[13] Li Z X. Use of third cephalosporins and infection by enterococcus [J]. *World Notes Hosp Manag* (国外医学·医院管理分册), 1990, 3: 125-127.

清疡宁抗实验性胃溃疡作用的研究

芮菁,华晓东,唐元泰*
(天津市药品检验所 药理室,天津 300070)

清疡宁是含有党参、黄芪、白术等成分的新的中药复方制剂,具有健脾益气、理气止痛的功效,临床上主要用于胃及十二指肠溃疡的治疗。为了验证该制剂的药理作用并探讨其作用机制,本实验对该方的抗实验性胃溃疡作用进行了研究

1 材料

1.1 药物:清疡宁 (Qingyangning, QYN),浅棕色干粉,批号 2001032。每克干粉含有 4.65 g 生药,由天津市现代医药开发研究所提供。临用前用蒸馏水配制成不同浓度的溶液,备用。西米替丁片,批号

990501,天津太平洋制药有限公司生产。

1.2 动物:昆明种小鼠,购自中国医学科学院实验动物研究所繁育场,合格证号 SCXK11-00-0003。Wistar大鼠,购自中国医学科学院实验动物研究所繁育场,合格证号 SCXK11-00-0008。

1.3 实验室条件:二级动物实验室,温度 (23±3)℃,湿度 50%±10%,12 h 明暗交替照明。大小鼠均在动物洁净柜中饲养,饮用经净化器净化的洁净水,饲料购自中国医学科学院实验动物研究所繁育场。

1.4 统计学处理:计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,实验结果

* 收稿日期: 2002-03-14

用 Yukms 统计分析软件做 t 检验

2 方法与结果

2.1 对小鼠急性水浸束缚应激性胃溃疡的作用^[1]: 取小鼠 50 只,雌雄各半,体重 (28 ± 2) g 随机分成模型对照组,清疡宁高、中、低剂量组,西米替丁阳性对照组。按表 1 分别 ig 给予不同浓度的受试药物,给药体积为 20 mL/kg 每天 1 次,连续 5 d 于末次给药 1 h 后应激,应激前禁食 24 h,不禁水。实验时,在乙醚浅麻醉下将小鼠缚于铁栅上,待动物清醒后放入 $(23 \pm 1)^\circ\text{C}$ 的水浴中,液面保持在胸骨剑突水平。7 h 后放血处死小鼠,剖腹,结扎幽门,胃内注入 1% 甲醛溶液 2 mL;结扎贲门,摘出整胃并置于 1% 甲醛溶液中固定 10 min 沿胃大弯剪开,冲洗后,展开,置双目镜下观察并计算胃粘膜损伤和胃溃疡面积指数。根据病变程度记分。局部充血发红为 1 分,点状出血或糜烂各为 1 分,线状糜烂 1 个为 3 分,总计后作为溃疡指数。将空白对照组与各给药组的溃疡指数进行 t 检验,并计算出溃疡抑制率。结果表明,对照组胃粘膜出现明显的充血发红,有多个点状小溃疡,个别呈条索状;清疡宁 9, 18 g/kg 两剂量组能使上述溃疡症状显著减轻,说明该药对小鼠水浸束缚应激性胃溃疡具有明显的保护作用,见表 1。

表 1 清疡宁对小鼠水浸束缚应激性胃溃疡的作用

Table 1 Effects of QYN on gastric ulcer formation induced by restraint water-immersion in mice

组别	剂量 (g·kg ⁻¹)	动物数 只	溃疡指数 ($\bar{x} \pm s$)	溃疡抑制率 %
对照	-	10	21.5 ± 7.11	
清疡宁	4.5	10	14.2 ± 9.94	33.95
	9.0	10	13.4 ± 6.55*	37.68
	18.0	10	13.0 ± 4.16*	39.53
西米替丁	0.5	10	1.6 ± 1.65**	92.56

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

2.2 对大鼠幽门结扎型胃溃疡的作用^[2]: 取健康大鼠 50 只,雌雄各半,体重 (220 ± 30) g,分组同 2.1,按表 2 分别 ig 给予不同浓度的受试药物,给药体积为 10 mL/kg 每天 1 次,连续 5 d 于末次给药 3 h 后,乙醚麻醉,结扎幽门十二指肠结合部。术前禁食 72 h,不禁水。术后,停水停食,18 h 后脱颈椎处死动物。取胃,去除胃液后,注入 1% 甲醛溶液 10 mL,10 min 后沿胃大弯剪开胃,用水轻轻冲洗胃内容物,将胃平展在平面上,在前胃部粘膜面观察溃疡的情况。测量溃疡面积(溃疡面积 = $\pi \times$ 长径/2 $\times$ 短径/2)。将每只鼠溃疡面积的总和分为 6 个等级,作

为溃疡指数,即当溃疡面积为 0, 1~ 8, 9~ 24, 25~ 63, 64~ 120, 121~ 168, > 169 mm² 时,溃疡指数分别为 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6。将各组溃疡指数进行统计学比较。并根据溃疡指数计算溃疡抑制百分率。

溃疡抑制百分率(%) = (对照组溃疡指数 - 给药组溃疡指数) / 对照组溃疡指数 $\times 100\%$

结果表明:清疡宁 9, 18 g/kg 两剂量组呈剂量依赖性的降低溃疡指数,与对照组相比有显著差异,说明该药对大鼠幽门结扎型胃溃疡具有明显的保护作用,见表 2。

表 2 清疡宁对大鼠幽门结扎型胃溃疡的作用

Table 2 Effects of QYN on gastric ulcer formation induced by pylorus ligation in rats

组别	剂量 (g·kg ⁻¹)	动物数 只	溃疡指数 ($\bar{x} \pm s$)	溃疡抑制率 %
对照	-	10	4.40 ± 0.52	
清疡宁	4.5	10	3.90 ± 1.45	11.36
	9.0	10	2.80 ± 1.69*	36.36
	18.0	10	1.20 ± 0.63*	72.73
西米替丁	0.5	10	1.50 ± 0.71**	65.91

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

2.3 对大鼠醋酸烧灼型慢性胃溃疡的作用: 取健康大鼠 50 只,雌雄各半,体重 (200 ± 20) g,禁食 24 h,不禁水。乙醚麻醉后,无菌操作,在剑突正中开口,轻轻拉出胃,在腺胃部前壁窦体交界浆膜面上,贴上沾有冰醋酸的圆形滤纸(直径 5.5 mm) 30 s,重复 1 次后将胃轻轻送回,缝合腹壁肌层及皮肤。术后正常饲养 24 h,依体重随机分组,分组同 2.1,按表 3 分别 ig 给予不同浓度的受试药物,给药体积为 10 mL/kg 每天 ig 1 次,连续 12 d 末次给药后 2 h 放血处死,处死前禁食 16 h,不禁水。剖腹,结扎幽门、贲门,胃内注入 1% 甲醛溶液 5 mL,摘出整个胃并置于 1% 甲醛溶液中固定 10 min 沿胃大弯剪开,冲洗后展开,观察胃溃疡情况并计算溃疡面积。将对照组与各给药组的溃疡面积进行 t 检验,并计算出溃疡抑制率。同时将以上胃粘膜标本继续固定,脱水,石蜡包埋,切片,HE 染色后进行病理组织学观察。结果表明,对照组大鼠腺胃部醋酸烧灼部位呈圆形或椭圆形溃疡,中心凹陷,周围隆起,其底部与周围组织粘连,溃疡面上有白色纤维蛋白分泌物。病理观察发现其胃粘膜出现炎细胞浸润,并有广泛的出血和坏死。西米替丁治疗组疤痕组织增生,胃粘膜溃疡面表浅,表面已有粘膜覆盖,使溃疡缩小或完全愈合。清疡宁 9, 18 g/kg 两剂量组均可不同程度地使上述溃疡症状减轻 ($P < 0.01$),病理观察,中、

低剂量组溃疡面表浅,面积较少,有的粘膜面已修复;高剂量组仅出现一些浅表小溃疡,有的甚至未见明显溃疡 说明该药对醋酸所致大鼠胃溃疡的愈合具有明显的促进作用,见表 3

2.4 对无水乙醇诱发小鼠胃粘膜损伤的作用^[3]:取小鼠 50只,雌雄各半,体重 (20± 2) g,分组同 2.1,按表 4分别 ig给予不同浓度的受试药物,给药体积

表 3 清疡宁对大鼠醋酸烧灼型胃溃疡的作用

Table 3 Effects of QYN on gastric ulcer formation induced by burned acetic acid in rats

组 别	剂 量 /(g° kg ⁻¹)	动物数 只	溃疡面积 /mm ²	溃疡抑制率 %
对照	-	10	72.87± 21.95	
清疡宁	4.5	10	56.39± 23.18	22.62
	9.0	10	46.43± 17.33	36.28
	18.0	10	44.65± 18.62 *	38.73
西米替丁	0.5	10	31.34± 12.22 *	56.99

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

为 20 mL/kg 每天 ig 1次,连续 5 d 于最后 1 d 给药前禁食 24 h,不禁水。末次给药 1 h 后 ig 给予无水乙醇 15 mL/kg,1 h 后处死小鼠,剖腹,结扎幽门,胃内注入 1% 甲醛溶液 2 mL,结扎贲门,摘出整个胃并置于 1% 甲醛溶液中固定 10 min 沿胃大弯剪开,冲洗后,展开置于镜下,用游标卡尺测定损伤长度 (mm),以粘膜损伤长度 > 1 mm 者,每 1 mm 记 1 分,其宽度 > 1 mm 者,记分加倍,长与宽 < 1 mm 者记 0.5 分,记分相加即为该动物的溃疡指数。将对照组与各给药组的溃疡指数进行 t 检验,并计算出溃疡抑制率 结果表明,对照组腺胃区粘膜明显出血,有多发性条索状及点状损伤,西米替丁组对胃粘膜损伤有非常显著的保护作用 ($P < 0.01$),清疡宁 9, 18, 36 g 生药 /kg 剂量组可使胃粘

膜损伤呈剂量依赖性的显著减轻 ($P < 0.01$) 说明该药对无水乙醇诱发小鼠胃粘膜损伤有非常显著的保护作用,见表 4

表 4 清疡宁对无水乙醇诱发小鼠胃粘膜损伤的作用

Talbe 4 Effects of QYN on enthanol-induced gastric necrotic lesions in mice

组 别	剂 量 /(g° kg ⁻¹)	动物数 只	溃疡指数 ($\bar{x} \pm s$)	溃疡抑制率 %
对照	-	10	17.1± 7.50	
清疡宁	9.0	10	8.52± 6.76	50.20
	18.0	10	4.38± 3.60 *	74.40
	36.0	10	1.76± 1.58 *	89.71
西米替丁	0.4	10	3.20± 1.59 *	81.88

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

2.5 对幽门结扎型胃溃疡大鼠胃液量、胃液酸度和胃蛋白酶活性的影响^[4]:取健康大鼠 50只,雌雄各半,体重 180~ 200 g,分组同 2.1,按表 5分别 ig 给予不同浓度的受试药物,给药体积为 10 mL/kg,每天 1次,连续 5 d 第 4天开始禁食,不禁水,第 5天按 shay 氏法结扎幽门后,十二指肠给药 随后缝合腹壁切口,5 h 后颈椎脱臼处死动物,打开腹腔结扎贲门,摘取全胃,用滤纸擦洗干净,沿胃大弯侧剪开胃腔,倾出胃内容物收集于刻度离心管中。2 000 r/min 离心 15 min 后取上清液,测定胃液体积,以 pH 试纸测定胃液酸度,用中和法测定胃液总酸度并计算总酸排出量,用麦特氏 (Mett) 毛细管法测定胃蛋白酶活性^[2],将各组数据进行统计学比较 结果表明,清疡宁 9, 18 g /kg 两剂量组可非常显著的抑制大鼠胃液分泌,降低胃液总酸度和胃蛋白酶的活性,4.5 g/kg 组也可降低胃液总酸度和胃蛋白酶的活性,提示本品可减弱造成胃粘膜屏障功能损伤的胃酸和胃蛋白酶的作用,从而达到治疗溃疡的功效,见表 5

表 5 清疡宁对大鼠基础胃液分泌的影响 ($n = 10$)

Table 5 Effects of QYN on gastric juice secretion in rats ($n = 10$)

组 别	剂 量 /(g° kg ⁻¹)	胃液体积 /mL	pH值	总酸度 /(mmol° L ⁻¹)	总酸排出量 /(mmol° h ⁻¹)	胃蛋白酶活力 /(U° L ⁻¹)
对照	-	10.25± 1.14	1.85± 0.24	8.27± 0.73	174.89± 30.82	41.9± 5.59
清疡宁	4.5	8.35± 2.87	2.25± 0.63	6.96± 1.35	148.38± 22.76	29.48± 11.76
	9.0	6.60± 3.24 *	2.80± 1.19 *	5.90± 2.52	123.3± 55.06	15.82± 13.57 *
	18.0	6.37± 3.17 *	2.55± 0.44 *	4.89± 1.25 *	106.58± 12.21 *	14.9± 7.39 *
西米替丁	0.5	5.07± 2.99 *	4.55± 0.80 *	2.1± 1.45 *	58.74± 47.85 *	5.85± 5.99 *

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

3 讨论

消化性溃疡的发病原因十分复杂,机制尚未完全阐明。一般认为是由于各种原因引起胃粘膜损伤

导致对胃酸、胃蛋白酶的抵御能力降低从而出现溃疡症状 本研究应用多种胃溃疡动物模型,从不同的角度观察了清疡宁对胃粘膜的保护作用,并初步分

析了其作用机制。研究表明,本品对水浸 应激溃疡型溃疡有明显的预防作用,由于此型溃疡主要是由于中枢神经系统及植物神经系统紊乱导致胃肠运动与分泌功能失调引起的,因此结果揭示本品可解除应激因素对胃肠道的影响,改善消化系统的分泌,从而起到保护胃粘膜的作用。醋酸型溃疡的形成主要是醋酸直接损伤胃壁组织和局部血液循环障碍造成。清疡宁能明显促进此型溃疡愈合,说明本品有改善溃疡病灶血循环与促进组织修复作用。幽门结扎型胃溃疡的发生机理是胃液在胃内积蓄,导致攻击因子如胃酸、胃蛋白酶阻滞于胃中侵蚀消化胃粘膜而形成。小鼠灌胃无水乙醇诱发溃疡,可导致其机体抗氧化能力下降,自由基形成增多^[5],从而造成胃粘膜保护作用受到损伤。清疡宁对上述两种溃疡均有明显的对抗作用,并能抑制胃液分泌,升高胃液的 pH 值,降低胃液酸度和胃蛋白酶活力,说明消弱溃

疡形成的攻击因素,增强动物整体的抗氧化能力,减轻胃酸对胃粘膜的侵蚀,提高防御能力是该方保护胃粘膜的作用机制之一。本品对多种实验性胃溃疡均具有显著的预防和治疗作用,是临床上治疗胃溃疡的有效药物。

References

- [1] Wang J, Hou J Y, Liu H K, *et al.* Experiment research of Weishu granular on gastric mucosa protection [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med* (北京中医药大学学报), 1999, 22: 59-62.
- [2] Chen Q. *Methodology in Pharmacological study of Chinese Materia Medica* (中药药理研究方法学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1993.
- [3] Drug Administration Bureau of Ministry of Health, P. R. China. *Guideline for Traditional Chinese Medicine Research* (中药新药研究指南) [S]. 1994.
- [4] Xu S Y, Bian R L, Chen X. *Methodology in Pharmacological Experiment* (药理实验方法学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1985.
- [5] Mutoh H, Hiraishi H, Ota S, *et al.* Role of oxygen radicals in ethanol induced damage to cultured gastric musosal cells [J]. *Am J Physiol*, 1990, 258: G603.

内折香茶菜素 D 的抗致畸致突变作用

李继成¹,杨丽嘉¹,刘兰琦¹,苏金玲²,宋健伟¹,常爱武¹,叶启霞^{3*}

(1. 郑州大学 医学实验中心,河南 郑州 450052; 2. 郑州大学第一附属医院 内科,河南 郑州 450052; 3. 河南省医学科学研究所,河南 郑州 450052)

内折香茶菜素 D (简称内折素 D) 是从内折香茶菜 *Rabdosia inflexus* (Thunb.) Kudo 叶中提取分离出的一种新的黄酮苷。其对多种动物移植性肿瘤如 ECA, S₈₀, HAC, Lewis 肺癌均具有较强的抑制作用^[1]。本实验研究其抗致畸、抗致突变作用。

1 材料

1.1 药物: 内折素 D 经薄层法鉴定其纯度为 99%,由郑州大学新药研究室提供,批号为 980018,剂量为 5, 10 mg/(kg·d)均 ip 给药;乙酰水杨酸由本室提供,属药用级原料,剂量为 250 mg/(kg·d),经 ig 给药;环磷酰胺 (cytoxan),上海第十二药厂生产,批号 990418,剂量 25 mg/kg·d ip 给药。

2.2 动物: 昆明种小鼠,体重 (25±2) g,雌雄兼用,22℃~25℃ 常规饲料喂养,郑州大学实验动物中心提供。

2 方法与结果

2.1 抗致畸作用: 按传统致畸方法进行^[2]。先将动物按雌雄 (2:1) 同笼交配,选出孕后第 1 天的动物随机分组,每组 20 只,于孕后 7 d 开始给受试物,在 ig 乙酰水杨酸的同时,ip 内折素 D,每日各 1 次,连续 7 d,孕后第 18 天剖腹取出胎仔,观察各组动物胎仔外观、内脏及骨骼的畸形情况,结果见表 1 和 2。

结果表明: 单用乙酰水杨酸组胎仔身长、体重与对照组、内折素 D 组相比明显减少,外观畸形为 41.2%,但未发现内脏及骨骼有畸变;而与不同剂量的内折素 D 合用后,胎仔的身长、体重与对照组相比无明显差异,与乙酰水杨酸相比则具有显著性差异,但内脏及骨骼也未发现畸形。表明本品不仅没有致畸作用,而且还具有明显的对抗由乙酰水杨酸所

* 收稿日期: 2002-01-12

基金项目: 国家人事部留学回国人员资助项目 (人发[1999]122号);河南省科技攻关资助项目 (200107);河南省医药科技创新人才工程 (200204)

作者简介: 李继成 (1952-),男,研究员,北京医科大学药学院毕业,现任郑州大学医学实验中心新药研究室主任,从事天然药物的研究和开发工作。曾公派赴日本留学,承担国家、省重点科研项目 13 项,省人才创新工程 1 项,从药物中分离活体单位近 40 个,发表论文 40 余篇,国际刊物发表论文 8 篇,出席国际会议 5 次,著书 2 部。