

冠心Ⅱ号、应激与皮质醇对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响

中医研究院西苑医院基础研究室生化组
倪祖梅 陈显雄*
翟柯云* 汪荣

活血化癥方药对心、脑血管疾患，急慢性炎症，增生性疾病，免疫系统疾患等都有异病同治之功。皮质醇也能治疗多种疾病。故皮质醇与某些活血化癥方药有不少相类似之处，这一点引起了我们的注意。为此，我们观察了冠心Ⅱ号方与皮质醇对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响，用巨噬细胞为代表，研究这两种药物怎样从细胞水平和整体水平发生效应的。

材料及方法

一、材料：

(1)冠心Ⅱ号针剂，为本组自制，称取丹参2份，红花、赤芍、川芎、降香各1份，水提酒沉，制成澄明溶液，每毫升含生药2克，无菌安瓿密封待用。(2)注射用氢化考的松，北京制药厂出品，2毫克/毫升。(3)0.05%(V/V)水解乳清蛋白Hank氏液。(4)HCG抗原乳胶悬液，北京生物制品所出品。(5)Unicam紫外分光光度计。

二、方法：

吞噬功能测定方法：(1)整体试验用日坛医院姚津生⁽¹⁾吞噬鸡红细胞方法。(2)离体试验用Vassalli⁽²⁾吞噬乳胶颗粒法，本组加以修改。

三、整体试验：

体重20~30克雌性小白鼠随机分为对照、给药、应激与应激+给药四组，每组6只。给药组每鼠每日给冠心Ⅱ号针剂0.2毫升，皮下注射，共10天。对照组给生理盐水。应激组于取材前3天，将小鼠置38℃温箱30分钟后，立即置4℃冰箱30分钟，每天1次，共3次。应激+给药组同时给予如上的给药和应激处理。各组动物于取材前3天，每鼠每日腹腔注射小牛血清0.3毫升，共3天。给药后第10天将小鼠拉断脊柱，腹腔注射Hank氏液1.5毫升，1分钟后取出腹腔液，做体外吞噬鸡红细胞试验，同时取两侧肾上腺称重，取一侧腺体供计数肾上腺细胞数⁽³⁾，另一侧腺体用10%福尔马林固定，HE染色，用Chalkley氏落点

法⁽⁴⁾测量肾上腺皮质束状带细胞核比例。

四、离体试验：

共分四组。对照组于培养管内加入100微升生理盐水。冠心Ⅱ号组则加入冠心Ⅱ号药液50微升，生理盐水50微升。皮质醇组加入皮质醇药液50微升(合皮质醇 10^{-4} M)，生理盐水50微升。冠心Ⅱ号+皮质醇组则各加上上述药液50微升。取体重30克之小鼠，用0.2%动物糖原溶液2毫升腹腔注射，每日1次，共3日，第4天腹腔注入含有0.05%水解乳清蛋白的Hank氏液4.5毫升，揉搓腹腔1分钟后取出细胞悬液，可得3~4毫升。用同液稀释使所含细胞数为 50×10^4 /毫升。将自每只小鼠取得之细胞悬液混合成库，置冰浴中以防巨噬细胞贴壁。从细胞库中取悬液分置各组培养管，每管1毫升，与药液混合，于37℃培养24小时后，取出培养液计数细胞，此时仅余 $2 \sim 4 \times 10^4$ 个/毫升，且大多数为小圆淋巴细胞，证明此时巨噬细胞的绝大部分均已贴壁。此时于每培养管内加入HCG抗原乳胶悬液20微升，摇匀，静置37℃培养2小时。此时，巨噬细胞吞噬乳胶颗粒。2小时后弃去培养液，再用无菌生理盐水洗去残留于细胞外面之乳胶颗粒，洗4~6次。洗毕倒置试管于滤纸上，吸干水滴后，再加入1N NaOH 0.5毫升，摇匀，消化，2小时后用微量比色杯在分光光谱仪上，于波长524nm处比浊。用不同浓度乳胶颗粒可作出线性标准曲线。也可用对照组之光密度(OD)与处理组之光密度(OD)之比值来代表吞噬功能，暂名为吞噬功能比值。

离体试验中给药的浓度：皮质醇最适之浓度的探索，将皮质醇配成 10^{-6} M、 10^{-5} M、 10^{-4} M、 10^{-3} M、 10^{-2} M，各50微升于培养管内，观察其吞噬功能的变化。冠心Ⅱ号最适浓度之探索，将冠心Ⅱ号稀释成1:1、1:10、1:100、1:1000，各加50微升于培养管内，观

* 1978年北京大学生物系中草药专业毕业生

察其吞噬功能的变化。

结 果

一、整体试验：

给药后小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的变化及肾上腺皮质束状带细胞质核比例的变化见表1，可见给

冠心Ⅱ号后，吞噬功能增进。肾上腺皮质束状带细胞质核比例变化不明显。在应激状态时，质核比例增大，同时吞噬功能也增进。在应激+给药组中质核比例增加，吞噬功能也增进，但其增进之幅度并不超过单独给冠心Ⅱ号，与单独应激时所增进之幅度亦无明显差别($P>0.05$)。

表 1 冠心Ⅱ号及应激对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能及肾上腺皮质细胞数及质核比例的变化

分 组	肾上腺皮质细胞数 $\times 10^3/\text{毫克}$ $\bar{X} \pm \text{SE}$	肾上腺皮质 细胞质核比例 $\bar{X} \pm \text{SE}$	吞 噬 百 分 数 $\bar{X} \pm \text{SE}$	吞 噬 指 数 $\bar{X} \pm \text{SE}$
对 照	$67.2 \pm 6.41 (n=6)$	$7.76 \pm 0.43 (n=6)$	$4.9 \pm 0.49 (n=12)$	$0.08 \pm 0.006 (n=12)$
给 药	$51.3 \pm 7.69 (n=5)$	$8.58 \pm 0.34 (n=5)$	$29.2 \pm 3.64^{**} (n=12)$	$0.47 \pm 0.001^{**} (n=12)$
应 激	$58.9 \pm 5.23 (n=5)$	$14.20 \pm 0.33^{**} (n=5)$	$10.3 \pm 0.86^{**} (n=13)$	$0.19 \pm 0.022^{**} (n=13)$
应 激+给 药	$56.0 \pm 4.52 (n=5)$	$10.08 \pm 0.28^{*} (n=5)$	$14.8 \pm 2.24^{**} (n=14)$	$0.27 \pm 0.062^{**} (n=14)$

* 与对照组比较 $P<0.01$ ；** 与对照组比较 $P<0.001$

二、离体试验：

1. 皮质醇最适浓度：如图1所示，当剂量为生理浓度 10^{-6}M 时，吞噬功能比值为0.34，小于正常。浓度为 $10^{-5} \sim 10^{-4}\text{M}$ 时，其吞噬功能比值为 $1.04 \sim 1.4$ ，略大或大于正常。浓度 $10^{-3} \sim 10^{-2}\text{M}$ 为超大剂量，其吞噬功能比值又下降，明显小于1，且小于生理剂量时的比值。故以浓度 $10^{-5} \sim 10^{-4}\text{M}$ 为合适。本实验采用 10^{-4}M ，每管细胞给50微升。

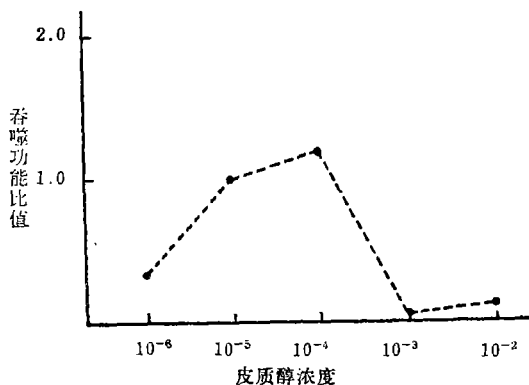


图 1 不同浓度皮质醇时吞噬功能比值的变化

2. 冠心Ⅱ号的最适浓度：将整体应用之冠心Ⅱ号溶液稀释为1:1, 1:10, 1:100, 1:1000，进行试测，结果冠心Ⅱ号原液促进吞噬功能，稀释后则吞噬功能减退，其比值小于1(见图2)，故仍采用原液。

3. 各药组吞噬功能的变化：见表2。离体实验中冠心Ⅱ号组与整体实验中给药组相似，离体实验中的皮质醇组与整体实验中的应激组相似，均各较其相应的对照组有明显的增加($P<0.001$ ； $P<0.01$)。离体实验中冠心Ⅱ号+皮质醇组与整体实验中应激+

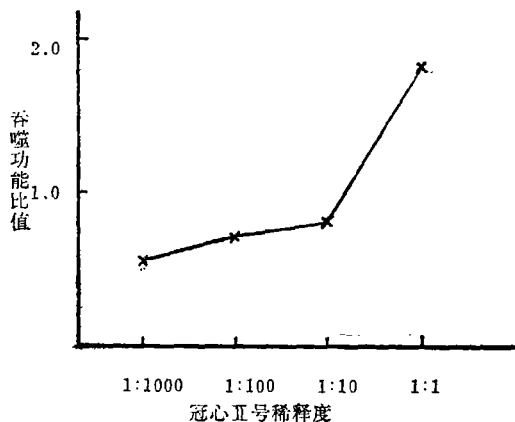


图 2 不同浓度冠心Ⅱ号时吞噬功能比值的变化

表 2 体外给药对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能比值之影响

组 别	培养管数	光密度(OD) $\bar{X} \pm \text{SE}$	吞噬功能比值 $\bar{X} \pm \text{SE}$
对 照	7	0.088 ± 0.0098	$1.00 \pm 0.113^{*}$
冠 心 Ⅱ 号	9	$0.175 \pm 0.0073^{**}$	$1.59 \pm 0.080^{**}$
皮 质 醇	10	$0.140 \pm 0.0104^{**}$	$1.59 \pm 0.117^{*}$
冠心Ⅱ号+皮质醇	10	$0.166 \pm 0.0079^{**}$	$1.88 \pm 0.089^{**}$

* 与对照组比较 $P<0.01$ ；**与对照组比较 $P<0.001$

给药组相似，较其相应的对照组明显增加($P<0.001$)。两种处理对吞噬功能的促进程度都不是迭加的，而只是相似于其中一种处理时的促进程度。

讨 论

从皮质醇及冠心Ⅱ号方的最适浓度曲线中可以看

到, 两药在一定浓度时对小白鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能均有双相作用。小剂量时抑制吞噬功能, 大剂量时促进吞噬功能。但皮质醇的浓度超过一般药理剂量时又出现抑制作用。

在整体试验中, 给药组肾上腺皮质细胞数及质核比例与对照组比均无明显变化, 说明吞噬功能之增进不是由于药物作用于肾上腺皮质及其激素分泌增进所致。而且离体试验也表明, 单用冠心Ⅱ号也可以直接促进巨噬细胞的吞噬功能。而应激对吞噬功能也有促进作用, 但同时肾上腺皮质束状带细胞质核比例明显增加⁽⁴⁾。在离体实验中, 以大于生理剂量的药理浓度皮质醇代替整体实验中的应激措施, 其结果与在整体试验中发生的情况酷似, 因此推想在整体内应激时吞噬功能的促进十分可能即是由于应激造成肾上腺皮质细胞合成及分泌功能活跃, 使血中皮质醇升高所致。但这并不能除外应激时整体中其它复杂变化对吞噬功能的影响。

由于整体与离体吞噬功能的变化十分类似, 提示无论是在整体内或是在离体时的适当情况下, 冠心Ⅱ号方及皮质醇均能独立地、直接地影响吞噬细胞的吞噬功能。整体及离体试验均表示, 二药同时存在时对吞噬功能之促进作用, 较之任何一药单独应用时所增加之幅度没有统计学上的差别, 说明二药的作用不是加合作用。其次, 二药在某些方面的相似性提示二药对吞噬细胞功能的作用机理之间关系值得进一步研究。

从药物的受体学说观点来看, 某些药能影响细胞的功能是由于它们先作用于细胞的某一种受体, 然后

通过第二信使调节细胞的功能。一般来讲, 药物各有其特异的受体, 故各有特异的药理作用。但是两种以上结构相似的药物也可与同一种受体相结合, 产生相同或不同的结果。这些药物与受体结合的亲和力有时也不尽相同。二种药物以相应浓度给予细胞时, 便竞相与受体结合, 亲和力强的占优势, 当受体的结合位点达到饱和时, 便不能再与更多的药物分子结合产生更大的作用。临床上皮质醇与冠心Ⅱ号有相同的适应症, 可推测是由于冠心Ⅱ号中某些有效成分与皮质醇有相同的受体。当给皮质醇或应激的同时又给予冠心Ⅱ号方并不产生加合作用, 这可能是因为我们选择的二种药物(冠心Ⅱ号方和外源的或应激后产生的内源皮质醇)的剂量都是最大程度地促进吞噬功能的剂量, 它们中的一种就可以饱和受体的位点, 故而二种同时给予时就不产生加合作用。

再者, 在整体试验中应用吞噬鸡红细胞的测定方法精密性差, 分散度大, 改为吞噬乳胶颗粒的方法后, 精密性好, 分散度小。虽然两种方法有不同的精密密度, 但是用两种方法所得的结果经统计处理是十分一致的。

参 考 文 献

- (1) 中国医学科学院首都医院: 免疫学讲义, 233页, 人民卫生出版社, 北京, 1974。
- (2) Vassalli JD, et al: Cell 8(2):271, 1977。
- (3) 施履吉: 定量组织学, 科学出版社, 北京, 1964。
- (4) 倪祖梅等: 注射福马林及去垂体后大鼠肾上腺皮质细胞数及质核比例的变化。全国第一次内分泌及肾脏病学术会议资料摘要汇编, 1965年, 广州。

代赭石配伍它方治疗喘证

浙江省温州市中医院 池绳业

代赭石味苦性寒, 归肝、心二经。张锡纯云: 赭石色赤, 性微凉, ……其质重坠, 又善镇逆气, 降痰涎, 止呕吐, 通燥结, 用之得当, 能建奇效。笔者遵循前人经验, 几年来, 用代赭石配伍适当方药, 治疗肺热气逆喘息之证, 取得较好疗效, 兹举病案如下:

叶××, 女, 28岁。1977年10月11日诊治。

患者因鼻炎引致过敏性哮喘已8年, 每逢秋冬季发作频繁。近感受风寒, 身热有汗, 鼻塞多涕, 咳嗽气喘, 胸膈烦闷, 口唇发绀, 大便秘结, 口苦而渴,

舌苔薄黄, 脉象浮数。证属风寒外束, 肺有郁热, 痰气交阻, 失其宣降。法当宣肺泄热, 降气平喘。处方: 生麻黄3克, 苦杏仁9克, 生石膏(先煎)15克, 桑白皮9克, 瓜蒌皮9克, 苏子9克, 生代赭石(先煎)30克, 生甘草3克。三剂。

服药后, 气喘平, 循法继续治疗, 诸证皆得改善。以后复发, 投以该方, 屡获治效。

按: 本案肺热已盛, 气失宣降, 用麻杏石甘汤, 加生代赭石以增强镇逆平喘之功, 故应手而效。