

实验研究

野菊花药理作用的初步研究

戴瑰伟* 刘文富**

野菊花为菊科植物野菊 (*Chrysanthemum indicum* L.) 的干燥头状花序, 是中医常用的清热解毒药。本草纲目⁽¹⁾ 有野菊花治疗“痈肿疔毒瘰癧眼瘟”等记载。野菊花注射液对淋巴结核、盆腔结核、慢性盆腔炎、急性痢疾等有较好的疗效^(2~4), 野菊花栓剂对盆腔炎也有较好的疗效^(4~6), 对慢性结肠炎⁽⁷⁾ 的疗效初显苗头。此外, 还有用野菊花治疗其他感染性疾病的报道^(8~11)。据了解有关野菊花药理作用的报告甚少, 我们对野菊花的药理作用进行了初步的研究, 现报道如下。

材 料

动物: 实验用小鼠、大鼠、家兔均由中国医学科学院药物研究所动物房供应。CFW 小鼠由北京结核病医院动物房供应。

菌种: 所用痢疾杆菌、大肠杆菌、绿脓杆菌、人型结核杆菌 H₃₇RV、结核杆菌 H₃₇RA 以及金黄色葡萄球菌 (以下简称金葡菌) 209P 和 26108 号为实验室保存菌种。金葡菌 15~44 号 30 株菌种为临床分离的耐药菌。

菌苗: 白喉、百日咳、破伤风三联菌苗为北京生物制品研究所产品, 批号 7820-1。

药物: 本实验所用野菊花制剂有野菊花注射液、野菊花水剂、野菊花酒提液和野菊花栓剂。野菊花注射液系北京医学院药厂生产的野菊花水提酒浸剂, 每毫升含生药 1 克, 将收集的野菊花挥发油加入, 另加适量吐温 80 和苯甲醇, 为临床试用剂型。野菊花水剂是本实验室按水提酒浸法制备的 pH 6 的水溶液, 浓度为每毫升含生药 3 克或 1 克两种, 但未加挥发油、吐温 80 和苯甲醇。野菊花酒提液是本实验室制备的野菊花乙醇回流物, 回收乙醇并将残余乙醇赶尽后, 配成每毫升含 2 克生药的水溶液。野菊花栓剂系野菊花水提酒沉膏剂与聚乙二醇混合制成, 每个栓剂含生药 4 克。实验用胶原为以每 100 毫克兔肌腱加生理盐水 1 毫升研磨成的上清液。所有的药物剂量均按生药重量计算。

方法与结果

一、体外抗菌作用

1. 野菊花对一般致病菌的作用: 用试管稀释法测定了野菊花水剂对金葡菌、大肠杆菌、痢疾杆菌和绿脓杆菌的抗菌作用。野菊花水剂对金葡菌的最低抑菌浓度为 0.19 克/毫升, 对大肠杆菌、痢疾杆菌是 0.75 克/毫升, 对绿脓杆菌为 1.5 克/毫升。表明野菊花水剂对金葡菌抑菌作用较强。

选用临床分离的 30 株耐药金葡菌 15~44 号及敏感菌株 209P 用滤纸片法测定, 野菊花水剂 1.0 克/毫升对其中的 26 株菌的抗菌强度与敏感菌株 209P 相似或较强 (表 1)。

表 1 野菊花水剂对金葡菌的抗菌作用

菌株号	抑菌圈直径 (毫米)	菌株号	抑菌圈直径 (毫米)	菌株号	抑菌圈直径 (毫米)	菌株号	抑菌圈直径 (毫米)
209 P	8.3	22	8.7	30	8.1	38	11.4
15	20.0	23	13.8	31	13.3	39	9.8
16	10.9	24	10.1	32	—	40	10.8
17	13.0	25	10.7	33	13.4	41	10.5
18	9.6	26	11.9	34	10.6	42	12.8
19	12.9	27	11.8	35	—	43	—
20	18.3	28	11.7	36	8.7	44	—
21	10.9	29	13.1	37	9.8		

注: “—”表示无抑菌圈

2. 野菊花对结核杆菌的作用:

(1) 对结核杆菌 H₃₇RA 的作用: 将结核杆菌 H₃₇RA 研磨成 0.01 毫克/毫升的生理盐水菌悬液, 取 0.1 毫升接种于改良罗氏培养基斜面上, 在室温中平放渗透 1 小时。取不同浓度野菊花水剂或酒提液 1 毫升加于管底, 直立放置在试管架上, 在 37℃ 培养 3 周后观察结果, 以抑菌带的长度表示抗菌强度。野菊花水

* 北京结核病医院

** 中国医学科学院药物研究所

剂 3.0、1.5 和 0.75 克/毫升对结核杆菌 $H_{87}RA$ 的抑菌带长度分别为 25、3 和 2 毫米。野菊花酒提液 2.0、1.0 和 0.5 克/毫升对结核杆菌 $H_{87}RA$ 的抑菌带长度分别为 20、10 和 2 毫米。结果表明,两种制剂对结核杆菌 $H_{87}RA$ 的抗菌作用均较弱。

(2) 对人型结核杆菌 $H_{87}RV$ 的作用: 将人型结核杆菌 $H_{87}RV$ 研磨成 0.01 毫克/毫升菌悬液, 按上述方法将结核杆菌 $H_{87}RV$ 接种于改良罗氏培养基斜面上, 取浓度为 1.0 克/毫升野菊花水剂 1 毫升加于培养基管底, 直立放置在 37℃ 恒温箱中, 培养 3 周后观察结果, 其抑菌带为 25 毫米。表明野菊花对人型结核杆菌 $H_{87}RV$ 的抑菌作用也不强。

二、体内抗菌作用

1. 对感染金葡菌小鼠的治疗作用: 用金葡菌 15 号感染雄性小鼠, 按已报道方法进行⁽¹²⁾。于感染前晚、前 1 小时和感染后 2 小时各腹腔注入野菊花水剂(1 克/毫升)0.3 毫升。对照组于同时间内注射生理盐水。在 4 次实验中, 有 3 次对感染小鼠有明显保护作用($P < 0.001$ 、 < 0.001 和 < 0.05); 1 次只有一定的保护作用, 但无统计学意义。同样剂量皮下给药, 未见保护作用(表 2)。

表 2 野菊花水剂对腹腔感染金葡菌小鼠的实验治疗观察

组 别	给药途径	实验结果 (死亡鼠数/总鼠数)			
		第一次	第二次	第三次	第四次
野菊花组	腹腔	0/10**	6/20**	2/20*	3/10
对 照 组	腹腔	10/10	18/20	10/20	5/10

* 与对照组比较 $P < 0.05$

** 与对照组比较 $P < 0.001$

给每只小鼠腹腔内注入 1 克/毫升的野菊花水剂 0.1 毫升, 在小鼠血、尿及各组织脏器内, 用微生物学方法⁽¹²⁾未测出有抗金葡菌的物质存在。

2. 对感染人型结核杆菌 $H_{87}RV$ 小鼠的治疗作用: 取培养 2 周的强毒人型结核杆菌 $H_{87}RV$ 制成湿重 5 毫克/毫升菌悬液, 每只雄性小鼠静注 0.2 毫升。自感染后次日开始, 每只小鼠每天皮下注射野菊花注射液 0.24 毫升或 0.05 毫升, 共 16 天, 以半数动物死亡时间(T_{50})为观察指标。结果表明野菊花未能延长感染动物的存活时间。

三、野菊花对金葡菌溶血素和血浆凝固酶的影响

1. 对金葡菌溶血素的影响: 按文献报道的方

法⁽¹³⁾测定野菊花对金葡菌 26108 号溶血素的影响。将在胎盘消化液中生长 4 天的菌液, 以 4000 转/分离心 30 分钟, 用上清液作为溶血素。取野菊花水剂(3 克/毫升)0.5 毫升, 加等量溶血素, 对照组以生理盐水代替溶血素, 混匀后于 37℃ 作用 30 分钟。取处理过的溶血素 0.5 毫升, 以生理盐水对倍逐级稀释后, 向各管内加入 2% 绵羊红细胞悬液 0.5 毫升, 置室温(18℃)中, 于第 2、6 小时各记录结果一次。两次实验结果表明: 在所用浓度下, 无论在第 2 或第 6 小时观察结果, 野菊花水剂均有抑制溶血素溶解绵羊红细胞的作用, 在 1:1024 时仍不出现溶血; 而对照组分别在 1:8 和 1:64 时全溶血, 1:16 和 1:256 时仅有微量不溶血。这说明野菊花能抑制金葡菌溶血素的产生。

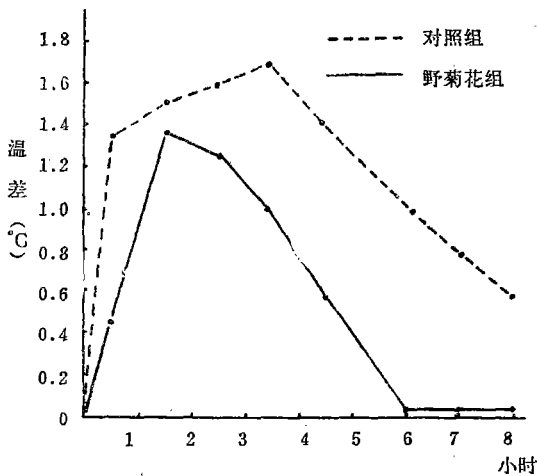
2. 对金葡菌血浆凝固酶形成的影响: 按文献报道的方法⁽¹⁴⁾略加改进。先用试管稀释法测定野菊花对金葡菌 26108 号的最低抑菌浓度, 以比最低抑菌浓度低 1 倍的药物浓度为 1/2 抑菌单位, 低 2 倍的为 1/4 抑菌单位, 依此类推。将在含 1/2 或 1/4 抑菌单位野菊花胎盘消化液中生长 24 小时的菌液, 以 4000 转/分离心 30 分钟, 取上清液 0.25 毫升, 以生理盐水对倍逐级稀释后, 向各管内加入 10% 绵羊血浆 0.25 毫升, 置 37℃ 水浴中温孵 2 小时后记录结果, 置室温 20 小时后再记录结果。结果表明, 无论野菊花的浓度为 1/2 或 1/4 抑菌单位, 2 或 20 小时记录结果, 在稀释度为 1:2~1:64 时均无凝固现象; 而对照组在同时间内的全凝固效价为 1:2, 在 1:4 时仍有很多小凝块出现。

四、野菊花对致热家兔体温的影响

实验用家兔 20 只, 分两批进行。实验前一天给家兔静脉注射野菊花注射液 2 毫升/公斤或 4 毫升/公斤, 翌晨测肛温后再静脉注射野菊花注射液一次, 随即静注三联菌苗(1 毫升/公斤)致热⁽¹⁵⁾。对照组同时间内由静脉注入生理盐水。注入菌苗后 4 小时再静脉注射野菊花注射液一次。于致热后不同时间测肛温, 以实验晨的正常肛温与各时间所测肛温之差为指标, 观察注入菌苗后体温的变化。对照组在注入菌苗后半小时体温开始上升, 平均升高 1.32℃; 于 3.5 小时达高峰, 平均升高 1.67℃; 而给野菊花注射液 4 毫升/公斤组注入菌苗后半小时只升高 0.46℃, 于 1.5 小时达高峰, 平均升高 1.36℃, 此后体温即开始下降, 于 6 小时降至正常, 而对照组在 8 小时仍未降至正常(附图)。但剂量为 2 毫升/公斤组解热作用不明显。

五、野菊花对大鼠血小板聚集功能的影响

将体重为 150~200 克雄性大鼠经戊巴比妥钠麻



附图 野菊花注射液对致热家兔体温的动态变化曲线图

醉后,取动脉血制备血小板血浆,以ADP、胶原和金葡菌15号为血小板促聚剂,进行血小板聚集试验⁽¹⁶⁾。在血小板血浆中加入药物和促聚剂,在恒温搅拌条件下,血小板发生聚集。从表3看出,野菊花水剂在试管内对ADP、金葡菌和兔肌胶原诱导的大鼠血小板聚集均有明显的抑制作用,其抑制作用随剂量的增加而增强。

表3 不同浓度的野菊花水剂在试管内对血小板聚集功能的影响

促聚剂	组 别 (克/毫升)	血小板聚集率(%) $\bar{X} \pm SE(n)$	P 值
ADP	生理盐水对照	$50.5 \pm 2.3(6)$	
	野菊花(0.025)	$13.4 \pm 2.9(4)$	<0.001
	野菊花(0.0125)	$14.8 \pm 1.8(6)$	<0.001
	野菊花(0.006)	$18.9 \pm 1.5(6)$	<0.001
兔肌 胶原	生理盐水对照	$81.6 \pm 2.1(3)$	
	野菊花(0.15)	$17.1 \pm 2.1(3)$	<0.001
	野菊花(0.10)	$21.9 \pm 2.8(3)$	<0.001
	野菊花(0.05)	$20.7 \pm 12.3(2)$	<0.01
金葡菌	生理盐水对照	$29.8 \pm 2.2(4)$	
	野菊花(0.15)	$13.5 \pm 0.5(4)$	<0.001
	野菊花(0.10)	$18.9 \pm 1.3(4)$	<0.01
	野菊花(0.05)	$24.6 \pm 2.7(4)$	>0.05

野菊花水剂0.3毫升或生理盐水0.3毫升给大鼠静脉注入,5分钟后取血制备血小板血浆进行实验。结果表明,野菊花静脉注入对ADP诱导的血小板聚集有明显的抑制作用,对照组(3只鼠)与给药组(3只鼠)血小板聚集百分数分别为 46.8 ± 3.0 、 13.2 ± 2.9 ($P < 0.01$);对兔肌胶原诱导的血小板聚集也有明显

的抑制作用,对照组(4只鼠)与给药组(4只鼠)血小板聚集百分数分别为 80.9 ± 7 和 13.4 ± 1.2 ($P < 0.01$)。但对金葡菌诱导的大鼠血小板聚集没有明显的影响。

六、野菊花对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响

取小鼠60只,分两批进行实验。给小鼠腹腔注射0.1%肝糖原2毫升,并同时静注野菊花水剂(1克/毫升)0.2毫升后,不同时间各给小鼠腹腔注射2%鸡红细胞悬液2毫升,随即取腹腔液,按文献方法⁽¹⁵⁾制备,计算腹腔液中巨噬细胞吞噬鸡红细胞的百分数。两批实验结果列表4,可见野菊花能明显增强小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能。

表4 野菊花静脉注射(二批实验)对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响

组 别	动物数	巨噬细胞吞噬率(%)		
		给药24小时 $\bar{X} \pm SE$	给药48小时 $\bar{X} \pm SE$	给药72小时 $\bar{X} \pm SE$
野菊花组	15	$43.2 \pm 6.10^{**}$	$80.3 \pm 19.3^*$	71.7 ± 7.87
对照组	15	15.4 ± 2.15	30.6 ± 9.19	54.7 ± 1.44
野菊花组	15	$97.0 \pm 1.14^{**}$	$73.6 \pm 3.12^{**}$	53.1 ± 4.44
对照组	15	38.6 ± 2.90	44.4 ± 3.60	42.4 ± 5.35

* 与对照组比较 $P < 0.05$

** 与对照组比较 $P < 0.001$

七、野菊花的毒性试验

1. 急性毒性试验:用体重19~20克小鼠,雌雄各半,按上下法,求得静注野菊花注射液的 LD_{50} 为10.47克/公斤。中毒剂量小鼠呈呼吸困难、四肢抽搐,于1~2分钟内死亡。

2. 亚急性毒性试验:用体重13~15克的小鼠40只,雌雄各半,分为两组。一组每日腹腔注射野菊花注射液一次,剂量为0.2克/公斤,连续1个月;另一组同时时间内注射生理盐水作为对照。在观察期内两组动物体重增长没有差别。停药后立即处死,解剖后肉眼观察,两组小鼠组织脏器未见异常。

野菊花栓剂涂于家兔眼结膜未见有刺激作用。

讨 论

临床实践证明野菊花对慢性感染性疾病有较好疗效^(3~7);实验证明野菊花对多种细菌有一定的抗菌作用。对于腹腔感染金葡菌的小鼠,在同一途径给予野菊花时有保护作用;对于静脉感染结核杆菌 H_2RV 的小鼠,皮下给野菊花未见延长病鼠的存活时间;在给

药动物体内未检出有抗金葡菌作用的物质。这说明不能仅以抗菌作用来解释野菊花的临床疗效。细菌毒素或毒性产物是在感染性疾病中引起多种症状及造成机体损害的重要因素, 药物是否可以直接作用于细菌毒素或细菌毒性产物这一问题早为人们注意, 不少学者在这方面进行过研究。如黄连素能抑制金葡菌血浆凝固酶的形成⁽¹⁴⁾, 减弱其毒力, 因而细菌易被白细胞吞噬, 还能降低金葡菌溶血素的效价; 小檗碱能对抗霍乱毒素致小鼠腹泻的作用⁽¹⁵⁾; 射干甙有明显的抗透明质酸酶作用⁽¹⁶⁾。野菊花和上述清热解毒药一样能降低金葡菌溶血素的效价, 对金葡菌血浆凝固酶的形成有一定的抑制作用, 并能使三联菌苗致热家兔体温降低, 因此对抗细菌毒素或抑制毒性产物对机体的影响, 可能是野菊花治疗一般感染性疾病的作用之一。对结核杆菌代谢产物的影响值得进一步观察。据报道⁽¹⁷⁾野菊花有扩张血管、增加血流量的作用。我们的实验证明, 野菊花在试管内对ADP、兔肌胶原和金葡菌诱导的大鼠血小板聚集有明显的抑制作用, 静注野菊花水剂对ADP和兔肌胶原诱导的血小板聚集也有明显的抑制作用。局部的血循环和血凝状态与感染有密切关系⁽¹⁸⁾, 血小板聚集似是内毒素引起实验动物一系列血凝和血循环改变的重要因素⁽¹⁹⁾, 因此改善感染部位的血凝与血循环状态可能是野菊花抗感染作用的另一方面。实验还证明, 野菊花能增强小鼠腹腔巨噬细胞对鸡红细胞的吞噬功能, 也有报道证明⁽²⁰⁾野菊花在体外能增强白细胞对金葡菌的吞噬作用。由此看来, 野菊花的药理作用是广泛的, 对其抗感染作用原理的深入

研究, 可能在感染性疾病的治疗中摸索出有别于以抗菌为主的传统西药疗法的新途径。

参 考 文 献

- (1) 李时珍: 本草纲目(校点本第二册)。人民卫生出版社, 北京, 1977。
- (2) 戴瑰伟: 野菊花注射液治疗111例颈淋巴结核疗效观察。内部资料, 1980。
- (3) 金家龙等: 野菊花治疗细菌性痢疾。内部资料, 1980。
- (4) 北京医学院第一附属医院妇科门诊: 野菊花治疗慢性盆腔炎疗效观察。内部资料, 1980。
- (5) 康世芬等: 野菊花治疗慢性盆腔炎疗效观察。内部资料, 1980。
- (6) 北京市中医医院妇科门诊: 野菊花治疗慢性盆腔炎疗效分析。内部资料, 1980。
- (7) 赵淑颖: 野菊花栓治疗慢性结肠炎小结。内部资料, 1980。
- (8) 山东五莲县叩官公社: 野菊花注射液治疗钩端螺旋体病59例疗效观察。内部资料, 1978。
- (9) 烟台地区结核病防治所: 野菊花注射液治疗肺结核的疗效观察。内部资料, 1976。
- (10) 四川省重庆市红十字会医院委员会: 新医学(5):32, 1971。
- (11) 姜家礼等: 北野菊花的临床应用。内部资料, 1979。
- (12) 刘文富等: 微生物学报(10):95, 1964。
- (13) 林志清等: 四川医学院报(1):1~7, 1960。
- (14) 周邦清: 成都中医学院报(1):73, 1978。
- (15) 刘文富等: 药学报(16):247, 1981。
- (16) 江崎俊治: 日本药理学杂志 64:185, 1968。
- (17) 孙祺熹: 生理学报 23(3):254, 1959。
- (18) 刘文富: 抗感染中草药药理研究进展及其研究方法问题。待发表资料。
- (19) Sabir M, et al: Indian J Med Res 65:305, 1977。
- (20) 杭州市第二人民医院: 中草药影响人体白血球吞噬金黄色葡萄球菌的体外试验。内部资料, 1971。

“口 苦” 不 完 全 是 热 证

南通市中医院 蔡 德 培

一、病例介绍

仁××, 62岁, 女, 1980年1月7日就诊。

患者口苦将一月, 口中粘腻, 不思饮食6~7日, 面色皤白, 头昏耳鸣, 腰膝酸软, 肢凉不温, 心悸, 夜难入寐, 大便干约二日一行, 小溲清长。舌淡, 苔白腻, 脉沉细按之着骨乃得、两尺部尤甚。

此高年肾亏, 肾阳虚衰, 不能温煦脾阳, 脾之运化功能低下, 湿从内生, 脾不和所致。

治宜温肾阳, 升脾阳, 化湿运中。处方: 补骨脂12克, 干姜6克, 炒苍朮10克, 陈皮10克, 茯苓12克, 厚朴6克, 广藿梗12克, 白蔻仁6克。4剂, 水

煎服, 每日服1剂。服完4剂后, 诸症悉除。

二、体会

患者年高肾亏, 肾阳虚衰不足以温煦脾阳, 脾之运化功能低下, 因而湿从内生。用补骨脂温肾阳, 干姜温运脾阳, 苍朮、陈皮、茯苓、厚朴、广藿梗、白蔻仁化湿运中。根据不同病因病机, 采用不同的治法, 从而解除了口苦及其伴随之症。这就说明脾肾阳虚, 寒湿内生, 致脾不和出现口苦是客观存在的。

由此可见, 引起口苦之因多种, 并非皆火热之症, 临证时, 必须审证求因, 辨明阴阳两类不同的属性。治疗乃不致误。