

方药研究

牛珀至宝丹对内毒素休克大鼠血浆肿瘤坏死因子
— α 和血清转氨酶活性的影响

马超英* 耿耘* 彭仁才* 江光明* 黄丽萍* 程琳慧*

摘要 采用一次性静脉注射致死量灭活大肠杆菌内毒素造成大鼠重症感染性休克模型,以牛珀至宝丹预先给实验组动物灌胃,并与正常组、内毒素休克组进行对照,结果:内毒素休克组大鼠血浆肿瘤坏死因子— α (TNF— α)、血清 ALT 及 AST 含量较正常组显著增高,而经牛珀至宝丹预处理的实验组,其升高程度较休克组明显减轻,组间比较,差异均有非常显著性($P < 0.01$)。表明牛珀至宝丹能明显抑制 TNF— α 的释放和 ALT、AST 的活性,这可能是其抗休克的重要机理之一。

主题词 休克,脓毒性/中医药疗法 肿瘤坏死因子/代谢 丙氨酸转氨酶/血液

感染性休克的病理生理研究虽然已进入分子水平,但在治疗上并未有多大进展。近年来我们以中药制剂牛珀至宝丹微丸配合参麦、参附注射液为主,治疗感染性休克取得明显疗效^[1]。为了探讨其作用机理,我们观察了牛珀至宝丹对内毒素休克大鼠血浆肿瘤坏死因子— α (TNF— α)水平和转氨酶 (ALT、AST)活性的影响,现报告如下。

1. 材料与方法

1.1 动物:选用健康 SD 大鼠 64 只(雌雄各半),体重 250 ± 30 g,由江西省实验动物中心提供。

1.2 药品及试剂:3%戊巴比妥钠(广州化学试剂厂产,批号 850601)、粗制灭活大肠杆菌内毒素(1×10^{11} 个/ml,由湖南医科大学购进,批号 96001)、牛珀至宝丹(由本院药剂室加工制作,批号 95001)、TNF— α 检测盒(由北京邦定生物医学公司提供)、ALT 试剂(由上海生物制品研究所提供)、AST 试剂(由江西汇雄公司提供)、国产 DG—3022A 型酶联检测仪、低温冰箱 (SANYO)。

1.3 将动物随机分成 3 组:(1)内毒素休克组(休克

组):共 20 只,用于 TNF— α 检测 10 只,ALT、AST 检测 10 只,以生理盐水每次按 10ml/kg 灌胃,每日 2 次,连续 2 日,第 3 日实验前 1 小时再灌服 1 次。然后以 3%戊巴比妥钠 1.5ml/kg 于腹腔行注射麻醉,20 分钟后由股静脉一次性注射致死量内毒素(2ml/kg),3 分钟内缓慢注完,以建立内毒素休克模型^[2]。(2)正常组:共 19 只,用于 TNF— α 检测 10 只,ALT、AST 检测 9 只,以等容量生理盐水代替内毒素行股静脉注射,其余操作方法同休克组。(3)实验组:即牛珀至宝丹加内毒素组,共 25 只,用于 TNF— α 检测 10 只,ALT、AST 检测 15 只,以等容量(10ml/kg)浓度为 8mg/ml 牛珀至宝丹悬液代替生理盐水灌服,灌服时间、次数以及其他操作均同休克组。所有动物在注射内毒素或生理盐水 2 小时后,剪开胸腔,暴露心脏,以一次性注射器心脏采血 2ml,置于试管中,分离出血浆或血清,分别检测 TNF— α 、ALT、AST 含量。TNF— α 检测采用 ELISA 双抗夹心法定量,ALT、AST 检测采用 Reitman 氏法。

2 结果

3 组大鼠血浆 TNF— α 、血清 ALT、AST 含量比较:附表表示,注射内毒素 2 小时后,休克组大鼠血浆 TNF— α 、血清 ALT、AST 含量较正常组显著增高,但经牛珀至宝丹预处理的实验组,其升高程度较休克组明显减轻,经统计学处理差异均有显著性($P < 0.01$)。

3 讨论

近年的研究证实,内毒素可激活宿主单核巨噬细胞并释放前炎症细胞因子,而其中 TNF 为起始因子。这些炎症细胞因子进一步激活多核白细胞和内皮细胞,释放氧自由基、蛋白酶等,加速花生四烯酸代谢,释放前列腺素、白三烯、补体激活产物等炎性介质,引起过度的炎症反应,并形成瀑布效应,可以导致感染性休克、弥漫性血管内凝血、急性呼吸窘迫综合征、全身炎症反应综合征等危重症的发生^[3]。有研究表明,内毒素诱导的肝损害与 TNF— α 等多种介质的参与亦有密切关系,它可使血中 ALT、AST 活性明显升高,肝功

* 江西中医学院,江西省南昌市阳明路 20 号 (330006)

收稿日期:1998—04—08

附表 3 组大鼠血浆 TNF- α 、血清 ALT、AST 含量比较($\bar{X} \pm S$)

分组	TNF- α (ng/ml)	ALT(U)	AST(U)
正常组	1.55 $\pm$ 0.53(10)	19.33 $\pm$ 4.30(9)	22.78 $\pm$ 3.78(9)
休克组	4.19 $\pm$ 1.01(10) [#]	60.00 $\pm$ 34.17(10) [#]	48.60 $\pm$ 17.10(10) [#]
实验组	2.48 $\pm$ 0.98(10) [*]	31.53 $\pm$ 8.06(15) ^{#*}	34.33 $\pm$ 7.71(15) ^{#*}

[#]与正常组比较 $P < 0.01$; ^{*}与休克组比较 $P < 0.01$

能严重受损^[4]。故有效地抑制或清除机体内的 TNF, 是治疗内毒素休克等危重急症的重要途径。本研究证实, 大鼠在致死量的内毒素攻击下, 早期血液中 TNF- α 、ALT、AST 水平均显著升高, 这与近年的研究结果是一致的, 而经牛珀至宝丹预处理的动物, 以上指标升高的幅度较未用药组明显降低, 说明牛珀至宝丹对内毒素所致的 TNF- α 的释放和 ALT、AST 活性有较强的抑制作用。

牛珀至宝丹是由水牛角、羚羊角、琥珀、麝香、菖蒲、大黄等为主组成的复方新制剂, 具有清热解毒、活血化瘀、开窍化浊之功效, 是治疗温热病邪毒内闭血分, 瘀热闭窍实证之有效方药。近年来的研究表明, 清热解毒药的作用不单有抗菌、抗病毒的直接作用, 更重要的是可拮抗内毒素和能对复杂的细胞因子网络进行精密协调, 使之不至于过于分泌, 抑制炎症介质的合成和释放。而活血化瘀类药物的主要作用在于改善微循环障碍。在以往的实验研究中也发现, 牛珀至宝丹对休克动物有较显著的改善微循环、清除氧自由基、稳定血压、保护肺、肝组织和抗内毒素所致溶酶体、线粒体损伤等作用^[5~7]。

4 参考文献

- 1 万兰清, 马超英, 耿耘, 等. 开闭固脱法治疗流行性出血热休克 100 例临床研究. 中西医结合实用临床急救, 1996, 3(4):151.
- 2 皮业庆, 万兰清, 陈广文, 等. 开闭复方对内毒素休克大鼠微循环的影响. 中国中医急症, 1995, 4(1):17.
- 3 沈自尹. 清热解毒药对感染性炎症作用原理的新认识, 中国中西医结合杂志, 1997, 17(10):628.
- 4 杨光, 李鸣真, 叶望云, 等. 内毒素诱导肝损害家兔血浆和肝组织中肿瘤坏死因子- α /白细胞介素-8 水平变化及热毒清的保肝作用, 中国危重病急救医学, 1997, 9(3):133.
- 5 耿耘, 马超英, 肖诚, 等. 牛珀至宝丹对内毒素休克大鼠血液流变学的影响, 中国危重病急救医学, 1997, 9(12):715.
- 6 马超英, 江光明, 万兰清, 等. 717 复方制剂对小鼠盲肠结扎术后所致感染性休克的影响, 中国危重病急救医学, 1996, 8(1):10.
- 7 王开富, 杨光, 李鸣真, 等. 牛珀至宝丹对内毒素休克大鼠溶酶体的保护作用, 中国危重病急救医学, 1997, 9(12):713.

注:本课题由国家自然科学基金资助(39460083)

全国中医药学术研讨会 全国针灸与非药物疗法应用学术研讨会 《中医杂志》1999 年增刊 征文通知

由中国中医药学会和中医杂志社联合主办的“全国中医药学术研讨会”和“全国针灸与非药物疗法应用学术研讨会”将于 1999 年 9 月举行。

全国中医药学术研讨会(简称“中医会”)征文内容如下:(1)老中医临床治疗经验总结;(2)临床辨证施治的经验;(3)中医和中西医结合临床治疗的新成果、新技术、新经验介绍;(4)基础研究及理论探讨;(5)临床应用成方、验方的治疗新体会,例如:半夏泻心汤、柴胡疏肝散、五子衍宗丸等等,对其中一方在临床新用的经验与体会;(6)临床应用单味中药的治疗体会,例如淫羊藿、夏枯草、牛蒡子等等,对其中一味中药在临床新用的经验体会;(7)对于某方剂和其单味中药的研究新成果;(8)药物外敷、外贴、外洗等临床新用的经验体会;(9)少味药物浸泡常服预防治疗的体会,例如枸杞子泡茶、三七泡酒等等,对其中的一法在临床新用的经验体会。

全国针灸与非药物疗法应用学术研讨会(简称“针灸会”)征文内容如下:(1)针灸治疗常见病的经验;(2)推拿、按摩及其它理疗方法治疗常见病的经验;(3)气功和体育疗法治疗常见病的经验;(4)穴位埋线和割治法等治疗常见病的经验;(5)某一个新、旧穴位的临床应用经验体会;(6)常用配穴临床经验体会;(7)穴位研究新成果。

以上两会征文要求:(1)征文截止日期为 1999 年 5 月 10 日;(2)每位作者只限投一篇;(3)文稿要求字迹工整,字数在 2000~3000 字,请自留底稿,字迹潦草者不予审阅,尽量不用表格;(4)文稿中的计量单位均须采用法定计量单位,如“克”应为“g”,“毫升”应为“ml”,“白细胞 5000/mm³”应为“白细胞 $5 \times 10^9/L$ ”等等;(5)文题下署作者姓名,作者单位名称、地址、邮政编码填写在稿纸首页末尾;(6)文稿务请加盖单位公章;(7)征文经专家评审后,录用文章将刊登在《中医杂志》1999 年增刊上,并由中国中医药学会和中医杂志社联合颁发论文证书;(8)请在投稿信封左上角注明“中医会”或“针灸会”字样。会议具体时间、地点另行通知。

联系地址:北京东直门内北新仓 18 号,中医杂志社东方岐黄科技服务中心,邮政编码:100700,联系人:牛易。

ABSTRACTS FROM ORIGINAL ARTICLES

Clinical Observation on Improvement of Left Ventricular Contraction in Cardiac Infarction Treated by Gengfukang

Chen Keyuan, Miao Yang, Tu Xiuhua, et al

To investigate the clinical effects of Gengfukang decoction on improving left ventricular systolic function of patients with myocardial infarction, on the basis of conventional treatment of western medicine, eighteen myocardial infarction (MI) cases were treated with Gengfukang decoction additionally. Before and after treatment, the changes of left ventricular systolic function were measured by echocardiography. After patients were treated with Gengfukang decoction for 4 weeks, the left ventricular systolic function such as SV, LVEF and %FS were significantly improved ($P < 0.01$) and Vmax was increased ($P < 0.05$), but no any change was found in Dd. The blood stasis scores of patients were significantly decreased ($P < 0.01$). Gengfukang decoction has certain effect on improvement of left ventricular systolic function of patients with myocardial infarction.

Authors' address: Xiyuan Hospital, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 10009

Key words: cardiac infarction/TCM therapy ventricular function left/drug actions @Gengfukang
(Original article on page 151)

Clinical observation on 105 Cases of Enterization of Gastric Mucosa and Heterohyperplasia Treated by Fuwei Decoction

Li Shunmin, Li Huilin, Huang Bin, et al

One hundred forty cases were treated with Fuwei decoction, with a control group treated by Weimeisu and Sanjiuweitai. The effective rates were 93.3% and 74.3% respectively. Pathological exams showed that, in the treatment group the effective rates of atrophic gastric mucosa enterization and heterohyperplasia were 88.6%, 86.6% and control group were 72.4% and 19.4% respectively, with significant difference between all groups, demonstrating the definite efficacy of Fuweitang on these ailments.

Authors' address: Shenzhen City Hospital of TCM, Shenzhen 518033

Key words: Stomach disorders/TCM therapy Gastric

mucosa/pathology @ Weifu decoction

(Original article on page 153)

Influence of Niupozhibaodan on Plasmal Tumor Necrotic Factor — α and Activity of Serum Transaminase in Rats in Shock State Induced by Endotoxin

Ma Chaoying, Geng Yun, Peng Rencai, et al

Shock rat models were made by injecting a one lethal dose E — coli deactivated endotoxin to cause serious infectious shock. For the treatment group, Niupozhibaodan was administered in advance, which was compared with normal group and endotoxin — shock group. Results show that, in the endotoxin group, the plasma TNF — α , serum ALT and AST contents were all markedly higher, while in the experimental group, the increase of the indexes was markedly lower than the shock — group, all with significant difference.

Authors' address: Jiangxi College of TCM, Nanchang, Jiangxi, 330006

(Original article on page 172)

Observation on Manifestations of Tongue and Gastric Mucosa in Rats with Experimental Precancerous Lesion of Gastric Mucosa

Yao Baotai, Sun Xuehua, Wang Li, et al

Healthy male Wistar rats were prepared as model of precancerous lesion of gastric mucosa. The tongue, pH of tongue surface, dropped cells from tongue fur, histology of tongue, and corresponding gastric mucosa, pH of gastric juice, mucosal histological changes in both groups were observed. Results revealed that, in the rats with precancerous lesion, the tongues were bare or only with little fur, dark purplish tongue with petechia, pH of both tongue and gastric juice were high, which were both coincided with the syndrome type of asthenic gastric — qi and blockage of collaterals by stagnant blood.

Authors' address: Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Ji'nan 250011

Key words: Gastric mucosa/pathology precancerous lesion/diagnosis tongue/pathology

(Original article on page 174)