

舒肝顺气丸抗炎作用研究

谯志文^{1*}, 陈犁¹, 吕姗姗¹, 周年华¹, 唐桂英¹, 陈成¹, 杨超¹, 徐世军², 陈晓雪^{1#} (1.重庆希尔安药业有限公司, 重庆 401121; 2.成都中医药大学, 成都 610075)

中图分类号 R285.5; R967 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)47-4444-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.47.09

摘要 目的:研究舒肝顺气丸的抗炎作用。方法:通过小鼠耳廓肿胀实验、大鼠足肿胀实验和小鼠棉球肉芽肿实验,观察高、中、低剂量舒肝顺气丸对3种模型炎症反应的保护作用。结果:高、中剂量(9.0、4.5 g/kg)舒肝顺气丸均能显著抑制炎症导致的小鼠耳廓肿胀和棉球肉芽肿的形成;高、中、低剂量舒肝顺气丸(6.750、3.375、1.688 g/kg)均能显著逆转炎症导致的大鼠足肿胀。结论:舒肝顺气丸具有较好的抗炎作用,能显著改善因炎症导致的肿胀、增生等病理变化,对其治疗浅表性胃炎等消化道炎症有一定作用。
关键词 舒肝顺气丸;抗炎作用;浅表性胃炎;耳廓肿胀实验;足肿胀实验;肉芽肿实验

Study on Anti-inflammatory Effects of Shugan Shunqi Pills

QIAO Zhi-wen¹, CHEN Li¹, Lü Shan-shan¹, ZHOU Nian-hua¹, TANG Gui-ying¹, CHEN Cheng¹, YANG Chao¹, XU Shi-jun², CHEN Xiao-xue¹ (1.Chongqing Hilan Pharmaceutical Co., Ltd., Chongqing 401121, China; 2. Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study anti-inflammatory effects of Shugan shunqi pills. METHODS: The effects of high-dose, medium-dose and low-dose of Shugan shunqi pills against inflammatory reaction of 3 kinds of model were observed by mice ear swelling test, rat foot swelling test and granuloma induced by cotton pellets in mice. RESULTS: High-dose and medium-dose of Shugan shunqi pills could significantly inhibit ear swelling of mice and the formulation of granuloma induced by cotton pellets. High-dose, medium dose and low-dose of Shugan shunqi pills could inhibit rat foot swelling induced by inflammation. CONCLUSIONS: Shugan shunqi pills show good anti-inflammatory effect and can significantly improve the pathological changes induced by inflammation as swelling and hyperplasia. It also provide pharmacological basis for the treatment of digestive tract inflammation such as superficial gastritis.

KEY WORDS Shugan shunqi pills; Anti-inflammatory effects; Superficial gastritis; Ear swelling test; Foot swelling test; Granuloma test

消化道炎症是临床上较为常见的炎症疾病类型,随着社会生活方式的转变以及消化系统自身的生理解剖学特点,消化道炎症尤其是胃炎发病率一直处于较高的水平,在各型胃炎中,浅表性胃炎最为普遍。该疾病既可以由饮食不当、情绪变化等与生活息息相关的因素诱发,又能够通过常见的致病因素如感染、神经体液调节紊乱等病因引起,所以患病人群较为广泛,轻者出现消化道相关症状如腹痛、暖气、反酸、食欲不振、呕吐等,重者甚至可发生溃疡、出血、穿孔等后果。

舒肝顺气丸是国家批准上市多年的中成药,由柴胡、香附(醋制)、白芍、郁金、枳实(炒)、厚朴、木香、佛手、延胡索(醋炙)、川芎、马兰草、陈皮、甘草组成,传统医学认为其具有疏肝理气、活血止痛的功效,临床中主要用于治疗浅表性胃炎、功能性消化不良、慢性胆囊炎等消化道疾病。根据现代药理学研究,方中郁金、白芍、柴胡、枳实、厚朴、木香、川芎、甘草等均有文献报道的抗炎作用^[1-6],因此可以推定本品具有潜在的抗炎功效,而本研究拟在此基础上对本品的抗炎作用予以确证。

.....

药学报,2011,27(6):499.

[7] 黄茜,祝彼得,石娅萍.八珍汤对骨髓损伤小鼠脾脏指数外周血象及骨髓造血组织面积影响的实验研究[J].现代医药卫生,2012,28(8):1123.

[8] 沈世林,张汝学,贾正平.具有抗辐射损伤作用的中药复方研究进展概述[J].中国实验方剂学杂志,2007,13(11):64.

[9] 黄黎明,石鹏,张琳静,等.抗辐射复方中药对辐射损伤小鼠的防护作用研究[J].中国药事,2011,25(2):132.

[10] 张宪党,孙霞,马驰.中药复方制剂抗辐射作用的研究[J].中国辐射卫生,2004,13(2):146.

[11] 史国兵,安晔,赵庆春,等.中药预防与治疗核辐射损伤的研究进展[J].中草药,2008,39(12):1917.

[12] 修宗昌,罗云坚,余绍源.中医脾胃学说中免疫思想探析[J].上海中医药杂志,2003,37(7):3.

* 主管中药师。研究方向:中药新药研发。电话:023-67893740。
E-mail: 416791800@qq.com
通信作者:主管中药师。研究方向:中药新药研发。电话:023-67893745。E-mail: 6054064@qq.com

(收稿日期:2013-08-22 修回日期:2013-09-23)

1 材料

1.1 仪器

AL104型电子分析天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司];BS200S型电子天平(德国Sartorius公司);JJ2000型电子天平(常熟市双杰测试仪器厂);PV 200型足肿容积测量仪(成都泰盟科技有限公司)。

1.2 药品与试剂

舒肝顺气丸(重庆希尔安药业有限公司,批号:080203);舒肝健胃丸(某制药有限责任公司,批号:070802);阿斯匹林(ASP)肠溶片(德国拜耳公司,批号:070926);二甲苯(Xylene,北京五二九五二化工厂,批号:070820);醋酸泼尼松(浙江仙琚制药股份有限公司,批号:070813)。

1.3 动物

健康SD大鼠60只,♂,体质量180~220 g[实验动物使用合格证号:SCXK(渝)20070004];KM种健康小鼠120只,♂,体质量18~22g[实验动物使用合格证号:SCXK(渝)20070004],均由重庆市中药研究院动物室提供。实验场地:一级动物实验室,饲养于恒温恒湿12 h明暗交替环境,自由进食饮水。

2 方法

2.1 二甲苯致小鼠耳廓肿胀实验^[1]

将60只KM种小鼠随机分为6组,即模型(等容积0.5% CMC-Na溶液)组、舒肝健胃丸(3.00 g/kg)组、阿司匹林(0.20 g/kg)组与舒肝顺气丸高、中、低剂量(9.00、4.50、2.25 g/kg)组。ig给药,每天1次,连续3 d。末次给药前禁食不禁水12 h,末次ig给药30 min后各组小鼠于右耳两面均匀涂抹二甲苯20 μl/只,左耳不涂为对照。致炎后1 h脱颈椎处死小鼠,沿耳廓基线剪下双耳,用直径9 mm的打孔器于双耳同部位处切下,称定质量并记录,以左、右耳片质量差值计算肿胀度。

2.2 蛋清致大鼠足趾肿胀实验

将60只SD大鼠随机分为6组,即模型(等容积0.5% CMC-Na溶液)组、舒肝健胃丸(2.100 g/kg)组、醋酸泼尼松(0.007 g/kg)组与舒肝顺气丸高、中、低剂量(6.750、3.375、1.688 g/kg)组。ig给药,每天1次,连续4 d。实验前用油性记号笔在各鼠右后足踝关节处作标记,按足容积法测定2次,取平均值作为各鼠致炎前正常足容积。末次给药后30 min每只大鼠右后足跖皮下注射10%新鲜鸡蛋清0.2 ml致炎。分别于致炎后30、60、120、240 min同法测定各鼠右后足容积,以公式(肿胀度=致炎后足容积-致炎前足容积)计算肿胀度。

2.3 小鼠棉球肉芽肿实验

将60只KM种小鼠随机均分为6组,即模型(等容积0.5% CMC-Na溶液)组、舒肝健胃丸(3.00 g/kg)组、醋酸泼尼松(0.01 g/kg)组与舒肝顺气丸高、中、低剂量(9.00、4.50、2.25 g/kg)组。无菌条件下从小鼠左右后肢踝部皮下将(10.0±1.0)mg灭菌棉球1个植入腹股沟皮下。ig给药,每天1次,连续7 d。末次给药24 h后,处死小鼠,将棉球连同周围结缔组织一起取出,剔除脂肪组织,于60℃烘箱内干燥24 h后称定质量,将称得的质量减去棉球质量即为肉芽净质量。计算肉芽系数[肉芽质量(mg)/体质量(10 g)],并与模型组比较各给药组对棉球肉芽肿的抑制率。抑制率=(模型组肉芽系数/模型组肉芽系数)/对照组肉芽系数×100%。

2.4 统计学方法

实验数据分析应用SPSS 16.0软件,各组数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,

计量资料采用单因素方差分析,并进一步进行组间两两比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 舒肝顺气丸对二甲苯致小鼠耳廓肿胀度的影响

与模型组比较,舒肝顺气丸高、中、低剂量组小鼠耳廓肿胀度显著降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。舒肝顺气丸对二甲苯致小鼠耳廓肿胀度的影响见表1。

表1 舒肝顺气丸对二甲苯致小鼠耳廓肿胀度的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Tab 1 Effects of Shugan shunqi pills on mice ear swelling induced by xylene($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量,g/kg	肿胀度,mg	抑制率,%
模型组		24.68±5.47	
舒肝顺气丸高剂量组	9.00	14.00±6.81**	43.27
舒肝顺气丸中剂量组	4.50	16.77±8.00*	35.05
舒肝顺气丸低剂量组	2.25	19.95±5.47	19.17
舒肝健胃丸组	3.00	14.91±5.75*	39.59
阿司匹林组	0.20	8.04±4.99**	67.42

与模型组比较:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

vs.model group:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

3.2 舒肝顺气丸对蛋清致大鼠足趾肿胀的影响

与模型组比较,舒肝顺气丸高、中、低剂量组大鼠致炎30 min后肿胀度显著降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。舒肝顺气丸对蛋清致大鼠足趾肿胀的影响见表2。

表2 舒肝顺气丸对蛋清致大鼠足趾肿胀的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Tab 2 Effects of Shugan shunqi pills on rat foot swelling induced by albumen($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量,g/kg	致炎前肿胀度,ml	致炎后肿胀度,ml			
			30 min	60 min	120 min	240 min
模型组		1.35±0.10	0.86±0.15	1.11±0.17	1.10±0.18	1.04±0.19
舒肝顺气丸高剂量组	6.750	1.36±0.11	0.42±0.21**	0.47±0.20**	0.42±0.23**	0.37±0.22**
舒肝顺气丸中剂量组	3.375	1.40±0.08	0.65±0.15*	0.73±0.23*	0.65±0.21**	0.61±0.25*
舒肝顺气丸低剂量组	1.688	1.44±0.14	0.82±0.21*	0.88±0.14*	0.81±0.15*	0.77±0.14*
舒肝健胃丸组	2.100	1.41±0.14	0.51±0.17*	0.63±0.19**	0.64±0.19**	0.62±0.21*
醋酸泼尼松组	0.007	1.37±0.06	0.36±0.24**	0.44±0.17**	0.38±0.08*	0.37±0.09**

与模型组比较:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

vs.model group:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

3.3 舒肝顺气丸对小鼠棉球肉芽肿肉芽净质量与肉芽系数的影响

与模型组比较,舒肝顺气丸高剂量组小鼠肉芽净质量显著减少,舒肝顺气丸高、中剂量组肉芽系数显著降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。舒肝顺气丸对小鼠棉球肉芽肿肉芽净质量与肉芽系数的影响见表3。

4 讨论

舒肝顺气丸作为治疗浅表性胃炎、功能性消化不良、慢性胆囊炎的常用中成药,虽然疗效肯定但其药理作用尚需深入研究。本研究拟通过三个动物炎症模型模拟炎症的基本病理变化,并通过给予不同剂量疏肝顺气丸验证其抗炎效果。

小鼠耳廓肿胀模型选用有机溶剂二甲苯对小鼠耳廓进行损伤,由此诱发炎症,炎症相应表现为小鼠耳廓的肿胀。结果显示,高、中剂量舒肝顺气丸(9.0、4.5 g/kg)对二甲苯引起的小鼠耳廓肿胀均具有显著抑制作用,抑制率分别为43.27%和35.05%。由此可见,本品能够有效抑制损伤性炎症肿胀。

表3 舒肝顺气丸对小鼠棉球肉芽肿肉芽净质量及肉芽系数的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 3 Effects of Shugan shunqi pills on cotton pellets induced granulation weight and coefficient in mice ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量, g/kg	肉芽净质量		肉芽系数	
		质量, mg	抑制率, %	系数	抑制率, %
模型组		47.13 ± 7.33		12.24 ± 1.86	
舒肝顺气丸高剂量组	9.00	33.64 ± 4.82*	28.62	7.58 ± 1.71**	38.07
舒肝顺气丸中剂量组	4.50	37.99 ± 14.50	19.39	8.13 ± 2.54*	33.58
舒肝顺气丸低剂量组	2.25	41.18 ± 4.67	12.62	9.32 ± 1.76	23.86
舒肝健胃丸组	3.00	36.54 ± 7.78	22.47	8.43 ± 2.24*	31.13
醋酸泼尼松组	0.01	32.49 ± 4.88*	31.06	8.15 ± 1.70**	33.42

与模型组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

vs. model group: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

蛋清诱发的大鼠足肿胀实验中,模拟异种蛋白进入机体后引发的以免疫反应为基础的炎症反应,此类炎症反应通过异种蛋白注射激发大鼠免疫系统对蛋白进行识别、吞噬、清除。此过程为免疫性炎症过程,结果显示,高、中、低剂量舒肝顺气丸(6.750、3.375、1.688 g/kg)均能够显著减轻该炎症导致的大鼠足跖肿胀。由此表明,本品对自身免疫系统相关的炎症亦有良好效果^[10],至于其如何对该类炎症发挥作用,是直接抑制炎症渗出过程还是调节机体免疫功能,抑或是二者均存在,则需进一步探讨。

小鼠棉球肉芽肿实验,通过制备炎性肉芽肿形成动物模型,模拟炎症的病理性增生变化。结果显示,高、中剂量舒肝顺气丸能够显著逆转炎症发生后的病理性增生,抑制率分别为38.07%和33.58%。由此可见,本品通过发挥抗炎作用能够调控炎症后期或慢性炎症的病理性增生。

舒肝顺气丸处方是在传统中医药理论指导下配伍而成,其功能主治与现代医学疾病中的浅表性胃炎、功能性消化不良、慢性胆囊炎相对应。浅表性胃炎为胃黏膜最常见的病变,患者临床表现以腹痛不适、上腹坠胀或恶心等为常见,其核心的病理变化为胃黏膜的炎症反应,导致黏膜水肿、点状出血,更为严重的还能够导致黏膜脱落,反复损伤后还有发生癌变的风险^[11-13]。临床中应用舒肝顺气丸治疗该类疾病显示出良好的临床效果,而本研究结果表明,舒肝顺气丸具有较好的抗炎作用,为临床治疗浅表性胃炎提供了重要的药理依据。

迄今为止,炎症在现代医学中的阐述已较为详细和深入,所以针对炎症而研制的药物种类繁多并且疗效肯定,如临床常用的非甾体类解热镇痛药、不同类别的抗生素、甾体类、免疫抑制抗炎药等。上述药物的抗炎及镇痛作用疗效确切,但均会产生或多或少的副作用,使患者在治疗炎症的同时承担机体发生其他损害的风险。如,水杨酸类药物引发的消化性溃疡、抗生素代谢过程中发生的肝肾损伤、免疫抑制导致的机体免疫力下降使感染扩散,而甾体类药的副作用更是广泛严重。因此,在浅表性胃炎用药治疗中,容易出现顾此失彼的情况。虽然炎症被抑制但又出现新的损伤,如果用药不当甚至会加重胃黏膜损伤的程度,如一些抗生素本身的毒副作用就包括消化道溃疡。另一方面,浅表性胃炎发生后由于胃部环境的原因,常常出现反复发生的现象并转变为慢性浅表性胃

炎,需要长期服药,这种情况对一些疗效确切而不建议长期服用的抗生素类药的使用造成了限制,因此使用安全、有效的中成药是临床治疗的必然选择。舒肝顺气丸较好的抗炎作用,既可以有效控制炎症,阻止胃黏膜的损伤,减轻疼痛,又不会给患者带来附加的危害,可真正做到安全、可靠。

舒肝顺气丸在本研究中表现出良好的抗炎作用,从对抗炎症的角度确证了本品治疗浅表性胃炎的药理依据,但其抗炎作用机制需更深一步的实验研究。

参考文献

- [1] 赖群,李君,张宁,等.大黄、枳实联合肠内营养对食管癌术后早期急性炎症反应及胃肠动力的影响[J].中国现代普通外科进展,2011,14(12):990.
- [2] 吴秀荣,梅全喜,林焕泽,等.白木香叶提取物对LPS诱导RAW264.7巨噬细胞炎症因子的影响[J].今日药学,2012,22(8):471.
- [3] 孙素娟,邢潇,高媛,等.白芍总苷对局灶性脑缺血大鼠脑组织炎症信号表达的影响[J].脑与神经疾病杂志,2013,21(2):123.
- [4] 徐叔云,沈玉先,许杜娟,等.白芍总苷和丹皮总苷对松果腺调节炎症免疫反应的影响[J].中国药理学与毒理学杂志,1994,8(3):161.
- [5] 周明眉,杨奎,王一涛,等.大川芎方对偏头痛模型大鼠行为学和硬脑膜炎症的影响[J].中药药理与临床,2008,24(4):9.
- [6] 盛桂琴,吕宾,金海峰.温郁金二萜类化合物C对脂多糖所致人胃腺癌SGC7901细胞NF- κ B活化和炎症因子分泌的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2012,17(6):616.
- [7] 黄宣,吕宾,赵敏,等.温郁金二萜类化合物C对幽门螺杆菌诱导人胃GES-1上皮细胞炎症的抑制作用及其对NF- κ B信号通道的影响[J].中国药理学通报,2013,29(4):562.
- [8] 王叶萍,李学琴,吴志刚,等.和厚朴酚抑制内毒素诱导的人肾小球系膜细胞炎症因子表达的研究[J].浙江中西医结合杂志,2011,21(2):77.
- [9] 吕金胜,孟德胜,向明凤,等.何首乌抗动物急性炎症的初步研究[J].中国药房,2001,12(12):713.
- [10] 郭景珍,万方,李忻,等.柴胡皂苷d对二甲基亚硝酸致肝纤维化大鼠炎症相关因子的影响[J].中华中医药杂志,2008,23(11):970.
- [11] 王松,王微,罗猛,等.复方甘草酸苷制剂对脂多糖诱导小鼠RAW264.7细胞分泌炎症因子的调节作用[J].药学进展,2012,36(10):465.
- [12] 张平,姚履枫,潘晨.联用复方甘草酸苷和干扰素对慢性乙型肝炎的临床疗效及炎症因子的影响[J].中外医学研究,2012,10(29):1.
- [13] 李新芳,孟富敏,潘福生,等.18 β -甘草次酸钠对炎症和免疫功能的影响[J].中国药理学通报,1990,6(2):105.

(收稿日期:2013-08-23 修回日期:2013-10-15)