

· 研究简报 ·

中药紫金牛抗结核有效成分的研究

浙江医学研究院药物所药剂研究室 胡长鸿 林毓颖 尉阿教

浙江医学研究院药物所药理室病理组 刘雪莉 袁玉英

杭 州 市 结 核 病 防 治 所 邵春源

在发掘桂林民间药并复方配伍成“抗癆丸”的基础上,证实其中的紫金牛[Ardisia japonica Hornst) B1]为主药,而紫金牛中又以岩白菜素和乙醚提取物为其有效成分和有效部位^[1-2]。通过对“抗癆丸”的剂型改进,又先后研制成复方抗结核片和抗结核片,经临床验证,两者疗效均为确切,无明显毒、付反应^[3-4]。

对紫金牛作成分分离得到岩白菜素、槲皮素和杨梅甙等,并将上述各成分进行动物结核病治疗筛选,以确证其中抗结核的有效成分。

实验部分

一、有效成分的分离

1. 岩白菜素(Bergenin):取紫金牛依文献提取得岩白菜素。提得粗品以无水乙醇重结晶得白色微针状结晶。经熔点、薄层层析、紫外、红外光谱及元素分析与对照品*相一致,证明系同一物质^[1-2],得率为0.2%。

2. 槲皮素(Quercetin):紫金牛用乙醚提取后所得的总黄酮部分,据报导含有杨梅甙、槲皮甙和其甙元槲皮素^[7]。经聚酰胺柱层析分离,并以乙醇重结晶,得黄绿色微针状结晶,熔点,薄层层析、紫外和红外光谱测定,与对照品*相一致,证明为同一物

质^[1-2]。

3. 杨梅甙(Myricitrin):紫金牛中含有杨梅甙,但含量甚微。

二、动物实验性结核病治疗筛选

1. 实验供试药物和剂量分组:

1组——抗结核片,由岩白菜素与紫金牛醇提取物组成,杭州第二中药厂生产(糖衣片)。12片/只/天

2组——槲皮素,江西国药厂生产,0.5克/只/天

3组——杨梅甙本实验室由杨梅树皮中提取,0.5克/只/天

4组——槲皮素+岩白菜素* 0.5克+0.4克/只/天

5组——异烟肼100毫克/只/天

6组——感染后不给药

2. 接种菌株:采用人型结核杆菌H₃₇R₁(由上海第一结核病院提供)。菌株在改良的罗氏国体培养基中培养后,以苏氏液体培养基制成湿重1毫克/毫升的菌悬液,供实验感染用。

3. 实验方法:采用结核菌素阴性豚鼠70只。以人型结核菌H₃₇R₁悬液0.1毫升注射于豚鼠右侧腹股沟皮下,造成实验性结核感染,动物随机分为6组,每组11—12只,从感染次日开始对第1—5组分别给予上述药物(药物拌于饲料中喂服),连服60天,停药

* 中国医学科学院药物研究所提供。

* 上海药物研究所提供。

* 从落新妇(Astilbe Chinensis (Maxim). Franch. et Uav. 提取。

后第3天,将动物处死并剖检,第6组为空白对照,与上述各组动物同时处死并剖检。肉眼观察各脏器病变,并对肝、脾、肺及鼠鬃部淋巴结作巨检记分,然后称肺、肝、脾的重量并取材,经10%福尔马林固定,石蜡切片,HE染色后,供组织学镜检及记分。上述巨检及镜检均按Feldman标准求得病变

指数^[8]。各组动物的病变指数进行统计学处理。

实验期间称动物体重三次(早、中、后期各一次,并密切观察进食及一般状况。

4. 实验结果: 各组动物实验前后体重变化,巨检及镜检结果见附表。

附表 紫金牛各成份配伍组动物实验治疗巨体剖检及组织切片镜检表

组别	动物数	平均体重(克)		脾指数(克/克)	巨 检						镜 检				
		实验前	解剖时		肺	肝	脾	鼠鬃部淋巴结	总指数	P 值	肺	肝	脾	总指数	P 值
1	12	269.2	325.4	0.43	17.5	9.2	2.9	0.75	30.35	P<0.001	8.33	14.58	19.25	42.16	P<0.005
2	12	300.0	302.9	0.70	17.5	14.2	7.1	2.00	40.80	P<0.05	14.58	21.67	28.33	64.58	P>0.5
3	12	310.4	356.3	0.71	16.3	9.2	6.3	1.50	33.30	P<0.005	10.00	20.00	26.92	56.92	P>0.2
4	12	303.3	315.6	0.44	12.5	9.2	4.2	2.30	28.20	P<0.001	6.58	13.75	15.83	36.16	P<0.001
5	11	313.6	289.0	0.22	10.9	8.2	1.4	1.10	21.60	P<0.001	3.64	.0	3.18	6.82	P<0.001
6	11	317.3	331.4	0.63	28.6	13.6	5.5	3.50	51.20		14.09	20.45	30.18	64.72	

感染结核菌后豚鼠,除局部淋巴结肿大,甚至坏死外,脾、肝、肺等脏器均可见不同程度的结核性病变,其中以脾脏为最明显。病变的脾脏明显肿大,甚至达正常豚鼠脾脏的3~10倍,表面及切面可见多数散在的芝麻、粟粒至绿豆大小的灰白色结节,严重时相互融合成斑块状,或成为多个凸出表面的大小结节,结节的中心为干酪样,镜下可见到中心干酪样坏死,周围有郎罕氏巨细胞,上皮样细胞及少量纤维包围的典型的结核结节,惟病变的程度各不相同。感染结核杆菌未经治疗的豚鼠(第6组),其脾脏肿大较明显,巨检病变也普遍较其他治疗组为重,镜下有成片的干酪样坏死,仅保留个别较为正常的脾小结,较少见到郎罕氏巨细胞或纤维增生。用药各组中巨检脾脏病变均较第6组为轻,镜检中可见有不同程度的增生,其中异烟肼组(第5组)动物的脾脏病变最轻(除一只外镜检均未见明显病变)。第1、4二组大部分动物脾脏切片中坏死程度较轻,范围较小,有的仅见个别坏死灶,而其周围有

大量的郎罕氏巨细胞,上皮样细胞包围,显示明显的增生性病变。感染动物的肝脏表面及剖面可见粟粒至绿豆大小灰白色结节,有的相互融合成较大的斑块状而使肝表面呈现凹凸不平,状似坏死后肝硬变。镜下可见肝脏内有结核病变,但各组的病变程度各不相同,在第6组动物大部分肝脏切片均显示进展性病变,即表现为广泛的干酪样坏死,甚至相互融合成片,有淋巴细胞浸润而缺乏增生现象,切片中仅见少量残留的肝细胞索或肝小叶。而异烟肼治疗组(5组)所有动物的肝脏基本正常,第1、4二组动物的肝脏切片中均显示不同程度的增生反应,有的切片中可见多量郎罕氏巨细胞,上皮样细胞,或成纤维细胞,坏死灶少而小,有的为完全正常的肝脏切片。2、3二组动物的肝脏切片与第6组动物基本相似。

本实验中,各组动物的肺脏病变均较轻,个别动物肺切片中可见到1—2个小坏死灶,周围有少量成纤维细胞,上皮样细胞或郎罕氏巨细胞。这些病变亦以第6组较为

多见和较严重,而第5组大部分动物的肺切片显示基本正常,第1、4二组的病变也较轻。

小 结

按脾指数 = 脾重(克)/体重(克) $\times 100$ 计算及按 Feldman 标准求得病变指数,正常豚鼠脾指数为 0.1,本实验中各组脾指数均高于正常值,尤以第6组为最显著,第5组最低,第1、4二组亦较低,用药各组巨检各脏器的病变指数,均显著低于不给药第6组,镜检各脏器的致病指数经统计学处理后,与不给药之第6组相比较,第5组(异烟肼组)与第4组均有非常显著差异($P < 0.001$),第1组疗效亦很显著($P < 0.005$)。

根据上述结果,我们认为第4组(槲皮

素十岩白菜素)和1组(抗结核片组)有显著的抗结核疗效,其中第4组可考虑作为紫金牛有效成分单体的新制剂。

参 考 文 献

- [1] 浙江人民卫生实验院药物研究所等:浙江人民卫生实验院院报(1):1, 1976
- [2] 浙江人民卫生实验院药物研究所等:科技简报(医药卫生部分)(7):11, 1975
- [3] 胡长鸿等:浙江人民卫生实验院院报(2):101, 104, 1978
- [4] 胡长鸿等:同上(1):42, 45, 1980
- [5] 华东、中南区紫金牛协作组:科技简报(医药卫生部分)(4):1, 1977
- [6] 华东、中南紫金牛协作组:浙江中医药 3(1):12, 1977
- [7] 有畜正和:药学杂志(日)83:659, 1963
- [8] Feldman W H: Am Rev Tuberc 43:248, 1943