

愈疡膜局部给药对溃疡性直肠炎豚鼠的影响*

★ 陈红锦 曾莉 (南京中医药大学 南京 210029)

★ 顾宁 (南京中医药大学二附院 南京 210001)

关键词: 溃疡性直肠炎; 愈疡膜; 局部给药; 豚鼠

中图分类号: R 285 文献标识码: A

在长期临床实践、总结验方基础上, 选择白及、五倍子、青黛、冰片等药物组方制备膜剂, 取名“愈疡膜”, 具有清热解毒、收敛生肌、凉血止血之功效。为探讨其作用机制, 本研究选择溃疡性直肠炎模型豚鼠为研究对象进行药理观察, 现报道如下:

1 材料与方法

1.1 实验动物

成年健康短毛杂色豚鼠 35 只, 雌雄不拘, 体重为 170~320 g, 由南京市江宁区青龙山动物繁殖场提供, 合格证号 SCXK(苏)2002-0004。豚鼠被饲养于温度 18~24℃、光照明暗各 12 小时清洁的饲养室内(南京中医药大学附属中西医结合医院暨江苏省中医药研究院动物实验中心), 分笼喂养, 自由进食与饮水。

35 只豚鼠随机分出 6 只为空白组, 不作任何处理; 其余 29 只豚鼠用于制作病理模型。

1.2 动物病理模型制作

29 只豚鼠禁食 24h 后, 以 2% 戊巴比妥钠溶液作腹腔麻醉(30 mg/kg), 并作肠腔清粪, 制备 0.3 cm×0.3 cm 棉花纸浸沾 10% 冰醋酸, 用小血管钳由肛门送入直肠内 2 cm 处。豚鼠苏醒后喂食饮水。间隔 2d 重复进行, 连续 3 次。术后可观察到豚鼠出现精神欠佳, 活动量少、食量减少、大便欠成形或稀便等表现。

1.3 动物分组

不作任何处理的 6 只豚鼠为空白组。制作病理模型过程中先后有 3 只豚鼠死亡, 造模成功的 26 只豚鼠随机分为模型组 8 只、愈疡膜组 9 只、灌肠对照组(阳性药物对照组)9 只。

1.4 给药方法

造模成功后, 将愈疡膜组、阳性药物对照组、模

型组豚鼠仰缚于鼠板上。愈疡膜组豚鼠用小血管钳由肛门送入 0.5 cm×0.5 cm 愈疡膜 1 张, 每日 1 次, 连续给药 15d。阳性药物对照组豚鼠用注射器由肛门缓慢注入 0.5% 灭滴灵注射液 2 ml, 保留灌肠, 每日 1 次, 连续给药 15d。模型组豚鼠用注射器由肛门缓慢注入生理盐水注射液 2 ml, 保留灌肠, 每日 1 次, 连续处理 15 d。空白组不予任何处理。各组豚鼠均于 15d 后分批处死。

1.5 实验药品

愈疡膜由南京中医药大学第三附属医院中医药研究所制备。灭滴灵注射液(100 ml:0.5 g)由南京小营制药有限公司生产, 国药准字 H32023207, 批号 2005082401。生理盐水注射液(100 ml:0.9 g)由南京小营制药有限公司生产, 国药准字 H32023208, 批号 2005022701。

1.6 主要仪器设备

高速分散器 XHF-1 型, 上海金达生化仪器厂。TDL-5-A 型低速台式大容量离心机, 上海安亭科学仪器厂制造。HH-60 快速恒温数显水箱, 上海国华仪器厂。LEICA 石蜡切片机 RM2145 型, 德国 Leica 公司。切片漂烘温控仪 QP-B1 型, 安徽电子科研所。OLYMPUS 显微镜 OLYMPUS BX60 型, 日本 OLYMPUS 公司。

1.7 观察项目与方法

1.7.1 一般情况观察 动物体重、精神状态、饮食、大便、死亡及存活数量。

1.7.2 形态学观察 空白组、模型组、愈疡膜组、阳性药物对照组 4 组豚鼠处死后, 立即截取豚鼠病变肠组织共 2~4 cm, 空白组立即截取豚鼠肠组织 2~4 cm, 各组截取的肠组织均沿纵轴剪开为两部分, 其中一部分用 10% 甲醛浸泡固定 1h, 石蜡包埋, 切片,

* 基金项目: 江苏省中医药局中医药科研课题资助(DK0152039)

HE 染色。

组织切片制作:取固定好的肠管标本,分别置入全自动组织处理仪(LEICA, TP1020, 德国 LEICA 公司),经各级乙醇脱水石蜡浸透处理后,取出肠管,逐一放入模具包埋,冷却后标记。用 LEICA RM2145 切片机以 $5\ \mu\text{m}$ /张厚度切片,置切片漂烘温控仪(QP-B1 型,安徽电子科研所)展片,标记,置入玻片架,放入漂烘温控仪烤片。取出后经二甲苯脱蜡,无水乙醇脱二甲苯,入水,放入苏木素液中染色 15min,分化,蓝化后各级乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。

以光学显微镜(OLYMPUS BX60)100 倍、200 倍视野观察组织学变化,彩色摄片。

1.8 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件包,所有均数资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析及 q 检验。

2 实验结果

2.1 一般情况观察

(1)造模成功并给药 2d 后,空白组与阳性药物对照组各死亡豚鼠 1 只,分析原因考虑与当日气温突然降低、饲养室内温度偏低有关。造模成功并给药 3d 后,模型组死亡 2 只,愈疡膜组死亡 1 只,阳性药物对照组死亡 3 只。造模成功并给药 11d 后,愈疡膜组死亡 1 只。各组豚鼠死亡数及最终存活数详见表 1。

(2)模型组、愈疡膜组、阳性药物对照组 3 组豚鼠在造模后,均出现不同程度的精神萎靡、反应迟钝、活动量少、毛发光泽欠佳、食量减退、大便欠成形或成稀便、肛门口潮红且有白色分泌物等表现,尤以模型组最为明显,愈疡膜组豚鼠以上症状要轻于模型组。空白组豚鼠未见有以上症状。

(3)各组豚鼠处死前的体重情况见表 1。

表 1 各实验组治疗后豚鼠体重比较 g

组别	n	处死前体重
空白组	5	262.23 ± 4.20
模型组	6	$229.61 \pm 2.89^{\Delta}$
愈疡膜组	7	$231.53 \pm 1.89^{\Delta}$
阳性药物对照组	4	$244.43 \pm 2.42^{* \Delta}$

注:与模型组比较, * $P < 0.05$; 与空白组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.2 形态学观察

空白组:光镜下可见肠粘膜上皮完整连续,腺体结构排列规则,结构清楚,肌层无异常。

模型组:光镜下可见肠粘膜上皮受损,腺体破坏或坏死,排列紊乱,粘膜及粘膜下有大量急慢性炎细胞浸润,杯状细胞减少,部分直肠组织有不规则大小溃疡形成。

阳性药物对照组:光镜下可见大多组织无溃疡,肠粘膜上皮大部分较完整连续,腺体修复,排列较规则,粘膜及粘膜下有少量急慢性炎细胞浸润。

愈疡膜组:光镜下可见组织无溃疡,肠粘膜上皮完整连续,腺体修复,排列较规则,结构较清楚,杯状细胞增多,粘膜及粘膜下未见急慢性炎细胞浸润。

3 讨论

溃疡性直肠炎属临床疑难病症,属中医学“泄泻”、“肠癖”、“久痢”、“休息痢”、“肠痛”等病证范畴,包括有腹痛、里急后重、便下脓血、反复发作等类似于本病的临床表现。中药口服剂治疗溃疡性直肠炎,常常会有胃肠吸收不良所致药效下降及某些药物口服易于损伤脾胃的不良刺激反应。如果注重局部用药,则有可能提高溃疡性直肠炎的临床疗效,且能避免一些不良反应,因而包括保留灌肠、肛内注射、肛内外敷、坐浴等中医外治法,已越来越引起人们的重视。本研究选择白及、五倍子、青黛、冰片等药物组方制备膜剂,白及苦、甘、涩,收敛止血,消肿生肌;五倍子为收涩药,具有涩肠、止血、解毒之功,与其它收涩药一样,含大量鞣质,鞣质味涩,它与粘膜接触后,能与组织蛋白结合;青黛咸、寒,清热、解毒、凉血;冰片苦、辛、凉,清热、止痛、防腐。全方具有清热解毒、收敛生肌、凉血止血之功效,符合中医对溃疡性直肠炎的病机认识,所选药物又适宜膜剂制作。

采用中药膜剂内窥镜下肛门直肠内给药,是对中医传统外治疗法的进一步改进和发展,镜下肠腔病变清晰可见,更可使药物直达病所,保留时间长,浓度高,有利于药物吸收,充分发挥其药性。研究显示:愈疡膜能改善溃疡性直肠炎豚鼠的症状及病理形态,为临床应用提供了有力证据。

(收稿日期:2007-06-22)

欢 迎 投 稿 ! 欢 迎 订 阅 !