

茵栀黄对动物高间接胆红素血症的胆红素排泄作用

湖南医科大学第二附属医院儿科 殷 杰 理查德·温伯格*

刘家伟 周汉昭 张宝林**

检验科 夏运成 王继贵

药剂科 梁燕玲 许树梧

动物实验室 冯清泉

内容提要 兔灌胃茵栀黄 3 天, 可加速注入的非结合胆红素自血浆排泄; 苯巴比妥灌胃 3 天可产生类似的作用, 但较弱。给大白鼠腹腔内注射茵栀黄或苯巴比妥 3 天, 并结扎其胆总管, 茵栀黄或苯巴比妥处理的动物其间接胆红素水平较对照组为低, 而肝胆红素含量和血浆直接胆红素水平增高。提示茵栀黄和苯巴比妥具有相同的降低血清间接胆红素的作用。

中药茵栀黄注射剂由茵陈、栀子、黄芩、大黄四种中药制成。自 1972 年用于临床以来, 目前已广泛用于预防和治疗新生儿黄疸^(1, 2)。一般用药 2~5 天黄疸开始减轻^(3, 4), 治疗新生儿黄疸的有效率达 89.2~92.5%。而对新生儿 ABO 血型不合溶血症的有效率为 100%。陈自励等有关茵栀黄治疗新生儿高间接胆红素血症的研究发现, 用茵栀黄及光疗组 3~5 天, 胆红素较单用光疗组明显下降 ($P < 0.001$)⁽⁵⁾。台湾杨绍辉等对新生儿生后第 1 天即予茵陈、栀子、大黄煎剂口服, 生后第 4 天最高血清胆红素及平均血清胆红素均较对照组明显降低⁽⁶⁾。自 60 年代末至 70 年代初国外作者观察到苯巴比妥治疗新生儿黄疸, 亦为用药 2~5 天胆红素明显下降^(5~7)。这些观察结果表明茵栀黄降低新生儿胆红素的作用与苯巴比妥相似。

Robert (1967 年)⁽⁷⁾ 发现, 苯巴比妥处理的动物血浆结合胆红素及肝总胆红素较对照组增高, 而间接胆红素较对照组下降。提出苯巴比妥使胆红素排泄的增加, 可能是由于肝对胆红素摄入量增加的缘故。茵栀黄是否亦有类似于苯巴比妥对胆红素的代谢作用, 本实验通过比较茵栀黄与苯巴比妥对高间接胆红素血症动物血浆及肝胆红素的作用, 对茵栀黄治疗新生儿高间接胆红素血症的作用机理进行了探讨。

材料与方 法

胆红素 (Sigma 化学公司, 美国) 于注射前避光新

鲜制备, 先用 NaOH 1 mol/L 溶解, 再用 HCl 1 mol/L 调整 pH 值为 8~9, 然后用 0.5% 生理盐水稀释至 20 mg/10ml (0.2%)⁽⁸⁾。茵栀黄注射液为本院制药室供给, 每 10ml 含茵陈 5g 栀子 1.2g 黄芩素 0.04g 大黄 0.8g。茵栀黄煎剂用绵茵陈 40g 栀子 14.6g 黄芩 12g 大黄 7.2g, 加水煮沸 30 分钟后药液浓缩至 40ml (约 1 只兔 1 日剂量)。10% 苯巴比妥钠用生理盐水稀释至 0.2% 作腹腔注射用。苯巴比妥粉剂 (北京化工厂, 批号 830712) 加适量生理盐水作灌胃用。

兔血浆总胆红素测定, 雌性中国健康大白兔 21 只, 体重 1.8~2.2kg, 随机分为 3 组, 每组 7 只。各组动物均插胃管分别灌胃三种药物, 每日 1 次, 连续 3 天。茵栀黄组用茵栀黄煎剂 (每天 20mg/kg); 苯巴比妥组用苯巴比妥粉剂 (每天 70mg/kg), 加生理盐水 20ml/kg; 对照组每天灌服生理盐水 20ml/kg。动物进食和环境照常。第 4 天用 20% 乌拉坦 4 ml/kg 腹腔注射麻醉动物。兔仰卧捆绑于手术台上, 右股动脉插管并注入 0.5% 肝素 0.5ml/kg, 保持动物肝素化, 以备采取血样本。然后由耳缘静脉注入新鲜制备的胆红素溶液 20ml/kg, 5 分钟注完。注完后立即自股动脉取血 1 ml, 以后分别于 10、20、30、45、60 分钟各取血一次测定血浆总胆红素值。最后注入空气处死动物。

大白鼠血浆胆红素及肝胆红素测定⁽⁷⁾: 54 只雄性健康大白鼠 (160~220g) 随机分为 3 组, 每组 18 只。各组分别腹腔内注入不同药物, 每日 1 次, 连续 3 天。茵栀黄组用茵栀黄注射液每日 30ml/kg, 苯巴比妥组用 0.2% 苯巴比妥钠每日 30ml/kg (每天 60mg/kg), 对照组每天用 30ml/kg 生理盐水。最后一次注

* 美国加利福尼亚大学戴维斯医学院新生儿科教授

** 本院第一附属医院儿科

药后 24 小时用 20% 乌拉坦 7ml/kg 肌注麻醉, 打开腹腔, 结扎胆总管, 作腹腔动脉插管以备采取血样本, 动物插管后注 0.5% 肝素 2.5ml/kg 使动物肝素化。胆总管结扎 30 分钟后自腹腔静脉注入 0.2% 胆红素溶液 20mg/kg, 2 分钟注完, 压迫止血。分别于注完胆红素后 5 分钟、10 分钟、20 分钟自腹腔动脉取血 1ml, 测定血浆总胆红素及直接胆红素。每只动物取血后 5 分钟作门静脉穿刺, 用含 KCl(11.5g/L) 和 KHCO_3 (32mg/L) 溶液 20~30ml 灌洗肝脏, 动物放尽血液后死亡, 立即取肝右叶称取 0.5g 肝组织, 剪碎, 10ml 玻璃匀浆器匀浆 60 秒, 以上述 KCl— KHCO_3 溶液制成 10%(W/V) 匀浆液, 用 RS-20 Ⅲ 全自动高速冷冻离心机 (湘仪—Tomy 联合制造), 在 5°C 下 24 148g 离心 30 分钟, 除去上清液面的脂类物质, 取上清液测定肝总胆红素。

动物血浆总胆红素、直接胆红素及肝总胆红素用重氮化方法由 42 型生化分析仪 (Backman, 美国) 测定。

统计分析方法: 组间各次指标的比较用方差分析和 Q 检验。大白兔各组血浆胆红素随时间而下降的关系分别用线性回归分析建立回归方程 (血浆总胆红素

作对数转换), 并由所得回归方程计算总胆红素下降一半的时间。

结 果

大白兔血浆总胆红素变化: 大白兔灌服茵栀黄或苯巴比妥 3 天后, 血浆胆红素的排泄较对照组明显加快。经 Q 检验, 注射胆红素后 10、20、30、45、60 分钟测得血浆总胆红素水平茵栀黄组与苯巴比妥组分别较对照组明显降低 (均为 $P < 0.01$), 茵栀黄组较苯巴比妥组亦低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。由各组线性回归方程计算所得血浆总胆红素下降一半的时间以茵栀黄组最短, 为 $9.2 \pm 0.8 \text{ min}$, 苯巴比妥次之 $12.6 \pm 1.4 \text{ min}$, 对照组最长 $15.9 \pm 1.5 \text{ min}$, 苯巴比妥与对照组, 茵栀黄与苯巴比妥组组间差异均有显著性 ($P < 0.01$)。

大白鼠血浆及肝胆红素变化: 茵栀黄组与苯巴比妥组注射胆红素后一定时间间隔的血浆直接胆红素水平分别较对照组明显增加 ($P < 0.01$, 表 1), 血浆间接胆红素较对照组明显减少 ($P < 0.01$, 表 1), 而肝总胆红素较对照组明显增高 ($P < 0.01$, 表 2)。茵栀黄组与苯巴比妥组间以上指标均无明显差异。

表 1 各组大鼠注射胆红素后血浆直接、间接胆红素水平 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{M} \pm \text{SD}$)

组别	血浆直接胆红素			血浆间接胆红素		
	5min	10min	20min	5min	10min	20min
茵 栀 黄	$15.05 \pm 2.22^* \Delta$	$37.96 \pm 4.96^* \Delta$	$71.31 \pm 4.27^* \Delta$	$255.47 \pm 12.48^* \Delta$	$186.56 \pm 11.29^* \Delta$	$149.97 \pm 14.19^* \Delta$
戊巴比妥	$14.02 \pm 1.71^*$	$35.57 \pm 3.76^*$	$70.45 \pm 4.79^*$	$251.37 \pm 17.78^*$	$190.84 \pm 14.54^*$	$151.33 \pm 15.05^*$
对 照	10.09 ± 2.39	18.47 ± 2.22	44.97 ± 4.79	300.79 ± 15.56	243.85 ± 8.21	199.39 ± 8.04

*与对照组比, $P < 0.01$; Δ 与戊巴比妥组比, $P > 0.05$; 表内各数据均为 6 只大鼠测定均数 (下表同)

表 2 各组大鼠注射胆红素后肝总胆红素含量

组别	肝总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{M} \pm \text{SD}$)		
	10min	15min	25min
茵 栀 黄	$1.29 \pm 0.09^* \Delta$	$1.46 \pm 0.11^* \Delta$	$1.72 \pm 0.12^* \Delta$
戊巴比妥	$1.27 \pm 0.08^*$	$1.42 \pm 0.08^*$	$1.77 \pm 0.14^*$
对 照	0.92 ± 0.10	1.02 ± 0.10	1.26 ± 0.12

讨 论

给动物注射胆红素溶液造成急性高间接胆红素血症前, 用茵栀黄或苯巴比妥灌服 3 天, 均能增加血浆总胆红素的排泄, 说明茵栀黄确有类似苯巴比妥降低血浆胆红素的作用。而且灌服茵栀黄的动物较灌服苯巴比妥的动物血浆胆红素排泄更快。灌胃过程发现, 大白兔灌服苯巴比妥后表现为倦怠乏力, 甚至嗜睡, 进食减少, 而灌服茵栀黄后仅部分大便稍稀, 但并未

引起体重和进食减少, 似乎茵栀黄较苯巴比妥更具有优越性。

大白鼠在结扎胆总管后造成无胆汁排泄的状态, 茵栀黄或苯巴比妥处理 3 天后的动物均表现出血浆直接胆红素增加, 间接胆红素降低, 肝总胆红素增加。提示茵栀黄与苯巴比妥可能都能改变肝对胆红素的代谢, 增加肝对胆红素摄取、结合的能力。

苯巴比妥为酶的诱导剂, 很多实验表明它能增加葡萄糖醛酸转移酶活性, 诱导肝微粒体酶系统^(9,10)。茵栀黄是否亦有类似于苯巴比妥诱导肝微粒体酶的作用呢? 追述有关茵栀黄的研究, 已发现它具有利胆、保肝、降低胆红素及血清谷丙转氨酶的作用⁽¹¹⁾, 并具有较强的抑制血型 A、B、D 抗体的能力⁽¹²⁾。至今未见茵栀黄影响肝脏微粒体酶活性的报道。

新生儿黄疸的发病机理之一是肝脏胆红素代谢的酶系统不成熟, 结合本实验茵栀黄对血浆胆红素排泄

与肝胆红素代谢的作用, 以及临床茵栀黄治疗新生儿黄疸的疗效^(1, 2, 4)推测茵栀黄可能亦通过诱导肝脏胆红素酶系统而表现出降低新生儿胆红素的作用。这一推测有待进一步研究。

(本实验承本院儿科严肃芳、虞佩兰教授及卫生统计学教研组孙振球主任指导, 谨谢)

参 考 文 献

1. 虞佩兰, 等. 中药茵栀黄注射液等治疗新生儿黄疸的疗效观察. 中医杂志 1981; 22(2):103.
2. 张宝林, 等. 实用新生儿学. 第1版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1983:241—249.
3. 陈自励, 等. 茵栀黄治疗新生儿黄疸的作用及适应症探讨. 临床儿科杂志 1985; 3(5):302.
4. 杨绍辉, 等. 茵陈蒿汤与黄连对中国新生儿生理性黄疸之研究. 中儿医志(台湾) 1984; 25(2):144.
5. Stern L, et al. Effect of phenobarbital on hyperbilirubinemia and glucuronide formation in newborns. Amer J Dis Child 1970; 120:26.
6. Yeung CY, et al. Phenobarbital on the excretion of an hyperbilirubinemia. Pediatrics 1971; 48 (3): 372.
7. Roberts RJ, et al. Effect of phenobarbital on the excretion of an exogenous bilirubin load. Biochem Pharma 1967; 16:827.
8. Ahlfors CE, et al. Changes in the auditory brain-stem response associated with intravenous infusion of unconjugated bilirubin into infant rhesus monkeys. Pediatric Research 1986; 20(6):511.
9. Hunter J, et al. Clinical aspects of microsomal enzyme induction. In: Bridges JW (ed). Progress in drug metabolism. Vol 1. New York: A. Wiley-Interscience Publication, 1976: 143—145.
10. Catz C, et al. Pharmacological modification of bilirubin conjugation in the newborn. Amer J Dis Child 1962; 104:516.
11. 周金贵, 等. 中药药理学. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 1986:42—45, 57, 97—99, 129—131.
12. 钱美能, 等. 预防治疗新生儿溶血病中药的实验研究. 中华妇产科杂志 1984; 19(4):207.

芪桂冲剂治疗常年性鼻炎61例

上海医科大学耳鼻喉科医院 朱纪如

常年性鼻炎是一组疾病的总称, 其共同症状是阵发性喷嚏, 鼻分泌增多和鼻塞。1987~1988年4月, 我院用芪桂冲剂治疗本病, 疗效较好, 报道如下。

一般资料 患者61例均为普通门诊治疗无明显疗效者。其中男28例, 女33例; 年龄 31.9 ± 14.3 岁; 病程 7.8 ± 8.2 年。

治疗方法 芪桂冲剂每包含炙黄芪、桂枝、五味子、乌梅、辛夷、白芍各3g, 细辛1g, 每日服2~3次, 每次1包, 1周为一疗程。服药期间均不用治疗本病的其他药物, 服药1周后评定疗效。

结果 服药后喷嚏是否明显减少作为判断疗效的标准(每日喷嚏数由患者自行计数)。服药前平均每个患者的喷嚏数为 22.2 ± 30.4 次/日, 服药1周后为 9.0 ± 8.7 次/日, 前后相比有显著差别 ($t=8.05$, $P<0.01$)。如果服药后以喷嚏数至少比服药前减少一半

为有效, 61例中有效者37例(60.7%)。患者治疗时伴有轻度哮喘者19例, 随访时询问其哮喘情况者10例, 其中哮喘有不同程度减轻或氨茶碱等的用量减少者6例。按寒热虚实辨证, 本冲剂对各证疗效无显著差异。

讨 论

一、剂量: 随访时对服药次数有记录者44例, 其中每日服2包者33例, 服3~4包者11例, 有效率依次为75.8%和45.5%, 两者相比无明显差别 ($t=1.81$, $P>0.05$), 故每日服2次, 每次1包即可。

二、药性: 冲剂中除乌梅性平、白芍微寒外, 其他5味均性温, 故服药时有7例出现口干、月经提前、涕中有血等副反应, 但一般均较轻, 并不影响治疗, 有阴虚咽燥或有出血倾向者应慎用。冲剂中如加入具有凉血作用的丹皮, 可望减少这类副反应。

Experimental Study on the Immunosuppressive Effects of Gui Zhi Tang(桂枝汤)

Lü Xiufeng(吕秀凤), et al

Beijing Medical University, Beijing

In this paper the immunosuppressive effects of Gui Zhi Tang (a famous Chinese medicine) on the murine immune functions are reported. Varying dosages of Gui Zhi Tang administrated orally, i.p. and i.m. were able to inhibit the amounts of PFC, SRFC and the DTH response induced by BSA and the proliferation response of murine spleen cells to Con A and LPS. Further studies showed that Gui Zhi Tang had the inhibitory effect on Interleukin-2 production of murine spleen cells, which might be one of the mechanisms leading to the immunosuppressive effects of Gui Zhi Tang.

(Original article on page 283)

Experimental Study of Qi(气)Deficiency Syndrome and *Codonopsis pillosulae* and *Astragalus* Injection on Immune Response of Mice

Zhou Yong(周 勇), Yan Xuanzuo(严宣佐), et al

Dept. of Immunology, Beijing College of TCM, Beijing

According to TCM theory "hunger impairs one's Qi(气)", the authors had made mouse model of Qi deficiency syndrome (QDS) through controlling amount of food fed. Compared with mice of normal group, the body weight, thymus index and spleen index obviously decreased in mice of QDS group. The similar effects on humoral immunity and cell-mediated immunity were also obtained. It was found that the *Codonopsis pilosulae* and *Astragalus* Injection (CPAI) possessed the promoting action of thymus index, spleen index, humoral immunity and cell mediated immunity on QDS mice and normal mice except spleen index. However, QDS mice were more sensitive to CPAI than the normal mice. 4×10^9 SRBC/mouse was administered to normal donor mice by i. p., the super-optimal immunization could obviously induce generation of Ts cells. The CPAI could also reduce generation of Ts cells. This paper had proved that the inherent relation between Qi and immune response of organism, and that the CPAI could promote immune response by means of reducing Ts cells.

(Original article on page 286)

Effect of Yin Zhi Huang(茵栀黄)on Bilirubin Excretion in Animals with Unconjugated Hyperbilirubinemia

Yin Jie(殷 杰), Richard Wennberg*, et al

Hunan Medical University, Changsha

*California University, Davis, U.S.A

Yin Zhi Huang (YZH) given stomach perfusion daily for three days in rabbits accelerated plasma clearance of infused unconjugated bilirubin. A similar but less dramatic effect could be obtained by using YZH or phenobarbital i. p. daily for three days in rats employing simultaneously with the method of bile duct ligation, plasma indirect bilirubin levels was lower but hepatic bilirubin content and plasma direct bilirubin levels were higher in both YZH and phenobarbital treated rats than those in the control animals. These observations suggested that YZH and phenobarbital shared a common mechanism of acting in lowering the indirect bilirubin levels of serum.

(Original article on page 289)