



通便化痔颗粒对痔疮模型大鼠的疗效

李雪梅, 邵燕, 周建平

(北京市药品检验所 药物安全评价中心, 北京 100035)

【摘要】 目的 对酸灼伤大鼠皮肤能否行成痔疮模型进行方法学研究及通便化痔颗粒对此模型的药理作用。方法 采用10 mol/L盐酸灼伤人工划伤的大鼠肛门周围皮肤及肛门内侧的黏膜,连续灌胃给予通便化痔颗粒10 d后,进行肉眼观察及光镜观察评分。通便化痔颗粒能使被盐酸灼伤并发生病理性改变的皮肤得到有效地恢复。结果 病理结果显示痔疮模型成功;通便化痔颗粒在大、中剂量下能使大鼠被盐酸灼伤发生病理性改变的皮肤得到有效地恢复。结论 酸灼伤大鼠皮肤模拟痔疮模型成立;通便化痔颗粒能够有效恢复大鼠痔疮模型皮肤组织。

【关键词】 通便化痔颗粒; 痔疮; 动物模型评价; 药效

【中图分类号】 R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2012)05-0022-03

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2012.005.006

Tongbianhuazhi Keli on the Hemorrhoids Rat Animal Model Efficacy Studies

LI Xue-mei, SHAO Yan, ZHOU Jian-ping

(Beijing Institute for Drug control, Department of drug safety evaluation center, Beijing 100035, China)

【Abstract】 Objective To establish a haemorrhoids model with the method of acid burns on rats'skin, and to study the pharmacological effects of Tongbianhuazhi Keli on this model. **Method** 10mol /L hydrochloric acid burned the scratched skin around rats anus and the anal medial mucosa. Tongbianhuazhi Keli was orally administered to the rats for 10d. Then score the skin with macroscopic observation and light microscope. **Result** Pathological results showed that the haemorrhoids model was established successfully. And the pathologic changes on hydrochloric acid burned rats skin can be effectively restored by oral application of large and middle dose of Tongbianhuazhi Keli. **Conclusion** The haemo haemorrhoids model with the method of acid burns on rats skin was successful; Tongbianhuazhi Keli was effective to restore the rats skin of haemorrhoids model.

【Key words】 Tongbianhuazhi Keli; Hemorrhoids; Evaluate animal models; Efficacy

痔疮在临床上是一种常见病、多发病,治疗此病症的药物多为洗、坐浴及外用等。通便化痔颗粒是口服制剂,临床用于治疗内外混合痔疮,风热瘀阻证等。文献中用酸灼伤大鼠肛门周围皮肤多以用肉眼观察,对溃疡和愈合情况进行评分,未见其他方法。我们认为这种观察方法单一,对溃疡的程度及愈合的过程不能全面客观地进行评价,不能合理地反映出药物对治疗痔疮的药理作用。本文根据其功能主治主要对大鼠皮肤灼伤动物模拟临床痔疮模型,进行方法学的研究和主要药理作用的验证。

1 材料和方法

1.1 药物和试剂

通便化痔颗粒浸提浓缩液,由北京华洋奎龙药物研究中心提供,批号:20101010;

龙血竭胶囊,批号:100108,做为阳性药用0.5%羧甲基纤维素钠溶液配制浓度为0.63 g/kg。

1.2 实验动物

SD大鼠180~200 g,50只,雌雄各半。由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,生产许可证

号: SCXK(京)2006-0009; 使用许可证号: SYXK(京)2010-0023。

1.3 仪器

Nikon 光学显微镜, 日本 Nikon 生产

1.4 实验方法

对盐酸致大鼠肛门周围皮肤灼伤(溃疡)的影响

造模: 选健康 SD 品系大鼠 50 只, 雌雄各半, 将其肛门周围毛发剪去并用刀划伤, 用 10 mol/L 盐酸 1mL 涂抹于去毛皮肤表面, 24 h 后出现红肿、灼伤后按体重随机分为 5 组, 即模型对照组、通便化痔颗粒高(14 g 生药/kg)、中(7 g 生药/kg)、小(3.5 g 生药/kg)剂量组和阳性对照组(龙血竭胶囊 0.63 g/kg)。各组给药体积为 1.0 mL/100 g 体重, 模型对照组灌胃同体积去离子水。每日 1 次, 连续给药 10 d。每组每日观察灼伤面愈合情况。末次给药后 1 h, 将大鼠麻醉处死, 肉眼观察评分后, 取肛门组织进行病理组织学检查。与模型对照组比较, 进行统计学计算。

1.5 统计学方法

SPSS10.0 统计软件进行统计处理, 数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 t 检验。P < 0.05 为差异有显著性。

2 结果

对盐酸致大鼠肛门周围皮肤灼伤(溃疡)的

影响

试验结果表明: 通便化痔颗粒在 14 g 生药/kg、7 g 生药/kg、3.5 g 生药/kg 的剂量下, 对用 10 mol/L 盐酸灼伤肛门周围皮肤的大鼠, 连续给药 10 d, 肉眼观察大、中剂量组大鼠灼伤面明显恢复, 与模型对照组比较, 差异有显著性意义。

评分标准: “-”表示灼伤面全部结痂, 计为 10 分

“+”表示灼伤面结痂占灼伤面积的 80%, 计为 8 分

“++”表示灼伤面结痂占灼伤面积的 50%, 计为 6 分

“+++”表示灼伤面外周有结痂现象, 仍有出血, 计为 4 分

“++++”灼伤面红肿、出血, 未见结痂, 计为 2 分

结果见表 1。

取上述大鼠肛门组织置于 10% 福尔马林溶液中固定, HE 染色, 光镜下观察其病理组织学改变。病理评分标准参照西医诊断标准, 根据溃疡大小、坏死程度, 肉芽组织增生程度半定量分为 4 级(+ - + + +), 进行打分。分级评分标准见表 2。

试验结果表明: 通便化痔颗粒大、中剂量组肛门组织发生溃疡、坏死的只数明显少于模型对照组, 平均积分与模型对照组比较, 差异有显著性意义(P < 0.01)结果见表 3 及彩插 1 图 1, 图 2, 图 3。

表 1 对盐酸致大鼠皮肤灼伤面肉眼观察积分情况(n = 10)

Tab.1 The naked eye observe the point of Hydrochloric acid induced rat skin burn area (n = 10)

组别 Groups	剂量(g/kg)Dose	10分 10points	8分 8points	6分 6points	4分 4points	2分 2points	合计 Total
模型对照组 Model group	-	2	1	0	4	3	50
阳性组 Positive group	0.6	8	1	1	0	0	94**
低剂量组 Low dose group	3.5	2	4	2	1	1	70
中剂量组 Moderate dose group	7	5	2	1	1	1	78**
高剂量组 High dose group	14	5	2	2	0	1	80**

注: 与模型组比较: **P < 0.01

Note: compared with the model group, **P < 0.01

表 2 分级评分表

Tab.2 Ratings Scale

病变 Pathological changes	10分 10points	8分 8points	6分 6points	4分 4points	2分 2points
溃疡、坏死 Ulcers, necrosis	-	+	++	+++	++++
肉芽组织增生 Granulation tissue formation	-	+	++	+++	++++

通便化痔颗粒大、中、小 3 个剂量组肉芽组织增生平均积分明显优于模型对照组, 组织修复能力强, 与模型对照组比较差异有显著性意义(P < 0.01)。结果见表 4。

3 讨论

3.1 痔疮动物模型的建立与评价

通过将 SD 大鼠肛门周围皮肤用刀划伤, 然后

表 3 各试验组肛门组织病理(溃疡、坏死)积分情况($n=10$)
Tab. 3 Experimental group anal tissue pathology (ulcers, necrosis) points situation. ($n=10$)

组别 Groups	剂量(g/kg) Dose	10分 10points	8分 8points	6分 6points	4分 4points	2分 2points	合计 Total
模型对照组 Model group	-	0	3	3	2	2	54
阳性组 Positive group	0.63	1	4	3	2	0	68*
低剂量组 Low dose group	3.5	1	3	5	1	0	68
中剂量组 Moderatedose group	7	1	6	2	0	1	72**
高剂量组 High dose group	14	0	7	1	1	1	68**

注:与模型对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

Note: compared with the model group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

表 4 各试验组肛门组织肉芽组织增生积分情况($n=10$)
Tab. 4 Experimental groups anal granulation tissue hyperplasia points situation ($n=10$)

组别 Groups	剂量(g/kg) Dose	10分 10points	8分 8points	6分 6points	4分 4points	2分 2points	合计 total
模型对照组 Model group	-	0	0	4	4	2	44
阳性组 Positive group	0.63	0	1	4	3	2	48
低剂量组 Low dose group	3.5	1	5	0	4	0	66**
中剂量组 Moderatedose group	7	0	2	4	2	2	52**
高剂量组 High dose group	14	0	3	5	1	1	60**

注:与模型对照组比较** $P<0.01$

Note: compared with the model group, ** $P<0.01$

用盐酸灼伤,10 d后取下灼伤组织,10%福尔马林溶液中固定,HE染色,病理显示肛门周围组织均出现不同程度的炎症改变,出现溃疡及坏死组织,表明造模合理、成功。建立这种痔疮动物模型和新的观察方法,是为今后进一步验证口服药物对痔疮的药理作用奠定了基础。本试验方法客观、可靠、方法简便、可行。

3.2 通便化痔颗粒对痔疮模型大鼠的疗效评价

祖国医学对痔的病因机理认识具有悠久的历史。痔的发病通常为阴阳失调,脏腑气血虚损,在加湿、热、风、燥等邪之作用等等。治疗时应以内服为首要,通便化痔颗粒主要由当归、白芷、连翘、败酱草、赤芍等提取制成,具有活血清热,散风解毒等功效。根据中医的辨证理论,调节整个机体,组方中的当归对麻醉犬、兔的在体肠管及膀胱等平滑肌有兴奋作用,对离体兔肠则为抑制作用,具有镇痛、消炎作用。白芷、连翘具有抗菌作用。败酱草入肝、胃、大肠经,起清热解毒,排脓破瘀作用。赤芍对兔离体或在体的肠管呈兴奋作用,高浓度为抑制作用,同时还具有抗炎、抗溃疡作用。以上诸药通过活血清热,散风解毒,佐以通腑等功效起到通便化痔的作用。动物试验也表明它具有修复被盐酸灼伤的皮肤,肉芽组织增生平均积分明显优于模型对照组,大、中剂量组肛门组织发生溃疡、坏死的只数明显少于模型对照组,平均积分与模型对照组比较,差异有显著性意义(见病理照片);通过其它试验进一步表明它的药理作用:通便化痔颗粒能缩短

小鼠出血、凝血时间。促进小鼠肠蠕动,增加便秘小鼠粪便排出的总粒数。有效地抑制小鼠因物理及化学因素引起的疼痛,提高痛阈值。这表明通便化痔颗粒的药效学研究与临床的药理作用相吻合,为临床使用提供了依据。

参考文献:

- [1] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1993:331-333.
- [2] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 上海:科学技术出版社, 1991:6.
- [3] 夏祖宝. 痔科外洗方的药效学研究[J]. 中成药, 2001, 23(6):456-458.
- [4] 冯所安,陈创然,沈秀明. 便秘通通便作用的药效学研究[J]. 中草药 1997, 28(5):290.
- [5] 柴国钊,柴宏伟,柴国荣. 柴继成学术思想及临床经验简介[J]. 吉林中医药, 1996, 5(1):6.
- [6] 常丽影,阎琪,康兵. 熊冰痔疮软膏药理研究[J]. 吉林中医药, 1996, 5:42-43.
- [7] 李博萍,郑琳颖,周艳,等. 敷痔散的药效学研究[J]. 广州医药, 1999, 30(1):61-64.
- [8] 祝颂. 三木颗粒洗剂治疗痔疮的临床与实验研究[J]. 中国肛肠病 2001, 21(3):9-10.
- [9] 贺执茂,谢力子,何永恒,等. 酥胆麒麟膏用于痔瘘术后换药的药效学与毒理学研究[J]. 湖南中医学院学报, 1994, 14(4):39-43.
- [10] 姜夔. 痔宁膏的药理学研究及临床疗效观察[J]. 中国肛肠病杂志 2002, 22(5):14-16.