

葛黄汤对肺炎球菌感染大鼠白细胞介素-6 的影响

陈建萍¹ 雷载权² 张敏³ 张之文²

(1 中山医科大学中西医结合研究所; 广州, 510089 2 成都中医药大学中药教研室 3 华西医科大学同位素室)

主题词 清热解毒; 肺炎球菌感染; 白细胞介素 6

中图分类号 R 285.5; 392.11

白细胞介素 6(IL-6)是一种多功能生物因子, IL-6 能够增强机体低抗能力, 保护机体免受病原微生物的侵袭, IL-6 本身并不具备直接杀伤病原微生物的作用, 而是通过一系列的免疫调节提高了机体免疫防护力。现已证明, IL-6 的水平可以影响免疫防护机能^[1]。

细菌毒性本身能诱生一系列细胞因子及炎症介质, 如白细胞介素 1(IL-1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白三烯(LTS)等。本研究观察了细菌毒素对 SD 大鼠血浆 IL-6 水平的变化, 以及中药葛黄汤对它的影响, 以期中药葛黄汤用于温病卫分证(感染性疾病)治疗提供一些新的依据。

1 材料与方

1.1 材料来源

药物: 双黄连口服液, 购于成都中药厂; 100% 葛黄汤剂自备(葛根芩连汤加减); IL-6 标准检测盒(芬兰 Orion Diagnostica 公司); 动物: SD 大鼠, 体重 200~250 g, 雄性, 来自华西医科大学动物中心; 菌种: 肺炎球菌(I 型)购于成都生物制品研究所, 批号 2319-90-5。

1.2 菌液的制备

将真空冻干保存的肺炎球菌 I 型标准菌株接种在血琼脂平板上, 置烛缸中, 37 °C 培养 24 h, 使菌种活化, 再通过小白鼠接种, 增强细菌毒力。在感染实验动物前, 从血平板上挑取典型菌落接种在 10% 血清肉汤中, 置烛缸中 37 °C 培养 24 h, 用无菌生理盐水稀释成 10^{-2} 、 10^{-3} 、 10^{-4} 、 10^{-6} 等各浓度血清肉汤液, 分别取上述各浓度血清肉汤菌液 0.1 mL, 选菌落数在 30~300 个之间者计数, 并计算出每毫升菌数, 然后经稀释, 使每 0.1 mL 含细菌 5 万

个, 将 0.2 mL 菌液注射于 SD 大鼠背部皮下, 即可造成感染^[2]。

1.3 动物分组及血浆制备

将 40 只 SD 雄性大鼠动物随机分为 4 组, 即正常对照组(简称对照组), 单纯感染组(简称感染组), 感染加双黄连组(简称双黄连组)、感染加葛黄汤组(简称葛黄汤组), 每组 10 只, 除正常对照外, 余组用肺炎球菌造模, 即将 0.2 mL 菌液注射于 SD 大鼠背部皮下, 在造模的同时开始给药治疗, 感染组用 0.9% 生理盐水, 双黄组用双黄连口服液, 葛黄汤组用葛黄汤剂, 分别给药 3 次(1 次/d), 在末次给药后 2 h 眼眶取血, 分离血浆, 保存待用。

1.4 检测方法

采用放射免疫分析法(RIA); 严格按说明的步骤和方法进行操作, 将血浆排序加样后 4 °C 放置 24 h, 再加分离剂, 37 °C 放置 30 min, 3 500 r/min 离心 20 min, 弃上清液, 测沉淀, 用放射性计数。采用 WHO 推荐的四参数单位点质量作用模型, 用计算机进行数据处理。

2 结果

4 组大鼠血浆 IL-6 呈如下变化: 感染组较对照组明显升高($P < 0.05$); 而双黄连及葛黄汤组与对照组比均无显著性差异($P > 0.05$), 与感染组比较均有显著性差异(分别为 $P < 0.05$, $P < 0.01$)(表 1)。

另外, 感染组在 IL-6 升高的同时, 伴有明显的发热及其它感染症状, 而葛黄汤及双黄连组则没有明显的发热和其它感染症状。病理形态学检查也支持同样的结果(见表 2)。

表 1 药物对感染肺炎球菌大鼠 IL-6 的影响

Table 1 The effect of drug on IL-6 level of mice infected with pneumococcus

group	drug	dose(mL/kg)	IL-6($\mu\text{g/mL}$, $\bar{x} \pm s$, $n=10$)
normal control	0.9%NS	10	0.263 \pm 0.26
infection	0.9%NS	10	0.578 \pm 0.56 ⁴⁾
shuanghuang lian	shuanghuanglian	10	0.195 \pm 0.2 ^{1), 3)}
gehuang	gehuang solution	10	0.118 \pm 0.13 ^{2), 3)}

compared with infection group 1) $P < 0.05$ 2) $P < 0.01$; compared with control, 3) $P > 0.05$, 4) $P < 0.05$

表 2 药物对感染肺炎球菌大鼠病理形态影响 ($n=10$)Table 2 The effect of drug on photological morphology of mice infected with pneumococcus ($n=10$)

group	lung			kidney		liver	spleen	
	IN	HY	B	IN	HY	HY	HY	SY
normal control	0	0	0	0	0	0	0	0
infection	++3	\pm 2	0	\pm 1	\pm 1	\pm 1	+2	+2
shuanghuang lian	0	\pm 1	\pm 1	\pm 1	\pm 1	0	0	0
gehuang	0	\pm 1	0	0	\pm 1	0	0	0

IN: inflammation; HY: hyperemia; B: bleeding; ST: stasis of blood. the figure is number of case, ; without change; \pm : light change; +: moderate change; ++: severe change

3 讨论

从 80 年代起, IL-6 作为 B 淋巴细胞生长因子被提出, 它能促使处于 G₀ 期的淋巴细胞分化为抗体。IL-6 可由许多细胞产生, 较为突出的有巨噬细胞, 单核细胞, 纤维母细胞, 上皮细胞, T、B 细胞, 内皮细胞, 胸腺细胞和肾小球系膜细胞, 这些细胞中除血管内皮细胞及角化细胞在无刺激条件下可产生 IL-6, 其它均需其它物质, 如: IL-1, 细菌内毒素的刺激才可产生 IL-6^[3, 4], 这就决定了它在机体防御中的重要地位。

IL-6 有较为复杂的生物活性, 与感染有关的病理意义为: 感染因素刺激 IL-6 的产生, 产生的 IL-6 参与机体的免疫过程, 如激活 T、B 细胞, 促进巨噬细胞的增殖, 诱导发热因子, 参与机体的炎症和免疫反应, 抑制各种感染因素^[5]。实验观察感染组 IL-6 较双黄连组、葛黄汤组明显升高, IL-6 水平的升高与感染症状(包括发热)及组织病理改变相一

致, 即血浆 IL-6 的水平愈高则感染及组织的病理损害愈重, 因此, 我们认为葛黄汤组降低 IL-6 水平的机理是由于消除了感染的因素, 减少了内毒素的产生, 因为方中大黄、黄芩均有较强的抗菌作用, 拮抗内毒素的产生, 并清除体内的内毒素, 而葛根是一味公认的解热药, 由此可以解释中药葛黄汤降低 IL-6 水平的机理。

参 考 文 献

- 1 任蕴芒, 唐佩弦. 白细胞介素 6 研究进展. 解放军医学情报, 1992, (4): 195
- 2 陈 奇. 中药药理研究方法学. 北京: 人民卫生出版社, 1993. 258
- 3 Spangelo B L, MacLeod R M, Isakson P C. Production of interleukin-6 by anterior pituitary cells in vitro. Endocrinology, 1990, 126(1): 582
- 4 侯 健, 孔宪涛. 白细胞介素 6 检测及其临床意义. 国外医学临床生物化学与检验学分册, 1993, (6): 255
- 5 Kluger M J. 发热. 国外医学儿科分册, 1993, 20(5): 259
(1997-05-12 收稿 1997-12-05 修回)