

黄芪 A₆ 组分与无环鸟苷联合对 I 型
单纯疱疹病毒感染小鼠的治疗作用

左丽 董熙昌 孙晓娟 ✓

(贵阳医学院微生物学教研室, 贵阳 550004)

R752.110.5

R282.710.6

关键词 黄芪, 无环鸟苷, 药物协同作用, I 型单纯疱疹病毒, 小鼠 感染

单纯疱疹病毒(HSV)是人类最常见的病原之一,可引起多种疱疹性疾病,并与唇癌、宫颈癌密切相关。无环鸟苷(ACV)抗 HSV 疗效肯定,但长期大量使用有毒副作用,并易形成耐药株^[1]。在发现黄芪 A₆ 组分与 ACV 有体外联合抗 HSV 作用的基础上^[2],又进行了 A₆ 与 ACV 联合治疗 HSV-1 感染 BALB/C 小鼠的研究,旨在为临床应用提供科学依据。

材料与方法

1 药物

1.1 黄芪 A₆ 组分 黄芪购于贵州省药材公司。鉴定为内蒙黄芪 [*Astragalus membranaceus* Bge. var. *mongolicus* (Bge.) Hsiao], A₆ 按方法^[1]提取后适量分装, -30℃ 保存。

1.2 无环鸟苷(Acyclovir, ACV) 购于湖北医学工业研究所,含量高于 98%。配制后 -30℃ 保存。

2 病毒和细胞

2.1 HSV-1 SM₁₁ 株 购于中国药品生物制品检定所。

2.2 Vero-E₆ 细胞 湖北医科大学病毒研究所惠赠。

3 BALB/C 小鼠

引种于中国预防医学科学院。本科研组动物室繁殖饲养。体重 10±1g/只,雌雄随机。

4 细胞培养液

常规配制 DMEM(美国 GIBCO)细胞生长液(GM)和细胞维持液(MM)。

5 方法

5.1 HSV-1 的传代与保存 Vero-E₆ 细胞常规传三代,待三日内细胞病变灶一册收集,分装,液氮保存。

5.2 HSV-1 TCID₅₀ 测定 取液氮保存的 HSV-1 1 支,经 Vero-E₆ 细胞常规测定其 TCID₅₀ 为 10^{-5.6}。

5.3 HSV-1 对小鼠半数致死量(LD₅₀)测定 取小鼠 30 只,随机平均分为 6 组,MM 稀释 HSV-1 10⁻²—10⁻⁶ 五个稀释度,设 MM 对照。每组每只小鼠脑内感染不同稀释度病毒液 0.04ml。24 小时内死亡小鼠不计入致死总数(以下同)。连续 15 天观察记录小鼠发病死亡情况。计算 HSV-1 对小鼠 LD₅₀ 为 10^{-4.15}/0.04ml。

5.4 药物对小鼠的毒性作用 用 A₆(125—2000mg/kg/day)。ACV(25—400mg/kg/day)和 A₆+ACV(62.5+50—1000+50mg/kg/day)分别连续 5 天腹腔注射小鼠,每组 5 只小鼠,设稀释液代药对照。观察方法、指标同前。

以上实验重复一次。

本文于 1994 年 5 月 24 日收到,11 月 5 日修回

* 现在地址:海南医学院微生物学教研室 570000

5.5 单药对 HSV-1 感染小鼠的治疗作用 每次实验取小鼠 116 只随机分为 12 组。其中不同剂量单药治疗 3 组,同时设 10、1、0.1 LD₅₀ HSV-1 感染后不治疗、药物最大治疗剂量及正常饲养对照组。

治疗组用 10LD₅₀ HSV-1 脑内感染小鼠后立即分别用不同剂量药物腹腔注射,每日一次,连续 5 天,感染次日起观察。观察方法、指标同前。

5.6 联合用药的治疗作用 根据单药疗效,选择联合用药剂量。取小鼠 188 只随机分成 10 组。设联合用药、不同等量单药治疗组,余对照组。实验方法和观察指标同单药治疗实验。

结果与讨论

1 药物对小鼠的毒性作用 结果表明,A₆、ACV 和 A₆+ACV 对实验小鼠的最大无毒剂量分别大于 2000、200 和 1000+50mg/kg/day×5 天。

2 药物对 HSV-1 脑内感染小鼠的治疗作用 A₆、ACV 和 A₆+ACV 对 HSV-1 脑内感染小鼠的疗效见表 1。

表 1 药物对 HSV-1 感染小鼠的治疗作用
Table 1 Effects of Drugs on Mice Infected Intracerebrally with HSV-1

药物 Drugs	剂量 Doses		死亡数(只) No. dead/ 实验数(只) No. tested	死亡率 Mortality (%)	平均存活天数 MSD (X±SD)
	药物 Drugs (mg/kg/day×5)	HSV-1 (LD ₅₀)			
A ₆	500	10	8/13	61.54***	9.15±4.93***
	250	10	11/13	84.62*	8.31±4.43*
	125	10	12/13	94.30*	6.15±3.15*
	—	10	13/13	100.00	5.23±2.59
ACV	200	10	8/13	61.54***	11.23±3.97***
	100	10	9/13	69.23**	10.38±4.52***
	50	10	10/13	76.92*	9.88±3.89***
	—	10	13/13	100.00	5.23±2.59
A ₆ ACV	500	—	0/5	0.00	15.00
	200	—	0/5	0.00	15.00
	—	1.0	2/5	40.00	12.4±2.95
	—	0.1	0/5	0.00	15.00
—	—	0/5	0.00	15.00	
A ₆ +ACV	250+50	10	16/32	50.00***	11.84±4.04***
A ₆	250	10	27/32	§ 84.38*	7.96±3.18*
ACV	50	10	23/32	§§ 71.88*	9.47±3.96*
	—	10	31/32	96.88	5.68±3.16
A ₆ +ACV	250+50	—	0/10	0.00	15.00
A ₆	250	—	0/10	0.00	15.00
ACV	50	—	0/10	0.00	15.00
	—	1.0	4/10	40.00	12.34±2.68
	—	0.1	1/10	10.00	14.70±1.38
	—	—	0/10	0.00	15.00

*; P>0.05 **; P<0.05 ***; P<0.01 ****; P<0.001 §; A₆ VS A₆+ACV P<0.005

§§; ACV VS A₆+ACV P<0.05

从表1可见,A₆+ACV剂量为250+50mg/kg/day×5时,与感染后不治疗或用等量单药治疗组疗效比较,经X²检验和t检验,有显著性差异。而A₆或ACV剂量为250或50mg/kg/day×5单药治疗10LD₅₀ HSV-1脑内感染小鼠时,与感染后不治疗组比较,其疗效无统计学意义(P>0.05)。等量单药联合使用,可明显降低死亡率,延长MSD,将疗效分别比较也有显著性差异(P<0.005、P<0.05)。

黄芪有增强吞噬细胞的吞噬、促进淋巴母细胞转化及抑菌抗病毒作用^[3,4]。本实验表明,A₆与ACV合用,疗效明显优于单药治疗组。联合用药可减少ACV用量,减少副作用,增强疗效。如将A₆抗HSV有效成分进一步提取,无疑是一种有希望的治疗HSV感染的有效药物。

参 考 文 献

- 1 官培龙. 抗病毒制剂的分子作用靶点研究进展. 病毒学报, 1992, 8(4), 386—392
- 2 孙晓娟, 董熙昌. 黄芪不同提取部分单独及其与无环鸟苷联合抗I型和II型单纯疱疹病毒的实验研究. 贵阳医学院学报, 1991, 16(4), 309—312
- 3 侯云德, 宋代军, 傅丰家, 等. 黄芪某些生物学活性的有效部份的研究. 中西医结合杂志, 1984, 4(7), 420—424
- 4 陈丽娟. 黄芪多糖对小鼠吞噬功能的影响. 中国药理学报, 1981, 2(3), 200—203

The Curative Effects of *Astragalus membranaceus* Bungo A₆ in Combination with Acyclovir on the Mice Infected with HSV-1

Zuo Li Dong Xichang Sun Xiaojian

(Department of Microbiology, Guiyang Medical College, Guiyang 550004)

The curative effects of *Astragalus membranaceus* Bungo A₆ (A₆) in combination with acyclovir (ACV) on the mice infected with Herpes Simplex Virus type-1 (HSV-1) were studied. The mortality of infected mice treated with both A₆ (250mg/kg/day×5) and ACV (50mg/kg/day×5) was 46.88%, 34.38% and 21.88% reduced and the mean survival days (MSD) were 6.16, 4.39 and 2.37 days extended compared with the infected mice not treated or treated with A₆ or ACV respectively. The results suggested that the curative effects of A₆ in combination with ACV were better than the effects of A₆ or ACV alone on the mice infected with HSV-1.

Key words *Astragalus membranaceus*, Acyclovir, Drug synergism, Herpes Simplex Virus type-1, Mice