

具有潜在的抗增生性瘢痕作用。这不仅拓展了来源丰富的 Nef 的又一药用领域,也为增生性瘢痕的治疗增添了一种新思路。因此, Nef 抑制成纤维细胞的作用及机制值得进一步探讨。

参考文献:

- [1] Robson M C, Bameets R A, Leitch I O, *et al.* Prevention and treatment of postburn scars and contracture [J]. *World J Surg*, 1992, 16: 87-96.
- [2] Rockwell W B, Cohen I K, Ehrlich H P. Keloids and hypertrophic scars: a comprehensive review [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1989, 84(5): 827-837.
- [3] Moulin V, Castilloux G, Jean A, *et al.* *In vitro* models to study wound healing fibroblasts [J]. *Burns*, 1996, 22(5): 359-362.
- [4] 司徒镇强, 吴审正. 细胞培养 [M]. 西安: 世界图书出版公司, 1996.
- [5] 李翠玲, 崔正言, 李淑贞. MTT 比色法的改良及初步应用 [J]. 上海免疫学杂志, 1996, 16(5): 306-307.
- [6] Tuan T L, Nichter L S. The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation [J]. *Mol Med Today*, 1998, 4(1): 19-24.
- [7] Russell J D, Witt W S. Cell size and growth characteristics of cultured fibroblasts isolated from normal and keloid tissue [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1976, 57(2): 207-212.
- [8] 黄勇, 任林森, 岑瑛, 等. 瘢痕成纤维细胞培养及其生物学行为的实验研究 [J]. 中国修复重建外科杂志, 1998, 12(6): 332-334.
- [9] 刘海林, 杨少平, 陆汉名, 等. 维拉帕米、硝苯地平对成人成纤维细胞增殖、胶原和透明质酸合成的影响 [J]. 中国药理学通报, 1996, 12(5): 456-458.
- [10] Hahn K, Deliasio R, Taylor D L. Patterns of elevated free calcium and calmodulin activation in living cells [J]. *Nature*, 1992, 359: 736-738.
- [11] Doong H, Dissanayake S, Gowrishankar T R, *et al.* Calcium antagonists alter cell shape and induce procollagenase synthesis in keloid and normal human dermal fibroblasts [J]. *J Burn Care Rehabil*, 1996, 17(6 Pt 1): 497-514.
- [12] 潘竟先, 陆军, 张建军, 等. 莲子心钙拮抗活性成分的研究 [J]. 北京医科大学学报, 1989, 21(5): 401-403.

蒺藜果总皂苷对大鼠实验性脑缺血的保护作用

姜宗文¹, 吕文伟², 张志强³, 张宏³, 徐宏³, 晓昆^{3*}

(1. 中国人民解放军第 461 医院, 吉林 长春 130021; 2. 吉林大学基础医学院 药理教研室, 吉林 长春 130021; 3. 吉林省中医中药研究院, 吉林 长春 130021)

摘要: 目的 研究蒺藜果总皂苷对大鼠实验性脑缺血的保护作用。方法 采用结扎大鼠大脑中动脉的方法制备脑缺血模型, 测定脑含水量及血管通透性, 并观察脑缺血后血中内皮素含量、超氧化物歧化酶 (SOD)、6-Keto-PGF₁ 和 TXB₂ 等指标。结果 蒺藜果总皂苷 20, 50, 100 mg/kg 均能明显减轻脑含水量及血管通透性, 降低脑缺血后大鼠血中内皮素含量, 提高血中 SOD 活性。结论 蒺藜果总皂苷对实验性脑缺血有明显的保护作用。

关键词: 蒺藜果总皂苷; 脑含水量; 内皮素; 实验性脑缺血

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)11-1020-03

Protective effect of total saponins from fruit of *Tribulus terrestris* on experimental cerebral ischemia of rat

JIANG Zong-wen¹, LÜ Wen-wei², ZHANG Zhi-qiang³, ZHANG Hong³, XU Hong³, DING Xiao-kun³

(1. No. 461 Hospital of PLA, Changchun 130021, China; 2. Department of Pharmacology, Clinic College of Jilin University, Changchun 130021, China; 3. Jilin Academy of TCM, Changchun, 130021, China)

Key words total saponins from the fruit of *Tribulus terrestris* L.; water-bearing of brain; endothelins; experimental cerebral ischemia

蒺藜系蒺藜科蒺藜属一年生草本植物, 其果实为一常用中药, 有效成分为呋甾醇和螺甾醇两类皂苷, 含量为 68.1%^[1]。具有增加脑血流量、降低脑血管阻力及减少脑梗死面积的作用, 本实验通过结扎大鼠大脑中动脉的方法造成实验性脑缺血模型, 观察蒺藜果总皂苷对脑缺血的保护作用。

1 材料

1.1 动物: Wistar 雄性大鼠, 由吉林大学实验动物部提供

1.2 药物: 蒺藜果总皂苷由吉林省中医中药研究院提供, 批号: 990401; 心脑血管舒通胶囊由吉林敖东洮南药业股份有限公司生产, 批号: 980205; 内皮素试剂

* 收稿日期: 2002-05-24

作者简介: 姜宗文 (1961-), 男, 副主任药师, 执业药师, 1983年毕业于长春市卫生学校大学班, 现在中国人民解放军第 461 医院药剂科工作, 主要从事中药新药研究与临床药学。

盒, 6-Keto-PGF_{1α}放免试剂盒均由东亚免疫技术研究所生产, 批号: 000223; 伊文思蓝由西德 Serva 公司生产, 批号: 21245

2 方法

2.1 实验方法: 体重 290~350 g 雄性 Wistar 大鼠, 3.5% 水合氯醛 ip 360 mg/kg 麻醉, 左侧卧位固定于鼠板上, 沿颞弓方向切开皮肤, 分离颞肌, 暴露颞骨, 用骨钳切断并除去颞骨, 经颞下入路, 打开 2 mm×4 mm 颅窗, 手术显微镜下剥开软脑膜, 暴露右侧大脑中动脉, 电凝嗅束与在脑下静脉之间的一段大脑中动脉, 然后分离同侧颈总动脉并结扎。假手术组切除不电凝大脑中动脉外, 余皆同模型组^[2]。手术后即刻在腹部切一小口, 经十二指肠给予受试药物 (模型组、假手术组给予等容积生理盐水), 逐层缝合伤口后单笼饲养。术中及术后室温严格控制在 (22±1) °C。24 h 后动物经腹主动脉采血 (同时取 10 μL 加 2.0 mL 蒸馏水充分溶血后用于 SOD 的测定), 一部分置于含有 10% Na-EDTA 30 和 400 U 抑肽酶的试管中 (用于内皮素的测定), 另一部分置于含有消炎痛-Na² EDTA 100 μL 的试管中 (用于 6-Keto-PGF_{1α}和 TXB₂的测定), 3 000 r/min 离心 10 min, 分离制备血浆, 按试剂盒说明书操作, 测定 SOD 内皮素、6-Keto-PGF_{1α}和 TXB₂。断头取脑, 以大脑纵裂为标志将大脑切成两半, 取右半脑按干湿法测脑含水量; 取左半脑称重后, 置甲酰胺溶液中, 在 45 °C 下温育 60 h 后用分光光度计在 632 nm 处测吸光度, 根据标准曲线计算脑内伊文思蓝的含量。

2.2 数据统计处理: 试验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用组间差异比较 *t* 检验。

3 结果

3.1 蒺藜果总皂苷对实验性脑缺血大鼠脑含水量及血管通透性的影响: 蒺藜果总皂苷 50 和 100 mg/kg, 心脑舒通 100 mg/kg 与脑缺血模型组相比脑缺血后脑含水量及脑内伊文思蓝含量明显下降 ($P < 0.05$), 有减轻脑水肿作用。蒺藜果总皂苷 25 mg/kg 组有减少脑含水量及脑内伊文思蓝含量的趋势, 但与脑缺血模型组比较差异不显著, 见表 1

3.2 蒺藜果总皂苷对实验性脑缺血大鼠脑缺血后血中内皮素、SOD 含量的影响: 蒺藜果总皂苷 50 和 100 mg/kg, 心脑舒通 100 mg/kg 与脑缺血模型组相比脑缺血后血中内皮素含量明显降低 ($P < 0.05$), SOD 含量明显升高 ($P < 0.05$), 蒺藜果总皂苷 25 mg/kg 组与脑缺血模型组比较差异不显著,

见表 2

表 1 蒺藜果总皂苷对实验性脑缺血大鼠脑含水量及血管通透性的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量 (mg/kg)	脑含水量 (%)	脑组织中伊文思蓝 含量 (μg/g 脑湿重)
模型组	—	79.43±0.91	3.76±1.47
蒺藜果总皂苷	25	78.83±0.79	3.10±0.72
	50	78.52±0.71 [*]	2.57±0.63 [*]
	100	78.70±0.65 [*]	2.36±0.61 [*]
心脑舒通	100	78.40±1.09 [*]	2.56±0.65 [*]
假手术组	—	78.35±0.80 [*]	1.95±0.47 [*]

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

表 2 蒺藜果总皂苷对实验性脑缺血大鼠脑缺血后血中内皮素、SOD 含量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量 (mg/kg)	内皮素含量 (ng/L)	SOD (ng/L)
模型组	—	421.3±148.1	9.65±2.32
蒺藜果总皂苷	25	339.5±117.6	11.02±2.75
	50	284.7±103.9	12.15±2.01 [*]
	100	272.6±105.7	13.02±3.42 [*]
心脑舒通	100	281.4±106.8 [*]	13.18±3.93 [*]
假手术组	—	226.4±109.2 [*]	13.30±3.27 [*]

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

3.3 蒺藜果总皂苷对实验性脑缺血大鼠脑缺血后血中 6-Keto-PGF_{1α}和 TXB₂的影响: 蒺藜果总皂苷 25, 50, 100 mg/kg, 心脑舒通 100 mg/kg 与脑缺血模型组相比有减少 6-Keto-PGF_{1α}的趋势, 但与脑缺血模型组比较差异不显著。蒺藜果总皂苷 50 和 100 mg/kg, 心脑舒通 100 mg/kg 与脑缺血模型组相比 TXB₂明显降低 ($P < 0.05$), 从而使 PGE₁/TXA₂比值增大, 降低血栓形成机率, 见表 3

表 3 蒺藜果总皂苷对实验性脑缺血大鼠脑缺血后血中 6-Keto-PGF_{1α}和 TXB₂的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量 (mg/kg)	6-Keto-PGF _{1α} (ng/L)	TXB ₂ (ng/L)
模型组	—	421.3±148.1	9.65±2.32
蒺藜果总皂苷	25	339.5±117.6	11.02±2.75
	50	284.7±103.9	12.15±2.01 [*]
	100	272.6±105.7	13.02±3.42 [*]
心脑舒通	100	281.4±106.8 [*]	13.18±3.93 [*]
假手术组	—	226.4±109.2 [*]	13.30±3.27 [*]

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

4 讨论

脑缺血是临床常见且预后不良的一种疾病, 此时体内凝血系统处于高凝、高粘、高聚状态, 其发病通常与 Ca²⁺、氧自由基兴奋性氨基酸等密切相关。脑缺血时, 细胞内钙超负荷, 氧自由基产出增加, 激活膜上的磷脂酶 A₂, 使膜磷脂分解, 生成大量的花生四烯酸, 再经环氧酶途径形成不稳定的中间物, 进

一步生成 TXA₂和 PGE₂ TXA₂大量合成,致 PGE₂/TXA₂比值失调,凝血机制障碍,易于栓子形成^[3],成为脑缺血的重要机制之一。我们采用测定 PGE₂和 TXA₂的稳定产物 6-Keto-PGE₂和 TXB₂来直接反映 PGE₂和 TXA₂的变化,实验结果发现 MCAO 术后 24 h, TXB₂水平明显升高,蒺藜果总皂苷有抑制此种升高作用,而 PGE₂则变化不大,以上说明蒺藜果总皂苷可升高 PGE₂/TXA₂比值,可改善脑缺血时体内高凝状态,抑制栓子形成。脑缺血后,自由基增加不仅可以导致凝血系统异常,而且也是造成神经系统损伤的重要因素。蒺藜果总皂苷可使缺血后降

低的 SOD 活性升高,从而有利于纠正凝血系统异常,防止神经系统损伤。内皮素亦可调节血管紧张,促进平滑肌细胞增殖,致血栓形成。在实验中观察到蒺藜果总皂苷可降低缺血后内皮素的含量,降低脑血管通透性,抑制脑水肿,反映了蒺藜果总皂苷对实验性脑缺血有明显的保护作用的功效。

参考文献:

- [1] 曹慧玲,陈浩宏,许士凯.蒺藜及其有效成分的药理与临床应用进展[J].中成药,2001,23(8):602-605.
- [2] 朱愉,多秀瀛.实验动物的疾病模型[M].天津:天津科学技术翻译出版公司,1997.
- [3] Dirangl U, Iadecola C, Moskowitz M A. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view [J]. Trends Neurosci, 1999, 22(9): 391-397.

中药对肺癌放化疗增效减毒效果观察

张杰¹,冯锐^{*},董新军^{1*}

(滨州医学院附属医院 肿瘤科,山东 滨州 256603)

肺癌是人类因癌症死亡的主要原因,其发病率呈逐年上升趋势。有资料表明,肺癌在临床确诊时有 80% 以上属于晚期,已失去手术治疗机会,此类病例多采用放化疗进行治疗。放化疗引起的毒副反应和癌细胞耐受性的产生是导致治疗失败的主要原因。大量文献证明,中药能对放化疗产生显著的增效减毒作用。1996年 6月至 2001年 12月,我们对中药的增效减毒作用进行了观察,现报道如下。

1 临床资料

100 例入选病例均经影像学检查和细胞学检查,证实为Ⅲ~Ⅳ期肺癌,心、肝、肾等重要脏器功能基本正常,预计生存期大于 3 个月。按照国际 TNM 分期,Ⅲ期 71 例,Ⅱ期 29 例。随机分为 A、B 两组, A 组 48 例为中药加放化疗治疗组,男 33 例,女 15 例,中位年龄 55 岁(24~74 岁);分型:鳞癌 24 例,腺癌 10 例,小细胞肺癌 14 例;分期:Ⅲ期 35 例,Ⅳ期 13 例;中医辨证分型:脾肺两虚型 11 例,阴虚肺热型 13 例,气滞血瘀型 16 例,肺热痰湿型 8 例。B 组 52 例为对照治疗组,使用放疗加化疗,其中男 37 例,女 15 例,中位年龄 58 岁(27~71 岁);分型:鳞癌 30 例,腺癌 12 例,小细胞癌 10 例;分期:Ⅲ期 36 例,Ⅳ期 16 例。

2 治疗方法

2.1 化疗方案: (1) 小细胞肺癌: 使用 CAO 方案: 环磷酰胺 1 000 mg/m²静脉滴注,第 1 天;阿霉素 50 mg/m²静脉滴注,第 1 天;长春新碱 1 mg/m²静脉滴注,第 1 天;第 3 周重复一次。(2) 非小细胞肺癌,使用 CAP 方案: 环磷酰胺 600 mg/m²静脉滴注,第 1、8 天;阿霉素 50 mg/m²静脉滴注,第 1 天;顺铂 80 mg/m²静脉滴注,第 1 天;每 3 周重复一次。按以上方案化疗 2 个周期后进行放疗,放疗期间停用化疗,放疗结束后继续给予化疗。

2.2 放疗方案: 采用 ⁶⁰Co 体外照射,根据患者病情设野。照射范围包括肺内肿块和转移灶。肿瘤量: 5 000~7 000 CGY/5~7 周;平均肿瘤量: 6 000 CGY。

2.3 A 组加用中药治疗: ① 肺脾两虚型: 治则健脾益气,以四君子汤或三子养亲汤加减;② 阴虚肺热型: 治则滋阴清肺,以百合固金汤或沙参冬麦汤加减;③ 气滞血瘀型: 治则活血化瘀,行气止痛,以血府逐瘀汤加减;④ 肺热痰湿型: 治则清热化痰,以清气化痰汤加减。以上方药,每日一剂,与放化疗同时应用,水煎分两次服,连续服用 3 个月以上。

2.4 针对药物引起的毒副反应, A 组中药处方适

* 收稿日期: 2002-05-20

作者简介: 张杰(1952-),女,1974年毕业于山东医学院医疗系,现任滨州医学院附属医院肿瘤治疗专业副主任医师、副教授,擅长肿瘤腔内后装放射治疗,并在中西医结合治疗肿瘤方面取得多项研究成果。

* 滨州医学院附属医院内科。