

有关的不良反应。

5 讨论

糖尿病是一种全身代谢性疾病,可引起微循环障碍及凝血系统功能失调^[2]。微循环障碍是糖尿病并发脏器病变的重要病理基础。糖尿病患者血液黏度增高,血液浓缩,血流缓慢,可导致血液瘀滞,微循环障碍,组织缺血、缺氧,功能损害。由于血液黏度增高,血液中有形成分增多,血小板的黏附性及聚集性增强,易致血管内皮损伤,血管壁增厚,管腔狭窄,血栓形成,发生血管并发症^[3]。

参附注射液以人参皂苷、乌头碱为主要成分,具有直接清除氧自由基和过氧化物,提高组织细胞的耐缺氧和抗应激能力,减轻脑缺血时的组织细胞损伤和再灌注损伤,并能降低血液黏度,减少血小板聚集而改善微循环等作用^[4]。本组观察病例的血液生

化检查证实,应用本药后,血液流变学多项指标较对照组有显著的改善。参附注射液统筹兼顾了血液流变学,有助于改善微循环。综上所述,在积极控制血糖的基础上,应用参附注射液能有效改善微循环障碍及组织缺血缺氧,进一步防止糖尿病并发症的发生和发展。

References:

- [1] Qian R L. The new diagnostic standard and classification of diabetes [J]. *Chin J Diabetes* (中国糖尿病杂志), 2000 (8): 5-7.
- [2] Hu W P. Clinical observation of the curative effect of pancreatic kinogenase enteric-coated tablets on treating diabetes retinopathy [J]. *Pract J Diabetes* (实用糖尿病杂志), 2001 (10): 32-36.
- [3] Zhao Y Z. The influence of pancreatic kinogenase on diabetic patients' hemorheology [J]. *Pract J Diabetes* (实用糖尿病杂志), 2001 (10): 60-64.
- [4] Wan H B, He R M, Li W S, et al. Clinical observation of Shenfu Injection on treating acute cerebral infarction [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med* (辽宁中医杂志), 1999 (4): 169-170.

照山白总黄酮的药理作用研究

杨秀岭^{1,2}, 袁志芳¹, 张兰桐^{1*}, 朱忠宁³, 李小娜¹

(1. 河北医科大学药学院 药物分析教研室, 河北 石家庄 050017; 2. 河北医科大学第二医院 药剂科, 河北 石家庄 050000; 3. 河北医科大学药学院 药理学研究室, 河北 石家庄 050017)

照山白为杜鹃花科植物照山白 *Rhododendron micranthum* Turcz. 的枝叶。照山白中含有皂苷、鞣质、还原性物质、多糖、黄酮、油脂和挥发油等,具有祛风散寒、活血通络、祛痰止咳的作用,主要用于治疗急慢性气管炎、哮喘、痢疾、痛经、产后周身疼痛、高血压等。照山白浸膏片用于治疗前列腺增生有一定的疗效^[1]。本研究的预试验显示,黄酮类物质可能是其主要有效部位,故实验对照山白总黄酮抗前列腺增生、抗炎、镇痛作用进行了研究。

1 材料

1.1 试验药物:照山白药材购于石家庄乐仁堂,经河北医科大学药学院生药学教研室聂凤提教授鉴定;阿司匹林片,石家庄制药集团欧意药业有限公司产品,批号 040313;己烯雌酚片,石家庄华龙药业股份有限公司产品,批号 20031102;丙酸睾酮注射液,天津金耀氨基酸有限公司,25 mg/mL,批号 03111261。

1.2 动物:昆明种小鼠,河北医科大学实验动物中心提供,动物合格证号:冀医动字 0056 号。

2 方法与结果

2.1 照山白总黄酮的制备:取照山白药材,加 8 倍量 75% 乙醇浸泡 1 h,加热回流提取,每次 3 h,提取 3 次,合并提取液用纱布滤过,减压浓缩,滤过,聚酰胺柱色谱分离,先用水冲洗,去除其毒性成分桉木毒素,直到洗脱液与 10% SbCl₃-CHCl₃ 试剂反应不显粉红色为止,表明桉木毒素已经洗脱完全,弃去水部分,再用 95% 乙醇洗脱,收集乙醇洗脱液,浓缩蒸干即得总黄酮浸膏(含总黄酮 60.3%)。

2.2 对丙酸睾酮素所致小鼠前列腺增生的影响^[2]:雄性小鼠 50 只,体重 28~30 g,随机分为 5 组,各鼠 sc 丙酸睾酮素 5 mg/kg。模型组 ig 生理盐水 10 mL/kg,照山白总黄酮组分别 ig 照山白总黄酮 0.054、0.108、0.216 g/kg,己烯雌酚组 ig 己烯雌酚 0.002 g/kg,容量为 10 mL/kg,每天 1 次,每隔 7 d

收稿日期:2005-07-25

基金项目:河北省中医药管理局指导性科研项目 (05174)

作者简介:杨秀岭(1968—),男,河北故城县人,副主任药师,硕士学位,现为河北医科大学药学院博士研究生,从事中药药效物质基础和有效成分的药理学研究。E-mail: yx120031109@sina.com

* 通讯作者 张兰桐 Tel: (0311) 86266419 Fax: (0311) 86052053 E-mail: zhanglantong@263.net

称重 1 次,根据体重调节给药剂量。同时取正常小鼠为对照。连续给药 21 d,末次给药后 1 h,各鼠称体重后剖检小鼠前列腺,并小心将其完整地取出,称前列腺湿质量,计算前列腺指数[前列腺指数=前列腺质量(mg)/体重(g)],结果见表 1。结果表明,照山白总黄酮能显著抑制丙酸睾丸素所致的实验性前列腺增生。

表 1 照山白总黄酮对丙酸睾丸素所致小鼠前列腺增生的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 1 Effect of total flavone from *R. micranthum* on experimental prostatic hyperplasia induced by testosterone propionate in mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	前列腺指数/(mg·g ⁻¹)
正常	—	2.36±0.11**
模型	—	5.16±0.73
照山白总黄酮	0.054	4.11±0.44**
	0.108	3.61±0.60**
	0.216	3.00±0.20**
己烯雌酚	0.002	2.71±0.18**

与模型组比较: ** $P<0.01$

** $P<0.01$ vs model group

2.3 对冰醋酸所致小鼠毛细血管通透性增加的影响^[3]:雄性小鼠 50 只,体重 18~22 g,随机分为 5 组,模型组 ig 生理盐水 10 mL/kg,照山白总黄酮组分别 ig 照山白总黄酮 0.054、0.108、0.216 g/kg,阿司匹林组 ig 阿司匹林 0.200 g/kg,容量为 10 mL/kg,每天 1 次,连续 3 d,末次给药 1 h 后,尾 iv 伊文思蓝生理盐水溶液(0.5%) 0.1 mL/10 g,并立即 ip 0.6% 醋酸生理盐水 0.1 mL/10 g,20 min 后处死小鼠,ip 生理盐水 5 mL,轻揉腹部 0.5 min,5 min 后剪开腹部皮肤肌肉,用吸管吸取腹腔液,3 000 r/min 离心 15 min,取上清液于分光光度计 590 nm 处测定吸光度(A)值。计算抑制率[(A_{模型}-A_{给药})/A_{模型}×100%]。结果见表 2。表明照山白总黄酮能显著抑制冰醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性增加。

2.4 对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀的影响:雄性小鼠 50 只,体重 18~22 g,随机分为 5 组,分组及给药方法同 2.3 项,连续 3 d,末次给药 1.5 h 后,用二甲苯 30 μ L 均匀涂于小鼠右耳两侧,20 min 后断头处死,剪下两耳,用直径 7 mm 打孔器在两耳相同部位切下耳片,置于精密天平上称质量,计算右耳肿胀度(肿胀度=右耳片质量-左耳片质量)。结果见表 3。表明照山白总黄酮能明显抑制二甲苯所致小鼠耳廓肿胀。

2.5 对小鼠醋酸扭体反应的影响:雄性小鼠 50

只,体重 18~22 g,随机分为 5 组,分组及给药方法同 2.3 项,连续 3 d,末次给药 1.5 h 后,ip 0.6% 醋酸溶液 0.1 mL/10 g,记录给醋酸后 15 min 内的扭体次数。结果见表 4。结果表明,照山白总黄酮能显著抑制醋酸所致的小鼠扭体反应,减少扭体次数。

表 2 照山白总黄酮对醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性增加的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 2 Effect of total flavone from *R. micranthum* on increased-permeability of celiac blood capillary induced by acetic acid in mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	A 值	抑制率/%
模型	—	0.363±0.035	—
照山白总黄酮	0.054	0.208±0.082**	42.7
	0.108	0.150±0.024**	58.7
	0.216	0.154±0.025**	57.6
阿司匹林	0.200	0.158±0.010*	56.5

与模型组比较: ** $P<0.01$

** $P<0.01$ vs model group

表 3 照山白总黄酮对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 3 Effect of total flavone from *R. micranthum* on ear edema induced by dimethyl benzene in mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	肿胀度/mg	抑制率/%
模型	—	26.6±15.7	—
照山白总黄酮	0.054	20.7±10.7	22.18
	0.108	7.4±2.7**	72.18
	0.216	13.1±10.4*	50.75
阿司匹林	0.200	5.1±7.4**	80.83

与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs model group

表 4 照山白总黄酮对醋酸所致小鼠扭体反应的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 4 Effect of total flavone from *R. micranthum* on body-twisting reaction induced by acetic acid in mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	扭体次数/(次·15 min ⁻¹)
模型	—	50.09±9.68
照山白总黄酮	0.054	47.45±12.75
	0.108	16.73±6.42*
	0.216	24.09±6.73**
阿司匹林	0.200	9.08±6.47**

与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs model group

3 讨论

照山白具有祛风散寒、活血通络、祛痰止咳的功效,常用于治疗妇女产后风寒身痛、月经不调、痛经、老年慢性气管炎等。近年来有人用于治疗前列腺增生取得一定疗效。本研究采用 ig 给药的方式,对照

(下转第 615 页)

表 1 黄芩苷测定结果 ($n=2$)
Table 1 Determination of baicalin ($n=2$)

样 品	黄芩苷/%	样 品	黄芩苷/%
市场品种	10.30	一年半秋收	15.64
三年春收	16.70	二年春收	17.34

黄芩根主含黄芩苷、汉黄芩苷、千层纸素 A、黄芩苷元、黄芩黄酮及 14 种氨基酸和挥发油等^[3],黄芩苷是黄芩的主要活性成分,也是评价黄芩质量优劣的指标成分。《中国药典》规定黄芩苷不得低于 9.0%。本实验中的黄芩样品均为合格。

采用分根繁殖方法,以缩短栽培年限,保存母体亲本的性状,虽然有报道^[4]人工栽培黄芩,氮、磷、钾 3 种肥不论单独施用或配合施用,对黄芩均有较显著的增产作用,提高黄芩苷的量,但为减少人为因素的干扰,保证实验样品的平行性,在拟野生条件下(不用农药、不施化肥、不常浇水、定期手工拔草)栽种黄芩。从实验结果看,栽培品种的黄芩苷量高于市场品种(母本),经 SPSS8.0 软件包处理, $|t|=16.436>t(0.001, 5)$, 差异显著。印证了黄芩苷道地性和遗传变异与地理环境有关系的理论^[5],在中纬度、中海拔的地区是黄芩自然分布的中心,所产黄芩药材表现出的一些特异品质,如质坚实,无枯心,黄芩苷量高等,除有一定遗传因素,更多应归于其地理环境因素。另春季采收量高于秋季,与文献记载一致^[3]。而三年生品种量低于一年生,与三年生品种有的出现枯心,造成黄芩苷损失相关,黄芩苷主要分布于栓层以内的皮层、韧皮部、木质部。从药材组织学分析,老根的木质部内侧出现了数层栓化细胞并且排列成圈环,使中心部位枯朽空心,减轻了根的重

量,而被称谓枯芩。枯芩由于中空而缺少木质部,使黄芩苷量大大降低。所以栽培品控制采收时间至关重要,既可保证药材质量,又能避免过多的资源浪费,提高产量。

本实验采收黄芩后,在该地域以栽培黄芩为母体,继续用分根繁殖法培育黄芩,采收时发现根部均有不同程度枯朽、影响质量,提示黄芩种植宜轮作。

黄芩 RAPO 多态性分析表明其具有较高的遗传多样性^[5]。由于长期大量的采挖使黄芩传统药材产区出现产量减少、个体变小,野生植物资源呈衰退的迹象,是否会影响黄芩道地药材一些优良性状的永久丢失,现在还不得而知。中药黄芩的生产及野生变家种的努力,仍应该最大限度地保护其遗传多样性,保持其固有的作用和药效。本实验为以栽培品种替代野生品种,保护野生资源提供一定的理论依据。

References:

- [1] Li X, Huang L Q, Shao A J, et al. A survey of studies on germplasm resources of *Scutellaria baicalensis* Georgi [J]. *World Sci Technol; Mod Tradit Chin Med* (世界科学技术: 中医药现代化), 2003, 5 (6): 55-56.
- [2] Ch P (中国药典) [S]. Vol 1. 2000.
- [3] Ran M X, Zhou H Q. *Modern Plant and Elaborate of Traditional Chinese Medicine* (现代中药栽培养殖与加工手册) [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 1999.
- [4] Li S, Su S X, Huang R L. A study on *Scutellaria baicalensis* Georgi Manured [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1993, 18 (3): 142.
- [5] Feng X F, Hu S L, Guo B L, et al. A preliminary study on genetic diversity of populations of *Scutellaria baicalensis* Georgi [J]. *World Sci Technol; Mod Tradit Chin Med* (世界科学技术: 中医药现代化), 2002, 4 (4): 38-43.

(上接第 584 页)

山白的总黄酮成分进行了抗炎、镇痛和抗前列腺增生作用的研究,以探明照山白的有效部位。

由于照山白药材中的桉木毒素有心脏毒性,本研究采用了聚酰胺柱色谱的方法去除桉木毒素,得到的总黄酮质量分数达到 60.3%。如果总黄酮是其有效作用部位,则可以起到去毒存效的目的,这也是本研究的主要目的之一。

研究结果表明,照山白总黄酮对正常雄性小鼠丙酸睾酮引起的前列腺增生有显著的抑制作用,能显著抑制冰醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性增加,减轻二甲苯诱发的小鼠耳廓肿胀,显著抑制醋酸所致的小鼠扭体反应,减少扭体次数。

综上所述,照山白总黄酮有明显的抗炎、镇痛及

抗前列腺增生作用,故可推测总黄酮可能为照山白的有效部位。其作用的有效成分和作用机制有待于进一步探讨。

References:

- [1] Chen X Q, Jin Y Y. *Newly Complied Pharmacy* (新编药理学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1992.
- [2] Ma J, Ren Y, Jing H, et al. Study on Qianlieshunng Tablets restraining prostate hyperplasia caused by testosterone propionate [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 2002, 18(3): 32-33.
- [3] Zhang H F, Dou C G, Liu X H, et al. An experimental study on anti-inflammatory effects of extract of *Rhizoma Polygoni Cuspidate* [J]. *Prog Pharm Sci* (药学进展), 2003, 27(4): 230-233.