

熊果苷镇咳、祛痰及平喘的药效学研究

王亚芳,周宇辉,张建军*

(中国医学科学院 中国协和医科大学药物研究所,北京 100050)

摘要:目的 观察熊果苷的镇咳、祛痰及平喘作用。方法 采用小鼠氨水引咳法及气管酚红排泌法观察熊果苷的镇咳及祛痰作用,采用豚鼠哮喘发作潜伏期及离体气管平滑肌松弛实验观察熊果苷的平喘作用。结果 给小鼠 ig 熊果苷 50, 100, 200 mg/kg,小鼠咳嗽潜伏期明显延长,咳嗽次数减少 ($P < 0.05, 0.01$);气管酚红排泌量明显增多 ($P < 0.001$); 200 mg/kg 熊果苷能延长磷酸组织胺引起的豚鼠哮喘潜伏期 ($P < 0.05$); 20 mg/mL 熊果苷能极显著地对抗 $1\mu\text{g/mL}$ 磷酸组织胺引起的豚鼠离体气管条的收缩 ($P < 0.001$), 5, 10 mg/mL 也具有较强的对抗其收缩作用 ($P < 0.01$)。结论 熊果苷能抑制氨水引起的小鼠咳嗽,促进小鼠气管酚红排泌;对磷酸组织胺引起的豚鼠哮喘具有保护作用,能明显延长哮喘潜伏期;对磷酸组织胺引起的豚鼠气管收缩有抑制作用。

关键词: 熊果苷; 镇咳; 祛痰; 平喘

中图分类号: R974; R286.4

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2003)08-0739-03

Pharmacodynamics of arbutin on relieving cough, dispelling phlegm and preventing asthma

WANG Ya-fang, ZHOU Yu-hui, ZHANG Jian-jun

(Institute of Materia Medica, CAMS and PUMC, Beijing 100050, China)

Key words arbutin; relieving cough; dispelling phlegm; preventing asthma

毛大丁草有一定抑菌作用,主要用于治疗感冒、咳嗽痰多、痢疾等^[1],但其有效成分未明确。熊果苷是从毛大丁草中提取得到的已知化合物,为了证实熊果苷的镇咳、祛痰等作用,本实验进行相关研究。

1 材料

1.1 药品与试剂:熊果苷,浅棕色粉末,纯度 > 97%,由中国医学科学院中国协和医科大学药物研究所植化室提供,易溶于水。氨水,北京化工厂,批号 20000904 咳必清(枸橼酸喷托维林片),天津市力生制药厂,批号 010900804 氯化铵,北京益利精细化学品有限公司,批号 20001102 磷酸组织胺,上海丽珠东风生物技术有限公司,批号 991085 氨茶碱,浙江丽水浙南药业有限公司,批号 990806 盐酸异丙嗪,江苏省金坛市制药厂,批号 980703 酚红,北京化学试剂公司,批号 971110

1.2 动物:ICR 小鼠,24~28 g,雄性,购于北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证为 SCXK11-00-0008

1.3 仪器:亚都超声波医用雾化器(北京亚都科技股份有限公司);7230型分光光度计(上海震旦仪器厂);台式自动平衡记录仪(上海大华仪表厂)

2 方法

2.1 镇咳作用^[2]:小鼠 60只,随机分 5组,除对照组 ig 水外,其余各组分别 ig 熊果苷 50, 100, 200 mg/kg,咳必清(阳性药) 50 mg/kg,每天一次,连续 3d 末次给药后 1h,分别将小鼠置于倒置的 500 mL 烧杯中,内放吸有 0.2 mL 氨水的棉球,记录小鼠 3 min 内的咳嗽潜伏期和咳嗽次数

2.2 祛痰作用^[3]:小鼠 60只,随机分 5组,除对照组 ig 水外,其余各组分别 ig 熊果苷 50, 100, 200 mg/kg,氯化铵(阳性药) 50 mg/kg,每天一次,连续 3天 末次给药后 1h,ip 5% 酚红 0.1 mL/10 g,0.5 h 后处死动物,剥离气管周围组织,剪下自甲状软骨下至气管分支处的一段气管,放入盛有 2 mL 生理盐水的试管中,再加入 1 mol/L NaOH 0.1 mL,用 7230 分光光度计于波长 546 nm 处测吸光度(A)值。A 越大表示酚红排泌量越多,提示药物的祛痰作用越强。

2.3 平喘作用

2.3.1 对磷酸组织胺喷雾致豚鼠哮喘的影响^[4]:取豚鼠 50只,150~200 g,分别置于玻璃钟罩内,以超声喷雾器喷入 0.1% 磷酸组织胺后,观察豚鼠的引喘潜伏期(即从喷雾开始到哮喘发作、呼吸极度困

* 收稿日期: 2002-10-20

基金项目:北京市科委新医药攻关项目(9550214900)

* 通讯作者: Tel (010) 63182392 E-mail jjzhang@imm.ac

难,直至抽搐到跌倒的时间),超过 150 s 的豚鼠不予选用。将选出的豚鼠随机分为 5 组,第 2 日除对照组 ig 水外,各组分别 ig 熊果苷 50, 100, 200 mg / kg,氨茶碱(阳性药) 12 mg / kg,给药体积为 1 mL / 100 g 给药后 30 min,分别放入玻璃钟罩内,按预选时的同样条件喷雾 0. 1% 磷酸组织胺,记录哮喘出现的潜伏期

2. 3. 2 对离体豚鼠气管条的影响^[3]: 取体重 400~500 g 的豚鼠,木锤击头致死,迅速切开颈部皮肤,分离气管,从甲状软骨下至气管分枝处将整段气管剪下,放入盛有氧饱和营养液的培养皿中,剔除气管周围的结缔组织,将气管剪成螺旋条。气管条置 37℃ 含 20 mL 改良 Krebs 液的浴槽内,通氧气,调节气管条的负荷为 2 g 以自动平衡记录仪记录,待曲线稳定后,加磷酸组织胺,使浴槽内浓度为 1 μg / mL,当气管平滑肌张力升到最高点时,给药组加入熊果苷,使终浓度分别为 5, 10, 20 mg / mL,对照组加入等体积生理盐水,阳性药组加入异丙嗪,终浓度为 0. 025 mg / mL,观察各组标本给药后 3 min 曲线下降幅度,按下式求出药物的解痉百分率

解痉百分率 = (给药前曲线高度 - 给药后曲线高度) / 给药前曲线高度 × 100%

3 结果

3. 1 镇咳作用: 熊果苷 3 个剂量组和咳必清阳性对照组与氨水对照组相比咳嗽潜伏期明显延长,咳嗽次数明显减少。其中熊果苷 200 mg / kg 镇咳作用最强 ($P < 0. 001$),结果见表 1

表 1 熊果苷对氨水致咳小鼠的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of arbutin on coughing mice induced by ammonia ($\bar{x} \pm s, n = 10$)			
组 别	剂量 / (mg · kg ⁻¹)	咳嗽潜伏期 / s	咳嗽次数 / 次
氨水对照		59 ± 10	54 ± 10
熊果苷	50	70 ± 16 [♂]	43 ± 7 [♂]
	100	76 ± 22 [*]	38 ± 13 [*]
	200	85 ± 19 ^{**}	32 ± 14 ^{**}
咳必清	50	68 ± 7 [♂]	43 ± 9 [♂]

与氨水对照组比较: ^{*} $P < 0. 05$ ^{**} $P < 0. 01$ ^{***} $P < 0. 001$
^{*} $P < 0. 05$ ^{**} $P < 0. 01$ ^{***} $P < 0. 001$ vs ammonia group

3. 2 祛痰作用: 熊果苷 3 个剂量组和氯化铵阳性对照组,与正常对照组相比小鼠气管酚红排泄量均明显增多 ($P < 0. 05, 0. 001$) 结果见表 2

3. 3 平喘作用

3. 3. 1 对磷酸组织胺喷雾致豚鼠哮喘的作用: 熊果苷 50, 100 mg / kg 对磷酸组织胺喷雾致喘的豚鼠有平喘作用趋势, 200 mg / kg 有平喘作用,见表 3

3. 3. 2 对离体豚鼠气管条的作用: 熊果苷 20 mg /

表 2 熊果苷对小鼠气管酚红排泄量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect of arbutin on amount of phenol red excreted by mice trachel ($\bar{x} \pm s, n = 10$)		
组 别	剂量 / (mg · kg ⁻¹)	A
对照	-	0. 08 ± 0. 035
熊果苷	50	0. 14 ± 0. 061 [♂]
	100	0. 18 ± 0. 058 [♂]
	200	0. 22 ± 0. 089 ^{**}
氯化铵	50	0. 2 ± 0. 070 ^{**}

与对照组比较: ^{*} $P < 0. 05$ ^{***} $P < 0. 001$
^{*} $P < 0. 05$ ^{***} $P < 0. 001$ vs control group

表 3 熊果苷对磷酸组织胺喷雾致喘豚鼠的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of arbutin on panting guinea pigs induced by atomized histamine phosphate ($\bar{x} \pm s, n = 10$)		
组 别	剂量 / (mg · kg ⁻¹)	哮喘潜伏期 / s
对照	-	92. 0 ± 35. 4
熊果苷	50	129. 1 ± 60. 7
	100	136. 8 ± 60. 9
	200	154. 6 ± 67. 3 [♂]
氨茶碱	20	170. 3 ± 59. 9 [*]

与对照组比较: ^{*} $P < 0. 05$ ^{**} $P < 0. 01$
^{*} $P < 0. 05$ ^{**} $P < 0. 01$ vs control group

mL 能极显著地对抗 1 μg / mL 磷酸组织胺引起的豚鼠离体气管条的收缩 ($P < 0. 001$),与异丙嗪 (25 μg / mL) 作用相当。熊果苷 5, 10 mg / mL 也具有较强的对抗 1 μg / mL 磷酸组织胺引起的豚鼠离体气管条的收缩作用 ($P < 0. 01$)。

表 4 熊果苷对离体豚鼠气管条的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effect of arbutin on isolated tracheal smooth muscle of guinea pigs ($\bar{x} \pm s, n = 10$)		
组 别	剂量 / (mg · mL ⁻¹)	解痉百分率 / %
对照	-	16. 8 ± 7. 5
熊果苷	5	52. 7 ± 38. 3 [*]
	10	82. 9 ± 43. 3 [*]
	20	144. 5 ± 47. 3 ^{**}
异丙嗪	0. 025	146. 5 ± 42. 7 ^{**}

与对照组比较: ^{**} $P < 0. 01$ ^{***} $P < 0. 001$
^{**} $P < 0. 01$ ^{***} $P < 0. 001$ vs control group

4 讨论

熊果苷广泛存在于多科属植物中,易提取,可人工合成,且毒性很低。本研究采用引咳、祛痰、平喘动物实验模型进行了其药效实验。结果证明熊果苷具有一定的镇咳、祛痰及平喘作用。小鼠氨水致咳实验结果提示,熊果苷 50~ 200 mg / kg 有较强的镇咳作用,在相同剂量下 (50 mg / kg) 熊果苷的镇咳作用与咳必清相当;小鼠气管段酚红排泄实验结果提示,熊果苷 50~ 200 mg / kg 可增加小鼠气管中酚红的排泄,尤以 200 mg / kg 祛痰作用最强 ($P < 0. 001$);

豚鼠磷酸组织胺致喘实验结果提示,熊果苷 200 mg/kg 对磷酸组织胺致豚鼠哮喘具有一定防治作用,与对照组相比可明显延长豚鼠哮喘潜伏期 ($P < 0.05$);豚鼠离体气管条收缩实验结果提示,熊果苷 3 个剂量均能极显著对抗 $1\mu\text{g/mL}$ 磷酸组织胺引起的豚鼠离体气管条收缩 ($P < 0.01$),其中 20 mg/kg 与异丙嗪 $25\mu\text{g/mL}$ 作用相当。上述药效学实验结果显示,熊果苷具有一定的镇咳、祛痰及平喘作用。

References

[1] Editorial Office of National Chinese Herbal Medicine Collec-

tion. *Collection of National Chinese Herbal Medicine* (全国中草药汇编) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1996.

[2] Tang J, Qian H, Huang Q, *et al.* Study on the antianaphylactic and antiasthmatic activity of polysaccharide from *Ophiopogon tuber* [J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药学), 1999, 16(2): 16-19.

[3] Chen Q. *Methodology in Pharmacological Study on Chinese Materia Medica* (中药药理研究方法学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1993.

[4] Li Y K. *Methodology in Pharmacological Experiment on Chinese Materia Medica* (中药药理实验方法学) [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Publishers, 1991.

红花总黄酮对大鼠局部脑缺血及血栓形成的影响

田京伟^{1,2}, 蒋王林¹, 王振华¹, 王超云¹, 傅风华^{1*}

(1. 山东省烟台大学药学院 山东省天然药物工程技术研究中心, 山东 烟台 264003; 2. 中国海洋大学药物与食品研究所, 山东 青岛 266003)

摘要: 目的 研究红花总黄酮对大鼠局部脑缺血及血栓形成的作用。方法 采用栓线法制作大鼠大脑中动脉缺血模型,观察其对大鼠脑缺血的影响;采用在体动脉血栓形成、静脉血栓形成法,观察其对血栓形成的影响;并研究其对血小板聚集的影响。结果 红花总黄酮呈剂量依赖性改善大脑中动脉栓塞所致脑缺血大鼠的行为障碍,减少脑缺血区面积,抑制大鼠体内血栓的形成和 ADP 诱导的大鼠血小板聚集。结论 红花总黄酮对大鼠局部脑缺血具有明显的抑制作用,机制可能与其改善凝血状态、抑制血小板依赖性血栓的形成有关。

关键词: 红花总黄酮; 局部脑缺血; 血栓形成; 血小板聚集

中图分类号: R286.10

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2003)08-0741-03

Effect of safflower flavone on local cerebral ischemia and thrombosis formation in rats

TIAN Jing-wei^{1,2}, JIANG Wang-lin¹, WANG Zhen-hua¹, WANG Chao-yun¹, FU Feng-hua¹

(1. Shandong Engineering Research Center for Natural Drugs, Pharmaceutical School of Shandong Yantai University, Yantai 264003, China; 2. Marine Drug and Food Institute of Ocean University of China, Qingdao 266003, China)

Key words safflower flavone; local cerebral ischemia; thrombosis formation; platelet aggregation

脑缺血是血管性脑病的最主要病种,具有高死亡率和高致残率的特点。对脑缺血的防治以往大多集中在扩张脑血管、增加脑血流从而缩小脑梗死范围或改善神经功能方面,但因未取得显著疗效或存在毒副作用大、服用不方便等缺点,限制其临床上广泛应用^[1]。因此,寻找新的能够有效防治脑缺血疾病的药物,是当前医药界研究的一个重要课题。脑缺血时,血液处于高凝、高粘、高聚状态,而且血栓的形成直接参与了脑缺血的发生发展^[2];因此活血化瘀类药物对脑缺血的治疗作用日益受到重视。

红花总黄酮(safflower flavone, SF)由传统活血化瘀类中药红花 *Carthamus tinctorius* L 中提取

精制得到;其中,水合红花黄色素 A 是红花总黄酮中重要成分。经紫外分光光度法测定,总黄酮含量不低于 75%;经 HPLC 分析,水合红花黄色素 A 不低于 36%。本实验观察了红花总黄酮对大鼠脑缺血及血栓形成的影响,并对其作用机制进行了初步探讨,为其临床应用提供了有力的实验依据。

1 材料

1.1 药品与试剂:红花总黄酮(SF),由山东省天然药物工程技术研究中心提供,批号 20010403,橙黄色粉末,易溶于水,含量为 79.6%,水合红花黄色素 A 含量为 39.8%。尼莫地平片(Nim),由中日合资河北东龙药业有限公司提供,批号 000703。脑得生