

山羊角替代羚羊角的实验研究

陈芙蓉¹, 商丹丹², 姜 溪¹, 只德广¹, 岳 南¹, 刘 彤^{2*}

1. 天津药物研究院新药评价有限公司, 天津 300193

2. 天津中新药业集团股份有限公司 达仁堂制药厂, 天津 300475

摘要: 目的 通过抗惊厥和解热实验, 研究山羊角对羚羊角的替代比例范围, 为山羊角替代羚羊角的应用提供依据。方法 采用戊四唑致小鼠惊厥实验, 观察两者对惊厥时间和死亡率的影响, 并分别作量效关系图; 采用干酵母致大鼠发热实验, 比较两者对大鼠温度升高的抑制作用, 并分别作量效关系图。结果 羚羊角能延长小鼠惊厥的潜伏期, 降低死亡率; 羚羊角和山羊角能不同程度地抑制大鼠体温的升高。两模型的替代比例分别为 6.0:1 与 7.2:1。结论 山羊角替代羚羊角的比例范围为 (6.0:1~7.2:1)。

关键词: 山羊角; 羚羊角; 惊厥; 发热

中图分类号: R282

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2015) 01-0049-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.01.009

Experimental study on horns of *Capra hircus* instead of horns of *Saiga tatarica*

CHEN Fu-rong¹, SHANG Dan-dan², JIANG Xi¹, ZHI De-guang¹, YUE Nan¹, LIU Tong²

1. Center for Drug Evaluation and Research in Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. Darentang Pharmaceutical Factory, Tianjin Zhongxin Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300457, China

Abstract: Objective To provide the basis for application that replacement ratio range between horns of *Capra hircus* and horns of *Saiga tatarica*, anticonvulsants and antipyretic experiment were arranged. **Methods** Anticonvulsants experiment induced by pentylenetetrazole in mice was arranged to observe the effects of two drugs on convulsion time and mortality, and respectively concentration-response relationship diagram was drawn. Antipyretic experiment induced by yeast was arranged to observe the inhibition of rapid temperature rise of two drugs, and concentration-response relationship diagram was drawn respectively. **Results** Horns of *Saiga tatarica* can extend the latent period of convulsion and reduce the mortality rate; Horns of *Capra hircus* can inhibit the rising of body temperature in different degrees. Two models of replacement ratio were 6.0:1 and 7.2:1, respectively. **Conclusion** The ratio range of horns of *Capra hircus* instead of horns of *Saiga tatarica* is 6.0:1—7.2:1.

Key words: horns of *Capra hircus*; horns of *Saiga tatarica*; convulsion; fever

羚羊角为牛科动物赛加羚羊 *Saiga tatarica* L. 雄兽的角, 始载于《神农本草经》。具有平肝熄风、清肝明目、凉血解毒的功效, 临床主要用于高热惊痫、神昏痉厥、子痫抽搐、癫痫发作等。羚羊角仅分布于我国新疆北部的边境地区, 国内产量不大, 大部分从俄罗斯进口, 且羚羊角现在列为国家一级保护动物, 由于其使用量较大, 因此, 寻找能替代羚羊角的药材显得尤为重要。

山羊角为牛科动物山羊 *Capra hircus* L. 的角。《医林纂要》记载“功用近羚羊角”^[1]。杨广民等研究表明山羊角含有和羚羊角较多相同的成分, 主要

有角蛋白、甾族物质及氨基酸等, 两者均有解热、镇静、催眠的作用^[2-3]。姜清华等^[4]用剂量比为 10:1 的山羊角和羚羊角进行药理作用比较, 得到两药均有解热、镇痛作用, 表明两药有替代的可能性。但现有的文献缺乏对山羊角替代羚羊角比例的实验研究, 本文通过抗惊厥和解热实验, 研究两者的替代比例, 为山羊角替代羚羊角的应用提供依据。

1 材料

1.1 药品与试剂

羚羊角粉, 白色粉末, 天津中新药业集团股份有限公司达仁堂制药厂提供, 批号为 L1301。山羊

收稿日期: 2014-11-05

作者简介: 陈芙蓉 (1982—), 硕士, 助理研究员, 研究方向为中西药药效。Tel: (022)84845240 E-mail: chenfr@tjipr.com

*通信作者 刘 彤 Tel: 18622050616 E-mail: liutong@darentang.com.cn

角粉, 白色粉末, 天津中新药业集团股份有限公司达仁堂制药厂提供, 批号为 S1302。阿司匹林, 石家庄康力药业有限公司, 批号 130124。佐匹克隆, 上海信谊天平药业有限公司, 批号 94120603。戊四唑, 西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司产品。干酵母, 安琪酵母股份有限公司, 生产日期为 2013 年 10 月 8 日。

1.2 动物

ICR 种小鼠, SPF 级, 北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 许可证编号为 SCXK(京)2012-0001。SD 种大鼠, SPF 级, 北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 许可证编号为 SCXK(京)2012-0001。

2 方法

2.1 对戊四氮致小鼠惊厥实验的量效关系研究^[5-6]

选用健康 ICR 种小鼠 250 只, 雌雄各半, 体质量(18~20)g, 预实验确定 95%以上动物出现强直性抽搐, 并出现一定死亡率的戊四唑用量为 100 mg/kg、20 mL/kg, 并确定了山羊角、羚羊角的大致剂量范围。正式试验分别以山羊角 6 g/kg、羚羊角 1.4 g/kg 为高剂量, 以 0.7 为剂量组间距, 各自分别设 5 个剂量组, 另设模型组及阳性药佐匹克隆 0.937 5 mg/kg 组, 每组 10 只。各组分别 ig 给药, 给药容积均为 20 mL/kg, 模型组给予等容量 0.5% CMC-Na, 给药后 1 h, ip 戊四唑 100 mg/kg (20 mL/kg), 连续观察 30 min, 记录小鼠惊厥潜伏期、强直性惊厥的潜伏期及死亡时间, 计算各剂量组强直性惊厥的惊厥率及死亡率。以死亡抑制率和药物剂量作量效关系图, 分别计算两药在 ED₃₀ 与 ED₄₀ 时的剂量比例。

死亡抑制率=(模型组死亡率-实验组死亡率)/模型组死亡率

2.2 对干酵母致大鼠发热实验的量效关系研究^[6-7]

选用健康 SD 大鼠 200 只, 雌雄各半, 体质量(140~160)g, 实验前 2 d 用温度计适应性测量肛温 2 次, 选取 2 次肛温在(36.6~38.3)℃、温差不超过 0.5℃的合格大鼠进行实验, 并以实验前 1 d 的平均肛温作为基础体温。实验当天, 给合格大鼠 sc 10%干酵母溶液 10 mL/kg, 注射后 6 h 测定肛温, 选取肛温升高≥0.8℃的大鼠随机分为 12 组(根据预实验结果, 给药后 2 h, 两药效果较好, 试验剂量分别以山羊角 4.5 g/kg、羚羊角 1.5 g/kg 为高剂量, 0.65 为剂量组间距), 每组 10 只, 分别为模型组、

阿司匹林 0.1 g/kg 组、山羊角 4.5、2.925、1.901、1.236、0.803 g/kg 剂量组, 羚羊角 1.5、0.975、0.634、0.412、0.268 g/kg 剂量组。分别 ig 给药, 给药容积均为 15 mL/kg, 模型组给予等容量 0.5% CMC-Na。测定给药后 2 h 大鼠的体温, 以体温升高抑制率和药物剂量作量效关系图, 分别计算两药在 ED₂₅ 时的剂量比例。

体温升高抑制率=(模型组体温升高值-实验组体温升高值)/模型组体温升高值

2.3 数据处理

所有数据采用 SPSS10.0 软件进行统计学分析, 所有数值用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 显著性检验用单因素方差分析及 *t* 检验。

3 结果

3.1 对戊四氮致小鼠惊厥实验的量效关系

表 1 结果显示, 羚羊角 1.4 g/kg 与阳性药佐匹克隆 0.937 5 mg/kg 能有效延长小鼠强直性惊厥的潜伏期, 且羚羊角 1.4 g/kg 能显著降低惊厥小鼠惊厥率和死亡率, 与模型组比较差异显著。以剂量-死亡抑制率作图, 得到回归方程分别为: 山羊角 $Y=0.8437e^{4.3649X}$ ($R^2=0.9423$), 羚羊角 $Y=3.0009X^2+0.8511X-0.0077$ ($R^2=0.968$), 山羊角与羚羊角在 ED₄₀ 与 ED₃₀ 时的替代比例均为 6.0:1 (图 1)。

3.2 对干酵母致大鼠发热实验的量效关系

表 2 结果显示, 羚羊角 1.5、0.975、0.634 g/kg, 山羊角 4.5 g/kg 在给药后 2 h 能显著降低大鼠的体温, 与模型组比较差异显著, 阳性药阿司匹林也有显著作用。以剂量-体温升高抑制率作图, 得到回归方程分别为: 山羊角 $Y=3.070X^2+12.43X+1.209$ ($R^2=0.998$), 羚羊角 $Y=0.219e^{4.202X}$ ($R^2=0.985$), 则山羊角与羚羊角在 ED₂₅ 时的替代比例为(7.2:1), 由于山羊角 0.803 g/kg 体温升高抑制率不在作图曲线范围内, 故作图时舍去。

4 讨论

羚羊角在临床上的应用非常广泛, 而羚羊角的数量却日益减少, 如何选用等效的替代品成为亟待解决的问题。文献中研究的代用品主要有山羊角、羚羊角塞、黄羊角、羊蹄角、鹅喉羚羊角、藏羚羊角^[1], 但大多缺少品间比较, 临床应用较少, 只有替代品在特定适应症上找到最佳替代比例, 并进行临床验证, 才能应用于临床, 最终解决羚羊角稀缺的问题。

山羊角替代羚羊角的研究及临床应用现已与日

表1 羚羊角与山羊角对戊四唑致小鼠惊厥的惊厥时间及死亡率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Table 1 Effect of horns of *Saiga tataria* and horns of *Capra hirus* on convulsion time and mortality in mouse induced by Pentylentetrazole ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	惊厥时间/s	强直性惊厥时间/s	惊厥率/%	死亡率/%	死亡抑制率/%
模型	—	90.5±45.3	696.1±540.9	90	90	—
佐匹克隆	0.937 5×10 ⁻³	122.4±70.0	1 249.5±494.6*	60	60	33
山羊角	6	117.0±94.5	1 084.6±760.6	50	50	44
	4.2	87.5±39.4	925.0±762.5	60	60	33
	2.94	131.0±88.6	1 057.8±690.4	60	60	33
	2.058	146.0±108.6	896.7±658.8	70	70	22
	1.440 6	98.6±30.4	841.8±620.1	80	80	11
羚羊角	1.4	223.6±255.8	1 425.1±547.9**	40*	40*	56
	0.98	220.1±269.3	1 109.4±757.3	50	50	44
	0.686	193.3±211.1	1 019.1±681.5	60	60	33
	0.480 2	152.4±281.2	993.9±719.0	60	60	33
	0.336 14	135.5±183.1	927.0±690.8	70	70	22

与模型组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

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

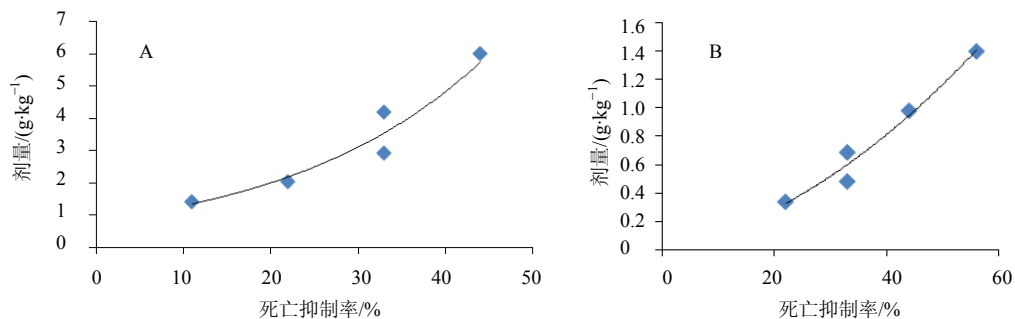


图1 羚羊角(A)与山羊角(B)对戊四唑致小鼠惊厥的死亡分数的量效关系图

Fig. 1 Dose-effect curve of horns of *Saiga tataria* and horns of *Capra hirus* on mortality of mice induced by Pentylentetrazole

表2 羚羊角与山羊角对干酵母致大鼠体温升高的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Table 2 Effect of horns of *Saiga tataria* and horns of *Capra hirus* on increased temperature induced by yeast ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	基础体温/℃	建模后2 h 体温升高值/℃	药后2 h 体温升高值/℃	药后2 h 体温升高抑制率/%
模型	—	37.7±0.5	1.6±0.5	1.6±0.5	—
阿司匹林	0.1	37.8±0.4	1.6±0.4	0.2±0.3**	88
山羊角	4.5	37.8±0.4	1.6±0.4	1.2±0.3*	25
	2.925	37.8±0.5	1.6±0.5	1.4±0.4	13
	1.901	37.6±0.4	1.6±0.5	1.5±0.5	6
	1.236	37.9±0.3	1.6±0.5	1.6±0.5	0
	0.803	37.8±0.3	1.6±0.5	1.6±0.4	0
羚羊角	1.5	37.8±0.4	1.6±0.5	0.9±0.4**	44
	0.975	37.8±0.4	1.6±0.4	1.0±0.4**	38
	0.634	37.9±0.4	1.6±0.5	1.2±0.4*	25
	0.412	37.8±0.4	1.6±0.5	1.4±0.4	13
	0.268	37.8±0.4	1.6±0.5	1.5±0.6	6

与模型组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

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

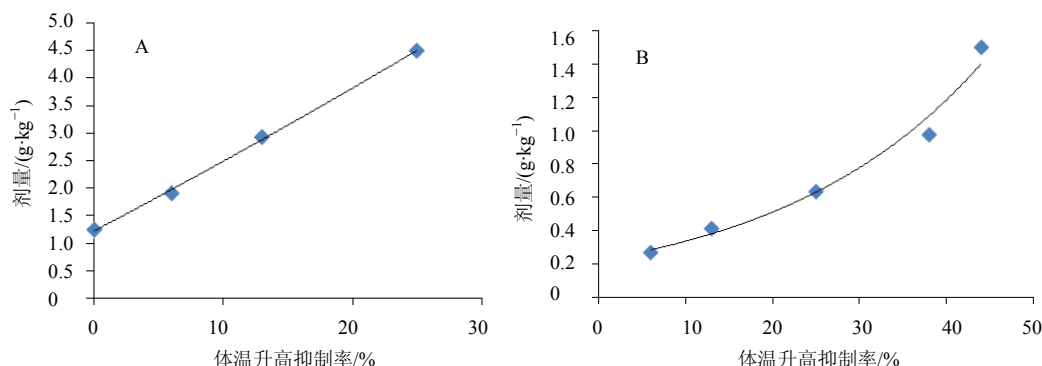


图2 山羊角(A)与羚羊角(B)对干酵母致大鼠温度升高抑制分数的影响

Fig. 2 Dose-effect curve of horns of *Saiga tatarica* and horns of *Capra hirus* on inhibitory rate of temperature increasing of rats

俱增,新牛黄清心丸是较早用山羊角代羚羊角的药物,南京市药材公司将山羊角10倍量替代羚羊角,制成的新牛黄清心丸用于发热、上感、流感、流脑、乙脑及脑出血等患者,替代前后牛黄清心丸的疗效未见显著差异^[8];王菊英等^[9]用山羊角替代羚羊角,比较了紫雪散替代前后在解热、镇静、抗惊厥死亡率方面的效果,表明替代后效果差异无显著性,山羊角可作为羚羊角的代用品,但并未提示替代比例。痰热清注射液是含有山羊角的复方制剂,具有抑菌、抗炎、镇咳、祛痰、平喘的作用,用于治疗上呼吸道感染,收到较好疗效^[10]。尽管研究山羊角替代羚羊角的文献较多,但都未对替代比例的确定过程进行详细的论述。

由于羚羊角和山羊角两味单药的主要作用为抗惊厥和解热,本文比较了两单味药各自抗惊厥和解热的药理作用,结果表明羚羊角有明显的抗惊厥和解热作用,在两种不同模型中的起效剂量分别为1.4 g/kg和0.634 g/kg,而山羊角的作用较弱,对戊四唑引起的小鼠惊厥有一定的延长潜伏期和降低死亡率的趋势,但与模型组比较,差异未见显著性;而对干酵母引起大鼠发热的模型中,山羊角的起效剂量为4.5 g/kg,两药作用有较大差异。为了寻找较为合理的替代比例,分别作了量效关系图,在两个模型中,山羊角替代比例分别为6.0:1与7.2:1。

在复方制剂中,这个比例可以作为山羊角的替代比例范围参考,但在实验前还应依据原方的主要药效实验进行比例确定实验,以期找到最佳替代比例。

参考文献

- [1] 徐必达,张华林,苏燕嫻. 羚羊角及其代用品 [J]. 中华现代临床医学杂志, 2003, 1(12): 1091-1092.
- [2] 杨广民,彭新军,曹 臣. 羚羊角与羚羊角塞药材质量的对比研究 [J]. 湖南中医学院学报, 1995, 15(1): 51.
- [3] 李云谷. 山羊角、黄羊角、羚羊角及其注射液的初步研究 [J]. 中草药通讯, 1979, (5): 12-17.
- [4] 姜清华,翟延君. 羚羊角与山羊角药理作用比较 [J]. 山西医药杂志, 2006, 35(7): 582-583.
- [5] 姚 俐,谢炜,梁一超,等. 川芎钱康小鼠实验性癫痫的作用 [J]. 数理医药学杂志, 2013, 6(3): 309-311.
- [6] 卢焯兴,李友宾,彭蕴茹,等. 羚羊角解热抗惊厥作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23(3): 56-58.
- [7] 陈 聪,马 成. 柴胡葛根配伍对干酵母发热大鼠模型的实验研究 [J]. 新疆中医药, 2011, 29(10): 1-2.
- [8] 南京市药材公司. 山羊角临床应用报告 [J]. 中草药通讯, 1978, 9(6): 36-38.
- [9] 王菊英,刘继兰,刘 萍. 含不同羊角和不含羊角紫雪散不同途径给药的药理作用比较 [J]. 中药药理与临床, 2000, 16(2): 9-10.
- [10] 刘春鹏. 痰热清注射液的药物分析及临床运用 [J]. 中医临床杂志, 2013, 25(1): 8-9.