

金丝桃苷的一般药理学研究

艾 国^{1,2}, 王德文², 黄正明^{3*}, 张海艇⁴

1. 空军航空医学研究所, 北京 100142

2. 军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京 100850

3. 解放军 302 医院药学部, 北京 100039

4. 山东大学新药评价中心, 山东 济南 250100

摘要: **目的** 观察金丝桃苷对实验动物中枢神经系统、呼吸系统、心血管系统的影响。**方法** 以低、中、高剂量(12.5、60.0、300.0 mg/kg)金丝桃苷 ig 给予 BALB/c 小鼠, 观察小鼠的一般行为、自主活动、入睡只数、入睡时间和协调运动, 考察其对小鼠中枢神经系统的影响; 以低、中、高剂量(2、12、65 mg/kg)金丝桃苷对麻醉 Beagle 犬十二指肠给药, 观察给药前后麻醉犬的呼吸频率、呼吸幅度、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、平均血压(MBP)、心率(HR)、II 导联心电图 QT 间期、QRS 波群时间、PR 间期、ST 段偏移幅度等相关指标的变化, 考察其对 Beagle 犬呼吸系统及心血管系统的影响。**结果** 与对照组比较, 用药后各组小鼠中枢神经系统, Beagle 犬呼吸幅度、呼吸频率、血压、心率、心电图均无明显变化。**结论** 金丝桃苷对小鼠中枢神经系统、Beagle 犬呼吸系统及心血管系统均无明显影响, 提示其不良反应小。

关键词: 金丝桃苷; 一般药理学; 小鼠; Beagle 犬; 中枢神经系统; 呼吸系统; 心血管系统

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376 (2016) 02 - 0202 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.02.009

General pharmacological study of hyperoside

AI Guo^{1,2}, WANG De-wen², HUANG Zheng-ming³, ZHANG Hai-ting⁴

1. Institute of Aviation Medicine of Air Force, Beijing 100142, China;

2. Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China;

3. Department of Pharmacy, 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China;

4. Center for New Drugs Evaluation of Shandong University, Jinan 250100, China

Abstract: Objective To observe the pharmacological actions of hyperoside on physiological functions of central nerve, respiratory system, and cardiovascular system in mice and dogs. **Methods** Mice were given medicine orally with different doses (12.5, 60.0, and 300.0 mg/kg) of hyperoside, and general behavior, spontaneous locomotor test, cooperation movement ability, and synergistic effect with pentobarbital-sodium in mice were observed. Beagle's dogs were given hyperoside via duodenum with different doses (2, 12, and 65 mg/kg) in order to evaluate the effects of hyperoside on the frequency and depth of respiration, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean blood pressure (MBP), heart rate (HR), QT, QRS, PR, and ST of electrocardiogram. **Results** The differences in values of central nervous system in mice and respiratory range, respiratory rhythm, blood pressure and heart rate in dogs after medication showed no statistically significant difference compared with control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Hyperoside has no obvious influence on nervous system in mice, respiratory system, and cardiovascular system in Beagle's dogs.

Key words: hyperoside; pharmacology; mouse; Beagle's dog; central nerve; respiratory system; cardiovascular system

金丝桃苷属于黄酮醇苷类化合物, 广泛存在于藤黄科、豆科、杜鹃花科和卫矛科等多种植物中, 以往的药理学研究表明它具有镇痛、抗氧化、保护

心肌、调血脂等作用^[1]。研究发现金丝桃苷在体内外均具有良好的抗乙肝病毒(HBV)作用和保肝降酶作用^[2-5], 很有希望开发成新的乙肝治疗药物。为

收稿日期: 2015-09-18

基金项目: 国家自然科学基金(30572350); 国家中医药管理局新药开发专项(DIX005A)

作者简介: 艾 国, 男, 博士后, 主要从事中药新药与药理研究。E-mail: guoair@163.com

*通信作者: 黄正明, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事中药新药与药理研究。Tel: (010)66933233 E-mail: huang_zhengming@sohu.com

了明确其安全性,本研究对金丝桃苷的一般药理学进行了研究,主要包括该药对实验动物中枢神经系统、呼吸系统及心血管系统的一般药理学影响,以此考察金丝桃苷是否存在潜在的、不期望出现的对生理功能的不良影响,补充和完善其安全性实验数据,为将来的临床安全用药提供科学依据。

1 材料

1.1 药材与试剂

金丝桃苷系从锦葵科秋葵属植物黄蜀葵 *Abelmoschus manihot* (L.) Medic 的花中提取分离而得,由解放军 302 医院药学部提供,批号 070525,质量分数 93.11%,临用时,1%羧甲基纤维素钠溶液配置成所需浓度。所用其他试剂均系市售国产分析纯产品。

1.2 动物

BALB/c 小鼠,雌雄各半,体质量 18~22 g,由山东大学实验动物中心提供,许可证号 SCXK(鲁)2003-0004; Beagle 犬,雌雄各半,体质量 7~9 kg,上海市新冈实验动物场提供,许可证号 SCXK(沪)2002-0014。

1.3 仪器

YSL-1A 型自主活动记录仪(山东省医学科学院仪器站生产);MP150 型多导生理记录仪(美国 Biopac 公司生产)。

2 方法

2.1 给药剂量设计

在金丝桃苷主要药效学研究中,小鼠和雏鸭起始有效剂量为 12.5 mg/kg。本品临床拟用剂量为 90 mg/d,以成人平均体质量 60 kg 计,用药剂量为 1.5 mg/kg。根据成人与小鼠间药物剂量的换算,计算出小鼠等效剂量为 15 mg/kg。

根据以上两点,并参照“中药新药一般药理学研究技术指导原则”中有关“安全药理学试验的剂量应包括或超过主要药效学的有效剂量或治疗范围”,本试验小鼠的低剂量定为 12.5 mg/kg。参考金丝桃苷毒性试验结果,大鼠给药剂量为 175 mg/kg 时无明显毒性症状出现,根据大鼠与小鼠间药物剂量的换算,小鼠等效剂量为 291.7 mg/kg,设计小鼠给药高剂量为 300 mg/kg。根据等比原则,设计中剂量为 60 mg/kg。同理,设计金丝桃苷一般药理研究 Beagle 犬给药低、中、高剂量为分别为 2、12、65 mg/kg。

2.2 BALB/c 小鼠一般行为、自主活动观察

选取健康 BALB/c 小鼠 40 只,随机分为对照组

和金丝桃苷低、中、高剂量组,每组 10 只,雌雄各半。试验前禁食 14 h,自由饮水。金丝桃苷低、中、高剂量组分别 ig 12.5、60.0、300.0 mg/kg 金丝桃苷溶液,对照组同法给予 1%羧甲基纤维素钠溶液,给药体积为 20 mL/kg。给药前及给药后 10、30、60、90、120、180 min 观察小鼠的一般行为,测定小鼠自主活动。测定时将每组小鼠分为 2 批,每批 5 只,交叉放入 YSL-1A 型自主活动记录仪箱内,每箱 1 只,记录 5 min 内小鼠活动次数,并与对照组进行比较。

2.3 对戊巴比妥钠阈下剂量催眠作用的影响

动物分组及给药方式同“2.2”项。给药后 30 min,各组每只小鼠 ip 25 mg/kg 戊巴比妥钠,以翻正反射消失为睡眠指标,观察 12.5 min 内小鼠入睡率和睡眠时间,并与对照组进行比较。

2.4 对小鼠协调运动的影响

动物分组及给药方式同“2.2”项。给药后 30 min,将小鼠放在一垂直竖立的光滑金属棒顶端,让其头向下自然爬行,观察给药前后小鼠协调运动情况,并与对照组进行比较。

2.5 对 Beagle 犬呼吸系统和心血管系统的影响

取健康 Beagle 犬 24 只,随机分成对照组和金丝桃苷低、中、高剂量组,每组 6 只,雌雄各半。试验前称重,按最新体质量进行试验,iv 3%戊巴比妥钠麻醉,麻醉剂量为 30 mg/kg。仰位固定于手术台上,分离气管,气管插管,接呼吸换能器。分离一侧股动脉,插入充满肝素-生理盐水动脉插管,经压力换能器测定收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、平均压(MBP)和心率(HR)。分离股静脉,插管用以补充戊巴比妥钠。十二指肠插管,用于给药;最后将针状电极插入四肢皮下,记录标准 II 导联心电图,记录测定 QT 间期、QRS 波群和 PR 间期时间、ST 段偏移幅度。待动物各项观察指标稳定后,分别经十二指肠插管给予金丝桃苷 2、12、65 mg/kg,对照组给予等体积的 1%羧甲基纤维素钠溶液,给药体积均为 1 mL/kg。用多导生理记录仪记录给药前及给药后 30、60、120、180 min 血压、HR、心电图及呼吸频率、呼吸幅度。

2.6 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以不同时间的实测值进行给药前后自身比较,其变化百分率进行组间比较,以 *t* 检验判断其显著性。

3 结果

3.1 对小鼠一般行为、自主活动的影响

金丝桃苷 12.5、60、300 mg/kg 剂量给药后 180 min 内小鼠姿势、步态、毛发等未见明显异常变化，

未出现震颤、流涎等现象。给药后小鼠自主活动次数未见明显减少，与对照组比较差异不显著，结果见表 1。

表 1 金丝桃苷对小鼠自主活动次数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effects of hyperoside on spontaneous activity of mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	活动数/次						
		给药前	给药后 10 min	给药后 30 min	给药后 60 min	给药后 90 min	给药后 120 min	给药后 180 min
对照	—	122.8±31.8	123.2±43.2	113.3±27.7	95.9±15.9	94.4±27.6	102.1±50.6	136.2±26.2
金丝桃苷	12.5	127.2±38.4	121.7±51.9	102.4±41.5	72.2±38.3	80.1±41.6	72.3±23.6	138.2±43.3
	60.0	131.9±36.2	133.9±39.9	113.7±37.4	94.8±40.3	101.9±27.3	108.7±32.5	136.9±52.1
	300.0	126.0±30.5	127.6±36.4	93.9±40.7	96.5±46.4	101.9±29.3	90.1±35.2	129.0±46.8

3.2 对戊巴比妥钠阈下剂量催眠作用的影响

与对照组比较，金丝桃苷 12.5、60.0、300.0 mg/kg 剂量给药，小鼠的入睡率有所增加、睡眠时间有所延长，但差异不显著。结果见表 2、3。

表 2 金丝桃苷对小鼠戊巴比妥钠阈下剂量入睡率的影响 (n = 10)

Table 2 Effects of hyperoside on sleep situation of mice (n = 10)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	入睡动物数/n	入睡率/%
对照	—	0	0
金丝桃苷	12.5	2	20
	60.0	2	20
	300.0	3	30

表 3 金丝桃苷对小鼠戊巴比妥钠阈下剂量睡眠时间的影 (n = 10)

Table 3 Effects of hyperoside on sleep time of mice (n = 10)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	各睡眠时间动物数/n			
		0 min	0~10 min	10~15 min	>15 min
对照	—	10	0	0	0
金丝桃苷	12.5	8	0	0	2
	60.0	8	1	0	1
	300.0	7	1	0	2

表 5 金丝桃苷对 Beagle 犬呼吸的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 5 Effects of hyperoside on respiration of Beagle's dogs ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	呼吸频率/(次·min ⁻¹)				
		给药前	给药后 30 min	给药后 60 min	给药后 120 min	给药后 180 min
对照	—	17.13±3.57	17.13±6.27	16.36±5.02	16.12±4.55	16.70±3.66
	2	18.62±3.20	17.93±5.00	18.89±5.38	17.81±4.96	19.41±1.53
金丝桃苷	12	18.29±2.78	18.26±5.50	18.34±4.58	17.71±4.05	18.17±1.65
	65	18.81±4.49	18.84±7.19	17.65±6.55	17.64±6.43	18.00±3.94

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	呼吸幅度/(mL·min ⁻¹)				
		给药前	给药后 30 min	给药后 60 min	给药后 120 min	给药后 180 min
对照	—	41.91±7.88	37.84±5.44	38.52±7.59	37.19±7.26	38.25±9.61
	2	40.23±8.83	38.62±7.90	35.21±6.74	42.68±5.32	42.88±7.09
金丝桃苷	12	41.19±8.93	40.67±8.74	33.91±5.52	38.73±7.72	36.07±5.61
	65	40.75±5.31	44.69±4.76	39.90±7.54	35.19±6.21	40.06±8.18

3.3 对小鼠协调运动的影响

金丝桃苷 12.5、60.0、300.0 mg/kg 剂量给药，对小鼠协调运动均无明显影响，与对照组比较差异不显著。结果见表 4。

表 4 金丝桃苷对小鼠协调运动的影响 (n = 10)

Table 4 Effects of hyperoside on cooperation movement ability of mice (n = 10)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	各协调运动分级动物数/n			
		0	1	2	3
对照	—	10	0	0	0
金丝桃苷	12.5	10	0	0	0
	60.0	10	0	0	0
	300.0	10	0	0	0

3.4 对 Beagle 犬呼吸系统和心血管系统的影响

金丝桃苷各剂量组给药后，对麻醉犬呼吸频率和呼吸幅度无明显影响，与对照组差异不明显，结果见表 5。金丝桃苷各剂量组给药后，均未见犬血压上升或下降，与对照组比较差异不明显，结果见表 6。金丝桃苷各剂量组给药后，均未见犬 HR 增加或降低，对标准 II 导联心电图 QT 间期、QRS 波、PR 间期、ST 段均无明显影响，与对照组比较差异不明显。结果见表 7。

表6 金丝桃苷对 Beagle 犬股动脉血压的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)
Table 6 Effects of hyperoside on blood pressure of Beagle's dogs ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	SBP/mmHg				
		给药前	给药后 30 min	给药后 60 min	给药后 120 min	给药后 180 min
对照	—	157.40±13.99	160.03±10.99	159.96±12.74	159.75±11.52	160.85±11.89
金丝桃苷	2	167.09±14.07	167.63±11.06	168.77±12.82	168.41±12.72	167.81±11.63
	12	164.64±19.54	165.71±15.35	166.55±17.79	165.86±17.15	164.51±16.18
	65	160.05±20.14	162.10±15.83	162.37±18.35	162.04±17.20	161.43±15.85

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	DBP/mmHg				
		给药前	给药后 30 min	给药后 60 min	给药后 120 min	给药后 180 min
对照	—	119.53± 9.23	123.18± 8.45	123.10± 8.67	123.09± 8.73	123.11± 9.38
金丝桃苷	2	122.66± 7.24	123.72± 6.27	125.02± 6.54	125.18± 6.62	124.54± 6.84
	12	128.19± 9.52	129.91± 6.56	130.86± 7.85	130.97± 8.06	129.58± 7.04
	65	118.56±15.13	121.51±10.49	121.80±12.90	121.83±13.21	121.00±11.01

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	MBP/mmHg				
		给药前	给药后 30 min	给药后 60 min	给药后 120 min	给药后 180 min
对照	—	132.15± 9.09	135.46± 6.71	135.39± 7.91	135.31± 7.56	135.69± 7.26
金丝桃苷	2	137.47± 8.25	138.36± 5.51	139.61± 6.93	139.59± 7.13	138.97± 6.05
	12	140.34±12.03	141.84± 7.64	142.75± 9.99	142.60±10.00	141.22± 8.35
	65	132.39±16.42	135.04±11.63	135.33±14.23	135.23±14.12	134.47±11.93

表7 金丝桃苷对 Beagle 犬心电图的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)
Table 7 Effects of hyperoside on electrocardiogram of Beagle's dogs ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	HR/(次·min ⁻¹)				
		给药前	给药后 30 min	给药后 60 min	给药后 120 min	给药后 180 min
对照	—	148.67±20.33	148.02±20.84	149.13±21.14	150.32±20.77	151.12±20.16
金丝桃苷	2	154.68±21.64	156.12±21.29	155.07±22.14	158.12±21.87	158.70±22.85
	12	150.58±19.27	149.50±17.14	149.30±15.86	149.18±17.14	148.63±18.42
	65	151.85±17.28	148.95±17.97	149.47±18.11	149.38±19.31	149.90±17.36

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	QT/ms				
		给药前	给药后 30 min	给药后 60 min	给药后 120 min	给药后 180 min
对照	—	173.04±14.56	172.92±14.35	173.19±13.50	172.47±13.13	173.67±15.27
金丝桃苷	2	171.15±12.97	171.59±12.61	171.93±11.81	171.41±12.18	171.40±15.33
	12	177.27±12.71	176.80±13.92	175.91±13.72	175.34±14.36	175.96±17.09
	65	166.98±11.25	166.21±11.79	165.75±11.81	164.69±12.38	167.84±17.09

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	QRS/ms				
		给药前	给药后 30 min	给药后 60 min	给药后 120 min	给药后 180 min
对照	—	43.91±4.04	43.90±4.36	44.07±4.26	44.08±4.33	43.57±2.30
金丝桃苷	2	45.98±3.91	45.96±4.34	45.95±4.39	45.89±4.33	45.82±2.93
	12	44.69±3.61	44.69±4.02	44.80±4.25	44.91±4.55	45.02±1.95
	65	46.02±3.07	46.22±2.75	46.01±2.75	46.00±2.59	46.33±5.26

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	PR/ms				
		给药前	给药后 30 min	给药后 60 min	给药后 120 min	给药后 180 min
对照	—	87.47±6.46	87.87±6.17	88.03±6.57	88.17±6.72	87.49±5.64
金丝桃苷	2	91.17±4.90	91.82±4.52	91.81±4.15	92.19±4.12	92.85±6.86
	12	89.68±6.03	89.91±5.67	90.14±5.90	90.33±6.27	88.65±8.14
	65	86.75±6.21	87.49±6.80	87.54±7.26	87.25±7.77	90.26±6.88

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	SBP/mmHg				
		给药前	给药后 30 min	给药后 60 min	给药后 120 min	给药后 180 min
对照	—	89.6±4.3	88.5±6.9	87.5±0009.3	88.6±10.2	91.9±4.1
金丝桃苷	2	90.3±6.8	88.4±9.8	88.7±0007.8	89.6±7.4	87.9±6.2
	12	92.3±6.6	92.1±9.2	93.8±0008.2	95.1±8.9	90.6±5.2
	65	88.0±3.2	88.7±5.4	88.7±0006.6	91.6±7.7	90.7±6.6

4 讨论

一般药理学研究也称为安全性药理学研究,主要观察受试物在治疗范围或治疗范围以上剂量时,潜在的不期望出现的对生理功能的不良影响的研究,主要观察对中枢神经系统、呼吸系统、心血管系统等方面的影响,为新药用于临床提供安全性依据,是新药研究的重要内容^[6]。

本实验首次观察了金丝桃苷 ig 给药对小鼠中枢神经系统的影响,十二指肠给药对麻醉犬呼吸系统及心血管系统的影响。结果表明,金丝桃苷对中枢神经系统、呼吸系统和心血管系统均无显著影响,有较高的安全性。本实验研究结果可为金丝桃苷在临床应用和新药开发方面提供一定的安全性动物实验依据。

参考文献

[1] 黄 凯, 杨新波, 黄正明. 金丝桃苷药理作用研究进展

[J]. 医药导报, 2009, 28(8): 1046-1048.

- [2] 鲁小杰, 黄正明, 杨新波, 等. 金丝桃苷对鸭乙型肝炎病毒感染的保肝作用 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23(2): 10-12.
- [3] 耿 淼, 王建华, 陈红艳, 等. 金丝桃苷对鸭乙型肝炎病毒 cDNA 清除及免疫调节作用探讨 [J]. 药学学报, 2009, 44 (12): 1440-1444.
- [4] Wu L L, Yang X B, Huang Z M, *et al.* *In vivo* and *in vitro* antiviral activity of hyperoside extracted from *Abelmoschus manihot* (L.) medic [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(3): 404-409.
- [5] Ai G, Liu Q C, Hua W, *et al.* Hepatoprotective evaluation of the total flavonoids extracted from flowers of *Abelmoschus manihot* (L.) Medic: *In vitro* and *in vivo* studies [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 146(3): 794-802.
- [6] 黄芳华. 中药新药一般药理学研究技术要求和常见问题分析 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(1): 82-84.