

## 不同工艺紫雪散抗惊厥药效特点及机制研究

张涵戔<sup>1,2</sup>, 胡 静<sup>1,2</sup>, 韩 旭<sup>1,2</sup>, 张 琳<sup>1,2</sup>, 朱晓晶<sup>3</sup>, 宋 纹<sup>3</sup>, 庄朋伟<sup>1,2,4\*</sup>, 张艳军<sup>1,2,4\*</sup>

1. 天津中医药大学 中药药理学重点实验室, 天津 301617

2. 天津中医药大学 组分中药国家重点实验室, 天津 301617

3. 天津宏仁堂药业有限公司, 天津 300385

4. 现代中医海河实验室, 天津 301617

**摘要:**目的 研究普通工艺、传统工艺制备紫雪散的抗惊厥作用, 初步探讨其作用机制。方法 采用雄性SPF级ICR小鼠, 随机分为对照组, 模型组, 传统工艺紫雪散和普通工艺紫雪散低、中、高剂量(0.78、1.56、3.12 g·kg<sup>-1</sup>)组及5%苯巴比妥(0.01 mL·g<sup>-1</sup>)组。通过颈背部sc尼可刹米注射液诱发小鼠惊厥模型, 观察各组小鼠治疗后的惊厥潜伏期、死亡潜伏期、20 min死亡率; 采用比色法检测大脑皮层中钙水平; Griess reagent法检测大脑皮层总NO含量; 参照试剂盒说明书检测大脑皮层中谷氨酸(Glu)、γ-氨基丁酸(GABA)含量。结果 与模型组比较, 苯巴比妥钠、普通和传统工艺紫雪散的中、高剂量均可显著延长小鼠的惊厥潜伏期( $P<0.001$ ); 普通和传统工艺紫雪散的低、中、高剂量均可显著延长惊厥小鼠的死亡潜伏期( $P<0.01, 0.001$ ); 模型组小鼠死亡率为100%, 苯巴比妥钠组没有小鼠死亡, 普通和传统工艺紫雪散的中、高剂量组死亡率明显降低。2种工艺紫雪散的抗惊厥作用具有剂量相关性, 与普通工艺高剂量比较, 传统工艺紫雪散高剂量可以显著延长惊厥模型小鼠的惊厥、死亡潜伏期( $P<0.05, 0.01$ ), 降低惊厥致死率。与模型组比较, 3.12 g·kg<sup>-1</sup>传统工艺和普通工艺紫雪散、苯巴比妥钠均可以显著降低小鼠脑内钙含量( $P<0.05, 0.001$ )和总NO含量( $P<0.001$ ); 与普通工艺紫雪散组比较, 3.12 g·kg<sup>-1</sup>传统工艺紫雪散可以显著降低惊厥小鼠脑内总NO的含量( $P<0.01$ )。与模型组比较, 传统工艺和普通工艺紫雪散3.12 g·kg<sup>-1</sup>组、苯巴比妥钠组小鼠脑皮层中Glu含量显著减少( $P<0.05, 0.001$ ); 传统工艺紫雪散3.12 g·kg<sup>-1</sup>组小鼠脑皮层中GABA含量显著增加( $P<0.05$ )。结论 传统工艺和普通工艺紫雪散均具有抗惊厥作用, 并且传统工艺紫雪散的抗惊厥作用优于普通工艺紫雪散。

**关键词:** 紫雪散; 惊厥; 钙含量; 一氧化氮; 谷氨酸; γ-氨基丁酸

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)01-0084-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.01.010

## Anticonvulsant effect of different processes of Zixue Powder in mice and its mechanism

ZHANG Hanyu<sup>1,2</sup>, HU Jing<sup>1,2</sup>, HAN Xu<sup>1,2</sup>, ZHANG Lin<sup>1,2</sup>, ZHU Xiaojing<sup>3</sup>, SONG Wen<sup>3</sup>, ZHUANG Pengwei<sup>1,2,4</sup>, ZHANG Yanjun<sup>1,2,4</sup>

1. Tianjin State Key Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. State Key Laboratory of Component-based Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

3. Tianjin Hongrentang Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300385, China

4. Haihe Laboratory of Modern Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

**Abstract: Objective** To investigate the anticonvulsant effect of Zixue Powder and its mechanism. **Methods** Male SPF ICR mice were assigned to the normal group, model (nikosamide, 0.75 g·kg<sup>-1</sup>) group, Zixue Powder traditional processes low, medium and

收稿日期: 2021-08-16

基金项目: “十三五”期间天津市高等学校“创新团队培养计划”资助项目(TD13-5050)

第一作者: 张涵戔(1996—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: zhanghanyu\_58@163.com

\*共同通信作者: 张艳军(1967—), 男, 教授, 研究方向为中药药理。E-mail: zyjsunye@163.com

庄朋伟(1982—), 男, 教授, 研究方向为中药药理。E-mail: zhuangpengwei@163.com

high-dose (0.78, 1.56, 3.12 g·kg<sup>-1</sup>) group, Zixue Powder ordinary processes low-dose, medium-dose and high-dose (0.78, 1.56, 3.12 g·kg<sup>-1</sup>) groups, phenobarbital (0.01 mL·g<sup>-1</sup>) groups. Model mice was injected subcutaneously through the back of the neck of nikethamide. The recorded data was the convulsion latency, death latency and 20 min mortality. The contents of calcium, total nitric oxide (NO), glutamate (Glu), and  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) in cerebral cortex were detected. **Results** Compared with model group, phenobarbital sodium, Zixue Powder ordinary and traditional processes of medium and high dose can significantly prolong the incubation period of convulsion mice ( $P < 0.001$ ). Low, medium and high doses of Zixue Powder could significantly prolong the incubation period of death in mice with convulsion ( $P < 0.01, 0.001$ ). The mortality of mice in model group was 100%, and no mice in the phenobarbital group died. The mortality of mice in the medium and high dose groups of Zixue Powder ordinary and traditional processes was significantly reduced. The anti-convulsion effect of Zixue Powder was dose-dependent. Compared with the high dose of ordinary processes, the high dose of traditional processes could significantly prolong the incubation period of convulsion and death in mice with convulsion model ( $P < 0.05, 0.01$ ), and reduce the mortality rate of convulsion. Compared with model group, phenobarbital sodium and of traditional and ordinary processes of 3.12 g·kg<sup>-1</sup> could significantly reduce calcium content ( $P < 0.05, 0.001$ ) and total NO content ( $P < 0.001$ ) in brain of mice. Compared with Zixue Powder ordinary processes group, 3.12 g·kg<sup>-1</sup> Zixue Powder traditional processes could significantly reduce the content of total NO in the brain of convulsive mice ( $P < 0.01$ ). Compared with model group, the Glu content of Zixue Powder ordinary and traditional processes of 3.12 g·kg<sup>-1</sup>, phenobarbital sodium group was significantly decreased ( $P < 0.05, 0.001$ ). The content of GABA in cerebral cortex of Zixue Powder traditional processes was significantly increased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Both traditional and ordinary processes of Zixue Powder have anticonvulsant effect. The anticonvulsant effect of traditional processes is better than that of ordinary processes.

**Key words:** Zixue Powder; convulsion; calcium content; nitric oxide; glutamic acid; gamma-aminobutyric acid

惊厥是临床儿科常见急症,表现为突发性的全身或局部肌群抽搐<sup>[1]</sup>。惊厥频繁发作或长期处于惊厥的持续状态,会增加惊厥易感性,导致继发癫痫、认知障碍等神经系统后遗症<sup>[2]</sup>。目前临床常用的抗惊厥药物有苯二氮草类和抗癫痫药物,然而反复使用此类药物可能会影响内分泌功能、认知和骨骼的发育<sup>[3]</sup>。因此寻找安全有效的治疗方法是目前临床研究的首要任务。紫雪散具有清热解毒,止痉开窍之功效。与紫雪散传统制作工艺比较,紫雪散普通制作工艺精简了闷圈6个月的制作步骤,然而经普通工艺制备的紫雪散药性大寒易伤身。经闷圈制备的传统工艺紫雪散不仅品相极佳,更重要的是可以平和普通工艺制备紫雪散的燥性。然而不同工艺紫雪散对抗惊厥的影响缺少实验研究,并且其抗惊厥作用机制尚不明确。为了进一步阐明不同工艺紫雪散的抗惊厥药效特点及作用机制,本实验通过复制尼可刹米所致小鼠惊厥模型,比较不同制作工艺紫雪散对惊厥小鼠的抗惊厥作用及机制,为其临床用药提供一定指导。

## 1 材料

### 1.1 实验动物

ICR 雄性小鼠,体质量 20~22 g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号 SCXK(京)2016-0011。饲养于天津中医药大学动物中心 SPF 级屏障室,饲养室温度为(21±2)°C,气压恒定,昼夜 12 h 交替。经天津中医药大学伦理

委员会审查批准,动物实验伦理批号为 TCM-LAEC2019080。

### 1.2 药物与试剂

传统、普通工艺紫雪散药物(批号分别为 H27002、2027001),由天津宏仁堂药业有限公司提供。普通工艺紫雪散制备方法:石膏、北寒水石、滑石、磁石砸成小块,加水煎煮 3 次,玄参、木香、沉香、升麻、甘草、丁香用四石煎液煎煮 3 次,合并煎液,滤过,滤液浓缩成膏;玄明粉、硝石粉碎,兑入膏中,混匀,干燥,粉碎成细粉;羚羊角锉研成细粉;朱砂水飞成极细粉;将水牛角浓缩粉、人工麝香研细,与上述粉末配研,过筛,混匀,即得。传统工艺紫雪散制备方法:石膏、北寒水石、滑石、磁石加水煎煮 3 次;玄参、木香、沉香、升麻、甘草、丁香用四石煎液煎煮 3 次,合并煎液,滤过,滤液浓缩成膏;芒硝、硝石兑入膏中,混匀,干燥,粉碎成细粉,闷圈 6 个月以上;过筛后的羚羊角粉、朱砂、人工麝香、水牛角浓缩粉与上述闷圈、过筛后的粉末混合、过筛,即得。紫雪散 2 种制备工艺质控标准和检测方法均依照《中国药典》2020 版,并且都符合散剂项下有关的各项规定(通则 0115)。

尼可刹米注射液(天津金耀药业有限公司,批号 1812071);苯巴比妥钠(北京索莱宝科技有限公司,货号 P9070);0.9%氯化钠注射液(石家庄四药有限公司);谷氨酸(Glu)、 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)ELISA 试剂盒(货号 JYM0680Mo、JYM0432Mo)均购自武

汉基因美生物科技有限公司;钙含量显色检测试剂盒(货号S1063S)、总一氧化氮(NO)检测试剂盒(货号S0024)均购自碧云天生物技术有限公司。

### 1.3 主要仪器

分析天平(上海精密科学仪器有限公司天平仪器厂);手术器械[上海医疗器械(集团)有限公司手术器械厂];注射器(江苏治宇医疗器材有限公司);实验室超纯水系统(Milli-Q Direct 16);全波长多功能酶标仪(Tecan Infinite Pro);Scientz-48L冷冻型高通量组织研磨器(宁波新芝生物科技股份有限公司);气浴恒温振荡器(荣华SHZ-82)。

## 2 方法

### 2.1 紫雪散对尼可刹米注射液致惊厥小鼠的影响

ICR小鼠适应性饲养7 d,随机分成9组( $n=10$ ):对照组,模型组(尼可刹米注射液,  $0.75 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),传统工艺紫雪散低、中、高剂量( $0.78$ 、 $1.56$ 、 $3.12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )组,普通工艺紫雪散低、中、高剂量( $0.78$ 、 $1.56$ 、 $3.12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )组,  $0.5\%$  苯巴比妥钠( $0.01 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$ )<sup>[4]</sup>组。紫雪散各组均ig给药,给药体积均为  $0.02 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$ ,每天1次,连续3 d;对照组与模型组分别ig等体积的蒸馏水。苯巴比妥钠组造模前1 h ip  $0.5\%$  苯巴比妥钠( $0.01 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$ )。末次ig给药1 h后,各组小鼠颈背部sc尼可刹米注射液  $0.03 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$ <sup>[5]</sup>,观察记录各组小鼠惊厥潜伏期(从sc完毕至开始惊厥时间)、死亡潜伏期(从sc完毕至惊厥死亡时间)、20 min内存活动物数。若20 min内小鼠一直未出现惊厥,则惊厥潜伏期记为1200 s。

### 2.2 紫雪散对惊厥模型小鼠脑皮层钙、总NO、Glu、GABA含量的影响

ICR小鼠随机分为:对照组、模型组(尼可刹米注射液,  $0.75 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )、传统工艺紫雪散  $3.12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$

组、普通工艺紫雪散  $3.12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组、 $0.5\%$  苯巴比妥钠( $0.01 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$ )组。给药及造模方式同“2.1”项,小鼠于造模15 min后脱颈椎处死,在冰浴中取全脑,小心分离脑皮层并置于 $-80^\circ\text{C}$ 冰箱保存备用。采用比色法检测脑皮层中钙水平;Griess reagent法检测大脑皮层总NO含量;参照试剂盒说明书检测脑皮层中Glu、GABA含量。

### 2.3 统计学处理

数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用SPSS 19.0软件t检验和方差分析进行统计学分析。

## 3 结果

### 3.1 紫雪散对尼可刹米注射液致惊厥小鼠的影响

与模型组比较,苯巴比妥钠、普通工艺紫雪散和传统工艺紫雪散的中、高剂量均可显著延长小鼠的惊厥潜伏期( $P<0.001$ );普通和传统工艺紫雪散的低、中、高剂量均可显著延长惊厥小鼠的死亡潜伏期( $P<0.01$ 、 $0.001$ );模型组小鼠死亡率为100%,苯巴比妥钠组没有小鼠死亡,普通和传统工艺紫雪散的中、高剂量组死亡率明显降低。2种工艺紫雪散的抗惊厥作用具有剂量相关性,与普通工艺高剂量比较,传统工艺紫雪散高剂量可以显著延长惊厥模型小鼠的死亡潜伏期( $P<0.05$ ),降低惊厥致死率。结果见表1。

### 3.2 紫雪散对惊厥模型小鼠脑皮层钙含量和NO的影响

与对照组比较,模型组小鼠脑内钙含量、总NO含量显著增加( $P<0.001$ );与模型组比较,  $3.12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  传统工艺和普通工艺紫雪散、苯巴比妥钠均可以显著降低小鼠脑内钙含量( $P<0.05$ 、 $0.001$ )和总NO含量( $P<0.001$ )。与普通工艺紫雪散组比较,  $3.12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  传统工艺紫雪散可以显著降低惊厥小鼠脑内总NO的含量( $P<0.01$ )。结果见表2。

表1 紫雪散对尼可刹米致惊厥小鼠的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 1 Effect of Zixue Powder on convulsive mice induced by nicksamamide ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

| 组别         | 剂量/( $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) | 惊厥潜伏期/s                  | 死亡潜伏期/s                    | 20 min内死亡率/% |
|------------|----------------------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------|
| 模型         | —                                      | $160.3 \pm 26.2$         | $600.0 \pm 127.3$          | 100          |
| 0.5% 苯巴比妥钠 | $0.01 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1}$  | $1150.0 \pm 66.6^{***}$  | —                          | 0            |
| 普通工艺紫雪散    | 0.78                                   | $146.2 \pm 36.0$         | $960.0 \pm 201.4^{***}$    | 80           |
|            | 1.56                                   | $215.3 \pm 22.1^{***}$   | $1327.0 \pm 195.4^{***}$   | 40           |
|            | 3.12                                   | $279.1 \pm 45.3^{***}$   | $1380.0 \pm 209.8^{***}$   | 40           |
| 传统工艺紫雪散    | 0.78                                   | $164.8 \pm 25.0$         | $793.8 \pm 134.5^{**}$     | 100          |
|            | 1.56                                   | $228.3 \pm 26.5^{***}$   | $1096.0 \pm 332.9^{***}$   | 40           |
|            | 3.12                                   | $259.3 \pm 26.9^{***\#}$ | $1776.0 \pm 476.0^{***\#}$ | 10           |

与模型组比较: \*\* $P<0.01$  \*\*\* $P<0.001$ ;与普通工艺紫雪散高剂量组比较: # $P<0.05$  ## $P<0.01$

\*\* $P<0.01$  \*\*\* $P<0.001$  vs model group; # $P<0.05$  ## $P<0.01$  vs ordinary processes Zixue Powder high-dose group

表2 紫雪散对惊厥模型小鼠脑皮层钙、总NO含量的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 2 Effects of Zixue Powder on content of calcium and total NO in cerebral cortex of mice with convulsion

( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

| 组别         | 剂量                      | Ca <sup>2+</sup> /<br>( $\mu\text{g}\cdot\mu\text{L}^{-1}$ ) | 总NO/<br>( $\mu\text{g}\cdot\mu\text{L}^{-1}$ ) |
|------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 对照         | —                       | 1.11±0.09                                                    | 9.11±1.61                                      |
| 模型         | —                       | 1.45±0.03 <sup>###</sup>                                     | 36.65±4.45 <sup>###</sup>                      |
| 0.5% 苯巴比妥钠 | 0.01 mL·g <sup>-1</sup> | 1.09±0.11 <sup>***</sup>                                     | 10.23±1.67 <sup>***</sup>                      |
| 普通工艺紫雪散    | 3.12 g·kg <sup>-1</sup> | 1.27±0.09 <sup>*</sup>                                       | 18.11±2.03 <sup>***</sup>                      |
| 传统工艺紫雪散    | 3.12 g·kg <sup>-1</sup> | 1.11±0.10 <sup>***</sup>                                     | 11.81±2.19 <sup>***△</sup>                     |

与对照组比较: <sup>###</sup> $P<0.001$ ; 与模型组比较: <sup>\*</sup> $P<0.05$  <sup>\*\*\*</sup> $P<0.001$ ; 与普通工艺紫雪散组比较: <sup>△</sup> $P<0.01$ <sup>###</sup> $P<0.001$  vs control group; <sup>\*</sup> $P<0.05$  <sup>\*\*\*</sup> $P<0.001$  vs model group; <sup>△</sup> $P<0.01$  vs Zixue Powder ordinary processes group

## 3.3 紫雪散对惊厥模型小鼠脑皮层神经递质 Glu、GABA 的影响

与对照组比较,模型组小鼠脑皮层 Glu 含量显著增加( $P<0.05$ ), GABA 含量显著减少( $P<0.001$ )。与模型组比较,传统工艺和普通工艺紫雪散组、苯巴比妥钠组小鼠脑皮层中 Glu 含量显著减少( $P<0.05, 0.001$ );传统工艺紫雪散组小鼠脑皮层中 GABA 含量显著增加( $P<0.05$ );普通工艺紫雪散组与苯巴比妥钠组小鼠脑皮层中 GABA 含量虽有增加趋势,但差异不具有统计学意义。结果见表3。

## 4 讨论

尼可刹米又称可拉明,是临床上常用的呼吸兴奋剂,它可以作用于颈动脉体化学感受器和呼吸中

表3 紫雪散对惊厥模型小鼠脑皮层 Glu、GABA 的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )Table 3 Effects of Zixue Powder on cerebral cortex Glu and GABA in mice with convulsion( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

| 组别       | 剂量                      | Glu/<br>( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) | GABA/<br>( $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) |
|----------|-------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 对照       | —                       | 10.08±0.33                                    | 97.40±3.35                                  |
| 模型       | —                       | 10.79±0.16 <sup>#</sup>                       | 81.27±8.46 <sup>###</sup>                   |
| 5% 苯巴比妥钠 | 0.01 mL·g <sup>-1</sup> | 7.56±0.63 <sup>***</sup>                      | 91.72±5.01                                  |
| 普通工艺紫雪散  | 3.12 g·kg <sup>-1</sup> | 9.72±0.56 <sup>*</sup>                        | 87.56±6.20                                  |
| 传统工艺紫雪散  | 3.12 g·kg <sup>-1</sup> | 9.61±0.54 <sup>*</sup>                        | 93.11±1.92 <sup>*</sup>                     |

与对照组比较: <sup>#</sup> $P<0.05$  <sup>###</sup> $P<0.001$ ; 与模型组比较: <sup>\*</sup> $P<0.05$  <sup>\*\*\*</sup> $P<0.001$ <sup>#</sup> $P<0.05$  <sup>###</sup> $P<0.001$  vs control group; <sup>\*</sup> $P<0.05$  <sup>\*\*\*</sup> $P<0.001$  vs model group

枢,通过增加呼吸中枢对二氧化碳的敏感性,发挥兴奋呼吸的作用。然而,大剂量尼可刹米会引起许多不良反应,包括血压升高、心动过速、中枢兴奋、肌肉颤抖或僵直、惊厥、甚至死亡<sup>[6]</sup>。尼可刹米诱导小鼠惊厥是目前常用的一种惊厥动物模型,有研究证明,尼可刹米可以增强大脑皮层神经元钠离子电流,提高中枢神经系统兴奋性,引起实验动物惊厥<sup>[7]</sup>。本研究采用 sc 尼可刹米建立小鼠惊厥模型,观察到模型组小鼠在注射后 160 s 已出现惊厥症状,表现为肌肉抽动、竖尾、全身强直阵挛发作。

紫雪散由石膏、北寒水石、滑石、磁石等 16 味中药组成,因其状如霜雪,服之犹如服用霜雪般,故得名。紫雪散可用于治疗高热烦躁、神昏谵语、惊风抽搐以及斑疹吐衄等证,在现代救治因病原微生物感染所引发的高烧不退、昏迷抽搐、神昏谵语等危重病情屡显功效。临床上采用紫雪散、参芪扶正注射液联合用药,具有解热抗炎的作用,可以缓解急性重度感染性休克病情进一步发展<sup>[8]</sup>。现代研究发现紫雪散对大鼠胶原诱导性关节炎损伤具有治疗效果,其机制可能与紫雪散的抗炎和抗氧化作用有关<sup>[9]</sup>。临床研究证实,西医基础治疗联合中医针灸及紫雪散,对小儿高热惊厥临床疗效佳<sup>[10]</sup>。本研究观察到不同工艺紫雪散中、高剂量和苯巴比妥钠均可以显著延长尼可刹米致小鼠的惊厥潜伏期,不同工艺紫雪散低、中、高剂量和苯巴比妥钠均可以显著延长尼可刹米致小鼠的死亡潜伏期、降低惊厥死亡率。这说明不同工艺紫雪散对尼可刹米致惊厥小鼠均具有良好的抗惊厥作用,并且传统工艺紫雪散高剂量组在延长死亡潜伏期方面优于普通工艺高剂量组。

钙离子失衡与癫痫、惊厥的发生密切相关。惊厥发生时大脑中钙离子超载损伤神经细胞,使神经元去极化,进而继发钠离子内流,最终导致惊厥的产生与发作<sup>[11]</sup>。NO 参与脑内多种生理过程,有研究表明 NO 与惊厥的发作密切相关<sup>[12]</sup>。本研究结果表明,与模型组比较,不同工艺紫雪散高剂量和苯巴比妥钠均可以显著降低皮层中钙、总 NO 的含量。并且,传统工艺紫雪散高剂量在降低脑中总 NO 方面优于普通工艺。

现代研究发现惊厥的发生与神经递质有密切联系,脑内兴奋性递质与抑制性递质失衡是诱发惊厥发生的重要机制之一<sup>[13]</sup>。惊厥发生时,脑中兴奋性递质占明显优势,谷氨酸是中枢神经系统内兴奋性神经递质<sup>[14]</sup>。N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)是谷

氨酸激动剂,系统的ip或脑室内给药均可诱发实验鼠的运动性癫痫发作<sup>[15]</sup>。动物实验表明,应用NMDA拮抗剂可抑制癫痫发作,证实惊厥发作与NMDA或其受体的表达有关<sup>[16]</sup>。GABA是大脑中枢神经系统中的主要抑制性受体,直接和间接地参与大多数脑疾病,包括焦虑障碍、睡眠障碍、认知障碍和癫痫等<sup>[17]</sup>。GABA含量的降低与惊厥有密不可分的关系<sup>[18]</sup>。本研究结果表明,不同工艺紫雪散高剂量和苯巴比妥钠通过降低惊厥小鼠脑皮层中兴奋性神经递质Glu的含量,同时传统工艺紫雪散高剂量可以增加脑皮层中抑制性神经递质GABA含量,逆转由尼可刹米所致大脑神经递质过度兴奋,有效地降低惊厥死亡率,发挥抗惊厥的作用。

本研究旨在观察预先给予普通工艺、传统工艺的紫雪散对尼可刹米所致小鼠惊厥模型是否有保护作用,探究紫雪散抗惊厥的作用机制,进而为其在临床上应用于治疗惊厥发生和发作提供实验依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 李伟. 含钙中药药性规律及在白虎汤中抗高热惊厥药效的作用研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2020.  
Li W. Study on the regularity of calcium-containing traditional Chinese medicine and its effect on antipyretic convulsion in bai-hu-Tang [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2020.
- [2] 袁萍. Notch信号途径对未成熟脑惊厥持续状态后海马神经发生和癫痫形成的调控作用[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.  
Yuan P. Regulatory effect of Notch signaling pathway on hippocampal neurogenesis and epileptogenesis after status convulsion in immature brain [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2020.
- [3] 施娟, 姜树中, 王庆华. 咪达唑仑对幼年小鼠惊厥性脑损伤的作用[J]. 重庆医学, 2020, 49(8): 1218-1223.  
Shi J, Jiang S Z, Wang Q H. Effects of midazolam on convulsive brain injury in young mice [J]. Chongqing Med, 2020, 49(8): 1218-1223.
- [4] 黄凤和, 刘碧萱, 陈芸芝, 等. 牛磺酸抗惊厥作用及其对脑中 $\gamma$ 氨基丁酸、牛磺酸等含量的影响[J]. 广东药学院学报, 1995, 11(4): 220-223.  
Huang F H, Liu B X, Chen Y Z, et al. The anticonvulsant effect of taurine and its influence on the content of  $\gamma$ -aminobutyric acid and taurine in the brain [J]. Acad J Guangdong Coll Pharm, 1995, 11(4): 220-223.
- [5] 蒋婀娜, 张春光, 王建华, 等. 藏药"佐太"主要药效学研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(8): 2113-2114.  
Jiang E N, Zhang C G, Wang C H, et al. Study on the main pharmacodynamics of Tibetan medicine "Zuotai" [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2009, 20(8): 2113-2114.
- [6] 左晟, 刘建明, 朱珍, 等. 尼可刹米在慢性阻塞性肺疾病合并肺性脑病中的应用[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(4): 116-120.  
Zuo S, Liu J M, Zhu Z, et al. Application of nikethamide in chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary encephalopathy [J]. China J Mod Med, 2017, 27(4): 116-120.
- [7] 千智斌, 宋晓荣, 姬明丽. 尼可刹米对新生大鼠大脑皮层神经元钠通道的兴奋作用[J]. 重庆医学, 2010, 39(9): 1053-1055.  
Qian Z B, Song X R, Ji M L. Roles of nikethamide on sodium channel of cortical neurons in neonatal rat brain slice [J]. Chongqing Med, 2010, 39(9): 1053-1055.
- [8] 鄢家苗, 许霞. 紫雪散、参芪扶正注射液联合西医治疗急性重度感染性休克疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(36): 4079-4082.  
Yan J M, Xu X. Effect of Zixue Powder and Shenqi Fuzheng injection combined with Western Medicine on acute severe septic shock [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2017, 26(36): 4079-4082.
- [9] 李莉, 刘静, 张杰, 等. 紫雪散对大鼠胶原诱导性关节炎的治疗作用及其机制研究[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(8): 1135-1140.  
Li L, Liu J, Zhang J, et al. Therapeutic effect of Zixue Powder on collagen-induced arthritis in rats and its mechanism [J]. Drugs Clin, 2016, 31(8): 1135-1140.
- [10] 易春媛. 中西医结合治疗小儿高热惊厥探讨[J]. 医学理论与实践, 2014, 27(22): 3039-3040.  
Yi C Y. Study on treatment of infantile febrile convulsion with integrated Chinese and Western medicine [J]. J Med Theory Pract, 2014, 27(22): 3039-3040.
- [11] Srinivas K V, Sikdar S K. Epileptiform activity induces distance-dependent alterations of the  $\text{Ca}^{2+}$  extrusion mechanism in the apical dendrites of subicular pyramidal neurons [J]. Eur J Neurosci, 2008, 28(11): 2195-2212.
- [12] 苏静. 大鼠戊四氮癫痫模型中一氧化氮的作用及其与 $\alpha$ 细辛抗癫痫作用的相关性研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2014.  
Su J. The involvement of NO pathway in pentylenetetrazol-induced epilepsy and interaction of  $\alpha$ -asarone and nitric oxide pathway on pentylenetetrazol-induced epileptiform activity in rats [D]. Dalian: Dalian Medical University, 2014.
- [13] 李文娟. 小儿牛黄清心散对幼鼠惊厥发作及惊厥

- 性脑损伤作用的研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.
- Li W J. The study of effects of child Niu Huang Qingxin Powder on seizures and brain injury in developing rats [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2014.
- [14] 贾飞勇, 王江涛, 梁东, 等. *N*-甲基-*D*-天门冬氨酸诱导 Wistar 大鼠癫痫发作 West 综合征动物模型的初步探讨 [J]. 吉林医学, 2006, 27(7): 716-718
- Jia F Y, Wang J T, Liang D, et al. *N*-methyl-*D*-aspartate (NMDA)-induced seizures in wistar developing rats: The rudimentary study on the West syndrome model [J]. Jilin Med J, 2006, 27(7): 716-718.
- [15] Karlsson O, Lindquist N G, Brittebo E B, et al. Selective brain uptake and behavioral effects of the cyanobacterial toxin BMAA (beta-*N*-methylamino-*L*-alanine) following neonatal administration to rodents [J]. Toxicol Sci, 2009, 109(2): 286-295.
- [16] Stafstrom C E, Sasaki-Adams D M. NMDA-induced seizures in developing rats cause long-term learning impairment and increased seizure susceptibility [J]. Epilepsy Res, 2003, 53(1/2): 129-137.
- [17] 郑跃辉. 柴胡白芍不同比例配伍应用抗惊厥作用的实验研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- Zheng Y H. Anticonvulsant effect of *Radix bupleuri* and *Radix paeoniae alba* in different compatibility proportion in mice [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2014.
- [18] Chebib M, Johnston G A. GABA-Activated ligand gated ion channels: medicinal chemistry and molecular biology [J]. J Med Chem, 2000, 43(8): 1427-1447.

[责任编辑 兰新新]