

瘦消颗粒剂的药效学研究

天津医科大学药理学教研室(300070) 张才丽* 王宏镛 张京玲 李冬生 孙贵连

摘要 正常小鼠 *po* 瘦消颗粒剂 20 d 后,使小鼠机体耗氧量明显低于正常对照组,效果与他巴唑相同。瘦消颗粒剂对实验性甲状腺机能亢进家兔的体重、体温、心率、心电图、血清 T_3 、 T_4 值等各项指标均有明显改善,并使甲状腺的功能和形态基本恢复正常。它还可使正常大鼠血清 T_4 值下降,其作用与他巴唑相似,说明该方剂有明显的抗甲状腺机能亢进作用。

关键词 瘦消颗粒剂 甲状腺机能亢进 药效学

甲状腺机能亢进是临床常见的内分泌疾病之一,由于甲亢的发病机制尚未完全阐明,因而迄今尚无一种完善的治疗方法。目前西医常用的药物均有一定的副作用。天津医科大学总医院中医科经多年临床总结出治疗甲亢的有效方剂——瘦消颗粒剂,总有效率达 90% 以上^[1]。在此基础上进一步对该颗粒剂进行药效学的研究,试图探索一条治疗甲亢的新途径。

1 材料

1.1 动物:昆明种小鼠和 SD 大鼠由天津市实验动物中心提供。家兔由天津医科大学实验动物中心提供。

1.2 药品:瘦消颗粒剂主要由昆布、白芍、柴胡等组成,10 g/袋,山东北方制药厂生产,批号:930702。左旋甲状腺素($L-T_4$):美国俄亥俄州生物医学分公司生产。他巴唑:天津中津制药厂。 T_3 、 T_4 放免测定药盒:中国同位素公司北方免疫试剂研究所生产。

2 方法和结果

2.1 对小鼠耗氧量的影响^[2]:将 1 只小鼠放入密闭干燥器内,一侧连接水减压计,另侧和插入滴定管的广口瓶相通,瓶内盛水并通入 O_2 ,当上升至 100 mm H_2O 时停止通 O_2 ,立即记录时间,20 min 时停止实验,记录水柱刻度,并立即将滴定管内的水放入装置中,使水减压计恢复到开始时高度,记录滴定管放

入装置中的量(mL),即为 20 min 内该动物的耗氧量,按体重计算为 $mL/(10 g \cdot 20 min)$ 。以同法测定其它小鼠的耗氧量。实验分组:取健康小鼠 50 只,体重为 $(18.9 \pm 2.0) g$,雌雄各半,随机分为 5 组,每组 10 只。分组及剂量见表 1。每组动物连续给药 20 d 后,进行耗氧量测定,实验前动物禁食和水 12 h,结果见表 1。小鼠口服瘦消颗粒剂 20 d 后耗氧量明显低于正常对照组,作用强度与他巴唑相当。

表 1 对小鼠耗氧量、体重及进食量的影响($n=20$)

组别	剂量 (/kg)	耗氧量 (mL/10g·30min)	体重 (g)	进食量 (g/只·d)
对照	—	33.5 ± 5.6	$+6.79 \pm 3.7$	4.9 ± 1.9
他巴唑	20.8 mg	$28.2 \pm 3.7^{**}$	$+7.65 \pm 4.2$	4.3 ± 1.6
瘦消颗粒	7.8 g	$26.9 \pm 3.9^{**}$	$+7.72 \pm 3.9$	4.0 ± 1.5
	15.6 g	$26.9 \pm 3.5^{**}$	$+7.85 \pm 4.0$	3.8 ± 1.7
	31.2 g	$28.4 \pm 3.3^{**}$	$+5.18 \pm 5.1$	3.5 ± 1.8

与对照组比较: ** $P < 0.01$

2.2 实验性甲状腺机能亢进^[3]:取健康家兔 38 只,体重 $(2.85 \pm 0.27) kg$,雌雄各半,实验前测量体重、体温,清醒状态下记录 II 导联心电图,由心电图计算心率,耳缘静脉取血,用放免法测定其血清 T_3 、 T_4 浓度。实验开始后,全部动物制成实验性甲亢动物模型,方法为兔颈部每日 sc $L-T_4$ 150 $\mu g/kg$,连续 6 d 以后改为维持量,每隔 2 d sc $L-T_4$ 75 $\mu g/kg$,连续 3 次,第 3 次维持量后隔 3 d 再给 $L-T_4$ 37.5 $\mu g/kg$,此次注射后的第 4 日,重复最后

* Address: Zhang Caili, Tianjin University of Medical Sciences, Tianjin

张才丽 女,69 岁,教授,卫生部属天津医科大学临床药理基地主任、天津市药理学学会副理事长。研究方向:临床药理学。参编多本药理学及临床药理学教科书及大型参考书,其中有获卫生部颁发的第二届全国高等院校优秀教材一等奖。科研项目获国家中医药管理局科技进步三等奖(1994);天津市科技进步成果三等奖(1997);河南省科技进步三等奖(1997)。

一次注射,结果见表2。家兔注射 $L-T_4$ 后使体重减轻、体温升高、心率加快,心电图表现为R波振幅增加,T波降低或倒置或有S-T段下降等变化以及血清 T_3 、 T_4 升高等。这些变化与临床甲亢病人的症状、体征相似,证明甲亢模型成功。

2.3 治疗实验性甲亢家兔的研究:动物制成实验性甲亢模型后第7日开始每日给予治疗用药,将药物拌入食物中,连续给药20 d。实

验分组及结果见表3和图1、2,实验结束时处死动物,立即摘取甲状腺称重、切片,观察病理学变化,见图3、4。

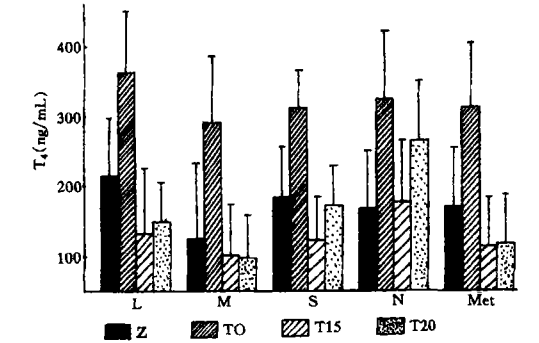
表2 甲亢家兔模型前后生命指标的变化值($n=38$)

指标	变化值
体重(g)	-0.24 ± 0.17
体温($^{\circ}C$)	$+0.35 \pm 0.7$
心率(次/分)	$+71.85 \pm 43.80$
血清 T_3 值(ng/mL)	$+13.60 \pm 9.20$
血清 T_4 值(ng/mL)	$+195.87 \pm 121.00$

表3 对甲亢家兔体重、体温和心率的影响($n=8$)

组别	剂量 (/kg·d)	体重(kg)		体温($^{\circ}C$)		心率(次/分)	
		15 d▲	20 d▲	15 d▲	20 d▲	15 d▲	20 d▲
对照组	—	$+0.21 \pm 0.29$	$+0.23 \pm 0.22$	-0.20 ± 0.17	$+0.04 \pm 0.33$	-34.16 ± 44.66	-38.32 ± 52.04
他巴唑	1.80 mg	$+0.34 \pm 0.20$	$+0.49 \pm 0.17^*$	-0.33 ± 0.14	-0.21 ± 0.24	-46.08 ± 30.89	-68.04 ± 58.06
瘰消颗粒	1.25 g	$+0.24 \pm 0.26$	$+0.33 \pm 0.18$	-0.17 ± 0.26	-0.18 ± 0.25	-43.94 ± 30.21	-77.63 ± 22.39
	2.50 g	$+0.52 \pm 0.11^*$	$+0.54 \pm 0.22^*$	-0.27 ± 0.13	$-0.34 \pm 0.18^*$	-33.36 ± 35.00	-49.70 ± 28.10
	5.00 g	$+0.43 \pm 0.24$	$+0.53 \pm 0.14^{**}$	-0.26 ± 0.17	-0.29 ± 0.30	$-74.65 \pm 16.57^{*\Delta}$	$-98.88 \pm 25.71^*$

▲ 给药后与给药前的差值; 与对照组比: * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与他巴唑比: $\Delta P<0.05$



L-瘰消颗粒剂大剂量组;M-瘰消颗粒剂中剂量组;S-瘰消颗粒剂小剂量组;N-生理盐水组;Met-他巴唑组;Z-正常;T₀-治疗前;T₁₅-治疗15 d;T₂₀-治疗20 d

图1 家兔血清 T_4 值变化图

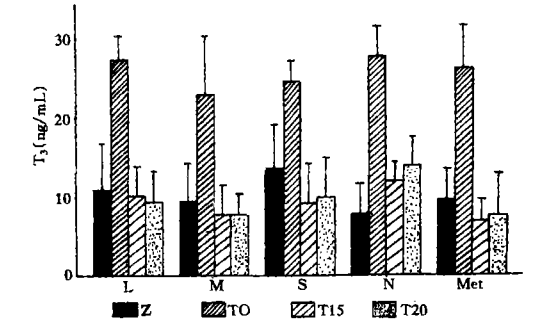


图2 家兔血清 T_3 值变化图(图注同图1)

瘰消颗粒剂3个剂量组的甲亢家兔治疗15 d和20 d后的体重明显增加,大大超出甲亢模型前水平,体温下降,心率显著减慢,心电图恢复正常。血清 T_3 、 T_4 显著下降。粪便正常,脱毛显著改善,其作用不逊于他巴唑。

甲状腺病理检查结果:1)瘰消颗粒剂大剂量组,以中等甲状腺滤泡为主,其上皮细胞多为扁平状,极少数为矮立方形,胶质储留。2)中剂量组,以中、小甲状腺滤泡为主,其上皮细胞多为矮立方形,极少数为立方形,胶质中等。3)小剂量组,以小或中等的甲状腺滤泡为主,其上皮细胞多为立方形或矮立方形,胶质较少,可见少数吸收空泡。4)生理盐水组,以中、小甲状腺滤泡为主,其上皮细胞为立方形,少数为矮立方形,胶质较少,偶见吸收空泡。5)他巴唑组,以中、小甲状腺滤泡为主,其上皮细胞为立方形或短立方形,胶质较少见。

2.4 对大鼠甲状腺的影响:取健康雄性大鼠44只,体重为(184.69 ± 27.90) g,随机分为4组,每组11只,连续给药21 d。药物拌入食物中喂入,药物-食物=1:2。按表4分组实验,实验中分别测定给药前和给药后1、2、3周时的体重、体温和心电图、心率,实验结束时测定血清 T_3 、 T_4 含量,处死大鼠立即摘取甲状腺称重,并制成切片,观察病理学变化结果见表4。瘰消颗粒剂对正常大鼠有降低血清 T_4 值的作用,并促进甲状腺增大,与他巴唑相同,但弱于他巴唑。病理结果表明,生理盐水对照组和他巴唑组的甲状腺功能正常,部分合成,部分分泌。而瘰消颗粒剂大、小剂

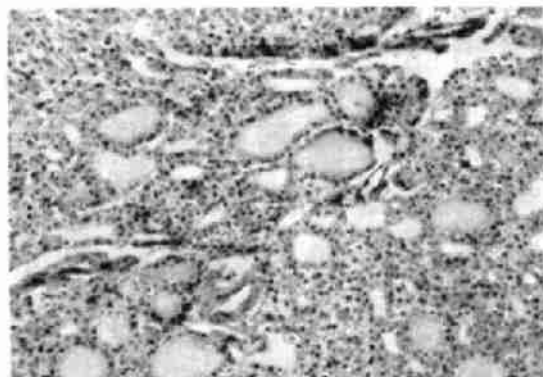


图3 生理盐水组家兔甲状腺镜下形态($\times 100$ 倍)

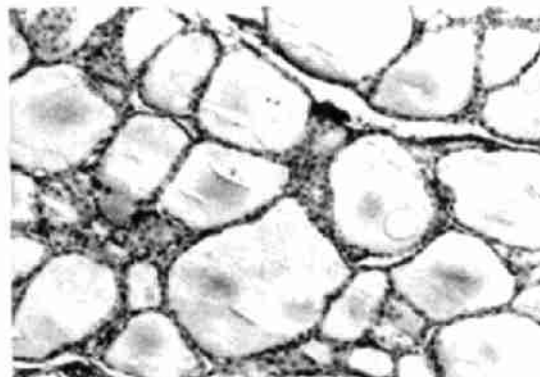


图4 瘰消颗粒剂中剂量组家兔
甲状腺镜下形态($\times 100$ 倍)

表4 对正常大鼠的影响($n=11$)

组别	剂量 (/kg · d)	甲状腺重量 (mg/100 g)	T_3 (ng/mL)	T_4 (ng/mL)
对照组	—	10.59 $\pm$ 1.68	1.11 $\pm$ 0.37	77.95 $\pm$ 13.40
他巴唑	6.3 mg	22.38 $\pm$ 4.40**	1.14 $\pm$ 0.53	51.58 $\pm$ 16.36**
瘰消颗粒	5.0 g	14.42 $\pm$ 2.35**	1.04 $\pm$ 0.23	46.88 $\pm$ 13.29**
	10.0 g	17.61 $\pm$ 2.48** Δ	1.05 $\pm$ 0.70	52.93 $\pm$ 15.97

与对照组比较:** $P<0.01$; 与他巴唑组比较: $\Delta P<0.05$

量组的甲状腺功能均稍强。

3 小结与讨论

瘰消颗粒剂可降低小鼠的耗氧量,并能降低正常大鼠血清 T_4 , 促进甲状腺增大,其作用与他巴唑相同,但弱于他巴唑,可作为抗甲亢药。瘰消颗粒剂有明显的治疗实验性甲亢的作用,它可使甲亢家兔的体温、心率、血清 T_3 、 T_4 值明显下降,接近正常,与他巴唑组比较,作用不逊于甚至强于他巴唑。由于机体的甲状腺功能受脑垂体的促甲状腺激素调节,而后的释放又与血及组织中 T_3 、 T_4 水平有关。所以应用他巴唑后,体内 T_3 、 T_4 水平降低,就可反馈

性刺激垂体产生 TSH,则促使甲状腺肥大增生。甲状腺病理切片结果显示,在瘰消颗粒剂治疗甲亢家兔中随着剂量的增大,甲状腺分泌功能逐渐降低。实验性甲亢生理盐水组处于甲状腺增生状态,分泌功能旺盛。病理学结果与药效学所得结论正相吻合。

参考文献

- 1 曲竹秋,等. 中医杂志,1987,28(2),48
- 2 徐叔云主编. 药理实验方法学(第二版). 北京:人民卫生出版社,1991,1261
- 3 李敏敏,等. 中国药理学通报,1996,12(5),415

(1998-10-05 收稿)

Studies on the Pharmacodynamics of Ying Xiao Granule

Zhang Caili, Wang Hongyong, Zhang Jingling, *et al.* (Department of Pharmacology, Tianjin University of Medical Sciences, Tianjin 300070)

Abstract Oral administration of Ying Xiao granule (YXG) to normal mice for 20 days, resulted in a pronounced decrease of oxygen consumption as compared with that of the normal controls. The effect was almost same as Thiamazole. YXG prominently improved the body weight, body temperature, heart rate, EKG, and serum T_3 , T_4 values of experimental hyperthyroidism rabbits, and basically recovered their thyroid functions and morphology. This preparation also decreased serum T_4 of euthyroid rats with a similar effect as Thiamazole. These results showed that YXG has strong antithyroid effects.

Key words Ying Xiao granule (YXG) hyperthyroidism