

时,这些感受器就会发生兴奋,使心脏收缩增强,而并非是 LPA对心肌的直接作用。随着心率缓慢地、相对地增快,心博幅度逐渐降低,其平均幅度仍明显低于正常。说明 LPA具有降低心肌收缩力的作用。有报道认为黄芪注射液对心脏有正性肌力作用,使心排量与每博量增加^[2]。本实验表明,因心舒期过长导致的心脏过度充盈可使每博量增加,但由于心率异常减慢,其单位时间内的心排出总量是不会增加的。也有报道认为黄芪多糖能改善心肌收缩性能,对心肌力学及血液动力学的影响与哇巴因相似^[3]。本实验在制取 LPA过程中已去除多糖成分,保留了黄酮及皂苷等成分,所以实验结果可能不一致,至于多糖成分对心脏的作用本实验尚不能肯定。也有人认为心肌收缩力与药物浓度有关,高浓度黄芪皂苷使离体心脏心肌收缩力增强,低浓度黄芪皂苷使心肌收缩力减弱^[4]。本实验 LPA的两上浓度其结果是一致的,尚不能肯定其他浓度对心肌收缩力的影响,而且 LPA除含有皂苷外,还含有其他成分。我们认为本实验的结果与文献报道不同,除可能实验方法不同外,也可能由于制剂成分不同。LPA即不是简单的黄芪水提总物,也不是其中某种单体成分。至于药源是否相同尚不清楚。

本实验结果还表明,LPA可显著增加离体心脏的冠脉流量。冠脉流量除了与冠状动脉本身状态有关外,主要取决于心肌的作功。由于冠状动脉大部分分枝深埋于心肌内,因此心肌的节律性收缩对冠脉流量产生很大影响,尤其左心室,在收缩期的冠脉流

量大约只有舒张期的 20%~30%。因此舒张期的长短是影响冠脉流量的重要因素,而心率的减慢主要表现为舒张期的增长。我们认为 LPA使冠脉流量增加主要是由于其能够显著减慢心率及降低心肌收缩力,这不但使冠状动脉灌注时间延长,而且使灌流阻力降低。在本实验中虽然 Isop可使心率增快及心肌收缩力增强,但由于其具有较强的扩张冠状动脉的作用,冠脉流量也可增加,但远较 LPA作用弱,所以减慢心率和降低心肌收缩力是增加冠脉流量最有效的方式。本实验的空白对照组显示,虽然 0.2 mL 的液体量也可使心脏的各项指标发生改变,但变化是极其微小的,故可忽略不计。

临床上的心肌供血不全主要是由于冠脉流量降低所致,采取的措施是增加冠脉流量和降低心肌耗氧量。LPA通过减慢心率和降低心肌收缩力不仅能增加冠脉流量,而且能降低心肌耗氧量,可有效地纠正心肌缺血。鉴于这一作用是通过减慢心率和降低心肌收缩力实现的,故临床应用应持慎重态度,还应对其剂量和适应症作更深一步地研究,以提出可靠的临床应用依据。

参考文献

- 1 陈奇主编. 中药药理研究方法学. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 522
- 2 朱伯卿,戴瑞鸿,龚志铭,等. 上海中医药研究, 1987, 1: 47
- 3 吕佛,雷春利,陈羽,等. 中草药, 1994, 28(11): 586
- 4 钟国赣,江岩,魏永弟,等. 白求恩医科大学学报, 1994, 20(5): 448

(2000-04-20收稿)

养正合剂对化疗及放疗的减毒作用研究

浙江尖峰药业有限公司(金华 321000) 李明* 蒋晓萌 曹于平** 柳晓泉** 皋聪* 刘国卿**

摘要 目的: 考察养正合剂对化疗及放疗的减毒作用。方法: 对实验小鼠血中白细胞、红细胞数,脾脏指数、胸腺指数及小鼠骨髓 DNA含量进行测定。对实验小鼠照射后的死亡率及死亡小鼠的平均存活时间进行测定。结果: 明显提高环磷酰胺所致白细胞减少及 DNA含量减少;明显提高⁶⁰Co照射所致脾脏指数,胸腺指数及 DNA含量减少。显著降低实验动物的死亡率,显著延长存活时间。结论: 养正合剂对动物化疗有明显减毒作用,对放疗引起的损伤有明显保护作用。

关键词 养正合剂 减毒作用 化疗 放疗

养正合剂是根据中医理论和临床经验组方而成的用于恶性肿瘤辅助治疗的新药,方中以人参补益元气,以黄芪扶正祛邪,以猪苓利水渗湿,以枸杞滋

肝肾,为进一步了解其药理活性,我们在完成了其抗实验性肿瘤研究^[1]的基础上,又进行了其对化疗及放疗的减毒作用研究。

* Address: Li Ming, Zhejiang Jianfeng Pharmaceutical Co., Ltd., Jinhua

** 中国药科大学药理教研室

1 材料

1. 1 动物: 昆明种小鼠 ,雄性 18~ 22 g,由南京药物研究所提供

1. 2 瘤株: S₁₈₀瘤株由江苏省肿瘤研究所提供。

1. 3 药物: 环磷酰胺由上海第十二制药厂生产 ,批号 920511; 茜草双酯由上海第二制药厂生产 ,批号 910901 养正合剂由浙江衢州制药总厂提供 ,批号 931206,每毫升相当于原药材 0. 6 g

2 方法与结果

2. 1 养正合剂对正常动物化疗的减毒作用: 昆明种小鼠 60只 ,随机分成 6组 ,每组 10只 ,实验设生理盐水组、环磷酰胺组、环磷酰胺合用茜草双酯组 (100 mg /kg, ig) ,养正合剂 (7. 5, 15, 30 g /kg, ig)合用环磷酰胺组 ,连续给药 10 d,并于给药第 7天开始 ip 环磷酰胺 (100 mg /kg) ,连续 3 d 于末次给环磷酰胺后第 3天 ,6组小鼠眼眶取血 ,取脾脏及一侧完整股骨 ,分别测定血中白细胞、红细胞数 ,脾脏指数及小鼠骨髓 DNA含量 结果见表 1

表 1 养正合剂对正常动物化疗的减毒作用 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	剂 量 (g/kg° d)	脾脏指数 (mg/g体重)	红细胞 ($\times 10^5$ 个/mm ³)	白细胞 (个/mm ³)	DN A(A值)
生理盐水	-	6. 48± 2. 07	875. 9± 97. 2	5 500± 1 996	0. 972± 0. 172
环磷酰胺	0. 1	2. 50± 1. 05 [△]	816. 0± 88. 9	1 155± 383 [△]	0. 258± 0. 060 [△]
茜草双酯	0. 1	3. 20± 0. 86	817. 6± 117. 7	2 015± 133 [*]	0. 345± 0. 021 [*]
养正合剂	7. 5	2. 93± 0. 74	830. 3± 157. 5	1 681± 520	0. 260± 0. 028
	15	2. 95± 1. 28	783. 1± 110. 4	1 525± 544	0. 334± 0. 040 [*]
	30	3. 36± 0. 84	901. 0± 171. 9	1 855± 695	0. 379± 0. 150

与生理盐水组比较: [△] $P < 0. 01$; 与环磷酰胺组比较: ^{*} $P < 0. 05$ ^{**} $P < 0. 01$

2. 2 养正合剂对荷瘤动物化疗的减毒作用: 无菌抽取 S₁₈₀瘤液 ,生理盐水 1: 3稀释 ,每只小鼠右腋 sc 0. 2 mL^[2] ,24 h后分组称体重 ,共分 6组 ,每组 10只 ,实验设生理盐水组、模型组、茜草双酯组 (100 mg /kg, ig) ,3个剂量的养正合剂组 (7. 5, 15, 30

g /kg, ig) ,后 5组小鼠连续给药 10 d,并于给药第 7天给予环磷酰胺 (100 mg /kg, ip) ,连续 3 d 于末次给环磷酰胺后第 3天 ,6组小鼠眼眶取血 ,取脾脏和一侧完整股骨 ,分别测定血中白细胞数 ,脾脏指数及小鼠骨髓 DNA含量 结果见表 2

表 2 养正合剂对荷瘤动物化疗的减毒作用 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	剂 量 (g /kg° d)	脾脏指数 (mg/g体重)	白细胞 (个/mm ³)	DN A(A值)
生理盐水	-	7. 08± 1. 55	13 715± 5 300	1. 304± 0. 101
环磷酰胺	0. 1	6. 34± 1. 57	4 470± 1 380 [△]	0. 382± 0. 126 [△]
茜草双酯	0. 1	6. 71± 1. 80	6 635± 1 845	0. 576± 0. 184 [*]
养正合剂	7. 5	6. 43± 1. 35	4 755± 1 823	0. 454± 0. 108
	15	6. 91± 1. 36	6 213± 1 822	0. 583± 0. 158 [*]
	30	6. 93± 1. 13	6 090± 1 590	0. 748± 0. 134 [*]

与生理盐水组比较: [△] $P < 0. 01$; 与环磷酰胺组比较: ^{*} $P < 0. 05$ ^{**} $P < 0. 01$

2. 3 养正合剂对小鼠 ⁶⁰Co 辐射的保护作用

2. 3. 1 昆明种小鼠 ,雄性 ,随机分成 6组 ,设 1组为正常对照组 ,另 5组小鼠经 ⁶⁰Co 单次照射 ,照射剂量为 7. 5 Gy(剂进率为 400 R/min) 5组照射小鼠包括 3个养正合剂组 (7. 5, 15, 30 g /kg, ig) ,茜草双酯

组 (100 mg /kg, ig)及模型组 ,小鼠连续给药 7 d后 ,6组小鼠称重 ,眼眶取血 ,摘取脾脏、胸腺及一侧完整股骨 ,分别计算脾脏及胸腺指数 ,测定血中白细胞数及小鼠骨髓 DNA含量 ,结果见表 3

2. 3. 2 昆明种小鼠 60只 ,随机分成 3组 ,每组 20

表 3 养正合剂对正常动物化疗的减毒作用 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	剂 量 (g/kg° d)	脾脏指数 (mg/g体重)	胸腺指数 (mg/g体重)	白细胞 (个/mm ³)	DN A(A值)
生理盐水	-	4. 47± 1. 26	3. 70± 1. 05	7 770± 2 740	1. 111± 0. 150
模型组	-	1. 19± 0. 77 ^{△△}	0. 57± 0. 37 ^{△△}	1 050± 390 ^{△△}	0. 203± 0. 075 ^{△△}
茜草双酯	0. 1	2. 48± 1. 41	1. 07± 0. 55 [*]	940± 460	0. 332± 0. 164 [*]
养正合剂	30	3. 32± 1. 14 [*]	1. 24± 0. 41 [*]	1 060± 480	0. 378± 0. 163 [*]
	15	1. 85± 1. 24	1. 17± 0. 71 [*]	1 280± 500	0. 410± 0. 164 [*]
	7. 5	1. 20± 0. 40	1. 00± 0. 40 [*]	790± 290	0. 304± 0. 116 [*]

与生理盐水组比较: ^{△△} $P < 0. 01$; 与环磷酰胺组比较: ^{*} $P < 0. 05$ ^{**} $P < 0. 01$

只, 养正合剂组 ig 20 mL/kg(养正合剂 5倍浓缩液), 对照组 ig等容量生理盐水及阳性对照组鲨肝醇(betglaleoho, ig 100 mg/kg) 14 d, 1 h后, 将小鼠逐个固定在玻璃园筒内, 用 ^{60}Co 照射, 剂进率为 60.4 R/min, 全身照射 15 min, 总剂量为 906 R, 观察并比较 3组动物照射后 30 d的死亡鼠的平均存活时间, 结果小鼠经致死剂量 ^{60}Co 照射后, 出现食欲不振, 体重显著减轻, 稀便和皮下出血等症状, 大多数动物在 7~14 d死亡, 在 ^{60}Co 照射前 ig养正合剂 14 d, 照射后继续给药 2周, 能显著降低实验动物的死亡率, 显著延长存活时间。已知具有抗放疗作用的药物鲨肝醇, 在实验剂量下不能显著延长死亡鼠的平均存活时间, 也不能降低死亡率。结果见表 4

3 讨论

实验结果发现, 养正合剂与环磷酰胺合用后, 可对抗环磷酰胺降低白细胞和有核细胞数的作用, 表明养正合剂对正常及荷瘤动物化疗有明显减毒作用。实验发现养正合剂能显著对抗小鼠 ^{60}Co 照射后

表 4 ^{60}Co 照射后 30 d小鼠死亡率死亡小鼠的平均存活时间

组别	动物数 (只)	30 d死亡率 (%)	平均存活 时间(d)
对照	20	100.0	10.08±0.98
鲨肝醇	20	100.0	11.64±0.96
养正合剂	20	80.0	19.27±3.08

脾脏指数、胸腺指数及骨髓细胞的减少; 能显著降低实验动物的死亡率, 显著延长存活时间, 表明养正合剂对放疗引起的损伤有明显保护作用。养正合剂的上述作用为其临床用于癌症患者的辅助治疗尤其配合化疗和放疗提供了药理学基础

致谢: 江苏省肿瘤医院放射科和浙江省农科院原子能利用研究所协助 ^{60}Co 照射工作, 特此致谢。

参考文献

- 曹于平, 李明, 柳晓泉, 等. 中国药科大学学报, 1994, 25(6): 353
- 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 1424

(2000-07-03收稿)

稀莪通栓胶囊毒理学研究

白求恩医科大学制药厂(长春 130021)
吉林省中医中药研究院

李凤才*
师海波 孙英莲 苗艳波

摘要 Wistar大鼠 ig稀莪通栓胶囊 8, 4, 2 g/kg (22.6, 11.3, 5.7 g生药/kg, 为临床应用剂量的 104, 52, 26倍), 每天 1次, 连续 12周, 结果所给 3个剂量组大鼠所查各项指标: 体重增长; 血常规包括红细胞、血红蛋白、白细胞、血小板; 白细胞分类; 肝功包括谷丙转氨酶、总胆红素; 肾功包括尿素氮、肌酐; 主要脏器心、肝、脾、肺、肾重量指数; 主要脏器心、肝、脾、肺、肾、脑、睾丸、附睾、子宫、卵巢组织病理检查同对照组比较均未见明显改变。表明本品毒性很小, 临床用量下是很安全的。

关键词: 稀莪通栓胶囊 灌胃给药 长期毒性

稀莪通栓胶囊原剂为丸剂, 已取得较好临床疗效, 为了方便患者服用, 减少服用量, 我们将原剂型进行了工艺及剂型改造, 药效学实验证明, 改剂型后疗效有所提高。本实验连续给予本品, 观察由于积蓄而对大鼠机体产生的毒性反应及其严重程度, 为拟人用安全剂量提供参考。

1 实验材料

1.1 动物: Wistar大鼠 5~6周龄, 80~110 g, 雌雄各半, 由吉林省中医中药研究院动物室提供, 动物合格证号: 980101018 动物放于通风、温度合适的房内饲养 1周后开始实验。定时给食给水。

1.2 受试药物: 稀莪通栓胶囊, 深棕色浸膏, 每克含生药 2.83 g, 具辛香气味, 批号: 980305, 由本院中药所化学室提供。临用时以蒸馏水配制, 浓度为 40%、20% 和 10%。

1.3 测定试剂: 所有血清生化测定均用试剂盒。

2 方法

2.1 稀莪通栓胶囊的剂量: 本品小鼠最大耐受量为 64 g/kg (181 g生药/kg) 药效学采用剂量为 2.8, 1.4, 0.7 g/kg, 临床应用每一疗程初步定为 1个月, 根据中药新药研究指南要求, 大鼠长期毒性实验周期为 12周。剂量为 8, 4, 2 g/kg(低剂量高于药效

* Address Li Fengcai, Pharmaceutical Factory, Norman Bethune University of Medical Sciences, Changchun