

质性肺炎,出现类似百日咳的阵发性痉挛样顽咳,《临床儿科综合征手册》称之为“百日咳综合征”,一般认为与感染病毒有关,因梗阻在支气管内的粘稠分泌物反射性刺激神经末梢而引起痉咳,一般抗生素及止咳药疗效不满意。中医认为,小儿脾常不足,湿蕴痰伏,外邪不能从肺卫而解,深伏气道,与伏痰搏结,壅塞肺气,使肺之清肃失令,致气上而不下,气逆上冲而痉咳阵作。由于气机失调,除肺脏受损坏,常累及它脏,犯胃则胃胀上逆。故《内经》中有“胃咳之状”,“咳而呕”的记载,并指出:“久咳不已,三焦受之……此皆聚于胃,关于肺,使人多涕唾而面浮肿气逆也。”肺的功能有宣发与肃降两方面,此方治疗小儿痉咳强调了肺失清肃,气逆上冲的一面,以肃降肺

胃之气为主要治疗大法

方中百部、茅根清热润肺止咳为主药,百部治新久咳嗽,尤治痉咳效果更佳,早在《小儿药证直诀》中就创制了“百部丸”治小儿顿咳的有效方剂。近年来药理研究证明,百部生物碱对支气管平滑肌痉挛有松弛作用,降低呼吸中枢的兴奋性,抑制咳嗽反射,并对一些致病菌,尤其是病毒有治疗作用,对多种细菌亦有一定的抑制作用。方中尤其重用了沉降作用的药物,如旋复花、代赭石、竹茹、半夏和胃降逆祛痰之品,使上逆之气随之而下。此外还少佐桔梗一味,以开宣肺气,寓肃降之中少佐宣通之意。运用百茅汤之肃降肺气、和胃止呕法治疗小儿痉咳,确有其良效。

大蒜素对小鼠实验性肝损伤的保护作用

郑敏¹, 丁虹², 汪晖², 阮慧琳², 王智勇^{2*}

(1. 咸宁医学院 药理教研室, 湖北 咸宁 437100; 2. 湖北医科大学 药理教研室, 湖北 武汉 430071)

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2001)05-0440-03

大蒜富含多种氨基酸、维生素、微量元素等,其作为民间用药在我国及世界各地皆有数千年的历史。现已证明大蒜具有卓越的抗菌、抗病毒、降血脂、抗肿瘤、抗氧化、解毒及提高机体免疫功能等多种功效。迄今,对大蒜有效成分的研究及新制剂的开发在国际上仍很活跃,本研究分别建立小鼠四氯化碳(CCl₄)肝损伤、对乙酰氨基酚(APAP)肝损伤模型,以血清天冬氨酸转氨酶(AST)、谷胱甘肽转移酶(GST)、肝组织谷胱甘肽(GSH)及MDA含量为测定指标,观察大蒜特有活性成分之一二烯丙基三硫即大蒜素(allitridi, Alt)对实验性肝损伤的影响,并探讨其作用机制

1 材料与方法

1.1 实验动物:健康雄性昆明种小鼠,体重18~22g,由湖北省医科院提供

1.2 药品及试剂:大蒜素为湖北五三制药厂产品,批号:950610,用时以4%阿拉伯胶配成0.1%大蒜素混悬液;APAP为山东济南药厂生产,用时以生理盐水配制,40℃溶解;1-氯-2,4-二硝基苯(CDNB)

还原型谷胱甘肽均为Sigma产品;AST测定试剂盒,上海荣盛生物技术有限公司制备,批号:990601,其余试剂均为市售分析纯产品。

1.3 主要仪器:岛津UV-3000双波长双光束分光光度计,UV-752C紫外可见分光光度计,上海第三分析仪器厂。

1.4 CCl₄肝损伤模型:健康雄性昆明种小鼠禁食24h随机分成正常对照组,CCl₄模型组,大蒜素(10, 20, 30 mg/kg)治疗组。CCl₄模型组及大蒜素治疗组小鼠以50% CCl₄花生油按0.1 mL/10 g ig复制肝损伤模型。制模后,大蒜素治疗组小鼠以0.1%大蒜素混悬液分别按10, 20, 30 mg/kg ig,每天1次,共7d;正常对照组及CCl₄模型组同时给予等容量生理盐水。末次给药后6h处死小鼠,放血收集血清,并立即剖腹,取肝组织,于-30℃冰箱冻存备测。

1.5 APAP肝损伤模型:参照文献^[1]方法结合预试结果进行。健康雄性昆明小鼠随机分为正常对照组、APAP模型组、大蒜素(10, 20, 30 mg/kg)治疗组。

* 收稿日期:2000-08-10

作者简介:郑敏(1968-),女,1992年毕业于湖北医科大学临床医学专业,获学士学位,现为咸宁医学院药理学讲师,武汉大学医学院医学硕士。主要从事中药药理、心血管药理研究,参加湖北省教委、科委及卫生厅课题5项。

大蒜素治疗组按拟定剂量 i_g , 每天 1 次, 连续 10 d 正常对照组、APAP 组给予等量生理盐水。末次给药后 4 h, 各组小鼠 (正常对照组除外) i_p APAP 150 mg/kg, 150 min 后断头处死, 放血收集血清, 并立即剖腹取肝组织, 于 -30°C 冰箱冻存备测

1.6 测定指标及方法

1.6.1 血清 GST 测定: 以 CDNB 为底物, 用岛津 UV-3000 双波长双光束分光光度计测定血清 GST 活性^[2]。

1.6.2 血清 AST 测定: 按 AST 测定试剂盒说明书进行。

1.6.3 肝组织 MDA 含量测定: 取小鼠肝组织称重, 以生理盐水制成 10% 组织匀浆, 用硫代巴比妥酸法^[3]测定 MDA 含量。

1.6.4 肝组织 GSH 含量测定: 采用 DTNB 显色法^[4]测定。

表 1 大蒜素对 CCl_4 肝损伤小鼠血清 AST、GST 及肝 MDA 影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 (mg/kg)	AST(卡门氏单位)	GST(nmol/min ⁻¹ mL)	MDA(nmol/ggw)
正常对照	-	138±11	20±4	15.4±0.9
CCl_4 模型	-	166±12*	245±21*	23.4±1.52*
大蒜素	10	154±13	212±27 [△]	20.8±2.4 [△]
	20	135±9 [△]	144±18 ^{△△}	16.3±1.1 ^{△△}
	30	140±14 ^{△△}	123±24 ^{△△}	16.0±1.3 ^{△△}

ggw: 每克组织湿重; 与正常对照组比较: ** $P < 0.01$; 与 CCl_4 模型组比较: $\Delta P < 0.05$ $\Delta\Delta P < 0.01$

活性及肝匀浆 GSH、MDA 含量影响: 与对照组比较, APAP 损伤组血清 AST、GST 及 MDA 显著升高, 肝组织 GSH 含量明显下降 ($P < 0.01$); 大蒜素 10, 20, 30 mg/kg 治疗组均可明显阻止 APAP 引起的血清 AST 及肝 MDA 的升高 ($P < 0.01$), 并接近正常对照组水平, 3 个剂量组间无显著统计学差异; 均可明显阻止血清 GST 升高及肝组织 GSH 含量下降 ($P < 0.01$), 且随着剂量由低到高, 此阻逆作用愈大, 呈

1.7 统计处理: 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较用 F 检验, 组间两两比较用 q 检验

2 结果

2.1 大蒜素对 CCl_4 肝损伤小鼠血清 AST、GST 及肝组织 MDA 影响: CCl_4 模型组小鼠血清 AST、GST 活性及肝匀浆 MDA 含量较对照组显著增加 ($P < 0.01$) 大蒜素 10 mg/kg 治疗组小鼠血清 GST 活性和肝 MDA 含量有所下降 ($P < 0.05$); 20 mg/kg 治疗组则显著降低 CCl_4 损伤小鼠血清 AST、GST 和肝 MDA 水平 ($P < 0.01$), 使 GST 活性降至损伤组的 58.8%, AST 活性恢复到正常对照水平, MDA 降至损伤组的 69.7%, 而接近正常对照; 大蒜素 30 mg/kg 治疗与 20 mg/kg 效应相近, 血清 GST 水平有进一步下降趋势, 但无显著性差异 见表 1

2.2 大蒜素对 APAP 肝损伤小鼠血清 AST、GST

现明显的量效关系; 分别使肝损伤鼠血清 GST 活性下降约 60%、68%、79%, 但仍高于正常, GSH 含量升高约为正常对照的 67%、78%、100%, 大剂量大蒜素可完全拮抗 APAP 导致的肝 GSH 耗竭效应 另外, 相关分析提示: 在量效关系上, 大蒜素治疗组血清 GST 水平与肝组织 GSH 含量变化呈高度负相关 ($\hat{Y} = 327.16 - 0.83X, r = -0.92$) 见表 2

表 2 大蒜素对 APAP 肝损伤小鼠血清 AST、GST 及肝匀浆 GSH、MDA 影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 (mg/kg)	AST(卡门氏单位)	GST(nmol/min ⁻¹ mL)	GSH($\mu\text{g/ggw}$)	MDA(nmol/ggw)
正常对照	-	141±12	16±2	300±56	15.4±1.2
APAP 模型	-	181±16*	307±55*	86±42*	25.7±1.6*
大蒜素	10	144±10 [△]	121±46* ^{△△}	182±47* ^{△△}	13.2±1.6* ^{△△}
	20	145±13 [△]	98±39* ^{△△}	234±42* ^{△△}	12.0±4.0* ^{△△}
	30	131±18 [△]	63±21* ^{△△}	320±45 ^{△△}	12.6±1.3 ^{△△}

ggw: 每克组织湿重; 与正常对照组比较: ** $P < 0.01$; 与 APAP 模型组比较: $\Delta P < 0.01$

3 讨论

CCl_4 和 APAP 肝损伤为目前国际上常用的肝炎模型, 二者损伤机制不同^[4]。前者主要是 CCl_4 进入机体后经肝 P450 作用产生自由基引起膜脂质过氧化, 使膜结构和功能完整性破坏, 从而引起细胞中毒死亡; 后者主要与半醌类中间产物的产生和膜脂质过氧化共同作用引起肝 GSH 耗竭有关 本实验分

别在上述两种模型上观察了大蒜素的护肝作用, 实验结果表明大蒜素可显著降低 CCl_4 及 APAP 肝损伤小鼠血清 AST、GST 活性及肝 MDA 含量, 提示减少自由基的产生, 抑制膜的脂质过氧化从而维持肝细胞膜的完整性, 减少酶的溢出是其护肝作用机制之一。在 APAP 肝损伤模型上, 我们观察到, 小剂量大蒜素 (10 mg/kg) 即可完全拮抗 APAP 导致的

血清 AST及肝组织 MDA升高的效应,有效阻抑血清 GST升高及肝 GSH耗竭,较好地防治 APAP肝损害;同时大蒜素对血清 GST活性及肝 GSH含量影响呈现明显的剂量依赖关系,且大蒜素治疗组血清 GST与肝组织内 GSH含量高度负相关;而 APAI肝损伤鼠血清 GST水平与肝组织内 GST变化明显的反向关系^[1]。因而提示:大蒜素可剂量依赖性阻抑小鼠肝组织内 GSH耗竭及 GST下降,大大增强肝脏的结合解毒功能,从而对肝脏乃至整个机体起保护作用。亦说明适当增加大蒜素剂量,有助于损伤鼠肝功能的全面恢复。

另外,从实验中我们进一步发现,肝损伤鼠血清

GST活性及肝 GSH含量变化,较 AST与 MDA变化更显著和稳定,更能准确灵敏地反映损伤鼠肝功能状态,提示与临床肝功能试验常用指标 AST相比,GST可能更为灵敏和准确

参考文献:

- [1] 汪晖,彭仁琇.对乙酰氨基酚对小鼠谷胱甘肽 s转移酶活性的影响[J].中国药理学报,1993,14(suppl):S41-S44.
- [2] Habig W H, Pabst M M, Jakakoby W B. Glutathione s-transferase: the first enzymatic step in mercapturic acid formation [J]. J Biol Chem, 1974, 249: 7130-7139.
- [3] 徐叔云.药理实验方法学[M].第二版.北京:人民卫生出版社,1991.
- [4] 张均田.现代药理实验方法学[M].北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1997.

邮 购 信 息

1. 中国毒蛇学(覃公平),165元
2. 遗传药理学(周宏灏),89元
3. 表面活性剂在药学中的应用(钟静芬),108.60元
4. 药理学和药物治疗学(上、下册)(杨藻宸),290元
5. 药学术语(药学术语审定委员会),35元
6. 新药评价概论(二版)(秦伯益),41.50元
7. 现代药物分析选论(安登魁),86元
8. 计算机药物辅助设计(陈凯先等),64元
9. 药品 GMP实施与认证(李均),45元
10. 药物变态反应(顾瑞金),49元
11. 药品 GMP文件化教程(李均),72元
12. 最新生化药物制备技术(李良铸),51元
13. 中国藏药(3卷)(藏医药研究所),250元
14. 仲景方药研究应用精鉴(尚炽昌),98元
15. 中国药用真菌学(徐锦堂),134元
16. 中国膏药、药膏、糝药全书(孟宪武),240元
17. 中药注射剂(赵新先),43.50元
18. 中医方剂大辞典精选本(上、下)(彭怀仁),230元
19. 中国医学通史——近代卷(邓铁涛),121元
20. 中国医学通史——现代卷(蔡景峰),122元
21. 中国医学通史——古代卷(李经纬),117元
22. 中国医学通史——文物图谱卷(傅维康),300元

* 本刊 2001年 1-4期邮购信息仍有效

邮购办法:①按书定价汇款,免邮费。挂号发书,保证安全,发票随书寄,汇款时注明所购书名。②汇款地点:邮编:300070 天津市和平区蛇口道同发里底商 11号 金卫医学书店,电话:(022)23522444 ③银行汇款:户名:天津市和平区金卫医学书店,开户行:天津市商业银行建业支行 帐号:065201080054611

枸杞及抗衰老中药国际学术研讨会将在银川召开

经国家科技部批准,由宁夏回族自治区人民政府主办,宁夏农林科学院和上海实业(集团)有限公司共同承办的枸杞及抗衰老中药国际学术研讨会(The International Symposium on Lycium and Antiaging Agents)将于 2001年 8月 6-9日在宁夏回族自治区首府银川市举行。

本次会议的主题为:枸杞及抗衰老中药的传统药物学研究及其现代应用。

征文、研讨内容:1)枸杞及抗衰老中药的本草学研究;2)枸杞及抗衰老中药的资源及栽培学研究;3)枸杞及抗衰老中药的化学成分研究及质量评价;4)枸杞及抗衰老中药的现代药理学研究;5)枸杞及抗衰老中药的方剂与临床应用研究;6)枸杞及抗衰老中药的产品开发和国际贸易。

征文要求:所征集的论文应符合征文及研讨会的内容,为未公开发表的研究论文或综述;全文字数不超过 5000字,并提交 1000字以内的中、英文摘要,论文的参考文献格式为作者(全体)、标题、杂志、期(卷):起止页码、年(著作作为:作者名、书名、版次、出版社、年)。论文稿件以 A₄复印纸打印,并同时将文档磁盘寄给大会秘书处(文稿文档请用 . rtf格式)或通过电子邮件传给大会秘书处。论文征文截止日期为 2001年 6月 15日(以寄出者当地邮戳为准)论文经大会学术委员会评审通过后,大会秘书处将在 7月 5日前向论文录取者及参会者发出参会通知。

大会秘书处通信地址:宁夏回族自治区银川市银川高新技术开发区宁夏农林科学院“枸杞及抗衰老中药国际学术研讨会”秘书处收;邮政编码:750002 联系人:李军;电话:86-951-5057470或 5044551;传真:86-951-5057470或 5049204; E-mail: nxaafseo@ email. nx. cninfo. net; 网址: http://www. siicmst. com

会议展览:大会将邀请国内外有关生产厂商参加枸杞及抗衰老中药产品展示会,并可为有关厂家举办产品介绍的专场卫星会议。对此有兴趣的生产厂商请与大会秘书处联系。