

地反映中草药的药理作用机制。本研究结果表明, SCLA药物血清对小鼠白血病 L_{1210} 细胞增殖的抑制作用与药物剂量呈正相关, 与我们所做的体内抑瘤实验结果一致。给药后 2 h 的药物血清表现出更强的抑制肿瘤细胞增殖作用, 而给药后 1, 4, 8 h 血清抑制作用较弱, 这可能与机体吸收不全和代谢造成血清中的药物浓度不同有关。瑞香狼毒对肿瘤细胞增殖的抑制作用, 可能是该药抗癌的重要机制之一。

参考文献:

[1] 江苏新医学院. 中药大辞典 [M]. 上海: 上海人民出版社, 1977.

- [2] 樊俊杰, 贾正平, 谢景文, 等. 瑞香狼毒对小鼠移植肿瘤生长的影响 [J]. 兰州医学院学报, 1994, 20(4): 228-230.
- [3] 樊俊杰, 贾正平, 谢景文, 等. 瑞香狼毒抗肿瘤作用 [J]. 药学实践杂志, 1996, 14(1): 9-12.
- [4] 贾正平, 张培炎, 梁重栋. 4-[4'-4'', 2'', 6'', 6'' 四甲基哌啶氮氧自由基)氨基]-4'-去甲表鬼臼毒素对 L_{1210} 细胞增殖、克隆形成和 DNA 合成的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1991, 5(1): 47-49.
- [5] 贾正平, 谢景文, 谢廷泉. MTT 快速比色法在肺癌化疗药物敏感性试验的研究 [J]. 肿瘤防治研究, 1993, 20(4): 243-245.
- [6] 贾正平, 王锐, 谢景文, 等. 自由基在鬼臼酚哌啶氮氧自由基抗肿瘤及毒性中的作用 [J]. 中国药理学报, 1999, 20(6): 571-576.
- [7] 黎治平. 原发性肝癌的中医及中西医结合治疗研究进展 [J]. 实用癌症杂志, 1995, 10(4): 290-294.

人参皂苷 Rg_2 与毒毛旋花子苷 K 的强心作用及毒性比较

刘洁¹, 孙文娟¹, 吕文伟¹, 叶金梅², 李龙云²⁽²⁰⁾

(1. 吉林大学新民校区基础医学院, 吉林 长春 130021; 2 吉林省中医中药研究院, 吉林 长春 130021)

摘要: 目的 观察人参皂苷 Rg_2 (简称 Rg_2) 与毒毛旋花子苷 K (SK) 对衰竭犬心的强心作用及毒性比较。方法 复制戊巴比妥钠致心力衰竭模型。给予 Rg_2 0.5 mg/min 和 SK 0.0625 mg/min, 观察对心功能的影响及药物毒性反应。结果 二药均能升高血压 (BP), 加强心肌收缩力, 增加左室内压 (LVSP) 和左室内压最大变化速率 ($\pm dp/dt_{max}$), 强心效力 SK 稍大于 Rg_2 , 但治疗宽度及治疗指数 Rg_2 明显大于 SK。结论 Rg_2 是一种安全范围宽的中效强心药物。

关键词: 人参皂苷 Rg_2 ; 毒毛旋花子苷 K; 心力衰竭; 心功能; 安全范围

中图分类号: R286.21; R285.53 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)09-0809-03

Comparison of cardiotonic and toxic effects between ginsenoside Rg_2 and strophanthin K

LIU Jie¹, SUN Wen-juan¹, LU Wen-wei¹, YE Jin-mei², LI Long-yun²

(1. Preclinical Medical College, Jilin University, Changchun Jilin 130021, China; 2 Jilin Academy of TCM, Changchun Jilin 130021, China)

Abstract **Object** To observe and compare the cardiotonic and toxic effects of ginsenoside Rg_2 (Rg_2) and strophanthin K (SK). **Methods** In duplicated heart failure model induced by sodium pentobarbital either Rg_2 0.5 mg/min or SK 0.0625 mg/min were given by iv to observe the cardiotonic and toxic effects on the models. **Results** Both of them can improve blood pressure, strengthen myocardium contractility and increase LVSP and $\pm dp/dt_{max}$. SK has a stronger maximum cardiotonic effect, while Rg_2 has a broader therapeutic margin and higher therapeutic index. **Conclusion** Rg_2 is a cardiotonic of medium effect with broader therapeutic margin.

Key words ginsenoside Rg_2 ; strophanthin K; heart failure; cardiac function; therapeutic margin

人参皂苷 Rg_2 (简称 Rg_2) 为人参三醇系皂苷单体, 大量研究表明, 人参皂苷有加强心肌收缩性能, 升高血压, 增加冠脉流量和心输出量, 对缺血心肌有保护作用^[1-3]。我们复制失血性休克和缺血性心源性休克模型, 证明了 Rg_2 有改善休克时血流动力学

状态, 对缺血心肌有较好的保护作用 (待发表)。本文报道 Rg_2 对戊巴比妥钠致犬心力衰竭的强心作用与毒性, 并与毒毛旋花子苷 K (strophanthin K, SK) 进行比较研究。

1 实验材料

(20) 收稿日期: 2000-12-18

基金项目: 国家科委资助项目 (No. 951035)

作者简介: 刘洁 (1953-), 女, 吉林省长春市人, 副主任技师, 主要从事心血管药理研究。

1.1 药品: Rg₂注射液由吉林省中医中药研究院提供, 5 mg /mL; SK 由上海信谊药厂生产,批号: 970801;戊巴比妥钠由上海化学试剂分装厂生产,批号: 84-06-12

1.2 动物: 杂种犬,由白求恩医科大学实验动物部提供

1.3 仪器: RM-6000型多导生理记录仪,日本光电公司产品;恒速输液泵,上海分析仪器厂生产; SC-3型电动呼吸机,上海医疗设备厂生产。

2 实验方法

杂种犬 10只,体重 12~ 16 kg,雌雄兼用,动物随机分为阳性对照药 SK组和 Rg₂组,每组 5只。30 mg /kg戊巴比妥钠 iv 麻醉。常规手术,分离气管,插管连接电功呼吸机。分离颈动脉,连接 yp-300型压力换能器,经 AP-601 G放大器测定动脉血压;分离颈静脉,连接输液泵,备给药用。分离右侧股动脉,插心室导管,经 AP-601G放大器测定 LV SP,经 AA-601G耦合放大器测左室舒张期末压 (LV EDP),经 EQ-601G微分处理器测定 $\pm dp /dt_{max}$,四肢安插针电极,记录标 II 导联心电图 (ECG),计算心率 (HR) 及心律失常发生时间。各项参数记录于 RM-6000型多导生理记录仪

术后稳定 10 min,记录各项正常指标为心衰前指标。然后用戊巴比妥钠复制犬心力衰竭模型^[4],从颈静脉恒速输入 3% 戊巴比妥钠溶液 0.5 mL /min,以收缩压 (SBP) 下降至 7.0~ 8.0 kPa (53~ 69 mmHg),下降 65%; dp /dt_{max} 降至 81.0~ 109.0

kPa (610~ 820 mmHg),下降 84% 为急性心力衰竭指标。心衰稳定 10 min后,二组动物再分别静脉恒速给药,药物浓度 SK 0.125 mg /mL 和 Rg₂ 1 mg /mL,给药速度为 0.5 mL /min。连续观察记录给药 90 min内各项血动力学指标变化。各给药组计算药物治疗量 (dp /dt_{max} 增至峰值 1/2时的药物累积量, TPD)、最大值有效量 (dp /dt_{max} ,增至峰值时药物累积量, M ED)、中毒量 (心律失常时的药物累积量, TD)及最小致死量 (心电停止 10 s时的药物累积量, M LD);治疗宽度和治疗指数以中毒量 /治疗量 (TD /TPD) 和最小致死量 /治疗量 (MLD /TPD) 表示;以中毒量 /最小致死量 (TD /MLD)代表急性毒性^[4]。

以上各实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 *t* 检验判断药前心衰与药后效应峰值或组间的差异显著性。

3 结果

3.1 对衰竭心脏功能的影响: 以戊巴比妥钠溶液造成犬心力衰竭后,HR BP LV SP和 $\pm dp /dt_{max}$ 均明显下降,而 LV EDP明显升高。分别给予 SK和 Rg₂后,心功能明显改善,二药均可使 BP回升,心肌收缩力加强, LV SP和 $\pm dp /dt_{max}$ 显著增加。SK作用稍强于 Rg₂,但组间比较无显著性差异。二药均降低 LV EDP,都有负性频率作用,SK先略减慢 HR,在 40 min左右 HR逐渐增快,并出现严重心律失常。而 Rg₂是逐渐减慢 HR,只有个别偶发心律失常,并很快自行消失,见表 1

3.2 对心安全范围的比较: SK给药后 1~ 3 min

表 1 对犬衰竭心功能的影响 ($\bar{x} \pm s, n= 5$)

组别	剂量 (mg /min)	HR (beat /min)	SBP (kPa)	LV SP (kPa)	LV EDP (kPa)	+ dp /dt (kPa)	- dp /dt (kPa)
SK	0.062 5正常	189.40± 37.57	22.77± 3.71	24.87± 4.76	0.36± 0.10	534.66± 121.31	614.80± 102.01
	心衰	138.80± 48.40	8.05± 9.65	8.72± 0.48	1.04± 0.35	109.31± 19.77	103.97± 28.90
	药后峰值(%)	- 7.63± 6.09	80.00± 38.00	76.25± 35.80	- 61.28± 21.74	226.50± 70.89*	226.94± 176.93
Rg ₂	0.500 0正常	181.80± 23.47	19.74± 2.62	21.47± 2.86	0.34± 0.00	617.12± 61.38	617.12± 73.81
	心衰	119.20± 17.67	7.07± 1.20	8.05± 1.01	1.15± 0.48	86.65± 11.54	103.97± 14.60
	药后峰值(%)	- 11.14± 3.32	57.36± 27.29	50.75± 24.40	- 32.42± 16.42	150.64± 51.86	137.46± 81.41

药后峰值与药前心衰比较: * *P* < 0.05 ** *P* < 0.01

即产生强心作用, dp /dt_{max} 作用高峰时间 (min) 稍快于 Rg₂ (SK 为 44.00± 11.40, Rg₂ 为 54.00± 8.94),但二组间无显著性差异。Rg₂药效维持时间比 SK长。SK中毒最早反应是心律失常,出现时间是 (34.00± 7.9) min, Rg₂于 64~ 84 min期间,个别犬发心律失常,并自行很快恢复正常。SK组随着心律失常的频发、持续,心毒性反应加重,最终均导致死亡,心搏停止时间在 (74.40± 11.52) min。Rg₂组连续观察 90~ 180 min无 1例死亡,无法计算最

小致死量,以 90 min药物累积量设定为大于最小致死量,以便计算其它指标。Rg₂的治疗宽度、治疗指数和急性毒性显著大于 SK,见表 2

4 讨论

Rg₂是具有药理活性的人参皂苷单体成分。曾有报道, Rg₂有钙通道阻滞作用,可明显抑制三型钙通道活动,抑制心肌细胞动作电位,作用与钙通道阻滞剂异搏定和尼莫地平相似^[5,6]。本研究结果表明, Rg₂对戊巴比妥钠所致心力衰竭有明显的正性肌力

表 2 对犬衰竭心安全范围的比较 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	剂量 (mg/min)	TPD (mg)	MED (mg)	TD (mg)	MLD (mg)	TD/TPD	MLD/TPD	TD/MLD
SK	0.062 5	0.70±0.26	1.85±0.50	2.13±0.50	4.50±0.94	3.22±0.86	7.00±2.77	47.60±6.80
Rg ₂	0.500	5.30±1.30	27.00±4.47	46.60±10.76	>60.00±0.00	>9.22±3.21*	>11.80±2.48*	>77.60±21.36*

Rg 组与 SK 组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

作用,能显著增强心肌收缩力、升高 BR 增加 LVSP 和 $\pm dp/dt_{max}$,降低 LVEDP Rg₂对血流动力学的影响有利于衰竭心脏功能的改善。其正性肌力作用与 SK 比较,属中等强度。特点 Rg₂起效中速,药效维持时间久。其强心作用机制不同于强心苷,它既有钙通道阻滞作用,又发挥出正性肌力效应,我们正在进一步深入研究中。

Rg₂的负性频率作用及使 $-dp/dt_{max}$ 的增加,有利于改善犬衰心的舒张功能,使冠脉血流量增加,心肌收缩完全,有利调节缺血心肌供血供氧平衡。SK 先减慢后增快 HR,在发挥最大强心效应后,均发生以室性早搏为主的心律失常。这种治疗宽度窄,毒性大,是强心苷治疗心衰的最大弊病。而 Rg₂则显示治

疗优势,强心作用稳定,安全范围大,毒性小,是很有发展前途的强心药物。

参考文献:

[1] 裴印权,贺师鹏,温淑荣,等. 人参地上部分总皂苷的强心作用研究[J]. 北京医科大学学报, 1986, 18(2): 140-142.
[2] 满文军. 人参茎叶皂苷对兔心乳头肌收缩性、兴奋性、自律性的影响[J]. 沈阳药学院学报, 1983, 2(3): 212-213.
[3] Bai C X. Effect of ginsenoside Re on blood and myocardial concentrations of FFA and PGE₂, during myocardial ischemia/reperfusion injury in rats [C]. Third China-Japan Joint meeting on pharmacology programme and Abstracts. Bei jing. China 1993, 128-130.
[4] 迟立国,陈正,陈羽,等. 辽吉冰凉花总苷对心功能影响的实验研究[J]. 药学报, 1988, 23(2): 91-95.
[5] 张文杰,刘伟,战术,等. Rg₂与 Rf对钙通道作用的单通道分析[J]. 白求恩医科大学学报, 1995, 21(5): 444-446.
[6] 江岩,陈龙,孙成文,等. 11种人参皂苷单体对心肌细胞动作电位的影响[J]. 中国药理学报, 1993, 14(1): 8-12.

辛夷二氯甲烷提取物抗炎、抗过敏作用研究

张永忠,李小莉,牟光敏⁽²⁰⁾

(湖北省中医药研究院,湖北 武汉 430074)

摘要: 目的 研究中药辛夷二氯甲烷提取物的药理作用。方法 采用体外、体内多种动物模型对辛夷二氯甲烷提取物进行了抗炎、抗过敏方面的研究。结果 辛夷二氯甲烷提取物对组胺(HA)、乙酰胆碱(Ach)引起的豚鼠离体回肠收缩具有显著的抑制作用,并能抑制卵白蛋白(OA)所致的豚鼠离体回肠过敏性收缩,对 HAc引起的小鼠腹腔毛细血管通透性增高具有抑制作用,能显著抑制角叉菜胶引起的小鼠足肿胀,并减少前列腺素 E₂(PGE₂)在炎症组织中产生。结论 辛夷二氯甲烷提取物具有明显的抗炎、抗过敏作用。

关键词: 辛夷二氯甲烷提取物;抗炎;抗过敏;炎症介质

中图分类号: R285.5; R286.6 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)09-0811-03

Studies on anti-inflammatory and antiallergic effects of CH₂Cl₂ extract of *Flos Magnoliae*

ZHAN G Yong-zhong, LI Xiao-li, MOU Guang-min

(Hubei Academy of TCM, Wuhan Hubei 430074, China)

Abstract Object To study the pharmacological effects of CH₂Cl₂ extract of *Flos Magnoliae*. **Methods** Anti-inflammatory and antiallergic effects of CH₂Cl₂ extract of *Flos Magnoliae* were studied on various experimental models. **Results** The extract remarkably inhibited the contraction caused by histamine and acetylcholine, as well as the ovalbumin sensitized allergic constriction of isolated ileum smooth muscle of guinea pigs. It could inhibit the increase of capillary permeability induced by acetic acid in mice, inhibit the mice paw edema produced by carrageenin and reduce the production of PGE₂ in inflammatory tissues. **Con-**

(20) 收稿日期: 2000-12-18
基金项目: 国家“九·五”攻关项目“中药材质量标准规范化研究”,合同号 96-903-02-04
作者简介: 张永忠(1968-),女,四川涪陵人,现任湖北省中医药研究院中西医结合研究所助理研究员,医学硕士。研究方向: 中药提取物及制剂的抗炎免疫、抗肿瘤药理实验研究。Tel (027) 87409650 E-mail zyz-1228@ sina.com