

3.3 海噻啉对 FC小鼠、S₁₈₀小鼠、H₂小鼠白细胞血小板的影响:结果见表 3,4 海噻啉 (27.05, 13.53, 6.76 g/kg° d) 可不同程度使 FC小鼠、S₁₈₀小鼠、H₂小鼠白细胞及血小板数量下降,但下降幅度比 5-Fu (25 mg/kg° d) 小,并且二者间有显著性差异,中药复方组与生理盐水组比较无显著性差异 ($P> 0.05$).

表 3 海噻啉对 FC小鼠、S₁₈₀小鼠、H₂小鼠白细胞数量的影响 ($n= 80, \bar{x} \pm s$)

组别	剂 量 (g/kg)	白细胞数量 ($\times 10^9/L$)		
		FC小鼠	S ₁₈₀ 小鼠	H ₂ 小鼠
海噻啉	27.05	5.42± 0.68 *	6.0± 0.42 *	5.87± 0.38 *
	13.53	4.50± 0.67 *	4.94± 0.68	4.74± 0.50 *
	6.76	3.71± 0.64 *	3.24± 1.15	3.14± 0.74
中药复方	13.50	7.01± 1.62 *	6.98± 1.74 *	6.92± 1.50 *
5-Fu	0.03	2.10± 0.65	2.40± 0.92	2.31± 0.68
生理盐水	-	6.52± 0.68 *	6.72± 0.49 *	6.08± 0.53 *
正常小鼠	-	7.15± 0.72 *	6.98± 0.57 *	7.01± 0.64 *

注: H₂小鼠各组采用 iv 给药.

与 5-Fu 组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

4 讨论

海噻啉是一个中西医复方抗癌注射剂,经大量抗癌实验表明:该制剂具有显著的抗癌作用^[1~4]。在海噻啉的毒性研究中,海噻啉对荷瘤小鼠的胸腺、精囊具有一定的萎缩作用,但对精囊萎缩作用无统计学意义 ($P> 0.05$). 这一结果表明,海噻啉对荷瘤小鼠的免疫系统及生殖系统具有一定的毒性作用。另外结果还显示海噻啉对荷瘤小鼠的血液系统具有一

表 4 海噻啉对 FC小鼠、S₁₈₀小鼠、H₂小鼠血小板数量的影响 ($n= 80, \bar{x} \pm s$)

组别	剂 量 (g/kg)	血小板数量 ($\times 10^9/L$)		
		FC小鼠	S ₁₈₀ 小鼠	H ₂ 小鼠
海噻啉	27.05	72.5± 11.50 *	69.27± 10.58 *	63.17± 11.14 *
	13.53	64.50± 13.40	68.20± 13.14	60.27± 10.83 *
	6.76	60.23± 15.74	58.74± 15.00	52.47± 11.42
中药复方	13.50	79.27± 18.50 *	74.56± 13.28 *	73.15± 15.17 *
5-Fu	0.03	53.48± 12.70	52.94± 12.94	40.17± 9.23
生理盐水	-	82.72± 13.84 *	78.94± 13.04 *	70.16± 15.17 *
正常小鼠	-	86.60± 0.52 *	82.92± 11.50 *	80.27± 14.60 *

注: H₂小鼠各组采用 iv 给药.

与 5-Fu 组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

定的毒性作用,可使荷瘤小鼠的白细胞及血小板数量下降.中药复方部分未显示出毒性作用,而中药复方与 5-Fu 复合成海噻啉后却显示出一定的毒性作用,表明毒性作用来自 5-Fu,但其毒性作用强度要比同等剂量 5-Fu 的小.根据上述结果我们认为中药复方部分与 5-Fu 复合成海噻啉后在毒性方面产生了拮抗作用,使 5-Fu 的毒性作用明显下降,由此可见海噻啉的组方是科学合理的.

参考文献:

- [1] 季宇彬,高世勇,孔琪,等.海噻啉抗肿瘤作用的实验研究[J].中草药,2001,32(6): 524-527.
- [2] 季宇彬,张秀娟,孔琪,等.海噻啉对 H₂小鼠完整细胞膜脂流动性及人胃腺癌细胞内 DNA 含量影响的研究[J].中草药,2001,32(8): 713-715.
- [3] 季宇彬,高世勇,孔琪,等.海噻啉对 SGC-7901 人胃癌细胞凋亡的影响[J].中草药,2001,32(10): 901-904.
- [4] 季宇彬,高世勇,孔琪,等.海噻啉对肿瘤细胞内 $[Ca^{2+}]_i$ 的影响[J].中草药,2001,32(12): 1093-1097.

7 味中药对体外非酶糖化终产物生成的抑制作用

许惠琴,朱 荃,李 祥,张爱华,郭 戎
(南京中医药大学药学院,江苏 南京 210029)

摘要:目的 体外建立蛋白质非酶糖化系统,观察五味子、山茱萸等 7 味中药对蛋白质糖化终产物 (AGEs) 的抑制作用.方法 200 mmol/L 葡萄糖与 40 g/L 牛血清白蛋白在 37℃ 条件下反应 8 周,利用 AGEs 具有棕色和荧光的特点,分别测定紫外吸光度和荧光度值,以考察五味子、山茱萸等 7 味中药对 AGEs 生成的抑制作用.结果 五味子、山茱萸、山楂等中药对 AGEs 的生成有较强的抑制作用.结论 五味子、山茱萸、山楂等中药可能对由 AGEs 引起的糖尿病微血管病变有改善作用.

关键词:糖尿病慢性并发症;糖化终产物;五味子;山茱萸;山楂

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 0253- 2670(2002) 02- 0145- 03

② 收稿日期: 2001-04-26

基金项目: 由国家科技部生命科学与技术发展中心“中药现代化研究与产业化开发”项目《筹建规范化中药药理实验室(南京)》资助,国科生命办字 [2000]27号,合同编号为 99-929-03-06

作者简介: 许惠琴 (1961-),女,江苏常熟人,副教授.现为硕士生导师,药理教研室副主任.1985年毕业于中国药科大学药学专业,1998年在攻读南京中医药大学中药学博士学位,研究方向为心血管药理和内分泌药理.从事药理学、中药药理学的教学与科研 17 年,在省级以上刊物公开发表论文 28 篇. Tel 025 (6798301)

Inhibition of non-enzymic advanced glycation end products (AGEs) in vitro by seven TCMs

Xu Hui-qin, ZHU Quan, LI Xiang, ZHANG Ai-hua, GOU Rong
(College of Pharmacy, Nanjing University of TCM, Nanjing Jiangsu 210029, China)

Key words diabetic chronic complications; advanced glycation end products (AGEs); *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill.; *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc.; *Crataegus pinnatifida* Bge. var. *major* N. E. Br.

糖尿病慢性并发症 (主要是微血管病变) 的发生发展,与蛋白质在高糖环境下发生非酶促蛋白糖化有关。即葡萄糖分子先与蛋白质上的 ε-氨基形成可逆性的醛亚胺,后形成几乎为不可逆性的酮胺(果糖胺),若为半衰期长的蛋白质,则继续经脱氢、脱水和分子重排等反应形成复杂和不可逆的大分子糖化终产物 (advanced glycation end-products, AGEs),实验研究表明 AGEs 可影响组织蛋白和血清蛋白的正常结构与功能^[1]。因此防止蛋白质非酶糖化以减缓糖尿病慢性并发症的发生和发展具有重要的意义。本研究从常用于治疗糖尿病的中药中筛选出五味子、山茱萸等 7 味中药,观察了其对非酶糖化终产物的抑制作用。

1 实验材料

1.1 试剂和药物:牛血清白蛋白 (Albumin Bovine, Fraction V Powder),含量为 96%~99%,Sigma 公司产品,华美生物工程公司进口分装,批号:9712;山茱萸 *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc.、山楂 *Crataegus pinnatifida* Bge. var. *major* N. E. Br.、五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill.、川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort.、生地 *Rehmannia glutinosa* Libosch.、葛根 *Pueraria thomsonii*

Benth.、太子参 *Pseudostellaria heterophylla* (Miq.) Pax et Hoffm.,均为南京市药材公司购得,经我校鉴定教研室王春根教授鉴定。制备方法:取各饮片适量,先用 12 倍量 70% 乙醇 (EtOH) 浸泡 30 min 后回流提取 2 h,抽滤后的滤渣再用 8 倍量 70% EtOH 回流提取 1 h,合并滤液,回收 EtOH,水浴 (70℃) 挥尽乙醇并真空干燥,得干燥提取物。取适量提取物,用蒸馏水配成溶液后除菌过滤。

1.2 仪器:752 型紫外分光光度计,上海第三分析仪器厂;RF-5302PC 双波长荧光光度计,日本岛津公司;DN P-9272 型电热恒温培养箱,上海精密实验设备有限公司。

2 方法和结果

实验参照文献方法^[2,3],并稍作修改。配制各中

药终浓度为 0.5, 0.1, 0.01 mg/mL,分别加入葡萄糖 (Glu) 终浓度为 200 mmol/L 牛血清白蛋白终浓度为 40 g/L 糖化系统,200 U/mL 青、链霉素双抗液抗菌。同时另设其他对照:(1)不加药物完整的非酶糖化系统;(2)不加药物不含 Glu 的系统;(3)加有药物不含白蛋白的系统;(4)加有药物不含 Glu 的系统。37℃ 温孵 8 周后,分别于 400 nm 处测定 AGEs 棕色变的紫外吸光度值 (A) 和采用荧光光度计 (激发波长 370 nm,发射波长 440 nm,缝 1.5 nm) 测定 AGEs 的荧光度值 (F),并按下式计算抑制率 (IR),结果见表 1。

$$IR(\%) = \frac{\text{药物 } A(F) - \text{对照 } 3A(F) - \text{对照 } 4A(F)}{\text{对照 } 1A(F) - \text{对照 } 2A(F)} \times 100\%$$

表 1 五味子、山茱萸等 7 味中药对体外 AGEs 生成的抑制作用 (n=4)

提取物及浓度 (mg/mL)	棕色产物抑制率 (%)			荧光产物抑制率 (%)		
	0.5	0.1	0.01	0.5	0.1	0.01
五味子	65.3	52.8	23.6	96.1	67.2	28.2
山茱萸	70.4	51.3	22.4	90.6	66.8	32.7
山楂	45.6	29.0	15.9	65.4	30.2	20.2
葛根	32.5	18.8	10.9	48.0	23.8	17.3
川芎	12.7	6.7	4.3	12.7	3.7	0.3
太子参	8.5	3.3	1.7	10.3	5.2	2.6
生地	3.2	1.4	0.2	3.8	0.4	0

3 讨论

高血糖引起的非酶促蛋白糖化并影响蛋白质的正常结构和功能已普遍被人们所认识。有许多工作正致力于寻找能够阻断非酶糖化的药物,如氨基胍 (aminoguanidine)^[4,5]、中药黄酮类成分水飞蓟宾和槲皮素^[3,6],实验证明它们对体内外蛋白糖化均有一定的抑制作用,但目前尚在实验阶段。而中药治疗糖尿病及其慢性并发症具有独到的见解,如治疗气阴两虚之糖尿病的方药六味地黄汤、玉液汤等。组方中惯用地黄、山茱萸、五味子、葛根、太子参等中药,而这些中药对蛋白质非酶糖化均未见有关报道。是否组方中的中药除有降糖作用外,还存在着对糖尿病慢性并发症有改善作用的中药? 因此利用晚期糖化产物具有棕色和荧光的特性,选用五味子、山茱萸等 7 味中药进行了体外实验观察。

本研究观察到,五味子、山茱萸、山楂、葛根提取

物有不同程度地减少体外 AGEs 产物的生成,其中以五味子、山茱萸作用较明显,其他 3 味中药川芎、生地、太子参则无明显影响。在我们以往的实验中,五味子、山茱萸对体外早期糖化产物(果糖胺)的生成也有较明显的抑制作用。因此可以认为五味子、山茱萸对非酶糖化的早期和后期均有抑制作用,而山楂、葛根则可能影响了非酶糖化后期产物的形成。

实验中也观察到,在同一浓度下五味子、山茱萸、山楂、葛根对 AGEs 的抑制,以荧光产物的抑制作用较强,这可能是因为 AGEs 成分复杂,有的产生荧光反应而无棕色现象等,但两者的总趋势是一致的,即随着中药浓度的增加,AGEs 的抑制作用增强,呈正相关。

据现代研究山茱萸有降血糖作用^[7,8]。结合本研究观察到的结果,它还具有抑制葡萄糖与蛋白质的非酶糖化的反应,因此为山茱萸在临床治疗糖尿病及其慢性并发症提供了一定的参考价值。

参考文献:

- [1] Vlassara H, Bucala R, Strike L. Pathogenic effects of advanced glycation: Biochemical, biologic, and clinical implication for diabetes and aging [J]. Lab Invest, 1994, 70(2): 138-151.
- [2] Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation products on collagen covalently trap low-density lipoprotein [J]. Diabetes, 1985, 34(9): 938-941.
- [3] 葛勇,张家庆,周云平.水飞蓟宾及槲皮素对体外白蛋白非酶糖化的抑制作用[J].第二军医大学学报,1995,16(4): 333-336.
- [4] Matsumoto K, Ikeda K, Horiuchi S, et al. Immunochemical evidence for increased formation of advanced glycation end products and inhibition by aminoguanidine in diabetic rat lenses [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1997, 241(2): 352-354.
- [5] Vlassara H, Fuh H, Makita Z, et al. Exogenous advanced glycosylation end products induce complex vascular dysfunction in normal animals: a model for diabetic and aging complications [J]. Proc Natl Sci USA, 1992, 89(24): 12043-12047.
- [6] 徐向进,张家庆,黄庆玲.槲皮素对糖尿病大鼠肾脏非酶糖化及氧化的抑制作用[J].中华内分泌代谢杂志,1998,14(1): 34-37.
- [7] 蒋渝,尹才渊,周世清.山茱萸降血糖的实验研究[J].中药药理与临床,1989,5(1): 36-38.
- [8] 刘保林,朱丹妮,禹志领.山茱萸醇提物对实验动物血糖、血脂和血小板聚集的影响[J].中国药科大学学报,1992,23(1): 19-21.

肝得宁片对小鼠免疫功能的影响

赵艳玲,肖小河,袁海龙,张新全,贺承山⁽²⁰⁾

(解放军 302 医院 药学部,北京 100039)

摘要:目的 观察肝得宁片对小鼠免疫功能的影响。方法 分别采用不同的小鼠免疫模型,观察肝得宁片对小鼠免疫性肝损伤、小鼠单核巨噬细胞吞噬功能、溶血素抗体生成、小鼠淋巴细胞增殖反应的影响。结果 肝得宁片对 BCG+ LPS 所致免疫性肝损伤小鼠血清转氨酸的升高有明显的抑制作用;可激活小鼠网状内皮系统;增加小鼠血清溶血素含量;提高淋巴细胞的转化程度。结论 肝得宁片具有一定的机体免疫能力增强作用。

关键词: 肝得宁片;免疫功能;血清溶血素;吞噬功能

中图分类号: R286.95

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2002)02-0147-03

Effects of GANDENING TABLET^{*} on immunologic function in mice

ZHAO Yan-ling, XIAO Xiao-he, YUAN Hai-long, ZHANG Xin-quan, HE Cheng-shan

(Department of Pharmacy, 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China)

Key words GANDENING TABLET; immunologic function; serum hemolysin; phagocytic function

^{*} GANDENING TABLET is a Chinese herbal preparation with *Fructus Schisandrae Chinensis* and *Fructus Ligustri Lucidi*, etc.. It has the effect on relieving the depressed liver, soothing the liver and regulating the circulation of qi.

肝得宁片是根据中医药理论及多年临床经验总结而成的中药复方制剂,由五味子、女贞子、灵芝孢子粉等组成。主要功能为疏肝理气、活血清热,具有保肝降酶、增强机体免疫、抗肝炎病毒等功效,临床用于治疗慢性肝炎。本研究以小鼠为实验对象,从不

同角度研究了肝得宁片对小鼠免疫功能的影响

1 实验材料

1.1 药品及试剂: 肝得宁片药粉由解放军 302 医院药学部提供,每克药粉含 3.9 g 生药,批号: 000525 护肝片,黑龙江省五常葵花药业有限公司出

⁽²⁰⁾ 收稿日期: 2001-06-11

作者简介: 赵艳玲(1965-),女,河北人,副主任药师,硕士。1996-09~1999-07就读于哈尔滨医科大学药理专业,获医学硕士学位。现从事中药新药药理作用及其机制的研究。