

表 3 治疗后各组空骨陷窝率比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	空骨陷窝百分比 (%)
对照组	10	13.2±4.34
模型组	10	32.6±10.15 [△]
治疗组	7	19.8±5.63 ^{△△*}

与对照组比较: $\triangle P < 0.05$ $\triangle\triangle P < 0.01$

与模型组比较: * $P < 0.05$

3 讨论

长期或短期大剂量使用糖皮质激素, 可以引起股骨头坏死, 已为大量的临床和实验所证实。国内外对其病因有几种观点: 脂质代谢紊乱, 骨质疏松, 对骨细胞毒性作用, 血管和血液动力学变化及骨内高压等学说。其中脂质代谢紊乱学说, 骨内高压学说, 近年来被广泛接受^[2]。实验表明短期内摄入大剂量激素引起血液流变学及血脂明显异常, 表现为全血粘度、血浆粘度、红细胞凝集指数、甘油三酯、总胆固醇明显增高, 使血液呈高凝滞状态, 这种高凝滞状态使股骨头血管内凝血, 血栓形成, 髓内微循环障碍, 导致股骨头缺血性坏死^[3]。加之激素可使全身脂肪代谢异常, 骨髓脂肪化, 产生骨内血管脂肪栓子, 毛细血管内膜水肿、充血, 血栓形成, 髓内压增高, 导致股骨头缺血性坏死^[4]。Hungerford 发现高脂血症后, 出现骨髓内细胞肥大, 脂肪组织增生, 逐渐压迫和取代红骨髓, 认为任何原因引起骨内压增高的结果, 都将使髓内血流量减少, 骨髓组织缺氧、水肿, 组织水肿又进一步增高骨内压, 造成恶性循环, 从而加重股骨头缺血性坏死^[5]。本实验也证实了这一点。

络泰主要成分为云南名贵药材三七的有效成分三七总皂苷, 其具有活血化瘀, 通脉活络的功效。现代研究发现, 三七总皂苷对骨内高压具有明显的降压作用, 能改善骨的血液流变学状态, 增高骨血流, 并改善骨内微循环及病理状态^[6]。通过 iv 络泰, 可以降低血脂, 改善血液循环, 纠正脂质代谢紊乱, 改善毛细血管通透性, 降低骨内压。股动脉穿刺给予大剂量络泰等活血化瘀、溶栓、扩张血管性药物介入治疗, 能迅速使股骨头血管扩张, 继而溶解脂肪栓子, 使软骨下区血管数目增多, 改善股骨头的供血情况, 促进坏死骨修复和新生骨再生。从而达到治疗股骨头缺血性坏死的目的。因此运用络泰治疗激素性股骨头坏死具有重要临床意义, 值得进一步临床观察。

参考文献:

[1] 高根德, 周林宽, 许林微, 等. 骨通、安妥明与维生素 C 预防激素股骨头坏死的对比研究[J]. 中国骨伤, 1992, 5(5): 5.

[2] Mastsui M, Saito, Ohzonok, *et al.* Experimental steroid-induced osteonecrosis in adults with hypersensitive vasculities [J]. Clin Orthop, 1992, 277: 61.

[3] Arlet J, Peader S A, Nrujen F, *et al.* Viscosity of the blood in nontraumatic femoral head necrosis Arlet J M azieros B eds [M]. Bone circulation and bone necrosis: Heidelberg spring-verlag, 1990.

[4] Jones J P. Intravascular coagulation and osteonecrosis [J]. Clin Orthop, 1992, 277: 41-42.

[5] Hungerford D S. Pathogenetic cosiderations in ischemic necrosis of bone [J]. Can J Surge, 1981, 24: 583.

[6] 王 超, 高 峰, 郑桐斌. 三七总皂苷治疗骨关节病 67 例[J]. 中医研究, 1998, 11(4): 32.

复方地黄超细微粉药理学研究

许启泰, 杜钢军, 包翠屏, 宋丽丽*

(河南大学药学院, 河南 开封 475001)

摘 要: 目的 观察复方地黄超细微粉药理作用与传统复方地黄的差异。方法 将复方地黄超细微粉与传统复方地黄进行比较研究, 急性毒性死亡率法估算药动学参数, 抗疲劳与降糖实验测定药理活性。结果 超细微粉复方地黄急性毒性量效关系明显, 抗疲劳及降糖作用均较传统复方地黄强。结论 复方地黄超细微粉在生物利用度及药理活性方面均优于传统复方地黄, 可以节省药材, 提高疗效。

关键词: 超细微粉; 复方地黄; 药理作用

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)06-0537-03

* 收稿日期: 2001-09-25

作者简介: 许启泰(1955-), 男, 教授, 现任河南大学药物研究所所长, 主要从事抗炎免疫药理学研究及新药药理学研究, 获省部级奖 10 余项。Tel: (0378)5956970

Pharmacological study of ultra-fine particles of Compound *Rehmannia**

XU Qi-tai, DU Gang-jun, BAO Cui-ping, SONG Li-li
(College of Pharmacy, Henan University, Kaifeng Henan 475001, China)

Key words: ultra-fine particles; Compound *Rehmannia*; pharmacological effect

* Compound *Rehmannia* is a Chinese compound preparation with *Radix Rehmanniae Preparata*, *Fructus Corni*, *Cortex Moutan*, etc. It has the function of nourishing yin and tonifying the kidney.

中药现代化是中药走向国际市场的必由之路,用中药材超细微粉替代传统的中药原料制备中药制剂是中药现代化的途径之一,可保留中药活性成分,也符合中医组方原理。为给超细微粉碎在中药制备中的应用提供理论依据,特对传统中药复方地黄超细微粉及传统细粉进行了药理作用比较研究。

1 材料

1.1 动物:昆明种小鼠,体重 18~22 g,由河南省实验动物中心提供,合格证号:99010。

1.2 药品及试剂:甲状腺素片,上海长城生化制药厂生产,批号:20000812;肾上腺素注射液,北京制药厂生产,批号:20000904;复方地黄(传统细粉),河南大学制药厂生产,原药材粉碎后过 80 目筛制成,批号:20001124;复方地黄(超细微粉,粒径< 20 μm),河南大学制药厂提供,批号:20001102。

2 实验方法

2.1 药代动力学参数^[1]:采用急性毒性死亡率法。按小鼠单次给药急性毒性试验剂量与死亡率的关系绘制 *D-P* 直线。将 120 只小鼠随机分为 6 组,每组 20 只,各组小鼠第 1 次均按 1.5 g/kg (约为 LD₉₀的 1/2) ip 给药,于第 1 次给药后 1,2,3,4,5,6 h 各组依次第 2 次给药,剂量同前,记录给药后 1 周内各组小鼠死亡情况,根据死亡率按 *D-P* 直线逆推理论剂量,求第 2 次给药时体内残存量,采用 3P87 程序拟合房室模型,计算药动学参数。

2.2 抗疲劳试验^[2]:小鼠 90 只,随机分为 6 组:正常饲养组 (Normal),生理盐水+ 甲状腺素 5 g/kg 组(Control);传统复方地黄 3 g/kg+ 甲状腺素 5 g/kg 组 (TSIRH),传统复方地黄 1 g/kg+ 甲状腺素 5 g/kg 组 (TSIRL);复方地黄超细微粉 3 g/kg+ 甲状腺素 5 g/kg 组 (USIRH),复方地黄超细微粉 1 g/kg+ 甲状腺素 5 g/kg 组 (USIRL)。均每天给药 1 次,连续 10 d。末次给药后 1 h,各小鼠加负加重 10%,后放入同样容器、同水平深度的 20 °C 的水中,记录小鼠存活时间。

2.3 对肾上腺素所致高血糖的影响^[3]:小鼠 90 只,随机分为 6 组:正常饲养组 (Normal);生理盐水组

(Control);传统复方地黄 3 g/kg 组 (TSIRH)、1 g/kg 组 (TSIRL);复方地黄超细微粉 3 g/kg 组 (USIRH)、1 g/kg 组 (USIRL)。每天给药 1 次,连续给药 10 d,末次给药后 2 h 除正常饲养组外,各组小鼠均 ip 肾上腺素 0.2 mg/kg,30 min 各小鼠眶静脉取血测血糖。

3 结果

3.1 复方地黄超细微粉体内消除过程符合二室模型,有明显量效关系,ip LD₉₀为 2.867 5 g/kg (传统复方地黄单次给药 ip 死亡率无明显量效关系,LD₉₀不能求),*V_c*为 391.8 mg/kg, *V_d*为 524.5 mg/kg, *K₁₂* 为 0.083 1 h⁻¹, *K₂₁* 为 0.642 8 h⁻¹, *t_{1/2(α)}* 为 0.811 3 h, *t_{1/2(β)}* 为 1.743 4 h。

3.2 复方地黄超细微粉抗疲劳及降血糖作用均优于传统复方地黄,约与传统复方地黄 3 倍量作用相当,见表 1,2。

表 1 对抗疲劳作用的影响 (n= 15)		
组 别	剂 量 (g/kg)	游泳时间 (min)
Normal	—	5.80±1.19
Control	—	2.83±0.83
TSIRH	3	3.07±0.62
TSIRL	1	3.22±0.90
USIRH	3	5.26±1.57* *
USIRL	1	4.05±0.76* *

与 Control 组比: * * *P* < 0.01

表 2 对降血糖作用的影响 (n= 15)		
组 别	剂 量 (g/kg)	血 糖 (mmol/L)
Normal	—	5.25±0.89
Control	—	9.76±1.94
TSIRH	3	8.16±1.69*
TSIRL	1	9.19±2.00
USIRH	3	7.54±1.13* *
USIRL	1	8.21±1.29*

与 Control 组比: * *P* < 0.05 * * *P* < 0.01

4 讨论

复方地黄超细微粉与传统复方地黄相比,有明显的量效关系,说明其在体内吸收良好,消除过程符合二室模型,抗疲劳及降糖药理作用大致与 3 倍量的传统复方地黄相当。以上结果表明,超细微粉碎能够提高中药材的生物利用度,使其有效成分释出充分,药理活性增强。

参考文献:

- [1] 王尧生, 张 坤, 李 明. 冠心苏合丸、六味地黄丸的药理学研究[J]. 中国药理通讯, 1991, 8(2): 4-6.
- [2] 任光友, 张贵林, 卢素琳. 六味地黄丸对阴虚动物的药理作用

研究[J]. 中成药, 1999, 21(11): 586-588.

- [3] 陈玉祥, 刘劲松, 伊纯得. 降糖饮降糖作用的实验研究[J]. 湖南医科大学学报, 1997, 22(5): 397-400.

复方丹参滴丸联合普乐林注射液治疗冠心病心绞痛 102 例临床观察

冯艳霜¹, 吕秀萍², 赵学群^{1*}

(1. 天津市第一中心医院 药剂科, 天津 300192; 2. 山西省太原市精神病医院, 山西 太原 030012)

近年来, 复方丹参滴丸和普乐林注射液(葛根素注射液)在临床应用日渐广泛。我们将两药联合应用于治疗冠心病心绞痛, 并与消心痛联合普乐林加以对照, 现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 病例选择: 参照 1993 年卫生部药政局制定的《心血管系统药物临床研究指导原则》中的“冠心病心绞痛诊断标准”进行诊断, 选择 132 例冠心病心绞痛患者, 病程 3 周~18 年, 疼痛次数每周 3~10 次, 随机分为 2 组。观察组 102 例, 男性 56 例, 女性 46 例, 年龄 40~70 岁, 51 岁以上 62 例。其中伴高血压 68 例, 糖尿病 5 例, 脑血管意外 14 例, 高脂血症 45 例。对照组 30 例, 男性 16 例, 女性 14 例, 年龄 40~70 岁, 51 岁以上 17 例。其中伴高血压 19 例, 糖尿病 2 例, 脑血管意外 4 例, 高脂血症 11 例。全部患者均有不同程度的胸闷、气短、乏力、心悸、易怒。

1.2 治疗方法: 观察组含服复方丹参滴丸(天津天士力制药股份有限公司, 批号: 20000322) 10 粒, 每日 3 次, 同时用普乐林注射液(2 mL, 含葛根素 0.1 g, 烟台鲁银药业有限公司, 批号: 20010125) 5 支加入 5% 葡萄糖 500 mL 中静滴, 每日 1 次。对照组每日口服消心痛(天津市海光制药厂, 批号: 010211) 10 mg, 每日 3 次, 同时静滴普乐林注射液(厂家, 批号, 剂量同观察组)。两组均 2 周为一疗程。观察期间停用与治疗冠心病心绞痛有关的药物, 如扩张血管药物, 活血、行气等中药。

1.3 观察指标: (1) 安全性观察: 观察每位患者治疗前后血、尿、便常规变化及肝、肾功能变化, 并详细记录用药期间的不良反应。(2) 疗效性观察: 观察患者治疗前后临床症状、心电图、心功能、血液流变学改善情况。

1.4 统计方法: 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间、组内比较

用 t 检验, 组间疗效比较用 Ridit 检验。

2 结果

2.1 疗效判定标准: 参照卫生部 1993 年制定的《心血管系统药物临床研究指导原则》拟定。(1) 症状疗效: 显效: 同等劳力程度不引起心绞痛或心绞痛发作次数减少 80% 以上。有效: 心绞痛发作次数减少 50%~80%。无效: 心绞痛发作次数减少不足 50%。(2) 心电图疗效: 显效: 静息心电图恢复正常, 活动平板运动试验心电图由阳性转为阴性, 或运动耐量上升 2 级。有效: 静息心电图相关导联降低的 ST 段治疗后回升 0.1 mV 以上, 但未正常; 或主要导联倒置 T 波变浅达 50% 以上, 或 T 波由平坦转为直立, 或运动耐量上升 1 级。无效: 静息或活动平板运动试验心电图与治疗前基本相同。

2.2 治疗结果

2.2.1 临床症状疗效: 观察组: 显效 68 例 (66.67%), 有效 25 例 (24.51%), 无效 9 例 (8.82%), 总有效率 91.18%。对照组: 显效 15 例 (50.00%), 有效 10 例 (33.33%), 无效 5 例 (16.67%), 总有效率 83.33%。两组比较总有效率有显著差异 ($P < 0.05$), 观察组疗效优于对照组。

2.2.2 心电图疗效: 观察组: 显效 30 例 (29.41%), 有效 37 例 (36.27%), 无效 35 例 (34.31%), 总有效率 65.68%。对照组: 显效 7 例 (23.33%), 有效 9 例 (30.00%), 无效 14 例 (46.67%), 总有效率 53.33%。观察组心电图疗效优于对照组 ($P < 0.05$)。

2.2.3 心功能改变情况: 采用超声心动图进行心功能测定, 结果见表 1。两组患者各项心功能指标均有不同程度改善, 但观察组疗效优于对照组, 尤其在增强左心室功能和左心肌收缩力方面优于对照组。

2.2.4 血液流变学改变情况: 见表 2。经联合治疗