

失调分别主要由实验 15 d 的 PGE 含量下降和 30 d 的 TXB_2 含量下降引起。提示大剂量糖皮质激素可通过 TXB_2/PGE 平衡失调而造成较长期的血管痉挛或和血栓前状态。其机制可能与地塞米松抑制环氧化酶、磷脂酶 A_2 活性,减少 TXB_2 和 PGE 的合成有关^[7]。应用川芎嗪的 C 组兔,地塞米松对血管内皮细胞的这一作用受到拮抗,引起血浆 TX/PGE 平衡发生有益于组织微循环的变化。实验各个阶段, C 组血浆 TXB_2 含量均显著低于其它各组。可能原因有两种:川芎嗪选择性抑制 TXA_2 合成酶的活力,减少血栓素的合成^[8];或者是川芎嗪抑制了血管内微血栓形成,血小板释放的 TXB_2 没有增加,从而使地塞米松对 TXB_2 的抑制作用表现出来。C 组血浆 6-keto- $\text{PGF}\alpha$ 含量在实验 30, 60 d 均显著高于 B 组,可能与川芎嗪增加血管内皮细胞合成、分泌 PGE 有关^[4]。在川芎嗪抑制血栓素合成和促进前列环素分泌的双重作用下, C 组 $\text{TXB}_2/6\text{-keto-PGF}\alpha$ 比值在实验中各阶段均显著低于 A、B 组。提示川芎嗪能够拮抗大剂量地塞米松引起的血管内皮细胞分泌 TX/PGE 失调,从而抑制血管痉挛。而本实验剂量的川芎嗪甚至使兔的微血管在一段时期内处于舒张状态。

综上所述,大剂量糖皮质激素可造成兔血管内皮细胞功能失调,可能引起微血管痉挛、血液低纤溶,这可能与糖皮质激素的许多严重并发症有关。川芎嗪能够有效拮抗这些作用,可能对某些糖皮质激素并发症的临床防治有一定效果。

川芎嗪的剂量参考自多篇文献^[8-10],本实验仅采用单一剂量来探讨它对地塞米松的拮抗作用,具体的量效关系尚待进一步探讨。

参考文献:

- [1] Zon M H, Bacheschmid M. Hypoxia-reoxygenation triggers coronary vasospasm in isolated bovine coronary arteries via tyrosine nitration of prostacyclin synthase [J]. *J Exp Med*, 1999, 190(1): 135-139.
- [2] Saruta T. Mechanism of glucocorticoid-induced hypertension [J]. *Hypertens Res*, 1996, 19(1): 1-8.
- [3] Jun S S, Chen Z, Pace M C, *et al*. Glucocorticoids downregulate cyclooxygenase-1 gene expression and prostacyclin synthesis in fetal pulmonary artery endothelium [J]. *Circ Res*, 1999, 84(2): 193-200.
- [4] 何红兵,仲剑平,叶必远. 川芎嗪促进静脉内皮细胞产生前列环素的研究 [J]. *中华实验外科杂志*, 1990, 4: 163-164.
- [5] Christ G, Kostner K, Zehetgruber M, *et al*. Plasmin activation system in restenosis: role in pathogenesis and clinical prediction? [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 1999, 7(3): 277-285.
- [6] Zhu Y, Carmeliet P, Fay W P. Plasminogen activator inhibitor-1 is a major determinant of arterial thrombolysis resistance [J]. *Circulation*, 1999, 99(23): 3050-3055.
- [7] Rosenstock M, Katz S, Danon A. Glucocorticoids regulate both phorbol ester and calcium ionophore-induced endothelial prostacyclin synthesis [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1997, 56(1): 1-8.
- [8] 吴余升,陈可冀. 活血化瘀复方和川芎嗪抑制血栓素 A_2 生物合成的研究 [J]. *中西医结合杂志*, 1985, 5(3): 169-171.
- [9] Chang F C, Huang Y T, Lin H C, *et al*. Beneficial effects of combined terlipressin and tetramethylpyrazine administration on portal hypertensive rats [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 1999, 77(8): 618-624.
- [10] Zeng Z, Zhu W, Zhou X, *et al*. Tetramethylpyrazine, a Chinese drug, blocks coronary vasoconstriction by endothelin-1 and decreases plasma endothelin-1 levels in experimental animals [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1998, 31(suppl 1): 313-316.

龟叶草抗炎镇痛作用的实验研究

叶丽卡,陈妍妍,任常顺,王慧芬*

(解放军 202 医院 药剂科,辽宁 沈阳 110003)

摘要:目的 研究龟叶草抗炎镇痛作用。方法 抗炎实验采用小鼠耳廓肿胀法、大鼠足肿胀等方法;镇痛实验选用热板法和醋酸扭体法。结果 龟叶草水煎液 ip 0.5, 2.0 g/kg 及醇提液 2.0 g/kg 均能非常显著地抑制小鼠耳廓肿胀作用,抑制率分别为 60.23%, 72.31% 及 30.11%。龟叶草醇提液 ip 2 g/kg 在 1, 2, 3, 4 h 对大鼠足肿胀有很明显的抑制作用,抑制率分别为 91.7%, 68.1%, 37.6%, 43.6%;剂量为 0.5 g/kg 时抑制率分别为 44.3%, 44.9%, 27.5%, 18.7%。水煎液 ip 0.5, 2 g/kg 对热板致小鼠痛阈有显著提高,能使醋酸致小鼠扭体反应有显著抑制作用,抑制率分别为 29.7%, 57.0%。结论 龟叶草有较强的抗炎、镇痛作用。

关键词: 龟叶草;抗炎;镇痛

中图分类号: R286.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2002)10-0923-04

* 收稿日期: 2001-08-27

作者简介: 叶丽卡 (1961-), 女, 沈阳人, 副主任药师, 药学硕士, 主要从事中药药理学和临床药物动力学研究, 已发表论文 20 余篇, 获军队科技成果进步三等奖 4 项。Tel (024) 23053871 E-mail: yelika@163.com

Anti-inflammatory and analgesic effects of *Rabdosia excisa*

YE Li-ka, CHEN Yan-yan, REN Chang-shun, WANG Hui-fen

(Department of Pharmacy, PLA 202 Hospital, Shenyang 110003, China)

Key words *Rabdosia excisa* (Maxim.) Hara; anti-inflammatory effect; analgesic effect

龟叶草系唇形科香茶菜属植物尾叶香茶菜 *Rabdosia excisa* (Maxim.) Hara, 近年来国内外学者对香茶菜属植物化学成分研究较多, 从尾叶香茶菜分离出二萜类苦味成分, 药理实验证明, 对体外艾氏癌细胞显示细胞毒作用, 对体内多种移植动物瘤均有显著活性^[1]。对龟叶草的免疫作用已有报道^[2], 但抗炎镇痛作用尚未见报道。在我国东北等地区资源相当丰富, 有很大的药用开发应用价值, 为此, 我们采集了辽宁中部山区龟叶草进行抗炎镇痛作用的实验研究

1 材料

1.1 动物: 昆明种小鼠, Wistar 种大鼠均系沈阳第一制药厂实验动物室提供

1.2 试药: 龟叶草: 采自辽宁中部山区, 植物经第二军区大学药学院郑汉臣教授鉴定为唇形科尾叶香茶菜 *Rabdosia excisa* (Maxim.) Hara 龟叶草醇提取液: 取龟叶草粗粉, 乙醇回流提取 3 次, 除去醇以后制成 1 g/mL 的醇提取液; 龟叶草水煎液: 取龟叶草粗粉, 用水煎煮 3 次, 过滤后, 浓缩成 1 g/mL 的溶

液, 以下简称水煎液; 阳性对照药用氢化可的松, 沈阳第一制药厂出品; 空白对照组为氯化钠注射液, 本院制剂室生产; 巴豆油、角叉菜胶均为沈阳药科大学提供; 其余所用化学试剂均为分析纯

1.3 仪器: 电子分析天平: 岛津 AEL-160-21 型; 足容积测定器: 沈阳药科大学自装; 紫外可见分光光度计: 岛津 UV-2201 型; DL-50 型超级恒温器: 哈尔滨市先行仪表厂。

2 方法和结果

2.1 龟叶草对小鼠耳壳由巴豆油诱发炎症的影响: 取体重 21~24 g 健康小鼠 50 只, 随机分为 5 组, ip 给药后 30 min, 将每只小鼠右耳内外双侧均匀涂巴豆油致炎液 (巴豆油: 无水乙醇: 蒸馏水: 乙醚 = 2: 20: 5: 73) 0.05 mL, 左耳不涂致炎液作对照。1 h 后处死小鼠, 剪下两耳, 以 6 mm 的打孔器将两耳穿孔取下耳片, 将两耳片分别精密称重, 依下式计算抑制率, 结果见表 1

抑制率 (%) = $(1 - \frac{\text{给药组两耳重量差}}{\text{空白组两耳重量差}}) \times 100\%$

表 1 龟叶草对正常小鼠耳壳巴豆油诱发炎症的影响

组别	剂量 (g/kg)	动物数	耳片重量 (mg)		两耳重量差 (mg)	抑制率 (%)
			左耳	右耳		
龟叶草水煎液	2	10	6.57±0.35	8.97±0.99	2.40±1.84	72.31*
	0.5	10	6.51±0.53	9.97±1.88	3.46±1.59	60.23*
龟叶草醇提液	2	10	6.56±0.35	12.61±2.31	6.08±2.52	30.11*
氢化可的松	0.002 5	10	6.57±0.67	13.09±1.25	6.52±1.15	25.06*
生理盐水	-	10	6.72±0.63	15.40±1.69	8.70±1.57	-

与生理盐水比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

由表 1 可以看出: 龟叶草对巴豆油引起的耳肿胀有非常显著的抑制作用。龟叶草水煎液的作用显著地高于醇提液和在实验剂量下的氢化可的松。

2.2 龟叶草对角叉菜胶引起的足肿胀的影响^[3]: 将体重 120~140 g 的健康大鼠 30 只随机分成 3 组, 用足容积测量器测量大鼠右后肢踝关节以下容积, ip 给药后 30 min, 将 1% 角叉菜胶溶液 0.1 mL 注入右后肢脚掌皮下, 记录致炎前后不同时间右后肢踝关节以下容积。结果见表 2

肿胀率 (%) = $\frac{\text{致炎前后足跖容量之差}}{\text{致炎前的足跖容积}} \times 100\%$

抑制率 (%) = $\frac{\text{空白组与给药组平均肿胀率之差}}{\text{空白组平均肿胀率}} \times 100\%$

结果表明龟叶草有很明显的抑制角叉菜胶引起的肿胀作用。给药剂量为 2 g/kg, 1~4 h 的抑制率分别为 91.7%, 68.1%, 36.7%, 43.6%; 剂量为 0.5 g/kg 时, 抑制率为 44.3%, 44.9%, 27.5%, 18.70%。

2.3 龟叶草对大鼠肉芽组织增生的影响: 将体重 120~150 g 健康大鼠 40 只, 随机分为 4 组, 在硫酸妥钠 (40 mg/kg) 麻醉下, 将称重无菌滤纸卷分别埋藏于大鼠双侧背部皮下, 左右各一个。手术次日起 ip 给药, 每日 1 次, 连续 5 d, 第 6 天将大鼠处死; 取出滤纸和肉芽组织, 于 60℃ 烤箱中烘干称重, 计算抑制率, 结果见表 3。龟叶草水煎液和醇提液都能明显抑制亚急性炎症肉芽组织增生的作用。

表 2 龟叶草对大鼠角叉菜胶引起的足肿胀的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	剂 量 (g /kg)	动物数	致炎前容积 (mL)	致炎后容积 (mL)			
				1 h	2 h	3 h	4 h
龟叶草醇提液	2	10	1. 0± 0. 32	1. 08± 0. 31 [*]	1. 47± 0. 44 [*]	1. 94± 0. 64 [*]	2. 34± 0. 73 [*]
	0. 5	10	1. 04± 0. 29	1. 53± 0. 28 [*]	2. 08± 0. 47 [*]	2. 14± 0. 28 [*]	3. 02± 0. 50
生理盐水	—	10	1. 15± 0. 25	2. 10± 0. 36	2. 3± 0. 43	3. 12± 0. 56	3. 55± 0. 42

与生理盐水比较: ^{*} $P < 0. 05$ ^{**} $P < 0. 01$

表 3 龟叶草对大鼠肉芽组织增生的抑制作用

组 别	剂 量 (g /kg)	动物数	肉芽组织干重 (mg)	抑制率 (%)
龟叶草水煎液	2	10	3. 79± 0. 59	45. 6 [*]
龟叶草醇提液	2	10	4. 37± 1. 52	37. 4 [*]
氢化可的松	0. 002 5	10	5. 79± 1. 45	16. 9
生理盐水	—	10	6. 96± 1. 47	—

与生理盐水比较: ^{*} $P < 0. 05$ ^{**} $P < 0. 01$

抑制率(%) = (1- 给药组肉芽组织干重 /空白组肉芽组织干重) × 100%

2. 4 龟叶草对醋酸致小鼠腹腔渗出液的抑制作用: 选用 (20± 2) g 健康小鼠 30 只,雌雄各半,按体重性别分成 3 组,分别 sc 给药 30 min 后,尾 iv 注射 0. 1% 伊文思蓝 (EB) 溶液 0. 1 mL/10 g,立即 ip 0. 25% 醋酸溶液 0. 4 mL/10 g,30 min 后断头,放血割开腹腔,用蒸馏水反复清洗,收集洗液 10 mL,离心后取上清液,在紫外分光光度计于 590 nm 处测吸光度,求渗出液中 EB 含量,计算抑制率,结果见表 4 龟叶草水煎液对醋酸所致小鼠腹腔渗出液的抑制作用效果显著。

表 4 龟叶草对醋酸致小鼠腹腔渗出液的抑制作用

组 别	剂 量 (g /kg)	动物数 (只)	EB 含量 (μ g /mL)	抑制率 (%)
龟叶草水煎液	2	10	0. 304± 0. 195	68. 2 [*]
	0. 5	10	0. 409± 0. 168	57. 2 [*]
生理盐水	—	10	0. 995± 0. 266	—

与生理盐水比较: ^{**} $P < 0. 01$

表 6 龟叶草对热板致小鼠痛阈的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	剂 量 (g /kg)	动物数	给药前 (s)	给药后 (s)		
				30 min	60 min	90 min
龟叶草水煎液	2	10	12. 2± 4. 5	24. 8± 8. 7 [*]	22. 1± 8. 0 [*]	19. 0± 5. 2 [*]
	0. 5	10	10. 0± 2. 6	11. 4± 3. 8	13. 1± 4. 0	12. 6± 4. 5
阿司匹林	0. 06	10	10. 9± 3. 9	12. 6± 7. 0	14. 7± 3. 2	15. 4± 4. 5 [*]
生理盐水	—	10	13. 1± 3. 8	11. 1± 4. 4	11. 6± 3. 8	11. 2± 2. 0

与生理盐水比较: ^{*} $P < 0. 05$ ^{**} $P < 0. 01$

2. 7 龟叶草对醋酸致小鼠扭体反应的影响: 取 (20± 2) g 健康小鼠 40 只,雌雄各半,随机分成 4 组,sc 给药 30 min 后,各组均 ip 0. 7% 醋酸溶液 0. 2 mL/10 g,观察 10 min 内小鼠扭体反应次数,求得扭体反应抑制率,结果见表 7 龟叶草对醋酸致小鼠扭体反应有显著抑制作用,其镇痛作用与剂量呈

抑制率(%) = (1- 给药组渗出液 EB 含量 /空白组渗出液 EB 含量) × 100%

2. 5 龟叶草对去除双侧肾上腺小鼠巴豆油致耳肿胀的影响^[4]: 取 20~ 24 g 健康小鼠,雌雄兼用,在乙醚麻醉下摘除小鼠双侧肾上腺,用葡萄糖生理盐水代替饮用水饲养 3 d 后,随机分成 3 组,ip 给药 30 min 后,以下操作同 2. 1,结果见表 5 龟叶草对切除双侧肾上腺的小鼠巴豆油致耳肿胀有显著抑制作用,表明龟叶草抗炎作用可能与小鼠的垂体-肾上腺皮质功能无关,起抗炎作用成分可能为非甾体类。

表 5 龟叶草对切除双侧肾上腺小鼠巴豆油致耳肿胀的抑制作用

组 别	剂 量 (g /kg)	动物数	两耳重量差 (mg)	抑制率 (%)
龟叶草水煎液	2	9	2. 5± 1. 5	75. 2 [*]
	0. 5	9	5. 2± 2. 5	48. 5 [*]
生理盐水	—	9	10. 1± 2. 0	—

与生理盐水比较: ^{**} $P < 0. 01$

2. 6 龟叶草对热板致小鼠痛阈的影响: 选用雄性健康小鼠,热板 (55± 0. 5) °C,观察小鼠出现舔足的潜伏期,作为痛阈指标,选择痛阈在 5~ 20 s 的小鼠 40 只,随机分为 4 组,ip 给药,分别记录给药前和给药后 30, 60, 90 min 出现舔足的潜伏期,结果见表 6 大剂量的龟叶草小鼠痛阈有显著的提高作用,发挥作用较快。

正相关。

抑制率(%) = (1- 给药组扭体反应次数 /空白组扭体反应次数) × 100%

综上所述,龟叶草对物理性、化学性疼痛模型都有明显镇痛作用,且其作用发挥迅速显著。

3 小结和讨论

表 7 龟叶草对醋酸致小鼠扭体反应的影响				
组 别	剂 量 (g/kg)	动物数	扭体数 (次)	抑制率 (%)
龟叶草水煎液	2	10	23. 6± 5. 3	57. 0 [*]
	0. 5	10	38. 6± 6. 0	29. 7 [*]
阿司匹林	0. 06	10	30. 9± 6. 6	43. 7 [*]
生理盐水	—	10	54. 9± 5. 3	—

与生理盐水比较: ** $P < 0. 01$

3. 1 龟叶草有较强的抗炎作用 ,包括巴豆油和角叉菜胶引起的急性炎症和滤纸纤维所致的亚急性炎症

3. 2 龟叶草对切除双侧肾上腺小鼠巴豆油致耳肿胀仍有显著抑制作用 ,表明龟叶草的抗炎作用可能与小鼠垂体 肾上腺皮质功能无关 ,龟叶草水煎液的抗炎成分可能为非甾体类

3. 3 物理和化学性致痛试验证实 ,龟叶草能提高小

鼠热板所致痛阈值 ;对醋酸所致小鼠扭体反应有明显对抗作用

3. 4 龟叶草的 2 种提取方法比较 ,水煎液的作用高于醇提液 目前香茶菜属植物研究多集中于所含的二萜类 ,由于二萜类水溶性较低 ,本实验结果提示 :二萜类可能不是抗炎作用的主要有效成分 ,其抗炎作用有效成分有待进一步研究

参考文献:

[1] 程培元 ,许美娟 . 二萜类抗肿瘤活性成分的研究进展 [J]. 中草药 ,1985, 16(7): 36-44.

[2] 赵振宇 ,张 阳 ,刘增琪 . 龟叶草免疫作用的初步实验研究 [J]. 中草药 ,2000, 31(7): 535-538.

[3] 徐淑云 ,卞如瀛 ,陈 修 . 药理实验方法学 [M]. 北京 : 人民卫生出版社 ,1982.

[4] 徐淑云 ,卞如瀛 ,陈 修 . 药理实验方法学 [M]. 第 2 版 . 北京 : 人民卫生出版社 ,1991.

地龙活性提取物的主要药效学试验

殷书梅¹,储益平²,吴 鹏^{3*}

(1. 江苏南中医大药业有限责任公司 ,江苏 南京 210029; 2. 南京生物工程与医药科技发展有限公司 ,江苏 南京 210061; 3. 南京翌元医药制品有限公司 ,江苏 南京 210061)

摘 要: 目的 研究鲜地龙水匀浆液提取物的活血化瘀药效学试验。方法 通过对实验性大鼠脑梗死引起损伤的影响 ;对麻醉犬脑血流量及脑血管阻力的影响及对大鼠血小板功能的影响等 5 个方面进行了试验。结果 地龙活性提取物具有减少或修复因脑缺血引起的组织损伤和增加脑血流量、减少脑血管阻力、降低血小板粘附和延长动物体内血栓形成等作用。结论 地龙活性提取物不仅具有尿激酶的激活作用 ,溶解新鲜血栓 ,同时还能溶解陈旧血栓。

关键词: 地龙 ;活性提取物 ;血栓

中图分类号: R285. 5 文献标识码: A 文章编号: 0253- 2670(2002) 10- 0926- 03

Pharmacodynamic test of active extract of *Lumbricus*

Y IN Shu-mei¹, CHU Yi-ping², WU Peng³

(1. Jiangsu Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing University of TCM, Nanjing 210029, China; 2 Nanjing Bioengineering and Medicinal Science and Technology Development Co., Ltd., Nanjing 210061, China; 3. Nanjing Zhaoyuan Medicinal Product Co., Ltd., Nanjing 210061, China)

Key words *Lumbricus*; active extract; thrombus

地龙为钜蚓科动物参环毛蚓 *Pheretima as-pergillum* (E. Perrier) 通俗环毛蚓 *P. vulgaris* Chen 威廉环毛蚓 *P. guillmi* (Michaelsen) 或栉盲环毛蚓 *P. pectinifers* Michaelsen 的干燥体。性咸寒 ,归肝、脾、膀胱经。具有清热定惊 ,通络平喘 ,利尿的功效。用于高热神昏、关节痹痛、半身不遂等症^[1]。本实验为地龙活血化瘀作用提供了药理学依据。

1 材料

1. 1 药物: 鲜地龙经过饥饿、清洗、沥干和冰冻处理后 ,加等重量的水和 0. 1% 苯甲酸钠 ,在 37℃ 水浴恒温搅拌匀浆 20 h, 6 000 r/min 离心 30 min,微孔膜过滤 ,超滤浓缩 ,冷冻干燥成粉 (得率 1. 3% ~ 1. 9%) ,备用。维脑路通片 ,扬州制药厂生产 ,批号 981204; 肝素 ,上海华美生物工程公司 ,批号

* 收稿日期: 2001-12-18

作者简介: 殷书梅 (1966-),女,江苏如皋人,主管中药师,学士学位,1988年 7月于南京中医药大学中药系毕业,现从事中药新药的研究与开发工作。Tel (025) 6798326