

析了其作用机制。研究表明,本品对水浸 应激溃疡型溃疡有明显的预防作用,由于此型溃疡主要是由于中枢神经系统及植物神经系统紊乱导致胃肠运动与分泌功能失调引起的,因此结果揭示本品可解除应激因素对胃肠道的影响,改善消化系统的分泌,从而起到保护胃粘膜的作用。醋酸型溃疡的形成主要是醋酸直接损伤胃壁组织和局部血液循环障碍造成。清疡宁能明显促进此型溃疡愈合,说明本品有改善溃疡病灶血循环与促进组织修复作用。幽门结扎型胃溃疡的发生机理是胃液在胃内积蓄,导致攻击因子如胃酸、胃蛋白酶阻滞于胃中侵蚀消化胃粘膜而形成。小鼠灌胃无水乙醇诱发溃疡,可导致其机体抗氧化能力下降,自由基形成增多^[5],从而造成胃粘膜保护作用受到损伤。清疡宁对上述两种溃疡均有明显的对抗作用,并能抑制胃液分泌,升高胃液的 pH 值,降低胃液酸度和胃蛋白酶活力,说明消弱溃

疡形成的攻击因素,增强动物整体的抗氧化能力,减轻胃酸对胃粘膜的侵蚀,提高防御能力是该方保护胃粘膜的作用机制之一。本品对多种实验性胃溃疡均具有显著的预防和治疗作用,是临床上治疗胃溃疡的有效药物。

References

- [1] Wang J, Hou J Y, Liu H K, *et al.* Experiment research of Weishu granular on gastric mucosa protection [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med* (北京中医药大学学报), 1999, 22: 59-62.
- [2] Chen Q. *Methodology in Pharmacological study of Chinese Materia Medica* (中药药理研究方法学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1993.
- [3] Drug Administration Bureau of Ministry of Health, P. R. China. *Guideline for Traditional Chinese Medicine Research* (中药新药研究指南) [S]. 1994.
- [4] Xu S Y, Bian R L, Chen X. *Methodology in Pharmacological Experiment* (药理实验方法学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1985.
- [5] Mutoh H, Hiraishi H, Ota S, *et al.* Role of oxygen radicals in ethanol induced damage to cultured gastric musosal cells [J]. *Am J Physiol*, 1990, 258: G603.

内折香茶菜素 D 的抗致畸致突变作用

李继成¹,杨丽嘉¹,刘兰琦¹,苏金玲²,宋健伟¹,常爱武¹,叶启霞^{3*}

(1. 郑州大学 医学实验中心,河南 郑州 450052; 2. 郑州大学第一附属医院 内科,河南 郑州 450052; 3. 河南省医学科学研究所,河南 郑州 450052)

内折香茶菜素 D (简称内折素 D) 是从内折香茶菜 *Rabdosia inflexus* (Thunb.) Kudo 叶中提取分离出的一种新的黄酮苷。其对多种动物移植性肿瘤如 ECA, S₈₀, HAC, Lewis 肺癌均具有较强的抑制作用^[1]。本实验研究其抗致畸、抗致突变作用。

1 材料

1.1 药物: 内折素 D 经薄层法鉴定其纯度为 99%,由郑州大学新药研究室提供,批号为 980018,剂量为 5, 10 mg/(kg·d)均 ip 给药;乙酰水杨酸由本室提供,属药用级原料,剂量为 250 mg/(kg·d),经 ig 给药;环磷酰胺 (cytoxan),上海第十二药厂生产,批号 990418,剂量 25 mg/kg·d ip 给药。

2.2 动物: 昆明种小鼠,体重 (25±2) g,雌雄兼用,22℃~25℃ 常规饲料喂养,郑州大学实验动物中心提供。

2 方法与结果

2.1 抗致畸作用: 按传统致畸方法进行^[2]。先将动物按雌雄 (2:1) 同笼交配,选出孕后第 1 天的动物随机分组,每组 20 只,于孕后 7 d 开始给受试物,在 ig 乙酰水杨酸的同时,ip 内折素 D,每日各 1 次,连续 7 d,孕后第 18 天剖腹取出胎仔,观察各组动物胎仔外观、内脏及骨骼的畸形情况,结果见表 1 和 2。

结果表明: 单用乙酰水杨酸组胎仔身长、体重与对照组、内折素 D 组相比明显减少,外观畸形为 41.2%,但未发现内脏及骨骼有畸变;而与不同剂量的内折素 D 合用后,胎仔的身长、体重与对照组相比无明显差异,与乙酰水杨酸相比则具有显著性差异,但内脏及骨骼也未发现畸形。表明本品不仅没有致畸作用,而且还具有明显的对抗由乙酰水杨酸所

* 收稿日期: 2002-01-12

基金项目: 国家人事部留学回国人员资助项目 (人发 [1999]122 号);河南省科技攻关资助项目 (200107);河南省医药科技创新人才工程 (200204)

作者简介: 李继成 (1952-),男,研究员,北京医科大学药学院毕业,现任郑州大学医学实验中心新药研究室主任,从事天然药物的研究和开发工作。曾公派赴日本留学。承担国家、省重点科研项目 13 项,省人才创新工程 1 项,从药物中分离活体单位近 40 个,发表论文 40 余篇,国际刊物发表论 8 篇,出席国际会议 5 次,著书 2 部。

致的小鼠胎仔外观畸形作用。

2.2 抗致突变作用

2.2.1 对由环磷酰胺所致的小鼠骨髓细胞染色体畸变的影响: 按文献方法^[3]稍加改良 昆明种小鼠, 雄性, 每组 10只, 提前 4 d ip不同剂量的内折素 D,

于第 5天开始同时 ip环磷酰胺, 继续用到第 7天, 于停药后 24 h处死动物, 同时于处死动物前 3 h ip秋水仙碱 4 mg/kg; 剖取骨髓细胞, 制备染色体片; 在镜检下每只动物计数 100个中期细胞, 统计每个中期细胞畸变率, 结果见表 3

表 1 内折素 D对小鼠胎仔外观畸形的影响

Table 1 Effect of inflexusin D on fetus appearant diformity in mice

组 别	剂 量 /(mg° kg ⁻¹)	孕鼠 /只	总胎仔 /只	正常胎 /只	各种畸形胎仔 /只					畸形率 %
					吸收胎	颅骨突出	晚期死胎	卷尾	发育迟缓	
正常		20	123	119	0	0	0	1	3	3.2
乙酰水杨酸	250	20	153	90	15	5	5	5	33	41.2
内折素 D	10	20	118	114	0	0	0	2	2	3.5
内折素 D+ 乙酰水杨酸	10+ 250	20	106	98	2	0	1	3	2	7.5
内折素 D+ 乙酰水杨酸	5+ 250	20	100	90	2	0	0	3	5	10.0

表 2 内折素 D对小鼠体重身长及四肢的影响

Table 2 Effect of inflexusin D on body weight, body height and limbs in mice

组 别	剂 量 /(mg° kg ⁻¹)	孕鼠 /只	总胎仔 /只	体重 /g	身长 /cm	上肢 /cm	下肢 /cm
正常		20	123	1.6± 0.2	2.2± 0.2	0.6± 0.1	0.7± 0.1
乙酰水杨酸	250	20	153	0.9± 0.3	1.8± 0.1	0.5± 0.1	0.6± 0.1
内折素 D	10	20	118	1.5± 0.2	2.0± 0.2	0.6± 0.1	0.6± 0.1
内折素 D+ 乙酰水杨酸	10+ 250	20	106	1.5± 0.3	2.1± 0.2	0.7± 0.1	0.7± 0.1
内折素 D+ 乙酰水杨酸	5+ 250	20	100	1.5± 0.4	2.3± 0.2	0.6± 0.1	0.8± 0.1

与乙酰水杨酸组比较: * P < 0.05

* P < 0.05 vs acetyl acidum salicum group

表 3 内折素 D对骨髓细胞染色体畸变的影响

Table 3 Effect of inflexusin D on polychromatic erythrocyte distortion of bone marrow

组 别	剂 量 /(mg° kg ⁻¹)	动物 /只	中期细胞 /个	染色体畸变次数	每个中期细胞畸变数
正常	-	10	1 000	4	0.004± 0.0002
环磷酰胺	25	10	1 268	398	0.306± 0.095
内折素 D	10	10	988	5	0.003± 0.0002 *
内折素 D+ 环磷酰胺	10+ 25	10	797	94	0.119± 0.0440 *
内折素 D+ 环磷酰胺	5+ 25	10	800	133	0.166± 0.0510

与环磷酰胺组比较: * P < 0.05 ** P < 0.01

* P < 0.05 ** P < 0.01 vs cytoxam group

2.2.2 对小鼠骨髓细胞微核的影响: 按文献方法^[4]加以改良。昆明种小鼠, 雄性, 每组 10只; 将动物随机分组后, 先给动物 ip内折素 D 4 d, 于第 5天开始合用环磷酰胺, 再继续用药 3 d, 于末次给药后 24 h处死动物, 剖取骨髓细胞, 制备微核片, 染色后在镜检下每只动物计数 1 000个嗜多染红细胞, 统计微核发生率, 结果见表 4

3 讨论

目前能引起畸胎的药物很多, 最常见的有激素类、解热镇痛类、维生素 A类及抗肿瘤药物等, 本研究采用乙酰水杨酸为致畸原进行动物实验, 发现主要出现外观的畸形, 而未发现有内脏及骨髓的畸形。单用内折素 D没有致畸作用, 与文献报道相似; 将

内折素 D与乙酰水杨酸合用后, 比乙酰水杨酸组胎仔的畸形明显降低; 表明本品具有较强的对抗由乙酰水杨酸所致的小鼠胚胎毒性作用, 其机制正在研究中。该结果在优生优育, 保证胎儿身体健康等方面具有重要意义。

从研究结果来看, 本品不仅没有致突变作用, 而且具有较明显的对抗由环磷酰胺所致的小鼠骨髓细胞染色体畸变及微核率增高的作用, 这在防止细胞突变及癌变的发生等方面具有重要意义。表明本品是一种防治癌变的新型药物。

内折素 D为内折香茶菜中的有效成分之一, 内折香茶菜糖浆剂临床上主要用于治疗上呼吸道感染 (下转第 81页)

表 1 除草剂对黄花紫草的影响及除草效果
Table 1 Effect of herbicide on *A. guttata* and its efficacy

除草剂	处理 时间	剂量 / (mL· 667m ⁻²)	紫草幼芽 的症状	除草效果
草甘磷	出苗前 3 d	10%水剂 150	芽苗全部死亡	出土杂草全死
百草枯	出苗前 3 d	20%水剂 150	已出土的苗 全部死亡,没有 出土的芽 全活	出土杂草全死
拂乐灵	播前 7 d	拂乐乳油 100	幼芽发育正常	禾本科杂草均没 出土
益草能	幼芽出土 后 7 d内	21.5%的 乳油 50	幼苗发育正常	一年生禾本科杂 草全部死亡

2.2 间苗: 苗高 6~ 10 cm 时进行间苗, 苗高 12~ 15 cm 时定苗, 种植行距 20 cm, 株距 8 cm 对缺苗的, 要随间随补, 随着定苗补栽齐全

2.3 施肥: 定苗后每亩追施磷二氮 15 kg 开花后, 追施过磷酸钙 15 kg 追肥应结合中耕 定苗、间苗进行。以后每年都要进行中耕除草追肥

3 病虫害防治

根腐病: 发生在高温多湿季节, 主要危害根部, 要注意排水, 发现病根要及时挖出 叶斑病: 发病时要用等量波尔多液喷洒 苗期立枯病: 可用多菌灵

200倍液防治。发生蚜虫可用乐果防治 地下害虫如蛴螬、蝼蛄等可用毒土毒饵诱杀

4 采收与加工

紫草生长 3~ 4年后, 其根可采收药用^[5]。年久不收, 可产生黑心, 造成腐朽根。一般在 10月中旬收根, 可用犁耕翻 2遍, 也可用人工刨挖, 切不可将根挖断, 挖出后剪去地上残茎, 去净泥土, 晒干, 不可用水漂洗, 晒至七分干时将根理直, 扎成小把, 晒至全干时装袋。

References

[1] Liu X D. *The Records of Medico-plant in Qilian Mountain* (祁连山药用植物志) [M]. Lanzhou Lanzhou University Publishing House, 2001.

[2] Beijing Institute of Botany, CAS *Iconographia Cormophytorum Sinicorum* (中国高等植物图鉴) [M]. Vol 3. Beijing Science Press, 1985.

[3] Jiangsu New Medical College. *Dictionary of Chinese Materia Medica* (中药大辞典) [M]. Shanghai Shanghai People's Publishing House, 1997.

[4] Institute of Medicinal Plant Development, CACS & PUMC. *Cultivation of Medicinal Plant in China* (中国药用植物栽培学) [M]. Beijing Agricultural Publishing House, 1991.

[5] Cai P Y, Gu X R. Developmental and economic value of *Arnebia guttata* [J]. *Inf Sci Tech* (科技信息), 1997, (1): 18-19.

(上接第 62页)

表 4 内折素 D 对骨髓细胞微核的影响
Table 4 Effect of inflexusin D on polychromatic erythrocyte micronucleus of bone marrow

组 别	剂 量 /(mg·kg ⁻¹)	动 物 只	嗜多染红细胞 /个	微核率 %
正常组		10	10 000	2.6±0.6
环磷酸胺	25	10	10 000	25.6±9.8
内折素 D	10	10	10 000	3.1±0.2
内折素 D+ 环磷酸胺	10+ 25	10	10 000	11.5±2.8
内折素 D+ 环磷酸胺	5+ 25	10	10 000	13.6±2.6

与环磷酸胺组比较: * P < 0.05

* P < 0.05 vs cytoxam group

及肝癌、食管癌, 而本实验结果又发现其具有抗致畸、抗致突变的新用途, 为今后对内折香茶菜的进一步开发利用, 提供了可靠的科学依据。

References

[1] Li J C, Lin Z T, Zhang Q T, et al. Studies on antitumor effect of inflexusin and inflexusin D [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32(1): 49-52.

[2] Editorial Office of Methodology of Industrial Toxicology. *Methodology of Industrial Toxicology—Detection of Teratogenesis* [M]. Shanghai Shanghai Science and Technology Publisher, 1979.

[3] Merdith R A. Simple method for preparing meiotic chromosome for mammalian test [J]. *Chromosoma*, 1969, 26: 254-256.

[4] Ma Y F, Zhen Y Z, Xu M, et al. The test of polychromatic erythrocyte micronucleus in the mouse bone marrow induced by the extracts of penicillium cyclopium [J]. *J Henan Med Univ* (河南医科大学学报), 1991, 26(4): 352-354.

[5] Wang M, Huang X S, Chen X R. *The Test of Mutagenicity, Teratogenicity Carcinogenicity Induced by Environmental Chemical Substances* (环境化学物致突变、致畸、致癌试验方法) [M]. Hangzhou Zhejiang Science and Technology Publishing House, 1985.