

该药可能通过调节脑缺血-再灌注后凋亡相关基因的表达而抑制凋亡过程。本研究结果显示, 缺血再灌注 1 h 和 24 h, 脑组织 MDA 含量均明显增加。御风胶囊能显著抑制 MDA 的产生。说明本药可通过某种机制抑制 MDA 产生或加速其清除。研究结果还显示缺血-再灌注脑组织 SOD、CAT 活性明显降低。说明缺血-再灌注后机体清除自由基的酶防御系统功能大大减弱。这将使由自由基引发的脂质过氧化损伤进一步加重。御风胶囊可显著提高缺血再灌注后脑 SOD 活性, 并对 CAT 活性呈现一定的保护作用。说明御风胶囊抑制 MDA 的产生可能是通过这一作用实现的。另外, 已有报道, 黄酮类、酚类化合物有抗氧化作用, 御风胶囊组成药物中所含有的黄酮类、酚类成分是否通过非酶防御系统参与其抗氧化作用还有待进一步研究。总之, 御风胶囊可通过干预脑缺血-再灌注病理生理过程的多个环节而实现其脑保护作用。

References:

- [1] Zhao Y, Sun Z R, Wang W. Study on the protection of Yufeng Capsule on activity of ATPase in brain tissue of rat

- with ischemia-reperfusion [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2002, 24(8): 609-611.
- [2] Liu K D, Su Z Q, Li Y P, *et al.* Improvement on the experimental animal model of focal cerebral ischemia-reperfusion and its evaluation [J]. *J Apoplexy Nerv Dis* (中风与神经疾病杂志), 1997, 14(2): 87-89.
- [3] Shao S Q, Lin J, Zheng C M. Progress of making on ischemic model of middle cerebral artery [J]. *J Apoplexy Nerv Dis* (中风与神经疾病杂志), 1995, 12(3): 185-188.
- [4] Wei G, Zhang J T. Ischemic brain injury and programmed cell death [J]. *Prog Physiol Sci* (生理科学进展), 1998, 29(1): 45-48.
- [5] Grumina R C, Thomas A L, Morgan P F. Attenuation of p53 expression protects against focal ischemic damage in transgenic mice [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1994, 14(6): 887-891.
- [6] Nowak T S J, Ikeda J, Nakjima T. 70kDa heat shock protein and C-fos gene expression after transient ischemia [J]. *Stroke*, 1990, 21(11 Suppl): 107-111.
- [7] Linik M D, Zahos P, Geschwind M D, *et al.* Expression of bcl-2 from a defective herpes complex virus-1 vector limits neuronal death in focal cerebral ischemia [J]. *Stroke*, 1995, 26(9): 1670.
- [8] Martinou J, Dubois-dauphin M, Staple J, *et al.* Overexpression of bcl-2 in transgenic mice protects neurons from naturally occurring death and experimental ischemia [J]. *Neuron*, 1994, 13(4): 1017.

苦参醇提取液镇静催眠作用的实验研究

王绪平^{1,2}, 陈庆梅¹, 郑筱祥^{1*}

(1. 浙江大学 生物医学工程学系, 浙江 杭州 310027; 2. 浙江省中医药研究院, 浙江 杭州 310007)

苦参为豆科多年生落叶亚灌木植物苦参 *Sophora flavescens* Ait. 的根, 性味苦寒, 归心、肝、脾、肾、大肠、小肠诸经。具有清热燥湿除烦之功效。其主要有效成分为苦参碱、氧化苦参碱等, 研究表明苦参碱有类似安定等作用^[1]。本实验采用抖笼换能器法、翻正反射法、海马脑片技术等观察苦参的镇静催眠作用, 为扩大苦参的临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 动物: 健康 ICR 小鼠 (18 ± 2) g, SD 大鼠 (200 ± 20) g, 雌雄兼用, 由浙江省中医药研究院动物房提供, 浙动字医第 22-9601009 号。

1.2 药品与试剂: 苦参醇提取液 (含 0.4% 苦参碱) 由浙江省中医药研究院中药所提供; 苦参碱 (纯度 > 95%) 为中国药品生物制品检定所产品, 批

号 0805-200005; 戊巴比妥钠由佛山市化工实验厂出品, 批号 860901; 复方枣仁胶囊由北京伏尔特药业有限公司出品, 批号 20020509; 青霉素钠由江西东风药业股份有限公司出品, 批号 030504-3。

2 方法

2.1 苦参醇提取液对正常小鼠自主活动的影响: 雄性小鼠 40 只, 随机分 4 组, 每组 10 只, 空白组, 苦参醇提取液高、低剂量 (5, 2.5 g 生药/kg) 组, 复方枣仁胶囊组 (0.2 g/kg)。各组动物均按 0.5 mL/20 g ig 给药, 给药 30 min 后采用抖笼换能器法记录小鼠活动, 记录小鼠总活动强度 ($A_{\text{test}}/A_{\text{base}} \times 100\%$), 每只小鼠开始实验时, 先进笼适应 2 min, 随后记录 20 s 曲线作为基线 (A_{base}), 以后的每次实验记录段均为 20 s。记录各组小鼠的活动强度

* 收稿日期: 2003-09-18

作者简介: 王绪平 (1972—), 女, 浙江省杭州市人, 助理研究员, 浙江大学 2001 级硕士生, 浙江省心脑血管和神经系统药物评价与中药开发研究重点实验室成员, 主要研究方向为中药药理。Tel: (0571) 88082214 E-mail: wxp@hz.cn

(A_{test})。

2.2 苦参醇提取液对小鼠戊巴比妥钠阈剂量睡眠时间及阈下剂量睡眠数的影响^[1]: 分组及给药方法同 2.1 项。给药 30 min 后各组动物均 ip 戊巴比妥钠阈剂量 35 mg/kg (100% 小鼠入睡最小剂量), 以 15 min 内小鼠翻正反射消失达 1 min 为入睡标准, 观察记录各组睡眠的持续时间; 另取雄性小鼠 40 只, 分组给药同上, 给药 30 min 后各组动物均 ip 戊巴比妥钠阈下剂量 27 mg/kg, 以小鼠翻正反射消失为判断标准, 观察小鼠睡眠个数。

2.3 苦参碱对青霉素钠诱导产生的大鼠海马脑片 CA₁区场电位 (PS) 的影响^[2,3]: 考虑海马脑片实验受电解质离子及 pH 值的影响, 所以采用苦参主要成分苦参碱进行脑片电信号实验。

2.3.1 离体海马脑片的制备: 大鼠清醒状态下断头, 快速取全脑置于 4 ℃ 人工脑脊液 (ACSF) 中持续给于 95% O₂和 5% CO₂饱和, 待脑组织冷却后迅速剥离出海马, 在切片台上切成 500 μm 厚的脑片放入预先通以 95% O₂和 5% CO₂混合气的 ACSF 中 (pH 为 7.35), 室温下孵育 1~2 h。

2.3.2 诱发 PS 的记录: 采用界面式孵育槽, 记录电极插入海马 CA₁区诱发 PS, 刺激电极置 Schaffer 侧支处, 诱发的 PS 经生物信号分析系统转换至计算机进行观察、记录。实验时选取能记录出诱发 PS 的脑片进行实验。

2.3.3 给药方式及过程: 采用灌流给药方式, 正常对照组脑片稳定记录 15~20 min, 仍一直采用正常 ACSF 灌流; 给药组脑片稳定记录 15~20 min 后改为含 1 000 kU/L 的青霉素钠的 ACSF 灌流 10 min, 然后药物灌流 30 min; 模型组脑片稳定记录 15~20 min, 改为青霉素钠灌流 10 min, 然后正常 ACSF 灌流 30 min。记录各组诱发 PS 个数及幅度变化, 观察苦参碱对青霉素钠诱导产生的大鼠海马脑片 CA₁区 PS 的影响。

3 结果

3.1 苦参醇提取液对正常小鼠自主活动的影响: 如表 1 所示, 高剂量苦参醇提取液能抑制正常小鼠的自主活动强度, 与空白对照组比较显著差异。

3.2 苦参醇提取液对小鼠戊巴比妥钠阈剂量睡眠时间及阈下剂量睡眠个数的影响: 苦参醇提取液高、低剂量组均可明显延长戊巴比妥钠阈剂量的小鼠睡眠时间, 并且增加阈下剂量的睡眠小鼠数, 与空白对照组比较差异显著, 表明苦参醇提取液与戊巴比妥钠有协同作用, 结果见表 2。

表 1 苦参醇提取液对正常小鼠自主活动的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 1 Effect of alcohol extract of *S. flavescens* on independence activity intensity in mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	活动强度/%
对照	—	86.34±37.2
复方枣仁胶囊	0.2	49.72±28.39*
苦参醇提取液	5.0	51.99±13.13*
	2.5	54.60±8.98

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表 2 苦参醇提取液对小鼠睡眠时间 & 睡眠个数的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 2 Effect of alcohol extract of *S. flavescens* on time and numbers of sleep in mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	睡眠时间/min	睡眠数
对照	—	15.50±7.3	1
复方枣仁胶囊	0.2	38.25±12.9**	10**
苦参醇提取液	5.0	44.13±13.3**	10**
	2.5	35.63±12.8	8**

与对照组比较: ** $P<0.01$

** $P<0.01$ vs control group

3.3 苦参碱对青霉素钠诱导产生的大鼠海马脑片 CA₁区 PS 的影响: 青霉素钠 1 000 kU/L 使海马脑片 CA₁区诱发 PS 个数及幅度增加, 提示青霉素钠能诱发脑片高兴奋性。0.1, 0.05 g/L 苦参碱均能使青霉素钠诱导产生的大鼠海马脑片 PS 个数下降, 与青霉素钠模型组比较, 差异非常显著 ($P<0.05$, 0.01), 0.1 g/L 苦参碱能降低 PS 的幅度, 与青霉素钠模型组比较, 差异显著 ($P<0.05$), 表明苦参碱对青霉素钠诱导产生的大鼠海马脑片 CA₁区 PS 有抑制作用, 结果见表 3。

表 3 苦参碱对青霉素钠诱导的大鼠海马脑片 CA₁区 PS 的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 3 Effect of matrin on PS signal from CA₁ neurons of hippocampal slice in rat induced by penicillin sodium ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量	PS 幅度/mV	PS 个数
正常	—	1.72±0.19	1.16±0.37
青霉素钠模型	1 000 kU·L ⁻¹	4.37±1.04**	3.28±0.57*
苦参碱	0.1 g·L ⁻¹	3.21±0.43#	1.88±0.48#
	0.05 g·L ⁻¹	3.69±1.15	2.54±0.51#

与正常组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

与模型组比较: # $P<0.05$ ## $P<0.01$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs normal group

$P<0.05$ ## $P<0.01$ vs model group

4 讨论

本实验通过抖笼换能器法、翻正反射法观察中

药苦参醇提取液的镇静催眠作用, 结果表明苦参醇提取液高、低剂量均抑制正常小鼠的自主活动强度, 可明显延长戊巴比妥钠阈剂量的小鼠睡眠时间, 并且增加阈下剂量的睡眠小鼠数, 提示苦参醇提取液具有一定镇静催眠作用。这与文献报道相符^[1]。本实验还观察苦参碱对脑片 CA₁ 区的电信号改变, 分析其对大鼠海马中枢的作用, 实验结果进一步表明了苦参主要成分之一苦参碱对青霉素钠诱导产生的大鼠海马脑片 CA₁ 区 PS 有抑制作用, 提示其对海马中枢有镇静抑制作用。作用机制可能与氨基酸类神经递质有关, 文献曾有苦参碱能增加 γ -氨基丁酸等作用的相关报道^[1]。由于药物作用于神经系统的机

制较复杂, 今后还将从神经递质、神经电生理等多方面进一步研究中药苦参的镇静催眠作用及机制, 为扩大其临床应用提供实验依据。

References:

- [1] Zheng H Z, Dong Z H, She J. *Modern Study and Application of Traditional Chinese Medicine* (中药现代研究与应用) [J]. Vol 3. Beijing: Xueyuan Press, 1993.
- [2] Xu S M, He J Y, Lin L X, *et al.* Effect of cassia twig on evoked field potential of CA₁ of hippocampal slice in epileptogenic rat [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32 (10): 916-918.
- [3] Shou C H, Wang J, Zheng X X, *et al.* Inhibitory effect of jujuboside A on penicillin sodium induced hyperactivity in rat hippocampal CA₁ area *in vitro* [J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 2001, 22(11): 986-990.

大黄及瓜蒌治疗高血压冠心病合并便秘临床观察

高瑞峰¹, 曹秀梅¹, 李沈明², 任 义^{1*}

(1. 承德医学院附属医院, 河北 承德 067000; 2. 承德颈复康药业集团公司, 河北 承德 067000)

高血压、冠心病合并便秘是临床常见病之一。在治疗高血压、冠心病的同时, 选用大黄及瓜蒌等通便润肠治疗, 经观察疗效明显, 现报道如下。

1 临床资料

181 例患者均来自本院中医科 (门诊患者居多, 住院患者约四分之一), 男 112 例, 女 69 例, 年龄 32~89 岁。病程半个月至 2 年占 50%, 2~5 年占 40%, 5 年以上占 10%, 个别患者间断性发作达 10 年之久。其中实热内结型 111 例, 邪热内蕴, 大便秘结, 粪便干硬, 不易排出, 小腹胀硬, 拒按, 舌红绛, 舌黄或燥, 口干口臭, 尿短赤, 脉沉数; 气阴两虚型 70 例, 气血不调, 气短乏力, 大便不畅, 便软难排, 腹部柔软, 不思饮食, 四肢乏力, 口淡, 尿清长, 脉沉弱。

2 治疗方法

大黄及瓜蒌均购于中国药材集团承德药材有限责任公司, 饮片均符合《中华人民共和国药典》规定及《中药饮片质量标准通则》(试行)的要求。

高血压、冠心病合并大便秘结, 实热内结型便秘, 治宜苦寒攻下选用大黄为主药, 走而不守, 瓜蒌润肠以缓大黄之烈, 大黄 10 g, 瓜蒌 30 g, 水煎服。气阴两虚型便秘, 治宜润肠通便选用瓜蒌, 润下缓慢, 守而不走, 以小量大黄促排, 以助瓜蒌润肠之效,

瓜蒌 40 g, 大黄 5 g, 水煎服, 必要时亦可少加西洋参养血扶正。

3 治疗效果

3.1 疗效判定: 便秘缓解即为有效, 服药时间短, 通便快 (24 h 内) 为显效; 服药时间长, 通便慢 (48 h 内) 为有效; 服药后无变化为无效。

3.2 不同分型治疗结果: 选用大黄、瓜蒌二者互用治疗高血压、冠心病合并实热内结型及气阴两虚型便秘, 颇有疗效。结果见表 1。

表 1 便秘治疗结果

Table 1 Therapeutic effect of 181 cases of constipation

证 型	例数 / 例	疗效/ 例			有效率 / %
		显效	有效	无效	
实热内结型	111	64	47		100
气阴两虚型	70	41	27	2	97

4 典型病例

徐某, 女, 68 岁。高血压 10 年, 近 6 d 便秘, 血压上升到 26.334 kPa/18.886 kPa (198 mmHg/142 mmHg), 头痛恶心, 烦躁不安, 全身乏力。2002 年 4 月 6 日就诊, 大便不畅, 欲排不出, 腹部不适, 食欲不振, 心烦乏力, 甚则头晕、头痛恶心。舌红淡, 苔白腻, 脉沉数无力。辨证认为气阴两虚型高血压合并

* 收稿日期: 2003-08-14

作者简介: 高瑞峰 (1953—), 男, 河北省承德市人, 副主任药师, 执业药师, 副主任, 学科带头人, 研究方向为临床药理学及中药药理。

Tel: (0314) 2279476