

- 用经颅多普勒超声学) [M]. Beijing: Beijing Medical University and Chinese Union Medical College Associated Publishing House, 1995.
- [3] Barnett H J M, Mohr J P, Stein B M, *et al* *Stroke-pathophysiology Diagnosis, and Management* [M]. 3rd ed New York: Churchill Livingstone, 1998.
- [4] Gao P, Ding C E. Application of TCD to study the hemodynamics in the patients with migraine during the headache-free period [J]. *J Chin Physician* (中国医师杂志), 1999, 1(5): 10-11.
- [5] Chang S Y, Zhang G Q, Jia W Q, *et al* Clinical study of youth headache with abnormal cervical vertebrae curvature (120 cases analysis) [J]. *Chin J Pain Med* (中国疼痛医学杂志), 2002, 8(2): 70-73.

天然冰片在复方丹参滴丸中的作用及量效关系研究

王 怡, 高秀梅, 张伯礼*

(天津中医学院 中医药研究中心, 天津 300193)

复方丹参滴丸由丹参、三七、冰片组成, 具有活血化痰、理气止痛作用, 主要治疗冠心病心绞痛、胸闷、憋气等。大量的实验及临床研究证明复方丹参滴丸具有明显的抗心肌缺血作用^[1]。冰片有合成冰片和天然冰片之分, 该方中的冰片为合成冰片, 合成冰片是常用的中药之一, 并收载于历版《中华人民共和国药典》, 其主要是由樟脑、松节油等为主要原料经化学方法加工合成。而天然冰片主要产于印尼, 我国天然冰片药源短缺, 因此大多用合成冰片代替天然冰片^[2]。目前在江西和湖南等地发现樟科中樟属植物广泛含有龙脑, 尤其是梅片树和龙脑樟可提取获得 98% 以上纯度的右旋龙脑, 在国内增添了天然冰片新药源。前期研究结果显示由合成冰片和天然冰片组成的复方丹参滴丸均有抗垂体后叶素致大鼠急性心肌缺血的作用, 且二者之间无显著差异, 说明假设在两种冰片的毒性相当的情况下, 天然冰片可以与合成冰片互相代替使用。本实验通过研究不同剂量天然冰片组成的复方丹参滴丸抗心肌缺血作用, 探讨天然冰片在该方中的最佳剂量及量效关系。

1 材料与方法

1.1 主要仪器: 多道生理记录仪 (MP-100, 美国 BDPAC 公司)、半自动生化分析仪 (荷兰威图 Dpu-411 Type II)

1.2 药物与试剂: 复方丹参滴丸由天津天士力制药集团有限公司提供, 丹参与三七生药出膏率为 202.6 g/kg, 批号 20020923, 实验前按每 30 粒复方丹参滴丸的浸膏量分别加入天然冰片 1, 7.5, 10, 15, 30 mg。消心痛, 5 mg/片, 天津市海光制药厂生产, 批号 000901; 垂体后叶素 (Pit), 10 U/mL, 天津

市生物化学制药厂生产, 批号 20000501; 乳酸脱氢酶 (LDH)、肌酸激酶 (CK)、超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 试剂盒购于南京建成生物研究所。

1.3 动物分组及给药: SD 大鼠 50 只, 雌雄各半, 体重 (215 ± 24) g, 北京维通利华动物中心提供, 动物合格证号: Scxk11-00-0008。实验随机分 8 组, 每组 10 只。模型组、正常对照组 ig 生理盐水; 消心痛组 ig 消心痛 2.47 mg/kg; 复方丹参滴丸各剂量组 (30 粒复方丹参滴丸分别含天然冰片 1, 7.5, 10, 15, 30 mg), 均 ig 生药 1.52 g/kg; 复方丹参滴丸各组给药剂量均相当于临床用药的 20 倍, 给药量为 1 mL/100 g, 实验前 1 h 用生理盐水配制。

1.4 实验方法: 选取对 Pit 敏感大鼠用于试验。各组分别 ig 给药, 1 h 后用 3% 戊巴比妥钠 (30 mg/kg) ip 麻醉, 将动物仰位固定在鼠台上, 与多道生理记录仪相接, 描记 II 导联心电图, 心电图正常的大鼠舌下 iv Pit 0.35 U/kg (浓度为 0.5 U/mL, 正常对照组舌下 iv 生理盐水), 于 5 s 内恒速注射, 连续记录 II 导联心电图。于注射 Pit 后 3 h 心脏取血, 检测各项生化指标。实验结束后统计注射 Pit 前、注射后 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5 min 各时间点心电图 T 波高度, 并计算 T 波变化百分率。

1.5 统计方法: 采用 Stata4.0 软件包进行 *t* 检验。

2 结果

2.1 对 Pit 致大鼠心肌缺血 II 导联心电图 T 波变化百分率的影响: 大鼠注射 Pit 后, 观察 II 导联心电图 T 波的变化, 结果可以看出, 正常对照组大鼠舌下 iv 生理盐水后心电图 T 波基本无变化, 模型组大

* 收稿日期: 2003-10-22

基金项目: 国家重点基础研究发展规划项目 (973)-方剂关键科学问题基础研究 (1999054403)

作者简介: 王 怡 (1965—), 女, 满族, 河北省承德市人, 硕士, 副研究员, 主要从事中药治疗心脑血管疾病的药理与临床研究。

Tel: (022) 23051076 E-mail: happywy@eyou.com

鼠 iv Pit 后即刻 T 波明显抬高, 30 s 时达到高峰, 即出现第一期心电图的变化, 1 min 后出现 T 波低平、双相、倒置, 心率减慢, P-R 及 Q-T 间期延长等。消心痛组能够明显对抗心电图 T 波的抬高, 天然冰片不同剂量组成的各复方丹参滴丸组的作用与消心痛组接近, 均能对抗 Pit 引起的大鼠第一期和第二期心电图变化, 与模型组比较差异非常显著 ($P < 0.05, 0.01$)。天然冰片大剂量组 (10, 15, 30 mg) 有优于天然冰片低剂量组的趋势 (1, 7.5 mg), 但各用药组之间差异无显著性 ($P > 0.05$)。

2.2 对大鼠血清 LDH, CK 活力的影响: 见表 1。模型组 iv Pit 后血清 LDH 有增高趋势, 但与正常对照组比较差异不显著 ($P > 0.05$); 丹参滴丸 (15, 30

mg) 组对血清 LDH 有一定降低趋势, 与模型组比较差异显著 ($P < 0.05, 0.01$); 模型组 iv Pit 后血清 CK 明显增高, 与正常对照组比较差异显著 ($P < 0.01$); 丹参滴丸 (10 mg) 组能明显降低血清 CK 值, 与模型组比较差异显著 ($P < 0.05$); 消心痛组与各丹参滴丸组之间差异不显著 ($P > 0.05$)。

2.3 对大鼠血清 SOD, MDA 含量的影响: 见表 1。模型组 iv Pit 后血清 SOD 活性显著降低, MDA 含量明显升高, 与正常对照组比较差异非常显著 ($P < 0.001$); 消心痛组和各丹参滴丸组均能显著提高 SOD 活性, 降低 MDA 含量, 与模型组比较差异非常显著 ($P < 0.01$), 但各丹参滴丸组之间以及消心痛与各丹参滴丸组之间差异不显著 ($P > 0.05$)。

表 1 天然冰片对血清 LDH, CK, SOD, MDA 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of nature borneol on LDH, CK, SOD, and MDA level in serum of rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	含冰片量/mg	剂量/(mg · kg ⁻¹)	LDH/(U · L ⁻¹)	CK/(U · L ⁻¹)	SOD/(nU · mL ⁻¹)	MDA/(nmol · mL ⁻¹)
正常对照	-	-	860.0 ± 185.7	571.6 ± 243.5	202.53 ± 7.22	10.33 ± 1.53
模型	-	-	1 068.0 ± 329.9	1 008.7 ± 318.6	167.96 ± 14.06	13.75 ± 1.82
消心痛	-	2.47	768.3 ± 418.6	842.5 ± 350.4	191.06 ± 18.03**	11.17 ± 1.92**
丹参滴丸	1	1 520	798.6 ± 252.3	798.7 ± 386.1	192.71 ± 19.72**	11.33 ± 1.25**
	7.5	1 520	838.7 ± 575.9	776.9 ± 406.6	192.95 ± 15.95**	11.15 ± 1.79**
	10	1 520	694.2 ± 487.1	684.2 ± 351.9*	192.41 ± 17.75**	11.25 ± 1.47**
	15	1 520	566.9 ± 400.7**	851.4 ± 616.3	191.32 ± 18.72**	11.24 ± 1.70**
	30	1 520	605.3 ± 407.9*	810.2 ± 659.1	192.18 ± 17.29**	11.09 ± 1.43**

与正常对照组比较: $P < 0.01$ $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

$P < 0.01$ $P < 0.001$ vs normal control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group

3 讨论

近年来, 随着心肌缺血损伤机制研究的深入, 发现大量氧自由基生成及脂质过氧化反应增强是心肌缺血损伤的主要机制之一^[3]。SOD 是机体清除氧自由基的重要酶类, 对机体的氧化与抗氧化平衡起着至关重要的作用。SOD 能清除超氧阴离子, 保护细胞免受损伤, 其活力的高低常间接地反映机体清除自由基的能力, 当心肌受损时, 可导致 SOD 活性的降低。MDA 含量常常可以反映机体内脂质过氧化的程度, 间接反映细胞损伤的轻重, 本实验各复方丹参滴丸组及消心痛组均能明显增强 SOD 的活性, 降低 MDA 的含量, 从而发挥保护心肌作用。

复方丹参滴丸是在复方丹参片基础上, 利用现代高科技手段制成的纯中药滴丸制剂, 临床疗效明显优于复方丹参片^[4], 是治疗冠心病心肌缺血的常用药物, 主要有抗氧化、钙拮抗、扩张冠状动脉、抗动脉硬化、抗血栓形成、调血脂等作用。冰片具有开窍醒神、止痛、抗炎等作用, 20 世纪 60 年代初以来, 我国使用的冰片均为合成冰片。传统认为天然药物毒

性小于合成的药物, 因此从“崇尚绿色, 回归自然”的理念出发, 用天然冰片取代合成冰片将成为趋势。实验结果显示, 天然冰片在复方中的作用存在着大剂量组 (10, 15, 30 mg) 有优于低剂量组 (1, 7.5 mg) 的趋势, 各剂量组之间差异不显著, 但 10, 15, 30 mg 组的作用强度基本相近, 说明冰片量小作用弱, 量大亦无明显作用, 提示冰片在组方中无明显量效关系, 可能发挥佐使作用, 但冰片在该方中是否存在最佳剂量, 有待进一步研究。

References:

- [1] Guo ZX. Study on modernization of traditional Chinese materia medica of Compound Salvia Drop Pill [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med* (中国中医药信息杂志), 2000, 7(4): 14-15.
- [2] Liu Y J. Plant resources of nature borneol [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 1992, 15(6): 9-12.
- [3] Wu W K, Hou C, Luo H C. Research discuss again on animal model of pituiturin induced acute myocardial ischemia [J]. *Chin J Pathophysiol* (中国病理生理杂志), 1993, 9(2): 124-128.
- [4] Wu N F, Yan X J. Quality study of Compound Salvia Drop Pill [J]. *J China Pharm* (中国药房), 1992, 3(6): 3-4.