

本研究利用正常和血瘀模型大鼠研究了 VnA 对血小板聚集性的影响, 结果表明 VnA 可明显抑制血小板聚集, 其抑制血小板聚集的生化机制有待进一步研究。实验中还发现, VnA 能剂量依赖性延长 CT, 说明 VnA 对凝血系统可能有作用, 通常认为 CT 延长的特异性不高, 究竟 VnA 影响凝血过程的外源性还是内源性通路, 亦或共同通路, 则有待通过测定凝血酶原时间 (PT)、活化的部分凝血活酶时间 (APTT) 及凝血酶时间 (TT) 进一步加以阐明。

本研究首次发现 VnA 有抗血小板、抗凝作用, 这为 VnA 的抗栓作用给予了一定的解释。等效抗凝剂量的 VnA 所致出血不良反应不高于肝素, 进一步说明 VnA 作为强效抗栓药进行研发是可行的。本研究结果表明, 乌苏里藜芦中主要成分 VnA 抗栓作用与其抗血小板作用有关。

致谢: 上海第一医科大学生物物理学教研室梁子钧教授对本研究给予的热情帮助与支持。

References

- [1] Zhao W J, Chen J, Guo Y T, *et al*. Chemical research on the alkaloids from *Veratrum nigrum* L. var. *ussuriense* Nakai [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1987, 12 (1): 34-35.
- [2] Zhao W J, Tezuka Y, Kikuchi T, *et al*. Studies on the constituents of *Veratrum nigrum* L. var. *ussuriense* Nakai (1) structure and ^1H - and ^{13}C -nuclear magnetic resonance spectra of a new alkaloid, verussurinine, and related alkaloids [J]. *Chem Pharm Bull*, 1991, 39(3): 549-554.
- [3] Tezuka Y, Kikuchi T, Zhao W J, *et al*. (+)-Verussurinine, a new steroidal alkaloid from the roots and rhizoma *Veratrum nigrum* var. *ussuriense* and structure revision of (+)-verbenzoamine [J]. *J Nat Prod*, 1998, 61(11): 1397-1399.
- [4] Han G Z, Li X Y, Lu L, *et al*. Antithrombotic effects of *veratrum nigrum* var. *ussuriense* alkaloids [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, 34(12): 1107-1110.
- [5] Yang J X, Dai S F, Han G Z, *et al*. Effects of *Veratrum nigrum* L. var. *ussuriense* Nakai alkaloids on the haemorrhology of rabbits and rats and the bleeding time of mice [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater* (中药药理与临床), 1998, 14 (6): 22-24.
- [6] You G X, Zhou Q, Li W P, *et al*. Neuroprotection of *Veratrum nigrum* var. *ussuriense* alkaloids on focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2004, 35(8): 908-911.
- [7] Born GVR. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal [J]. *Nature*, 1962, 194: 927.
- [8] Mao T M, Lin J R. An Exploration of "blood stasis" models of pathology [J]. *J Beijing Med Univ* (北京医科大学学报), 1985, 17(4): 246-248.
- [9] Jing C H, Jiang X L, Wang Y N, *et al*. Experimental study on blood activation and stasis elimination effects of *Ling Zhi* (*Ganoderma lucidum*) polysaccharides [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1998, 29(7): 470-472.
- [10] Kaiser B, Markwardt F. Antithrombotic and haemorrhagic effects of synthetic and naturally occurring thrombin inhibitors [J]. *Thromb Res*, 1986, 43: 613-620.
- [11] Markwardt F, Kaiser B, Nowak G. Studies on antithrombotic effect of recombinant hirudin [J]. *Thromb Res*, 1989, 54(4): 377-388.

桂竹糖芥黄酮总苷的抗心律失常作用及其急性毒性研究

张晓丹, 刘琳, 贾绍华*

(哈尔滨商业大学药学院, 黑龙江 哈尔滨 150076)

摘要: 目的 研究桂竹糖芥黄酮总苷的抗心律失常作用及其急性毒性。方法 通过对家兔心电图的测定研究桂竹糖芥黄酮总苷的抗心律失常作用, 应用改良寇氏法研究其急性毒性。结果 桂竹糖芥黄酮总苷能纠正阿霉素引起的快速心律失常, 纠正异搏定引起的缓慢心律失常。急性毒性实验显示其 LD_{50} 为 311.7 mg/kg , 95% 可信限为 $289.9 \sim 339.5 \text{ mg/kg}$ 。结论 桂竹糖芥黄酮总苷可纠正多种原因引起的心律失常, 且毒性小。

关键词: 桂竹糖芥黄酮总苷; 心律失常; 心电图; 半数致死量

中图分类号: R 286.2

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2004)11-1272-03

Effect of flavonoid from *Erysimum cheiranthoides* on arrhythmia and acute toxicity

ZHANG Xiao-dan, LIU Lin, JIA Shao-hua

(School of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China)

Abstract: **Object** To study the antiarrhythmia effect and acute toxicity of flavonoid from *Erysimum cheiranthoides* L. **Methods** To study the antiarrhythmia of the flavonoid by determination of the ECG of rabbits. To study the acute toxicity effect of the flavonoid by Karber's method. **Results** The results showed that the flavonoid could remedy to tachycardia caused by Adriamycin and it could remedy to bradycardia caused by Verapamil. Acute toxicity showed that LD_{50} of flavonoid is 311.7 mg/kg , 95% CI is

* 收稿日期: 2004-03-07

作者简介: 张晓丹(1958—), 女, 教授, 哈尔滨商业大学药学院。

289.9—339.5 mg/kg **Conclusion** The flavonoid can rectify tachycardia due to various reasons with very little toxicity.

Key words: flavonoid from *Erysimum cheiranthoides* L.; arrhythmia; ECG; LD₅₀

桂竹糖芥 *Erysimum cheiranthoides* L. 是十字花科糖芥属二年生草本植物, 又名小花糖芥, 主要分布于黑龙江省尚志、海林、伊春地区, 野生资源极为丰富^[1]。桂竹糖芥主要有效成分为糖芥强心苷, 糖芥黄酮总苷是糖芥中含量较多的成分。本实验主要通过家兔 iv 桂竹糖芥黄酮总苷观察其对正常心电图及实验性心律失常心电图的影响, 同时还对其 LD₅₀ 进行了研究, 对寻找副作用更小的心血管药物有较好的开发意义, 有利于黄酮总苷的合理利用, 有利于降低糖芥强心苷的成本。

1 材料

1.1 动物: 家兔, 雌雄各半, 体重 1.5~2.5 kg; 昆明种小鼠, 雌雄各半, 体重 18~22 g, 均由哈尔滨医科大学提供。

1.2 药品、试剂与仪器: 桂竹糖芥黄酮总苷 (质量分数为 99.3%), 哈尔滨商业大学药学院提供, 使用时生理盐水稀释至 50 μg/mL; 阿霉素, 浙江海正药业股份有限公司产品, 批号 011105; 异搏定 (2.5 g/L), 广州白云山制药厂生产, 批号 9901010。十六道生理记录仪, 美国 BDPAC 公司。

2 方法

2.1 对家兔心电图的影响: 健康家兔 18 只, 雌雄各半。仰位固定于手术台上, 用皮下不锈钢针电极连接十六道生理记录仪记录心电图, 待家兔安静后, 先描绘家兔正常状态下的心电图。而后将家兔随机分成 3 组, 每组 6 只。分别为桂竹糖芥黄酮总苷组, 阿霉素组和异搏定组, 各组均经兔耳缘 iv 给药, 给药后 5 min 开始记录数据。第 1 组兔耳缘 iv 桂竹糖芥

黄酮总苷 5 mg/kg^[2], 第 2、3 组兔耳缘分别 iv 阿霉素 (10 mg/kg)、异搏定 (8 mg/kg), 待心电图稳定后, 再 iv 桂竹糖芥黄酮总苷 5 mg/kg。各组均观察给药前后心电图变化情况, 记录给药前后 Q-T 间期、P-R 间期、R-R 间期及 QRS 间期的改变情况。

2.2 急性毒性实验: 健康小鼠 60 只, 雌雄各半, 随机分成 1 个阴性对照组及 5 个剂量给药组, 每组 10 只。阴性对照组 ip 生理盐水, 桂竹糖芥黄酮总苷组 ip 5 个不同剂量药物, 最低剂量为 211.90 mg/kg, 组间距 (r) 为 0.85, 剂量依次递增。观察 72 h 内小鼠死亡数及死亡表现, 按孙氏改良寇氏综合计算法^[3]计算 LD₅₀ 及其 95% 可信限。

3 结果

3.1 对家兔心电图的影响: 见表 1。研究结果表明: iv 桂竹糖芥黄酮总苷能延长正常家兔的 R-R 间期和 Q-T 间期。iv 阿霉素能显著缩短 P-R 间期、R-R 间期、Q-T 间期及 QRS 段, 说明阿霉素能使心率加快, 导致快速心律失常, 桂竹糖芥黄酮总苷能减少以上变化, 使阿霉素引起的快速心律失常得到缓解。iv 异搏定能显著增加 P-R 间期、R-R 间期、Q-T 间期及 QRS 段, 说明阿霉素能使心率降低, 导致缓慢心律失常, 桂竹糖芥黄酮总苷能减少以上变化, 使异搏定引起的缓慢心律失常得到缓解。

3.2 急性毒性实验: 小鼠给药后出现不安、直立、挣扎、赤尿、肢体瘫软、不动等症状, 根据 12~72 h 内死亡情况求得, 小鼠 ip 桂竹糖芥黄酮总苷的 LD₅₀ 为 311.7 mg/kg, 95% 可信限为 289.9~339.5 mg/kg。

表 1 桂竹糖芥黄酮总苷对家兔心电图的影响 ($\bar{x} \pm s$, n=6)

Table 1 Effect of total flavonoid from *E. cheiranthoides* on ECG of rabbits ($\bar{x} \pm s$, n=6)

组别		PR/ms	RR/ms	Q-T/ms	QRS/ms
黄酮总苷	给药前	48.80 ± 3.95	216.50 ± 10.68	125.40 ± 5.68	30.20 ± 3.55
	给药后	50.00 ± 2.58	270.08 ± 11.57*	142.86 ± 4.07*	33.74 ± 2.68
阿霉素	给药前	47.70 ± 2.46	208.30 ± 8.66	124.00 ± 7.41	30.40 ± 1.78
	给阿霉素后	26.35 ± 3.26**	140.93 ± 15.26**	70.68 ± 5.31**	27.75 ± 5.33*
异搏定	给黄酮总苷后	60.63 ± 3.97	236.38 ± 15.31	135.72 ± 13.37	29.37 ± 1.34
	给药前	49.00 ± 3.66	210.20 ± 6.90	125.60 ± 8.32	30.70 ± 3.77
	给异搏定后	64.46 ± 2.28**	330.91 ± 17.49**	284.67 ± 17.98**	34.78 ± 4.55*
	给黄酮总苷后	48.00 ± 3.59	275.73 ± 14.11	160.33 ± 11.26	31.66 ± 3.05

与本组给药前比较: *P < 0.05 **P < 0.01; 与给阿霉素后比较: P < 0.05 P < 0.01

与给异搏定后比较: P < 0.05 P < 0.01

*P < 0.05 **P < 0.01 vs pre-administration of same group; P < 0.05 P < 0.01 vs post-administration of Adriamycin

P < 0.05 P < 0.01 vs post-administration of Verapamil

4 讨论

阿霉素是一种广谱、高效的抗肿瘤药物。但其副作用限制其临床应用。阿霉素心脏毒性病理表现为心肌细胞融合、空泡样变甚至坏死,临床表现为充血性心力衰竭,一旦发生病死率可达 33%~70%^[4]。文献^[5]曾报道随着阿霉素用量的增加,异常心电图表现不断增多。本实验用桂竹糖芥黄酮总苷治疗阿霉素引起的快速心律失常,结果桂竹糖芥黄酮总苷能抑制阿霉素引起的 P-R 间期、R-R 间期、Q-T 间期及 QRS 段缩短,缓解了阿霉素引起的快速心律失常,其作用机制有待进一步研究。

异搏定为钙拮抗剂,临床常用来治疗快速心律失常^[6]。因此本实验用其来制备缓慢心律失常模型,以此研究桂竹糖芥黄酮总苷治疗缓慢心律失常的作用。结果提示桂竹糖芥黄酮总苷可以治疗异搏定引起的缓慢心律失常,可能与其增加细胞内钙离子含量有关。

实验结果表明:iv 桂竹糖芥黄酮总苷能使正常兔的 R-R 间期和 Q-T 间期略有延长。实验中还发现,桂竹糖芥黄酮总苷能使正常心率的心电图降低,使心率略有加快,提示桂竹糖芥黄酮总苷对正常家兔心电图的影响不大。

综上所述,桂竹糖芥黄酮总苷对家兔心率的初步研究显示了其对多种原因引起的心律失常有纠正作用,减慢快速心律失常,加快缓慢心律失常,对心律失常的治疗具有双向作用,可以治疗多种原

因引起的心律失常,但对正常心率影响不大。桂竹糖芥黄酮总苷的这种双向作用、作用机制及对心肌各生理特性的影响还有待进一步研究。

强心苷类药物是治疗充血性心力衰竭的首选药。该类药物的治疗量与中毒剂量非常接近,安全范围较小,其治疗量为中毒量的 60%。桂竹糖芥黄酮总苷的急性毒性研究显示其 LD₅₀ 为 311.7 mg/kg, 95% 可信限为 289.9~339.5 mg/kg, 由于桂竹糖芥黄酮总苷的治疗剂量为 5 mg/kg, 远远小于其 LD₅₀, 因此与其他强心苷类药物相比较,治疗量与中毒量差距较大,安全范围较大,毒性较小,具有较好的开发前景。

References

- [1] Zhang X D, Ji Y B, Qian G F. Anti-arrhythmic effects of cheiranthoside Gg [J]. *J Heilongjiang Institute Commerce* (黑龙江商学院学报), 2000, 16(1): 1-3.
- [2] Chang F J. Study of pharmacological effect of cheiranthosides [J]. *Heilongjiang J Tradit China Med* (黑龙江中医药), 1977(1): 57-59.
- [3] Chen Q. *Methodology in Pharmacological Study on Chinese Materia Medica* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1994.
- [4] Baser R L, Green M D. Complications of treatment: strategies for prevention of anthracycline cardio toxicity [J]. *Cancer Treat Rev*, 1993, 19(1): 57.
- [5] Wu G S, Zhang G, Wu J R. Analysis of the heart toxicity caused by Adriamycin [J]. *Clin Med China* (中国综合临床), 2001, 17(5): 340-341.
- [6] Yue H F, Hao X Z. 50 Cases report of Verapamil treat cute arrhythmic [J]. *Chin J Endemol* (中国地方病防治杂志), 2003, 18(3): 182.

麻黄碱、伪麻黄碱及其水杨酸衍生物对小鼠中枢神经系统作用的比较

蒋袁絮¹, 闫琳¹, 余建强¹, 王锐¹, 金少举¹, 刘利军^{2*}

(1. 宁夏医学院药理学教研室, 宁夏 银川 750004; 2. 宁夏大学化学与化工学院, 宁夏 银川 750021)

摘要:目的 观察并比较麻黄碱 (ephedrine, E)、伪麻黄碱 (pseudoephedrine, PE) 及其水杨酸衍生物麻黄碱水杨酸 (ephedrine salicylate, ES) 及伪麻黄碱水杨酸 (pseudoephedrine salicylate, PES) 对小鼠中枢神经系统的作用。方法 观察 E、PE、ES 和 PES ip 给药对 ip 戊巴比妥钠小鼠入睡潜伏期和睡眠持续时间的影响及对正常小鼠自主活动的影响; 观察 4 种药物与阈下剂量戊四氮、烟碱及印防己毒素的协同作用。结果 除大剂量 (100 mg/kg) E 外, PE、ES 和 PES 对正常小鼠自主活动无明显影响; E 及较大剂量 (≥ 50.0 mg/kg) PE、ES 及 PES 能缩短 ip 戊巴比妥钠小鼠的睡眠时间, 小剂量 (12.5~25.0 mg/kg) PES 能缩短 ip 戊巴比妥钠小鼠的入睡潜伏期; 较大剂量的 E、PE 及 ES 与阈下剂量戊四氮有协同作用, 大剂量 ES 与阈下剂量烟碱及印防己毒素有协同作用, 各剂量 PES 均不能增强阈下剂量致惊剂的作用。结论 E、PE 及 ES 对中枢神经系统具有一定的兴奋作用, 而 PES 无明显中枢兴奋作用。

关键词: 麻黄碱; 伪麻黄碱; 催眠作用; 抗惊厥

中图分类号: R 286.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2004)11-1274-04

* 收稿日期: 2004-03-08

基金项目: 863 创新药物和中药现代化(新药博士基金)项目 (2003AA2Z3534)

作者简介: 蒋袁絮 (1957—), 女, 江苏人, 宁夏医学院药理学教研室教授, 研究生导师, 主要从事神经药理学研究。

Tel: (0951) 4076063 E-mail: jiangyuanxu33@hotmail.com