

#### 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%<sup>[4]</sup>。文献<sup>[5]</sup>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<sup>[6]</sup>。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 LD<sub>50</sub> 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 LD<sub>50</sub>, 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 Endemiol* (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<sup>1</sup>, 闫琳<sup>1</sup>, 余建强<sup>1</sup>, 王锐<sup>1</sup>, 金少举<sup>1</sup>, 刘利军<sup>2\*</sup>

(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 ( $\geq 50.0$  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 无明显的中枢兴奋作用。

**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

## Comparison of effects of ephedrine, pseudoephedrine, and their salicylate derivative on central nervous system in mice

JIANG Yuan-xu<sup>1</sup>, YAN Lin<sup>1</sup>, YU Jian-qiang<sup>1</sup>, WANG Rui<sup>1</sup>, JIN Shao-ju<sup>1</sup>, LIU Li-jun<sup>2</sup>

(1. Department of Pharmacology, Ningxia Medical College, Yinchuan 750004, China; 2. School of Chemical Science and Engineering, Ningxia University, Yinchuan 750021, China)

**Key words:** ephedrine (E); pseudoephedrine (PE); synergism, anticonvulsant

麻黄是我国重要的天然药物, 麻黄碱 (ephedrine, E) 和伪麻黄碱 (pseudoephedrine, PE) 是中药麻黄中的生物碱<sup>[1]</sup>。麻黄碱水杨酸 (ephedrine salicylate, ES) 和伪麻黄碱水杨酸 (pseudoephedrine salicylate, PES) 是用麻黄碱和伪麻黄碱与水杨酸共同合成的新的盐类物质, 该盐具有合成方法简单、收率高、性质稳定的特点。文献报道具有解热、镇痛、抗炎及对胃黏膜刺激作用和对血压、心率有影响<sup>[2,3]</sup>, 尚未见有关这些化合物对中枢神经系统影响的报道。为系统研究 ES 和 PES 的药理作用, 本研究采用经典的神经药理学方法观察其中枢药理作用并与 E 和 PE 进行比较。

### 1 材料

1.1 动物: 昆明种小鼠 570 只, 体重  $(20.9 \pm 2.1)$  g, 雌雄兼有, 兰州生物制品研究所实验动物中心提供。

1.2 药品、试剂与仪器: 盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱 (宁夏制药厂, 批号 990615, 纯度 > 99%), ES、PES (宁夏大学化学与化工学院合成, 兰州大学应用有机国家重点实验室波谱分析鉴定, 批号 20001021, 原料药为分析纯), 戊巴比妥钠 (上海新华化工厂, 批号 821028), 戊四氮、烟碱、印防己毒素 (Sigma 公司)。GJ—1 型光电计数仪, 天津医疗器械厂生产。

### 2 方法

2.1 对小鼠自主活动的影响: 小鼠 170 只, 随机分为生理盐水 (NS) 对照组和给药组, 共 17 组, 每组 10 只。第 1 组 ip NS 0.1 mL/10 g, 第 2~5 组分别 ip E, 第 6~9 组分别 ip PE, 第 10~13 组和第 14~17 组分别 ip ES 和 PES, 各组给药剂量均为 12.5、25.0、50.0、100.0 mg/kg。给药后 20 min 分别将小鼠放入光电计数仪中, 测定各组小鼠 10 min 内的活动次数。

2.2 对戊巴比妥钠催眠作用的影响: 分组及给药方法同 2.1 项, 给药 15 min 后, 各组小鼠均 ip 戊巴比妥钠 40.0 mg/kg, 观察药物对小鼠入睡潜伏期和睡眠持续时间的影响。

2.3 对阈下剂量戊四氮致惊厥作用的影响: 小鼠 130 只, 随机分为 NS 对照组和给药组, 共 13 组, 每

组 10 只。第 1 组 ip NS 0.1 mL/10 g, 第 2~4 组、第 5~7 组、第 8~10 组、第 11~13 组分别 ip E、PE、ES 和 PES, 剂量分别为 25.0、50.0 和 100.0 mg/kg。给药 15 min 后, 各组小鼠均 sc 戊四氮 45 mg/kg, 观察并记录各组出现惊厥和死亡的动物数。

2.4 对阈下剂量烟碱和印防己毒素致惊厥作用的影响: 小鼠 100 只, 随机分为 NS 对照组和给药组, 共 10 组, 每组 10 只。第 1~2 组 ip NS 0.1 mL/10 g, 第 3~4 组、第 5~6 组、第 7~8 组、第 9~10 组分别 ip E、PE、ES 和 PES 100.0 mg/kg。给药 15 min 后, 第 1、3、5、7、9 组小鼠尾 iv 烟碱 0.018 mg/kg, 第 2、4、6、8、10 组小鼠尾 iv 印防己毒素 2.1 mg/kg, 观察并记录各组出现惊厥和死亡的动物数。

2.5 统计方法: 数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间差异采用 SPSS 统计软件中 ANOVA 方法进行统计。

### 3 结果

3.1 对小鼠自主活动的影响: 结果见表 1。除大剂量 (100 mg/kg) E 组小鼠活动数明显增加 ( $P < 0.01$ ) 外, 其他各组小鼠的活动数均明显低于 NS 对照组 ( $P < 0.01$ )。

3.2 对戊巴比妥钠催眠作用的影响: 大剂量 (100 mg/kg) E 和 ES 能明显延长小鼠的入睡潜伏期 ( $P < 0.01$ ), 其延长率分别为 66.72% 和 66.19%。小剂量 (12.5、25.0 mg/kg) PES 能明显缩短小鼠的入睡潜伏期 ( $P < 0.05$ 、0.01), 其缩短率分别为 25.27% 和 36.04%。E 各剂量组均能明显缩短小鼠的睡眠持续时间 ( $P < 0.01$ ), ES 剂量稍大 ( $\geq 25.0$  mg/kg), 即可明显缩短小鼠的睡眠持续时间, 而 PE 和 PES 只有在较大剂量 ( $\geq 50.0$  mg/kg) 时才能缩短小鼠的睡眠持续时间, 结果见表 1。

3.3 对阈下剂量戊四氮致惊厥作用的影响: 结果见表 2。较大剂量 ( $\geq 50.0$  mg/kg) E、PE 和大剂量 (100.0 mg/kg) ES 与阈下剂量戊四氮有明显的协同作用 ( $P < 0.05$ )。

3.4 对阈下剂量烟碱和印防己毒素致惊厥作用的影响: 结果见表 2。ES (100.0 mg/kg) 能与阈下剂量烟碱和印防己毒素产生明显的致惊厥协同作用

表 1 E、PE、ES 及 PES 对小鼠自主活动和戊巴比妥钠催眠作用的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )Table 1 Effect of E, PE, ES, and PES on spontaneous activity and syngnoscism induced by pentobarbital in mice ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

| 组 别 | 剂 量<br>/(mg · kg <sup>-1</sup> ) | 自主活动                            |         | 入睡潜伏期<br>/min   | 睡眠持续时间          |         |
|-----|----------------------------------|---------------------------------|---------|-----------------|-----------------|---------|
|     |                                  | 活动数/(次 · 10 min <sup>-1</sup> ) | 抑制率/%   |                 | 时间/min          | 抑制率/%   |
| NS  | -                                | 405.44 ± 133.28                 | -       | 4.55 ± 1.90     | 65.20 ± 36.66   | -       |
| E   | 12.5                             | 138.10 ± 81.74*                 | 65.94   | 6.20 ± 5.51     | 23.00 ± 10.50** | 64.72   |
|     | 25.0                             | 253.11 ± 104.53                 | 37.57   | 4.10 ± 2.23     | 22.78 ± 7.13**  | 65.06   |
|     | 50.0                             | 260.80 ± 180.51                 | 35.67   | 5.78 ± 1.30     | 16.00 ± 11.22** | 75.46   |
|     | 100.0                            | 948.60 ± 432.13**               | - 13.39 | 13.67 ± 12.33** | 11.78 ± 10.80** | 81.93   |
| PE  | 12.5                             | 70.20 ± 29.27**                 | 82.69   | 3.50 ± 1.08     | 46.80 ± 26.70   | 28.20   |
|     | 25.0                             | 115.20 ± 57.64**                | 71.59   | 4.00 ± 0.94     | 50.70 ± 30.33   | 22.20   |
|     | 50.0                             | 200.60 ± 102.46**               | 50.52   | 4.80 ± 3.01     | 28.90 ± 10.21** | 55.68   |
|     | 100.0                            | 163.20 ± 105.57**               | 59.75   | 7.00 ± 8.16     | 22.10 ± 17.16** | 66.10   |
| ES  | 12.5                             | 125.00 ± 87.45**                | 69.17   | 4.11 ± 1.24     | 52.22 ± 33.26   | 19.91   |
|     | 25.0                             | 75.50 ± 44.38**                 | 81.38   | 4.50 ± 3.10     | 39.30 ± 13.33*  | 39.72   |
|     | 50.0                             | 154.30 ± 135.32**               | 61.94   | 5.40 ± 1.95     | 21.10 ± 6.67**  | 67.63   |
|     | 100.0                            | 72.70 ± 64.25**                 | 82.07   | 13.70 ± 4.29**  | 23.50 ± 15.91** | 63.96   |
| PES | 12.5                             | 187.30 ± 158.87**               | 53.80   | 3.40 ± 1.07*    | 55.60 ± 21.99   | 14.72   |
|     | 25.0                             | 94.78 ± 69.75**                 | 76.62   | 2.91 ± 0.56**   | 87.90 ± 73.21   | - 34.81 |
|     | 50.0                             | 68.80 ± 48.02**                 | 83.03   | 4.30 ± 1.15     | 41.60 ± 13.13*  | 36.19   |
|     | 100.0                            | 102.45 ± 59.18**                | 74.74   | 4.60 ± 0.84     | 32.00 ± 14.75** | 50.92   |

与 NS 组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$ \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs NS group表 2 E、PE、ES 及 PES 与阈下剂量戊四氮、烟碱和印防己毒素致惊厥的协同作用 ( $n=10$ )Table 2 Synergism of both E, PE, ES, and PES and pentylenetetrazole, nicotine, and picrotoxin for convulsing by subthreshold dosage ( $n=10$ )

| 组 别 | 剂 量<br>/(mg · kg <sup>-1</sup> ) | 戊四氮 (45 mg/kg, sc) |        | 烟碱 (0.018 mg/kg, iv) |        | 印防己毒素 (2.1 mg/kg, iv) |        |
|-----|----------------------------------|--------------------|--------|----------------------|--------|-----------------------|--------|
|     |                                  | 惊厥数/总数             | 死亡数/总数 | 惊厥数/总数               | 死亡数/总数 | 惊厥数/总数                | 死亡数/总数 |
| NS  | -                                | 0/10               | 0/10   | 0/10                 | 0/10   | 0/10                  | 0/10   |
| E   | 25.0                             | 0/10               | 0/10   | -                    | -      | -                     | -      |
|     | 50.0                             | 5/10*              | 2/10   | -                    | -      | -                     | -      |
|     | 100.0                            | 5/10*              | 2/10   | 0/10                 | 0/10   | 0/10                  | 0/10   |
| PE  | 25.0                             | 2/10               | 0/10   | -                    | -      | -                     | -      |
|     | 50.0                             | 5/10*              | 0/10   | -                    | -      | -                     | -      |
|     | 100.0                            | 5/10*              | 3/10   | 1/10                 | 0/10   | 2/10                  | 0/10   |
| ES  | 25.0                             | 0/10               | 0/10   | -                    | -      | -                     | -      |
|     | 50.0                             | 1/10               | 0/10   | -                    | -      | -                     | -      |
|     | 100.0                            | 4/10*              | 3/10   | 5/10*                | 0/10   | 5/10*                 | 3/10   |
| PES | 25.0                             | 0/10               | 0/10   | -                    | -      | -                     | -      |
|     | 50.0                             | 2/10               | 1/10   | -                    | -      | -                     | -      |
|     | 100.0                            | 3/10               | 1/10   | 0/10                 | 0/10   | 0/10                  | 0/10   |

与 NS 组比较: \* $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs NS group

( $P < 0.05$ ), E、PE 及 PES 对阈下剂量烟碱和印防己毒素无明显协同作用 ( $P > 0.05$ )。

#### 4 讨论

本实验观察到, E 在 12.5~100.0 mg/kg 的剂量内能明显缩短戊巴比妥钠所致小鼠的睡眠持续时间, 对其睡眠持续时间的抑制率可达 64.72%~81.93%, 这与以往文献报道的结果一致<sup>[1]</sup>。PE、ES 和 PES 只有在较大剂量 ( $\geq 50.0$  mg/kg) 时才能缩短戊巴比妥钠所致小鼠的睡眠持续时间, 大剂量

(100.0 mg/kg) E 和 ES 还能明显延长戊巴比妥钠所致小鼠的入睡潜伏期, 提示其均有一定的中枢兴奋作用。值得注意的是, 与 E、PE 和 ES 不同, 小剂量 PES (12.5~25.0 mg/kg) 因能明显缩短戊巴比妥钠所致小鼠的入睡潜伏期而表现出与戊巴比妥钠的协同作用, 而大剂量 (50.0~100.0 mg/kg) 时则可缩短睡眠持续时间而表现出拮抗戊巴比妥钠的作用。这种现象提示 PES 依剂量可能对中枢神经系统表现为双相作用, 即小剂量不影响或产生一定的中

枢抑制作用,大剂量则可能表现出较弱的中枢兴奋作用。另一个值得注意的现象是,除大剂量(100 mg/kg) E 外,PE、ES 和 PES 均使小鼠表现出自主活动减少的现象,这似乎与前面拮抗戊巴比妥钠催眠作用相悖。有文献表明,动物在受到某些刺激产生惊厥之前会有一段静止状态的潜伏期<sup>[4,5]</sup>,可能本实验记录自主活动的时间正好落在其中枢兴奋之前的潜伏期内,也可能药物中枢兴奋作用强度尚未达到使动物自主活动增加的程度。而较大剂量的 E、PE 和 ES 与阈下剂量的戊四氮、烟碱和印防己毒素有协同作用的实验结果一方面支持以上推测,另一方面也提示它们的中枢兴奋作用机制可能与多种神经系统的功能有关,至少与  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)能神经及 N 胆碱能神经有关。PES 未表现出与以上致惊剂有协同作用的结果及其在小剂量时表现的与戊巴比妥钠催眠协同作用的结果均提示 PES 无明显的

中枢兴奋作用,这与 PE 对中枢的兴奋作用不尽相同。而 ES 具有和 E 相似的中枢兴奋作用。产生这种现象的具体原因及它们对中枢神经系统的作用机制尚待进一步研究。

#### References

- [1] He R S. A hundred year history of ephedrine [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1986, 21(8): 488-491.
- [2] Wu G R, Wang X W. The pharmaceutical study of pseudophedrine salicylate (I): analgesic action, anti-inflammation and the stimulation on the gastric mucosa [J]. *Prog Pharm Sci* (药学进展), 2000, 24(2): 107-110.
- [3] Wu G R, Wang X W. The pharmaceutical study of pseudophedrine salicylate (II): antipyretic action and the effects on heart rate, blood pressure and histamine-induced allergic reactions [J]. *Prog Pharm Sci* (药学进展), 2000, 24(4): 238-241.
- [4] Xu S Y, Bian R L, Chen X. *Methodology in Pharmacological Experiments* (药理实验方法学) [M]. 2nd ed Beijing: People's Medical Publishing House, 1991.
- [5] Jiang Y X, Peng J Z. The effect of convulsion produced by pirenzepine in mice [J]. *J Ningxia Med* (宁夏医学院学报), 1995, 17(4): 301-333.

## 何首乌提取物对高胆固醇血症大鼠学习记忆及血脂的影响

赵 玲<sup>1</sup>, 李雅莉<sup>1</sup>, 靳洪涛<sup>2</sup>, 李 林<sup>1\*</sup>

(1. 首都医科大学宣武医院 药理研究室, 北京脑老化重点实验室, 北京 100053; 2. 中国医学科学院中国协和医科大学药物研究所 新药安全评价中心, 北京 100050)

阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 是痴呆中最常见的一种,以记忆、语言和其他认知功能的进行性障碍为特征。近年来,越来越多的证据显示胆固醇在 AD 发病过程中起着直接作用<sup>[1]</sup>,现代研究表明,中药何首乌具有抗氧化、调血脂等作用,本室制备的何首乌提取物(主要含二苯乙烯苷)经前期研究表明,具有改善拟 AD 动物模型学习记忆能力,促进神经营养因子及受体的表达等作用。本实验用高胆固醇饲料长期喂养 Wistar 大鼠,建立高胆固醇血症大鼠模型<sup>[2]</sup>,同时用何首乌提取物对本模型进行药物干预,观察其对动物学习记忆功能及血脂的影响。

### 1 材料

1.1 动物及饲料:Wistar 大鼠,雄性,体重 160~180 g,SPF 级,由首都医科大学实验动物中心提供,许可证号:SYXK-11-00-0047。高胆固醇饲料由

88.7% 普通鼠饲料,1% 胆固醇,10% 猪油和 0.3% 胆酸钠组成,北京九江口饲料厂提供。

1.2 药品与试剂:何首乌提取物[含二苯乙烯苷(2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-O- $\beta$ -D-glucoside) 70%,TSG],由本室自行研制提取工艺,委托中国医药研究开发中心加工,批号 020823。舒降之片(辛伐他汀),杭州默沙东制药有限公司提供,批号 02120。胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)测定试剂盒,由首都医科大学首医临床科技中心提供。

1.3 仪器:Morris 水迷宫及分析软件,由中国医学科学院中国协和医科大学药物研究所提供;400 R 低温离心机,德国 Heraeus 产品;Selectra-E 全自动生化测定仪,荷兰威图产品。

### 2 方法

2.1 动物模型的建立及分组给药:Wistar 大鼠,雄性,随机分为普通饲料对照组(15 只)和高胆固醇

\* 收稿日期:2004-02-05

基金项目:首都二四八重大创新工程项目(H010210130113);国家重点基础研究发展计划“973”项目(G2000057010);北京市中医药重点学科项目(2001);北京市自然科学基金资助项目(7032013);北京市科技新星计划项目(H020821390190);首都医学发展基金项目(2002-3002)

\* 通讯作者 Tel: (010) 63013355-28816 (010) 63132779