

表 7 F1代反射发育指标

Table 7 Index of reflex development of F1 rats

组别	剂量 <i>I</i> /(mg· kg ⁻¹)	动物 <i>n</i>	平面翻正 /d	负趋地性 /d	断崖回避 /d	第 13天触须定位	空中翻正 /d	视觉定位 /d
对照	—	20	2.78± 0.15	9.28± 0.08	8.44± 0.14	20/20	13.84± 0.10	16.20± 0.08
染料木素	16	19	2.63± 0.16*	9.24± 0.08	8.44± 0.11	19/19	13.94± 0.10	16.23± 0.09
	160	21	2.67± 0.14*	9.23± 0.07	8.44± 0.10	21/21	13.84± 0.08	16.26± 0.09*
	480	21	2.65± 0.14*	9.20± 0.09*	8.44± 0.10	21/21	13.82± 0.15	16.25± 0.06*

与对照组比较: * *P* < 0.05 ** *P* < 0.01

* *P* < 0.05 ** *P* < 0.01 vs control group

表 8 F1代生殖功能

Table 8 Reproductive ability of F1 rats

组别	剂 量 <i>I</i> /(mg· kg ⁻¹)	孕鼠体重 /g	交配成功		受孕		黄体数 $\bar{x} \pm s$	着床数 $\bar{x} \pm s$	活胎		吸收胎		死胎		窝均重 /g
			%	交配数 动物总数	%	受孕数 孕鼠数			总数	$\bar{x} \pm s$	总数	%	总数	%	
对照	—	318.28± 25.32	94.74	18/19	100	18/18	12.3± 2.9	15.8± 1.9	247	13.7± 3.8	29	10.43	2	0.72	27.25± 6.85
染料木素	16	326.94± 17.24	84.21	16/19	100	16/16	13.5± 2.5	16.1± 1.4	247	15.4± 1.6	9*	3.49	2	0.78	30.18± 3.06
	160	323.42± 18.56	100	19/19	100	19/19	14.4± 2.3	16.3± 1.8	297	15.6± 1.8	12*	3.88	0	0	29.58± 3.80
	480	329.07± 17.34	78.95	15/19	100	15/15	14.7± 2.0	16.9± 1.8	228	15.2± 2.4	24	9.45	2	0.79	29.26± 5.00

与对照组比较: * *P* < 0.05 ** *P* < 0.01

* *P* < 0.05 ** *P* < 0.01 vs control group

3 讨论

本实验给药时间在雌性动物围产期和哺乳期,目的是评价药物对雌性动物生殖功能以及胚胎发育和子代生长发育、生理功能、行为能力、生殖功能等的影响和程度。结果表明染料木素各组母鼠的心脏系数与溶剂对照组比较存在明显差异 (*P* < 0.05),存在剂量-反应关系,提示围产期、哺乳期给予受检样品引起动物心脏增大;受检样品剂量高于 160 mg/kg 子宫系数较溶剂对照组增大;孕鼠在围产期和哺乳期给予高剂量即 480 mg/kg 的受检样品,引起子代死亡率明显增高,生理发育滞后,但对子代行

为生殖功能无明显影响。本实验结果表明母鼠围产期、哺乳期服用染料木素引起心脏增大;染料木素对母鼠生殖和子代生长发育的无作用剂量为 160 mg/kg。此结果为染料木素临床应用提供了依据。

References

[1] Xu J N, Wang Q K, Cui T, *et al.* Study on reproductive toxicity of genistein I. General reproductive toxicity [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, 34(9): 830-831.

[2] Xu J N, Wang Q K, Li Z S, *et al.* Study on reproductive toxicity of genistein II. Teratogenicity toxicity [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2004, 35(8): 914-915.

[3] Vogel H G, Vogel W H. *Drug Discovery and Evaluation—Pharmacological Assays* (药理学实验指南——新药发现和药理学评价) [M]. Beijing: Science Press, 2001.

川芎嗪及冰片对蛙黏膜纤毛转运能力的影响

潘 嘉*

(四川省中药研究所 药理室,四川 成都 610041)

川芎具有活血行气、祛风止痛的功效,是中医用于治疗头痛及偏头痛的常用药物,在中医鼻疗法中的应用频率极高,其有效成分川芎嗪能扩张小动脉、抗血小板聚集、改善微循环、对抗血栓形成等,主要用于心、脑血管系统疾病。冰片则是开窍醒神的重要

药物,且常作为佐使之剂与当归、川芎合用以增强其疗效。蛙黏膜纤毛转运能力实验常作为研究药物对黏膜清除作用的实验方法之一,本实验研究川芎嗪及冰片对蛙黏膜纤毛转运能力的影响,探讨黏膜纤毛转运能力实验方法在中药研究中的运用及药物的

* 收稿日期: 2004-02-13
基金项目: 国家中医药管理局资助项目 (02-03ZQ04)
作者简介: 潘 嘉 (1970-),女,四川达川人,助理研究员,硕士,主要从事中药药理学及毒理学研究。
Tel (028) 85237056 E-mail: panjia028@163.com

鼻黏膜毒性

1 材料与方法

1.1 动物: 青蛙,雌雄兼用, 30~ 50 g,由四川省中药研究所动物中心提供。

1.2 试药: 盐酸川芎嗪,购自北京双鹤药业有限公司,批号 020103,规格: 40 mg/2 mL,临用时以 0.9% 生理盐水配制为含川芎嗪 0.2% 的药液。合成冰片 (龙脑 59.8%,异龙脑 38.6%),购自成都同仁堂药店,经本所生药室方清茂助理研究员鉴定,临用时用聚山梨酯-80 (成都科龙化工试剂厂提供),配制为含冰片 1% 的生理盐水混悬液,其中含 0.2% 聚山梨酯-80

1.3 方法^[1,2]: 结合文献方法并作部分改进,将青蛙仰卧固定于蛙板上,用缝合针于青蛙上、下口腔边缘分别引两条鱼线,用鱼线充分牵开蛙口并在蛙板两头固定好。于蛙上腭表面滴生理盐水 0.2 mL,接触 2 min后,将多余液体倒出,在上腭靠前方部位 (即硬腭靠近黎骨处牙齿部位的正中线) 放置甲基橙颗粒,即刻计时。此时,颗粒将从硬腭的前面 (正好在黎骨的牙齿前面) 朝后面 (靠近食管) 方向运动。用圆规测量在一定时间内,甲基橙颗粒传送的距离,并于计算尺上测得准确距离 (mm),计算其速率 (mm/s)。然后,将上腭清洗干净,于其表面再滴受试品 0.2 mL,接触 2 min后,将多余药液倒出,同上

表 1 川芎嗪及冰片对蛙黏膜纤毛转运能力的影响

Table 1 Effect of ligustrazine and synthetic borneol on mucociliary transport ability of frog

组 别	剂量 %	动物数 只	给药前速率 /(mm·s ⁻¹)	给药后			
				2 min时速率 /(mm·s ⁻¹)	2 min时改变率 %	6 min时速率 /(mm·s ⁻¹)	6 min时改变率 %
川芎嗪	0.2	11	0.51±0.13	0.47±0.09	-7.8	0.44±0.13	-19.6
冰片	1	10	0.47±0.10	0.29±0.10 ^{▲★★}	-38.3	0.34±0.12 [★]	-34.0
聚山梨酯-80	0.2	10	0.47±0.15	0.48±0.19	2.1	0.39±0.08	-17.0

与给药前比较: ★★ $P < 0.01$; 与聚山梨酯-80比较: ▲ $P < 0.05$

★★ $P < 0.01$ vs pre-treatment group; ▲ $P < 0.05$ vs Tween-80 group

药物对鼻黏膜的影响主要表现在对黏膜纤毛的毒性作用,其中黏膜纤毛的运动是否受影响是一个重要的表现。本实验从纤毛的转运能力上考察药物对纤毛运动的影响。结果表明,给药后 2 min时,川芎嗪的转运速率与给药前比较略有降低,6 min时川芎嗪的转运速率仍在下降,但与给药前比较差异均无显著性,说明川芎嗪在该实验条件下对蛙黏膜纤毛的转运能力即纤毛的运动无明显影响;聚山梨酯-80在给药后 2~6 min转运速率与给药前比较差异均无显著性,说明其在该实验条件下对蛙黏膜纤毛的转运能力即纤毛的运动亦无明显影响,因此在

法操作。用圆规测量给药后 2~6 min时在一定时间内甲基橙颗粒传送的距离,计算其速率 (mm/s)。

1.4 统计学处理: 数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间及自身配对比较采用 t 检验。

2 结果

根据文献、本实验室资料及预试验结果,川芎嗪、冰片分别采用 0.2%、1% 的质量浓度;另设 0.2% 聚山梨酯-80为对照组。各试药对黏膜纤毛转运能力的影响结果见表 1。3种试药给药前的纤毛转运速率相近,差异不显著 ($P > 0.05$)。给药后 2 min时,川芎嗪组的转运速率略有降低,但与给药前比较差异无显著性 ($P > 0.05$);聚山梨酯-80组的转运速率略有升高,与给药前比较差异亦无显著性 ($P > 0.05$);冰片的转运速率与给药前比较明显降低,差异显著 ($P < 0.01$)。给药后 6 min时,川芎嗪的转运速率与给药前比较继续降低 ($P > 0.05$);冰片的转运速率与给药前比较则明显降低 ($P < 0.01$);聚山梨酯-80的转运速率与给药前比较也有降低 ($P > 0.05$)。由于冰片中加入聚山梨酯-80助溶,故与其再进行比较,结果显示冰片在给药后 2 min时与聚山梨酯-80比较差异显著 ($P < 0.05$);在给药后 6 min时比聚山梨酯-80虽略有降低,但差异无显著性 ($P > 0.05$)。

3 讨论

该实验条件下聚山梨酯-80作为助溶剂的使用是安全的。冰片在给药后 2~6 min转运速率与给药前比较差异均有显著性,说明冰片在给药后对黏膜纤毛的转运能力有明显影响,可见冰片对黏膜纤毛的运动确有明显的毒性作用。另外,从实验结果看,冰片与川芎嗪、聚山梨酯-80有一点不同,即冰片在给药后 6 min时比给药后 2 min时的转运速率略有升高,而川芎嗪、聚山梨酯-80的转运速率均是在给药后 6 min时比给药后 2 min时降低,笔者分析这可能是由于黏膜纤毛的不断运动,通常所称的“黏液毯”将冰片混悬液中的颗粒不断运走,使得这些颗粒

对黏膜纤毛运动所起的负面影响不断减弱,因而使得在越后的时间里纤毛的运动反而增强,因此笔者推测冰片混悬液中的颗粒可能是冰片对黏膜纤毛转运能力产生显著性影响的因素之一。

本实验初步表明黏膜纤毛转运能力实验方法在中药研究中的运用是可行的,它从另一个方面揭示了药物对纤毛运动的影响,本方法取材容易、操作简单、结果可靠、适用面广,可用于药物对鼻黏膜毒性

的初筛,但有待于进一步验证其可行性。

References

- [1] Gizurason S, Marriott C, Martin G P, *et al.* The influence of insulin and some excipients used in nasal insulin preparation on mucociliary clearance [J]. *Int J Pharm*, 1990, 65: 243-247.
- [2] Li Y, Xu G. The influence of beclomethasone dipropionate on rabbit's nasal mucosa, adrenal and the function of frog palatal mucociliary [J]. *Chin J Otorhinolaryngol* (中华耳鼻喉科杂志), 1991, 26(3): 135-137.

舒心贴膏对急性心肌梗死犬的保护作用

张丽君¹, 崔新明², 李艳茹², 吕文伟^{2*}

(1. 吉林省延边大学医学院附属医院 心内科, 吉林 延吉 133000; 2. 吉林大学基础医学院, 吉林 长春 130021)

舒心贴膏是由血竭、丹参、没药、冰片等 8 味名贵中药材根据中医络病理论研制而成的复方新制剂, 具有活血化瘀、通脉止痛、养血安神之功效^[1]。临床研究已经证实其对冠心病、心绞痛具有良好的疗效。本实验观察了舒心贴膏对急性心肌梗死犬的心肌梗死面积、血清酶及心肌细胞超微结构的影响, 并与冠心膏的治疗进行对比, 旨在探讨舒心贴膏对急性心肌梗死犬心肌的保护作用, 为其临床应用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 动物: 健康成年杂种犬, 体重 13~18 kg, 雌雄兼用, 由吉林大学实验动物部提供。

1.2 药品: 舒心贴膏由山西晋新制药总厂提供, 批号 980406; 冠心膏由河北四达制药厂生产, 批号 970102; 其他试剂均为国产分析纯。

1.3 仪器: SC-3 型人工呼吸机 (上海医疗设备厂); JEM-1200EX 型透射电子显微镜 (日本电子公司); EOS880 型自动生化分析仪 (意大利)。

1.4 实验方法^[2-4]: 健康成年杂种犬 20 只, 随机分为 4 组, 每组 5 只。对照组给予等面积等质量不含药赋形剂贴; 阳性药物组给予冠心膏 (生药 0.042 g/kg), 每只 1 贴; 实验组分为舒心贴膏大、小剂量组 (生药 0.083、0.042 g/kg), 每只 1 贴, 均采用贴于犬左上胸近腋窝下给药方式。将杂种犬用戊巴比妥钠 (30 mg/kg) iv 麻醉。背部固定, 切开颈部皮肤, 气管插管, 连接人工呼吸机。于左侧第四肋间施

开胸术, 暴露心脏, 剪开心包, 做心包术。分离冠状动脉左前降支主干中下 1/3 交界处, 穿线以备结扎制备急性心肌梗死模型。术毕, 稳定 20 min, 自股静脉取血, 测定血清天冬氨酸转氨酶 (AST)、肌酸磷酸激酶 (CPK)、乳酸脱氢酶 (LDH) 活性, 作为给药前值。结扎冠状动脉, 制备实验性急性心肌梗死模型。将药物贴于犬左上胸近腋窝下, 360 min 后, 再次取股静脉血测血清 AST、CPK、LDH 活性。取下心脏, 称全心质量, 沿冠状沟剪去大血管根部和心房, 称左心室质量。将左心均匀的横断切成 5 片, 置于 0.025% 硝基四氮唑兰 (NBT) 染液中, 在 37℃ 恒温水浴箱中染色 15 min。梗死区不着色, 非梗死区被染为蓝色。剪去各片心肌被染色的非梗死区, 称未染色的梗死区心肌质量, 与全心质量和左室质量相比。取一小块梗死区心肌组织, 放入 4% 戊二醛中固定, 常规透射电镜样品制备, JEM-1200EX 型透射电镜下观察心肌细胞超微结构的改变。

1.5 统计学方法: 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较行 t 检验。

2 结果

2.1 舒心贴膏对急性心肌梗死犬心肌梗死面积的影响: 结扎 360 min 后, 测定犬心肌梗死面积, 结果舒心贴膏 2 个剂量组和冠心膏组均有减少心肌梗死面积的作用, 药物的作用强度呈剂量依赖性, 与对照组相比差异显著, 见表 1。

2.2 舒心贴膏对血清心肌酶 (AST、CPK、LDH)

* 收稿日期: 2004-02-25

作者简介: 张丽君 (1963-), 女, 吉林省九台市人, 主治医师, 研究方向为心血管疾病诊断及治疗。Tel: (0433) 2660224