

表 1 合成冰片和天然冰片对小鼠 PCE 微核率的影响

Table 1 Influence of synthetic borneol and *d*-borneol on PCE micronucleus rate in mice

组别	剂量 (g · kg ⁻¹)	动物 /只	观察细胞 (个 · 只 ⁻¹)	雌性		雄性	
				微核细胞/个	微核率 ($\bar{x} \pm s$)/%	微核细胞/个	微核率 ($\bar{x} \pm s$)/%
CMC	—	5	1 000	2	0.004 ± 0.006	2	0.004 ± 0.006
CTX	0.060 0	5	1 000	81	0.162 ± 0.057**	88	0.196 ± 0.043**
合成冰片	0.601 0	5	1 000	2	0.004 ± 0.006	2	0.004 ± 0.006
	1.220 3	5	1 000	2	0.004 ± 0.006	1	0.002 ± 0.005
天然冰片	2.440 5	5	1 000	1	0.002 ± 0.005	3	0.006 ± 0.009
	0.582 0	5	1 000	1	0.002 ± 0.005	2	0.004 ± 0.006
	1.164 0	5	1 000	2	0.004 ± 0.006	2	0.004 ± 0.006
	2.328 0	5	1 000	2	0.004 ± 0.006	1	0.002 ± 0.005

与 CMC 组比较: ***P* < 0.01

***P* < 0.01 vs CMC group

表明合成冰片与天然冰片均无诱发小鼠骨髓 PCE 微核率增高的效应,微核试验结果为阴性。

3 讨论

中药新药开发成为中药产业的热点,中药安全性问题也越来越受到人们的重视。近年,有关中药的诱变性的研究报道日渐增多^[2,3],为中药新药开发提供了部分依据。冰片为许多中药品种的主要成分,在临床和制药行业颇受关注,本研究供试品天然冰片为近年新发现的药源,有关其安全性尤其是与现用合成冰片的比较研究未见报道,对其进行深入系统的研究有重要意义。

微核形成是细胞受遗传毒物作用后的一种遗传学终点,本实验采用小鼠骨髓嗜多染红细胞微核试验,观察了两种冰片的遗传毒性。结果表明,合成冰片和天然冰片对小鼠 ig 给药的 LD₅₀ 分别为 4.881 和 4.656 g/kg,《中华人民共和国药典》2000 版一部规定合成冰片临床用量为每人每天 0.15~0.3 g,

在 1/2 LD₅₀ (约相当于 60 kg 体重成人日用剂量的 57~114 倍) 及以下剂量 ig 小鼠,均无诱发小鼠骨髓嗜多染红细胞微核形成率增加的作用,对骨髓也无抑制作用。

目前报道一些中药有诱变性,但多为实验室资料,而且需要多个遗传终点试验进行组合研究,临床流行病学调查研究也待施行,有关研究仍是中药研究的重大领域。

References:

[1] Wang Y, Gao X M, Zhang B L. Function and dose-effect relation of nature borneol in Compound Danshen Pills [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2004, 35(6): 672-673.
 [2] Ge Y C, Ren H J, Li C Y, et al. Determination of andrographolide in serum of rabbit by RP-HPLC [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 2002, 18(4): 11-12.
 [3] Yin X J, Xiang R D, Liu D X, et al. A study on the antimutagenicity of chemical compounds extracted from *Cnidium monnieri* (L.) Cuss used in Chinese traditional medicine [J]. *Carcinog Teratog Mutag* (癌变·畸变·突变), 1999, 11(2): 65-71.

吴茱萸提取物调脂、镇痛及抗炎作用实验研究

谢梅林, 薛洁, 艾华*, 朱路佳

(苏州大学医学院 药理学教研室、苏州中药研究所, 江苏 苏州 215007)

吴茱萸为芸香科植物吴茱萸 *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. 及石虎 *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. var. *officinalis* (Dode) Huang 的干燥近成熟果实。传统中医认为,其具有散寒止痛、降逆止呕、助阳止泻等功效。在临床上与其他中药组成复方,用于治疗冠心病、眩晕和头痛^[1],胃肠炎^[2],

呕吐^[3]等疾病。本实验用现代药理学实验动物模型,观察吴茱萸提取物的调脂、镇痛及抗炎作用,为开发吴茱萸新的应用提供实验依据。

1 材料

1.1 动物:昆明种小鼠,18~22 g,由苏州大学实验动物中心提供。

收稿日期:2003-05-16

作者简介:谢梅林(1958—),男,江苏人,博士后,主要从事心血管和免疫药理学研究。

Tel: (0512) 65226479 E-mail: xiemeilin278@sohu.com

* 苏州大学药理学系实习生

1.2 药物与试剂:吴茱萸产自湖南,由苏州雷允上药业集团公司提供。吴茱萸提取物,为棕褐色粉末,内含 55% 吴茱萸吲哚总生物碱,由苏州大学医学院药理学研究室提供,临用时用 0.5% 羧甲基纤维素钠(CMC-Na)配制所需浓度。度冷丁注射液为沈阳第一制药厂产品;氢化可的松注射液为江苏扬州制药厂产品;血清总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)测定试剂盒均由温州东欧生物工程有限公司提供;血清高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)测定试剂盒由上海科欣生物技术研究所提供;二甲苯为无锡医药采购供应站产品。

1.3 仪器:AT-738 型半自动生化分析仪为上海安泰分析仪器有限公司产品;GJ-8402 型热板测痛仪为宁海白石电子医用仪器厂产品;PB203-N 型电子称由阿尔特番河电子有限公司生产。

2 方法

2.1 蛋黄型高血脂小鼠模型制备及实验分组:取雌性昆明种小鼠 40 只,随机分为 4 组,即正常对照组、高脂模型组、吴茱萸提取物大、小剂量组,每组 10 只。给药组小鼠每天分别 ig 吴茱萸提取物 100、50 mg/kg,正常对照组和高脂模型组 ig 等量的 0.5% CMC-Na 溶液,连续给药 5 d 后,除正常对照组外,其余小鼠 ip 75% 蛋黄乳液 0.1 mL/10 g,15 h 后眼眶取血,按试剂盒方法测定血清 TC, TG 和 HDL-C,计算血清 LDL-C 含量。

$$LDL-C = TC - 1/2 \cdot TG - HDL-C$$

2.2 热板致小鼠疼痛模型制备及实验分组:选用符合要求的雌性昆明种小鼠 40 只,随机分成 4 组,即正常对照组、阳性药物对照组、吴茱萸提取物大、小剂量组,每组 10 只。吴茱萸提取物组小鼠每天分别 ig 相应药物 100、50 mg/kg,正常对照组和阳性药物对照组小鼠 ig 等量的 0.5% CMC-Na 溶液,连续 5 d 后,阳性药物对照组小鼠于热板致痛前 30 min 按 0.1 mL/10 g ip 0.4% 度冷丁溶液,各组小鼠用热板法测定末次给药后 0.5、1、1.5、2、2.5 h 的痛阈变化。

2.3 二甲苯致炎模型制备及实验分组:将雄性昆明种小鼠 40 只,随机分为 4 组,即炎症模型组、阳性药物对照组、吴茱萸提取物大、小剂量组,每组 10 只。吴茱萸提取物组小鼠每天分别 ig 相应药物 100、50 mg/kg,炎症模型组和阳性药物对照组小鼠 ig 等量的 0.5% CMC-Na 溶液,连续给药 5 d 后,阳性药物对照组小鼠 ig 氢化可的松 25 mg/kg,连续 2 次。于末次给药后 30 min,每只小鼠右耳涂 100% 二甲苯 50 μ L 致炎,50 min 后将小鼠处死,用

直径为 6 mm 打孔器分别在同一部位将每鼠左右两耳打下圆耳片,电子天平称质量,每鼠的右耳片质量减去左耳片质量即得致炎肿胀度。

2.4 统计学处理:实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两样本均数的 *t* 检验。

3 结果

3.1 对高血脂小鼠血脂的影响:小鼠 ip 75% 蛋黄乳液后,血清 TC、TG 和 LDL-C 明显升高,而血清 HDL-C 明显降低,与正常对照组比较,差异非常显著 ($P < 0.01$)。若预先给小鼠 ig 吴茱萸提取物 5 d,虽可使血清 TG 有一定的降低,血清 HDL-C 有一定升高,但与高脂模型组比较,差异不显著,见表 1。

表 1 吴茱萸提取物对蛋黄乳液致高血脂小鼠血脂水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effects of *Fructus Evodiae* extract on blood lipid in hyperlipidemic mice induced by fresh yolkfluid ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	TC/ (mmol · L ⁻¹)	TG/ (mmol · L ⁻¹)	HDL-C/ (mmol · L ⁻¹)	LDL-C/ (mmol · L ⁻¹)
正常对照	—	2.8 ± 0.5	1.4 ± 0.5	1.29 ± 0.33	0.8 ± 0.4
高脂模型	—	5.5 ± 0.9**	6.4 ± 2.1**	0.84 ± 0.18*	1.7 ± 0.4**
吴茱萸提取物	50	5.6 ± 1.8	6.0 ± 2.4	0.99 ± 0.22	1.9 ± 0.8
	100	5.3 ± 1.2	5.5 ± 2.4	0.91 ± 0.22	1.9 ± 0.6

与正常对照组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs normal group

3.2 对热板致小鼠疼痛反应的影响:实验以小鼠在 55 °C 热板上首次舔后足所需的时间作为痛阈。吴茱萸提取物小剂量组小鼠的痛阈在末次给药后 0.5 h 时虽无提高,但大剂量组小鼠已提高了 26.0%,1.5 h 时痛阈提高百分率达峰值,大、小剂量组分别为 68.5% 和 44.4%,与正常对照组比较差异显著 ($P < 0.05, 0.01$)。大剂量组作用强度、作用开始和持续时间均要明显优于小剂量组,结果见表 2。

3.3 对二甲苯致鼠耳肿胀的影响:吴茱萸提取物组鼠耳肿胀度与炎症模型组比较,均有不同程度减轻,尤以小剂量组作用更为明显,其肿胀度可减轻 32.3%,见表 3。

4 讨论

本研究结果表明,吴茱萸提取物对热板致痛和二甲苯致炎小鼠具有明显的镇痛和抗炎作用,其镇痛效应随着剂量的增加,作用逐渐增强,但其对二甲苯致炎小鼠的抗炎作用,并非随着剂量的增加而增强,因此,若要同时利用它的镇痛和抗炎作用,其所用的剂量还需作进一步的调整。已知蛋黄型高血脂症形成的机制是外源性胆固醇的迅速吸收或肝胆固

表 2 吴茱萸提取物对热板致小鼠疼痛反应的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 2 Effect of *Fructus Evodiae* extract on pain reaction of mice induced by hot-plate ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	痛阈/s				
		0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	2.5 h
正常对照	—	12.7±4.0	13.5±5.0	10.8±3.8	12.2±3.5	12.6±7.5
吴茱萸提取物	50	12.1±2.8	13.9±3.8	15.6±3.9*	12.3±3.5	10.9±2.8
	100	16.0±4.5	17.0±5.3	18.2±7.1**	16.4±3.4*	16.0±7.1
度冷丁	40	56.9±8.5**	19.8±11.0	20.2±9.8**	18.8±5.3**	17.9±6.0

与正常对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

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

表 3 吴茱萸提取物对二甲苯致鼠耳肿胀的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 3 Effect of *Fructus Evodiae* extract on ear edema of mice induced by xylene ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ $(\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1})$	肿胀度/mg	肿胀抑制率/%
炎症模型	—	9.6±2.4	—
吴茱萸提取物	50	6.5±3.2*	32.3
	100	6.7±3.2*	30.2
氢化可的松	25	4.3±3.8**	55.2

与炎症模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs inflammatory model group

醇合成的加速,小鼠服用吴茱萸提取物后,仅能轻度

升高蛋黄型高血脂小鼠的血清 HDL-C 和轻度降低血清 TG 的水平,对血清 TC 和 LDL-C 的水平未见明显降低作用,提示吴茱萸提取物对外源性胆固醇的吸收和内源性胆固醇的合成无明显的影响。

References:

[1] Jiang J X; Chen M Z. Clinical uses and studies of Wuzhuyu Tang [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2000, 22(10): 728-729.
 [2] Chen Y J. 68 Cases of chronic ulcerative colitis treated with Wuzhuyu Tang Jiawei [J]. *Beijing J Tradit Chin Med* (北京中医杂志), 1997, 16(1): 19-20.
 [3] Chou J X. 68 Patients with nervous vomiting treated by Wuzhuyu Tang Jiajian [J]. *Hunan J Tradit Chin Med* (湖南中医杂志), 1998, 14(2): 42.

益肺定平喘胶囊祛痰平喘作用

沃 雪

(哈尔滨医科大学附属第二医院 药学部,黑龙江 哈尔滨 150086)

哮喘是由多种炎性细胞参与的气道慢性炎症,表现为喘息、呼吸困难、胸闷或咳嗽。哮喘治疗不当可产生气道不可逆性缩窄,影响肺的呼吸功能,降低生活质量。西医治疗哮喘主张在抗炎的同时使用血管扩张剂及糖皮质激素,但不良反应大且易复发。中医认为哮喘多属“哮症”范畴,多从肺、脾、肾三脏论治^[1],强调依据病因调理脏腑功能来达到治疗目的。开发疗效确切的平喘中药无疑具有重要的意义。益肺定平喘胶囊主要由莱菔子、玄参、甘草、黄芩、陈皮、连翘等中药组成。本实验对其祛痰平喘作用进行评价,为进一步开发应用提供实验依据。

1 材料

实验动物为昆明种小鼠和豚鼠,由哈尔滨医科大学动物学部提供。实验器材为 721 分光光度计。药品:益肺定平喘胶囊(以下简称平喘胶囊),由黑龙

江昆仑药业公司提供,批号 0109015;克喘王购于广东罗浮山药业有限公司,批号 0203201;氯化铵购于沈阳市化工九厂,批号 0001124;苯酚红试剂购于北京化工厂,批号 780908;其他试剂均为国产分析纯。

2 方法

2.1 祛痰实验

2.1.1 酚红溶液配制:取 0.25% 酚红溶液 20 mL,加 5% 碳酸氢钠溶液至 50 mL,摇匀配成 1 mg/mL 酚红溶液。然后依次稀释成 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的一系列溶液,每支 2 mL,封装于小试管中,于暗处保存。

2.1.2 分组及给药:取雄性昆明种小鼠 60 只,体重 20~24 g,随机分为 5 组,每组 12 只,分别为正常对照组,氯化铵组 (1 g/kg),平喘胶囊小、中、大剂量组 (1.26、2.52、5.04 g/kg),各组均 ig 给药,每