

条件决定。实际应用中常用将存活的微生物降低到十分之一时所需要的剂量,即 D_{10} 值。如果需要辐照的中药产品初始染菌数为 N_0 ,辐照后要求达到的细菌数为 N ,则所需要的辐照剂量 $D=KD_{10}\lg N_0/N$, K 值由经验得出。

2 中药辐射灭菌的应用

我国中药灭菌实验是从20世纪70年代开始的,当时主要有4种方法:水洗除菌、化学药剂灭菌、(干或湿)热灭菌、辐射灭菌。但不久在各地蓬勃开展的试验研究中,辐射灭菌脱颖而出。目前全国用于辐射加工的钴源装置有100多座。除了中药灭菌外,还用于辐照食品灭菌杀虫和保鲜、医疗器械灭菌、玩具灭菌、辐射化工、材料改性以及宝石改色等项目。天津原子能辐照中心即天津市技术物理研究所钴源成立于1986年。近年来,天津市各中药厂、部分制药厂、医院和许多保健药品的生产厂家都在物理所的钴源辐照灭菌。辐照产品品种有中药材、中成药等各种丸、散、片、胶囊,还有西药和保健品。辐照不限定包装形式,而且可以是原料、半成品、成品,批量没有任何限制。中药辐照灭菌已经成为食品和药品生产工艺中必不可少的工序了。《中华人民共和国药典》2005年版中准备增加辐射灭菌的内容。在美国、英国和欧盟国家都允许辐照中药,美国已写入药典。德国原来在辐照食品方面比较保守,但是随着欧盟的成立也只好承认辐照食品。目前世界上绝大多数国家都制定了相应的法规,允许辐照食品,也包括植物药。

3 中药辐射灭菌的安全性评价

3.1 辐照中药是否有沾染放射性和感生放射性^[3]:辐照中药一般使用密封型 ^{60}Co 辐射装置,被照物不接触放射性核

素,不会沾上放射性物质。研究证明,要使组成食品的基本元素,碳、氧、氮、磷、硫等发生核反应需一定的临界能,最低的铍-9为1.67 MeV,最高的碳-12为18.8 MeV。而 ^{60}Co γ 射线的能量为1.33、1.17 MeV,几乎不可能产生感生核反应,因此辐照中药不会产生感生放射性。

3.2 辐照食品的营养卫生评价^[4]:经过各国学者对食品中的主要营养成分:蛋白质、酶、碳水化合物、脂肪和维生素,辐照前后的变化情况进行了详尽地研究,证实电离辐射对食品中的主要营养成分的影响,在程度上与其他加工方法没有明显的区别。联合国粮农组织(FAO)、国际原子能机构(IAEA)和世界卫生组织(WHO)多次召开国际辐射食品科学讨论会,评价辐照食品安全性。1980年10月,由上述3大组织组成的“辐照食品联合专家委员会”归纳各国30多年安全性研究结果,确认“为储存目的,任何食物受到总平均剂量10 kGy以下的辐照(γ 射线和10 MeV以下电子束),不再需要进行毒物学方面的检测,也没有特殊营养和微生物问题”。

4 结语

综上所述,辐照技术作为和平利用原子能的一项高新技术,已经广泛地应用于中药的灭菌工艺过程中。

References:

- [1] Li C H. *Technical Base in Radiator* (辐射技术基础) [M]. Beijing: Atomic Energy Publishing House, 1988.
- [2] Detinge. *Molecular Radioactivity Biology* [M]. Beijing: Science Press, 1975.
- [3] IAEA Technical Reports Series. *Training Manual on Food Irradiation Technology and Techniques* [M]. Vienna: IAEA, 1970.
- [4] Wu Y N. *Modern Food Safety Science* (现代食品安全科学) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2003.

中医药对胰岛素抵抗的研究现状

李 怡, 闫小光

(卫生部北京医院 瑞东糖尿病中西医结合研治中心, 北京 100730)

胰岛素抵抗(insulin resistance, 简称 IR)泛指胰岛素在周围组织摄取和清除葡萄糖的作用减低。目前已证实, IR不仅与Ⅱ型糖尿病密切相关, 而且还是糖耐量减低、肥胖症、高血压病、动脉粥样硬化、冠心病和脑血管病等多种疾病的共同危险因素。IR产生的机制仍未完全阐明, 一般认为是遗传因素与环境因素共同作用的结果。中医学在该研究领域起步较晚, 近年来, 众多学者通过辛勤的工作, 从不同的角度和层面尝试性地提出了胰岛素抵抗的病机、证候和方药, 并经大量实验和临床研究加以论证, 做了许多创新性的研究。

1 单味药及提取物和复方制剂的实验研究

该方面的研究有一个共同点就是利用实验动物, 通过不同的模型和治法, 不同程度地影响了与糖尿病 IR 相关的生

化指标如血糖、血脂、血液流变学、胰岛素敏感指数 M 值和胰岛素、雌二醇/睾酮、游离脂肪酸、瘦素、TNF- α 等生物活性因子的改变; 证实了高血压与胰岛素抵抗也是密不可分的, 增高 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性以降低血压, 可以改善胰岛素抵抗, 提高Ⅰ型和减少Ⅱ型骨骼肌纤维组成成分, 改善胰岛素抵抗的同时又可以降低血压。

1.1 单味药及其提取物: 人参皂苷既可以加速葡萄糖氧化, 又可加强肝糖元合成, 进而降低血糖。人参水提物可能是通过增强胰岛素对葡萄糖的敏感性而发挥作用。大黄治疗Ⅱ型糖尿病模型大鼠4周后, 血清胰岛素水平降低, 胰岛素受体最大结合力明显增高, 说明大黄可以通过对胰岛素受体的作用改善 IR。生地黄含地黄低聚糖等, 在降低实验性糖尿病大

鼠的同时,使血浆皮质醇含量下降。故生地黄通过对胰岛素及其拮抗激素(如糖皮质激素)的相互作用,进而影响到肝糖代谢及糖代谢的其他环节,使异常或紊乱的糖代谢向正常转化。黄志江^[1]等研究认为人工虫草多糖能提高胰岛素抵抗脂肪细胞的葡萄糖摄取水平。王钦茂^[2]等研究提示丹皮多糖纯品 2b 可降低四氧嘧啶诱发的糖尿病小鼠模型的糖化血红蛋白水平,改善其口服葡萄糖耐量和 IR,并认为其机制可能与促进外周组织对葡萄糖的利用,提高胰岛素的敏感性有关。将切除 70% 胰腺的大鼠予以根皮苷治疗,使口服葡萄糖耐量和胰岛素敏感性完全恢复正常,停止根皮苷治疗的糖尿病模型大鼠又可复发 IR。王佳珍^[3]等在四氧嘧啶所致的糖尿病大鼠模型中,观察了月见草油对 IR 的影响,结果表明治疗组的 IR 有明显改善。于丽萍^[4]等观察不同剂量的卷柏对 IR 伴高血压模型大鼠的胰岛素敏感性的影响,结果显示卷柏低、高剂量组对大鼠的收缩期血压无显著改善作用;高剂量组胰岛素敏感性指标 M 值有明显的改善作用,低剂量则无。

1.2 中药复方:用金芪降糖片治疗糖尿病小鼠,结果发现该药能恢复机体对胰岛素的敏感性,改善小鼠的 IR,并能明显降低模型动物血清甘油三酯水平和缓解脂肪肝。加味桃核承气汤对于 STZ 与高热量饲料共同诱导的大鼠模型,可明显降低空腹血糖、空腹胰岛素、摄食及饮水量,提高胰岛素敏感性。又进一步探讨了以加味桃核承气汤及拆方为基础的中医不同治法对糖尿病大鼠高糖、高脂、IR 的影响。结果加味桃核承气汤、益气养阴、活血化瘀、泻热通下各组均可降低空腹血糖和甘油三酯,提高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C);降低空腹胰岛素,提高胰岛素敏感性。李怡等^[5,6]观察不同剂量糖肾胶囊对 FFR 大鼠模型的胰岛素敏感性的影响,以正常血糖高胰岛素钳夹技术对不同剂量组进行胰岛素敏感性的评价,提示高剂量组胰岛素敏感性指标 M 值有明显的改善作用,同时对 FFR 大鼠血清瘦素浓度有明显影响;用 ATP 酶染色法对各组骨骼肌纤维组成成分进行的分析显示,糖肾胶囊对 I 型和 II 型骨骼肌纤维成分有显著的影响,且 2 种纤维组成成分与胰岛素敏感性指标 M 值呈显著的相关关系。降压合剂对 IR 高血压大鼠可降低收缩压、空腹血糖、空腹胰岛素及纤溶酶原活性,减少体重增长幅度,升高胰岛素敏感性及 HDL-C。同时进一步证实了降压合剂的降压及增加胰岛素敏感性的作用可能与增高 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性这一途径有关。王红梅^[7]等实验认为,龟龄集可以显著降低注射外源性胰岛素所致实验性高胰岛素血症大鼠血清甘油三酯水平,提高 HDL-C 水平,使血清中睾酮水平升高,雌二醇/睾酮比值降低,同时显著降低空腹胰岛素水平,提高胰岛素敏感性。苦荞麦复方对 II 型糖尿病大鼠可减轻症状,防止肥胖,降低空腹血糖、降低血浆黏度和全血黏度,提高胰岛素敏感性。

2 存在问题

2.1 动物模型的选择:实验研究的基本条件是要制造与临床实际基本吻合的动物模型,以解释在人体难为或不能为的问题。否则将影响某些问题的正确判断,甚至误导。目前与 IR 相关的动物模型有遗传自发性、饮食诱导、药物诱导、饮

食与小剂量药物结合诱导及手术造模等方法。较成功的自发模型是 OLETF 及 SHR 大鼠,但由于价格较高、饲养条件局限等原因尚未广泛使用。药物诱导的动物模型所用的时间较短,但模型稳定性不理想,且与人类的自然发病过程有一定的差距,故也未被普遍采用。而通过饮食或饮食与小剂量药物结合诱导的模型与人类 IR 自然病程比较接近,且使用经济、有相对的稳定性,是当前研究 IR 较为理想的动物模型。

2.2 对 IR 的评价标准不一:有些研究仅以胰岛素和 C-肽水平的高低来评价 IR,或仅依据单一的指标如胰岛素受体、胰岛素拮抗激素等测定来推断改善 IR 的作用,缺乏能更准确反映胰岛素敏感性的指标,其结果片面,结论也是不严谨的,包括在众多研究中使用的胰岛素敏感性指数,亦有其适用范围和局限性。目前公认评估和检测 IR 最可靠的方法是正常血糖高胰岛素钳夹技术,国外已普遍运用于 IR 研究中,是提高中医药研究 IR 的可靠法,并称之为“金标准”。

2.3 缺乏对 IR 改善机制的深入探讨:产生 IR 的机制十分复杂,是多环节的,包括受体前、受体和受体后的抵抗。中医药对疾病的治疗作用往往是多因素、多靶点的综合体现,有其整体的优势和特点。目前的研究也表明,许多方药对 IR 有不同程度的改善,但大多数研究仅限于对改善 IR 的观察,在机制方面的探讨未能深入和广泛开展,尤其是对 IR 的分子生物学机制涉足甚少。有针对性地应用新技术、新方法,多方位探明中医药改善 IR 的作用机制,可以为进一步研究和筛选改善胰岛素抵抗的方药提供多层次、多角度理论依据,同时也可以为该领域中医药研究提供一个科学的、实用的工具。

2.4 病机证候的研究尚待规范:中医治疗 II 型糖尿病必须研究 IR,许多学者把胰岛素和相关疾病的研究重点转移到 IR 上。目前的研究对 IR 与不同证型的关系、治疗的方药进行了有益的探讨,一些结果表明中医药可以通过不同的途径和环节增加胰岛素的敏感性,对 IR 有一定的改善作用,显示中医药研究 IR 有着广阔的前景。同时由于临床选择对象的不同,样本量的不足和判定方法的差异等,造成对 IR 中医证候特点、治法方药的认识不一,也存在着一些不足和有待规范和改进之处。

2.5 对 IR 认识的局限性:祖国医学古籍文献中没有“胰岛素抵抗”这一病名,诸多中医同道对 IR 的认识和研究大多从对“消渴”病的认识入手,论述的也是“消渴”病的 IR,而忽视其他相关疾病,如高血压、肥胖、高脂血症、心脑血管等疾病研究,今后应引起重视。笔者认为对文献古籍中未涉及的内容,应当努力挖掘并借助现代科学包括现代医学中相应的方法和手段加以丰富和完善,必要时可创立新理论加以阐释。

3 结语

目前对胰岛素抵抗综合征病机证候和治疗方面,众多学者尚存在不同的观点和意见分歧,因此,制订中医对于该疾病状态的病机、证候标准,统一方法和认识,从而提高中医药对胰岛素抵抗综合征的防治水平是亟待解决的重要课题。

References:

- [1] Huang Z J, Ji H, Lip, *et al.* Hypoglycemic effect and mechanism of polysaccharides from cultured mycelium of *Cordyceps*

- sinensis [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2002, 33(1): 51-54.
- [2] Wang Q M, Liu C, Zhao Z P, *et al.* Study of Screening and effects of effective components on hypoglycemic activity of polysaccharide from *Mudan Cortex* [J]. *Chin J Basic Med Tradit Chin Med* (中国中医基础医学杂志), 2001, 7(5): 338-341.
- [3] Wang J Z, Huang X M, Chen X F, *et al.* Treatment effect of oenothera oil and Duoxikang on insulin resistance by diabetes rats [J]. *Zhejiang Med J* (浙江医学), 1998, 20(1): 24-35.
- [4] Yu L P, Zhang X, Wang Y Z. Effect of *Selaginella lamariscine* Spring on FFR insulin sensitivity [J]. *Chin Tra-*
- dit Pat Med* (中成药), 2001, 23(4): 291-292.
- [5] Li Y, Li Q G, Pu X X, *et al.* Effects of Chinese medicine-TSJN on the in sulin resistance and mechanisms by muscle fiber composition in fructose-fed rats [J]. *Acta Chin Med Pharmacol* (中医药学报), 2000, 15(1): 20-21.
- [6] Li Y, Zhang Q J, Li Q G, *et al.* Effect of Tangshen Capsule on insulin resistance and leptin levels in fructose fed rats [J]. *Chin J Exper Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2000, 6(12): 25-27.
- [7] Wang H M, Wang S M. Effect of Cuilingji on experimental high insulin symptom in rats [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 2001, 17(6): 5-7.

有毒中药的抗癌作用及合理应用

张须学,程晓卫

(南阳医学高等专科学校,河南 南阳 473058)

有毒中药是指药理作用强,治疗剂量与中毒剂量比较接近,安全度小,易引起中毒反应,或致人死亡的中药。癌毒致病暴戾,毒陷邪深,非攻不克,故常采用以毒攻毒之法,选用药性剧烈的毒剧中药,以达到攻坚蚀疮、破瘀散结之目的。现代医学研究也证明,有毒中药对肿瘤的治疗作用,主要是它

1 有毒中药的毒性成分

通过对有毒中药的成分分析表明,其毒性成分主要是生物碱类(如土的宁、马钱子碱、乌头碱等)、苷类(大戟苷、牵牛子苷、蟾酥毒素、商陆毒素等)、毒蛋白类(如植物性毒蛋白、毒性蛋白等)、酚或有机酸类(如斑蝥素、尿黑素等)、金属元素(如砷、汞、铅等)等。统计显示,这些有毒中药主要来源于毛茛科、茄科、百合科、大戟科及天南星科。其药性大小与所含毒性成分的分类及量有明显关系,如生物碱类成分最明显,随着毒性程度升高,含生物碱类成分的质量分数也相对提高。

2 有毒中药的致毒机制

2.1 生物碱类:主要是对中枢神经系统有毒性作用。如含乌头碱的川乌、草乌、附子等,其毒性主要表现为作用于中枢神经系统及周围神经系统的症状,中毒机制是过量的乌头碱先兴奋后麻痹各种神经末梢,刺激迷走神经中枢,甚至麻痹血管运动中枢、呼吸中枢,导致心源性休克、呼吸衰竭而死。又如含番木鳖碱的马钱子等,其毒性主要作用于脊髓、大脑皮质或延脑等高级神经中枢,主要表现为脊髓反射性的兴奋显著抗进,引起特殊的强直性痉挛,常因呼吸肌强直性收缩而引起窒息死亡。

2.2 苷类:主要是对循环系统有毒性作用。如商陆中的商陆皂苷对交感神经有刺激作用,促进胃肠道蠕动并刺激肠黏膜,引起腹痛、腹泻,且有溶血作用,用量过大可引发惊厥,严重者血压下降,瞳孔散大,心脏抑制和麻痹而死亡。木鳖子中的木鳖子皂苷能使血压下降,心搏加快,严重者死亡。

2.3 毒蛋白类:主要是对消化系统有毒性作用。如巴豆中毒性球蛋白,能溶解红血球使局部细胞坏死,内服使消化道腐蚀出血,并损坏肾脏而尿血。苍耳子中的苍耳子毒蛋白能引起神经消化系统机能障碍,使毛细血管通透性增加。

2.4 金属元素:对人体毒性较大的主要有含砷、汞、铅类等矿物类药物。砷为细胞原浆毒,作用于机体酶系统,抑制酶蛋白的巯基,使失去活性,阻碍细胞氧化和呼吸,而且损害神经细胞,使神经系统发生各种病变,如砒石、雄黄等。汞为一种原浆毒,汞化合物对人体具有强烈的刺激性和腐蚀性,并能抑制多种酶的活性,引起中枢神经和植物神经功能紊乱,如水银、轻粉、朱砂等。铅是多亲和性毒物,作用于全身各个系统,主要损害神经、造血、消化和心血管系统,如铅粉、密陀僧等。

3 有毒中药的抗癌机制

研究表明,有毒中药的抗癌机制主要是通过对癌细胞的直接杀伤、诱导凋亡及诱导分化而发挥细胞毒的作用。

3.1 抑制杀伤作用:以鸦胆子提取物制成的鸦胆子油乳剂,对人肾颗粒细胞癌细胞系 GRC-1 及人肾透明细胞癌 RLC-310 细胞的生长有明显的抑制作用,可直接破坏肾癌细胞膜、线粒体膜、内质网膜及核膜等膜性系统,使肾癌细胞变性并坏死;鸦胆子油乳剂还可阻止 GRC-1 及 RLC-310 细胞由 G₀/G₁ 期向 S 期进展,以抑制 DNA 合成,并使 DNA 指数下降^[1]。巴豆总生物碱可使小鼠腹水型肝癌细胞质膜 ConA 受体的侧向扩散速度明显增加,而细胞浆基质结构程度有所改变。临床应用对甲状腺癌、胃癌、肝癌等多种癌症均有良好效果,尤其对晚期癌症,多有明显的止痛作用^[2]。雷公藤甲素、乙素均有明显的抗肿瘤活性。对白血病患者人离体白细胞有明显的抑制或杀灭作用。雷公藤甲素对检测的 3 种国内胃癌细胞系均显示较明显的生长抑制作用^[3]。近年,从雷公藤浸膏中分得的具有明显抗癌活性新组分,能延长小鼠乳腺癌荷瘤小鼠的生存期,对大鼠实验性肺癌瘤重抑制率达 65.13%。