

的小鼠扭体反应的抑制作用明显强于对 $MgSO_4$ 的作用。提示 TAPN 抑制小鼠扭体反应的作用可能与 PGs 形成有关。本实验还同时对小鼠 AA 致扭体后腹腔液中 PGE_2 水平进行了测定,结果表明 TAPN 与吲哚美辛一样能明显降低小鼠腹腔液中 PGE_2 水平。另外,前期对小鼠福尔马林致痛实验研究中发现,TAPN 对晚期相疼痛反应的抑制作用比早期相的作用更为敏感。这些结果均表明 TAPN 抑制 PGs 的合成,可能是其发挥外周镇痛作用的主要机制。

麻醉性镇痛药主要作用于体内的阿片受体而发挥中枢镇痛作用,其镇痛作用强,但反复应用易产生躯体依赖性,临床应用受到严格控制。所以,是否具有成瘾性已作为评价镇痛药应用价值的重要指标。为此,了解 TAPN 的镇痛作用与阿片受体的关系有着重要的意义。本研究结果表明,在纳洛酮拮抗实验

中,ip 和 icv 阿片受体拮抗剂纳洛酮均不能对抗 TAPN 的镇痛作用,与吗啡显著不同之处还在于其镇痛作用无耐受性,由此推测,TAPN 不作用于阿片受体,其镇痛作用不是通过阿片受体介导的。

References:

- [1] Yang Y J, Wang C M, Yuan Y F, et al. Analgesic sites of total alkaloids in *Papaver nudicaule* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2005, 36(4): 554-557.
- [2] Huang G P, Ma C G, Xu S Y. The analgesic effects of indomethacin are strengthened with verapamil, nifedipine, and tetrandrine [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 1993, 9(1): 26-28.
- [3] Wang Y, Zhao W Z, Chen Z W, et al. The relations of TAPN's analgesic effect to PGs, NO, OFR [J]. *J Anhui Med Univ* (安徽医科大学学报), 1998, 33(4): 257-258.
- [4] Ferreira S H. Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia [J]. *Nature: New Biol*, 1972, 240: 200-203.
- [5] Gyires K, Torma Z. The use of the writhing test in mice for screening different types of analgesics [J]. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1984, 267(1): 131.

丹参素对脑损伤的保护作用

张 婷^{1,2}, 王超云², 田京伟², 傅风华^{3*}, 刘 珂³

(1. 山东省天然药物工程技术研究中心, 山东 烟台 264003; 2. 中国海洋大学药物与食品研究所, 山东 青岛 266003; 3. 烟台大学药学院, 山东 烟台 264005)

丹参 *Salvia miltiorhiza* Bunge 为唇形科鼠尾草属多年生草本植物,以干燥根部入药,具有活血凉血、祛瘀止痛、安神除烦的功效。丹参素是从丹参水溶性部位中提取的有效成分,文献报道其有抗心肌缺血、改善微循环、抗炎等作用^[1],但其对脑损伤的保护作用未见报道。本实验通过观察丹参素注射液对缺氧缺血性脑损伤及血栓形成的影响,为寻找新的能够有效防治脑缺血疾病的药物提供实验依据。

1 材料

1.1 动物:普通级 SD 大鼠,雄性,体重 280~350 g;清洁级昆明种小鼠,雄性,体重 18~22 g,由山东省天然药物工程技术研究中心实验动物中心提供,合格证号为:SYXK(鲁)20030020。

1.2 药品与仪器:丹参素注射液,山东省天然药物工程技术研究中心制剂室提供,批号 040626;红四氮唑,购自 Sigma 公司;亚硝酸钠(分析纯),江苏双源化工厂;红花注射液,万荣三九药业有限公司,批

号 040130。数码相机 DSC—P92,SONY 公司。

2 方法

2.1 对小鼠断头呼吸的影响^[2]:取雄性小鼠 40 只,随机分为 4 组,每组 10 只,即正常对照组(iv 生理盐水),丹参素低、高剂量组(分别按 30、60 mg/kg iv 丹参素注射液),阳性对照组(按 15 mL/kg iv 红花注射液),给药 20 min 后快速断头处死小鼠,记录小鼠断头后张口喘息时间。

2.2 对亚硝酸钠中毒小鼠生存时间的影响^[3]:小鼠分组及给药方法同 2.1 项。给药 20 min 后 ip 亚硝酸钠 200 mg/kg,记录各组小鼠生存时间。

2.3 对大鼠中动脉栓塞致脑缺血的影响^[2]:取雄性 SD 大鼠 50 只,随机分为 5 组,每组 10 只,即假手术组,缺血模型组(iv 生理盐水),阳性对照组(按 7.5 mL/kg iv 红花注射液),丹参素低、高剂量组(分别按 15、30 mg/kg iv 丹参素注射液)。大鼠水合氯醛(350 mg/kg,ip)麻醉,分离左侧颈总动脉,夹

收稿日期:2004-11-09

作者简介:张 婷(1978—),女,山东青岛人,助理工程师,硕士,工作于山东省天然药物工程技术研究中心,研究方向为药物化学及药理。Tel: (0535) 2102139 E-mail: zhangting01@luye-pharm.com

* 通讯作者 傅风华

闭颈总、颈内动脉，颈外动脉近心端及远心端结扎，中间剪开。将颈外动脉游离端拉至与颈内动脉成一条直线，将栓线（直径 0.24 mm 尼龙线，长度 5.0 cm）由颈外动脉插入至颅内，遇轻微阻力时停止，插入深度约为 2 cm。结扎颈外动脉开口，并打开颈总动脉动脉夹，消毒缝合伤口，造成左侧大脑中动脉缺血模型；假手术组仅进行左侧颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉的分离（23~25 °C 进行）。各组动物于缺血后 30 min 舌下 iv 给予相应药物。24 h 后，按文献方法^[4]进行行为障碍评分，评分越高，行为障碍越严重。行为评分后处死大鼠，取脑，去掉嗅球、小脑和低位脑干，冠状切成 5 片，脑片用红四氮唑（TTC）染色，正常组织经染色后呈红色，梗死组织呈白色，染色后照相，用中国航空航天大学病理图像分析软件求梗死面积比。

2.4 对动-静脉旁路血栓形成的影响：取雄性 SD 大鼠 40 只，随机分为 4 组，每组 10 只，即正常对照组（给予生理盐水），丹参素低、高剂量组（分别按 15、30 mg/kg 剂量给药），阳性对照组（按 7.5 mL/kg 给予红花注射液）。禁食 12 h 后，各组动物分别 iv 相应药物，2 h 后，按文献方法^[5]将大鼠用戊巴比妥钠麻醉后，取内径 0.9 mm、长约 12 cm 的三段聚乙烯管（内置 5 cm 长的丝线），连接右颈总动脉和左颈外静脉，开放血流 15 min 后中断血流，取出丝线称质量，此时丝线湿质量减去原丝线干质量，即为所形成血栓的湿质量。

2.5 统计学方法：数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间 TWO-tail ANOVA 检验。

3 结果

3.1 对小鼠断头呼吸时间的影响：见表 1。结果显示，正常小鼠断头后呼吸时间在 21 s 左右，不同剂量的丹参素（30、60 mg/kg）均可延长断头小鼠的呼吸时间，与正常组比较差异显著（ $P < 0.05, 0.01$ ）。

3.2 对亚硝酸钠中毒小鼠生存时间的影响：见表 1。

表 1 丹参素对小鼠断头呼吸时间和亚硝酸钠中毒小鼠生存时间的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of danshensu on breath time of decollated mice and survival time of hypoxic mice induced by sodium nitrite ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量	呼吸时间/s	生存时间/min
正常对照	—	21.03 ± 1.51	19.69 ± 1.97
阳性对照	15 mL · kg ⁻¹	22.16 ± 1.44*	21.02 ± 1.93*
丹参素	30 mg · kg ⁻¹	22.72 ± 1.77*	21.11 ± 1.56*
	60 mg · kg ⁻¹	24.02 ± 1.92**	22.37 ± 1.99**

与正常对照组比较：* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

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

结果显示，不同剂量丹参素（30、60 mg/kg）均能延长亚硝酸钠中毒小鼠的生存时间，与正常对照组比较差异显著（ $P < 0.05, 0.01$ ）。

3.3 对大鼠中动脉栓塞致脑缺血的影响：见表 2。结果显示，缺血 24 h 后，大鼠表现出明显的行为障碍，脑组织也出现明显的灶状缺血区，达到全脑 25% 左右。不同剂量丹参素可以不同程度地减轻动物的行为障碍，大鼠脑缺血区梗死面积也有明显减少，与缺血模型组比较差异显著（ $P < 0.05, 0.01$ ）。

表 2 丹参素对中动脉栓塞大鼠行为评分和缺血面积的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect of danshensu on behavior score and infarct area in MCAO rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量	行为评分	梗死面积/%
假手术	—	0	0
缺血模型	—	11.10 ± 1.27	24.55 ± 4.23
阳性对照	7.5 mL · kg ⁻¹	7.40 ± 1.83**	14.27 ± 4.85**
丹参素	15 mg · kg ⁻¹	8.60 ± 1.42*	18.14 ± 3.69*
	30 mg · kg ⁻¹	7.50 ± 2.07**	15.36 ± 4.38**

与缺血模型组比较：* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

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

3.4 对大鼠动-静脉旁路血栓形成的影响：见表 3。丹参素低、高剂量组血栓湿质量明显低于正常对照组，说明丹参素可抑制大鼠动-静脉旁路血栓的形成。

表 3 丹参素对大鼠动-静脉旁路血栓形成的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of danshensu on A-V bypass thrombogenesis in rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量	血栓湿质量/g
正常对照	—	0.043 ± 0.009
阳性对照	7.5 mL · kg ⁻¹	0.031 ± 0.007*
丹参素	15 mg · kg ⁻¹	0.036 ± 0.008*
	30 mg · kg ⁻¹	0.026 ± 0.006**

与正常对照组比较：* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

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

4 讨论

文献报道丹参素具有保护大鼠心肌缺血-再灌注损伤及心肌线粒体膜、改善微循环、抗凝、舒张冠状动脉等作用^[1]，可缩小心肌梗死范围和缩短病程。本实验证明，丹参素能改善大鼠中动脉栓塞所致脑缺血大鼠的行为障碍，减少脑缺血区梗死面积，提示其可作为抗脑缺血药物开发。

缺血、缺氧对机体是一种劣性刺激，影响机体的氧供能，导致心、脑等重要器官能量衰竭而死亡^[6]。断头造成脑血供应中断，但脑中原有的血液和营养物质尚能使脑功能维持一段时间，丹参素可使脑组织耐缺氧能力增强，脑功能维持时间延长，从而延长

小鼠断头喘息时间。在小鼠亚硝酸钠致死实验中,丹参素能延长小鼠的生存时间,提示其可能具有提高机体的血氧利用率,降低机体的耗氧量,从而提高组织利用氧的能力,延长因缺氧造成的氧供能力不足的动物的生存时间。即丹参素对组织代谢具有调节及保护作用。

血栓形成是脑缺血性疾病的主要致病因素之一。脑缺血时,细胞内钙超载,氧自由基产生增加,激活膜上的磷脂酶 A_2 ,使膜磷脂分解,生成大量的花生四烯酸,再经环氧酶途径形成不稳定的中间物 PGC_2 和 PGH_2 ,前者经 TXA_2 合成酶催化形成 TXA_2 ,后者则生成 PGI_2 , TXA_2 大量合成,致 PGI_2 / TXA_2 比值失调,凝血机制障碍,更易于血栓形成并致组织损伤,成为脑缺血的重要病理机制之一^[7]。本实验证明,丹参素能显著减轻大鼠动-静脉旁路血栓质量,即其可通过抑制血栓的形成减轻缺血所致的脑损伤。

综上所述,丹参素对脑损伤具有良好的保护作用,

其作用机制可能与影响线粒体呼吸链,减轻血栓形成有关。

References:

- [1] Yang C X. Advances in study on the pharmacological effects of danshensu [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 1997, 13(4): 298-301.
- [2] Hacke W. *Cerebral Ischemia* [M]. Berlin: Springer-Verlag, 1991.
- [3] Chen Q. *Methodology in Pharmacological Study on Chinese Materia Medica* (中药药理研究方法学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1996.
- [4] Liu X G, Xu L N. A rat middle cerebral artery thrombosis model for evaluation of thrombolytic and antithrombotic agents [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1995, 30(9): 662-667.
- [5] Wang H T, Jin H T, Sun J N, et al. Experimental studies on anti-thrombosis effect of 3,4-oxoisopropylidene-shikimic acid [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2002, 37(4): 245-248.
- [6] Wan Y D, Chen S F, Cheng F. Effect of 6,7-dimethoxycoumarin on tolerance to anoxia [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2001, 17(3): 299-302.
- [7] Wang J, Zhang J T. Relations of anti-cerebral ischemia effect of total salvianolic acid to anti-thrombosis formation [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 1999, 16(3): 237-239.

牛蒡子提取物的降血糖作用

徐朝晖¹,李 婷²,邓 毅¹,刘建文²,贾 伟^{1*}

(1. 上海交通大学药学院,上海 200030; 2. 华东理工大学,上海 200237)

牛蒡子为菊科植物牛蒡 *Arctium lappa* L. 的干燥成熟果实,历版《中国药典》均有记载。牛蒡子传统上属于辛凉解表药,用于风热感冒、咳嗽痰多、麻疹、风疹等症。对牛蒡子提取物的降血糖作用曾有文献报道^[1],但未见系统研究。本研究旨在结合植物化学与药理学研究手段,观察牛蒡子提取物的降血糖作用,初步确定其降血糖活性成分所在的提取部位,为进一步追踪其降血糖作用的物质基础提供依据,同时对中药的 α -葡萄糖苷酶抑制活性进行方法学探索。

1 材料

1.1 动物:SPF级昆明种小鼠 58 只,6 周龄,体重 (25 ± 2) g,雌雄各半,由中国科学院上海动物实验中心提供。

1.2 药物:牛蒡子原药材购自上海华宇药业有限公司,产地江苏徐州,经本院生药学课题组刘忠副教授

鉴定,确定为菊科植物牛蒡 *A. lappa* L. 的干燥成熟果实。研究所用药物分别为牛蒡子乙醇提取物、水提取物、75% 乙醇提取物;优降糖片剂(格列本脲片,上海信谊药业有限公司,规格 2.5 mg/片,批号 021002);葡萄糖试剂盒(上海荣盛生物技术有限公司);拜糖平片剂(阿卡波糖片,拜耳医药保健有限公司,规格 50 mg/片,批号 19990205)。

1.3 试剂与仪器: α -PNPG(美国 Sigma 公司)、牛血清白蛋白、二甲基亚砜(分析纯,上海菲达工贸有限公司和桥分公司)、 α -葡萄糖苷酶冻干粉(美国 Sigma 公司,规格 5.7 U/mg)、 $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ 、 $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ 、 Na_2CO_3 (均为分析纯,上海凌峰化学试剂有限公司·江苏永华精细化学品有限公司)。酶标仪(Bio-RAD 550 型,BioTek 公司)。

2 方法

2.1 降血糖实验^[2,3]

收稿日期:2004-11-20

作者简介:徐朝晖(1970—),男,生药学博士,主要从事中药和天然药物化学的研究。Tel: (021) 62932292

*通讯作者 贾 伟 Tel: (021) 62932292 Fax: (021) 62932292 E-mail: weijia@sjtu.edu.cn