表 3 湖北贝母各生物碱单体对豚鼠的

平喘作用 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 3 Antiasthmatic effect of each single alkaloids from *F. hupehensis* on guinea pig ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	用药前引喘 潜伏期/s	抽搐动物/ 动物总数	用药后引喘 潜伏期/s	引喘潜伏 期差值/s
阴性	—	34.2±9.9	8/8	49.2±16.8	15.0±12.07
阳性	4	35.0±9.5	8/8	76.7±15.1	41.8±17.0**
鄂贝甲素	3.3	33.2±9.1	8/8	47.5±9.7	14.3±7.9
鄂贝乙素	3.3	31.0±9.4	8/8	78.7±57.6	47.7±49.9
浙贝甲素	3.3	33.0±6.7	8/8	68.0±21.0	35.0±26.0
浙贝乙素	3.3	32.8±8.7	8/8	81.7±57.8	48.8±56.2
湖贝甲素苷	3.3	33.7±12.7	8/8	48.5±21.5	14.8±16.4
湖贝甲素	3.3	33.7±5.4	8/8	50.2±15.7	16.5±15.2
鄂贝新	3.3	33.0±3.1	8/8	82.0±42.4	49.0±38.3*
总碱	3.3	30.5±3.6	8/8	52.7±16.2	22.2±13.8

与阴性组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

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

4 讨论

湖北贝母各生物碱单体均有一定的镇咳、祛痰活性,其中鄂贝甲素、湖贝甲素苷的镇咳作用很强,在可待因 1/10 的剂量条件下,与阴性组比较显示显著的镇咳作用,表明此两种生物碱单体的镇咳活性具有良好的前景,非常值得关注。鄂贝甲素、鄂贝新显示显著的祛痰活性,均强于总碱,其祛痰活性值得关注。鄂贝新显示显著的平喘活性,明显强于总碱,其平喘活性值得关注。

References:

[1] Xiong W, Guo X L, He J L. Primary study on pharmacological effects of *Fritillaria hupehensis* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1986, 17(3): 19-22.
 [2] Li Y K. *Methodology in Pharmacological Experiment on Chinese Materia Medica* (中药药理实验方法学) [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1991.
 [3] Xu S Y. *Methodology in Pharmacological Experiment* (药理实验方法学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1991.

乌索酸对小鼠实验性肝损伤的保护作用

熊筱娟¹, 陈武¹, 肖小华², 崔江龙³, 徐丽英²

(1. 宜春学院, 江西 宜春 336000; 2. 江西省药物研究所, 江西 南昌 330029; 3. 宜春市第一人民医院, 江西 宜春 336000)

乌索酸又名熊果酸、乌苏酸,从忍冬科接骨木属植物陆英 *Sambucus chinensis* Lindl. 中提取。陆英作为抗肝炎中药早已应用于临床,具有显著的降酶、退黄、增进食欲、恢复肝功能的作用。乌索酸在陆英活性成分中所占比例较高。本实验研究乌索酸对小鼠实验性急性肝损伤的保护作用。

1 材料

1.1 动物:昆明种小鼠,18~22 g,雄性,购自中国科学院上海动物中心,动物合格证号为 SCXK (沪) 2003—0003。

1.2 药品与试剂:乌索酸(质量分数>93%)由宜春学院生物工程研究所药化实验室从植物陆英中提取,用 0.2% 泊洛沙姆(泊洛沙姆 F68,上海运宏化工制剂辅料技术有限公司出品)助溶,超声振荡后备用。联苯双酯滴丸(上海华氏制药有限公司,批号 348003);CCl₄(益林化工厂出品,批号 941213);D-氨基半乳糖(D-GalN,中国人民解放军防化所提供);卡介苗(BCG,上海生物制品研究所出品,批号

20044001);脂多糖(LPS,Flaka 公司出品);丙氨酸转氨酶(ALT)测定试剂盒(批号 20010504)、天冬氨酸转氨酶(AST)测定试剂盒(批号 20011201)均为中生北控生物科技股份有限公司出品。

1.3 仪器:BT—224 半自动生化分析仪,意大利出品;Au—640 全自动生化分析仪,日本宝灵曼公司出品。

2 方法与结果

2.1 对 CCl₄致小鼠急性肝损伤的影响^[1]:取昆明种小鼠 60 只,按体重随机分为 6 组,分别为正常组,模型组,乌索酸高、中、低剂量(60、30、15 mg/kg)组,阳性对照药联苯双酯(200 mg/kg)组。各组动物每天分别按 0.2 mL/kg ig 给予 NS 或受试药,连续给药 6 d,末次给药后 1 h,ip 0.1% CCl₄橄榄油溶液 0.1 mL/10 g (对照组除外)。禁食 16 h,眼眶采血,测血清 ALT、AST 水平。剖取同一位置小块肝脏称质量,用生理盐水制成 10% 肝组织匀浆,测其中丙二醛(MDA)水平,计算 $\bar{x} \pm s$,并与模

收稿日期:2005-01-13

基金项目:国家“863”计划重点资助项目(2002AA2Z3217)

作者简介:熊筱娟(1957—),女,江西省人,副教授,硕士生导师,主要研究方向为药理,主要从事天然药物新药研究与开发。

型组比较,进行 *t* 检验,结果见表 1。CCl₄肝损伤模型组与正常组比较,小鼠血清 ALT、AST 和肝组织 MDA 水平明显升高 ($P < 0.01$);乌索酸各剂量组、联苯双酯组与模型组比较均不同程度地使肝损伤小鼠血清 ALT 降低 ($P < 0.05, 0.01$);乌索酸低剂量组有降低血清 AST 及肝组织 MDA 水平的趋势,但无显著性差异 ($P > 0.05$)。乌索酸高、中剂量组和联苯双酯组与模型组比较均不同程度地使肝损伤小鼠血清 AST 和肝组织 MDA 水平降低 ($P < 0.05, 0.01$)。结果表明:乌索酸 (30、60 mg/kg) 与阳性对照药联苯双酯 (200 mg/kg) 降酶效果相当,但乌索酸 (60 mg/kg) 降低肝组织 MDA 效果优于联苯双酯 (200 mg/kg)。

表 1 乌索酸对 CCl₄致肝损伤小鼠的保护作用 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 1 Protective effect of ursolic acid on liver-injured mice induced by CCl₄ ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	ALT/ (U · L ⁻¹)	AST/ (U · L ⁻¹)	MDA/ (nmol · mL ⁻¹)
正常	—	33.87 ± 12.99**	160.58 ± 36.98**	134.5 ± 59.3**
模型	—	271.78 ± 64.88	282.69 ± 63.02	261.5 ± 98.4
乌索酸	15	180.68 ± 140.45*	226.42 ± 63.38	245.5 ± 188.2
	30	100.37 ± 70.58**	200.56 ± 45.03**	132.0 ± 60.1*
	60	49.23 ± 20.93**	149.04 ± 28.58**	107.0 ± 62.0**
联苯双酯	200	50.44 ± 46.37**	198.48 ± 58.37**	168.5 ± 62.4*

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

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

2.2 对 D-GalN 致小鼠急性免疫性肝损伤的影响^[1]:分组及给药方法同 2.1 项。末次给药后 1 h, ip D-GalN 750 mg/kg (对照组除外)。禁食 24 h,眼眶采血,测血清 ALT、AST 水平及肝组织匀浆中 MDA 水平 (方法同 2.1 项)。结果见表 2。D-GalN 肝损伤模型组与正常组比较,小鼠血清 ALT、AST 和肝组织 MDA 水平明显升高 ($P < 0.01$);乌索酸高、中剂量组和联苯双酯组均使肝损伤后小鼠血清 ALT 显著降低 ($P < 0.05, 0.01$),使肝损伤后小鼠血清 AST 降低 ($P < 0.05$),并使肝组织 MDA 水平显著降低 ($P < 0.05, 0.01$)。结果表明:乌索酸 (15 mg/kg) 有降酶、降低肝组织 MDA 水平的趋势,但无显著性差异 ($P > 0.05$)。乌索酸 (30、60 mg/kg) 作用显著,尤其乌索酸 (60 mg/kg) 与联苯双酯 (200 mg/kg) 比较,降酶、降低肝组织 MDA 水平作用相当。

2.3 对 BCG-LPS 致小鼠急性免疫性肝损伤的影响^[2]:分组方法同 2.1 项。除正常组外,其余各组动物于第 1 天给药前 1 h 鼠尾 iv BCG,每只 2.5 mg,各组均 ig 给药,连续 7 d。末次给药 1 h 后鼠尾 iv

LPS,每只 10 mg,禁食 16 h 后眼眶采血,测血清 ALT、AST 水平 (方法同 2.1 项),结果见表 3。BCG-LPS 肝损伤模型组与正常组比较,小鼠血清 ALT、AST 水平明显升高 ($P < 0.01$),乌索酸各剂量组和联苯双酯组均能使肝损伤后小鼠血清 ALT 显著降低 ($P < 0.05, 0.01$);乌索酸高、中剂量组能使肝损伤后小鼠血清 AST 降低 ($P < 0.05, 0.01$),而联苯双酯组虽有降低趋势,但无明显差异 ($P > 0.05$)。结果表明:乌索酸 (30、60 mg/kg) 与联苯双酯 (200 mg/kg) 比较,降低血清 ALT 的作用相当,降低血清 AST 的作用优于联苯双酯。

表 2 乌索酸对 D-GalN 致肝损伤小鼠的保护作用 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 2 Protective effect of ursolic acid on liver-injured mice induced by D-GalN ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	ALT/ (U · L ⁻¹)	AST/ (U · L ⁻¹)	MDA/ (nmol · mL ⁻¹)
正常	—	36.66 ± 10.92**	136.87 ± 33.79**	44.2 ± 17.2**
模型	—	1 298.42 ± 766.88	1 128.36 ± 208.35	92.4 ± 48.7
乌索酸	15	997.25 ± 460.63	902.17 ± 326.74	71.4 ± 22.9
	30	543.73 ± 378.18*	694.73 ± 196.88*	62.7 ± 14.8*
	60	523.68 ± 362.45**	668.32 ± 217.46*	49.2 ± 15.2**
联苯双酯	200	513.82 ± 387.09**	794.63 ± 421.54*	42.7 ± 13.9*

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

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

表 3 乌索酸对 BCG-LPS 致肝损伤小鼠血清 ALT 及 AST 水平的影 响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 3 Effect of ursolic acid on ALT and AST levels in serum of liver-injured mice induced by BCG-LPS ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg · kg ⁻¹)	ALT/(U · L ⁻¹)	AST/(U · L ⁻¹)
正常	—	33.0 ± 9.5**	126.7 ± 31.2**
模型	—	1 525.3 ± 824.5	1 899.2 ± 730.2
乌索酸	15	882.3 ± 408.5*	1 396.6 ± 333.8
	30	681.7 ± 441.9**	1 190.1 ± 650.1*
	60	600.4 ± 380.9**	1 033.9 ± 376.8**
联苯双酯	200	487.5 ± 223.2**	1 325.3 ± 595.3

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

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

3 讨论

本实验采用 CCl₄、D-GalN 和 BCG-LPS 3 种实验性小鼠肝损伤模型研究乌索酸的保肝作用,其中 CCl₄ 是经典的化学性肝损伤动物模型的毒剂。D-GalN 肝损伤模型的病理改变与人类病毒性肝炎的病理改变较为接近,其致毒机制是在代谢过程中与体内磷酸尿苷大量结合形成稳定的尿苷衍生物,造成体内尿苷耗竭,从而使依赖磷酸尿苷进行生物合成的 RNA、蛋白质和糖原等物质合成受阻,导致肝

损伤甚至死亡。另外, D-GalN 还可通过产生自由基引起脂质过氧化, 造成肝细胞损伤^[3]。BCG-LPS 则常用来诱导类似人类病毒性肝炎的免疫性肝损伤理想的模型, 是现代药理研究中常用的方法。BCG 可使多核中性粒细胞或巨噬细胞聚集于肝, 继后用低剂量 LPS 攻击, 激发多核粒细胞或巨噬细胞释放对肝细胞有毒性作用的可溶性因子, 造成免疫性肝损伤^[4]。

本实验采用 3 种急性肝损伤模型, 均造成了实验小鼠血清 ALT、AST 和肝组织 MDA 水平的升高, 模型组与空白组比较有非常显著性意义。结果表明乌索酸可显著降低 3 种实验动物模型肝损伤所致的升高的血清 ALT 和 AST 水平, 降低 CCl₄、D-GalN 肝损伤动物肝组织 MDA 水平, 且 60 mg/kg 乌索酸降低血清 ALT、AST 及降低肝组织 MDA 水平的作用不亚于 200 mg/kg 阳性对照药联苯双酯, 表明乌索酸具有明显的肝脏保护作用。乌索酸属五环三萜类化合物, 与齐墩果酸为同分异构体, 齐墩

果酸护肝、解毒作用已得到肯定。文献报道: 乌索酸有对抗自由基、抑制脂质过氧化物、抑制 P₄₅₀ 酶的活性、调节免疫功能、诱导细胞凋亡等作用^[5], 乌索酸保肝、护肝机制, 可能与上述作用有关, 值得进一步研究。

References:

[1] 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, 2000.
 [2] Zhang J T. *Methodology in Modern Pharmacological Experiment* (现代药理学实验方法) [M]. Beijing: Beijing Medical University and Peking Union Medical College United Press, 1998.
 [3] Hu H I, Cheng R D, Ma L H, et al. Peroxidation mechanism and protective effect of zine on D-galactosamine induced liver injury in rats [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol* (中国药理学与毒理学杂志), 1993, 7(1): 81.
 [4] Jiang Z H, Chen X F, Jia X S, et al. Protective effect of oleanolic acid β-phthalic monoester disodium on immunological liver injury in mice [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2003, 38(9): 671-673.
 [5] Balanehru S, Nagarajan B. Protective effect of oleanolic acid and ursolic acid against lipid peroxidation [J]. *Biochem Int*, 1991, 24(5): 981.

抗感 1 号的解热、抗病毒及抗菌作用

张向萍¹, 刁瑞刚¹, 刘 静², 胡金芳²

(1. 烟台市毓璜顶医院, 山东 烟台 264000; 2. 天津药物研究院, 天津 300193)

抗感 1 号由金银花、大青叶、贯众等 8 味中药组成, 具有辛凉解表、清咽利肺的功效, 主治外感发热、微恶风寒、汗出不畅、头痛、咳嗽、咽喉红肿、鼻塞流涕、口渴欲饮等症。该药为经筛选的临床使用有效方剂, 本实验主要研究其清热与祛邪作用。

1 材料

抗感 1 号 (药粉含生药 5.5 g/g, 含绿原酸 6 mg/g), 批号 980304, 由本院制剂室研制提供, 酵母菌 (安琪牌), 批号 970910。脱脂牛奶 (帕马拉特牌), 批号 980506。流感病毒甲 3 型 (A/津防/46/97)。金黄色葡萄球菌 (6538)、肺炎克雷伯氏菌、绿脓杆菌, 肺炎双球菌、乙型溶血性链球菌 (32210), 由天津市卫生防病中心细菌室提供。昆明种小鼠, 体重 19~22 g; Wistar 大鼠, 体重 150~180 g; 大耳白家兔 2.2~2.6 kg, 均由天津实验动物中心提供。

2 方法与结果

2.1 对酵母所致发热大鼠的解热作用^[1]: 取 60 只

大鼠, 随机分为 6 组, 每组 10 只, 雌雄各半。对照组及模型组 ig 同体积生理盐水, 阳性对照组 ig 阿司匹林 0.2 g/kg, 抗感 1 号给药组分别 ig 抗感 1 号生药 32、16、8 g/kg, 各组连续 ig 给药 3 d, 每天 1 次。除对照组外, 各组在末次给药后即刻 sc 5% 酵母混悬液 10 mL/kg, 引起细菌感染性发热。于致热前和致热后 1、3、6、8 h, 分别测肛温, 以致热前后的温差作为大鼠体温变化的指标。实验结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两个样本均数比较用 *t* 检验 (下同)。结果见表 1。模型组致热后 1、3、6、8 h 体温均显著升高 ($P < 0.01$); 抗感 1 号各剂量组在致热后 3、6 h 的体温变化显著低于模型组 ($P < 0.05, 0.01$), 表明抗感 1 号对酵母所致发热大鼠的解热作用非常显著。

2.2 对牛奶所致发热家兔的解热作用^[1]: 选取 30 只家兔, 体重 2.2~2.6 kg, 随机分为 5 组, 每组 6 只, 雌雄各半。对照组及模型组 ig 同体积生理盐水, 阿司匹林组 ig 阿司匹林 0.2 g/kg, 抗感 1 号组 ig