

糖尿病小鼠血糖水平,改善糖尿病小鼠血清脂质异常,具有降血脂和减少脂质过氧化形成的作用,减少由于糖尿病引起的动物肝脏中脂质的积累。尤其是具有降低果糖胺和山梨醇水平的作用,这些作用无疑对防治糖尿病及其并发症的发生具有积极的意义,本实验结果为山楂叶总黄酮将来进一步在糖尿病及其并发症的防治研究提供了一定的实验依据。

References:

- [1] Fara J M, Lu H L, Cianflone K. Diabetes, lipids, and adipocyte secretagogues [J]. *Biochem Cell Biol*, 2004, 82 (1): 170-190.
- [2] Lawrence J M, Reid J, Taylor G J, et al. The effect of high dose atorvastatin therapy on lipids and lipoprotein subfractions in overweight patients with type 2 diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 2004, 174(1): 141-149.
- [3] Wang S X, Wen G B, Cao R X, et al. Activation of polyol pathway and its mechanisms induced by glucose in human vascular endothelial cells [J]. *Chin J Arterioscler* (中国动脉硬化杂志), 2002, 10(3): 214-216.
- [4] Li X W, Chen J W, Yang P. Detection of serum fructosamine and its diagnostic value in type 2 diabetes [J]. *J Bengbu Med Coll* (蚌埠医学院学报), 2001, 26(2): 159-160.
- [5] Dunlop M. Aldose reductase and the polyols pathway in diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2000, 58 (Suppl 77): 3-12.
- [6] Fang Z H, Zhang X P, Bao D L, et al. Effects of Shendan Jianyi Capsule on aldose reductase activity of kidney in diabetic rats [J]. *J Chin Integr Med* (中西医结合学报), 2004, 2(2): 126-128.

升麻提取物对去卵巢所致大鼠骨质疏松症的作用

李春梅^{1,2}, 刘志峰^{1,2}, 李 敏¹, 高永林², 韩 兵², 刘 珂^{1,2*}

(1. 烟台大学药学院 基础医学教研室, 山东 烟台 264005; 2. 山东省天然药物工程技术研究中心, 山东 烟台 264003)

毛茛科升麻属多种植物的根茎在我国传统中药中作为治疗妇女崩漏、子宫下垂等症的妇科良药。在欧洲,升麻属植物总状升麻 *Cimicifuga racemosa* (Turcz.) Maxim. 也用于治疗妇女更年期综合征,其提取物制成的产品已在欧美上市^[1]。最近研究发现其中的三萜类成分具有抗骨质疏松活性。本实验利用去卵巢诱导大鼠骨质疏松症模型,研究升麻提取物(含升麻三萜苷 71.2%)对去卵巢致骨质疏松大鼠股骨生物力学及血清雌二醇(E_2)水平的影响,以探讨其作用机制,为开发防治骨质疏松的药物提供理论依据。

1. 材料与方法

1.1 药材、试剂及仪器:升麻提取物(山东省天然药物工程技术研究中心提供,为从总状升麻 *C. racemosa* (Turcz.) Maxim. 中提取得到的有效部位,含升麻三萜苷 71.2%,用羧甲基纤维素钠制成混悬液);龙牡壮骨颗粒(武汉健民药业股份有限公司生产,批号 0312322); E_2 测定试剂盒(德国罗氏公司)。Elecys107 电发光免疫分析仪(德国罗氏公司产品);BP210S 型电子分析天平(Sartorius 公司生产);CSS-1101C 电子万能试验机(长春试验机研究所生产);Norland XR-36 型双能 X 线骨密度

测定仪(美国)。

1.2 动物:普通级 SD 大鼠,雌性,6 月龄,体重(300±30)g,由山东绿叶天然药物研究开发有限公司动物实验中心提供。

1.3 方法

1.3.1 分组及给药:动物随机分为 6 组,即假手术组,骨质疏松模型组,升麻提取物低、中、高剂量(15、30、60 mg/kg)组,阳性对照药物龙牡壮骨颗粒(5 000 mg/kg)组,每组 10 只。其中除假手术组外均按文献方法做卵巢摘除手术^[2]。术后 3 个月,各组分别按上述剂量 ig 给药,每日 1 次。假手术组和模型组给予等体积的羧甲基纤维素钠(10 mL/kg)。3 个月后,大鼠以 10% 水合氯醛(3 mL/kg, ip)麻醉,腹主动脉采血,分离血清,采用 Elecys107 电发光免疫分析仪测定血清 E_2 水平;称子宫质量,计算子宫指数(子宫质量/大鼠体重×100)。取左侧股骨,剔除肌肉和周围组织,用 Norland XR-36 型双能 X 射线骨密度仪扫描其股骨干骺端 10 mm 区域,分析其骨密度。

1.3.2 大鼠股骨生物力学的测定:取大鼠右侧股骨,剔除肌肉和周围组织,用浸有生理盐水的纱布数层包裹,装入样品袋,置冰箱 0℃ 保存,7 d 之内测

收稿日期:2005-03-13

作者简介:李春梅(1978—),女,硕士,助教,山东龙口人,主要从事药理学研究。

* 通讯作者 刘 珂 Tel: (0535) 6717618-8058 E-mail: liuke@luye-pharm.com

定其生物力学特征,用电子万能试验机做三点折断试验,加载速度 6 mm/min,最大负荷 500 N,跨距 26 mm,描记负荷-变形曲线,测得弹性模量、最大荷载、挠度、能量吸收、极限强度、破坏荷载、破坏应变和破坏强度。

1.4 统计学处理:应用 t -test 进行显著性检验。

2 结果

2.1 对去卵巢大鼠子宫指数及血清 E_2 水平的影响:给药 3 个月后,模型组与假手术组相比,血清 E_2 水平和子宫指数显著降低,龙牡壮骨颗粒组与模型组相比,血清 E_2 水平和子宫指数显著升高;但升麻提取物 3 个剂量组 E_2 水平和子宫指数与假手术组相比差异均无显著性。结果见表 1。

表 1 各组大鼠血清 E_2 水平和子宫指数的变化 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 1 Estradiol level in serum and index changes of uterus in every rat groups ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	E_2 /(pg·mL ⁻¹)	子宫指数/%
假手术	—	32.89±2.46	0.220±0.040
模型	—	14.51±1.50 $\Delta\Delta$	0.041±0.009 $\Delta\Delta$
升麻提取物	60	13.46±2.74	0.038±0.005
	30	12.99±1.91	0.031±0.007
	15	14.11±2.84	0.040±0.012
龙牡壮骨颗粒	5 000	20.54±1.87*	0.129±0.020*

与假手术组比较: $\Delta\Delta P<0.01$; 与模型组比较: * $P<0.05$

$\Delta\Delta P<0.01$ vs Sham group; * $P<0.05$ vs model group

2.2 对去卵巢大鼠股骨干骺端骨密度的影响:模型组与假手术组相比,股骨干骺端骨密度和骨矿物质的量显著降低。龙牡壮骨颗粒组与模型组相比,股骨

干骺端骨密度和骨矿物质的量显著升高。与模型组相比,升麻提取物中剂量组股骨干骺端骨密度和骨矿物质的量显著升高;低剂量组两个指标有升高的趋势,但差异无显著性;高剂量组,股骨干骺端骨密度降低,且差异显著。见表 2。

表 2 各组大鼠骨密度的变化 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 2 Changes of bone density in every rat

groups ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	骨密度/(g·cm ⁻²)	骨矿物质的量/g
假手术	—	0.156±0.008	0.438±0.036
模型	—	0.139±0.005 Δ	0.375±0.026 Δ
升麻提取物	60	0.128±0.005*	0.356±0.020
	30	0.149±0.009*	0.417±0.040*
	15	0.144±0.003	0.389±0.043
龙牡壮骨颗粒	5 000	0.148±0.004*	0.427±0.011*

与假手术组比较: $\Delta P<0.05$; 与模型组比较: * $P<0.05$

$\Delta P<0.05$ vs Sham group; * $P<0.05$ vs model group

2.3 对去卵巢大鼠股骨生物力学的影响:与假手术组相比,模型组大鼠股骨的结构力学性能参数最大荷载、挠度、破坏荷载和能量吸收明显降低,表明去卵巢结合低钙饲料喂养 3 个月可导致大鼠股骨生物力学性能的下降。龙牡壮骨颗粒组与模型组相比,大鼠股骨的最大荷载、挠度、破坏荷载和能量吸收均显著增强。与模型组相比,升麻提取物中剂量组大鼠股骨的最大荷载、挠度、破坏荷载和能量吸收均显著增强;低剂量组最大荷载和破坏荷载显著增强,能量吸收和挠度有增强的趋势,但差异无显著性;高剂量组各指标差异均无显著性。见表 3。

与假手术组相比,模型组大鼠股骨的材料力学

表 3 各组大鼠股骨结构力学性能的变化 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 3 Changes of structural mechanics characteristics of femur in every rat groups ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	最大荷载/N	挠度/mm	破坏荷载/N	能量吸收/(N·mm)
假手术	—	117.99±8.22	0.67±0.20	118.80±17.81	57.41±10.84
模型	—	92.51±11.48 $\Delta\Delta$	0.56±0.11 $\Delta\Delta$	95.50±19.70 $\Delta\Delta$	39.95±8.96 $\Delta\Delta$
升麻提取物	60	87.26±14.70	0.53±0.13	98.70±20.81	41.32±9.98
	30	110.12±9.75*	0.63±0.09*	115.51±32.05*	50.29±11.81*
	15	109.94±9.29*	0.59±0.16	109.69±19.00*	48.73±10.09
龙牡壮骨颗粒	5 000	114.30±10.67*	0.66±0.10*	114.60±22.43*	51.01±9.69*

与假手术组比较: $\Delta\Delta P<0.01$; 与模型组比较: * $P<0.05$

$\Delta\Delta P<0.01$ vs Sham group; * $P<0.05$ vs model group

性能参数极限强度和破坏强度显著降低,弹性模量和破坏应变无明显变化。龙牡壮骨颗粒组与模型组相比,股骨的极限强度和破坏强度显著升高,弹性模量和破坏应变无明显变化。与模型组相比,升麻提取物中剂量组大鼠股骨的极限强度和破坏强度均显著增强,弹性模量和破坏应变无明显变化;高、低剂量组各项指标均无明显变化。见表 4。

3 讨论

用去卵巢大鼠建立骨质疏松模型来研究绝经后妇女骨质疏松,已被公认和广泛采纳^[3]。Frost 认为,骨结构与骨量由机械负荷调节,即骨结构和骨量取决于机械力学中应力的大小。这一反馈的调动点因雌激素缺乏程度不同而改变^[4]。当雌激素缺乏时,假设的传感器将感觉到的机械负荷降低,致使相应的骨量降低,影响骨的力学性能。这种影响在大鼠去卵巢 3 个月左右即表现出来^[5]。本实验中模型组动物

表4 各组大鼠股骨材料力学性能的变化 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)Table 4 Changes of material mechanics characteristics of femur in every rat groups ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	弹性模量/(N·mm ²)	极限强度/(N·mm ²)	破坏强度/(N·mm ²)	破坏应变/(N·mm ²)
假手术	—	5 564.73±854.23	137.63±9.20	138.80±9.81	3.71±0.84
模型	—	5 497.69±832.91	119.63±9.97 ^{△△}	123.50±15.70 ^{△△}	3.35±0.96
升麻提取物	60	5 511.56±795.69	121.85±10.13	125.70±10.81	3.32±0.98
	30	5 538.99±810.31	131.82±10.09*	136.51±12.05*	3.69±1.81
	15	5 486.37±786.41	128.64±11.16	131.69±19.81	3.53±0.09
龙牡壮骨颗粒	5 000	5 610.39±910.36	133.81±19.10*	133.60±12.43*	3.61±0.69

与假手术组比较: $\Delta\Delta P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ $\Delta\Delta P < 0.01$ vs Sham group; * $P < 0.05$ vs model group

摘除卵巢3个月,其结构力学性能参数和部分材料力学性能参数明显下降,表明雌性大鼠摘除卵巢后不仅使整体骨拮抗变形和破坏的能力下降,而且能够影响骨矿盐和骨胶原质量,使骨的硬度和韧性发生改变,这个结果与以往的研究报道一致。升麻提取物和龙牡壮骨颗粒在骨密度及最大荷载、挠度、破坏荷载、能量吸收极限强度和破坏强度指标上均表现有良好的骨保护效应,可以有效地拮抗去卵巢后雌激素降低引起的骨质量下降。同时还可显著提高去卵巢大鼠的骨密度和骨矿物质的量,增强骨质。但升麻提取物的抗骨质疏松作用不存在剂量-效应关系,中剂量效果最好,高剂量反而无效,其原因有待于进一步研究。

本研究还发现,升麻提取物治疗去卵巢所致大鼠骨质疏松症的机制与龙牡壮骨颗粒不同,龙牡壮骨颗粒能够显著提高大鼠去卵巢后降低的血清 E_2 水平,使子宫指数显著升高。但升麻提取物对大鼠去卵巢后血清 E_2 水平和子宫指数无影响,这与文献报道一致^[6],推测升麻提取物中可能含有大鼠器官特

异性雌激素受体调节剂,能够对靶器官雌激素受体进行特异性选择,特异地在骨中发挥雌激素样作用,尤其是成骨细胞,而对子宫无作用。如果这一观点在人体内被证实,升麻提取物将是激素替代疗法的一个很好的选择。

References:

- [1] Zhang Q W, Ye W C, Zhao S X. Studies on chemical constituents of *Cimicifuga dahurica* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33(8): 683-685.
- [2] Qi T J, Xu X, Wang J S. The experiment of Rong Gu Granules therapeutic mechanism to ovariectomy osteoporotic rat [J]. *Chin J Osteoporosis* (中国骨质疏松杂志), 2004, 10(3): 349-351.
- [3] Wronski T J, Lowry R L, Walsh C C, et al. Skeletal alterations in ovariectomized rats [J]. *Calcified Tissue Int*, 1985, 37: 324-330.
- [4] Frost H M. The mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporosis and the bone mass effects of mechanical agents [J]. *Bone*, 1997, 2: 73-85.
- [5] Kalu D N. The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss [J]. *Bone Mineral*, 1991, 15: 175-192.
- [6] Seidlova-Wuttke D, Jarry H, Becker T, et al. Pharmacology of *Cimicifuga racemosa* extract BNO 1055 in rats: bone, fat and uterus [J]. *Maturitas*, 2003, 44(1): 39-50.

新健胃片的药效学研究

张金晓,田义红,郭传敏,王建君,程晓翔,张宗鹏

(天津药物研究院 新药评价中心,天津 300193)

新健胃片为苍术、陈皮、黄芩、大黄、碳酸氢钠组成的中西药复方制剂,主要有清热燥湿、制酸和胃之功效,用于肝胃郁热之反酸吐酸、胃脘痞闷、消化不良等症。临床资料表明,新健胃片对消化道溃疡有显著的治疗保护作用。本实验根据药物的治疗特点,对新健胃片的主要药效学进行研究,并初步探讨其可

能机制,为临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 动物:Wistar 大鼠,体重 150~180 g;昆明种小鼠,体重 18~22 g,均由天津药物研究院实验动物室提供。

1.2 药物及试剂:新健胃片由承德颈复康药业集团

收稿日期:2005-03-11

作者简介:张金晓(1978—),女,河南洛阳人,研究实习员,主要从事药理毒理学工作。

Tel: (022) 23006905 E-mail: zjxx12002@sohu.com