

表 4 蜂胶总黄酮对心肌梗死犬血清中 AST、CPK 和 LDH 活性的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

Table 4 Effect of total flavones of propolis on AST, CPK, and LDH activity in serum of myocardial infarction dogs ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

组别	剂量/ (mg · kg <sup>-1</sup> )	AST/(U · L <sup>-1</sup> )		CPK/(U · L <sup>-1</sup> )		LDH/(U · L <sup>-1</sup> )	
		给药前	给药后 360 min	给药前	给药后 360 min	给药前	给药后 360 min
对照	—	36 ± 13	171 ± 33	68 ± 26	507 ± 187	80 ± 32	158 ± 46
蜂胶总黄酮	20	36 ± 7	89 ± 38**	66 ± 16	362 ± 95	81 ± 23	138 ± 71
	40	29 ± 13	105 ± 22**	49 ± 12	336 ± 118	81 ± 28	117 ± 39
	80	28 ± 8	75 ± 22***	78 ± 10	277 ± 69*	81 ± 29	97 ± 14*

与对照组比较: \*P<0.05 \*\*P<0.01 \*\*\*P<0.001

\*P<0.05 \*\*P<0.01 \*\*\*P<0.001 vs control group

损伤和坏死<sup>[2]</sup>。本实验用心肌外膜电图 (EECG) 标测心肌缺血程度和范围, 定量组织学测定心肌梗死范围及生化检测心肌梗死后血清酶的变化。实验结果表明, 蜂胶总黄酮经口服给药, 能明显降低心肌缺血程度 (Σ-ST), 对缺血程度 (Σ-ST) 在 60~240 min 作用显著; 减少心肌缺血范围 (N-ST), 对缺血范围 (N-ST) 在 60~210 min 作用显著, 起效时间在 60 min 左右, 可持续 240 min; 还可明显缩小心肌梗死范围; 急性心肌缺血损伤时, 心肌细胞内心肌酶因释放而减少, 血清中心肌酶活性则增加, 故测定血清中心肌酶活性变化能反映心肌组织损伤情况, 从各组心肌酶均值水平来看, 蜂胶总黄酮可明显降

低血清中 AST、CPK、LDH 活性, 差异显著。HE 染色组织形态学观察显示, 与对照组比较, 蜂胶总黄酮的细胞形态有明显的改善, 炎细胞浸润和间质水肿程度均有减轻。提示蜂胶总黄酮具有抗心肌缺血作用。

References:

[1] Yang M, Zhu S, Sui D Y, et al. Protective effects of the total flavones of propolis (TFP) on myocardial ischemic-reperfusion injury in rats [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2005, 21(4): 413-415.  
 [2] Sui D Y, Chen M Q, Yu X F, et al. Protective effect of ginsenoside-Rb on experimental myocardial infarction in dogs [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32(2): 136-139.

## 氧化苦参碱的镇痛作用及其机制研究

陈 震<sup>1</sup>, 刘 芬<sup>2</sup>, 吕文伟<sup>1</sup>, 刘 杰<sup>2</sup>, 韩丹丹<sup>1</sup>

(1. 吉林大学基础医学院 药理教研室, 吉林 长春 130021; 2. 吉林大学基础医学院 机能科学实验中心, 吉林 长春 130021)

氧化苦参碱 (oxymatrine) 是苦参总碱的主要成分, 属双稠哌啶类生物碱。近年研究证明氧化苦参碱具有抗炎、免疫调节、镇痛、解热、降温、抗肿瘤及抑制心肌细胞钠电流等药理作用, 能明显抑制小鼠自主活动, 与水合氯醛合用具有协同作用, 并能加强氯丙嗪对中枢神经系统的抑制作用。苦参总碱对化学性刺激和热刺激所致小鼠痛反应均有明显的抑制作用, 其中苦参碱的镇痛作用部位可能在中枢, 其镇痛作用可能与影响 Ca<sup>2+</sup> 内流和减少 NO 生成有关<sup>[1~4]</sup>。但目前关于氧化苦参碱的镇痛作用机制尚未见报道, 本实验旨在初步探讨氧化苦参碱的镇痛作用及其机制。

### 1 材料与方 法

1.1 动物: 昆明种雌性小鼠, 体重 18~22 g; Wistar 雌性大鼠, 体重 200~220 g, 均由吉林大学实验动物部提供。

1.2 药品: 氧化苦参碱 (质量分数 >99%) 由中国药品生物制品检定所提供; 盐酸哌替啶注射液为沈阳第一制药厂产品, 批号 020311。

1.3 仪器: YLS-6A 型智能热板仪由山东医学科学院设备站提供。5-CHOME 型脑立体定位仪为日本产品。

1.4 热板法: 实验前将小鼠置于智能热板仪 (55 ± 0.5) °C 中进行筛选, 以小鼠舔后足反应的潜伏期

收稿日期: 2005-05-09

基金项目: 吉林省中医药管理局资助项目 (2004-077)

作者简介: 陈 震 (1964—), 女, 吉林长春人, 博士, 副教授, 主要从事药物对心脑血管系统影响及其机制的研究。

Tel: (0431) 5619799 E-mail: xiachen616@yahoo.com.cn

为痛阈指标,将反应潜伏期小于 5 s 或大于 30 s 的动物剔除不用。将筛选出的 50 只小鼠随机分成 5 组,分别为生理盐水对照组,氧化苦参碱 50、100、200 mg/kg 组和阳性药哌替啶 (10 mg/kg) 组,各组 ip 给药。分别测定给药前、给药后 30 及 60 min 时小鼠的痛阈。

1.5 清醒小鼠鞘内注射 (ith) 法:将筛选的小鼠随机分成 5 组,分别为生理盐水对照组、氧化苦参碱 0.56、1.12、2.24 mg/kg (ith) 组及氧化苦参碱 2.24 mg/kg (ip) 组。将微量注射器与小鼠脊柱上方成 20° 角于第 5 及第 6 腰椎间隙缓慢进针,以鼠尾出现突然侧向运动为注射成功标志。注射体积均为 4  $\mu$ L,鞘内注射后 5 和 10 min 以热板法测定小鼠的痛阈。

1.6 大鼠侧脑室给药 (icv) 法:将筛选的大鼠随机分为 5 组,分别为生理盐水对照组、氧化苦参碱 0.2、0.4、0.6 mg/kg (icv) 组及氧化苦参碱 0.6 mg/kg (ip) 组。将大鼠用戊巴比妥钠麻醉后,常规定位侧脑室部位 (矢状缝外 2 mm,冠状缝后 2 mm) 钻孔插入带有内芯的导管。术后 5 d 分别经导管缓慢给药,给药体积均为 10  $\mu$ L,给药后 10 min 以热板法测定大鼠的痛阈<sup>[5]</sup>。

1.7 数据处理:数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,各组间采用两样本均数 *t* 检验。

## 2 结果

2.1 对小鼠痛阈的影响:小鼠 ip 给予氧化苦参碱 50、100、200 mg/kg 后 30 和 60 min 时,小鼠舔足后潜伏期明显延长,与对照组比较差异显著 ( $P < 0.05, 0.01, 0.001$ )。结果表明,氧化苦参碱能提高小鼠的痛阈,其作用呈现剂量依赖性,且给药后 60 min 时作用明显,结果见表 1。

表 1 氧化苦参碱 (ip 给药) 对小鼠热板法痛阈的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 1 Effect of oxymatrine (ip) on pain threshold of mice in hot-plate test ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量/ (mg · kg <sup>-1</sup> )	痛阈/s		
		给药前	给药后 30 min	给药后 60 min
对照	—	16.23 ± 5.62	17.34 ± 5.69	15.11 ± 5.46
氧化苦参碱	50	15.75 ± 3.98	21.54 ± 7.49*	23.54 ± 7.58**
	100	14.08 ± 3.37	27.52 ± 9.18**	43.57 ± 13.35***
	200	17.34 ± 5.57	42.08 ± 10.22***	48.06 ± 15.25***
哌替啶	10	15.20 ± 3.41	57.01 ± 4.32***	53.27 ± 6.95***

与对照组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  \*\*\* $P < 0.001$

\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  \*\*\* $P < 0.001$  vs control group

### 2.2 氧化苦参碱的镇痛作用机制

#### 2.2.1 鞘内注射 (ith) 对小鼠痛阈的影响:氧化苦

参碱 ith 给药可剂量依赖性地提高小鼠的痛阈,与对照组比较差异显著 ( $P < 0.05, 0.01, 0.001$ );而 ip 给予相同剂量的氧化苦参碱却不能提高小鼠的痛阈,与对照组比较无统计学意义,结果见表 2。

2.2.2 侧脑室注射 (icv) 对大鼠痛阈的影响:氧化苦参碱 icv 给药后均能延长小鼠舔足后潜伏期,与对照组比较差异显著 ( $P < 0.05, 0.01$ ),结果见表 3。

表 2 氧化苦参碱 (ith) 对小鼠热板法痛阈的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 2 Effect of oxymatrine (ith) on pain threshold of mice in hot-plate test ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量/ (mg · kg <sup>-1</sup> )	痛阈/s		
		给药前	给药后 5 min	给药后 10 min
对照	—	16.10 ± 3.36	14.47 ± 4.26	15.85 ± 4.29
氧化苦参碱 (ith)	0.56	17.42 ± 4.35	22.89 ± 7.90*	20.70 ± 6.78*
	1.12	17.79 ± 5.72	27.29 ± 7.66**	25.18 ± 8.68**
	2.24	17.03 ± 4.47	43.30 ± 13.96***	37.19 ± 12.62***
氧化苦参碱 (ip)	2.24	16.18 ± 3.60	14.69 ± 4.70	14.61 ± 3.50

与对照组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  \*\*\* $P < 0.001$

\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  \*\*\* $P < 0.001$  vs control group

表 3 氧化苦参碱 (icv) 对大鼠热板法痛阈的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 3 Effect of oxymatrine (icv) on pain threshold of rats in hot-plate test ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量/ (mg · kg <sup>-1</sup> )	痛阈/s	
		给药前	给药后 10 min
对照	—	16.84 ± 5.32	17.57 ± 5.62
氧化苦参碱 (icv)	0.2	15.16 ± 5.34	15.52 ± 5.87
	0.4	15.91 ± 4.78	27.02 ± 8.71*
	0.6	16.31 ± 3.64	50.01 ± 16.69**
氧化苦参碱 (ip)	0.6	17.34 ± 5.55	16.88 ± 3.90

与对照组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$

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

## 3 讨论

本实验通过小鼠热板法实验发现,氧化苦参碱 ip 给药,可剂量相关地升高小鼠痛阈,且给药 60 min 时比给药 30 min 时的作用更明显。这一实验结果与文献报道苦参碱镇痛作用的研究结果相符合。苦参碱的镇痛作用主要是通过中枢机制引起的,由此推测氧化苦参碱的镇痛作用可能与中枢神经系统有关。

本实验中氧化苦参碱 ith 和 icv 给药后,镇痛作用仍然存在,但 ip 给予相同剂量的药物时却无镇痛效果,因此可以证实氧化苦参碱的镇痛作用部位在中枢。本实验的结果表明,氧化苦参碱的镇痛作用既有脊髓的参与,又有高位中枢的作用。现已证明有多种神经递质参与镇痛作用的调节,如脑啡肽、 $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -GABA)、儿茶酚胺、5-羟色胺 (5-HT) 及组

胺等<sup>[6]</sup>,并曾有文献报道苦参碱的中枢镇静及抑制作用是由于增加了小鼠中枢  $\gamma$ -GABA 和甘氨酸的结果,其降温作用又与抑制  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATP 酶有关。而氧化苦参碱的中枢性镇痛作用是否与  $\gamma$ -GABA 等神经递质以及  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATP 酶相关,尚待进一步的研究。

References:

[1] Zhang F L, Tang Y, Zhang J M. Advance in research into mechanism and pharmaceutics of matrine and kurarinone [J]. *J Henan Univ Chin Med* (河南中医学院学报), 2004, 19 (3): 84-86.  
 [2] Chen X, Li Y J, Zhang W J, et al. Effects of oxymatrine on sodium current in isolated ventricular cells in guinea-pig [J].

*J Norman Bethune Univ Med Sci* (白求恩医科大学学报), 2001, 27(1): 41-43.

[3] Jiang Y X, Yu J Q, Peng J Z. The Inhibitory effects of oxymatrine on central nervous system in mice [J]. *J Ningxia Med Coll* (宁夏医学院学报), 2000, 22(3): 157-158.  
 [4] Luo X Y, Zhang X M, Gao W, et al. Studies on site of analgesic action of matrine and its mechanism [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32(1): 41-43.  
 [5] Xu S Y, Bian R L, Chen X. *Methodology in Pharmacological Experiment* (药理实验方法学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002.  
 [6] Yin L L, Zhu X Z. The involvement of central cholinergic system in (+)-matrine-induced antinociception in mice [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2005, 80(3): 419-425.

## 抗疲劳口含片对疲劳的缓解作用

王洪志<sup>1</sup>,李棣华<sup>1</sup>,常艳敏<sup>1</sup>,刘俊红<sup>1</sup>,伍孝先<sup>1</sup>,林文森<sup>2</sup>,陈 洁<sup>2</sup>

(1. 南开医院 天津市中西医结合急腹症研究所 药物研究室,天津 300100;

2. 南开医院 天津中西医结合耳鼻喉科研究室,天津 300100)

抗疲劳口含片是以红景天、刺五加、羌蔚子等为主,根据中医药理论以及现代科技手段研制而成的口含片,具有增加机体耐缺氧时间、降低运动后血乳酸水平和抗应激的功能及抗疲劳作用。

### 1 材料

1.1 动物:(250±10) g 昆明小鼠 162 只,雌雄各半,购自天津市实验动物中心,在二级动物实验室内饲养 1 周后进行实验。

1.2 抗疲劳口含片:抗疲劳口含片由刺五加、红景天、羌蔚子等组成,按一定工艺配制成每片 0.5 g 的片剂。紫丁香苷为刺五加主要成分,也是抗疲劳口含片的成分,每片含紫丁香苷不得少于 0.15 mg、红景天苷不得少于 1.2 mg。批号 20040315,由南开医院天津市中西医结合急腹症研究所药物研究室提供。

1.3 主要试剂及仪器:岛津高效液相色谱仪(LC-10ATVP),色谱甲醇,重蒸馏水(自制);贝克曼全自动生化分析仪;乳酸测定试剂盒(批号 970114)购于北京科美东雅生技术有限公司。

### 2 方法

2.1 对小鼠运动后血浆乳酸水平的影响<sup>[1]</sup>:将实验小鼠 50 只随机分为 5 组,每组 10 只,对照组 ig 生理盐水 0.8 mL/kg,给药组 ig 抗疲劳口含片 0.4、

0.8、1.6、3.2 g/kg,给药共 15 d,末次给药后在水温 25 ℃ 中游泳 30 min,眼眶静脉丛取血,采用化学比色法测定血浆中乳酸。

2.2 对小鼠游泳时间的影响:取经(25±0.5) ℃ 水浴预选,耐力接近的小鼠 68 只,随机分为 5 组,给药剂量及方法同 2.1 项。末次给药 30 min 后,将小鼠尾部负 8% 体重的重物后置于游泳箱中游泳。水深 65 cm,水温 25 ℃,水箱为玻璃箱(1 m×1.2 m×0.6 m)。将动物分组分次置于水箱内,立即计时,当小鼠头部沉入水中 8 s 未浮出水面时为体力耗竭(计时终点),即可得出小鼠游泳时间。

2.3 对小鼠常压耐缺氧能力的影响:将实验小鼠 44 只,按体重、性别随机分为 3 组,给药剂量同前。各组动物于末次给药后 30 min,将小鼠放入盛有 15 g 钠石灰的密闭玻璃瓶中,每瓶放 1 只,立即计时,以呼吸停止为终点记录小鼠耐缺氧时间。

2.4 统计方法:数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间行 *t* 检验。

### 3 结果

3.1 对小鼠运动后血浆乳酸水平的影响:见表 1。抗疲劳口含片能降低小鼠运动后血浆中乳酸水平,与对照组相比差异显著( $P < 0.05$ ),尤以高剂量组运动后乳酸下降明显,显示抗疲劳口含片有抗疲劳作用。