

麻黄汤不同配伍对大鼠脑内谷氨酸水平的影响

魏凤环, 罗佳波, 谭晓梅

(南方医科大学中医药学院, 广东 广州 510515)

方剂配伍组方的目的是增效、减毒,这也是中医用药的精髓所在。目前有关研究大都是从增效方面评价配伍的意义,而从减毒层面研究麻黄汤组方是本研究的一个新思路。麻黄汤(Mahuang Tang, MHT)是医圣张仲景的名方,由麻黄配伍桂枝、杏仁、甘草组成。现代研究表明,君药麻黄中的主要活性成分左旋麻黄碱和右旋伪麻黄碱,具有增强小鼠自主活动、升高动脉血压、增加心率、导致神经变性等副作用^[1~4],在临床应用中体现的是产生失眠、震颤、心悸等不良反应。有学者认为麻黄碱致神经变性的原因,可能与谷氨酸神经递质的过量释放有关^[1]。谷氨酸(glutamic acid, Glu)和天冬氨酸(aspartic acid, Asp)是脑部的重要兴奋性神经递质, γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)及甘氨酸(glycin, Gly)是脑部的重要抑制性神经递质。在前期研究^[5,6]基础上,研究MHT对大鼠额叶兴奋性神经递质和抑制性神经递质氨基酸类神经递质水平的影响,以配伍对氨基酸类神经递质水平的影响为切入点,研究MHT组方意义。本实验从MHT不同组合对大鼠大脑皮层Glu神经递质水平的影响这个层面进行了研究。

1 材料

1.1 动物与试药:SPF级Wistar大鼠,体重(215±15)g,雌雄兼用(南方医科大学实验动物中心提供)。MHT各组合的药材及煎煮方法同文献方法^[5]。

1.2 仪器与试剂:高效液相色谱仪(HP—1100,美国安捷伦),ODS C₁₈粒径 10 μ m (4.6 mm×250 mm,中国科学院大连化学物理研究所),UV 检测器;细胞超声粉碎仪(Sonicator XL2020,美国);低温高速离心机(Beckman J221,美国);pH计(410A型,美国Orion);分析天平(Denver AB250D,美国)。Glu对照品购自Sigma公司;2,4-二硝基氟苯(DNFB,日本);乙腈、甲醇色谱纯(Merck,德国);醋酸钠、冰醋酸等试剂均为国产分析纯。

2 方法与结果

2.1 动物处理:大鼠 64 只,雌雄各半,随机分为 8 组,每组 8 只,分别连续 ig 给药 5 d (剂量以麻黄生药计 15 g/kg)^[6],在末次给药 1 h 后,处死动物,快速断头,在冰台上快速剥离脑,取两侧额叶并快速称质量,迅速放于冰箱 -20 $^{\circ}$ C 保存待测。

2.2 样品制备及测定:取大鼠大脑额叶样品,加 0.1 mmol/L 稀盐酸(1:5),超声粉碎(温度:4 $^{\circ}$ C;间隔:运行 2 s、停 5 s,强度:20%,共 15 次)。4 $^{\circ}$ C、12 000 r/min 离心 10 min,取上清液 200 μ L,加入 100 μ L 0.1 mol/L NaHCO₃和 DNFB 衍生化试剂 20 μ L,涡旋混匀,置 60 $^{\circ}$ C 水浴 60 min,加入 0.1 mmol/L 磷酸盐缓冲液稀释至 1 mL,混合后 12 000 r/min 离心 10 min,取上清液,用 0.45 μ m 滤膜滤过,按照文献报道方法测定 Glu 的量^[6]。

2.3 麻黄汤不同配伍对大鼠大脑额叶皮层 Glu 水平的影响

2.3.1 正交设计:固定君药麻黄不变,选桂枝(因素 A)、杏仁(因素 B)、甘草(因素 C)作为 3 个因素,选“有”和“无”为两个水平,因素水平见表 1。

表 1 因素水平表

Table 1 Factors and levels

水平	因素		
	A	B	C
1	有	有	有
2	无	无	无

2.3.2 试验安排:采用 L₈(2⁷)安排实验,麻黄汤分组结果见表 2。

2.3.3 统计分析:采用 SPSS 10.0 分析软件进行处理,结果见表 3。结果表明:在 0.05 水平下,桂枝、杏仁显著降低了 Glu 水平($P=0.008$, $P=0.022$),甘草对 Glu 水平的影响不显著($P=0.723$),其虽然抑制了桂枝的降低作用,但与桂枝仍呈显著降低的一级交互作用($P=0.007$)。

收稿日期:2005-12-22

基金项目:国家自然科学基金重点资助项目(30030150)

作者简介:魏凤环(1976—),女,山东省人,博士,研究方向为中药物质基础及中药新药的研究开发。

Tel: (020) 61648263 E-mail: awag8486@sohu.com

表 2 $L_8(2^7)$ 正交设计及结果 ($n=8$)Table 2 $L_8(2^7)$ Orthogonal design and result ($n=8$)

试验号	A	B	A×B	C	A×C	B×C	空白	Glu/($\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$)
1	1	1	1	1	1	1	1	19.86±2.32
2	1	1	1	2	2	2	2	17.87±1.40
3	1	2	2	1	1	2	2	20.44±3.63
4	1	2	2	2	2	1	1	17.83±2.84
5	2	1	2	1	2	1	2	18.56±1.69
6	2	1	2	2	1	2	1	20.26±4.37
7	2	2	1	1	2	2	1	21.63±3.05
8	2	2	1	2	1	1	2	23.51±2.98

表 3 方差分析结果

Table 3 Results of variance analysis

方差来源	平均方差	F 值	显著性
A	63.163	7.470	$P<0.01$
B	47.197	5.582	$P<0.05$
A×B	1.071	0.127	
C	33.380	3.948	
A×C	66.872	7.909	$P<0.01$
B×C	0.198	0.023	
误差相	481.954		

3 讨论

从药效学角度研究方剂的配伍,给药量和给药时间是非常关键的环节,本实验以已确定的最佳给药剂量和给药时间为基础进行研究^[6],结果表明 MHT 不同配伍对大鼠大脑皮层额叶 Glu 水平的影响呈规律性变化,桂枝显著降低了其水平,说明麻黄配伍桂枝后能拮抗麻黄升高 Glu 的作用,提示臣药桂枝在氨基酸类神经递质的改变这一层面上具降低麻黄副作用的效果;究其原因可能与桂枝减少了麻

黄中麻黄碱、伪麻黄碱的煎出量有关^[7]。甘草的影响不显著,但甘草能抑制桂枝降低 Glu 水平的作用,而两者呈现显著降低的一级交互作用。杏仁亦显著降低了 Glu 水平,但桂枝与杏仁的一级交互作用则影响不显著,提示即使两因素对某一指标都呈同方向的影响时,两者的一级交互作用不是均呈现协同作用的,其原因及机制有待进一步分析与研究。

References:

- [1] Bowyer J F, Hopkins K J, Jakab R, *et al.* L-Ephedrine-induced neurodegeneration in the parietal cortex and thalamus of the rat is dependent on hyperthermia and can be altered by the process of *in vivo* brain microdialysis [J]. *Toxicol Lett*, 2001, 125(1-3): 151-166.
- [2] Wellman P J, Miller D K, Livermore C L, *et al.* Effects of (—)-ephedrine on locomotion, feeding, and nucleus accumbens dopamine in rats [J]. *Psychopharmacology*, 1998(135): 133-140.
- [3] Walker R B, Fitz L D, Williams L M, *et al.* The effect on ephedrine prodrugs on locomotor activity in rats [J]. *Gen Pharm*, 1996, 27(1): 109-111.
- [4] Miller D K, Nation J R, Wellman P J. Sensitization of anorexia and locomotion induced by chronic administration of ephedrine in rats [J]. *Life Sci*, 1999, 65(5): 501-511.
- [5] Wei F H, Luo J B, Chen F L, *et al.* Influence of compatibility on cinnamaldehyde in Mahuang Decoction by GC-MS [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2004, 35(6): 11-13.
- [6] Wei F H, Luo J B, Tan X M, *et al.* Effect of *Herba Ephedrae* Decoction on levels of amino acids neurotransmitters in prefrontal cortex of rats [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2005, 36(12): 1841-1844.
- [7] Li J L, Chen F L, Liu C M, *et al.* Determination of ephedrine and pseudoephedrine in MAHUANG TANG by GC-MS and effect of compatible medicinal herbs on concentration of components in decoction [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33(4): 307-309.

心益胶囊对麻醉犬实验性心肌梗死的影响

金春花, 赫 慧, 郭伟芳

(吉林省中医中药研究院, 吉林 长春 130021)

心益胶囊是提取菟丝子有效部位研制而成的中药制剂,可益气活血、祛瘀通络;临床上拟用于冠心病、心绞痛等心血管病的治疗。前期研究表明心益胶囊对大鼠急性心肌缺血有保护作用,并有活血化瘀作用^[1],本实验观察心益胶囊对心肌梗死犬的抗心肌缺血作用,为临床治疗心血管疾病提供理论依据。

1 材料

1.1 动物:健康成年杂种犬,体重 12~17 kg,雌雄兼用,由吉林大学实验动物部提供。

1.2 试药:心益胶囊由吉林省中医中药研究院提供,批号 030216,主要由菟丝子总黄酮提取物组成,质量分数为 52%;临用前用 1% 羧甲基纤维素钠助溶配成混悬液;地奥心血康由成都地奥制药集团有限公司生产,批号 0212064。

2 方法

杂种犬 30 只,随机分为 5 组,每组 6 只,以戊巴比妥钠 30 mg/kg iv 麻醉。背位固定,颈部皮肤切开,气管插管,连接 SC—3 型人工呼吸机,分离冠状