

- Chim Acta*, 1957, 40: 1270-1292.
- [3] Shimada K, Jai Seup R, Kazuo O, *et al.* Isolation and characterization of cinobufagin 3-glutaroyl-L-arginine ester from *Bufo bufo gargarizans* Cantor [J]. *Chem Pharm Bull*, 1985, 33(7): 2767-2771.
- [4] Hoeriger N, Linde H, Meyer K. Toad venoms XXXIV. New bufadienolides from Chan Su [J]. *Helv Chim Acta*, 1969, 52(4): 1097-1101.
- [5] Kamano Y, Hatayama K, Shinohara M, *et al.* Bufadienolides IX. isolation and structure of resibufagin [J]. *Chem Pharm Bull*, 1971, 19(12): 2478-2484.
- [6] Hoeriger N, Zivanov D, Meyer K, *et al.* Weitere bufadienolide aus Chan Su [J]. *Helv Chim Acta*, 1972, 55(7): 2549-2562.
- [7] Liinde H, Hofer P, Meyer K. Cinobufaginol [J]. *Helv Chim Acta*, 1966, 49(4): 1243-1246.
- [8] Kamano Y, Yamamoto H, Tanaka Y, *et al.* The isolation and structure of new bufadienolides, 3-(hydrogen suberates) of resibufogenin, cinobufagin and bufalin the structure of the so-called "bufotoxins" [J]. *Tetrahedron Lett*, 1968, 54: 5673-5676.
- [9] Shimada K, Jai Seup R, Chiyomi K, *et al.* Studies on steroids [J]. *Chem Pharm Bull*, 1987, 35(12): 4996-4999.
- [10] Yang L H, Jin X Q, Zhang W. Studies on chemical constituents of skin of *Bufo bufo gargarizans* Cantor [J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 2000, 17(4): 292-295.
- [11] Yang L H, Zhang H Z, Zhang B, *et al.* Chemical constituents from the skin of *Bufo bufo gargarizans* Cantor [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1992, 27(9): 679-683.
- [12] Huber K, Linde H, Meyer K.  $\Psi$ -Bufarenogin, ein neues bufadienolid aus Chan Su und umlagerungsprodukt des arenobufagins sowie bemerkung zur konfiguration des bufarenogins [J]. *Helv Chim Acta*, 1967, 50(7): 1994-2008.
- [13] Xiao P G. *Modern Chinese Materia Medica* (新编中药志) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2002.
- [14] Kamano Y, Nogawa T, Yamashita A, *et al.* Isolation and structure of a 20,21-epoxybufenolide series from "Chan Su" [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(7): 1001-1005.
- [15] Kaneda N, Kuraishi T, Yamasaki K. 20, 21-Epoxyresibufogenin, a novel bufogenin isolated from *bufonis venenum* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1981, 29(1): 257-259.
- [16] Yoshiaki K, Ayano K, Rui T, *et al.* Structure of the new alkaloids bufobutanoic acid and bufopyramide in Chan Su, and conformation of bufarenogin and  $\Psi$ -bufarenogin [J]. *Temmen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu*, 1998, 40: 395-400.
- [17] Jin X G, Zhang H Z, Zeng, X Z, *et al.* Quantitative determination of bufogenin contents in parotid secretions of different kinds of toads [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1992, 23(3): 117-119.
- [18] Li M L, Shu X H, Liu Y J, *et al.* Studies on anti-cancer effect of Chan Su against mouse carcinoma of bladder [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med* (中医学药刊), 2004, 22(4): 651.
- [19] Wu J D, Chen H J, Guo M J. Initial observation on influences of cinobufacini on anesthetized dog's normal heart [J]. *Acta Acad med Xuzhou* (徐州医学院学报), 1997, 17(3): 284-286.
- [20] Guan J, Zhao X H, Jiang B K, *et al.* Initial approach to antitumous mechanism of cinobufacini [J]. *J Bengbu Med Coll* (蚌埠医学院学报), 1993, 18(2): 78-81.
- [21] Liu J X, Xu D F, Fan Z Z. Clinical curative effect observation on Chan Su mastic relieving cancerous pain [J]. *J Tradit Chin Med* (中医杂志), 1993, 34(5): 281-282.
- [22] Shi A M. 25 Pous of report on cinobufacini treating granulomatous chilitis [J]. *J Henan Med Univ* (河南医科大学学报), 1991, 26(3): 272.
- [23] Liu H Y, Hu J C, Tang Y F. Clinical application of cinobufacini in ENT department [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Integr Tradit West Med* (中国中西医结合耳鼻喉科杂志), 1994, 2(1): 31-32.
- [24] Chen X Y, Han J T, Wang G, *et al.* Protecting effect of bufalin on leukemic mouse [J]. *Chin Rem Clin* (中国药物与临床), 2005, 5(1): 35-36.

## 中药治疗中风的分子靶点

贾敏<sup>1</sup>,董志<sup>1\*</sup>,朱毅<sup>2</sup>,关勇彪<sup>3</sup>

(1. 重庆医科大学 药理教研室,重庆 400016; 2. 海南省药品检验所,海南 海口 570216; 3. 军事医学科学院 毒物药物研究所,北京 100850)

**摘要:**“中风”是中医学对急性脑血管疾病的统称,具有极高的死亡率和致残率。中医药治疗中风有着悠久的历史,临床实验也证实了其疗效。然而由于中药常常需要多味药物联合使用,其有效成分很难明确,对其有效性评价具有挑战性,因此很难将中药制剂推向世界。综述中药治疗中风的分子靶点作用,列举了一些可能起效的天然化学物质,调查结果表明多成分多靶点的中药理论具有科学性。现代分子医学和传统中医理论的结合能促进医学界的广泛交流,值得深入探讨。

**关键词:** 中医药; N-甲基-D-天冬氨酸受体; PDZ 结构域; 中风

**中图分类号:** R282 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2006)12-1908-04

## Molecular targets of Chinese medicine used in treatment of stroke

JIA Min, DONG Zhi, ZHU Yi, GUAN Yong-biao

(1. Department of Pharmacology, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400016, China; 2. Hainan Institute for Drug Control, Haikou 570216, China; 3. Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Science, Beijing 100850, China)

**Key words:** traditional Chinese medicine; N-methyl-D-aspartate receptor; PDZ domain; stroke

收稿日期: 2006-04-13

作者简介: 贾敏(1982—),女,四川宜宾人,在读硕士研究生,主要研究方向为神经药理学。

Tel: 13466645710 E-mail: xibeimeitwen199@163.com

\* 通讯作者 董志 Tel: (023)68486678

“中风”是中医学的一个病名,最早见于两千多年前我国的医学专著《黄帝内经》,因其发病突然,现代医学称其为脑卒中或脑血管意外。从现代医学的观点来看,其本质是脑部动脉或支配脑的颈动脉发生病变,引起局灶性血液循环障碍,进而导致的急性或亚急性脑损害,以突然昏倒、不醒人事,伴发口眼歪斜、语言不利、半身不遂等为主要特征。现代医学所指的脑出血、蛛网膜下腔出血、脑梗死、脑血栓、短暂性缺血发作等也属中风范畴。

虽然神经分子科学在过去的 25 年中有着巨大的进步,但是对于中风的治疗仍然有待进一步发展。迄今为止,对大多中风患者还没有非常有效的治疗手段,静脉血栓溶解疗法使用基因重组的组织型纤溶酶原激活剂(rtPA)治疗缺血性中风,是中风治疗史上的一个重大里程碑,但也只能在缺血发作后的 3 h 内使用有效,这种苛刻的条件限制了 rtPA 的使用,其有效使用率仅是中风患者的 1%~2%<sup>[1]</sup>。然而,随着许多国家人口的老龄化,中风患者的数量还在不断增加。

中医对中风的治疗有着悠久的历史,著名医学家张仲景在两千多年前就描述了急性中风的症状,如今中医对中风的治疗也走上规范化的进程,1996 年国家中医药管理局脑病急症协作组颁布了《中风病中医诊断、疗效评定标准》。许多中医确信中药可以大大减少中风的发病率,近期的临床实验也证实了其疗效。中药常常需要多味药物联合使用,通过多靶点、药物间协同作用,以及改善或阻止潜在的不良反应从而达到药效的最佳化。然而对中药的有效性评价是具有挑战性的,因为其有效成分常常难以明确,在体实验或临床控制试验也很难确定中药制剂的有效活性成分。由此可见,对中药治疗中风的分子靶点的探究具有非常重要的意义。为了试图说明中药的药理作用,立足于中药的药理作用可能涉及的分子靶点,本文论述了中药对分子靶点的作用以及其中可能的有效化学物质。

## 1 中药治疗中风的分子研究理论

依据现代分子药理理论研究中医治疗中风的经验药方,选择测定的分子靶点是以现有缺血后再灌注神经损伤病理、生理学为基础的<sup>[2]</sup>。在过去的几十年中,急性中风的癫痫持续状态下的神经损伤和死亡的许多机制都已被发现,提供了许多有意义的分子靶点<sup>[1~3]</sup>。受到广泛认同的有 5 种机制:(1)兴奋性氨基酸受体的激活;(2)钙内流;(3)自由基损伤(如  $N_2O$ );(4)细胞程序性死亡,即细胞凋亡;(5)炎症。大脑中主要的兴奋性氨基酸递质谷氨酸的释放,引起 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体(NMDARs)激活,触发细胞内钙增多和产生自由基,导致爆发性细胞死亡、坏死和延迟性细胞死亡、凋亡<sup>[2,4]</sup>。

## 2 中药治疗中风的分子靶点

2.1 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体(NMDARs):NMDARs 是谷氨酸受体,对 NMDARs 的适当刺激被认为是记忆产生的必要条件,然而 NMDARs 过度表达却很可能是中风和持续性癫痫以及如亨廷顿、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化等许多急性、慢性大脑疾病发作时神经退行通路的重要步骤之一;若 NMDARs 表达水平偏低又可能引起躁狂性精神分裂症<sup>[5]</sup>。

美金刚(Memantine)在欧洲用于治疗帕金森氏病已 20 年,其机制主要归结为拮抗 NMDAR<sup>[6]</sup>。另外,不断增加的证据说明突触和突触外的 NMDARs 在兴奋性中毒时,亚单位组成和功能会发生改变<sup>[7]</sup>。将来可能还能证明 NMDARs 是神经保护剂的有效靶点,也可能是中药治疗中风的一个分子靶点。NMDARs 是直接 with 阳离子通道相偶联的一种受体,其过度激活或数量增加都可表现为 NMDA 诱发电流增大。应用小鼠大脑皮质原代培养细胞来观察中药水提物对 NMDA 的细胞毒性的影响,并采用膜片钳技术全细胞电流记录模式评价中药水提物拮抗 NMDAR 的活性<sup>[8]</sup>,实验数据表明黄芩、防己、丹参和钩藤的水提物能部分阻断 NMDA 诱发的电流。但在正常生理条件下,NMDAR 可被  $Mg^{2+}$  呈电压依赖性阻断,而通过原子吸收分光光度法测定显示,这些水提物中存在游离或(和)螯和的  $Mg^{2+}$ 。通过离子交换色谱将丹参水提物中的  $Mg^{2+}$  去除掉,证实了阻断 NMDAR 诱发的电流与  $Mg^{2+}$  有关<sup>[9]</sup>。

在细胞去极化时, $Mg^{2+}$  的阻断作用将被解除,钩藤提取物在去极化的神经细胞中也能阻断 NMDA 诱发的电流。钩藤具有解痉、镇静、抗惊厥和抗高血压的作用,长期以来用于治疗哮喘、惊厥和心脑血管疾病,包括脑缺血和脑出血。有报道,钩藤的甲醇提取物能降低海马区域 NMDA 产生的兴奋毒性并阻断离体海马神经元的 NMDA 诱导电流<sup>[10]</sup>。有两种鉴定钩藤水提物中具有 NMDAR 拮抗作用的化合物方法。第一种方法,直接测定从钩藤中提取的化合物的 NMDAR 拮抗作用<sup>[11,12]</sup>。通过该方法发现钩藤碱和异钩藤碱是低亲和力和非竞争性的 NMDAR 拮抗剂<sup>[13]</sup>。尽管钩藤碱和异钩藤碱都能在在一定程度上阻断 NMDA 诱发的电流,但 Sucher<sup>[14]</sup>报道,只有异钩藤碱(100  $\mu\text{mol/L}$ )能显著减少 NMDA 导致细胞死亡。第二种方法,利用生物活性从提取物中引导分离出有效成分。用膜片钳技术记录小鼠皮质神经元细胞在钩藤提取物存在下 NMDA 诱发的电流,对比没有提取物存在时 NMDA 产生的电流及细胞毒性,以此作为生物活性鉴定方法。细胞毒性数据与膜片钳数据非常一致,提取物对 NMDA 导致细胞死亡的保护效果与阻断 NMDA 诱发的电流数据有着线性相关性。奇怪的是,用该方法从钩藤(5 kg)中提纯的 NMDAR 拮抗剂不是生物碱而是表面活性剂十二烷基硫酸钠(SDS)。SDS 可逆性地阻断 NMDA 诱发的电流,并呈剂量依赖性;该化合物也能显著降低小鼠皮质神经元 NMDA 产生的细胞毒性( $P < 0.01$ )<sup>[15]</sup>。SDS 是一种应用广泛的阴离子表面活性剂,从钩藤中提取出的 SDS 可能是来自于外界环境,也可能是目前还未探知的植物体内某种合成机制可以合成 SDS。不论是哪种情况,都值得去进一步研究 SDS 和 SDS 的延伸物对 NMDAR 的拮抗作用并评价其可能的治疗效果。

2.2 蛋白质相互作用结构域:功能性 NMDARs 是由 NR1、NR2A~2D 5 种亚单位组成的异聚体,NR1 亚单位是 NMDAR 的功能单位,NR 依次与其他蛋白质相结合形成一个大的、动态的、复杂的突触后受体。一氧化氮合酶(nNOS)通过与突触后密度蛋白质 PSD-95 的 PDZ 功能结构域相互

作用,再通过 PDZ 与各个 NR2 亚单位相联系。钙离子通过 NMDARs 的离子通道进入细胞,增加局部钙离子浓度,激活 nNOS,NO 产量增加,NO 与过氧化物结合形成过氧化亚硝基盐,过氧化亚硝基盐是一种神经毒素。曾有报道通过去除 PSD-95 来消除 NMDAR 产生 NO 的作用,从而抑制兴奋性中毒,NMDARs 正常生理功能也还能保留下来<sup>[16]</sup>。因此,破坏 nNOS 和 PSD-95 的相互作用可能成为减轻 NMDAR 介导神经毒性的一种治疗方法<sup>[16]</sup>。

Sucher<sup>[14]</sup>用核磁共振化学位移干扰实验观察中药提取物与<sup>15</sup>N 标记的 PDZ2 之间的相互关系。只需简单比较加入水提取物中的 PDZ2 的<sup>1</sup>H 和<sup>15</sup>N 谱,来判断中药水提取物与 PDZ2 作用的原子。用这种方法发现黄芩水提取物与 PDZ2 之间有明显的化学位移交换。核磁共振实验证明了中药提取物中某些物质特异性与连着 PDZ2 的 nNOS/NR2B 结合。进一步实验有 4 种黄酮,即黄芩苷、去甲汉黄芩苷、葡萄糖醛千层纸黄素和汉黄芩苷被分离出来,并证实其对 PDZ 有作用。有趣的是,单一化合物对 PDZ2 的结构干扰作用比中药粗提物的作用弱<sup>[17]</sup>。还有一些文献报道黄酮类物质具有神经保护作用<sup>[18~20]</sup>。

2.3 Caspases: 脑中中风时神经细胞的死亡是激活细胞死亡程序的结果。Caspases 是一组天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白酶。细胞凋亡受其调控。大量的体内试验证明了大脑缺血和梗死时 caspases 被激活<sup>[21~23]</sup>。凋亡的途径是启动 caspases 的级联反应,使 caspases-3、6、7 激活,这几种 caspases 可降解胞内结构蛋白和功能蛋白,最终导致细胞凋亡。实验发现 caspases-3 缺乏的小鼠对缺血性应急损伤的抵抗力较高,并呈现出心输出量明显降低的现象<sup>[24]</sup>。

Fattorusso 研究了中药的 caspases 抑制作用<sup>[25]</sup>,筛选中药水提取物中能抑制 caspase-8 活性的物质。由于 caspase-8 能将标记了 AFC (7-amino-4-trifluoro-methyl coumarin) 的底物多肽 IETD-AFC 上的 AFC 部分裂解下来,可以用荧光分光光度计检测 IETD-AFC 中游离的 AFC 的强度,以此来确定 caspase-8 的活性。结果发现连翘和首乌藤的提取物能抑制 caspase-8 活性,IC<sub>50</sub>值分别是 2.8、4.3 mg/L;羚羊角、赤芍、全蝎提取物也表现出一定的抑制活性,IC<sub>50</sub>值分别是 11.8、96.8、8.8 mg/L。荧光酶分析结果显示连翘和首乌藤的提取物对 caspase-3 和 caspase-7 均有效,但对 caspase-3 的 IC<sub>50</sub>比 caspase-7 高约 2.5 倍。

### 3 讨论与展望

中药含有多种化合物,这些化合物对多种分子靶点具有低亲和力和。神经细胞损伤和死亡时,谷氨酸受体激活信号途径的许多蛋白分子靶点都可能是中药的作用点。大量的数据和文献支持中药的多成分、多靶点和经络定向的治疗方法,并对“君、臣、佐、使”原则给出了现代解释。传统药方天麻钩藤饮是一个典型的例证,该药方用于平肝熄风,而“内风”可能引起高血压、中风和癫痫发作。药方中含有 11 味药,天麻、钩藤、石决明是君药,直接针对“内风”;其他药起到辅助作用,包括促进循环和利尿(益母草),减轻精神紧张(杜仲和桑

寄生)。研究显示这一药方中含有数种能拮抗 NMDAR 的物质(钩藤和黄芩),一种作用于 PDZ 结构域的物质(黄芩)和一种抑制 caspase 的物质(夜交藤)。因此,这一药方中就含有多种针对神经细胞损伤和死亡信号通路不同水平的药物。Mg<sup>2+</sup>、钩藤碱、异钩藤碱和 SDS 是非竞争性、低亲和力的 NMDAR 拮抗剂,有报道钩藤碱和异钩藤碱除了能与 NMDARs 作用,还能与许多其他的分子靶点作用<sup>[26,27]</sup>。天麻钩藤饮中还含有大量的其他结构的化学物质如氨基酸类、生物碱类、萜醌类、脂肪酸、葡聚糖、黄酮类、酚类、多糖、蒽类,还有许多的无机物和微量元素。因此,药方很有可能还能作用于其他神经元或非神经元靶点。临床或体内试验的单一药研究方法很容易失败,因为多味药的联合应用才具有临床疗效。许多单一药物作为 NMDAR 拮抗剂的大规模临床试验都以失败告终<sup>[28]</sup>。联合治疗已成为许多慢性病的治疗手段。

中国加入 WTO 以来,中医药产业可说是机遇与挑战并存,中医作为经验医学已经发展了数千年,形成了多成分、多靶点的医疗模式,为未来的药物疗法提供了良好的向导作用。在此国际竞争的大环境下,加强对中药药理学的基础研究势在必行,将传统中医与分子医学相结合,用基础医学分子机制去解释中药药效,对中药走向现代化,走向国际市场都具有潜在的社会意义和经济价值。

### References:

- [1] Beresford I, Parson A, Hunter H. Treatments for stroke [J]. *Exp Opin Emerg Drugs*, 2003, 8: 103-122.
- [2] Choi D. Stroke [J]. *Neurobiol Dis*, 2000, 7: 552-558.
- [3] Fujikawa D G. Prolonged seizures and cellular injury: understanding the connection [J]. *Epilepsy Behav*, 2005, 7(Suppl 3): 3-11.
- [4] Lo E H, Dalkara T, Moskowitz M A. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4: 399-415.
- [5] Tsai G, Coyle J T. Glutamatergic mechanisms in schizophrenia [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2002, 42: 165-179.
- [6] Parsons C G, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist: a review of preclinical data [J]. *Neuropharmacology*, 1999, 38: 735-767.
- [7] Hardingham G E, Fukunaga Y, Bading H. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways [J]. *Nat Neurosci*, 2002, 5: 405-414.
- [8] Sun X, Chan L N, Gong X, et al. N-Methyl-D-aspartate receptor antagonist activity in traditional Chinese stroke medicines [J]. *Neurosignals*, 2003, 12: 31-38.
- [9] Sun X, Chan L N, Sucher N J. Magnesium as NMDA receptor blocker in the traditional Chinese medicine Danshen [J]. *Phytotherapy*, 2005, 12: 173-177.
- [10] Lee J, Son D, Lee P, et al. Protective effect of methanol extract of *Uncaria rhynchophylla* against excitotoxicity induced by N-methyl-D-aspartate in rat hippocampus [J]. *J Pharmacol Sci*, 2003, 92: 70-73.
- [11] Heitzman M E, Neto C C, Winiarz E, et al. Ethnobotany, phytochemistry and pharmacology of *Uncaria* (Rubiaceae) [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66: 5-29.
- [12] Laus G. Advances in chemistry and bioactivity of the genus *Uncaria* [J]. *Phytother Res*, 2004, 18: 259-274.
- [13] Kang T H, Murakami Y, Matsumoto K, et al. Rhynchophylline and isorhynchophylline inhibit NMDA receptors expressed in *Xenopus oocytes* [J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 455: 27-34.
- [14] Sucher N J. Insights from molecular investigations of traditional Chinese herbal stroke medicines: Implications for

- neuroprotective epilepsy therapy [J]. *Epilepsy Behavior*, 2006, 8: 350-362.
- [15] Govil J. *Recent Progress in Medicinal Plants* [M]. Houston: Studium Press LLC, 2005.
- [16] Aarts M, Liu Y, Liu L, et al. Treatment of ischemic brain damage by perturbing NMDA receptor-PSD-95 protein interactions [J]. *Science*, 2002, 298: 846-850.
- [17] Tang W, Sun X, Fang J S, et al. Flavonoids from *Radix Scutellariae* as potential stroke therapeutic agents by targeting the second postsynaptic density 95 (PSD-95)/disc large/zonula occludens-1 (PDZ) domain of PSD-95 [J]. *Phytomedicine*, 2004, 11: 277-284.
- [18] Song Y Z, Yang Y J, Jia Y J. Antagonistic effect of baicalin on oxidative stress injury in neurons and astrocytes of rats [J]. *Chin J Integr Tradit Chin West Med* (中国中西医结合杂志), 2004, 24: 339-342.
- [19] Liu L Y, Wei E Q, Zhao Y M, et al. Protective effect of baicalin on oxygen/glucose deprivation and NMDA-induced injuries in rat hippocampal slices [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2005, 57: 1019-1026.
- [20] Wang Z, Ying K, Zhang Z J, et al. The effect of Baicalin on gene expression profile in rat brain of focal cerebral ischemia [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2004, 29: 83-86.
- [21] Gill R, Soriano M, Blomgren K, et al. Role of caspase-3 activation in cerebral ischemia-induced neurodegeneration in adult and neonatal brain [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, 22: 420-430.
- [22] Inoue S, Drummond J C, Davis D P, et al. Combination of isoflurane and caspase inhibition reduces cerebral injury in rats subjected to focal cerebral ischemia [J]. *Anesthesiology*, 2004, 101: 75-81.
- [23] Wang X, Karlsson J O, Zhu C, et al. Caspase-3 activation after neonatal rat cerebral hypoxia-ischemia [J]. *Biol Neonate*, 2001, 79: 172-179.
- [24] Le D A, Wu Y, Huang Z, et al. Caspase activation and neuroprotection in caspase-3-deficient mice after *in vivo* cerebral ischemia and *in vitro* oxygen glucose deprivation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 15188-15193.
- [25] Fattorusso R, Frutos S, Sun X, et al. Traditional Chinese medicines with caspase-inhibitory activity [J]. *Phytomedicine*, 2006, 13(1-2): 16-22.
- [26] Kai L, Wang Z, Xue C. Effects of rhynchophylline on L-type calcium channels in isolated rat cortical neurons during acute hypoxia [J]. *J Chin Pharm Sci*, 1998, 7: 205-208.
- [27] Matsumoto K, Morishige R, Murakami Y, et al. Suppressive effects of isorhynchophylline on 5-HT<sub>2A</sub> receptor function in the brain: behavioural and electrophysiological studies [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 517: 191-199.
- [28] Muir K W, Less K R, Ford I, et al. Magnesium for acute stroke (intravenous magnesium efficacy in stroke trial): randomized controlled trial [J]. *Lancet*, 2004, 363: 439-445.

## 关于《中国药典》2005年版部分藏药成方制剂处方的几个问题与建议

俄仓巴·卓玛东珠

(青海省藏药标准委员会办公室, 青海 西宁 810008)

《中国药典》是国家为保证药品质量、保护人民用药安全有效而制定的法典;是执行《中华人民共和国药品管理法》, 监督检验药品质量的技术法规;是我国药品生产、经营、使用和监督管理所必须遵循的依据。藏药成方制剂的处方直接关系到藏药的临床疗效,《中国药典》2005年版(一部)(以下简称《药典》)对每种藏药成方制剂的处方都作了明确规定。笔者在工作实践和藏药生产工艺中发现《药典》部分藏药成方制剂的处方组成存在一些不妥或不足之处,为使《药典》更趋完善、规范,特提出建议,供下版《药典》修订时参考。

### 1 北寒水石、南寒水石、寒水石

中药寒水石,据考证应为芒硝的天然晶体,但近代寒水石药材的商品,有红石膏与方解石两种,前者多用于北方,后者多用于南方<sup>[1]</sup>。《中华人民共和国卫生部药品标准·中药材》(第一册)1992年版分别载的南寒水石和北寒水石分别为碳酸盐类矿物方解石族方解石和硫酸盐类矿物硬石膏族红石膏。而《药典》载的十一味能消丸、七味铁屑丸和六味安消散处方项下谓“北寒水石”;洁白丸处方项下谓“南寒水石”;附录Ⅲ载“寒水石”。根据藏医和蒙医用药习惯来

看,以上几种成方制剂中所应用的“北寒水石”、“南寒水石”,以及《中华人民共和国卫生部药品标准·藏药》(第一册)1995年版(以下简称《部颁藏药标准》)、《中华人民共和国卫生部药品标准·蒙药》1998年版成方制剂中所应用的“寒水石”均为“君西”[藏文:Congzhi(系藏文转写,下同),译音:君西、壮西]的中文药材名称或译名。藏药“君西”应该为南寒水石即方解石<sup>[2~4]</sup>。故建议将“北寒水石”及“寒水石”改为“南寒水石”,不然会造成混乱,而且还会产生异议。

### 2 獐牙菜、伞梗虎耳草、迭达

獐牙菜(藏文:Tigta,译音:蒂达)是一类治疗肝胆疾病的藏药总称,“蒂达”种类很多,主要为龙胆科的獐牙菜属(*Swertia* L.)、花锚属(*Halenia* Borkh.)、扁蕾属(*Gentianopsis* Ma)、肋柱花属(*Lomatogonium* A. Br.),以及虎耳草科的虎耳草属(*Saxifrage* L.)等2科5属的印度獐牙菜、川西獐牙菜、小伞虎耳草等13种1变种植物<sup>[5]</sup>。《药典》载的十三味楞嘎散、二十五味珊瑚丸处方项下谓“獐牙菜”;二十五味松石丸处方项下谓“伞梗虎耳草”;附录Ⅲ载“迭达”。而獐牙菜、伞梗虎耳草均未在《药典》正文或附录中

收稿日期:2006-06-11

作者简介:俄仓巴·卓玛东珠(1963—),男,藏族,青海同仁人。现为青海省藏药标准委员会办公室译审,主要从事藏药及藏药标准的研究与翻译工作。先后主编《藏汉拉对照藏药词汇》、《常用藏成药论释》,主译《中国药典2000年版藏药专册》(藏文版)、《中华人民共和国卫生部药品标准·藏药》(藏文版),独译《青海藏药标准》(藏文版),参与编写《中国藏药》、《中国民族药炮制集成》、《中华人民共和国卫生部药品标准·藏药》,编译《中国医学百科全书·藏医学》等著作10多部。发表中藏文论文和译作100多篇。Tel:(0971)6307353 Fax:(0971)6307353 E-mail:dongzhu@sdaqh.gov.cn