



图 3 5 种藏药组 RV/LV 值变化

Fig. 3 Changes of RV/LV value among rat groups treated with five kinds of combination formulars of Tibetan herb

香散组大鼠 Hb、Hct 显著低于空白对照组和其他 4 种药物组 ($P < 0.05$)。另外,通过对各组 Hb 动态观察,十五味沉香散组 Hb 升高速度明显低于空白对照组和其他药物组,说明该药可能在慢性低氧环境下防止红细胞的过度增殖。在高原适当增加 Hb 浓度,有利于组织供氧,减轻低氧对机体的损害,但异常升高则发展为血液浓度增加、血流缓慢,并造成组织缺氧。十五味沉香散由沉香、土木香、檀香、紫檀香、红花肉豆蔻等 15 种纯天然藏药配制而成,在临床上具有调和气血、止咳、安神等作用。本研究提示,十五味沉香散在慢性低氧环境下,显著抑制 Hb 浓度的增高,这一研究结果正好与该药具有调和气血和活血化瘀的临床功效一致。以往的研究已证实^[6,7],促红细胞生成素 (EPO) 基因序列中含有与低氧诱导因子-1 (HIF-1) 相结合的区域,即低氧反应元件,而 EPO 又是促进红细胞增殖的主要因素,故该药防止 Hb 过度增生的作用机制是否与 HIF-EPO-RBC 信号传导途径的调节有关值得进一步研究。

持续性肺动脉高压是引起高原心脏病的主要因素,它的持续存在可增加右心室后负荷,最终导致右心室肥厚或右心功能不全。本研究发现十五味沉香散组 Ppa 和 RV/LV 值显著低于空白对照组和其他药物组,而接近低海拔对照组,表明十五味沉香散

具有防止肺动脉压升高,减轻右心室后负荷,预防右心室增厚的作用。低氧性肺动脉高压的形成机制十分复杂^[8,9],但目前较公认的看法^[10]是:缺氧直接刺激肺小动脉平滑肌收缩,肺组织释放化学介质;抑制血管扩张剂的活性,从而引起平滑肌细胞内的 Ca^{2+} 浓度升高,肺动脉平滑肌收缩,压力上升。十五味沉香散是否通过抑制肺血管平滑肌的收缩或舒张血管平滑肌而达到预防肺动脉高压,其机制有待于更深的研究才能阐明。总之,通过对 5 种藏药的抗低氧作用的研究提示,藏药十五味沉香散的抗慢性缺氧作用明显优于其他药,具有筛选为预防慢性高原病候选药的可能性。

References:

- [1] Ge R L, Kubo K, Hanaoka M, et al. Red cell 2, 3-DPG and atrial natriuretic peptide (ANP) in patients with chronic mountain sickness [J]. *Wilder Environ Med*, 2001, 12: 2-7.
- [2] Yang M, Ge R L, Zhou X M, et al. Primary study of Tibetan medicine anti-hypoxia [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2004, 29(11): 1117.
- [3] 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, 1993.
- [4] Qinghai Institute for Drug Control. Public Health. *Qinghai Tibetan Medical Criterion* (青海藏药标准) [S]. 1992.
- [5] Ge R L, Kubo K, Kobayashi T, et al. Blunted hypoxic vasoconstrictive response in the rodent *Ochotona curzoniae* (Pika) at high altitude [J]. *Am J Physiol*, 1998, 274: H1792.
- [6] Semenza G L. O₂-regulated gene expression; transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1 [J]. *J Appl Physiol*, 2004, 96: 1173-1177.
- [7] Bertges D J, Fink M P, Delude R L. Hypoxic signal transduction in critical illness [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28: N78-N86.
- [8] Rondelet B, Kerbaul F, Motte S, et al. Bosentan for the prevention of overcirculation-induced experimental pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2003, 107(9): 1329-1335.
- [9] Laimute T S, Yasunori K, Lori A, et al. Inhibition of the VEGF receptor 2 combined with chronic hypoxia causes cell death-dependent pulmonary endothelial cell proliferation and severe pulmonary hypertension [J]. *FASEB*, 2001, 15: 427-438.
- [10] Zhang W M, Yip K P, Lin M J. ET-1 activates Ca^{2+} sparks in PASMC: local Ca^{2+} signaling between inositol trisphosphate and ryanodine receptors [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2003, 285: L680-L690.

淫羊藿总苷对实验动物心血管系统的影响

王英军¹, 孙英莲¹, 唐 炜¹, 徐 宏¹, 许荔新²

(1. 吉林省中医中药研究院, 吉林 长春 130021; 2. 白求恩医科大学制药厂, 吉林 长春 130012)

淫羊藿 *Epimedium brevicornum* Maxim. 气味甘温, 兼具辛香, 既能补肾壮阳、培补元气之本, 还具

有通络止痛、开痹散结之能。为了进一步探讨淫羊藿总苷对心血管系统的作用, 本研究淫羊藿总苷

收稿日期: 2006-04-28

基金项目: 吉林省科委新药基金 (吉科合字第 20000341)

作者简介: 王英军 Tel: (0431) 86816832 E-mail: wwwwj67@tom.com

对冠状动脉结扎犬心肌缺血的保护作用及对急性血瘀大鼠血液流变学的影响,为其进一步开发提供依据。

1 实验材料

1.1 实验用药:淫羊藿总苷,由吉林省中医中药研究院植化室提供,1 g 淫羊藿总苷相当于 33.3 g 生药,质量分数约 70%,棕黄色粉末。地奥心血康,由成都地奥集团有限公司生产,批号 0103016,乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)测定试剂药盒为南京建成生物工程研究所产品。

1.2 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。健康 Wistar 大鼠,体重 160~220 g,雌雄各半,由中国人民解放军农牧大学实验动物中心提供,合格证号为 10-5112。

1.3 仪器:SC-3 型电动呼吸机,上海医疗器械厂生产;RM-6000 型多道生理记录仪,日本光电公司生产。FASCO-2020A 型全自动血流变快速检测仪。

2 方法

2.1 淫羊藿总苷对麻醉犬急性心肌梗死的影响^[1]:选健康成年杂种犬 30 只,随机分 5 组,每组 6 只。分别为心肌梗死模型组,地奥心血康(104 mg/kg)组,淫羊藿总苷(26、52、104 mg/kg)组。犬以戊巴比妥 30 mg/kg iv 麻醉,背位固定,切开颈部皮肤,行气管插管,连接 SC-3 型电动呼吸机,分离冠状动脉左前降支下 1/3 处,穿线以备结扎,造成心肌梗死,用多点湿布式吸附法标测心外膜心电图(EECG),标测点 24 个,分正常区(对照点),梗死边缘区和梗死中心区,术毕,稳定 15 min,然后结扎冠状动脉,15 min 后经十二指肠给药,对照组给予等容量生理盐水,阳性药物对照组给予地奥心血康

104 mg/kg,淫羊藿总苷组给予淫羊藿总苷 26、52、104 mg/kg,150 min 后,取血测心肌 LDH 和 CK 活性。取心脏,称全心质量,沿冠状沟剪去大血管根部 and 心房,称左心室质量。将左心室均匀地横断切成 5 片,置于硝基四氮唑蓝(N-BT)染液中,在 37 ℃ 恒温水箱中染色 15 min。用落点求积法(36 点/cm²)测量每片心肌双侧梗死区(N-BT 非染色区)与非梗死区(N-BT 染色区),每片心肌称质量,计算每片心肌面积,心室总面积和梗死区的总面积,计算梗死区与心室及心脏质量的百分比。统计处理采用组间 *t* 检验分析。

2.2 淫羊藿总苷对急性血瘀大鼠血液流变学的影响^[2]:健康 Wistar 大鼠随机分为 6 组,每组 10 只。分别为正常对照组,模型组,阳性药地奥心血康(350 mg/kg)组,淫羊藿总苷(350、175、87.5 mg/kg)组,各组均连续 ig 给药 10 d,除正常对照组外,各组于第 10 天药后 1 h 分别 sc 盐酸肾上腺素 0.08 mL/100 g,共 2 次,间隔 4 h,在 2 次之间将大鼠浸入冰水中 5 min,以造成急性血瘀模型^[1],处置后禁食,次晨 ip 2% 戊巴比妥钠 0.2 mL/100 g 麻醉,腹主动脉采血后迅速注入肝素抗凝管内,按 FASCO-2020A 型全自动血流变快速分析仪说明书操作,检测血流变学各项指标。

3 结果

3.1 淫羊藿总苷对麻醉犬心肌梗死范围、血清中 CK 和 LDH 的影响:地奥心血康及淫羊藿总苷(中、大剂量)均可明显减少梗死区与全心质量比及梗死区与左心室质量比($P<0.05$),见表 1。地奥心血康、淫羊藿总苷(中、大剂量)可明显降低血清 CK 和 LDH 的水平($P<0.01$),见表 1。

表 1 淫羊藿总苷对心肌梗死犬心肌梗死范围和血清 CK 及 LDH 水平的影响($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Table 1 Effect of total glycoside of *E. brevicornum* on range of myocardial infarction and levels of CK and LDH in serum of myocardial infarction dogs ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	梗死区与全心质量比/%	梗死区与左心室质量比/%	LDH/(IU·L ⁻¹)	CK/(IU·L ⁻¹)
模型	—	14.07±1.388	20.61±2.089	143.17±20.865	2 234.3±393.44
地奥心血康	104	12.05±1.134*	17.62±1.565*	76.33±27.142***	1 528.7±456.83*
淫羊藿总苷	26	13.00±1.027	18.62±1.399	117.17±33.331	1 702.0±485.65
	52	12.50±0.822*	17.92±0.991*	100.83±16.278**	1 287.5±713.69*
	104	11.20±0.697**	16.34±1.210**	92.67±16.633***	1 020.5±434.23***

与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ vs model group

3.2 淫羊藿总苷对急性血瘀大鼠血液流变学的影响:模型组与对照组比较,血流变学各指标差异显著($P<0.01$),建造血瘀模型成功。淫羊藿总苷 3 个剂量和阳性对照地奥心血康都能不同程度地改善血瘀

大鼠血液流变学的变化,降低血液高浓、黏、聚、凝状态,与模型组比较,差异显著($P<0.05, 0.01$),提示淫羊藿总苷有改善急性血瘀大鼠血液流变学的作用,见表 2。

表 2 淫羊藿总苷对急性血瘀大鼠血液流变学的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 2 Effect of total glycoside of *E. brevicornum* on hemorrheology of acute blood stasis rats ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组 别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	全血黏度/(mPa · s)		血浆黏度/ (mPa · s)	红细胞压积/ %	血沉/ (mm · h ⁻¹)
		高切 (200 s ⁻¹)	低切 (3 s ⁻¹)			
对照	—	5.79 ± 0.582	15.2 ± 0.585	1.66 ± 0.118	43.2 ± 3.548	4.93 ± 0.295
模型	—	7.68 ± 0.575 ^{△△}	17.9 ± 0.605 ^{△△}	2.28 ± 0.248 ^{△△}	56.3 ± 4.315 ^{△△}	3.42 ± 0.483 ^{△△}
地奥心血康	350	7.02 ± 0.643*	17.2 ± 0.701*	2.04 ± 0.225**	53.3 ± 2.154	3.89 ± 0.433
淫羊藿总苷	350	6.93 ± 0.623**	16.9 ± 0.874**	1.99 ± 0.192**	50.9 ± 2.001**	4.05 ± 0.572**
	175	7.03 ± 0.641*	17.2 ± 0.673*	2.04 ± 0.183*	51.5 ± 2.043*	3.90 ± 0.433*
	87.5	7.22 ± 0.468	17.4 ± 0.584*	2.06 ± 0.208*	51.8 ± 2.916	3.84 ± 0.443

与对照组比较: ^{△△} $P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

^{△△} $P < 0.01$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group

4 讨论

本实验采用结扎冠状动脉前降支 (LAD) 造成麻醉犬急性心肌梗死模型。定量组织学测定心肌梗死范围及心肌梗死后血清酶的变化。实验结果证明,淫羊藿总苷经十二指肠给药,能明显缩小心肌梗死范围 (MIS);能明显改善血瘀大鼠血液流变学指标,说明该药有明显的活血化瘀作用。提示淫羊藿总苷可改善心血管系统功能,调节心脏供血、供氧平衡,具有明显的抗心肌缺血作用。中医理论亦认为淫羊藿气味甘温,兼具辛香,既能补肾壮阳,培补元气之本,助益宗气,鼓舞心阳,活泼气血,而气为血帅,

气与血相维附,肾之气与心之气相交泰,以始终化之养之,所谓“肾肾相交,水火既济”。此外淫羊藿还具有通络止痛,开痹散结之能,如《本草正义》说“因其具有通气血故能消化凝结。”此一药两全,功专力宏,正符合冠心病多为心阳郁闭,心脉瘀阻所致的病理,这就为临床防治心血管疾病提供可靠的理论依据。

References:

- [1] Xu S Y. *Methodology in Pharmacological Experiment* (药理实验方法学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1994.
- [2] Jin C H, Jiang X L, Wang Y J, et al. Experimental study on effect of promoting blood circulation by removing blood stasis by *Ganoderma lucidum* polysaccharide [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1998, 29(7): 470-472.

六味地黄汤生物制剂的抗衰老作用

臧建伟,胡旭光,唐春萍,陈艳芬,揭 晶,赵 越*

(广东药学院中药学院,广东 广州 510006)

六味地黄汤由熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓等 6 味中药组成,具有滋阴补肾的功效,可用于肾阴亏损引起的衰老及头晕耳鸣、腰膝酸软、骨蒸潮热、盗汗遗精、消渴等病症的预防与治疗^[1]。目前该药在临床上主要用于糖尿病、难治性肾病、更年期综合征、绝经后妇女原发性骨质疏松、老年性阴道炎、矽肺等病症的治疗。药理学研究表明,该方具有治疗阴虚、延缓衰老、调节免疫功能和肾功能、抗肿瘤、抑制骨质疏松、抗氧化、抑制血管内皮凋亡、益智和抑制黑素细胞生成等作用^[2]。

光合细菌是一种以光为能源的厌氧细菌,它是利用有机物中的碳,同化其他营养元素进行生长繁

殖,是高营养、高效能、多用途的有益微生物。在动物毒性测试及生殖、生长观察实验中不仅对受试动物无致毒及致病作用,而且其体内蛋白质、各类维生素、氨基酸等营养成分水平非常高,并含有许多未知的促生长因子以及抗病毒物质,在用作饲料添加剂的时候可显著提高动物的存活率,增强抗病力。国内外的研究报道也显示光合细菌具有辐射、调节机体免疫活性的功能^[3,4]。另有报道,以光合细菌生物发酵技术与中药制药工艺结合,含有光合细菌菌体及中药成分的生物中药康强胶囊,对肿瘤、糖尿病有显著的治疗作用^[5,6]。本研究经光合细菌代谢后的六味地黄汤的抗衰老作用,并与传统的抗衰老方剂

收稿日期:2006-04-06

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (30472159)

作者简介:臧建伟 (1980—),男,内蒙古太仆寺旗人,药师,硕士,从事药物制剂研究。

Tel: (020) 39350036 E-mail: zangjw2000@tom.com

* 通讯作者 赵 越 Tel: (020) 39352173 E-mail: zybmbylk688@163.com