

种新方法,改变测定单一成分或某一有效部位不能综合评价的局面,并可广泛拓展应用到使用中药药拮抗剂治疗的心律失常、脑血管痉挛、支气管哮喘、食道痉挛、肾绞痛、脑梗死、癫痫等相关疾病中,具有临床价值。

参考文献:

- [1] 陈奇. 中成药名方药理与临床 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998.
- [2] 邱明丰, 莫尚武, 罗海燕, 等. 复方丹参缓释片钙拮抗作用及体外缓解作用的综合评价 [J]. 中草药, 2005, 36(3):

354-358.

- [3] 中国卫生部药政管理局. 中药新药研究指南(药理学 毒理学) [S].
- [4] 莫尚武, 刘宁, 金建南. 化痰愈心汤及功能药组对大鼠主动脉⁴⁵Ca内流的影响 [J]. 中国中药杂志, 1999, 24(1): 232-233.
- [5] 杨远友, 刘宁, 邱明丰. 用⁴⁵Ca同位素示踪技术研究瓜蒌皮具钙拮抗作用的活性成分 [J]. 核技术, 2002, 25(5): 345-348.
- [6] 杨远友, 刘宁, 莫尚武, 等. 用⁴⁵Ca研究中草药的钙拮抗作用及机理 [J]. 同位素, 2002, 15(2): 69-73.

莲子心提取物抗心律失常作用及其急性毒性研究

王瑞芳¹, 欧来良^{2*}

(1. 集美大学 生物工程学院, 福建 厦门 361021; 2. 南开大学 生物活性材料教育部重点实验室, 天津 300071)

摘要: 目的 研究莲子心提取物的抗心律失常药效作用及其急性毒性。方法 采用氯仿、乌头碱诱发心律失常动物模型, 分别观察了5个莲子心提取物样品的抗心律失常作用及急毒情况。结果 树脂吸附法制备的提取物的抗心律失常效果优于3种单体及溶剂萃取法制备的提取物, 而且毒性也最低。结论 莲子心树脂吸附法提取物药效好, 毒性小, 具有一定的开发前景。

关键词: 莲子心; 乌头碱; 抗心律失常; 急性毒性

中图分类号: R286.22 R285.53 **文献标识码:** A

文章编号: 0253-2670(2008)03-0413-03

莲子心为睡莲科莲属植物莲 *Nelumbo nucifera* Gaertn. 种子的绿色幼叶及胚根, 在我国有悠久的药用历史, 资源丰富。莲子心中含多种组分, 其中主要有莲心碱、异莲心碱、甲基莲心碱, 它们结构相似, 均有降血压和抗心律失常等作用^[1,2]。它们各自的药理作用文献报道很多^[2-4], 但这3种主要成分组成的总碱的药效未见文献报道。按照中医的传统理论, 纯度较高的单体的药效不见得比含该单体的有效部位的药效高。为此本课题组采用树脂吸附法制备了含莲心碱、异莲心碱和甲基莲心碱的总碱, 研究了总碱抗心律失常效果和急性毒性, 并与各单体及溶剂法制备的总碱进行对比。

1 材料与方法

1.1 仪器: ECG—6511 心电图仪 (上海光电医用电子仪器有限公司); WZ—50C2 单道微量注射泵 (浙江大学医学仪器有限公司)。

1.2 试药: 1# 样品: 莲心碱 (质量分数 99.9%); 2# 样品: 异莲心碱 (质量分数 98.5%); 3# 样品: 甲

基莲心碱 (质量分数 99.9%); 4# 样品: 溶剂萃取法制备的总碱, 淡黄色粉末 (含莲心碱 49.80%、异莲心碱 10.6%、甲基莲心碱 27.5%); 5# 样品: 树脂吸附法制备的总碱, 棕色粉末 (含莲心碱 33.1%、异莲心碱 15.0%、甲基莲心碱 34.5%); 以上5种样品均为自制, 均常温干燥保存, 以 pH 值约为 6 的蒸馏水溶解。乌头碱 (生化试剂, 中国药品生物制品鉴定所产品); 盐酸利多卡因注射液 (天津金耀氨基酸有限公司产品); 氯仿 (分析纯, 天津天河化学试剂厂出品)。

1.3 动物: Wistar 大鼠, 雌雄兼用, 体重 180~220 g; 昆明种小鼠, 雌雄各半, 体重 27~32 g, 均由天津药物研究院提供。

1.4 实验方法

1.4.1 对氯仿诱发小鼠室颤模型的影响: 取体重 27~32 g 小鼠, 雌雄各半, 按体重随机分成 7 组, 每组 10 只, 分别给予 1#、2#、3#、4#、5# 样品、盐酸利多卡因及生理盐水 (模型)。各组均按 10 mg/kg

* 收稿日期: 2007-08-27

作者简介: 王瑞芳 (1976—), 女, 江苏沛县人, 副研究员, 博士, 研究方向为功能高分子材料的应用。

E-mail: wangrf@jnu.edu.cn

* 通讯作者 欧来良 Tel: (022) 23502155 E-mail: ouyil@nankai.edu.cn

剂量尾 iv 给药。然后将小鼠逐一放入含有滴加 3~4 mL 氯仿的棉球（以后每换一只小鼠加入 1 mL 氯仿）的倒置 600 mL 烧杯内至小鼠呼吸停止，立即处死，迅速剖开胸腔，肉眼观察心室颤动发生率，直至心脏停搏。数据分组进行精确概率检验。

1.4.2 对乌头碱诱发大鼠心律失常模型的影响：取体重 180~220 g 大鼠，雌雄各半，按体重随机分为 6 组，分别给予 1#、2#、3#、4#、5# 样品及生理盐水。II 导联观察心电图变化，ip 20% 乌拉坦麻醉，描记一段正常心电图，舌下 iv 给药（剂量均为 10 mg/kg），3 min 后，以 0.17 mL/min 的速率恒速静脉灌注乌头碱，记录大鼠出现心律失常时间和死亡时间，计算乌头碱用量。数据分组进行 *t* 检验。

1.4.3 样品半数致死量 (LD₅₀) 的测定：选体重 18~22 g 小鼠，雌雄各半，按体重随机分为 4 组，每组 10 只，分别尾 iv 缓慢给予不同剂量的 4#、5# 样品，记录小鼠死亡数。用 Bliss 法的 NDST 程序计算 LD₅₀。存活小鼠连续观察 7 d，逐日记录小鼠的体重变化及毒性反应。

2 结果

2.1 对氯仿诱发小鼠室颤模型的影响：模型组小鼠 100% 发生室颤，1~5# 样品组与模型组比较，室颤发生率显著降低 ($P < 0.01$)；5# 样品作用强于 1# 样品 ($P < 0.05$)。其他样品之间比较，无显著性差异。见表 1。

表 1 试药对氯仿诱发小鼠室颤模型的影响

Table 1 Effect of samples on trichloromethane-induced ventricular fibrillation in mice

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	动物数/只	室颤发生数/只	室颤发生率/%
模型	-	10	10	100
利多卡因	10	10	0	0**
1# 样品	10	10	4	40**
2# 样品	10	10	2	20**
3# 样品	10	10	2	20**
4# 样品	10	10	3	30**
5# 样品	10	10	0	0**

与模型组比较：** $P < 0.01$ ；与 1# 样品组比较： $P < 0.05$

** $P < 0.01$ vs model group; $P < 0.05$ vs 1# sample group

2.2 对乌头碱诱发大鼠心律失常模型的影响：1~5# 样品均可以显著增加诱发大鼠心律失常和致死的乌头碱的用量。4#、5# 样品较 2#、3# 样品作用稍强。见表 2。心律失常的出现由轻到重一般为窦性心律失常、室性心律失常、房室传导阻滞，死亡。本实验受试样品组部分大鼠一出现心律失常即为室性心律失常，未见窦性心律失常。根据本实验模型组大鼠窦性心律失常与室性心律失常出现时间差别不明显

表 2 样品对乌头碱诱发大鼠心律失常模型的影响 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Effect of samples on ouabain-induced arrhythmia in rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	动物数/ 只	乌头碱用量/($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	
			致心律失常	致死量
模型	-	10	65.3 ± 7.9	178.6 ± 34.9
1# 样品	10	9	153.3 ± 48.4**	351.1 ± 119.9
2# 样品	10	10	109.6 ± 29.0**	388.0 ± 148.8
3# 样品	10	10	104.5 ± 28.4**	320.3 ± 89.5
4# 样品	10	10	154.8 ± 48.1**	363.6 ± 77.8
5# 样品	10	10	148.7 ± 20.6**	372.4 ± 113.6

与模型组比较：** $P < 0.01$ ；与 4# 样品组比较： $P < 0.05$ ；

与 5# 样品组比较： $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs model group; $P < 0.05$ vs 4# sample group; $P < 0.01$ vs 5# sample group

(< 1 min)，故本实验以一出现心律失常（不分窦性心律失常、室性心律失常）即开始记录时间。

2.3 样品的 LD₅₀：给小鼠分别尾 iv 样品后，部分动物先后出现腹式呼吸、呼吸急促、共济失调、震颤抽搐，2 min 内死亡。随着给药剂量的增加，毒性反应也愈加明显，死亡时间缩短。肉眼尸检死亡小鼠各组织器官均未见明显异常变化，存活小鼠第 2 天开始体重正常增加。4# 样品的 LD₅₀ 为 43.1 mg/kg，95% 可信限 39.4~47.1 mg/kg；5# 样品的 LD₅₀ 为 49.1 mg/kg，95% 可信限 47.5~51.1 mg/kg。

3 结论

5 个样品均能显著降低氯仿诱发小鼠室颤的发生率，经过组间精确概率法检验，5# 样品（树脂吸附法制备的总碱）在本实验中较 1# 样品（莲心碱）效果明显。其余各样品间差异无显著性。

5 个样品均能显著提高诱发大鼠心律失常和致死的乌头碱用量，其中 1# 样品虽然可以明显延长大鼠心律失常出现的时间，但一出现即较为严重，这显示 1# 样品在 10 mg/kg 的剂量时可能有一定的心脏毒性。其他样品在延长心律失常出现时间上，4#（溶剂萃取法制备的总碱）、5# 样品在本实验中较 2#（异莲心碱）、3#（甲基莲心碱）样品效果明显；在延长死亡时间上，各组样品间差异无显著性。本实验结果表明，iv 给予受试药有一定的毒性，5# 样品的安全性比 4# 样品稍好，比文献报道的单体莲心碱、甲基莲心碱安全性更好。

综上所述，受试样品均具有一定的对抗实验性心律失常的作用，其中树脂吸附法制备的 5# 样品不仅比 3 种单体化合物（1~3#）及溶剂萃取法制备的样品（4#）的抗心律失常药效显著，而且其毒性也较小。

参考文献:

- [1] 陈默思, 贾麟, 费宇杰, 等. 异莲心碱对牵张性心律失常的作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(6): 658-661.
- [2] 孙春艳, 罗顺德, 代文兵, 等. 莲心碱冻干粉抗心律失常药效学研究 [J]. 广东药学院学报, 2004, 20(6): 650-653.
- [3] 徐俊英, 彭佳林, 王嘉陵. 异莲心碱对实验性脑缺血损伤的保护作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(11): 1026-1029.
- [4] 唐小卿, 曹建国. 甲基莲心碱的药理作用 [J]. 中国药理学通报, 2004, 20(1): 8-10.

五磨饮子对大鼠胃溃疡的治疗作用

陈虹, 孙红, 王维亚*

(武警医学院附属医院 药剂科, 天津 300162)

消化性溃疡中医辨证多属脾虚肝郁、气滞血瘀, 临床治疗多以健脾疏肝, 理气化痰立法。本研究以乌药、枳壳、槟榔、沉香、木香5味中药组成的五磨饮子为主方, 进行药理作用研究, 从而为临床用药提供理论参考。

1 材料

1.1 实验动物: SD 大鼠, 体重 150~200 g, 雌雄兼用, 由天津药物研究院实验动物中心提供。

1.2 药物与试剂: 五磨饮子汤剂: 乌药 12 g (按干燥品计算含乌药醚内酯不得少于 0.03%), 枳壳 12 g (按干燥品计算含柚皮苷不得少于 4%), 槟榔 10 g (按干燥品计算含醚溶性生物碱不得少于 0.3%), 沉香 10 g (主要成分沉香螺醇、白木香酸、白木香醇)、木香 10 g (按干燥品计算含木香酞内酯和去氢木香内酯的总量不得少于 1.8%), 按比例称量, 水煎, 浓缩至 5.08 g/mL, 冰箱保存备用, 由本院制剂室自制。磷酸铝凝胶 (商品名洁维乐), 深圳市美康源医药有限公司生产。磷酸氢二钠由天津化学试剂厂提供, 柠檬酸由江苏民丰化工厂生产, 前列腺素 E₂ (PGE₂) 放射免疫测定药盒由解放军总医院基础所生化室提供。

2 方法与结果

2.1 动物分组: SD 大鼠, 随机分为对照组、五磨饮子 (10、20、40 g/kg) 组、硫酸铝凝胶 (10 g/kg) 组, 各组 ig 给药。

2.2 胃黏膜损伤模型: 按 Robert 等^[1]方法稍加修改模型。实验前大鼠禁食 48 h, 先给大鼠 ig 药物或蒸馏水, 3 h 后 ig 无水乙醇 1.0 mL/只, 以损伤胃黏膜, 60 min 后断头处死, 并观察胃黏膜情况, 测定损伤指数。胃黏膜损伤指数计分按 Guth 等^[2]的标准 (正常胃黏膜为 0 分, 点状损伤计 1 分, < 1 mm 计 2 分, 1~2 mm 计 3 分, 2~3 mm 计 4 分, 依此类推,

损伤宽度 > 2 mm, 损伤指数计分加倍)。计算抑制率 [抑制率 = (对照组损伤指数 - 给药组损伤指数) / 对照组损伤指数 × 100%]。实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用方差分析 (下同)。结果见表 1。

表 1 五磨饮子对无水乙醇损伤大鼠胃黏膜的影响

Table 1 Effect of Wumoyinzi on gastric mucosal injury by absolute ethanol in rats

组别	剂量/ (g · kg ⁻¹)	动物数/ 只	损伤发 生率/%	损伤指数 ($\bar{x} \pm s$)	抑制率/ %
对照	-	10	100	75.7 ± 50.6	-
五磨饮子	10	9	100	99.6 ± 58.3	-30.6
	20	8	100	36.6 ± 38.1	47.2
	40	10	23.2	7.7 ± 18.3**	89.5
硫酸铝凝胶	10	10	38.4	19.3 ± 17.8**	68.6

与对照组比较: ** P < 0.01

** P < 0.01 vs control group

结果显示, 五磨饮子能减轻胃黏膜损伤程度, 其中 40 g/kg 组与对照组比较差异有统计学意义 (P < 0.01), 与西药组比较, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。西药组与对照组比较差异有统计学意义 (P < 0.01)。说明五磨饮子和硫酸铝凝胶都可以减轻胃黏膜损伤程度, 并且五磨饮子 (40 g/kg) 的作用强于硫酸铝凝胶。

2.3 胃组织内 PGE₂ 测定: 分组及造模方法同上, 大鼠 ig 给予不同剂量的药物 3 d, 每日 1 次, 末次给药后 3 h 造模, 1 h 后处死动物, 取胃组织, 制备匀浆, 使用放射免疫法测定胃组织中 PGE₂ 的量。另取一批动物, 不造模, 按上述方法给药, 观察五磨饮子对正常大鼠胃组织中 PGE₂ 的影响。结果见表 2 和表 3。

正常组或模型组结果显示, 五磨饮子能升高正常和黏膜损伤大鼠胃组织内 PGE₂ 的量, 其中 40 g/kg 组与正常组或模型组比较差异有统计学意义 (P < 0.01、0.05), 但与西药组比较, 差异无统计学