后西红花苷-1 的 Vd 发生显著变化,提示佐太对西红花苷-1 的药物体内分布也有一定的影响,由于药物体内分布的改变也会影响其疗效,对临床的意义有待进一步研究。

经笔者反复试验,发现采用 ig 方式给予大鼠西红花苷-1,血浆中未检测到西红花苷-1,而粪便中检测到大量的西红花苷-1,说明采用口服给药方式西红花苷-1 在体内吸收甚少或不吸收,与 Akira 研究结果相似[11]。

佐太制备工艺复杂,成分多,目前还没有统一的药品质量标准,本实验采用青海省藏医院研制的佐太作为研究对象。关于佐太对复方中其他药物体内吸收和代谢的影响,还需要从西藏、四川、甘肃等藏区抽取佐太样品进行验证。佐太主要成分为汞,对机体有一定的毒性作用。藏药中为什么要加入金属类物质,这些金属在藏药中到底发挥什么作用,将是今后藏药生产销售、质量标准制定和临床合理应用重点研究的核心问题。本实验为研究藏药佐太的药理作用和合理解释藏药中的重金属问题奠定了一定的基础。

参考文献:

[1] 兰 科. 简述藏药佐太 [J]. 中国民族医药杂志, 1999, 5 (增刊): 86.

[2] 索 郎. 佐塔的炮制 [J]. 中国民族医药杂志, 2007, 13 (5): 40.

[3] 斗 嘎. 佐太及其配伍的藏成药毒性评析 [J]. 青海师专学报, 2005, (4): 72-74.

[4] 杨宝寿, 江吉村, 降 拥, 等. 藏药"佐塔"中汞的作用特点和安全性研究 [J]. 西藏研究, 2004, (1): 74-80.

[5] 曾 勇, 何毓敏, 刘 颖, 等. 藏药"佐塔"对中枢神经系统的部分药理作用研究 [J]. 四川中医, 2005, 24(11): 36-38.

[6] 李向阳, 冯伟力, 袁 明, 等. 藏药佐太对秦艽中龙胆苦苷药物动力学的影响 [J]. 华西药学杂志, 2008, 23 (6): 668-670.

[7] 陈书安, 王晓东, 赵 兵, 等. 藏红花的研究进展 [J]. 中草药, 2001, 32(12): 1137-1139.

[8] 刘东博, 潘明佳, 张艳军, 等. 西红花酸主要药理作用及其机制研究进展 [J]. 中草药, 2007, 38(12): 1915-附 1.

[9] 寇鑫晖, 钱之玉. 西红花酸对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中草药, 2008, 39(7): 1049-1053.

[10] 李向阳, 冯伟力, 袁 明, 等. 大鼠血浆中藏红花素的 HPLC 法测定及其药代动力学研究 [J]. 青海医学院学报, 2007, 28(2): 73-77.

[11] Asai A, Nakano T, Takahisa M, *et al*. Orally administered crocetin and crocins are absorbed into blood plasma as crocetin and its glucuronide conjugates in mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2005, 53(18): 7302-7306.

复方虎杖蜂房喷雾剂对大鼠小面积 III度烧伤创面愈合的影响

赵庆春[1],文金辉[2],颜 鸣[1],郭 涛[1]*

(1. 中国人民解放军沈阳军区总医院 药剂科,辽宁 沈阳 110016; 2. 大连医科大学,辽宁 大连 116023)

摘 要:**目的** 探讨复方虎杖蜂房喷雾剂对大鼠小面积 III度烧伤创面的愈合作用。**方法** 蒸气熏蒸方法制备大鼠小面积 III度烧伤模型,观察复方虎杖蜂房喷雾剂对烧伤创面愈合的影响,同时测定烧伤后不同时间点创面皮肤羟脯氨酸 (Hyp) 水平及观察病理改变。**结果** 伤后 21 d 开始,复方虎杖蜂房喷雾剂对大鼠创面开始呈现明显的促进愈合作用 ($P < 0.05$)。Hyp 在烧伤后 3 d 时最高,继之下降,14 d 之后又持续上升,直至 35 d 未见下降。自 21 d 后,复方虎杖蜂房喷雾剂组的 Hyp 量明显高于基质组 ($P < 0.05$)。**结论** 复方虎杖蜂房喷雾剂能提高 Hyp 水平,促进胶原合成,促进小面积 III度烧伤大鼠创面愈合。

关键词:复方虎杖蜂房喷雾剂; 羟脯氨酸 (Hyp); 烧伤; 胶原

中图分类号:R285.5 **文献标识码**:A **文章编号**:0253-2670(2009)09-1428-04

复方虎杖蜂房喷雾剂 (Compound Huzhang Fengfang Spray, CHFS) 是由沈阳军区总医院研制的外用中药,由虎杖、蜂房和冰片 3 味中药组成,其功能为清热解毒、消肿止痛、散结、祛腐生肌。具有消炎、抗菌、镇痛、促进伤口愈合的疗效,主治 II度及小面积 III度烧烫伤。本实验通过制备大鼠小面积 III度烧伤模型,对烧伤创面进行观察,同时观察其对小面积 III度烧伤大鼠创面羟脯氨酸 (Hyp) 水平的影响及病理组织学变化。

1 材料

1.1 试剂:Hyp,美国 Sigma 公司;其余试剂均为国产分析纯试剂。

1.2 实验动物:Wistar 大鼠,由沈阳军区总医院动物实验科提供,许可证号:SYXZ (军 2002-019)。

* **收稿日期**:2009-02-17
基金项目:沈阳军区总医院基金资助课题

作者简介:赵庆春(1967—),男,主任药师,博士。Tel: (024) 28856205 E-mail: zhaoqc53@yahoo.com.cn

1.3 药品:基质,45% 乙醇;复方虎杖蜂房喷雾剂,由沈阳军区总医院药理基地提供,含生药 20.5%;复方虎杖蜂房喷雾剂高浓度制剂,由沈阳军区总医院药理基地提供,含生药 41%;烧伤灵酊,石家庄乐仁堂制药有限责任公司,批号 040301。

2 方法

2.1 对大鼠小面积Ⅲ度蒸气烧伤创面的影响:取体质量 (210±30) g Wistar 大鼠 12 只,雌雄不拘,本实验室饲养 3 d。实验前 24 h 用 8% Na_2S 脱去大鼠后背臀部毛,约 4 cm×4 cm,禁食 1 d,自由饮水。用 1% 戊巴比妥钠 (30 mg/kg) 麻醉,取仰卧位将大鼠脱毛区置于带侧枝的圆底烧瓶口上 (内径 25 mm,瓶口温度 98 ℃),蒸气熏蒸 13 s,造成小面积Ⅲ度蒸气烧伤模型。造模 24 h 后活检取材,病理学检查鉴定为Ⅲ度烧伤。在每只大鼠背部中线两侧各制作一个直径 25 nm 的小面积Ⅲ度烧伤创面。大鼠烧伤后注意保持室温在 23～25 ℃,直至大鼠苏醒。造模后,大鼠按体质量、性别随机分组,即基质组、复方虎杖蜂房喷雾剂高浓度组、复方虎杖蜂房喷雾剂组和烧伤灵酊组,每组 6 个创面。造模后当天喷药,每鼠以药液不流失为宜 (约 0.02 mL/cm^2),喷药前如有必要用 0.1% 新洁尔灭溶液清创。每种药前 3 天每天 3 次,3 d 后每天 2 次,连续 35 d。分别于造模后 24 h、6 d、11 d、16 d、21 d、26 d、31 d、35 d 用游标卡尺测量创面纵长 (A) 与横长 (B) 直径,按 πAB/4 公式计算创面面积,并计算创面愈合率[创面愈合率 = (给药前创面面积 - 给药后创面面积)/给药前创面面积 ×100%]。

2.2 小面积Ⅲ度烧伤大鼠皮肤创面 Hyp 水平测定

2.2.1 大鼠小面积Ⅲ度烧伤模型制备及分组:模型制备及分组同 2.1。于烧伤后 3、7、14、21、28、35 d 进行创面观察,并活检取材进行 Hyp 定量测定。每个时相点每组各取 6 个创面,另取 3 只正常大鼠皮肤活检作为对照组。

2.2.2 烧伤创面 Hyp 测定[3]:取新鲜皮肤组织 (或福尔马浸泡过的) 流水冲洗过夜,剪碎,无水乙醇脱水 30 min ×2 次,丙酮脱脂 30 min ×2 次,60 ℃烘箱过夜。称取处理后的皮肤组织 10 mg,置 20 mL 具塞磨口刻度试管中,再加入 6 mol/L HCl 溶液 10 mL,置于 120 ℃烘箱内水解 6 h。水解液用 15 mol/L NaOH 中和酸,再用 1 mol/L HCl 或 1 mol/L NaOH 调 pH 至 6 左右,最后用蒸馏水定容至 20 mL,离心。离心后取上清液 1.0 mL,用蒸馏水定容至 10 mL,混匀后取 1.0 mL 进行测定。对照管为 1.0 mL 蒸馏水,标准管为标准 Hyp 应用液 (6 g/mL) 1.0 mL。

2.2.3 Hyp 测定方法:采用氯胺 T 氧化法[1,2]。

2.3 小面积Ⅲ度烧伤大鼠皮肤病理组织学检察:各组大鼠在活检取材进行 Hyp 定量测定时,同时取组织标本一块,做病理组织学检查。将标本置于福尔马林中,石蜡包埋切片,HE 染色,观察皮肤各层的组织形态学变化。

2.4 统计学处理:数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间进行 t 检验。

3 结果

3.1 对大鼠小面积Ⅲ度蒸气烧伤创面面积的影响:结果见表 1。与基质组相比较,两种浓度的复方虎杖蜂房喷雾剂组在 21 d 之后,烧伤灵酊组在 31 d 之后有显著性差异,提示两种浓度的复方虎杖蜂房喷雾剂和烧伤灵酊能促进大鼠小面积Ⅲ度蒸气烧伤创面的愈合。

3.2 小面积Ⅲ度烧伤大鼠皮肤创面 Hyp 测定结果:结果见表 2。结果表明正常大鼠皮肤 Hyp 为 (79.030±8.025) g/mg,大鼠小面积Ⅲ度烧伤后,皮肤中 Hyp 的水平逐渐降低,至造模 14 d 时,Hyp 水平量逐渐升高,提示小面积Ⅲ度烧伤大鼠创面皮肤胶原代谢在伤后 14 d 启动,胶原合成开始活跃。各给药组的 Hyp 水平与基质组比较,复方虎杖蜂房喷雾剂、烧伤灵酊在伤后 21 d,复方虎杖蜂房喷雾剂高浓度组在伤后 28 d 有显著性差异,提示各药液能促进胶原合成,促进烧伤创面的愈合。

表 1 复方虎杖蜂房喷雾剂对大鼠小面积Ⅲ度蒸气烧伤创面面积的影响 ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

Table 1 Effect of Compound Huzhang Fengfang Spray on wound area of small area Ⅲ burn by vapour in rats ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

组 别	创面愈合率/%							
	24 h	6 d	11 d	16 d	21 d	26 d	31 d	35 d
基质	0.49±14.16	-54.17±35.32	-50.92±31.53	-41.12±23.79	-5.16±18.25	23.88±16.42	68.01±12.58	79.69±13.23
复方虎杖蜂房喷雾剂高浓度	-7.61±19.95	-61.97±24.83	-67.94±30.75	-34.39±26.50	28.30±20.96*	65.61±21.61*	89.81±10.24*	93.94±7.62*
复方虎杖蜂房喷雾剂	-5.06±24.30	-58.43±41.50	-64.47±31.24	-62.01±37.96	23.48±17.20*	48.47±16.95*	87.92±13.90*	94.56±7.87*
烧伤灵酊	-17.96±31.12	-74.97±30.26	-62.18±41.96	-61.85±67.98	0.17±51.08	37.99±41.52	84.01±10.13*	92.85±4.68*

与基质组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ *vs* matrix group

表 2 复方虎杖蜂房喷雾剂对小面积 Ⅲ度烧伤大鼠皮肤中 Hyp 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

Table 2 Effect of Compound Huzhang Fengfang Spray on Hyp level of small area Ⅲ burn skin in rats ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

组 别	Hyp/(g·mg⁻¹)					
	3 d	7 d	14 d	21 d	28 d	35 d
基质	73.389 ±18.319	41.278 ±13.876	32.436 ± 7.564	32.015 ± 3.606	43.321 ±5.776	45.375 ± 5.954
复方虎杖蜂房喷雾剂高浓度	68.393 ± 6.548	47.044 ±16.839	34.326 ± 7.214	37.816 ±10.293	50.953 ±5.828 *	57.837 ±12.317 *
复方虎杖蜂房喷雾剂	74.894 ± 6.382	43.750 ±11.935	35.423 ±15.274	38.724 ± 5.857 *	51.605 ±6.998 *	53.473 ± 6.595 *
烧伤灵酊	67.503 ± 7.919	41.337 ±18.930	34.794 ± 7.502	38.413 ± 5.997 *	53.286 ±9.252 *	53.411 ±13.555

与基质组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ *vs* matrix group

3.3 小面积 Ⅲ度烧伤大鼠皮肤一般情况和病理组织学检察:早期皮肤外观较白或棕黄,给药组及基质组创面均呈进行性加深,形成半透明的褐色焦痂,质地硬如皮革。透过焦痂可见粗大血管网,其间有些小血管与之相连。伤后 3、7 d,组织生长不明显,表皮细胞缺如,大量组织细胞变性坏死,胞浆浓缩,胞核固缩。胶原纤维肿胀、融合,原纤维结构消失 (图 1)。伤后 10 d 左右,有坏死组织溶脱发生,但脱落范围较小,创面未见新生表皮,肉芽组织裸露。自第 14 天起,细胞增殖渐趋活跃,有少量上皮开始生长,创缘处可见上皮从痂皮下向创面中央生长 (图 2)。21 d 时,创面已有多层上皮细胞覆盖,新生上皮核大、染色深,周围胶原成分增多。创面洁净,可见新生上皮,但坏死组织仍不能完全溶脱,未脱落的硬痂覆盖于创面,其与基底黏连较紧,后期硬痂自创面边缘逐渐脱落,直至创面愈合 (图 3)。伤后 35 d,皮肤损害基本恢复,皮岛形成,皮脂腺和毛囊均增生 (图4)。在各时相点,复方虎杖蜂房喷雾剂组的新生上皮较基质组快,提示复方虎杖蜂房喷雾剂的成分对创面细胞增殖和移行有促进作用,能加速烧伤面的愈合。

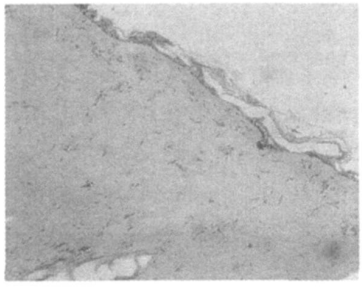


图 1 烧伤后第 3 天烧伤创面组织 HE 染色

Fig. 1 HE-Stained sections of burn wound in day 3

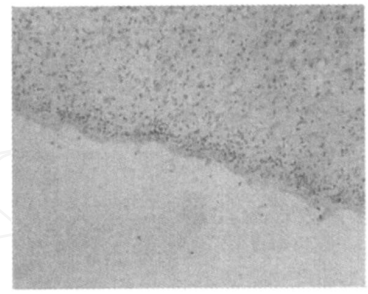
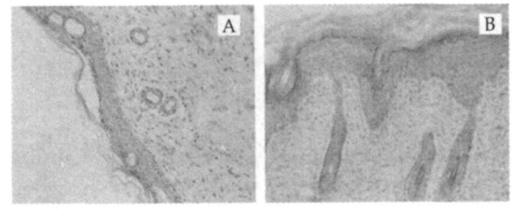


图 2 烧伤后第 14 天烧伤创面组织 HE 染色

Fig. 2 HE-Stained sections of burn wound in day 14



A-基质组 B-复方虎杖蜂房喷雾剂组 (20.5%)

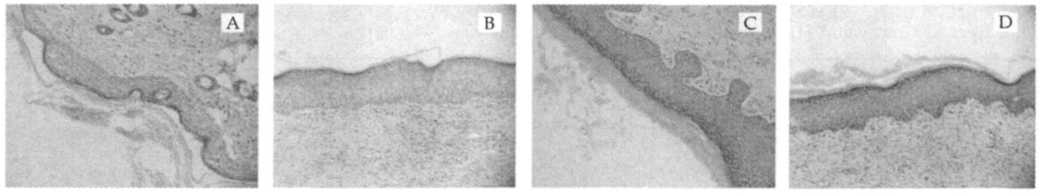
A-matrix group B-20.5% CHFS group

图 3 烧伤后第 21 天创面组织 HE 染色

Fig. 3 HE-Stained sections of burn wound in day 21

4 讨论

烧伤创面愈合是一个复杂而有序的过程,包括炎性细胞、修复细胞的聚集,受损组织的清除和产生细胞外基质,最后完成再上皮化或形成瘢痕。在对大鼠小面积 Ⅲ度烧伤治疗中,大鼠烧伤造模后从24 h开始,创面面积都在不同程度地扩大,6d时达到



A-基质组 (41%) B-复方虎杖蜂房喷雾剂高浓度组 (41%) C-复方虎杖蜂房喷雾剂 (21.5%) D-烧伤灵酊组

A-matrix group B-41% CHFS group C-21.5% CHFS group D-Burn Spray group

图 4 烧伤后第 35 天创面组织 HE 染色

Fig. 4 HE-Stained sections of burn wound in day 35

最高峰,其后开始逐渐缩小。基质组动物创面由于动物自身的抵抗功能,创面也呈现愈合趋势,但明显慢于各给药组动物创面的愈合速度。自 21 d 开始,与基质组比较,复方虎杖蜂房喷雾剂对大鼠创面开始呈现明显的促进愈合作用,大鼠创伤面积缩小速度较基质组快,创面愈合率明显提高 ($P < 0.05$)。

本实验测得的皮肤 Hyp 水平在烧伤后 3 d 时最高,继之下降,14 d 之后又持续上升,直 35 d 未见下降。烧伤后 3 d 时,已坏死表皮内的胶原分解、变性,释放出大量 Hyp,致使 Hyp 水平骤然升高;随着坏死组织的溶脱,Hyp 下降;14 d 之后,胶原代谢活跃,新生胶原合成增多,Hyp 升高,此上升趋势持续至伤后 35 d,但仍低于正常大鼠皮肤 Hyp 水平,提示胶原合成仍在继续。Hyp 的动态变化与同一时期的病理组织学切片变化相一致。

对小面积Ⅲ度烧伤大鼠创面的治疗自 21 d 开始,复方虎杖蜂房喷雾剂组的 Hyp 与基质组相比有显著性差异 ($P < 0.05$),提示复方虎杖蜂房喷雾剂能促进胶原合成,促进烧伤面愈合。这与复方虎杖蜂房喷雾剂对治疗小面积Ⅲ度烧伤大鼠创面的愈合相一致。

参考文献:

[1] 张均田. 现代药理实验方法 [M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1998.

[2] 冯志民, 徐 蘅, 马旺扣. 动物组织中羟脯氨酸测定方法的建立及初步应用 [J]. 南京铁道医学院学报, 1999, 18(3): 168.

[3] 李文才, 张锦生, 李 华, 等. 肝组织羟脯氨酸含量测定方法的优化 [J]. 上海医科大学学报, 2000, 27(4): 295.

广藿香醇对东莨菪碱致记忆障碍小鼠学习记忆功能的影响

黄晓舞[1],刘睿婷[2],吕秋军[3]*

(1. 解放军总医院 药材处,北京 100853; 2. 军事医学科学院放射与辐射研究所,北京 100850;
3. 杰华(北京)生物医药研究院,北京 100102)

摘 要:**目的** 研究广藿香醇对东莨菪碱所致获得性学习记忆障碍小鼠学习记忆功能的影响。**方法** 采用 Morris 水迷宫检测小鼠学习记忆能力,广藿香醇 (80、40、20 mg/kg) 连续预防给药 10 d,训练前 15 min ip 给予东莨菪碱 (1.5 mg/kg)。行为学测试完成后,脑匀浆检测乙酰胆碱脂酶 (AchE),丁酰胆碱脂酶 (BuchE) 以及胆碱乙酰转移酶 (Chat) 活性,免疫组化检测脑 M_1 受体水平。**结果** 与模型组相比,广藿香醇 (80、40 mg/kg) 组小鼠学习记忆能力显著增强,脑 AchE 活性显著下降,而 Chat 活性显著提高,脑内 M1 受体水平也显著提高。**结论** 广藿香醇具有促进东莨菪碱小鼠学习记忆的作用,该作用可能与其抑制脑内 AchE 活性,提高 Chat 活性和 M_1 受体水平有关。

关键词:广藿香醇; 东莨菪碱; Mortis 水迷宫; 乙酰胆碱脂酶 (AchE); 胆碱乙酰转移酶 (Chat); M_1 受体

中图分类号:R286.1 **文献标识码**:A **文章编号**:0253-2670(2009)09-1431-03

广藿香 *Pogostemon cablin* (Blanco) Benth. 是我国常用中药,具有调节消化功能、胃肠平滑肌解痉作用,还具有抗菌等功效,其主要成分是三环倍半萜类化合物广藿香醇 (patchouli alcohol),研究表明广藿香醇具有钙离子通道拮抗作用[1]。在前期针对β-淀粉样蛋白抗损伤的体外研究中,发现广藿香醇具有显著的神经保护作用[2]。鉴于雌激素具有多靶向抗阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的潜在活性[3]及广藿香醇在雌激素受体β亚型 (ERβ) 特异性激动剂筛选实验中显示其具有强的 ERβ 转录激活活性[4],为了进一步在体内研究广藿香醇抗 AD 作用,确定其药效,本实验有用东莨菪碱致学习记忆障碍模型小鼠研究广藿香醇对学习记忆的改善作用。

1 材料

1.1 主要药物试剂和仪器:广藿香醇购自中国药品生物制品检定所,质量分数达 98% 以上,0.1% 羧甲基纤维素钠溶成混悬态。氢溴酸东莨菪碱购自 Sigma 公司,批号 0703232。乙酰胆碱脂酶 (AchE),丁酰胆碱酯酶 (BuchE),胆碱乙酰转移酶 (Chat) 活力检测试剂盒购自南京建成生物研究所。兔抗人 M_1 受体一抗、免疫组化试剂盒及 DBA 染色试剂盒均购自武汉博士德公司。小鼠 Morris 水迷

* **收稿日期**:2009-03-21
作者简介:黄晓舞(1972—),女,解放军总医院主管药师,研究方向为药品质量控制。
Tel: (010) 66937225 E-mail: huangxw9266@vip.sina.com