险因素。中药在治疗糖尿病糖脂代谢紊乱方面疗效明显[11]。STZ 损伤胰岛β细胞,机体利用葡萄糖障碍,导致脂肪动员加强,血脂异常升高,脂蛋白代谢紊乱。本实验发现 PPSP 能有效降低 STZ 糖尿病大鼠的较高水平的血清 TG、HDL-C 各项指标,起到一定的调节血脂的作用。

此外,考虑到糖尿病大鼠体内可能有自由基生成增多和自由基清除障碍,检测 MDA、GSH、T-AOC 的水平可以反映体内自由基多少、脂质过氧化的程度,并间接反映细胞损伤的程度[12]。本实验对糖尿病大鼠胰腺的 MDA、GSH、T-AOC 检测发现,PPSP 具有较强的清除自由基能力,因此推测 PPSP 的自由基清除作用,对于减轻脂质过氧化所致的血脂代谢紊乱,延缓糖尿病血管病变的发生起到一定的作用。

综上所述,PPSP 能改善糖尿病大鼠的糖代谢紊乱,调节血脂代谢。本研究提示 PPSP 可用于治疗糖尿病的辅助治疗,其作用机制可能与调节肝糖原代谢,提高机体抗氧化能力有关。

参考文献:

[1] 陈小燕, 高泽立. 多糖的研究进展—多糖对机体免疫功能的影响 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2006, 5(15): 540-543.

[2] Zhou X L, Wang D F, Sun P N, *et al*. Effects of soluble tea polysaccharides on hyperglycemia in alloxan-diabetic mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 55: 5523-5528.

[3] 王元凤, 金征宇. 茶叶中多糖的分离及降血糖活性的研究 [J]. 中草药, 2005, 36(10): 1453-1457.

[4] Kano M, Takayanagi T, Harada K, *et al*. Antioxidative activity of anthocyanins from purple sweet potato, *Ipomoera batatas* cultivar Ayamurasaki [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2005, 69(5): 979-988.

[5] 刘 主, 刘国凌, 朱必凤, 等. 甘薯多糖的抗肿瘤研究 [J]. 食品研究与开发, 2006, 27(8): 28-31.

[6] Zhao G H, Kan J Q, Li Z X, *et al*. Characterization and immunostimulatory activity of an (1Y6)-α-D-glucan from the root of *Ipomoea batatas* [J]. *Int Immunopharm*, 2005, 5: 1436-1445.

[7] 张惟杰. 糖复合物生化研究技术(第二版) [M]. 杭州: 浙江大学出版社, 2003.

[8] 杜冠华. 实验药理学 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004.

[9] 董 英, 张慧慧. 苦瓜多糖降血糖活性成分的研究 [J]. 营养学报, 2008, 30(1): 54-56.

[10] 吴斐华, 梁敬钰, 余 平. 毛平车前降血糖调血脂作用的研究 [J]. 中国中药杂志, 2005, 15(30): 1179-1183.

[11] 乔 卫, 赵 川, 卢 滨, 等. 委陵菜黄酮对正常小鼠及四氧嘧啶所致糖尿病小鼠血糖及血脂的影响 [J]. 中草药, 2010, 41(4): 612-614.

[12] 田冬娜, 吴斐华, 马世超. 风轮菜乙醇提取物的降血糖作用其机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 11(33): 1313-1316.

海南青牛胆抗骨质疏松的药效学研究

姜月霞[1-2], 刘 侠[1], 刘明生[2*]

(1. 海南医学院 热带药用植物研究开发省重点实验室, 海南 海口 571101; 2. 海南省南药黎药研究院, 海南 海口 571101)

摘 要: 目的 观察和分析海南青牛胆对维甲酸所致实验性骨质疏松大鼠的防治作用。方法 将 84 只 SD 雄性大鼠随机分为 7 组: 对照组, 模型组, 海南青牛胆高、中、低剂量 (0.72、0.36、0.18 g/kg) 组, 仙灵骨葆胶囊组, 尼尔雌醇片组。观察海南青牛胆对维甲酸所致实验性骨质疏松大鼠血清生化指标, 股骨湿质量、干质量及骨密度的影响。结果 4 周后, 海南青牛胆可明显增加维甲酸所致实验性骨质疏松大鼠的骨密度以及股骨湿质量、干质量; 并能显著升高血清磷水平, 降低血清碱性磷酸酶 (ALP) 活性, 与模型组相比有显著差异, 并呈剂量依赖性关系。结论 海南青牛胆可使维甲酸所致实验性骨质疏松大鼠骨密度增加, 改善大鼠的血清生化指标, 对于临床预防和治疗骨质疏松症有一定作用。

关键词: 海南青牛胆; 骨质疏松; 维甲酸

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2010)08-1348-03

海南青牛胆 *Tinospora hainanensis* H. S. Lo et Z. X. Li 系防己科青牛胆属植物, 为海南特有种[1], 别名松筋藤, 在海南有长期食用历史, 黎族地区用其藤茎松弛肌肉紧张[2], 在民间广泛用于治疗关节疼痛和筋骨损伤[3], 其还具镇痛、松筋、抗炎和抗菌的功效[4]。骨质疏松症是绝经后妇女和老年人常见的疾病、发病率、致残率很高, 是当今社会老年人, 特别是老年妇女致死性疾症之一[5]。近年来, 中医药治疗骨质疏松症取得一定进展, 显示了良好的开发前景[6]。前期研究表明海南青牛胆中总甾酮具有抗骨质疏松作用, 可显著地抑制钙的流失和促进成骨细胞的形成[7]。此外海南青牛胆急性毒性试验也证明

* 收稿日期: 2009-11-06

基金项目: 国家支撑计划 (2007BAI27B05); 海南省自然科学基金资助项目 (30628)

作者简介: 姜月霞, 女, 甘肃省兰州市人, 海南医学院药学系教师, 讲师。

Tel: (0898) 31350722 E-mail: yangjiangyx@126.com

其安全性较高[8]。本试验又进一步利用大鼠维甲酸骨质疏松模型, 从大鼠血液生化指标考察其对机体的影响, 以及对大鼠的股骨骨力学的影响, 为其临床应用提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物: SD 大鼠 84 只, SPF 级, 体质量 (220 ±20) g, 雄性, 购自广西医科大学实验动物中心, 合格证号: SCXK 桂 2003-0003。

1.2 药品与试剂: 海南青牛胆浸膏, 海南省热带药用植物研究开发重点实验室提供; 仙灵骨葆胶囊 (贵州同济堂制药有限公司, 批号 080611); 尼尔雌醇片 (北京四环制药有限公司, 批号 20080601); 维甲酸 (重庆华邦制药有限公司, 批号 X-140), 用时与 0.5% 羧甲基纤维素钠 (CMC) 混悬; 碱性磷酸酶 (ALP) 试剂盒 (长春汇力生物技术有限公司, 批号 2009002); 血清钙试剂盒 (长春汇力生物技术有限公司, 批号 2009002); 血清磷试剂盒 (长春汇力生物技术有限公司, 批号 2009003)。

1.3 实验器材: 直接数字化 X 射线摄影系统, FA1004 型电子天平, AMS—18A 全自动生化分析仪 (北京奥普森)。

1.4 动物造模、分组及给药: 雄性 SD 大鼠 84 只, 随机分为 7 组: 对照组, 模型组, 仙灵骨葆胶囊 (0.246 g/kg) 组, 尼尔雌醇片 (0.001 g/kg) 组, 海南青牛胆高、中、低剂量 (0.72、0.36、0.18 g/kg) 组, 每组 12 只。除对照组外, 每组大鼠 ig 80 mg/kg 维甲酸溶液, 每日 1 次; 对照组 ig 等量 0.5% CMC 混悬液, 连续给药 2 周。灌胃容量为 10 mL/kg 体质量。在模型复制的同时, 海南青牛胆各剂量组及仙灵骨葆胶囊组每天 ig 10 mL/kg; 尼尔雌醇片组每周 ig 10 mL/kg 连续 4 周。各组于大鼠用药治疗 28 d 后, 禁食 (不禁水) 12 h, 称体质量, 经 1% 戊巴比妥 (40 mg/kg) 麻醉, 腹主动脉采血后处死, 剖取两侧股骨。

1.5 血清学指标的测定: 所采集血 3 000 r/min 离心 15 min, 取上清, 按试剂盒说明书分别测定血清 Ca、P、ALP 水平。

1.6 股骨湿质量、干质量测定: 剥离大鼠两侧股骨, 去掉附着的软组织, 称量左侧股骨湿质量, 然后在 120 ℃ 烘干 8 h, 取出称量其干质量。右侧股骨取出后浸入生理盐水中, –20 ℃ 保存, 供骨密度测定。

1.7 骨密度测定: 对右侧股骨进行图像拍摄, 采用专业图像分析软件 Image-Pro Plus 6.0 对大鼠各组右侧股骨图片进行分析, 间接测定右侧股骨的密度。

1.8 统计学方法: 所有数据采用 SPSS 11.0 统计软件包进行统计分析, 计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 药物对维甲酸致雄性骨质疏松大鼠血清生化指标的影响: 结果见表 1。各组大鼠血清钙浓度没有显著性差异, 表明维甲酸及海南青牛胆对大鼠血 Ca 无显著影响。与对照组比较, 模型组血清磷水平显著降低, 而 ALP 水平明显升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 海南青牛胆高剂量组能显著升高血清磷水平, 降低血清 ALP 活性 ($P < 0.01$), 提示海南青牛胆可对抗由维甲酸所致的 ALP 的升高, 且作用优于仙灵骨葆胶囊组与尼尔雌醇组 ($P < 0.05$), 呈剂量依赖关系。

2.2 海南青牛胆对维甲酸致雄性骨质疏松大鼠股骨湿质量和干质量的影响: 结果见表 2, 与对照组比较, 模型组股骨湿质量、干质量均显著降低 ($P <$

表 1 海南青牛胆对大鼠血清生化指标的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

Table 1 Effects of *T. hainanensis* on level of Ca, P, and ALP in serum of rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

组 别	剂量/ (g·kg^{-1})	ALP/ (U·L^{-1})	钙/ (mmol·L^{-1})	磷/ (mmol·L^{-1})
对照	–	135.13±19.50	2.891±0.353	2.309±0.145
模型	–	273.31±31.45*	3.091±0.302	2.054±0.112*
海南青牛胆	0.72	163.31±11.58▲▲	2.991±0.442	2.773±0.272▲▲
	0.36	205.99±27.06	3.046±0.356	2.601±0.181▲▲
	0.18	221.88±11.24	3.042±0.284	2.728±0.238▲▲
仙灵骨葆胶囊	0.246	197.52±22.05▲△	2.936±0.211	2.812±0.160▲▲
尼尔雌醇片	0.001	198.47±20.84▲	2.882±0.502	2.464±0.169▲▲

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$; 与海南青牛胆高剂量组比较: △ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ *vs* control group; ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$ *vs* model group; △ $P < 0.05$ *vs* high-dose group

表 2 海南青牛胆对大鼠股骨湿质量和干质量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

Table 2 Effects of *T. hainanensis* on wet and dry weight of bone in rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

组 别	剂量/ (g·kg^{-1})	湿质量/g	干质量/g
对照	–	1.045 2±0.049 8	0.633 2±0.031 9
模型	–	0.750 6±0.088 2*	0.439 6±0.071 6*
海南青牛胆	0.72	0.910 8±0.127 6▲	0.531 7±0.058 9▲▲
	0.36	0.810 6±0.078 2	0.511 7±0.048 3▲
	0.18	0.802 3±0.094 9	0.514 8±0.056 4▲
仙灵骨葆胶囊	0.246	0.759 4±0.084 5	0.450 5±0.050 2
尼尔雌醇片	0.001	0.808 2±0.053 3	0.496 5±0.034 4▲

与对照组比较: * $P < 0.05$

与模型组比较: ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$

* $P < 0.05$ *vs* control group

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

0.01)；与模型组比较，海南青牛胆高剂量组股骨湿质量明显升高（$P<0.05$），高、中、低剂量组均能显著增加股骨干质量（$P<0.05$、0.01），作用与尼尔雌醇片相当（$P>0.05$）。

2.3 海南青牛胆对维甲酸致雄性骨质疏松大鼠股骨密度的影响：结果见表 3。与对照组比较，模型组大鼠股骨的骨密度显著降低，有显著性差异（$P<0.01$）；与模型组比较，海南青牛胆高、中、低剂量组及尼尔雌醇组大鼠的骨密度显著升高（$P<0.05$），呈剂量依赖关系，且海南青牛胆高剂量组作用明显优于尼尔雌醇组（$P<0.05$）。提示海南青牛胆可对抗维甲酸所致骨密度下降的程度，可有效防止骨量丢失。

表 3 海南青牛胆对大鼠股骨密度的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=12$）

Table 3 Effects of *T. hainanensis* on bone mineral density of rats ($\bar{x}\pm s$, $n=12$)

组 别	剂量/(g·kg⁻¹)	骨密度（像素）
对照	–	125.46±16.18
模型	–	107.44± 7.35*
海南青牛胆	0.72	136.41±11.14▲▲
	0.36	132.95±13.55▲▲
	0.18	119.44± 4.78▲
仙灵骨葆胶囊	0.246	111.46± 3.44
尼尔雌醇片	0.001	118.63± 7.69▲△

与对照组比较：* $P<0.05$；与模型组比较：▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$；与海南青牛胆高剂量组比较：△ $P<0.05$

* $P<0.05$ *vs* control group; ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ *vs* model group; △ $P<0.05$ *vs* high dose group

3 讨论

海南青牛胆是海南当地黎族的常用药物，在民间使用广泛。但是，长期以来对其作用机制缺乏基础研究，限制了其开发利用。本实验采用维甲酸所致的骨质疏松模型大鼠，4 周后，模型大鼠的骨密度降低，血清生化指标和骨指标也显示此模型可以用于评价骨质疏松药物的药效学。

实验结果表明海南青牛胆能够明显改善维甲所致的大鼠骨质疏松症，其抗骨质疏松作用较仙灵骨葆和尼尔雌醇明显；证实了其在抑制钙流失和促进成骨细胞的形成方面的显著作用，为进一步应用和开发提供了重要实验依据。

参考文献：

[1] 罗献瑞，赵素云. 中国防己科资料 [J]. 广西植物，1986，(6)：51.

[2] 刘明生. 黎药学概论 [M]. 北京：人民卫生出版社，2008.

[3] 季宇彬. 中药有效成分药理与应用 [M]. 哈尔滨：黑龙江科学出版社，1995.

[4] 郭幼莹，林连波，申 静. 海南青牛胆化学成分的研究 [J]. 药学学报，1998，33(5)：350-353.

[5] 马亚兵，高海青，刘新春，等. 骨质疏松症预防与治疗的循证医学研究 [J]. 药物评价研究，2009，32(2)：135-139.

[6] 许 旺. 中医药治疗骨质疏松症的研究进展 [J]. 中草药，2005，36(2)：314-315.

[7] 海南医学院. 海南青牛胆植物总甾酮的医药用途及其制备方法 [P]. 中国专利：CN1398589，2002-08-03.

[8] 姜月霞，张俊清，刘明生. 青牛胆急性毒性试验研究 [J]. 海南医学院学报，2009，15(4)：306-308.

马钱子碱经皮给药后在小鼠体内的药动学研究

陈 军，王立杰，蔡宝昌*，胡 巍，楼成华，王 玮*

（南京中医药大学，江苏 南京 210029）

摘 要：目的 考察马钱子碱经皮给药后在小鼠体内的药物动力学过程。方法 建立了利用 HPLC 法测定小鼠血浆中马钱子碱质量浓度的方法，测定了 iv 4 mg/kg 马钱子碱溶液、经皮给药 40 mg/kg 马钱子碱后的血药浓度，并对结果进行药动学拟合。结果 马钱子碱 iv 和经皮给药后的药动学均符合二室模型。经皮给药后的绝对生物利用度为 32.8%，MRT 是 iv 的 8 倍。结论 经皮给药途径可能有利于马钱子碱的减毒增效。

关键词：马钱子碱；药动学；经皮给药；高效液相色谱

中图分类号：R286.02 文献标识码：B 文章编号：0253-2670(2010)08-1350-03

马钱子又名番木鳖，始载于《本草纲目》，是马钱科植物马钱 *Strychnou nux-vomica* L. 的干燥成熟种子，具有通络止痛、散结消肿之功效，马钱子碱、士的宁等吲哚类生物碱成分是其主要的有效成分。研

* 收稿日期：2009-10-25

基金项目：国家科技重大新药创制专项课题（2009ZX09103-342）

作者简介：陈 军（1975—），男，江苏泰州人，副教授，药剂学博士，主要从事中药新剂型与药物动力学研究。Tel：(025) 85811050 E-mail：chenjun75@163.com

* 通讯作者 蔡宝昌 Tel：(025) 85811112 E-mail：bccai@126.com