

玫瑰红色,梗死区为白色。拍照后仔细分离白色梗死组织,称重,计算脑梗死百分率(%) (=梗死脑重/脑总重 × 100%)。用滤纸小心吸干脑组织上的水分,再次精密称重,测得湿重,110℃恒温烘烤 48h 至恒重后测得干重,按公式:(湿重-干重)/湿重 × 100% 计算脑组织含水量。

2 结果

假手术组大鼠未出现神经功能缺损,模型组出现明显的左侧 Horner 症,表现为左侧眼睑下垂,眼球凹陷,神经学评分值升高,脑梗塞范围达全脑重量的 12.52%,脑含水量明显高于假手术组,说明线栓法阻塞大脑中动脉(MCAO)制备大鼠局灶性脑缺血模型成功。与模型组比较,薯蓣皂苷 + 冰片 400mg/kg + 40mg/kg 组可显著降低神经学评分,明显减少 MCAO 模型大鼠脑梗死范围和脑含水量。但薯蓣皂苷组和薯蓣皂苷 + 冰片 400mg/kg + 20mg/kg 组无显著性差异,结果见表 2。

表 2 对大鼠神经行为学评分、脑梗死范围和脑含水量的影响(±s)

组别	剂量 (mg/kg)	鼠数 (只)	神经学评分	脑梗死范围 (%)	脑含水量 (%)
假手术组		10			79.57 ± 5.48 *
模型组		7	2.86 ± 0.69	12.52 ± 3.16	84.13 ± 1.83
薯蓣皂苷组	200	10	2.30 ± 0.67	10.74 ± 5.90	82.73 ± 2.34
薯蓣皂苷 + 冰片组	200 + 10	12	1.83 ± 0.72	9.27 ± 3.61 *	82.91 ± 2.28
薯蓣皂苷 + 冰片组	200 + 20	12	1.75 ± 0.62 **	7.95 ± 4.61 **	82.51 ± 1.25 *

与模型组比较 * P < 0.05, ** P < 0.01

3 讨论

薯蓣皂苷具有抗溶血、祛痰、抑制血小板凝集、降血脂等药理作用^[3]。另外,薯蓣皂苷还具有抗缺氧/复氧心肌细胞引起氧化损伤、抑制缺血再灌注损伤期间的血小板活化、提高抗氧化酶活性、清除自由基、减少过氧化脂质生成的作用^[4-6],所以含有这一成分的生药有较好的应用前景。薯蓣皂苷制剂有地奥心血康、薯蓣皂苷片等临床用于预防和治疗冠心病、心绞痛

以及瘀血内阻之胸痹、眩晕、气短、心悸、胸闷或痛等症。冰片“芳香走窜”,“引药上行”,“独行则势弱、佐使则有功”。研究认为,在胃肠道吸收迅速,极易透过血脑屏障进入脑内^[7]。冰片具有抗脑缺血、抗心肌缺血、抑菌、抗炎等药理作用,促药物跨膜转运,能促进多种药物透过血脑屏障,增加药物在脑内的浓度,与其他药物配伍应用可增大药物对脑缺血的保护作用^[8-9]。

本文以心脑血管同治理论和药理学原理为依据,提出了薯蓣皂苷具有抗脑缺血作用,以及冰片能促进薯蓣皂苷透过血脑屏障,并共同发挥抗脑缺血作用等假设。结果表明,薯蓣皂苷与冰片配伍可以改善脑缺血大鼠的神经行为损伤、减小脑梗死范围,明显减少大脑含水量。同时表明冰片可以很好的促使薯蓣皂苷透过血脑屏障,两药同用有协同作用。本文对薯蓣皂苷与冰片配伍抗脑缺血进行了初步研究,其作用机理和二者的配伍关系有待进一步研究。

参考文献

- 1 赵步长,庄欣. 论心脑血管疾病的脑心同治原则. 世界中医药,2006;1(1): 16 ~ 17
- 2 Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion Without craniectomy in rats. Stroke,1989;20(1): 84 ~ 91
- 3 侯娟,何文辉,王明霞,等. 薯蓣皂苷的药理作用. 河北医药,2004;26(1): 71
- 4 倪岚,许澎,伍旭升,等. 薯蓣皂苷对缺氧/复氧心肌细胞损伤的抗氧化作用研究. 上海中医药杂志,2007;41(11): 76 ~ 77
- 5 魏星,沈炳玲,张真,等. 薯蓣皂苷对心肌缺血再灌注血小板活化的影响. 天津医科大学学报,2009;15(1): 7 ~ 9
- 6 曹亚军,陈虹,杨光,等. 薯蓣皂苷对亚急性衰老小鼠的抗氧化作用研究. 中药药理与临床,2008;24(3): 19 ~ 21
- 7 梁美容,刘启德,黄天来,等. 冰片在大鼠血清和脑组织中的药代动力学特征. 中药新药与临床药理,1993;4(4): 38 ~ 40
- 8 喻斌,阮鸣. 冰片对舒络干预的脑缺血-再灌注大鼠作用的影响. 中国微循环,2009;13(3): 169 ~ 171
- 9 黄萍,吴清和,荣向路,等. 冰片与川芎配伍抗脑缺血再灌注损伤作用机理的研究. 广州中医药大学学报,2001;18(4): 332 ~ 333

秦皮总香豆素对急性痛风性关节炎大鼠模型 IL-1β、TNF-α 的影响

曹世霞,张三印*,赵云龙,冯 蓓
(成都中医药大学,成都 611130)

摘要 目的:研究秦皮总香豆素对急性痛风性关节炎模型大鼠血清 IL-1β、TNF-α 的影响,探讨秦皮总香豆素其治疗急性痛风性关节炎的作用机理。方法:将雄性 Wistar 大鼠 90 只随机分为 6 组:正常对照组、模型组、秋水仙碱组、秦皮高剂量、秦皮中剂量、秦皮小剂量组。采用先给干预性药物 4d,然后尿酸钠关节内注射造模致痛风性关节炎模型,72h 后取大鼠血清,应用 ELISA 法测定 IL-1β、TNF-α 的含量。结果:模型组 IL-1β 和 TNF-α 的水平明显高于正常组;秦皮总香豆素能够显著抑制急性痛风性关节炎大鼠血清 IL-1β 和 TNF-α 的表达,与秋水仙碱作用相近。结论:秦皮总香豆素对急性痛风性关节炎具有良好的治疗作用,其作用机制与

* 通讯作者

抑制血清 IL-1 β 、TNF- α 的产生有关。

关键词 秦皮总香豆素;急性痛风性关节炎;IL-1 β ;TNF- α

痛风性关节炎(gouty arthritis,简称GA)是尿酸钠微结晶沉淀于关节的滑膜、软骨、骨质及关节的周围软组织引起的非特异性炎症反应,目前已成为一种常见病、多发病,而且是疑难病。本实验通过检测大鼠GA血清中IL-1 β 、TNF- α 含量,探讨秦皮总香豆素对大鼠GA炎性细胞因子的影响,为其临床应用提供有价值的实验依据。

1 材料与方 法

1.1 实验药物 秦皮总香豆素,为黄色浸膏粉,由成都恩威药业有限公司提供,高温灭菌后4℃冰箱保存备用。秋水仙碱:规格0.5mg \times 20片/盒,云南吴邦制药有限公司,批号:090105。

1.2 动物 SPF级Wistar大鼠90只,雄性,体重(200 \pm 20)g,成都达硕实验动物养殖有限公司提供,动物许可证号:SCXK(川)2000-18。

1.3 试剂 尿酸钠(MSU):SIGMA公司,5g/瓶,批号:120K5305;IL-1 β 试剂盒:美国RD,批号:dri1200201003;TNF- α 试剂盒:美国RD,批号:drt000201003。

1.4 仪器 足趾容积测量仪:成都泰盟科技有限公司,PV-200;高速低温离心机:上海科学仪器厂,TGL-16G;酶标仪:BLORAD公司,Model 550 Microplate Reader。

1.5 方法 将90只大鼠按体重分级随机分6组:正常对照组、模型组、秋水仙碱组、秦皮高剂量组、秦皮中剂量组、秦皮低剂量组。每组15只,称重并编号。以上6组每天灌胃给药1次,连

续给药7天。给药剂量分别为:秦皮总香豆素高、中、低剂量组为440mg/kg、220mg/kg、110mg/kg。秋水仙碱0.33mg/kg。空白对照组、模型组:给同体积生理盐水灌胃。于实验的第5天灌胃给药前按照Mc Carty DJ经典方法开始造模^[1],以碘酒、乙醇消毒局部,用1ml灭菌注射针在大鼠右侧距小腿(踝)关节背侧,从45.方向插入至胫骨肌腱内侧,将2.5%尿酸钠溶液0.2ml注入到关节腔。空白对照组注射0.2ml生理盐水。试验前每鼠右后足踝关节处用记号笔作一清晰横线,分别于造模前及造模后2.4、8、12、24、48和72小时用足趾容积测量仪测取每鼠右后足足趾容积,计算出足踝关节肿胀率(足踝关节肿胀率=(造模后各时间点足容积-造模前足容积)/造模前足容积 \times 100%)。造模72小时后股动脉取血,静置待凝,3000rpm离心15min,取上清液-80℃冰箱冻存,每组随机取10个样本,以待测IL-1 β 、TNF- α ,严格按照说明书操作。

2 结果

2.1 对微晶型尿酸钠致大鼠踝关节肿胀率的影响 由表1可见,在造模后72小时这几个时间段,造模大鼠模型组的足肿胀率增大,与生理盐水组比较有显著性差异。秋水仙碱组在这几个时间段(4、8、12、24、48小时)能抑制大鼠踝关节的肿胀率,与模型组比较有显著性差异。**秦皮高剂量组和中剂量组在这几个时间段亦能抑制大鼠踝关节的肿胀率,结果表明秦皮总香豆素能明显抑制微晶型尿酸钠致大鼠足肿胀的急性炎症反应。**

表1 尿酸钠致炎后各组大鼠踝关节肿胀率比较($\bar{x}\pm s$,%)

组别	鼠数 (只)	剂量 (mg/kg)	鼠爪肿胀率(%)						
			2h	4h	8h	12h	24h	48h	72h
正常	10		0.16 \pm 0.59	0.13 \pm 0.65*	0.11 \pm 0.05**	0.08 \pm 0.04**	0.07 \pm 0.05**	0.06 \pm 0.04**	0.04 \pm 0.06**
模型	14		0.22 \pm 0.130	0.31 \pm 0.14	0.32 \pm 0.15	0.39 \pm 0.17	0.42 \pm 0.17	0.23 \pm 0.12	0.17 \pm 0.13
秋水仙碱	12	0.33	0.25 \pm 0.10	0.20 \pm 0.11*	0.18 \pm 0.07*	0.22 \pm 0.16**	0.23 \pm 0.12 $\Delta\Delta$ **	0.12 \pm 0.11*	0.12 \pm 0.10
秦皮	14	440	0.16 \pm 0.09	0.24 \pm 0.11	0.19 \pm 0.15*	0.23 \pm 0.16**	0.24 \pm 0.12 $\Delta\Delta$ **	0.13 \pm 0.11*	0.07 \pm 0.09*
秦皮	14	220	0.14 \pm 0.08	0.19 \pm 0.12*	0.15 \pm 0.09**	0.17 \pm 0.10**	0.23 \pm 0.13 $\Delta\Delta$ **	0.14 \pm 0.11*	0.05 \pm 0.08**
秦皮	14	110	0.25 \pm 0.15	0.28 \pm 0.16	0.35 \pm 0.21	0.43 \pm 0.20	0.42 \pm 0.22	0.23 \pm 0.17	0.20 \pm 0.18

与模型组比较 * P<0.05, ** P<0.01(下同)

2.2 秦皮香豆素对大鼠血清中IL-1 β 、TNF- α 含量的影响 结果显示,各组动物造模后其血清中IL-1 β 、TNF- α 含量均明显升高,秦皮高、中剂量组动物血清中IL-1 β 、TNF- α 含量明显降低,结果见表2。

表2 秦皮香豆素对IL-1 β 、TNF- α 的影响($\bar{x}\pm s$,%)

组别	鼠数 (只)	剂量 (mg/kg)	白介素1 β (ng/L)	肿瘤坏死因子 (ng/L)
正常	10		12.28 \pm 2.20**	141.33 \pm 23.80**
模型	10		23.86 \pm 4.51	212.51 \pm 29.561
秋水仙碱	10	0.33	13.85 \pm 1.58**	142.03 \pm 16.10**
秦皮	10	440	14.93 \pm 4.70**	143.64 \pm 15.15**
秦皮	10	220	13.72 \pm 1.48**	156.76 \pm 22.88**
秦皮	10	110	21.69 \pm 2.18	209.58 \pm 23.00

3 讨论

急性痛风性关节炎的根本病因是高尿酸血症及其导致的关

节局部MSU晶体的析出,MSU晶体导致大量炎性细胞浸润,促使关节出现剧烈疼痛、红肿和功能障碍。关节内注入尿酸钠晶体造成痛风性关节炎模型与临床极为相似。国外文献20世纪70年代即有报道,该法快速、简单、成功率高。本实验采用尿酸钠关节内注射造模后,结果出现了尿酸钠晶体刺激大鼠踝关节形成尿酸钠性滑膜炎而急性痛风发作,大鼠踝关节明显的肿胀,IL-1 β 、TNF- α 的表达增高。

临床上可配伍用于治疗湿热下注的痛风性关节炎,对临床上湿热阻络证的急性痛风性关节炎有一定的止痛效应^[2]。药理实验提示,其主要成分秦皮总香豆素具有消炎镇痛作用,对实验性关节炎有抑制作用,对微晶型尿酸钠诱导大鼠踝关节肿胀有抑制作用。**本实验提示秦皮总香豆素对微晶型尿酸钠诱导大鼠踝关节肿胀有抑制作用。**现代医学认为,急性痛风性关节炎是非特异性炎症,当尿酸浓度过高,超过了尿酸的溶解度而呈过饱和状态时,尿酸钠微晶体即可在软骨、滑膜及周围组织沉积;刺激关节

滑膜,发生滑膜血管扩张、通透性升高和白细胞渗出等病理反应,出现关节红、肿、热、痛等急性炎症症状。随着分子生物学的发展,有学者研究发现,IL-1 β , IL-8, TNF- α 作为炎症趋化因子和激活因子在痛风性关节炎的发生、发展过程中起重要作用,认为 IL-1 β 、TNF- α 是前炎症网链中的一级细胞因子,而 IL-8 是由 IL-1 β 、TNF- α 诱导的二级前炎症细胞因子^[3]。有的学者认为 MSU 可直接刺激滑液中单核细胞导致 TNF- α 的产生;由于 TNF- α 可能增强 PMN 的活性而使 IL-1 β 释放,所以 TNF- α 在结晶沉积病中发挥重要作用。在 MSU 诱导的痛风性关节炎的模型中通过阻断 TNF- α 的产生,能明显地抑制 E-选择素的表达和 PMN 的募集,证实 TNF- α 在痛风性关节炎的发病中有极重要的作用,抗 TNF- α 能明显抑止内皮细胞的激活和 PMN 在体内的募集,从而抑制炎症的发生^[4]。本实验显示,尿酸钠所致的大鼠局部关节红肿,步态不稳,与人类十分相似,经过干预后,秦皮组高剂量组关节肿胀程度明显低于模型组,而且 IL-1 β 、TNF- α 与模型组相比呈低表达,其提示秦皮香豆素可能通过抑制血清中炎症

因子的释放,且能达到与秋水仙碱相似的炎症抑制作用,但其详尽机理还有待进一步研究。

参考文献

- 1 Me CFN, Allen JB, Mizel DI, et al. Superssion of Afithfritis by an in-hibiter of itricoxidesynthase . JEXPM, 1993;178(8): 74
- 2 罗玫,刘芳,余江毅,等. 秦皮总香豆素对原发性急性痛风性关节炎止痛效应的探索性临床实验 . 中国临床药理学与治疗学, 2005;10(4): 475~478
- 3 Mastsukawa A, Yoshimura T, Kazuhiko Miyamoto, et al. Analysis of the inflammatroy cytokine network among TNF — α IL-1 β IL- receptor an- tagonist and IL — 8 in Lps- Induced rabbit arthritis. Laboratory Investigation, 1997;76(5): 629
- 4 Coderre TJ, W all PD. Ankel joint urate arthritis in rat: an alter- 2115nativeanimal model to that produced by freund adjuvant . Pain, 1987;28 : 379

淡竹叶黄酮收缩血管的作用

孙 涛,刘 静,曹永孝*

(西安交通大学医学院药理学系,西安 710061)

摘 要 目的:研究淡竹叶黄酮收缩血管的作用。方法:离体血管张力描记技术记录小鼠腹主动脉的张力。结果:淡竹叶黄酮可浓度依赖性收缩正常小鼠腹主动脉,其 EC₅₀ 为 0.305 ± 0.021mg/ml,其收缩血管作用的强度与麻黄碱相比无显著性差异; α 受体阻断剂酚妥拉明及钙离子通道阻断剂维拉帕米预孵育 15min 能使淡竹叶黄酮收缩血管的量效曲线浓度依赖性地向右移,最大收缩压低。氯沙坦 10⁻⁶mol/L 或酮色林 10⁻⁷mol/L 预孵育 15min 不影响淡竹叶黄酮的量效曲线。结论:淡竹叶黄酮能明显收缩腹主动脉,其机制可能与激动 α 受体有关。

关键词 淡竹叶黄酮;腹主动脉; α 受体

中药淡竹叶为禾本科植物淡竹叶 (Lophatherum gracile Brongn) 的干燥茎叶,具有清热除烦、利尿的功效,多用于热病烦渴,口舌生疮,小便赤色淋痛等症。1977 年以来的历版《中华人民共和国药典》对其均有记载。淡竹叶中含有大量的黄酮和多糖类成分、内酯、叶绿素、氨基酸、维生素、微量元素等成分,大都具有很高的生物活性作用。黄酮类化合物具有降脂、抗血栓、抗氧化、降糖等多种生理活性^[1]。正是由于黄酮类化合物在心血管方面的作用,我们对淡竹叶黄酮采用小血管张力描记技术进行了研究,为开发淡竹叶黄酮新用途提供依据。

1 材料与方 法

1.1 试验药物 淡竹叶黄酮,陕西森弗生物技术有限公司,批号:ZH080115;盐酸麻黄碱,赤峰艾克制药科技股份有限公司,批号:061022。

1.2 试剂 氯沙坦钾片,杭州默沙东制药有限公司,规格:

50mg/片,批号:08012;酮色林, Sigma 公司产品;酚妥拉明注射液,上海旭东海普药业有限公司,规格:10mg/ml,批号:071101;盐酸维拉帕米注射液,上海禾丰制药有限公司,规格:5mg/ml,批号:080910。

1.3 动物 ICR 小鼠,50 只,体重(25~30g),由西安交通大学医学院实验动物中心提供。

1.4 仪器 PowerLab 数据记录和分析系统,包括软件 Chart5.0 以及硬件 8 通道桥式放大器,Adinstruments Co, Australia;解剖显微镜,型号:SMZ168-TL,麦克奥迪实业集团有限公司。

1.5 方法 小鼠脱颈处死,迅速取出腹主动脉动脉,浸入冷 Krebs 液中,显微镜下剥离血管周围组织。将处理好的血管切成 2 mm 长的圆筒段,将其套在两个 L 型的金属针上,其中一个连接张力换能器,另一个连微调装置(调节负荷张力),通过张力换能器与 Powlab 系统相连,记录血管收缩与舒张曲线。将安装好的动脉环置入含有 Krebs 液 1 ml 的 37℃ 恒温浴槽,持续通入含 95% O₂ 和 5% CO₂ 的混合气体,pH 保持 7.4。实验前,动

* 通讯作者