

· 毒理 ·

荆芥内酯的一般药理学研究

朱慧, 张良, 喻斌, 张丽, 丁安伟*

(南京中医药大学 江苏省方剂研究重点实验室, 南京 210046)

[摘要] 目的: 观察荆芥内酯(schizonepetin, ST)对实验动物心血管系统、中枢神经系统、呼吸系统的影响。方法: 以不同剂量荆芥内酯给予小鼠(200, 100, 50 mg·kg⁻¹)和大鼠(100, 50, 25 mg·kg⁻¹)口服给药, 观察荆芥内酯对小鼠入睡只数、自主活动和大鼠在转棒上掉落次数的影响; 以不同剂量荆芥内酯(40, 20, 10 mg·kg⁻¹)对麻醉犬十二指肠给药, 观察荆芥内酯对犬的呼吸频率、呼吸幅度、舒张压(SAP)、收缩压(DAP)、心率(HR)、PR 间期、QRS、QT 间期、T 波各指标的影响。结果: 荆芥内酯 ig 给药对正常小鼠自主活动无明显影响, 并与小鼠戊巴妥钠阈下催眠剂量无协同作用; 对大鼠在转棒上掉落次数无明显影响; ST 各剂量组对麻醉犬呼吸频率和呼吸幅度无明显影响, 对心率、舒张压和动脉压无显著影响; 对心电图 PR、QRS、QT 间期和 T 波无显著延长。结论: 一般药理作用研究表明, 实验用药小鼠高剂量 200 mg·kg⁻¹为 LD₅₀的 1/2, 为临床成人拟用药剂量的 20 倍, 犬用药高剂量为 40 mg·kg⁻¹及以下剂量, 荆芥内酯单次给药对神经系统、呼吸系统和心血管系统无明显影响。

[关键词] 荆芥内酯; 一般药理; 心血管系统; 呼吸系统; 中枢神经系统

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)06-0237-04

Study on General Pharmacology of Schizonepetin

ZHU Hui, ZHANG Liang, YU Bing, ZHANG Li, DING An-wei*

(Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Key Laboratory for Modern Research of Traditional Chinese Medical Formulae, Nanjing 210046, China)

[Abstract] Objective: To investigate whether schizonepetin has any influences on the cardiovascular system, the nervous system and the respiratory system of animals. Method: Mice and rats were given oral medicine with different doses of ST in order to evaluate the effects of ST on sleep and the autonomous movement in rats, on the falling number of mice from the rotating stick. Anesthetized dogs were given oral medicine with different doses of ST in order to evaluate the effects of ST on the frequency and depth of respiration, systolic and diastolic blood pressure (SAP, DAP), heart rate (HR), PR, QRS, QT and T-wave. Result: With the dosage, ST had no obvious effect on the number of sleep and the autonomous movement in rats, on the falling number of mice from the rotating stick. With the dosage, ST had no obvious effect on the frequency and depth of respiration, systolic and diastolic blood pressure, heart rate, PR, QRS, QT and T-wave. Conclusion: Experimental dosage for mice, 20 times of the clinical adult dosage, is the half dose of LD₅₀ for mice. The study indicates that at this level of dosage ST has no obvious effects on respiratory, cardiovascular and nervous systems.

[Key words] schizonepetin; general pharmacology; cardiovascular systems; respiratory systems; central nervous system

[收稿日期] 20101008(009)

[基金项目] 国家科技重大专项课题(2009ZX09103-339)

[第一作者] 朱慧, 硕士研究生, 从事中药炮制研究, Tel: 15850500656, E-mail: zhuhui0827@163.com

[通讯作者] * 丁安伟, 教授, 博士生导师, Tel: 025-85811523, E-mail: awding105@163.com

荆芥内酯(schizonepetin, ST)主要是从临床常用传统解表中药荆芥 *Schizonepeta tenuifolia* Briq. 中经过提取、分离、精制得到的一种单体化合物,其结构构成见图 1。

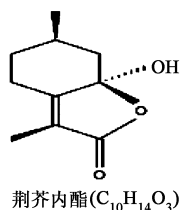


图 1 荆芥内酯的结构式

药效学研究结果表明,荆芥内酯具有很强的抗病毒活性,对流感病毒感染小鼠具有明显的保护作用^[1-3]。另外,它具有明显的抗炎作用和较好的镇痛作用以及抑菌、发汗、抗过敏等作用^[4]。本文对荆芥内酯进行了一般药理实验研究,以期发现荆芥内酯对中枢神经系统、呼吸系统及心血管系统的影响,寻找该药物安全治疗范围,为指导临床用药和拟定临床人用剂量提供实验依据。

1 材料

1.1 药物及试剂 荆芥内酯(ST,纯度 $\geq 99\%$),本实验室自行纯化制备,批号 20090218;戊巴比妥钠北京化学试剂公司,批号 050602;肝素 上海蓝季科技有限公司,批号 090725。

1.2 动物 清洁级昆明小鼠,雌雄各半,体重 18 ~ 22 g;清洁级 SD 大鼠,雌雄各半,体重 180 ~ 210 g,由扬州大学比较医学中心提供,动物合格证号 SCXK(苏)2008-0033;杂种犬,雌雄兼用,体重 8 ~ 11 kg,由南京中医药大学动物实验中心提供,经卫生检疫合格用于实验研究。

1.3 仪器 ZIL-2 型程控小鼠自主活动箱,中国医学科学院药物研究所;DXP-2 型小鼠疲劳仪,中国医学科学院药物研究所;MP100 型十六导生理记录仪及其附件,美国 BIOPAC 公司。

2 方法

2.1 ST 对正常小鼠和大鼠精神神经系统的影响^[5]

2.1.1 ST 对正常小鼠入睡只数的影响 取昆明小鼠 40 只,雌雄各半,随机均分为 4 组,即①对照组:0.5% CMC-Na;②ST 50 $mg \cdot kg^{-1}$ 组;③ST 100 $mg \cdot kg^{-1}$ 组;④ST 200 $mg \cdot kg^{-1}$ 组。各组均按 20 mL $\cdot kg^{-1}$ 的容积 ig 给药。30 min 后各组 ip 阈下睡眠剂量的戊巴比妥钠 27 $mg \cdot kg^{-1}$,观察并记录注射戊巴比妥钠 30 min 内每组入睡小鼠的只数(以小鼠翻正

反射消失达 1 min 以上者作为入睡指标)。

2.1.2 ST 对正常小鼠自发性活动的影响 取体重 18 ~ 22 g 的昆明种小鼠 40 只,雌雄各半,分组及给药同 2.1.1。取小鼠置于自发活动记录仪的实验箱内,使其适应环境 3 min,然后开始计算时间,观察并记录 5 min 内活动次数,作为给药前的对照值。然后将小鼠取出给药,各组均按 20 mL $\cdot kg^{-1}$ 的容积分别 ig 给药。用程控自主活动箱观察小鼠给药后 30, 45, 60, 90, 120 min 的自发活动情况,记录小鼠活动次数。

2.1.3 对正常大鼠在转棒上掉落次数的影响 筛选合格的 SD 大鼠(经 1 次适应后,大鼠在转棒上至少停留 5 min 者作为合格大鼠)40 只,雌雄各半,随机均分为 4 组,即①对照组:0.5% CMC-Na;②ST 25 $mg \cdot kg^{-1}$ 组;③ST 50 $mg \cdot kg^{-1}$ 组;④ST 100 $mg \cdot kg^{-1}$ 组。各组均按 20 mL $\cdot kg^{-1}$ 的容积 ig 给药。分别在给药后 30, 45, 60, 90, 120 min 观察大鼠 5 min 内的掉落次数。

2.2 ST 对麻醉犬呼吸系统及心血管系统的影响^[6]

取体重 8 ~ 11 kg 的杂种犬 20 只,雌雄各半,随机分为 4 组:即①对照组:生理盐水组(加 0.3% 吐温 80);②ST 10 $mg \cdot kg^{-1}$ 组;③ST 20 $mg \cdot kg^{-1}$ 组;④ST 40 $mg \cdot kg^{-1}$ 组,给药体积均为 1 mL $\cdot kg^{-1}$ 。用 3% 戊巴比妥钠 1 mL $\cdot kg^{-1}$ 前肢静脉麻醉,分离股动脉及股静脉并分别插管,动脉接入十六导生理记录仪记录血压,静脉插管用三通接入葡萄糖-生理盐水溶液和麻醉剂,以便实验中补麻醉剂和保持犬的体液平衡,腹中线切口找到十二指肠以备给药,犬的剑突位置绑上呼吸绷带连入十六导生理记录仪记录呼吸频率及呼吸幅度,同时,用心电图电极置入犬四肢皮下做心电图测定,观察 PR, QT, QRS 间期, T 波电压及心率的变化。手术完毕后,稳定 10 min 后记录正常呼吸、血压、心电。十二指肠给药,观察给药后 2 h 内犬呼吸、血压和心电变化。

3 统计方法 所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。以不同观察时间的实测值进行给药前后自身比较,其变化百分率进行组间比较,以 t 检验判断其显著性。 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

4 结果

4.1 ST 对正常小鼠入睡数的影响 结果见表 1。试验结果表明,ST 各剂量组的小鼠入睡率对照组比较,无显著性差异。

表 1 荆芥内酯(ST)对小鼠入睡率的影响($n=10$)

组别	剂量/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	入睡只数	入睡率/%
对照	—	1	10
ST	50	1	10
	100	2	20
	200	2	20

注:与空白对照组比较 $P>0.05$ (表 2~5 同)。

4.2 ST 对正常小鼠自发性活动的影响 试验结果表明,ST 各剂量组在给药后 30,45,60,90,120

min,小鼠的自发活动次数未见明显减少,与空白对照组比较无显著性差异,提示 ST 对小鼠的中枢神经系统无明显作用。见表 2。

4.3 ST 对正常大鼠在转棒上掉落次数的影响 试验结果表明,ST 3 个剂量组的大鼠转棒掉落次数与空白对照组比较无显著差异。见表 3。

4.4 ST 对麻醉犬呼吸系统及心血管系统的影响 见表 4,5。

表 2 荆芥内酯(ST)对小鼠 5 min 内自主活动计数的影响($\bar{x}\pm s,n=10$)

组别	剂量/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	活动数/次					
		给药前	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min
对 照	—	244.0 $\pm$ 55.6	156.9 $\pm$ 53.6	145.0 $\pm$ 77.1	113.6 $\pm$ 61.3	127.5 $\pm$ 65.0	123.9 $\pm$ 85.7
ST	50	237.2 $\pm$ 57.1	165.9 $\pm$ 66.1	99.4 $\pm$ 51.3	75.7 $\pm$ 34.7	89.1 $\pm$ 51.5	84.7 $\pm$ 61.4
	100	247.6 $\pm$ 82.0	101.9 $\pm$ 71.6	101.8 $\pm$ 103.4	99.8 $\pm$ 62.2	115.6 $\pm$ 100.4	108.6 $\pm$ 57.5
	200	186.1 $\pm$ 58.0	92.1 $\pm$ 48.0	86.1 $\pm$ 33.9	85.1 $\pm$ 18.2	102.5 $\pm$ 57.5	105.2 $\pm$ 37.0

表 3 荆芥内酯(ST)对大鼠在转棒上 5 min 内掉落次数的影响($\bar{x}\pm s,n=10$)

组别	剂 量/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	掉落数/次				
		30 min	45 min	60 min	90 min	120 min
对照	—	0.7 $\pm$ 0.8	0.6 $\pm$ 1.0	0.6 $\pm$ 0.8	0.6 $\pm$ 0.7	0.7 $\pm$ 0.8
ST	25	0.9 $\pm$ 0.7	0.7 $\pm$ 0.8	0.8 $\pm$ 1.0	0.6 $\pm$ 1.1	0.9 $\pm$ 0.7
	50	0.9 $\pm$ 0.7	0.8 $\pm$ 0.8	0.7 $\pm$ 1.9	0.6 $\pm$ 1.1	1.0 $\pm$ 1.6
	100	1.1 $\pm$ 0.7	0.6 $\pm$ 1.0	0.8 $\pm$ 1.2	0.7 $\pm$ 0.8	0.9 $\pm$ 0.7

表 4 荆芥内酯(ST)对麻醉犬心电图的影响($\bar{x}\pm s,n=5$)

指标	药物	剂量/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	给药前	给药后			
				30 min	60 min	90 min	120 min
HR/次/min	对照	—	188 $\pm$ 49.6	202 $\pm$ 35.1	192 $\pm$ 38.8	194 $\pm$ 36.7	172 $\pm$ 34.2
	ST	10	175 $\pm$ 28.9	189 $\pm$ 29.8	188 $\pm$ 34.3	178 $\pm$ 36.1	182 $\pm$ 34.4
		20	190 $\pm$ 49.6	197 $\pm$ 29.8	206 $\pm$ 44.7	191 $\pm$ 55.4	195 $\pm$ 56.2
		40	167 $\pm$ 27.5	174 $\pm$ 31.6	180 $\pm$ 30.3	183 $\pm$ 27.3	180 $\pm$ 27.1
PR/ms	对照	—	73 $\pm$ 9.1	68 $\pm$ 13.0	72 $\pm$ 5.7	68 $\pm$ 5.7	70 $\pm$ 3.5
	ST	10	82 $\pm$ 13.0	77 $\pm$ 7.6	71 $\pm$ 7.4	71 $\pm$ 8.9	76 $\pm$ 10.8
		20	68 $\pm$ 10.4	67 $\pm$ 4.5	67 $\pm$ 9.1	75 $\pm$ 15.4	74 $\pm$ 16.4
		40	69 $\pm$ 9.6	69 $\pm$ 6.5	71 $\pm$ 8.9	70 $\pm$ 5.0	72 $\pm$ 11.5
QRS/ms	对照	—	83 $\pm$ 15.2	81 $\pm$ 11.4	86 $\pm$ 6.5	86 $\pm$ 4.2	84 $\pm$ 8.2
	ST	10	79 $\pm$ 10.8	77 $\pm$ 9.1	79 $\pm$ 7.4	80 $\pm$ 9.4	80 $\pm$ 5.0
		20	78 $\pm$ 5.7	80 $\pm$ 6.1	78 $\pm$ 7.6	82 $\pm$ 7.6	79 $\pm$ 5.5
		40	79 $\pm$ 10.2	84 $\pm$ 12.9	82 $\pm$ 9.1	79 $\pm$ 5.5	75 $\pm$ 7.1
QJ/ms	对照	—	141 $\pm$ 18.8	134 $\pm$ 8.9	138 $\pm$ 16.0	137 $\pm$ 18.6	149 $\pm$ 19.5
	ST	10	132 $\pm$ 10.4	130 $\pm$ 11.2	133 $\pm$ 19.9	139 $\pm$ 23.3	147 $\pm$ 39.5
		20	131 $\pm$ 20.4	134 $\pm$ 8.2	127 $\pm$ 18.9	139 $\pm$ 28.8	139 $\pm$ 29.5
		40	143 $\pm$ 26.8	145 $\pm$ 26.2	139 $\pm$ 30.1	136 $\pm$ 21.9	135 $\pm$ 21.5
T 波/mv	对照	—	0.48 $\pm$ 0.20	0.46 $\pm$ 0.29	0.53 $\pm$ 0.31	0.52 $\pm$ 0.28	0.52 $\pm$ 0.36
	ST	10	0.40 $\pm$ 0.27	0.40 $\pm$ 0.27	0.44 $\pm$ 0.29	0.41 $\pm$ 0.23	0.44 $\pm$ 0.23
		20	0.32 $\pm$ 0.07	0.39 $\pm$ 0.15	0.43 $\pm$ 0.13	0.41 $\pm$ 0.13	0.39 $\pm$ 0.13
		40	0.47 $\pm$ 0.18	0.49 $\pm$ 0.20	0.49 $\pm$ 0.20	0.45 $\pm$ 0.20	0.50 $\pm$ 0.24

表 5 荆芥内酯 (ST) 对麻醉犬血压与呼吸的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

指标	药物	剂量 /mg·kg ⁻¹	给药前	给药后 (min)			
				30	60	90	120
SAP/mmHg	对照	—	163 ± 28. 00	163 ± 21. 50	168 ± 22. 14	164 ± 22. 61	162 ± 19. 08
	ST	10	159 ± 5. 17	148 ± 25. 41	149 ± 15. 85	152 ± 10. 09	157 ± 7. 05
		20	161 ± 9. 88	166 ± 14. 99	168 ± 12. 38	165 ± 28. 76	168 ± 20. 55
		40	156 ± 15. 44	159 ± 15. 83	149 ± 17. 59	145 ± 18. 98	146 ± 29. 54
DAP/mmHg	对照	—	120 ± 11. 56	122 ± 8. 45	125 ± 7. 33	121 ± 11. 87	118 ± 8. 76
	ST	10	116 ± 6. 43	106 ± 21. 97	107 ± 13. 41	113 ± 6. 38	114 ± 6. 34
		20	114 ± 12. 91	117 ± 11. 71	116 ± 13. 56	109 ± 15. 99	115 ± 11. 39
		40	113 ± 9. 63	110 ± 11. 22	103 ± 12. 84	97 ± 11. 19	99 ± 20. 14
MAP/mmHg	对照	—	134 ± 18. 17	136 ± 12. 63	140 ± 11. 06	135 ± 13. 55	132 ± 15. 16
	ST	10	131 ± 5. 54	120 ± 23. 00	121 ± 14. 06	126 ± 6. 87	128 ± 5. 43
		20	130 ± 11. 26	134 ± 12. 14	133 ± 12. 50	127 ± 19. 54	133 ± 13. 61
		40	128 ± 11. 20	126 ± 12. 31	118 ± 14. 35	113 ± 13. 77	115 ± 23. 27
呼吸频率/次/min	对照	—	12. 0 ± 4. 74	15. 8 ± 6. 94	13. 0 ± 6. 96	12. 4 ± 5. 27	11. 0 ± 4. 95
	ST	10	15. 0 ± 11. 11	17. 4 ± 9. 10	19. 4 ± 9. 21	15. 8 ± 9. 15	17. 0 ± 7. 68
		20	15. 0 ± 8. 43	15. 0 ± 6. 82	16. 6 ± 8. 73	17. 4 ± 9. 02	15. 2 ± 9. 58
		40	14. 6 ± 6. 07	14. 8 ± 5. 72	16. 6 ± 5. 50	18. 0 ± 5. 52	17. 8 ± 7. 79
呼吸幅度/cm	对照	—	2. 50 ± 1. 14	2. 85 ± 1. 76	3. 42 ± 1. 78	3. 61 ± 0. 86	3. 36 ± 0. 80
	ST	10	2. 27 ± 0. 87	2. 90 ± 0. 76	2. 38 ± 0. 85	2. 67 ± 1. 36	2. 77 ± 1. 31
		20	2. 80 ± 0. 69	2. 27 ± 1. 25	3. 07 ± 1. 71	3. 16 ± 1. 41	3. 08 ± 1. 11
		40	2. 93 ± 1. 88	2. 86 ± 1. 28	3. 50 ± 2. 00	4. 04 ± 2. 27	3. 92 ± 1. 95

试验结果表明,ST 对麻醉犬各用药组呼吸频率及呼吸深度(幅度)给药前后比较以及与对照组比较,均无显著性差异,提示 ST 对麻醉犬呼吸无明显影响。各犬的心电图波形、心率血压均在正常范围内,ST 对麻醉犬各用药组心率、舒张压、动脉压、平均动脉压给药前后比较以及与对照组比较,差异均无显著性,对麻醉犬各用药组 PR 间期,QRS,QT 间期、T 波给药前后比较以及与对照组比较,差异均无显著性,提示 ST 对动物心血管系统无明显影响。

5 讨论

一般药理学研究,又称安全药理学,是指观察药物主要药效学以外的其他药理作用,主要观察药物对神经系统、呼吸系统、心血管系统 3 个方面的影响,亦属于新药安全性研究范畴,是新药临床前研究的重要内容之一,既可以在临床前阶段发现该药物除主要药效作用之外的其他药理作用,也可以预测药物发生不良反应的范围和概率,为新药最终用于临床疾病治疗提供科学理论依据。

本实验通过 ST 对大鼠在转棒上掉落次数、对小鼠入睡只数和自发活动的实验(高剂量为小鼠 LD₅₀ 的 1/2,为拟临床成人用药剂量的 20 倍),表明 ST 在受试剂量范围内对动物神经系统无明显影响。

通过 ST 对麻醉犬的呼吸系统和心血管系统影响的研究(高剂量为小鼠 LD₅₀ 的 1/10,为拟临床成人用药剂量的 4 倍),发现各指标均有一定的变化,

但是均无显著性差异,提示 ST 对动物心血管系统无明显影响。

综上所述,ST 在安全剂量范围内,对犬神经系统、呼吸系统、心血管系统均无明显影响,表明本品有较高的安全性。本实验结果为将 ST 进一步开发为一类新药提供了可靠的药理学实验依据。

[参考文献]

[1] 丁安伟,张丽,丁婕. 荆芥内酯及其提取工艺和用途, 中国;ZL0110818614[P]. 2004-11-10.

[2] 卢金福,张丽,冯有龙,等. 荆芥内酯类提取物对大鼠足跖汗腺及血液流变学的影响[J]. 中国药科大学学报, 2002,33(6):502.

[3] 卢金福,冯有龙,张丽,等. 荆芥酯类成分对小鼠急性炎症的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2003, 19(6):350.

[4] 张敏. 荆芥内酯聚乳酸乙醇酸纳米粒冻干粉体的药效学及药代动力学研究[D]. 南京:南京中医药大学,2007.

[5] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2001:643.

[6] 张良,喻斌,袁冬平,等. 丹酚酸 B 静脉注射对麻醉犬血流动力学的影响中国现代应用药学杂志[J]. 2009,7(25):532.

[责任编辑 聂淑琴]