

therapy 1996; 42(6): 443~451

5 濮家仇, 尹琰. 番红花提取物对异丙肾上腺素诱发大鼠心肌损伤的保护作用. 南京铁道医学院学报, 1994; 13(3): 136

6 余保瑞, 龙超良, 夏云峰, 等. 哌芳安他对异丙肾上腺素诱发的小鼠心

肌缺血的保护作用. 中国临床药理学与治疗学, 2004; 9(6): 637~640
7 阎艳丽, 于永军, 宋晓宇, 等. 当归芍药散及煎剂对异丙肾上腺素所致大鼠心肌缺血的影响. 辽宁中医杂志, 2006; 33(9): 1203~1204

Effect of mangiferin on myocardial ischemia induced by isoproterenol in mice

Wei Jianquan, Zheng Zimin, Pan Yong, Luo Ying, Huang Jia, Lai Shu

(Youjiang Medical College for Nationalities, Bose 533000)

Objective: To evaluate the protective effect of mangiferin (MAN) on myocardial ischemia induced by isoproterenol (ISO) in mice. **Methods:** Acute myocardial ischemic model induced by intraperitoneal administration of ISO in mice was adopted to observe the effects of MAN on the abnormality in lead II on ECG, the myocardial contents of SOD and MDA, the serum levels of LDH and CK. **Results:** MAN could ameliorate the abnormal changes of ECG, could increase the myocardial activity of SOD and could decrease the myocardial contents of MDA, the serum levels of CK and LDH. **Conclusion:** MAN has protective effect on myocardial ischemia induced by ISO in mice.

Key words: mangiferin; isoproterenol; myocardial ischemia

麻黄总生物碱与麻黄碱镇咳平喘作用比较研究^{*}

姚琳, 邓康颖, 罗佳波^{**}

(南方医科大学中医药学院, 广州 510515)

摘要 目的: 对麻黄总生物碱和麻黄碱在镇咳平喘作用方面的起效时间、达效高峰时间、药效维持时间和作用强度进行对比研究。**方法:** 以豚鼠枸橼酸引咳法和整体动物药物引喘法, 研究二者镇咳平喘作用。**结果:** 对于整体动物哮喘模型和枸橼酸引咳模型, 二者均在服药后 2 h 起效, 麻黄碱药效维持时间为 30 min, 总生物碱药效维持时间为 60 min。**结论:** 二者均具有显著的镇咳平喘作用, 起效时间相同, 但作用维持时间有所差异。

关键词 麻黄碱; 麻黄总生物碱; 镇咳作用; 平喘作用

麻黄总生物碱为麻黄科植物麻黄全草的主要有效成分, 具有支气管扩张作用, 临床用于治疗慢性支气管哮喘和预防哮喘发作。其中麻黄碱 (Ephedrine) 含量最高, 占总生物碱的 40~90%, 因其高含量和明确的药理作用, 常被首选为含麻黄总碱类药物研究的指标性成分, 但其在药效作用方面能在多大程度上代表麻黄总生物碱却少有人研究。为此本文对麻黄碱及麻黄总生物碱在镇咳平喘方面的作用、起效时间和药效维持时间进行了对比研究。

1 材料与方法

1.1 试验药物 麻黄碱, 内蒙古赤峰艾克股份有限公司, 批号: 050816。麻黄总生物碱从原药材提取, 总碱含量为 92%, 其中各单体麻黄生物碱占总生物碱百分比分别为: 麻黄碱 67.8%、伪麻黄碱 20.3%、甲基麻黄碱 7.5%、去甲基麻黄碱 1.9%、去甲基伪麻黄碱 2.5%。

1.2 动物 豚鼠, 雌雄各半, 体重 180~220 g 购于南方医科大学实验动物中心 (许可证号: 2006A043)。

1.3 试剂 枸橼酸 (广东汕头市西陇化工厂, AR)、氯化乙酰胆碱 (北京化学试剂公司, AR)、磷酸组织胺 (国药集团化学试剂有限公司, AR)。

1.4 仪器 恒压雾化引咳及引喘装置, 自改造。

1.5 方法 豚鼠分为空白组、麻黄碱组和麻黄总生物碱高、中、低剂量组, 每组 8 只。经预试验及参照临床用量, 确定豚鼠给药剂量麻黄碱组为 0.030 g/kg, 麻黄总生物碱三个剂量组分别为 0.025 g/kg、0.050 g/kg 和 0.100 g/kg。空白对照组为生理盐水。经预实验, 药效测定时间确定为给药后 1.5 h、2.0 h、2.5 h、3.0 h、3.5 h。选择各时间点药效变化最显著的麻黄总生物碱高剂量组进行药效维持时间的研究, 且高剂量组、麻黄碱组和空白对照组每个时间点各设一组。

1.5.1 豚鼠枸橼酸引咳法: 将豚鼠置于 4 L 玻璃钟罩内, 在恒压下 (600 mmHg) 开始接受 17.5% 枸橼酸定量喷雾 1 min, 记录 5 min 内豚鼠的咳嗽次数。

1.5.2 整体动物药物引喘法: 将豚鼠置于 4 L 玻璃钟罩内, 以 2% 氯化乙酰胆碱和 0.1% 磷酸组织胺混合溶液定量恒压 (600 mmHg) 喷雾 15 s, 记录豚鼠从接受喷雾开始到出现喘息性抽搐

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (300301500)

^{**} 通讯作者

跌倒的潜伏期。

2 结果

2.1 镇咳作用 确定镇咳起效时间和药效维持时间结果见表 1。于达效高峰时间观察麻黄碱和麻黄总生物碱不同剂量的镇咳作用见表 2。

表 1 对枸橼酸致咳豚鼠各时间点咳嗽次数的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别	剂量 (g/kg)	时间				
		1.5 h	2.0 h	2.5 h	3.0 h	3.5 h
生理盐水		41.17±10.32	35.83±6.49	39.67±13.31	37.50±9.83	37.50±7.18
麻黄碱	0.030	38.17±10.13	24.50±6.22 [*]	17.33±4.80 ^{**}	32.80±15.05	29.17±13.04
总生物碱	0.100	33.00±29.84	22.17±6.45 ^{**}	12.00±5.69 ^{**}	19.00±4.73 ^{**}	35.56±6.95

与生理盐水组比较 ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$ (下同)

由表 1 可知, 服药后 2h 麻黄碱和总生物碱均能显著降低 5min 内咳嗽次数, 但总生物碱镇咳作用维持时间长于麻黄碱。

由表 2 可看出, 麻黄碱和总生物碱均能明显延长豚鼠咳嗽潜伏期和降低 5min 内咳嗽次数, 且总生物碱高剂量组镇咳作用强于麻黄碱组。

表 2 麻黄碱和总生物碱对豚鼠的镇咳作用 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别	剂量 (g/kg)	咳嗽潜伏期 (s)	咳嗽次数
生理盐水		42.83±16.94	34.17±6.79
麻黄碱	0.030	84.00±21.64 [*]	15.00±4.47 ^{**}
总生物碱	0.025	115.0±29.13 ^{**Δ}	9.17±4.92 ^{**Δ}
总生物碱	0.050	93.33±25.85 [*]	18.00±4.51 ^{**}
总生物碱	0.100	49.50±13.28	26.67±5.89 [*]

与麻黄碱组比较 ^Δ $P<0.05$ (下同)

2.2 平喘作用 确定平喘起效时间和药效维持时间的结果见表 3。在达效高峰时间观察麻黄碱和麻黄总生物碱不同剂量的平喘作用结果见表 4。

表 3 对药物致喘豚鼠各时间点引喘潜伏期的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别	剂量 (g/kg)	时间				
		1.5 h	2.0 h	2.5 h	3.0 h	3.5 h
生理盐水		41.83±27.22	54.33±22.10	49.83±19.78	41.83±26.22	44.67±18.83
麻黄碱	0.030	50.17±24.33	95.83±26.57 [*]	103.17±20.34 ^{**}	52.17±14.66	44.17±20.51
总生物碱	0.100	59.50±18.80	90.00±17.16 [*]	110.35±31.67 ^{**}	76.50±13.28 ^{**}	38.67±19.36

由表 3 可知, 服药后 2h 麻黄碱和总生物碱均具有明显的平喘作用, 给药后引喘潜伏期明显延长, 但总生物碱的药效持续时间长于麻黄碱。

为麻黄碱, 然后转化为去甲基伪麻黄碱; 去甲基麻黄碱主要以原形代谢从尿液中排出。这些研究结果说明麻黄各单体生物碱在体内存在相互转化的过程, 且在其转化过程中各单体生物碱直接或间接的发挥着镇咳平喘作用。因此, 本实验结果中麻黄总碱与麻黄碱在药效维持时间的差异, 可能是各单体生物碱综合作用的结果。可见在对含有麻黄总生物碱类药物的研究方面, 仅以一种单体麻黄生物碱为指标性成分进行研究是不全面的, 并提示在麻黄总生物碱药效研究方面, 应注重各单体麻黄碱的综合作用研究。

表 4 麻黄碱和总生物碱对豚鼠的平喘作用 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别	剂量 (g/kg)	引喘潜伏期 (s)	跌倒只数
生理盐水		39.50±19.15	4
麻黄碱	0.030	94.00±13.70 ^{**}	1
总生物碱	0.025	117.00±23.69 ^{**Δ}	1
总生物碱	0.050	102.00±13.90 ^{**}	2
总生物碱	0.100	48.50±12.11	3

由表 4 可知, 麻黄碱和总生物碱对药物所致哮喘有明显的平喘作用。

参考文献

3 讨论

1 Wilkinson GR, Beckett AH. Absorption, metabolism and excretion of the ephedrine isomers. J The influence of urinary pH and urine volume output. J Pharmacol and Exper Ther. 1968; 162(1): 139~147.
2 陈勇, 沈少林, 陈怀侠, 等. HPLC-ESI/MSn 法鉴定麻黄碱及其大鼠体内主要代谢产物. 药学报, 2005; 40(9): 838~841.
3 Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al, Goodman(eds), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York, NY: McGraw-Hill, 9th ed. 1996: 221.
4 Feller DR, Basu PM, Melton W, et al. Metabolism of the ephedrine isomers in rabbit liver. Arch Int Pharmacodyn. 1973; 203: 187~199.

Wilkinson^[1]、陈勇^[2]、Hardman^[3]、Feller^[4]和 Inoué^[4]等曾先后对各麻黄生物碱单体在体内的代谢排泄进行了研究, 表明麻黄碱主要以原形代谢, 小部分代谢为去甲基麻黄碱(Norephedrine), 伪麻黄碱(Pseudoephedrine)主要以原形代谢, 另有一小部分转化为去甲基伪麻黄碱(Norpseudoephedrine), 甲基麻黄碱(Methylephedrine)除一小部分以原形代谢外, 还有一部分代谢