

中药复方 962 胶囊对老年雌、雄性大鼠肝脏过氧化脂质及胸腺脾指数的影响*

楚 晋 李 斌 李 林 叶翠飞 刘汇波 何士大

内容提要 目的: 研究中药复方 962 胶囊对老年雌、雄性大鼠肝脏过氧化脂质及胸腺指数和脾指数的影响, 从而观察中药复方 962 胶囊的抗氧化作用和对免疫功能的影响作用。方法: 将雌、雄两种性别的大鼠分别设青年对照、老年模型、阳性对照脑复康、962 小剂量 (0.9g/kg)、962 大剂量 (1.8g/kg) 5 个组, 其中, 各给药组均为老年大鼠, 采用灌胃给药途径, 给药 1 个月。采用硫代巴比妥酸比色法进行肝脏脂质过氧化测定。用称重法对胸腺指数及脾指数进行测定。结果: 962 小、大剂量组大鼠的肝脏过氧化脂质 (MDA) 均低于老年模型组, 其中 962 大剂量组与老年雌性组比较有显著性差异 ($P < 0.01$); 962 小、大剂量组的胸腺指数均高于老年模型组, 其中 962 大剂量组对老年雌性大鼠胸腺指数的升高作用趋势较大; 各给药组与老年模型组脾指数比较均无显著性差异。结论: 中药复方 962 胶囊能减少肝脏脂质过氧化物, 增加胸腺指数, 有助于延缓衰老过程。

关键词 中药复方 老年 过氧化脂质 胸腺指数 脾指数

Effect of 962 Capsule on Liver Peroxidation, Thymus and Spleen Index CHU Jin, LI Bin, LI Lin, et al Xuanwu Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing (100053)

Objective: To investigate the effect of 962 capsule, a TCM compound recipe, on liver peroxidation and weight of thymus and spleen (thymus index, spleen index) in aged rats, and observe the anti-oxidation effect and the influence on immunological function in rats. **Methods:** Rats were divided into young control, aged model, positive control (piracetam), 962 middle (0.9g/kg) dose and high dose (1.8g/kg) groups, and the medicated rats used in each group were aged rats. All tested drugs were administered for 1 month by gastrogavage. The liver peroxidation was determined by thiobarbituric acid method. The thymus index and spleen index were determined by weighing method. **Results:** Middle and high dose of 962 capsule attenuated liver peroxidation, their liver MDA lowered, increased the thymus index of aged rats. There was no effect on spleen index in all medicated groups. **Conclusions:** 962 capsule could reduce liver lipid peroxidation and increase thymus index. It is suggested that 962 capsule might be beneficial in retarding aging process.

Key words traditional Chinese medicine compound recipe, aging, lipid peroxidation, thymus index, spleen index.

衰老的自由基学说认为自由基能引发脂质过氧化, 产生丙二醛 (MDA) 等代谢产物, 从而形成脂褐质沉积于脑、肝等脏器中, 并最终导致正常细胞结构和功能的损伤^[1-3]; 随着增龄, 机体对自由基损害的防御能力逐渐下降, 加速了机体的衰老进程。同时, 免疫学说认为, 胸腺和脾脏为机体主要免疫器官, 而免疫系统结构老化与功能下降是衰老的主要原因与标志。笔者在

总结本院防治老年性痴呆经验的基础上, 结合现代药理研究成果, 组成含何首乌等 6 味中药的复方制剂 962 胶囊^[4,5], 采用多项抗衰老药效学指标对其进行评价, 现报道如下。

材料与方法

1 动物 Wistar 大鼠, 老年雄性为 24 月龄 (第一批 33 只, 体重 515.55g; 第二批 18 只, 体重 516.60g), 青年雄性为 2~5 月龄 (第一批 8 只, 体重 122.15g; 第二批 3 只, 体重 386.68g), 老年雌性为 22 月龄 (33 只, 体重 320.35g), 青年雌性为 5 月龄 (9 只, 体重

* 本课题为北京市科委资助北京市重点科技实验室项目 (No. 951890600); 国家人事部资助优秀留学回国人员科研项目 (No. 1998)

首都医科大学宣武医院药理研究室 (北京 100053)

334.28g),均购自卫生部药品和生物制品检定所,批准号:京动管制字 Wistar082。

2 药物与试剂 中药复方 962 胶囊,主要成分为何首乌、石菖蒲、黄芩、三七等,由本院药理研究室与北京第四制药厂共同研制,批号:980515,剂量为每粒 0.4g 干粉,其中每克干粉含生药量 8.163g,用水溶解,小剂量为每毫升 0.09g 干粉,大剂量为每毫升 0.18g 干粉,动物灌胃量 10 ml/kg。脑复康(Piracetam),即乙酰胺吡咯烷酮,含量为每粒 0.4g,由北京市曙光制药厂提供,批号:970618,实验时用水溶解配成 0.056g/ml。硫代巴比妥酸(TBA),四乙氧基丙烷(Sigma 公司);磷钨酸(北京市化学试剂公司提供)。

3 主要仪器 853 型紫外分光光度计(美国惠普公司)。

4 方法

4.1 动物分组及给药方法 将雌、雄两种性别的大鼠分别设青年对照、老年模型、脑复康(0.56g/kg)、962 小剂量(0.9g/kg)、962 大剂量(1.8g/kg) 5 个组,其中给药组均为老年大鼠,给药组每日灌胃给药 6 次,连续灌胃 1 个月,处死,取出大鼠肝脏、胸腺及脾脏。

4.2 肝脏 MDA 含量的测定:采用张其兰等^[6]的方法。

4.3 胸腺指数及脾指数的测定:采用杭秉茜等^[7]的方法,取出大鼠胸腺及脾脏后分别称重,并分别除以大鼠体重,得到胸腺指数($100 \times \text{胸腺重量} / \text{体重}$)及脾指数($100 \times \text{脾脏重量} / \text{体重}$)。

4.4 统计学方法 采用统计学软件 SPSS8.0 对实验数据分别进行 t 检验。

结 果

1 中药复方 962 胶囊对老年雌、雄性大鼠肝脏 MDA 的影响 见表 1。雌性及雄性老年大鼠肝脏 MDA 较青年对照组高,但无显著性差异;962 小、大剂量组均低于老年模型组,其中 962 大剂量组与老年模型组同性别鼠比较,有显著性差异($P < 0.01$);脑复康组低于老年模型组,但无显著性差异。

2 中药复方 962 胶囊对老年雌、雄性大鼠胸腺、脾指数的影响 见表 1。雌性及雄性老年大鼠胸腺指数均显著低于青年对照组($P < 0.01$);962 小、大剂量组均高于老年模型组,其中 962 大剂量组对老年雌性大鼠胸腺指数的升高作用趋势较大,脑复康组与老年模型组比较无显著性差异。老年模型组与青年对照组的脾指数无显著性差异;各给药组与老年模型组比较

亦无显著性差异。

表 1 各组大鼠 MDA 含量、胸腺及脾指数的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MDA ($\times 10^{-2} \text{ nmol} / \text{mg pro}$)	胸腺指数	脾指数
青年对照 雄性	$1.86 \pm 0.50(11)$	$1.25 \pm 0.39(9)^*$	$2.44 \pm 0.40(10)$
青年对照 雌性	$2.78 \pm 0.98(9)$	$0.31 \pm 0.09(8)^*$	$0.79 \pm 0.10(9)$
老年模型 雄性	$2.22 \pm 0.62(8)$	$0.50 \pm 0.16(8)$	$2.42 \pm 0.77(8)$
老年模型 雌性	$3.26 \pm 0.84(5)$	$0.11 \pm 0.06(5)$	$1.04 \pm 0.36(8)$
脑复康 雄性	$1.89 \pm 0.26(9)$	$0.46 \pm 0.09(9)$	$2.29 \pm 0.51(9)$
脑复康 雌性	$2.79 \pm 0.86(7)$	$0.13 \pm 0.03(7)$	$0.77 \pm 0.10(9)$
962 小剂量 雄性	$2.07 \pm 0.63(7)$	$0.58 \pm 0.19(6)$	$2.17 \pm 0.49(7)$
962 小剂量 雌性	$3.19 \pm 0.43(5)$	$0.17 \pm 0.09(5)$	$0.88 \pm 0.22(7)$
962 大剂量 雄性	$1.73 \pm 0.33(7)$	$0.58 \pm 0.16(8)$	$1.99 \pm 0.26(8)$
962 大剂量 雌性	$2.26 \pm 0.31(8)^*$	$0.17 \pm 0.06(7)$	$0.90 \pm 0.23(8)$

注:与老年模型组同性别鼠比较,* $P < 0.01$;()内为鼠数

讨 论

近年来研究认为,氧自由基能导致核酸、蛋白质、脂质膜的损伤,是衰老过程中生成过氧化脂质(LPO)的主要诱因之一。MDA 是自由基对不饱和脂肪酸引发的脂质过氧化作用的中间产物,它进一步与蛋白质反应生成 LPO。MDA 和 LPO 含量能直接反映体内自由基水平和脂质过氧化速度或强度。实验表明,LPO 逐龄增加^[1]。因此可选用常用的肝脏过氧化脂质作为评价中药复方 962 胶囊抗衰老药效的指标之一。同时机体免疫功能在老年期是降低的。免疫组织与器官的功能状态与衰老的发生、发展有着极为密切的关系^[2]。机体免疫防御功能的健全与抗衰老作用有密切关系。胸腺和脾脏为机体主要免疫器官,一些免疫抑制剂可使胸腺、脾脏萎缩;免疫增强剂可使胸腺、脾脏增重。因此,胸腺和脾脏可作为观察药物对免疫影响的指标之一^[3]。中药复方 962 胶囊是以何首乌、石菖蒲为主组成的复方,具有补肾益智、祛痰开窍的功效。本研究结果表明,962 大剂量组有降低老年大鼠肝脏过氧化脂质的作用,提示中药复方 962 胶囊能抑制老化引起的活性氧自由基反应的加速,可能主要是通过抑制氧自由基对脂类的氧化而保护与脂类相关联的结构免受破坏,而且,962 小、大剂量组均有增加免疫器官胸腺指数的趋势,说明中药复方 962 胶囊具有延缓胸腺退化与萎缩或增加其重量的作用,这可能是由于它通过抗氧化而抑制自由基对免疫器官的损害,使由老化引起的机体功能减退得到恢复,延缓免疫功能的下降,显示其延缓衰老的作用。

参 考 文 献

1.孟庆礼.过氧化脂质与老化的关系.中华老年医学杂志

- 1987;6(4): 242—243.
2. Halliwell B. Lipid peroxidation, Oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy. *Lancet* 1984;(1): 1396—1397.
3. 陈 媛, 周 玫. 脂质过氧化作用与疾病. *中华医学杂志* 1985;65(11): 704—706.
4. 李 斌, 李 林, 李宗信, 等. 补肾健脑 1 号合剂对小鼠学习记忆及抗疲劳能力的影响. *中国中药杂志* 1999;24(2): 104—106.
5. 刘汇波, 李 林, 李 斌, 等. 正交 t 值法在中药方剂 961 的主药分析中的应用. *中国临床药理与治疗学杂志* 1998;3(2): 89—91.

6. 张其兰, 于庆梅. 复方何首乌对大鼠血浆过氧化脂质的影响. 见陈 奇主编. *中药药理研究方法学*. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 940—943.
7. 杭秉茜, 戴 岳. 女贞子对小鼠免疫器官胸腺脾脏重量的影响. 见李仪奎主编. *中药药理实验方法学*. 上海: 上海科技出版社, 1994: 779—780.
8. 钱玉昆, 张国玺. 衰老的免疫学研究. 见邝安坤主编. *老年医学在中国*. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1989: 116—121.
9. 周 勇. 补益药药理研究方法. 见陈 奇主编. *中药药理研究方法学*. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 712—713.

(收稿: 1999-09-13 修回: 1999-10-28)

48 例中成药药疹的临床观察和分析

曹来安

中成药较中药煎剂使用方便, 疗效确切, 但是, 随着中成药的广泛使用, 中成药药疹患者有增多的趋势。现将笔者于 1998 年 2 月~1999 年 8 月在门诊中所遇到的 48 例中成药药疹患者的临床表现报告如下。

临床资料 48 例患者中, 男 11 例, 女 37 例, 男女之比为 1:3.4; 年龄 7~65 岁, 平均 45.3 岁。其中服用中成药六神丸(贵州神奇制药厂生产) 8 例, 猴菇菌片(上海中药制药三厂生产) 12 例, 正清风痛宁片(湖南白云山正清制药股份有限公司生产) 21 例, 天麻片(上海中药制药一厂生产) 7 例。服药疗程为 1 周~2 个月, 平均服药约 2 周。第 1 次服药后发生药疹的 39 例。停药约 1~3 个月后, 第 2 次服相同中成药后发生药疹的 9 例。病程 1~8 天, 平均 3.5 天。第 1 次服药后发生药疹的潜伏期为 1 周~1 个月, 平均 10.5 天。第 2 次服药后发生药疹的潜伏期为 1~3 天, 平均 1.5 天。

皮疹初发部位在面部、颈胸部、两前臂等暴露部位的 21 例, 均为正清风痛宁片药疹。其余 27 例初发部位在两小腿、臀部等非暴露部位。皮疹在 1 天内即泛发到全身的 4 例, 2 天内即泛发到全身的 8 例, 3 天内泛发到全身的 36 例。

皮疹形态为麻疹样红斑 18 例, 猩红热样红斑 17 例, 多形红斑型 11 例, 荨麻疹型 12 例。伴有两种皮疹形态 29 例, 其中麻疹样红斑伴有日光性皮炎 12 例, 荨麻疹伴有日光性皮炎 9 例, 麻疹样红斑伴有多形红斑 8 例。

48 例患者均有不能忍受的严重瘙痒, 影响睡眠和工作。伴有日光性皮炎患者, 面、颈部皮肤有明显的烧灼感。发热 23 例, 体温 37.5~38.5℃。精神萎靡 38 例, 食欲明显减退 25 例。轻度腹痛腹泻 12 例, 心悸 19 例, 心率为 100~120 次/min, 律

齐, 心脏听诊未闻及早搏。四肢大关节疼痛 11 例, 其中关节疼痛伴关节红肿 3 例, 关节疼痛而无关节红肿 8 例。

实验室检查 48 例患者均作血常规检查, 白细胞总数和嗜中性粒细胞升高 23 例, 其中正清风痛宁片药疹 16 例, 猴菇菌片药疹 3 例, 六神丸药疹 4 例。白细胞总数为 $(10.0 \sim 12.0) \times 10^9/L$, 嗜中性粒细胞为 80%~95%。21 例正清风痛宁片药疹患者中, 血小板计数减少 3 例, 血小板计数为 $(50 \sim 75) \times 10^9/L$ 。临床上无皮肤、粘膜出血现象。尿常规: 轻度异常 5 例, 红细胞 10~20 只, 白细胞为 5~10 只, 尿蛋白为 +。肝功能: 轻度异常 3 例, 血清谷丙转氨酶值为 70~85 IU/L。

讨 论 48 例患者发病的潜伏期, 最长的 1 个月, 最短的 1 天, 平均 10.5 天, 这符合一般药疹发病的规律。皮疹形态有麻疹样红斑、猩红热样红斑、多形红斑、荨麻疹型。这均符合药疹的诊断。部分正清风痛宁片药疹患者尿常规检查中有少量红、白细胞和蛋白质, 血清谷丙转氨酶轻度升高, 血小板计数轻度减少, 提示该药疹伴有轻度的肝、肾损害及细胞溶解性反应。正清风痛宁片是由传统中药青风藤中提取的有效成分青藤碱组成。六神丸是由麝香、牛黄、冰片、珍珠、蟾酥、雄黄组成, 猴菇菌片是猴头菌生于腐木上的培养产物, 内含猴头菌丝体。天麻为兰科植物天麻的块茎。以上这些中药, 有的为动物性蛋白质, 有的为植物性蛋白质, 具有特异性过敏性体质的人容易产生抗原抗体反应而发生药疹。

以上 48 例中成药药疹患者中, 均未有药物性过敏性休克、大疱表皮松解性皮炎、剥脱性皮炎等重症药疹的表现, 说明中成药药疹的病情一般较西药为轻, 一般用中等剂量的糖皮质激素就能在短期内治愈。

(收稿: 1999-08-20 修回: 1999-10-28)