

参蒲汤抗小鼠癫痫的药效学研究^{*}

王立福 赵美玲 刘 毅

内容提要 目的 观察参蒲汤抗小鼠惊厥的效应。方法 采用 3 种方法造成的急性惊厥模型(戊四唑惊厥模型,土的宁惊厥模型,最大电休克惊厥模型),通过这些模型的半数致惊量(CD_{50})来评价参蒲汤的抗惊厥效应,分组并分别用生理盐水(对照组),参蒲汤 9g/kg、6g/kg、4g/kg(参蒲汤大、中、小剂量组)和硝基安定(西药组)治疗。结果 在戊四唑模型中各组(按上述顺序)的 CD_{50} 分别为 $(63.3 \pm 3.4) \text{mg/kg}$ 、 $(116.2 \pm 3.4) \text{mg/kg}$ 、 $(105.6 \pm 3.7) \text{mg/kg}$ 、 $(74.0 \pm 3.7) \text{mg/kg}$ 和 $(197.2 \pm 3.3) \text{mg/kg}$;在土的宁惊厥模型中各组的 CD_{50} 分别为 $(0.71 \pm 0.04) \text{mg/kg}$ 、 $(1.21 \pm 0.04) \text{mg/kg}$ 、 $(1.19 \pm 0.04) \text{mg/kg}$ 、 $(0.94 \pm 0.04) \text{mg/kg}$ 和 $(1.16 \pm 0.04) \text{mg/kg}$;最大电休克惊厥模型中各组的 CD_{50} 分别为 $(67.1 \pm 2.6) \text{V}$ 、 $>140 \text{V}$ 、 $(109.4 \pm 3.5) \text{V}$ 、 $(84.4 \pm 3.1) \text{V}$ 和 $(128.4 \pm 3.9) \text{V}$ 。结论 参蒲汤具有较好的抗惊厥效应。

关键词 参蒲汤 癫痫 惊厥模型 药效学

Experimental Pharmacodynamic Study on the Anti-Convulsion Effect of Shenpu Decoction WANG Li-fu, ZHAO Mei-ling, LIU Yi The General Hospital of PLA, Beijing (100853)

Objective: To observe the anti-convulsion effect of Shenpu Decoction (SPD). **Methods:** Experiments were conducted in three acute convulsion models (cardiazol seizure, strychnine convulsion and maximal electrical shock). Models were divided into the control group (A, treated by normal saline), the high, middle and low dose SPD groups (B, C and D, treated with SPD 9g/kg, 6 g/kg and 4 g/kg respectively), and the nitrazepam treated group (E). The anti-convulsion effect of SPD was evaluated by 50% convulsion dose (CD_{50}) detected in each group. **Results:** In cardiazol convulsion model, the CD_{50} detected in group A-E were $63.3 \pm 3.4 \text{mg/kg}$, $116.2 \pm 3.4 \text{mg/kg}$, $105.6 \pm 3.7 \text{mg/kg}$, $74.0 \pm 3.7 \text{mg/kg}$ and $197.2 \pm 3.3 \text{mg/kg}$ respectively, while they were $0.71 \pm 0.04 \text{mg/kg}$, $1.21 \pm 0.04 \text{mg/kg}$, $1.19 \pm 0.04 \text{mg/kg}$, $0.94 \pm 0.05 \text{mg/kg}$ and $1.16 \pm 0.04 \text{mg/kg}$ respectively in the strychnine convulsion model, and $67.1 \pm 2.6 \text{V}$, $>140 \text{V}$, $109.4 \pm 3.5 \text{V}$, $84.4 \pm 3.1 \text{V}$ and $128.4 \pm 3.9 \text{V}$ in the maximal electrical shock model respectively. **Conclusion:** SPD has a good anticonvulsion effect.

Key words Shenpu Decoction, epilepsy, convulsion model, pharmacodynamics

参蒲汤是我院中医科赵美玲教授经多年临床实践并结合现代药理研究成果总结出的治疗难治性癫痫的经验效方,临床应用中收到了较好疗效。为了进一步探讨其抗癫痫作用,我们对该方进行了药效学的研究,现将结果报告如下。

实验材料

1 动物 昆明种小白鼠,雌雄均有,体重 $(20 \pm 2) \text{g}$; NIH 雄性小白鼠,体重 $(20 \pm 2) \text{g}$ 。

2 药物及试剂 参蒲汤由人参 40g 石菖蒲 50g 天南星 50g 麦冬 60g 组成,生药均购自解放军总医院中药房,经鉴定均系正品。上药洗净,人参捣碎,以

75% 的乙醇浸泡 5 天后过滤,蒸馏回收乙醇,得药液经过滤制成 1g/ml 生药含量的醇提取液。根据实验需要用蒸馏水配制 4°C 冰箱保存备用⁽¹⁾。苯巴比妥钠注射液:天津市氨基酸公司人民制药厂生产,硝基安定:北京第三制药厂生产;土的宁:Merck 公司产品,解放军总医院药库提供;戊四唑:SERVA 公司产品,购于北京市化学试剂公司。

方法与结果

1 参蒲汤对戊四唑模型小鼠发作阈值实验的影响 参考文献⁽²⁾,选雄性昆明种小白鼠 150 只,按均衡随机二步法⁽³⁾随机分为 5 组,每组 30 只,分别腹腔注射生理盐水 0.01ml/g (对照组),参蒲汤 9g/kg (简称参蒲汤大组),6g/kg (简称参蒲汤中组),4g/kg (简称参蒲汤小组),硝基安定 10mg/kg (西药组),30min 后分别

^{*} 全军医药卫生科研基金资助课题 (No. 98M146)

解放军总医院,北京 100853)

皮下注射不同剂量的戊四唑溶液(对照组起始剂量为 50mg/kg),以肌阵挛为惊厥指标,观察 2h;根据各组惊厥动物数,按序贯叠加法求解各组的 CD_{50} 。结果见表 1。与对照组比较,参蒲汤各剂量组、西药组 CD_{50} 差异均有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),说明参蒲汤与硝基安定均能对抗戊四唑所致的小鼠惊厥发作作用;且参蒲汤 3 个剂量组的 CD_{50} 值存在剂量依赖关系。

2 参蒲汤对土的宁发作阈值实验的影响 参考文献⁽²⁾,取 NIH 雄性小白鼠 150 只,按均衡随机二步法⁽³⁾随机分为 5 组,每组 30 只,分别腹腔注射生理盐水 0.01ml/g(对照组)、参蒲汤 9g/kg(简称参蒲汤大组)、6g/kg(简称参蒲汤中组)、4g/kg(简称参蒲汤小组)、苯巴比妥钠 50mg/kg(西药组),30min 后分别皮下注射不同剂量的土的宁溶液(对照组起始剂量为 0.5mg/kg),以出现后肢强直为惊厥指标,观察 2h,根据各组惊厥动物数,按序贯叠加法求解各组的 CD_{50} 。结果见表 1。与对照组比较,参蒲汤的 3 个剂量组和西药组差异均有显著性($P < 0.01$),表明参蒲汤的 3 个不同剂量均有对抗土的宁所致惊厥的作用,其作用强度呈剂量依赖性。

3 参蒲汤对最大电休克发作阈值实验的影响 参考文献⁽²⁾,取昆明种小白鼠 120 只,雌雄各半,按均衡随机二步法⁽³⁾随机分为 5 组,每组 24 只,分别腹腔注射生理盐水 0.01ml/g(对照组)、参蒲汤 9g/kg(简称参蒲汤大组)、6g/kg(简称参蒲汤中组)、4g/kg(简称参蒲汤小组)、苯巴比妥钠 50mg/kg(西药组),30min 后通过耳电极给予不同电压强度的交流电刺激(刺激参数:频率 2Hz,时间 0.25s),以出现后肢强直为惊厥指标,根据各组惊厥动物数,按序贯叠加法求解各组的 CD_{50} 。根据预实验,采用上述参数,电压强度在 80V 时可使 100% 的动物惊厥、90% 以上的动物死亡,参蒲汤组的起始电压强度设定为 70V;根据各组动物惊厥数得出其 CD_{50} 。结果见表 1。参蒲汤大组的动物电压强度在 140V 时未见惊厥发生,与对照组比较,参蒲汤小、中剂量组和西药组差异均有显著性($P < 0.01$),说

表 1 参蒲汤对 3 种模型小鼠 CD_{50} 所需的

测定结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	戊四唑 ($n=30$) (mg/kg)	土的宁 ($n=30$) (mg/kg)	电休克 ($n=24$) (V)
对照	63.3 ± 3.4	0.71 ± 0.04	67.1 ± 2.6
参蒲汤大	116.2 ± 3.4 **	1.21 ± 0.04 **	>140 **
中	105.6 ± 3.7 **	1.19 ± 0.04 **	109.4 ± 3.5 **
小	74.0 ± 3.7 *	0.94 ± 0.04 **	84.4 ± 3.1 **
西药	197.2 ± 3.3 **	1.16 ± 0.04 **	128.4 ± 3.9 **

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

明参蒲汤和苯巴比妥钠均有对抗小鼠最大电休克发作的作用,并且参蒲汤的 3 个剂量组 CD_{50} 存在剂量依赖关系。

讨 论

中医学认为,本病多由先天禀赋受损,气血瘀滞,或惊恐劳伤过度,肝、脾、肾三脏功能失调,使痰壅风动,上扰清窍而发病。发病初期多正盛邪实,日久必损伤正气,痰浊、瘀血等邪实沉痼,形成虚实夹杂。如肝风痰浊,日久不愈,可导致肝郁化火,日久火热灼伤肝肾之阴致肝肾阴虚。因“壮火食气”亦可导致气虚。肝风痰浊日久亦可出现木旺克脾土,致脾虚水湿失运,痰浊内生,脾虚痰盛日久,气血生化乏源则可致心血不足,中焦气机失运,又因“精血同源”,日久必累及肝肾之阴精而成肝肾阴虚证。可见本病病变脏腑以心肝脾肾为主,病理特点为本虚标实、虚实夹杂。治疗大法当以扶正祛邪、标本兼顾。参蒲汤方中人参取其大补元气,补气养血,通经活血兼安五脏之功⁽⁴⁾,以治其病本之虚,是为君药。以石菖蒲、天南星为臣药,祛痰浊风邪,兼具开窍启闭之功。佐以质性滋润、凌冬青翠之麦冬,味甘,微苦寒,具有润肺养阴、益胃生津、清心除烦之功,既可助人参益气养阴安神,又可佐制天南星之燥烈之性,以防其更伤气阴,还可濡润脏腑经络。四药相配,有补有攻、有走有守,使其祛邪而不伤正,扶正而无敛邪之虞,共奏益气养阴、涤痰开窍、祛风止痉之旨,达其脏腑阴阳平衡、气血冲和条达、脉络气机调和,则惊痫必止。全方攻守兼备、顾虑周全、配伍精妙。现代药理研究亦已证实方中四药均有很好的抗惊厥作用⁽⁵⁾。

筛选抗惊厥药物和抗癫痫药物在实验方法是相互通用的,我们所选用的实验模型中,最大电休克发作实验模型和戊四唑发作阈值实验模型是公认的筛选抗癫痫药物的理想动物模型⁽²⁾。土的宁所诱导的惊厥发作对大多数标准的抗癫痫药物均有耐药性,因而该模型被认为是难治性癫痫的良好模型⁽⁶⁾。我们的实验结果证实了参蒲汤提取液对上述 3 种动物模型的抗癫痫效应,并从中可以看出其抗癫痫效应的良好的剂量依赖关系,有文献报道^(7,8)其抗癫痫效应并非该方中各单味药作用的简单相加,而是具有相互促进的协同作用。依此我们可以初步判定该方是一个广谱抗癫痫药物,抗癫痫作用确切,具有非常广阔的研究和开发价值。

参 考 文 献

1. 范碧亭. 中药药剂学. 上海:上海科学技术出版社,1997:250—252.

2. 李仪奎. 中药药理实验方法学. 上海:上海科学技术出版社, 1991:343—348.
3. 孙瑞元. 定量药理学. 北京:人民卫生出版社, 1987:166—167.
4. 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草. 上海:上海科学技术出版社, 1998:1273, 1288—1290.
5. 蔡永敏, 任玉让, 王黎, 等. 最新中药药理与临床应用. 北京:华夏出版社, 1999:420, 495, 418, 350.

6. Loscher W. Animal models of intractable epilepsy. Progress in Neurobiology 1997;53(2):239—258.
7. 赵乃才. 天南星的抗惊厥作用. 药学学报 1964;11(5):338—340.
8. 薛澄一. 石菖蒲抗癫痫活性成分研究. 中国医院药学杂志 1983;3(8):1—3.

(收稿 2000-12-06 修回 2001-07-08)

归脾汤加味辅助治疗肝硬化脾虚血瘀型痔疮 40 例

马列清

1995 年 12 月~2000 年 12 月,笔者以归脾汤加味辅助治疗肝硬化脾虚血瘀型痔疮 40 例,并与用常规基础治疗的 45 例作对照,现报告如下。

临床资料 85 例全部为住院患者,具有便血、疼痛、痔脱出症,符合内痔、静脉曲张外痔诊断标准,证候分型属脾虚血瘀(有面色晦暗少华、头昏神疲、少气懒言、肛门坠胀、舌质暗淡苔薄、脉弦细)。按《中医肛肠科病症诊断疗效标准》(国家中医药管理局颁布,1995:131),同时符合《病毒性肝炎防治方案》(中华传染病杂志 1995;13(4):241—247)。肝性脑病、胃镜显示红色征阳性者除外。

将 85 例患者按入院先后顺序随机分成两组,治疗组 40 例,男 24 例,女 16 例,年龄 27~69 岁,平均(42.0±8.5)岁,病程 6 个月~8 年,平均(3.7±1.8)年;内痔 28 例(其中Ⅱ期 18 例,Ⅲ期 10 例),外痔 12 例,便血 39 例,疼痛 38 例,痔脱出 38 例,伴腹水 31 例,食道静脉曲张 18 例。对照组 45 例,男 27 例,女 18 例,年龄 24~68 岁,平均(46.0±7.7)岁,病程 4 个月~7 年,平均(3.4±2.1)年;内痔 32 例(其中Ⅱ期 19 例,Ⅲ期 13 例),外痔 13 例,便血 40 例,疼痛 34 例,痔脱出 30 例。两组资料经统计学处理,差异无显著性,具可比性。

治疗方法 两组患者原发病基础治疗相同(维生素类,静脉滴注支链氨基酸 250ml/d,间断输血浆及白蛋白,有腹水者应用安体舒通 80mg/d,双氢克尿噻 50mg/d 和静脉滴注噻诺酮类抗生素 0.4g/d;有食道静脉曲张者口服胃粘膜保护剂吉胃乐(主要成分为磷酸铝凝胶,韩国保宁制药株式会社生产)3 袋/d。治疗组用归脾汤加味:党参、黄芪各 20g,白术、茯苓、当归、丹皮、赤芍各 15g,酸枣仁、远志、龙眼肉各 10g,木香、炙甘草各 6g,生姜 3 片,大枣 3 枚,每天 1 剂,分 2 次服用,同时用马应龙痔疮膏(武汉马应龙药业集团产品)外涂,每天 2 次。对照组只

用马应龙痔疮膏外涂,每天 2 次。两组疗程均为 1 个月。两组治疗期间未用其他方法。

结 果

1 疗效判定标准 参照上述文献判定标准拟定。两组治疗 1 个疗程后观察 0.5 年,显效:便血、疼痛、痔脱出症状消失,痔核消失或全部萎缩,好转:内痔减轻 1 个等级或便血、疼痛减轻,痔核缩小 1/2 以上,无效:症状、体征无变化。

2 疗效 治疗组显效 10 例,好转 30 例,总有效率 100%;对照组好转 27 例,无效 18 例,总有效率 60%,两组比较差异有显著性($\chi^2=27.96, P<0.01$)。便血疗效:治疗组便血消失 25 例,改善 6 例,总有效率 79.5%;对照组分别为 23 例、8 例及 77.5%,两组比较差异无显著性($\chi^2=0.43, P>0.05$)。疼痛疗效:治疗组疼痛消失 16 例,改善 20 例,总有效率 94.7%;对照组分别为 16 例、12 例及 82.4%,两组比较差异有显著性($\chi^2=17.28, P<0.01$)。痔脱出疗效:治疗组痔脱出消失 18 例,痔核缩小>1/2 16 例,总有效率为 89.5%;对照组分别为 8 例、8 例及 53.3%,两组比较差异有显著性($\chi^2=7.93, P<0.05$)。

治愈时间 治疗组为(20±5)天,对照组为(15±6)天,两组比较差异有显著性($t=4.153, P<0.01$)。随访 0.5 年,治疗组与对照组各复发 5 例,两组比较差异无显著性。

体 会 门脉高压征是肝炎后肝硬化(活动期)主要症状,由此而发生的痔疮发病率很高,占肝硬化患者的 50%~80%。从中医理论来讲,肝硬化活动期的患者,其本质是脾虚血瘀,归脾汤是治疗脾虚的经典方,笔者在其中加大益气药的剂量,并加用丹皮、赤芍凉血活血,对肝硬化的痔疮有较好的针对性。然而,痔疮仅是肝硬化的一个并发症状,原发病的易复发性,也导致了痔疮的易复发,所以用药治疗也可多次重复,再配合外用可以达到抑制局部炎症而加快病情好转的目的。

(收稿 2001-04-20 修回 2001-07-20)