

舒张压略降低,均无统计学意义( $P>0.05$ )。

表2 伊贝沙坦治疗前后血红蛋白、肾功能、血压调节情况

	服药前	服药后6周	服药后12周
血红蛋白(g/L)	139±6	140±5	141±6
肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	86±13	88±12	87±11
尿素氮(mmol/L)	6.7±1.0	6.8±0.9	6.6±1.0
收缩压(mmHg)	119±8	118±10	117±9
舒张压(mmHg)	78±6	77±7	76±8

### 3 讨论

我们发现,对于初治的无高血压病史,未经降压药及免疫抑制剂等治疗的慢性肾小球肾炎患者,在血压无明显降低的情况下,用伊贝沙坦治疗6周、12周(150mg,一日1次),24h尿蛋白定量较治疗前明显降低,且随着治疗时间的延长其降蛋白作用更明显,提示伊贝沙坦具有与外周血压下降无显著关系的降低尿蛋白作用。

近年来的研究发现,RAS在肾小球硬化和小管间质纤维化中占据着重要地位<sup>[1]</sup>,RAS阻断剂在糖尿病肾病、系统性红斑狼疮、高血压肾病、多囊肾等肾脏疾病中已广泛应用<sup>[2]</sup>,阻断RAS获得降尿蛋白及肾脏保护作用已成为关注重点,大量国内、外的资料表明ACEI具有不依赖其降压作用的降尿蛋白作用。研究表明,ARB与ACEI有着相似的作用机制,能降低尿蛋白、延缓肾功能恶化。对于RAS系统的阻断不仅仅局限于血流动力学机制,还存在着非血流动力学机制,这种观点日益受到人们的重视,据这种观点,药物对局部组织亦起到相当的作用。有研究证实:肾小球出球小动脉血管紧张素II受体的分布密度明显高于入球小动脉,因此局部的RAS阻

断后,出球小动脉扩张程度大于入球小动脉,从而使球内压下降,GFR随之降低,尿蛋白排出相继减少。

国内外关于血管紧张素II(Ang II)引起肾脏病进展的非血流动力学机制的研究表明,Ang II及其降解产物Ang III被归入为NF- $\kappa$ B的生理刺激原,肾脏中Ang II表达增加,激活NF- $\kappa$ B,使肾脏细胞AP-1, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6等表达增强,ACEI和ARB可通过抑制生理性刺激原Ang II,降低NF- $\kappa$ B的活性<sup>[3]</sup>。伊贝沙坦可通过直接地、高特异性地阻断血管紧张素II受体AT<sub>1</sub>亚型来调节RAS系统<sup>[4]</sup>。

本文结果提示伊贝沙坦具有独立于其降压作用以外的降尿蛋白作用,且随治疗时间的延长效果更突出,其机制与阻断局部的RAS系统有关。但是我们所观察的病例中未发现有尿蛋白转阴者,其降蛋白作用有一定限度,故我们认为伊贝沙坦不适宜作为慢性肾小球肾炎的主要治疗药物,可作为系统药物治疗中的一种。

### 参考文献:

- [1] Egidio J. Vasoactive hormones and renal sclerosis[J]. *Kidney Int*, 1996, 49(2):578.
- [2] 李志辉,易著文. 儿童激素耐药型肾病综合征与肾素-血管紧张素系统关系的研究[J]. *中华肾脏病杂志*, 2002, 18(3): 224.
- [3] 刘明媛,袁伟杰. NF- $\kappa$ B在肾脏疾病中作用的研究进展[J]. *国外医学. 泌尿系统分册*, 2002, 22(6):399.
- [4] Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(12):870.

收稿日期:2004-02-23

## 复方杜仲片镇静催眠的实验研究

孙宇章<sup>1</sup>,许建阳<sup>1</sup>,刘文<sup>2</sup>,邱德文<sup>2</sup>,隋艳华<sup>2</sup>(1.武警总医院中心实验室,北京100039;2.贵阳中医学院,贵州贵阳550002)

**摘要** 目的:通过药理实验观察复方杜仲片的镇静催眠作用。方法:观察药物对正常小鼠的自主活动的影响以评价复方杜仲片的镇静作用;观察复方杜仲片对小鼠戊巴比妥钠催眠阈剂量所致小鼠兴奋性活动的影响以探讨复方杜仲片的催眠作用,同时观察复方杜仲片对戊巴比妥钠的协同催眠作用和复方杜仲片对抗士的宁的中枢兴奋作用。结果:复方杜仲片能明显减弱小鼠自主活动,降低小鼠戊巴比妥钠催眠阈剂量,与戊巴比妥钠有较好的催眠协同作用,可延长小鼠睡眠时间,提高小鼠的入睡率,同时可使惊厥小鼠数减少,且惊厥率随剂量的增加而降低。结论:复方杜仲片具有明显的镇静催眠作用。

**关键词** 复方杜仲片;镇静;催眠

**中图分类号**:R286.1 **文献标识码**:A **文章编号**:1006-0111(2004)04-0212-03

**作者简介**:孙宇章(1979-),女, E-mail:lanli5972000@yahoo.com.cn

复方杜仲片为贵阳德昌祥药业有限公司开发的新制剂,经合理提取、精制而成的纯中药片剂。本制剂具有益肾健脾平肝、镇静催眠等功效,临床应用疗效显著。因此,我们通过实验考察复方杜仲片对动物镇静催眠作用,为进一步的临床试验提供基础研究依据。

1 材料

1.1 药物与试剂 复方杜仲片,由贵阳德昌祥药业有限公司(原贵阳中药厂)提供,批号 20021083,口服糖衣片剂,规格 0.3g/片,每克片剂合生药 6g,成人日用量 0.09g/kg 合生药 0.54g/kg(每日 3 次,每次 5 片,成人体重按 50kg 计算,即 3×5×0.3g/50kg)。阳性对照组—养阴降压胶囊,由山东凤凰制药厂提供,批号 200204210,口服胶囊剂,规格 0.5g/粒,成人日用量(每日 3 次,每次 5 粒,成人体重按 50kg 计算,即 3×5×0.5g/50kg)0.15g/kg。戊巴比妥由佛山市化剂厂生产。硫喷妥钠、硝酸士的宁注射液均由上海禾丰制剂有限公司生产。

1.2 动物 昆明种小鼠,体重(20±2)g,雌雄各半。由贵阳中医学院实验动物中心提供。

1.3 主要仪器 (自制)小鼠自主活动测定仪,由贵阳中医学院药理教研室提供。

2 方法与结果

2.1 复方杜仲片对小鼠自发活动的影响(走动时间及举双前肢法) 通常情况下,小鼠自发活动方式有:走动、前肢向上抬举,抓痒,洗脸等。其中常以走动及前肢向上抬举为常见镇静药理实验指标,该方法简单易操作,结果准确<sup>[1]</sup>。

通过预选,取自主活动次数相近的雄性小鼠 50 只,体重(20±2)g,随机分成 5 组:即空白对照组,杜仲复方杜仲片大、中、小剂量组(简称 D 大剂量组、D 中剂量组、D 小剂量组),养阴降压胶囊组(简称降压胶囊组)<sup>[2]</sup>。给药前将各组小鼠分别放入(自制)小鼠活动箱内适应 5min 后记录 2min 内各鼠走动时间(s)及前肢向上抬举次数作为正常(药前)值。

空白对照组以蒸馏水灌胃;杜仲片大、中、小剂量组按表 1 所示剂量分别给药,剂量分别为成人用量的 20 倍、10 倍、5 倍,以不同浓度灌胃;养阴降压胶囊组以养阴降压胶囊内容物混悬液灌胃,剂量为成人用量的 10 倍,灌胃容量为 20mL/kg。于给药后 1h,按同法测定各组各鼠走动时间(s)及前肢向上抬举次数,结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,考察各组样本均数间的差异用 *t* 检验。结果见表 1。

表 1 复方杜仲片对小鼠自发活动的抑制作用( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量(g/kg)	给药前(2min 内)		给药后(2min 内)	
		走动时间(s)	前肢向上抬举次数	走动时间(s)	前肢向上抬举次数
空白对照组	-	106±10	24.8±4.4	101±15	24.5±4.8
D 大剂量组	1.8	106±11	23.8±5.2	75±17 <sup>2)</sup>	19.1±3.4 <sup>2)</sup>
D 中剂量组	0.9	105±14	24.5±7.3	84±14 <sup>2)</sup>	19.5±3.5 <sup>1)</sup>
D 小剂量组	0.45	112±11	25.1±5.8	83±20 <sup>1)</sup>	19.7±3.6 <sup>1)</sup>
养阴降压胶囊组	1.5	113±16	24.6±7.9	85±16	20.7±3.7

与空白对照组比较:<sup>1)</sup> *P*<0.05, <sup>2)</sup> *P*<0.01

由表 1 可见:复方杜仲片各给药组均能明显抑制小鼠自发活动,与空白对照组比较差异显著。养阴降压胶囊组作用不明显。由此说明复方杜仲片对小鼠具有明显镇静作用。

2.2 复方杜仲片对催眠剂量戊巴比妥钠催眠作用 取小鼠 40 只,雌雄各半,分组及给药同上,于给药后 1h,各组动物分别腹腔注射 30mg/kg 戊巴比妥钠,观察给予戊巴比妥钠后 30min 内各组小鼠入睡率(以翻正反射消失达 1min 以上者为入睡)<sup>[2]</sup>。统计各组小鼠入睡率并进行  $\chi^2$  检验。结果见表 2。

由表 2 可见复方杜仲片在试验所用剂量范围内,可明显缩短小鼠睡眠潜伏期(*P*<0.05),增加阈下剂量戊巴比妥钠引起的小鼠入睡维持时间,与空白对照组相比差异显著。养阴降压胶囊组该作用不

明显。说明复方杜仲片对小鼠具有中枢镇静催眠作用。

表 2 复方杜仲片对催眠量戊巴比妥钠催眠作用的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量(g/kg)	入睡潜伏期(min)	睡眠维持时间(min)
空白对照组	-	5.85±1.76	16.9±3.8
D 大剂量组	1.80	3.84±1.53 <sup>1)</sup>	22.6±6.6 <sup>1)</sup>
D 中剂量组	0.90	3.96±1.55	23.8±7.5 <sup>1)</sup>
D 小剂量组	0.45	4.04±1.66 <sup>1)</sup>	22.9±6.2 <sup>1)</sup>
降压胶囊组	1.5	4.45±1.60	22.4±8.0

与空白对照组比较:<sup>1)</sup> *P*<0.05。

2.3 复方杜仲片对阈下催眠量戊巴比妥钠的协同作用 取昆明种小鼠 100 只,雌雄各半,体重(20±

2)g,随机分组,给药同上。给药后 1h 各鼠腹腔注射 0.3%戊巴比妥钠 25mg/kg(0.1mL/10g),以翻正反射消失 1min 以上为睡眠指标,记录 15min 内各组睡眠小鼠数,另取小鼠 100 只,分组给药同上。不同的是给药后 1h 腹腔注射硫喷妥钠 40mg/kg。观察入睡动物数,并计算入睡率<sup>[3]</sup>。结果见表 3。

表 3 复方杜仲片对阈下催眠量戊巴比妥钠和硫喷妥钠的协同作用( $\bar{x}\pm s, n=20$ )

组别	剂量 (g/kg)	戊巴比妥钠 入睡动物数	入睡率 (%)	硫喷妥钠 入睡动物数	入睡率 (%)
空白对照组	—	1	5	3	15
D大剂量组	1.80	18 <sup>2)</sup>	90	20 <sup>2)</sup>	100
D中剂量组	0.90	17 <sup>2)</sup>	85	18 <sup>2)</sup>	90
D小剂量组	0.45	15 <sup>2)</sup>	75	18 <sup>2)</sup>	90
降压胶囊组	1.5	11 <sup>1)</sup>	55	15 <sup>1)</sup>	75

与空白对照组比较:<sup>1)</sup> $P<0.05$ ,<sup>2)</sup> $P<0.01$ 。

由表 3 可见复方杜仲片能够增加戊巴比妥钠及硫喷妥钠对中枢神经的抑制作用,使小鼠入睡动物数增加,与空白对照组相比有显著性差异,说明复方杜仲片对阈下催眠剂量戊巴比妥钠具有协同作用。而养阴降压胶囊组不明显。

**2.4 复方杜仲片对抗士的宁的中枢兴奋作用** 取昆明种小鼠 100 只,雌雄各半,体重(20±2)g,随机分组,给药同上。于给药后 1h 各鼠腹腔注射硝酸士的宁 1.5mg/kg,记录各组出现惊厥的小鼠数。惊厥以动物兴奋躁动不定,竖尾到阵率性惊厥为观察指标<sup>[4]</sup>。结果见表 4。

表 4 复方杜仲片对抗士的宁致小鼠惊厥作用( $\bar{x}\pm s, n=20$ )

组别	剂量 g/kg	致惊潜伏期 (min)	致惊动物数 n	致惊率 (%)	抗惊厥率 (%)
空白对照组	—	3.88±1.48	20	100	0
D大剂量组	1.80	6.09±1.80 <sup>1)</sup>	2 <sup>1)</sup>	10	90
D中剂量组	0.90	5.82±1.34 <sup>1)</sup>	7 <sup>1)</sup>	35	65
D小剂量组	0.45	6.44±1.99	7 <sup>1)</sup>	35	65
降压胶囊组	1.5	4.58±1.23	12 <sup>1)</sup>	60	40

与空白组对照:<sup>1)</sup> $P<0.01$ 。

由此表可见,空白对照组 20 只小鼠全部出现惊厥,复方杜仲片各剂量组均有延长致惊潜伏期,使惊厥小鼠数减少,且惊厥率随剂量的增加而降低,与空白对照组比较有显著差异;养阴降压胶囊组与空白对照组相比,也表现出延长致惊潜伏期,减少惊厥小鼠数的作用。

### 3 讨论

中医理论认为<sup>[5]</sup>,失眠是机体内在气血、阴阳、脏腑功能失调所致,临床表现为辗转不眠,或多梦易醒,或醒后不易入眠。失眠是临床比较常见而又难治的病症,长时间的失眠会给患者带来巨大的身心损害。目前大量使用的苯二氮草类等镇静催眠药物在治疗失眠的同时也产生一定的依赖性,而一些中药制剂镇静催眠药物具有有效且不产生药物依赖性等优点<sup>[6]</sup>。因此利用中医药理论,开发一种有效并且不产生药物依赖性的镇静催眠药物制剂复方杜仲片,必将产生良好的社会和经济效益。

复方杜仲片是新开发的制剂,现已申报为国家三类新药。但是,复方杜仲片镇静睡眠的机制我们仍在探索研究中。虽然目前对睡眠的机制尚未完全阐明,但我们已经知道有很多物质参与睡眠的调节,如神经递质。其中 5-HT 是作用比较明确,也是参与睡眠调节最重要的物质;电损毁中缝核后,脑内由 3H-色氨酸合成 5-HT 的速度明显降低,5-HT 的代谢产物 5-HTAA 也明显减少,动物的总睡眠时间因慢波睡眠(SWS)的缩短而相应缩短。复方杜仲片中的有效成分木脂素、氨基酸、微量元素及其含有的酸枣仁苷均能促进 5-HT 的分泌。

本实验证明,复方杜仲片对小鼠中枢神经系统有明显的镇静和催眠作用,能明显抑制小鼠的自主活动,能明显延长戊巴比妥钠对小鼠的催眠作用时间,增加戊巴比妥钠阈下催眠剂量所致睡眠动物数,对戊巴比妥钠致小鼠睡眠有协同作用,并能对抗士的宁致小鼠惊厥的作用。因此证明复方杜仲片具有镇静、催眠作用,并且临床应用具有副作用小、不产生药物依赖性等优点,具有临床推广使用价值。

### 参考文献:

- [1] 徐叔云,卞如濂,陈修.药理学实验方法学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,1991.657.
- [2] 李仪奎.中药药理实验方法学[M].上海:上海科学技术出版社,1991.333.
- [3] 陈奇.中药药理实验方法[M].北京:人民卫生出版社,1991.107.
- [4] 徐叔云.药理学实验方法学[M].北京:人民卫生出版社,1982.1340.
- [5] 孙明杰,杨威.中药治疗失眠的实验研究概述[J].中国中医药基础医学杂志,1997,3(增刊):134.
- [6] 黄泰康.常用中药成分与药理手册[M].北京:中国医药科技出版社,1999.1750.

收稿日期:2003-12-22