

新穿心莲内酯治疗中暑作用的研究

谭非, 罗炳德*, 杨光, 吕阳, 李文, 郭进强

(南方医科大学公共卫生与热带医学学院, 广东 广州 510515)

摘要: 目的 探讨中药穿心莲的有效成分新穿心莲内酯治疗中暑的疗效, 为防治重症中暑提供实验依据。方法 在干球温度 (34.5±0.5)℃, 相对湿度 (60±5)% 的条件下建立小鼠中暑模型, 将小鼠随机分为新穿心莲内酯 75、37.5、5、1 mg/kg 组以及穿心莲内酯组、DMSO (二甲基亚砷) 组、地塞米松组、生理盐水组和高温对照组, 观察动物肛温上升速率和存活时间。结果 与其他组比较, 新穿心莲内酯 5 mg/kg 组动物肛温上升速率明显降低、存活时间显著延长。结论 新穿心莲内酯是治疗中暑的有效药物, 且 5 mg/kg 的给药量效果较好。

关键词: 新穿心莲内酯; 中暑; 内毒素血症

中图分类号: R594.12 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2007)01-0036-02

Study on effect of neo-andrographolide against heat stroke

TAN Fei, LUO Bing-de*, YANG Guang, LYU Yang, LI Wen, GUO Jin-qiang

(School of Public Health and Tropical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract Objective To investigate the effect of neo-andrographolide on heat stroke and to provide a experimental evidence for the prevention and cure of the disease. **Method** Establishing the heat stroke model under such a circumstance that dry bulb temperature reached (34.5±0.5)℃ and the relative humidity reached (60±5)%. 72 mice were randomly divided into nine groups including 4 neo-andrographolide groups (75, 37.5, 5 and 1 mg/kg), andrographolide group, DMSO (dimethyl sulphoxide) group, dexanethasone group, normal saline group and heat stroke group. Then to observe the rise rate of anus-temperature and survival time of the mice. **Result** Compared to other groups, the rise rates of anus-temperature and survival time in the mice of neo-andrographolide 5 mg/kg group were obviously slower and longer, respectively. **Conclusion** Neo-andrographolide, the effective element of a Chinese traditional herb has a better effect against heat stroke, especially with the dose of 5 mg/kg.

Key words: Neo-andrographolide; Heat stroke; Endotoxemia

近年来, 肠源性内毒素血症在中暑过程中的作用及其对预后的影响正逐渐引起医学界的重视^[1]。鉴于此, 抗内毒素药物对中暑的预防和治疗可能具有积极作用^[2]。穿心莲是一种清热解毒、凉血消肿的常用中药, 药理学研究证实穿心莲内酯具有拮抗内毒素的功效, 其有效成分有新穿心莲内酯、穿心莲内酯等^[3]。有研究表明新穿心莲内酯具有通过提高机体免疫能力, 抑制炎性介质分泌来对抗内毒素血症的功效, 且疗效优于穿心莲内酯等同类药物^[4]。本文拟通过观察药物对中暑小鼠的作用, 探明新穿心莲内酯治疗中暑的效果, 为该药物应用于重症中暑打下理论基础。

1 材料与与方法

1.1 材料

1.1.1 实验样品 新穿心莲内酯和穿心莲内酯粉剂由暨南大学药学院提供, 实验前用 DMSO (二甲基亚砷) 溶解, 地塞米松磷酸钠注射液系天津药业集团新郑股份有限公司生产 (批号: 国药准字 H41021255), 0.9% 氯化钠注射液系安徽华源生物药业公司生产 (批号: 04020901), 实验用具经严格消毒灭菌处理, 所有操作均采取防内毒素污染措施。

1.1.2 实验动物及分组 一级昆明种小鼠, 体重 18~22 g,

雌雄各半, 购于南方医科大学动物实验中心。随机分为新穿心莲内酯 75 mg/kg (1 组)、37.5 mg/kg (2 组)、5 mg/kg (3 组)、1 mg/kg (4 组), 穿心莲内酯组, DMSO 对照组, 地塞米松组, 生理盐水组和高温对照组。

1.1.3 实验器材 动物实验器材及人工气候模拟舱。

1.2 方法

1.2.1 肛温上升速率及生存时间 给药前 0.5 h 先用肛温表测小鼠基础体温。给药剂量按文献^[5, 6]报道, 新穿心莲内酯 75、37.5、5、1 mg/kg 组均灌胃给药, 穿心莲内酯组按 5 g/kg 灌胃, DMSO 对照组给予等体积的 DMSO, 地塞米松组皮下注射地塞米松 0.005 g/kg。给药 0.5 h 后将各实验组同时放入人工气候模拟舱, 舱内干球温度 (34.5±0.5)℃, 湿度 (60±5)%; 每 0.5 h 测量肛温并记录存活时间。

1.2.2 统计学分析 所得数据用 SPSS10.0 进行统计学处理, 统计方法有单向方差分析, 各组均数的多重比较等。

2 结果

2.1 各组小鼠肛温上升速率的变化

新穿心莲内酯 5 mg/kg 组和穿心莲内酯组肛温上升速率低于新穿心莲内酯 75、37.5、1 mg/kg 组和 DMSO 对照组、地塞米松组、生理盐水组、高温对照组 ($P < 0.05$); 且新穿心莲内酯 5 mg/kg 组的肛温上升速率低于穿心莲内酯组, 其差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 各组小鼠生存时间的变化

收稿日期: 2006-06-06; 修回日期: 2006-09-14

基金项目: 广东省自然科学基金 (项目编号: 504774)

作者简介: 谭非 (1979-), 男, 硕士在读, 研究方向为发热的病理生理学。

新穿心莲内酯 5 mg/kg 组和穿心莲内酯组生存时间明显长于新穿心莲内酯 75、37.5、1 mg/kg 组和 DMSO 对照组、地塞米松组、生理盐水组、高温对照组 ($P < 0.05$); 且新穿心莲内酯 5 mg/kg 组的生存时间长于穿心莲内酯组, 其差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 各小组小鼠肛温上升速率及生存时间的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	肛温上升速率 ($^{\circ}\text{C}/\text{min}$)	生存时间 (min)
新穿心莲内酯 1 组	0.155 ± 0.029 *△	47.3 ± 8.6 *△
新穿心莲内酯 2 组	0.149 ± 0.023 *△	42.9 ± 8.1 *△
新穿心莲内酯 3 组	0.039 ± 0.004	120.0 ± 10.5
新穿心莲内酯 4 组	0.075 ± 0.014 *△	87.0 ± 10.6 *△
穿心莲内酯组	0.045 ± 0.021 *	112.5 ± 12.1 *
DMSO 对照组	0.068 ± 0.018 *△	89.5 ± 15.3 *△
地塞米松组	0.057 ± 0.009 *△	92.1 ± 17.3 *△
生理盐水组	0.052 ± 0.005 *△	95.8 ± 15.9 *△
高温对照组	0.055 ± 0.008 *△	95.3 ± 8.4 *△

与新穿心莲内酯 3 组比较 * $P < 0.05$; 与穿心莲内酯组比较 △ $P < 0.05$

3 讨论

目前研究表明内毒素血症在中暑病理生理过程中发挥了重要作用^[7,8]。药理学研究已经证实穿心莲具有拮抗内毒素的作用, 而新穿心莲内酯在其中起到了不可忽视的作用^[9]。刘峻等发现新穿心莲内酯能明显的抑制巨噬细胞呼吸爆发和淋巴细胞中的增殖^[4]; Batkhui J 等发现其具有抑制内毒素诱导巨噬细胞产生 NO 的抗炎活性, 且其效果优于同等剂量的穿心莲内酯^[6]。本研究将该药物引入中暑治疗领域, 观察其治疗中暑的疗效, 希望能为重症中暑的治疗另辟蹊径。

热暴露动物存活时间越长, 说明动物对中暑的耐受性越强, 机体各个系统间的协调作用越好, 所以存活时间成为评定药物对中暑小鼠保护作用优劣的有力证据。同时, 肛温是代表机体中心温度的重要指标, 它能够反映动物的热应激状态。定时检测小鼠肛温, 再根据存活时间, 计算出小鼠肛温上升速率, 不仅能反映肛温的变化情况, 而且与存活时间联系起来, 就能基本了解动物机体的热应激状态以及药物效果。

新穿心莲内酯 5 mg/kg 组小鼠热暴露存活时间延长, 肛温上升速率减缓, 这说明该药物的确有治疗中暑的功效, 而且其效果优于穿心莲内酯等其他药物, 但具体机制有待进一步探讨。

在实验中, 不同剂量的新穿心莲内酯在治疗效果上存在较大差异。较之高温对照组, 新穿心莲内酯 75、37.5 和 1 mg/

kg 组动物肛温上升速率明显增高, 存活时间明显缩短, 究其原因, 可能与其剂量不同有关。新穿心莲内酯在 75、37.5 mg/kg 剂量时, 不但没起到应有的治疗作用, 反而加重了机体损伤, 致使动物死亡。而新穿心莲内酯 1 mg/kg 剂量与穿心莲内酯 75 mg/kg 组和新穿心莲内酯 37.5 mg/kg 组相比, 虽然肛温上升速率降低, 存活时间延长, 但也未能显示出应有的治疗效果。这提示新穿心莲内酯起效存在着剂量依赖性, 而 5 mg/kg 是一个较好的给药剂量。

综上, 新穿心莲内酯能延长中暑小鼠的存活时间, 降低肛温上升速率, 是一种治疗中暑的有效药物。同时, 不同给药浓度在治疗效果上存在明显差异, 5 mg/kg 剂量给药效果最好。

参考文献:

- [1] 李泽, 罗炳德, 闫艳. 抗内毒素措施应用于中暑防治的展望 [J]. 中国公共卫生, 2000, (16): 753-755.
- [2] 杨光, 罗炳德, 李文, 等. 热毒平抗中暑作用机制 [J]. 中国公共卫生, 2005, 21 (10): 1178-1179.
- [3] 王琳, 杨静伟, 宋凤平. 穿心莲的药理作用研究进展 [J]. 中医药信息, 2003, 20 (6): 27-29.
- [4] 刘峻, 唐庆九, 王峥涛. 新穿心莲内酯对小鼠巨噬细胞呼吸爆发及淋巴细胞增殖的影响 [J]. 中国新药与临床杂志, 2005, 24 (3): 206-209.
- [5] Wang TW, Liu B, Zhang W, et al. Andrographolide reduces inflammation-mediated dopaminergic neurodegeneration in mesencephalic neuron-glia cultures by inhibiting microglial [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2004, 308 (3): 975-983.
- [6] Batkhui J, Hattori K, Takano F, et al. Suppression of NO production in activated macrophages in vitro and ex vivo by neoandrographolide isolated from andrographis paniculata [J]. Biol Pharm Bull, 2002, 25 (9): 1169-1174.
- [7] 罗炳德, 杨光, 李文, 等. 中药复方热毒平提高中暑小鼠腹腔巨噬细胞吞噬能力的机制探讨 [J]. 中国工业医学杂志, 2005, 18 (6): 338-340.
- [8] 谭庆, 罗炳德, 张培, 等. 青蒿琥酯对高温内毒素复合因素下巨噬细胞功能影响的实验研究 [J]. 中国工业医学杂志, 2005, 18 (2): 98-100.
- [9] 李文, 罗炳德, 杨光, 等. 热毒平抗中暑内毒素血症的作用研究 [J]. 中国工业医学杂志, 2005, 18 (1): 44-46.
- [10] 张培, 罗炳德, 谭庆, 等. 青蒿琥酯对中暑内毒素血症小鼠腹腔巨噬细胞内游离钙离子浓度的影响 [J]. 中国工业医学杂志, 2005, 18 (2): 96-98.

表 1 新发布的国家职业卫生标准和卫生行业标准

标准号	标准名称
GBZ 185—2006	职业性三氯乙烯药疹样皮炎诊断标准
GBZ 38—2006	职业性急性三氯乙烯中毒诊断标准 (代替 GBZ 38—2002)
WS/T 264—2006	职业接触五氯酚的生物限值
WS/T 265—2006	职业接触汞的生物限值
WS/T 266—2006	职业接触可溶性铬盐的生物限值
WS/T 267—2006	职业接触酚的生物限值

(卫生部职业病诊断标准专业委员会秘书处)

卫生部发布 2 项国家职业卫生标准和 4 项卫生行业标准

2007 年 1 月 4 日卫生部发布《职业性三氯乙烯药疹样皮炎诊断标准》等 2 项强制性国家职业卫生标准和《职业接触五氯酚的生物限值》等 4 项卫生行业标准, 这些标准将于 2007 年 7 月 1 日起实施。其编号和名称见表 1。