

沉香超微粉与山沉香超微粉药效学对比分析

李宏岳，范蕾*，李凌
(内蒙古医科大学 药学院，呼和浩特 010110)

[摘要] 目的:研究沉香超微粉、原粉抗心肌缺血、耐缺氧、镇痛与镇静的药理学作用,并与山沉香超微粉作对比研究。方法:冠脉结扎方法制造大鼠心肌缺血模型,并观察沉香与山沉香各给药组大鼠心肌梗面积,心电图,血清肌酸激酶(CK),超氧化物歧化酶(SOD),乳酸脱氢酶(LDH);钠石灰法观察沉香与山沉香各给药组小鼠存活时间;乙酸扭体法和戊巴比妥钠协同法观察沉香与山沉香各给药组对小鼠的镇痛、镇静作用。结果:沉香超微粉、原粉和山沉香超微粉均有不同程度抗大鼠心肌缺血作用;可降低大鼠血清 CK,LDH 的活性,提高血清 SOD 的活性,并能降低心肌缺血的面积,明显改善心电图($P<0.05$, $P<0.01$),且沉香超微粉 0.75,0.375 g·kg⁻¹剂量组明显优于沉香原粉($P<0.05$);相同剂量沉香超微粉与山沉香超微粉作用相当;沉香、山沉香各给药组对小鼠缺氧状态下存活时间均有延长作用($P<0.05$),相同剂量下山沉香超微粉作用优于沉香超微粉($P<0.05$);沉香和山沉香超微粉组可明显延长小鼠扭体潜伏期($P<0.05$),并减少扭体次数($P<0.05$),同剂量下山沉香超微粉与沉香超微粉组作用相当;山沉香和沉香超微粉对阈剂量戊巴比妥钠致小鼠睡眠时间均有明显延长作用($P<0.05$)。山沉香超微粉与对应剂量沉香超微粉组作用相当。结论:沉香超微粉、原粉与山沉香超微粉均有抗心肌缺血、耐缺氧、镇痛、镇静等作用,且同剂量下山沉香超微粉作用优于其原粉,山沉香超微粉作用相当于对应剂量的沉香超微粉。

[关键词] 沉香; 山沉香; 超微粉; 心肌缺血; 血清肌酸激酶 (CK); 超氧化物歧化酶 (SOD); 乳酸盐脱氢酶 (LDH)

[中图分类号] R2-0;R22;R24;R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2018)12-0092-07
[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20180939
[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180214.2233.033.html>
[网络出版时间] 2018-02-23 1:11

Comparison of Pharmacodynamics Between Aquilariae Lignum Resinatum Ultrafine Powder and Syringa pinnatifolia var. alashanensis Ultrafine Powder

LI Hong-yue, FAN Lei*, LI Ling
(College of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China)

[Abstract] Objective: To investigate the pharmacological effects of Aquilariae Lignum Resinatum ultrafine powder and fine powder about its anti-myocardial ischemia, anti-anoxia, analgesia and sedation effects, and compare with Syringa pinnatifolia var. alashanensis ultrafine powder. Method: Coronary artery ligation method was used to establish models of myocardial ischemia in rats. The myocardial infarction area, electrocardiogram, serum creatine kinase (CK), superoxide dismutase (SOD) and lactate dehydrogenase (LDH) were observed in each group. Survival time of mice in both Aquilariae Lignum Resinatum and S. pinnatifolia var. alashanensis groups was observed by Soda Lime method. Acetic acid writhing method and pentobarbital sodium synergetic method were used to observe the analgesic and sedative effects of Aquilariae Lignum Resinatum and S. pinnatifolia var. alashanensis in mice. Result: Aquilariae Lignum Resinatum ultrafine powder, fine powder and S. pinnatifolia var. alashanensis ultrafine powder had different degrees of effects on myocardial ischemia in rats;

[收稿日期] 20171013(022)
[基金项目] 国家科技支撑计划项目(2012BI28B01)
[第一作者] 李宏岳, 硕士, 从事中蒙药药理研究, E-mail:930826296@qq.com
[通信作者] * 范蕾, 硕士, 副教授, 从事中蒙药药理研究, E-mail:826368267@qq.com

reduced the contents of serum CK and LDH, increased the content of SOD in serum, decreased the myocardial ischemia area and ameliorated the ECG performance ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Aquilariae Lignum Resinatum ultrafine powder 0.75, 0.375 g·kg⁻¹ dose groups were significantly better than the fine powder ($P < 0.05$); the same dose of Aquilariae Lignum Resinatum ultrafine powder and *S. pinnatifolia* var. *alashanensis* ultrafine powder showed equivalent efficacy; the survival time of mice under hypoxia was prolonged in various groups ($P < 0.05$), and the effect of *S. pinnatifolia* var. *alashanensis* ultrafine powder was better than that of Aquilariae Lignum Resinatum ultrafine powder at the same dose ($P < 0.05$); the group of Aquilariae Lignum Resinatum ultrafine powder and *S. pinnatifolia* var. *alashanensis* ultrafine powder could significantly prolong the mice writhing latency ($P < 0.05$) and reduce writhing times ($P < 0.05$), with equivalent efficacy at the same dose. Aquilariae Lignum Resinatum ultrafine powder and *S. pinnatifolia* var. *alashanensis* ultrafine powder could evidently prolong the sleep time of mice with threshold doses of pentobarbital sodium ($P < 0.05$), showing equivalent efficacy at the same dose. **Conclusion:** Aquilariae Lignum Resinatum ultrafine powder, fine powder and *S. pinnatifolia* var. *alashanensis* ultrafine powder had the effects of anti-myocardial ischemia, anti-hypoxia, analgesia, and sedation. In the same dosage, the effects of Aquilariae Lignum Resinatum ultrafine powder were better than those of the fine powder, but equivalent with those of *S. pinnatifolia* var. *alashanensis* ultrafine powder.

[**Key words**] Aquilariae Lignum Resinatum; *Syringa pinnatifolia* var. *alashanensis*; ultrafine powder; myocardial ischemia; creatine kinase (CK); superoxide dismutase (SOD); lactate dehydrogenase (LDH)

沉香为瑞香科植物沉香 *Aquilaria agallocha* 或白木香 *A. sinensis* 含有树脂的木材,蒙古族药名为“阿嘎如”。沉香是我国中药史上的瑰宝,味辛、苦、性温,入肾、脾、胃经;其功效和应用历代医家均有记载。《本草纲目》谓之“气味辛,微温无毒。有降气、纳肾温中、清肝之功效”,“治上热下寒,气逆喘息,大肠虚闭,小便气淋,男子精冷”;蒙古族医中沉香主治心热,心赫依,心刺痛,心悸,气喘等证。《论说医典》及《蒙药学》中曾记载,沉香具有“祛命脉热及心热”,“清热、平喘、止痛”等功效。现代研究显示,沉香具有抗心肌缺血、抗炎、镇静、安神等多种活性^[1-2]。

山沉香 *Syringa pinnatifolia* var. *alashanensis* 为木犀科植物。植物名为羽叶丁香,其根、茎及粗枝可入药,蒙古药名为阿拉善阿嘎如或阿拉嘎,又名贺兰山丁香。山沉香味辛、苦,性凉、重、腻、软、钝;镇赫依、清热、止痛、平喘。在内蒙古地区,人们将山沉香作为珍稀药材沉香的替代品,具有悠久的临床用药史^[3-4]。其不仅在蒙古族药中有相关临床应用,在中药中应用也十分广泛。

超微粉碎技术又称细胞级粉碎技术,是原粉(普通粉)经过超微粉碎技术而得,是近年来国际飞速发展的一项新技术,其最终产品粒径为 1 ~ 75 μm。由于超微粉粒径小、比表面积大,与一般颗粒比较具有更好的溶解性、分散性,更高的破壁率、生物利用度,更小的临床用药剂量及毒副作用等优

点,因此,超微粉碎技术为中药制剂技术带来新一轮的技术革命。据文献记载红参、黄芪、三七、丹参、天麻、黄连、当归、葛根等中药经超微粉化后与其传统饮片比较,化学成分种类无明显改变^[5-7],但药效均有不同程度的增强,平均增加幅度为 3 ~ 5 倍。

长期以来,沉香资源稀缺,其原植物白木香已被列为国家二级保护野生植物;且由于产地、商品规格、品质等不同,沉香价格从上千元至数万元不等,价格昂贵且质量相差悬殊。超微粉在减少给药剂量和节省原料的同时可提高疗效,所以开发利用沉香超微粉符合其植物来源特点,将会产生明显的经济效益和社会效益。据有关文献报道,山沉香在治疗胸闷气短,心肌缺血等心肺疾病方面药理功效与沉香十分相近,甚至胜过沉香。故长期以来,蒙古族医临床多以山沉香代沉香药用,以满足青海、甘肃、西藏、新疆、辽宁、内蒙古等省区传统医学用药的需求,引起了蒙古国等国际传统医学界的关注^[8]。本课题组近年来对比研究了沉香超微粉与原粉、山沉香超微粉与原粉主要成分的体外溶出度差别,各项实验均证明沉香超微粉与原粉、山沉香超微粉与原粉在体外有效成分的溶出均有显著性差异^[9]。本课题根据沉香、山沉香功效特点及现代研究结果对沉香与山沉香在抗缺氧、缺血心肌保护、镇静、镇痛等方面进行药效学对比研究。

1 材料

1.1 药物与试剂 沉香、山沉香药材,均由内蒙古

鄂尔多斯市蒙研所提供,经内蒙古医科大学药学院生药教研室鞠爱华教授鉴定,沉香为瑞香科植物沉香 *A. agallocha* 或白木香 *A. sinensis* 含树脂木材;山沉香为木犀科丁香属植物贺兰山丁香 *S. pinnatifolia* var. *alashanensis* 的枝干;沉香原粉(批号 20161105)为沉香药材常规粉碎,过 5 号筛(自制);沉香超微粉(批号 20161106)为沉香药材经超微粉碎,粒径为 2~60 μm ,山沉香超微粉(批号 20161106)为山沉香药材经超微粉碎,粒径为 2~60 μm ;执行《中华人民共和国卫生部药品标准(蒙药分册)》沉香、山沉香药品标准。戊巴比妥钠(北京普博斯生物科技有限公司,批号 20151211);地西洋片(北京益民药业有限公司,批号 20160102);羧甲基纤维素钠(CMC-Na)(天津市福晟化学试剂厂,批号 138169434);冰乙酸(天津市北联精细化学品开发有限公司,批号 19032008);盐酸贝那普利(北京诺华制药有限公司,批号 1405103);普萘洛尔(江苏亚邦艾普森药业,批号 1406106);阿司匹林肠溶片(石药集团欧意药业有限公司,批号 20130078);钠石灰,二甲苯(武汉福德精细化工厂,批号 20130090,20153040);凡士林(上海国药集团化学试剂有限公司,批号 20141123);血清肌酸激酶(CK),超氧化物歧化酶(SOD),乳酸脱氢酶(LDH)测定试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为 20150023,20150036,20150096);4%多聚甲醛(北京百奥莱博科技有限公司,批号 20150302);软蜡,硬蜡,中性树胶(北京普博斯生物科技有限公司,批号分别为 20150611,20151021,20150629);无水乙醇(武汉福德精细化工厂,批号 20141206);苏木素染液,伊红染液,1% TTC(2,3,5-氯化三苯基四氮唑)(北京百奥莱博科技有限公司,批号 20150513,20150519,20150130)。

1.2 动物 雄性昆明种小鼠,体质量(20 $\pm$ 2)g,清洁二级,由内蒙古大学动物实验中心提供,合格证号 SCXK(军)2000-0004,本动物实验经内蒙古医科大学伦理委员会批准进行,批准日期 20160314,批准编号 YKDLL063。雄性 Wistar 大鼠,体质量(270 $\pm$ 30)g,SPF 级,购自中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心,合格证号 SCXK(军)2000-0004,动物饲养于内蒙古大学动物实验中心(屏障环境,温度 20~26 $^{\circ}\text{C}$,湿度 40%~70%),动物饮水为无菌水,每 2 d 更换 1 次,垫料、饲料每周更换 2 次。所有动物实验经内蒙古医科大学伦理委员会批准进行,批准日期 20160314,批准编号 YKDLL064,并符合内蒙古医科大学伦理委员会动物实验相关要求。

1.3 仪器 BL-420s 型生物技能实验系统(成都泰盟科技有限公司);ALC-V 型动物呼吸机(上海奥尔科特生物科技有限公司);MP1000 型心电图仪(北京普析通用仪器有限责任公司);ES-315 型立式高压蒸气灭菌锅(基因科技上海股份有限公司);PL20 型电子天平(瑞士梅特勒-托利多仪器上海有限公司);SN-CJ- α FD 型倒置显微镜,RM2125 型转轮式切片机(德国 Leica 公司);3-18k 型低温高速离心机(德国 Sigma 公司);DGG-7090A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海森信实验仪器有限公司);HH-6 型恒温水浴锅(国华电器有限公司);V-5100B 型紫外分光光度计(上海元析仪器有限公司);BMJ-III 型包埋机(常州郊区中威电子仪器厂)。

2 方法

2.1 山沉香和沉香对冠状动脉结扎所致大鼠心肌缺血的影响

2.1.1 分组 取大鼠 64 只,随机分为 8 组,每组 8 只,空白组(1% CMC-Na),模型组(1% CMC-Na),盐酸贝那普利组(0.9 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),沉香超微粉高、中、低(0.75,0.375,0.125 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)剂量组,沉香原粉 0.75 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量组,山沉香超微粉 0.75 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量组。

2.1.2 造模^[8] 各组大鼠均按相应药物和剂量灌胃给药 7 d,10 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,第 7 天给药后 30 min,大鼠腹腔注射 500 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 乌拉坦麻醉,气管插管连接呼吸机。将电极插入四肢皮下,连接心电图机,记录标准 II 导联心电图。沿胸骨左缘 3~4 肋间开胸,暴露心脏,在冠状动脉左前降支距下缘 1~2 mm 处以丝线穿线结扎,以结扎线以下心肌颜色变暗为心肌缺血标志,结扎后迅速将心脏送回胸腔原位,并关闭胸腔。模型组、盐酸贝那普利组、山沉香给药组和沉香给药组,分别结扎冠脉左前降支,空白组冠状动脉左前降支仅穿线不结扎^[10-12]。造模成功后,采用心电图仪器分别记录每只动物结扎即刻,结扎 5,10,15,20,30 min,1,2,3 h 心电图,用 J 点校正法测定 ST 段偏移的绝对值。

大鼠冠脉结扎 3 h 后,经腹主动脉取血,3 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min,取血清。分别按照 3 个试剂盒说明书操作,采用紫外分光光度计读取 340 nm 下吸光度 A,观察对急性心肌缺血大鼠血清 CK,LDH,SOD 的影响。大鼠冠脉结扎 3 h 后迅速取出大鼠心脏,生理盐水洗净,取出并自心尖向心底沿房室沟方向切成 1 mm 厚切片,迅速将切片置于 5 mL 1% TTC 中,37 $^{\circ}\text{C}$ 染色 10 min,光镜下($\times 40$)

观察梗死面积大小并记录。大鼠冠脉结扎 3 h 后迅速取出大鼠心脏,在 4% 多聚甲醛中固定 24 h 后,1.5 h 浸软蜡,1.5 h 浸硬蜡,包埋机进行包埋,石蜡切片机切片1 mm,苏木素-伊红(HE)染色(二甲苯,无水乙醇脱蜡,苏木素、伊红染液依次染色,95%乙醇浸洗,中性树胶封片),光镜下观察(×200)并拍照,观察对急性心肌缺血大鼠心肌组织的影响。

2.2 山沉香和沉香对小鼠耐缺氧的影响 取小鼠 70 只,随机分组,设有空白组(1% CMC-Na),阳性药组(普萘洛尔 0.01 g·kg⁻¹),沉香超微粉高、中、低(1.5, 0.75. 0.375 g·kg⁻¹)剂量组,沉香原粉 1.5 g·kg⁻¹剂量组,山沉香超微粉0.75 g·kg⁻¹剂量组。各组小鼠按对应药物及剂量连续灌胃 7 d,每天 1 次,末次给药前禁食不禁水 12 h,在末次给予受试物60 min后,将小鼠放入盛有 5 g 钠石灰的 250 mL 广口瓶内,瓶口用凡士林密封盖严。记录小鼠存活时间。

2.3 山沉香与沉香对小鼠乙酸所致扭体的作用对比 取小鼠 100 只,实验前剔除对乙酸(疼痛)不敏感小鼠,筛选出 70 只小鼠随机分组,设有空白组(1% CMC-Na),阳性药组(阿司匹林0.4 g·kg⁻¹),山沉香超微粉 0.75 g·kg⁻¹剂量组,沉香超微粉高、中、低(1.5, 0.75. 0.375 g·kg⁻¹)剂量组,沉香原粉 1.5 g·kg⁻¹剂量组。各组小鼠按对应药物及剂量连续灌胃 7 d,每天 1 次,末次给药 1 h 后腹腔注射 20 mL·kg⁻¹的 0.6% 的乙酸溶液。观察小鼠出现第 1 次扭体反应的潜伏期以及注射乙酸 20 min 内的扭体次数,并记录。

表 1 山沉香与沉香对急性心肌缺血大鼠心电图 ST 段偏移值的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 1 Effect of Aquilariae Lignum Resinatum and Syringa pinnatifolia var. alashanensis on electrocardiogram in acute myocardial ischemia rats($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	术前	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	1 h	2 h	3 h
空白	—	50 ± 6.70	120 ± 5.30	70 ± 4.10	40 ± 3.30	40 ± 4.30	50 ± 3.10	40 ± 4.50	40 ± 6.90	30 ± 4.90
模型	—	100 ± 8.60 ²⁾	200 ± 10.10 ¹⁾	190 ± 9.60 ¹⁾	180 ± 13.15 ¹⁾	180 ± 17.53 ¹⁾	200 ± 18.62 ¹⁾	220 ± 8.76 ¹⁾	230 ± 7.92 ¹⁾	240 ± 18.36 ¹⁾
盐酸贝那普利	0.09	60 ± 5.70 ²⁾	70 ± 3.38 ²⁾	80 ± 4.92 ²⁾	100 ± 9.26 ²⁾	70 ± 8.31 ²⁾	120 ± 11.58 ²⁾	100 ± 8.61 ²⁾	70 ± 9.83 ²⁾	60 ± 3.17 ²⁾
山沉香超微粉	0.75	70 ± 6.52	90 ± 11.83 ²⁾	120 ± 9.18 ²⁾	90 ± 8.37 ²⁾	80 ± 6.55 ²⁾	70 ± 5.38 ²⁾	80 ± 4.32 ²⁾	90 ± 5.67 ²⁾	80 ± 12.56 ²⁾
沉香超微粉	0.75	70 ± 8.19 ^{2,3)}	90 ± 10.12 ^{2,3)}	100 ± 8.63 ^{2,3)}	90 ± 7.38 ^{2,3)}	80 ± 6.92 ^{2,3)}	70 ± 9.38 ^{2,3)}	80 ± 7.83 ^{2,3)}	60 ± 5.36 ^{2,3)}	70 ± 4.96 ^{2,3)}
	0.375	30 ± 4.16 ²⁾	60 ± 5.76 ²⁾	90 ± 8.24 ²⁾	80 ± 6.93 ²⁾	70 ± 4.98 ²⁾	100 ± 8.44 ²⁾	90 ± 7.65 ²⁾	120 ± 8.91 ²⁾	130 ± 11.63 ²⁾
沉香原粉	0.125	20 ± 1.66 ²⁾	120 ± 13.85 ²⁾	130 ± 11.62 ²⁾	140 ± 9.73 ²⁾	120 ± 8.10 ²⁾	140 ± 12.67 ²⁾	110 ± 9.13 ²⁾	130 ± 7.23 ²⁾	120 ± 13.87 ²⁾
	0.75	80 ± 5.12	130 ± 14.12	120 ± 11.68	130 ± 7.83	140 ± 8.53	90 ± 6.81	120 ± 11.83	90 ± 6.72	80 ± 4.58

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$;与沉香原粉组比较³⁾ $P < 0.05$ 。

3.2 对冠状动脉结扎所致急性心肌缺血大鼠血清 CK,LDH,SOD 活性的影响 与空白组相比较,模型

2.4 山沉香与沉香对阈剂量戊巴比妥钠致小鼠睡眠潜伏期及睡眠持续时间的影响 取小鼠 70 只,随机分为 7 组,设有空白组(1% CMC-Na),阳性药组(艾司唑仑 1.33 mg·kg⁻¹),山沉香超微粉 0.75 g·kg⁻¹剂量组,沉香超微粉高、中、低(1.5, 0.75. 0.375 g·kg⁻¹)剂量组,沉香原粉 1.5 g·kg⁻¹剂量组。灌胃体积均以 20 mL·kg⁻¹,各组连续灌胃给药 7 d,每天 1 次,末次给药40 min后腹腔注射阈剂量戊巴比妥钠(30 mg·kg⁻¹)。以正反射消失 1 min 以上为入睡,记录各组小鼠在 2 h 内睡眠的潜伏期及睡眠持续时间。

2.5 统计学方法 实验结果预计采用 SPSS 13.0 统计学软件进行统计处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,并以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 对冠状动脉结扎所致急性心肌缺血大鼠心电图的影响 与空白组比较,模型组在结扎冠状动脉左前降支后显示出明显的 ST 段偏移,并且在 3 h 的监测过程中持续,说明大鼠急性心肌缺血模型造模成功。山沉香和沉香各给药组 ST 段偏移值较模型组偏低($P < 0.05$),说明山沉香和沉香各组具有明显的心肌保护作用,可减轻缺血对心肌的损害($P < 0.05$);同时,盐酸贝那普利组、山沉香超微粉组与模型组比较,ST 段偏移值较低($P < 0.05$);与沉香原粉组相比,沉香超微粉 0.75 g·kg⁻¹组显著降低大鼠急性心肌缺血 ST 段偏移值作用较优($P < 0.05$)。见表 1。

组在缺血损伤后血清中 CK,LDH 活性显著升高,SOD 活性显著下降($P < 0.05$)。与模型组比较,山沉香、

沉香各给药组均能使血清中 CK,LDH 活性显著升高,SOD 活性显著下降 ($P < 0.01$)。沉香超微粉 $0.75\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组与沉香原粉组比较,作用更优 ($P < 0.05$);山沉香超微粉 $0.75\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组降低 CK 活性作用与沉香超微粉 $0.75\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组作用相当,无明显差

异;与沉香超微粉 $0.75\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组比较,山沉香超微粉 $0.75\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组降低 LDH 活性作用较优 ($P < 0.05$);山沉香超微粉 $0.75\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 给药组 SOD 活性显著提高。心肌缺血后,与沉香原粉组比较,沉香超微粉 $0.75\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组血清 SOD 活性显著下降 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 沉香和山沉香对急性心肌缺血大鼠血清 CK,LDH,SOD 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 2 Effect of Aquilariae Lignum Resinatum and Syringa pinnatifolia var. alashanensis on level of serum CK, LDH, SOD in acute myocardial ischemia rats($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	CK	LDH	SOD
空白	—	0.40 ± 0.03	$3\ 567.67 \pm 28.89$	210.64 ± 7.84
模型	—	$0.87 \pm 0.04^{1)}$	$4\ 392.70 \pm 61.19^{1)}$	$171.36 \pm 13.22^{1)}$
盐酸贝那普利	0.09	$0.40 \pm 0.01^{2)}$	$3\ 371.10 \pm 74.95^{2)}$	$209.00 \pm 3.97^{2)}$
沉香超微粉	0.75	$0.50 \pm 0.00^{2,3)}$	$3\ 347.10 \pm 44.28^{2,3)}$	$207.24 \pm 3.00^{2,3)}$
	0.375	$0.60 \pm 0.01^{2)}$	$3\ 533.70 \pm 77.84^{2)}$	$193.20 \pm 3.38^{2)}$
	0.125	$0.66 \pm 0.01^{2)}$	$3\ 623.30 \pm 33.19^{2)}$	$191.84 \pm 3.29^{2)}$
沉香原粉	0.75	$0.68 \pm 0.00^{2)}$	$3\ 511.10 \pm 73.40^{2)}$	$186.00 \pm 3.22^{2)}$
山沉香超微粉	0.75	$0.58 \pm 0.01^{2)}$	$3\ 452.3 \pm 49.62^{2,4)}$	$186.60 \pm 3.76^{2,4)}$

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.01$;与沉香原粉组比较³⁾ $P < 0.05$;与沉香超微粉 $0.75\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组比较⁴⁾ $P < 0.05$ 。

3.3 对心肌缺血大鼠心肌梗死面积的影响 山沉香和沉香给药组均能缩小大鼠急性心肌缺血的梗死面积,并与模型组比较显著缩小大鼠急性心肌缺血梗死面积 ($P < 0.01$)。山沉香超微粉 $0.75\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组缩小梗死面积作用与沉香超微粉 $0.75\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组作用相当,无明显差异。见表 3。

表 3 山沉香和沉香对急性心肌缺血大鼠心肌梗死面积的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 3 Effect of Aquilariae Lignum Resinatum and Syringa pinnatifolia var. alashanensis on infarct size in acute myocardial ischemia rats($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	梗死面积/%
空白	—	—
模型	—	47.41 ± 3.28
盐酸贝那普利	0.09	36.23 ± 2.33
沉香超微粉	0.75	$39.63 \pm 2.82^{1)}$
	0.375	$41.72 \pm 4.27^{1)}$
	0.125	$42.34 \pm 1.87^{1)}$
沉香原粉	0.75	43.18 ± 1.55
山沉香超微粉	0.75	42.84 ± 2.86

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

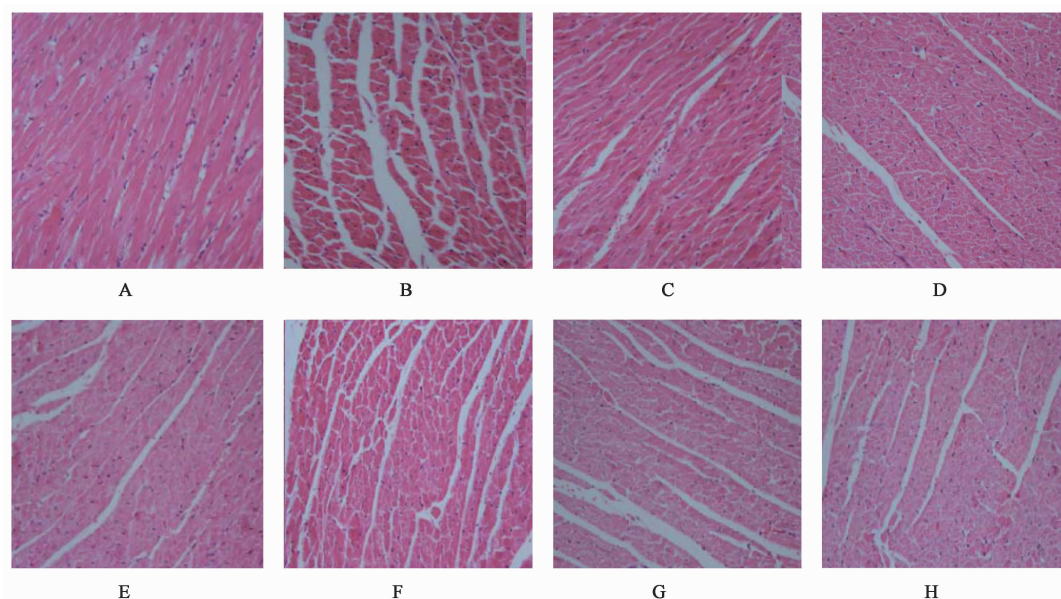
3.4 对急性心肌缺血大鼠心肌组织的影响 病理切片结果显示,空白组心肌纤维排列整齐,未见断裂现象,细胞间质处于正常状态。模型组心肌纤维排

列紊乱,间质出现大量水肿,有的肌纤维已断裂,甚至发生变性、坏死。沉香各组与山沉香超微粉组与模型组比较均能不同程度地减少缺血所引起的心肌纤维损伤和细胞间质的水肿,较模型组均有改善作用。见图 1。

3.5 对小鼠耐缺氧的影响 与空白组比较,各给药组连续灌胃 7 d 对小鼠存活时间均有延长作用 ($P < 0.05, P < 0.01$)。沉香超微粉 $1.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组与沉香原粉 $1.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组相比明显延长小鼠存活时间 ($P < 0.05$);山沉香超微粉 $0.75\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 给药组延长存活时间作用优于沉香超微粉 $0.75\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组 ($P < 0.05$)。见表 4。

3.6 对小鼠乙酸所致扭体的影响 与空白组比较,山沉香超微粉 $0.75\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,沉香超微粉各给药组对乙酸致小鼠扭体潜伏期有明显延长作用 ($P < 0.01, P < 0.05$),沉香原粉组无明显作用。山沉香超微粉 $0.75\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组延长潜伏期作用弱于沉香超微粉 $0.75\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组 ($P < 0.05$)。同时,与空白组比较,各给药组对乙酸致小鼠扭体有明显抑制作用 ($P < 0.05, P < 0.01$),沉香超微粉高、中剂量组作用明显优于沉香原粉组;并且山沉香超微粉 $0.75\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组抑制乙酸致小鼠扭体作用明显弱于沉香超微粉 $0.375\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组 ($P < 0.05$)。见表 5。

3.7 对阈剂量戊巴比妥钠致小鼠睡眠潜伏期及睡眠持续时间的影响 山沉香和沉香对阈剂量戊巴比



A. 空白组;B. 模型组;C. 盐酸贝那普利组;D ~ F. 沉香超微粉 0.75,0.375,0.125 g·kg⁻¹组;G. 沉香原粉 0.75 g·kg⁻¹组;H. 山沉香超微粉 0.75 g·kg⁻¹组

图 1 沉香与山沉香对急性心肌缺血大鼠心肌组织的影响(HE, ×200)

Fig. 1 Morphological changes of myocardial tissue after HE staining in each group(HE, ×200)

表 4 山沉香与沉香对小鼠耐缺氧的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effect of Aquilariae Lignum Resinatum and Syringa pinnatifolia var. alashanensis on hypoxia tolerance in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	存活时间/s
空白	—	639.50 ± 121.76
普萘洛尔	0.01	1 185.55 ± 221.60
沉香超微粉	1.5	969.00 ± 201.43 ^{1,3)}
	0.75	828.30 ± 72.64 ²⁾
	0.375	753.70 ± 65.84 ^{2,3)}
沉香原粉	1.5	849.30 ± 80.05
山沉香超微粉	0.75	965.85 ± 161.53 ⁴⁾

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与沉香原粉组比较³⁾ $P < 0.05$;与沉香超微粉 0.75 g·kg⁻¹组比较⁴⁾ $P < 0.05$ (表 5 同)。

妥钠致小鼠入睡潜伏期与空白组比较 ($P < 0.05$, $P < 0.01$) 均有明显缩短作用,山沉香超微粉 0.75 g·kg⁻¹给药组缩短睡眠潜伏期作用优于沉香超微粉 0.75 g·kg⁻¹组 ($P < 0.05$)。同时,各给药组与空白组比较,小鼠睡眠持续时间明显延长 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。沉香超微粉 0.75 g·kg⁻¹组与山沉香超微粉 0.75 g·kg⁻¹组无明显差异。见表 6。

4 讨论

结扎冠状动脉所致的在体急性心肌缺血模型是目前应用最广泛的筛选模型^[13-14]。CK 广泛存在于心肌、骨骼肌、及脑组织的细胞浆和线粒体中;LDH

表 5 山沉香与沉香对小鼠疼痛潜伏期及乙酸致小鼠扭体次数的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 5 Effect of Aquilariae Lignum Resinatum and Syringa pinnatifolia var. alashanensis on latency of and on acid writhing times induced by acetic in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	潜伏期/s	扭体次数/次
空白	—	256.4 ± 62.8	41.5 ± 12.0
阿司匹林	0.4	636.5 ± 130.5 ²⁾	4.5 ± 1.4 ²⁾
沉香超微粉	1.5	524.3 ± 150.8 ¹⁾	20.4 ± 5.1 ^{2,3)}
	0.75	349.5 ± 72.4 ²⁾	21.8 ± 6.7 ^{2,3)}
	0.375	333.8 ± 77.5 ¹⁾	31.0 ± 9.5 ¹⁾
沉香原粉	1.5	278.8 ± 69.1	32.8 ± 6.8
山沉香超微粉	0.75	311.5 ± 43.7 ⁴⁾	27.0 ± 4.8 ⁴⁾

是糖酵解途径中的重要酶。正常情况下,血清中这些酶的水平远远低于组织中,当发生心肌梗塞时,心肌细胞受损,细胞膜通透性升高,胞内的 LDH,CK 就会释放入血清中。SOD 是天然存在于体内的自由基清除因子,其活性高低反映了细胞内源性清除自由基和抗脂质过氧化的能力。心电图是心脏兴奋的产生、传导和恢复过程中生物电变化的记录,是心脏功能变化的客观观察指标,ST 段指的是心室肌全部除极完成,复极尚未开始的一段时间。此时各部位的心室肌都处于除极状态,细胞之间并没有电位差。因此正常情况下 ST 段应处于等电位线上。当心肌缺血或心肌梗死时,因缺氧导致氧化磷酸化效

表 6 山沉香与沉香对阈剂量戊巴比妥钠致小鼠入睡潜伏期的影响
($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 6 Effect of Aquilariae Lignum Resinatum and Syringa pinnatifolia var. alashanensis on mice sleep latency and sleeping time induced by threshold dose of pentobarbital sodium ($\bar{x} \pm s, n = 10$) min

组别	剂量/g·kg ⁻¹	潜伏期	睡眠时间
空白	—	7.39 ± 2.11	21.2 ± 5.71
艾司唑仑	1.33	3.54 ± 0.99	114.9 ± 31.21
沉香超微粉	1.5	5.61 ± 0.93 ¹⁾	59.6 ± 17.56 ²⁾
	0.75	5.34 ± 1.33 ²⁾	46.5 ± 10.31 ²⁾
	0.375	5.67 ± 1.16 ¹⁾	39.8 ± 11.18 ¹⁾
沉香原粉	1.5	5.53 ± 1.46 ²⁾	26.1 ± 8.40 ²⁾
山沉香超微粉	0.75	4.40 ± 0.84 ³⁾	44.2 ± 12.66

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与沉香超微粉 0.75 g·kg⁻¹组比较³⁾ $P < 0.05$ 。

率降低,受损心肌细胞发生连续的细胞膜丢失,导致 ST 段产生偏移(上抬或下压)^[15]。小鼠常压耐缺氧模型可以从整体上考察给药后动物的耐缺氧能力。

在形态上山沉香与沉香相似,且两者都是含树脂的木质部分,都有“入水即沉”之特性,皆具有味辛、苦特质;在物质基础方面,山沉香以木脂素为主,沉香以 2-(2-苯乙基)色酮类为主,均属于多酚类物质,两药材都含有少量的倍半萜类和一定的挥发油,而其他类成分较少。类似药性、成分类别和大体相当的含量等特征决定了二者可能发挥近似的生物学功能。本研究结果亦显示,山沉香超微粉(0.75 g·kg⁻¹),沉香各组不仅具有保护心肌缺血大鼠心脏、缩小心肌梗死面积、改善心电图 ST 段,改善血清 SOD,CK,LDH 活性、抗缺氧、镇痛及镇静等作用,而且在同等剂量下,山沉香超微粉的药效学作用堪比沉香超微粉,沉香超微粉的作用明显优于沉香原粉。本结论可为山沉香在蒙、中医临床的进一步开发利用及沉香超微粉饮片的研究应用提供药理学基础研究依据。

[参考文献]

[1] 马永青,袁丽华,刘永利. 沉香化学成分与分析方法研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2017, 34(2): 181-192.

[2] 王灿红,郭鹏,王帅,等. 沉香药用记载、临床应用及药理作用研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 10(30): 1082-1083.

[3] 郭生挺,杨晖. 中药沉香品种鉴定及探讨鉴别方法[J]. 中医临床研究, 2014, 6(5): 51-52.

[4] 张红刚,汪妮,李顺祥,等. 超微粉碎技术对中药有效成分提取效果影响研究[J]. 广州化工, 2013, 41(16): 63-65.

[5] 赵自明,赵晓宇,曾晓会,等. 20 味超微粉碎技术制备中药配方颗粒急性毒性研究[J]. 今日药学, 2014, 24(8): 571-573.

[6] 刘敏. 红参、黄芪、三七三味中药的饮片、破壁粉体、破壁粉粒的质量评价研究[J]. 广州:广州中医药大学, 2011.

[7] 陈伟璇,刘敏,严萍,等. 三七破壁饮片指图谱研究[J]. 中药材, 2012, 35(7): 1056-1061.

[8] 姚秋萍,俞道进,李健,等. 油菜花粉超微粉有效成分山奈酚在家兔的药代动力学研究[J]. 营养学报, 2012, 34(2): 150-153.

[9] 鞠爱华,庄志鹤,蔡丽娟,等. 蒙药山沉香超微粉与普通粉中总木脂素体外溶出度比较[J]. 时珍国医国药, 2015, 27(1): 89-91.

[10] Linlin Y U, Cardiology D O. The clinical effect of benner pury hydrochloride combined with spironolactone in the treatment of heart failure in diabetic heart disease[J]. CCME, 2016, 11(3): 1-10.

[11] SHANG E, SU S, ZENG H, et al. A novel modeling method to evaluate the bioactive contributions of compositions in traditional Chinese medicine [J]. Chemometr Intell Lab Syst, 2016, 159(15): 151-154.

[12] Abid S, Ali S, Baig M A, et al. Is it time to replace Propranolol with carvedilol for portal hypertension? [J]. World J Gastrointest Endosc, 2015, 7(5): 532-539.

[13] MAO R M, DU Z B, GAO W M, et al. Time-dependent expression of vascular endothelial growth factor after acute myocardial ischemia in rats [J]. J Forensic Med, 2012, 28(3): 179-184.

[14] 徐向钊,张冬梅,刘明舟,等. 胺碘酮对急性心肌缺血大鼠心律失常和心肌梗死面积的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2013, 29(9): 905-907.

[15] 李峰杰,李貽奎. 心肌梗死动物模型研究进展[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(1): 5-10.

[责任编辑 全燕]