

谱峰的峰形, 峰形对称、尖锐; 而且, 三乙胺用量的多少能明显影响地西洋和 MDZ 的出峰时间。当不用三乙胺时, 地西洋的保留时间比 MDZ 的短; 随着三乙胺用量的增多, MDZ 保留时间缩短, 而地西洋的保留时间延长。这可能是因为 MDZ 和地西洋均为偏碱性药物, 适当加入三乙胺能明显影响偏碱性药物的分子存在状态, 改善其峰形, 影响其保留时间。由于加入三乙胺后, 流动相的 pH 明显升高, 这可能影响分析色谱柱使用寿命, 因此, 加入磷酸调节流动相的 pH 值, 使之偏弱酸性, 有利于保护色谱柱。当加入三乙胺的用量达到 0.1%, pH 调节到 4.4 时, 1'-OHMDZ、MDZ 和地西洋完全分离, 经方法学验证, 可满足 1'-OHMDZ 浓度检测方法的要求。

在肝 CYP3A 孵育条件优化试验中, 随着时间的延长, 酶活力逐渐降低, 在一定时间范围内, 反应产物的生成量与时间成正比。选择最大反应时间, 是因为此时产物生成量最大, 准确度高。优化酶浓度时, 酶的量过少, 底物过多, 产物生成速率较小; 酶的量过多, 底物过少, 产物生成速率趋于一定值。一般选择适宜 3 个酶浓度, 在此浓度条件下, 代谢产物生成速率与酶浓度成正比, 然后选择其中一个浓度做为酶促反应浓度。本试验综合考虑各种因素, 最终选择在线性范围内的次高点酶浓度作为最终酶浓度。优化底物浓度时, 一般要求底物需有足够量, 但不应过多, 以免引起底物抑制, 因此本试验最终选择底物浓度为  $5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

通过单因素试验设计, 最终确定大鼠肝 CYP3A

活性测定体外孵育条件为  $5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  MDZ, 肝微粒体 0.102 mg, 反应时间 15 min, 为研究经 CYP3A 代谢的药物相互作用提供了依据。酶促动力学研究为肝 CYP3A 酶的抑制或诱导提供参考。

参考文献:

- [1] Zaigler M, Tancheva Poor I, Fuhr U. Problems and perspectives of phenotyping for drug-metabolizing enzymes in man[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2000, 38: 1-9.
- [2] Williams JA, Ring BJ, Cantrell VE, *et al*. Comparative metabolic capabilities of CYP3A4, CYP3A5 and CYP3A7[J]. *Drug Metab Dispos*, 2002, 30: 883-891.
- [3] Baririan N, Desager J P, Petit M, *et al*. CYP3A4 activity in four different animal species liver microsomes using 7-benzylloxyquinoline and HPLC/spectrofluorometric determination [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2006, 40: 211-214.
- [4] 朱学慧, 姜建石. 细胞色素 P450 3A 选择性探针药物的评价 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2004, 9(4): 365-369.
- [5] Gonzalez RCB, Hawlyer J, Boess F, *et al*. *In vitro* investigation on the impact of the surface active excipients Cremophor EL, Tween 80 and solutol HS 15 on the metabolism of midazolam [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2004, 25: 37-49.
- [6] Kim RB, Wandel C, Leake B, *et al*. Interrelationship between substrates and inhibitors of human CYP3A and P-glycoprotein [J]. *Pharm Res*, 1999, 16: 408-414.
- [7] 郭勇, 郑德平. 酶学[M]. 广州: 华南理工大学出版社, 2000, 16.
- [8] Cotreau MM, Von moltke LL, Beinfeld MC, *et al*. Methodologies to study the induction of rat hepatic and liver cytochrome P450 3A at the mRNA, protein and catalytic activity level [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2000, 43: 41-54.

[收稿日期] 2009-06-24

## 藏药 7 号降压作用与毒理学研究

曹伟国<sup>1,2</sup>, 陶燕铎<sup>2</sup>, 邵赞<sup>2</sup>, 梅丽娟<sup>2</sup> (1. 重庆医科大学中医药学院, 重庆 400050; 2. 中国科学院西北高原生物研究所, 青海 西宁 810000)

[摘要] 目的: 研究藏药 7 号的降压作用及对动物的毒性作用。方法: 采用原发性高血压大鼠 (SHR) 模型, 以降压幅度为指标, 观察藏药 7 号的降压作用; 急性毒性试验按 Bliss 法以不同浓度灌胃昆明种小鼠, 计算最大耐受量; 长期毒性试验将 SD 大鼠分为 4 组, 分别以等体积的生理盐水和高、中、低 3 个剂量的藏药 7 号连续灌胃 12 周, 观察大鼠的生长发育、血液细胞学、血液生化学、组织病理变化及停药 2 周后上述指标的变化。结果: 降压试验结果表明藏药 7 号具有明显降低 SHR 大鼠血压的作用, 且量效关系明显; 急性毒性试验测定小鼠灌胃藏药 7 号的最大耐受剂量  $> 15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ; 长期毒性试验中藏药 7 号各剂量组各项指标未见明显异常改变, 与对照组相比差异无显著性。结论: 藏药 7 号降压作用明显, 且对小鼠和大鼠无明显的毒性反应。

[关键词] 藏药 7 号, 降压作用, 急性毒性, 长期毒性

[中图分类号] R963 [文献标识码] A [文章编号] 1001-5213(2010)10-0812-05

[基金项目] 十一五国家科技支撑计划子项目资助(编号: 2007BA145B01) [作者简介] 曹伟国, 男, 硕士, 讲师, 电话: 023-60659023, E-mail: cwgzd2001@sohu.com [通讯作者] 陶燕铎, 男, 研究员, E-mail: tyd@nwipb.ac.cn

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

## Experimental studies on the antihypertensive effect and the toxicity of Zang Yao 7

CAO Wei guo<sup>1,2</sup>, TAO Yan duo<sup>2</sup>, SHAO Yun<sup>2</sup>, MEI Li juan<sup>2</sup> (1. TCM College of Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400050, China; 2. The Northwest Institute of Plateau Biology, Chinese Academic of Sciences, Qinghai Xining 810000, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To study the antihypertensive effect and the toxicity of Zang Yao 7. **METHODS** The spontaneously hypertensive rats were used to investigate the antihypertensive effect of Zang Yao 7. To study the acute toxicity of Zang Yao 7, oral maximal tolerance dose (MTD) was determined for mice by Bliss method. To observe its long period toxicity, SD rats were randomly divided into 4 groups, and the 3 groups were administrated with Zang Yao 7 by  $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,  $0.75 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  and  $1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  respectively, the control group was administrated with 0.9% NS in identical volume. After continuously feeding rats orally for 12 weeks, the rats' appearance, body weight, the of organ/body coefficient weight, hematological and hematobiochemical parameters were observed. The routine H&E chromoscopy of heart, liver, spleen, lung, kidney, adrenal gland were carried out. The above physiological signs were inspected again 2 weeks after cease of feeding. **RESULTS** Zang Yao 7 can significantly decrease the blood pressure in SHR, and the dose effect relationship was significant. The acute toxicity results showed that Zhan Yao 7 caused no death in mice appeared to the oral maximal tolerance dose of Zangyao 7 in mice was bigger than  $15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ . The long period toxicity results showed that the rats' weight increased normally, there was no significant difference between the Zang Yao 7 groups and the control group in the coefficient of organ, hematological and hematobiochemical parameters, and no abnormal changes were found in the pathological examination. **CONCLUSION** Zang Yao 7 has significant antihypertensive effect, and it is safe for clinical application.

**KEY WORDS:** Zang Yao 7; antihypertensive effect; the acute toxicity; the long period toxicity

青藏高原由于特殊的生长环境影响, 是高血压病症的高发区, 因此藏医学在治疗高血压疾病方面积累了丰富的经验, 流传着一些预防和治疗高血压疾病的经典药方。藏药 7 号是依据藏医学经典方改进的一种复方制剂, 主要由雪灵芝、兔耳草和野菊花等青藏高原特有药材组成<sup>[1-3]</sup>, 具有清热凉血降压等功效, 临床应用显示其降压效果良好。为加快藏药 7 号的开发和利用, 为临床提供安全有效用药资料, 本试验对其进行了降压作用药效学实验和毒理学实验, 现将结果报道如下。

### 1 材料

1.1 仪器 RBP-1 型大鼠尾压测量仪(中日友好医院临床医学研究所); ASD-400 型半自动生化分析仪(长春亚星医电有限公司)。

1.2 药物 藏药 7 号胶囊(中国科学院西北高原生物研究所, 处方为雪灵芝 400 g, 沙棘 300 g, 兔耳草 200 g, 余甘子 150 g 和野菊花 150 g, 通过 80% 乙醇回流提取、过滤、浓缩, 得浸膏加淀粉制粒, 装入胶囊, 制成 1 000 粒, 每粒胶囊装量为 0.3 g (药效学实验用样品, 批号 20030425; 毒理学实验用样品, 批号 20030810); 尼群地平(石家庄制药集团有限公司, 批号 20020203); 牛黄降压丸(天津中新药业集团股份有限公司达仁堂制药厂, 批号 D545066)。

1.3 动物 药效学实验用动物由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 原发性高血压大鼠

(SHR), ♂ 体质量约 250 g, 合格证号: SCXK(京) 2002-0003; WKY 大鼠, ♂ 体质量约 250 g, 合格证号: SCXK(京) 2002-0003; 毒理学实验用动物由第四军医大学动物研究中心提供, 清洁级昆明种小鼠, ♀ ♂ 各半, 体质量约 20 g, 动物合格证号: 陕医动字 08-013; SD 大鼠, ♀ ♂ 各半, 体质量约 150 g, 动物合格证号: 陕医动字 08-013。二级动物房饲养, 室温 21~24 °C, 相对湿度: 65%~70%。

### 2 方法<sup>[4,6]</sup>

2.1 降压作用试验 将 48 只 12 周龄 SHR 大鼠随机分为 SHR 对照组、藏药 7 号大剂量组、藏药 7 号中剂量组、藏药 7 号小剂量组、尼群地平组、牛黄降压丸组和模型组, 每组 8 只, 8 只 WKY 大鼠为正常对照组。藏药 7 号大、中、小剂量组分别给予藏药 7 号  $0.60, 0.30, 0.15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 尼群地平组给予尼群地平  $0.01 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 牛黄降压丸组给予牛黄降压丸  $1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 药物均以无菌水制备成混悬液, SHR 模型组与 WKY 正常对照组均以给药液同体积的生理盐水灌胃, 各组大鼠自由取食饮水, 连续给药 60 d。

于给药前、给药后 60 d 内用套尾法每 5 天各测 1 次血压, 各次血压测定时间基本保持一致。试验数据以  $\bar{x} \pm s$ , 各组间比较采用 SPSS 11.0 统计软件进行处理。

2.2 急性毒性试验 将 60 只 6 周龄小鼠按性别、

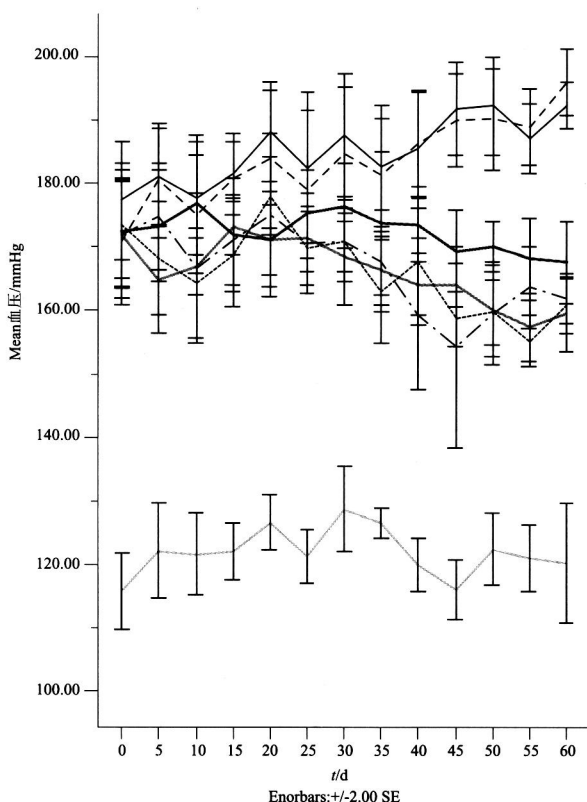
体质量平衡原则随机分成对照组和 5 个不同剂量组, 每组 10 只。动物经适应性喂养后, 按不同浓度以  $2 \text{ mL} \cdot (100 \text{ g})^{-1}$  灌胃给藏药 7 号, 1 d 内共灌胃 2 次, 2 次给药间隔 8 h, 5 个不同剂量组 1 d 的给药剂量分别为 6.15, 7.68, 9.60, 12.00, 15.00  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。继续常规饲料饲养 7 d, 观察动物反应行为, 记录死亡及不良反应症状, 以死亡为最终观察指标, 计算最大耐受量。

**2.3 长期毒性试验** 将 6 周龄 SD 大鼠随机均匀分为 4 组, 每组 20 只, ♀ ♂ 各半, 给药前观察 2 周, 各组动物活动、进食、粪便等情况均无异常, 然后开始给药。根据拟用临床剂量 ACD 推算设计长期毒性试验剂量, 高、中、低各剂量组分别给药 0.30, 0.75, 1.5  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 按体质量公斤计相当于临床推荐用量的 20, 50, 100 倍, 对照组给予等体积纯化水。每天上午 8:00 时按动物体质量灌胃一次, 并每周按体质量变化调整灌胃量, 自由摄食饮水, 连续灌胃 12 周。末次用药后, 每组各取 12 只动物, 进行断头取血, 检查血液学指标和血液生化指标; 采血完毕解剖大鼠, 肉眼观察主要脏器, 对重要脏器进行称量并计算脏器系数, 并做病理组织学检查。剩余动物停药观察 2 周后, 做上述同样的指标检查。

**3 结果**

**3.1 藏药 7 号对 SHR 大鼠血压的影响** 用药前, 6 组 12 周龄 SHR 大鼠血压水平相似, 均明显高于 WKY 对照组。随着鼠龄的增加, SHR 对照组血压逐渐上升, 从  $(172.3 \pm 5.3) \text{ mmHg}$  升至 60 d 后的  $(195.9 \pm 2.6) \text{ mmHg}$ 。藏药 7 号大、中剂量组用药 5 d 后, 大鼠血压均有明显降低; 尼群地平组和牛黄降压丸组大鼠血压也有所下降, 都有效地控制了血压的上升, 而藏药 7 号小剂量组大鼠与 SHR 对照组大鼠血压相近, 无显著降压效果。30 d 后藏药 7 号大、中剂量组、尼群地平组、牛黄降压丸组与 SHR 对照组比较差异有显著性 ( $P < 0.05$ ); 45 d 后藏药 7 号大剂量组与中剂量组 SHR 大鼠血压下降幅度最大。藏药 7 号小剂量组 SHR 大鼠血压一直上升, 上升幅度虽小于 SHR 对照组, 但未能有效地控制血压的上升, 并且与大剂量、中剂量差异显著 ( $P < 0.05$ )。通过分析标准差可以看出, 用药后, 与尼群地平组相比较, 藏药 7 号大、中剂量组大鼠血压波动较小, 藏药 7 号降压效果要明显比西药尼群地平平稳; 与中药牛黄降压丸组相比较, 藏药 7 号的降压作用更强。

**3.2 急性毒性试验结果** 动物给药后无一例死亡, 同时也没有观察到动物的其他异常行为。饲养 7 d,



--- SHR 大鼠对照组; — 藏药 7 号大剂量组; --- 藏药 7 号中剂量组; — 藏药 7 号小剂量组; — · — 尼群地平组; — 牛黄降压丸组; — Wistar 大鼠对照组

图 1 藏药 7 号对 SHR 大鼠血压的影响

Fig1 The effect of Zang Yao-7 on blood pressure in SHR

后, 处死并解剖动物, 肉眼观察心、肝、脾、肺、肾、胃、肾上腺、辜丸等均未见异常, 未发现明显的不良反应。无法测定藏药 7 号的  $\text{LD}_{50}$ , 测得最大耐受剂量  $> 15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 此剂量相当于临床成人每日口服剂量的 500 倍, 因此口服常规用药剂量是安全的。

**3.3 长期毒性试验结果**

**3.3.1 对大鼠一般行为及体质量的影响** 给药期间, 给药组及对照组大鼠在试验期内均活动正常、行为活泼、毛发光润、未见粪便异常。给药期间高剂量组有 1 只 ♀ 鼠在第 10 周死亡, 经解剖检查证实, 是由于灌胃时操作不当, 导致药液进入气管呛死。给药期间及停药后 2 周 4 组动物体质量增长情况基本一致, 差异无显著性。

**3.3.2 对大鼠血液学指标和血液生化学指标的影响** 给药 12 周后, 4 组动物的血液学指标均在正常范围内, 各项指标差异未见显著性, 其中给药组动物白细胞数量略低于对照组, 但差异不显著 ( $P > 0.05$ ), 结果见表 1。血液生化学指标检查中发现藏药 7 号能明显降低血糖和肌酐的含量 ( $P < 0.05$ ), 从中可以得到提示藏药 7 号可能具有降血糖作用, 给药组大鼠其他血液生化学指标与对照组差异无显

著性, 结果见表 2。

表 1 藏药 7 号对大鼠血液学指标的影响 ( $n=12, \bar{x} \pm s$ )

Tab 1 The effect of Zang Yaor 7 on blood indices in SD rats

( $n=12, \bar{x} \pm s$ )

项目	高剂量组	中剂量组	低剂量组	对照组
白细胞 $/ \times 10^9 L^{-1}$	7.3 ± 2.1	7.6 ± 5.0	6.8 ± 3.0	8.6 ± 3.4
红细胞 $/ \times 10^{12} L^{-1}$	8.6 ± 1.1	8.5 ± 0.6	9.1 ± 0.7	8.9 ± 1.1
血红蛋白 $/ g \cdot L^{-1}$	149.3 ± 15.1	147.7 ± 10.0	156.2 ± 8.6	154.3 ± 16.1
血小板 $/ \times 10^9 L^{-1}$	935.9 ± 261.0	829.6 ± 362.1	782.8 ± 288.2	973.3 ± 200.2
淋巴细胞 / %	58.1 ± 5.4	62.7 ± 7.9	60.7 ± 8.2	57.6 ± 4.6
中性粒细胞 / %	29.7 ± 6.7	25.6 ± 7.9	26.6 ± 10.0	31.4 ± 4.8
单核细胞 / %	12.2 ± 4.1	11.7 ± 2.6	12.7 ± 4.0	11.0 ± 1.6
凝血时间 / s	8.2 ± 0.4	8.08 ± 0.25	8.0 ± 0.4	8.11 ± 0.29

注: 各剂量组与对照组比较,  $P > 0.05$

表 2 藏药 7 号对大鼠血液生化学指标的影响 ( $n=12, \bar{x} \pm s$ )

Tab 2 The effect of Zang Yaor 7 on the biochemical indices of blood in SD rats ( $n=12, \bar{x} \pm s$ )

项目	高剂量组	中剂量组	低剂量组	对照组
天门冬氨酸氨基 转换酶 / $U \cdot L^{-1}$	160.8 ± 39.0	180.0 ± 33.5	176.2 ± 33.6	175.4 ± 62.4
丙氨酸氨基 转换酶 / $U \cdot L^{-1}$	44.5 ± 9.5	57.9 ± 26.4	49.9 ± 13.2	52.4 ± 17.9
碱性磷酸酶 / $U \cdot L^{-1}$	116.2 ± 31.9	110.8 ± 41.0	103.6 ± 17.2	101.6 ± 49.5
尿素氮 / $mmol \cdot L^{-1}$	7.4 ± 1.3	7.2 ± 1.6	8.6 ± 2.2	7.5 ± 2.2
血糖 / $mmol \cdot L^{-1}$	5.7 ± 1.1	5.8 ± 0.7	5.7 ± 0.8	6.8 ± 1.2
白蛋白 / $g \cdot L^{-1}$	41.9 ± 5.2	39.5 ± 8.4	34.7 ± 7.3	40.9 ± 12.2
总胆红素 / $\mu mol \cdot L^{-1}$	18.2 ± 6.0	19.9 ± 10.0	47.3 ± 18.2	20.6 ± 6.4
肌酐 / $\mu mol \cdot L^{-1}$	63.4 ± 5.0	64.6 ± 6.0	61.9 ± 4.6	70.4 ± 6.5
总胆固醇 / $mmol \cdot L^{-1}$	1.46 ± 0.21	1.46 ± 0.22	1.35 ± 0.28	1.51 ± 0.25
总蛋白 / $g \cdot L^{-1}$	74.3 ± 6.4	68.2 ± 7.1	81.9 ± 8.8	71.0 ± 6.5

注: 各剂量组与对照组比较,  $P > 0.05$

3.3.3 对大鼠脏器质量及脏器系数的影响 采血结束后将大鼠解剖, 对各脏器进行肉眼观察。4 组动物的 12 种脏器外观正常, 未见异常。然后立即称各脏器湿重, 计算, 结果各组脏器质量及系数差异均无显著性, 结果见表 3、4。

3.3.4 对主要脏器组织形态学的影响 对检测项目中提及的 12 种脏器进行病理组织学检查。病理解剖学及病理组织学检查发现, 各组大鼠脏器均未见特殊的病理学改变, 结果表明藏药 7 号对大鼠脏器没有影响。

3.3.5 恢复期可逆性观察结果 停药 2 周后, 4 组剩余动物做上述同样的指标检查, 血液学指标和血液生化学指标化验结果中, 各组各项指标差异未见显著性, 剩余动物的 12 种脏器外观正常, 脏器质量及系数差异均无显著性, 病理组织学检查未见明显病理性改变。

表 3 藏药 7 号对大鼠脏器质量的影响 ( $g, n=12, \bar{x} \pm s$ )

Tab 3 The effect of Zang Yaor 7 on the weight of organs in SD rats ( $g, n=12, \bar{x} \pm s$ )

脏器	高剂量组	中剂量组	低剂量组	对照组
心	1.10 ± 0.22	1.10 ± 0.29	1.02 ± 0.18	1.06 ± 0.22
肝	10.0 ± 0.9	9.8 ± 1.4	10.1 ± 1.5	10.5 ± 2.9
肺	1.73 ± 0.26	1.79 ± 0.20	1.8 ± 0.5	1.9 ± 0.6
脾	0.84 ± 0.20	0.74 ± 0.19	0.79 ± 0.19	0.75 ± 0.32
脑	1.99 ± 0.13	2.02 ± 0.12	1.96 ± 0.12	1.96 ± 0.11
肾	2.6 ± 0.6	2.5 ± 0.6	2.6 ± 0.6	2.6 ± 0.6
肾上腺	0.071 ± 0.013	0.069 ± 0.016	0.072 ± 0.018	0.071 ± 0.013
甲状腺	0.59 ± 0.14	0.56 ± 0.13	0.54 ± 0.15	0.56 ± 0.25
胸腺	0.23 ± 0.08	0.28 ± 0.08	0.30 ± 0.09	0.28 ± 0.09
胰腺	0.66 ± 0.27	0.66 ± 0.30	0.69 ± 0.20	0.88 ± 0.29
睾丸	4.77 ± 0.26	3.8 ± 0.9	4.8 ± 0.5	4.3 ± 1.1
子宫	0.23 ± 0.05	0.28 ± 0.05	0.31 ± 0.09	0.22 ± 0.10
前列腺	0.42 ± 0.13	0.39 ± 0.15	0.45 ± 0.11	0.50 ± 0.06
卵巢	0.14 ± 0.03	0.18 ± 0.06	0.16 ± 0.04	0.16 ± 0.06

注: 各剂量组与对照组比较,  $P > 0.05$

表 4 藏药 7 号对大鼠脏器系数的影响 [ $g \cdot (100 g)^{-1}, n=12, \bar{x} \pm s$ ]

Tab 4 The effect of Zang Yaor 7 on organ/body weight coefficient in SD rats [ $g \cdot (100 g)^{-1}, n=12, \bar{x} \pm s$ ]

脏器	高剂量组	中剂量组	低剂量组	对照组
心	0.32 ± 0.03	0.33 ± 0.05	0.32 ± 0.03	0.32 ± 0.03
肝	3.03 ± 0.52	3.01 ± 0.31	3.22 ± 0.38	3.14 ± 0.35
肺	0.52 ± 0.10	0.55 ± 0.08	0.55 ± 0.11	0.58 ± 0.14
脾	0.250 ± 0.020	0.22 ± 0.04	0.25 ± 0.03	0.22 ± 0.08
脑	0.61 ± 0.12	0.63 ± 0.11	0.64 ± 0.12	0.62 ± 0.13
肾	0.77 ± 0.06	0.77 ± 0.09	0.82 ± 0.05	0.78 ± 0.06
肾上腺	0.022 ± 0.007	0.021 ± 0.005	0.023 ± 0.007	0.023 ± 0.007
甲状腺	0.18 ± 0.05	0.17 ± 0.03	0.160 ± 0.020	0.17 ± 0.06
胸腺	0.07 ± 0.03	0.090 ± 0.020	0.10 ± 0.03	0.09 ± 0.03
胰腺	0.19 ± 0.07	0.19 ± 0.06	0.23 ± 0.10	0.29 ± 0.15
睾丸	1.20 ± 0.11	0.99 ± 0.23	1.24 ± 0.10	1.08 ± 0.25
子宫	0.080 ± 0.020	0.100 ± 0.020	0.12 ± 0.04	0.08 ± 0.04
前列腺	0.11 ± 0.03	0.10 ± 0.04	0.12 ± 0.03	0.130 ± 0.020
卵巢	0.050 ± 0.010	0.070 ± 0.020	0.060 ± 0.020	0.060 ± 0.020

注: 各剂量组与对照组比较,  $P > 0.05$

## 4 讨论

原发性高血压大鼠的血压升高是由多遗传因素决定的, 与人类高血压病比较接近, 是研究高血压发病机制和筛选降压药物的理想动物模型。本试验结果表明, 藏药 7 号能够显著的降低 SHR 大鼠血压的作用, 降压作用呈现明显的量效关系, 降压效果较尼群地平更平稳和持久。此外, 在研究藏药 7 号降压机制时发现, 其具有一定的器官保护作用, 能抑制心肌肥厚、血管平滑肌的增生和内皮细胞的损伤。因此藏药 7 号是一种有效的藏药复方制剂, 具有一定的临床应用前景。

为了对藏药 7 号的安全性做出科学的评价, 为临床实验用药提供科学的依据, 保证临床用药安全, 藏药 7 号在临床实验前进行动物毒理学研究必不可少。急性毒性试验中, 小鼠口服藏药 7 号的 LD<sub>50</sub> 测不出, 最大耐受量大于 15 g · kg<sup>-1</sup>, 相当于临床成人

剂量的 500 倍。临床推荐的藏药 7 号 4 周为一疗程, 根据长期毒性的试验时间应为临床疗程 3 倍的原则, 确定长期毒性试验时间为 12 周。3 个剂量组分别按 0.30, 0.75, 1.5 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 给药。结果显示动物生长良好, 血液学指标及血生化指标大部分与对照组比较差异未见显著性 ( $P > 0.05$ ), 病理学检查未发现主要脏器有异常变化, 可逆性观察试验也未发现给药组与对照组的各项指标存在显著性差异。综合分析, 藏药 7 号对实验动物无明显不良反应, 可以判定藏药 7 号拟用的日剂量及疗程在临床应用上是安全的。

参考文献:

- [1] 杨永昌. 藏药志[M]. 2 版. 青海: 青海人民出版社, 1991: 447-449.
- [2] 彭晓云, 温绍君, 陶燕铎, 等. 藏药 1 号与 7 号水提液对大鼠离体胸主动脉条收缩的抑制作用[J]. 高血压杂志, 2003, 11(4): 367-370.
- [3] 彭晓云, 陶燕铎, 温绍君, 等. 藏药 7 号水提液对大鼠离体胸主动脉条收缩作用的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2004, 27(4): 41-44.
- [4] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 231.
- [5] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 119.
- [6] 国家药品监督管理局. 中药新药研究的技术要求[S]. 1999: 24-25.

[收稿日期] 2009-10-09

## 巫山淫羊藿药材的特征图谱

李知遥, 宋剑, 贾继明 (河北以岭医药研究院有限公司, 河北 石家庄 050035)

[摘要] 目的: 建立巫山淫羊藿药材的特征图谱测定方法, 为科学控制与有效评价该药材质量提供新方法。方法: 采用 HPLC-UV 法测定特征图谱, 色谱柱为 Agilent Zorbax XDB C<sub>18</sub> (4.6 mm × 250 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-水(梯度洗脱); 检测波长 270 nm; 柱温为 25 °C。结果: 建立巫山淫羊藿 HPLC-UV 特征图谱共有模式, 并对不同产地药材进行了测定和相似度评价。结论: 采用 HPLC-UV 法制定巫山淫羊藿药材特征图谱, 得到较好分离, 方法重复性好, 可用于巫山淫羊藿药材的质量评价。

[关键词] 巫山淫羊藿; 特征图谱; 高效液相色谱法

[中图分类号] R927.2 [文献标识码] A [文章编号] 1001-5213(2010)10-0816-03

### Study on fingerprint of *Epimedium wushanense*

LI Zhiyao, SONG Jian, JIA Jiming (Hebei Yiling Pharmaceutical Academy Co., Ltd, Hebei Shijiazhuang 050035, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To establish an HPLC-UV fingerprint analysis method for identification and quality control of *Epimedium wushanense* T. S. Ying. **METHODS** The HPLC-UV analysis method was applied on a Agilent Zorbax XDB C<sub>18</sub> column (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) with the mobile phase consisting of acetonitrile and water solution in gradient mode. The detection wavelength was set at a 270 nm and the column temperature was kept at 25 °C. **RESULTS** The mutual mode of HPLC-UV fingerprints was set up and the similarity to the drugs of different producing areas were compared. **CONCLUSION** All components in the spectrum were separated well and the HPLC-UV fingerprint method is repeatable. The method can be used in quality assessment of *Epimedium wushanense*.

**KEY WORDS:** *Epimedium wushanense*; Fingerprinting; HPLC

淫羊藿为小檗科淫羊藿属植物 *Epimedium brevicornum* Maxim. 的地上部分, 始载于《神农本草经》, 为我国传统的补益中药, 具有补肾阳、强筋骨、祛风湿之功效, 其主要有效成分是以淫羊藿苷为代表的淫羊藿总黄酮类成分<sup>[1]</sup>。淫羊藿是药用来源

最多的中药材之一, 不同品种的药材成分及含量有较大差异<sup>[2]</sup>, 因此对淫羊藿药材进行特征图谱研究并控制其质量具有重要的意义。本试验对中国药典收载品种巫山淫羊藿 *Epimedium wushanense* T. S. Ying 进行了特征图谱考察<sup>[3]</sup>, 建立了巫山淫羊