

合成冰片与 S101 对家兔血压心率的作用比较

袁巍, 张旭, 程嘉艺, 康廷国*

(辽宁中医药大学省部共建重点实验室, 沈阳 110847)

[摘要] **目的:**比较合成冰片与 S101 对家兔血压心率的药效差异,研究 S101 能否替代合成冰片,为临床上冰片的使用提供新的药用资源。**方法:**采用 RM6240 生物信号采集系统,在不造模的条件下,观察 1~5 mg·kg⁻¹ 给药剂量内,两种药物对正常家兔收缩压、舒张压、心率的影响。**结果:**①两药在给药剂量 1~5 mg·kg⁻¹ 范围内,药效均显剂量正相关性。②给药 5 mg·kg⁻¹ 后,合成冰片组与 S101 组收缩压、舒张压、心率数值均显著低于对照组 ($P < 0.01$),S101 组对收缩压、舒张压、心率的影响明显大于合成冰片组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论:**合成冰片与 S101 对家兔收缩压和舒张压的降低及心率的减缓均有明显的作用。S101 药效优于合成冰片,存在替代合成冰片的意义。

[关键词] 合成冰片; S101; 血压; 心率

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)19-0167-03

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2014190167

Comparison of Synthetic Borneol and S101 Efficacy of Rabbit Blood Pressure and Heart Rate

YUAN Wei, ZHANG Xu, CHENG Jia-yi, KANG Ting-guo*

(Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the efficacy of synthetic borneol and S101 of rabbit blood pressure, heart rate and to study whether S101 can replace synthetic borneol. and provide a new medicinal resource of borneol on clinical. **Method:** Using RM6240 biological signal acquisition system, in which the condition is not modeling observe within 1-5 mg·kg⁻¹ dose, diastolic blood pressure, the impact of the two drugs on systolic heart rate in normal rabbits. **Result:** ① Within the dose of 1-5 mg·kg⁻¹, the efficacy of the two drugs has significantly positive correlation with dose. ② At the dose of 5 mg·kg⁻¹, synthetic borneol group and S101 group decrease systolic, diastolic blood pressure and heart rate than control group ($P < 0.01$). S101 has lowering effect than synthetic borneol. ($P < 0.05$, $P < 0.01$) **Conclusion:** Both synthetic borneol and S101 can reduce systolic and diastolic blood pressure. slow heart rate. The effect of S101 is better than synthetic borneol. S101 has the significance of alternative synthetic borneol.

[Key words] synthetic borneol; S101; blood pressure; heart rate

冰片,古称龙脑香,辛、苦,微寒。归心、脾、肺经。具有开窍醒神、清热止痛的功效。

冰片主要分为合成冰片与天然冰片两大类。

合成冰片是由松节油中 α -蒎烯经酯化、水解而成^[1]。主要成分为龙脑(borneol),含量 $\geq 50\%$ ^[2]。

天然冰片为龙脑香科植物龙脑香(*Dryobalanops aromatica* Gaertner)的树干经水蒸气蒸馏所得的结晶,主产于印尼苏门答腊^[3]。主要成分为右旋龙脑(d-borneol),含量 $\geq 96\%$ ^[2]。在我国已有近 2000 年的应用历史,现代用量越来越大。我国一直没有找

[收稿日期] 20140528(001)

[第一作者] 袁巍,在读硕士研究生,从事中药鉴定与品质评价研究工作,Tel:18004019234,E-mail:347323113@qq.com

[通讯作者] *康廷国,教授,从事中药鉴定与品质评价研究工作,Tel:0411-87586018,Fax:0411-87586078,E-mail:kangtg@lnutcm.edu.cn

到天然冰片的原料来源,所以长期依赖高价进口。由于天然冰片供不应求且价格昂贵,故多以合成冰片替代天然冰片使用。但因合成冰片含有异龙脑及重金属等毒性成分,其安全性、有效性远不及天然冰片^[4]。近阶段,我国学者从湖南、江西一带的龙脑香科植物龙脑樟 *Cinnamomum camphora* (L.) Presl 中提取到主要成分为含量 $\geq 98\%$ 的右旋龙脑结晶-S101,拓展了冰片的药用资源。但 S101 是否有明显的药效学优势,是值得深入探讨的课题。

现有冰片药效学方面的研究,对含有冰片的复方药效及其促透作用开展得较为深入,对单味冰片在心脑血管方面的药效研究却较为少见,而关于合成冰片与 S101 药效学比较的研究更是鲜有报道。本课题的着眼点就是采用一般药理学的研究方法,在单味冰片药效学研究的层次上,从家兔血压心率的角度入手,填补合成冰片与 S101 对家兔心脑血管影响方面的药效比较的研究空白,进而研究 S101 能否替代合成冰片。

1 材料

1.1 药物 合成冰片,购自沈阳国大药房。S101 为龙脑樟 *C. camphora* (L.) Presl 经提取加工制成的结晶,由新晃龙脑开发有限公司生产。药物均采用 10% 二甲基亚砷 (DMSO) + 10% 乙醇配制 $10 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

1.2 动物 家兔 108 只,雌雄兼用,购自沈阳药科大学,SPF 级,合格证号 SCXK(辽)2014-0002,体重 $1.5 \sim 2 \text{ kg}$ 。

1.3 试剂 DMSO(北京鼎国昌盛生物技术有限公司,批号 30D001100),无水乙醇(天津市大茂化学试剂厂,批号 20131208),氯化钠注射液(吉林省都邦药业股份有限公司,批号 120120214),乌拉坦(上海化学试剂厂,批号 130412),肝素钠(北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司,批号 25D10150)。

1.4 仪器 RM6240 生物信号采集系统及软件(成都泰盟科技有限公司)等。

2 方法

2.1 分组给药及检测指标 将 108 只家兔随机分为 S101、合成冰片、溶剂 3 大组,每大组分为 NS 组、药液 1,2,3,4,5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组,每组 6 只。采用 20% 的乌拉坦按 $5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量沿耳缘静脉注射麻醉家兔。将家兔固定于兔台后,于颈部正中切开皮肤,分离左侧颈总动脉,向近心端一侧插入用肝素钠溶液充盈的动脉导管,描记血压。待血压曲线稳定后,沿家兔耳缘静脉给药。分别记录给药后 30 s,家兔收

缩压、舒张压及心率数值,分析合成冰片与 S101 作用趋势,比较两药药效差异(采集频率 30 Hz 扫描速度 25.0 s/div)。

2.2 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行 *t* 检验统计分析。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 不同给药剂量合成冰片与 S101 对家兔收缩压的影响 合成冰片与 S101 对家兔收缩压均有降低的作用。随着两种药物给药剂量的增加,药效增强。同 NS 组相比,各剂量梯度给药组收缩压数值均存在统计学差异($P < 0.05, P < 0.01$)。当给药剂量为 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,S101 降低收缩压的药效优于合成冰片。溶剂 10% DMSO + 10% 乙醇,对家兔收缩压没有明显的影响(表 1)。

表 1 合成冰片与 S101 对家兔收缩压的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

给药剂量 / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	收缩压/ mmHg		
	溶剂组	S101 组	合成冰片组
-	119.6 ± 2.9	116.8 ± 3.2	117.9 ± 3.9
1		$114.4 \pm 3.8^{1)}$	$116.6 \pm 4.2^{1)}$
2		$112.1 \pm 3.4^{1)}$	$114.2 \pm 3.4^{2)}$
3		$110.4 \pm 3.4^{2)}$	$113.2 \pm 3.9^{2)}$
4		$108.2 \pm 2.9^{2)}$	$111.5 \pm 3.7^{2)}$
5		$107.2 \pm 3.4^{2)}$	$110.3 \pm 3.7^{2)}$

注:1 $\text{mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$; 与溶剂组相比¹⁾ $P < 0.05$,¹⁾ $P < 0.01$ (表 2 ~ 3 同)。

3.2 不同给药剂量合成冰片与 S101 对家兔舒张压的影响 合成冰片与 S101 对家兔舒张压均有降低的药效,随着两种药物给药剂量的增加,对家兔舒张压降低幅度逐渐加大。同 NS 组相比,各剂量梯度给药组舒张压数值均存在统计学差异($P < 0.01$)。当给药剂量为 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,S101 作用优于合成冰片。溶剂 10% DMSO + 10% 乙醇对家兔舒张压没有明显的影响(表 2)。

表 2 合成冰片与 S101 对家兔舒张压的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

给药剂量 / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	舒张压/ mmHg		
	溶剂组	S101 组	合成冰片组
-	106.3 ± 1.4	102.5 ± 6.0	102.2 ± 3.2
1		$95.6 \pm 6.8^{2)}$	$99.0 \pm 3.3^{2)}$
2		$89.9 \pm 6.5^{2)}$	$95.0 \pm 2.8^{2)}$
3		$84.2 \pm 4.3^{2)}$	$91.3 \pm 2.5^{2)}$
4		$79.6 \pm 4.1^{2)}$	$87.4 \pm 2.4^{2)}$
5		$73.6 \pm 3.4^{2)}$	$84.0 \pm 1.7^{2)}$

3.3 合成冰片与 S101 对家兔收缩压、舒张压的药效比较 选择给药剂量为 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时的数据,利用公式:血压改变率 = [(给 NS 后血压值 - 给药后血压值) ÷ 给 NS 后血压值] × 100%, 计算合成冰片组收缩压改变率为 $(6.49 \pm 1.04)\%$, 舒张压改变率为 $(17.81 \pm 1.14)\%$ 。S101 组收缩压改变率为 $(8.25 \pm 1.72)\%$, 舒张压改变率为 $(28.15 \pm 2.14)\%$ 。合成冰片与 S101 均对舒张压的改变率均大于收缩压 ($P < 0.01$), S101 降低收缩压与舒张压的程度均大于合成冰片 ($P < 0.05, P < 0.01$)。

3.4 不同给药剂量合成冰片与 S101 对家兔心率的影响 合成冰片与 S101 对家兔心率均有减缓的作用。随着两种药物给药剂量的增加,对家兔心率的减缓作用逐步加强。同 NS 组相比,各剂量梯度给药组心率数值均存在统计学差异 ($P < 0.01$)。当给药剂量为 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时, S101 药效优于合成冰片。溶剂 10% DMSO + 10% 乙醇对家兔心率没有明显的影响(表 3)。

表 3 合成冰片与 S101 对家兔心率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

给药剂量 / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	心率/次/min		
	溶剂组	S101 组	合成冰片组
-	263.0 ± 2.8	265.3 ± 4.8	271.0 ± 7.5
1		248.8 ± 7.7 ²⁾	263.5 ± 8.3 ²⁾
2		232.3 ± 5.0 ²⁾	252.8 ± 9.8 ²⁾
3		220.8 ± 7.5 ²⁾	241.2 ± 10.8 ²⁾
4		203.7 ± 13.4 ²⁾	225.3 ± 9.7 ²⁾
5		191.3 ± 15.9 ²⁾	213.0 ± 7.9 ²⁾

4 讨论

中医认为冰片其性偏寒凉。宜用治热病神昏、痰热内闭、暑热卒厥、小儿惊风等热闭。现代研究证明:单味冰片对急性心肌梗死的麻醉犬会产生与冠心苏合丸类似的作用,能减慢心率^[5],减轻心肌损伤^[6]。提高缺血再灌注损伤小鼠脑内乳酸脱氢酶、三磷酸腺苷酶的活力^[7],缩小脑梗死体积^[8]。含有冰片的苏冰滴丸能明显抑制家兔离体主动脉条的收缩^[9]。用钩藤、桑枝各 20 g,冰片 10 g 泡脚,对高血压病有较好的疗效^[10]。有报道称:冰片能明显降低胞内 Ca^{2+} 浓度^[11]、抑制血管平滑肌收缩,降低外周血管阻力,从而起到降血压的作用^[12-13]。

本次研究结果显示:在给药剂量为 $1 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 内,同对照组相比, S101 与合成冰片对家兔收缩压、舒张压均有降低的药效 ($P < 0.05, P < 0.01$), 对心率有减缓作用 ($P < 0.01$), 药效均呈剂量正相关性。两药对舒张压的影响均较收缩压大 ($P <$

0.01)。从表 1 ~ 3 中可以发现,当给药剂量为 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时, S101 较合成冰片存在更大的药效学优势。

由于天然冰片在医药、化工、食品等行业需求量大,印尼等地的龙脑香资源已近枯竭,而龙脑樟的发现改变了我国不产天然冰片的历史,故 S101 作为一种新的药用资源对于填补市场上因天然冰片供求失衡而造成的缺口有重要的经济价值。与此同时,本次研究证实: S101 较合成冰片在对家兔血压心率影响上有更大的药效优势,加之,合成冰片含有异龙脑及重金属等毒性成分, S101 在安全性和有效性上存在替代合成冰片的意义。

[参考文献]

- [1] 李凝,王永梅. α -蒎烯 BPO 催化法合成冰片的动力学研究[J]. 桂林工学院学报, 2001, 21(3): 280.
- [2] 叶朗. 天然冰片可望取代合成冰片[J]. 中国医药报, 2011, 30(5): 1.
- [3] 中华人民共和国卫生部药政管理局, 中国药品生物制品检定所. 中药材手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1990: 745.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 56.
- [5] 江文德, 徐端正, 胡国钧, 等. 冠心苏合丸的药理研究及其简化制剂—苏冰滴丸的理论基础[J]. 药学学报, 1979, 14(11): 655.
- [6] 万晓霞. 冰片药理学研究进展[J]. 广东药学院学报, 1997, 13(2): 115.
- [7] 何晓静, 菅凌燕, 刘玉兰. 冰片注射液对小鼠实验性脑缺血的保护作用[J]. 新乡医学院学报, 2006, 23(1): 23.
- [8] 夏鑫华, 刘亚敏, 赵光峰, 等. 麝香配伍冰片对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的脑保护研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(2): 42.
- [9] 刘养凤, 张伯礼. 冰片的药理学研究进展[J]. 中医药学报, 2003, 31(6): 55.
- [10] 伏新顺. 钩藤桑枝冰片浴足降血压[J]. 中国中医药报, 2013, 7(17): 1.
- [11] 杨蕾, 修春, 王宁生. 冰片对大鼠血小板浆内游离钙离子浓度的影响[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(1): 1.
- [12] 王丹丹, 王建, 彭颖, 等. 四味芳香开窍药的挥发性成分对缺血缺氧 PC12 细胞及胞内 Ca^{2+} 的影响[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2012, 33(3): 370.
- [13] 谭建聪, 刘光耀, 刘晓莉, 等. 高血压病患者红细胞 Ca^{2+} 内流的变化及与血压关系的初步探讨[J]. 山西医药杂志, 1999, 2(4): 225.

[责任编辑 聂淑琴]