

杭白芷香豆素在戊巴比妥钠及巴比妥钠 对小鼠催眠作用中的影响

王德才, 高允生, 李同德, 马健, 赵晓民, 李娟

(山东省泰山医学院药理学系, 泰安 271000)

[摘要] 目的: 观察杭白芷香豆素(CAD)对戊巴比妥钠及巴比妥钠催眠作用的影响。方法: 将小鼠随机分为溶媒(5%吐温-80, 20 mL·kg⁻¹)组、氯霉素(25 mg·kg⁻¹)组及CAD(25, 50, 100 mg·kg⁻¹)组, 等容灌胃给药1 h后, 再腹腔注射戊巴比妥钠40 mg·kg⁻¹或巴比妥钠200 mg·kg⁻¹, 观察催眠潜伏期和催眠时间。结果: 氯霉素组和3个剂量的CAD组使戊巴比妥钠的催眠时间分别延长280.9%, 185.1%, 252.2%和266.9%, 均 $P < 0.01$; 100 mg·kg⁻¹ CAD组则显著延长巴比妥钠催眠潜伏期($P < 0.01$), 并缩短催眠时间($P < 0.01$)。结论: CAD能抑制肝微粒体细胞色素P₄₅₀, 大剂量时有中枢兴奋作用。

[关键词] 杭白芷香豆素; 戊巴比妥钠; 巴比妥钠; 催眠作用

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1004-0781(2004)02-0075-02

Influence of Coumarins from *Radix Angelicae Dahuricae* on the Hypnotic Effects

of Pentobarbital Sodium and Barbital Sodium in Mice

WANG De-cai, GAO Yun-sheng, LI Tong-de, MA Jian, ZHAO Xiao-min, LI Juan (Department of Pharmacy, Taishan Medical College of Shandong Province, Taian 271000, China)

ABSTRACT Objective: To survey the influence of the coumarins from *radix angelicae dahuricae* (CAD) on the hypnotic effects of pentobarbital sodium and barbital sodium in mice. **Methods:** 60 Running mice were randomly divided into 5 equal groups, with 12 animals in each group. Mice of group 1, 2, 3, 4, and 5 were given each by gastrogavage 20 mL·kg⁻¹ of 5% tween-80, 25 mg·kg⁻¹ of chloromycetin, 25, 50 and 100 mg·kg⁻¹ of CAD in equal volumes, respectively. One hour later, all of the animals were given each an intraperitoneal injection of 40 mg·kg⁻¹ of pentobarbital sodium or 200 mg·kg⁻¹ of barbital sodium. The latent period and duration of hypnosis of the mice were kept under observation. **Results:** The duration of hypnosis induced by pentobarbital sodium was prolonged by 280.9%, 185.1%, 252.2% and 266.9%, respectively in mice given chloromycetin and 3 different doses of CAD ($P < 0.01$). 100 mg·kg⁻¹ of CAD was shown to significantly prolong the latent period ($P < 0.01$) and shorten the duration of hypnosis ($P < 0.01$) induced by barbital sodium. **Conclusion:** CAD is considered by the authors of the present study to act by inhibiting the liver microsomal cytochrome P₄₅₀. CAD in high dosis seems to excite the central nervous system in mice.

KEY WORDS Coumarin, *Radix angelicae dahuricae*; Pentobarbital sodium; Barbital sodium; Hypnotic effect

杭白芷系伞形科植物, 其主要活性成分是香豆素类和挥发油类, 具有多种药理活性^[1]。资料显示, 来源于胡柚的香豆素类化合物可抑制肝微粒体细胞色素P₄₅₀ (cytochrome P₄₅₀, CYP), 抑制甲苯磺丁脲、地西洋、硝苯地平等药物代谢^[2]。为了解杭白芷香豆素(CAD)类对CYP活性的影响, 笔者在本研究中以戊巴比妥钠催眠时间作为CYP体内活性指标, 观察杭白芷总香豆素对戊巴比妥钠及巴比妥钠催眠作用的影响。

1 材料与方法

1.1 杭白芷及其总香豆素的提取分离 杭白芷购自山东省泰安市药材公司, 经本系鉴定为伞形科植物杭白芷 *Angelica dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f. var. *formosana* (Boiss.) Shan et Yuan 的干燥根。参照文献[3, 4]方法提取分离香豆素组分。取杭白芷1.0 kg 粉碎过40目筛, 以95%乙醇浸24 h后, 回

[收稿日期] 2003-01-27 **[修回日期]** 2003-03-24

[作者简介] 王德才(1962-), 男, 山东枣庄人, 副教授, 硕士, 主要从事中药药理研究。

流提取3次。合并滤液, 回收乙醇后经水蒸气蒸馏去除挥发油部分, 残留物用乙醚萃取, 适宜浓缩后, 冰室放置过夜, 得粗结晶。将粗结晶用无水乙醇重结晶2次, 得淡黄色结晶物1.75 g。经异羟肟酸铁反应证实为香豆素类化合物。用硅胶薄层板, 以苯-醋酸乙酯(100: 5)为展开剂, 紫外线(365 nm)检测, 可见黄色、黄绿色、紫色等5个主要荧光斑点。实验前以吐温-80为助溶助悬剂, 配成0.125%, 0.25%和0.5%的悬液供实验用。

1.2 药品与试剂 氯霉素(南京第二制药厂生产, 批号: 020615), 巴比妥钠(山东省淄博化学试剂厂生产, 批号: 950503), 戊巴比妥钠(中国医药集团上海化学试剂公司分装, 批号: F20020405)。

1.3 动物 昆明种小鼠,体重(20 ± 2) g,雌雄各半,山东省生物制品研究所供应。

1.4 实验方法

1.4.1 CAD 对戊巴比妥钠催眠作用的影响 取小鼠 60 只,随机分为 5 组,每组 12 只,分别给予 5% 吐温-80(溶媒)、0.125% 氯霉素,以及 0.125%、0.25% 和 0.5% CAD 混悬液 20 mL · kg⁻¹灌胃,即分为溶媒(5% 吐温-80,20 mL · kg⁻¹)组、氯霉素(25 mg · kg⁻¹)组及 CAD(25,50,100 mg · kg⁻¹)组。给药后 1 h 再分别腹腔注射戊巴比妥钠 40 mg · kg⁻¹。室温 23 ~ 25℃。腹腔注射戊巴比妥钠时间均在 9:00 左右。

1.4.2 CAD 对巴比妥钠催眠作用的影响 另取小鼠 60 只,随机分为 5 组,每组 12 只,实验条件、给药剂量

和方法同 1.4.1。给药 1 h 后,再分别腹腔注射巴比妥钠 200 mg · kg⁻¹。

1.5 观察指标 以小鼠翻正反射消失和恢复作为入睡和苏醒的指标,计算戊巴比妥钠或巴比妥钠对小鼠的催眠潜伏期和催眠时间^[5]。

1.6 数据处理 数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,均数的比较采用 *t* 检验,当方差不齐时采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 CAD 对戊巴比妥钠催眠作用的影响 各组小鼠灌胃 1 h 后再腹腔注射戊巴比妥钠,3 个剂量的 CAD 组,催眠时间均显著延长,其中中、高剂量组延长程度与氯霉素组相似。CAD 高剂量组催眠潜伏期呈延长趋势,但差异无显著性。见表 1。

表 1 CAD 对戊巴比妥钠及巴比妥钠催眠作用的影响

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

组别	剂量/mg · kg ⁻¹	催眠潜伏期/min	催眠时间/min	催眠时间变化率/%
戊巴比妥钠				
溶媒组	-	6.2 ± 2.3	45.0 ± 25.3	-
氯霉素组	25.0	6.4 ± 3.0	171.4 ± 46.8 ^{*1}	280.9
CAD 组	25.0	6.0 ± 2.6	128.3 ± 40.4 ^{*1*2}	185.1
	50.0	6.6 ± 2.6	158.5 ± 47.7 ^{*1}	252.2
	100.0	7.9 ± 2.7	165.1 ± 50.4 ^{*1}	266.9
巴比妥钠				
溶媒组	-	34.7 ± 7.2	172.8 ± 42.1	-
氯霉素组	25.0	35.5 ± 8.0	192.6 ± 56.3	11.5
CAD 组	25.0	34.6 ± 8.1	161.0 ± 57.5	-6.8
	50.0	40.4 ± 9.7	137.3 ± 66.1	-20.5
	100.0	52.8 ± 13.6 ^{*1}	91.0 ± 71.4 ^{*1}	-47.3

注:与溶媒组比较,^{*1}*P* < 0.01;氯霉素组比较,^{*2}*P* < 0.01

2.2 CAD 对巴比妥钠催眠作用的影响 溶媒组及氯霉素和 CAD 低剂量组小鼠,腹腔注射巴比妥钠后,多数在 45 min 内翻正反射消失,进入睡眠状态;中、高剂量组分别有 1 和 3 只小鼠,腹腔注射巴比妥钠后表现为共济失调和自发活动减少,2 h 内翻正反射未消失,视为“未催眠”,催眠时间以“0”计。发生睡眠的小鼠潜伏期最长 80 min。为便于组间比较,将“未催眠”鼠的潜伏期以 80 min 计算。表 1 中 CAD 高剂量组催眠潜伏期延长且显著缩短巴比妥钠对小鼠的催眠时间。

3 讨论

戊巴比妥钠主要由 CYP 代谢灭活,对其催眠作用的影响可以反映对 CYP 的作用^[5],但具有中枢抑制或兴奋作用的药物也可能延长或缩短其催眠时间。巴比妥钠以原形经肾脏排泄,催眠时间的长短受药物中枢作用的影响,但基本不受 CYP 抑制或诱导的影响。大剂量 CAD 能延长巴比妥钠的催眠潜伏期,并缩短催眠时间。提示杭白芷的香豆素组分大剂量时具有中枢兴奋作用。而 3 个剂量的 CAD 均使戊巴比妥钠对小鼠

的催眠时间显著延长。提示本品对 CYP 有抑制作用。因 CYP 的抑制,致使戊巴比妥钠在体内代谢灭活减慢,血药浓度降低变缓,呈现睡眠时间的显著延长。CAD 对戊巴比妥钠催眠效应的影响,是由抑制 CYP 介导的增强其中枢抑制作用的药动学因素和拮抗其中枢抑制作用的药效学因素共同作用的结果。这可能是 3 个剂量组尤其是中、高剂量组量-效关系不明显的原因。CAD 组分对戊巴比妥钠催眠作用的影响,药动学因素占主导地位,中、高剂量组催眠时间的延长程度已与氯霉素组相似,提示本品对 CYP 抑制作用较强。

[参考文献]

- [1] 张富强,聂红,韦艺,等. 白芷的化学与药理研究进展[J]. 南京中医药大学学报(自然科学版),2002,18(3): 109-192.
- [2] Dreser G K, Bailey D G, Carruthers S G, et al. Grapefruit juice-felodipine interaction in the elderly [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2000, 68(1): 28-33.
- [3] 孙文基,赵晓文,薛利华,等. 川白芷饮片中几种主要成分的分离与鉴定[J]. 药物分析杂志,1996,16(4):259-

260.

[4] 梁明金,杨广德,贺浪冲. 白芷中欧前胡素的提取方法研究[J]. 中成药,2000,22(12):829-831.

[5] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社,1991. 489.