

# 参知健脑胶囊对 Beagle 犬的急性毒理研究

马大勇<sup>1</sup>, 韩振蕴<sup>2\*</sup>, 范吉平<sup>3</sup>

1.北京中医药大学附属东直门医院脑病科,北京 100700;2.北京中医药大学附属东方医院脑病科,北京 100078;  
3.中国中医科学院,北京 100700

[摘要] 目的:观察 Beagle 犬灌胃给予参知健脑胶囊后,所出现的急性毒性反应情况,为临床前反复给药的毒性研究和临床安全用药提供参考。方法:试验用 Beagle 犬 6 只,随机分为 3 组,分别为低、中、高剂量组,每组雌雄各 1 只,经口灌胃给药。实验设计的给药剂量分别为 1 000、2 000 和 5 000 mg/kg,由于中、高剂量组动物药后呕吐,中剂量组 2 只动物的实际给药剂量均约为 2 000 mg/kg,高剂量组 2 只动物的实际给药剂量为 2 209 和 3 092 mg/kg,药物浓度为 100 mg/ml。给药后进行了 14 d 的临床观察,期间进行了体重、体温、心电图、血细胞计数、凝血功能、血液生化和眼科检查指标检测。观察期结束后,将所有动物安乐处死,进行解剖观察。结果:试验期间,没有发现动物死亡或濒死。低剂量组动物未见临床异常反应,中、高剂量组 4 只动物临床反应为药后一过性呕吐和稀便,药后次日至观察期结束未见异常反应。6 只动物的体重、体温、心电图、血细胞计数、凝血功能、血液生化、眼科检查等均未见有与药物相关的规律性改变。大体解剖未见组织、脏器的病理改变。结论:在本试验条件下,参知健脑胶囊单次灌胃给予 Beagle 犬,安全剂量为 1 000 mg/kg,最大耐受量(MTD)大于 3 000 mg/kg。

[关键词] 参知健脑胶囊;Beagle 犬;急性毒理研究

[中图分类号] R977 [文献标识码] A [文章编号] 1673-7210(2012)01(a)-054-05

## Acute toxicological study of Shen zhi Jiannao Capsule on Beagle Dogs

MA Dayong<sup>1</sup>, HAN Zhenyun<sup>2\*</sup>, FAN Jiping<sup>3</sup>

1.Department of Encephalopathy, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 2.Department of Encephalopathy, Dongfang Hospital Affiliated to Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100078, China; 3.China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China

[Abstract] **Objective:** To observe the acute toxicity reaction of Beagle dogs after poured Shen zhi Jiannao Capsule into their stomachs to provide reference for toxicity study of dosing repeatedly before clinical research and safe use of drugs in clinical research. **Methods:** Six Beagle dogs were randomly divided into three groups, including QDTMTL, QDTMTM and QDTMTH with one male and one female in every group. The drug administration was oral gavage. The dosages of original design were designed as 1 000, 2 000 and 5 000 mg/kg, but due to vomiting of QDTMTM and QDTMTH after oral gavage, the actual dosage of QDTMTM was both approximately 2 000mg/kg, and the actual dosage of QDTMTH were approximately 2 209 and 3 092 mg/kg. There was a 14-day clinical observation after dose, and among that period, the animals' weight, temperature, ECG, blood cell count, blood coagulation, blood biochemistry, eye examination were observed. After clinical observation, all the dogs were euthanized, and observed for the gross anatomy. **Results:** In the period of test, there wasn't animal death or articulo mortis; there wasn't abnormal clinical reaction found in QDTMTL, but transient vomiting and loose stools after oral gavage were observed in QDTMTM and QDTMTH. However, there wasn't abnormal clinical reaction from morrow to end of the experiment. There wasn't any regularly change of drug-related in the results of all the animals' weight, temperature, ECG, blood cell count, blood coagulation, blood biochemistry, eye examination. There was no change abnormal in the gross anatomy of animals' tissue and viscera. **Conclusion:** In this experiment condition, the safe dose of single gavage of Shen zhi Jiannao Capsule for Beagle dogs is 1 000 mg/kg, and MTD is greater than 3 000 mg/kg.

[Key words] Shen zhi Jiannao Capsule; Beagle dog; Acute toxicological study

参知健脑胶囊是以王永炎院士提出的血管性痴呆“正虚毒损络阻”创新病因病机学说为指导研发而来<sup>[1-4]</sup>,主要由人参、知母、赤芍等药物提取物按一定比例优化配伍而成<sup>[5]</sup>,具有扶

[基金项目] 国家“重大新药创新”科技重大专项课题(项目名称:“参知健脑片治疗血管性痴呆的研究与开发”,项目编号:2009ZX09103-401)。

[作者简介] 马大勇(1985.9-),男,山东潍坊人,2010 级在读中医脑病学博士;研究方向:中医药防治脑病。

\* 通讯作者

正通络解毒的功效<sup>[6-7]</sup>,是国家重大新药创制项目的候选新药。

本研究旨在观察参知健脑胶囊对 Beagle 犬的急性毒理反应,为临床前反复给药的毒性研究及临床安全用药提供实验依据。

### 1 材料与方法

#### 1.1 实验药物

参知健脑胶囊由北京中医药大学中药学院提供,批号:

20100907。

## 1.2 实验动物

5~7个月龄普通级 Beagle 犬 6 只,雌雄各半,体重:雌性 5.85~6.68 kg,雄性 6.45~7.47 kg,由北京玛斯生物技术有限公司提供,合格证号:0165269。

## 1.3 动物饲养与管理

在北京昭衍新药研究中心有限公司普通级动物房饲养,所有动物购入后,由兽医负责检疫,检疫驯养期 15 d;饲料由北京科澳协力饲料有限公司生产;动物饮用水为符合国家生活饮用水卫生标准的自来水,用饮水盆供应,外观和细菌指标每月检测一次;不锈钢材料笼具,规格为长×宽×高=1 250 mm×800 mm×900 mm,单笼饲养;动物房设定的温度范围是 18~26℃,实测温度范围是 18~23℃,设定的湿度范围是 40%~70%,实测湿度范围是 29%~66%,光照 12 h 明暗交替。除实验方案规定的禁食时间外,每只动物每天上午和下午各喂食 1 次,每次喂食 150 g 左右,动物自由饮水;笼具每天冲洗 1 次,动物房地面和墙面每周消毒 1 次,用 0.1%新洁尔灭或 0.5%的 84 消毒液擦拭消毒,两种消毒液交叉使用。

## 1.4 动物分组

采用区段随机法分组,即按性别将动物分成雌雄两个区段,然后用 Excel 软件给出每个动物的随机数,之后将随机数从小到大进行排序,将比格犬分为 3 组,每组雌雄各 1 只。

## 1.5 药物配制

根据给药前最近 1 次的动物体重,计算各组动物的给药量。称取适量供试品,用灭菌注射用水溶解。溶解后的供试品常温条件下保存使用。

## 1.6 给药剂量及方法

首次给药剂量、给药浓度、给药容量见表 1。

表 1 第 1 次灌药剂量

组别	剂量 (mg/kg)	浓度 (mg/ml)	给药容量 (ml/kg)	约为临床拟用剂量的倍数
低剂量组	1 000	100	10	57
中剂量组	2 000	200	10	114
高剂量组	5 000	250	20	286

注:人体重按 60 kg 计算,临床拟用剂量为 17.5 mg/kg

由于中、高剂量组动物药后半小时左右呕吐,呕吐物颜色与给予的供试品相似,考虑给药量不能达到实验设计要求。此外,低剂量组动物没有呕吐,考虑动物呕吐可能与药物浓度较高有关。所以,在首次给药 2 d 后,对中、高剂量组动物进行了第 2 次给药,并对给药容量和药物浓度进行了相应的调整,具体见表 2:

表 2 第 2 次灌药剂量

组别	剂量 (mg/kg)	浓度 (mg/ml)	给药容量 (ml/kg)	约为临床拟用剂量的倍数
中剂量组	2 000	100	20	114
高剂量组	5 000	100	50	286

灌胃给药,低剂量组动物给药 1 次,中、高剂量组动物

给药 2 次。动物灌胃前禁食过夜,药后再禁食约 1 h。灌胃给药时,使用 20 ml 一次性注射器准确抽取所需溶液,用 16 号灌胃管经口灌胃给药,每只动物给药完毕后给予约 10 ml 饮用水冲洗胃管。

## 1.7 检测指标

### 1.7.1 临床观察

一般临床观察内容:笼旁观察动物死亡或濒死情况、精神状态、行为活动、进食情况、粪便形状等;详细临床观察内容:精神状态、行为活动、皮肤、被毛、眼、耳、鼻、口腔、腹部、外生殖器、肛门、四肢、足和呼吸等。

1.7.1.1 给药当天 给药后笼旁观察,1 h 内连续观察,每隔 15 min 记录 1 次,1~4 h 内至少每隔 1 h 观察 1 次;对未出现明显异常反应的动物,4 h 后结束观察;对出现明显异常表现的动物,进行 1 次详细临床观察,部分动物药后 5 h 结束观察。给药当天的笼旁观察和详细临床观察均记录在同一张记录表中。

1.7.1.2 其他时间 观察时间:检疫驯养期每天 1 次一般临床观察;给药后次日开始,每天上午和下午各进行 1 次一般临床观察,第 7 天和第 14 天进行详细临床观察,观察期为 14 d。在同一时间段,一般临床观察与详细临床观察不重复实施。

### 1.7.2 生命体征

1.7.2.1 体重 给药前、给药后第 7 天和第 14 天称重,每次称重均在上午喂食前进行。

1.7.2.2 体温 给药前、药后 4~5 h、第 7 天和第 14 天测量体温。

1.7.2.3 心电图 测定时间:给药前、药后 4~5 h、第 7 天和第 14 天,心电图指标包括心率、P-R 间期、Q-T 间期和 QRS 时限。

### 1.7.3 血液学检查

给药前、给药后第 7 天和第 14 天三个时点取血,动物前肢皮下静脉取血;血常规血样用 EDTA-2K 抗凝,用 Bayer Advia 2120 全自动血球分析仪测定;血凝血样用枸橼酸钠 1:9 抗凝,分离血浆,使用 MC-4Plus 四通道血凝仪测定,用光学比浊法;血生化血样不抗凝,取血后 2 h 内分离血清。使用 TBA-120FR 型全自动生化分析仪和 Medica Easlyte 型全自动电解质分析仪测定。

1.7.3.1 血常规 包括红细胞计数网织红细胞计数、血红蛋白、红细胞容积、平均红细胞血红蛋白、平均红细胞体积、平均红细胞血红蛋白浓度、血小板计数、白细胞计数、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞。

1.7.3.2 血凝 包括凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)。

1.7.3.3 血生化 天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、肌酸磷酸激酶(CK)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、血糖(GLU)、总胆红素(TBil)、钾离子浓度(K<sup>+</sup>)、钠离子浓度(Na<sup>+</sup>)、氯离子浓度(Cl<sup>-</sup>)。

### 1.7.4 眼科检查

给药前以及给药后第 14 天行眼科检查。检查方法为通过肉眼或检眼镜观察动物的眼睑、结膜、巩膜、角膜、前房、虹膜、瞳孔、晶体、玻璃体和眼底有无明显异常。

### 1.7.5 病理检查

所有动物实验结束后均进行大体解剖,发现任何组织器

官体积、颜色、质地等肉眼可见的病变时,记录并将有异常改变的组织器官取材并固定于10%中性福尔马林溶液中,制片并进行组织病理学检查。

1.8 动物麻醉及安乐死方法

观察期结束(给药后第15天)时,用浓度为30 mg/ml的戊巴比妥钠溶液,按30 mg/kg的剂量静脉注射麻醉动物,直至动物进入无意识状态后,股动脉快速放血,将动物安乐死。

1.9 数据处理方法

将不同组别及同一组动物给药前后的体重、体温、心电图、血液细胞计数、凝血功能和血液生化等指标直接进行比较,综合评价。

2 结果

2.1 不同组别给药后的临床观察

试验期间,没有发现动物死亡或濒死。低剂量组(1000 mg/kg) 2只动物未见异常反应;中、高剂量组的4只动物临床反应主要是药后出现呕吐和稀便,药后次日至观察期结束未见异常反应。

2.2 不同组别给药前后体重的变化

试验期间,各剂量动物的体重均呈增长趋势,增长幅度未见明显异常。见表3。

表3 不同组别给药前后体重的变化(kg)

组别	性别	例数	给药前	第7天	第14天
低剂量组	雌	1	5.85	6.32	6.39
	雄	1	6.91	7.06	7.30
中剂量组	雌	1	6.68	6.71	7.18
	雄	1	7.47	7.53	8.19
高剂量组	雌	1	6.29	6.49	6.64
	雄	1	6.45	6.63	6.86

2.3 不同组别给药前后体温的变化

试验期间,各剂量组动物的体温基本在正常参考值范围内波动,未见与药物相关的规律性变化。

2.4 心电图

试验期间,各剂量组动物的心电参数在动物正常参考值范围内波动,未见明显异常改变。

2.5 血液学

2.5.1 不同组别给药前后血细胞计数的变化

试验期间,各剂量组动物的血细胞计数在动物正常参考值范围内波动,未见有规律性的明显异常改变。见表4。

2.5.2 不同组别给药前后凝血功能的变化

试验期间,各剂量组动物的凝血功能指标未见有规律性的明显异常改变。见表5。

2.5.3 不同组别给药前后血液生化量的变化

试验期间,各剂量组动物的血液生化指标在正常参考值范围内波动,未见有规律性的明显异常改变。见表6。

2.6 眼科检查

各剂量组动物的眼睑、结膜、角膜、虹膜、巩膜、前房、瞳孔、晶状体、玻璃体和眼底均未见异常改变。

2.7 病理学检查

所有动物大体解剖观察,各组织脏器均无肉眼可见异常

表4 不同组别给药前后血细胞计数的变化

组别	性别	检测时间	白细	红细	血	红细	红细胞	红细胞	红细胞	红细胞
			胞( $\times 10^9/L$ )	胞( $\times 10^{12}/L$ )	蛋白(g/L)	胞比(%)	平均体积(fl)	平均血红蛋白量(pg)	平均血红蛋白浓度(g/L)	
低剂量组	雌	给药前	5.40	6.70	147	45.1	67.3	21.9	326	
		第7天	7.12	6.80	149	46.0	67.6	21.9	323	
		第14天	8.00	7.05	157	47.1	66.9	22.3	333	
	雄	给药前	5.83	6.10	131	40.7	66.7	21.6	323	
		第7天	7.32	6.15	131	41.6	67.6	21.2	314	
		第14天	6.33	6.41	141	43.1	67.2	22.0	328	
中剂量组	雌	给药前	9.04	7.57	159	48.8	64.5	21.0	326	
		第7天	8.36	8.12	170	53.3	65.6	20.9	319	
		第14天	8.21	7.45	155	48.5	65.0	20.8	320	
	雄	给药前	8.63	5.99	143	43.5	72.7	23.9	328	
		第7天	8.78	6.24	146	46.4	74.3	23.4	315	
		第14天	9.61	6.16	142	44.5	72.1	23.0	319	
高剂量组	雌	给药前	5.71	6.68	155	47.7	71.5	23.2	324	
		第7天	5.58	6.37	147	46.3	72.7	23.1	317	
		第14天	5.66	6.68	152	47.9	71.6	22.7	317	
	雄	给药前	6.46	7.70	166	51.6	67.0	21.6	322	
		第7天	7.01	7.45	163	50.2	67.5	21.9	324	
		第14天	7.76	7.37	160	49.3	66.8	21.8	325	

组别	性别	检测时间	血小	中性	淋巴	单核	嗜酸性	嗜碱性	网织红
			板( $\times 10^9/L$ )	细胞百分比(%)	细胞百分比(%)	细胞百分比(%)	细胞百分比(%)	细胞百分比(%)	细胞百分比(%)
低剂量组	雌	给药前	203	55.2	37.6	4.3	1.9	0.3	0.78
		第7天	211	48.8	44.0	4.5	1.8	0.2	0.61
		第14天	225	55.7	37.8	4.0	1.6	0.4	0.71
	雄	给药前	358	42.2	48.2	5.8	2.6	0.8	0.63
		第7天	322	46.6	42.6	7.4	2.9	0.3	1.13
		第14天	342	49.7	40.6	7.1	2.3	0.2	1.01
中剂量组	雌	给药前	298	55.6	38.6	3.1	1.6	0.7	1.58
		第7天	319	56.6	36.7	4.5	1.7	0.4	2.01
		第14天	225	56.1	34.2	5.8	3.2	0.3	1.42
	雄	给药前	275	45.7	41.3	8.0	4.1	0.7	1.18
		第7天	276	52.9	35.9	7.3	3.3	0.3	1.82
		第14天	268	45.4	41.8	8.5	3.9	0.1	1.29
高剂量组	雌	给药前	231	51.5	39.8	5.0	2.5	0.6	1.15
		第7天	231	45.8	45.7	5.4	1.8	0.6	0.83
		第14天	244	51.6	39.8	5.7	2.0	0.5	0.88
	雄	给药前	163	57.2	34.0	4.5	2.9	1.1	0.73
		第7天	170	59.4	32.4	4.0	3.7	0.2	1.23
		第14天	179	62.1	30.1	4.1	3.1	0.4	1.39

改变。

2.8 影响研究可靠性和造成研究工作偏离实验方案的异常情况

试验期间,饲养室设定湿度范围为40%~70%,实测湿度范围为29%~66%,其中有部分时间段湿度超过设定的下限,最长时间不超过1.5 h。由于偏离的时间较短,在此期间未见动物因湿度的变化出现相关的异常表现,故认为此项偏离不影响试验结果的可靠性。此外,未见影响研究可靠性和造成研究工作偏离实验方案的其他异常情况。

表5 不同组别给药前后凝血功能的变化

组别	性别	检测时间	凝血酶原时间(s)	活化部分凝血活酶时间(s)
低剂量组	雌	给药前	6.8	18.5
		第7天	7.2	20.4
		第14天	7.0	13.1
	雄	给药前	7.1	17.1
		第7天	6.9	19.5
		第14天	6.9	13.3
中剂量组	雌	给药前	7.5	12.6
		第7天	7.5	13.1
		第14天	7.8	12.2
	雄	给药前	6.8	12.5
		第7天	6.9	15.0
		第14天	6.7	13.6
高剂量组	雌	给药前	7.1	16.4
		第7天	6.9	14.8
		第14天	7.1	14.7
	雄	给药前	7.7	12.9
		第7天	6.6	12.7
		第14天	7.2	14.3

## 3 讨论

Beagle 犬灌胃给予参知健脑胶囊,当给药剂量为 2000 mg/kg 及以上剂量时,可见动物出现呕吐和稀便;给药剂量为 1000 mg/kg 时,未见异常反应。2000 mg/kg 剂量组动物共给药 2 次;第 1 次给药容量与 1000 mg/kg 剂量组相同,药物浓度为 1000 mg/kg 剂量组 2 倍;第 2 次给药容量为 1000 mg/kg 剂量组的 2 倍,药物浓度与 1000 mg/kg 剂量组相同。该组动物 2 次给药后均发生呕吐,呕吐反应发生时间为药后 30~40 min,提示动物药后呕吐与给药剂量相关。

第 2 次给药后,由于动物呕吐,高剂量组 2 只动物的实际给药剂量为 2209 和 3092 mg/kg。由于中、高剂量组动物的实际给药剂量均大于 2000 mg/kg,且两组动物药后均可见到稀便,而 1000 mg/kg 剂量组动物未见该反应,提示动物稀便与给药剂量相关。

中、高剂量组动物药后次日动物即恢复正常,呕吐和稀便为一过性反应。试验期间,这两组动物的体重、体温、心电图、血液学、血液生化、眼科和大体解剖等检查均未见明显异

表6 不同组别给药前后血液生化量的变化

组别	性别	检测时间	丙氨酸氨基转移酶(U/L)	天冬氨酸氨基转移酶(U/L)	总蛋白(g/L)	白蛋白(g/L)	总胆红素( $\times 10^{-3}$ mmol/L)	碱性磷酸酶(U/L)	肌酸激酶(U/L)
低剂量组	雌	给药前	31	19	60	38	2.77	74	154
		第7天	30	32	60	37	2.73	85	206
		第14天	37	32	60	37	3.23	69	211
	雄	给药前	39	19	62	38	3.19	147	211
		第7天	40	29	59	38	2.85	149	197
		第14天	37	34	62	39	5.25	131	250
中剂量组	雌	给药前	23	21	60	37	3.81	141	234
		第7天	28	36	61	39	5.70	131	324
		第14天	25	32	62	39	4.19	156	304
	雄	给药前	45	29	57	35	2.40	128	317
		第7天	43	48	58	36	4.85	119	386
		第14天	41	41	57	35	5.94	133	269
高剂量组	雌	给药前	39	25	63	38	2.96	106	194
		第7天	47	26	59	37	2.75	109	212
		第14天	44	29	61	39	4.56	116	187
	雄	给药前	37	27	66	39	2.62	128	231
		第7天	35	31	63	39	2.47	114	274
		第14天	33	36	62	38	2.25	127	248

  

组别	性别	检测时间	葡萄糖(mmol/L)	尿素氮(mmol/L)	肌酐( $\times 10^{-3}$ mmol/L)	钠离子(mmol/L)	钾离子(mmol/L)	氯离子(mmol/L)
低剂量组	雌	给药前	4.76	5.70	64	137.3	4.47	116.1
		第7天	4.70	4.92	48	140.1	4.46	115.4
		第14天	4.79	4.44	57	142.0	4.61	114.1
	雄	给药前	5.72	5.61	58	139.0	4.71	115.6
		第7天	5.79	4.91	60	138.4	4.57	116.0
		第14天	5.31	6.01	59	139.4	4.42	115.5
中剂量组	雌	给药前	5.49	4.21	50	137.3	4.74	114.3
		第7天	4.84	4.20	59	138.1	4.69	115.2
		第14天	4.63	4.13	61	139.1	4.51	112.5
	雄	给药前	5.57	3.67	55	139.4	4.60	115.6
		第7天	4.55	5.39	59	141.9	4.48	118.2
		第14天	5.21	4.57	55	138.9	4.76	114.5
高剂量组	雌	给药前	5.80	4.87	63	138.8	4.69	115.4
		第7天	5.23	3.76	63	139.4	4.76	116.3
		第14天	5.86	6.29	65	139.6	4.73	116.7
	雄	给药前	5.48	4.50	64	137.3	4.46	116.3
		第7天	4.77	4.49	63	139.0	4.42	116.4
		第14天	5.66	4.59	66	139.3	4.33	115.0

# 不同炮制方法对黄连主成分含量及抗菌活性的影响

王 荣

湖南省临武县人民医院药剂科, 湖南临武 424300

**[摘要]** 目的:研究黄连不同炮制品水煎剂中主成分含量的变化,探讨不同炮制方法对黄连抗菌活性的影响。方法:以小檗碱为黄连的代表成分,运用 HPLC 法测定 4 种不同黄连炮制品水煎剂中代表成分的含量。将黄连不同炮制品水煎液置于培养基中与细菌同时温育,观察药物对细菌生长繁殖的影响,以此判断药物抑菌作用的强弱。结果:黄连不同炮制品中小檗碱的含量明显不同,以药物最低抑菌浓度(MIC)显示黄连不同炮制品均有抑菌作用,但作用强弱不同。结论:不同炮制法不仅改变黄连药材的组分和含量,还可能通过影响其抗菌活性,使其药性及功能主治发生变化。

**[关键词]** 黄连;小檗碱;含量;抗菌活性

**[中图分类号]** R917

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1673-7210(2012)01(a)-058-03

## Influences of different processing methods on the content and the bacteriostasis effect in major constituent of *Coptis chinensis*

WANG Rong

Department of Pharmacy, the People's Hospital of Linwu County, Hu'nan Province, Linwu 424300, China

**[Abstract] Objective:** To investigate the content of major constituents in processed *Coptis chinensis* extracted by water, and to study the impact of different processing methods on the bacteriostasis effect. **Methods:** Berberine was chosen as representative constituent, of which the content in three differently processed *Coptis chinensis* extracted by water were determined by HPLC. Different processed products of *Coptis chinensis* in culture medium were put and cultivated with bacteria in the same time, and the influences of drugs on bacteria growth to judge the strength of bacteriostasis were observed. **Results:** The content of Berberine in differently processed *Coptis chinensis* were significantly different. It showed the bacteriostasis of different products all had the bacteriostatic action with MIC but in different strength. **Conclusion:** The content of major constituents and the bacteriostasis effect is changed by different means, different processing methods may transform the properties and functions of *Coptis chinensis*.

**[Key words]** *Coptis chinensis*; Berberine; Content; Bacteriostasis

黄连是临床常用的药材,据来源不同分为“味连”、“雅连”、“云连”等,主产于四川、云南、湖北等地。其始载于《神农本草经》,列为上品,具有清热燥湿、泻火解毒之功效。现代研究表明其有抗菌作用,且抗菌谱广,常用于解热镇痛、抗肠道细菌感染。

经不同方法炮制黄连后,其成分会发生不同程度的变化,可导致药性及功能主治的改变<sup>[1-2]</sup>。黄连的炮制种类繁多,其中

酒黄连、姜黄连、萸黄连一直沿用至今,亦为药典收录。有学者以甲醇、乙醇等有机溶剂为提取溶剂对黄连不同炮制品提取物进行研究<sup>[3]</sup>,结合临床实际均是采用水煎剂入药。因此,本文选择黄连中小檗碱为主要有效成分代表,检测黄连不同炮制品水煎剂中小檗碱主要含量的变化<sup>[4-5]</sup>。不同炮制品的功效差异除与其有效成分有关,更与其抗菌活性密切相关<sup>[6]</sup>。本文研究了黄连不同炮制品中主要成分盐酸小檗碱含量的变化,及

常,表明在本试验条件下,Beagle 犬灌胃给予 2 000 mg/kg 的供试品,耐受性较好。

在本试验条件下,参知健脑胶囊灌胃给予 Beagle 犬,安全剂量为 1 000 mg/kg,最大耐受量(MTD)大于 3 000 mg/kg。

### [参考文献]

- [1] 王永炎.关于提高脑血管疾病疗效难点的思考[J].中国中西医结合杂志,1997,17(2):195-196.
- [2] 唐启盛.“浊毒痹阻脑络”对老年期痴呆的影响[J].北京中医药大学学报,1997,20(6):24-25.
- [3] 李澎涛,王永炎,黄启福.“毒损脑络”病机假说的形成及其理论与实践

意义[J].北京中医药大学学报,2001,24(1):1-6.

- [4] 谢颖桢,邹忆怀,张云岭.血管性痴呆病因病机探讨[J].北京中医药大学学报,2000,23(6):1-3.
- [5] 杨傲然,田昕,钟华,等.参知健脑片有效组分的最佳配伍筛选[J].中华中医药学刊,2009,27(12):2600-2602.
- [6] 钟华,杨傲然,王宝见,等.参知健脑片组分对  $\beta$  淀粉样蛋白致 SH-SY5Y 细胞凋亡的保护作用[J].山东医药,2009,49(31):22-24.
- [7] 杨傲然,田昕,钟华,等.参知健脑片组方配伍对 A $\beta$  致阿尔茨海默病细胞模型细胞周期和凋亡率的影响[J].中华中医药学刊,2010,28(3):562-564.

(收稿日期:2011-10-17)