

- [30] Volpe J J. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. [J]. *Pediatric Research*, 2001, 50(5): 553-562.
- [31] 中华医学会儿科学分会康复学组. 脑性瘫痪的病因学诊断策略专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(10): 746-751.
- [32] 周蕾, 蔡勇, 梁少珍, 等. 神经节苷脂联合鼠神经生长因子对早产儿脑损伤后血清神经损伤标志物的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(5): 524-527.
- [33] 朱骏, 赵建华. 神经节苷脂联合神经生长因子对小儿脑损伤患者神经行为功能及临床疗效的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(1): 82-85.
- [34] 华仲慰. 神经系统可塑性研究的进展[J]. *生理科学进展*, 1986(1): 33-38.
- [35] 刘花, 高卉. 银杏叶提取物药理作用的研究进展[J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2015, 29(3): 259-262.
- [36] 张鹏飞, 廖丽君, 邓祯, 等. 银杏叶提取物的药理作用及其临床应用研究进展[J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(2): 426-429.
- [37] 宋文秀, 卢飞艳, 王艳萍, 等. 银杏叶对新生鼠缺氧缺血性脑损伤后 Nestin 蛋白表达的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2014, 20(12): 1635-1636.
- [38] 王淑英, 李尧, 李文, 等. 银杏叶提取物对大鼠局灶性脑缺血-再灌注损伤少突胶质细胞的保护作用[J]. *黑龙江医药科学*, 2019, 42(4): 237-238; 240.
- [39] 赵军, 武月娥, 张健敏, 等. 银杏叶提取物对脑缺血再灌注损伤模型大鼠氧化应激和炎症的治疗作用[J]. *包头医学院学报*, 2019, 35(1): 61-63; 92.
- [40] 徐悦, 邓超, 郑永强. 银杏叶提取物对脑缺血再灌注损伤大鼠血脑屏障的保护作用及 ROCK、MLCK、MMP-2 表达的影响[J]. *四川中医*, 2019, 37(7): 44-48.
- [41] 吕建国, 孙燕玲. 大鼠全脑缺血再灌注后海马 CA1 区细胞凋亡及银杏叶提取物的保护作用[J]. *解剖学杂志*, 2018, 41(4): 395-399.
- [42] 鲁立颖. 银杏叶提取物防治神经系统疾病的研究进展[J]. *海峡药学*, 2017, 29(3): 103-104.
- [43] 梁子红, 谢鹏, 朱润秀, 等. 银杏叶提取物对神经系统疾病作用的研究进展[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(5): 570-575.

## 天南星炮制成胆南星的“减毒改性”作用

单丽倩, 刘晓峰, 崔亚晨, 刘悦, 高慧\*  
(辽宁中医药大学药学院, 辽宁大连 116600)

**摘要:** **目的** 比较天南星发酵前后抗高热惊厥和解热作用以及毒性。**方法** 建立 45℃热水浴诱发的大鼠高热惊厥模型, 随机分成模型组, 天南星中、高剂量组 (1.4、2.8 g/kg), 胆南星中、高剂量组 (1.4、2.8 g/kg), 另设空白对照组, 每组 8 只。灌胃给药后, 观察惊厥发生率、惊厥潜伏期等。皮下注射 20% 干酵母混悬液制备大鼠发热模型, 随机分成模型组、天南星组 (2.8 g/kg)、胆南星组 (2.8 g/kg), 另设空白对照组, 每组 8 只, 灌胃给药后观察肛温变化, 测定前列腺素 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)、钠钾 ATP 酶 (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase)、琥珀酸脱氢酶 (SDH)、肝糖原 (Glycogen)、白细胞介素-1β (IL-1β)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平。小鼠灌胃给予天南星鲜品、天南星和胆南星的不同浓度水煎液, 观察小鼠死亡率。**结果** 与模型组相比, 天南星组与胆南星组均可降低惊厥发生率, 且胆南星作用优于天南星; 与模型组相比, 天南星组未表现出解热作用, 胆南星组能降低高热大鼠的肛温 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), 并使 PGE<sub>2</sub>、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase、SDH、IL-6、及 IL-1β 水平降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), Glycogen 水平升高 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。毒性强度依次为天南星鲜品、天南星、胆南星。**结论** 天南星经发酵制成胆南星后毒性降低, 增强了抗高热惊厥作用, 产生了解热作用, 验证了天南星发酵炮制成胆南星的“减毒改性”的传统理论。

**关键词:** 天南星; 胆南星; 抗惊厥; 清热; 毒性

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2021)06-1608-05

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.06.042

天南星是天南星科植物天南星 *Arisaema erubescens* (Wall.) Schott.、异叶天南星 *Arisaema heterophyllum* Blume.

或东北天南星 *Arisaema amurense* Maxim. 的干燥块茎, 有温化寒痰、祛风止痉之功效。胆南星为制天南星细粉与牛、

收稿日期: 2019-10-08

基金项目: 国家发改委中医药行业专项 (201507004-03); 国家中药标准化项目 (ZYBZH-Y-ZY-45)

作者简介: 单丽倩 (1996—), 女, 硕士生, 研究方向为中药炮制学。Tel: 13354112850; E-mail: 1260678554@qq.com

\* 通信作者: 高慧 (1974—), 女, 教授, 研究方向为中药炮制原理。Tel: (0411) 85890155; E-mail: gaohuitcm@163.com

羊或猪胆汁经加工而成, 或为生天南星细粉与牛、羊或猪胆汁经发酵加工而成<sup>[1]</sup>, 长于清热化痰、息风定惊, 多用于痰热咳嗽、急惊风、癫痫等症。天南星经发酵后制成胆南星, 是炮制对改变药性最典型的例子, 性由温转凉, 味由辛转苦, 功效由温化寒痰转为清化热痰, 且毒性降低。

关于胆南星的炮制作用, 历代本草学著作中多有记载, 如“天南星为燥痰之品, 制以牛胆以杀其毒。得牛胆则燥性减, 且胆有益肝胆之功”<sup>[2]</sup>、“胆南星……降痰因火动如神, 治小儿急惊必用……较之南星味苦性凉, 故善解风痰热滞……”<sup>[3]</sup>等。在现代研究中, 有人基于小鼠生理生化指标对天南星、胆南星的药性变化进行探讨<sup>[4]</sup>, 另有实验证明天南星具有显著毒性<sup>[5]</sup>, 但未见对天南星、胆南星传统药效和毒性的系统对比研究。本课题组前期对胆南星中化学成分进行了对比研究<sup>[6]</sup>, 并对发酵前后的胆酸类成分含量进行了比较, 证明了发酵后结合型胆酸转化为游离型胆酸, 确立了胆南星的发酵工艺, 并建立了用3种游离型胆酸含量评价胆南星质量的标准<sup>[7]</sup>。本实验围绕胆南星的传统功效, 分别从抗高热惊厥、清热以及毒性三个方面, 对天南星发酵前后的药效、毒性进行对比研究, 以从传统药效学方面验证天南星发酵“减毒改性”的炮制理论, 为进一步研究天南星的炮制原理提供基础。

## 1 材料

1.1 仪器 恒温恒湿培养箱 (HWS-080型, 上海精宏实验设备有限公司); HZ-A6002型电子天平 (HZ-A6002型, 瑞安市金讯贸易有限公司监制); 酶标仪 (MuLiskan Mk3型, 上海赛默世尔仪器有限公司); 医用离心机 (湖南湘仪实验室仪器开发有限公司)。

1.2 药物及试剂 东北天南星采自辽宁省本溪市, 经辽宁省药品检验检测院王维宁教授鉴定为天南星科植物东北天南星 *Arisaema amurense* Maxim. 的干燥块茎, 采后净制, 洗去泥沙并切成2~3 mm厚片, 晾干, 即得。猪胆汁购于大连础明集团有限公司。大鼠前列腺素 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 试剂盒 (生产批号 BPE35446)、大鼠钠钾 ATP 酶 (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase) 试剂盒 (批号 BPE30580)、大鼠琥珀酸脱氢酶 (SDH) 试剂盒 (批号 BPE30230)、大鼠肝糖原 (Glycogen) 试剂盒 (批号 20171116HE)、大鼠白细胞介素-1β (IL-1β) 试剂盒 (批号 BPE30419)、大鼠白细胞介素-6 (IL-6) 试剂盒 (批号 BPE30666) 购自上海朗顿生物科技有限公司; 干酵母粉 (产品标准代号 GB/T20886, 湖北安琪酵母股份有限公司); PBS (批号 P1020-500, 北京索莱宝科技有限公司)。

1.3 动物 SPF级21日龄雄性SD大鼠48只 (体质量60~80 g); SPF级雄性SD大鼠32只 (体质量180~220 g); SPF级KM小鼠80只, 雌雄各半 (体质量18~22 g), 均购自辽宁长生生物科技有限公司, 实验动物生产许可证号 SCXK (辽) 2017-0001, 饲养于辽宁中医药大学 SPF级动物房。本实验所进行的所有相关操作均在辽宁中医药大学动物伦理委员会的批准下进行, 批准号 2018YS

(DW) -043-01。

1.4 样品制备 天南星鲜品: 取天南星块茎, 洗去泥沙, 即得。天南星: 取天南星块茎, 洗去泥沙, 切制成2~3 mm厚片, 晾干, 即得。胆南星: 取天南星细粉过五号筛, 加入净胆汁 (经绢布滤过), 经1:1比例混合, 置32℃、80%的恒温恒湿培养箱中发酵15 d取出, 至蒸制容器中蒸1 h至透, 趁热切成1.5~2 cm的小块, 晒至黑褐色, 即得<sup>[7]</sup>。

## 2 方法

2.1 样品水煎液制备 抗惊厥实验用药: 取适量天南星、胆南星, 用10倍量水回流提取3次, 浓缩制成中剂量 (0.14 g生药/mL)、高剂量 (0.28 g生药/mL) 水煎液。解热实验用药: 取适量天南星、胆南星, 用10倍量水回流提取3次, 浓缩制成0.28 g生药/mL水煎液。毒性实验用药: 取适量天南星捣碎, 加水制成低剂量 (0.18 g生药/mL)、中剂量 (0.25 g生药/mL)、高剂量 (0.32 g生药/mL) 溶液; 天南星、胆南星用10倍量水回流提取3次, 浓缩制成低剂量 (0.18 g生药/mL)、中剂量 (0.25 g生药/mL)、高剂量 (0.32 g生药/mL) 水煎液。

2.2 抗惊厥实验 取48只21日龄SD大鼠适应性饲养1周, 随机分为6组, 每组8只, 分别为空白组、模型组以及天南星中、高剂量组和胆南星中、高剂量组。给药组大鼠按1.4、2.8 g生药/kg剂量灌胃给药, 空白组、模型组给予等容量生理盐水, 连续7 d。于第7天灌胃给药后1 h后测肛温, 参照周国平等<sup>[8]</sup>建立的45℃热水浴诱发的大鼠惊厥模型, 将除空白组外其余各组大鼠置于 (45±2)℃热水浴中, 诱发惊厥发作, 惊厥发生后立即从水中捞出大鼠。观察各组大鼠惊厥发生数、惊厥死亡数、惊厥潜伏期 (从进入热水浴至惊厥发作的时间)、惊厥持续时间和惊厥诱发结束时肛温并计算惊厥发生率、惊厥致死率和肛温上升速度, 肛温上升速度 = (惊厥诱发结束时肛温 - 惊厥诱发开始时肛温) / 惊厥潜伏期, 规定惊厥最大观察时间为5 min<sup>[9]</sup>。

2.3 解热实验 取32只SD大鼠适应性饲养1周, 于正式实验前3天在每日上午9时测定大鼠体温, 选取体温在36.6~38.3℃之间、正常波动小于0.2℃的大鼠作为正常实验大鼠, 末次测量体温之后随机将大鼠随机分为4组, 每组8只, 分别为空白组、模型组、天南星组、胆南星组。给药组大鼠按2.8 g生药/kg剂量灌胃给药, 空白组、模型组给予等体积生理盐水, 连续7 d。于给药第7天, 分别测量晨起肛温, 空白组皮下注射生理盐水, 其余组均按10 mL/kg剂量皮下注射20%干酵母混悬液造模<sup>[10]</sup>。造模30 min后, 各组灌胃相应药物, 空白组和模型组给予生理盐水, 测量给药后0、1、2、3、4、5、6 h的肛温, 并于末次测量后, 用乙醚麻醉大鼠, 断头处死, 随后立即在冰浴中取脑, 切取下丘脑组织并加PBS溶剂匀浆置冷冻室内保存, 测定各给药组下丘脑组织中前列腺素 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 的水平; 取肝组织并称量, 切取部分肝组织加PBS溶剂匀浆后

置冷冻室内保存,测定各给药组肝脏组织中钠钾ATP酶(Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase)、琥珀酸脱氢酶(SDH)以及肝糖原(Glycogen)的水平;腹主动脉取血,置于EP管中,3 800 r/min离心20 min,吸取血清上清液,测定各给药组血清中炎症因子白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1β(IL-1β)的水平。

2.4 毒性实验 SPF级KM小鼠80只,体质量(20±2)g,雌雄各半,按体质量和性别随机分为10组,每组8只,分别为空白组,天南星鲜品高、中、低剂量组及天南星高、中、低剂量组和胆南星高、中、低剂量组,受试动物实验前禁食不禁水12 h,空白组灌胃等体积生理盐水,给药组按1.8、2.5、3.2 g生药/kg剂量灌胃给药2次,时间间隔为12 h。灌胃后各组小鼠自由摄取标准鼠粮,自由饮水,密切观察小鼠的行为活动、精神状态、摄食饮水、皮毛光

泽、粪便尿液、呼吸情况、鼻、眼、口腔有无异常分泌物等情况,并记录小鼠死亡情况。

2.5 统计学分析 通过SPSS 23.0软件进行分析,数据以( $\bar{x}\pm s$ )表示,各组数据采用单因素方差分析与组间*t*检验。*P*<0.05表示差异具有统计学意义。

### 3 结果

3.1 天南星发酵前后抗高热惊厥作用结果 与模型组相比,除天南星高剂量组外,各给药组均能够降低幼龄SD大鼠由高热引起的惊厥发生率,且天南星高剂量组具有一定的致死率,可能与天南星具有毒性有关;与天南星组相比,高剂量胆南星组能显著降低惊厥发生率,在同样发生惊厥的中剂量组中,胆南星组能够明显降低惊厥发生率,缩短惊厥持续时间,降低肛温上升速度,说明天南星经发酵炮制后可明显增强抗高热惊厥作用。见表1。

表1 各组药物对幼龄SD大鼠惊厥发生率、惊厥致死率、惊厥潜伏期、惊厥持续时间以及肛温上升速度的影响( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	惊厥发生数/只	惊厥发生率/%	惊厥死亡数/只	惊厥致死率/%	惊厥潜伏期/s	惊厥持续时间/s	肛温上升速度/(°C·min <sup>-1</sup> )
空白组	-	0	0	0	0	-	-	-
模型组	-	8	100	0	0	225.90±5.41	346.00±5.66	0.055±0.002
天南星中剂量组	1.4	4	50	0	0	271.50±7.23**	399.00±8.41**	0.034±0.004**
天南星高剂量组	2.8	8	100	1	12.5	194.50±6.37** <sup>aa</sup>	571.29±6.26** <sup>aa</sup>	0.057±0.011 <sup>aa</sup>
胆南星中剂量组	1.4	2	25	0	0	276.50±4.95**	241.50±2.12** <sup>##</sup>	0.029±0.002**
胆南星高剂量组	2.8	0	0	0	0	-	-	-

注:-代表未惊厥。与模型组比较,\**P*<0.05,\*\**P*<0.01;中剂量天南星发酵前后比较,<sup>##</sup>*P*<0.01;天南星中、高剂量组比较,<sup>aa</sup>*P*<0.01。

### 3.2 天南星发酵前后解热作用结果

3.2.1 天南星发酵前后肛温变化 给药0~6 h期间,与空白组比较,模型组肛温持续增加,3 h之后体温升高(*P*<0.01),说明造模成功;与模型组相比,天南星组与模型组无显著性差异,说明天南星并没有解热作用,符合天南星

作为热性药的性质,胆南星组肛温降低(*P*<0.05,*P*<0.01),说明胆南星有良好的解热作用;天南星组与胆南星组相比,于给药2 h后胆南星组肛温低于天南星组(*P*<0.05,*P*<0.01),证明经加胆汁发酵炮制后,胆南星有良好的解热作用,说明了胆汁以寒制热的作用。见表2。

表2 各组药物对各组SD大鼠肛温变化情况( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

组别	给药0 min	给药1 h	给药2 h	给药3 h	给药4 h	给药5 h	给药6 h
空白组	37.41±0.20	37.39±0.59	37.19±0.83	36.60±0.38	36.49±0.50	37.00±0.60	36.81±0.76
模型组	37.96±0.24**	37.97±0.54*	37.82±0.85	38.24±0.74**	38.71±0.45**	38.92±0.48**	39.66±0.62**
天南星组	37.83±0.16**	37.29±0.32 <sup>##</sup>	37.64±0.46	37.68±0.42** <sup>##</sup>	38.11±0.57** <sup>##</sup>	38.79±0.58**	39.13±0.45**
胆南星组	37.46±0.22 <sup>###aa</sup>	37.13±0.36 <sup>##</sup>	36.79±0.38 <sup>###aa</sup>	36.95±0.51 <sup>###aa</sup>	37.53±0.70** <sup>###a</sup>	38.03±0.54** <sup>###aa</sup>	38.56±0.46** <sup>###a</sup>

注:与空白组比较,\**P*<0.05,\*\**P*<0.01;与模型组比较,<sup>#</sup>*P*<0.05,<sup>##</sup>*P*<0.01;天南星发酵前后比较,<sup>a</sup>*P*<0.05,<sup>aa</sup>*P*<0.01。

3.2.2 天南星发酵前后对大鼠下丘脑组织中前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)的影响 与空白组相比,模型组大鼠下丘脑组织中PGE<sub>2</sub>水平增加(*P*<0.05,*P*<0.01);与模型组相比,天南星组水平相差不大,胆南星组水平降低(*P*<0.05,*P*<0.01);天南星组与胆南星组相比,胆南星组低于天南星组(*P*<0.05,*P*<0.01)。见表3。

素-6(IL-6)、白细胞介素-1β(IL-1β)的表达 与空白组相比,模型组IL-6、IL-1β水平显著增加(*P*<0.05,*P*<0.01);与模型组相比,天南星组IL-6、IL-1β水平相差不大,胆南星组IL-6、IL-1β水平降低(*P*<0.05,*P*<0.01);天南星组与胆南星组相比,胆南星组IL-6、IL-1β水平低于天南星组(*P*<0.05,*P*<0.01)。见表3。

### 3.2.3 天南星发酵前后各给药组血清中炎症因子白细胞介

表3 药物对SD大鼠下丘脑组织PGE<sub>2</sub>及血清IL-6、IL-1β的影响( $\bar{x}\pm s, n=8$ )

组别	PGE <sub>2</sub> /(ng·L <sup>-1</sup> )	IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> )	IL-1β/(ng·L <sup>-1</sup> )
空白组	41.56±2.71	29.16±2.72	32.99±2.57
模型组	52.22±2.18**	41.01±2.03**	44.65±2.21**
天南星组	50.37±2.08**	38.96±2.16**	42.63±2.36**
胆南星组	46.95±2.23** <sup>###a</sup>	34.45±2.67** <sup>###aa</sup>	36.80±2.30** <sup>###aa</sup>

注:与空白组比较,\*\**P*<0.01;与模型组比较,<sup>##</sup>*P*<0.01;天南星发酵前后比较,<sup>a</sup>*P*<0.05,<sup>aa</sup>*P*<0.01。

3.2.4 天南星发酵前后各给药组肝脏组织中钠钾 ATP 酶 (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase)、琥珀酸脱氢酶 (SDH) 以及肝糖原 (Glycogen) 的代谢 与空白组相比, 模型组大鼠肝脏组织中 Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase、SDH 水平增加, Glycogen 水平降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ); 与模型组相比, 天南星组 Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>

ATPase、SDH 以及 Glycogen 水平相差不大, 胆南星组 Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase、SDH 水平降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), Glycogen 水平增加 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ); 天南星组与胆南星组相比, 胆南星组 Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase、SDH 水平降低, Glycogen 水平高于天南星组 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。见表 4。

表 4 药物对大鼠肝脏组织中 Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase、SDH、Glycogen 代谢的影响 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=8$ )

组别	Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ATPase/(U·mL <sup>-1</sup> )	SDH/(U·mL <sup>-1</sup> )	Glycogen/(ng·L <sup>-1</sup> )
空白组	22.59±2.72	36.87±2.47	58.65±2.90
模型组	38.22±1.93**	47.30±2.33**	42.24±2.25**
天南星组	35.63±2.51**	45.16±2.72**	44.52±2.63**
胆南星组	26.79±2.31**##aa	40.61±2.17**##aa	54.98±2.05**##aa

注: 与空白组比较, \*\* $P<0.01$ ; 与模型组比较, ## $P<0.01$ ; 天南星发酵前后比较, aa $P<0.01$ 。

由以上肛温变化情况、下丘脑体温调节中枢、肝脏组织能量代谢以及血清中炎症因子的对比, 能够发现天南星组与模型组相比无显著性差异, 说明天南星是热性药, 无解热作用。胆南星与模型组有显著性差异, 且向空白组接近, 说明胆南星具有良好的解热作用。

胆南星临床上常用于治疗小儿高热惊厥<sup>[11]</sup>, 故本实验模拟小儿高热致惊厥的模型, 选用幼龄的 SD 大鼠, 并用热水浴诱发惊厥, 以最大程度的还原胆南星在临床中的应用情况<sup>[12]</sup>。将惊厥发生率作为最直接的观察指标用以评价抗惊厥作用强弱。胆南星抗高热惊厥作用明显强于天南星, 胆南星不仅在抗惊厥作用上强于天南星, 还可降低肛温上升速度, 从侧面辅助证明了胆南星的解热作用。

3.3 天南星发酵前后毒性作用结果 各组动物在第二次灌胃后 6 h 内均出现不同程度的怠动、竖毛、聚堆、静止俯卧、呼吸急促或呼吸困难、身体震颤、抽搐至死亡。对死亡动物立即解剖, 可见小鼠胃肠均有大量尚未吸收的药液, 个别小鼠胃底部有充血现象, 其余脏器未见有明显异常。第二次灌胃 6 h 后大部分存活动物开始逐渐进食饮水, 第三天开始各组小鼠进食进水恢复正常。天南星本身具有毒性, 可致小鼠死亡, 且天南星鲜品组死亡率高于天南星组, 说明天南星经发酵炮制后, 可有效降低死亡率, 使毒性降低。见表 5。

解热作用机理之一是使下丘脑体温调节中枢的 PGE<sub>2</sub> 水平降低<sup>[13]</sup>, 或使大鼠肝组织 Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase 的水平降低、SDH 活力降低、升高肝糖原水平, 而 IL-6、IL-1 $\beta$  作为重要的炎症细胞因子<sup>[14-16]</sup>, 发热会导致其水平增加, 故解热实验中选定上述指标进行比较。对于干酵母所引起的发热, 胆南星组可有效降低大鼠体温, 降低发热大鼠的 PGE<sub>2</sub>、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase、IL-6、IL-1 $\beta$  和 SDH 水平, 增加肝糖原含量, 而天南星组未表现出解热作用。说明天南星在加入胆汁进行发酵制成胆南星后, 具备了胆汁中寒凉的药性, 产生了解热作用, 体现了热性药向寒性药的转变, 证明了炮制改性的原理。

表 5 药物对动物死亡情况的影响

序号	组别	剂量/ (g·kg <sup>-1</sup> )	死亡情况/ 只	死亡率/%
1	空白对照组	-	0	0
2	天南星鲜品高剂量组	3.2	8	100
3	天南星鲜品中剂量组	2.5	8	100
4	天南星鲜品低剂量组	1.8	8	100
5	天南星高剂量组	3.2	5	62.5
6	天南星中剂量组	2.5	3	37.5
7	天南星低剂量组	1.8	1	12.5
8	胆南星高剂量组	3.2	1	12.5
9	胆南星中剂量组	2.5	0	0
10	胆南星低剂量组	1.8	0	0

因为在产地采收、加工天南星鲜品时, 天南星鲜品表现出极明显的对皮肤的刺痛作用, 我们在对比天南星、胆南星毒性时增加了天南星鲜品组。预实验表明, 天南星鲜品有明显的毒性, 而天南星、胆南星组均受给药体积和浓度的限制, 给到最大浓度仍然无法致全部死亡, 无法得到 D<sub>m</sub>、D<sub>n</sub>、LD<sub>50</sub> 等数据, 故正式实验对不同样品对小鼠致死率进行了比较。结果表明, 天南星鲜品具有明显的毒性, 经干燥后毒性有所降低, 进一步发酵制成胆南星后毒性大大降低, 体现了天南星的“炮制减毒”。

#### 4 讨论

天南星经发酵制成胆南星后, 药性由温转凉, 毒性降低。这一炮制作用在古代各大医书中均有大量记载, 但在现代研究中, 欠缺炮制前后药效及毒性对比研究, 无法解释其炮制原理。抗高热惊厥和清热作为胆南星典型的药理作用, 能够直观的对比出两者在传统药效方面的区别, 比较贴合胆南星实际应用情况; 毒性实验则能直观的对比出两者毒性强弱。所以本实验从药效和毒性两方面系统阐述了天南星炮制前后的变化, 从而验证天南星发酵“减毒改性”的炮制原理。

本实验通过对天南星发酵前后的传统药效及毒性比较, 证明了天南星发酵炮制后药性由热转凉, 增强抗高热惊厥作用, 产生显著的解热作用, 并使毒性降低, 验证了炮制“减毒改性”的原理。

#### 参考文献:

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015 年版一部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 245.  
[2] 吴仪洛. 成方切用 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1958: 325.

- [3] 张介宾. 景岳全书(下册)[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1959: 938.
- [4] 王薇, 王珊, 刘超, 等. 基于小鼠生理生化指标的天南星与胆南星的寒热药性探讨[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(12): 3037-3038.
- [5] 吴紫君, 冯碧川, 沈志滨, 等. 天南星科有毒中药及其炮制品的急性毒性试验研究[J]. 广东药科大学学报, 2018, 34(3): 312-315.
- [6] 刘晓峰. 胆南星发酵炮制工艺规范化及质量标准研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [7] 刘晓峰, 崔亚晨, 单国顺, 等. 胆南星中胆酸类成分含量测定及发酵前后含量比较[J]. 中国现代中药, 2019, 21(3): 375-379.
- [8] 周国平, 秦炯, 汤秀英, 等. 高热惊厥大鼠海马神经元数量和超微结构改变的实验研究[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(2): 44-47.
- [9] 李文娟, 蒋莉, 陈恒胜, 等. 小儿牛黄清心散预防大鼠惊厥作用的研究[J]. 中成药, 2014, 36(2): 244-248.
- [10] 陈江宁, 单国顺, 刘晓瑜, 等. 胆南星辅料成分分析及其清热作用[J]. 中国现代中药, 2016, 18(7): 837-840.
- [11] 董幼祺, 董继业, 郑含笑. 固本防惊汤预防小儿高热惊厥复发的疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(3): 766-768.
- [12] 苟春铮, 李鑫, 帅云飞, 等. 羚羊角与钩藤联用对高热惊厥致发育期大鼠脑损伤的保护作用[J]. 中医导报, 2017, 23(19): 26-28.
- [13] 左泽平, 王志斌, 高阳, 等. 柴胡注射液对LPS发热大鼠解热机制的研究[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(4): 57-60.
- [14] 汤毅珊, 王宁生, 张银卿. 雄黄及含雄黄复方对炎症介质IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 和NO的影响[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(5): 107-110.
- [15] 陈绍礼, 白长学. 全身炎症反应综合征相关问题研究新进展[J]. 医学综述, 2006, 12(15): 948-950.
- [16] 涂丰霞, 陈翔. 肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和缺血性脑损伤[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2006, 33(3): 235-239.

## 玉竹多糖对高脂饮食诱导的大鼠肥胖和非酒精性脂肪肝的作用

朱琪, 李庚喜, 曾立\*, 伍世清  
(邵阳学院药学院, 湖南邵阳 422000)

**摘要:** **目的** 探究玉竹多糖对高脂饮食诱导的肥胖大鼠的减肥和预防非酒精性脂肪肝的作用。**方法** 给予高脂饮食制备大鼠肥胖模型4周, 大鼠随机分为正常组、模型组、玉竹多糖水溶液低、中、高剂量组(200、400、600 mg/kg), 1次/d。连续灌胃给药6周后, 称取肾周脂肪质量, 检测血清中TC、TG、LDL-C、HDL-C水平, 肝脏组织中AST、ALT、SOD、CAT、GSH-Px、MDA水平, 油红O染色观察肝脏组织的病理学变化, 荧光定量PCR检测大鼠肝脏TNF- $\alpha$ 、IL-6 mRNA表达, ELISA法检测肝脏组织TNF- $\alpha$ 、IL-6水平, Western blot检测大鼠肝脏p-p65蛋白表达。**结果** 玉竹多糖能降低高脂饮食诱导的肥胖大鼠体质量和肾周脂肪质量, 增加血清中HDL-C水平, 降低血清中TC、TG、LDL-C的水平( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 降低肝脏中AST和ALT水平( $P < 0.01$ ), 增加肝脏中SOD、CAT和GSH-Px水平, 降低过氧化物产物MDA水平( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 抑制肝脏中炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-6表达( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 抑制NF- $\kappa$ B信号通路中的p-p65蛋白表达( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。**结论** 玉竹多糖可有效改善肥胖大鼠的肥胖和NAFLD, 其机制可能与调节机体免疫反应, 维持脂质正常代谢, 减轻肝脏组织炎症反应, 增强肝功能和降低脂质过氧化水平带来的毒性反应有关。

**关键词:** 玉竹多糖; 高脂饮食; 肥胖; 非酒精性脂肪肝

**中图分类号:** R966

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2021)06-1612-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.06.043

**收稿日期:** 2019-10-08

**基金项目:** 湖南省自然科学基金(2019JJ40272); 湖南省教育厅科学研究项目(20C1676); 邵阳学院横向课题(2019HX57)

**作者简介:** 朱琪(1979—), 女, 实验师, 研究方向为营养与健康。Tel: (0739) 5308282, E-mail: qizhum27@126.com

\* **通信作者:** 曾立(1978—), 男, 硕士, 副教授, 研究方向天然药物化学成分功效与机制。Tel: (0739) 5308282, E-mail: zanan1230@163.com

**网络出版日期:** 2020-01-04

**网络出版地址:** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20200104.1457.002.html>