

瘀占主要优势,由于入院后均给予镇静、抗病毒、补液、支持疗法,不排除在一定程度上对证素的影响,可能也是导致中期症状多样化的原因。(4)病情进展至晚期已无法控制,但是能否通过分期辨证以建立中医的防治体系还需要更多的临床研究和观察。

本研究只是对狂犬病患者不同分期的中医证候学进行描述性统计分析,在证候学调查过程中,由于病例数少,来源单一,缺乏多中心数据研究;患者病程短、病情发展快,舌苔、脉象等体征没有及时记载是本研究的不足。如果借鉴数据挖掘等高级统计方法进行多中心数据研究,或许能为狂犬病的分期辨证提供更多的理论依据。

参 考 文 献

- [1] 杨绍基,任红. 传染病学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:109-112.
- [2] 朱文锋. 中医诊断学[M]. 北京:中国中医药出版社,2002: 9-141.

- [3] 朱文锋. 证素辨证学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:4, 88-161, 162-227, 230-259.
- [4] 宋乃光,刘景源. 中医疫病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004, 38-96.
- [5] 刘恒瑞. 伏邪新书[M]. 北京:人民卫生出版社,1956:36.
- [6] 李永宸,彭胜权. 中医文献治疗狂犬病方法探析[J]. 中国中医急症,2006. 15(10):1142-1143.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 卫生部发布 2011 年 9 月全国法定传染病疫情[EB/OL]. (2011-10-10). http://www.gov.cn/gzdt/2011-10/10/content_1965705.htm.
- [8] 曾文彬. 关于狂犬咬伤与狂犬病的中医药治疗问题[C]//中国中医药学会. 第二届全国“五方”临床应用研讨会, 张家界,1998.
- [9] 朱文峰. 中医辨证体系及“证”的规范性研究[J]. 天津中医药,2002,19(5):1-4.
- [10] 陈素梅,林琪. 10 例不同首发症状的狂犬病病例分析[J]. 当代医学,2011,17(8):90.

(收稿日期:2013-12-23)

(本文编辑:董历华)

药用硫化汞纳米粉主要药效学研究

高丽娜 陈朝军 陆景坤 武世奎 王一博 赵立元 郭晓波

【摘要】 目的 通过抗惊厥、镇静与烫伤治疗实验,研究合成的药用硫化汞纳米粉的主要药效,旨在探讨药用硫化汞纳米化对其药效学的影响。**方法** (1)烫伤作用:取小鼠 30 只,随机数字表法分成 3 组,90℃ 水造成浅二度烫伤模型,模型组仅涂抹麻油,阳性对照组涂抹京万红,实验组涂抹硫化汞纳米粉膏剂,观察各组小鼠烫伤部位的结痂情况。(2)镇静作用:取小鼠 50 只,随机数字表法分为 5 组,模型对照组灌胃给予蒸馏水,阳性对照组腹腔注射地西洋片,实验组给予药用硫化汞纳米粉,连续给药 7 天,并于末次给药后,依次给各组小鼠腹腔注射戊巴比妥钠,记录睡眠潜伏期、睡眠发生率及睡眠时间。(3)抗惊厥作用:取小鼠 50 只,随机数字表法分为 5 组,模型对照组灌胃给予蒸馏水,阳性对照组腹腔注射给予地西洋片,实验组为药用硫化汞纳米粉。连续给药七天,并于末次给药后,依次给各组小鼠注射戊四唑,制造惊厥模型。观察小鼠惊厥发生率。**结果** (1)烫伤作用:药用硫化汞纳米粉对伤口具有显著收敛作用($P \leq 0.01$) (2)镇静作用:药用硫化汞纳米粉高、中、低剂量组均能显著减低睡眠潜伏期($P \leq 0.01$) (3)抗惊厥作用:药用硫化汞纳米粉高、中、低剂量组惊厥率和死亡率明显较低($P \leq 0.01$)。**结论** 合成的药用硫化汞纳米粉具有治疗烫伤、镇静与抗惊厥的药理作用。

【关键词】 药用硫化汞纳米粉; 药效学; 治疗烫伤; 镇静; 抗惊厥

【中图分类号】 R285.5 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2014.02.005

基金支持:内蒙古自然科学基金(2012MS1209)

作者单位:010110 呼和浩特,内蒙古医科大学药学院[高丽娜(硕士研究生)、陈朝军、武世奎、王一博(硕士研究生)、赵立元(硕士研究生)、郭晓波(本科生)],蒙医药研究院(陆景坤)

作者简介:高丽娜(1988-),女,2012 级在读硕士研究生。研究方向:中蒙药学研究。E-mail:243792936@qq.com

通讯作者:陈朝军(1957-),女,本科,教授。研究方向:中蒙药中重金属存在形态分析及毒代动力学研究。E-mail:chenchaojun18@

Primary pharmacodynamics research of medicinal mercury sulfide nanopowder GAO Li-na, CHEN Chao-jun, LU Jing-kun, et al. College of pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Huhhot 010110, China
Corresponding author: CHEN Chao-jun, E-mail: chenchaojun18@163.com

【Abstract】 Objective In order to explore medicinal mercury sulfide nanopowder by synthesis on its pharmacodynamics, we researched on the main efficacy of the medicinal mercuric sulfide nanopowder through anticonvulsants, sedation and burn treatment experiment. **Methods** (1) Healing burns effect: 30 mice were randomly divided into 3 groups, and second-degree (superficial) burns model were established by 90 °C water. The mice from model group were only treated with sesame oil, the positive group with Jingwanhong and the experimental group with mercuric sulfide nano powder paste, Then observing burns scabby situation. (2) Sedation effect :50 mice were randomly divided into 5 groups, the model group were given distilled water, the positive group in the abdominal cavity injection of diazepam, experimental group given medicinal mercuric sulfide nanopowder, for seven days continuously. Finally giving each group mice injection of sodium pentobarbital in turn and recording the incidence of sleep latency and sleeping time. (3) Anticonvulsive effect: Identical to the method of (2), except the pentobarbital sodium was replaced by pentylenetetrazo, After that observing the mice convulsion rates. **Results** (1) Medicinal mercuric sulfide nanopowder had a significant effect on the burning. (2) Medicinal mercuric sulfide nanopowder of high, middle, low dose group could significantly reduce the sleep latency. (3) Eclampsia rate and mortality of medicinal mercuric sulfide nanopowder group were significantly lower than model group. **Conclusion** In this experiment condition, Medicinal mercuric sulfide nanopowder by synthesis has healing burns, sedation and anticonvulsant pharmacological effects.

【Key words】 Medicinal mercury sulfide nanopowder; Pharmacodynamics; Healing burns; Sedation; Anticonvulsant

硫化汞为矿物药朱砂和蒙药银朱的主要成分,在中药、蒙药、藏药中均广泛应用^[1],安宫牛黄丸、孟根乌苏 18 味丸以及七十味珍珠丸等著名方剂中均配伍药用硫化汞。但传统工艺炮制的药用硫化汞生物利用度极低,在成药方剂中添加量较大,致使其在安全性方面饱受质疑^[2],大剂量使用硫化汞依然是民族医药发展的瓶颈。因此如何减毒增效成为该领域研究的热点。

纳米医药是近年医药领域研究的热点,并且在难溶药物如雄黄,三氧化二砷、牛黄的生物利用度和药效研究中取得了重大进展^[3]。由于纳米颗粒具有较大的比表面积,其有效成分溶出量较常规尺寸颗粒有明显提高^[4]。在藏药和印度医药中均报道人工炮制的药用硫化汞制品如佐太和 ras-sindoor 等传统药物中含有大量硫化汞纳米颗粒^[5-6]。这表明在传统工艺中已融入了现代科技的因素。本课题组以硫代乙酰胺与硝酸汞作为前体一步湿法合成了硫化汞纳米粉^[7],硫化汞的纳米化有望提高其药效,减少在方剂中的使用量。本文主要研究合成纳米硫化汞的药理作用,此合成工艺为中药、蒙药中含硫化汞药材的炮制工艺提供新的途径,加快其现代化进程。

1 材料

1.1 试剂

药用硫化汞纳米粉(由本实验室合成并经电镜鉴定为纳米颗粒,纯度为 100%),冰片(购自呼和浩特市惠丰堂大药房),京万红(天津达仁堂京万红药业有限公司,批号:211786),地西洋片片(上海信谊药厂有限公司,批号:110901),戊四唑(Sigma 公司,批号:1001189895)。

1.2 动物

选用体重为 18 ~ 22 g 的昆明种小鼠共 130 只,雌雄各半,购自内蒙古大学动物中心,动物许可证号 SCXK(蒙)2002-0001。

2 实验方法

2.1 对小鼠实验性烫伤的影响

2.1.1 膏剂的配制 药用硫化汞纳米粉 30 g,冰片 5 g,用麻油 20 ml 和成膏,2 ~ 8 °C 保存,用时直接抹于患处。

2.1.2 动物分组及给药 取小鼠 30 只,随机数字表法分成 3 组,每组 10 只。用 8% 硫化钠背部脱毛,生理盐水洗净待干,用一口径为 1.5 cm 的无底有机玻璃圆筒置于脱毛处,向其内倒入 90 °C 水,保

留 30 秒,造成浅二度烫伤(水泡性,患处产生水泡)^[8],在烫伤 30 分钟后,每只小鼠均用医用棉签涂抹 0.1 g 药物。模型组在小鼠烫伤部位仅涂抹麻油,实验组涂抹药用硫化汞纳米粉膏剂,阳性对照组涂抹京万红。观察各组小鼠烫伤部位的结痂情况并记录结痂面积和脱痂时间(结痂面积 = 左右径 × 前后径)。

2.2 对戊巴比妥钠镇静的协同作用

取小鼠 50 只,体重 18 ~ 22 g,雌雄各半,按体重随机数字表法分为 5 组,分别灌胃给予 15×10^3 mg/kg、 10×10^3 mg/kg、 6.7×10^3 mg/kg 药用硫化汞纳米粉,阳性对照组腹腔注射 0.2 mg/kg 地西洋片,模型对照组灌胃给予蒸馏水,连续给药 7 天,并于末次给药 30 分钟后,依次给各组小鼠腹腔注射戊巴比妥钠 75 mg/kg。观察小鼠翻正反射(消失 1 分钟以上记为发生睡眠),记录睡眠潜伏期、睡眠发生率及睡眠时间。

2.3 对戊四唑致小鼠惊厥作用的影响

取小鼠 50 只,体重 18 ~ 22 克,雌雄各半,按体重随机数字表法分为 5 组,灌胃给予 15×10^3 mg/kg、 10×10^3 mg/kg、 6.7×10^3 mg/kg 药用硫化汞纳米粉,模型对照组灌胃给予蒸馏水,阳性对照组腹腔注射给予 4.5 mg/kg 地西洋片。连续给药七天,并于末次给药 60 分钟后,依次给各组小鼠背部皮下注射戊四唑 90 mg/kg,制造惊厥模型^[9]。观察小鼠 15 分钟内惊厥发生率,惊厥潜伏期及死亡率,15 分钟后的惊厥潜伏期记作 900 秒。

3 统计学方法

数据采用 SPSS 13.0 软件包进行统计处理。采用 *t* 检验统计学分析方法,计量资料数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, $P \leq 0.05$ 或 $P \leq 0.01$ 被认为有显著性差异。

4 实验结果

4.1 对小鼠实验性烫伤的影响

烫伤实验结果如表 1 所示。经 *t* 检验统计分析,发现给药 1 天后,与模型组相比,药用硫化汞纳米粉组烫伤的结痂面积显著低于模型组($P \leq 0.01$);与京万红组(阳性对照)相比,硫化汞纳米粉组 1 天后的结痂面积显著低于京万红组,脱痂时间显著高于京万红组。给药 15 天后,与模型组相比,京万红组(阳性对照)、药用硫化汞纳米粉组的创面结痂面积和脱痂时间显著低于模型组($P \leq 0.01$);与京万红组相比,药用硫化汞纳米粉组结痂面积显著低于京万红组,脱痂时间显著高于京万红组,创面结痂面积没有显著性差异。实验结果表明药用硫化汞纳米粉对烫伤 1 天后的伤口收敛效果优于京万红,脱痂时间稍长于京万红。

4.2 对戊巴比妥钠镇静的协同作用

如表 2 所示,经 *t* 检验统计分析:地西洋片组睡眠潜伏期较模型组显著降低,睡眠率显著增加($P \leq 0.01$);药用硫化汞纳米粉高、中、低剂量组睡眠潜伏期均显著降低($P \leq 0.01$),睡眠率显著增加,且睡眠潜伏期存在剂量依赖关系,即随给药剂量增加,睡眠潜伏期依次降低。结果表明药用硫化汞纳米粉具有一定的协同镇静作用,但其作用弱于地西洋片组。

4.3 对戊四唑致小鼠惊厥作用的影响

实验结果见表 3,经 *t* 检验统计分析:地西洋片组惊厥潜伏期显著高于模型组,惊厥率和死亡率远低于模型组($P \leq 0.01$);药用硫化汞纳米粉高、中、低剂量组惊厥潜伏期均显著高于模型组($P \leq 0.01$),其中中剂量组惊厥潜伏期最长,硫化汞高、中、低剂量组死亡率均低于模型组,且存在剂量依

表 1 配制软膏对小鼠实验性烫伤的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	创面结痂面积(mm ²)					愈合时间(天)
	1 天	3 天	7 天	11 天	15 天	
模型组(<i>n</i> = 10)	264.19 ± 54.83	247.59 ± 53.40	223.01 ± 50.64	166.12 ± 29.85	128.28 ± 24.21	29.20 ± 2.49
阳性组(<i>n</i> = 10)	226.11 ± 32.61	231.70 ± 32.20	201.94 ± 45.01	156.41 ± 50.67	68.77 ± 19.59 ^a	21.00 ± 1.23 ^a
硫化汞(<i>n</i> = 10)	153.91 ± 27.91 ^{ab}	225.30 ± 43.99	207.72 ± 29.38	183.17 ± 39.44	72.57 ± 47.48 ^a	23.70 ± 3.77 ^{ab}

注:与模型组相比^a $P < 0.01$;与阳性组相比^b $P < 0.01$ 。

表 2 对戊巴比妥钠镇静的协同作用的结果($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(mg/kg)	睡眠潜伏期(min)	睡眠率
地西洋片组($n=10$)	0.20	1.02 ± 0.072 ^a	90%
模型组($n=10$)	75.00	6.52 ± 0.094	40%
硫化汞高剂量组($n=10$)	0.015 × 10 ⁶	2.53 ± 0.103 ^{ab}	60%
硫化汞中剂量组($n=10$)	0.010 × 10 ⁶	3.96 ± 0.158 ^{ab}	60%
硫化汞低剂量组($n=10$)	0.0067 × 10 ⁶	4.37 ± 0.163 ^{ab}	50%

注:与模型组相比^a $P < 0.01$;与阳性组相比^b $P < 0.01$ 。

表 3 对戊四唑致惊厥作用的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(mg/kg)	惊厥潜伏期(s)	惊厥率	死亡率
模型组($n=10$)	—	267.70 ± 45.85	100.0%	90%
地西洋片组($n=10$)	4.5	886.30 ± 43.32 ^a	10.0%	0%
硫化汞高剂量组($n=10$)	0.015 × 10 ⁶	411.60 ± 108.33 ^{ab}	100.0%	20%
硫化汞中剂量组($n=10$)	0.010 × 10 ⁶	427.20 ± 61.45 ^{ab}	100.0%	40%
硫化汞低剂量组($n=10$)	0.007 × 10 ⁶	356.40 ± 81.78 ^{ab}	100.0%	60%

注:与模型组相比^a $P < 0.01$;与阳性组相比^b $P < 0.01$ 。

赖关系,即随给药剂量增加,死亡率依序降低;药用硫化汞纳米粉高、中、低剂量组惊厥潜伏期均显著低于地西洋片组($P \leq 0.01$)。上述结果表明合成的药用硫化汞纳米粉具有抗惊厥作用,且存在剂量依存关系,但其作用弱于地西洋片。

5 结语

药用硫化汞纳米粉的合成工艺能够降低传统炮制工艺硫化汞药物中对工作人员的损害及环境污染,本课题组首次研究了通过简单的化学方法合成的药用硫化汞纳米粉的药效作用,发现此工艺合成的药用硫化汞纳米粉在治疗烫伤、抗惊厥、镇静方面均具有一定的作用。为蒙药的合成工艺提供了新的可选择的方法。但是因纳米特性的存在,能否通过减少给药剂量来降低汞的毒性、提高生物利用度,还需进一步药代动力学与毒理学研究探讨。

参 考 文 献

[1] 孙启明. 朱砂毒害亟待讨论[J]. 中国药学杂志, 1994, 29(9):562-563.

[2] 洪薇, 赵静, 李绍平, 等. 中药重金属限量控制现状与对策[J]. 药物分析杂志, 2007, 27(11):1849-1853.

[3] 徐辉碧, 杨祥良, 谢长生, 等. 纳米技术在中药研究中的应用[J]. 中国药科大学报, 2001, 32(8):161-165.

[4] 陈振玲, 陈令新, 刘建娣, 等. 纳米药物分析[J]. 化学进展, 2006, 18(7):1014-1018.

[5] Singh, Sunil Kumar Chaudhary, Anand Rai, et al. Preparation and characterization of a mercury based Indian traditional drug Ras-sindoor[J]. Indian Journal of traditional knowledge, 2009, (8):346-351.

[6] 阎立峰. 藏药“佐太”的微结构与成分分析[J]. 中国藏学, 2007, (79):150-152.

[7] Shikui Wu, Chaojun Chen, Xiaoping Shen, et al. One-pot synthesis, formation mechanism and nearinfrared fluorescent properties of hollow and porous α -mercury sulfide[J]. CrystEngComm, 2013, 15:4162-4166.

[8] 刘建春, 徐爱凤, 辛存寿, 等. 烧烫伤对家兔深 II 度烧伤后创面愈合作用影响的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2009, 16(1):14-15.

[9] 赵丹阳, 董彧. 安痲宁冲剂抗惊厥作用的实验研究[J]. 海峡药学, 2003, 15(1):22-23.

(收稿日期: 2013-11-27)

(本文编辑: 董历华)