

中 药 研 究

冰片“佐使则有功”之实验研究

王宁生* 梁美蓉* 刘启德* 叶少梅*

摘要 以 CT 动态扫描为监测手段,比较兔灌服冰片与否对水溶性造影剂泛影葡胺在脑内的 CT 值和密度差异的影响。实验结果显示:冰片能增强泛影葡胺在脑内的 CT 值,提示冰片能增强血脑屏障的通透性,为探讨冰片“独行则势弱,佐使则有功”及“芳香走窜,引药上行”提供了实验依据。

主题词 冰片/诊断应用 断层摄影术,X 线计算机

冰片是一味常用中药,其味辛,性苦、凉,归心肺经。能“通诸窍,散忧火”^[1],故在医治神昏、惊厥诸证的开窍方中常可见到,如安宫牛黄丸、至宝丹等。尤其在新开发的心、脑血管意外抢救药物中,冰片以其开窍醒神、辟秽、化浊、清热止痛之功效而频频使用,例如冠心苏合丸、冰滴丸、苏心丸、宽胸气雾剂等等。现代研究证实,冰片是一小分子脂溶性单萜类物质,口服后胃肠道能迅速吸收,并很快透过血脑屏障。服药 5 分钟后即可在脑组织中测到,且在脑组织中的蓄积时间较脑外组织长,蓄积量也相当高^[2],这可能为冰片开窍醒神提供了一些实验依据。但对冰片能否影响其他药物进入中枢神经系统的研究,目前并不多见。

尽管冰片自身有开窍醒神作用,但在安宫牛黄丸、至宝丹等组方中,冰片尚有一种“使药”作用,例如在上述二方中,冰片虽有与麝香相似的开窍作用,还能“助牛黄、麝香内透包络”^[3]。另外,早在《本草衍义》中认为冰片“独行则势弱,佐使则有功”。这里冰片的“使药”作用,大多数人理解为引药入经的意思。为探讨冰片这种“引药上行”“佐使则有功”的作用,我们研究设计了以 CT 动态扫描为监测手段,比较兔灌服冰片与否对水溶性造影剂泛影葡胺在脑内 CT 值的变化和密度差异的影响,从冰片对血脑屏障通透性影响的角度,看其“佐使则有功”的作用。

1 材料与方

1.1 实验药物及仪器:冰片,购于广东省药材公司,经与卫生部药检所提供的标准品对照,核定为机片,配成

10%冰片石蜡油液。泛影葡胺为上海信谊药厂产品。CT 扫描仪为 SCT-3000TX,日本岛津公司产品。

1.2 实验方法 健康新西兰兔(2~2.5kg/只)用 2%戊巴比妥钠静脉麻醉(30mg/kg),麻醉前分别灌服生理盐水(对照兔 15ml/kg)和冰片石蜡油液(受试兔 15ml/kg)于灌服生理盐水和冰片石蜡油液后 15 分钟,由兔耳背动脉注入造影剂——76%的泛影葡胺(4ml/kg)。

兔脑 CT 扫描方法:采用定位、平扫及动态增强扫描。

定位及平扫:用木架兔台固定兔子,取耳根与眼外眦连线的平面为扫描断层,并在注射造影剂前测出其 CT 值(本底)。

动态增强扫描:造影剂于 30 秒内推注完毕即刻开始扫描,观察时间共为 900 秒,各扫描时间点为 9、14、24、34、44、59、79、94、129、179、344、496、594、900 秒。

2 结果

平扫时对照兔和受试兔组织扫描断层的 CT 值均为 32Hu。附表表示,动态增强扫描时两兔 CT 值都有增加,对照兔 16 个时间点的平均 CT 值为 36.75 ± 3.79 Hu (均值±标准差,以下同),受试兔为 45.44 ± 4.32 Hu,后者平均 CT 值明显高于前者($P < 0.01$),且绝大多数时间点的 CT 值高于对照兔。

附表 动态增强扫描对照兔和受试兔的 CT 值

时间(秒)	CT 值(Hu)	
	对照兔	受试兔
9	43	42
14	43	43
19	39	52
24	42	48
34	39	49
44	40	48
59	35	49
74	37	47
94	35	54
129	36	44
179	34	44
249	34	42
344	32	44
496	33	42
594	34	41
900	32	38

* 广州中医学院药理研究所(510407)

收稿日期:1993-08-10

动脉注射泛影葡胺后,对照兔立即产生最大CT值(43Hu),而灌服冰片兔在94秒后才产生最大CT值(54Hu)。对照兔CT值迅速下降,而灌服冰片兔的CT值先是上升,94秒后(即灌服冰片后16.5分钟)达最大CT值,而后逐渐下降,表现出一种“具有吸收过程的药物动力学特征”。

3 讨论

CT扫描是一种现代研究生理、病理情况下及一些外加因素造成的血脑屏障通透性改变的方法,它除能显示组织形态改变外,尚可分析组织密度,并且可在CT图像上测量任何区域的密度。通过对CT值和影像密度的变化,了解血脑屏障变化的部位、程度和持续时间,从而判断血脑屏障通透性改变的情况。

实验先做定位平扫,测定兔脑基础CT值(本底),然后采用动脉注射水溶性碘造影剂—泛影葡胺,对目标器官(脑)进行固定断层的动态扫描。由于采用动态扫描,不但可以比较对照兔和受试兔两者CT值动态变化的差异,同时也观察到两者在持续时间上的不同。一般情况下,水溶性造影剂是不能透过血脑屏障进入脑实质,而只能停留在血管内,因此动脉注射造影剂后,扫描时脑实质CT值有所增高,是由于血管内的造影剂所致^[4],当由于病理状况或其他外加因素造成血脑屏障通透性发生改变时,脑实质的CT值和组织影像密度均会发生明显的改变^[5]。实验结果显示:兔灌服冰片后,脑组织增强扫描时得到的CT值比对照兔有较大的增加,组织影像密度有明显增强,且这种增强作用的持续时间也较长,可以认为,这是冰片增加血脑屏障通透性作用之故。

CT值的动态变化也反映出造影剂泛影葡胺在血管内和脑组织内的动力学变化过程。尽管对照兔和受试兔都是血管内给药,对照兔CT值的变化显示出血管内给药的药代动力学特征,而灌服冰片兔CT值的变化轨迹却与对照兔完全不同,其表现为一种典型的血管外给药的动力学特征,即具有一种“通过生物膜的

吸收动力学过程”。相同给药途径却表现出不同的动力学过程,这也间接证明了冰片能促使水溶性造影剂泛影葡胺透过血脑屏障进入脑实质。上述实验结果结合中医药理论,可以解释冰片为何能“引药上行”及“佐使则有功”。中药理论中“使药”有两种意义。其中之一即为引经药,它可引导它药直达病所,更好地发挥它药的治疗作用。引经也称引经报使,意指有些药物可以使其他药物的归经发生固定的改变,类似向导把药物作用引向特定的经脉脏腑,例如柴胡引药入胆、肝经,羌活引药入膀胱经等等。冰片归心、肺经,而心主神明,故归心经的药物除作用于心血管系统外,还可能对中枢神经活动有影响。从临床观察到,冰片不但能扩张冠状动脉,增加冠脉流量,缓解心绞痛^[6],还能医治热病神昏,惊厥及镇痛镇静^[7]。在众多的开窍方中,冰片除自身的通窍开闭,苏醒神志作用外,其“芳香走窜、引药上行”“独行则势弱,佐使则有功”的功效在于引导其他药物进入心经,使心主血,主神明的作用得到发挥。从我们的实验结果来看,冰片的“佐使则有功”的作用,可能是由于冰片改善了血脑屏障的通透性,使其他药物能更快更多地进入中枢神经系统,发挥其疗效。至于冰片改善血脑屏障的通透性的机制还有待进一步研究。

4 参考文献

- 1 江苏新医学院. 中药大辞典. 上海人民出版社, 1975.
- 2 上海中医学院基础部. ³H-冰片在体内的吸收、分布和排泄——中药冰片芳香开窍机理的初步探讨. 中成药研究 1981; (5): 8.
- 3 广州中医学院. 方剂学. 上海科技出版社, 1979.
- 4 Arimitsu T, et al. White - gray matter differentiation in computed tomography. J. comput. Assis Tomogr 1991; 1: 437.
- 5 Longt DM. Capillary ultrastructure and the blood - brain barrier in the human malignant brain tumours. J. Neurosurg 1970; 32: 127.
- 6 邓文龙. 开窍方药的临床及实验进展. 中成药研究 1985; (3): 33.
- 7 江光池, 等. 龙脑和异龙脑对小鼠和家兔的药理作用. 华西药理学杂志 1989; 4(1): 23.

全国治疗癌症中医药学术研讨会征文通知

为推动和开展全国中医药治疗癌症的基础研究和癌症的临床治疗,加强学术交流,中国中医研究院科技合作中心定于1994年5月中旬在北京召开全国治疗癌症学术研讨会,现征文如下:

①当代中医药治疗癌症的发展概况与成就;②中医药治疗癌症的现代研究与文献历史研究;③中医药治疗癌症的临床用药经验;④中医针灸对癌症治疗的作用与经验;⑤癌症术后中医药养生方法;⑥气功对癌症手术前后治疗的作用和治疗经验;⑦癌症的新药研究与临床应用;⑧中西医结合治疗癌症的理论及临床研究。

来稿请用400字稿纸,要求字数在3000~7000字,并需附400字的论文摘要。征文截止日期为:1994年4月15日。请自留底稿。征文请寄:100700北京东直门内北新仓18号中国中医研究院科技合作中心 宋娜收;电话:4013827;4075193