

佛司可林及异佛司可林的一般药理学初步研究

赵继坤¹⁾, 杨为民²⁾, 杨之斌¹⁾, 李佳勋²⁾, 付健健¹⁾

(1) 昆明医科大学第三附属医院, 云南昆明 650118; 2) 昆明医科大学暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南昆明 650031)

[摘要] **目的** 观察佛司可林 (forskolin, FSK)、异佛司可林 (isoforskolin, ISOF) 对 SD 大鼠的心血管系统、呼吸系统的影响。 **方法** (1) 将 50 只 SD 大鼠按雌雄各半随机分为 5 个处理组, 即对照组 (Control)、FSK 及 ISOF 低、高剂量组 (2、6 mg/kg), 每组 n = 10。 (2) 动物颈总动脉置管, 连接压力换能器及多道生理记录仪, 记录大鼠心率 (heart rate, HR)、呼吸频率 (breathing rate, BR)、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)。待各监测指标平稳后给予相应记录, 十二指肠给药, 分别记录大鼠给药前、给药后 0.5 h、1 h、1.5 h、2 h 和 2.5 h 的心率、呼吸频率、收缩压、平均动脉压、舒张压情况。 **结果** 与给药前比较, 各处理组在给药后 0.5 h、1 h、1.5 h、2 h 和 2.5 h 的心率、呼吸频率、收缩压、平均动脉压、舒张压均无明显变化, 各处理组均差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与对照组比较, 各处理组在给药前、给药后 0.5 h、1 h、1.5 h、2 h 和 2.5 h 的心率、呼吸频率、收缩压、平均动脉压、舒张压均差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 各处理组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 **结论** 一般药理学研究表明, FSK 及 ISOF 低、高剂量组 (2、6mg/kg) 对 SD 大鼠的心率、呼吸频率、收缩压、平均动脉压、舒张压均无明显影响。

[关键词] 佛司可林; 异佛司可林; 一般药理学

[中图分类号] Q946 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 07 - 0037 - 04

Study on General Pharmacology of Forskolin and Isoforskolin

ZHAO Ji - kun¹⁾, YANG Wei - min²⁾, YANG Zhi - bing¹⁾, LI Jia - xun²⁾, FU Jian - jian¹⁾

(1) The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University Kunming, Kunming Yunnan 650118; 2) School of Pharmaceutical Science & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650031, China)

[Abstract] **Objective** To investigate whether Forskolin (FSK), Isoforskolin (ISOF) has any influences on cardiovascular system and respiratory system of SD rats. **Methods** (1) 50 SD rats were divided into five groups randomly: Control group (Control), the low (2 mg/kg) and high (6 mg/kg) dose FSK and ISOF group, n = 10 in each group, with the proportion of male and female 1:1. (2) Carotid artery catheters were used for those SD rats, pressure transducer and the multi-channel physiology recorder were applied to record in the heart rate, breathing frequency, systolic blood pressure, mean arterial pressure, diastolic blood pressure. The data were recorded after the monitoring index got stable. Medicines were given from the duodenum after the rats were anesthetized, the heart rate, breathing, systolic blood pressure, mean arterial pressure, diastolic blood pressure were recorded before and 0.5 h, 1 h, 1.5 h, 2 h and 2.5 h after the drug administration in treatment group. **Results** Compared with before drug administration, the heart rate, breathing rate, systolic blood pressure, mean arterial pressure, diastolic blood pressure of the treatment group had no significant difference 0.5 h, 1 h, 1.5 h, 2 h and 2.5 h after drug administration. Compared with control group, the heart rate, breathing, systolic blood pressure, mean arterial pressure, diastolic blood pressure had no significant difference between before and

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81173110); 云南省科技厅重点新产品开发计划项目 (2012BC012)

[作者简介] 赵继坤 (1984~), 男, 山东日照市人, 在读硕士研究生, 主要从事腹部肿瘤研究工作。

[通讯作者] 杨之斌. E-mail: yzblbab@vip.sina.com

0.5 h, 1 h, 1.5 h, 2 h and 2.5 h after drug administration. **Conclusion** General pharmacology study shows that the low (2 mg/kg) and high (6 mg/kg) dose of FSK and ISOOF has no significant effect on heart rate, breathing, systolic blood pressure, mean arterial pressure, diastolic blood pressure of SD rats.

[**Key words**] Forskolin; Isoforskolin; General pharmacology

毛喉鞘蕊花 *Coleus forskohlii* (wild) Briq 系唇形科鞘蕊花属植物。鞘蕊花属植物全属约 90 种^[1], 主要产于印度和我国的云南等地。佛司可林 (FSK)、异佛司可林 (ISOOF) 主要是分别从毛喉鞘蕊花中经过提取、分离、精制得到的单体化合物, 其结构构成见图 1。

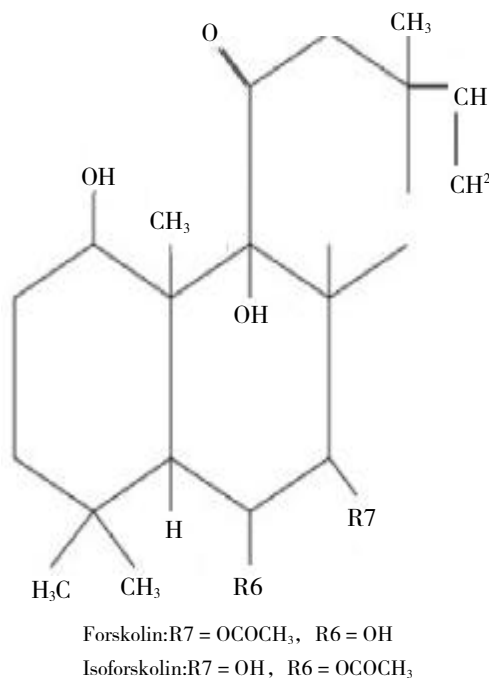


图 1 isoF 和 FSK 的化学结构

Fig. 1 The structure of isoF and FSK

药效学研究结果表明, 佛司可林 (FSK) 作为强大的腺苷酸环化酶激活剂, 通过升高 cAMP 的水平, 从而参与多种细胞功能的调节^[2,3], 有效促进中枢及周围神经系统中神经元的分化及神经突起生长, 从而对心脑血管系统、呼吸系统及肿瘤等产生重要影响, 具有强心、平喘、抗肿瘤、抗血栓及降低眼内压等药理作用^[4-6]。异佛司可林 (ISOOF) 为佛司可林 (FSK) 的异构体, 也具有类似佛司可林 (FSK) 的多种药理作用^[7]。近年来, 随着研究的深入, 发现佛司可林 (FSK)、异佛司可林 (ISOOF) 还具有抗抑郁, 减肥等新的功效。现临床上开始用于心脑血管病、肿瘤和老年常患疾病等的治疗。药理作用明显, 临床应用前景广阔。本文对佛司可林

(FSK)、异佛司可林 (ISOOF) 进行了一般药理学的初步研究, 作为新药非临床安全性评价中全身性毒性试验的重要组成部分, 以期发现佛司可林 (FSK)、异佛司可林 (ISOOF) 对呼吸系统、心血管系统的影响, 研究受试物在治疗范围或治疗范围以上剂量时, 潜在的不期望出现的对生理功能的不良影响, 寻找该药物安全治疗范围, 为指导临床用药和拟定临床人用剂量提供实验依据^[8-10]。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

佛司可林 (FSK)、异佛司可林 (ISOOF) 均为粉末状, 为实验室自制。实验时用生理盐水配成不同的药物浓度; 10%乌拉坦注射液; 肝素钠注射液 (常州千红生化制药股份有限公司 批号: 121127)。

1.2 实验动物

SD 大鼠, 体重 170 ~ 250 g, 雌雄各半, 昆明医科大学动物科提供。

1.3 主要设备

多道生理记录仪 (NIHON KOHOEN, JAPAN); 压力换能器; ES-1000E 电子天平 (湘仪天平仪器设备有限公司); 手术器械。

1.4 实验方法

1.4.1 分组及给药方法 (1) 分组: SD 大鼠按雌雄各半随机分为 5 个处理组, 即对照组 (Control), FSK 及 ISOOF 低、高剂量组 (2、6 mg/kg), 每组 n = 10。 (2) 给药方案: 药物配制: FSK 及 ISOOF 低、高剂量组 (2、6 mg/kg) 分别称取 4、12 mg FSK 及 ISOOF 用 10 mL 生理盐水溶解, 配制成浓度为 0.4、1.2 mg/mL 的溶液; 对照组给予等体积的生理盐水。给药方法: 实验采用十二指肠一次性给药。

1.4.2 动物模型制备 大鼠腹腔注射 10% 乌拉坦 (1 mL/100 g) 麻醉, 后仰卧位固定, 剪刀剪毛、剪开颈部皮肤, 血管钳分离颈前组织, 暴露颈总动脉约 1.5 cm, 颈总动脉远端丝线结扎, 近端血管夹夹闭, V 型切口, 置管, 丝线结扎固定, 注射用肝素钠稀释液冲管, 剪刀剪开腹部暴露十二指肠,

穿丝线, 便于提拉十二指肠给药。

1.4.3 实验步骤 大鼠颈部所置导管连接压力换能器及多道生理记录仪, 监测大鼠心率、呼吸、收缩压、平均动脉压、舒张压, 待各监测指标平稳后给予相应记录, 十二指肠给药, 分别监测大鼠给药前、给药后 0.5 h, 1 h, 1.5 h, 2 h 和 2.5 h 的心率、呼吸、收缩压、平均动脉压、舒张情况。

1.5 统计学处理

实验结果以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 Sigma Stat 3.5、Sigma Plot 10.0 统计分析软件对数据进行分析处理。各指标多组间采用单因素方差分析 (one-way ANOVA)。

2 结果

2.1 佛司可林 (FSK)、异佛司可林 (ISOF) 对 SD 大鼠心率的影响

实验数据显示与给药前比较, 各处理组在给药后 0.5 h, 1 h, 1.5 h, 2 h 和 2.5 h 的心率均无明显变化, 各处理组均无统计学差异; 与对照组比较, 各处理组在给药前、给药后 0.5 h, 1 h, 1.5 h, 2 h 和 2.5 h 的心率均无明显差异, 各处理组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 佛司可林 (FSK)、异佛司可林 (ISOF) 对 SD 大鼠呼吸频率的影响

实验数据显示与给药前比较与给药前比较,

各处理组在给药后 0.5 h、1 h、1.5 h、2 h 和 2.5 h 的呼吸频率均无明显变化, 各处理组差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与对照组比较, 各处理组在给药前、给药后 0.5 h、1 h、1.5 h、2 h 和 2.5 h 的呼吸频率均无明显差异, 各处理组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.3 佛司可林、异佛司可林对 SD 大鼠血压的影响

实验数据显示与给药前比较与给药前比较, 各处理组在给药后 0.5 h、1 h、1.5 h、2 h 和 2.5 h 的收缩压、平均动脉压、舒张压均无明显变化, 各处理组均差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与对照组比较, 各处理组在给药前、给药后 0.5 h、1 h、1.5 h、2 h 和 2.5 h 的收缩压、平均动脉压、舒张压均无明显差异, 各处理组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

3 讨论

一般药理学研究表明, FSK 及 ISOF 低、高剂量组 (2、6 mg/kg) 对 SD 大鼠的心率、呼吸频率、收缩压、平均动脉压、舒张压均无明显影响。一般药理学研究, 又称安全药理学, 是指观察药物主要药效学以外的其他药理作用, 主要观察药物对神经系统、呼吸系统、心血管系统 3 个方面的影响, 亦属于新药安全性研究范畴, 是新

表 1 佛司可林 (FSK)、异佛司可林 (ISOF) 对 SD 大鼠心率的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 The effect of FSK and ISOF on the heart rate of SD rats ($\bar{x} \pm s$)

组 别	处理前 (bpm)	处理后 (bpm)				
		0.5 h	1.0 h	1.5 h	2.0 h	2.5 h
对照组	396.90 ± 31.11	402.80 ± 31.11	399.20 ± 38.12	403.10 ± 39.61	397.20 ± 41.03	399.00 ± 34.84
ISOF 2 mg/kg	379.50 ± 26.17	387.90 ± 19.35	380.00 ± 27.54	385.60 ± 27.25	388.20 ± 23.60	390.30 ± 23.27
ISOF 6 mg/kg	383.10 ± 17.98	387.50 ± 22.90	383.70 ± 13.09	383.10 ± 15.53	376.20 ± 11.78	375.30 ± 26.62
FSK 2 mg/kg	398.70 ± 22.33	383.90 ± 14.78	374.00 ± 23.22	376.40 ± 28.36	378.10 ± 33.89	379.30 ± 29.27
FSK 6 mg/kg	381.70 ± 31.95	380.80 ± 33.95	378.00 ± 29.09	386.00 ± 18.07	387.50 ± 20.38	389.80 ± 22.47

表 2 佛司可林 (FSK)、异佛司可林 (ISOF) 对 SD 大鼠呼吸频率的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 The effect of FSK and ISOF on the breathing rate of SD rats ($\bar{x} \pm s$)

组 别	处理前 (bpm)	处理后 (bpm)				
		0.5 h	1.0 h	1.5 h	2.0 h	2.5 h
对照组	97.40 ± 19.09	95.80 ± 13.90	98.40 ± 17.48	93.00 ± 15.58	90.30 ± 13.42	91.00 ± 14.15
ISOF 2 mg/kg	102.40 ± 13.43	102.40 ± 11.03	100.00 ± 13.70	97.60 ± 15.16	95.20 ± 15.15	95.50 ± 13.71
ISOF 6 mg/kg	107.00 ± 9.06	98.80 ± 9.81	103.00 ± 9.20	97.60 ± 9.62	99.80 ± 12.13	99.60 ± 9.13
FSK 2 mg/kg	93.80 ± 19.12	92.20 ± 9.40	86.80 ± 15.12	88.10 ± 15.45	87.80 ± 10.37	85.20 ± 12.27
FSK 6 mg/kg	98.40 ± 15.31	96.80 ± 12.12	96.30 ± 12.17	93.80 ± 13.93	96.00 ± 15.58	95.40 ± 14.94

表 3 佛司可林 (FSK)、异佛司可林 (ISOF) 对 SD 大鼠血压的影响 ($\bar{x} \pm s$)
 Tab. 3 The Effect Of FSK And ISOF On The Blood Pressure Of SD Rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	血压	处理前(mmHg)	处理后 (mmHg)				
			0.5 h	1.0 h	1.5 h	2.0 h	2.5 h
对照组	SBP	123.10 ± 18.21	115.10 ± 21.08	115.00 ± 23.67	115.50 ± 22.91	115.20 ± 25.70	115.60 ± 26.83
	MAP	106.60 ± 14.34	97.80 ± 17.71	96.20 ± 20.26	96.10 ± 18.78	95.40 ± 21.15	94.50 ± 22.36
	DBP	94.40 ± 12.99	84.30 ± 14.85	84.20 ± 14.85	81.10 ± 14.35	79.90 ± 16.49	79.70 ± 17.50
ISOF 2 mg/kg	SBP	126.90 ± 10.05	120.00 ± 9.01	121.40 ± 11.59	118.30 ± 9.68	121.20 ± 9.84	119.40 ± 10.28
	MAP	107.80 ± 16.70	97.30 ± 17.94	99.30 ± 17.83	95.20 ± 15.49	97.00 ± 17.85	97.00 ± 17.85
	DBP	95.10 ± 21.02	84.00 ± 22.82	84.30 ± 23.09	79.50 ± 20.73	82.60 ± 22.43	81.70 ± 21.16
ISOF 6 mg/kg	SBP	127.00 ± 13.96	117.40 ± 17.63	112.50 ± 23.37	111.20 ± 24.14	114.60 ± 24.87	113.30 ± 19.95
	MAP	110.90 ± 19.16	102.60 ± 17.37	98.30 ± 21.99	95.00 ± 24.05	97.00 ± 20.57	97.00 ± 20.57
	DBP	100.30 ± 21.42	91.90 ± 16.43	87.80 ± 21.03	83.20 ± 24.00	87.80 ± 26.22	86.50 ± 20.88
FSK 2 mg/kg	SBP	126.50 ± 10.53	116.50 ± 15.00	114.70 ± 10.04	117.80 ± 11.09	118.20 ± 13.86	117.90 ± 12.35
	MAP	109.60 ± 13.64	96.60 ± 18.14	92.30 ± 15.16	97.10 ± 16.58	97.70 ± 16.23	97.70 ± 16.23
	DBP	96.90 ± 18.89	82.80 ± 21.80	78.30 ± 19.28	82.50 ± 20.30	83.70 ± 19.00	84.40 ± 18.93
FSK 6 mg/kg	SBP	133.20 ± 9.62	117.0 ± 13.92	118.10 ± 17.89	124.50 ± 15.06	124.00 ± 16.08	124.40 ± 16.36
	MAP	114.40 ± 18.50	98.90 ± 15.87	96.50 ± 18.85	100.40 ± 19.34	101.50 ± 20.01	101.50 ± 20.01
	DBP	100.40 ± 22.71	85.40 ± 18.34	80.90 ± 19.75	83.70 ± 21.82	82.90 ± 23.66	84.20 ± 22.09

药临床前研究的重要内容之一,既可以在临床前阶段发现该药物除主要药效作用之外的其他药理作用,也可以预测药物发生不良反应的范围和概率,为新药最终用于临床疾病治疗提供科学理论依据^[8-10]。

本实验通过观察佛司可林 (FSK)、异佛司可林 (ISOF) 对 SD 大鼠的心血管系统、呼吸系统的影响 (FSK 及 ISOF 低、高剂量组),发现各指标均无显著性差异,提示佛司可林 (FSK)、异佛司可林 (ISOF) 对动物呼吸系统、心血管系统无明显影响。

综上所述,佛司可林 (FSK)、异佛司可林 (ISOF) 在安全剂量范围内,对 SD 大鼠呼吸系统、心血管系统均无明显影响,表明本品有较高的安全性。本实验结果为将佛司可林 (FSK)、异佛司可林 (ISOF) 进一步开发为一类新药提供了可靠的药理学实验依据。

[参考文献]

- [1] 夏伟,刘江. 毛喉鞘蕊花的研究进展[J]. 云南中医中药杂志,2012,33(7):64-67.
- [2] SEAMON K B, PADGETT W, DALY J W. Forskolol: unique diterpene activator of adenylate cyclase in membranes and in intact cells [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1981, 78(6):3 363-3 367.
- [3] 沈云亨,姚春所,董旭俊,等. 毛喉鞘蕊花化学及生理活性研究进展[J]. 天然产物研究与开发,2005,17(3):358-361.
- [4] WEIMIN Y, XINHUA L, ZHIHE C. Adenylate cyclase stimulation and ocular hypertension inhibition by forskolin analogs[J]. Chinese Ophthalmic Research, 2001, 19(1):1-4.
- [5] SMITH B R, GASTER R N, LEOPOLD I H, et al. Forskolin, a potent adenylate cyclase activator, lowers rabbit intraocular pressure [J]. Archives of Ophthalmology, 1984, 102(1):146.
- [6] MITTAG T W, TORMAY A. Interactions between forskolin, Gs, and divalent cations on ciliary process adenylate cyclase and intraocular pressure in the rabbit eye [J]. Experimental Eye Research, 1993, 57(1):13-19.
- [7] 陈植和,王新华,马国义,等. 滇产毛喉鞘蕊花提取成分的药理作用[J]. 昆明医学院学报,1991,12(1):19-19.
- [8] VALENTIN J P, BASS A S, ATRAKCHI A, et al. Challenges and lessons learned since implementation of the safety pharmacology guidance ICH S7A [J]. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 2005, 52(1):22-29.
- [9] BODE G, OLEJNICZAK K. ICH topic: the draft ICH S7B step 2: note for guidance on safety pharmacology studies for human pharmaceuticals [J]. Fundamental & Clinical Pharmacology, 2002, 16(2):105-118.
- [10] 黄芳华. 中药新药一般药理学研究技术要求和常见问题分析[J]. 中国中药杂志,2007, 32(1):82-84.

(2014-04-12 收稿)