

瓜蒌薤白白酒汤提取物抗心肌缺血缺氧及最佳处方的筛选

中国医科大学第一临床学院急诊科(沈阳 110001)

吴波*

沈阳药科大学药理学系

陈思维 王敏伟 姜笑笈 李大凯 姚新生

摘要 目的: 考察 4 种不同配比组方瓜蒌薤白白酒汤提取物抗心肌缺血缺氧及最佳处方的筛选。方法: 采用异丙肾上腺素致小鼠常压缺氧模型、垂体后叶素致大鼠急性心肌缺血模型。结果: 4 种不同配比组方瓜蒌薤白白酒汤提取物均能延长异丙肾上腺素作用的小鼠常压缺氧存活时间, 并能对抗垂体后叶素所致的大鼠急性心肌缺血作用。应用正规机率单位法计算 4 种组方的半数有效量 (ED_{50}), 处方 1 两个实验 ED_{50} 都最小, 处方 1 效果最佳。结论: 4 种不同配比组方瓜蒌薤白白酒汤提取物均能抗心肌缺血缺氧, 且处方 1 为最佳处方。

关键词 瓜蒌薤白白酒汤 缺氧 缺血

瓜蒌、薤白组成之方剂始见于汉代名医张仲景所著的《金匱要略》。其中瓜蒌薤白白酒汤用于治疗“喘息咳唾, 胸背痛, 短气”, 是我国中医用于治疗胸痹症的代表方剂, 也是十多年来用于治疗冠心病、心绞痛及心肌梗死的基本方剂之一, 是一个很价值的古方。近年来对该方中瓜蒌、薤白单味药的化学成分及药理研究较多, 但对复方瓜蒌、薤白的药理作用研究则未见报道^[1,2]。不同医籍记载的瓜蒌薤白白酒汤单味药的配比不相同, 根据文献及多名老中医临床经验整理中药专家选定的其中 4 种瓜蒌薤白白酒汤组成配比进行了最佳处方筛选^[3,5]。

1 材料与方法

1.1 试药: 瓜蒌薤白白酒汤的提取物(EFA): 处方 1 (EFA1), 瓜蒌 薤白为 1.5 1, 每克浸膏含药材量为 3.33 g; 处方 2 (EFA2), 瓜蒌 薤白为 1 1, 每克浸膏含药材量为 3.64 g; 处方 3 (EFA3), 瓜蒌 薤白为 2 1, 每克浸膏含药材量为 3.81 g; 处方 4 (EFA4) 瓜蒌 薤白为 1 2, 每克浸膏含药材量为 3.41 g, 由沈阳药科大学天然药物化学教研室提供, 批号分别为 960117, 960118, 960119, 960120。盐酸异丙肾上腺素, 上海乔丰药厂产品, 批号为 940901。钠石灰, 北票矿务局氢氧化钙厂产品, 批号为 940714。戊巴比妥钠, UNION 进口分装, 批号为 860122。垂体后叶素注射药(Pit), 上海第一生化药业公司产品, 批号为 950705。

1.2 动物: 昆明种小鼠, 18~22 g, 雄性, 沈阳药科大学动物室提供, 合格证号为辽实合字 018 号。Wistar 大鼠, 180~220 g, 雌雄兼用, 沈阳化工研究

院农药评价中心提供, 合格证号为辽实合字 001 号。

1.3 仪器: ECG-6511 型心电图机, 上海光电医用电子仪器有限公司产品。

2 方法和结果

2.1 小鼠常压耐缺氧实验^[6,7]: 雄性小鼠禁食 12 h 后, 随机分为 21 组, 即生理盐水组及 4 个处方各自均分为 5 个剂量组, 每组 10 只小鼠, 处方 1, 2, 3 提取物, 组间剂量比值 1 0.75; 处方 4 提取物, 组间剂量比值 1 0.8, 各组小鼠分别 ig 等容积不同剂量的 EFA 各处方(剂量均以所含原生药量计算, 下同)。对照组给与等容积溶媒。40 min 后 ip 异丙肾上腺素 20 mg/kg, 15 min 后将小鼠放入 330 mL 磨口瓶中, 预先在瓶中放入 10 g 钠石灰, 密封加盖, 记录小鼠的存活时间。

结果 4 种不同配比组方的 EFA 均能对抗异丙肾上腺素作用的小鼠常压缺氧作用, 延长小鼠在常压低氧状态下的存活时间。生理盐水组存活时间为 (36.4 ± 6.0) min, 根据预试, 设给药组标准差为 8.0。当 $P < 0.05$ 时, 求得给药组 X 为 43.0 min 的小鼠即为有效, 计算各组有效率。按正规法计算各配比组方 EFA 的半数有效量 (ED_{50})。由小到大依次为: EFA1 (35.1 g/kg) < EFA3 (48.6 g/kg) < EFA2 (50.4 g/kg) < EFA4 (52.0 g/kg)。由此可知, EFA1 最佳。见表 1。

2.2 垂体后叶素所致大鼠急性心肌缺血实验^[7,8]: 大鼠(雌雄兼用)禁食 8 h 后, 随机分为 20 组, 各处方均分成 5 个剂量组, 每组 10 只。各组分别 ig 不同处方不同的 EFA 剂量或等容积溶媒, 60min 后 ip

* Address: Wu Bo, Emergency Department, The First Hospital of China Medical University, Shenyang

吴波 女, 28 岁, 助研, 主管药师。1997 年毕业于沈阳药科大学药理学专业, 获硕士学位。目前在中国医科大学第一临床学院从事临床药理工作, 并在攻读药理学博士学位。专业研究方向为临床药理和心血管药理。
国家新药基金项目, 编号为 93-44-N-22

表 1 4 种不同配比组方的 EFA 对小鼠常压耐缺氧实验结果($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 (g/kg)	存活时间(min)	有效率 (%)	ED ₅₀ (g/kg)
对照	—	36.4±6.0		
EFA1	21.1	33.8±8.0	10	35.1
	28.1	41.8±10.6	40	
	37.5	44.9±10.2*	50	
	50.0	46.6±7.6**	80	
	66.6	52.5±9.4**	90	
EFA2	24.8	38.2±5.1	10	50.4
	32.8	39.1±10.1	40	
	43.7	45.4±13.0	40	
	54.6	56.5±21.7	50	
	72.8	58.0±10.6	70	
EFA3	25.9	34.0±6.6	10	48.6
	34.3	38.5±8.6	40	
	45.7	41.0±9.7	50	
	57.2	43.1±13.1	60	
	76.2	44.9±7.7*	70	
EFA4	32.7	35.0±8.4	10	52.0
	40.9	36.1±10.6	30	
	51.2	45.2±8.5**	40	
	68.2	51.6±16.8*	70	
	81.8	59.2±16.7**	90	

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$
与 EFA1 比较: $P<0.05$ $P<0.01$

戊巴比妥钠 35 mg/kg。待麻醉后, 仰位固定于鼠台上, 记录胸 V 导联正常心电图。麻醉 30 min 后, 分别舌下 iv 垂体后叶素 0.8 U/kg, 10 s 注完。注射后立即记录 0, 15, 30 min 及 1, 3, 8 h 时心电图, 观察各期心电图变化。一周后, 再分别 ig 不同处方不同剂量的 EFA, 重复上述实验过程, 以未出现 T 波低平, 倒置或双向为有效, 计算各组有效率, 按正规法求出各处方的 ED₅₀。

结果 4 种不同配比组方的 EFA 均能对抗垂体后叶素所致大鼠急性心肌缺血, 按正规法计算 4 种 EFA 的 DE₅₀, 由小到大顺序为 EFA1 (15.26 g/kg) < EFA3 (18.16 g/kg) < EFA4 (22.48 g/kg) < EFA2 (42.14 g/kg), 结果同小鼠常压耐缺氧实验的结论是一致的, EFA1 效果最佳。见表 2。

从表 1, 2 实验结果可知, EFA1 为最佳处方。

3 讨论

胸痹症主要是由心肌缺氧、缺血所引起的^[9]。心肌缺氧的解决办法有两条:¹ 增加供氧, ④减少氧耗, 或两者兼用。当心肌氧需增高时, 主要是依靠冠脉流量增加来提高氧的供应。但在某种特定情况下, 依靠这种途径作为唯一的治疗原则, 难以奏效。如冠脉粥样硬化时, 除管腔狭窄妨碍血流通外, 由于管壁硬化舒缩能力降低, 加之代偿性血管扩张已接近

表 2 4 种不同配比组方的 EFA 对垂体后叶素所致大鼠急性心肌缺血实验结果($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量(g/kg)	有效率(%)	ED ₅₀ (g/kg)
EFA1	9.18	20	15.26
	12.24	30	
	14.98	50	
	19.98	70	
	26.24	80	
EFA2	27.30	30	42.14**
	36.40	40	
	48.41	60	
	64.43	70	
	85.90	80	
EFA3	12.00	30	18.16
	16.00	40	
	21.43	60	
	28.58	70	
	38.10	90	
EFA4	16.76	30	22.48
	20.94	50	
	26.19	60	
	32.74	70	
	40.92	80	

与 EFA1 比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

极限, 冠脉血流量再无进一步增加的余地。此时防治原则主要是降低心肌耗氧量。因此, 作者选择了两个典型的实验模型进行 4 种 EFA 最佳处方的筛选。结果表明, EFA1 在延长小鼠常压低氧状态下的存活时间及垂体后叶素所致的心肌缺血实验效果最佳。因此选定 EFA1 为最佳处方。

目前我国的新药研制主要是开发中药资源。但由于中药配方相对不固定, 有效成分含量无标准值, 阻碍了中药成为国际承认的标准药物。瓜蒌薤白白酒汤配方简单, 疗效明确。作者通过对其有效成分含量相对固定的不同配比方剂进行研究, 确定其最佳处方, 为中药早日与国际接轨探索一条新路。作者所用的瓜蒌薤白白酒汤提取物是粗提物, 因此给药量较大, 有待于进一步精制。

参考文献

- 何熹延, 方蕴春. 陕西中医, 1991, 12(7): 330
- 柴峰, 王玲玲. 河南中医, 1991, 11(3): 47
- 戴新民. 中国方药学. 台湾: 启蒙书局有限公司, 1976: 558
- 上海中医学院中药系方剂学中药学教研室. 中医方剂临床手册. 上海: 上海科技出版社, 1975: 125
- 矢数道明. 临床应用汉方处方解说. 北京: 人民卫生出版社, 1983: 59
- 徐叔云, 卞如濂, 陈修, 等. 药理实验方法学, 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 891
- 孙瑞元. 定量药理学. 北京: 人民卫生出版社, 1987: 169
- 徐理纳, 尹钟洙, 欧阳容. 药学报, 1979, 14(8): 461
- 陈灏珠, 李宗明, 王宠林, 等. 内科学. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 237