

新的药物制剂的开发。

参 考 文 献

- 1 王天然, 邢善田, 周金黄. 中国免疫学杂志, 1986, 2: 74
- 2 王天然, 邢善田, 周金黄. 药学报, 1987, 22: 533
- 3 刘崇铭, 于庆海, 张利民. 沈阳药学院学报, 1981, 14: 28
- 4 刘崇铭, 于庆海, 张利民. 中草药, 1982, 13 (9): 31
- 5 李青南, 吴 铁, 谢 华, 等. 中草药, 1993, 24: 637
- 6 曹颖瑛, 郑钦岳, 张国庆, 等. 第二军医大学学报, 1998, 19: 199
- 7 赵 勇, 张 玲, 崔正言. 中国药理学通报, 1996, 12: 52
- 8 Masao Hattori, Shu Y Z, Mined Shimizu, *et al.* Chem Pharm Bull, 1985, 33: 3838
- 9 李 枫, 刘永隆. 药学报, 1988, 23: 739
- 10 康 白主编. 微生物学. 大连: 大连出版社, 1988: 95

(1999-12-14 收稿)

水杉总黄酮对肾性高血压大鼠左室肥厚的作用

武汉大学医学系药理学教研室(430071)

刘惟莞* 曾加雄 石明健 杨晓茹 糜留西** 郑庆安** 卢云英 王红英

摘 要 目的: 研究水杉总黄酮对肾性高血压大鼠左室肥厚的预防作用。方法: 二肾一夹法建立大鼠肾性高血压心肌肥厚模型, 术后第 4 周, 不同剂量的水杉总黄酮 ig 给药, 持续 5 周。结果: 水杉总黄酮(400, 40 mg/kg·d) 能显著降低 HW/BW、LVW/BW、心肌纤维直径、左心室肌 Ca^{2+} 含量, 对大鼠收缩压无显著性影响。结论: 水杉总黄酮对肾性高血压大鼠左室肥厚有预防作用, 机制可能与钙拮抗作用有关。

关键词 水杉总黄酮 高血压 左室肥厚

Effects of Total Flavone of *Metasequoia glyptostroboides* on Left Ventricular Hypertrophy in Renovascular Hypertensive Rats

Department of Medicine, Wuhan University (Wuhan 430071) Liu Weiwan, Zeng Jiaxiong, Shi Mingjian, Yang Xiaoru, Lu Yunying and Wang Hongying

Wuhan Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences Mi Liuxi and Zheng Qing'an

Abstract The effects of total flavone of *Metasequoia glyptostroboides* Hu et Cheng (TFM) on left ventricular hypertrophy in rat were investigated. Left ventricular hypertrophy of rat was induced by renovascular hypertension, and then treated by ig TFM for five weeks. Results showed that TFM (400, 40 mg/kg/d) markedly reduced HW/BW, LVW/BW, left ventricular Ca^{2+} content and myofibril diameter, but without effect on systolic blood pressure (SBP). In conclusion, TFM can prevent left ventricular hypertrophy in renovascular hypertensive rats. The mechanism of action may be related to its calcium antagonistic properties.

Key words total flavone of *Metasequoia glyptostroboides* Hu et Cheng hypertension left ventricular hypertrophy

左室肥厚(LVH)是心血管系统疾病的一项独立危险因素^[1]。心脏机械负荷过重和许多非血流动力学因素的刺激均可诱发LVH。现已发现 α -甲基多巴、血管紧张素转化酶抑制剂、钙离子拮抗剂等均有不同程度的防止左室肥厚作用。水杉总黄酮(total flavones of *Metasequoia glyptostroboides* TFM)是从古老的杉属植物水杉中提取的活性成分, 对其初步药理学研究表明, TFM 具有抗心肌缺血和抗心律

失常作用。我们通过建立肾性高血压大鼠左室肥厚模型, 研究 TFM 对其作用。

1 材料与方法

1.1 动物: Sprague-Dawley 雄性大鼠, 体重 150 ~ 200 g, 湖北医科大学实验动物中心提供。

1.2 仪器与试剂: HX- 型小动物血压测量器(尾套检压计), 湖南医科大学监制; 日立 180-80 型原子吸收分光光度计, 日本产; 测微尺, 上海第三光学仪

* Address: Liu Weiwan, Medical Department of Wuhan University, Wuhan
刘惟莞 女, 现任武汉大学医学系药理学教研室教授, 主要从事心血管药理的研究。目前承担国家自然科学基金《衰老树种心脑血管疾病活性成分研究》、《重要资源植物杉科植物特征成分和活性研究》及中科院资源与环境“九五”重大项目《治疗数种重要疾病新天然药物研究与开发》和省、市科委等课题 5 项。

** 中科院武汉植物研究所
国家自然科学基金资助项目, 项目号 39770088

器厂。TFM, 是从杉属植物水杉中提取的总黄酮(含量为 32%), 浅褐色粉剂, 易溶于水, 中国科学院武汉植物研究所提供; 依那普利(enalapril, Ena), 常州制药厂, 批号 961027; 其余试剂为市售分析纯产品。

1.3 模型的建立与分组: 参照文献^[2], 用一内径为 0.3 mm 的环形金属夹钳夹左肾动脉起始段, 对侧肾脏不触及(二肾一夹法)。假手术组除不钳夹肾动脉外, 其余过程相同。术后加强护理并 im 青霉素预防感染。术前 1 d 及术后每周的同一时间测定大鼠清醒状态下血压(用尾套检压计), 术后 3 周内收缩压 ≥ 20 kPa (即 150 mmHg) 者(假手术组除外)纳入实验。术后第 4 周将大鼠随机分为 6 组: TFM 高、中、低剂量组和阳性药物对照组分别 ig TFM 4, 40, 400 mg/(kg·d) 和 Ena 6 mg/(kg·d); 左室肥厚(LVH)组和假手术(SO)组均 ig 等体积生理盐水。持续给药 5 周。

1.4 实验指标测定: 术后第 8 周末将动物称体重后, 断头处死, 称取心脏重量和左心室重量。并于每组随机送一标本作组织学检查: 从左心室壁取一小块心肌组织, 10% 福尔马林固定, 常规石蜡包埋, 制成 4 μ m 厚的普通切片, HE 染色, 镜下放大 400 倍, 测量 20 根肌纤维的直径作为该组动物心肌纤维直径的大小。

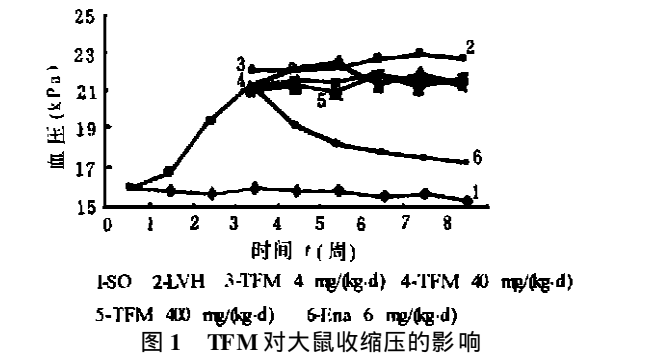
左心室肌钙离子含量的测定: 组织处理参照 Daly 等^[3]的方法, 用原子吸收分光光度计测定。含

量以每克干重心肌组织所含的微摩尔数(μ mol/g·d·w)表示。

1.5 统计分析: 全部数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间差异比较用组间 t 检验进行显著性测定。

2 结果

2.1 对大鼠收缩压的影响: 术后 LVH 组大鼠血压逐渐升高, 至第 8 周末, 与 SO 组比有显著差异($P < 0.01$)。术后第 4 周开始给药后, Ena 组大鼠血压明显降低, 至第 8 周末与 LVH 相比有显著差异($P < 0.01$), 但仍然比 SO 组大鼠血压高($P < 0.01$)。第 8 周末 TFM 组大鼠血压与 LVH 组比, 未有明显下降($P < 0.05$)。结果见图 1。



2.2 对心肌重量参数影响: LVH 组大鼠的 HW(心重)、HW/BW(心重/体重)、LVW(左心重)、LVW/BW 显著高于 SO 组($P < 0.01$); 而与 LVH 组比, TFM 40, 400 mg/(kg·d) 组和 Ena 组大鼠的上述指标皆显著降低($P < 0.01$)。结果见表 1。

表 1 TFM 对心肌重量参数的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg·d)	n	体重 (mg)	心重 (mg)	左心重 (mg/g)	心重/体重 (mg/g)	左心重/体重 (mg/g)
SO	-	8	338 ± 14	949 ± 60	667 ± 43	2.18 ± 0.41	1.98 ± 0.09
LVH	-	9	335 ± 19	1 258 ± 121* *	926 ± 89* *	3.76 ± 0.29* *	2.77 ± 0.23* *
TFM	4	8	336 ± 11	1 222 ± 108	913 ± 83	3.64 ± 0.27	2.72 ± 0.21
	40	7	325 ± 16	1 048 ± 57# #	741 ± 50# #	3.22 ± 0.09# #	2.28 ± 0.09# #
	400	8	326 ± 12	946 ± 77# #	667 ± 69# #	2.91 ± 0.21# #	2.05 ± 0.20# #
Ena	6	7	334 ± 17	1 012 ± 50# #	715 ± 51# #	2.95 ± .07# #	2.08 ± 0.06# #

与 SO 组相比: * * $P < 0.01$; 与 LVH 组相比: # # $P < 0.01$

2.3 对左心室肌钙离子含量的影响: 与 SO 组比, LVH 组大鼠左心室肌 Ca^{2+} 含量增加 19.87% ($P < 0.01$); TFM 组和 Ena 组大鼠左心室肌 Ca^{2+} 含量比 LVH 组分别降低 14.08% 和 11.05%, 皆有显著意义($P < 0.05$ 及 $P < 0.01$)。结果见表 2。

2.4 对心肌纤维直径的影响: 由图 2 可见, LVH 组大鼠的心肌纤维直径比 SO 组明显增大($P < 0.01$); 与 LVH 相比, TFM 40, 400 mg/(kg·d) 组和 Ena 组大鼠的心肌纤维直径皆明显缩小($P < 0.01$)。

3 讨论

表 2 TFM 对左心室肌钙离子含量的影响($\bar{x} \pm s$)			
组别	剂量 (mg/kg·d)	n	Ca^{2+} 浓度 (μ mol/g·d·w)
SO	-	8	3.02 ± 0.32
LVH	-	9	3.62 ± 0.29* *
TFM	4	8	3.49 ± 0.38
	40	7	3.11 ± 0.44#
	400	8	3.04 ± 0.45# #
Ena	6	7	3.22 ± 0.36# #

与 SO 组相比: * * $P < 0.01$
与 LVH 组相比: # $P < 0.05$ # # $P < 0.01$

本研究通过缩窄左肾动脉建立肾性高血压大鼠

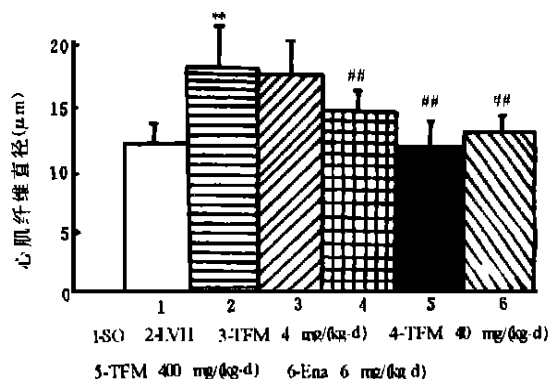


图 2 TFM 对心肌纤维直径的影响

左室肥厚模型, 其 HW、HW/BW、LVW、LVW/BW、心肌纤维直径皆比假手术组增大, 而 TFM 40、400 mg/(k · d) 组和 Ena 组的上述指标皆明显比左室肥厚组缩小, 说明两药对肾性高血压大鼠左室肥厚均有预防作用。而且本实验发现 TFM 并不明显地降低大鼠血压, 提示 TFM 抑制肾性高血压左室肥厚的机制并非通过降低心脏的机械负荷而产生的。

许多文献^[4~6]认为, Ca^{2+} 超负荷是心肌肥厚发生机制的重要环节。实验中测定了心肌组织 Ca^{2+} 含

量, 发现肥厚心肌组织 Ca^{2+} 含量显著增高, 结果与上述报道相符。而 TFM 可使心肌组织 Ca^{2+} 含量明显降低, 我室以前研究亦证明 TFM 对心肌细胞钙离子通道有阻断作用, 提示这可能是 TFM 防止肾性高血压左室肥厚的作用机制之一。依那普利亦可降低心肌组织 Ca^{2+} 含量, 这可能与其抑制血管紧张素的产生而防止 Ca^{2+} 超负荷有关^[7,8]。

本研究结果表明, TFM 可在不明显降低血压的情况下, 防止肾性高血压大鼠左室肥厚的发生, 机制可能与其对心肌细胞的钙拮抗作用有关, 至于其它方面的详细作用机制尚有待进一步的探讨。

参考文献

- 1 Weber J R, Pa P. Am Heart J, 1988, 116(1): 272
- 2 Kuwajima I, Kardon M B, Pegram B L, et al. Hypertension, 1982, 4(3pt 2): 113
- 3 Dlay M J, Elz J S, Naylor W G. Circ Res, 1987, 61(3): 560
- 4 Marban E, Koretsune Y. Hypertension, 1990, 9(4): 225
- 5 章友华, 徐守春. 中国循环杂志, 1994, 9(4): 225
- 6 Sun L, Rao M R, Wang J X. Acta Pharmacologica Sinica, 1997, 18(3): 251
- 7 Baker K M, Singer H A. Circ Res, 1998, 62(6): 896
- 8 Endoh M, Blinks J R. Circ Res, 1988, 62(2): 247

(2000-01-19 收稿)

狭序唐松草中三类生物碱对血小板聚集的影响

中国医学科学院
中国协和医科大学 药用植物研究所(北京 100094)

田 泽* 高光耀 杨峻山 李玲玲 肖培根

摘要 目的: 研究狭序唐松草中三类生物碱 BBI、ABI、AP 的抗血小板聚集作用。方法: 采用比浊法进行体外抗血小板聚集研究。结果: BBI 类和 ABI 类能够抑制 ADP、Coll 诱导的大鼠血小板聚集, AP 类与正常对照相比则无显著差异。结论: BBI 类和 ABI 类具有抗血小板聚集作用, 且 BBI 类作用强于 ABI 类, AP 类则几乎无作用。

关键词 狭序唐松草 生物碱 血小板聚集

Effects of Three Kinds of Alkaloids in *Thalictrum atriplex* on Rat Platelet Aggregation

Institute of Medicinal Plant, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College (Beijing 100094)

Tian Ze, Gao Guangyao, Yang Junshan, Li Lingling and Xiao Peigen

Abstract Inhibition of platelet aggregation by aporphine (AP), bio-benzyl-isoquinoline (BBI) and aporphine-benzyl-isoquinoline (ABI) alkaloids in *Thalictrum atriplex* Finet et Gagnep. *in vitro* was studied by turbidimetry. Results of the study showed that both BBI and ABI alkaloids could inhibit ADP and collagen induced platelet aggregation, while the AP alkaloids was devoid of such action. In conclusion, the alkaloids of BBI and ABI types have the effect of antiplatelet aggregation, with BBI showing the strongest activity, ABI the next and AP almost without any effect.

Key words *Thalictrum atriplex* Finet et Gagnep. alkaloids platelet aggregation

Address: Tian Ze, Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing

田 泽 1990 年毕业于原北京医科大学药学院(现北京大学), 获学士学位; 协和医科大学在读硕士, 助理研究员, 研究方向为心血管药理。参加研制的降糖药盐酸二甲双胍已获生产证书, 参加研制的“肾茶”获民族药新药证书和云南省科技进步三等奖, 作为第一、二作者发表论文 10 余篇。

国家自然科学基金资助课题, 编号第 39570085 号