

天麻钩藤复方提取物对 Beagle 犬血流动力学的影响

罗文继¹, 徐向伟^{2*}, 王维亭², 梁艳^{**}, 张丹丹^{**}

1. 福建省福安市中医院, 福建 福安 355000

2. 天津药物研究院 药代与药效动力学重点实验室, 天津 300193

摘要: 目的 观察天麻钩藤复方提取物对开胸麻醉犬心、肾血流动力学的影响, 初步探讨该方的降压机制。方法 Beagle 犬麻醉开胸后, 十二指肠单次给予天麻钩藤复方提取物 3、12 g/kg, 股动脉插管测定系统血压, 心脏插管测定左室内压, 四肢针状电极测定心电图, 电磁流量计测定主动脉弓及肾动脉血流量, 各种模拟信号经采集转换成数字信号存储在计算机中, 采用专用软件测定相应的血流动力学参数。左颈总动脉插管取动脉血, 右颈外静脉插心导管至冠状静脉窦取静脉血, 测定心肌耗氧量, 并计算肾动脉阻力和总外周阻力。结果 单次给予天麻钩藤复方提取物 3 g/kg 后, 各项血流动力学指标无明显变化; 12 g/kg 明显降低血压、肾动脉阻力及总外周阻力, 其他血流动力学指标无明显变化; 天麻钩藤复方提取物不影响心肌耗氧量。结论 天麻钩藤复方提取物通过扩张肾动脉及外周血管起到降压作用。

关键词: 天麻钩藤复方提取物; 血流动力学; 肾血流量; 总外周阻力; 肾动脉阻力

中图分类号: R282.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)11-2287-05

Effect of extract from compound prescription of *Gastrodiae Rhizoma* and *Uncariae Ramulus cum Uncis* on hemodynamics in Beagle's dogs

LUO Wen-ji¹, XU Xiang-wei², WANG Wei-ting², LIANG Yan^{**}, ZHANG Dan-dan^{**}

1. Fu'an Chinese Medicine Hospital, Fu'an 355000, China

2. State Key Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Key words: extract from compound prescription of *Gastrodiae Rhizoma* and *Uncariae Ramulus cum Uncis* (ECPGU); hemodynamic; renal blood flow; total peripheral resistance; renal artery resistance

天麻钩藤复方提取物组方源自《杂病证治新义》天麻钩藤饮一方, 主要由天麻、钩藤、石决明、栀子、黄芩、川牛膝、杜仲、益母草、桑寄生、首乌藤、茯苓等 11 味中药组成。天麻钩藤饮主要功效为平肝息风、清热活血、补益肝肾, 用于治疗肝阳偏亢、肝风上扰所致头痛、眩晕、失眠等证。临床多用该方加减治疗高血压、头痛、眩晕等病症。本实验主要观察天麻钩藤复方提取物单次给药对麻醉开胸犬心、肾血流动力学各项指标及心肌耗氧量的影响, 以探讨该复方的降压机制。

1 材料与仪器

1.1 药品

天麻钩藤复方提取物, 棕色药液, 相当于生药

6 g/mL, 福建省福安市中医院提供, 临用时以蒸馏水稀释至 1.5 g/mL。卡托普利片, 100 mg/片, 含卡托普利 25 mg, 天津金世制药有限公司生产, 批号 20090603, 临用前研碎, 以 0.5% CMC-Na 配制成 4 mg/mL 混悬液。

1.2 动物

成年 Beagle 犬, 体质量 (10±1) kg, 雌雄兼用, 安徽省阜阳市维光实验动物中心提供, 许可证号 SCXK (皖) 06-001 号。

1.3 仪器

RM—6300 型八导生理记录仪、MFV—3200 型电磁血液流量计, 日本光电公司产品; MP—100 数据采集系统, 美国 Biopac 公司产品; SC—5 型人工

收稿日期: 2011-04-15

基金项目: 系列化、国际化的国家生物医药国际创新园新药研发综合性大平台建设项目 (2009ZX09301-008); “十一五”重大新药创制科技重大专项 (2010ZX09401-307)

*通讯作者 徐向伟 Tel: (022)84845255 E-mail: xuxw@tjipr.com

**天津中医药大学硕士研究生

电动呼吸机, 上海医疗器械股份有限公司产品。

2 方法

2.1 手术过程

Beagle 犬 iv 3%戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉, 气管插管接 SC—5 型电动呼吸机行人工正压呼吸。沿腹部中线开腹, 十二指肠插管, 供给药用。左侧第 4 肋间开胸, 暴露心脏, 分离主动脉根部, 连接 FC—120/140T 的血液流量计探头, 测定主动脉血流量, 以此表示心输出量 (CO); 从左腹后壁打开腹腔, 分离肾动脉, 连接 FC—025T、030T 的血液流量计探头, 测定肾动脉血流量 (RBF)。右侧颈动脉插入充满肝素生理盐水的聚乙烯导管至左心室, 经 TP—400T 型压力换能器接 AP—641G 血压放大器测量左心室内压 (LVSP); 分离股动脉, 插入充满肝素生理盐水的聚乙烯导管至腹主动脉, 经 TP—400T 型压力换能器接 AP—641G 血压放大器测定平均动脉压 (MAP)。四肢皮下插入针状电极, 经 AC—601G 心电放大器测量标准 II 导联心电图 (ECGII)。左颈总动脉插管供取动脉血用, 右颈外静脉插心导管至冠状静脉窦供取静脉血, 动脉血及静脉血用于测定心肌耗氧量 (于给药前及给药后 30、60 min 取血测定)。上述模拟信号同步输入八导生理记录仪, 经 MP—100 系统采集, 转换为数字信号存储于电脑, 以 AcqKnowledge v.3.5.7 软件测量左室内压最大上升速率 (+dp/dt), 并对全部数据进行分析处理。

2.2 分组与给药

动物随机分为 4 组, 每组 5 只, 给药组分别经十二指肠单次给予天麻钩藤复方提取物 3、12 g/kg,

对照组给予蒸馏水, 阳性药物对照组给予卡托普利 8 mg/kg, 给药体积均为 2 mL/kg。记录给药后 120 min 内上述指标, 并计算肾动脉阻力 (RR)、总外周阻力 (TPR)。

$$RR = MAP / RBF$$

$$TPR = MAP / 7.5 / CO$$

2.3 数据分析与处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 以配对 *t* 检验比较给药前后均数差异的显著性。

3 结果

3.1 对血压的影响

实验结果显示, 天麻钩藤复方提取物 3 g/kg 给药后, Beagle 犬血压变化不明显; 12 g/kg 给药后 30 min Beagle 犬血压明显下降, MAP 最大降低 (6.4 ± 2.7) mmHg (*P* < 0.05)。卡托普利给药后血压明显降低, 作用持续 120 min 以上。结果见图 1 和表 1。

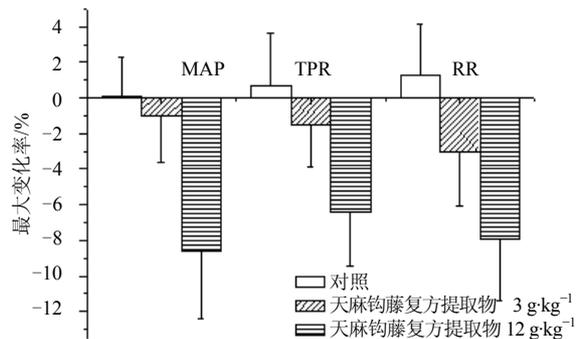


图 1 天麻钩藤复方提取物对 Beagle 犬血流动力学指标的影响

Fig. 1 Effect of ECPGU on hemodynamic indexes in Beagle's dogs

表 1 天麻钩藤复方提取物对 Beagle 犬 MAP 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 1 Effect of ECPGU on MAP in Beagle's dogs ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	MAP/mmHg						
		给药前	给药后 15 min	给药后 30 min	给药后 45 min	给药后 60 min	给药后 90 min	给药后 120 min
对照	—	75 ± 6	75 ± 5	75 ± 7	73 ± 5	74 ± 6	74 ± 7	74 ± 6
天麻钩藤复方 提取物	3	74 ± 7	74 ± 6	74 ± 8	72 ± 7	73 ± 8	75 ± 6	73 ± 9
	12	75 ± 5	70 ± 3	69 ± 6**	71 ± 6	72 ± 3	69 ± 6	71 ± 7
卡托普利	0.008	73 ± 9	61 ± 13*	59 ± 13**	59 ± 11**	60 ± 11**	64 ± 11*	64 ± 10*

与给药前比较: **P* < 0.05 ***P* < 0.01; 表 2、3、6~8 同

P* < 0.05 *P* < 0.01 vs before administration; Tables 2, 3, and 6~8 are same

3.2 对心率的影响

给予天麻钩藤复方提取物 3、12 g/kg 后 120 min 内, Beagle 犬心率无明显变化; 卡托普利给药后心率明显减慢。结果见表 2。

3.3 对 LVSP 的影响

给予天麻钩藤复方提取物 3、12 g/kg 后 120 min 内, Beagle 犬 LVSP 无明显变化; 卡托普利给药后 LVSP 明显下降。结果见表 3。

3.4 对+dp/dt的影响

给予天麻钩藤复方提取物 3、12 g/kg 后 120 min 内, Beagle 犬+dp/dt 无明显变化; 卡托普利给药后 +dp/dt 明显下降。结果见表 4。

3.5 对 CO 的影响

给予天麻钩藤复方提取物 3、12 g/kg 后, 不影响 Beagle 犬 CO; 卡托普利给药后 CO 明显降低。结果见表 5。

3.6 对 TPR 的影响

给予天麻钩藤复方提取物 3 g/kg 后, TPR 降低

不明显; 以 12 g/kg 剂量给药后 30 min, TPR 明显降低, 最大降低 6.4% ($P < 0.01$)。卡托普利给药后 TPR 明显降低, 作用持续 45 min。结果见表 6 和图 1。

3.7 对 RBF 和 RR 影响

天麻钩藤复方提取物不影响 RBF; 卡托普利给药后, RBF 有降低趋势。结果见表 7。天麻钩藤复方提取物 3 g/kg 给药后, RR 降低不明显; 12 g/kg 给药后 30 min, RR 明显降低, 最大降低 7.9% ($P < 0.01$); 卡托普利给药后 RR 无明显变化。结果见表 8 和图 1。

表 2 天麻钩藤复方提取物对 Beagle 犬心率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 2 Effect of ECPGU on heart rate in Beagle's dogs ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	心率/(次·min ⁻¹)						
		给药前	给药后 15 min	给药后 30 min	给药后 45 min	给药后 60 min	给药后 90 min	给药后 120 min
对照	—	128±9	131±12	130±13	126±13	127±11	127±10	127±7
天麻钩藤复方	3	122±17	121±14	120±16	119±16	119±14	121±13	120±12
提取物	12	125±7	126±6	123±9	123±5	122±5	125±9	124±7
卡托普利	0.008	119±14	115±12	112±13*	110±14**	109±16**	113±16	110±13*

表 3 天麻钩藤复方提取物对 Beagle 犬 LVSP 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 3 Effect of ECPGU on LVSP in Beagle's dogs ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	LVSP/mmHg						
		给药前	给药后 15 min	给药后 30 min	给药后 45 min	给药后 60 min	给药后 90 min	给药后 120 min
对照	—	108±18	108±16	112±22	106±10	111±15	112±14	109±16
天麻钩藤复方	3	99±5	98±6	97±8	96±7	100±7	101±7	99±8
提取物	12	102±2	100±6	99±8	101±12	100±9	100±13	101±12
卡托普利	0.008	99±4	84±11*	83±10*	82±8**	84±6**	89±8*	88±7*

表 4 天麻钩藤复方提取物对 Beagle 犬+dp/dt的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 4 Effect of ECPGU on LVSP + dp/dt in Beagle's dogs ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	+dp/dt/(mmHg·s ⁻¹)						
		给药前	给药后 15 min	给药后 30 min	给药后 45 min	给药后 60 min	给药后 90 min	给药后 120 min
对照	—	2 134±250	2 074±335	2 118±383	2 193±453	2 169±502	2 175±403	2 160±449
天麻钩藤复方	3	2 203±576	2 194±584	2 177±631	2 125±673	2 133±654	2 121±673	2 068±689
提取物	12	2 247±793	2 178±756	2 163±757	2 223±668	2 157±689	2 110±758	2 149±733
卡托普利	0.008	2 291±251	1 956±382	1 955±383*	1 922±291*	1 967±272*	1 999±322*	2 003±274*

与给药前比较: * $P < 0.05$; 表 5、9 同

* $P < 0.05$ vs before administration; Tables 5 and 9 are same

3.8 对心肌耗氧量的影响

对照组 Beagle 犬心肌耗氧量无明显变化。天麻钩藤复方提取物 3、12 g/kg 给药后 Beagle 犬心肌耗氧量无明显变化, 卡托普利明显降低心肌耗氧量。

结果见表 9。

4 讨论

本研究结果表明, 天麻钩藤复方提取物明显降低后负荷及 RR, 对左室功能 (LVSP、+dp/dt)、CO、

表 5 天麻钩藤复方提取物对 Beagle 犬 CO 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)Table 5 Effect of ECPGU on CO in Beagle's dogs ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	CO/(L·min ⁻¹)						
		给药前	给药后 15 min	给药后 30 min	给药后 45 min	给药后 60 min	给药后 90 min	给药后 120 min
对照	—	1.53±0.25	1.55±0.25	1.53±0.29	1.50±0.28	1.49±0.29	1.51±0.23	1.48±0.18
天麻钩藤复方	3	1.45±0.13	1.45±0.09	1.44±0.08	1.42±0.08	1.42±0.07	1.42±0.08	1.38±0.10
提取物	12	1.46±0.15	1.44±0.22	1.43±0.19	1.43±0.18	1.44±0.13	1.42±0.14	1.44±0.16
卡托普利	0.008	1.51±0.30	1.42±0.19	1.42±0.22	1.40±0.23*	1.40±0.24*	1.40±0.21	1.40±0.17

表 6 天麻钩藤复方提取物对 Beagle 犬 TPR 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)Table 6 Effect of ECPGU on TPR in Beagle's dogs ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	TPR/(kPa·L·min ⁻¹)						
		给药前	给药后 15 min	给药后 30 min	给药后 45 min	给药后 60 min	给药后 90 min	给药后 120 min
对照	—	6.70±1.19	6.57±1.35	6.80±1.68	6.69±1.42	6.87±1.64	6.73±1.48	6.80±1.08
天麻钩藤复方	3	6.88±0.79	6.84±0.62	6.83±0.70	6.81±0.77	6.82±0.73	7.11±0.56	7.10±0.70
提取物	12	6.89±0.83	6.61±1.09	6.46±0.91**	6.68±0.75	6.67±0.61	6.54±0.80	6.63±0.85
卡托普利	0.008	6.74±1.86	5.86±1.89**	5.68±1.80*	5.79±1.80*	5.86±1.60*	6.29±1.69	6.14±1.35

表 7 天麻钩藤复方提取物对 Beagle 犬肾血流量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)Table 7 Effect of ECPGU on renal blood flow in Beagle's dogs ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	RBF/(mL·min ⁻¹)						
		给药前	给药后 15 min	给药后 30 min	给药后 45 min	给药后 60 min	给药后 90 min	给药后 120 min
对照	—	107±16	108±23	107±27	108±24	106±22	107±16	105±13
天麻钩藤复方	3	109±19	109±17	109±19	108±18	109±16	108±15	107±14
提取物	12	106±11	106±13	106±18	106±16	106±8	104±12	104±9
卡托普利	0.008	109±17	107±15	106±13	107±13	109±15	106±12	106±10

表 8 天麻钩藤复方提取物对 Beagle 犬 RR 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)Table 8 Effect of ECPGU on RR in Beagle's dogs ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	RR/(mmHg·mL ⁻¹ ·min ⁻¹)						
		给药前	给药后 15 min	给药后 30 min	给药后 45 min	给药后 60 min	给药后 90 min	给药后 120 min
对照	—	0.72±0.13	0.73±0.19	0.74±0.21	0.71±0.17	0.73±0.19	0.71±0.16	0.72±0.12
天麻钩藤复方	3	0.69±0.09	0.69±0.09	0.68±0.07	0.68±0.08	0.67±0.07	0.70±0.07	0.69±0.08
提取物	12	0.72±0.09	0.67±0.09	0.66±0.11**	0.68±0.09	0.68±0.06	0.67±0.10	0.69±0.10
卡托普利	0.008	0.69±0.16	0.58±0.18*	0.56±0.14*	0.56±0.13*	0.56±0.12*	0.62±0.14	0.60±0.10

表 9 天麻钩藤复方提取物对 Beagle 犬心肌耗氧量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)Table 9 Effect of ECPGU on myocardial oxygen consumption in Beagle's dogs ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	心肌耗氧量/(mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)		
		给药前	给药后 30 min	给药后 60 min
对照	—	73.5±25.2	76.8±26.5	77.9±25.1
天麻钩藤复方提取物	3	68.1±10.2	65.8±17.6	62.0±17.9
	12	67.4±19.5	65.0±14.8	60.0±19.0
卡托普利	0.008	72.8±17.4	55.2±27.3	51.9±22.9*

心率及心肌耗氧量无明显影响,说明单次给药可减少心、肾的负荷,不影响心脏收缩及泵血功能,这对高血压患者是有利的。

天麻钩藤复方提取物是根据治疗肝阳上亢型高血压的传统验方天麻钩藤饮制备,近代药理研究表明,其对高血压模型动物有明显的降压作用,对正常动物血压作用不明显。在本实验中,根据原方人用剂量(114 g生药),按体表面积换算成犬的剂量为3 g/kg,结果表明该剂量无明显降压效果,与文献报道一致^[1];将剂量提高至12 g/kg后,出现明显降压效果,同时减少RR和TPR,且不影响心肌耗氧量。文献报道,天麻钩藤配伍可明显阻滞高血压大鼠血管平滑肌细胞L型钙离子通道^[2],还可升高血管平滑肌一氧化氮和一氧化氮合酶的水平^[3]。在本研究中未发现该方有明显的增加血流量的作用,却明显降低血管阻力,因此推测天麻钩藤复方提取

物通过舒张肾血管及外周血管平滑肌发挥降血压作用。天麻钩藤复方提取物对肾脏的作用^[4],可能也是通过改善肾脏血流状态实现的。

参考文献

- [1] 杨秀英,马林生,周述华,等.钩藤、天麻单用与合用对家兔血压的影响[J].云南中医学院学报,1998,21(S1):31.
- [2] 陈孝根,汪学军,叶开河.天麻钩藤对SHR血清Ca²⁺浓度及血管平滑肌细胞钙通道的影响[J].中国病理生理杂志,2008,24(1):68-72.
- [3] 杨蕾.天麻钩藤对血管紧张素II诱导血管平滑肌细胞A7r5增殖的影响[J].中药新药与临床药理,2010,21(4):379-381.
- [4] 李晓倩,王兴,李莹,等.天麻与钩藤配伍前后对SHR大鼠肾脏相关基因表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(15):131-135.

欢迎订阅

Chinese Herbal Medicines (CHM, 中草药英文版)

我国第一份中药专业的英文期刊——Chinese Herbal Medicines (CHM, 中草药英文版)经国家新闻出版总署批准,已于2009年10月正式创刊,国内统一连续出版号为:CN12—1410/R。

CHM由天津药物研究院和中国医学科学院药用植物研究所主办,天津中草药杂志社出版。中国工程院院士、中国医学科学院药用植物研究所名誉所长肖培根教授担任主编;中国工程院院士、天津药物研究院刘昌孝研究员,天津药物研究院院长汤立达研究员,中国医学科学院药用植物研究所所长陈士林研究员共同担任副主编;天津药物研究院医药信息中心主任、《中草药》杂志执行主编陈常青研究员担任编辑部主任。

办刊宗旨 以高起点、国际化为特点,继承和发扬祖国医药学遗产,报道和反映中草药研究最新进展,宣扬我国中草药的传统特色,加强与世界各国在传统药物研究的经验交流,在中医和西医、传统与现代、东方与西方之间架起一座理解和沟通的桥梁,促进中药现代化、国际化。

主要栏目 综述与述评、论著、快报、简报、文摘、信息和国际动态、人物介绍、来信、书评等栏目。

读者对象 国内外从事中医药研究、管理、监督、检验和临床的专业技术人员。

CHM邀请相关领域的院士和国内外知名专家加盟,组建一支国际化、高水平、精干的编委会队伍(第一届编辑委员会由49位专家组成,其中院士10名,国际编委19名)。吸引国内外高质量的稿件,提高期刊的学术质量;坚持按照国际标准编排,加强刊物规范化和标准化,充分利用计算机、网络技术和英语,加强与国际知名科技期刊的交流合作;充分发挥中医药特色,争取在较短时间内进入国际最著名的检索系统——美国科学引文索引(SCI),把CHM办成国际知名期刊之一。

欢迎广大作者踊跃投稿! 欢迎广大读者积极订阅! 自办发行,直接与编辑部订阅!

本刊已正式开通网上在线投稿系统。欢迎投稿、欢迎订阅! 网址: www.tiprpress.com

Chinese Herbal Medicines (CHM, 中草药英文版) 编辑部

天津编辑部

地址:天津市南开区鞍山西道308号

邮编:300193

E-mail: chm@tiprpress.com

Tel: (022)23006901

Fax: (022)23006821

开户银行:兴业银行天津南开支行

北京编辑部

地址:北京市海淀区马连洼北路151号

邮编:100193

E-mail: bjchm@tiprpress.com

Tel: (010)57833035

Fax: (010)57833035

账号:44114010010081504 户名:天津中草药杂志社