

· 实验研究 ·

中医阴阳的实验性研究(I)

附子、肉桂和六味地黄方对实验性高血压大鼠血压的影响

上海市高血压研究所

邱安堃 顾德官 顾天华 茅守玉 王 洪

内容提要 实验发现, 助阳药附子单味或附子加肉桂(附桂)二味均明显地增高二肾一夹型高血压大鼠的血压, 但附桂却降低肾上腺皮质再生型高血压大鼠的血压, 即助阳药对前一模型有加剧恶化作用, 而对后一模型具有治疗作用。从药物验证的观点推测, 二肾一夹型高血压可能属于中医“阴虚”模型, 而肾上腺皮质再生型高血压可能属于“阳虚”模型。

阴阳学说贯穿于中医学各个方面, 成为中医学理论体系的重要组成部分, 医学家们运用这一学说指导辨证论治。中药是中医药学的重要内容, 并具有“阴”和“阳”两种属性。应用药物验证探索阴阳学说, 可能是中西医结合研究的一条通路⁽¹⁾。在中西医结合研究中临床很重要, 仍为主要途径, 但受到一定的限制。于是动物实验受到了重视, 并逐渐为大家所肯定^(2,3)。制造适当的动物疾病模型, 用一定属性的中医传统药物为手段进行实验研究, 以验证该动物疾病模型可能的中医辨证类型, 这一方法已为一些研究者采用, 并取得了一定的结果⁽⁴⁾。

附桂八味丸中, 附子、肉桂二味功用主要为“温补肾阳”, 而六味地黄方则为“滋补肝肾之阴”, 特点是补中寓泻, 以补阴为主。该药丸是中药的著名方剂, 我们早在六十年代即对此方在高血压疾病模型动物作过探讨, 得到一定的结果⁽⁵⁾。其他作者对此方也有一些研究^(6,7)。近几年, 除对血压的影响外, 还采用多种指标, 试图比较不同属性药物的作用。本文主要报告附子、肉桂和六味地黄方对三种实验性高血压大鼠血压的作用。

材料和方法

附子、肉桂、泽泻、丹皮、山药和茯苓由瑞金医院中药房提供, 每批实验一次配药。熟地和萸肉分别由河南和浙江一次进货。各味药物配方用常法水煎, 滤去渣质, 滤出药液浓缩至适度。按体重计, 为成人常用剂量的 10 倍灌胃。每日每公斤体重相当生药(克): 附子 1.8 肉桂 0.9 熟地 4.5 萸肉 2.25

山药 2.25 丹皮 1.8 泽泻 1.8 茯苓 1.8。

实验大鼠年龄为 2~3 个月, 雌雄不拘, 以尾容积法测定清醒大鼠的间接血压值(收缩压)。正常大鼠连续三日测定的血压均值为手术前血压。一部分大鼠不手术作为正常组。其余大鼠制造高血压模型: 1. 肾上腺皮质再生型高血压(肾皮型或 Skelton 型, 即一侧肾脏、肾上腺切除, 另侧肾上腺挖去髓质和大部分皮质, 术后饮 1% 食盐溶液。)⁽⁸⁾; 2. 二肾一夹 Goldblatt 高血压(二肾一夹型, 即左肾动脉用 0.2 或 0.25 mm 内径银夹狭窄, 右肾完整⁽⁹⁾); 3. 一肾一夹 Goldblatt 高血压(一肾一夹型, 即左肾动脉用银夹狭窄, 右肾切除)。后两者为肾血管性高血压。手术后血压比术前增加 20mmHg 以上并高于 120mmHg 的大鼠为高血压形成。高血压大鼠按血压水平均匀地分成对照组和用药组。给药组或对照组分别用药液或水每天灌胃一次, 每周灌服 6 次, 停药一天, 疗程 4~6 周。每周测量血压并称体重一次。给药或水前 2 周和给药或水最后 2 周的血压均值作为实验前后的血压值, 以比较药效。

结 果

1. 三种实验性高血压模型分六批进行实验, 主要结果列于表 1。给药或水前后血压值的比较: 六味地黄方对肾皮型, 二肾一夹及一肾一夹型三种高血压大鼠的血压无明显影响。肾皮(2)批, 附子+肉桂(附桂组)有接近于显著意义的降压作用。这一结果在肾皮(3)批作了重复, 表现仍有一定意义的降压作用。同时观察到附桂对二肾一夹型高血压大鼠确有显著的升

表1 附桂、六味地黄方对三种高血压大鼠血压的作用
($M \pm SD$)

模型	组别	动物数	血压 (mmHg)		平均 增减	P*
			给药前	给药后		
肾皮(1)	对照 六味	7	122 $\pm$ 6	117 $\pm$ 5	-5	>0.05
		9	124 $\pm$ 7	123 $\pm$ 3	-1	>0.05
肾皮(2)	对照 附桂	8	139 $\pm$ 7	140 $\pm$ 6	+1	>0.05
		12	135 $\pm$ 6	130 $\pm$ 8	-5	>0.05
肾皮(3)	对照 附桂	11	128 $\pm$ 5	130 $\pm$ 4	+2	>0.05
		11	128 $\pm$ 5	124 $\pm$ 6	-4	<0.01
一肾一夹	对照 六味	6	136 $\pm$ 8	134 $\pm$ 11	-2	>0.05
		5	134 $\pm$ 4	135 $\pm$ 19	+1	>0.05
二肾一夹 (1)	对照 六味	6	134 $\pm$ 10	138 $\pm$ 12	+4	>0.05
		7	132 $\pm$ 10	127 $\pm$ 9	-5	>0.05
二肾一夹 (2)	对照 六味 附桂	10	139 $\pm$ 6	134 $\pm$ 11	-5	>0.05
		9	135 $\pm$ 9	142 $\pm$ 14	+7	>0.05
		7	135 $\pm$ 10	152 $\pm$ 5	+17	<0.01

* 为给药(水)前后比较

表2 附桂对二肾一夹 Goldblatt 高血压大鼠血压的作用 ($M \pm SD$)

组别	鼠号	性别	血压 (mmHg)			
			术前	术后 (6周)	给药后 (6周)	增 减
附 子 + 肉 桂	20	♂	101	133	152	+19
	24	♂	101	149	162	+13
	36	♂	105	145	150	+5
	47	♂	96	131	152	+21
	49	♂	108	143	150	+7
	60	♀	98	130	144	+14
	17	♂	97	120	148	+28

压作用,该组给药前和给药后6周时的资料列于表2。

2. 附桂二味对二肾一夹型肾血管性高血压大鼠的升压作用进行了重复。把高血压大鼠分成附子+肉桂,单味附子及对照三组进行实验。附桂组给药后5周,血压从133 $\pm$ 11mmHg ($M \pm SD$, 下同)增至153 $\pm$ 9mmHg,附子组血压从136 $\pm$ 12mmHg增至153 $\pm$ 16mmHg。停药4周时,两组大鼠的血压,仍分别保持在151 $\pm$ 7mmHg和149 $\pm$ 11mmHg。无论是附桂组或附子单味组对二肾一夹型高血压,均使其血压在原有基础上显著升高。

3. 接着观察了附桂对正常大鼠血压的作用。观察4周,附桂及正常对照组观察结束时的血压分别从给药前的105 $\pm$ 6和103 $\pm$ 7mmHg变至109 $\pm$ 3和108 $\pm$ 4mmHg,二组间无差异。

没有看到六味地黄方对高血压大鼠血压的明显影响。此外,还观察了滋阴药玄参,玄参+麦冬(玄麦组)的作用,疗程4周。玄参和玄麦组对二肾一夹型高血压大鼠的血压与给药前无明显差异。

实验期间观察了正常、对照和各给药组的体重,都有类似的正常生长曲线。

讨 论

本实验主要观察大鼠血压。正常动物血压即有一定波动范围,高血压动物波动更大些。慢性实验中,设立对照组可部分抵消动物本身的原因。整个实验过程定人、定仪器可消除部分技术性原因。同时,比较给药前后血压时取连续二周测定均值,分析均值差异的意义时,既看显著性,也参考其差异绝对值。有价值差异应具重复性。

选择肾上腺皮质再生型,二肾一夹和一肾一夹型三种高血压,此为广泛采用的高血压疾病模型,但发病机理各异,有可能反映中医临床辨证的不同类型。

附桂二味对二肾一夹型高血压大鼠有显著的升压作用,附子单味与其有相同的升压反应,提示附子一味是主要的。有人从附子分离出两个 β -肾上腺素能受体激动剂和一个 α 、 β 受体都有激动作用的成分⁽¹⁰⁾。附子水煎剂使心衰猫血压升高,其升压作用可被 α -肾上腺素能受体阻滞剂阻断。这可能与升压作用有关。

附桂对正常血压大鼠没有升压作用,可能是由于正常动物具有完善的血压自我调节能力。高血压疾病模型的血压调节能力有缺陷,药物的作用易于显示。二肾一夹型大鼠停服附桂后观察4周,血压基本上维持在服药时的水平。可能附桂对高血压的某种维持机制产生了作用。

本实验试图看到:同一属性的药物对不同发病机理的高血压疾病动物模型有明显不同的作用;或不同属性的药物对同一高血压疾病动物模型有不同的作用。初步观察到,助阳药附桂对二肾一夹型高血压大鼠有明显的升压作用,而附桂对发病机理不同于前者的肾皮型高血压,有较明显的降压作用。理论上助阳药可能治疗阳虚证,而使阳虚模型血压下降;但使阴虚证更恶化并升高阴虚模型的血压。由此可否推测:二肾一夹型高血压为“阴虚”模型,而肾皮型高血压可能为“阳虚”模型。助阳药附子、肉桂对肾皮型和二肾一夹型大鼠的血压何以有不同的作用,虽未找到有明显降压作用的滋阴药,但滋阴药是否已对与疾病模型有关的更为敏感的体液因素有了影响,有待对血压的

初步观察后作一些更为深入的探索。

• 本实验承陈庄、吴士渭、韦炳寅、张 照英同志协助部分工作，一并致谢。

参 考 文 献

1. 邱安堃, 等. 某些助阳药对于大剂量皮质素所致耗竭现象的影响. 中华内科杂志 1963; 11(2): 113.
2. 丛 伟. 浅谈药理研究工作中的动物实验问题. 生理科学进展 1982; 13(2): 186.
3. 沈自尹. 中医基础理论研究方法学的探讨. 上海中医药杂志 1980; (2): 2.
4. 上海中医学院正常人体学教研组. 阳虚、阴虚造型以及某些助阳药和滋阴药作用的初步研究. 新医药杂志 1977,

- (9): 33.
5. 易宁育, 等. 中药复方六味地黄汤的药理研究. 中华内科杂志 1964; 12(1): 23.
6. 裴曼云, 等. 六味地黄方的药理作用研究. 上海第一医学院学报 1964; 2(2): 247.
7. 石 山, 等. 附子对麻醉犬急性心肌缺血、左室功能和血液动力学的影响. 中医杂志 1980; 21(9): 67.
8. Skelton F.R., Development of hypertension and cardiovascular-renal lesions during adrenal regeneration in rat. Proc Soc Exp Biol Med 1955; 90: 342.
9. Leenen F.H.H., et al. A solid silver clip for induction of predictable levels of renal hypertension in the rat J. Appl Physio 1971; 31: 142-144.
10. 周远鹏. 附子及其主要成分的药理作用和毒性. 药理学报 1983; 18(5): 394.

卷柏鳖甲煎治疗真性红细胞增多症 1 例

贵州省铜仁地区医院内科 丁 毅

病历摘要 刘××, 男, 29岁, 已婚, 工人, 住院号813632。1981年3月16日因头痛、鼻衄20余日入院。患者半年来经常头痛、眩晕、耳鸣、易疲倦, 并偶有齿龈出血, 近一月来加剧。

一般检查: BP110/80mmHg。面部及手、胸部皮肤呈紫红色, 口腔粘膜及眼结合膜充血。心肺(一)。腹平软, 肝上界於右锁骨中线第五肋间, 下界於右锁骨中线肋缘下1.5cm, 剑突下2.5cm, 无压痛, 脾於左肋缘下扪及, 质软无压痛。两肾区叩击痛(+), 余(一)。

实验室检查: Hb19g, RBC656万, TC34万, WBC11,700, N73%, L17%, M9%, E1%, 血沉2mm/h, 红细胞压积64%, 血红蛋白电泳未见异常, HbF1.3%, HbA₂3.9%, 血块收缩试验1小时50%, 24小时54%, 氧分压88mmHg, 动脉血氧饱和度96%, pH7.4, AKP8金氏单位, 血清铁200μg/100ml, 血Ca⁺⁺6.2mEq/V。血尿酸5.6mg%, 高铁血红蛋白还原测定9.55%, 蛋白电泳A7.3g, α₁2%, α₂39%, β7.3%, γ13.2%。骨髓检查: 有核粒细胞系统、红细胞系统增生活跃, 分类大致正常。脑血流图: 椎-基底动脉系统、动脉波差>30%。X光检查: 胸、腰椎及鼻窦拍片均属正常。大小便常规及肝肾功能检查正常。诊断: 真性红细胞增多症。

治疗: 1981年3月16日~5月19日共住院64天, 每隔20天放血一次, 每次320ml, 共三次。环磷酰胺150mg/次, 每周三次, 共用7周, 总量3,150mg。并补充维生素C。5月12日查Hb15g, RBC490万, 红细胞压积50%, 5月19日出院。

出院后11天即1981年5月29日, 又因头痛加剧再次入院。查Hb20g, RBC680万, TC30万, 红细胞压积64%。因前次住院采用化疗加放血治疗缓解期短, 故采用中医辨证论治: 患者头痛眩晕、耳鸣目赤、面色如赭, 腹有痞块(脾大), 下肢急拘, 舌质红苔黄、有瘀点。脉弦数, 均为肝气郁结之候, 故采用疏肝理气、活血化瘀、消癥化积、清热解毒等法, 方剂以卷柏鳖甲煎, 加牛黄解毒片, 服后逐日好转, 以致完全缓解。其方剂如下: 鳖甲10g 甲珠10g 蜜虫10g 赤芍10g 丹皮10g 红花10g 柴胡10g 当归10g 桂枝10g 厚朴10g 枳壳10g 卷柏30g 青黛10g 甘草6g。每日一剂, 水煎服, 每日3次。用药15剂后明显好转, 随证略有加减, 全程共服中药48剂。另加牛黄解毒片3片/次, 每日服两次, 每周用二日。此次服用中药期间未加化疗及放血疗法, 于1981年7月16日完全缓解出院。出院后随访10个月, 1982年5月10日查Hb14g, RBC450万, TC30万, 红细胞压积46%, 血沉8mm/h。(1984年3月仍照常上班)。

体会 方中鳖甲软坚散结, 加蜜虫、赤芍、丹皮、红花为活血化瘀之品, 解其血分之郁结。厚朴、枳壳、柴胡疏气活血, 穿山甲疏通经络, 辅以当归活血补血, 使祛瘀而不耗损阴血; 卷柏、青黛清热解毒, 伍桂枝温通经络, 则逐瘀能力更强, 协以诸药达到消癥化瘀之功。中山医学院第一附院曾用石上柏注射、配合中药内服治疗一例真性红细胞增多症。查石上柏系卷柏科深缘卷柏, 为卷柏近缘植物。

Experimental Research of Yin-Yang Theory of Traditional Chinese Medicine (I)
—Effect of Mankshood, Bark of Chinese Cassia Tree and "Liu Wei Di Huang Fang"

on Arterial Pressure in Experimental Hypertensive Rats

Kuang Ankun (邝安堃), Gu Deguan (顾德官), et al

Shanghai Institute of Hypertension, Shanghai

The use of drugs of Yang and Yin nature to determine whether an experimental hypertensive rat belongs to Yang or Yin deficiency is an accepted method in Yin-Yang research. Theoretically, the Yang-invigorating drugs should be able to restore Yang deficiency and bring the blood pressure down. However they might deteriorate cases with Yin deficiency and elevate their blood pressure. Drugs of Yin nature should have the opposite action. This paper studied the influence of mankshood (root), bark of Chinese cassia tree and Liu Wei Di Huang Fang 六味地黄丸 (rehmannia, fruit of medicinal cornel, Chinese yam rhizome, oriental water plantain, root-bark of peony and tuckahoe) on the arterial blood pressure in both Skelton and Goldblatt hypertensive rats. The mankshood and bark of Chinese cassia tree have the property of restoring Yang and Liu Wei Di Huang Fang has that of nourishing Yin. It is found that the mankshood alone or together with bark of Chinese cassia tree markedly increased ($P < 0.05$ and $P < 0.01$) the blood pressure of two-kidney Goldblatt hypertensive rats but decreased ($P < 0.01$) the blood pressure of Skelton hypertensive rats. This experiment suggested that the two-kidney Goldblatt hypertensive rats might be a model of Yin-Xu (Yin deficiency) and Skelton hypertensive rats might be that of Yang-Xu (Yang deficiency). However, the assumption needs further confirmation. (Original article on page 742)

The Effects of Extracts of Radix Paeoniae Rubra and Its Derivatives on Platelet Aggregation
and Oxidative Phosphorylation of Mitochondria

Wang Jifeng (王继峰), Zhang Jiajun (张家俊), Chen Wenwei (陈文为)

Beijing College of TCM, Beijing

Radix Paeoniae Rubra, a common traditional Chinese drug with the action of promoting blood circulation and removing blood stasis, has been shown to be able to inhibit platelet aggregation, activate fibrinolysin, promote thrombolysis. This paper describes the influence of the extract of Radix Paeoniae Rubra and its two derivatives (801,802) on platelet aggregation induced by ADP or collagen and rat liver mitochondria oxidative phosphorylation in an attempt to explore the relationship between the anti-platelet aggregation effect and energy metabolism.

The experimental results show that: (1) The extract of Radix Paeoniae Rubra and 801, 802 can inhibit platelet aggregation induced by ADP or collagen in different degrees, counteract platelet aggregation induced by ADP and delay occurrence of platelet aggregation induced by collagen. The order of effectiveness of anti-platelet aggregation is: 802 > 801 > extract of Radix Paeoniae Rubra (final concentration $5 \times 10^{-4} - 5 \times 10^{-3} M$). The effect of these compounds show that there are dose-response and structure-response behaviours. (2) All these compounds can decrease rat liver mitochondria oxygen consumption (S_3), respiratory control index (S_3/S_4) and ADP/O ratio in different degrees to regulate energy production. The order of the effectiveness of these drugs in this respect is the same as the potency of their anti-platelet aggregation action. Therefore, it could be assumed that the regulation of energy metabolism by drugs is one of the ways to improve the physiological function of platelets. (3) The biochemical pharmacological action of the extract of Radix Paeoniae Rubra and its derivatives are related with the number of carbon increase, the hydrophobic properties will also increase, the effects of inhibition are more significant. These preliminary results help to throw more light on the mechanism of anti-aggregation of the Chinese medicinal herbs.

(Original article on page 745)

Effect of Alcoholic Extract of Prepared Radix Polygoni Multiflori on Preventing Atherosclerosis in Japanese Quail

Wang Wei (王巍), *Jing Houde (景厚德)

*Department of Geriatrics, Xiyuan Hospital, *Department of Pharmacology,*

Institute of Chinese Materia Medica, Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing

Male Japanese quails (*Coturnix coturnix japonica*) were divided into 3 groups and given atherosclerosis-inducing diet containing 1% cholesterol and 20% fat for 6 weeks. Different dosage of alcoholic extract of prepared Radix Polygoni Multiflori was given to different groups at the same time. Plasma HDL-C, TC, FC and TG concentrations were determined, and aortic atheromata were observed after sacrifice of the quails.

The results showed that the drug could raise plasma HDL-C/TC ratio, reduce plasma TC, FC, TG levels significantly, inhibit quail hyperlipidemia, and retard development of atherosclerosis. There was relationship between dosage and effect. The advantage of quail model lies in the short experimental cycle.

(Original article on page 748)