

草问荆提取物抗心肌缺血药理研究

黑龙江中医学院药理教研室 常福久 苏云明 华英圣 周 敏

内容提要 给小鼠腹腔注射草问荆提取物 10~15g/kg, 能提高小鼠在低压和常压条件下耐缺氧能力, 增强预先投与异丙肾上腺素所致的耐缺氧能力, 使小鼠耗氧率较对照组降低 32.8%。心肌 ^{86}Rb 摄取率较对照组分别降低 8.2%, 26.4%, 能对抗异丙肾上腺素所致心肌与血浆中 cAMP 含量增高。静脉注射 1.5~3.0g/kg, 对垂体后叶素所致的 ECG 的 S-T 段和 T 波增高、心率减慢, 都有显著的对抗作用。对心电图影响, 使 RR、PQ、QT 和 QRS 间期较给药前显著延长。

《本草纲目》载:“问荆治结气痞痛, 上气急”(1)。西安医学院药理组曾报道问荆 *Equisetum arvense* L 有显著的降血脂作用(2)。我们曾对从哈尔滨市采集的同属植物草问荆 *Equisetum pratense* Ehrh 进行过研究, 发现其水提取物有降压及中枢抑制作用(3,4)。现经分离提取, 筛选出在低压和常压条件下, 显著增强耐受预先投与异丙肾上腺素所致心肌缺氧的有效成分, 并进行了药理实验。

材 料

实验用药材是于 6 月份采自哈尔滨市太阳岛, 经鉴定为草问荆 *Equisetum pratense* Ehrh, 以本植物的营养茎用甲醇提取, 石油醚萃取, 减压抽滤浓缩的甲醇提取物经聚酰胺薄层层析, 5% AlCl_3 甲醇液显色 Rf 值分别为 0.76、0.58、0.44、0.34、0.14 的总黄酮净化液。制成每 ml 相当于 1g 生药的水溶液(E)。

心得安注射液 1mg/ml; 北京制药厂。

异丙肾上腺素(ISP)注射液; 北京制药厂。

垂体后叶素(Pit)国家标准品批号 06(7), 按国家药典制成 1u/ml 溶液。

^{86}Rb 中国科学院原子能研究所提供, 用时以生理盐水配制成 0.14 $\mu\text{Ci}/0.1\text{ml}$ 溶液。

方法和结果

一、对小鼠耗氧量影响

用 500ml 玻璃瓶和水检压计, 充氧装置组成小鼠气体代谢仪。按下式求出小鼠的耗氧率。

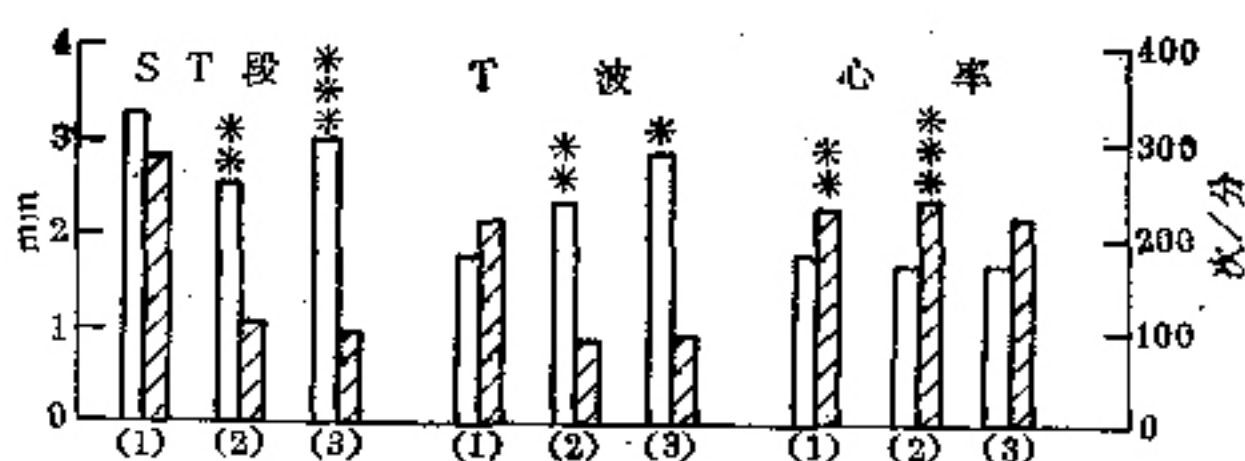
$$\text{小鼠耗氧率 (L/h/m}^2\text{体表)} = \frac{\text{标准耗氧量 (L/h)}}{\text{体表面积 (m}^2\text{)}}$$

实验结果生理盐水对照组(9只) 10ml/kg 耗氧率 $15.8 \pm 1.5 \text{ L/h/m}^2$, 降低 32.8% ($P < 0.02$); 问荆组(10只) 10g/kg 为 10.6 ± 1.2 , 降低 32.8% ($P < 0.02$); 心得安组(10只) 30mg/kg 为 10.95 ± 1.1 , 降低 30.17% ($P <$

0.02)。

二、对实验性心肌缺血影响

取 380~459g 豚鼠, 雌雄兼用, 颈静脉注射 Pit 0.5u/kg, 记录标准 I 导程心电图, 心电图恢复正常后, 分别静脉注射不同剂量 E 或生理盐水, 给药 2 分钟后, 再静脉注射等剂量 Pit, 观察给药前后对 Pit 所致心电图变化的影响, 实验结果见附图。



附图 草问荆对垂体后叶素所致豚鼠心肌缺血的影响

- (1) 对照组 (6 只) * $P < 0.05 \sim 0.02$
 (2) $E_1 3.0\text{g/kg}$ (7 只) ** $P < 0.01$
 (3) $E_2 1.5\text{g/kg}$ (7 只) *** $P < 0.001$

□ 给药前垂体后叶素所致心电图变化
 ▨ 给药后垂体后叶素所致心电图变化

如附图所示, 不同剂量 E 对 Pit 所致 ST 段上移均有显著对抗作用。对 Pit 致 T 波增高有显著的对抗作用。对照组两次给 Pit 对心率的影响发生快速耐受现象。高剂量 E 可使 Pit 引起的心率减慢明显恢复, 但 E 低剂量组效果不显著。

三、E 的耐缺氧能力与心肌 cAMP 含量关系

体重 18~20g 小鼠 80 只, 雌雄兼用, 按体重及性别分层随机分配给对照组和给药组, 每组 10 只。腹腔注射 E 后 15 分, 再腹腔注射 ISP, 过 15 分断头处死, 迅速剖出心脏, 称取心尖部心肌约 100mg, 按药箱中竞争性蛋白结合法(5)测心肌 cAMP 含量。在断头同时收集颈动脉静脉混合血, 测血浆中 cAMP 含量。实验结果如表 1。

表 1 草间荆对小鼠心肌及血浆cAMP含量的影响

组 别	剂 量	心肌 cAMP (PM/100mg) 血浆 cAMP (PM/ml)		P
		湿重 $\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
草间荆加异丙肾上腺素	15g/kg; 10mg/kg	6.6±1.4(10)	—	>0.05
草间荆加异丙肾上腺素	15g/kg; 5mg/kg	—	895.8±258.9(10)	>0.05*
心得安加异丙肾上腺素	30mg/kg; 10mg/kg	5.8±0.9(10)	—	>0.05
生理盐水加异丙肾上腺素	10ml/kg; 10mg/kg	23.2±3.8(9)	—	<0.001
心得安加异丙肾上腺素	30mg/kg; 5mg/kg	—	43.6±9.2(10)	<0.001*
生理盐水加异丙肾上腺素	10ml/kg; 5mg/kg	—	1130.8±108.4(10)	<0.001
生理盐水对照组	10ml/kg	6.9±1.8(10)	22.8±9.5(10)	

* 与生理盐水加异丙肾上腺素比较

表 2 草间荆对小鼠心肌⁸⁶Rb摄取率的影响

组 别	剂 量	动 物 数	心肌 ⁸⁶ Rb摄取率%	P
生理盐水对照组	15ml/kg	9	2.24	
草 间 荆	10g/kg	10	2.12	>0.05
草 间 荆	15g/kg	9	1.70	<0.001
生理盐水加异丙肾上腺素	15ml/kg, 5mg/kg	11	3.36	<0.001
草间荆加异丙肾上腺素	15g/kg, 5mg/kg	11	2.94	<0.05*
心得安加异丙肾上腺素	30mg/kg, 5mg/kg	11	2.05	<0.001*

* 与生理盐水加异丙肾上腺素比较

从表 1 可见ISP使心肌及血浆中cAMP含量较对照组显著增高。E显著减弱ISP的作用, 在心肌与心得安类似, 几乎可以完全对抗 cAMP 含量增高; 在血浆可对抗20.8%; 说明E的耐缺氧能力可能与阻滞心肌 β 受体有关。

四、对小鼠心肌营养血流量影响

取 22~24g 小鼠, 按体重性别分层随机分组。腹腔注射不同剂量的 E 或E和心得安 15 分后注射 ISP, 并以生理盐水做对照。于给药后 30 分, 尾静脉注射 ⁸⁶Rb生理盐水0.2ml(0.28 μ ci)。注射后 30秒断头处死, 取心脏用FT-603#型闪烁探头, FT-1901型医用 γ 谱仪计数, 测定每个心脏的放射性, 算出其放射性占注入总放射性的百分比, 作为心肌⁸⁶Rb的摄取率。结果如表 2; 给药组的小鼠心肌 ⁸⁶Rb 摄取率较对照组, 高剂量组降低 26.4%, 差异显著。低剂量组降低 8.2%。ISP使心肌 ⁸⁶Rb摄取率较对照组增加 50%, 而E能对抗ISP的这一作用, 其作用与心得安相似, 但较弱。

五、急性毒性实验

取 350~450g 豚鼠, 雌雄兼用。乌拉坦麻醉后, 7 只用RDBIN型蠕动泵, 以 0.3ml/min恒速从颈静脉注入 1:1 E溶液, 每隔 2~5 分记录心电图标准 I 导程一次, 观察对心电图各间期引起最大效应, 并测定出现心律失常, ST段和T波显著变化的急性中毒量和

最小致死量。实验结果表明: 按 0.3ml/min 速度给药达心率减慢最大值的时间为 22.1±4.6分。E使QT、QRS 间期延长非常显著。给药后平均 40.4±3.6 分出现ST段、T波明显上升或倒置, QRS 间期延长或心律不齐。最小中毒量为 26.4±1.95g/kg; 最小致死量为 31.3±1.7g/kg。E 静脉给药抗实验性心肌缺血有效剂量 1.5~3.0g/kg。为最小致死量 1/10~1/20, 该药的安全范围较宽。

讨 论

本实验证明草间荆提取物在低压条件下增强小鼠耐缺氧能力。抗低压缺氧作用中, 包括抗低压和抗缺氧两个因素。实验证明在常压条件下, 也能显著对抗异丙肾上腺素增加心肌耗氧量作用, 表明对心肌缺氧有保护作用。静脉注射草间荆提取物能对抗垂体后叶素引起的ST段上移, T波增高, 心率减慢。

草间荆这种抗垂体后叶素引起的心肌缺血性心电图改变, 提供了防治冠心病患者心绞痛发作的根据。

据文献报告: 动物在低压缺氧后, 左心室儿茶酚胺含量增加⁽⁶⁾。儿茶酚胺亦参与垂体后叶素引起的心肌缺血⁽⁷⁾。缺氧时心肌cAMP含量升高⁽⁸⁾。cAMP是调节心脏电活动和机械效应的重要物质。它能依次开放细胞膜离子载体, 促进离子转运。本教研室实验曾证

明,草问荆对抗肾上腺素所致右心房正性肌力作用与心率加快⁽⁴⁾。本实验证明草问荆提取物与 β 受体阻滞剂心得安类似,显著阻滞异丙肾上腺素所致心肌cAMP含量增高,也降低血浆中cAMP含量。因此草问荆提取物增强耐缺氧能力可能与阻滞心肌 β 受体,降低心肌cAMP含量,从而抑制正性肌力作用,减慢心率,降低心肌耗氧量有关。但实验也发现:草问荆提取物在高剂量时心得安类似的减少心肌⁸⁶Rb摄取率的作用。表明草问荆提取物可使心肌营养血流量降低,近年报告心得安等 β 受体阻滞剂使冠状血流从外膜层转向内膜层及增加侧支循环对缺血区的供应⁽⁹⁾。草问荆提取物对心肌缺血保护作用是否也与改善心肌血流分配有关,待进一步研究。

草问荆提取物安全范围较宽。本植物资源丰富,采集容易,成本低,易于推广,值得进一步研究。

(孙淑贤、肖洪斌、宋春燕、赵淑清参加技术工作。本文承韩锐教授、郭敏一副教授审阅指正谨此致谢)

1. 李时珍,本草纲目,北京:人民卫生出版社,1959:1011.
2. 西安医学院药理教研组,问荆的降脂作用,陕西医药资料1976; 2:52.
3. 郭敏一,等,问荆中枢作用的初步研究,中医药学报1979; 4:1.
4. 苏云明,等,问荆降压作用及其原理的研究,全国第一届心血管药理学专业学术会议论文摘要汇编1980:46.
5. 徐淑云,等,环磷酸腺苷的竞争性蛋白质结合分析法,药理学实验方法学,北京:人民卫生出版社,1982:318—323.
6. Richtarik A, et al, Catecholamines in tissue of guinea pigs subjected to hypoxia, Arch Int Pharmacodyn 1966; 159:44.
7. Tardos L, et al, The role of catecholamines in the development of myocardial hypoxia, Arch Int Pharmacodyn 1963; 143:293.
8. Oliver Mf, et al, Effect of acute ischemia on myocardial function, Edinburgh and London, 1972:97.
9. Levine H J, Clin cardiovasc physiol, Grune Stration Inc 1976:756.

玉桂苯哌嗪治疗支气管扩张咯血44例报告

江苏吴县人民医院内科 蒋林生 严培荣

玉桂苯哌嗪(Cinnarizinum)商品名为“脑益嗪”,在支气管扩张咯血治疗方面文献尚未见报告。我们1981~1984年6月对44例支气管扩张咯血患者进行了治疗观察,效果显著,报告如下。

一般资料 本组男28例,女16例,年龄17~70岁。病程2~24年。中等量咯血者10例,频发小咯血者34例。住院5例,门诊观察39例。

治疗方法 脑益嗪50mg一日三次口服,中等量咯血者加倍服用,近期疗程一周,血止后长期或间断服用,部分病例适量使用青霉素或麦迪霉素3~5天。

疗效观察 大部分病例24小时内咯血量明显减少,咯血完全控制时间2~7天,其中30例按配对设计,用自身对照法与垂体后叶素、安络血组对照。试验组平均止血时间4.4天,对照组平均止血时间7.6天,二组对照差异显著($P<0.01$),而且对照组有30%胸闷、心悸;试验组却对胸闷心悸者有明显缓解作用。试验组病人长期或间断服用脑益嗪一年随访,复发率6%,复发时仍加倍使用原药,效果仍著;对照组因药物不能长期应用,复发率100%。副作用:咽干40%,嗜睡50%,大多可耐受,无需特殊处理。

讨论 玉桂苯哌嗪是肉桂哌丙胺类衍生物,属钙离子载体阻滞剂,对儿茶酚胺等递质有调节性抑制作用,对小动脉平滑肌有直接松弛作用(包括支气管平滑肌),对血流有再分配作用。我们认为玉桂苯哌嗪是通过以上机理使机体发挥自主性止血作用的。

玉桂苯哌嗪的生药是肉桂,肉桂通血脉、活血化瘀,中医书中早已有记载血症用桂心末的。清代名医唐容川说:“凡血症总以去瘀为妥”,“鲜血亦属瘀血”。另一名医缪仲醇曰:“吐血(咳血、咯血、呕血)有三诀:“宜行血,不宜止血,血不循经络者,气逆上壅也,行令循经络,不止自止,止则血凝,血凝必发热,胸胁痛,病日痼矣”。玉桂苯哌嗪的动力学效应与中医的活血化瘀理论的关系尚需进一步探讨和研究。

垂体后叶素、安络血的止血作用毋庸置疑,但垂体后叶素是否会影响支气管粘膜的血供和促使支气管平滑肌痉挛,值得注意。尤其是老年病人合并有高血压、心脑血管患者应用更需慎重。玉桂苯哌嗪却显示了优越性,且可长期服用,预防咯血。玉桂苯哌嗪组与对照组相比,止血时间虽有明显差异,但确切的远期效果尚待更多病例证实。

Preliminary Study of Effects of Extract of *Codonopsis Pilosula* on Immunological Functions of Normal Mice and Immunosuppressed Mice Introduced by Cyclophosphamidum

Mao Xueli (毛学礼), Zhou Yong (周勇), et al

Beijing College of TCM, Beijing

In this study the *in vitro* ^3H -TdR incorporation lymphocyte transformation test, the test of spleen cell mediated sheep red blood hemolysis quantitated spectrophotometrically, and hemagglutination titers test are practised. The paper reports the action of *Codonopsis pilosula* on immunological functions of normal mice and immunosuppressed mice introduced by cyclophosphamidum. The result shows that this extract has immunoenhancing action of humoral immunity and cell-mediated immunity on immunosuppressed mice introduced by cyclophosphamidum, but there is no apparent immunoenhancement action in normal mice.

The result coincides with the TCM theory "reinforcement is applied in case of deficiency", therefore it is considered that the extract of *Codonopsis pilosula* can enhance immunity of "deficiency symptom-complex" organism. (Original article on page 742)

An Observation of the Granulocytic Preenitor Cells Affected by He Che Da Zao Wan (河车大造丸)

Zuang Jiedun (庄杰盾), et al

Xiyuan Hospital, Academy of TCM, Beijing

Aplastic anemia patients, were generally treated with prescriptions or herbs which have effects to replenish the vital energy and essence of Kidney, i.e., "Bu Shen" (补肾, tonify the kidney). He Che Da Zao Wan (HCDZW) is one of the prescription commonly used. In order to see how aplastic anemia patients have a good response to Bu Shen herbs, HCDZW was injected hypodermically to a group of mice. Normal saline was given to another group of mice as control. The bone marrow granulocytic prenenitor cells or CFU-D of the experimental group assayed by the diffusion chamber technique, were significantly greater than those of the control ($P < 0.01$). HCDZW does affect CFU-D through some humoral factors. This observation throws light on TCM theory: "Bu Shen" promotes hemopoiesis. (Original article on page 739)

Pharmacological Studies of the Extract of *Equisetum Pratense* on Tolerance

Towards Myocardial Hypoxia in Animals

Chang Fujin (常福久), Su Yunming (苏云明), et al

Department of Pharmacology, Heilongjiang College of TCM, Harbin

The extract isolated from the herb of *Equisetum pratense* was found to be effective on cardiovascular system. The ip. with 10-15 g/kg of this extract prolonged the survival time of mice under normobaric and hypobaric hypoxia significantly, increased notably the tolerance towards myocardial hypoxia induced by isoproterenol in mice (under hypobaric and normobaric condition) and slowed down the oxygen consumption rate by 32.8% compared with the control group. When this extract was given intraperitoneally at dosage of 10 g/kg and 15 g/kg, the percentage of myocardial uptake of ^{86}Rb , as well as propranolol, decreased by 8.2% and 26.4% as compared with control group respectively. This indicates that myocardial blood flow was not augmented. After the ip. with 15 g/kg of this extract in mice, the increase of the cAMP content of myocardium and plasma by isoproterenol was checked significantly.

Experimental myocardial ischemia was reduced by iv. 1.5-3.0 g/kg of this extract as indicated by improvement of ECG. A widening of the QRS complex and a prolongation of the RR, PQ, and QT intervals on ECG was observed. The toxic dose and minimal lethal doses of this extract given intravenously to guinea pigs were found to be 24.4 ± 1.95 g/kg and 31.3 ± 1.7 g/kg respectively. (Original article on page 744)

A Study on the Active Anti-Inflammatory Constituents in a Chinese Decoction for the Dissipation of Urinary Stones

Gu Lizhen (顾丽贞), Zhang Baishun (张百舜), et al

Guang'anmen Hospital, Academy of TCM, Beijing

The therapeutic effects of a Chinese traditional decoction Hua Yu Niao Shi Tang (化瘀尿石汤) for the dissipation of the calculus in urological system have been recognized and identified. This decoction is composed of 16 herbs. On the basis of qualitative analysis, main chemical compounds—volatile oils, phenolic acids and flavonoids compounds, were isolated from this decoction, and subsequently the pharmacological experiments were carried out to observe the acute and chronic inflammatory reactions in mice and rats. These laboratory experiments have been repeated with similar results.

Our laboratory results indicate that the anti-inflammatory action of the mixture of flavonoids and phenolic acids as well as the ethanol soluble components of this decoction is quite satisfactory with statistical significance, while that of the volatile oils is not remarkable. (Original article on page 747)