

· 实验研究 ·

心血瘀阻犬的川芎嗪药物动力学特征与血流动力学研究*

黄 熙¹ 蒋永培¹ 臧益民² 文爱东¹ 牛国保² 王跃民² 任 平²

内容提要 “血瘀辨证药动学”指的是血瘀证的病理生理状态对药动学参数有显著影响。为了验证这一新假说, 我们选择冠状动脉定量狭窄(心血瘀阻)动物和磷酸川芎嗪作为工具模型和工具药, 同步观察了川芎嗪在对照和动物模型组的药动学和血流动力学。与对照组比较, 模型组的川芎嗪血清浓度、血药浓度时间曲线下面积值和 $t_{1/2\beta}$ 增高($P < 0.01$); 其可能机理与冠状动脉狭窄诱导的血流动力学异常有关。

关键词 冠状动脉定量狭窄 动物模型 磷酸川芎嗪 心血瘀阻 药物动力学 血流动力学

Study on Pharmacokinetic Characteristics of Tetramethylpyrazine and Hemodynamics of Heart Blood Stasis in Dogs HUANG Xi, JIANG Yong-pei, ZANG Yi-min, et al *Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an (710032)*

“Blood stasis syndrome pharmacokinetics” means the pathophysiological state of blood stasis syndrome affects significantly the pharmacokinetic parameters. In order to provide scientific evidence for the new hypothesis, the authors studied the hemodynamic changes induced by quantitative coronary artery stenosis and pharmacokinetics of tetramethylpyrazine (TMP) in dog model with heart blood stasis (HBS) and in normal dog (for control) simultaneously. Compared with healthy dog, serum TMP concentration, drug concentration time, area under curve (AUC) and $t_{1/2\beta}$ in HBS dog were increased significantly ($P < 0.01$). The mechanism might be related with the abnormal changes in hemodynamics (include decrease in cardiac output, left ventricular systolic pressure and coronary blood flow, etc.) caused by coronary artery stenosis.

Key words quantitative coronary stenosis, animal model, tetramethylpyrazine phosphate, heart blood stasis, pharmacokinetics, hemodynamics

有文献报道建立的多种实验性冠状动脉狭窄动物模型, 已广泛地用于冠心病的机理、诊断和治疗的研究^(1, 2), 又被称为局部血瘀证模型⁽³⁾。我们以前工作报道的脾虚证川芎嗪(TMP)药动学(PK)特征⁽⁴⁾, 给我们提出的“血瘀辨证药动学”新假说提供了初步的实验证据。为了进一步验证该假说, 本研究用心血瘀阻犬(自制的微米缩窄器造成冠脉定量狭窄犬模型, 因为致模原因在心, 故简称“心血瘀阻犬”)和 TMP 作为工具模型和工具药, 以研究心血瘀阻犬 TMP 的药物动力学特征及其机理。

材料与方法

1 材料

1.1 磷酸川芎嗪注射液(TMPP 50 mg/2 ml, 批号: 901008)购自广东利民制药厂。

1.2 血流动力学测定所用仪器 多导生理记录仪(RM 6200, Nihon Kohden), 成都仪器厂组装; 电磁流量计(MFV-2100, Nihon Kohden, Japan); 人工呼吸器(犬用, 江湾 I 型, 上海第二军医大学)。

1.3 动物 健康成年犬(雌雄不限), 体重 13~18 kg, 第四军医大学西京医院实验动物中心供给。

2 方法

* 国家自然科学基金资助项目(39100139)

1. 第四军医大学西京医院(西安 710032); 2. 第四军医大学基础部生理教研室

2.1 TMP 血清样品预处理和血清浓度测定方法按文献⁽⁴⁾。

2.2 心血瘀阻犬模型 参照文献⁽²⁾用冠状动脉定量狭窄犬制作,但改以冠脉血流量(CBF)为狭窄程度标准,制作 CBF 减少 70% 的模型。戊巴比妥钠(30 mg/kg)静脉麻醉。气管切开并插管,行正压人工呼吸,切开左胸第五肋,剪开心包,制作心包床。在冠状动脉左前降(LAD)第一分支下方分离冠状动脉 2 cm,安放电磁流量计探头测 CBF;在 LAD 主干,电磁流量计探头远端安置自制可调微米缩窄器,调节旋钮可改变缩窄环口径,进而控制冠状动脉口径。逐渐缩窄冠状动脉来定量造成不同程度的冠脉狭窄。在冠脉缩窄前后分别测定血流动力学参数,缩窄后 30 min 各血流动力学参数值稳定作为造模成功标准。

2.3 血流动力学各参数的测定 一般插管术;血压:自股动脉插管至胸主动脉,监测并记录胸主动脉压(mAoP)。左室收缩压(LVP):由右颈总动脉缓慢插管至左心室;心脏收缩舒张功能:以左室收缩峰压(LVSP)、左室压上升最大速率(+LVdp/dt max)作为心脏收缩功能指标;以左室压下降的最大速率

(-LVdp/dt max)为心脏舒张功能指标。

2.4 药物动力学研究方法 分为对照(冠脉未狭窄)和心血瘀阻犬(模型组)两组,每组均为 6 只。两组均以 TMPP 8 mg/kg 从右心房给予静脉注射,静脉注射前和后即刻、1、2、5、15、30、60、90、120、180 及 240 min 分别从连结 LVSP 插管的三通阀门处取血 2 ml 作 PK 分析。

2.5 数据处理与统计学方法 心血瘀阻组犬冠脉缩窄前后的血流动力学参数比较,心血瘀阻组与对照组之间的血流动力学和药物动力学参数的比较,均用成对资料双侧 t 检验。

结 果

1 血流动力学和药物动力学

1.1 血流动力学差异 心血瘀阻犬在冠脉缩窄前后的血流动力学参数:心率(HR)、LVSP、+LVdp/dt max、-LVdp/dt max、mAoP、CBF、心输出量(CO)结果见表 1。除 HR 外,各血流动力学参数均有显著性差异($P < 0.01$);对照组和心血瘀阻组犬狭窄前的血流动力学参数结果比较与其类似。

表 1 两组犬血流动力学参数变化比较 ($\bar{x} \pm S$)

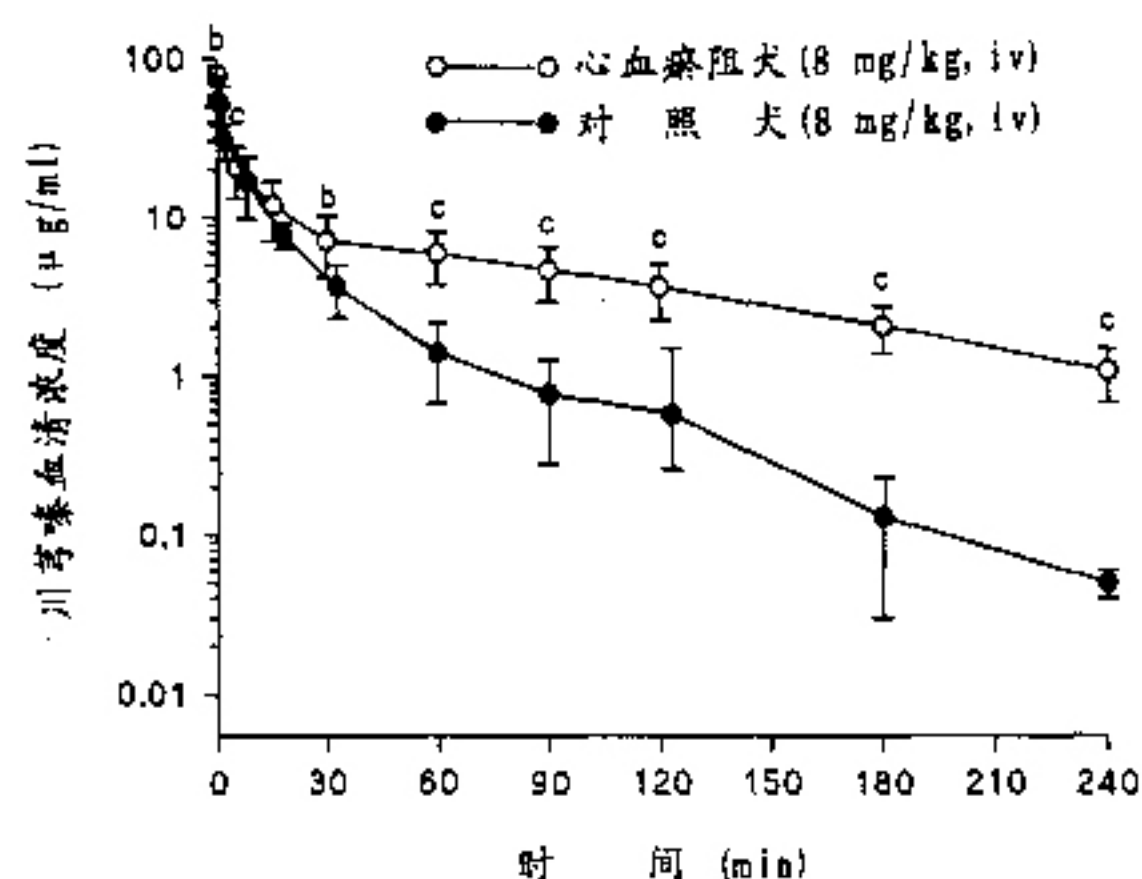
组别	HR (次/min)	LVSP (kPa)	+LVdp/dt max (kPa/s)	-LVdp/dt max (kPa/s)	mAoP (kPa)	CBF (ml/min)	CO (ml/min)
对照	178±13	17.8±2.1	288.3±48.8	302.4±58.2	14.8±1.8	28±7	816.4±96.3
模型 狭窄前	175±12	18.7±2.3	293.3±43.2	310.8±50.5	14.3±1.6	30±8	886.3±78.4
狭窄后	173±10	15.8±2.6*	180.0±19.5*	170.3±18.2*	9.2±1.1*	8±2*	740.2±43.8*

注:与狭窄前比较,* $P < 0.01$;两组均为 6 只动物。

表 2 1 次快速心房注射 TMPP 后
血清药动学参数比较 ($\bar{x} \pm S$)

药动学参数	模型组 (6 只)	对照组 (6 只)
α (h^{-1})	0.39±0.08	0.98±1.06
β (h^{-1})	0.01±0.00**	0.02±0.01
K_{12} (h^{-1})	0.28±0.07	0.66±0.74
K_{21} (h^{-1})	0.07±0.02	0.22±0.35
K_{el} (min^{-1})	0.06±0.01*	0.11±0.04
$t_{1/2\alpha}$ (h)	1.85±0.50	3.21±3.09
$t_{1/2\beta}$ (h)	71.58±10.80**	30.27±6.85
AUC($\mu g \cdot h^{-1} \cdot ml^{-1}$)	1381.85±464.68**	445.26±51.26
Cl _s (L/kg)	0.01±0.00	0.05±0.06
V _c (L/kg)	0.12±0.05	0.17±0.06
V _p (L/kg)	0.68±0.32	0.79±0.14

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$; α : α 分布相表现一级吸收速度常数; β : β 分布相表现一级吸收速度常数; K_{12} : 周边室到中央室转运速度常数; K_{21} : 周边室到中央室转运速率常数; K_{el} : 消除速度常数; $t_{1/2\alpha}$: α 相半衰期; $t_{1/2\beta}$: β 相半衰期; AUC: 血药-时曲线下面积; Cl_s: 全身清除率; V_c: 中室表现分布容积; V_p: 周室表现分布容积。



附图 1 次快速心房注射 TMPP(8 mg/kg)后川芎嗪血清浓度-时间曲线与对照组比较, b $P < 0.05$, c $P < 0.01$

1.2 药物动力学差异 当标准曲线浓度范围在

0.998、4.99、9.98、39.92、59.88 与 79.84 $\mu\text{g/ml}$ 时, $r=0.9991$, 回归方程: $Y=0.1387+0.8391 C$ 。

TMP 在健康对照犬和心血瘀阻模型犬的血药时曲线见附图; 药动学参数见表 2。模型组的川芎嗪血清浓度、AUC 值和 $t_{1/2\beta}$ 显著的高于对照犬 ($P<0.01$)。

讨 论

疾病状态对 PK 的影响, 一直是现代医学的研究热点和前沿, 然而在我们以前的工作⁽⁴⁾之前, 却一直未见证型状态作用 PK 的研究报道。本研究进一步用川芎嗪作工具药, 研究心血瘀阻犬的药动学, 旨在进一步为辨证药动学新假说提供科学证据。

血瘀辨证药动学假说指的是血瘀证的生理和病理状态对药动学参数有显著影响, 即探索生命科学自然中存在的这种“证”与药动学的作用规律。本实验结果对血瘀本质研究的意义是, 不但脾虚证动物模型存在作用药动学的特殊规律⁽⁴⁾, 而且心血瘀阻犬的血瘀状态也独特地作用于药动学: TMP 血药浓度和血药浓度—时间曲线下面积显著地增加; TMP 在血中消除减慢。这种增高的血药浓度和 AUC 是否诱导出不同的药效或毒副作用? 探索这一问题所得结果的重要启示是: 沿着这一思路和方法研究“证—浓度—效应”关系, 如用于临床, 将开辟“辨证施治的治疗药物监测”研究的新领域, 从而科学地、定量地进行辨证施治。

心血瘀阻犬的 TMP 药动学特征机理: 从实验设计上分析, 本实验用的是静脉给药, 避免了因采用胃肠道给药而带来的干扰因素⁽⁴⁾, 可以得出单纯的循环系统对药动学影响的可信结论。该模型以冠脉定量狭窄诱导出血流动力学变化为特征, 符合血瘀证的诊断标准⁽⁶⁾, 所以我们选其为工具模型。实验亦证实该模型显著地作用于药动学。

Upton⁽⁷⁾用控制 CO 的方法研究了 CO 对给药后最初血药峰值浓度和其达峰时间的影响, 这种血流动力学与给药后最初的药动学的相互作用, 对麻醉十分有用, 但至今未见血流动力学对给药后较长时间 CO 对 PK 参数影响的报道, 这对于心血管内科是很有意思的。

我们建立了这方面的研究表明: 血流动力学改变(CO 下降)不但使最初 TMP 血药浓度增加(这一点与 Upton 结果一致), 而且影响较后的血药浓度更为显著(前者 $P<0.05$, 后者 $P<0.01$); 这种状况如在临床冠脉狭窄患者体内得到证实(如地高辛)将具有重要的临床运用价值。

造成心血瘀阻犬 TMP 药动学特征的可能性机理: 冠状动脉狭窄后, 降低的 CBF 明显减少了心肌供血, 心功能受损, 致使 LVSP、CO 等均减少, CO 减少后导致血流量、血流速度降低, 血流中的药物因为运行减慢而消除减少, CO 减少, 使各器官的血灌注减少⁽⁷⁾, 因而给药后愈往后血药浓度愈高。TMP 主要在肝内代谢, 肝血流量减少后, 使随血流进入肝内被代谢的 TMP 减少, 而使其血药浓度增加; 这同样可用血瘀理论的血行不畅瘀滞、积而成块来解释。AUC 值最能说明血瘀的致瘀导致 TMP 在血中的堆积作用。这种药物的堆积, 根据经典的药效与浓度相关的 PK 理论, 无疑具有治疗学意义。

参 考 文 献

1. Chen SL, Zang YM, Zhu MZ. Effect of gastric distention on the blood flow in stenotic coronary arteries of the dog. *Acta Physiol Sin* 1989; 5(4): 355—358.
2. 陈士良, 臧益民, 朱妙章, 等. 冠状动脉狭窄对血流量的影响. *生理学报* 1989; 41(1): 91.
3. 李仪奎, 杭秉倩, 陶恭明. 局部血流动力学障碍的血瘀模型. 见: 李仪奎主编. *中药药理实验方法学*. 上海: 上海科学技术出版社, 1991: 144—145.
4. 黄 熙, 任 平, 文爱东, 等. 脾虚大鼠的川芎嗪药动学特征与血液流变学研究. *中国中西医结合杂志* 1994; 14(3): 159—161.
5. Pfeifer S. The effect of disease states on the pharmacokinetics of drugs. *Pharmazie* 1991; 46(9): 623—632.
6. 血瘀证诊断参考标准. *中西医结合杂志* 1989; 9(2): 111.
7. Upton RN, Huang YF. Influence of CO, injection time and injection volume on the initial mixing of drugs with venous blood after iv bolus administration to sheep. *Br J Anaesthesia* 1993; 70: 333—338.

(收稿: 1995—10—04 修回: 1996—02—10)