

八正合剂对家兔尿量和离体输尿管平滑肌舒缩功能的影响^{*}

吴捷¹ 杨银京¹ 曹 舫² 刘传镐¹

内容提要 目的 探讨八正合剂利尿通淋的药理学作用机制。方法 分别采用导尿管集尿法和离体输尿管环实验,观察八正合剂对清醒状态下家兔尿量的影响及家兔离体输尿管平滑肌舒缩功能的影响。结果 灌胃给药 5.0g/kg 和 10.0g/kg 剂量的八正合剂,可使家兔 60min 尿量显著增加($P<0.05$)。浓度为 9.9~90.9g/L 的八正合剂,可使家兔离体输尿管环最大舒张力和最大收缩力显著降低($P<0.05$, $P<0.01$) 浓度为 29.1~90.9g/L 时,离体输尿管环舒缩频率则显著增加($P<0.05$, $P<0.01$) 而浓度为 56.6g/L 和 90.9g/L 时,离体输尿管环舒缩力振幅也显著增加($P<0.05$, $P<0.01$) 在 9.9~90.9g/L 范围内,随着八正合剂浓度的增加,离体输尿管环各指标变化率的大小依次为:振幅>频率>最大舒张力>最大收缩力。结论 八正合剂的通淋利尿机理与其对输尿管管腔的扩张作用和增强输尿管推进性蠕动作用有关,其增强输尿管蠕动作用可能强于扩张管径作用。

关键词 八正合剂 通淋利尿 尿量 输尿管平滑肌 家兔

Effects of Bazheng Mixture on Urinary Amount and Contractile-Relaxant Function of Isolated Urethral Smooth Muscle in Rabbits WU Jie, YANG Yin-jing, CAO Fang, et al Department of Pharmacology, Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an (710061)

Objective: To explore the pharmacological mechanism of Bazheng Mixture (BZM) in promoting diuresis and relieving stranguria. **Methods:** By means of urine collection through indwelling catheter and urethral ring isolation test to observe the effects of BZM on the urinary amount of conscious rabbits and contractile-relaxant function of urethral smooth muscle isolated from rabbits. **Results:** BZM, at dosage of 5.0 g/kg or 10.0 g/kg by gastrogavage, could increase the urinary amount in 60 min obviously ($P<0.05$). For the isolated urethral rings, the maximal contractile and maximal relaxant forces reduced significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$) when the concentration of BZM applied ranged between 9.9~90.9 g/L; the frequency increased significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$) when the concentration ranged 29.1~90.9 g/L and the amplitude increased significantly when the concentration were 56.6 and 90.0 g/L. Along with the concentration of BZM increased from 9.9 g/L to 90.9 g/L, the changes occurred in the above-mentioned parameters of urethral ring were in order of potency amplitude > frequency > maximal relaxant force > maximal contractile force. **Conclusion:** The effects of BZM in enhancing urethral peristalsis may be stronger than that in dilating the urethral caliber. Its mechanism in promoting diuresis and relieving stranguria may be related with its action of urethral dilatation and potential peristalsis promotion.

Key words Bazheng Mixture, promoting diuresis and relieving stranguria, urinary amount, urethral smooth muscle, rabbit

八正合剂处方源于宋朝《太平惠民和剂局方》中的八正散,是以扁蓄、瞿麦、车前子、大黄、木通、滑石、栀子、甘草 8 味中药为基础,经现代制药技术加工而成,具有通淋、利尿及清热等功用,临床上主要用该方治疗

湿热下注、蓄于下焦而引起的热淋、石淋及癃闭。中医临床症状表现为小便不利、淋漓不畅、溺时涩痛、澀有砂石等^(1,2),但目前对其药理学作用机制仍缺少明确的认识。本实验观察了八正合剂对家兔尿量和离体输尿管平滑肌舒缩功能的影响,旨在探讨该药利水通淋的药理学作用基础。

^{*} 国家自然科学基金资助项目(No. 39870334)

1. 西安交通大学医学院药理学教研室(西安 710061) 2. 陕西省肿瘤医院药剂科

材料和方法

1 动物 日本大耳白兔,雌雄兼用,体重(1.96±0.15)kg,由西安交通大学医学院实验动物中心提供。

2 药物 八正合剂(每毫升含生药 1.0g,由陕西中医学院制药厂生产,批号 390318) 硫酸阿托品注射液(1mg/ml,由西安制药厂生产,批号 :980718) 呋喃苯胺酸注射液(20mg/2ml,广州侨光制药厂出品,批号 980215)。

3 仪器 XWT-204 型台式平衡自动记录仪,上海医用仪器厂产品;TP-601 张力换能器,日本 NIHON KOHDEN 株式会社产品。

4 方法

4.1 家兔尿量的测定 取健康家兔 30 只,随机分成 5 组,每组 6 只,雌雄各半。即蒸馏水(10ml/kg)对照组,呋喃苯胺酸(5mg/kg)组,及八正合剂小、中、大剂量(分别为 2.5、5.0、10.0g/kg)组。清醒状态下背位固定家兔于兔台上,随后将涂有液体石蜡的导尿管经尿道插入膀胱内,深约 7~10cm,轻轻压迫下腹部排空膀胱内余尿后,每兔耳缘静脉注射 5% 葡萄糖生理盐水 10ml/kg 水负荷⁽³⁾,随后收集 60min 内尿量作为给药前尿量,然后各组家兔灌胃给药 1 次,容量 10ml/kg,给药后再次收集 60min 内尿量,比较各组家兔给药前后 60min 尿量变化百分率[$\Delta E\% = 100\% \times (\text{给药后值} - \text{给药前值}) / \text{给药前值}$]。

4.2 离体家兔输尿管舒缩活动记录 参考文献⁽⁴⁾方法,取健康家兔,雌雄不拘,击头致昏后开腹,迅速取出输尿管浸入充氧 Kerb's 液中,剥离周围脂肪及结缔组织后,剪取长约 1cm 的输尿管环,在输尿管环内腔穿入两根直径约为 0.2mm 的三角环状钢丝,置于盛有 20ml Kerb's 液的浴槽中,通以 95% O₂ 和 5% CO₂,恒温 37℃,pH7.0。三角环状钢丝一根固定于浴槽底部,另一根则与 TP-601 张力换能器相连,并通过 XWT-204 型台式平衡自动记录仪记录输尿管环平滑肌舒缩变化。静止张力 0.5g,平衡 1h。待输尿管舒缩稳定后,按累积浓度法向浴槽中加入八正合剂,浴槽终浓度为 9.9g/L、29.1g/L、56.6g/L 及 90.9g/L,并分别以生理盐水和阿托品(浴槽终浓度为 0.02g/L)作对照。每次加药后观察约 20min,加生理盐水和阿托品后观察 80min,分别记录加药前和加药后输尿管环最大舒张力、最大收缩力、舒缩频率和振幅(最大收缩力-最大舒张力)等指标,求出各指标给药前后变化百分率($\Delta E\%$)。各药临用前均需 0.1mol/L 的 NaOH 和 HCl 将 pH 调整至 7.0。

5 统计学方法 采用 NDST 8.0 软件对数据进行 *t* 检验和直线回归分析⁽⁵⁾。

结 果

1 八正合剂对家兔尿量的影响 见表 1。八正合剂小、中、大 3 个剂量组家兔给药后 60min 内尿量变化百分率均高于蒸馏水对照组,且八正合剂大、中剂量组与蒸馏水对照组比较差异有显著性($P < 0.05$)。但八正合剂 3 个剂量组家兔 60min 内尿量变化百分率均低于呋喃苯胺酸组,其中八正合剂小剂量组与呋喃苯胺酸组比较差异有显著性($P < 0.05$)。八正合剂 3 个剂量组之间家兔 60min 内尿量变化百分率差异无显著性($P > 0.05$)。

表 1 八正合剂对家兔尿量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	60min 内尿量(ml)			
		给药前	给药后	△E %
蒸馏水对照	10ml/kg	5.20 ± 2.15	23.33 ± 4.54	348.65 ± 76.54
呋喃苯胺酸	5mg/kg	5.12 ± 2.54	30.55 ± 3.48	496.68 ± 58.40 **
八正合剂小	2.5g/kg	4.82 ± 1.73	24.20 ± 3.79	402.07 ± 76.56 △
中	5.0g/kg	4.92 ± 1.92	27.62 ± 2.55	461.38 ± 64.23 *
大	10.0g/kg	5.38 ± 2.34	29.45 ± 4.12	447.40 ± 45.17 *

注 与蒸馏水对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与呋喃苯胺酸组比较,[△] $P < 0.05$ 海组兔数为 6

2 八正合剂对家兔离体输尿管舒缩活动的影响 见表 2、3。随着八正合剂的浓度在 9.9~90.9g/L 范围内逐步增加,家兔离体输尿管环舒缩力振幅和频率也相应增加,而最大舒张力和最大收缩力则相应降低。与八正合剂的作用所不同,0.02g/L 的阿托品对家兔离体输尿管环最大舒张力、最大收缩力、舒缩力振幅和频率均呈降低作用(其 $\Delta E\%$ 的均数均为负值)。与生理盐水比较,离体输尿管环最大舒张力和最大收缩力 $\Delta E\%$ 在 9.9~90.9g/L 浓度范围内差异均有显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$),舒缩力振幅 $\Delta E\%$ 在浓度为 56.6g/L 和 90.9g/L 时差异有显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$),而在 29.1~90.9g/L 浓度范围内舒缩频率 $\Delta E\%$ 差异也有显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$)。直线回归分析显示,输尿管环舒缩力振幅、频率、最大舒张力、最大收缩力等指标的 $\Delta E\%$ 与八正合剂浓度之间相关系数 *r* 依次为 0.779、0.715、-0.628、-0.611,差异均有显著性($P < 0.01$);回归系数 *b* 的绝对值依次为 0.662、0.285、0.152、0.120,提示在 9.9~90.9g/L 浓度范围内,随着八正合剂浓度增加,各指标变化率的大小依次为:振幅>频率>最大舒张力>最大收缩力。不同浓度的八正合剂与 0.02g/L 浓度的阿托品比较,输尿管环最大舒张力、最大收缩力及舒缩力振幅 $\Delta E\%$ 在 56.6~90.9g/L 范围内差异有显著性($P <$

表 2 八正合剂对家兔离体输尿管环最大舒张力和最大收缩力的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	浓度 (g/L)	n	最大舒张力(mg)		最大收缩力(mg)	
			给药前	△E%	给药前	△E%
生理盐水	100ml	6	456.81±10.82	-0.01±0.61	476.33±13.49	0.05±0.73
阿托品	0.02	6	459.43±13.84	-4.23±3.35 *	477.97±15.90	-4.26±3.09 *
八正合剂	9.9	8	461.07±33.94	-3.38±2.58 *	479.64±35.01	-2.74±2.10 *
	29.1	8	—	-8.06±3.70 ** ▲	—	-6.70±4.03 ** ▲
	56.6	8	—	-13.77±3.92 ** △△▲▲●●	—	-11.39±3.61 ** △△▲▲●●
	90.9	8	—	-15.59±3.50 ** △△▲▲●●	—	-12.43±3.69 ** △△▲▲●●

注 :与生理盐水组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与阿托品组比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$;与 9.9g/L 八正合剂组比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$;与 29.1g/L 八正合剂组比较,● $P<0.05$,●● $P<0.01$;下同

表 3 八正合剂对家兔离体输尿管环舒缩力振幅和频率的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	浓度 (g/L)	n	舒缩力振幅(mg)		舒缩频率(次/min)	
			给药前	△E%	给药前	△E%
生理盐水	100ml	6	18.45±4.03	1.49±11.99	5.17±1.34	0.46±7.42
阿托品	0.02	6	18.54±4.48	-4.96±16.02	5.25±1.41	-15.81±20.57
八正合剂	9.9	8	18.57±7.48	12.98±22.29	3.81±1.31	10.24±19.69△
	29.1	8	—	26.93±33.66	—	16.54±16.54 * △
	56.6	8	—	47.82±37.75 * △	—	20.47±15.75 ** △△
	90.9	8	—	65.86±27.68 ** △△▲▲●●	—	27.82±19.42 ** △△

0.05, $P<0.01$),舒缩频率△E%在 9.9~90.9g/L 范围差异也有显著性($P<0.05$, $P<0.01$)。此外,不同浓度的八正合剂之间,输尿管环最大舒张力和最大收缩力△E%在 29.1~90.9g/L 范围内与 9.9g/L 比较及在 56.6~90.9g/L 范围内与 29.1g/L 比较差异均有显著性($P<0.05$, $P<0.01$),舒缩力振幅△E%在 90.9g/L 与 9.9g/L 和 29.1g/L 之间比较差异亦均有显著性($P<0.05$, $P<0.01$)。

讨 论

热淋、石淋及癃闭等中医证候与西医泌尿生殖系统感染性疾病及泌尿系结石性疾病近乎相关对应,临床上据此采用八正散及其加减方对有关疾病进行了大量治疗工作,并获得了良好的疗效^(6~10)。一般认为本方的通淋利尿功效与其能够增强输尿管平滑肌蠕动频率和收缩力等作用有关^(6,9),本实验结果显示,八正合剂可增加清醒状态下家兔尿量;对家兔离体输尿管环状平滑肌可增加自主舒缩频率和舒缩振幅,但却降低其自主收缩力和舒张力。输尿管环状平滑肌舒张力和收缩力的降低,可使输尿管管径扩张,从而有利于管道通畅和缓解痉挛性疼痛,而舒缩频率和舒缩振幅的增加则可增强输尿管推进性蠕动。八正合剂对输尿管环状平滑肌的上述作用不同于阿托品,阿托品对输尿管环状平滑肌舒缩力、舒缩频率和舒缩振幅均呈降低作用,因此阿托品在治疗上尿路结石时仅用于缓解痉挛性疼痛,而八正合剂不但可促进尿量增加及减轻痉挛性疼痛,还有助于上尿路结石的排出。此外本实验还

发现,八正合剂对家兔离体输尿管环状平滑肌舒缩频率和舒缩振幅的增加幅度要高于其对舒张力和收缩力的降低幅度,这可能表明该药对输尿管的推进性蠕动作用强于扩张管径作用,这一结论还有待进一步研究证实。

参 考 文 献

1. 国家药典编委会. 中华人民共和国药典. 北京 :化学工业出版社,2000:339.

2. 王显明. 中医内科辨证学. 北京 :人民卫生出版社,1984 :502—522.

3. 陈 奇. 中药药理研究方法学. 北京 :人民卫生出版社,1994:393.

4. Tomiyama Y, Hayakawa K, Shinagawa K, et al. Beta-adrenoceptor subtypes in the ureteral smooth muscle of rats, rabbits and dogs. Eur J Pharmacol 1998 ;352 (2~3) :269—278.

5. 张均田. 现代药理实验方法. 北京 :北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1997:2279.

6. 邓文龙. 中药方剂的药理与应用. 重庆 :重庆出版社,1990 :470—475.

7. 国家中医药管理局. 建国 40 年中医药科技成就. 北京 :中国古籍出版社,1989:186—195.

8. 刘智明. 八正合剂治疗泌尿系感染 106 例. 陕西中医 1999 ;20(6) :263.

9. 舒继承. 中西医结合治疗尿路结石 36 例疗效观察. 吉林中医药 2000 ;20(2) :67.

10. 占盛青. 复方八正汤治疗淋证 41 例. 江苏中医 2000 ;21 (1) :23.