

山楂对心血管系统药理作用的初步研究

广州第四制药厂 山楂药理研究协作组
中山大学生物学系

山楂为常用的中药，性味酸甘微温，能开胃消食，消积化滞，活血化瘀，收敛止痢，向为重要的消导药。《本草纲目》记载本品“酸甘微温、消食积、补脾”^{〔1〕}，并用于“化饮食，消内积”，治疗肉类脂肪过多引起的疾患。近年来的研究证明，山楂对心血管系统有增加冠脉流量、降低血压、降低血脂、抗心律不齐和强心等多方面的药理作用^{〔2〕}。

广州第四制药厂从山楂(北山楂 *Crataegus pinnatifida*)中提取山楂流浸膏、黄酮、水解物及三萜酸等，并制成制剂，与中山大学协作进行对心血管系统的药理作用研究。除山楂流浸膏外，皆用NaOH(0.1—0.5N)溶解，再用(0.1N) HCl调pH7—8，配成需要浓度，进行有关试验，现将初步研究结果概述如下。

实验方法与结果

一、对猫的急性降压作用

实验方法

选取健康猫，体重2—3.5公斤，雌雄兼有，用戊巴比妥钠30毫克/公斤腹腔注射麻醉，作颈动脉插管描记血压，插股静脉套管，作给药及补液用。十二指肠给药时需剖离十二指肠，给药后放回原来体位。实验时先记录正常血压，然后用生理盐水作对照观察。待血压恢复正常后，从静脉恒速推注，或腹腔、十二指肠注射给药，观察动物血压、呼吸和心率的变化，计算血压下降率及降压面积百分率^{〔3〕}。

结果与分析

山楂黄酮、水解物、三萜酸三种提取物，分别以静脉、腹腔及十二指肠等途径给药，对猫的血压均有不同程度的降压作用(表一)。山楂水解物腹腔注射20毫克/公斤，已具一定降压作用(降压面积—9%)。按逐级增大剂量静注给药比较，当

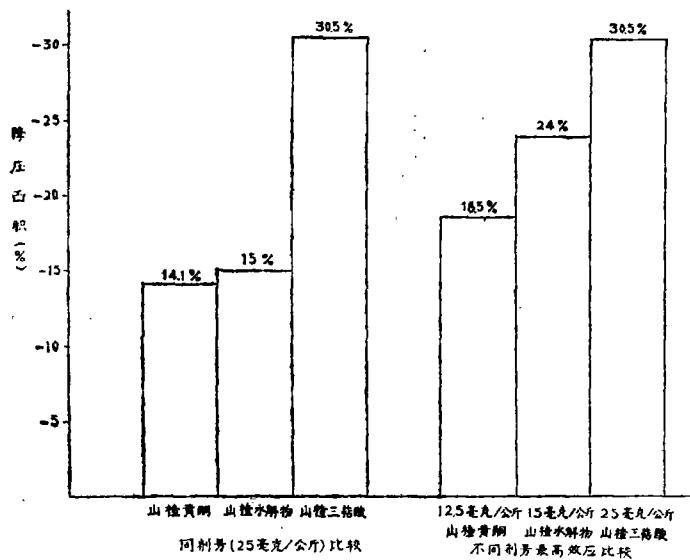
本文1977年12月12日收到。

5毫克/公斤时已显出降压效应(降压面积-12.5%),以15毫克/公斤的降压作用最佳(降压面积-24%),剂量增大到25毫克/公斤,血压下降率不再增加,而保持在一定降压水平。山楂黄酮静注12.5毫克/公斤时,降压效应最佳,剂量再增大,血压下降率及降压面积百分率不会相应增大。十二指肠注射给药,100毫克/公斤及150毫克/公斤的降压效应很接近。腹腔注射50毫克/公斤剂量比25毫克/公斤降压效应明显增加。山楂三萜酸静注四个剂量的结果表明,以25毫克/公斤剂量降压效应最佳,再加大剂量其降压效应并不相应增加。

采用静注相同剂量(25毫克/公斤)进行比较,山楂三种提取物的降压面积百分率以山楂三萜酸为最佳,山楂水解物、山楂黄酮次之(图一)。当采用相同静注给药,选其降压效应最佳者的不同剂量进行比较,同样以山楂三萜酸的降压效应最佳,其次为山楂水解物、山楂黄酮(图一)。但是,山楂水解物,山楂黄酮降压最佳值的剂量都比山楂三萜酸为低,三者比较,以山楂黄酮的有效降压剂量最低。在静注条件下,无论同剂量或不同剂量的降压最佳值比较,山楂水解物与山楂黄酮的降压面积百分率都很相近,两者比较,以山楂水解物效应较佳。

表一 山楂对猫急性降压试验结果

山楂提取物	给药途径	动物数 (只)	剂量 毫克/公斤	血压下降 率 %	降压面积 %	降压维持 时间(分)
山楂水解物	腹腔注射	2	20	26	-9	320
		2	5	32.5	-12.5	9
	静脉注射	2	10	44.5	-13	23
		1	15	44	-24	17
		1	25	42	-15	18
山楂黄酮	腹腔注射	1	25	45.3	-10	240
		1	50	68.6	-47.2	130
	十二指肠注射	1	100	38.1	-22.7	540
		1	150	39.2	-25.7	540
	静脉注射	2	12.5	52	-18.5	100
		4	25	30	-14.1	81
1		50	16	-11	100	
山楂三萜酸	静脉注射	2	20	74.6	-10.7	32
		1	25	50.3	-30.5	61
		1	30	80	-10.1	52
		3	40	63.3	-27.5	100



图一 山楂提取物(静注)对猫急性降压水平比較

二、对蟾蜍的强心作用试验

实验方法

在体心脏试验：将蟾蜍用25%乌拉坦0.4毫克/只注入淋巴囊麻醉，用Engelmann's法进行实验。试验药液由腹壁静脉直接注入。

离体心脏试验，用斯氏(Straul's)法将蟾蜍进行心脏插管，插管经动脉球直至心室，摘离心脏，试验药液滴用滴管从套管顶端滴入。

疲劳心脏试验：用10%水合氯醛减弱心脏收缩幅度，或将摘离心脏挂于杠杆上，让心脏自然疲劳，搏动减弱或停跳，然后加入试验药物，观察能否恢复心脏收缩力。

试验药液剂量：山楂黄酮1%及0.1%，山楂水解物0.1%，离体心脏每次用0.1—1毫升。山楂流浸膏、山楂黄酮用10%，在体每次用0.2—0.6毫升。

结果与分析

对在体及离体、正常及疲劳心脏的试验结果表明，山楂提取物对蟾蜍心脏均有一定程度的强心作用，对心脏收缩增强率在20—30%之间，且持续时间较长。山楂三萜酸且有对疲劳心脏恢复搏动的作用。但作用时间较短，经一段时间后，会出现心率不齐，甚至停跳。

三、用 Rb^{86} 测定山楂对小白鼠心肌营养性血流量的改变

实验方法

实验方法按有关报导^[4,5]略加改进。选取健康小白鼠，体重18—25克，雌雄兼

有,分为不同体重的组(组距不超过一克),按拉丁方设计进行随机化实验。用0.9%生理盐水作空白对照组,0.4%潘生丁作已知药对照组。实验组分:5%、10%山楂流浸膏,5%山楂黄酮,5%山楂水解物等组。实验时从腹腔按0.25毫升/10克注射各组药物,半小时后从尾静脉按0.1微居里/0.1毫升/10克注射 $Rb^{86}Cl$ 生理溶液,在5秒钟内注射完毕,30秒后立即断头处死,迅速剖开胸腔,取出心脏,此过程不得超过30秒钟。随即从心尖纵向剪开心室,用2毫升生理溶液洗去血液,用滤纸吸干,置于小皿内均匀剪碎心肌,铺平,然后用FH-408自动定标器,测定心肌摄取 Rb^{86} 的放射强度(脉冲/分),进行计算整理及统计学处理。

结果与分析

结果表明(表二),山楂各提取物对小白鼠心肌摄取 Rb^{86} 都有一定的增加作用(经t测验,差异均非常显著),其摄取 Rb^{86} 的增加率与潘生丁相近似(P值均 >0.05 ,没有显著差异)。5%、10%山楂流浸膏对心肌摄取 Rb^{86} 的增加率相似,没有因剂量加大而增加心肌对 Rb^{86} 摄取量的现象。从5%同剂量的效果比较,可看出心肌对 Rb^{86} 摄取增加率从高而低依次为:山楂水解物、山楂浸膏、山楂黄酮。

根据费克原理^[6],血液中的晶体物质,可被组织细胞所摄取,在一定条件下,血流量愈大,摄取量愈多。因此,提示山楂对小白鼠心肌营养性血流量有一定的增加作用。山楂对心肌营养性血流量的增加作用,可能与扩张冠脉血管床,改善冠脉循环有关。

表二 山楂对小白鼠心肌摄取 Rb^{86} 的试验结果

组别	药物剂量	动物数(只)	心肌摄取 Rb^{86} 数量 脉冲/分				心肌摄取 Rb^{86} 增加率 %
			$\bar{X} \pm S\bar{X}$	可信限 $\bar{X} \pm S\bar{X} \cdot t$ ($p=0.95$)	显著性测验 P值		
					与生理盐水比较	与潘生丁比较	
0.9%生理盐水		48	1022±35.5	1022±149	/	/	/
0.4%潘生丁	0.25毫升	48	1214±56	1214±190	<0.005	/	18.7
10%山楂浸膏	/	23	1156±55	1156±99	<0.05	>0.05	15
5%山楂浸膏	10克	17	1237±32.7	1237±113	<0.001	>0.05	15.6
5%山楂黄酮		18	1259±51.4	1259±123	<0.05	>0.05	11
5%山楂水解物		9	1349±111	1349±377	<0.05	>0.05	32

四、对家兔离体血管条的解痉作用

实验方法

选取健康家兔,体重1.6—3.1公斤,雌雄兼有,急性处死,剖开胸腔,迅速取出胸主动脉,放进经氧饱和的Krebs液中,洗去血块及剥离血管壁外膜,螺旋状(斜度约35°)剪开^[7],靠近心端剪取25毫米长血管条两段,分别放入盛有恒温

(37°C)Krebs液的特制玻璃浴管(容量18毫升)中,管底不断通入氧气,然后固定于描记杠杆上,让血管条适应环境,约30分钟至1小时,当血管条松弛后即开始实验^[3,9]。用25%KCl0.2毫升加入浴管中引起血管条痉挛,记录作用5分钟的收缩幅度,作空白对照,用0.5%潘生丁作已知对照药,试验药用5%山楂浸膏及5%山楂水解物。每次药物均加入0.2毫升,给药5分钟后,即给25%KCl0.2毫升,描记5分钟内血管条收缩高度。测量给药前后血管条收缩幅度(毫米),及计算药物对血管条痉挛的缓解率,作统计学处理。

结果与分析

结果表明(表三),山楂浸膏与山楂水解物皆对25%KCl引起血管条的痉挛有一定的缓解作用(P值均<0.001,差异非常显著),其缓解率与潘生丁相近,P值均>0.05,没有显著差异。山楂水解物比浸膏缓解率较高,两者比较,没有显著差异(P>0.05)。

表三 山楂对家兔离体血管条解痉作用试验结果

组别	剂 量	标准 数 (条)	实 验 次 数	收缩幅度 (毫米)		缓解率 %		显著性 测 验 $t = \frac{\bar{x} - 0}{S_{\bar{x}}}$ (P值)	试验组 与潘生 丁比较 (P值)	水解物 与流浸 膏比较 (P值)	
				给药前	给药后	缓解长度 $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	缓解率				可信限 $\bar{x} \pm S_{\bar{x}} \cdot t$ (p=0.95)
0.5% 潘生丁	0.2 毫升	6	24	14.23	9.76	4.47±0.63	31.42	4.47±1.3	<0.001	/	/
5% 山楂浸膏	/	6	24	15.98	12.06	3.91±0.44	24.50	3.91±0.91	<0.001	>0.05	/
5% 山楂水解物	次	5	24	11.49	8.03	3.4±0.38	30.12	3.4±0.79	<0.001	>0.05	>0.05

五、对家兔急性心肌缺血的保护作用

实验方法

选取健康家兔,体重1.5—1.8公斤,雌雄兼有,清醒背位固定,待动物安定后,采用标准第Ⅱ导联描记正常心电图。然后自耳缘静脉注射4单位/公斤脑垂体后叶素,于30秒注完,并于5、10、20、30、40、50、60秒及2、3、4、5、6、8分钟各描记一次心电图作为对照期。三天后进行给药实验,从耳缘静脉按2克/公斤(生药计),注入40%山楂浸膏(调pH7-8,过滤取澄明液),给药5分钟后同对照期静注脑垂体后叶素并描心电图。以T波升高作为急性心肌缺血的标准^[10,11],以给垂体后叶素前T波值为基数,测量给垂体后叶素后T波增高的最大值计算其增加百分率。分析统计每只家兔的对照期及实验期心电图变化。将实验期与对照期T波峰值及3分钟内T波均数进行显著性测验。

实验结果

家兔静注垂体后叶素后,产生急性心肌缺血,心电图表现为T波高耸。本实验家兔静注垂体后叶素后,引起心电图高耸的T波与报导相似,出现时间在3分钟内,11只家兔给垂体后叶素后,T波增加百分率平均值为156.4% (以给垂体后叶素前T波增加基数为0),山楂流浸膏组(自身对照,实验期)T波增加百分率平均值为62.8%,实验期与对照期比较, $P < 0.001$,差异非常显著(表四)。

山楂浸膏对给垂体后叶素后引起的心律不齐,有一定的抑制作用。

表四 山楂浸膏对家兔急性心肌缺血的保护作用

组别	动物数 (自身对照) (只)	垂体后 叶素剂量	药 物 剂 量	给药后 3 分钟 内 T 波			给药后 T 波 峰值		
				增高值 (毫伏) $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	对 T 波 抑 制率 %	均值 t 测 验	增加率 %	抑制率 %	显著性 测 验
对照期	11	4 单位/公 斤	40% 2克/公 斤生药	2.43 ± 0.26	—	—	156.4	—	—
实验期	11	—	—	1.83 ± 0.59	24.69	$P < 0.025$	62.8	59.84	$P < 0.001$

六、对在体狗冠脉血流量及心肌耗氧量的作用

实验方法

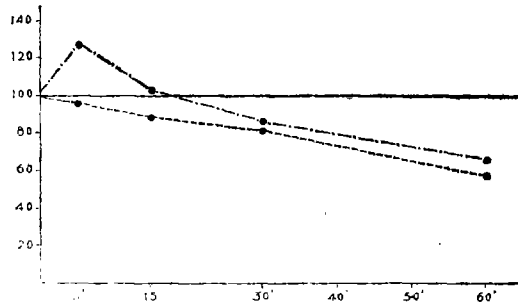
选体重10—15公斤健康狗5只,用戊巴比妥钠30毫克/公斤静注麻醉,分别进行气管、左颈动脉、右颈静脉和股静脉插管,股动脉搭桥,于右侧第二、三肋间开胸作冠状窦插管,用气泡流量计,水银检压计分别测量血流量及血压,同时观察心律变化。待血流量、血压稳定后,从股静脉恒速(3毫升/分)推注山楂浸膏药液2克/公斤(生药计),测定给药前后冠脉血流量、血压及心率变化情况,同时取股动脉血和冠状窦血,按舒劳氏法测定给药前后血中含氧量。

实验结果

结果表明(表五),5只狗静注山楂浸膏2克/公斤后,冠脉血流量平均增加率为37.5%, $P < 0.005$,相差非常显著。心肌耗氧量在二只狗的统计数值表明,给药后5分钟随着冠脉流量的增加而增大,随后逐渐减少,至60分钟时下降较明显(降低至65.7%)。给药后心肌氧利用率逐渐降低,同样,到60分钟时下降较明显(降低至59.7%, $P < 0.005$) (图二)。提示山楂浸膏有增加冠脉血流量,降低心肌耗氧量和心肌氧利用率。但实验动物较少,尚待进一步的研究说明。

表五 山楂浸膏对狗冠脉血流量的影响

动物数 (只)	剂量 克生药/公斤	平均冠脉流量(毫升/分)			冠脉流量 增加率%	显著性测验 P 值
		给药前	给药后	增值		
5	2	30.4	41.8	11.4	37.5	<0.005



图二 山楂对狗心肌耗氧量及氧利用率的影响

--- 耗氧量增减率 —— 氧利用率增减率 以给药前基数为100%

七、对乳幼大白鼠的降血脂作用

实验方法

选取出生25天乳幼大白鼠36只,雌雄兼有,体重30—50克,实验过程幼鼠不离母鼠,随机分成生理盐水,15%山楂浸膏、30%山楂浸膏等三组。在清醒状态下,分别从三组乳幼大白鼠心脏取血,以磷酸铁法测定胆固醇含量。于取血第二天开始,每天定时称重后灌胃给药一次,连续十天。实验组分别给15%和30%山楂浸膏,以当天体重为准,用0.25毫升/克剂量,对照组给同容量生理盐水,十天后如上述方法从三组乳幼大白鼠心脏取血,测定胆固醇含量,并作统计学处理。

实验结果

结果表明(表六),30%和15%山楂浸膏都有降低乳幼大白鼠血脂的作用,降低率分别为37.82%($P < 0.005$)及18.07%($P < 0.01$),两者以30%组较好,实验组给药前后差异均非常显著。

30%浸膏组与生理盐水组比较,体重增加大致相近,增加率分别为33%和34%,而15%浸膏组增加较明显,体重增加率为51%。

表六 山楂浸膏对乳幼大白鼠血脂的影响

组别	动物数 (只)	剂量 毫升/10克	血液胆固醇含量 毫克/100毫升血浆			降低率 %	显著性 测验 P值
			给药前 $\bar{x} \pm S \bar{x}$	给药后 $\bar{x} \pm S \bar{x}$	降低率 $\bar{x} \pm S \bar{x}$		
0.9%生理盐水组(对照)	12	0.25	122.52±6.68	113.91±4.97	8.61±5.42	7.51	>0.1
30%浸膏	12	0.25	149.11±12.32	103.18±5.23	45.93±12.69	37.82	<0.005
15%浸膏	12	0.25	118.06±5.83	96.73±3.07	21.33±6.65	18.07	<0.01

讨 论

一、山楂对心血管系统的作用，国内已有报导，本实验也证实其具有这方面的作用。山楂各提取物能增加清醒小白鼠心肌对Rb⁸⁶的摄取能力。根据血流动力学原理，血压和冠脉血管床是影响冠脉血流量的重要因素，在一定条件下，血管血流量愈大，心肌对Rb⁸⁶摄取量愈多，提示有扩张冠脉血管，增加心脏毛细血管及心肌纤维的通透性作用，从而增加心肌的营养性血流量。

二、山楂浸膏和水解产物对由25%KCl引起家兔血管平滑肌痉挛，有明显的缓解作用，这可能对离体血管条有直接作用。

由垂体后叶素引起家兔实验性心肌缺血，一般认为是由于冠脉痉挛及由此引起周围血管阻力增加，从而增加心肌负担和心肌耗氧量。药物对抗垂体后叶素的作用途径较多，如扩张冠脉，增加冠脉流量，减少心肌耗氧量，改善心肌糖代谢及影响儿茶酚胺等。结合山楂的同位素示踪和离体血管条实验结果考虑，山楂对于垂体后叶素引起家兔急性心肌缺血的保护作用，可能与松弛血管平滑肌，扩张冠脉及改善心肌代谢有关。

三、山楂对在体狗冠脉流量有增加作用，能降低心肌氧耗量及心肌氧利用率。山楂浸膏对乳幼大白鼠具明显的降血脂作用，与临床报导^[12]相一致，这可能山楂的消食积及活血化瘀作用有关。

我们对山楂提取物进行了初步药理试验的结果，提示山楂对治疗心血管疾病是有一定价值的。根据中医中药的特点，可以采用配伍的复方制剂，充分发挥药物相互协同的作用，以提高其疗效。

小 结

1、山楂黄酮、水解物、三萜酸三种提取物，对猫急性降压试验均有不同程度的降压作用，无论是静注同剂量或不同剂量取其降压最佳值比较，其降压水平从高

而低依次为：山楂三萜酸、水解物、黄酮。山楂对蟾蜍具一定的强心作用。

2、山楂浸膏及水解物、黄酮均能增强小白鼠心肌对 Rb^{86} 的摄取能力，增加心肌营养性血流量。其对心肌摄取 Rb^{86} 的增加率以山楂水解物为最佳。山楂浸膏、水解物对离体血管条皆具明显的解痉作用，其解痉率以山楂水解物较佳。

3、山楂浸膏对家兔急性心肌缺血具明显的保护作用，对心律不齐也有一定的缓解作用。

4、山楂浸膏对在体狗冠脉血流量有一定的增加作用（平均增加率37.5%， $P < 0.005$ ）。对乳幼大白鼠的高血脂模型，证实具有降血脂作用，降低率为37.82%（ $P < 0.005$ ）。

参 考 文 献

- 〔1〕李时珍：《本草綱目》，張紹棠重訂，第十八册，71—72页，商务印書館。
- 〔2〕广州第四制药厂科研室、广东省医药卫生研究所药化室：山楂的化学和药理及其制剂，广东医药资料，（9）：41—45，1974。
- 〔3〕朱巧贞、陈维洲、丁光生：血压变化的定量比较——净升降压面积百分比，药学报，9（12）：741，1960。
- 〔4〕朱秀媛、李振华：用 Rb^{86} 测定小鼠心肌营养性血流量的方法，中华医学杂志，55（8）：559—561，1975。
- 〔5〕Love W. D., et al.: Effects of O_2 , CO_2 and drugs on estimating coronary blood flow from Rb^{86} clearance, Am. J. Physiol., 208:1206, 1965.
- 〔6〕Cohen A. et al: Measurement of coronary blood flow using rhabidium⁸⁶ and the coincidence counting method: A critical analysis, Am. J. Cardiol., 19:556, 1967.
- 〔7〕李蕴山、傅绍萱、冯经义：麻黄碱的作用受体研究——家兔主动脉条肾上腺素能受体。药学报，11（4）：252—257，1964。
- 〔8〕Bevan, J. A., The Use of the Rabbit Aorta Strips in the Analysis of Action of 1-Epinephrine on Uascular Smooth Muscle, J. Pharmacol. Exp. Therap., 123:417, 1960.
- 〔9〕J. pharm. pharmacol., 12:87, 1960.
- 〔10〕广东省中医院冠心病小组，广东中医学院药理学教研组：益心方对家兔实验性急性心肌缺血的预防作用，新中医（3）：50，1975。
- 〔11〕Circulation 29, 833—846, 1964.
- 〔12〕中国人民解放军第110医院：山楂毛冬青煎剂降低血清胆固醇的效果，新医学（8）：395—396，1973。