

心脉宁药理作用初步研究

广州第三制药厂 中山大学生物学系 心脉宁药理科研协作组*

我们在开展中西药结合防治心血管疾病的药物研究工作中,于1973年采用中草药毛冬青 (*Ilex Pubescens* Hook. et Arn.)、化学合成药安妥明 (Atromid-S) 以及卵磷脂、抗坏血酸、盐酸吡多辛、菸酸、肌醇等,制成中西结合防治冠心病新药——心脉宁糖衣片。

两年多来在广州中山医学院第二、三附属医院,广州部队总医院、广东省中医院等15个医疗单位广泛的临床应用,证实心脉宁对治疗心绞痛缓解率达85%,具有较明显地降低血清胆固醇、甘油三酯、 β -脂蛋白的比率,及扩张冠状动脉的作用,对心绞痛、头晕、心悸、气促等有明显的缓解作用。且副作用少,无明显的毒性反应,是目前防治冠心病较好的药物之一。

为了密切结合临床药理学的研究,我们着重验证心脉宁对心绞痛等的药理作用。

实验方法及结果分析

一、用 Rb^{86} 测定心脉宁对小白鼠心肌营养性血流量的改变**

选体重 22 ± 3 克健康小白鼠,雌雄兼有,分成不同体重组,分别放于鼠缸。按前报导方法⁽¹⁾,分药物组及体重组,用拉丁方设计进行随机化实验。按体重0.25毫升/10克剂量腹腔注射生理盐水、0.4%潘生丁、5%心脉宁。30分钟后,再以体重0.1微居里/0.1毫升/10克,从尾静脉注射 $Rb^{86}Cl$ 生理溶液。实验后计算各组数据平均值、试验组小白鼠心肌摄取 Rb^{86} 数值的增减率,并进行统计学处理。

实验结果

1、各组小白鼠心肌摄取 Rb^{86} 均值及标准误分别为:生理盐水组(对照) 711 ± 28.34 ; 潘生丁组 799 ± 23.67 ; 心脉宁组 990 ± 46.86 。潘生丁组与对照组均数之差及标准误为: 88 ± 37.87 , 可信限: 88 ± 76.54 ($P = 0.95$); 可信率: 87.5% ($P = 0.95$)。心脉宁组与对照组均数之差及标准误为: 279 ± 58.18 ; 可信限: 279 ± 117.17 ($P = 0.95$); 可信限率: 41.58% ($P = 0.95$)。潘生丁组与对照组均值

* 本文1977年10月12日收到。

** 此项实验在中山大学生物学系同位素室协助下完成。

显著性测验, P 值 <0.05 , 相差显著; 心脉宁组与对照组比较, P 值 <0.001 , 相差非常显著。可见两实验组均较对照组有增加心肌对 Rb^{86} 的摄取量。

2、潘生丁组较对照组心肌摄取 Rb^{86} 数量增加率为 $12.4 \pm 5.53\%$, 可信限, $12.4 \pm 11.18\%$ ($P=0.95$); 心脉宁较对照组增加率为: $39.2 \pm 9.93\%$ 可信限, $39.24 \pm 19.94\%$ ($P=0.95$)。表明两实验组均能增加心肌营养性血流量。

3、5%心脉宁(1.25克/公斤)组较0.4%潘生丁(100毫克/公斤)组均数之差及标准误为: 191 ± 54.74 ; 可信限: 191 ± 110 ($P=0.95$)。两组显著性测验, P 值 <0.005 , 相差非常显著。心脉宁组比潘生丁组心肌血流量增加率高达: $22.65 \pm 2.71\%$, 可信限, $22.65 \pm 5.46\%$ ($P=0.95$)。两组比较 $P<0.05$, 说明心脉宁较潘生丁对心肌血流量有较显著的增加作用。

本实验在相同的条件下, 按成年人用药量计, 潘生丁剂量比心脉宁高达2.8倍, 但心脉宁对增加心肌摄取 Rb^{86} 数量却比潘生丁高, 对心肌营养性血流量增加率也较显著。提示心脉宁具明显增加心肌营养性血流量, 改善心肌代谢及氧供应量。

二、对家兔离体血管条解痉作用的试验

选取1.5~2.5公斤健康家兔, 雌雄兼有, 试验方法按文献报导略加^(2,3)改进。

将家兔针刺延脑急性处死, 剖胸将主动脉取出, 放进氧饱和的Krebs液中。剥离外膜, 剪开血管, 取其两段, 放进37℃恒温槽中的不断通氧气的Krebs液的玻璃管内。血管一端固定在浴管底部, 另一端连接描记装置。待血管条适应30分钟后, 即可进行实验。

先用25%KCl溶液预试血管条收缩高度(毫米), 每次均匀放进0.2毫升于浴管中(即在容量18毫升的血管条浴管中含KCl50毫克), 使血管条痉挛, 药物作用时间统一为5分钟, 记录收缩高度。然后用Krebs溶液冲洗, 使血管条恢复至原基线上, 间隔约30分钟, 待血管条稳定后再试第二、三次, 连续3—5次, 使血管条对25%KCl溶液的挛缩反应达到稳定状态, 即开始药物实验。

用潘生丁作为对照药, 试验心脉宁及其组成成份如安妥明等对血管条的解痉作用。每次先用25%KCl试验血管条的挛缩高度, 用Krebs液冲洗, 使其恢复至基线, 隔一定时间后, 将试验用药放进, 由于浴管底部不断充氧, 起到使药液均匀作用于血管条, 5分钟后, 又放进25%KCl溶液0.2毫升, 记录5分钟内的收缩高度。根据血管条的收缩幅度, 测量药物对血管条的反应高度(毫米), 计算药物对血管条的缓解长度及解痉率。药物解痉率计算:

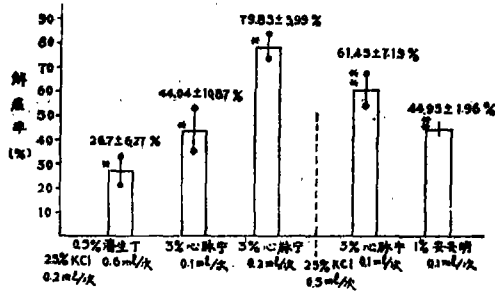
$$\frac{\text{用药前收缩幅度} - \text{用药后收缩幅度}}{\text{用药前收缩幅度}} \times 100\%$$

实验结果

1、心脉宁组与潘生丁组解痉率比较

实验结果, 无论心脉宁或潘生丁, 皆有缓解25%KCl(每次0.2毫升, 含量50毫

克)对血管条的痉挛作用。在同剂量和统一血管条浴管中,每次加进药物含量均为3毫克的情况下,潘生丁组解痉率为 $26.7 \pm 6.27\%$ ($P < 0.001$);心脉宁组解痉率为 $44.04 \pm 10.87\%$ ($P < 0.001$)。两组比较, P 值 < 0.001 , 差异非常显著(见图一)。



图一 心脉宁与潘生丁、安妥明对家兔离体血管条解痉率的比较

- 与潘生丁比较 $P < 0.001$ 相差非常显著
- ● 均值显著性测验 $P < 0.001$ 相差非常显著

2、不同剂量心脉宁的解痉作用

试验表明:心脉宁低剂量组(每次3%0.1毫升含量3毫克)对25%KCl已具明显的解痉作用(解痉率 $44.04 \pm 10.87\%$, $P > 0.001$),当剂量增加一倍(0.2毫升/次,含量6毫克),解痉效应几乎成倍增加,其解痉率为 $79.85 \pm 5.99\%$ ($P < 0.001$)(见图一)。提示心脉宁对离体血管条平滑肌的解痉作用,随剂量增大而加强。

3、心脉宁与安妥明的解痉作用比较

我们对心脉宁与各组成成份分别进行了试验。心脉宁与安妥明相比,当同在25%KCl,0.3毫升/次(含量75毫克)时,安妥明(1%0.1毫升/次,含量1毫克)解痉率为 $44.95 \pm 1.96\%$, $P < 0.001$,而心脉宁(3%0.1毫升/次,含量3毫克)的解痉率为 $61.45 \pm 7.19\%$ 。由于安妥明在心脉配方中只占1/3,现在用溶质1:3同条件进行比较,结果心脉宁解痉率仍高过安妥明约17%。说明单方的安妥明解痉效应不如复方的心脉宁强。由此提示,心脉宁由于具有中西药的协同作用,而显示其较显著的解痉效应。

三、对小白鼠减压耐缺氧试验

减压缺氧装置,包括密闭玻璃容器,抽气泵,平衡瓶,水银检压针。

选取18—22克健康小白鼠50只均分为五组。同组同一性别,体重差异不超过0.9克。实验组用5%心脉宁0.2毫升/10克(即1克/公斤)灌胃,对照组给等容量的生理盐水或硝酸甘油。给药后90分钟,将实验组、对照组各取5只小鼠放进密封玻

璃容器内,减压至400毫米汞柱(每次在同一速度和时间,减压达到此数值),当观察到半数动物(4—6只)死亡时,即打开容器,记录两组动物存活率,合并5次动物存活数,以生存率(存活数/总动物数)表示,将几组动物生存率进行 X^2 测验。

实验结果

1、心脉宁组与生理盐水组比较

5%心脉宁灌胃给药1克/公斤,其存活率为60%;对照组存活率为20%,经 X^2 测验, $P < 0.005$,两组差异非常显著。提示心脉宁组对小白鼠减压缺氧条件,具较显著的耐受力。

2、心脉宁组与硝酸甘油组比较

5%心脉宁组(1克/公斤,相当于硝酸甘油人用量1/3倍)对小鼠减压缺氧的存活率为73.3%;而0.025%硝酸甘油(治疗心绞痛的常用药)淀粉混悬液(5毫克/公斤)对小鼠减压缺氧的存活率为36.6%。两者经 X^2 测验, P 值 < 0.005 ,差异非常显著。说明心脉宁比硝酸甘油在相同的给药途径与减压缺氧条件下,具明显的保护作用。

四、对小白鼠常压耐缺氧试验

在常压条件下,用大、小两种玻璃容器,外盖优质胶塞,容器内放新鲜钠石灰以吸收二氧化碳。

选取17—22克的健康小白鼠90只,供大容器用,每组30只;17—21克的180只,供小容器用,每组60只。按体重、雄雌均匀搭配,分成去离子水组(对照组)、0.1%心得安组、3%心脉宁组。腹腔给药(剂量均按0.3毫升/10克)一小时后,逐只放进容器内密封,立即计算每一只鼠存活时间(秒)。然后,按大、小容器组分别进行整理,并进行统计学处理。

实验结果

1、小号容器各组比较

各试验组均比对照组能显著延长耐缺氧存活时间。3%心脉宁组的延长率为 $33.10 \pm 5.34\%$ ($P < 0.001$),比0.1%心得安组的延长率增多 $4.69 \pm 4.37\%$,但相差不显著($P > 0.05$)。

2、大号容器各组比较

大号容器各组耐缺氧存活时间延长率和小号容器的结果极为相似。3%心脉宁组的耐缺氧作用比去离子水组明显,同样,亦比0.1%心得安组的存活时间延长率稍有延长,即增加 $4.0 \pm 6.47\%$,相差不显著($P > 0.005$)。

从试验数据分析:无论大小容器,其试验组的耐缺氧存活时间均比去离子水组具明显的延长,心脉宁组又比心得安组延长。

五、对脑垂体后叶素引起大白鼠急性心肌缺血的保护作用

采用脑垂体后叶素造成大白鼠急性心肌缺血病理模型,用心电图检查心脉宁有

无保护性作用。

选取健康成年大白鼠45只，雌雄兼有，体重为120—200克(平均159克)，随机均分为对照组、0.1%心得安组、3%心脉宁组，每组15只，分别进行试验。为避免麻醉药物对动物心电图的影响，本实验采用清醒动物，仰卧位固定，记录第I标准导联心电图。

给药前，每鼠均测一次正常心电图，标准电压为1mv=15mm，心电图不合格者弃换。分别腹腔注射0.9%生理盐水2毫升/100克、0.1%心得安2毫升/100克、3%心脉宁2毫升/100克，给药后静置鼠缸一小时，描记心电图，从尾静脉注射脑垂体后叶素(0.75单位/公斤)20秒内注完，记录：10、20、30、40、50、60、90、120秒钟的心电图。

以给脑垂体后叶素30秒钟内S-T段升高1mv以上，或2分钟内S-T段下降0.05mv以上，T波低平(由直立变平坦，低于原T波高度50%以上)、倒置、或出现严重心律失常，作为心肌缺血指标。以对照组心肌缺血阳性鼠数、试验组阳性鼠数之差，与每组总动物数之比值为中心肌缺血的保护率。实验组与对照组比较，统计其保护率，进行X²测验，求P值。

实验结果

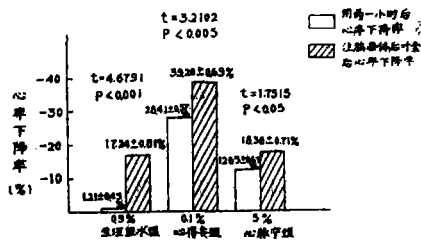
1、心脉宁对大白鼠心肌缺血的保护作用

实验结果表明：0.9%生理盐水组均呈严重的心肌缺血阳性效应(15/15只)，而3%心脉宁组(600毫克/公斤)只有4只出现阳性效应(4/15只)，对心肌缺血的保护率为73.3%，P<0.005，两组比较差异非常显著。0.1%心得安组(20毫克/公斤)，心电图阳性比值为(7/15只)，保护率为53.33%，P<0.005，与对照组比较差异非常显著。说明心脉宁与心得安对脑垂体后叶素引起的急性心肌缺血均有较明显的保护作用。其中以心脉宁较优，但经X²测验，两组差异不显著。

2、心率变化的比较

实验结果表明(图二)：各组大白鼠给药一小时后，除生理盐水组外，心率都明显降低。心得安组降低率为28.41±0.37%(P<0.001)，心脉宁组降低率为12.65±0.63%，两组比较P<0.001。当注射脑垂体后叶素后，与正常心率比较，生理盐水组下降率为17.24±0.81%、心得安组为39.20±0.69%，心脉宁组为18.36±0.71%。由此可见：

(1)对大白鼠注射脑垂体后叶素后，各组心率均有明显的降低作用；(2)心得安组对脑垂体后叶素引起心率的降低有较明显的加强作用(P<0.001)，心脉宁组与对照组差异不显著(P>0.40)，没有明



图二 心脉宁对大白鼠心肌缺血试验的心率下降比较

显加强作用(见图二)。

3、心律紊乱方面

每组15只大白鼠注射脑垂体后叶素的结果表明:对照组有7只出现心律失常(如窦性心律失常、早期收缩、心动过慢及传导阻滞等),心得安组5只,心脉宁组只有一只。可见心脉宁有一定的缓解作用。

六、对猫、狗在体冠脉血流量及心肌耗氧量试验

选取健康猫,体重2~2.2(± 0.5)公斤,用20%乌拉坦1克/公斤静脉麻醉。健康狗,体重8~12公斤(平均11公斤),用戊巴比妥钠30毫克/公斤静脉麻醉。将动物固定于手术台上,分别进行气管、左颈动脉、右颈静脉及股静脉插管,股动脉连接血管桥等手术,进行人工呼吸。静脉注射肝素,猫:1000单位/公斤,狗:750单位/公斤。然后,自正中中线开胸(猫)或右侧胸第三、四肋间开胸(狗),剪开心包膜,缝线于胸壁肌肉上。在右心耳处剪一小口,将自制的玻璃套管^[4](猫用小“S”型管)插入冠状静脉窦口内,结扎固定。然后剪去心包膜缝线,将心脏放回胸腔中的自然位置。进行冠脉血流量的测定:(1)气泡流量计测定方法,(2)浮标流量计测定法^[5]。实验时,从股静脉恒速注射药物,整个实验过程静脉滴注0.9%生理盐水(25滴/分)。

试验药物剂量组,猫:5%心脉宁100毫克/公斤及150毫克/公斤,狗:5%心脉宁100毫克/公斤及200毫克/公斤。0.9%生理盐水组用同容量2毫升/公斤。

注射药物后,每隔一定时间测定其冠脉血流量、血压、心律变化。用舒劳氏法^[6](猫)及血氧比色法^[7](狗)测定血氧含量。实验完毕,称量心脏重,换算成:毫升/100克心肌/分的流量。

实验结果

(一)心脉宁对猫的试验结果

1、对冠脉流量的影响

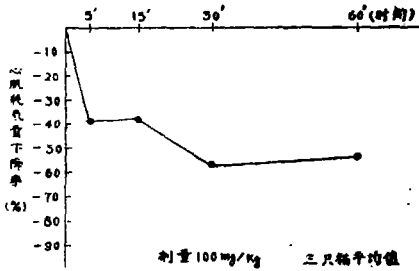
11只猫两剂量组的试验表明。静脉注射心脉宁后,冠脉流量均有增加。100毫克/公斤剂量组(7只猫)流量增加158—324毫升/100克心肌/分,平均 237 ± 23 毫升/100克心肌/分,平均增加率为46%($P < 0.001$),差异非常显著,流量增加持续20~60分钟,平均32分钟;150毫克/公斤剂量组(4只猫)流量增加197—263毫升/100克心肌/分,平均 217 ± 17.23 毫升/100克心肌/分,平均增加率为67%($P < 0.005$),差异非常显著,流量增加持续时间18—70分钟,平均43分钟。

2、对血压、心率的影响

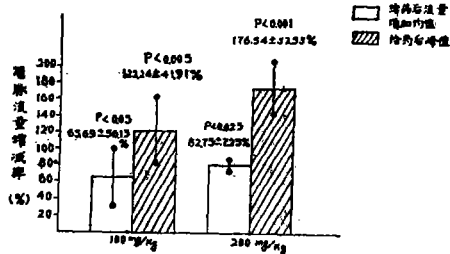
上述两剂量组11只猫,静脉注射心脉宁后,血压及心率均有下降。100毫克/公斤剂量组血压平均下降31.6%,持续时间3—20分钟;150毫克/公斤剂量组下降更为明显,下降率为58%,并逐渐恢复正常。100毫克/公斤剂量组心率下降率为31.6%,150毫克/公斤剂量组下降率为64%。

3、对心肌耗氧量的影响

三只猫的实验结果，在给药5分钟之后，即出现心肌耗氧量降低，一般于给药30分钟后，下降到最低值，并维持很长时间(见图三)。心肌耗氧量降低时，心率减慢、血压下降。



图三 心得宁对在体猫心肌耗氧量的影响



图四 不同剂量心得宁对狗冠脉流量增加率的比较

(二)心得宁对狗的试验结果

1、不同剂量对狗冠脉血流量的影响

共进行了13只狗二个剂量组的试验,结果表明,剂量加大,冠脉流量相应增加。如100毫克/公斤剂量组给药后冠脉流量平均增加65.69±36.13%, (P<0.05), 峰值流量平均增加122.24±41.91%(P<0.005)。而当剂量加大到200毫克/公斤时, 给药后流量均值增加率为82.75±7.25%(P<0.025), 峰值流量增加率达到176.54±32.52%(P<0.001) (见图四)。

2、对狗心肌耗氧量及心肌氧利用率的影响

对6只狗进行5%心得宁100毫克/公斤试验, 3只狗用0.9%生理盐水作对照, 详细进行了冠脉血流量、心肌耗氧量、心肌氧利用率等的测量。

实验结果表明, 对照组在实验期间的生理变动不大。当用药后, 6只狗心肌耗氧量均值减少率为0.72±21.43%(P>0.05), 峰值时减少率达13.31±24.63% (P>0.05), 说明心得宁对狗心肌耗氧量有下降作用, 且当流量增加到最大值时, 耗氧量反有较大的降低, 但两者显著性测验, P值均>0.05, 差异不显著。

用药后, 心肌氧利用率有明显减少(图五, 图六)均值下降为27.36±17.8% (P>0.05), 峰值时下降率为46.42±36.36% (P<0.025), 相差显著。表明当流量最大时, 心肌氧利用率下降到较低值, 大大地减少了心肌的耗氧量, 有利于心肌氧的供求。

3、对狗血压及冠脉血管阻力的影响

6只狗的实验结果表明, 给药过程中, 血压即下降, 给药后, 下降20.75%, 随后逐渐恢复到正常值, 并稍有上升。

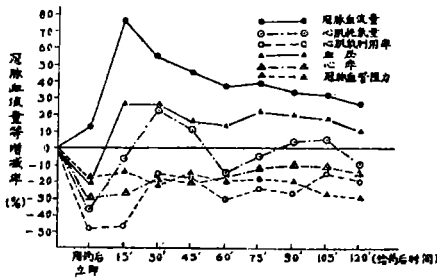
给心得宁后冠脉血管阻力立即明显下降, 下降率达29.58%, 平均降低率22.43%, 以后缓慢回升, 但比用药前低。当峰值冠脉流量时, 下降率达43.96%,

可见与冠脉血管舒张，冠脉血管阻力降低有密切关系。

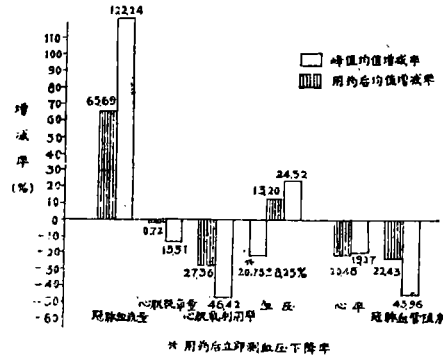
4. 对狗心率的影响

用5%心脉宁100毫克/公斤剂量(图五、图六),对狗的心率有明显的降低作用,平均下降20.48±7.92%(P<0.05),差异显著。当冠脉流量峰值时,心率同样明显降低,下降率为19.27±8.98%,P<0.05,差异显著。

可见心脉宁对心率有明显的降低作用,且当心率降低时,冠脉流量增加,对冠脉流量有明显的改善作用。



图五 心脉宁对狗冠脉流量、心肌耗氧量、血压、心率等变化的增减率比较



图六 心脉宁对狗冠脉流量等用药后及峰值变化增减率的比较

七、毒性试验

1、LD50测定

选取18—22克健康小白鼠50只,预试确定五个等比级数的剂量组,每组10只,腹腔注射不同浓度心脉宁0.2毫升/10克,观察24小时内各组小鼠死亡数,采用机率单位目测法进行统计,结果表明:LD50为734.7±65.05毫克/公斤。

2、亚急性毒性试验

选取50克左右健康大白鼠20只,雌雄兼有,随机分为试验组和对照组,每组10只。试验组用7%心脉宁100毫克/公斤灌胃给药,每天定时一次,连续给药一个月;对照组用同容积生理盐水灌胃,然后置同鼠笼,同条件进行饲养。定时称重,观察其食欲、神态、活动、毛色等健康情况。一月后,眼眶注射空气急性处死,分别进行解剖及活检,观察其心、肝、肾、脾、肺等脏器有异常病变。实验表明:试验组发育正常,体重增长均匀,健康情况良好。

小结及讨论

1. 心脉宁是以毛冬青和安妥明等组成,具有降血脂及抗心绞痛特点的中 西 药 复 方 制 剂。把两者有机结合起来,发挥其中西药协同调节作用,这还是新的尝试。

2. 小白鼠心肌对 Rb^{86} 摄取量的大小,反映心肌营养性血流量的改变⁽⁸⁾,从实验药理学研究表明,心脉宁具有明显增加心肌营养性血流量的作用。在相同实验条件下,按成人用药量计,潘生丁剂量为心脉宁的2.8倍,但心脉宁组对心肌血流量增加率却明显超过潘生丁组达26.84% ($P < 0.05$)。这可能是与心脉宁是由中西药复方组成,具有协同药效有关。

3. 心脉宁对家兔离体血管条具明显的解痉作用,在相同剂量条件下,其解痉比潘生丁及单方的安妥明强。其对离体血管条解痉作用的机理如何,尚待进一步的试验证明。

4. 在常压或减压缺氧条件下,心脉宁均具显著的抗缺氧耐受力,其抗缺氧保护作用较硝酸甘油,心得安为高。注射心脉宁后,动物安静,心率减慢,冠脉血流量增加,供氧量增多,心耗氧量减少,从而达到对缺氧较大耐受能力。

5. 心脉宁对急性心肌缺血动物具有较显著的保护作用。按成人用药量计,心得安为心脉宁剂量的2.32倍,但心脉宁对心肌缺血的保护率却超过心得安20%。同时,心脉宁对清醒动物心率有下降作用,但对脑垂体后叶素引起的心率下降没有加强作用。一般认为,脑垂体后叶素引起急性心肌缺血,是由于冠状动脉痉挛,周围血管阻力增加,加重心脏负担,增加心肌耗氧量所致。心脉宁对急性心肌缺血的保护作用,可能是通过增加冠脉血流量、降低心率、减少心肌耗氧量有关,这些药理效应,在本文有关试验中都得到证实。

6. 心脉宁对麻醉动物冠脉血流量具明显的增加作用,当药物剂量增大时,冠脉血流量明显增加,其持续时间也延长。冠脉流量增加时,心肌耗氧量降低,心率减慢,血压下降;当峰值流量时,心肌耗氧量相对降低,心肌氧利用率下降到较低值,同时心率减慢,冠脉血管阻力明显降低,这些都对冠脉循环具有明显的改善作用。

根据实验结果分析:心脉宁在临床上取得缓解心绞痛、心肌梗塞等症状的显著疗效,其作用机理可能与上述药理效应有关。

参 考 文 献

- [1] 中草药同位素药理研究协作组, 铷⁸⁶清除率在评价中草药对小白鼠营养性冠脉流量中的应用, 中山大学学报(自然科学版), 1977, 4, 60—63.
- [2] Bevan, J. A., *The Use of the Rabbit Aorta Strips in the Analysis of Action of 1-Epinephrine on Vascular Smooth Muscle*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 129, (1960), 417.
- [3] 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 (1964), 4, 252~257.
- [4] Rayford, C. R., et al., *Evaluation of Use of Left Coronary Inflow and O₂ Content of Coronary Sinus Blood as a Measure of Left Ventricular Metabolism*, *J. Appl. Physiol.*, 14 (1959), 817.
- [5] 中国医学科学院药物研究所, 中草药有效成分的研究(第二分册)药物筛选方法, 人民出版社, 1972, 105~107.
- [6] Roughton, F. T. W., and Scholander. P. F., *Micro Gasometric Estimation of the Blood Gases. I: Oxygen*, *J. Biol. Chem.*, 148 (1943), 541~550.
- [7] 胡旭东、方圻, 心导管检查术, 人民卫生出版社, 1961, 48~54.
- [8] Cohen. A., et al., *Measurement of Coronary Blood Flow Using Rubidium⁸⁶ and the Coincidence Counting Method: A Critical Analysis*, *Am. J. Cardiol.*, 19 (1967), 556.

更 正

本期第24页英文题目应改为

The recent important achievement in malaria research—Introducing Trager's methods for continuous culture of *Plasmodium falciparum*