

中草药新制剂《护心灵》 药理的初步研究

广州中药五厂
中山大学药用植物专业

冠心病是一种严重影响人民身体健康的常见病^[1]。心绞痛则是冠心病临床常见的症状,主要是由于心肌耗氧与供氧的平衡失调所致^[2]。因此,寻找缓解或消除心肌氧供求不平衡状态的抗心绞痛药物,是医药工作者的重要任务。我们根据毛主席关于“中国医药学是一个伟大的宝库,应当努力发掘,加以提高”的伟大教导,进行了防治冠心病新药“护心灵”的研制工作。

“护心灵”是科研(教学)、生产、临床三结合的产物。它由金鸡爪、毛射香、石菖蒲、淫羊藿等中草药复方组成。我们首先对其单味药进行初筛,然后组成复方进行复筛,并经临床初步验证有效,在此基础上进行了“护心灵”药理初步研究工作。下面分别简述几个试验的结果。

一、对麻醉狗冠脉血流量的影响

本实验主要是观察“护心灵”能否减少冠脉的紧张度,使冠脉舒张,血流量增大,改善心肌供血状况;同时也观察其对血压、心率及心肌耗氧量的影响。

实验方法

选健康、体重在8—10公斤左右的狗,用戊巴比妥钠30mg/kg静脉注射麻醉(或巴比妥钠250mg/kg静注麻醉)。分别进行气管、左颈动脉、右颈静脉及股静脉插管,然后沿胸骨正中线开胸,作冠状窦插管,用浮标流量计、水银检压计测量血流量及血压^[3,4],从股静脉恒速(2ml/分)滴注“护心灵”药液0.6g/kg,测定和观察血流量、血压及心率的变化情况,并用舒劳氏微量血氧测定法^[5,6]进行给药前后血中氧含量的分析。以潘生丁、生理盐水分别对照。

结果及分析

1、不同剂量的“护心灵”对冠脉血流量的影响

结果如表1所示。实验表明,随着剂量的增大,冠脉血流量增高。在0.6克/公

斤的剂量时,心跳搏动特别有力;当剂量高到0.9克/公斤时,给药初期出现心跳严重抑制现象。

表1 不同剂量“护心灵”对冠脉血流量的影响

药物浓度%	20		30		
剂量克/公斤	0.1	0.2	0.3	0.6	0.9
冠脉血流量增加率%	51.4	53.8	37.2	138.3	200
P值	P>0.2	P<0.025	P<0.10	P<0.001	P<0.001

2、“护心灵”、潘生丁、生理盐水对冠脉血流量的影响

结果是0.6克/公斤的“护心灵”血流量平均增加了138.3% (P<0.001),生理盐水平均增加了8.5% (P>0.2),潘生丁(2mg/kg)平均增加了35% (P>0.2),大剂量的“护心灵”与潘生丁相比血流量增加显著 (P<0.05),维持时间平均23.8分钟,较潘生丁延长。(见表1,图2)。

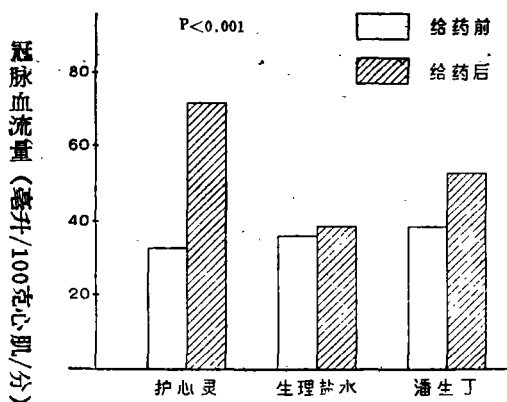


图1 “护心灵”与对照组给药前后对狗冠脉血流量的改变

表2 “护心灵”、潘生丁、生理盐水对冠脉血流量的影响

药物	剂量	动物数 (只)	实验数 (次)	给药前平均血流量 ml/100克心肌/分	给药后平均血流量增加数 ml/100克心肌/分	血流量增加百分数 (%)	给药前后与生理盐水对照	与潘生丁对照	血流量增加平均维持时间 (分)	
护心灵	0.6g/kg	10	10	30.52 ± 9.212	40.29 ± 7.02	138.3 ± 18.78	P<0.001	P<0.001	P<0.05	23.8
生理盐水	0.9% 2ml/kg	7	7	36.1 ± 5.11	2.29 ± 2.364	8.5 ± 5.475	P>0.2	—	—	4.6
潘生丁	2mg/kg	2	2	38.17 ± 0	13.42 ± 7.49	35.0 ± 19.3	P>0.2	—	—	1.5

3、对血压及心率的影响

在给麻醉狗股静脉滴注0.6g/kg剂量药液后1~5分钟,血压下降,心率减慢。血压平均下降率为26.6%±14.75(P<0.001),心率减慢20.3%±11.82(P<0.005);在血压下降,心率减慢的同时血流量增大。

4、对心肌耗氧量的影响

从不同部位取动脉血作分析,其中两条狗以右颈动脉及冠状窦流出的静脉血分析结果,心肌耗氧量平均下降13%,看来此药有降低心肌血氧量的趋势。

综上所述,“护心灵”具有明显的减低冠脉紧张度,增加血流量和降低血压、心率的作用,同时也具有降低心肌耗氧量的趋势。可能对冠状动脉痉挛导致的冠脉血流量减少,心肌供氧不足引起的心绞痛有一定的改善作用。

二、对小白鼠减压缺氧耐力的影响

心绞痛患者疼痛的发生,主要是心肌氧供求不平衡所致。“护心灵”能缓解心绞痛病的症状,可能与该药能抗缺氧有关。因此,我们研究了护心灵对小白鼠减压缺氧耐力的影响。

实验方法

经过最适有效剂量选择,我们采用了4g/kg剂量的“护心灵”悬浮液灌胃。将实验组和对照组各5只小白鼠,放入密闭的真空干燥器里⁽⁷⁾,以油泵抽真空到400mmHg(控制在2分钟内达到),观察死亡至半数(4—6只),即打开容器,记录两组存活数、死亡数,比较给药组和对照组的存活率,进行X²测验。

结果及分析

本实验共用170只小鼠,结果如(表3,图2)所示:

表3 “护心灵”对小白鼠减压缺氧的影响

组次	药物	剂量	给药途径	给药时间	总动物数	存活数	死亡数	存活率	保护率	P值
1	生理盐水	0.9% NaCl 2ml/kg	灌胃	60分钟	43	13	30	30.2%	—	—
	护心灵	4g/kg	“	60分钟	43	30	13	69.8%	39.6%	<0.005
2	潘生丁	1g/kg	“	60分钟	13	6	7	46.2%	—	—
	护心灵	4g/kg	“	60分钟	13	7	6	53.8%	7.6%	>0.05
3	生理盐水	0.9% 2ml/kg	“	75分钟	29	12	17	41.4%	—	—
	护心灵	4g/kg	“	75分钟	29	17	12	58.6%	17.2%	>0.05

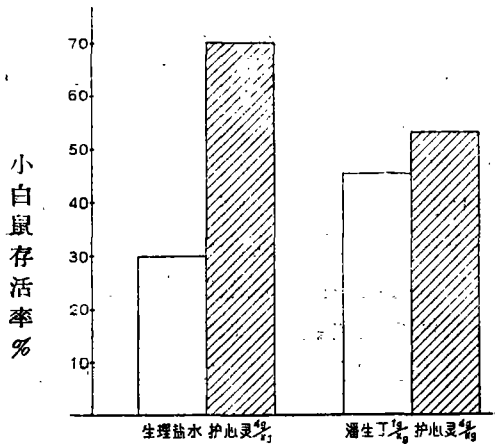


图2 “护心灵”与对照组对小白鼠减压存活率的比较

实验表明：以“护心灵”灌胃一小时后有明显的抗缺氧作用，实验组存活率(69.8%)高于对照组存活率(30.2%)，其保护率为39.6%($P < 0.005$)，相差非常显著。

“护心灵”的抗缺氧作用与潘生丁相似(比潘生丁存活率增加7.6%， $P > 0.05$)。

给药75分钟后“护心灵”组的存活率(58.6%)降低，与生理盐水(存活率41.4%)比较，相差不显著。这可能与给药后时间过长，药效减弱有关。

三、对大白鼠实验性急性心肌缺血的保护作用

本实验的目的，在于探讨“护心灵”对注射垂体后叶素引起的冠脉痉挛、心肌人工缺血后，大白鼠的心电图改变有无保护作用。

实验方法

实验用体重120-200克左右的健康大白鼠40只(雌雄不分,随机分配),对照组、实验组各20只。将大白鼠处于清醒状态下卧位固定,描记正常心电图后,实验组按6g/kg灌胃给药,对照组给等量的生理盐水,60分钟后注射垂体后叶素(0.6单位/kg),采用标准Ⅰ导联记录10"、20"、30"、40"、50"、60"、90"、120"的心电图。以30"内ST段抬高1mm以上、2分钟内T波低于原来T波的50%以上,或T波由直立变倒置作为心肌缺血指标^(8,9)。

结果及分析

结果如表4所示。

实验表明：“护心灵”对大白鼠实验性急性心肌缺血的保护率达60%($P <$

表 4 “护心灵”对大白鼠实验性急性心肌缺血的保护作用

实验次数	给药途径	药物剂量	心肌缺血阴性率		X ²
			对照组	实验组	
1	灌胃	6g/kg	0/5	4/5	6.67
2	“	“	0/5	3/5	4.28
3	“	“	0/5	2/5	2.5
4	“	“	0/5	3/5	4.28

$\Sigma X^2 = 17.7$ $P < 0.005$ 相差非常显著

0.005), 实验组与对照组比较相差非常显著, 说明“护心灵”对垂体后叶素引起的大白鼠心肌缺血有明显的保护作用。

通过心电图所反映出来的对照组与实验组的心率、T波、ST段的变化如下:

1、心率的变化

注射垂体后叶素后, 85%的大白鼠出现程度不同的心率下降, 个别还出现明显的窦性心律不齐。对照组心率下降、心律不齐的程度明显高于实验组, 且2分钟内均没有恢复正常, 实验组则表现为心率缓慢减轻, 恢复较快。

2、T波的变化

注射垂体后叶素后T波高耸的时间多在10-40秒之间。对照组大部分在T波高耸后出现T波平坦, 其中还有少数T波倒置, 两分钟均无恢复; 实验组没有一例出现T波倒置, 且8只阳性鼠中有4只在T波出现平坦后, 先后于2分钟内恢复正常。

3、ST段的变化

注射垂体后叶素后, ST段显著抬高多数在30"-40"。ST段抬高, 心律不齐, 在20只对照鼠中无一例外(20/20), 且2分钟内ST段由抬高至下降, 均无恢复正常, 实验组ST段的抬高明显地低于对照组, 且恢复快。

四、“护心灵”的毒性实验

通过毒性实验了解该药的急性和亚急性的毒性情况, 以便提供临床用药依据。

1、小白鼠的LD₅₀实验

选体重20±2克小白鼠20只, 分成对照组和试验组, 按体重腹腔注射药物后, 观察有无兴奋运动或抑制状态、翻正反射、疼痛反射、外界刺激的反应、呼吸变化情况以及是否昏迷等, 以此作为初步了解该药是否对于中枢神经系统有毒性反应^[10]。

由预试后确定6g/kg的剂量作为最小全死量, 以1.08为等比级数, 推算出五个

剂量组,选取如上体重范围小白鼠50只,分成五个组,腹腔注射药物,观察动物死亡率,用机率一对数绘图法求出 LD_{50} ^(11,12)。

实验结果表明,该药对小鼠的半数致死量为4.5g/kg,没有发现中枢神经系统的毒性反应。

2、大白鼠的亚急性毒性实验

选健康大白鼠20只(雌雄均可),分为实验组和对照组。实验组以临床一天用药量的20倍即9g/kg,每天灌胃给药一次;对照组给同量生理盐水。每星期称体重一次,检查体重的增长情况;一个月后杀死解剖,对内脏作肉眼活体病理检查。

实验结果表明,实验组与对照组体重增长无明显差异,内脏器官均未发现有由于药物引起的任何病变。

讨 论

1、实验结果表明,“护心灵”具有使冠脉血流量明显增加、减慢心率、降低血压、增强心肌收缩力的效果,但是各个单味药的药理作用在动物身上表现的结果如何?值得进一步研究。

2、在观察“护心灵”对大白鼠实验性急性心肌缺血对抗作用的实验中,我们曾用51只在麻醉状态下的大白鼠身上进行了不同剂量、不同给药途径的药物剂量预试,结果阴性率为8/51,在这种情况下,我们进行了3只麻醉状态下与5只清醒状态下接同样的给药途径和药物剂量的大白鼠急性心肌缺血心电图比较,麻醉的阴性率为0/3,清醒大白鼠的阴性率为4/5,这给我们提示了如下问题:

(1) 麻醉不同程度对动物的正常消化、吸收、心肌代谢活动有抑制作用,是否因此而降低了药物的吸收及利用?

(2) 清醒或浅麻状态下的大白鼠更能确切地反映正常的心肌代谢的条件,促使药物对垂体后叶素引起的急性心肌缺血的拮抗作用。因此我们采用不麻醉状态下进行正式试验,这更能代表动物的功能状态,较正确反映药效。

3、一种复方中草药,其有效成份是什么?作用部位、机理如何?至今还是一个大课题。我们认为在对复方中草药药理的研究中,应力求采用与临床给药途径相近的给药方法,这样可能较确切地反映其药效。

复方中药是祖国医学用药的普遍或基本形式,从这一特点出发,应研究有效复方中单味药间的协同、拮抗问题。在“护心灵”复方研究的基础上,应对其单方进行深入细致的研究,为改进组方,提高“护心灵”疗效提供科学根据,是今后继续努力的一个方向。

小 结

“护心灵”在实验动物模型身上试验得到较好的效果,这些结果对该药今后

床应用及进一步的研究工作将是有益的。

1、给“护心灵”0.6g/kg,对10条麻醉狗在位心脏冠状窦插管,测量冠脉流量的实验中,给药后比给药前平均血流量增加138.3%($p < 0.001$)。

在冠脉血流量增加的同时,伴随着心率减慢(减慢了 $20.3 \pm 11.82\%$ $P < 0.005$),血压下降(下降 $26.6 \pm 14.75\%$ $p < 0.001$),心收缩力增强;用舒劳氏血氧测定法测定血中氧含量,给药后也有降低心肌耗氧量的趋势。

2、给药6g/kg,对20只大白鼠给垂体后叶素引起的急性心肌缺血有明显的保护作用,平均保护率为60%;实验组阴性率为12/20,对照组阴性率为0/20,两组比较相差非常显著($P < 0.005$)。

3、给药4g/kg,对小鼠减压缺氧也有明显的保护作用。保护率为39.6%,与对照组比较相差非常显著($P < 0.005$)。

4、在小白鼠的急性毒性实验和大白鼠的亚急性毒性实验中,没有发现毒性反应及积累性的毒性反应。小白鼠腹腔注射半数致死量为4.5g/kg。

参 考 文 献

- 〔1〕一九七三年全国冠心病座谈会资料选编 人民出版社1974.11 1—36页, 379页。
- 〔2〕中山医学院主编:药理学 1975年 118页。
- 〔3〕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年 105—107页。
- 〔4〕中山大学药用植物专业编:实验药理学 1975年 133—135页。
- 〔5〕赵善政:舒劳氏血氧微量测定法《实用临床检验》上海市立医学化学所主编 437—441页。
- 〔6〕Roughton, F. J. W., and Scholander, P. F.: Micro gasometric estimation of the blood gases. 1:Oxygen. J. Biol. Chem. 148:541—550, 1943.
- 〔7〕中国医学科学院药物研究所:一种简易的抗心绞痛药辅助筛选方法 一九七三年全国冠心病座谈会资料选编 1974年 292页。
- 〔8〕广州军区总医院冠心病研究小组:心宁注射液的实验研究 1973年全国冠心病座谈会资料选编 1974年 258页。
- 〔9〕中国医学科学院药物研究所:冠心2号方对大鼠实验性心肌缺血对抗作用的观察。一九七三年全国冠心病座谈会资料选编 1974年 294页。
- 〔10〕中国医学科学院药物研究所:中草药有效成份的研究(第二分册)药物筛选方法 人民卫生出版社 1972年 47—48页。
- 〔11〕中山大学生物系药用植物学专业:生物统计学在药理研究中的应用 1975年72—87页。
- 〔12〕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年 38—43页。