

冠立达胶囊的药理作用

李宗铎 董玉秀 李文权 史关正 王素芬*

(河南中医学院 郑州 450003)

摘要 实验表明:冠立达胶囊能够缩小结扎大鼠冠状动脉引起的心肌梗塞范围,能够减轻iv脑垂体后叶素诱发的大鼠心电图ST段及T波的改变、可提高小鼠耐缺氧的能力,降低大鼠血清中肌酸磷酸激酶(cpk)值,增强小鼠心肌对⁸⁶Rb的摄取,并可扩张犬冠脉和增加冠脉血流量,降低外周阻力。

关键词 冠立达胶囊 肌酸磷酸激酶 营养血流量 心输出量 外周阻力

Pharmacological Activities of the “Guanlida Capsule”

Li Zongduo, Dong Yuxiu, Li Wenquan, Shi Guanzheng, Wang Sufen

(Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zheng Zhou, 450003)

Abstract: The results of this study revealed that the administration of the capsule showed the following pharmacological functions in experimental animals; reducing acute myocardial infarction size (MIS) of rats by nitroblue tetrazolium technique and the change of ST section and T wave in electrocardiograph (ECG) by i. v. injection of 0.5 U/kg of hypophysine, raising the tolerance of mice to hypoxia, abating the release of creatine phosphokinase (cpk) from the myocardial ischaemia tissue in rats, increasing ⁸⁶ R_b intake of the heart and the myocardial nutritional blood flow in mice. In twenty-four open-chest anesthetized dogs, the capsule expanded coronary arteries, increased the coronary volume of blood flow, and decreased the total peripheral vascular re-

* 中国中医研究院中药研究所

sistance (TPVR).

Key words: Guanlida capsule, creatine phosphokinase, nutrition blood, cardiac output, peripheral vascular resistance

冠立达胶囊(以下简称冠立达)由人参、桂枝等组成,具有益气温阳、化瘀通络的作用,治疗心阳不振、气虚血瘀引起的胸痹症获得良好效果。为探讨冠立达治疗上述病症的作用,我们做了以下实验。

1 实验材料

1.1 药品 冠立达混悬液 0.5g 生药/ml;冠立达注射液 2.0g 生药/ml(经提取分离、浓缩等方法制成),由河南中医学院制剂研究室提供,批号 900505;活心丸混悬液 40mg 提取物/ml,口服给药;活心丸注射液 40mg 提取物/ml(取成品活心丸,加水浸泡过夜,充分搅拌使溶解,离心后再用微孔滤膜滤过,调整浓度使 1ml 相当于 40mg 提取物,分装于安瓶内,灭菌备用),由广州白云山制药总厂生产,批号 890517。以上二药(冠立达、活心丸)皆口服给药,剂量同为临床成人使用剂量的相同倍数。生理盐水,由郑州市化学制药厂生产,批号 8904116;异丙肾上腺素,北京制药厂生产,批号 89102314;硫氮草酮,上海延安制药厂生产,批号 9005031,脑垂体后叶素;上海天丰药厂生产、批号 890704。

1.2 动物 昆明种小鼠,体重 20 ± 2 g,雌雄各半,灌胃给药;豚鼠体重 260~300g,雌雄均有,由河南省动物中心提供;狗体重 14~

18kg;大鼠由北京医科大学实验动物部提供。

2 方法与结果

2.1 抗心肌缺血和心肌耗氧量实验

2.1.1 对大鼠急性心肌梗塞的保护作用^[1] Spragne-Dawley 大鼠 32 只,雄性,体重 285 ± 27 g,随机分为 4 组,甲、乙组分别灌胃冠立达混悬液 1.0g/kg/d、2.0g/kg/d,丙组灌胃硫氮草酮 3mg/kg/d,丁组灌胃同体积生理盐水,连续给药 7 天,末次给药后 1 小时,用 3%戊巴妥钠 30mg/kg 腹腔注射麻醉,于左侧的第 4、5 肋间开胸,取出心脏,剪开心包膜,在相当于左冠状动脉起始处下 2mm 穿一细线结扎,迅速送还心脏,挤出进入胸腔的气体、缝合胸壁。结扎冠状动脉 6 小时后,开胸剪取心脏,蒸馏水冲洗,剔除心房及大血管根部,用纸吸干,将全心室从心底到心尖切成 4~5 片,放入 37℃ 恒温水浴的 NBT 染色液中,不断振摇,15 分钟后取出。正常心肌染为暗兰色,梗塞区心肌则不染色,剪下缺血坏死组织称重,计算其占心室肌重量百分率,结果见表 1。

结果表明:冠立达能够缩小结扎大鼠冠状动脉引起的急性心肌梗塞范围。

表 1 冠立达对大鼠急性心肌梗塞范围的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (只)	心室肌重量 (mg)	梗塞心肌重量 (mg)	梗塞心肌占心室肌百分率
NS	—	8	79.3 ± 4.7	26.0 ± 2.0	32.8 ± 1.7
冠立达	1.0	8	79.0 ± 3.2	19.5 ± 2.3	22.3 ± 3.1*
冠立达	2.0	8	78.8 ± 4.1	17.3 ± 1.6	22.1 ± 2.8*
硫氮草酮	0.003	8	81.9 ± 4.8	16.3 ± 0.9	19.9 ± 1.6*

注:与 NS 组比较 * P < 0.05 ** P < 0.01 *** P < 0.001 (下表同)

2.1.2 对脑垂体后叶素诱发心肌缺血影响^[2] Wistar 大鼠 40 只,雌雄各半,体重 150~180g,随机分为 4 组,每组 10 只,分组给药如表 2 所示,连续灌胃给药 5 天,各组大鼠均于给药前测定其心电图 II 导联及胸前导联(心电图异常者弃去不用)。于末次给药后 1

小时再测定一次,然后舌静脉注射脑垂体后叶素 0.5U/kg(0.5ml),10s 推完,iv 后即刻,15s、30s、1min、2min、3min、5min,测定 T 波及 S-T 段的变化,作为判断心肌缺血的标准,结果见表 2:

表 2 冠立达对脑垂体后叶素引起大鼠心肌缺血保护作用($\bar{x}\pm s, MV$)

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (只)	iv 垂体后叶素前		iv 垂体后叶素后	
			T 波	ST 段	T 波	ST 段
N.S	—	10	0.15±0.03	0.27±0.07	0.17±0.05	0.57±0.06
冠立达	1.0	10	0.13±0.05	0.26±0.04	0.13±0.04	0.28±0.07*
冠立达	2.0	10	0.15±0.04	0.29±0.05	0.14±0.07	0.30±0.07*
硫氮萘酮	0.08	10	0.14±0.05	0.27±0.03	0.15±0.04	0.29±0.06*

结果表明:冠立达能够明显减轻 iv 脑垂体后叶素诱发的大鼠心电图 ST 段的改变。其作用与活心丸相似,说明冠立达对脑垂体后叶素引起的心肌缺血有明显保护作用。

2.1.3 对小鼠耐缺氧影响 小鼠 40 只,雌雄各半,随机分为 4 组,分组与给药如表 3 所示,连续灌胃给药 5 天,于末次给药后 1 小时,皮下注射异内肾上腺素 20mg/kg。注射 15 分钟后,分别放入 500ml 底部置有新鲜钠石灰 20g 的广口瓶中,加盖密闭,观察各鼠呼吸停止时间,结果见表 3。

表 3 冠立达对小鼠耐缺氧能力的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量(g/kg)	动物数(只)	存活时间(min)
NS	—	10	19.8±0.39
冠立达	1.0	10	25.9±0.86**
冠立达	2.0	10	26.1±0.67**
活心丸	0.08	10	25.2±0.79**

结果表明:冠立达可提高小鼠耐缺氧的能力。

2.1.4 对离体豚鼠心脏冠脉流量的影响⁽³⁾

豚鼠 40 只,雌雄均有,随机分为 4 组。用木棒击后脑致昏,迅速开胸,将心脏取出,移至洛氏液中,并轻轻挤压,排出余血。插入主动脉套管结扎固定后开始灌流,使洛氏液由冠脉经心肌而入右心房,从腔 V 和肺 A 的断端流出。用量筒收集冠脉流量,并描记心脏搏动曲线,记录心率。

心脏适应 10min,待冠脉流量,心率及心搏幅度稳定后,注入冠立达注射液 0.1g/0.05ml/次,0.2g/0.1ml/次,活心丸注射液 0.004g/0.1ml/次,测定给药 1~10min 内每分钟的流量,心率及心搏幅度(找出极值)算出给药后流量的增减值。每给药 1 次,待其恢复正常流量后,再给第 2 次药物。分组,给药剂量,结果见表 4。

结果表明:冠立达可增加冠脉血流量,减慢心率,对心搏幅度无明显影响。

2.1.5 对大鼠血清肌酸磷酸激酶(cpk)影响⁽⁴⁾

Wistar 大鼠 40 只,雌雄均有,体重 160~187g,随机分为 4 组,每组 10 只。分组

表4 冠立达对离体豚鼠心脏冠脉流量心率及心搏幅度的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g)	冠脉流量			心率(次/min)			心搏幅度(mm)		
		药前	药后	增减率(%)	药前	药后	增减率(%)	药前	药后	增减率(%)
NS	—	13.4±2.1	13.9±1.8	3.7	138±13	137±15	-0.7	20.5±2.1	20.6±3.5	0.5
冠立达0.10	13.9±2.5	21.2±2.5	61.8*	143±11	116±14	-18.9*	20.1±3.2	21.4±2.3	6.4	
冠立达0.20	12.9±1.9	23.0±2.9	78.3*	140±10	104±13	-25.7*	20.3±2.7	21.7±3.1	6.9	
活心丸0.004	13.2±2.3	20.4±2.1	54.5*	141±12	118±14	-16.3*	20.4±2.9	21.5±2.8	5.4	

与给药如表5所示,连续给药5天,于给药第4天及第5天分别腹腔注射异丙肾上腺素1.25mg/kg,然后取血测定其血清肌酸磷酸激酶含量,结果见表5。

表5 冠立达对大鼠血清cpk影响

组别	剂量(g/kg)	动物数(只)	cpk($\bar{x} \pm s$)(Iu/L)
NS	—	10	2613.4±350.3
冠立达	1.0	10	1411.6±241.3**
冠立达	2.0	10	1334.0±166.4**
活心丸	0.08	10	1375.1±201.7**

结果表明:冠立达能显著降低血清中cpk值,其作用与活心丸相似。

2.1.6 对心肌⁸⁶Rb摄取率的影响^[5] 小鼠40只,随机分为4组,每组10只,连续给药5天,于末次给药1h后,每只小鼠尾静脉注射⁸⁶Rb生理盐水溶液0.1ml(20,000~30,000cpm/ml)。30s内断头处死,立即取出心脏放入盛有0.8ml,1.2N NaOH生理盐水的试管中,沸水浴中消化20min,然后用FJ-2008型r计数器测定其脉冲数,结果见表6。

结果表明:冠立达能增加小鼠心肌对⁸⁶Rb的摄取,其作用与活心丸相似。说明冠立达能够增加心肌营养血流量。

2.2 对犬心脏血流动力学的影响^[6] 成年

表6 冠立达对小鼠心肌摄取⁸⁶Rb影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	动物数(只)	心肌摄取 ⁸⁶ Rb脉冲数
N.S	—	10	1307.9±46.9
冠立达	1.0	10	1453.0±78.3*
冠立达	2.0	10	1472.3±50.9*
活心丸	0.08	10	1468.5±59.8*

杂交犬24只(♀♂兼用),戊巴比妥钠30mg/kg iv麻醉,气管插管行人工呼吸,分离一侧颈总动脉,放置电磁流量计式探头,记录颈内动脉血流量,分离主动脉根部及左旋支冠状动脉以及股动脉,测量主动脉血流量代表心输出量(D)冠脉血流量(CBF)和股动脉血流量(FBF),从心尖部插入心导管连接压力换能器,测左心室压力(LVP),经微分后得左心室压力上升最大速率(Lvdp/dtmax),血压(BP)经股动脉测得,记录Ⅱ导联心电图和心率(HR)。实验分为4组:对照组,冠立达大、小剂量组,活心丸组。术后,待观察指标稳定后记录给药前值。静脉给药后1、3、5、10、15、20、30min在RM₈₆多道生理仪上记录,结果见表7。

结果表明:冠立达可扩张冠脉和增加冠脉血流量,减慢心率,降低血压,增加心输出量和降低外周阻力。对心电图,左心室收缩压等无明显影响。

表7 冠立达对犬心脏血流动力学影响($\bar{x} \pm s$)

指标	生理盐水		冠立达 1.0g/kg		冠立达 2.0g/kg		活心丸 0.04g/kg	
	药前	药后	药前	药后	药前	药后	药前	药后
心率(次/分)	185±28	185±28	187±31	155±29*	184±25	151±27*	183±28	152±25*
血压(KPa)	14.7±2.0	14.8±2.1	14.0±2.3	10.9±2.5*	14.3±2.4	10.7±2.2*	14.5±2.4	11.2±2.1
冠脉血流量(ml/g/min)	1.1±0.5	1.1±0.4	1.1±0.3	1.5±0.4**	1.2±0.6	1.8±0.5*	1.1±0.5	1.4±0.4*
心输出量(L/min)	2.5±0.2	2.5±0.2	2.5±0.2	2.6±0.3	2.6±0.3	2.8±0.2	2.6±0.2	2.7±0.3

注:n=6

3 小结

上述实验结果表明:冠立达能够缩小急性心肌梗塞范围,扩张冠脉,增加冠脉血流量,减慢心率,降低血压,增加心输出量和降低外周阻力。对脑垂体后叶素诱发的心肌缺血有保护作用,提高耐缺氧能力,降低血清cpk值,保护心肌细胞,增加心肌营养血流量,是目前治疗心肌缺血的一种比较理想药物。

致谢:北京医科大学药理系张宝恒教授指导完成。

参考文献

- [1]陈红,苏定冯,章同华等.中国药理学报 1992; 13(1): 69
- [2]陈立峰,李群爱,王瑰萱.中草药 1988;19(3): 19
- [3]李仪奎.中药药理实验方法学.上海科技出版社. 1991: 112
- [4]Yusufs, Sicight P. Drugs 1983;(25): 441
- [5]张宝恒,齐治,沈莉纳等.中草药 1983;14(2): 25
- [6]陈植和,王德成,李惠兰等.药学报 1983; (11): 818

(收稿:1996-01-02)