

珍菊降压片及其中西药配伍的一般药理学比较研究

谢家骏^{1*}, 乔正东², 成苗³, 阮晓东³, 王建新⁴

(1. 上海中医药大学 药物安全评价研究中心, 上海 201203; 2. 上海浦东医院, 上海 201399;
3. 上海市中药研究所, 上海 201203; 4. 复旦大学药学院, 上海 201203)

[摘要] **目的:**观察珍菊降压片及其处方中西药组对中枢神经系统、心血管系统、呼吸系统的影响,探寻中西药配伍增(存)效减毒的实验证据。**方法:**ICR小鼠随机分为珍菊降压片(ZJT)低、中、高剂量组(280, 1 120, 4 480 mg·kg⁻¹),另设相应剂量的珍菊降压片中药部分(ZJTZ)低、中、高剂量组(274, 1 095, 4 380 mg·kg⁻¹),珍菊降压片西药部分(ZJTX)低、中、高剂量组(6.2, 24.9, 99.5 mg·kg⁻¹),正常组,另设安定组。Beagle犬ZJT低、中、高剂量组(60, 240, 960 mg·kg⁻¹),另设相应剂量的ZJTZ低、中、高剂量组(58.7, 235, 939 mg·kg⁻¹),ZJTX低、中、高剂量组(1.3, 5.3, 21.3 mg·kg⁻¹),正常组。给ICR小鼠灌服,或给Beagle犬吞服珍菊降压片及其中药或西药部分,观察小鼠给药后自发活动状况以及协同戊巴比妥钠阈下催眠剂量对催眠的影响,记录和比较Beagle犬在给药前,给药后0.5, 1, 2, 4, 8, 24 h的收缩压,舒张压,心率,PR间期,QRS波群,QT间期,T波形态,心律,呼吸频率和呼吸深度变化。**结果:**与正常组比较,ZJT灌胃给ICR小鼠280, 1 120, 4 480 mg·kg⁻¹,受试动物自发活动下降,与戊巴比妥钠阈下催眠剂量有协同催眠作用,可缩短睡眠潜伏期,延长睡眠时间($P < 0.05$, $P < 0.01$);吞服给Beagle犬960 mg·kg⁻¹,受试动物收缩压、心率、呼吸频率和呼吸深度下降,其中血压下降起始时间为1 h,作用持续时间24 h。拆方研究结果显示,ZJT高剂量口服给药产生的收缩压、心率和呼吸频率和呼吸深度下降,以及显著的镇静作用,主要源于组方中的西药部分,给予ZJT,可显著增强降压活性,延长降压时间,阻断PR间期延长($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论:**ZJT高剂量口服给药,可使受试动物收缩压下降,其程度与剂量呈正相关,但同时心率和呼吸有一定的抑制作用。此外,ZJT具有显著的镇静作用。ZJT的上述作用主要源于组方中的西药部分,加入中药部分,可增强降压活性,延长降压时间,抑制PR间期延长,表明以中西药配伍为特征的ZJT具有一定的增效减毒作用。

[关键词] 珍菊降压片; 一般药理学; 自发活性; 收缩压; 心率; PR间期; 呼吸频率; 呼吸深度

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)23-0110-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015230110

Comparative Effects on General Pharmacology of Zhenju Jiangya Tablet and Its Chinese Medicine and Western Medicine Components XIE Jia-jun^{1*}, QIAO Zheng-dong², CHENG Miao³, RUAN Xiao-dong³, WANG Jian-xin⁴ (1. Center of Drug Safety Evaluation and Research, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Shanghai Pudong Hospital, Shanghai 201399, China; 3. Shanghai Institute of Chinese Materia Medica, Shanghai 201203, China; 4. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of Zhenju Jiangya tablet (ZJT) and its Chinese medicine and western medicine components on central nervous system, cardiovascular system, and respiratory system, and then to compare and search for the efficacy of synergism and attenuation. **Method:** ICR mice were randomly divided into ZJT low-dose, middle-dose and high-dose groups (280, 1 120, 4 480 mg·kg⁻¹), ZJT Chinese medicine part (ZJTZ) low-dose, middle-dose and high-dose groups (274, 1 095, 4 380 mg·kg⁻¹), ZJT western medicine part (ZJTX) low-dose, middle-dose and high-dose groups (6.2, 24.9, 99.5 mg·kg⁻¹), normal group, and another diazepam group. Beagle dogs were divided into ZJT low-dose, middle-dose and high-dose groups (60, 240, 960 mg·kg⁻¹), ZJTZ low-dose, middle-dose and high-dose groups (58.7, 235, 939 mg·kg⁻¹), ZJTX low-dose, middle-dose and high-dose groups (1.3, 5.3, 21.3 mg·kg⁻¹), and normal group. ZJT and its traditional Chinese

[收稿日期] 20141020(021)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2011ZX09301-009);上海市科委中药现代化专项(04DZ19854)

[通讯作者] *谢家骏,研究员,研究生导师,从事中药药理毒理研究与中药创新药物研发,Tel:021-51322395,E-mail:xiejiajool@163.com

medicine or western medicine part were respectively *ig* administered to ICR mice or orally administered to Beagle dogs. Spontaneous activity after the treatment in mice, and effect of synergistic subthreshold hypnotic dose of sodium pentobarbital on hypnosis were observed. Changes of systolic pressure, diastolic blood pressure, heart rate, PR interval, QRS complex, QT interval, T wave form, rhythm of heart, breathing rate and breathing depth were recorded and compared before and 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 h after treatment in Beagle dogs. **Result:** Compared with the normal group, spontaneous activity was reduced in tested mice at doses of 280, 1 120, 4 480 mg · kg⁻¹ with *ig* ZJT, with synergistic hypnotic effect with subthreshold hypnotic dose of sodium pentobarbital, shortened sleep latency and prolonged sleep time ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The oral administration at dose of 960 mg · kg⁻¹ in Beagle dogs reduced systolic pressure, heart rate, breathing rate and breathing depth in tested animals, where the blood pressure began to decrease at 1 h and lasted for 24 h. Prescription studies showed that oral administration of large-dose ZJT could reduce systolic blood pressure, heart rate, breathing rate and breathing depth, with significant sedation effect, mainly due to the western medicine part of the formula. Administration of ZJT could significantly enhance antihypertensive activity, prolong antihypertensive time and prevent PR interval lengthening ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** The oral administration of high-dose ZJT could decrease systolic blood pressure in tested animals whose extent and dose are positively correlated, and with a certain inhibitory effect on heart rate and respiration. In addition, ZJT has significant sedation effect. The above effect of ZJT mainly come from western medicine part of the formula, and the Chinese medicine part could enhance antihypertensive activity, prolong antihypertensive time and prevent PR interval lengthening, indicating that ZJT characterized by Chinese and western medicine compatibility has certain synergy and attenuation effect.

[**Key words**] Zhenju Jiangya tablets; general pharmacology; spontaneous activity; systolic blood pressure; heart rate; PR interval; breathing rate; breathing depth

珍菊降压片是中西药物复方制剂,由野菊花、珍珠层粉、槐米提取物(芦丁)3味中药和氢氯噻嗪、盐酸可乐定2味西药成分组成,临床上主要用于轻、中度原发性高血压的治疗^[1-3]。该制剂的研制起源于20世纪70年代,限于当时的科技水平及对药物安全性的认识,虽对其主要药效学活性曾作过一些研究^[4-8],但对其安全性却少见有文献报道。2013年3月,国家食品药品监督管理局发布第52期《药品不良反应信息通报》^[9],提示关注中西药复方制剂珍菊降压片的用药风险。为此,本文选用一般药理学试验方法,就该制剂对神经、心血管、呼吸三大系统的安全性进行系统评价,同时对其中西药物组方的增(存)效减毒意义进行探讨。

1 材料

1.1 动物 ICR小鼠,SPF级,体重18~20g,雌雄各半,由中英合资上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供,动物合格证号SCXK(沪)2003-0002。全价固体高压颗粒饲料喂养。Beagle犬,普通级,6~7月龄,体重8.5~10.5kg,雌雄各半,由上海新冈实验动物场提供,动物合格证号SCXK(沪)2002-0014。饲以全营养固体颗粒饲料。饲料均由相应的动物供应商提供。

1.2 药物及试剂 珍菊降压片(ZJT):土褐色粉末,由野菊花膏粉、珍珠层粉、芦丁、氢氯噻嗪、盐酸可乐定按100:100:20:5:0.03比例混匀,由上海雷允上药业有限公司提供,批号0508ZX。按动物种类分别制成:鼠用制剂(用0.5%CMC蒸馏水液配制成1.4%、5.6%、22.4%的药液);犬用制剂(将混匀的粉末装入0号胶囊)。受试品随配随用。珍菊降压片中药部分(ZJTZ):土褐色粉末,由野菊花膏粉、珍珠层粉、芦丁按100:100:20比例混匀,由上海雷允上药业有限公司提供,批号0508Z。按动物种类分别制成:鼠用制剂(用0.5%CMC蒸馏水液调配成21.9%的药液),犬用制剂(将混匀的粉末装入0号胶囊)。受试品随配随用。珍菊降压片西药部分(ZJTX):白色粉末,由氢氯噻嗪、盐酸可乐定按500:3比例混匀,由上海雷允上药业有限公司提供,批号0508X。按动物种类分别制成:鼠用制剂(用0.5%CMC蒸馏水液调配成0.50%的药液),犬用制剂(将混匀的粉末装入0号胶囊)。受试品随配随用。安定注射液(安定,上海旭东海普药业有限公司,批号040707,5%CMC蒸馏水液配制成25mg/100mL,随配随用),戊巴比妥钠(广州南方化玻公司,批号20040303,用生理盐水稀释至300mg/100

mL 质量浓度,随配随用)。

1.3 仪器 SP2006 型心电图分析系统(北京软隆生物技术有限公司),R1 型血压检测仪(日本欧姆龙株式会社),2001-1 型呼吸测定仪(上海赛知液压技术有限公司),电子天平(上海梅特勒-托利多仪器)。

2 方法

2.1 分组及剂量设置 珍菊降压片临床用法、用量以体重 60 kg 计,剂量为 $11.25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。主要药效学和急性毒性实验显示,大鼠降压有效剂量为 $133 \sim 200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,小鼠最大给药量为 $14\,000 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。故按照 ZJT 处方中、西药物组成及其比例,本实验 ICR 小鼠的 ZJT 低、中、高剂量分别为 280, 1 120, 4 480 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,与处方相应的 ZJTZ 部分低、中、高剂量为 274, 1 095, 4 380 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,ZJTX 为 6.2, 24.9, 99.5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$;Beagle 犬的 ZJT 低、中、高剂量分别为 60, 240, 960 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,与处方相应的 ZJTZ 部分低、中、高剂量为 58.7, 235, 939 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,ZJTX 为 1.3, 5.3, 21.3 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。按体表面积计,ZJT,ZJTZ,ZJTX 低、中、高剂量与人临床剂量的等效比值分别为 2.8, 11, 45 倍。

2.2 对小鼠翻正反射的影响 小鼠 130 只,按体重随机分为 10 组,每组 13 只。实验设 ZJT 低、中、高剂量组,相应剂量的 ZJTZ 低、中、高剂量组,ZJTX 低、中、高剂量组,正常组。给药后 0.5, 1, 2, 3, 4 h 按 Irwin 行为分级法^[10]进行翻正反射行为活动的测试和评分。

2.3 对小鼠自发性活动的影响 小鼠 132 只,按体重随机分为 11 组,每组 12 只。实验设 ZJT 低、中、高剂量组,相应剂量的 ZJTZ,ZJTX 低、中、高剂量组,阳性药安定组,正常组。其中安定用药剂量 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。给药后 1 h 将动物放入铺有 180 g 砂子的 40 目筛网内,称量并记录 10 min 内受试动物自发活动引起的落砂质量(g)和落砂百分率(%)^[11]。

2.4 协同戊巴比妥钠阈下催眠剂量对小鼠睡眠时间的影 小鼠 132 只,按体重随机分为 11 组,每组 12 只。实验设 ZJT 低、中、高剂量组,ZJTZ 低、中、高剂量组,ZJTX 低、中、高剂量组,阳性药安定组,正常组。其中安定用药剂量 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。给药后 1 h,*ip* 戊巴比妥钠 $22 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,即刻观察动物入睡潜伏期和睡眠持续时间。

2.5 对清醒 Beagle 犬血压和心电的影响 Beagle 犬 28 条,测定给空白胶囊前、给空白胶囊后 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 h 时的血压,同时测定 II 导联心电图。

指标正常的健康动物 18 条,按指标值大小均分 3 组,每组 6 条,雌雄各半。设 ZJT,ZJTZ,ZJTX 3 组,每组动物分别按低、中、高剂量顺序先后进行 3 次实验,每 2 次实验时间间隔不少于 1 周。给药方式为胶囊合水吞服。测定给药前、给药后 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 h 血压和心电图,比较和分析各个时点各组动物收缩压(mmHg, $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$),舒张压(mmHg),心率(bpm),PR 间期(ms),QRS 波群(ms),QT 间期(ms),T 波(mV)及其形态和心律的变化。

2.6 对清醒 Beagle 犬呼吸频率和呼吸深度的影响 在测定血压和心电图的同时,用呼吸测定仪描记每条动物在给药前、给药后 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 h 的呼吸频率和呼吸深度,比较和分析各个时点各组动物呼吸频率(bpm)和呼吸深度(平均呼吸深度)的变化。其中,平均呼吸深度指受试动物给药后的呼吸深度与自身给药前的比值。

2.7 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对小鼠翻正反射的影响 灌胃给 ZJTZ,ZJTX,ZJT,各组小鼠在各时点的行为评分与正常组比未见有明显变化。

3.2 对小鼠自发性活动的影响 灌胃给药后 1 h,ZJTZ 高剂量组,ZJT 中、高剂量组因动物自发活动而漏过 40 目筛网的砂粒质量分别减少了 38.4%, 35.9%, 51.0%,与正常组比较差异明显($P < 0.05$, $P < 0.01$),其余各组过网砂粒质量增减变化不显著。见表 1。

3.3 协同戊巴比妥钠阈下催眠剂量对小鼠睡眠时间的影 灌胃给药和 *ip* 戊巴比妥钠后,ZJTZ 和 ZJT 低、中、高剂量组动物睡眠时间分别延长了 171%, 289%, 389% 和 106%, 307%, 402%,ZJTZ 高剂量组动物同时缩短了睡眠潜伏期达 41.9%,与正常组比差异显著($P < 0.05$, $P < 0.01$)。ZJTZ 给药组动物有延长小鼠睡眠时间的趋势,但统计处理无显著差异。见表 2。

3.4 对清醒 Beagle 犬血压的影响 正常组:在给药前和给药后 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 24 h,动物血压波动正常,收缩压和舒张压平均值分别为 $98 \sim 115, 61 \sim 73 \text{ mmHg}$ 。ZJTZ 组:各剂量组动物收缩压和舒张压均波动在正常范围内,未出现明显的异常变化。

表 1 珍菊降压片及其中西药配伍组分对小鼠自发性活动的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 1 Effects of ZJT and its components on spontaneous activity in ICR mice ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	漏过筛网的砂粒		落砂 减少率/%
		质量/g	比率/%	
正常	-	46.3 ± 14.1	27.2 ± 8.2	-
安定	2.5	44.7 ± 34.6	26.4 ± 20.7	3.5
ZJTZ	274	38.4 ± 22.5	22.5 ± 13.1	17.1
	1 095	53.9 ± 29.3	31.7 ± 17.3	-16.4
	4 380	38.6 ± 28.6	22.7 ± 16.9	16.6
ZJTX	6.2	34.3 ± 18.5	20.1 ± 10.8	25.9
	24.9	36.5 ± 15.0	21.4 ± 8.8	21.2
	99.5	28.5 ± 16.7 ²⁾	16.7 ± 9.8 ¹⁾	38.4
ZJT	280	38.4 ± 12.2	22.4 ± 7.1	17.1
	1 120	29.7 ± 13.7 ²⁾	17.5 ± 8.2 ²⁾	35.9
	4 480	22.7 ± 12.8 ²⁾	13.3 ± 7.5 ²⁾	51.0

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与同剂量 ZJTX 组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$;与同剂量 ZJTZ 组比较⁵⁾ $P < 0.05$, ⁶⁾ $P < 0.01$ (表 2~6 同)。

ZJTX 组:给药后 0.5~4 h,中、高剂量组动物收缩压下降,其中给药 1 h 血压下降的幅度最甚,与正常组比差异显著($P < 0.05$)。但各剂量组动物在给药后各个时点的舒张压均未见有显著下降。ZJT 组:给药后 2 h 中剂量组、给药后 1,2,4,24 h 高剂量组动

表 2 珍菊降压片及其中西药配伍组分协同戊巴比妥钠阈下催眠剂量对小鼠睡眠的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 2 Effects of ZJT and its components on synergistic hypnosis induced by nembutal with subthreshold hypnotic dose in ICR mice ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	入睡潜伏期 /min	睡眠时间	
			min	延长率/%
正常	-	8.05 ± 5.27	7.00 ± 4.07	-
安定	2.5	4.28 ± 2.22 ¹⁾	63.13 ± 40.36 ²⁾	801.9
ZJTZ	274	5.82 ± 1.37	14.30 ± 13.94	104.3
	1 095	5.85 ± 1.31	12.22 ± 8.17	74.6
	4 380	6.55 ± 2.94	13.24 ± 13.15	89.1
ZJTX	6.2	5.82 ± 2.22	18.95 ± 14.97 ¹⁾	170.7
	24.9	5.37 ± 1.21	27.20 ± 11.89 ²⁾	288.6
	99.5	4.68 ± 1.13 ¹⁾	34.25 ± 9.25 ²⁾	389.3
ZJT	280	5.78 ± 2.06	14.40 ± 9.36 ¹⁾	105.7
	1 120	4.89 ± 1.50	28.46 ± 15.46 ²⁾	306.6
	4 480	5.24 ± 2.35	35.16 ± 13.68 ²⁾	402.3

物收缩压均呈下降,与正常组比差异显著($P < 0.05$, $P < 0.01$);其中,给药后 2,4,24 h 高剂量组动物收缩压下降幅度比 ZJTX 组同剂量组更甚,给药后 24 h 收缩压下降与 ZJTX 组比差异显著($P < 0.05$)。同样,各剂量组动物在给药后各个时点的舒张压均未见有显著下降。对收缩压的影响见表 3。

表 3 珍菊降压片及其中西药配伍组分对 Beagle 犬收缩压的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effects of ZJT and its components on systolic blood pressure in Beagle dogs ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	n	收缩压/mmHg						
			给药前	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
正常	-	18	105.6 ± 12.9	107.3 ± 7.9	106.6 ± 8.8	106.3 ± 13.4	106.8 ± 7.5	103.8 ± 8.8	109.1 ± 5.0
ZJTZ	58.7	6	114.5 ± 3.6 ¹⁾	113.9 ± 4.5 ¹⁾	107.6 ± 11.9	103.5 ± 13.2	106.2 ± 8.3	103.5 ± 6.1	105.9 ± 11.2
	235	6	105.8 ± 7.1	97.9 ± 6.7	102.4 ± 4.5	102.8 ± 7.0	108.2 ± 7.5	108.2 ± 4.2	108.5 ± 8.7
	939	6	102.8 ± 4.0	103.3 ± 5.0	103.2 ± 5.2	102.2 ± 9.9	107.9 ± 5.4	106.8 ± 8.4	107.0 ± 5.2
ZJTX	1.3	6	103.9 ± 9.3	103.6 ± 13.6	103.3 ± 15.9	107.2 ± 8.6	114.1 ± 5.9 ¹⁾	99.6 ± 12.3	106.5 ± 8.5
	5.3	6	108.3 ± 4.6	102.8 ± 5.2	97.8 ± 5.5 ¹⁾	96.6 ± 11.7	98.4 ± 12.0	104.2 ± 3.9	105.7 ± 4.5
	21.3	6	98.5 ± 8.1	103.5 ± 9.9	93.3 ± 8.7 ¹⁾	99.7 ± 11.7	99.8 ± 9.1	104.3 ± 10.6	115.6 ± 9.6
ZJT	60	6	105.3 ± 6.0	102.8 ± 5.2	109.6 ± 8.6	108.3 ± 8.3	104.6 ± 9.2	104.5 ± 6.4	98.0 ± 9.2 ¹⁾
	240	6	99.3 ± 10.8	102.3 ± 10.3	99.3 ± 9.1	97.5 ± 4.6 ¹⁾	103.4 ± 11.3	100.3 ± 4.8	107.5 ± 11.2
	960	6	105.8 ± 5.1	103.8 ± 7.1	95.1 ± 10.5 ¹⁾	85.8 ± 10.5 ^{2,5)}	91.1 ± 10.3 ^{1,6)}	101.8 ± 14.1	92.9 ± 5.7 ^{2,3,6)}

3.5 对清醒 Beagle 犬心率的影响 正常组:在给药前和给药后 0.5,1,2,3,4,8,24 h,动物的心率波动正常,心率平均值为 65~83 次/min。ZJTZ 组:在给药前和给药后的各个时点,各剂量组动物心率变化均未出现明显的异常变化。ZJTX 组:给药后

0.5~4 h 高剂量组动物心率明显下降,与正常组比差异显著($P < 0.05$, $P < 0.01$)。ZJT 组:给药后 2 h 中剂量组、给药后 1~4 h 高剂量组动物心率明显下降,与正常组比差异显著($P < 0.05$, $P < 0.01$)。对心率的影响见表 4。

3.6 对清醒 Beagle 犬心电图的影响 正常组:在给药前和给药后 0.5,1,2,3,4,8,24 h,动物 PR 间期, QRS 波群,QT 间期,T 波及其形态、心律变化均呈正常,其中,PR 间期平均值为 97 ~ 114 ms, QRS 波群平均值为 39 ~ 57 ms,QT 间期为 178 ~ 203 ms,T 波为 0.10 ~ 0.24 mV,心律齐,窦性,无频发性早搏或 T 波倒置。ZJTZ 组:在给药前和给药后的各个测定时点,各剂量给药组动物心律和 T 波形态正常,PR 间期, QRS 波群,QT 间期,T 波及其形态均未出现明

显异常。ZJTX 组:给药后 0.5,1 h 中剂量组、给药后 0.5,1,2 h 高剂量组动物 PR 间期延长,与正常组比差异显著($P < 0.05, P < 0.01$)。其余各剂量组动物心电图检测指标均未出现明显异常。ZJT 组:给药后 8 h 高剂量组动物 PR 间期缩短,其余各剂量组动物心电图检测指标均未出现明显异常。与同等剂量 ZJTX 组比较,给药后 0.5,1,2 h 高剂量组动物 PR 间期缩短,与正常组比差异显著($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 5。

表 4 珍菊降压片及其中西药配伍组分对 Beagle 犬心率的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Effects of ZJT and its components on heart rate in Beagle dogs ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	n	心率/次·min ⁻¹						
			给药前	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
正常	-	18	77.2 ± 13.7	74.2 ± 16.3	69.1 ± 13.1	73.6 ± 10.9	74.6 ± 12.4	66.2 ± 13.0	74.7 ± 14.7
ZJTZ	58.7	6	82.5 ± 12.7	87.1 ± 15.0	82.3 ± 14.4	77.3 ± 15.1	76.3 ± 16.6	78.2 ± 21.3	82.5 ± 21.0
	235	6	80.6 ± 19.6	72.3 ± 16.3	72.7 ± 11.7	66.8 ± 11.9	66.8 ± 13.1	63.0 ± 9.7	71.1 ± 15.6
	939	6	66.8 ± 9.1	67.0 ± 12.6	66.8 ± 5.1	70.1 ± 13.9	70.5 ± 12.8	68.9 ± 18.2	81.4 ± 14.6
ZJTX	1.3	6	72.1 ± 4.4	70.3 ± 8.4	71.1 ± 8.4	65.7 ± 9.4	66.0 ± 6.2 ¹⁾	59.6 ± 13.5	76.8 ± 15.6
	5.3	6	67.3 ± 9.1	60.9 ± 8.7	55.3 ± 4.5	56.4 ± 10.0	64.8 ± 6.4	66.8 ± 8.3	75.0 ± 7.3
	21.3	6	69.6 ± 9.9	47.7 ± 8.2 ²⁾	45.3 ± 4.6 ²⁾	50.3 ± 11.6 ²⁾	53.8 ± 12.5 ²⁾	65.5 ± 17.3	73.8 ± 9.1
ZJT	60	6	80.2 ± 11.7	70.7 ± 14.3	70.6 ± 9.5	73.3 ± 10.2	75.9 ± 7.5	75.7 ± 13.3	72.3 ± 8.6
	240	6	65.7 ± 13.0	62.6 ± 11.6	63.8 ± 11.2	57.6 ± 9.2 ¹⁾	69.7 ± 14.9	70.5 ± 13.3	73.8 ± 15.2
	960	6	66.5 ± 13.2	57.0 ± 18.0	47.4 ± 11.7 ^{2,6)}	48.8 ± 7.0 ^{2,6)}	49.1 ± 8.4 ^{2,6)}	68.7 ± 20.3	69.9 ± 20.4

表 5 珍菊降压片及其中西药配伍组分对 Beagle 犬 PR 间期的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Effects of ZJT and its components on PR interval in Beagle dogs ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	n	PR 间期/ms						
			给药前	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
正常	-	18	102.2 ± 16.0	102.7 ± 16.2	104.0 ± 14.5	106.0 ± 16.9	104.7 ± 13.5	106.2 ± 14.4	102.9 ± 13.9
ZJTZ	58.7	6	97.3 ± 17.1	98.0 ± 12.6	102.7 ± 16.7	102.0 ± 14.0	104.0 ± 16.0	102.7 ± 15.1	98.7 ± 11.5
	235	6	99.3 ± 14.6	107.3 ± 12.0	107.3 ± 11.4	108.7 ± 10.3	105.3 ± 14.0	104.7 ± 10.6	104.0 ± 14.1
	939	6	106.7 ± 10.3	109.0 ± 5.9	111.3 ± 8.2	110.3 ± 8.6	106.0 ± 10.4	102.3 ± 11.1	97.3 ± 15.1
ZJTX	1.3	6	113.3 ± 13.5	114.0 ± 11.2	108.7 ± 12.8	122.0 ± 12.6 ¹⁾	116.0 ± 15.0	110.7 ± 12.0	107.3 ± 12.5
	5.3	6	108.0 ± 18.6	118.0 ± 6.1 ²⁾	120.0 ± 9.5 ²⁾	119.3 ± 12.5	119.3 ± 13.7	113.3 ± 14.0	106.0 ± 11.2
	21.3	6	109.7 ± 8.5	130.0 ± 15.1 ²⁾	135.3 ± 18.1 ²⁾	130.0 ± 16.5 ¹⁾	118.0 ± 13.6	105.3 ± 11.5	110.0 ± 9.0
ZJT	60	6	98.7 ± 17.5	94.7 ± 9.7	94.7 ± 9.0	96.7 ± 12.2	100.7 ± 20.0	93.3 ± 15.1	96.0 ± 13.9
	240	6	98.0 ± 19.2	106.7 ± 20.0	108.0 ± 14.1	108.0 ± 13.9	98.0 ± 15.3	95.3 ± 15.5	98.0 ± 18.5
	960	6	103.3 ± 9.6	107.3 ± 15.1 ³⁾	110.0 ± 12.1 ³⁾	111.3 ± 9.9 ³⁾	109.3 ± 14.2	91.3 ± 12.5 ¹⁾	92.7 ± 13.0

3.7 对清醒 Beagle 犬呼吸频率和呼吸幅度的影响 正常组:在给药前和给药后 0.5,1,2,3,4,8,24 h,雌雄动物呼吸频率和呼吸幅度基本正常,其中,呼吸频率为 21 ~ 30 bpm。ZJTZ 组:在给药前和给药后的各个测定时点,各剂量给药组动物呼吸频率和呼吸深度均未出现明显改变。ZJTX 组:给药后 0.5,1,2,4 h 高剂量组动物呼吸频率下降,与正常组比差异显著($P < 0.05, P <$

0.01)。其余各剂量组动物呼吸频率和呼吸深度均未出现明显异常。ZJT 组:给药后 1 h 中剂量组、给药后 1,2,4,8 h 高剂量组动物呼吸频率明显下降,给药后 1,2 h 中、高剂量组动物呼吸深度明显下降,与正常组比差异显著($P < 0.05, P < 0.01$)。其余各剂量组动物呼吸频率和呼吸深度均未出现明显异常。对呼吸频率的影响见表 6,对呼吸幅度的影响见表 7。

表 6 珍菊降压片及其中西药配伍组分对 Beagle 犬呼吸频率的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Effects of ZJT and its components on respiratory rate in Beagle dogs ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	n	呼吸频率/次·min ⁻¹						
			给药前	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
正常	-	18	23.7 ± 6.3	23.4 ± 5.3	24.2 ± 6.1	23.8 ± 6.4	23.4 ± 5.1	21.1 ± 4.6	26.8 ± 6.4
ZJTZ	58.7	6	26.7 ± 4.6	27.7 ± 11.9	25.0 ± 7.6	24.0 ± 5.4	24.5 ± 5.3	22.5 ± 6.1	25.5 ± 6.2
	235	6	21.8 ± 3.3	22.0 ± 6.3	23.5 ± 7.6	23.7 ± 7.5	20.8 ± 8.0	17.7 ± 3.1	21.8 ± 4.9
	939	6	24.0 ± 7.2	22.8 ± 7.9	21.7 ± 6.9	23.2 ± 4.9	22.3 ± 8.0	19.8 ± 3.9	22.0 ± 5.0
ZJTX	1.3	6	25.7 ± 6.8	26.7 ± 10.4	25.3 ± 7.9	22.8 ± 7.6	22.5 ± 5.3	18.3 ± 5.5	24.8 ± 7.8
	5.3	6	28.2 ± 8.4	22.8 ± 7.5	18.7 ± 6.4	20.7 ± 8.8	20.0 ± 5.1	22.2 ± 3.3	24.2 ± 7.2
	21.3	6	24.8 ± 7.2	14.8 ± 1.5 ²⁾	12.0 ± 1.7 ²⁾	13.0 ± 4.6 ²⁾	14.3 ± 6.0 ¹⁾	20.7 ± 7.1	22.3 ± 6.4
ZJT	60	6	30.0 ± 9.1	24.5 ± 6.5	27.2 ± 10.9	24.0 ± 3.6	23.0 ± 7.7	20.7 ± 6.4	26.0 ± 7.8
	240	6	21.8 ± 5.0	19.2 ± 6.1	18.2 ± 3.3 ²⁾	20.5 ± 12.9	23.0 ± 7.6	18.7 ± 6.2	20.7 ± 3.4
	960	6	21.7 ± 3.4	18.3 ± 13.3	13.3 ± 3.3 ^{2,5)}	12.3 ± 2.7 ^{2,6)}	15.2 ± 4.6 ²⁾	15.3 ± 2.7 ^{2,5)}	31.3 ± 7.1 ^{3,5)}

表 7 珍菊降压片及其中西药配伍组分对 Beagle 犬对呼吸深度的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 7 Effects of ZJT and its components on respiratory depth in Beagle dogs ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	n	呼吸深度/cm						
			给药前	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
正常	-	18	1.00 ± 0.00	0.98 ± 0.37	0.99 ± 0.53	1.04 ± 0.53	0.91 ± 0.46	0.87 ± 0.53	1.28 ± 0.59
ZJTZ	58.7	6	1.00 ± 0.00	0.93 ± 0.48	0.89 ± 0.31	0.84 ± 0.27	0.94 ± 0.28	1.00 ± 0.51	1.31 ± 0.27 ⁷⁾
	235	6	1.00 ± 0.00	1.32 ± 0.77	1.27 ± 0.63	1.35 ± 0.82	1.34 ± 0.96	1.18 ± 0.71	1.40 ± 0.83
	939	6	1.00 ± 0.00	1.11 ± 0.23	0.98 ± 0.14	1.12 ± 0.26	1.05 ± 0.27	0.87 ± 0.18	1.25 ± 0.21 ⁷⁾
ZJTX	1.3	6	1.00 ± 0.00	0.87 ± 0.24	0.95 ± 0.40	0.86 ± 0.45	0.83 ± 0.34	0.91 ± 0.39	0.93 ± 0.31
	5.3	6	1.00 ± 0.00	1.29 ± 0.55	1.12 ± 0.34	1.12 ± 0.47	1.08 ± 0.29	1.35 ± 0.56	1.13 ± 0.53
	21.3	6	1.00 ± 0.00	0.89 ± 0.33	0.97 ± 0.29	0.88 ± 0.36	0.87 ± 0.18	0.82 ± 0.25	1.13 ± 0.36
ZJT	60	6	1.00 ± 0.00	0.94 ± 0.42	0.93 ± 0.27	1.11 ± 0.60	1.00 ± 0.23	0.89 ± 0.20	1.18 ± 0.28
	240	6	1.00 ± 0.00	0.85 ± 0.30	0.77 ± 0.16 ^{3,8)}	0.85 ± 0.11 ⁷⁾	0.82 ± 0.20	0.89 ± 0.31	0.81 ± 0.26
	960	6	1.00 ± 0.00	1.09 ± 0.24	0.82 ± 0.15 ⁷⁾	0.75 ± 0.22 ⁷⁾	0.90 ± 0.35	0.90 ± 0.28	1.39 ± 0.27 ⁸⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与同剂量 ZJTX 组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$; 与同剂量 ZJTZ 组比较⁵⁾ $P < 0.05$, ⁶⁾ $P < 0.01$; 与自身给药前比较⁷⁾ $P < 0.05$, ⁸⁾ $P < 0.01$ 。

4 讨论

作为中西药物复方制剂,国内学术界一直存在着两种不同的声音^[12-14]。赞成者根据其对症兼治本、安全又经济的临床特点,及深受广大患者欢迎的现实,认为该类制剂具有中国特色,尤其适用于医疗水平尚欠发达的农村和中小城市的广大高血压患者。异议者按照现代主流医药理论和欧美药政法规,提出由于中药成分复杂,与化学药物配伍的作用机制不甚清楚,所以与西药合用可能会产生一些不可知作用,从而引起副反应。对此,从 1985 年实施药品管理以来,国家药品监督管理部门一直把中西药物复方制剂作为新药的一个特别类别进行管理。

珍菊降压片是中西药物复方制剂的典型代表,

是临床上最常用、市场上广受欢迎的治疗高血压的药物之一。但该产品与其他中西药物复方制剂一样,受制于原研企业当时研发条件的限制、国家药政法规尚未健全,同样存在着基础研究不足的缺陷。对于该类药品,笔者有责任有义务在现有的基础上,利用先进的现代技术和手段,以科学的态度,系统地研究其药效活性及作用靶器官,客观地评价其短、中、长期用药的安全性,同时,有必要对其进行拆方研究,从中西药物配伍的角度比较和分析增(存)效减毒的作用机制,为临床针对性地合理用药提供科学依据,同时为中西药物复方制剂开发水平的提高提供借鉴。

结果显示,给小鼠灌服分别相当于人体临床剂

量2.8,11,45倍的西药,受试动物自发活动下降,与戊巴比妥钠阈下催眠剂量有协同催眠作用,可缩短睡眠潜伏期,延长睡眠时间;给予相应剂量的中药,对小鼠神经系统无明显的影响;而给予相应剂量的中药与西药(复方),对源于西药的镇静状态无明显改善作用。给 Beagle 犬吞服分别相当于人体临床剂量11,45倍的西药,受试动物舒张压无明显变化,而收缩压和心率均呈明显下降,其下降起始时间分别为给药后1,0.5 h,作用持续至给药后4 h;给予相应剂量的中药,对 Beagle 犬收缩压、舒张压和心率均无明显的影响;而给予相应剂量的中药与西药(复方),受试动物收缩压和心率下降起始时间与西药组一致,为给药后的1 h,但作用持续时间可延长至给药后24 h;其中2 h的收缩压下降最甚,显示有一定的协同降压作用,可能与其主要药效学活性相关^[4-6]。

在评价对心血管系统影响时发现,给 Beagle 犬吞服相当于人体临床剂量的2.8倍西药,在给药后2 h,或给11,45倍西药,在给药后0.5,1,2 h,其PR间期显著延长,显示有一定的房室传导障碍,此现象与临床上单用可乐定引起患者房室传导阻滞报道一致^[15-16]。

本实验还发现,给 Beagle 犬吞服相当于人体临床剂量45倍的西药,给药后0.5,1,2,4 h受试动物呼吸频率下降,而呼吸深度变化不大;给予相应剂量的中药,对受试动物的呼吸频率和呼吸深度均无明显影响;而给予相应剂量的中药与西药(复方),因西药引起的呼吸频率下降状态无明显变化,而呼吸深度则有所减弱,显示大剂量口服给予西药或复方,对受试动物呼吸系统均呈轻微的抑制作用。

可乐定是 α 受体激动剂,可直接激动下丘脑及延脑的中枢突触后膜 α_2 受体,使抑制性神经元激动,减少中枢交感神经冲动传出,从而抑制外周交感神经活动。可乐定还激动外周交感神经突触前膜 α_2 受体,增强其负反馈作用,减少末梢神经释放去甲肾上腺素,降低外周血管和肾血管阻力,减慢心率,降低血压。珍菊降压片将中药与包括可乐定在内的西药配伍使用,不仅增加其主要药效学的降压活性,而且可以完全对抗源于可乐定所致的PR间期延长,减轻心率失常的副作用,但对心率减慢和呼吸抑制作用无明显改善作用,提示在临床使用时,对有心率过缓和/或呼吸功能不全患者应慎用。

[参考文献]

- [1] 施萍,姚黎. 珍菊降压片对轻中度高血压病降压疗效的观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(11):1289-1290.
- [2] 方焕荣,张向红,庄晓丹. 珍菊降压片对老年原发性高血压患者的疗效及对内皮功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(15):3278-3279.
- [3] 曲政军,李运伦. 珍菊降压片治疗原发性高血压疗效及安全性 Meta-分析[J]. 山东中医药大学学报, 2014, 38(3):220-223.
- [4] 黄琳红,袁秉祥,贺建宇,等. 珍菊降压片对肾性高血压大鼠血压的影响[J]. 西安交通大学学报:医学版, 2003, 24(6):615-617.
- [5] 朱国琴,张聪,蔡国琴,等. 珍菊降压片中西药物配伍对自发性高血压大鼠血压的影响[J]. 中成药, 2011, 33(11):1995-1998.
- [6] 朱国琴,张聪,蔡国琴,等. 珍菊降压片中西药物配伍对高血压相关基因表达的影响[J]. 中国医药科学, 2011, 1(13):39-41.
- [7] 侯旭敏,倪唤春,罗心平,等. 珍菊降压片对高脂血症兔内皮功能的改善作用[J]. 中西医结合学报, 2004, 2(2):111-114.
- [8] 尹广利,王植荣,郭艺芳,等. 珍菊降压片联合氨氯地平片对大鼠收缩压内皮素及一氧化氮昼夜节律的影响[J]. 中国心血管杂志, 2012, 17(3):213-216.
- [9] 中国药房刊讯. 国家食品药品监督管理局提醒关注中西药复方制剂珍菊降压片的用药风险[J]. 中国药房, 2013, 24(13):1242-1244.
- [10] 徐叔云,卞如谦,陈修,等. 药理实验方法学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1982:464-469.
- [11] 谢家骏,阮克锋,黄文辉,等. 麝香熊胆丸的药理研究[J]. 中成药, 1996, 18(7):31-33.
- [12] 刘雪箝,奚俊杰,付俊美,等. 中西药复方制剂的优势与展望[J]. 黑龙江医药, 2013, 26(6):1020-1021.
- [13] 廖国杭. 中西药复方制剂的临床应用合理性分析[J]. 继续医学教育, 2013, 27(10):35-36.
- [14] 于江泳,余伯阳,钱忠直. 关于我国中西药复方制剂科学监管的思考[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(11):1542-1546.
- [15] Clementy J, Custaye D, Wicker P, et al. Study of the electrophysiologic properties of clodine administered intravenously[J]. J Cardiovas Pharmac, 1986, 8(Suppl 3):S24.
- [16] 吴立群,王润民,王惠萍,等. 可乐定对心脏电生理的影响[J]. 南京铁道医学院学报, 1992, 11(3):141-142.

[责任编辑 周冰冰]