

## $\beta$ -七叶皂苷钠治疗慢性静脉功能不全的研究

余志红<sup>1\*</sup>, 苏萍<sup>2</sup>, 王奕<sup>1</sup>

(1. 华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院, 武汉 430014;

2. 华中科技大学同济医学院计划生育研究所, 武汉 430030)

**[摘要]** **目的:**观察国产 $\beta$ -七叶皂苷钠对犬离体隐静脉张力和对犬静脉压、静脉回流和淋巴回流的作用,从而探讨其治疗慢性静脉功能不全的机制。**方法:**采用犬离体螺旋隐静脉条张力试验观察 $\beta$ -七叶皂苷钠对犬离体隐静脉收缩张力的影响;另在体外循环保持犬股动脉灌注恒定的条件下,经静脉全身给药后测定犬股静脉压、股静脉流量和淋巴回流量的变化。**结果:** $\beta$ -七叶皂苷钠 $5.0 \times 10^{-5} \sim 5.25 \times 10^{-6} \text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 剂量能明显增加犬离体隐静脉条收缩张力,使其对去甲肾上腺素的反应性增加,且呈剂量依赖性。犬股动脉灌注恒定时,50,100 mg  $\beta$ -七叶皂苷钠能明显加强犬股静脉张力,加快其静脉压上升速率;明显增加犬股静脉流量及淋巴回流。**结论:**国产从娑罗子制取的 $\beta$ -七叶皂苷钠通过增加静脉张力、提高静脉压和促进静脉、淋巴回流对慢性静脉功能不全起一定治疗的作用。

**[关键词]**  $\beta$ -七叶皂苷钠;静脉张力;静脉回流;淋巴回流

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)11-0220-03

## Study on $\beta$ -aescin's Treatment for Chronic Venous Dysfunction

YU Zhi-hong<sup>1\*</sup>, SU Ping<sup>2</sup>, WANG Yi<sup>1</sup>

(1. Wuhan Central Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, China;

2. Huazhong University of Science and Technology, Tongji Medical College, Birth Control institute, Wuhan 430030, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the mechanism of the domestic  $\beta$ -aescin treating chronic venous insufficiency through observing its actions on the isolated canine saphenous venous tension, venous pressure, venous return and lymphatic drainage. **Method:** The isolated canine spiral saphenous venous tension test was performed to detect the activity of the  $\beta$ -aescin. Furthermore, in the condition of constant canine femoral artery perfusion kept in the extracorporeal circulation, we measured the changes in the canine femoral artery pressure, femoral artery flow and the lymphatic drainage flow after intravenous injection of the drug. **Result:** When  $\beta$ -aescin was administrated at the dose between  $5.0 \times 10^{-5} \sim 5.25 \times 10^{-6} \text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , it could obviously increase the contractile tension of the venous to norepinephrine in a dose-dependent manner. With canine femoral artery perfusion kept constant,  $\beta$ -aescin, whose doses were 50 mg and 100 mg, could reinforce intently the canine femoral venous tension, accelerate the rise of the venous return and lymphatic drainage. **Conclusion:** The domestic  $\beta$ -aescin extracted from shorea has some therapeutical effect on chronic venous insufficiency by strengthening the venous tension, increasing the venous pressure and promoting venous return and lymphatic drainage.

**[Key words]**  $\beta$ -aescin; venous tension; venous return; lymphatic drainage

**[收稿日期]** 2010-12-27

**[通讯作者]** \*余志红, 硕士, 副主任药师, 从事医院药学和药理学工作, Tel: 15671669186, E-mail: 942629332@qq.com

$\beta$ -七叶皂苷钠是从传统植物药欧马粟中提取的一种颇有效果的消肿抗炎药,在欧洲各国等已有较长的临床应用历史<sup>[1]</sup>。用国产原料娑罗子制取 $\beta$ -七叶皂苷钠在国内也获得成功。本实验旨在观察国产 $\beta$ -七叶皂苷钠对犬离体隐静脉收缩张力及犬在体静脉压、静脉回流和淋巴回流的影响,为促进该药在国内的临床应用提供实验依据。

## 1 材料

**1.1 药品与试剂**  $\beta$ -七叶皂苷钠,武汉爱民制药厂生产,批号 970809;改良 K-H 氏液( $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ): Glucose(11), NaCl(118), KCl(4.7),  $\text{MgSO}_4$ (1.2),  $\text{CaCl}_2$ (2.5),  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ (1.2),  $\text{NaHCO}_3$ (25) 终质量浓度分别为: 5.0, 9.10, 16.2, 29.2,  $52.5 \times 10^{-5} \text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 临用时新鲜配制。

**1.2 仪器** 离体恒温器官浴槽, 离体器官灌流装置, 华中科技大学同济医学院仪器厂; LINSEIS-L6510 型台式平衡记录仪及张力换能器, 西德; HXD-3B 型 EKG 机, 上海医用电子仪器厂; LDB-M 型电子蠕动泵, 浙江省象山定山仪器厂, 生理多导仪。

**1.3 动物** 健康、成熟杂种犬, 雌雄不限, 体重 15 ~ 30 kg, 平衡饮食, 自由饮水。由武汉华中科技大学同济医学院实验动物中心提供, 所有动物均经检疫合格, 合格证号 SCXK(鄂)2008-0001。

## 2 方法

**2.1 离体螺旋隐静脉条张力试验** 实验犬用苯巴比妥钠麻醉( $30 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )后, 仔细分离其隐静脉, 剪取近心端静脉条约 2 cm 长, 小心分离周围筋膜及结缔组织, 制备成螺旋隐静脉条, 固定于盛新鲜改良的克-亨氏液的 10 mL 离体器官浴槽中, 控温( $37 \pm 1$ ) $^{\circ}\text{C}$ , 并通入 95%  $\text{O}_2$  和 5%  $\text{CO}_2$  混合气体。静脉条经张力换能器与平衡记录仪相联, 连续记录静脉条等长收缩时的张力变化。静脉条须平衡 60 ~ 120 min 后开始实验, 且实验开始前, 给静脉条加 50 mg 的前负荷。药物对静脉条张力的影响作用以  $1.0 \times 10^{-5} \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  的去甲肾上腺素引起的静脉条收缩时的张力变化的最大效应为 100, 计算出药物作用下静脉条收缩张力变化的百分数。每次给药在上一剂量反应完全后再加入。经预试确定本试验分为 5 个剂量组, 终质量浓度分别为: 5.0, 9.0, 16.2, 29.2,  $52.5 \times 10^{-5} \text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

**2.2  $\beta$ -七叶皂苷钠对犬股静脉压力的影响** 实验

犬用苯巴比妥钠麻醉( $2 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 维持麻醉), 背位固定, 自然呼吸。严格消毒, 手术分出实验犬的同侧颈、股动脉、股静脉。利用蠕动泵建立颈-股动脉体外循环系统进行犬股动脉灌流; 将压力换能器经其分支隐静脉插入股静脉, 测定当嵌夹其近心端时其静脉压力的变化; 同时监测犬心电图(EKG)变化。 $\beta$ -七叶皂苷钠 50 mg 及 100 mg 于泵前经股动脉给予, 分别于给药前、给药后 2, 5, 15 min 钳夹股静脉, 每次钳夹 1 min, 观察股静脉压力上升的速率及上升值。所有参数均记录于多导仪上。

**2.3  $\beta$ -七叶皂苷钠对犬静脉流量及淋巴回流量的影响** 实验犬麻醉后背位固定并备皮, 颈动脉、股静脉插管监测动、静脉压。沿第三肋间隙开胸, 仔细分离胸淋巴导管并插入聚乙烯导管。淋巴流量通过收集淋巴液和测定每分钟容积计算; 股静脉流量则通过电磁流量计测定; 同时进行心电图监测。外科手术 30 min 后开始实验, 所有参数均记录于多导仪上。受试药物  $\beta$ -七叶皂苷钠 50, 100 mg 经臂脉用输液泵( $0.4 \text{mL}\cdot\text{min}^{-1} \times 15 \text{min}$ , 恒速)给予。

**2.4 统计学处理** 采用 SPSS 12.0 统计软件, 计量资料采用  $t$  检验,  $P < 0.05$  表示差异有显著意义。

## 3 结果

**3.1 对犬离体大隐静脉张力的影响**  $\beta$ -七叶皂苷钠对静脉条张力的影响作用以对  $1 \times 10^{-5} \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  去甲肾上腺素(NA)反应的百分数表示。在本试验药物的剂量范围内,  $\beta$ -七叶皂苷钠能有效引起离体犬隐静脉条收缩, 且呈剂量依赖性, 随药物浓度的递增, 离体隐静脉条的张力也明显增加, 量效关系明确,  $Y = 35.672 1X - 19.583 (r = 0.987 4)$ 。见表 1。

表 1  $\beta$ -七叶皂苷钠对离体犬隐静脉张力的影响( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

浓度/ $10^{-5} \text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	张力变化/%
5.0	$7.629 \pm 10.037$
9.0	$12.024 \pm 10.212^{1)}$
16.2	$21.426 \pm 7.309^{1)}$
29.2	$35.047 \pm 9.314^{1)}$
52.5	$41.659 \pm 11.309^{1)}$

注:与相邻低浓度组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

**3.2 对犬股静脉压力的影响** 共 7 例实验犬, 在颈-股动脉体外循环保持犬股动脉灌流恒定的条件下, 当钳夹股静脉阻断其静脉回流时, 股静脉压力逐渐增加松开静脉夹后, 压力即刻恢复;  $\beta$ -七叶皂苷钠

50, 100 mg 于泵前经股动脉给药后, 钳夹股静脉阻断其静脉回流时其静脉压上升速率明显加快。该试

验过程中, 给药前及给药后犬心电图未见异常变化。见表 2。

表 2  $\beta$ -七叶皂苷钠对犬股静脉压力的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=7$ )

剂量 /mg	时间 /min	基础静脉压	不同时间钳夹静脉压				
			10 s	20 s	30 s	45 s	60 s
50	0	5.8 ± 3.1	11.7 ± 4.2	12.3 ± 4.1	18.1 ± 5.1	20.2 ± 5.3	22.1 ± 5.9
	2	6.2 ± 3.2	12.6 ± 4.1	13.2 ± 4.3	19.9 ± 5.3	21.3 ± 5.5	23.1 ± 6.1
	5	6.8 ± 3.4	13.1 ± 6.6	14.8 ± 3.7	20.7 ± 5.7	22.7 ± 6.1	23.7 ± 6.2
	15	8.2 ± 3.7	14.2 ± 5.4	15.6 ± 4.2	21.2 ± 5.4	23.1 ± 6.3	24.2 ± 5.7
100	0	5.8 ± 3.1	11.7 ± 4.2	12.3 ± 4.1	18.1 ± 5.1	20.2 ± 5.3	22.1 ± 5.9
	2	7.5 ± 2.9	13.3 ± 4.3	14.8 ± 4.6	20.6 ± 4.4	22.4 ± 4.9	24.1 ± 6.2
	5	8.8 ± 3.6	15.7 ± 5.9	16.4 ± 5.3	22.9 ± 4.5	25.1 ± 5.1	25.5 ± 5.7
	15	13.8 ± 3.7	17.2 ± 6.3	19.7 ± 6.4	24.2 ± 5.2	26.5 ± 5.2	26.7 ± 6.1

注: 1 mmHg = 0.133 kPa。

3.3  $\beta$ -七叶皂苷钠对犬股静脉流量及淋巴回流的影响 在本实验剂量下 (50, 100 mg)  $\beta$ -七叶皂苷钠能明显增加犬股静脉流量及胸淋巴回流。见表 3。

表 3  $\beta$ -七叶皂苷钠对犬股静脉流量及淋巴回流量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=7$ )

给药剂量 /mg	股静脉流量/ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$		胸淋巴回流量/ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$	
	给药前	给药后	给药前	给药后
50	78.7 ± 11.1	107.9 ± 16.7 <sup>1)</sup>	5.6 ± 2.1	8.1 ± 2.3 <sup>1)</sup>
100	78.7 ± 11.1	118.6 ± 17.2 <sup>1)</sup>	5.6 ± 2.1	9.5 ± 2.5 <sup>1)</sup>

注: 与给药前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

#### 4 讨论

七叶皂苷 (escin) 属多酯键三萜皂苷, 有  $\alpha$  和  $\beta$  两种异构体, 其中  $\beta$ -七叶皂苷钠为主要的活性异构体<sup>[1]</sup>。 $\beta$ -七叶皂苷钠原来是从传统植物药欧马栗制得的消炎、抗渗药, 在欧洲、日本、俄罗斯等地用于各种外伤、手术和脑血管意外后的抗水肿以及痔疮的治疗, 特别是对各种慢性静脉病变如下肢静脉曲张和静脉回流障碍等疾病有显著的疗效<sup>[2-5]</sup>。本实验采用国产的  $\beta$ -七叶皂苷钠, 通过离体和在体动物试验, 证实了其增加静脉张力和静脉压、加快静脉压上升速率; 促进犬股静脉流量及胸淋巴回流的作用, 与国外从欧马栗提取的  $\beta$ -七叶皂苷钠有相似的药效<sup>[6-7]</sup>, 依此可将国产  $\beta$ -七叶皂苷钠用于临床上治疗慢性静脉病变, 为扩大该药的临床应用提供了实验依据。

据文献报道<sup>[8-9]</sup>,  $\beta$ -七叶皂苷钠的上述效应可能与刺激肾上腺皮质分泌皮质类固醇、促使机体增加前列腺素  $F_2\alpha$  ( $\text{PGF}_2\alpha$ ) 的分泌, 抑制前列腺素  $E_1$  ( $\text{PGE}_1$ ) 的作用, 降低微血管和细胞的通透性有关。关于  $\beta$ -七叶皂苷钠抗水肿、抗炎作用的机制, 有研究

认为<sup>[1,5,7]</sup>:  $\beta$ -七叶皂苷钠可使离子通道具有更高的敏感性, 对钙离子和其他分子如 5-HT 的敏感性增加, 可引起静脉收缩活性的增加; 另外在炎症状态下, 氧的供应降低, 线粒体氧化磷酸化作用降低, 导致 ATP 含量减少, 并由此产生一系列的代谢反应: 前列腺素 (PG) 和血小板活化因子 (PAF) 的释放、中性粒细胞的补充、黏附和激活, 所有这些炎症部位的静脉停滞和水肿, 而  $\beta$ -七叶皂苷钠可以很好地拮抗 ATP 含量减少及磷脂酶 A2 的增加, 后者可导致炎症介质前体的释放, 因此减少中性粒细胞的黏附和激活, 能保护静脉并可减少水肿。

#### [参考文献]

- [1] 吕恒顺.  $\beta$ -七叶皂苷钠的药理作用和临床应用[J]. 医药导报, 1994, 13(2): 71.
- [2] 丁国华.  $\beta$ -七叶皂苷钠临床应用[J]. 浙江中西医结合杂志, 2000, 10(8): 511.
- [3] 谢川黔, 范治国. 七叶皂苷钠的临床应用[J]. 四川医学, 1998, 19(4): 300.
- [4] 李秋实, 冯承臣, 陈沂民, 等. 七叶皂苷钠对骨科消肿作用的观察[J]. 伤残医学杂志, 1998, 6(3): 30.
- [5] 吴凤英, 周灵芝, 丁召兴, 等.  $\beta$ -七叶皂苷钠的药理作用及应用进展[J]. 滨州医学院学报, 1998, 21(3): 312.
- [6] Rothkop M. New resolution efficiency and mode of action escin[J]. Arzneimittel Forschung, 1996, 26(2): 225.
- [7] 张丽新. 娑罗子皂苷的药理研究[J]. 中国医院药学杂志, 1997, 7: 337.
- [8] Susumv H. Effect of escimon abrenocorticotropin and corticos terone levels in rat plasma[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 1981, 29: 490.
- [9] Berti F. The mode of action of escin and the release of prostaglandine[J]. Prostaglandins, 1977, 14: 21.

[责任编辑 何伟]