

羚角降压方、天麻钩藤方与高血压肝阳上亢证的方证相应性研究

陈素红¹, 吕圭源^{2*}, 陈宁², 陈晓琳², 刘丽君²

(1. 温州医学院, 浙江 温州 325035; 2. 浙江中医药大学, 杭州 310053)

[摘要] 目的:探索羚角降压方、天麻钩藤方与高血压肝阳上亢证证候的相应性。方法:采用附子汤+麻黄碱+盐水三因素制备大鼠高血压肝阳上亢证模型。SD大鼠50只,随机分为正常对照组、模型对照组、羚角降压方组、天麻钩藤方组、金匱肾气方组,共5组,每组10只,连续给药28d。给药后每隔6d测定大鼠面温、抓力、收缩压、舒张压和平均动脉压,每隔14d观察大鼠性情及毛色变化。结果:给药14d后羚角降压方、天麻钩藤方可降低肝阳上亢模型大鼠面部温度和血压;21d后羚角降压方、天麻钩藤方、金匱肾气方可增大大鼠抓力;28d后3个复方均可改善毛色,其中羚角降压方、天麻钩藤方可改善躁狂症状。结论:天麻钩藤方、羚角降压方具有平肝潜阳之功效,能平抑阳亢、滋补阴虚,改善高血压肝阳上亢证之“面部烘热”、“腰膝酸软”、“暴躁易怒”,降低收缩压,具有一定的方-证相应性。

[关键词] 肝阳上亢;高血压;方证相应性

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)11-0128-04

Correspondence between Syndrome of Hyperactivity of Liver-yang and Prescriptions of Lingjiao Jiangya Prescription, Tianma Gouteng Prescription

CHEN Su-hong¹, LV Gui-yuan^{2*}, CHEN Ning², CHEN Xiao-lin², LIU Li-jun²

(1. Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, China;

2. Zhejiang University of Traditional Chinese Medical, Hangzhou 310053, China)

[Abstract] **Objective:** To understand the correspondence between syndrome of hyperactivity of liver-yang and the prescriptions of Lingjiao Jiangya Prescription (LJP) and Tianma Gouteng Prescription (TMGTP). **Method:** *Aconium carmichaeli* Debx., ephedrine and salty water were used to establish the rat model of hypertension with syndrome of hyperactivity of liver-yang. Fifty SD rats were divided into five groups, including normal control, model, LJP, TMGTP and Jinkuishenqi Prescription (JKSQP). The medicines were given for 28 days, facial temperature, grip strength, systolic pressure, diastolic pressure and mean arterial pressure were determined per 7 days, and rat temper and coat color were observed per 14 days. **Result:** On day14, LJP and TMGTP could decrease the facial temperature and the blood pressure. On day21, all three prescriptions could strengthen rat grip strength. On day28, the prescriptions could ameliorate rat coat color, and LJP and TMGTP could keep rats calm. **Conclusion:** LJP and TMGTP could restrain hyperactivity of liver-yang, ameliorate yin-deficiency, relieve hypertension, and decrease the systolic pressure. So the correspondence between the prescriptions of LJP and TMGTP and hypertension with syndrome of hyperactivity of liver-yang has been confirmed.

[Key words] hyperactivity of liver-yang; hypertension; correspondence

[收稿日期] 20100301(002)

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(9070926)

[通讯作者] *吕圭源, Tel:0571-86613601; E-mail: lv.gy@263.com

肝阳上亢证以肾水亏于下,水不涵木,而致肝阳偏亢或肝阳绝对亢盛为主要病机,多见于高血压病^[1],常表现为腰膝酸软、面部烘热、急躁易怒、心悸

失眠等。中医临床对证候描述较为深入,但现代药理学对中药“方”的评价较多集中在生化指标方面,对方与证相应性证候指标的相关研究较少。本文选用平肝潜阳之“天麻钩藤方”、“羚角降压方”,同时设立阴阳双补之“金匱肾气方”为方不对证的佐证,探索天麻钩藤方、羚角降压方、金匱肾气方与高血压肝阳上亢证的对应关系。

1 材料

1.1 造模药 附子汤为附子(090702,四川)、肉桂(030127,广西)、干姜(090606,浙江)按 1:1:1 比例制成的水提液,质量浓度为 $1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。以上各味药材经鉴定,附子为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaeli* Debx. 的子根加工品,干姜为姜科植物 *Zingiber officinale* Rosc. 的干燥根茎,肉桂为樟科植物肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl. 的干燥树皮,符合中国药典的规定。麻黄碱,纯度 99% (解放军第八医院提供)。食盐(090605,浙江盐业集团公司)。

1.2 受试药 天麻钩藤颗粒(批号 090101,成都九芝堂金鼎药业有限公司),用蒸馏水配成质量浓度为 $2 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的药液。复方羚角降压片(批号 090502,杭州胡庆余堂药业有限公司),用蒸馏水配成质量浓度为 $0.560 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的药液。金匱肾气丸(批号 8034819,北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂),用蒸馏水配成质量浓度为 $0.534 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的药液。

1.3 动物 SD 大鼠,雄性,380 ~ 420 g,50 只,合格证号 SCXK(浙)20080033,由浙江省实验动物中心提供。

1.4 仪器 CODA 多通道无创伤大鼠尾动脉血压仪,美国 Kent 公司; YLS-13A 大小鼠抓力测定仪,山东省医学科学院设备供应维修站;8877 红外线非接触式额温量测器,北京东方海汇电子技术有限责任公司;LP123 电子天平,常熟市衡器厂。

2 方法

2.1 造模与给药 SD 大鼠 50 只,随机分成 5 组:正常对照组、模型对照组、天麻钩藤方($20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)组、羚角降压方($5.60 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)组、金匱肾气方($5.34 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)组,每组 10 只。第 1 周,除正常对照组外,其余各组每天 ig $1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的复方附子汤(含麻黄碱 $3.25 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$);第 2 周至 4 周,每天 ig 复方附子汤(含麻黄碱 $5.00 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$),ig 容积均为 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,并且自由饮用 1% 盐水。同时,各受试药组 ig 相应药液,正常对照与模型对照组给予蒸馏水,ig 容积均为 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,持续 4 周。

2.2 观察指标 于给药后第 14,28 天观察大鼠一般体征(狂躁易怒,以分级统计,I 级为尖叫,II 级为不易抓取、惊跳,III 级为咬人、同笼打斗,级数越大越狂躁)。于给药后第 7,14,21,28 天,测定大鼠抓力、面部温度、收缩压、舒张压和平均动脉压(抓力测定,抓力:持抓大鼠尾根处,置于仪器上,选用大鼠抓力用的抓力板进行测定,预适应测定 1 次,记录第 3 次测定值;面部温度,将大鼠抓起,将红外测温计测试孔紧贴大鼠嘴角和耳朵之间的脸颊部测量。测 3 次,取平均值)。

2.3 统计分析 计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 对一般体征的影响 正常对照组大鼠皮毛干爽光滑,活泼、易动、精神状态良好;模型对照组大鼠毛发干枯、无光泽,尖叫、易怒、不易抓取、同笼打斗、撕咬($P < 0.01$)。与模型对照组相比,各给药组给药 14 d 后症状有所缓解,但无显著性差异;28 d 后,天麻钩藤方、羚角降压方可改善模型大鼠狂躁性情($P < 0.05 \sim 0.01$),各给药组均可明显改善模型大鼠毛色($P < 0.05 \sim 0.01$),使其润泽,见表 1。

表 1 大鼠一般体征的观察($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量 $/\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ | 14 d 后性情变化/n | | | 合计 | 毛色 干枯/n | 28 d 后性情变化/n | | | 合计 | 毛色 干枯/n |
|-------|--|--------------|------|-------|-----------------|-----------------|--------------|------|-------|------------------|-----------------|
| | | I 级 | II 级 | III 级 | | | I 级 | II 级 | III 级 | | |
| 正常对照 | - | 2 | 0 | 0 | 2 ²⁾ | 0 ²⁾ | 1 | 0 | 0 | 1 ²⁾ | 0 ²⁾ |
| 模型对照 | - | 2 | 4 | 4 | 22 | 6 | 1 | 3 | 6 | 25 | 8 |
| 天麻钩藤方 | 20 | 2 | 4 | 4 | 22 | 6 | 7 | 2 | 0 | 11 ²⁾ | 2 ²⁾ |
| 羚角降压方 | 5.60 | 2 | 2 | 6 | 24 | 5 | 6 | 1 | 0 | 8 ²⁾ | 1 ²⁾ |
| 金匱肾气方 | 5.34 | 3 | 2 | 5 | 22 | 7 | 4 | 2 | 2 | 14 | 3 ¹⁾ |

注: I (x) 级记 1 分, II 级(y) 记 2 分, III 级(z) 记 3 分,组内合计为组内各动物分值之和;与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (表 2 ~ 4 同)。

3.2 对面部温度的影响 表 2 显示,与正常对照组相比,模型对照组大鼠面部温度在造模 14 d 后明显

升高($P < 0.05$),即出现肝阳上亢证之“面部烘热”。与模型对照组相比,给药第 14,21 天,天麻钩

藤方、羚角降压方组大鼠面部温度降低,说明这 2 个 复方可改善肝阳上亢证模型大鼠之“面部烘热”。

表 2 对肝阳上亢大鼠面部温度的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

°C

| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | 7 d | 14 d | 21 d | 28 d |
|-------|-----------------------|--------------|----------------------------|----------------------------|--------------|
| 正常对照 | - | 35.18 ± 0.32 | 35.10 ± 0.26 ¹⁾ | 35.34 ± 0.37 ¹⁾ | 35.24 ± 0.34 |
| 模型对照 | - | 35.11 ± 0.30 | 35.69 ± 0.44 | 35.68 ± 0.28 | 35.11 ± 0.42 |
| 天麻钩藤方 | 20 | 35.21 ± 0.34 | 35.01 ± 0.36 ²⁾ | 35.09 ± 0.26 ²⁾ | 34.80 ± 0.44 |
| 羚角降压方 | 5.60 | 35.23 ± 0.28 | 35.07 ± 0.43 ²⁾ | 35.42 ± 0.32 ¹⁾ | 34.94 ± 0.39 |
| 金匱肾气方 | 5.34 | 35.06 ± 0.43 | 35.42 ± 0.23 | 35.51 ± 0.27 | 34.90 ± 0.31 |

3.3 对抓力的影响 与正常对照组相比,造模第 21 d 模型对照组大鼠抓力明显下降 ($P < 0.05$),即出现“腰膝酸软”之证;与模型对照组相比,给药第

21,28 天,天麻钩藤方、羚角降压方、金匱肾气方组大鼠抓力明显升高 ($P < 0.01 \sim 0.05$),表明这 3 个复方均有改善腰膝酸软的作用,见表 3。

表 3 对肝阳上亢大鼠抓力的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

g

| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | 7 d | 14 d | 21 d | 28 d |
|-------|-----------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 正常对照 | - | 1 835.2 ± 134.0 | 1 848.2 ± 114.1 | 1 834.0 ± 139.8 ¹⁾ | 1 855.5 ± 127.5 ¹⁾ |
| 模型对照 | - | 1 856.5 ± 82.8 | 1 826.0 ± 121.9 | 1 719.5 ± 144.4 | 1 721.8 ± 153.2 |
| 天麻钩藤方 | 20 | 1 839.6 ± 149.7 | 1 810.1 ± 116.0 | 1 863.9 ± 84.3 ¹⁾ | 1 855.8 ± 155.8 ¹⁾ |
| 羚角降压方 | 5.60 | 1 808.1 ± 164.6 | 1 823.2 ± 126.1 | 1 915.1 ± 96.8 ²⁾ | 1 880.6 ± 134.8 ¹⁾ |
| 金匱肾气方 | 5.34 | 1 851.7 ± 152.0 | 1 781.0 ± 211.3 | 1 844.9 ± 139.9 ¹⁾ | 1 853.6 ± 134.3 ¹⁾ |

3.4 对血压的影响

3.4.1 收缩压 与正常对照组相比,造模第 14 d 模型对照组大鼠收缩压明显上升 ($P < 0.05$)。与模型对照组相比,羚角降压方组大鼠第 14,21 天时

收缩压明显降低 ($P < 0.05$);天麻钩藤方组大鼠收缩压在第 14 d 明显下降 ($P < 0.05$),见表 4,说明羚角降压方、天麻钩藤方降压作用与其平抑肝阳有关。

表 4 对肝阳上亢大鼠收缩压的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

mmHg

| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | 给药前 | 7 d | 14 d | 21 d | 28 d |
|-------|-----------------------|--------------|--------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 正常对照 | - | 133.2 ± 17.2 | 139.8 ± 14.4 | 134.3 ± 15.9 ¹⁾ | 131.2 ± 23.5 ¹⁾ | 136.9 ± 20.4 ¹⁾ |
| 模型对照 | - | 136.5 ± 14.1 | 137.0 ± 9.2 | 146.9 ± 7.3 | 151.7 ± 12.9 | 153.4 ± 12.9 |
| 天麻钩藤方 | 20 | 138.8 ± 16.8 | 140.3 ± 11.8 | 133.8 ± 13.1 ¹⁾ | 150.9 ± 11.8 | 150.2 ± 21.9 |
| 羚角降压方 | 5.60 | 118.5 ± 18.8 | 134.1 ± 20.2 | 134.6 ± 13.0 ¹⁾ | 131.7 ± 18.7 ²⁾ | 141.8 ± 9.8 |
| 金匱肾气方 | 5.34 | 120.1 ± 19.3 | 140.4 ± 13.9 | 145.8 ± 13.3 | 145.4 ± 15.6 | 152.5 ± 12.0 |

3.4.2 舒张压 与正常对照组相比,模型对照组大鼠舒张压无显著性差异。与模型对照组相比,3 个中药复方对模型大鼠舒张压的影响不明显。

3.4.3 平均动脉压 与正常对照组相比,模型对照组大鼠平均动脉压无显著性差异。与模型对照组相比,3 个复方对模型大鼠平均动脉压的影响不明显。

4 讨论

中医认为,附子辛、甘,大热之品,入心、肾、脾经,具有助阳补火之功效,“其性走而不守”(《本草纲目》);干姜性热,味辛,温中散寒,“干姜……守而不走”,“附子无姜不热”,二者相须为用。肉桂性

热,味辛、甘,“通血脉,理疏不足,宣导百药”,又有补火助阳之效,三者联合应用,所致的肝阳上亢证较单味附子汤显效更快更持久,但附子汤不能引起血压升高。作为高血压诱因的食盐,作用恰好相反。麻黄碱具有拟交感神经作用,可升高血压,三因素联合可制备高血压肝阳上亢证动物模型^[2],模型大鼠表现为面部烘热、腰膝酸软、烦躁易怒等中医证候,收缩压也有显著升高。

肝阳上亢证常以面部烘热、急躁易怒、心悸失眠等肝阳亢盛之证候,同时伴有腰膝酸软、头重脚轻、脉弦或弦细数等肝肾阴虚为一般证候。本实验选用

面部温度来量化“面部烘热”,用抓力量化“腰膝酸软”,“狂躁易怒”则用等级计数来表示。此外,“肾阴为全身诸阴之本,肾阳为全身诸阳之根”,肝阳上亢实为肾阴不制阳,而“肾,其华在发”,对模型大鼠毛发色泽等进行观察。

肝阳上亢证以“平肝潜阳”为主要治则,本实验选用平肝潜阳之天麻钩藤方、羚角降压方,并设立阴阳双补的金匱肾气方为佐证。天麻钩藤方载于胡光慈《杂病证治新义》,对肝阳偏亢、肝风上扰有治疗作用;羚角降压方具有潜阳平肝之效,其中君药羚羊角具有平肝息风的作用;金匱肾气方,源于汉代张仲景所著的《金匱要略》,属温补肝肾之方。本实验发现,天麻钩藤方、羚角降压方能缓解大鼠易怒、尖叫、撕咬的狂躁症状,改善大鼠“腰膝酸软”、“面部烘热”,降低收缩压,基本能平抑阳亢。阴虚阳亢病久,阴阳互损,演变为阴阳两虚,金匱肾气方作为温补肾阳之经典,可缓解模型大鼠“腰膝酸软”,润泽大鼠

毛色,却不可改善躁狂性情,也未发现降压作用。

综上所述,天麻钩藤方、羚角降压方作为平肝潜阳方,能平抑阳亢、滋补阴虚,润毛发,缓解高血压肝阳上亢证之“面部烘热”、“腰膝酸软”、“狂躁易怒”,降低收缩压;而金匱肾气方仅能改善肝阳上亢证后期阴阳互损而导致的阴阳两虚之“腰膝酸软”。从而证明了天麻钩藤方、羚角降压方对肝阳上亢证具有一定的方-证相应性,但方证相应的机制研究还需进一步探讨。

[参考文献]

- [1] 陈国林,潘其民,赵玉秋,等. 中医肝病证候临床辨证标准的研究[J]. 中国医药学报,1990,5(1):66.
- [2] 王钦茂,李莉,赵勇,等. 清化胶囊对三种因素复合制造大鼠高血压肝阳上亢证模型的治疗作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2002,8(3):14.

[责任编辑 聂淑琴]

《中国中药杂志》2011 年征订启事

《中国中药杂志》系中国科协主管,中国药学会主办,中国中医科学院中药研究所承办的综合性中药学术期刊。创刊于 1955 年 7 月,是创早最早、发行量最大的中药学术刊物。《中国中药杂志》全面反映我国中医药科研最高学术水平,主要报道该领域新成果、新技术、新方法与新思路,内容包括栽培、资源与鉴定、炮制、药剂、化学、药理、不良反应、临床等。设有专论、综述、研究论文、研究报告、临床、学术探讨、药事管理、经验交流、信息等栏目。主要读者对象为医药领域各级管理部门、科研院所、大专院校、企业以及医院等从事医药科研、管理、生产、医院制剂及临床研究等方面的专业人员。

《中国中药杂志》现为半月刊,128 页,2010 年定价每期 30 元,全年 24 期定价为 720 元。国内刊号 11 - 2272/R,国际刊号 1101 - 5302。

本刊现已全面实现网络编辑办公,如欲投稿或联系本刊、获取本刊各种信息动态请登录中国中药杂志网站 www.cjcm.com.cn 或 www.中国中药杂志.com。

联系电话:稿件查询 010 - 64045830 转 602;主任电话 010 - 64058556;资源与栽培栏编辑:010 - 64048925;制剂栏编辑:010 - 64040392;化学栏编辑:010 - 64040113;药理栏编辑:010 - 84022522;临床栏编辑:010 - 64059766;电子杂志制作发行及网上维护:010 - 64030625。