

荭叶心通软胶囊对家兔离体血管条的影响

陈慧, 黄勇, 兰燕宇, 王爱民, 何迅, 李勇军, 王永林*
(贵阳医学院药学院, 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 观察荭叶心通软胶囊对家兔离体血管条的影响。方法: 分离家兔胸主动脉降段, 观察不同剂量荭叶心通软胶囊对离体血管平滑肌张力的影响。结果: 荭叶心通软胶囊对高钾及高钙诱导的离体血管平滑肌的收缩具有舒张作用, 而对去甲肾上腺素(NA)诱导的离体血管平滑肌收缩未见明显影响。结论: 荭叶心通软胶囊可能影响电压门控钙通道而影响血管平滑肌的收缩。

[关键词] 荭叶心通软胶囊; 离体血管条; 家兔

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)09-0141-03

荭叶心通软胶囊是在贵州省民族民间验方基础上研制的中药新药, 采用现代制剂提取技术富集有效成分精制而成, 具有活血化瘀、通脉止痛的功效。临床用于治疗冠心病、心绞痛、心血瘀阻所致的胸痹心痛证。本品由荭草、三七、山楂叶等制备而成, 以荭草为君药。本试验通过研究荭叶心通软胶囊对家兔离体血管条的影响, 以离体兔血管条张力变化为指标, 观察荭叶心通软胶囊对去甲肾上腺素(NA), CaCl_2 和 KCl 缩血管作用的影响, 以确定其心血管活性, 为深入研究开发和临床应用提供依据。

1 材料

1.1 仪器 金花牌定量加样器(北京青云精密设备有限公司); BL-420 生物机能实验系统(成都泰盟科技公司)。

1.2 试药 荭叶心通软胶囊提取浸膏(干浸膏加川芎提取物)由贵州益佰制药股份有限公司提供, 棕褐色的润湿粉末(含生药 $17.2 \text{ g} \cdot \text{g}^{-1}$, 批号 B20040603, 临用时以 1% DMSO 配制所需浓度, 用 $0.22 \mu\text{m}$ 滤膜滤过。去甲肾上腺素(NA, 上海禾丰制药有限公司)批号 20040904; 氯化钾(KCl, 沈阳化学试剂厂), 批号 9904011, AR; 无水氯化钙(CaCl_2 , 天津市博迪化工有限公司), 批号 20030910, AR。

1.3 动物 新西兰兔, 体重 $2 \sim 2.5 \text{ kg}$, 雌雄兼用, 由贵阳医学院实验动物中心提供, 动物合格证号 SCXK(黔) 2002-0001。

1.4 统计学方法 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料均采用 SPSS10.0 统计软件进行 t 检验, $P < 0.05$ 为具有显著性差异。

2 方法与结果

2.1 离体家兔血管条的制备 选用新西兰兔, 体重 2 kg 左右, 重击头部致死, 迅速取出胸主动脉降段, 在预冷的氯饱和 Krebs 液中分离结缔组织, 将血管剪成 3 mm 宽、 2.5 cm 长的螺旋条, 挂在平滑肌浴槽, 接张力换能器到 BL420 生物机能实验系统后, 将初始张力调到 1.5 g , 15 min 换 1 次液, 平衡 60 min , 用 $\text{NA } 1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 诱导血管条收缩, 重复直至前后 2 次收缩幅度基本一致, 约用 $60 \sim 90 \text{ min}^{[1-2]}$ 。

2.2 荭叶心通软胶囊对 NA 诱导离体家兔血管条收缩率的影响 血管条经平衡及 NA 刺激收缩稳定后, 在浴槽内加入 NA 浓度 $1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 按 0.5 的对数增加浓度, 记录平滑肌张力的变化。加入荭叶心通软胶囊干浸膏 3 个剂量组孵育 10 min 后(浴槽中荭叶心通软胶囊干浸膏的质量浓度分别为 $8, 4, 2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$), 空白对照组给予 1% DMSO, 在浴槽内加入 NA 浓度 $1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 按 0.5 的对数增加浓度, 记录平滑肌张力的变化, 以收缩率为统计指标^[3-6]。

变化率 = (给药组的收缩力 - 给药前的张力) / (对照组最大收缩力 - 对照组给药前张力) $\times 100\%$

结果见表 1。加入荭叶心通软胶囊后对 NA 诱导的血管平滑肌收缩与空白对照组比较, 未见明显抑制作用。提示荭叶心通软胶囊对 NA 所致的血管

[收稿日期] 2009-12-25

[基金项目] 贵州省重大专项项目[黔科合重大专项字(2007)6010号]; 贵州省科技计划项目[黔科合计工字(2009)4001号]

[通讯作者] * 王永林, Tel: 0851-6908899, E-mail: gywyl@gmc.edu.cn

平滑肌收缩无明显影响。

2.3 荜叶心通软胶囊对 KCl 诱导离体家兔血管条收缩率的影响 血管条经过平衡及 NA 刺激收缩稳定后,在浴槽内加入 KCl 浓度 10, 20, 30, 40, 80 mol·L⁻¹,按 0.2 的对数增加浓度,记录平滑肌张力的变化,绘制量效曲线,然后加入荜叶心通干浸膏孵育 10 min 后(浴槽中荜叶心通软胶囊干浸膏的终浓度分别为 8, 4, 2 g·L⁻¹),在浴槽内加入 KCl 浓度 10 ~ 80 mmol·L⁻¹,按 0.2 的对数增加浓度,记录平滑肌张力的变化绘制量效曲线,以收缩百分率为统计指标。

结果见表 2。给药后与空白对照比较,血管条收缩率有显著性差异。提示荜叶心通软胶囊可抑制 10 ~ 80 mmol·L⁻¹ KCl 所致的血管平滑肌收缩。

表 1 荜叶心通软胶囊对 NA 诱导离体家兔血管条收缩率(%)的影响(̄±s, n=4)

组别	质量浓度 / g·L ⁻¹	NA / mmol·L ⁻¹						
		1 × 10 ⁻⁸	3 × 10 ⁻⁸	1 × 10 ⁻⁷	3 × 10 ⁻⁷	1 × 10 ⁻⁶	3 × 10 ⁻⁶	1 × 10 ⁻⁵
空白对照	-	8.62 ± 9.86	11.45 ± 10.10	22.49 ± 10.98	47.73 ± 14.23	76.75 ± 10.29	91.96 ± 6.72	100.00 ± 0.00
荜叶心通	8	1.33 ± 1.10	5.21 ± 5.45	10.23 ± 3.69	28.18 ± 6.48	61.75 ± 9.66	77.82 ± 11.43	84.59 ± 12.19
	4	1.79 ± 1.64 ²⁾	4.84 ± 3.39	14.65 ± 8.96	36.49 ± 17.19	64.83 ± 16.16	77.20 ± 13.09	84.48 ± 10.35
	2	3.94 ± 5.31 ²⁾	11.41 ± 13.26	26.81 ± 22.19	54.24 ± 27.19	79.33 ± 19.64	90.27 ± 13.25	94.96 ± 14.93

注:与空白对照组比较¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01, (表 2 ~ 3 同)。

表 2 荜叶心通软胶囊对 KCl 诱导离体家兔血管条收缩率(%)的影响(̄±s, n=4)

组别	质量浓度 / g·L ⁻¹	KCl / mmol·L ⁻¹				
		10	20	30	40	80
空白对照	-	0.53 ± 0.36	17.72 ± 9.01	68.27 ± 15.98	90.04 ± 6.93	100.00 ± 0.00
荜叶心通	8	1.90 ± 1.23	11.50 ± 2.71 ¹⁾	37.55 ± 6.54 ²⁾	48.54 ± 9.00 ²⁾	65.31 ± 17.41 ²⁾
	4	2.44 ± 1.97	13.70 ± 8.77 ²⁾	44.97 ± 11.15 ²⁾	57.53 ± 11.81 ²⁾	76.70 ± 13.16 ¹⁾
	2	0.31 ± 2.09	12.07 ± 12.24 ²⁾	35.00 ± 13.04 ²⁾	52.44 ± 8.69 ²⁾	82.60 ± 6.87

表 3 荜叶心通软胶囊对 CaCl₂ 诱导离体家兔血管条收缩率(%)的影响(̄±s, n=4)

组别	质量浓度 / g·L ⁻¹	CaCl ₂ / mmol·L ⁻¹			
		0.1	0.3	1.0	3.0
空白对照	-	16.79 ± 7.62	58.08 ± 2.54	89.14 ± 4.12	100.00 ± 0.00
荜叶心通	8	7.57 ± 6.54 ²⁾	28.72 ± 13.18 ²⁾	51.38 ± 16.82 ²⁾	63.84 ± 15.58 ²⁾
	4	14.55 ± 5.51	35.37 ± 11.50 ¹⁾	58.61 ± 22.27 ²⁾	69.84 ± 22.55 ²⁾
	2	11.94 ± 13.91 ¹⁾	51.16 ± 12.77	76.91 ± 10.26	86.22 ± 7.78

3 讨论

临床上冠心病心绞痛属于“胸痹”、“心痛”的范畴,寒邪、瘀血是本病的主要病理因素,寒凝心脉,营血运行失畅,血脉瘀滞,故发生疼痛。现代医学认为冠心病、心绞痛主要是心肌氧量供需失衡导致。心

2.4 荜叶心通软胶囊对 CaCl₂ 诱导离体家兔血管条收缩的影响 血管条经过平衡及 NA 刺激收缩稳定后,换无钙液平衡 30 min 后换用无钙高钾液平衡 10 min,然后在浴槽内加入 CaCl₂ 浓度 1 × 10⁻⁴ ~ 10⁻³ mmol·L⁻¹,按 0.5 的对数增加浓度,记录平滑肌张力的变化,然后加入荜叶心通干浸膏孵育 10 min 后(浴槽中荜叶心通软胶囊干浸膏的终浓度分别为 8, 4, 2 mg·mL⁻¹),在浴槽内加入 CaCl₂ 浓度 0.1 ~ 3.0 mmol·L⁻¹,按 0.5 的对数增加浓度,记录平滑肌张力变化,以收缩百分率为统计指标。

结果见表 3。给药后与空白对照比较,血管条收缩率有显著性差异。提示荜叶心通软胶囊可抑制 0.1 ~ 3.0 mmol·L⁻¹ CaCl₂ 所致的血管平滑肌收缩。

肌耗氧量主要取决于心率、心肌收缩力等因素,抗心肌缺血药主要通过减少心肌耗氧量,增加冠脉血流量而起治疗作用。本实验结果表明荜叶心通软胶囊对高钾及高钙诱导的离体血管平滑肌的收缩具有一定的舒张作用,从而减少心肌耗氧量,达到治疗冠心

病、心绞痛的疗效。

血管是由内皮细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞组成的活跃而完整的一个器官,多种细胞耦联在一起,通过复杂的自分泌和旁分泌作用而相互调节。细胞内游离 Ca^{2+} 浓度变化是血管平滑肌收缩的关键因素。一些兴奋性递质、激素或药物与细胞膜受体结合时,通过 G-蛋白在细胞中产生第二信使,引起 Ca^{2+} 库中的 Ca^{2+} 释出,继而引起平滑肌细胞中粗、细肌丝相互滑行的横桥循环,导致血管收缩^[7]。目前公认,在血管平滑肌上对药物敏感的钙通道有两种,血管平滑肌电压依赖性 Ca^{2+} 通道(PDC)和受体操纵的 Ca^{2+} 通道(ROC)对平滑肌活动起重要作用。对离体血管,在无钙 Krebs 中, $CaCl_2$ 引起的血管收缩依赖于细胞外钙内流^[8];在正常 Krebs 液中,高钾诱导细胞膜除极,激活 PDC,引起细胞外钙内流而诱发血管收缩^[9];NA 可激活 ROC,其缩血管效应既因其可促进细胞内钙释放,也有诱导细胞外钙内流的作用^[10],并以前者占优势。

实验结果表明,荭叶心通软胶囊对 NA 诱导的血管平滑肌收缩未见明显抑制作用,而对高钾及高钙诱导的平滑肌收缩具有显著抑制作用,推测其可能是通过影响电压门控钙通道而影响血管平滑肌的收缩,其作用机制有待进一步探究。

[参考文献]

[1] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理试验方法学[M]. 北京:

人民卫生出版社,1991:854.

- [2] Yang W M, Shen Z Q, Chen Z H, et al. Effects of copper aspirinate on contraction of isolated rabbit aortic strips[J]. Acta Pharmacol Sin, 2001, 22(2): 121.
- [3] 肖雪,刘同英,刘安平,等. 萘哌地尔衍生物 YMD1 对离体兔胸主动脉血管条的扩血管作用[J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(11): 1053.
- [4] 贾国栋,刘国树,汪海. 盐酸埃他卡林对自发性高血压大鼠尾动脉血管条的舒张作用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(2): 234.
- [5] 李红芳,郑天珍,李伟,等. 不同机制参与黄体酮扩张兔血管作用[J]. 兰州大学学报, 2001, 37(2): 119.
- [6] 秦俭,陈运贞,周岐新,等. 虎杖苷对 ADMA 作用的正常兔主动脉血管条内皮功能的影响[J]. 中草药, 2004, 35(5): 536.
- [7] 张镜如. 生理学[M]. 北京:人民卫生出版社,1999. 51.
- [8] 关利新,衣欣,杨履艳. 淫羊藿甙扩血管作用机制的研究[J]. 中国药理学通报, 1996, 12(4): 320.
- [9] 汪海,路新强,张雁芳,等. 吡那地尔和硝苯地平对大鼠离体血管的作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1997, 11(3): 229.
- [10] Nelson M T, Stanelen N B, Brayden J E, et al. Noradrenaline contracts aorta by activating voltage-dependent calcium channels[J]. Nature, 1998, 336(6179): 382.

[责任编辑 何伟]