

# 中药头痛片对兔颈总动脉环的舒张作用

史道华<sup>1</sup>, 陈鹭颖<sup>1</sup>, 曾慎健<sup>2</sup>, 谢振家<sup>3</sup>

(1 南京军区福州总医院, 福建医科大学福总医学院, 福建 福州 350025;

2 解放军福州医学高等专科学校, 福建 福州 350003;

3 福建省卫生学校, 福建 福州 350001)

**摘要:**目的: 研究中药头痛片对高钾(KCl)、苯肾上腺素(PE)及5-羟色胺(5-HT)诱导的兔胸颈总动脉环收缩的影响。方法: 血管环制成去内皮及完整内皮两种标本, 测定头痛片对血管环的舒张作用及张力变化。结果: 头痛片在两种血管环标本上均能舒张PE、5-HT及K<sup>+</sup> (60mmol/L)诱导的收缩, 且呈剂量依赖性。在内皮完整血管环上, 头痛片对PE诱导收缩的舒张强度高于去内皮标本。结论: 头痛片可舒张K<sup>+</sup>、5-HT及肾上腺素能 $\alpha_1$ 受体激动剂诱导的血管环收缩。

**关键词:** 头痛片; 中药; 偏头痛; 血管舒张; 兔

**中图分类号:** R285.5    **文献标识码:** B    **文章编号:** 1005-9903(2005)06-0053-03

偏头痛是神经系统常见病, 发病机制复杂。多数学者认为偏头痛是颅内外血管收缩与扩张的结果, 前驱期主要由脑血管收缩引起, 而发作时则是血管舒张所致。近年来研究发现, 血小板释放的5-羟

色胺(5-HT)、儿茶酚胺、血栓素(TXA<sub>2</sub>)、前列腺素F<sub>2 $\alpha$</sub> (PGF<sub>2 $\alpha$</sub> )、前列腺素E<sub>1</sub>(PGE<sub>1</sub>)、前列腺素I<sub>2</sub>(PGI<sub>2</sub>)及神经肽(P物质、缓激肽、降钙素基因相关肽、 $\beta$ -内啡肽)等均与偏头痛有关<sup>[1]</sup>。血管细胞的结构与功能改变是影响血管收缩与舒张的关键因素。内皮细胞是多种血管活性物质合成与释放的场所, 也是血液中血管活性物质作用于平滑肌细胞的屏障, 对血管

收稿日期: 2004-10-21

通讯作者: 史道华, Tel: (0591) 83739964, E-mail: shidh@yeah.net

的收缩与舒张起着重要的调控作用<sup>[2]</sup>。

目前偏头痛的有效治疗药物为数尚少,且作用机制有待阐明。本实验旨在观察中药复方——中药头痛片对体外血管的舒张作用,并分析其可能的作用机制。

### 1 材料与方方法

**1.1 试剂与药品** 中药头痛片由福建泉州海峡制药厂提供,主要由川芎、天麻、元胡、白芷、葛根、羌活等中药组成。精确称取 10.0g 中药头痛片原药粉,加双蒸水至 50mL 充分振摇混匀,室温静置 3d,离心(4000r·min<sup>-1</sup>, 5min),上清液备用,每 mL 相当于 200mg 原药粉,稀释后备用。实验所用中药头痛片溶液 pH7.24(新加坡 HANNA8521 型酸度计),主要无机离子含量(美国 RA-XT 全自动生化仪测定,mmol/L)为 K 4.86、Na 146.28、Cl 101.17、Ca 3.51。

苯肾上腺素(PE) 5-羟色胺(5-HT)均为 Sigma 公司产品,其他试剂为国产分析纯,所有溶液均用双蒸水配制。

**1.2 兔颈总动脉环标本制备** 新西兰大耳白兔,体重 1.7~ 2.0(1.83±0.12)kg,雌雄兼用。合格证号:医动字 23-024 号,由福建省药品检验所动物室提供。头部击昏后左侧颈总动脉放血,小心分离取右侧颈总动脉,置于含氧的平衡生理盐溶液(PSS)中,其组成(mmol/L)如下:NaCl 119.0, KCl 4.7, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.18, NaHCO<sub>3</sub> 25, EDTA 0.026, 葡萄糖 11.0。小心剥离血管周围结缔组织,剪成 3~ 4mm 长的血管环。按文献[3]制作保留及去内皮的血管环标本。血管环一端固定在恒温(37℃)持续通氧的器官浴槽底部,另一端与肌张力换能器(北京航空医学研究所)相连,给予静息张力 5g,经二道生理仪(成都生理仪器厂)记录血管张力的变化。浴槽内 PSS 每隔 20min 换液一次,平衡 90min 后,开始试验。换药试验前用 PSS 冲洗 3 次,待张力基线恢复后进行给药。

**1.3 给药方法与剂量** 器官浴槽定容为 10.0mL,结果所示药物浓度为向浴槽内投药后的终浓度。

**1.4 统计学分析** 成组数据均用( $\bar{x} \pm s$ )表示。舒张效应用百分比表示。显著性界限定为 0.05,组间差别采用 Students' *t* 检验。

### 2 结果

**2.1 血管内皮完整性的检验** PE(10<sup>-5</sup>mol/L)收缩血管后,血管环可被乙酰胆碱(10<sup>-6</sup>mol/L)舒张,示该血管环内皮存在,不舒张则表明内皮已除去。

**2.2 头痛片抑制 PE 诱导血管环收缩的作用** 血管

环预先分别给予 0.2mg/mL 和 2.0mg/mL 的头痛片溶液,PE 诱导血管环收缩的张力变化的量效曲线见图 1。由图 1 可见,0.2mg/mL 和 2.0mg/mL 的头痛片溶液在两种血管环标本上均有抑制 PE 诱导血管环收缩的趋势。

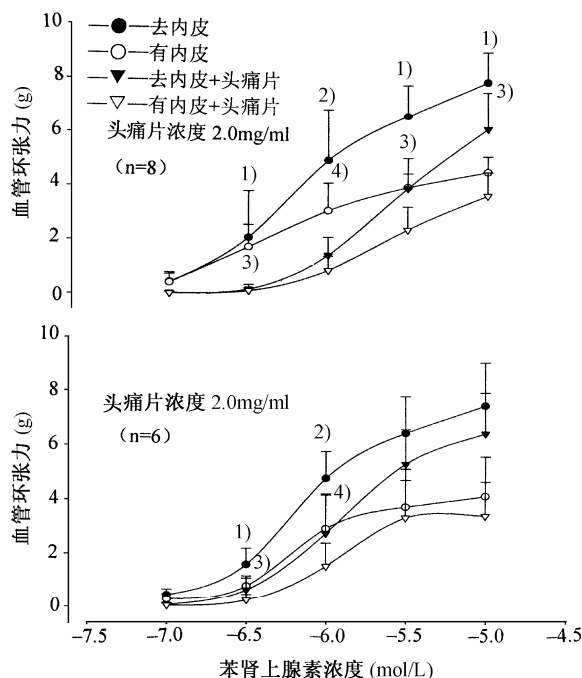


图 1 不同浓度头痛片对苯肾上腺素(10<sup>-5</sup>mol/L)诱导的兔颈总动脉收缩的量效曲线( $\bar{x} \pm s$ )

注:与去内皮+头痛片组比较<sup>1)</sup>P<0.01,<sup>2)</sup>P<0.05;与有内皮+头痛片组比较<sup>3)</sup>P<0.01,<sup>4)</sup>P<0.05

**2.3 头痛片对 PE(10<sup>-5</sup>mol/L) 诱导血管环收缩的舒张作用** PE(10<sup>-5</sup>mol/L)使血管环收缩至平台后,不同浓度的头痛片对血管环的舒张作用见图 2。头痛片舒张 PE 诱导的血管环收缩在两种标本上均呈剂量依赖性。

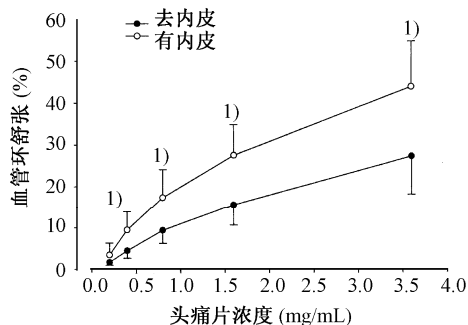


图 2 头痛片舒张苯肾上腺素(10<sup>-5</sup>mol/L)诱导的兔颈总动脉血管环收缩的量效曲线( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

注:与去内皮标本组比较<sup>1)</sup>P<0.01

**2.4 头痛片抑制 5-HT(10<sup>-5</sup>mol/L) 诱导血管环收缩的作用** 预先给予不同浓度的头痛片溶液,头痛片对 5-HT(10<sup>-5</sup>mol/L)诱导血管环收缩的张力变化见表 1。头痛片抑制 5-HT 诱导血管环收缩的作用在高

剂量组更强,且在去内皮标本上作用更明显。

表 1 头痛片对 5-HT(10<sup>-5</sup>mol/L) 诱导的兔颈总动脉血管环收缩张力的影响( $\bar{x} \pm s$ )

头痛片浓度 (mg/mL)	n	给药前张力(g)		给药后张力(g)	
		有内皮	去内皮	有内皮	去内皮
0.2	5	5.460 ± 1.261	3.368 ± 0.910	4.370 ± 0.786	2.772 ± 0.934 <sup>2)</sup>
2.0	7	4.811 ± 1.503	2.720 ± 1.500	2.521 ± 0.887 <sup>3)</sup>	1.503 ± 0.820 <sup>1,3)</sup>

注:与给药后有内皮血管环标本组比较<sup>1)</sup> P < 0.05, <sup>2)</sup> P < 0.01; 与给头痛片 0.2mg/mL 组比较<sup>3)</sup> P < 0.05。

### 2.5 头痛片对 80mmol/L K<sup>+</sup> 诱导血管环收缩的影响

预先给予不同浓度的头痛片溶液,头痛片对 80mmol/L KCl 诱导血管环收缩的张力变化,即抑制 KCl 的收缩血管作用见表 2。结果显示,头痛片并不改变 80mmol/L K<sup>+</sup> 诱导的血管环收缩。

表 2 头痛片对 K<sup>+</sup> (80mmol/L) 诱导的兔颈总动脉血管环收缩张力的影响( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

头痛片浓度 (mg/mL)	给药前张力(g)		给药后张力(g)	
	有内皮	去内皮	有内皮	去内皮
0.2	4.740 ± 1.135	5.400 ± 1.701	4.480 ± 1.110	4.900 ± 1.712
2.0	3.860 ± 1.307	4.875 ± 1.551	3.052 ± 1.470	3.050 ± 1.641

2.6 头痛片对 5-HT(10<sup>-5</sup>mol/L) 诱导血管收缩的舒张作用 5-HT(10<sup>-5</sup>mol/L) 使血管环达最大收缩(平台),不同浓度的头痛片舒血管作用的量效关系见表 3。头痛片在两种标本上的作用无明显差异,其舒血管作用均有剂量依赖性。

2.7 头痛片对 60mmol/L K<sup>+</sup> 诱导血管环收缩的舒张作用 头痛片对 60mmol/L KCl 诱导血管环收缩的舒张作用的量效关系见表 3。头痛片在两种标本上对 60mmol/L KCl 诱导的血管环收缩的舒张作用差异无显著性,但都存在剂量依赖性。

表 3 头痛片舒张 5-HT(10<sup>-5</sup>mol/L) 及 KCl(60mmol/L) 诱导的兔颈总动脉血管环收缩的作用 I( $\bar{x} \pm s$ )

头痛片浓度 (mg/mL)	n	对 5-HT(10 <sup>-5</sup> mol/L) 舒张(%)		对 KCl(60mmol/L) 舒张(%)	
		有内皮	去内皮	有内皮	去内皮
0.2	8	6.53 ± 6.10	3.86 ± 3.46	5	1.04 ± 0.81
0.4	8	16.43 ± 11.94	13.52 ± 12.78	5	2.85 ± 1.01
0.8	8	29.83 ± 17.45	25.98 ± 21.39	5	6.47 ± 2.71
1.6	8	47.29 ± 15.01	35.85 ± 21.80	5	14.17 ± 4.87
3.2	8	69.55 ± 13.96	55.66 ± 22.86	5	26.90 ± 8.81

### 3 讨论

我们以往的系列研究中发现,中药头痛片具有缓解偏头痛的作用。本复方中含天麻、元胡、白芷、羌活等中药,有报道表明有镇痛、镇静、抗炎的作用<sup>[4-7]</sup>。分析中药头痛片的组方,推测其治疗偏头痛不仅与止痛相关,可能还与调节心脑血管供血有关。

川芎、葛根是中药头痛片的主要组分。川芎、葛

根的主要活性成分分别为川芎嗪、葛根素,有研究证实它们不仅能阻断钙通道,同时还对肾上腺素能  $\alpha_1$  受体有阻断作用。本实验发现中药头痛片可减弱  $\alpha_1$  受体激动剂 PE 收缩血管的作用,也能舒张 PE 诱导的血管环收缩,表明中药头痛片具有  $\alpha_1$  受体阻断作用,与文献报道一致<sup>[8,9]</sup>。本实验发现中药头痛片在内皮完整的血管标本上舒张强度高于去内皮标本,说明中药头痛片可能激活或释放内皮细胞中的血管活性物质,参与血管舒张作用。

血小板释放的 5-HT 是偏头痛的重要致病因子,本实验中高剂量中药头痛片能明显抑制两种血管环标本 5-HT 诱导的收缩,并呈剂量依赖性,提示中药头痛片能拮抗 5-HT 的作用。

高钾刺激血管,使细胞膜去极化,激活电压依赖性 Ca<sup>2+</sup> 通道,导致 Ca<sup>2+</sup> 内流,引起血管收缩。本实验研究表明,高剂量中药头痛片能降低高钾(60mmol/L)刺激的血管收缩效应,从而提示中药头痛片还可能具有抑制 Ca<sup>2+</sup> 内流的作用,但作用强度明显弱于对 5-HT 及 PE 诱导血管收缩的舒张。

综上所述,中药头痛片体外舒血管作用明确,作用机制可能是多方面的,是否还存在多种机制间的协同影响,有待进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] 于福恩,王振才,杨淑珍.偏头痛发病机制的研究进展[J].医学综述,2003,9(7):399-401.
- [2] 陈冬梅,汪海.血管内皮细胞功能与心血管疾病相关因子的研究进展[J].中国药理学通报,2003,19(4):361.
- [3] Shi Dao-Hua, Zhang Yi, Guo Zhao-Gui. The effects of ethanalamine nitrate ester ferulate on isolated working guinea pig heart and rat carotid ring[J]. J Chin Pharmaceutical Sci, 1996, 5(1): 1.
- [4] 刘智,李诚秀,李玲.天麻粉不同粒径的镇静镇痛作用研究[J].中国现代应用药学,2002,19(5):383.
- [5] 裴玉丽,尚清娥.元胡止痛片镇痛作用的实验研究[J].山东医药工业,1998,17(4):28.
- [6] 聂红,沈映君,吴俊梅,等.白芷挥发油镇痛、镇静作用和身体依赖性研究[J].中药新药与临床药理,2002,13(4):22.
- [7] 张明发.羌活的镇痛抗炎抗血栓形成作用研究[J].中医药研究,1996,(6):51.
- [8] 闫福曼,罗荣敬.川芎嗪对血管及血液成分的影响摘要[J].中医药学刊,2002,20(3):368.
- [9] 刘强,詹丽芬,李智,等.葛根素对大鼠颈总动脉肺动脉血管平滑肌的作用[J].中国医科大学学报,2002,3(6):401.