

# 桂枝汤对大鼠血压双向调节作用及其有效部位探讨

秦彩玲, 刘 婷, 张 毅, 孙玉茹, 孙有富, 姜廷良

(中国中医研究院中药研究所, 北京 100700)

**摘要:** 采用无损伤大鼠尾脉搏测压法, 探讨了桂枝汤对大鼠血压的双向调节作用, 并对其有效部位进行了筛选。结果表明: 桂枝汤能明显降低自发性高血压大鼠(SHR) 血压, 能明显升高复方降压片致低血压大鼠血压, 提示桂枝汤对大鼠血压具有明显双向调节作用; 桂枝汤经化学分离提取所得 A 部分(Fr. A) 和 E 部分(Fr. E) 明显降低 SHR 血压, B 部分(Fr. B) 明显升高复方降压片致低血压大鼠血压; 提示 Fr. A、Fr. E 和 Fr. B 为桂枝汤大鼠血压双向调节作用的有效部位。

**关键词:** 桂枝汤; 双向调节; 血压; 有效部位; 自发性高血压大鼠

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2001)04-0020-04

## Experiment Studies on Dual-directional Regulation of Guizhitang for Rat Blood Pressure and Its Active Fractions of Guizhitang

QIN Cai-ling, LIU Ting, ZHANG Yi, SUN Yu-ru, SUN Youfu, JIANG Ting-liang

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of TCM, Beijing, 100700)

**Abstract** Experimental studies Guizhi Tang on rat blood pressure of by non-invasive method demonstrated that Guizhi Tang had significant blood pressure decreasing effect for SHR. Guizhitang had obvious blood pressure increasing effect to Tabellae Reserpini Compositae-induced low blood pressure rat. Experiment demonstrated that Guizhi Tang had significant dual-directional regulation on blood pressure for rat. Active fractions A (Fr. A) and E (Fr. E), isolated from Guizhi Tang had obvious blood pressure fall in SHR. Active fractions B (Fr. B), isolated from Guizhi Tang had obvious blood pressure rise for Tabellae Reserpini Compositae-induced low blood pressure rat; The results show that Fr. A and Fr. E and Fr. B are active fractions of Guizhi Tang with dual-directional regulation on rat blood pressure.

**Key words:** Guizhitang; dual-directional regulation; blood pressure; active fractions; SHR

桂枝汤为仲景之方, 由桂枝、芍药、生姜、炙甘草及大枣组成, 为《伤寒论》治太阳中风表虚症的代表方, 临床主要用于外感风寒、营卫不和的表虚症。国内学者对其解表散寒、调和营卫之功能及其作用机理进行了大量深入研究。本文采用无损伤大鼠尾脉搏测压法, 用自发性高血压大鼠(SHR) 及复方降压片致低血压大鼠模型, 探讨了桂枝汤全方对大鼠血

压的双向调节作用, 并对有效部位进行了筛选。

### 1 材料

**1.1 药品** 桂枝汤及桂枝汤经化学分离提取所得 Fr. A、B、C、D、E, 1g 生药/ml, 由本所化学室配制; 复方降压片, 常州制药厂生产。

**1.2 动物** wistar 大鼠, 雌雄各半, 体重 180~200g, 购自北京医科大学实验动物中心; SHR、WKY 大鼠, 8 周龄, 雌雄各半, 体重: 雌性 130~160g, 雄性 150~200g, 购自阜外医院实验动物科。

**1.3 仪器** Rick ps-100 大鼠尾动脉血压测定仪(日本)。

收稿日期: 2001-02-21

基金项目: 国家“九五”攀登项目“中药现代化关键问题的基础研究”资助项目 No: 790211018

## 2 方法<sup>[1]</sup>与结果

### 2.1 桂枝汤对大鼠血压的双向调节作用探讨

#### 2.1.1 桂枝汤全方对 SHR 大鼠的血压的影响

SHR 大鼠 30 只, 8 周龄, 雌雄各半, 于实验前以 Rick ps-100 大鼠尾动脉血压测定仪测定 SHR 大鼠收缩压及心率, 以收缩压水平随机分组, 每组 10 只。灌胃给药, 每日二次, 连续给药三周, 对照组灌胃等容量蒸馏水。于给药一周、二周及三周分别测定大鼠血压及心率, 与本组给药前及同周 SHR 组比较, 以 t 检

验统计处理。实验结果见表 1。

表 1 中 SHR 组, 给药一、二、三周后血压明显高于给药前血压; 桂枝汤 10g/kg 组, 给药一周后与给药前比较血压无明显差异, 二、三周后血压明显高于给药前; 但与同周 SHR 组比较, 给药一、二、三周后血压均明显下降。桂枝汤 5g/kg 组血压有下降趋势, 无统计意义。表明桂枝汤能明显降低 SHR 大鼠的血压; 桂枝汤对 SHR 大鼠心率无明显影响。

表 1 桂枝汤全方对 SHR 大鼠血压的影响( $\bar{x} \pm s$ ; n= 10)

组 别	剂量 (g 生药/kg)	血压(mmHg)			
		给药前	一周	二周	三周
SHR		141.7 ± 9.4	160.4 ± 8.4 <sup>△△△</sup>	172.8 ± 11.5 <sup>△△△</sup>	174.6 ± 9.0 <sup>△△△</sup>
桂枝汤 SHR	5	141.1 ± 12.9	155.3 ± 17.3	166.8 ± 16.1 <sup>△△</sup>	162.6 ± 24.0 <sup>△</sup>
	10	143.6 ± 12.6	138.3 ± 32.1 <sup>*</sup>	158.2 ± 15.1 <sup>* △</sup>	160.2 ± 13.6 <sup>* △△</sup>

注: 与 SHR 比较<sup>\*</sup> P < 0.05, <sup>\*\*</sup> P < 0.01, <sup>\*</sup> P < 0.001; 与给药前比较<sup>△</sup> P < 0.05, <sup>△△</sup> P < 0.01, <sup>△△△</sup> P < 0.001(下同)

#### 2.1.2 桂枝汤全方对复方降压片致低血压大鼠血压的影响

wistar 大鼠 48 只, 雌雄各半, 实验前测定大鼠正常血压及心率, 以血压水平随机分为正常对照组、复方降压片组、桂枝汤 10.5g/kg 组共 4 组, 每

组 12 只。灌胃给药, 每日二次, 连续给药两周, 除对照组外, 其余各组同时灌胃复方降压片混悬溶液, 对照组灌胃等容量蒸馏水。给药一周和二周分别测定大鼠血压及心率, 实验结果见表 2。

表 2 桂枝汤全方对复方降压片致低血压大鼠血压的影响( $\bar{x} \pm s$ , n= 12)

组 别	剂量 (g/kg 或片/kg)	血压(mmHg)		
		给药前	一周	二周
正常对照组		118.7 ± 8.1	118.3 ± 8.2	116.9 ± 10.7
复方降压片	0.5	118.3 ± 10.6	102.4 ± 12.4 <sup>△△△△</sup>	97.5 ± 11.6 <sup>△△△△</sup>
桂枝汤+ 降压片	5+ 0.5	118.6 ± 7.1	106.9 ± 12.0 <sup>△△</sup>	110.1 ± 14.6 <sup>△</sup>
	10+ 0.5	117.6 ± 8.0	112.0 ± 9.7	112.6 ± 13.0

注: 与正常对照组比较<sup>△△</sup> P < 0.01; 与复方降压片组比较<sup>\*</sup> P < 0.05

表 2 表明: 复方降压片给药一周及二周后, 与给药前比较, 血压明显下降(P < 0.01), 与同周正常对照组比较, 血压明显下降(P < 0.01), 表明复方降压片致低血压大鼠造模成功; 桂枝汤 10g/kg 组与给药前比较, 给药一周及二周均无明显差异, 与同周复方降压片组比较, 血压明显上升(P < 0.05); 桂枝汤 5g/kg 组给药二周血压明显高于同周复方降压片组。提示桂枝汤能明显对抗复方降压片引起大鼠血压下降作用。对大鼠心率无明显影响。

### 2.2 桂枝汤对大鼠血压双向调节作用有效部位探讨

#### 2.2.1 对 SHR 大鼠降压作用有效部位筛选

8 周龄 WKY 大鼠 8 只, 雌雄各半, 为正常对照组, 8 周龄 SHR 大鼠 56 只, 雌雄各半, 按药前血压随机分为模型对照、桂枝汤全方、桂枝汤 Fr. A、B、C、D、E 组, 每组 8 只, 共 8 组。给药及实验方法同 2.1.1。实验结果见表 3 和图 1。

表3 桂枝汤降压有效部位筛选实验( $\bar{x} \pm s; n = 8$ )

组别	血压(mmHg)			
	给药前	给药后		
		一周	二周	三周
WKY	115.8 ± 5.3	112.5 ± 4.8	113.7 ± 3.1	114.2 ± 6.3
SHR	143.1 ± 5.1 <sup>###</sup>	160.4 ± 4.5 <sup>###△△△</sup>	176.4 ± 6.6 <sup>###△△△</sup>	185.5 ± 3.7 <sup>###△△△</sup>
桂枝汤全方 SHR	143.1 ± 10.8	154.1 ± 6.4 <sup>*</sup>	164.8 ± 10.8 <sup>△△*</sup>	171.7 ± 12.7 <sup>△△△*</sup>
Fr. A SHR	144.0 ± 12.0	153.1 ± 10.9	167.1 ± 6.4 <sup>△△△*</sup>	179.6 ± 4.1 <sup>△△△*</sup>
Fr. B SHR	141.7 ± 8.7	154.8 ± 9.3 <sup>△</sup>	170.3 ± 5.9 <sup>△△△</sup>	183.6 ± 3.2 <sup>△△△</sup>
Fr. C SHR	141.4 ± 11.3	158.0 ± 7.0 <sup>△△</sup>	170.4 ± 6.5 <sup>△△△</sup>	184.4 ± 4.8 <sup>△△△</sup>
Fr. D SHR	143.7 ± 9.4	161.3 ± 8.9 <sup>△△</sup>	172.7 ± 9.7 <sup>△△△</sup>	184.4 ± 11.3 <sup>△△△</sup>
Fr. E SHR	143.9 ± 6.3	153.2 ± 8.1 <sup>*</sup>	155.9 ± 12.6 <sup>△*</sup>	173.8 ± 3.2 <sup>△△△*</sup>

注:与WKY比较<sup>###</sup>  $P < 0.001$ ; 桂枝汤全方及各部分的剂量均为10g生药/kg(下同)

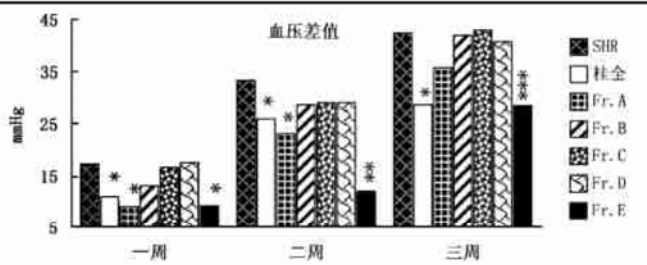


图1 桂枝汤降压有效部位筛选—血压差值

表3以血压测量值统计,与SHR组比较,桂枝汤全方 Fr. A 和 Fr. E 三组大鼠血压明显低于同周 SHR 组(除 Fr. A 给药一周外), Fr. B Fr. C Fr. D 均无明显差异。图1中以血压差值统计,桂枝汤全方 Fr. A 和 Fr. E 亦明显低于同周 SHR 组(除 Fr. A 给药三周外),其余各部分亦均无明显差异。表明桂枝汤全方能降低 SHR 血压,并提示 Fr. A 和 Fr. E 为桂枝汤

的降压活性部位。

2.2.2 对复方降压片致低血压大鼠升压作用有效部位筛选 wistar 大鼠 64 只,雌雄各半,实验前测定大鼠正常血压及心率,以血压水平随机分为正常对照、复方降压片、桂枝汤全方、桂枝汤 Fr. A B C D E 组,每组 8 只,共 8 组。给药及实验方法同 2.1.2。实验结果见表 4 和图 2。

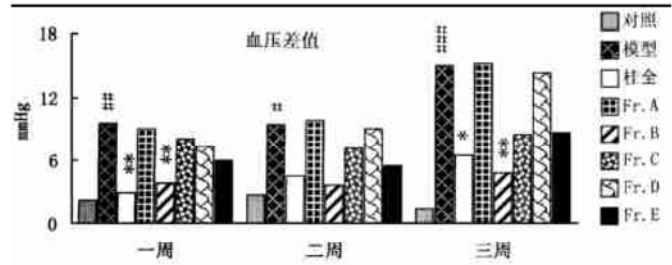


图2 桂枝汤升压有效部位筛选—血压差值

表4 桂枝汤升压有效部位筛选实验(血压值  $n = 8$ )

组别	剂量 g/kg+片/kg	血压( $\bar{x} \pm s; \text{mmHg}$ )			
		给药前	给药后		
			一周	二周	三周
正常对照组		124.2 ± 7.7	121.0 ± 8.1	121.4 ± 4.3	122.8 ± 4.2
复方降压片	1	122.4 ± 4.1	112.8 ± 3.5 <sup>##</sup>	111.9 ± 6.4 <sup>##△△</sup>	107.4 ± 6.4 <sup>###△△△</sup>
桂枝汤全方	10+1	123.4 ± 7.4	120.5 ± 6.3 <sup>*</sup>	119.8 ± 6.4 <sup>*</sup>	117.8 ± 7.0 <sup>*</sup>
Fr. A	10+1	123.4 ± 7.9	114.3 ± 10.6 <sup>△</sup>	113.5 ± 7.7	107.9 ± 24.8
Fr. B	10+1	123.2 ± 5.6	119.3 ± 4.4 <sup>*</sup>	119.6 ± 7.2 <sup>*</sup>	118.4 ± 6.6 <sup>*</sup>
Fr. C	10+1	121.1 ± 6.5	112.9 ± 8.6 <sup>△</sup>	113.9 ± 8.1	112.6 ± 10.0 <sup>△</sup>
Fr. D	10+1	124.6 ± 6.6	117.3 ± 8.5	115.6 ± 9.0 <sup>△</sup>	110.4 ± 10.8 <sup>△△</sup>
Fr. E	10+1	121.8 ± 5.7	115.8 ± 5.0 <sup>△</sup>	115.7 ± 4.1 <sup>△</sup>	112.6 ± 7.8 <sup>△</sup>

注:与复方降压片比较<sup>\*</sup>  $P < 0.01$

表4中血压值和图2中血压差值统计结果均表明:桂枝汤全方及 Fr. B 组能明显对抗复方降压片致

大鼠血压降低,且升压作用幅度较接近,而其他部位均无明显升压作用。提示 Fr. B 为桂枝汤升高复方

降压片致低血压大鼠血压的活性部位。

### 3 讨论

桂枝汤证的病变本质是营卫不和,而营卫不和是许多疾病发展过程中出现的病理反应,故有人认为营卫不和的本质是机体功能失调。历代医家经验认为,桂枝汤不论外感,还是内伤,凡辨证精确皆可活用。章虚谷先生编注《医门棒喝二集伤寒论本旨》中记载:“此方立法,从脾胃以达营卫,周行一身,融表里,调阴阳,和气血,通经脉,非攻伐,非补助,而能使窒者通,逆者顺,偏者平,格者和,是故无论内伤外感,皆可取法以治之”<sup>[2]</sup>。桂枝汤方中含桂枝甘草汤,《伤寒论》记载可治心阳不足之心悸证,有补助心阳、生阳化气之功效。临床用心悸、心痛、体质性低血压等,收到良好效果<sup>[3]</sup>。正因为桂枝汤表可以治风寒外感,里可以治内伤杂病,所以临床亦常用于治疗心血管疾病,如阵发性心动过速的胸闷心悸,高血压性心肌病的怔忡,窦性心动过缓的脉迟,无脉症,营卫为病的冠心病及慢性心肌炎、病毒性心肌炎等均有满意的疗效<sup>[4-6]</sup>。动物实验研究表明,桂枝汤能明显增加正常家兔心肌血流量<sup>[7]</sup>。对桂枝、芍药、生姜等单味药的研究中,亦有不少报道其心血管系统的活性作用,其中姜酚、姜醇、姜烯酚对大鼠血压呈现出一过性降压、后上升、以后又持续下降的三相性作用,此结果表明,兴奋迷走神经及抑制心脏引起降压作用,末梢血管收缩、交感神经兴奋作用的参与而引起升压作用<sup>[8]</sup>。

本实验所用8周龄SHR正处在血压波动期,一般认为SHR高血压发生或波动期在5~10周,确立期在3~4个月,早期SHR交感活性增高为其发病重要因素,随后阻力血管发生代谢性和结构性肥厚,导致外周阻力升高,使血压继续上升<sup>[9]</sup>。桂枝汤及其活性部位Fr. A和Fr. E能明显降低早期SHR血压,推测其降压作用可能与抑制交感活性有关,中枢与外周某些血管活性物质参与双向或仅参与单方面调节作用。另外,在桂枝汤及其有效部位调节血压的同时,对大鼠心率均无明显影响。表明该作用与心率无关。实验中曾设计单次给药,未收到桂枝汤血压双向调节效果,经多次实验体会,认为至少需给药一周才能明显的显示该作用,而给药三周作用最佳。表明桂枝汤血压双向调节作用的特点为温和而迟缓,这也符合中药作用的基本规律,当然,也有可能与其作用机理的某个或某些环节有关。

本实验结果可以推断桂枝汤大鼠血压双向调节的活性物质主要存在于Fr. A、Fr. E、Fr. B中,因其降压与升压的活性部位不同,而活性物质亦不同。是否与上述报道生姜中姜烯酚等有关,目前还未证实。对于桂枝汤血压双向调节作用的活性物质基础、作用靶点、升压与降压之间的相互关联等有关机理,我们正在深入探讨之中。

本文继桂枝汤对体温、胃肠运动及其免疫功能方面的双向调节作用研究之后<sup>[10-12]</sup>,又从血压方面证明了桂枝汤双向调节作用,这对于研究中药复方的多组分、多靶点、多效应理论基础又一次提供了实验依据。对于桂枝汤血压双向调节作用与其它三方面的双向调节作用之间的相互关联、相互影响,如何有机结合发挥综合调整效应,亦将深入研究。

### 参考文献:

- [1] 徐淑云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 第二版. 北京:北京人民出版社,1991. 809.
- [2] 章虚谷. 医门棒喝二集伤寒论本旨卷九[M]. 宣统元年:2.
- [3] 彭怀仁. 中医方剂大词典(八)[M]. 北京:北京人民出版社,1996. 80.
- [4] 曲竹秋,韩冰. 桂枝汤治疗慢性心肌炎的临床经验[J]. 天津中医,1991,(3):31.
- [5] 中村庸一. インフルエンザによウゝルス性心筋炎に桂枝湯が有効であつた1例[J]. 汉方研究,1995,(7):218.
- [6] 陈奇. 中成药名方药理与临床[M]. 北京:北京人民出版社,1998. 100.
- [7] 戴敏,刘清云,丁炜,等. 桂枝汤对家兔心肌血流量的影响[J]. 中国中药杂志,1995,(7):431.
- [8] 油田正树. 生药的药理学研究(4报)——循环系统的作用[J]. 国外医学(中医中药分册),1983,5(3):49.
- [9] 朱鼎量. 遗传性高血压大鼠模型[J]. 生理科学进展,1985,16(2):105.
- [10] 富杭育,周爱香,姚祥珍,等. 桂枝汤对体温和肠蠕动双向调节作用的实验研究[J]. 中国医药学报,1990,(2):34.
- [11] 谭余庆,霍海如,李晓芹,等. 桂枝汤对胃肠运动双向调节作用的研究[J]. 中药药理与临床,1997,(6):1.
- [12] 卢常安,富杭育,田甲丽,等. 桂枝汤的药理研究6. 对免疫功能的双向调节作用[J]. 中药药理与临床,1990,(1):2.