

炙甘草汤中麦冬总皂甙及其配伍对心肌生理特性的影响*

陈兰英, 陈 奇, 刘荣华, 毕 明, 朱乐凯(江西中医学院, 南昌 330006)

摘要: 实验结果显示三种成分配伍作用优于两两配伍, 两两配伍作用又强于单个作用, 并且作用随麦冬总皂甙浓度增高而加强, 当甘草酸, 人参总皂甙和麦冬总皂甙按 0.384:0.144:0.120mg/ml 组方时, 明显降低大鼠离体右心房肌自律性和左心房肌兴奋性, 明显延长左心房肌功能不应期(FRP)。

关键词: 炙甘草汤; 麦冬总皂甙; 配伍; 量效关系; 心肌生理特性

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2000)04-0030-03

The Influences of Ophiopogon total saponies(OTS) and Its Combination of Zhigancao Decoction on Myocardium Physiological Properties

CHEN Lan-ying, CHEN Qi, LIU Rong-hua, BI Min, ZHU Le-kai
(JiangXi College of TCM, Nanchang 330006)

Abstract: The results showed that the group combined by three ingredients was more potent than one combined by two ingredients or each ingredient with concentration-dependent relationship. When the ratio of GA, GTS and OTS was 0.384: 0.144: 0.120, the combined group significantly decreased automaticity of isolated rat's right atrium, obviously inhibited excitability and prolonged the functional refractory period of isolated rat's left atrium.

Key words: Zhigancao decoction; Ophiopogon total saponies; Combined action; concentration-dependent relationship; Myocardium Physiological Properties

炙甘草汤出自东汉张仲景的《伤寒论》, 为治疗“心动悸, 脉结代”的古代名方, 全方由炙甘草、人参、生地黄、桂枝、阿胶、麦冬、麻仁、生姜、大枣九味药组成。大量的整体动物实验已证明炙甘草汤具有广泛的抗心律失常作用^[1]。经实验筛选认为炙甘草汤中影响心肌生理特性的主要有效成分为甘草酸、人参总皂甙和麦冬总皂甙, 通过对炙甘草汤汤剂中这三种成分进行定性、定量分析^[2-3], 以测得的甘草酸、人参总皂甙和麦冬总皂甙在炙甘草汤方中的含量为依据, 研究麦冬总皂甙及其配伍对心肌生理特性的影响, 探讨炙甘草汤抗心律失常的物质基础。

1 材料

1.1 药物 心肌生理特性实验的改良 Tyrode 溶液(mmol/L): NaCl137.00, KCl3.00, MgCl₂1.07, CaCl₂3.60, NaHCO₃ 12.07, NaH₂PO₄0.60, C₆H₁₂O₆6.11, Tris5.00; 硫酸奎尼丁(进口分装·中国医药公司北京采购供应站, 批号 850527); 盐酸肾上腺素注射液(江苏无锡第四制药厂, 批号 940806); 甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., 并加蜜炮制为炙甘草; 人参为五加科植物人参 *Panax ginseng* C.A.Mey. 的干燥根; 麦冬为百合科植物麦冬 *Ophiopogon japonicus* (Thunb.) Ker-Gawl. 的干燥块根。以上药材经过本院中药鉴定室陈有根副教授鉴定, 符合 1995 版《中国药典》一部规定。甘草酸单铵盐(自提, 方法: 甘草药材用 0.5% 氨水浸渍三次, 每次 24h, 滤液用硫酸调

收稿日期: 1999-10-27

* 基金项目: 国家自然科学基金资助课题(39860084)和江西省自然科学基金资助课题(94535)

pH1.9, 沉淀物干燥后用乙醇回流, 滤液用氨水调 pH7.2~7.5, 析出沉淀用水醋酸调成糊状, 放冷析出甘草酸单铵盐, 纯度约为 93%, 用台氏液配成 10mg/ml; 人参总皂甙(自提, 方法: 70% 乙醇回流提取, 正丁醇萃取), 纯度约为 83%, 用台氏液配成 8.7mg/ml; 麦冬总皂甙(自提, 方法: 70% 乙醇回流提取, 正丁醇萃取), 纯度约为 80%, 用台氏液配成 15mg/ml。药品溶液 pH 均为 6 左右。

1.2 仪器 LBS-2B 型二道生理记录仪(成都仪器厂); YSD-5 型药、生理实验多用仪(蚌埠无线电二厂)。

1.3 动物 SD 大白鼠(200~250g), 雌雄兼用, 由江西省动物中心提供。

2 方法

按文献方法^[4], 取大白鼠, 击头部使其昏迷后, 迅速摘取心脏放入盛有通氧气的改良台氏液的培养皿中, 尽快取下左心房肌和带窦房结的右心房肌, 分别悬挂在 20ml 盛有改良台氏液并通有氧气的浴槽内, 维持温度 32℃, pH7.3~7.4、静息张力为 1g, 平衡 1h 后, 测以下 3 种特性。

2.1 右心房肌自律性 记录给药前心率, 每隔 10min 累积加入不同浓度被试药物至浴槽内, 相邻剂量以 2 倍递增, 观察对心率的影响。

2.2 左心房肌功能不应期: 给左心房肌施以波宽 5ms, 5 倍于电兴奋阈的二个超强刺激, 记录两脉冲均可引起收缩的最小间隔时间, 即功能不应期(FRP), 每隔 10min 累积加入不同浓度被试药物至浴槽内, 相邻剂量以 2 倍递增, 观察对 FRP 的影响。

2.3 左心房肌兴奋性: 以频率为 1HZ、波宽 1、3、5、7、10ms 的方波刺激左心房肌, 每隔 10min 累积加入不同浓度被试药物至浴槽内, 相邻剂量以 2 倍递增, 测定引起收缩的最小电压, 以电压强度(V)为纵座标, 时间(ms)为横座标, 绘出强度-时间曲线, 观察对心肌

兴奋性的影响。

3 结果

3.1 实验观察麦冬总皂甙(0.015、0.030、0.060、0.120、0.240、0.480mg/ml) 浴槽浓度对大鼠离体右心房肌自律性、左心房肌 FRP 和兴奋性的影响: 在此浓度范围内, 对心率和 FRP 及兴奋性作用不明显; 当累加浓度至 0.480mg/ml 时, 能使强度-时间曲线向右位移, 降低心肌兴奋性作用显著, 但在此浓度下心率出现不规则。

3.2 不同剂量的麦冬总皂甙配伍一定量的甘草酸单铵盐对大鼠离体右心房肌自律性、左心房肌 FRP 和兴奋性的影响: 先加入 0.384mg/ml 甘草酸单铵盐, 心率减慢, 但对 FRP 和强度-时间曲线影响均不明显; 累加麦冬总皂甙至 0.120mg/ml, 减慢心率作用更明显; 累加浓度为 0.240mg/ml, 对 FRP 延长和强度-时间曲线影响仍然不明显, 见表 1。

表 1 麦冬总皂甙(M) 配伍甘草酸单铵盐(G) 对大鼠离体右心房肌自律性、左心房肌功能不应期(FRP)的影响($n=6, \bar{x} \pm s$)

药物	剂量(mg/ml)	心率(次/min)	FRP(ms)
0	0.000±0.000	209.1±20.8	88.1±3.2
G	0.384±0.015	191.5±15.8*	88.5±5.5
G+M	0.384±0.030	189.4±19.8*	89.7±6.4
G+M	0.384±0.060	187.3±15.3*	89.3±5.8
G+M	0.384±0.120	186.1±17.2*	89.6±3.5
G+M	0.384±0.240	179.3±22.5**	89.7±4.5
G+M	0.384±0.480	170.6±19.9** ^Δ	89.3±4.3

注: 与用药前比较 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ (下同)
与单用甘草酸单铵盐比较 $^{\Delta}P < 0.05$

3.3 不同剂量的麦冬总皂甙配伍一定量的人参总皂甙对大鼠离体右心房肌自律性、左心房肌 FRP 和兴奋性的影响: 加入 0.140mg/ml 人参总皂甙, 心率减慢明显, 对 FRP 和强度-时间曲线影响不明显, 再累加麦冬总皂甙至 0.240mg/ml, 对延长 FRP 和强度-时间曲线影响不明显, 见表 2。

表2 麦冬总皂甙配伍人参总皂甙(R)
对大鼠离体右心房肌自律性、左心房肌功能
不应期的影响($n=6, \bar{x} \pm s$)

药物	剂量(mg/ml)	心率(次/min)	FRP(ms)
0	0.000+ 0.000	200.5±17.5	90.2±4.2
R	0.144±0.015	187.2±19.0*	93.3±3.5
R+ M	0.144±0.030	185.6±18.6*	93.5±2.8
R+ M	0.144±0.060	182.3±19.9*	94.1±3.0
R+ M	0.144±0.120	180.7±19.2*	93.8±3.1
R+ M	0.144±0.240	178.6±20.5*	94.4±5.4
R+ M	0.144±0.480	177.9±23.3*	95.5±4.5*

3.4 不同剂量的麦冬总皂甙配伍一定量的甘草酸单铵盐和人参总皂甙对大鼠离体右心房肌自律性、左心房肌FRP和兴奋性的影响: 加入0.384mg/ml甘草酸单铵盐和0.144mg/ml的人参总皂甙, 心率明显减慢, 使FRP明显延长, 对强度-时间曲线影响不明显, 累积加入麦冬总皂甙至0.030mg/ml, 减慢心率作用更明显; 累积加至0.120mg/ml使强度-时间曲线向右移, 降低兴奋性作用明显, 见表3。

表3 麦冬总皂甙配伍甘草酸单铵盐和人参总皂甙
对大鼠离体右心房肌自律性、左心房肌功能不应期
的影响($n=6, \bar{x} \pm s$)

药物	剂量(mg/ml)	心率(次/min)	FRP(ms)
0	0.000+ 0.000+ 0.000	216.7±13.5	88.0±2.97
G+ R	0.384±0.144+ 0.000	197.9±19.7*	92.8±2.9*
G+ R+ M	0.384±0.144±0.030	199.5±19.1*	91.7±2.6*
G+ R+ M	0.384±0.144±0.060	192.1±20.4**	93.3±4.4*
G+ R+ M	0.384±0.144±0.120	186.2±24.5**	94.2±3.3*
G+ R+ M	0.384±0.144±0.240	178.1±13.7***Δ	94.5±3.5*
G+ R+ M	0.384±0.144±0.480	181.0±19.8***Δ	94.7±2.6*

注: 与合用甘草酸单铵盐和人参总皂甙比较 ΔP<0.05

综上结果三种成分配伍优于两两配伍作用, 又强于单个使用, 并且作用呈浓度依赖性增强, 当甘草酸单铵盐, 人参总皂甙和麦冬总皂甙按(0.384, 0.144, 0.120)mg/ml组方时对大鼠离体右心房肌自律性有极显著意义, 对左心房肌功能不应期(FRP)和兴奋性有显著意义。

4 讨论

近几年已对炙甘草进行了大量的整体和离体动物实验, 但还无人对其中的有效成分按照复方配伍作用特点进行系统的电生理特性研究。研究有效成分的配伍, 将其深化到化学水平, 是探讨中药复方作用机理的重要途径^[5]。

对中药复方配伍关系的研究, 目前较多运用拆方研究法^[6], 其中较为重视的研究方法主要是正交设计和均匀设计, 这些方法对减少实验次数, 阐明配伍关系是有益的, 但对研究配伍的量效关系和合适的统计方法上存在不足。本实验以测得的炙甘草汤中甘草酸、人参总皂甙和麦冬总皂甙的含量为依据, 固定一定量的甘草酸和人参总皂甙的一种或两种成分, 再累积加入麦冬总皂甙, 观察麦冬总皂甙及两两配伍和三种成分配伍对离体大鼠心肌电生理特性的作用及量效关系。从实验结果比较发现, 麦冬总皂甙单独作用对心肌生理特性的影响不明显, 但配伍能增强药效, 可减小有效剂量和减少毒性的发生, 从而说明麦冬对炙甘草汤治疗心悸有重要的辅助意义, 其协同配伍作用机理有待于研究。

参考文献:

[1] 陈奇, 连晓媛, 陈兰英. 炙甘草的考证及药理[J]. 中国实验方剂学杂志, 1999, 5(2): 54.

[2] 刘荣华, 陈兰英, 陈奇, 等. HPLC法测定炙甘草汤中甘草酸含量[J]. 江西中医学院学报, 1999, 11(1): 30.

[3] 刘荣华, 陈兰英, 毕明, 等. 炙甘草汤中人参总皂甙的含量测定[J]. 中药药理与临床, 1998, 14(增刊): 134.

[4] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993. 736.

[5] 王浴铭, 张君增, 朱风云, 等. 黄连配伍吴茱萸对黄连中主要化学成分的影响[J]. 中国中药杂志, 1994, 19(2): 115.

[6] 陈兰英, 陈奇, 刘荣华. 中药复方药理研究方法进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 1999, 6(3): 62.