

益气活血风静胶囊对麻醉犬脑血流量和脑血管阻力的影响^Δ

张军霞*,林红军,张婷婷,陈 炜,李振国,周继春(河南省食品药品检验所,郑州 450000)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)34-4774-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.34.07

摘要 目的:研究益气活血风静胶囊对麻醉犬脑血流量(CBF)及脑血管阻力(CVR)的影响,为其临床应用提供药理学依据。方法:将18只Beagle犬随机分为假手术组(纯化水)、阳性对照中药组[脑心通胶囊,0.3 g(生药)/kg]、阳性对照化学药组(尼莫地平, 7×10^{-3} g/kg)和益气活血风静胶囊高、中、低剂量组[2.52、1.26、0.63 g(生药)/kg],每组3只。犬麻醉后十二指肠给药,分别于给药前和给药30、60、120 min后测定血压、心率和CBF、CVR的变化。结果:给药30、60、120 min后,阳性对照中药组、阳性对照化学药组和益气活血风静胶囊高剂量组犬CBF明显增加,阳性对照化学药组和益气活血风静胶囊高剂量组犬CVR明显减小,阳性对照化学药组犬血压和心率降低,与假手术组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:益气活血风静胶囊可减小麻醉犬CVR、增加CBF,对血压及心率无影响。

关键词 益气活血风静胶囊;脑血流量;脑血管阻力;Beagle犬

Effects of Yiqi Huoxue Fengjing Capsules on Cerebral Blood Flow and Cerebral Vascular Resistance in Anesthetized Dogs

ZHANG Junxia, LIN Hongjun, ZHANG Tingting, CHEN Wei, LI Zhenguo, ZHOU Jichun (Henan Provincial Institute of Food and Drug Control, Zhengzhou 450000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effects of Yiqi huoxue fengjing capsules on the cerebral blood flow (CBF) and cerebral vascular resistance (CVR) in anesthetized dogs. METHODS: 18 Beagle dogs were randomly divided into sham operation group (purified water), positive control TCM group [Naixintong capsules, 0.3 g(crude drug)/kg], positive control pharmaceutical chemicals group (nimodipine, 7×10^{-3} g/kg) and Yiqi huoxue fengjing capsules low-dose, medium-dose and high-dose groups [0.63, 1.26, 2.52 g(crude drug)/kg], with 3 dogs in each group. They were given relevant medicine via duodenum. CBF, CVR, blood pressure and heart rate of the dogs were measured before medication and 30, 60, 120 min after medication. RESULTS: 30, 60, 120 min after medication, CBF increased in positive control TCM group, positive control pharmaceutical chemicals group and Yiqi huoxue fengjing capsule high-dose group, while CVR decreased significantly in positive control pharmaceutical chemicals group and Yiqi huoxue fengjing capsules high-dose group, blood pressure and heart rate of positive control pharmaceutical chemicals group decreased, with statistical significance compared to sham operation group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). CONCLUSIONS: Yiqi huoxue fengjing capsules can increase CBF and decrease CVR, and they have no effect on blood pressure and heart rate in anesthetized dogs.

KEYWORDS Yiqi huoxue fengjing capsules; Cerebral blood flow; Cerebral vascular resistance; Beagle dog

益气活血风静胶囊是根据益气活血法中医理论,分别提取人参和牡丹皮中具有抗脑缺血活性的人参总皂苷、丹皮酚和牡丹皮总苷,混合制备而成的自主研发的中药五类新药^[1]。人参中富含多种不同极性的皂苷类成分,是人参抗脑缺血损伤的主要有效成分,能减少短暂性脑缺血神经元死亡、促进脊髓神经元存活和生长,起到保护再灌注损伤的作用^[2-4];丹皮酚具有抗炎、抗心肌细胞及脑细胞缺血缺氧损伤及缺血再灌注损伤等作用^[5-6];芍药苷具有抗血栓、抗心肌或脑组织损伤、保护神经元等作用^[7-8]。前期研究表明,益气活血风静胶囊具有抗脑水肿、缩小脑梗死面积、抗血栓和改善血流变等抗脑缺血活性,且其作用强度优于人参总皂苷、丹皮酚和牡丹皮总苷单独使用。本研究通过考察益气活血风静胶囊对麻醉Beagle犬脑血流量(Cerebral blood flow, CBF)及脑血管阻力(Cere-

bral vascular resistance, CVR)的影响,探究其对缺血性脑血管病方面的作用,为其临床应用提供药理学依据。

1 材料

1.1 仪器

CP225D电子天平(德国Sartorius公司);PowerLab/8SP多导生理仪(澳大利亚埃德公司)。

1.2 药品与试剂

益气活血风静胶囊(河南中医学院一附院制剂室自制,批号:101022,规格:每克内容物相当于4.2 g生药);脑心通胶囊(陕西步长制药有限公司,批号:1112121,规格:0.4 g/粒);尼莫地平片(山东新华制药股份有限公司,批号:1111142,规格:20 mg/片);戊巴比妥钠(上海化学试剂采购供应站试剂厂, Serva进口分装,批号:80-06-03);苯巴比妥钠(凡科维化学公司,批号:20120210);肝素钠注射液(天津药业焦作有限公司,批号:12020741,规格:2 ml:12 500 u);0.9%氯化钠注射液(河南科伦药业有限公司);水为自制纯化水。

^Δ 基金项目:河南省科技创新人才计划项目(No.144200510028)

* 副主任药师,硕士。研究方向:创新药药理、药效、毒理评价。电话:0371-63388238。E-mail:zjx312@163.com

1.3 动物

健康成年 Beagle 犬 18 只, ♂, 普通级, 体质量 8.4~9.5 kg, 购自上海新冈实验动物场[生产许可证号: SCXK(沪)2007-0009, 动物质量合格证号: 2007000900030]。

2 方法

2.1 分组、造模与给药

将 18 只犬随机分为 6 组, 每组 3 只, 分别为假手术组(给予纯化水)、阳性对照中药组[脑心通胶囊, 0.3 g(生药)/kg, 为临床等效剂量的 2.2 倍]、阳性对照化学药组(尼莫地平片, 7 mg/kg, 为临床等效剂量的 2.0 倍)和益气活血风静胶囊高、中、低剂量组[2.52、1.26、0.63 g(生药)/kg, 为临床拟用等效剂量的 4.9、2.4、1.2 倍]。

犬禁食不禁水 14 h 后, ip 3% 戊巴比妥钠溶液 15 mg/kg (0.5 ml/kg) 和 10% 苯巴比妥钠溶液 100 mg/kg (1 ml/kg) 联合麻醉, 仰位固定。将犬颈部、剑突下 3 cm 沿腹中线、右侧腹股沟处剪毛, 沿颈部正中线切口, 分离出左侧颈总动脉, 并结扎其同侧椎动脉和颈外动脉。将血流探头挂在颈总动脉上, 测定的颈总动脉流量便代表了 CBF。自腹中线切口, 打开腹腔, 找到胃幽门下端的十二指肠, 选一肠系膜无血管区以止血钳穿过固定一段十二指肠, 以针进行一荷包缝线, 在荷包缝线中心部以眼科剪刀剪一小口, 将清洗干净的导尿管插入十二指肠, 收紧荷包缝线, 将导尿管固定, 引出导尿管。周围组织彻底止血, 逐层缝合腹壁, 以动脉夹夹住导尿管游离端。分离股动脉, 连接血压探头观察股动脉平均压。四肢皮下插入针状电极记录标准 II 导心电图^[9-11]。动物手术完毕后稳定 30 min, 待颈总动脉流量、血压、心率稳定后, 记录给药前血压和心率指标作为给药前对照。各组犬进行十二指肠给药, 给药容积均为 5.0 ml/kg。

2.2 指标检测

实时记录各组犬给药后 30、60、120 min 的血压、心率。然后将犬处死, 开颅取出全脑称质量, 将全脑质量除以 2, 得一侧脑质量, 按公式分别计算给药 30、60、120 min 后 CBF 和 CVR: CBF[ml/(100 g·min)]=颈总动脉血流(ml/min)×100 g/一侧脑质量(g); CVR[mm Hg·100 g·min/ml]=血压(mm Hg)/CBF[ml/(100 g·min)](1 mm Hg=0.133 3 kPa)。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析。结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 数据先进行方差(ANOVA)分析, 然后进行 *t* 检验或 *q* 检验(Dunnett'*t*法)。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 益气活血风静胶囊对麻醉犬血压和心率的影响

与给药前比较, 仅阳性对照化学药组犬血压和心率显著降低(*P*<0.05); 给药后, 仅阳性对照化学药组犬血压和心率较假手术组明显降低(*P*<0.05), 结果见表 1、表 2。

3.2 益气活血风静胶囊对麻醉犬 CBF 的影响

与给药前比较, 假手术组、阳性对照中药组和益气活血风静胶囊中、低剂量组犬在给药后 30~120 min 内 CBF 略有波动, 但差异无统计学意义(*P*>0.05); 阳性对照化学药组和益气活血风静胶囊高剂量组犬给药 30、60、120 min 后 CBF 均显著

表 1 各组麻醉犬血压的测定结果($\bar{x} \pm s, n=3, \text{mm Hg}$)

Tab 1 Results of blood pressure determination of anesthetized dogs in each group($\bar{x} \pm s, n=3, \text{mm Hg}$)

组别	剂量	给药前	给药后		
			30 min	60 min	120 min
假手术组		122.60±1.00	124.90±2.33	118.93±4.54	120.19±4.24
阳性对照中药组	0.3 g(生药)/kg	126.56±21.83	112.42±26.96	118.98±25.61	116.64±19.16
阳性对照化学药组	7×10 ⁻³ g/kg	104.81±16.10	77.59±25.37**	82.89±34.94**	72.35±16.77**
益气活血风静胶囊高剂量组	2.52 g(生药)/kg	106.50±21.78	110.16±20.38	112.82±23.44	114.83±15.66
益气活血风静胶囊中剂量组	1.26 g(生药)/kg	137.47±30.35	134.96±28.60	132.53±22.18	133.48±15.76
益气活血风静胶囊低剂量组	0.63 g(生药)/kg	130.22±8.27	126.27±6.03	126.36±9.90	120.71±8.32

注: 与给药前比较, **P*<0.05; 与假手术组比较, #*P*<0.05

Note: vs. before medication, **P*<0.05; vs. sham operation group, #*P*<0.05

表 2 各组麻醉犬心率的测定结果($\bar{x} \pm s, n=3, \text{次/min}$)

Tab 2 Results of heart rate determination of anesthetized dogs in each group($\bar{x} \pm s, n=3, \text{times/min}$)

组别	剂量	给药前	给药后		
			30 min	60 min	120 min
假手术组		160±9	159±29	159±29	154±30
阳性对照中药组	0.3 g(生药)/kg	166±31	169±24	170±24	178±12
阳性对照化学药组	7×10 ⁻³ g/kg	158±14	140±21**	140±21**	144±18**
益气活血风静胶囊高剂量组	2.52 g(生药)/kg	143±10	140±7	144±12	144±12
益气活血风静胶囊中剂量组	1.26 g(生药)/kg	160±25	156±24	156±24	156±24
益气活血风静胶囊低剂量组	0.63 g(生药)/kg	174±16	178±10	177±8	178±9

注: 与给药前比较, **P*<0.05; 与假手术组比较, #*P*<0.05

Note: vs. before medication, **P*<0.05; vs. sham operation group, #*P*<0.05

增加(*P*<0.05 或 *P*<0.01)。与假手术组比较, 阳性对照中药组、阳性对照化学药组和益气活血风静胶囊高剂量组犬在给药后 30~120 min 内 CBF 明显增加(*P*<0.05 或 *P*<0.01)。CBF 测定结果见表 3。

表 3 各组麻醉犬 CBF 的测定结果 [$\bar{x} \pm s, n=3, \text{ml}/(100 \text{ g} \cdot \text{min})$]

Tab 3 Results of CBF determination of anesthetized dogs in each group [$\bar{x} \pm s, n=3, \text{ml}/(100 \text{ g} \cdot \text{min})$]

组别	剂量	给药前	给药后		
			30 min	60 min	120 min
假手术组		166.00±22.32	168.25±18.00	172.55±12.05	162.92±6.17
阳性对照中药组	0.3 g(生药)/kg	157.67±30.29	182.93±40.14 [#]	178.58±37.33 [#]	166.52±25.42 [#]
阳性对照化学药组	7×10 ⁻³ g/kg	167.88±41.83	324.16±46.47****	331.58±51.00****	328.61±56.97****
益气活血风静胶囊高剂量组	2.52 g(生药)/kg	154.13±40.18	199.39±23.79***	194.52±25.43****	192.70±11.64****
益气活血风静胶囊中剂量组	1.26 g(生药)/kg	159.17±22.36	165.42±25.58	163.93±28.69	158.74±24.96
益气活血风静胶囊低剂量组	0.63 g(生药)/kg	161.71±38.30	173.08±30.85	170.93±33.34	166.99±11.74

注: 与给药前比较, **P*<0.05, ***P*<0.01; 与假手术组比较, #*P*<0.05, ##*P*<0.01

Note: vs. before medication, **P*<0.05, ***P*<0.01; vs. sham operation group, #*P*<0.05, ##*P*<0.01

3.3 益气活血风静胶囊对麻醉犬 CVR 的影响

与给药前比较, 假手术组、阳性对照中药组和脑心通胶囊中、低剂量组犬在给药后 30~120 min 内 CVR 略有波动, 但差异均无统计学意义(*P*>0.05)。与假手术组比较, 阳性对照化学药组和益气活血风静胶囊高剂量组犬在给药后 30~120 min 内 CVR 明显减小(*P*<0.01)。CVR 测定结果见表 4。

表4 各组麻醉犬CVR的测定结果($\bar{x} \pm s, n=3, \text{mm Hg} \cdot 100 \text{g} \cdot \text{min/ml}$)

Tab 4 Results of CVR determination of anesthetized dogs in each group($\bar{x} \pm s, n=3, \text{mm Hg} \cdot 100 \text{g} \cdot \text{min/ml}$)

组别	剂量	给药前	给药后		
			30 min	60 min	120 min
假手术组		0.67±0.07	0.70±0.05	0.69±0.02	0.74±0.05
阳性对照中药组	0.3 g(生药)/kg	0.89±0.29	0.83±0.37	0.91±0.39	1.04±0.48
阳性对照化学组	7×10 ⁻³ g/kg	0.68±0.39	0.26±0.12 ^{***}	0.27±0.14 ^{***}	0.26±0.17 ^{***}
益气活血风静胶囊高剂量组	2.52 g(生药)/kg	0.97±0.20	0.49±0.04 ^{***}	0.38±0.07 ^{***}	0.42±0.08 ^{***}
益气活血风静胶囊中剂量组	1.26 g(生药)/kg	0.93±0.24	0.86±0.21	0.85±0.16	0.87±0.16
益气活血风静胶囊低剂量组	0.63 g(生药)/kg	0.78±0.19	0.81±0.17	0.75±0.12	0.72±0.03

注:与给药前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与假手术组比较,^{***} $P<0.01$

Note: vs. before medication, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; vs. sham operation group, ^{***} $P<0.01$

4 讨论

脑缺血性疾病对人类健康和生命造成很大威胁,但到目前为止,对该病的防治仍未取得重大突破,寻找防治该病的药物受到国内外学者的极大重视。脑缺血后病理生理的改变有诸多因素参与,如能量代谢耗竭、兴奋性氨基酸毒性、细胞内钙(Ca)超载、毒性氧自由基产生、酸中毒、花生四烯酸产生等^[12-13]。尼莫地平是一种Ca²⁺通道阻滞药,能通过有效地阻止Ca²⁺进入细胞内,抑制平滑肌收缩,以解除血管痉挛。其对脑动脉的作用最强,能够扩张脑血管,增加CBF,显著减少血管痉挛引起的缺血性脑损伤,故在本研究中以其为阳性对照化学药。脑心通胶囊主要通过改善“血瘀”,降低血浆黏度、还原黏度、血小板黏附率而抑制血栓形成、延长凝血时间,以增加CBF并减小CVR,同时对心脏功能也有明显改善,且无明确的不良反应,故在本研究中以其为阳性对照中药。本研究选用脑心通胶囊和尼莫地平片两个阳性对照药物,旨在进行益气活血风静胶囊与相同药理作用、相同剂型和相同给药途径的已上市的药品进行比较,明确受试制剂的药效及剂量。

本研究表明,益气活血风静胶囊在增加CBF和减小CVR方面优于脑心通胶囊,其在2.52 g(生药)/kg的剂量下能显著增加犬CBF和减小犬CVR,起效时间为给药后30 min,并对血压和心率均无显著影响。结合前期研究结果可知,益气活血风静胶囊能通过清除自由基以及抑制病理状态下一氧化氮过度生成来改善大鼠脑组织内神经元变性、坏死,减轻脑组织因缺血而造成的损伤,这提示该制剂可以用于缺血性脑血管疾病的治疗。但为了获得最佳临床药效,益气活血风静胶囊中人参皂苷及牡丹皮最佳配伍比例尚需进行进一步药理学实验筛选,各有效成分产生药效的作用机制仍有待进一步深入

研究。

参考文献

- [1] 张留记,李振国,屠万倩,等.治疗缺血性中风的益气活血风静胶囊:中国,ZL201110274741.5[P]. 2013-03-13.
- [2] Zhou XM, Cao YL, Dou DQ. Protective effect of ginsenoside-reagainst cerebral ischemia/reperfusion damage in rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(12): 2 502.
- [3] Furukawa T, Bai CX, Kaihara A, et al. Ginsenoside Re, a main phytosterol of Panax ginseng, activates cardiac potassium channels via a nongenomic pathway of sex hormones[J]. *Mol Pharmacol*, 2006, 70(6): 1 916.
- [4] Liu X, Wang L, Wen A, et al. Ginsenoside-Rd improves outcome of acute ischaemic stroke-a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19(6): 855.
- [5] 武继彪,隋在云,管华诗,等.丹皮酚对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中华中医药学刊*, 2008, 26(9): 1 887.
- [6] 张金艳,李澎,李贻奎,等.丹皮酚、芍药苷及二者配伍对体外培养心肌细胞缺氧/复氧损伤的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(4): 510.
- [7] 林桂平,向秋玲,陈健文,等.芍药苷对脑缺血损伤的保护作用及其对脑血管通透性的影响[J]. *热带医学杂志*, 2009, 9(2): 151.
- [8] 李果,杜永平,张月萍,等.芍药苷对急性缺氧前扣带回锥体神经元的影响[J]. *中国中医急症*, 2011, 20(1): 73.
- [9] 谢湘林,曲绍春,李春阳,等.冠脉宁对麻醉犬脑血流量及脑血管阻力的影响[J]. *白求恩医科大学学报*, 2001, 27(2): 137.
- [10] 程静,程仁丽,刘忠,等.南苜蓿总皂苷对麻醉犬脑血流动力学的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(16): 1 478.
- [11] 俞云,许立,卞勇,等.心安灵对麻醉犬血流动力学的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2012, 28(2): 160.
- [12] Alberto C, Lavinia D, Massimo DS. Intraarterial treatment for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(12): 1 176.
- [13] 刘静,刘芳,翟所迪.疏血通注射液与舒血宁注射液治疗急性缺血性脑卒中疗效的队列研究[J]. *中国药房*, 2013, 24(4): 349.

(收稿日期:2016-05-11 修回日期:2016-08-06)

(编辑:林 静)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅