

柏艾胶囊对麻醉犬血流动力学的影响

赵荣华 崔晓兰

(中国中医科学院中药研究所, 北京, 100070)

摘要 目的:评价柏艾胶囊对麻醉犬血流动力学的影响。方法:本实验采用心导管介入手段观察柏艾胶囊对麻醉犬血流动力学的影响,柏艾胶囊设置 2.24 g/(kg·d)、1.12 g/(kg·d)、0.56 g/(kg·d) 3 个剂量组,以卡托普利为阳性对照药,十二指肠给药,观察药物对麻醉犬血流动力学的变化。结果:柏艾胶囊大、中剂量组在给药后 1~2.5 h,犬收缩压有不同程度降低,其降低幅度与模型对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$);柏艾胶囊大剂量组给药后 1~2.5 h 总外周血管阻力明显降低;给药后 1.5 h 舒张压明显降低,其降低幅度与模型对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:柏艾胶囊具有明显降压作用,作用与收缩压、总外周血管阻力、舒张压显著降低有关,同时为进一步阐明柏艾胶囊降压机制提供参考。

关键词 柏艾胶囊;动脉导管;静脉漂浮导管;血流动力学

Bo-Ai Capsule's Hemodynamic Effects on the Anesthesia dog

Zhao Ronghua, Cui Xiaolan

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100070, China)

Abstract **Objective:** To evaluate Bo-Ai capsule's hemodynamic effects on anesthesia dogs. **Methods:** The experiment adopted the cardiac catheterization intervention to observe the Bo-Ai capsule's hemodynamic effects on anesthetic dogs. The dosage of the capsule was set at 2.24 g/kg/d, 1.12 g/kg/d, 0.56 g/kg/d, and the captopril, by duodenal administration, was set as the positive control drug. Changes of blood dynamics of anesthetic dogs was observed. **Results:** Compared with model group, systolic blood pressure and total peripheral vascular resistance decreased significantly in large and middle dose groups of Bo-Ai capsule after 1 to 2.5 hours ($P<0.05$, $P<0.01$). Compared with model group, diastolic blood pressure decreased significantly in large Bo-Ai capsule dose groups after 1.5 hours ($P<0.05$). **Conclusion:** It is obvious that Bo-Ai capsule has antihypertensive effect on systolic blood pressure, total peripheral vascular resistance and diastolic blood pressure, which provides references for the antihypertensive mechanism of Bo-Ai capsule.

Key Words Bo-Ai capsule; Ductus arteriosus; Venous floating catheter; Hemodynamics

中图分类号:R285.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.04.030

柏艾胶囊是在多年临床应用的基础上开发研制,主要功能为滋阴凉血,泄火平肝,主治阴虚阳亢,肝火亢盛之高血压症。临床研究资料显示其对原发性高血压总有效率为 87%。近年来对中药降压药的药效和作用机理进行了广泛研究^[1-8],本文旨在从实验角度探讨柏艾胶囊对犬血流动力学的影响来阐述其抗高血压的药效机理。

1 材料

1.1 实验动物 健康家犬,体重(15 ± 2)kg,雌雄不限,购自北京市通利动物养殖场,合格证号:京动许字 2000-010 号总 055。

1.2 受试药物 柏艾胶囊,由中国中医研究院中药研究所剂型室提供,含 4.29 g 生药/g,批号:011015。

1.3 阳性对照药 卡托普利片(开博通片),中美上海施贵宝制药有限公司产品,批号 0011031。实验时

按人与动物等效剂量灌胃给药,人 1 mg/(kg·d),犬 1.87 mg/(kg·d)。

1.4 仪器 心电监护仪,美国 Vital Max 4000 型;心输出量仪,美国 Viggo-Spectramed SP1445 HEMO PRO 型;鞘管,美国 Cordis 公司,5F、6F、7F 动脉鞘管;动脉导管,美国 Cordis 公司,6F 右冠脉鞘管;漂浮导管,美国 Baxter 7F 四腔漂浮导管。

2 方法

取健康犬,体重(15 ± 2)kg,雌雄不拘,戊巴比妥麻醉无菌条件下行手术^[9-10]。左侧腹股沟切口,暴露股动脉,用套管针穿刺,插入动脉导管,通过压力感受器与多生理监护仪相连接,实验中用于测量股动脉血压。暴露右侧股动脉和股静脉,用套管针穿刺,动脉插入动脉导管,在示波监护下,将导管沿腹主动脉送入左心室内,连接于生理监护仪用于测量

左室内压和左室舒张末压。右侧股静脉穿刺插入静脉漂浮导管,在示波监护下一直送入肺动脉,连接与心输出量仪,用于测量心输出量。同时进行体表心电图、呼吸监测^[11]。连接好各导管后,犬腹部正中切口,暴露十二指肠球部,用线固定好,实验时用于给药。手术全部结束后,稳定一定时间,描记股动脉动脉血压^[12-13]、左室内压、左室舒张末压、测量心输出量作为药前指标,然后十二指肠球部给药,分别测量给药后 1 h、1.5 h、2.5 h 上述各值。实验时设正常对照组、阳性药组、给药组大、中、小剂量。结果采用差值 *t* 检验进行统计学处理,各组数据以均值加减标准差($\bar{x} \pm s$)表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

柏艾胶囊对麻醉犬血流动力学的影响实验结果

见表 1~表 4。从表 1 可以看出,柏艾胶囊大、中剂量组在给药后 1~2.5 h,麻醉犬收缩压有不同程度降低,其降低幅度与模型对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$);柏艾胶囊大剂量组给药后 1.5 h 舒张压明显降低,其降低幅度与模型对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。从表 2 可以看出,3 个剂量给药组对麻醉犬左室内压、左室舒张末压及平均动脉压与模型对照组比较均无明显影响。从表 3 可以看出,柏艾胶囊大剂量组给药后 1~2.5 h 总外周血管阻力明显降低,其降低幅度与模型对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01, P < 0.05$)。3 个剂量给药组对麻醉犬心输出量与模型对照组比较均无明显影响。从表 4 可以看出,3 个剂量给药组对犬心率与模型对照组比较无明显影响($P > 0.05$)。

表 1 柏艾胶囊对麻醉犬收缩压及舒张压的血流动力学影响

组别		动物数	对照组	开博通组 (1.87 mg/(kg·d))	大剂量组 (2.24 g/(kg·d))	中剂量组 (1.12 g/(kg·d))	小剂量组 (0.56 g/(kg·d))
收缩压及 变化值	药前	6	163.30 ± 9.58	163.30 ± 11.78	162.00 ± 19.92	173.70 ± 7.56	165.50 ± 7.91
	药后 1 h	6	163.00 ± 18.49 (0.33 ± 13.06)	142.30 ± 20.94 (21.00 ± 16.70) *	142.50 ± 19.64 (19.50 ± 5.99) **	164.70 ± 20.05 (9.00 ± 16.89)	155.80 ± 8.59 (9.66 ± 7.68)
	1.5 h	6	164.50 ± 8.50 (-1.17 ± 7.41)	137.80 ± 29.01 (25.50 ± 23.71) *	143.50 ± 16.74 (18.50 ± 12.01) **	158.00 ± 20.73 (15.67 ± 15.98) *	161.20 ± 13.33 (4.33 ± 11.93)
	2.5 h	6	172.50 ± 15.45 (-9.17 ± 8.93)	138.80 ± 26.71 (24.50 ± 20.05) **	150.20 ± 16.89 (11.83 ± 15.52) *	163.50 ± 19.87 (10.17 ± 14.63) *	166.30 ± 7.34 (-0.83 ± 9.68)
	药前	6	116.30 ± 7.44	118.50 ± 10.62	111.80 ± 9.86	120.00 ± 7.23	117.80 ± 1.94
	药后 1 h	6	111.50 ± 13.14 (4.83 ± 11.96)	98.33 ± 18.00 (20.17 ± 14.58)	95.67 ± 13.44 (16.17 ± 7.75)	109.80 ± 16.69 (10.17 ± 16.90)	106.80 ± 9.32 (11.00 ± 10.26)
	1.5 h	6	118.20 ± 8.54 (-1.83 ± 7.05)	91.83 ± 23.35 (26.67 ± 20.19) **	98.00 ± 12.38 (16.17 ± 7.75) **	104.80 ± 19.66 (10.17 ± 16.90)	116.00 ± 10.33 (11.00 ± 10.26) *
	2.5 h	6	119.30 ± 13.41 (-3.00 ± 7.66)	93.50 ± 22.23 (25.00 ± 18.28) *	100.30 ± 16.78 (11.50 ± 18.95)	105.30 ± 22.58 (14.67 ± 21.70)	116.80 ± 10.26 (1.00 ± 9.14)

注:与模型对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。(下同)单位:mmHg

表 2 柏艾胶囊对麻醉犬左室内压/舒张末压及平均动脉压的血流动力学影响

组别		动物数	对照组	开博通组 (1.87 mg/(kg·d))	大剂量组 (2.24 g/(kg·d))	中剂量组 (1.12 g/(kg·d))	小剂量组 (0.56 g/(kg·d))
左室内压	药前	6	150.20 ± 10.70	149.80 ± 13.29	138.30 ± 17.83	159.20 ± 7.19	148.80 ± 10.61
	药后 1 h	6	146.80 ± 12.69	124.80 ± 22.47 *	136.20 ± 15.41	151.20 ± 11.92	140.70 ± 10.31
	1.5 h	6	149.00 ± 14.31	125.50 ± 16.62 *	132.30 ± 15.76	141.20 ± 26.13	146.80 ± 17.57
	2.5 h	6	148.50 ± 7.55	128.20 ± 21.46	134.30 ± 14.24	145.50 ± 13.21	151.80 ± 8.75
左室舒张 末压	药前	6	150.20 ± 10.70	149.80 ± 13.29	138.30 ± 17.83	159.20 ± 7.19	148.80 ± 10.61
	药后 1 h	6	146.80 ± 12.69	124.80 ± 22.47 *	136.20 ± 15.41	151.20 ± 11.92	140.70 ± 10.31
	1.5 h	6	149.00 ± 14.31	125.50 ± 16.62 *	132.30 ± 15.79	141.20 ± 26.13	146.80 ± 17.57
	2.5 h	6	148.50 ± 7.55	128.20 ± 21.46	134.30 ± 14.24	145.50 ± 21.31	151.80 ± 8.75
平均动 脉压	药前	6	132.50 ± 8.24	132.70 ± 11.52	129.00 ± 12.85	139.00 ± 5.24	133.50 ± 4.13
	药后 1 h	6	129.20 ± 13.48	113.30 ± 18.62	112.70 ± 16.10	129.70 ± 17.97	123.80 ± 9.30
	1.5 h	6	133.30 ± 9.28	107.70 ± 24.06	114.50 ± 12.61	125.20 ± 19.00	131.70 ± 12.07
	2.5 h	6	136.80 ± 13.66	109.80 ± 22.89	117.70 ± 15.64	125.50 ± 21.71	133.80 ± 9.55

表 3 柏艾胶囊对麻醉犬心输出量及总外周阻力的血流动力学影响

组别		动物数	对照组	开博通组 (1.87 mg/(kg·d))	大剂量组 (2.24 g/(kg·d))	中剂量组 (1.12 g/(kg·d))	小剂量组 (0.56 g/(kg·d))
心输出量及变化值	药前	6	2.21±0.82	3.50±1.29	1.80±0.45	2.01±0.60	2.96±0.72
	药后 1 h	6	2.20±0.88	3.16±1.19	1.86±0.36	2.01±0.61	2.86±0.79
			(-0.02±0.11)	(-0.33±0.33)	(0.06±0.13)	(0.00±0.11)	(-0.10±0.32)
	1.5 h	6	2.15±0.71	3.25±1.22	1.86±0.33	1.98±0.49	2.91±0.80
			(-0.07±0.19)	(-0.25±0.26)	(0.06±0.15)	(0.00±0.18)	(-0.05±0.35)
	2.5 h	6	2.16±0.84	3.35±1.29	1.86±0.43	2.00±0.56	2.63±0.62
			(-0.05±0.10)	(-0.15±0.27)	(0.06±0.08)	(0.00±0.13)	(-0.33±0.45)
总外周阻力及变化值	药前	6	5259±1611	3545±1717	5926±1018	5986±1820	3953±1623
	药后 1 h	6	5301±1982	3271±1428	4902±793	5557±1668	3830±1628
			(-41.8±891.3)	(272.5±487)	(1024±575.1)*	(429.7±766.7)	(124.0±258)
	1.5 h	6	5298±1262	2948±1110	4989±736	5344±1578	3985±1564
			(-39.00±689.80)	(595.30±720.50)	(936.8±425.4)*	(641.8±990.4)	(-31.3±509.20)
	2.5 h	6	5548±1711	2961±1122	5253±1227	5434±1786	4326±1309
			(-288.20±400.30)	(582.70±686.2)*	(672.5±596.0)**	(555.3±564.9)*	(-372.0±743.2)

表 4 柏艾胶囊对麻醉犬心率的血流动力学影响

组别	剂量 g/(kg·d)	动物数	心率(次/min)			
			药前	药后 1 h	1.5 h	2.5 h
正常对照	-		174.50±23.97	175.30±30.51	173.30±33.04	171.00±30.40
阳性药组	1.87(mg)	6	190.30±25.77	182.30±29.96	175.80±36.10	186.80±31.16
大剂量组	2.24	6	172.30±25.02	174.30±31.08	177.80±25.68	176.30±20.72
中剂量组	1.12	6	185.80±25.23	185.30±26.15	184.50±22.34	180.70±22.46
小剂量组	0.56	6	183.70±22.56	180.20±27.43	172.00±31.60	175.30±31.32

4 讨论

课题组前期实验证实柏艾胶囊对自发性高血压大鼠、肾动脉狭窄性高血压大鼠的收缩压均有显著的降压作用,在此基础上我们又观察了其对犬血流动力学的影响,研究表明,柏艾胶囊对犬收缩压、舒张压和总外周血管阻力均有不同程度降低作用,对犬左室内压、左室舒张末压、平均动脉压、心率及心输出量无明显影响。一方面,本实验从药效学角度初步证实中药柏艾胶囊可以通过降低犬的收缩/舒张压及总外周血管阻力改善其血流动力学。另一方面,以往此类的动物实验通常采用传统方法^[14],即将动物开胸后使用电生理记录仪进行观察,存在实验操作创伤大,动物只能一次性使用,死亡率高,观察指标不稳定等方面的缺点,而本次实验采用临床导管介入^[15]手段,并将其引入到动物药效学实验中来,与传统实验相比,具有动物创伤小,不需开胸,可反复利用,观察指标稳定易于控制、相对准确的特点,为实验研究提供了新的研究途径和方法。

参考文献

[1]陶军. 中药及复合降压药的认识与应用[J]. 中国实用内科杂志, 2015,35(4):311-313.

[2]梁英喜,贺昱魁,蒋芦荻,等. 利用重定位策略从中药中发现 L-型钙离子通道作用降压药[J]. 中国中药杂志,2015,40(18):3650-3654.

[3]夏成霞,陆曙. 中药改善高血压病血管内皮功能的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志,2008,28(4):378-381.

[4]孙新梅,任双杰,刘丽娜. 中药降压研究的新进展[J]. 河北中医, 2014,36(11):1742-1744.

[5]贺昱魁,孙志一,张燕玲. 基于醛固酮拮抗活性和专利检索的降压中药组方设计[J]. 中国中药杂志,2014,39(22):4411-4416.

[6]卢全生,雷燕,陈可冀. AT1R 基因多态性与原发性高血压中医证型及降压中药疗效的关系[J]. 中国中西医结合杂志,2005,25(8):682-686.

[7]郑梅生,朱琳,郑云菊. 中药玉夏胶囊对肾性高血压大鼠的降压作用[J]. 中华中医药杂志,2011,26(4):847-850.

[8]周鲁,付超,蔡鑫. 治疗高血压常用中药复方用药规律分析[J]. 中医杂志,2005,46(5):351-354.

[9]德 H. G. 奥格尔,杜冠华. 药理学实验指南——新药发现及药理学评价[M]. 北京:科学技术出版社,2001:378-399.

[10]陈奇. 中药药理实验方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,1993:655-678.

[11]陈青萍,李建民,黄学成. 远程无线实时多参数同步监测在原发性高血压患者中的应用[J]. 中华高血压杂志,2013,21(8):781-783.

[12]贾秀伟,孙之皓,李文学. 犬股动脉插管动物模型的建立[J]. 动物医学进展,2015,36(2):128-129.

[13]周庆国,蔡碧兰,陈桂敏,等. 犬血压正常值及其测量部位探讨[J]. 中国兽医杂志,2005,41(11):37-39.

[14]武振龙,齐长明. 犬血压测量的方法及应用[J]. 中国兽医杂志, 2001,37(3):51-52.

[15]李连达,张荣利,冯新庆,等. 中国小型猪心导管介入冠状动脉栓塞心肌梗塞模型的建立[J]. 中药新药与临床药理,2003,14(3):143-146.