

# 葶苈子中黄白糖介甙对 MCT 所致肺动脉高压大鼠血流动力学影响\*

方志坚<sup>1</sup> 熊旭东<sup>2</sup>

(1 广州中医药大学第二临床医学院 广东广州 510120; 2 上海中医药大学附属曙光医院 上海 200021)

关键词: 降动脉高压; 血流动力学; 葶苈子; 黄白糖介甙; 野百合碱; 实验研究

中图分类号: R 285.5

文献标识码: B

文献编号: 1671-4040(2004)05-0073-02

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 实验动物 清洁级雄性 SD 大鼠 30 只, 体重 (212.33±9.34) g, 由上海中医药大学附属曙光医院清洁级动物房提供。分笼饲养, 自由饮水和摄食。

1.1.2 试剂药品 野百合碱 (monocrotaline, MCT), 由美国 SIGMA 公司提供; 黄白糖介甙 (Helveticoside), 由美国 SIGMA 公司提供; 肝素, 2mL/支, 由上海生物化学制药厂生产 (批号: 001126); 0.9% 氯化钠溶液, 由上海富民药业有限公司生产 (批号: 000529); 氨基甲酸乙酯, 国产分析纯。

1.1.3 实验器材 RM6000 八道生理记录仪, 日本光电; PT-200T 生理压力换能器, 日本光电; 架盘药物天平, 国产。

### 1.2 方法

1.2.1 造模方法 MCT 注入动物体内制造的肺动脉高压模型已为国内外学者所采用<sup>[1]</sup>, 以此作为研究抗肺动脉高压药物时常用的重要工具<sup>[2]</sup>。将 MCT 按 Hayashi 等<sup>[3,4]</sup>方法配制成 2% 的水溶液, 按 60mg/kg 体重剂量给大鼠一次性经肩胛间皮下注射, 可在第 13 天陆续引起肺心病, 第 21 天形成肺心病肺动脉高压的经典模型<sup>[5]</sup>。

1.2.2 分组及用药 30 只大鼠相同方法饲养。按随机数字表随机分为 5 组, 第 1 组为正常对照组, 第 2 组为模型对照组, 第 3、4、5 组为用药组, 每组 6 只。除第 1 组外, 其余 4 组均用 MCT 造模。第 3、4、5 组从第 14 天起每天腹腔注射 Helveticoside, 每次剂量分别按成人 (体重按 50kg 计算) 用药量 (以成人常规用量计算葶苈子 30g 所含 Helveticoside 量) 的 5 倍、1 倍、0.5 倍, 分别标记为 A 组、B 组及 C 组, 共用药 7 天。

1.3 血流动力学测定 右心插管采用孙波等<sup>[6]</sup>报道的方法加以改进, 用 20% 氨基甲酸乙酯 (1.6g/kg) 腹腔麻醉后, 将大鼠右侧颈部皮肤剪开长约 1cm 纵切口, 暴露并游离出 5~7mm 长右侧颈外静脉, 穿入丝线结扎远端血管, 剪一斜形小口, 将一根充盈 1% 肝素溶液的聚乙烯塑料管 (外径 0.9mm) 插入并缓慢推进, 从颈外静脉经右心房、右心室插入肺动脉内, 随导管进入观察示波器波形判断导管到达位置, 一般进入 5cm 可到达肺动脉处。导管连接压力换能器, 经载波放大器, 通过生理记录仪记录右心室收缩压 (RVSP)、右心室舒张压 (RVDP)、肺动脉收缩压 (PASP) 及肺动脉舒张压 (PADP), 计算平均肺动脉压 (mPAP)。走纸速度为

10mm/s, 实验前定标为 1mmHg/mm。记录完毕立即剪开胸腔, 以证实导管在肺动脉处。

1.4 统计学处理 所有数据资料均用均数±标准差 ( $\bar{X} \pm SD$ ) 表示, 采用 *t* 检验进行组间统计学分析。

## 2 结果

所有用药组 RVSP、RVDP、PASP、PADP 及 mPAP 均有所下降, 且 C 组右心室压比 A 组及 B 组下降更为明显, 而 B 组降低肺动脉压比 A 组和 C 组更明显。见表 1。

表 9 各组大鼠右心室压、肺动脉压的测定 ( $\bar{X} \pm SD$ ) mmHg

组别	RVSP	RVDP	PASP	PADP	mPAP
空白组	18.17±4.79	3.50±0.55	9.83±2.71	5.17±2.23	6.72±2.35
模型组	30.17±2.40**	6.33±0.82**	19.17±2.86**	7.83±0.75	11.67±1.07*
A 组	24.00±3.41***△	5.67±2.25	13.67±2.58**	7.00±2.53	9.22±2.52*
B 组	24.60±3.21**△	6.40±0.89△	11.20±1.30***	6.40±1.14*	8.00±1.18***
C 组	18.50±1.22***	2.83±0.75**	13.17±2.56***	7.83±2.04	9.50±1.91**

注: 与模型组相比: \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ ; 与空白组相比: ▲  $P < 0.05$ , ▲▲  $P < 0.01$ ; 与 C 组比较: △  $P < 0.05$ , △△  $P < 0.01$ 。

## 3 讨论

祖国医学认为肺心病肺动脉高压属“肺胀”等范畴, 以水气血瘀贯穿疾病始终, 治疗上多选用泻肺平喘利水消肿之药物, 代表药如葶苈子, 这在临床上的疗效是肯定的。早在六十年代有关葶苈子的有效成分及其药理作用就有人进行过有益的初步的研究<sup>[7]</sup>。葶苈子中含有 5 种强心甙成分, Helveticoside 是其中一种<sup>[8]</sup>。本研究首次发现 Helveticoside 可以显著降低野百合碱所致的大鼠右心室收缩压与舒张压以及肺动脉平均压, 故我们认为葶苈子对肺动脉高压的降压效果可能主要是 Helveticoside 的作用, 这为进一步运用膜片钳技术在分子水平深入研究葶苈子降压机制提供了方向。

实验研究发现: 模型组大鼠右心室压及平均肺动脉压均明显高于空白组, 说明造模成功。B 组大鼠肺动脉压的降低要比 A 组及 C 组大鼠更为明显, 而 C 组右心室压力较 A 组及 B 组下降更为明显。我们认为: Helveticoside 是一种带有毒毛旋花子配基的强心甙。有报道它对兔耳血管有双向作用, 小剂量扩张血管, 大剂量则收缩, 并有一定的毒性作用, 对猫致死量为 0.09mg/Kg<sup>[9]</sup>。5 倍 Helveticoside 用量对大鼠的作用可能是毒性大于药性, 是造成降压效果不理想的可能因素, 所以对模型大鼠降压效果逊于其他 2 组; 而 0.5 倍 Helveticoside 对大鼠作用表现为药效不足, 不能有效地降低肺动脉压, 而长期的高压使得右心室肌疲劳, 呈失代偿状态, 心肌收缩力减弱, 右心室压较低。1 倍的剂量可能在该 3 组

\* 上海市科学技术发展基金资助项目, 编号 98A201。

中是最佳剂量。经治疗后,肺动脉压力下降,右心后负荷减轻,且药物有强心作用,使得右心室肌收缩力代偿性增强,故肺动脉压力下降反而右心室压较正常组高。

本研究尚有不足之处:由于条件限制未能同时研究葶苈子中其他 4 种强心甙单体并进行相互之间药效比较,以便选出降肺动脉压效果最明显的一种或几种,在今后的工作中我们可以进一步深入研究。

参考文献

[1]Huai-Liang Wang.Tetradrine prevents monocrotaline induced pulmonary hypertension in rats [J].Drug Development Research, 1996, 38: 1

[2]Jin HY,Wang HL.Effect of HL-328 on monocrotaline induced pulmonary hypertension[J].Acta Pharmacol Sin, 1996, 17: 82

[3]Hayashi Y, Hussa HF, Lalich JJ.Cor pulmonale in rats[J].Lab Invest, 1967, 16(6): 875

[4]中国医学科学院活血化瘀治则协作组.肺原性心脏病大鼠模型的建立及“通脉灵”疗效的初步观察[J].新医药学杂志, 1976, 7(1): 36

[5]Bruner LH, Bull RW, Roth RA.The effect of immunosuppreddants and adoptive transfer in monocrotaline pyrrole pneumotoxicity[J]. Toxic Appl Pharmacol, 1987, 91(1): 1

[6]孙波,刘文利.右心导管测定大鼠肺动脉压的实验方法[J].中国医学科学院学报, 1984, 6(6): 466

[7]刘世芳.葶苈子的强心作用的初步研究[J].药学学报, 1964, 11(7): 454

[8]郑虎占,董泽宏,余靖,等.中药现代研究与应用[M].北京:学苑出版社, 1998: 4 343

[9]国家医药管理局中草药情报中心站.植物药有效成分手册[M].北京:人民卫生出版社, 1986: 556

(收稿日期: 2004-09-10)

# 从瘀论治肺系疾患初探

陈苾靖

(复旦大学附属上海市第五人民医院中医科 上海 200240)

关键词: 活血化痰; 新感咳嗽; 哮喘; 肺癌

中图分类号: R 243

文献标识码: B

文献编号: 1671-4040(2004)05-0074-01

活血化痰法作为治疗血瘀证的针对性方法,常用于治疗瘀血阻滞引起的胸胁疼痛、风湿痹痛、癥瘕痞块、疮疡肿痛、跌仆伤痛,以及月经不调、经闭、痛经、产后瘀滞腹痛等病症。笔者 10 余年来从“瘀”立论,以活血化痰的方法治疗肺系疾患,略收小效。现摘录之以飨同道。

## 1 新感咳嗽

王某某,女,46 岁,教师。1999 年 9 月 10 日初诊。恶寒发热,喉际作痒,咳嗽频作 6 日,晨起与夜半为甚,痰多色白,咯痰不爽,咳引胸痛,胸部窒闷,饮食减少。舌淡红,苔薄白,脉浮紧。兹因外出旅游后而发斯证。证属风寒外袭,肺失宣降,肺络不利;治拟疏风散寒,肃肺通络。方取华盖散加味,处方:净麻黄 5g,光杏仁 10g,炙苏子 10g,法半夏 10g,白茯苓 10g,大贝母 10g,江枳壳 10g,霜桑叶 10g,广郁金 10g,京赤芍 12g,紫丹参 6g,生甘草 5g。3 剂,水煎分早晚服。首次服药后 3h 遍体汗出,寒热大退。次晨咳嗽、胸闷、胸痛明显减轻,仍以原方 3 剂收功。

按:本案咳嗽证属外感。恙由风寒外袭,表气郁闭,肺失宣降,而成肺卫之证,治取华盖散疏风肃肺。然在诊病过程中,笔者了解到该患者素易忧思郁怒,导致脏腑功能受损,气血循行不畅,形成瘀血内阻,故兼见胸痛、胸闷之症,因此于解表药中加入丹参、赤芍、郁金和血通络。首剂下咽,病即告退。对于肺卫证的治疗一般多遵循叶天士“在卫汗之可也”的原则,用药多以祛邪解表为主。然而得汗之法并非只有使用表药一途,具体的发汗方法有很多。今瘀血内阻,使气机不畅,营卫失于调通,津液不能充分布达周身,故难以使外邪得汗而解。调理内伤,活血行瘀,能使气机宣畅,津随气行,营卫调通,壅塞既去,则腠然而汗出,表邪随之外解,使“里通表自

和”。同时活血行瘀能阻止卫表郁热与在里之瘀血相互搏击,通过“先安未受邪之地”,使表邪失去入里内传之机,而达到防止传变的目的。由此可知新感咳嗽亦可酌加活血行瘀之品,较之用银翘散、桑菊饮等单纯疏解肺卫法具有更好的解热作用,且在缩短疗程、防止传变、减少并发症等方面显示出明显优势。

## 2 哮喘

朱某某,女,36 岁,工人。2003 年 10 月 5 日就诊。哮喘反复发作 20 余年,于受寒后,5d 前宿疾又作。诊见喘息,不得平卧,喉中痰鸣有声,痰粘色白,胸闷气急,形寒怕冷,胃纳不馨。苔白腻,脉弦滑。症属肺气失于宣降,痰浊留恋;治拟温肺散寒,化痰平喘。方取射干麻黄汤化裁,处方:炙麻黄 6g,嫩射干 6g,淡干姜 5g,五味子 5g,光杏仁 10g,炙苏子 10g,白前 10g,浙半夏 10g,云茯苓 20g,炙紫菀 15g,桑白皮 15g。7 剂后未见显效,细察面色晦滞带青,舌质紫黯,上方去射干,加红花 5g、桃仁 10g、全当归 10g。7 剂后哮喘明显减轻,上方加炒白术 15g,再服 7 剂,巩固善后。

按:支气管哮喘是以突然发作,呼吸喘促,喉中哮鸣为临床特征性疾病。属于中医学中的哮病,由于哮必兼喘,故又称哮喘,亦有称哮吼或胸喘。《证治汇补》说:“因内有壅塞之气,外有非时之感,膈有胶固之痰,三者相合,闭拒气道,搏击有声,发为哮病。”由此可知,外风引动内邪是哮喘发作的始动环节,痰瘀内伏是哮喘发作的宿根,气郁、气逆是哮喘发作的病机关键,尤其与肺、脾、肝、肾四脏之气失常有着密切的关系。肺主呼气,肾主纳气,呼吸运动主要依靠肺、肾之气推动而发生。若肺肾之气失常,就会引起肺气的宣通肃降异常。肾气摄纳无力,出现呼吸急促,喉间痰鸣,咳(下转第 88 页)