

水飞蓟宾对猫血液动力学的作用

芮耀诚、陈新生、管爱华¹、韩居珊² (第二军医大学药理学系药理教研室, 上海 201903)

提要 麻醉开胸猫 iv 水飞蓟宾 22-44 mg/kg 后立即出现依剂量性降低 SBP 和 DBP, 但 DBP 的降低较 SBP 明显而持久. 对降主动脉血流量无显著影响, 提示水飞蓟宾可降低外周血管阻力. 88 mg/kg 对心肌收缩性才有明显的抑制作用, 降低 LVSP, dp/dt_{max} 及 $V_{CE-CPIP}$, 对心电图和心率无显著影响. 小鼠 ivLD₅₀ 为 519 mg/kg, 95% 可信限为 461-586 mg/kg.

关键词 水飞蓟宾; 血液动力学; 降压作用; 心脏功能试验

水飞蓟宾(silybin)是菊科植物水飞蓟中总黄酮——水飞蓟素(silymarin)的主要成分, 具有改善肝功能, 保护肝细胞膜的作用, 临床用于急慢性肝炎及肝硬化等有一定疗效⁽¹⁾. 近年来还发现具有降血脂及阻止或清除脂质在肝脏沉积、浸润作用^(2,3), 对大鼠实验性肾病理改变具有保护作用⁽⁴⁾. 对心血管的影响也有报道⁽⁵⁾, 但尚未进行深入研究, 本文报告水飞蓟宾对麻醉开胸猫血液动力学作用, 以提供临床参考.

材 料 和 方 法

血液动力学 猫, 体重 $3.3 \pm SD 0.4$ kg, ♀♂兼有、ip 戊巴比妥钠 40 mg/kg 麻醉. 右侧颈总动脉插管测定动脉收缩压(SBP), 舒张压(DBP)及平均压(MBP). 人工呼吸下开胸, 分离一段降主动脉, 装上直径适宜的电磁流量计探头(4-6 mm), 连接于 MFV-1200 型电磁流量计上, 测取降主动脉流量(DABF).

自心尖插入充满 0.5% 肝素生理盐水溶液的塑料管至左心室腔内并固定之, 测取左心室

内压(LVP), LVP 信号经 ZL-1 直流放大器放大 10 倍测取左室舒张末期压(LVEDP), 经 YX-1 压力信息处理器测取左心室内压变化速率(dp/dt). 记录心电图 II 导联. 上述观察指标均同步记录于 SJ-61 型六道生理记录仪上, 用纸速 0.25 mm/s 与 50 mm/s 记录给药前后变化, 从纸速 50 mm/s 的 ECG 测得心率(HR), 从 LVP 曲线测取左室收缩压(LVSP), 从 dp/dt 曲线测取左室内压上升速度峰值(dp/dt_{max})及从 0 到 dp/dt 峰值的时间(t-dp/dt_{max}), 按文献⁽⁶⁾测取共同最高等容收缩压时心肌成分的缩短速度($V_{CE-CPIP}$). 右侧股 v 插管供输液及给药. 各项指标于术后 20-30 min 后开始记录.

急性毒性实验 小鼠 36 只, 体重 $20 \pm SD 0.4$ g, ♀♂各半, 分为 4 组, iv silybin, 观察 3 d, 用机率单位法⁽⁷⁾计算 LD₅₀.

猫 3 只, 体重 $2.4 \pm SD 0.4$ kg, 股 v 恒速 iv silybin, 记录 ECG II 导联及血压, 记录中毒、致死剂量及中毒时 BP, HR 及 ECG 变化.

药物 所用水飞蓟宾按文献⁽⁸⁾制成葡甲胺盐, 用 4% 聚乙烯吡咯烷酮(PVP)配成注射液, 用前按文献^(9,10)用 751 G 型紫外分光光度计测定含量.

溶剂对照组为 4% PVP + 2.4% 葡甲胺, 所用葡甲胺量相当于最大剂量组用量. 水飞蓟宾 22, 44, 88 mg/kg (分别约相当于中毒剂量的 1/16, 1/8, 1/4), 以 2 ml/min 的速度 iv 给药, 记录给药后即刻, 2, 5, 10, 15, 30 min 各指标的变化值. 表中所列数据为变化峰值.

结 果

对猫血压、心率和心电图的影响 如表 1 所示, 溶剂对照组 MBP, SBP 及 DBP 不降低,

1984年7月25日收稿 1985年1月16日修回

¹ 本系80年级毕业实习学员

² 上海市杨浦区卫生学校药理教研组

1984年9月在第三届全国药理学术会议论文摘要专刊登摘要

Tab 1. Effects of iv silybin on hemodynamics of anesthetized open-chest cats ($\bar{x} \pm SD$). * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ as compared to control

	Control (n = 9)		22 mg/kg (n = 9)		44 mg/kg (n = 8)		88 mg/kg (n = 6)	
	Before	Change	Before	Change	Before	Change	Before	Change
MAP (mm Hg)	128 ± 27	4 ± 2*	102 ± 23	-11 ± 7***	104 ± 21	-20 ± 8***	108 ± 11	-37 ± 5***
SBP (mm Hg)	152 ± 33	4 ± 4*	126 ± 26	7 ± 5***	130 ± 23	14 ± 10***	135 ± 10	-23 ± 4***
DBP (mm Hg)	114 ± 25	3 ± 3*	87 ± 21	-13 ± 7***	88 ± 9	-20 ± 7***	91 ± 11	-38 ± 5***
HR (beat/min)	175 ± 26	-1 ± 2*	162 ± 26	1 ± 6*	162 ± 32	2 ± 3*	164 ± 13	-1 ± 7*
LVSP (mm Hg)	195 ± 36	5 ± 5*	164 ± 35	-3 ± 12*	168 ± 38	12 ± 11***	176 ± 6	-30 ± 10***
dp/dt _{max} (mm Hg/s)	3681 ± 806	119 ± 121*	3022 ± 931	-172 ± 148*	3275 ± 774	-319 ± 227***	3008 ± 390	-525 ± 371***
DABF (ml/min)	237 ± 48	20 ± 8*	236 ± 48	26 ± 21*	250 ± 53	32 ± 24*	246 ± 55	16 ± 24*
t-dp/dt _{max} (ms)	58 ± 7	0 ± 0*	58 ± 8	-3 ± 5*	53 ± 10	3 ± 5*	53 ± 8	2 ± 4*
V _{CB-CPIP} (s ⁻¹)	31 ± 8	1 ± 1*	32 ± 4	-2 ± 2*	34 ± 5	-2 ± 3**	28 ± 4	-4 ± 3***

反而略有升高。iv 水飞蓟宾 22 mg/kg 组 MBP, SBP 和 DBP 均有下降, 但 SBP 于 5 min 即达正常值, MBP, DBP 于 10 min 达到或接近正常。iv 44 和 88 mg/kg 组降压程度加大, 维持时间延长, 观察 30 min 仍未恢复。在 30 min 时 88 mg/kg 组血压比 44 mg/kg 组仍低 11%。各给药组与对照组相比 $p < 0.01$ 。SBP 和 DBP 相比, DBP 降低的幅度均大于 SBP。

三个剂量组对心率均无显著影响, 2 min 后加快不显著。ECG 也无明显改变。

对猫心脏血液动力作用 iv 水飞蓟宾 22 mg/kg 组对 LVSP 无明显减低, 44 mg/kg 减低 8% ($p < 0.01$), 给药后 5 min 内基本接近正常, 88 mg/kg 组减低 17% ($p < 0.01$), 30 min 接近正常。iv 22, 44, 88 mg/kg 后对 dp/dt_{max} 分别下降 5%, 9% 及 17% ($p < 0.01$), V_{CB-CPIP} 分别下降 5%, 6% ($p < 0.05$) 及 6% ($p < 0.01$)。

降主动脉流量(DABF)略有升高, 但与溶剂组对比, 差异不显著。提示随剂量的增加对心脏收缩性抑制作用增强。对 t-dp/dt_{max} 和 LVEDP 均无显著影响。

小鼠急性 LD₅₀ 及猫急性中毒时心电图及血压的变化 小鼠 LD₅₀ 为 519 mg/kg, 95% 可信限为 461-586 mg/kg。

猫连续 iv silybin 直至 369 ± 26 mg/kg 时 ECG 才出现 T 波明显高耸, 随继续给药出现房室传导阻滞, 由轻度到重度, 以致死亡。致死剂量为 484 ± 38 mg/kg, HR 仅在接近中毒时 (318 ± 53 mg/kg) 才减慢。

对血压, 随剂量增大降压幅度增加, 但当剂量增加到 109 ± 6 mg/kg 时, 血压不再降或降压幅度很小, 直到开始中毒前仅降 15%, 当 ECG 出现 T 波明显高耸, 传导阻滞时, 血压再次降低直至死亡。

讨 论

本实验结果表明 silybin iv 对猫具有降压作用,而降主动脉流量无显著变化。因 DBP 下降幅度较 SBP 大,以及对心脏抑制比降压程度轻(其剂量相差约 1 倍),且心脏抑制的消除先于血压的恢复,所以外周阻力降低可能为降压的主要机理,

Silymarin 半琥珀酸钠盐 iv LD₅₀ 在♀和♂小鼠分别为 406 和 391 mg/kg⁽¹¹⁾。本实验所测定 silybin 葡甲胺盐 LD₅₀ 较 silymarin 为大,毒性减小。

Silybin 毒性小,具有保肝保肾及降低血脂的作用。最近我室进一步证明 Silybin 能使低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)降低,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)升高,对冠心病的防治可起到一定的效果,值得试用。

致谢 本实验在训练部药理教研室进行,得到该室心血管组同志的大力支持;张艳丽,袁继民二同志参加部分工作;药剂教研室蒋雪涛同志提供水飞蓟宾。

参 考 文 献

- 1 Wagner VH, Hörhammer L, Münster R. *Arzneim Forsch* 1968; 18:688
- 2 仇士杰、龙焜、黄守兴,等。解放军医学杂志 1981; 6:75
- 3 Petronelli A, Roda E, Briganti M, Morselli Labate AM, Barbara L. *Clin Ther (Rome)* 1981; 99:471
- 4 Vogel G, Braatz R, Mengs U. *Agents Actions* 1979; 9:221
- 5 Vogel G, Trost W, Braatz R, et al. *Arzneim Forsch* 1975; 25:179
- 6 陈修、黄倩霞、周铁军、戴汉云。药学学报 1980; 15:71
- 7 Finney DJ. *Statistical method in biological assay*. 2nd ed. London: Griffin, 1964
- 8 «水飞蓟的综合利用»编辑组。保肝药用植物水飞蓟的综合利用。第 1 版。北京:科学出版社, 1980:75
- 9 吴知行、张时行、徐丽蓉、于如颢。南京药学院学报 1981; (2):28
- 10 蓝其田、康震、张时行、吴知行、于如颢。同上 1983; (1):75
- 11 Vogel G, Trost W, Braatz R, et al. *Arzneim Forsch* 1975; 25:82

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Jan, 7 (1) : 34-36

EFFECTS OF SILYBIN ON HEMODYNAMICS IN ANESTHETIZED OPEN-CHEST CATS

RUI Yao-cheng, CHEN Xin-sheng, GUAN Ai-hua, HAN Ju-shan

(Dept Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Second Military Medical College, Shanghai 201903)

ABSTRACT Silybin 22, 44, 88 mg/kg iv lowered the amplitude and duration of diastolic blood pressure (DBP) more than those of systolic (SBP). That the descending aortic blood flow (DABF) did not change significantly suggests a reduction of peripheral resistance and dilatatory action on the resistant blood vessels. Silybin 88 mg/kg iv produced a marked depression of cardiac contractility: decreased left ventricular systolic pressure (LVSP), maximal rate of change

of intraventricular pressure (dp/dt_{max}) and V_{CE} at common peak isovolumetric intraventricular pressure ($V_{CE-CPIP}$). This drug caused no marked alteration in ECG and heart rate. Toxic dose of silybin caused an elevation of T wave and a depression of A-V conduction.

KEY WORDS silybin; hemodynamics; hypotension; heart function tests