

水仙貳和川芎嗪对心脏血液动力学作用的比较

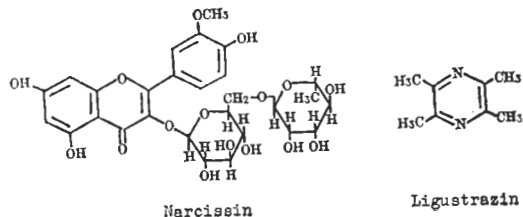
陈立峰、王瑰莹、李群爱、刘桂焕 (湖南省中医药研究院, 长沙 410006)

提要 水仙貳与川芎嗪对离体豚鼠灌流心脏产生剂量依赖性抑制心肌收缩与增加冠脉流量。麻醉开胸犬, 电磁流量计测心输出量与冠状窦血流量, 取血测血 O_2 。iv 水仙貳 10 mg/kg 降低血压、LVSP 与心肌耗 O_2 , 不影响 $\pm LVdP/dt_{max}$ 、左室做功与心率。iv 川芎嗪 10 mg/kg 降低血压、外阻与左室做功, 增加 LVSP、 $\pm LVdP/dt_{max}$ 、心率与心肌耗 O_2 。两药不影响心搏量。

关键词 水仙貳; 川芎嗪; 心脏功能试验; 血液动力学; 心肌耗氧

蒲黄(*Typha angustata* Bory et Chaub) 对冠心病或高血压病有一定治疗作用。药理研究

证明其水溶性提取物能扩张血管、降低血压⁽¹⁾。从中分得水仙貳(narcissin)⁽²⁾为黄酮类化合物^(3,4)。合成的水仙貳元⁽⁵⁾能降低大鼠毛细血管通透性⁽⁶⁾、解除豚鼠小肠痉挛⁽⁷⁾。但水仙貳的药理研究还未见报道。为此, 本文探索水仙貳对心脏血液动力学的作用, 并与川芎的有效成份川芎嗪(ligustrazin)进行比较研究。



材料与方 法

水仙甙系按文献(2)从湖南省南县产长苞香蒲(*Typha angustata* Bory et Chaub)花粉中分离得到, 临用前配成 20 mg/ml 水溶液(或用乐氏液配制)置 38°C 水浴中保存备用。川芎嗪为北京第四制药厂产品。

取体重 $427 \pm SD$ 18 g 豚鼠 36 只, ♀♂ 各半, 按 Langendorff 法⁽⁸⁾以乐氏液 38°C 恒温、6.7 kPa 恒压灌流离体心脏, 置银丝电极于主 A 和心尖部测心电图计算心率(HR); 用 YL-1 型拉力换能器对灌流心脏加 2 g 拉力, 稳定后测心肌收缩力(MCF)并微分; 用 MF-27 型电磁血流量计以 FF-010T 型探头测导管内灌流液流量代表冠脉流量(CF)。上述指标记录于 RM-86 型多道生理记录仪。按拉丁方给予水仙甙或川芎嗪。所得资料作回归分析或自身比较 *t* 检验。

取体重 14 ± 2 kg 成年杂种犬 7 条, ♀♂ 兼用, iv 戊巴比妥钠 25 mg/kg 麻醉, iv 肝素 5 mg/kg, 正压人工呼吸下正中开胸。按文献(9)方法将一根心导管自左颈总动脉插至左心室, 以 LPu-0.5 型压力换能器测左心室内压并微分; 另取一导管插入股动脉, 测血压曲线; 剥离主动脉根部脂肪组织后用 MF-27 型电磁血流量计探头(FR-100 T 或 FR-120 T 型)挂

于主动脉根部测主动脉流量代表心输出量(CO); 并从右心房插套管至冠状窦, 血液经导管迴流至右颈外静脉, 以 FF-030T 型流量计探头测导管内血流量代表冠状窦血流量; 针型电极插入四肢皮下测 II 导联心电图。上述指标均记录于 RM-86 型多道生理记录仪。读取左室内压峰值(LVSP)、 $\pm LVdP/dt_{max}$ 、收缩压(sAP)与舒张压(dAP)。计算 HR、平均动脉压($mAP = (sAP + 2 \times dAP)/3$)、心指数($CI = CO/\text{体表面积}$)、搏指数($SI = CI \times 1000/HR$)、左室做功指数($LVWI = (mAP - \text{左室舒张末压}) \times SI \times 100$)与总外周血管阻力($TPVR = mAP \times HR \times 10/CO$)⁽¹⁰⁾。用 CY-2 型测氧仪测动脉血与冠状窦血 O_2 分压, 比色法测血红蛋白含量, 参考文献(11)计算心肌组织耗 O_2 量和 O_2 摄取率。按拉丁方自股静脉给药, 给药前和给药后 1, 3, 5, 10, 20, 30 min 分别测算上述指标。用 *F* 检验或自身比较 *t* 检验求差异显著性。

结 果

对离体心脏的作用 水仙甙明显抑制离体豚鼠心肌收缩力 MCF, 其作用随药物剂量加大而增强, 呈指数曲线关系($r = 0.9978$); 明显降低心肌最大收缩速率($+MCdF/dt_{max}$)与舒张速率($-MCdF/dt_{max}$); 明显增加 CF, 作用随药

Tab 1. Effects of narcissin (Nar) and ligustrazin (Lig) on myocardial contractile force (MCF), $\pm MCdF/dt_{max}$ and coronary flow (CF) in the isolated guinea pig hearts. $n = 18$. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ compared with before drug.

Drug	Dose (mg/heart)	MCF lowering (g)	+ MCdF/dt _{max} lowering (g/s)	- MCdF/dt _{max} lowering (g/s)	CF raising (ml/min)
Nar	0.037	$0.6 \pm 1.3^*$	$1.4 \pm 3.0^*$	$1.3 \pm 3.2^{**}$	$1.2 \pm 1.0^{***}$
	0.120	$0.4 \pm 1.1^*$	$0.3 \pm 2.8^*$	$0.3 \pm 1.9^*$	$1.9 \pm 1.3^{***}$
	0.385	$1.0 \pm 1.0^{***}$	$1.6 \pm 2.3^{***}$	$0.9 \pm 1.9^*$	$2.8 \pm 1.1^{***}$
	1.24	$1.5 \pm 1.3^{***}$	$6.3 \pm 12.5^{***}$	$1.8 \pm 2.8^{**}$	$4.4 \pm 1.7^{***}$
	4.00	$3.4 \pm 2.2^{***}$	$14.4 \pm 16.8^{***}$	$5.7 \pm 8.6^{**}$	$6.2 \pm 2.3^{***}$
Lig	0.10	$1.5 \pm 1.5^{***}$	$2.7 \pm 2.4^{***}$	$0.6 \pm 1.6^*$	$1.5 \pm 1.4^{***}$
	0.30	$2.0 \pm 2.0^{***}$	$3.7 \pm 4.6^{***}$	$1.8 \pm 2.6^{***}$	$3.0 \pm 1.6^{***}$
	1.00	$3.6 \pm 2.8^{***}$	$9.6 \pm 6.1^{***}$	$5.0 \pm 4.5^{***}$	$6.1 \pm 2.3^{***}$
	3.00	$7.2 \pm 4.4^{***}$	$15.1 \pm 8.4^{***}$	$9.1 \pm 7.2^{***}$	$8.7 \pm 3.3^{***}$

物的对数剂量加大而增强,呈S形曲线关系($r=0.9889$)。川芎嗪亦明显抑制MCF,其量-效关系呈指数曲线型($r=0.9982$);亦明显降低 $+MCdF/dt_{max}$ 与 $-MCdF/dt_{max}$,但降低 $+MCdF/dt_{max}$ 的作用更为明显;还明显增加CF,量-效曲线呈S形($r=0.9988$)(表1)。在每心4mg剂量范围内,水仙貳抑制MCF, $\pm MCdF/dt_{max}$ 与增加CF的作用比川芎嗪弱。两药均不明显影响离体心脏HR。各项指标在5min内恢复至给药前水平。

水仙貳与川芎嗪增加CF分别与其抑制MCF明显相关(水仙貳: $r=0.9912$,川芎嗪: $r=0.9784$),川芎嗪的作用曲线($22-y=0.0024e^{0.591x}$)较水仙貳的作用曲线($22-y=0.0962e^{0.343x}$)平行右移(表2)。

Tab 2. Relationships between coronary flow and myocardial contractile force affected by narcissin or ligustrazin in isolated guinea pig hearts ($n=18$). $\bar{x}\pm SD$.

Drug	Concn in Locke-solution (mmol/L)	Coronary flow (ml/min)	Myocardial contractile force(g)
Nar	before drug	12±5	14±6
	0.06	13±4	13±6
	0.2	14±4	13±7
	0.6	15±5	12±7
	2.0	16±5	12±6
	6.4	18±4	11±6
Lig	before drug	13±5	15±5
	0.7	15±5	13±5
	2.2	16±5	13±5
	7.3	19±5	11±4
	22.0	22±5	7±4

对犬心脏血液动力学的影响

1. 对心脏功能的影响 iv水仙貳10mg/kg, LVSP稍降低外对 $\pm LVdP/dt_{max}$, HR, CI, SI和LVWI均无明显影响。iv川芎嗪10mg/kg后,3-5min内明显增加LVSP与 $\pm LVdP/dt_{max}$,10min内HR明显加快(图1);给药后1min, LVWI下降 $33\pm 10\%$,随即恢复;对CI和SI无影响。iv川芎嗪5mg/kg,3min内使LVSP增加 2.1 ± 1.9 kPa, $+LVdP/dt_{max}$

增加 97 ± 75 kPa/s,对 $-LVdP/dt_{max}$, HR, LVWI, CI和SI均无明显影响。NS对上述指标无影响。

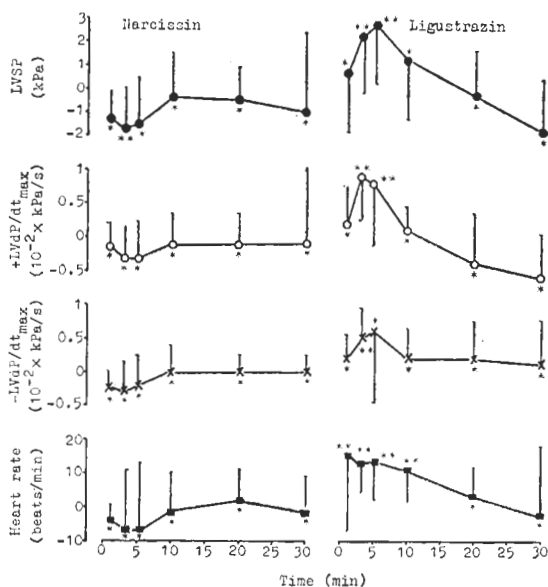


Fig 1. Time course of narcissin and ligustrazin iv on changes of the left ventricular systolic pressure (LVSP) and its first derivative ($\pm LVdP/dt_{max}$) and heart rate in 7 anesthetized open-chest dogs. ** $p<0.05$, (1 mm Hg = 133.322 Pa)

2. 对血压与血管阻力的影响 iv水仙貳10mg/kg,3min时,血压下降达到峰值,sAP下降 1.5 ± 1.4 kPa, dAP下降 1.2 ± 1.0 kPa, mAP下降 1.2 ± 1.1 kPa,均有显著意义;虽对TPVR有轻微降低作用,但不显著。iv川芎嗪10mg/kg,1min时,血压下降达到峰值,sAP下降 2.4 ± 1.1 kPa, dAP下降 1.6 ± 1.0 kPa, mAP下降 1.9 ± 0.9 kPa, TPVR下降 2300 ± 2100 dyn·s/cm⁵,均有显著意义。iv川芎嗪5mg/kg, sAP下降 1.4 ± 1.2 kPa,但对dAP, mAP与TPVR无明显影响。水仙貳的降压作用比川芎嗪弱但维持时间较长。NS对血压与TPVR均无影响。

3. 对冠脉流量与心肌耗氧的影响 表2显示,iv水仙貳10mg/kg后,1-10min内明显降低心肌耗O₂量与O₂摄取率,不明显影响冠脉流量(CBF)。iv川芎嗪10mg/kg后,

Tab 3. Effects of narcissin (Nar) and ligustrazin (Lig) iv on coronary blood flow (CBF), volume of oxygen consumption (VO_2) and take-up rate of oxygen (RO_2) by myocardium in 7 anesthetized open chest dogs. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$ compared with NS.

Index	Drug	Dose mg/kg	Before drug	Change after drug			
				1 min	3 min	5 min	10 min
CBF(ml/min per 100 g of myocardium)	NS	0.5 ml	32±13	-0.5±2.3	-0.5±4.2	-1.3±4.7	0.3±4.8
	Nar	10	27±11	3.3±3.9*	3.8±3.5*	1.1±12.5*	2.2±10.2*
	Lig	10	33±15	3.9±7.7*	13.7±10.1**	14.0±14.6**	8.6±8.4*
VO_2 (ml/min per 100 g of myocardium)	NS	0.5 ml	4±1	0.1±0.4	0.1±1.0	0.1±0.7	0.1±0.7
	Nar	10	5±2	-0.6±0.5*	-0.8±0.4**	-0.7±0.6**	-0.6±0.4**
	Lig	10	4±2	0.9±1.0*	2.3±1.3**	1.6±1.5**	1.2±1.7*
RO_2 (%)	NS	0.5 ml	55±18	1.6±2.7	0.9±4.9	2.2±2.1	2.1±2.3
	Nar	10	59±14	-2.2±4.7*	-5.0±3.2**	-5.7±2.4*	-6.8±4.8*
	Lig	10	50±16	10.6±13.8*	12.4±15.4**	6.0±19.1*	6.3±16.2*

1-5 min 内明显增加心肌耗 O_2 量、 O_2 摄取率与 CBF。iv 川芎嗪 5 mg/kg, 5 min 时, CBF 增加 14 ± 15 ml/min, 使每 100 g 心肌耗 O_2 量增加 1.0 ± 0.7 ml/min, 均有显著意义; 但不影响心肌 O_2 摄取率。给药 20 min 后, 各项指标均恢复至给药前水平。

讨 论

水仙甙明显降低离体豚鼠心脏 MCF, 明显降低 $\pm MCdF/dt_{max}$, 表明其对心脏具有直接抑制作用。在整体麻醉开胸犬实验中, 这种抑制作用明显减轻, 使 LVSP 稍下降而不影响 $\pm LVdP/dt_{max}$, 这可能与直接作用于心脏的药物浓度较低有关, 当然不排除动物种属差异和整体效应的存在。水仙甙降低整体动物 LVSP, 同时使 TPVR 和 HR 略下降, 其综合效应可使血压下降, 并维持心脏泵血功能的稳定。

文献(12)报道, 心肌耗氧量主要决定于 HR、心脏室壁张力和心肌收缩状态, 并随心肌收缩速率的变化而改变。水仙甙降低 LVSP 使心脏室壁张力下降, 同时降低血压减轻心脏后负荷, 不加快 HR, 不增加 $\pm LVdP/dt_{max}$, 这些可能是水仙甙降低心肌耗 O_2 量和 O_2 摄取率的主要原因。

川芎嗪对离体心脏亦有明显抑制作用。但其整体效应与水仙甙不同, 表现为强心作用。川芎嗪使 TPVR 下降, 同时降低血压, 因此,

认为其有扩张外周血管的作用。川芎嗪的这些作用可能通过传出神经系统而反射性加快 HR、增加 LVSP、加大 $\pm LVdP/dt_{max}$, 同时使心肌耗 O_2 量和 O_2 摄取率增加。川芎嗪降低血压, 减轻心脏后负荷, 虽能降低心肌耗 O_2 , 但不能抵销上述作用。川芎嗪明显增强心肌收缩性能, 又能降低心脏后负荷, 但并不影响心脏泵血功能, 作用机制如何, 仍需探讨。

水仙甙的心血管活性明显不如川芎嗪强。但水仙甙能降低心肌耗 O_2 和 O_2 摄取率, 在抗心肌缺血方面可能比川芎嗪好。

致谢 本文曾蒙陈修教授提出宝贵意见; 李庚加同志鉴定植物标本; 杨永华和柳克玲同志指导水仙甙的化学分离; 樊湘红和周铁军同志参加部份工作

参 考 文 献

- 1 湖南省中医药研究所药理组. 蒲黄对心血管及平滑肌的药理作用. 湖南医药杂志 1976; 3 (2): 48
- 2 杨永华、柳克玲、董志立. 长苞香蒲黄酮类化合物的研究. 中草药 1983; 14: 11
- 3 Takashi K, Hase T. Components of *Narcissus* flowers. *J Inst Polytech* 1956; 5: 49
- 4 久保田尚志・長谷網男 水仙花から得られた新配糖体 narcissin について 日本化学雑誌 1956; 77: 1059
- 5 Heap T, Robinson R. Synthesis of kaempferide and isorhamnetin. *J Chem Soc* 1926: 2336
- 6 Gorescu EG, Dumitrescu S. Effect of isorhamnetol on capillary permeability. *Nature*

- 1966, 212 : 78
- 7 Hoerhammer L, Wagner H, Saifner B. Flavones of compositae and papilionaceae III. New flavone glycosides obtained from *Matricaria chamomilla*. *Arzneimittelforsch* 1963, 13 : 33
 - 8 黄文兴. 心脏与冠状血管实验法. 见: 徐叔云、卞如谦、陈修, 主编. 药理实验方法学. 北京: 人民卫生出版社. 1982 : 668-9
 - 9 陈立峰、李群爱、周铁军、王瑰莹、陈振中. 细辛、去甲乌药碱和多巴胺对狗心源性休克的作用. *中草药* 1985, 16 : 456
 - 10 陈修、黄倩霞、周铁军、戴汉云. 枳实及其升压有效成份与多巴胺、多巴酚丁胺对心脏功能和血液动力学的对比研究. *药学报* 1980, 15 : 71
 - 11 Carl RH. *Modern cardiovascular Physiology*. 1st ed. Boston: Little, Brown & Co, 1981 : 189-98
 - 12 Swan HJC, Parmley WW. Congestive heart failure. In: Sodeman WA, Sodeman TM, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. 6th ed. London: Saunders, 1979 : 317-8

Acta Pharmacologica Sinica 1987 Mar, 8 (2) : 123-127

Comparison of effects of narcissin and ligustrazin on cardiac hemodynamics

CHEN Li-Feng, WANG Gui-Xuan, LI Qun-Ai, LIU Gui-Huan

(Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, Changsha 410006)

ABSTRACT The effects of narcissin (Nar), an extract from the pollen of *Typha angustata* Bory et Chaub, on cardiovascular function and myocardial oxygen consumption were studied in 7 anesthetized open-chest dogs and 36 isolated guinea pig hearts in comparison with the action of ligustrazin (Lig). The tracings were recorded on RM-86 polygraph.

Both Nar and Lig markedly increased the coronary flow and decreased the myocardial contractile force (MCF) as well as $\pm MCdF/dt_{max}$ in isolated hearts. The exponential function curve between the decreasing MCF and the increasing coronary flow for Lig shifted parallelly rightward from Nar.

Nar distinctively decreased the arterial blood pressure, the oxygen consumption

and take-up rate of oxygen by myocardium and slightly affected the cardiac function indices, heart rate, total peripheral vascular resistance and the coronary blood flow in the anesthetized dogs. Lig lowered the arterial blood pressure and increased the left ventricular pressure, $\pm LVdP/dt_{max}$, heart rate, coronary blood flow and the volume of myocardial oxygen consumption, but did not change the cardiac pump function. Nar may be recommended for the treatment of coronary heart disease, since Nar has the advantage of decreasing myocardial oxygen consumption without increasing heart rate.

KEY WORDS narcissin; ligustrazin; heart function tests; hemodynamics; myocardial oxygen consumption