

7 Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res* 1969; 24 : 109-21.

8 Struyker-Boudier HAJ, Evenwel RT, Smits JFM, van Essen H. Baroreflex sensitivity during the development of spontaneous hypertension in rats. *Clin Sci* 1982; 62 : 589-94.

520=523

(6)

BIBLID: ISSN 0253-9756 中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1992 Nov; 13 (6) : 520-523

三七总皂甙、维拉帕米、去甲肾上腺素对大鼠和兔脑循环的作用比较¹

伍杰雄、孙家钧 (中山医科大学药理教研室, 广州 510089, 中国)

R 965.2

Comparative effects of *Panax notoginseng* saponins, verapamil, and norepinephrine on cerebral circulation in anesthetized rats and rabbits¹

KEY WORDS ginseng; saponins; verapamil; norepinephrine; potassium chloride; basilar artery; vascular resistance

WU Jie-Xiong, SUN Jia-Jun
(Department of Pharmacology, SUN Yat-Sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510089, China)

提要 三七总皂甙(PNS) 20-80 mg·kg⁻¹ iv使麻醉兔MBP和CVR下降27-47%和11-17%。Ver表现出类似效应, NE则相反。PNS和Ver也使麻醉大鼠的MBP和CVR明显下降。对CBF, PNS和Ver的作用呈明显动物种属差异性。对KCl诱发的兔基底动脉环收缩反应, PNS 1, 3 mg·ml⁻¹表现出非竞争性抑制作用, 其pD₂'为2.69±0.20 (-lg g·ml⁻¹), 表明PNS、Ver为脑血管扩张药, 而NE为脑血管收缩药。

ABSTRACT In urethane-anesthetized New Zealand rabbits, mean blood pressure (MBP) and cerebrovascular resistance (CVR) fell by 27-47% and 11-17% ($P < 0.05$), respectively after *Panax notoginseng* saponins (PNS) 20-80 mg·kg⁻¹ iv. Verapamil (Ver) 30 μg·kg⁻¹ iv showed similar effects, but norepinephrine (NE) 30 μg·kg⁻¹ iv showed opposite effects. PNS and Ver reduced the MBP and CVR in sodium pentobarbital-anesthetized Wistar rats. The actions of PNS and Ver on cerebral blood flow (CBF) were related to the animal species, i.e. PNS increased CBF in rats but reduced that in rabbits. Ver increased CBF in rabbits but had no effects on that in rats. In isolated ring segments of New Zealand rabbit basilar arteries, PNS 1 and 3 mg·ml⁻¹ non-competitively inhibited the contractions induced by KCl with the pD₂' value 2.69 ± 0.20 (-lg g·ml⁻¹). The results indicate that PNS and Ver are vasodilators of brain blood vessel, which would be beneficial to cerebral circulation, while NE is a vasoconstrictor of brain blood vessel.

关键词 人参; 皂甙类; 维拉帕米; 去甲肾上腺素; 氯化钾类; 基底动脉; 血管阻力

Received 1991-05-02 1992-05-27

¹ Project supported by the Young Scientists' Research Foundation of the Ministry of Public Health of China, No 89-Y-014.

三七总皂甙(*Panax notoginseng* saponins, PNS)对脑血管性疾患有较好疗效⁽¹⁾。对实验性家兔和沙土鼠急性脑缺血具保护作用^(2,3)。是否与PNS对脑循环的影响有关?为此,本文用大鼠和家兔进行脑血流动力学测定,研究PNS对不同动物脑循环的影响。同时,与维拉帕米(verapamil, Ver),去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)进行比较。并在离体兔基底动脉环上,研究PNS对氯化钾(KCl)诱发的血管平滑肌收缩反应的影响。PNS对脑循环的作用研究,迄今,仅见一篇文献报道⁽⁴⁾。而且,该文用未结扎二侧椎动脉的狗的颈内动

脉血流量作为全脑血流量, 代表性不好。大鼠和家兔脑循环特点与人相似, 当闭锁了椎动脉和颈外动脉及其分枝后, 其脑血流供应便主要由二颈内动脉提供, 因此, 本实验法测得的脑血流量代表性较好。

MATERIALS AND METHODS

PNS, 粉, 由广西梧州第三制药厂提供, 其薄层鉴定结果同前文^[5], 临用时用 0.9% NaCl 液溶解配成所需浓度, Ver 为天津和平制药厂安甌剂, NE 为广州明兴制药厂安甌剂, NaCl, KCl 均为国产 AR, 兔和大鼠均由我校实验动物中心提供, 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异显著性检验用 *F* 或 *t* 检验。

大鼠 MBP, CBF, CVR, HR 的测定 Wistar 大鼠, ♂, 体重 $187 \pm s 31$ g, ip 3% 戊巴比妥钠 $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 麻醉, 卧位固定, 颈后正中切口, 暴露两侧的第一颈椎横突孔, 将双极电凝器电极一臂插入横突孔内, 以电压 6 V, 时间 3 s 强度电灼凝断两侧椎动脉^[6], 缝合切口, 改为仰位固定, 插入气管插管, 右股动脉导管(内含肝素 $50 \text{ U} \cdot \text{ml}^{-1}$ 生理盐水)和右股静脉插管, 分离二侧颈总动脉, 结扎其颈外动脉及其分枝, 于二侧颈总动脉分别挂上口径适宜(0.5–1 mm)的 FB 钩型电磁流量计探头, 接 MFV-1200 型电磁流量计, 显示二侧颈内动脉血流量, 它们之和代表全脑血流量(CBF)^[7], 记录股动脉平均血压(MBP)和心率(HR), 并连同 CBF 一起同步描记于 RM-6000 型多道生理记录仪上, 术后 30 min, 各项观测指标平稳后, 股静脉给药, PNS 剂量为 50, 100, 200 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; Ver 剂量为 $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$; 0.9% NaCl 作为对照, 各药每次给药容量为 $0.3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$, 0.5 min 内注完, 观测 10 min, 比较 0.9% NaCl 组与 PNS, Ver 组各项指标的变化, 实验结束后, 取出全脑称重, 以 MBP / CBF 为脑血管阻力(CVR)^[7]。

兔 MBP, CBF, CVR, HR 的测定 New Zealand 兔, ♂, 体重 $1.75 \pm s 0.19$ kg, 耳 iv 25% 乌拉坦 $1-1.25 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 麻醉, 仰位固定, 于颈根部锁骨下分离并结扎二侧椎动脉, 同上法记录 MBP, HR, CBF (电磁流量计探头口径为 1–2 mm), PNS 剂量为

20, 40, 80 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; Ver 和 NE 剂量均为 $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$; 0.9% NaCl 作为对照, 各药每次给药容量为 $1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$, 余同上。

离体兔基底动脉环实验^(5,8) New Zealand 兔, ♂, 体重 2.5 ± 0.3 kg, 击头前部致晕, 迅速取出全脑置 4°C , O_2 饱和的 Krebs 液中, 分离出基底动脉, 剪制成 4 mm 长血管环标本, 悬挂于盛有 5 ml Krebs 液(pH 7.3–7.4, $37.5 \pm 0.2^\circ\text{C}$, 持续通 95% $\text{O}_2 + 5\%$ CO_2 气体)的离体浴槽里, 收缩反应经拉力换能器转换描记于 XWT-264 型双笔自动平衡仪上, 静息负荷 500 mg, 平衡时间 2 h, 每 30 min 换液 1 次, 制做 KCl 累积量-效曲线, 在重复制做量-效曲线前 15 min 加入 PNS 1 或 $3 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$, 测定给 PNS 后曲线的变化, 计算拮抗参数。

RESULTS

PNS 和 Ver 对 Wistar 大鼠脑循环的影响

- 1) 对 MBP 的影响: PNS $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv 1 min 后, MBP(对照值为 $16.1 \pm 1.2 \text{ kPa}$)下降, 至 3 min, 下降达最大值($n=6$, 下降 $35 \pm 15\%$, $P < 0.01$), 持效时间不小于 9 min, PNS 50, 100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv 对 MBP 无影响($n=4-5$, $P > 0.05$);
- 2) 对 CBF 的影响: PNS 50, 100, 200 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv 0.5 min 后, CBF(对照值为 $3150 \pm 220 \text{ ml} / \text{min} \cdot \text{kg brain}$)分别增加 7 ± 8 ($n=4$), 22 ± 10 ($n=5$), $16 \pm 17\%$ ($n=6$), 其中 100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组差异具显著性($P < 0.05$), 持效 0.5 min;
- 3) 对 CVR 的影响: PNS $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv 0.5 min 后, CVR(对照值为 $5.8 \pm 0.8 \text{ Pa} / \text{ml} \cdot \text{min} \cdot \text{kg brain}$)下降, 至 3 min, 下降达最大值($n=6$, 下降 $26 \pm 10\%$, $P < 0.05$), 持效时间不小于 7 min, PNS 100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv 也使 CVR 下降 $14 \pm 8\%$ ($n=5$, $P < 0.01$); 持效 0.5 min; 但 PNS 50 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv 对 CVR 无影响;
- 4) 对 HR 的影响: PNS 50, 100, 200 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv 均对 HR(对照值为 $437 \pm 31 \text{ bpm}$)无影响($n=4-6$, $P > 0.05$).

Ver 30 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv 0.5 min 后, 大鼠的 MBP 和 CVR 分别下降 $23 \pm 17\%$ 和 $20 \pm 9\%$ ($n=4$, $P<0.05$), 持效时间分别为 7 min 和 5 min. 但 Ver 对 CBF, HR 无影响 ($n=4$, $P>0.05$).

PNS, Ver 和 NE 对兔脑循环的影响

PNS 20, 40, 80 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv 0.5 min 后, 除 HR 无明显改变 ($P>0.05$) 外, 各观测指标均发生明显变化. 1) MBP 下降 27 ± 4 , 32 ± 5 , $43 \pm 7\%$, 持效 3, 7, 10 min, 呈明显剂量依赖性 ($P<0.05$); 2) CBF 下降 18 ± 9 , 22 ± 8 , $30 \pm 12\%$, 持效 3, 3, 10 min; 3) CVR 下降 11 ± 7 , 12 ± 9 , $17 \pm 14\%$, 持效 0.5, 7, 7 min. Ver 和 NE 各 30 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ iv 0.5 min 后, 分别使

CBF 增加 10 ± 9 和 $25 \pm 12\%$; 使 HR 下降 3 ± 2 和 $15 \pm 9\%$, 持效 1 和 0.5 min. 但 Ver 使 MBP 下降 $29 \pm 14\%$, 持效时间 3 min; 使 CVR 下降 $32 \pm 7\%$, 持效 7 min. 而 NE 则使 MBP 升高 $60 \pm 25\%$, 持续 1 min; 使 CVR 升高 $28 \pm 18\%$, 持效 10 min (Tab 1).

PNS 对离体兔基底动脉环收缩反应的影响 PNS 1 和 3 $\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 均抑制 KCl 诱发的兔基底动脉环收缩反应, 使其量-效反应曲线右移, 最大效应压低(右移与压低的程度与 PNS 的剂量呈正相关), 是为非竞争性拮抗 (Fig 1), 与前文结论⁽⁴⁾相符. 其 pD_2' 为 2.69 ± 0.20 ($-\lg g \cdot \text{ml}^{-1}$).

Tab 1. Effects of *Panax notoginseng* saponins (PNS), verapamil (Ver), and norepinephrine (NE) on cerebral circulation of anesthetized rabbits. MBP=mean blood pressure (kPa); CBF=cerebral blood flow ($\text{ml} / \text{min} \cdot \text{kg brain}$); CVR=cerebrovascular resistance ($\text{Pa} \cdot \text{ml} \cdot \text{min} \cdot \text{kg brain}$); HR=heart rate (bpm), $\bar{x} \pm s$. * $P>0.05$, ** $P<0.05$, * $P<0.01$ vs normal saline (NS).**

	Group	n	Control	0.5 min	1 min	3 min	5 min	7 min	10 min
MBP	NS 1 ml · kg ⁻¹	6	12.3 ± 2.4	12.6 ± 2.1	12.6 ± 2.3	12.4 ± 2.5	12.1 ± 2.5	12.1 ± 2.1	12.2 ± 2.0
	PNS 20 mg · kg ⁻¹	5	12.5 ± 2.2	9.0 ± 2.0***	9.7 ± 1.7***	11.3 ± 2.5**	11.8 ± 2.3*	11.7 ± 1.5*	12.2 ± 2.2*
	PNS 40 mg · kg ⁻¹	6	12.4 ± 1.4	8.5 ± 1.5***	9.6 ± 1.3***	10.6 ± 1.6***	11.1 ± 1.7*	11.4 ± 1.2**	11.5 ± 1.0*
	PNS 80 mg · kg ⁻¹	7	12.2 ± 1.9	6.9 ± 1.1***	7.5 ± 1.6***	8.4 ± 2.2***	9.4 ± 1.9***	9.9 ± 2.1***	9.8 ± 2.0***
	Ver 30 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	7	11.5 ± 2.0	8.2 ± 2.1***	8.6 ± 2.2***	10.2 ± 1.9*	10.8 ± 1.8*	11.0 ± 1.8*	11.1 ± 1.8*
	NE 30 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	5	12.1 ± 2.6	18.8 ± 2.6***	16.1 ± 4.1**	12.7 ± 3.8*	12.6 ± 2.9*	12.8 ± 2.2*	12.6 ± 1.6*
CBF	NS 1 ml · kg ⁻¹	6	1757 ± 503	1892 ± 619	1863 ± 571	1784 ± 551	1744 ± 544	1739 ± 558	1783 ± 606
	PNS 20 mg · kg ⁻¹	5	1844 ± 456	1498 ± 266***	1562 ± 288***	1693 ± 380**	1815 ± 430*	1856 ± 530*	1905 ± 561*
	PNS 40 mg · kg ⁻¹	6	1758 ± 517	1344 ± 351***	1429 ± 411***	1545 ± 424***	1629 ± 403*	1675 ± 402*	1715 ± 467*
	PNS 80 mg · kg ⁻¹	7	1806 ± 539	1235 ± 219***	1247 ± 232***	1293 ± 293***	1473 ± 427**	1536 ± 463**	1527 ± 374**
	Ver 30 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	7	1669 ± 552	1765 ± 652*	1800 ± 608*	1827 ± 564**	1812 ± 563**	1779 ± 564*	1732 ± 554*
	NE 30 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	5	2040 ± 660	2487 ± 607**	2244 ± 582*	2086 ± 605*	2041 ± 700*	1932 ± 598*	1934 ± 625*
CVR	NS 1 ml · kg ⁻¹	6	7.5 ± 2.5	7.3 ± 2.6	7.2 ± 2.4	7.6 ± 2.6	7.5 ± 2.6	7.6 ± 2.8	7.7 ± 3.1
	PNS 20 mg · kg ⁻¹	5	7.1 ± 2.6	6.2 ± 2.1**	6.5 ± 2.2*	7.0 ± 2.6*	6.9 ± 2.5*	6.8 ± 2.4*	6.9 ± 2.6*
	PNS 40 mg · kg ⁻¹	6	7.6 ± 2.3	6.6 ± 2.0**	7.1 ± 2.0*	7.2 ± 2.0*	7.2 ± 2.1**	7.2 ± 2.1**	7.2 ± 2.2*
	PNS 80 mg · kg ⁻¹	7	7.2 ± 2.3	5.9 ± 1.9***	6.2 ± 2.1***	6.8 ± 2.1**	6.7 ± 2.0*	6.9 ± 2.2**	6.7 ± 2.0*
	Ver 30 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	7	7.7 ± 3.4	5.2 ± 2.2***	5.2 ± 2.1***	6.1 ± 2.5***	6.6 ± 2.7***	6.9 ± 3.3***	7.2 ± 3.1*
	NE 30 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	5	6.4 ± 2.7	8.1 ± 3.1***	7.8 ± 3.6***	6.5 ± 2.8*	6.8 ± 3.0*	7.0 ± 3.1**	7.1 ± 3.4**
HR	NS 1 ml · kg ⁻¹	6	307 ± 43	306 ± 42	306 ± 42	307 ± 41	306 ± 41	306 ± 41	304 ± 41
	PNS 20 mg · kg ⁻¹	5	315 ± 38	316 ± 39*	316 ± 39*	313 ± 38*	315 ± 38*	314 ± 37*	314 ± 36*
	PNS 40 mg · kg ⁻¹	6	309 ± 36	314 ± 31*	313 ± 32*	311 ± 32*	312 ± 32*	314 ± 32*	313 ± 32*
	PNS 80 mg · kg ⁻¹	7	307 ± 31	304 ± 31*	312 ± 27*	312 ± 28*	312 ± 26*	311 ± 26*	312 ± 25*
	Ver 30 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	7	314 ± 24	305 ± 26*	305 ± 25**	307 ± 26*	309 ± 25*	309 ± 27*	310 ± 26*
	NE 30 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	5	319 ± 34	272 ± 48***	315 ± 34*	317 ± 33*	316 ± 33*	317 ± 34*	318 ± 34*

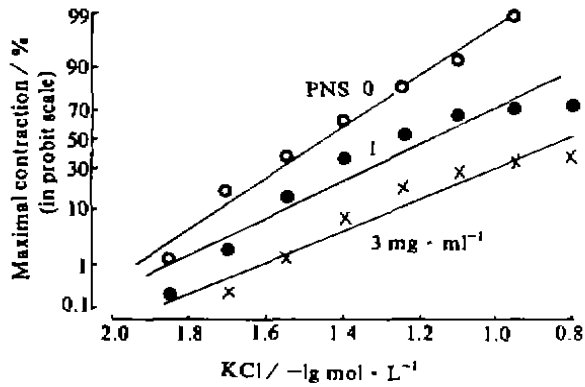


Fig 1. Effects of *Panax notoginseng* saponins (PNS) 1 or 3 mg · kg⁻¹ on KCl-induced contraction of ring segments of rabbit basilar artery. (○) control, n=5.

DISCUSSION

PNS 的降压作用已屡经证实^(5, 9)，其作用机制与 Ver 相似，为钙拮抗^(5,10,11)。本文得到 PNS 同 Ver 一样在显著降低 MBP 的同时，仍使大鼠、兔的 CVR 显著减少，表明 PNS、Ver 为脑血管扩张药，对脑循环有益。PNS 扩张脑血管平滑肌、降 CVR 作用可能是 PNS 治疗脑血管性疾病有效和保护兔、大鼠急性脑缺血的机制之一。

PNS、Ver 对大鼠 CBF 的作用不同于它们对兔 CBF 的作用，即 PNS 对大鼠 CBF 为增加作用，而对兔 CBF 为减少作用；Ver 对大鼠 CBF 为无作用，而对兔 CBF 为增加作用。表明两药对 CBF 的作用具明显动物种属差异性。其原因可能与两药对不同动物不同部位的血管扩张作用不同有关。前文⁽⁵⁾报道，PNS 扩张血管平滑肌作用具有血管选择性，对器官血流量的影响具有器官差异性；本文离体脑血管环实验得到 PNS 抗 KCl 诱发的兔脑基底动脉收缩反应的 pD₂' 为 2.69 ± 0.20，明显小于抗 KCl 诱发的兔股动脉、肠系膜动脉收

缩反应的 pD₂' (分别为 3.27 ± 0.18 和 2.8 ± 0.3)⁽⁵⁾，均支持此点。

NE 使兔的 MBP 和 CVR 均显著升高，表明它是脑血管收缩药。其使兔的 CBF 有所增加，乃因其强烈收缩内脏和皮肤的血管使 MBP 显著升高，从而使脑灌注压上升所致。至于它使 HR 显著降低，乃因其强烈升 MBP 作用诱发迷走神经张力升高所致。Ver 使兔的 HR 有所降低，是直接对兔窦房结抑制的结果。

REFERENCES

- 1 赵 毅、胡世尧、杨惠萍、陈颖贤、苏维培. 血栓通注射液治疗脑血管病的临床实验研究 *Guangdong Med J* 1985; 6(81): 30-2.
- 2 李麟仙、王子灿、李益显、李树青、周凤鸣、魏均朝. 三七根总皂甙对急性脑缺血的保护作用 *Acta Acad Med Kunming* 1985, 6(2): 23-35.
- 3 Li LX, Wang ZC, Huang ZH, Zhang YM, Wei JX. Effects of *Panax notoginseng* saponins on acute cerebral ischemia. *Chin Pharmacol Bull* 1991; 7: 56-9
- 4 Ren ZJ, Pan BH, Yang KP, Lu MY. Effects of general saponin of *Panax notoginseng* on cerebral blood flow *Med Biol Res* 1984; 1: 57-61
- 5 Wu JX, Chen JX. Depressant actions of *Panax notoginseng* saponins on vascular smooth muscles *Acta Pharmacol Sin* 1988; 9: 147-52.
- 6 Pulsinelli WA, Brierley JB. A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat *Stroke* 1979; 10: 267-72.
- 7 Rui YC, Sun DX, Long K. Effect of dazoxiben on cerebrovascular resistance in rabbits *Acta Pharmacol Sin* 1989; 10: 342-5.
- 8 Towart R, Perzborn E. Nimodipine inhibits carbocyclic thromboxane-induced contractions of cerebral arteries *Eur J Pharmacol* 1981; 69: 213-5.
- 9 Wang JD, Chen JX. Cardiac and hemodynamic actions of total saponins of *Panax notoginseng*. *Acta Pharmacol Sin* 1984, 5: 181-5.
- 10 Wu JX, Chen JX. Negative chronotropic and inotropic effects of *Panax notoginseng* saponins *Acta Pharmacol Sin* 1988; 9: 409-12.
- 11 Xiong ZG, Cheng JX, Sun JJ. Effects of *Panax notoginseng* saponins on cardiac action potentials and slow inward current. *Acta Pharmacol Sin* 1989, 10: 122-5.