

人参皂甙和去甲乌药碱合用对中毒性休克犬血流动力学的作用

沈幼棠¹、乔 坚、郝韶明、季 敏、金树芬

(上海中医学院附属曙光医院生理实验室¹ 和中药研究室, 上海200021)

提要 大肠杆菌内毒素造成犬中毒性休克。对照组 Vpm, LVP, +dP/dt, SAP, DAP, MAP, 指标显著下降并维持低水平。治疗组 iv 人参皂甙 50 mg/kg 和去甲乌药碱 0.6 mg/kg, 开始 2 h 内, 心率增速, Vpm, +dP/dt, LVP 降低幅度小于对照组。3 h 后 SAP, DAP, MAP 渐趋回升, 与对照组差异显著。本结果提示, 两药合用可防止内毒素导致的急性心肌收缩性抑制, 且能使外周血压逐步回升。

关键词 人参皂甙; 去甲乌药碱; 中毒性休克; 血流动力学; 血压

人参与附子合用可以救治亡阳虚脱⁽¹⁾。人参具有调节中枢和心血管机能等多方面作用⁽²⁾, 而附子能增强心肌收缩, 加速窦性频率^(3,4)。临床观察表明, 参附注射液对各类休克有一定的治疗作用⁽⁵⁾。本工作通过大肠杆菌内毒素造成犬中毒性休克, 以心肌功能及外周血压为指标, 进一步观察人参和附子的有效成份, 人参皂甙和去甲乌药碱对休克过程中循环机能的影响, 旨在为临床应用提供实验依据。

实验方法

犬 13 条, 体重 $10 \pm SD 2.1$ kg, ♀♂ 兼用。戊巴比妥钠 35 mg/kg 麻醉。气管插管, 并用 SC 型电动呼吸仪正压呼吸。切开一侧股动脉, 插入内充肝素溶液心导管至胸主动脉节段。导管与 Statham 压力换能器联接。在股动脉切口处, 皮下埋入 D-50 A, NIHON KOHDEN 热敏温度检出器。压力与温度信号通过 ZB-654P, NIHON KOHDEN 遥测发送与接收系统, 在显示器上直接获得各项参数变化曲线以及收缩动脉压(SAP)、舒张动脉压(DAP)、平均动脉压(MAP)、心率(HR)、体温(BT)绝对值。

后肢外侧隐静脉分支插入聚乙烯导管, 供

给药或补液用。暴露左侧颈总动脉, 在压力波形监视下, 将心导管顶端位置经主动脉瓣推入左心室, 导管与 YL-1 型压力换能器和 SJ-41 型生理记录仪联接。左心室压力(LVP)经模拟在线计算处理, 分别得出左室压力上升率 dP/dt 和 $(dP/dt)P^{-1(6)}$ 。将 LVP 与 $(dP/dt)P^{-1}$ 分别输入 SBR-1 型双线示波器 X 和 Y 轴, 从每一心动周期产生的心肌力-速度环基点位置, 校正确定等容期心肌收缩成分缩短速度 Vpm 绝对值。

实验用大肠杆菌内毒素通过干燥大肠艾希氏菌(菌号 44472, 北京药品生物制品检定所)营养琼脂培养后, 转种于克氏瓶内扩大培养。将细菌洗下, 离心后取沉淀物, 用 $AcCl_3$ 破坏细胞壁, 经多次纯化, 最终获得干燥品⁽⁷⁾。经上海生物制品研究所测定凝固活力 5 ng/ml, 检号 85004。犬 iv 剂量为 10 mg/kg。

实验分对照(8 犬)与治疗(5 犬)两组。治疗组实验前由恒流注射泵 iv 人参皂甙(本院中药研究室) 50 mg/kg 药溶于 20 ml 0.9% NaCl 溶液。给药后 30 min, iv 内毒素。在此同时, 将去甲乌药碱(广西壮族自治区东兰制药厂) 0.6 mg/kg、人参皂甙 50 mg/kg 与 500 ml 0.9% NaCl 溶液混合 iv 滴注。滴速调节在 4.5 ml/min。对照组给予等量生理盐水。

结 果

给内毒素 4 h 过程中, 对照组与治疗组各项指标变化绝对值见表 1。图 1 表示变化趋势。从中看到, 内毒素注射后初期, 对照组 Vpm, +dP/dt, LVP, SAP, DAP, MAP 指标下降迅速。15 min 时, 各指标又表现为不同程度回升。60 min 后, 再度出现降低, 并维持在休克

Tab 1. Changes of all parameters in control dogs and dogs treated by iv ginsenosides 50 mg/kg and *dl*-demethylcoclaurine 0.6 mg/kg after iv endotoxin of *Escherichia coli*. $\bar{x} \pm SD$. Compared with control dogs, * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$. A: control dogs, B: treated dogs

		Vpm	+dP/dt	LVP	SAP	DAP	MAP	HR	BT
		(s ⁻¹)	(mm Hg/s)	(mm Hg)	(mm Hg)	(mm Hg)	(mm Hg)	(b/min)	(°C)
Control	A	92±30	3062±826	134±18	168±28	100±25	126±27	156±35	34.8±1.4
	B	85±27*	2460±1228*	125±34*	167±38*	106±27*	127±29*	152±36*	34.4±1.1*
5 min	A	66±43	1340±737	70±15	96±39	60±22	73±29	131±36	34.5±1.3
	B	83±11*	1975±1021*	91±41*	96±60*	59±35*	73±45*	191±6**	34.3±1.1*
15 min	A	59±34	1188±743	61±24	84±35	52±23	63±28	131±33	34.2±1.3
	B	93±21*	2620±1390*	99±45*	122±63*	74±34*	89±44*	184±13**	33.9±1.4*
30 min	A	68±27	1400±571	76±27	95±37	59±28	71±31	136±28	33.8±1.1
	B	98±17**	2840±1443**	108±32*	131±60*	74±32*	93±38*	177±21**	33.7±1.4*
1.0 h	A	67±25	1438±663	70±22	86±38	58±28	66±31	143±23	33.3±1.3
	B	84±17*	2380±960*	97±21**	112±38*	68±17*	84±22*	172±24*	33.4±1.6*
1.5 h	A	62±21	1250±583	63±20	79±32	50±27	61±28	144±22	33.0±1.6
	B	90±27*	2125±869*	91±22**	100±36*	52±9*	66±14*	180±23**	33.4±1.8*
2.0 h	A	58±21	1138±545	60±21	75±31	45±22	56±24	139±20	32.6±1.8
	B	87±19**	2000±748**	92±29*	95±35*	53±15*	67±23*	171±23**	33.2±2.0*
2.5 h	A	59±20	1100±524	58±19	75±33	45±24	56±26	134±22	32.3±1.9
	B	80±27*	1900±1089*	93±38*	107±46*	62±26*	77±33*	160±40*	33.0±2.2*
3.0 h	A	61±21	1067±493	57±16	76±31	46±23	56±24	139±13	32.9±1.1
	B	76±35*	2050±1147*	97±40**	124±42*	74±25*	89±29*	149±35*	32.9±2.3*
3.5 h	A	59±19	1129±529	60±18	81±32	48±21	59±23	135±18	32.8±1.2
	B	74±32*	2150±1248*	109±46**	138±46**	85±28**	102±34**	153±42*	32.8±2.3*
4.0 h	A	60±16	1171±547	66±28	89±38	52±28	66±33	135±18	32.7±1.3
	B	84±32*	2375±1109**	112±42*	147±36**	90±21**	108±29*	158±32*	32.7±2.4*

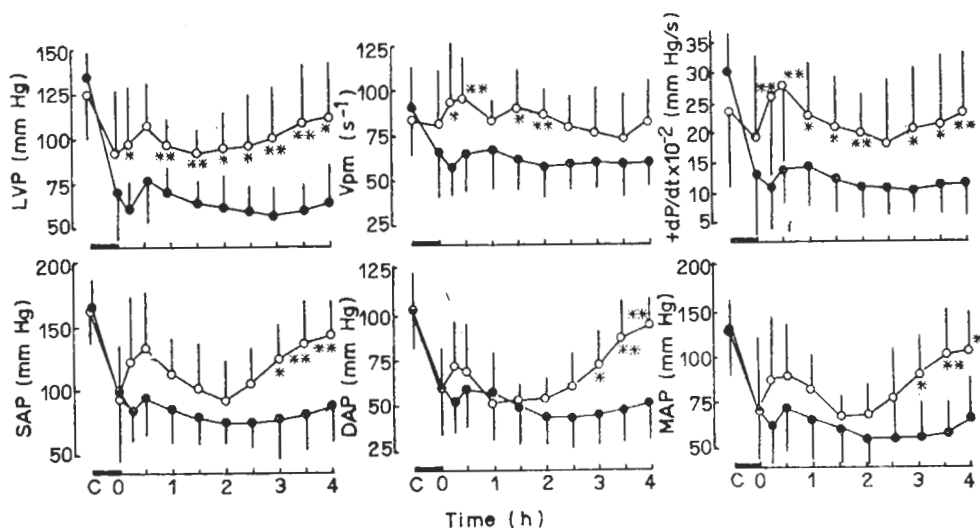


Fig 1. Effects of iv ginsenosides and *dl*-demethylcoclaurine combined on hemodynamics during endotoxin shock. $\bar{x} \pm SD$. (●) control dogs, (○) treated dogs. * $p > 0.05$, ** $p < 0.05$

时的血流动力学水平。治疗组在开始 2 h 内, V_{pm} , $+dP/dt$, LVP 指标降低不明显, 与对照组比较差别显著。2 h 后, V_{pm} 平均值与对照组之间差异不明显, 提示心肌收缩力降低。治疗组 HR 亦表现类似改变。在给内毒素 3 h 后, 外周血压指标 SAP, DAP, MAP 有升高倾向, 且与对照组出现显著差异。图 2 显示两犬实验部分记录, 从中可看出对照与治疗犬心肌功能的差异。

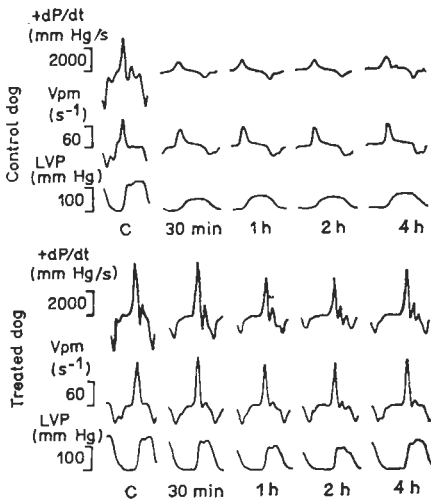


Fig 2. Changes of left ventricular function in control and treated dogs.

讨 论

祖国医学认为, 附子具有“温阳”作用。近期研究工作表明, 它的有效成份去甲乌药碱能明显增强心肌收缩力, 加速窦房结频率以及促进心肌细胞 Ca^{++} 离子内流^(3,4)。而人参的主要成份人参皂甙, 一般认为对心肌无明显作用, 但能扩张麻醉动物血管, 使血压下降^(8,9)。从我们实验看到, 当内毒素使循环发生抑制时, 人参皂甙与去甲乌药碱合用, 不仅可明显阻止 V_{pm} 指标降低, 且在一定程度上使该参数略有增高, 同时使 HR 显著加速。然而, 当给药终止后, V_{pm} 与 HR 便开始下降, 表明心肌变力与变时作用消退。可以推论, 这些现象主要与

去甲乌药碱作用有关。须指出的是, 当 V_{pm} 开始下降时, $+dP/dt$ 幅度仍保持相对恒定(图 1)。 $+dP/dt$ 变化直接受心脏负荷影响⁽¹⁰⁾, 因而可认为, $+dP/dt$ 未表现与 V_{pm} 相似变化, 可能与心室压力幅度有关。

人参除有一般的心血管效应外, 它还能促进垂体释放 ACTH, 在机体受到不良应激刺激时, 能使垂体-肾上腺素功能免于衰竭⁽²⁾。在抗炎方面研究亦已证实, 人参具有依赖于肾上腺功能的抗炎作用⁽¹¹⁾。同时, 人参对 RNA 以及蛋白质合成也具有促进作用⁽¹²⁾。根据中毒性休克时的病理生理学变化, 有理由推测, 人参的这些作用在内环境调节以及促使细胞成活等方面均能起积极作用。从我们对休克过程的连续观察, 外周血压进行性回升应当认为与人参的复杂调节过程有密切关系。

综上所述, 人参皂甙和去甲乌药碱合用, 对中毒性休克犬可产生一个快速正性变力、变时效应和一个缓慢的外周升压作用。因而可以认为合用这些药物能够成为综合治疗中毒性休克的一个组成部分。

参 考 文 献

- 1 江苏新医学院. 中医方剂学. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1972: 113
- 2 王本祥. 人参药理学研究的新进展. 药学报 1980; 15: 312
- 3 姜文卿、陶寿琪、李介鸣, 等. 附子 I 号对缓慢性心律失常的作用初步观察. 中华心血管病杂志 1980; 8: 95
- 4 乔守炎、俞国瑞、郑道声、黄铭新、陈曙霞、边毓士. 附子 I 号对狗的浦肯野细胞和心室细胞动作电位的效应. 中华心血管杂志 1983; 11: 260
- 5 王今达、高天元、崔乃杰, 等. 中西医结合治疗感染性休克 105 例临床分析. 中西医结合杂志 1983; 1: 21
- 6 沈幼棠、吴培明、万粉娣、陈维洲、董月丽. 抗心律失常药常咯啉对麻醉狗心肌力学的影响. 中国药理学报 1981; 2: 23
- 7 施新猷. 医学动物学实验方法. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1980: 255
- 8 王本祥. 人参药理研究的进展. 药学报 1965; 12: 477

- 9 Wood WB. Cardiovascular actions of panax ginseng in dogs. *Jpn J Pharmacol* 1964; 14 : 284
- 10 沈幼棠. 心肌力量——速度环测量及其实验研究. 中国生物医学工程学报 1983; 2 : 86
- 11 Namba T, Yoshizaki M, Tomimori T, Kobashi K, Mitsui KI, Hase JI. Hemolytic and its protective activity of ginseng saponins. *Chem Pharm Bull* 1973; 21 : 459
- 12 Oura H, Hiai S, Nakashima S, Tsukada K. Stimulating effect of the roots of *Panax ginseng* C. A. Meyer on the incorporation of labeled precursors into rat liver RNA. *Ibid* 1973; 19 : 453

Acta Pharmacologica Sinica 1986 Sep; 7 (5) : 439-442

Effects of ginsenosides and demethylcoclaurine on hemodynamics in dogs under septic shock

SHEN You-tang¹, QIAO Jian, YU Shao-ming, JI Min, JIN Shu-fen

(Physiology Laboratory¹ and Chinese Medicine Research Laboratory, Shu Guang Hospital, Shanghai College of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021)

ABSTRACT Endotoxin shock was produced in 13 anesthetized mongrel dogs. Vpm, +dP/dt, LVP, SAP, DAP and MAP were markedly reduced in 8 control dogs after iv endotoxin of *Escherichia coli* (10 mg/kg), while Vpm, +dP/dt and LVP were not obviously changed in dogs given iv ginsenosides 50 mg/kg and *dl*-demethylcoclaurine (higenamine) 0.6 mg/kg at the beginning of shock. There was a significant difference between the 2 groups. The reduction of Vpm in treated dogs appeared

at about 3 h after endotoxin. SAP, DAP and MAP gradually returned to control level. The results suggested that combined iv of ginsenosides and demethylcoclaurine prevented the depressive effects in myocardial function and gradually restored peripheral blood pressure during endotoxin shock.

KEY WORDS ginsenosides; *dl*-demethylcoclaurine (higenamine); toxic shock; hemodynamics; blood pressure