

摘 要

复方降压片由钩藤、罗布麻两味药组成。钩藤 (*Uncaria rhynchophylla*(Miq) Jackson) 属茜草科植物, 主要分布于热带地区, 其带钩茎枝入药, 具有清热平肝、活血通瘀、息风定惊的功效, 在我国应用已有悠久的历史。主要用于治疗头晕目眩、惊痫抽搐、全身麻木、高血压等心脑血管和神经系统疾病。罗布麻 (*Apoacynum venetum* L) 为夹竹桃科植物, 广泛野生于盐碱沙荒地区, 其叶入药, 具有平肝安神, 清热利水之功效, 主要用于治疗高血压、哮喘及加强免疫功能。

本实验主要研究由钩藤和罗布麻有效成分组成的复方降压片的降压作用及其对高血压伴随症状的影响。钩藤以 80mg/kg 经十二指肠一次性给药后, 麻醉状态下正常大鼠 (ANR) 血压在给药 45-180min 后持续下降, 与对照组比较有明显差异。另外, 钩藤与罗布麻的有效成分以 1: 4、1: 2、1: 1 进行配伍组合, 即钩藤 80mg/kg, 罗布麻用药剂量分别为 320 mg/kg、160 mg/kg、80 mg/kg。对 ANR 进行观察, 结果表明: 各剂量组经十二指肠给药后, 均能明显降低正常大鼠的血压, 和空白对照组比较有明显意义 ($P < 0.05-0.001$), 因钩藤与罗布麻间比例为 1: 2 的用药量降压效果显著, 药量适中, 故确定该复方中两味药的比例为 1: 2。通过小鼠急性毒性试验, 确定其灌胃给药 LD₅₀ 为 2.924817g/kg, 该复方最大给药剂量 240mg/kg 远低于中毒剂量。

采用两肾一夹方法复制高血压大鼠 (2K1C-RHR) 模型, 大鼠血压在术后三周呈上升趋势, 在术后四周血压明显升高并呈稳定状态。RHR 在一次性给药 8h 后血压即明显下降 ($P < 0.05$), 连续给药十天后降到最低 ($P < 0.05-0.001$), 最大降压幅度达 22.24%。且通过对该动物模型血浆中血管紧张素 (AngII) 和心钠素 (ANP) 含量测定表明, 其对 ANP 含量有增加的趋势, 对 AngII 含量无明显影响。

通过对 SHR 动物模型降压作用的观察结果表明, 240mg/kg 剂量组从给药第三天开始, 大鼠血压开始明显下降 ($P < 0.05-0.001$), 到给药第 16 天降到最低 ($P < 0.001$), 降压幅度达 18.95%。120mg/kg 剂量组, 从给药第二天开始降压 ($P < 0.05-0.01$)。60mg/kg 剂量组降压效果不明显, 仅在给药第三天和第二十天出现显著降压作用 ($P < 0.05$), 呈明显的量效关系。复方降压片使 ANP 含量显著增高, 对 AngII 影响不明显, 对 ET 含量有降低趋势, 但无统计学意义 ($P > 0.05$)。

提示, ANP 含量的增加可能是该复方制剂降低血压的机制之一。

通过对豚鼠眩晕模型的治疗作用结果表明, 复方降压片可明显改善豚鼠的眩晕症状, 减少豚鼠自耳窝内滴注氯仿后 20min、40min 后的眼球震颤次数和头左右摇摆次数。

同时本实验通过对血瘀动物血液粘度、血沉和红细胞压积测定及体外血栓形成等观察表明, 其可明显抑制体外血栓的形成。模型组和空白对照组的血栓长度 (cm)、湿重 (mg)、干重 (mg) 分别为 12.88 ± 1.17 、 420.75 ± 25.7 、 108.5 ± 25.7 , 而 240mg/kg 给药组, 分别为 10.46 ± 3.25 、 315.13 ± 74.3 ($P < 0.05$)、 87 ± 20.87 , 120mg/kg 给药组分别为 9.19 ± 21.8 ($P < 0.05$)、 304.13 ± 74.3 ($P < 0.05$)、 79.75 ± 17.61 ; 60mg/kg 剂量组分别为 11.3 ± 2.72 、 330.25 ± 44.06 ($P < 0.05$)、 83.88 ± 12.63 ($P < 0.05$), 可见, 给药组和模型组比较有明显差异, 提示, 复方降压片可明显抑制大鼠体外血栓的形成, 使血瘀动物全血比粘度、血沉与模型组比明显降低, 但对血浆比粘度及红细胞压积影响不明显。表明其可降低血液粘度, 改善血瘀动物血液流变性。提示对于防治心血管疾病有一定作用。

通过对小鼠急性高血脂模型的治疗作用的结果表明, 复方降压片 622mg/kg 可明显降低急性高血脂小鼠的胆固醇水平, 和模型组比较有显著意义 ($P < 0.05$); 同时, 高剂量 622 mg/kg 组和中剂量 336 mg/kg 组可显著降低高血脂小鼠的甘油三酯水平, 和模型组比较, 有显著意义 ($P < 0.05$)。结果提示, 其可以从降低胆固醇、甘油三酯的角度, 防止动脉硬化形成, 有助于抑制高血压的形成, 对高血压患者的恢复具有重要意义。

关键词: 复方降压片 降压 降脂

Pharmacodynamic studies on Fu Fang Jiang Ya Pian

Master Condidate: SHI Yan-yu

Specialty: Science of Traditional Chinese Medicine

Supervisor: Prof. Sun Xiao-bo

Prof. Xu Hui-bo

Abstract Fu Fang Jiang Ya Pian is comprised of the effective ingredient of *Uncaria rhynchophylla* and *Apocynum venetum* L. *Uncaria rhynchophylla* is Rubiaceae plant and distributed mainly tropical regions, which has long applied history in china and is used usually to treating cardiovascular and nervous system diseases, such as light-headedness, convulsion, numbness, hypertension, etc. *Apocynum venetum* L. is Apocynaceae plant. Its root has diuretic effect; the leaf can decrease blood pressure and enhance immunologic function. Furthermore, Its decoction has the action of sedation and analgesia.

In our experiment, we studied the effects of Fu Fang Jiang Ya Pian on blood pressure and the symptom relevant to hypertension. Rhychopline (Rhy) is a major effective ingredient extracted from *Uncaria rhynchophylla*, 80mg/kg of which can decrease obviously ANR's blood pressure by the means of injecting through duodenum. Furthermore, the ratio of Rhy to the effective ingredient of *Apocynum* 1:4、1: 2、1: 1 is given separately through duodenum to the ANR, each dose of them can decrease the ANR's blood pressure, however, the ratio of Rhy to *Apocynum* 1:2 is better and more stable than the other doses. Therefore, in Fu Fang Jiang Ya Pian, we decide that the optimal dose of po. is 240mg/kg, namely Rhy is 80mg/kg, the effective ingredient of *Apocynum* is 160mg/kg.

We duplicated the model of 2K1C-RHR, the results indicate that after operation the rats' blood pressure are elevated obviously than before operation, the range is approximately 30mmhg. It means the model of hypertension is successful. 240mg/kg、120mg/kg、60mg/kg were given po. for 10 days, RHR' blood pressure can be obviously decreased ($P<0.05\sim0.001$). At the end of the continuous given 10th day, the blood pressure decrease to the minimum, the maximal range of decreasing blood pressure is 22.24%. Meanwhile, we assay the content of AngII and ANP, the results indicate that Fu Fang Jiang Ya Pian can increase the content of ANP, but the effect

isn't obvious; the changing of ANP is little.

In SHR, Fu Fang Jiang Ya Pian(240、120、60mg/kg) were given po. for 20 days, the increasing of blood pressure of SHR was inhibited obviously from the third day ($P<0.05$). At the end of the 20th day, SHR' blood pressure decreased to the minimum, the maximal range was 18.95%. Moreover, AngII、ANP、ET were measured. The result showed the content of ANP between test and control groups was very obvious, this may be one of the mechanisms of decreasing blood pressure. However, AngII、ET have no change compare with control group.

In guinea pig's vertigo model, Fu Fang Jiang Ya Pian can relief the dazzle symptom of guinea pig, lessen significantly eyeball tremor and head shaking numbers caused by dripping chloroform from guinea pigs' ears.

In the meanwhile, we observed the effect of Fu Fang Jiang Ya Pian on rats' blood rheology .The results suggested that the tested medicine can decrease obviously the whole viscosity、blood sedimentation. The difference between the test and the control groups was very notable. Moreover, the tested medicine can suppressed significantly the formation of the ex vivo thrombosis. The results showed Fu Fang Jiang Ya Pian might improve the rheology of blood stasis animals, which is good to preventing cardiovascular diseases.

In mice' hyperlipemia model, Fu Fang Jiang Ya Pian was given po. for five days ,at the end of the fifth day, the total cholesterol, triglyceride were measured, the results showed that the difference between test and control groups was obvious, which indicated Fu Fang Jiang Ya Pian may decrease blood fat level of animals, and prevent indirectly the enhancement of hypertension.

To sum up, Fu Fang Jiang Ya Pian can effectively decrease animal blood pressure and relief the symptom relevant to hypertension. Moreover, Its toxicity is little. Therefore, Fu Fang Jiang Ya Pian has a wide progress promising.

Key words **Fu Fang Jiang Ya Pian** **decreasing blood pressure**
 decreasing blood-lipid

目 录

└─┐	文 摘	
└─┐	英文文摘	
└─┐	独创性声明及学位论文版权使用授权书	
└─┐	前 言	
└─┐	第一章复方降压片中钩藤、罗布麻的研究现状	
└─┐	└─┐1. 钩藤的研究	
└─┐	└─┐└─┐1.1 钩藤化学成分的研究	
└─┐	└─┐└─┐1.2 钩藤药理作用的研究	
└─┐	└─┐2. 罗布麻的研究	
└─┐	└─┐└─┐2.1 罗布麻的化学成分的研究	
└─┐	└─┐└─┐2.2 罗布麻药理作用的研究	
└─┐	第二章材料与方法	
└─┐	└─┐2.1 试验材料	
└─┐	└─┐└─┐2.1.1 动物	
└─┐	└─┐└─┐2.1.2 药品与试剂	
└─┐	└─┐└─┐2.1.3 仪器	
└─┐	└─┐2.2 试验方法	
└─┐	└─┐└─┐2.2.1 复方降压片中钩藤与罗布麻比例的确定	
└─┐	└─┐└─┐2.2.2 对肾性高血压大鼠（2K1C-RHR）模型影响	
└─┐	└─┐└─┐2.2.3 对原发性高血压大鼠（SHR）的影响	
└─┐	└─┐└─┐2.2.4 对豚鼠眩晕模型的影响	
└─┐	└─┐└─┐2.2.5 对血瘀大鼠血液流变性的影响	
└─┐	└─┐└─┐2.2.6 对小鼠急性高血脂模型的影响	
└─┐	└─┐└─┐2.2.7 小鼠急性毒性试验—灌胃给药 LD50 测定	
└─┐	└─┐└─┐2.2.8 试验数据的统计学处理方法	
└─┐	第三章结果与分析	
└─┐	└─┐3.1 复方降压片中钩藤与罗布麻用药比例的确定	
└─┐	└─┐└─┐3.1.1 钩藤给药剂量的确定	
└─┐	└─┐└─┐3.1.2 钩藤与罗布麻用药比例的确定	
└─┐	└─┐3.2 复方降压片对肾性高血压大鼠（2K1C-RHR）血压的影响	
└─┐	└─┐3.3 复方降压片对原发性高血压大鼠（SHR）血压的影响	
└─┐	└─┐3.4 复方降压片对豚鼠眩晕模型的影响	
└─┐	└─┐3.5 复方降压片对大鼠血液流变学的影响	
└─┐	└─┐3.6 对小鼠急性高血脂模型的影响	
└─┐	└─┐3.7 小鼠 LD50 确定	
└─┐	第四章讨论	
└─┐	第五章结论	
└─┐	参考文献	
└─┐	致谢	

独创性声明

本人声明所呈交的学位论文是本人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除了文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果，也不包含为获得吉林农业大学或其他教育机构的学位证书而使用过的材料。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示谢意。

学位论文作者签名：史艳宇

签字日期：2003年6月16日

学位论文版权使用授权书

本学位论文作者完全了解吉林农业大学有关保留、使用学位论文的规定，即吉林农业大学有权保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和磁盘，允许论文被查阅和借阅。本人授权吉林农业大学可以将学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存、汇编学位论文。（保密的学位论文在解密后适用本授权书）

学位论文作者签名：史艳宇

导师签名：孙晓波

签字日期：2003年6月16日

签字日期：2003年6月17日

学位论文作者毕业后去向：

工作单位：

电话：

通讯地址：

邮编：

前 言

高血压 (HYPERTENSION) 是常见的一种心血管疾病之一, 它不仅患病率高, 且常引起严重的心、脑、肾并发症。因此, 如何防治高血压病是国内外医学界非常重视的课题, 现代医学的发展使降压药也取得了很大的进展, 降压效果也在不断提高, 现有的降压药可分为五类: 利尿剂、 β 受体拮抗剂、钙离子拮抗剂、转换酶抑制剂和血管扩张剂。这些药物在显示了其良好降压效果的同时, 也带来了诸如影响脂质代谢, 影响心血管、神经、血液系统功能的副反应。而医学的发展使人们越来越认识到, 不能单纯以降压作为治疗高血压的指标, 而忽视了血压升高是机体为了克服血流供需不平衡所产生的一种主动的调节过程。单纯降压, 只能激起体内升压机制的反跳, 加重了高血压的恶性循环。而中药通过辨证论治, 针对病变主要矛盾, 予以调理阴阳气血, 在恢复机体自身平衡、协调机能方面显示出独到的优势。中医依其临床见症将高血压归属于“眩晕”、“头痛”等病范畴, 病之本为阴阳失调, 病之标为内生之风、痰瘀。就脏腑理论而言, 病变主要在心、肝、肾。

中医药理论的最大特色就在于强调人的整体观, 发挥药物的整体调节作用, 并用辨证施治的思维来处方用药。我国中医药学者在对高血压病的辨证论治的过程中, 总结出不少有一定效果的中药复方。

为了更有效的预防与治疗高血压疾病, 同时为了更好的发挥中药复方所具有的西医药某些无可比拟的优势, 克服中药复方成分复杂, 质量难以控制的不足, 我们根据传统用药规律将钩藤、罗布麻两味经典降压药的有效成分通过合理组方构成复方五类制剂, 以期达到治疗高血压及其伴随症状的目的。

近现代医学证明钩藤成分清楚, 并有显著降压、抗惊厥、镇静等很多作用。钩藤总碱是从钩藤中提出的生物碱, 主要是钩藤碱, 其分子式为 $C_{22}H_{28}N_2O_4$ 。其降压机理被认为是直接或间接抑制血管运动中枢及其对交感神经的阻断作用^[1]。近年的实验研究推测, 钩藤碱也是一种钙离子拮抗剂^[2, 3]。罗布麻在数百年的运用历史中发现其有利尿、消肿、降压的作用。其降压有效成分为槲皮素 ($C_{15}H_{10}O_7$) 和异槲皮甙 ($C_{21}H_{20}O_{12}$), 它们同为黄酮类化合物。其降压机理与抑制血管运动中枢及血管扩张有关。临床上以罗布麻治疗高血压, 降压效果达 70% 以上, 对头痛、头晕、失眠、多梦等有明显改善。另外, 罗布麻叶还能降低血清甘油三酯, 改善心功能, 抑制血小板聚集, 可能有抗衰老作用^[4]。在本实验中, 该复方降压片不仅可以降低大鼠的正常血压, 肾性高血压及原发性高血压, 而且还可以降低血脂。

高血压联盟曾发表一个北京声明，即发展中国家应该研制自己的复方制剂，这个复方中要考虑到血压和血脂，用两三种药组成的复方，可能质高价廉，现该制剂符合新复方降压药的要求，故有进一步开发的意义与广阔前景。

第一章 复方降压片中钩藤、罗布麻的研究现状

复方降压片由钩藤、罗布麻所成，钩藤为茜草科植物(*Uncaria rhynchophylla* (Miq) Jackon)，其带钩茎枝入药，性凉味甘，具有清泄肝火，平肝息风，定惊的功效，但无钩钩藤不宜入药。钩藤碱(rhy)系钩藤的主要有效活性成分之一，近年来其药理研究很多，在化学成分和药理活性方面都有了很大的进展。

罗布麻为夹竹桃科罗布麻(*Apocynum venetum* L.)其叶入药，性味甘、苦、凉，归肝经，具有清火，降压，强心，利尿的功效。用于心脏病，高血压，神经衰弱，肝炎腹胀，肾炎浮肿的治疗。

1. 钩藤的研究

1.1 钩藤化学成分的研究

生物碱为钩藤的主要成分^[4]，有钩藤碱(rhynchophylline)、异钩藤碱(isorhynchophylline)柯诺辛因碱(corynoxine)、异柯诺辛因碱(isocorynoxine)、柯楠因碱(corynantheine)、二氢柯楠因碱(dihydrocorynantheine)、硬毛帽柱木碱(hirsutine)、硬毛帽柱木因碱(hirsuteine)、阿枯米精(akrammagine)、缝籽嗉甲醚(geissoschizin)、斯垂特萨果碱(strictosamide)、瓦塞乔特明碱(vallesiachotamine)、喜果甙(vincoside lactam)、钩藤芬碱(rhynchophine)、哈尔满(harmane)、安枯斯特林碱(angustoline)、安枯斯特定碱(angustidine)、卡丹宾碱(cadambine)、3 α -二氢卡丹宾碱(3 α -dihydrocadambine)、3 β -异二氢卡丹宾碱(3 β -isodihydrocadambine)。大叶钩藤中含柯诺辛(corynoxine)、柯诺辛B(corynoxine B)。此外，还从钩藤中分离鉴定出金丝桃甙(hyperin)和 Trifolin。

1.2 钩藤药理作用的研究

1.2.1 对心脑血管系统的药理作用

1.2.1.1 降压作用 钩藤碱具有明显的降压作用,其降压特点是先降压，继之快速升压，然后持续下降。降压原理主要是直接和反射性的抑制了血管运动中枢，以及阻滞交感神经及其神经节，使外周血管扩张，阻力降低^[5]，其次钩藤碱通过抑制细胞内 Ca²⁺释放，产生直接扩血管作用^[6]，但其作用较弱。但是，黄燮南等

[7]通过实验研究报道,钩藤碱可直接扩张小血管,且对多种激动剂所致血管收缩有效,钩藤碱对在整体动物所致外周阻力的降低,主要是由于钩藤碱对血管床特别是小动脉的直接扩张作用所致。为了增加药效,降低不良反应,很多药物经常进行配伍使用。钩藤碱就可与双肼苯哒嗪(Dihy)配伍使用,使 Dihy 的降压效应增加,并能对抗 Dihy 加快心率,增加心肌耗氧的不良反应[8]。

1.2.1.2 对心脏的作用 钩藤碱对心肌细胞钾通道有抑制作用,不但抑制瞬间外向 K^+ 电流,还抑制延迟整流 K^+ 电流,其对 L-型钙通道也有明显抑制作用[9]。钩藤碱能降低豚鼠心肌兴奋性、延长其功能性不应期,抑制其正阶梯现象[6],具有明显的负性频率作用,降低心脏指数[10]。钩藤碱(2.5~25mg/kg iv)还能延长心电图 P-R, Q-T 间期及增宽 QRS 波,其作用类似奎尼丁[11]。说明钩藤总碱有抗心律失常作用。

钩藤碱对自发节律右心房具有负性变时作用,此作用在 15~200 μ mol/L 范围内呈浓度效应依赖关系;对电驱动离体左心房,钩藤碱在浓度大于 200 μ mol/L 时产生负性肌力作用,其作用原理可能同抑制钙内流有关[12]。另有报道,钩藤煎剂能降低自发性高血压大鼠(SHR)的收缩压(SBP),逆转其左室肥厚(LVH),其作用机制可能与抑制原癌基因 C-fos 表达有关[13]。

1.2.1.3 对血流动力学的作用 钩藤碱 20mg/kg 静脉注射(iv)给犬和猫,发现钩藤碱能降低平均动脉压,并能使心脏后负荷降低,前负荷升高,并且能扩张血管,减少外周阻力,使心率减慢,每搏输出量增加。麻醉犬给异钩藤碱后,心输出量(CO)、心脏指数(CI)、HREY 及左心室做功指数(LVWI)下降的同时,搏出量(SV)和血液饱和指数(SI)不变,总肺血管阻力(TPVB)降低,反应心肌氧耗的时间张力指数(TTI)明显减少[14]。

1.2.1.4 抑制血小板聚集的作用 浓度为 0.325~1.30mmol/L 时钩藤碱对 ADP 所致血小板聚集有明显促进解聚的作用,此作用较 ASA 略强。钩藤碱对正常血小板内 cAMP 浓度无明显影响,但显著抑制血小板凝聚酶及 ADP 所引起的血小板内 cAMP 浓度下降。钩藤碱具有明显改善红细胞变形能力的作用[15]。

1.2.1.5 对脑缺血缺氧的保护作用 钩藤碱可浓度依赖性抑制低氧状态下皮层神经元 L-钙通道的激活,缩短其平均开放时间,延长其平均关闭时间并降低其开放概率,这表明钩藤碱对大鼠大脑皮层神经元 L-钙通道有阻滞作用,从而降低细胞内钙超载,此为钩藤碱改善低氧性脑代谢紊乱的机制之一[16]。钩藤碱有明显抗小鼠缺氧的作用,但并非是增加脑血流量所致,钩藤碱有明显减少小鼠氧消耗的作用,其延长缺氧小鼠存活期可能与同时减少整体氧消耗有关[10]。目前认为,

脑缺血再灌注损伤与多种因素有关,其中脑内 NO 生成增多与之关系密切^[17, 18],钩藤碱可减少脑缺血-再灌注损伤中皮层和海马 NO 的生成,降低 NO 的损害作用,降低脑内 NOS 的活性,对脑缺血产生保护作用^[19]。

1.2.2 中枢作用

1.2.2.1 钩藤碱 20mg/kg 使脊髓去甲肾上腺素(NA)的含量减少,脑干 NA 含量增加。剂量增至 40mg/kg,下丘脑、皮质、杏仁核、脊髓及脑干 NA 含量显著下降。在离体培养中,钩藤碱使下丘脑、杏仁核 NA 自发性释放减少并抑制高 K^+ 所致下丘脑、皮质及脑干的 NA 释放这表明钩藤碱的中枢作用可能与中枢 NA 的变化有关。高 K^+ 去极化所致 Ca^{2+} 流将使单胺类递质释放增加,某些 Ca^{2+} 通道阻滞剂通过阻滞 Ca^{2+} 内流而抑制该种释放^[20],钩藤碱是否通过阻滞 Ca^{2+} 内流或干扰 NA 的合成与代谢而影响 NA 的含量及释放还有待进一步研究。

钩藤能降低至痫大鼠海马脑片 CA1 区顺向诱发 PS 幅度,表明钩藤对中枢神经系统的突触传递过程有明显的抑制效应,具有抗癫痫作用。钩藤碱为钩藤的主要成分,钩藤的上述作用可能与钩藤碱的钙拮抗作用及通过对 NO 生成的抑制作用,进而抑制其促进钙内流和谷氨酸释放的作用有关^[21]。

1.2.2.2 镇静作用 钩藤煎剂对小鼠 ip0.1g/kg 有明显的镇静作用,而无明显催眠作用。剂量加大到 25 倍也不加强戊巴比妥钠的催眠、麻醉作用。50~100 倍也不能使翻正反射消失,也不引起运动障碍^[24]。钩藤煎剂可降低大鼠大脑皮层的兴奋性,表现在使部分大鼠阳性条件反射延长或破坏,对分化抑制和非条件反射皆无显著影响^[4]。

1.2.4 对肺部的作用

钩藤碱已应用于临床治疗哮喘,对组织胺引喘的豚鼠,用钩藤总碱 10mg/kg (ip) 和 40mg/kg (po),抑制率分别为 61.5%和 60%($P<0.01$),钩藤总碱的抑喘常随给药剂量的加大而增加。利用内面朝外式膜片钳单通道记录法研究钩藤碱对大鼠肺动脉平滑肌细胞钙激活钾通道(Kca)的影响,发现钩藤碱 15、30、45、60 μ mol/L 可使 Kca 的开放概率由加药前的 0.085 ± 0.005 分别增加到 0.176 ± 0.011 、 0.315 ± 0.009 、 0.485 ± 0.016 和 0.761 ± 0.012 ($n=7$, $P<0.01$),说明钩藤碱有增加肺动脉平滑肌细胞 Kca 开放作用^[22]。钩藤碱在全细胞记录条件下或组织水平、整体水平能否引起 Kca 下放增加,还有待于进一步研究。

1.2.5 对坐骨神经的抑制作用 钩藤碱对蟾蜍坐骨神经动作电位具剂量依赖性抑制作用,其半数有效浓度为 49.2mmol/L,弱于奎尼丁^[4]。

1.2.6 对中枢运动性分析器的抑制作用 钩藤对中枢运动性分析器兴奋性增高的

状态有一定的抑制作用^[4]。

1.2.7 溶解结石的作用 钩藤的水提取物与饲料混合（其中提取物占 5%）喂饲实验性膀胱结石的大鼠，有明显的溶解结石的作用^[4]。

总之，钩藤碱可能为一种钙拮抗剂，其药理作用比较明显，具有良好的镇静安神作用，毒性低，副作用小，它还有子宫收缩作用和利尿作用，并且已经应用于临床治疗高血压、癫痫、哮喘等疾病。钩藤碱在药代动力学方面也值得深入研究，近年也有不少报道。

2. 罗布麻的研究

2.1 罗布麻化学成分的研究

含正三十醇、羽扇豆醇棕榈酸酯、二十九烷^[23]、棕榈酸蜂花基酯、正二十九烷、正三十一烷、棕榈酸十六醇酯、 β -谷甾醇、槲皮素、异槲皮甙、中肌醇、芦丁、儿茶素、金丝桃甙 0.86~0.98%^[24]、新异芸香甙、苣荬亭、异秦皮定^[25]、延胡索酸、琥珀酸、绿原酸^[25, 26]、鞣质 4.9%。罗布麻叶水浸膏总黄酮含量按芦丁计算为 1.42%；槲皮素含量为 179.90ppm；水溶性碳水化合物（总糖量）平均含量为 19.04%；十五种氨基酸含量（ppm）为赖氨酸 41.2、精氨酸 54.0、天冬氨酸 52.0、苏氨酸 140.0、谷氨酸 170.0、脯氨酸 81.2、甘氨酸 63.9、丙氨酸 280.0、胱氨酸 63.6、甲硫氨酸 36.3、异亮氨酸 260.0、亮氨酸 150.0、酪氨酸 25.9、苯丙氨酸 67.8、缬氨酸 520.0；无机元素有铜（11.54ppm）、钾、钙、锰（44.09ppm）、铁（633.6ppm）、锌（148.4ppm）、硒、锶、溴^[27]。

2.2 罗布麻药理作用的研究

2.2.1 对心血管系统的作用 罗布麻浸膏水滤液(10%)给麻醉狗静脉恒速注射(2.0ml/kg、3.6ml/min)，血压下降。7min 以上，下降最大达 22.3%，血压下降同时伴有心率减慢（ $r=0.83$ ），心率减慢自给药后持续 30min。血压降低同时心输出量、心脏指数、心搏指数及冠状动脉左回旋支血流量减少。对心脏前后负荷无影响。iv3min 内心肌耗氧量减少。罗布麻叶煎剂（0.25g/kg）或其黄酮甙（10~15mg/kg），1~10min 后，心率明显减慢。30min 后恢复，当煎剂剂量增至 1g/kg，黄酮甙增至 20mg/kg 时，可出现心率失常，ST 段压低，T 波变形，说明两者均可引起心脏毒性反应^[28]。

犬、猫 iv 罗布麻叶黄酮甙 5~15mg/kg，亦可使血压平均下降 12.6~36.7%；一

次给药降压作用维持 3~10min, 但有快速耐受性肾性高血压犬 ig 罗布麻叶煎剂 (1、5、10g/kg), 出现 5g/kg 可出现血压下降。给药 2h 后可以从 194/142 降至 152/100mmhg, 三日后才回升^[34]。每次 5mg 灌流离体兔耳血管时具有明显扩张血管作用^[29]。

2.2.2 对脑内单胺类递质含量及细胞膜流动性的作用 罗布麻叶浸膏可使脑内 5-HT 及 DA 含量升高, 其水溶性成分可使 5-HT、5-HIAA 及 DA 含量升高, 而 NE 含量降低, 醇溶性成分上述作用更明显。提示罗布麻叶浸膏可能含有兴奋中枢 5-HT 神经元功能及抑制中枢肾上腺素神经元功能的化学物质, 这些化学物质为水溶性及醇溶性。脑神经细胞膜脂质流动性测定结果提示罗布麻叶浸膏水溶性部分可使膜流动性增加^[30]。

2.2.3 利尿作用 罗布麻叶水浸膏及浸膏灼烧残渣有利尿作用。大鼠 po 罗布麻叶水浸膏后 6~24h 及 24h 总尿量分别增加 50.60%及 32.28%, 与此同时尿钠及尿钾排出量也相应增加, 但给药组与对照组之间尿钾及尿钠浓度无显著差异。家兔 iv 罗布麻叶水浸膏 30min 后, 尿量明显增加 (尿量增加在 28.96~106.20%之间), 作用持续 2h 以上, 而尿钠及尿钾排出量未见有明显增加 (尿钾排出量仅大 2h 内有增加现象), 尿钠及尿钾浓度均低于给药前水平。犬 iv 罗布麻叶水浸膏后 60min 内的各时相尿量明显增加, 尿钠、尿钾的排出量也相应增加, 但尿钠及尿钾的浓度均低于供药前水平。罗布麻叶浸膏灼烧残渣对家兔有快速而强烈的利尿作用, 但作用持续时间较浸膏剂为短^[31]。

2.2.4 降血脂作用 罗布麻叶水浸膏能显著降低 Triton 造成高血脂症大鼠的血清总胆固醇值、三酸甘油酯值, 但未能降低小鼠因高脂饲料形成高胆固醇血症的胆固醇值^[32]。

2.2.5 对血小板的解聚作用 据顾振伦等动物实验结果表明, 20ug/ml 的罗布麻叶浸膏可明显地抑制凝血酶诱导血小板聚集作用。临床同步观察 44 例, 年龄为 45~75 岁之间, 每人每天饮罗布麻茶 6g, 连服 5 个月, 结果服罗布麻前、后血小板聚集差异明显 ($P<0.01$)^[26]。

2.2.6 免疫增强作用 三十烷醇对正常幼鼠的生长无明显影响; 对小鼠脾脏有增重作用 im20mg/kg 尤为显著; 对鼠胸腺影响不一致, 成年鼠胸腺略有增重, 幼鼠则略降低; 对环磷酰胺引起的脾脏、胸腺减重有明显对抗作用; 对小鼠腹腔巨噬功能有增强作用^[33]。

2.2.7 延缓衰老作用 罗布麻叶提取物对果蝇、家蚕、小鼠有延缓衰老或延长寿命作用^[38, 39]对小鼠内脏脂褐质有不同程度的降低作用, 并可使不同年龄组小鼠

的肝脏和心脏的超氧化物歧化酶（SOD）活力普遍升高^[34]。

2.2.8 镇静安神作用 罗布麻叶浸膏 0.5g/kg 给小鼠腹腔注射 30min 后，可使小鼠自发活动明显减少，作用可持续 5 小时以上，随着剂量增加作用更为明显。口服给药作用出现较慢、且较弱，但也可见到自发活动减少现象。在对戊巴比妥协同作用的实验中，以 0.5g/kg 剂量的罗布麻浸膏腹腔注射后，可使全部小鼠翻正反射消失，作用甚为明显，而对照组动物中未见有翻正反射消失的现象。此外，家兔以 0.1g/kg 剂量罗布麻叶浸膏静脉注射后，皮层呈现明显的高血压慢波，作用可持续 90 分钟左右。杜荣萃报道，动物实验腹注罗布麻浸膏对戊巴比妥的镇静催眠作用有协同作用。腹注罗布麻浸膏对中枢兴奋药引起的惊厥有一定抗惊厥作用。静脉注射罗布麻浸膏 1.5 分钟后，可使家兔皮层各区呈现高压慢波的瞌睡型。临床普遍反映常饮罗布麻茶睡眠好^[26]。

2.2.9 抗幅射作用 罗布麻叶浸膏 2g/kg 灌胃，0.5g/kg 腹腔注射(每 1g 浸膏相当 7.7g 生药)，连续 15~20 天，可延长 ⁶⁰Co γ 射线照射小鼠的生存天数，增加存活率，使血液白细胞数增加。槲皮素 30mg/kg 灌胃，连续 10 天，也有同样作用，认为罗布麻叶抗幅射作用与槲皮素相关^[26]。

第二章 材料与方法

2.1 试验材料

2.1.1 动物

Wistar 大鼠，体重 220~250g，雌雄各半；豚鼠，雌性，体重 250~300g；昆明种小鼠，雌雄各半，体重 19~21g；以上均由长春高新医学动物实验中心提供；原发性高血压大鼠(SHR)，购于北京维通利华实验动物技术有限公司。

2.1.2 药品与试剂

复方降压片，由吉林省中医中药研究院新药中心剂型室提供。配药时，将钩藤、罗布麻有效成分用蒸馏水和聚乙二醇 1:1 配制。以下用药配制方法均同，对照组给以含有与给药组相同浓度的聚乙二醇水溶液，所有药物均灌胃给药。

脂必妥，成都地奥九泓制药厂，批号：980217；

降压 0 号，北京双鹤药业股份有限公司，批号：011121；

牛黄降压胶囊，三九企业集团，北京东升制药厂，批号：020601；

血塞通胶囊，云南白药集团文山七花有限责任公司生产，批号：20020302；

盐酸肾上腺素，天津金耀氨基酸有限公司（原人民制药），批号：0204061；

肝素钠，上海三浦化工有限公司生产，批号：20011008；

氯仿，北京化工厂生产，批号：20000404；

乌拉坦，中国医药（集团）上海化学试剂公司生产，批号：2000 年 4 月 26 日；

水合氯醛，河北高碑店春光方试剂厂，批号：960808；

总胆固醇（CHO）试剂盒，中生北控生物科技股份有限公司，批号：180101；

甘油三酯（TG）试剂盒，中生北控生物科技股份有限公司，批号：220321；

血管紧张素 II（AngII）放射免疫分析药盒，解放军总医院科技开发中心放免研究所生产，批号：2003-01-26；

心钠素放免药盒，解放军总医院科技开发中心放免研究所生产，批号：2002-12-26；

内皮素放免药盒，解放军总医院科技开发中心放免研究所生产，批号：2002-12-26。

2.1.3 仪器

Powerlab/8s 生理记录仪, 由 ADINSTRUMENTS 生产。

无损伤大鼠尾动脉测定仪 (RBP-1 型), 由无锡生产。

Gx-964 型体外血栓形成、血小板粘附两用仪, 中国石唐弯新光电子仪器厂生产。

FASCO-3010 全自动血液流变快速仪, 重庆大学维多生物工程研究所研制。

SH₁₂₀ 微量血液离心机, 上海器械厂生产。

γ 免疫计数仪 (FJ-2008P), 西安 262 厂生产。

752 型分光光度计, 上海第三分析仪器厂生产。

2.2 试验方法

2.2.1 复方降压片中钩藤与罗布麻比例的确定

2.2.1.1 钩藤给药剂量的确定试验

大鼠 32 只, 分成四组, 每组 8 只。分别为空白对照组, 钩藤 30mg/kg、45mg/kg、80mg/kg 三个剂量组。各剂量组大鼠分别用 1.2g/kg 乌拉坦 (ip) 麻醉后, 仰卧固定在手术台上, 分离颈总动脉, 插入动脉导管, 将动脉导管与压力换能器相连, 记录仪描记血压曲线。在腹中线开一小口, 取出十二指肠穿线以备给药。待动物稳定后描记正常血压, 并分别将钩藤按 30、45、80mg/kg 剂量给药, 观察并记录各剂量给药后大鼠 5、10、15、30、45、60、90、120、150、180、210、240min 的血压变化。

2.2.1.2 钩藤、罗布麻两味药中有效成分比例的确定试验

该复方中钩藤给药剂量确定后, 因《药典》中钩藤常用剂量为 3~6g, 罗布麻用药剂量为 6~12g, 结合古方中钩藤及罗布麻在治疗高血压时的常用剂量, 初步确定该复方用药比例为 (钩藤: 罗布麻) 1: 1、1: 2、1: 4。同上实验方法也采用对麻醉正常血压大鼠 (ANR) 的急性降压方法。具体操作步骤同上。取大鼠 36 只, 随机分成四组: 空白对照组, 复方降压片 400 mg/kg (钩藤 80mg/kg: 罗布麻 320mg/kg)、240mg/kg (钩藤 80mg/kg: 罗布麻 160mg/kg)、120 mg/kg (钩藤 80mg/kg: 罗布麻 80mg/kg) 三个剂量组。空白对照组通过十二指肠给予同体积蒸馏水 10ml/kg。给药后, 观察并记录各时间点血压。

2.2.2 对肾性高血压大鼠 (2K1C-RHR) 模型影响

取 100 只大鼠, 雌雄各半, 体重 220~250g, 在动物室适应一周后, 用无损伤大鼠尾动脉测压仪 (RBP-1 型) 测其正常血压作为术前血压值。测压前, 先将大鼠在加温装置内 (38℃) 预热 10min, 待大鼠尾动脉充血后, 用尾动脉测压仪

测其收缩压,连续3次,取均值作为其正常血压值。手术开始时以10%水合氯醛腹腔注射3ml/kg麻醉,将大鼠侧卧,消毒,开腹,取出肾脏,剥离肾动脉。用一内径0.2mm的银夹狭窄左肾动脉,右侧肾不触及。术后腹腔注射青霉素10万u/只,共5天。同时,术后第二天给予1%盐水作为日常饮水,3~5天后,改用2%盐水。以此建立2K1C-RHR模型。术后三周测其血压,观察大鼠血压上升幅度与趋势。术后四周,测其血压,将血压升高30mmHg大鼠视为高血压动物模型。

取造模手术四周后,SBP符合要求大鼠50只,用尾动脉测压仪连续测量3次,取均值作为药前血压值,再据血压和体重将动物分为5组,空白对照组,降压0号39.2mg/kg组,复方降压片240mg/kg、120mg/kg、60mg/kg三个剂量组。空白对照组给同体积蒸馏水10ml/kg,每天一次,连续10天。于第一天给药后4h、8h、12h、24h,第二天给药后4h及第三天、第四天、第五天、第八天、第十天给药后1h,分别测量尾动脉血压。观察结束后腹主动脉采血,测其血浆中血管紧张素(AngII)和心钠素(ANP)含量。

2.2.3 对原发性高血压大鼠(SHR)的影响

取原发性高血压大鼠40只,雌雄各半,在固定环境中适应一周后,用无损伤大鼠尾动脉测压仪测其血压作为药前值,测压时条件同前。按血压和体重将动物分成5组,每组8只,雌雄各半,分别为空白对照组,阳性对照组降压0号39.2mg/kg组,复方降压片240mg/kg、120mg/kg、60mg/kg三个剂量组。各组均灌胃给药,空白对照组灌胃同体积蒸馏水10ml/kg,每日一次,共20天。于第一天给药后4h、8h、12h、24h,第二天给药后4h,第三天、第四天,第五天、第八天、第13天、第16天、第20天给药后1h测其尾动脉收缩压,观察各剂量药对原发性高血压大鼠血压的影响。观察结束后,腹主动脉采血,测其血浆或血清中血管紧张素(AngII)、心钠素(ANP)、内皮素(ET)的含量。同时,对其血清中总胆固醇(CHL)、甘油三酯(TG)含量进行测定。

2.2.4 对豚鼠眩晕模型的影响

取250~300g豚鼠雌性,首先将其放入直径为50cm的圆形铁皮圈内,观察动物正常活动,正常者均可用于实验。将60只豚鼠随机分成5组,每组12只,分别为模型组,牛黄降压胶囊250mg/kg组,复方降压片210、105、52.5mg/kg三个剂量组。各组均灌胃给药,模型组灌胃同体积蒸馏水10ml/kg,每日一次,共5天。在给药第五天后1h,用微量移液器将20ul三氯甲烷准确的注入外耳道深部,再将其放入圆形铁圈内,观察其活动。实验以眼球震颤和头左右摇摆为观察指标,

从给药后 20min 开始观察,每隔 20min 记录一次眼球震颤和头左右摇摆的次数,每次记录 1min,观察 1h。

2.2.5 对血瘀大鼠血液流变性的影响

取 48 只大鼠,雌性,随机分为六组,每组 8 只,分别为空白对照组,模型组,阳性药血塞通胶囊 50mg/kg 组,复方降压片 240mg/kg、120mg/kg、60mg/kg 三个剂量组。各组均灌胃给药,空白对照组和模型组灌胃同体积蒸馏水 10ml/kg,每日 1 次,共 5 天。在第二天给药后 1h,除空白对照组外,其余各组均腹腔注射 0.1%的盐酸肾上腺素 0.1ml/只,30min 后,将动物投入 1.5℃的冰水浴中游泳,5min 后取出。在第三天给药后 1h,模型组和各给药组以同样方法处理一次。在第四天给药后 1h,模型组与各给药组再次 ip 盐酸肾上腺素,但不游泳。以此建立大鼠血瘀模型。在第五天给药后 1h,腹主动脉采血,对各组血液粘度、血沉、红细胞压积、凝血时间、体外血栓形成进行测定。

2.2.6 对小鼠急性高血脂模型的影响

取 72 只小鼠,雌性,体重 19~21g,随机分为 6 组,每组 12 只,分别为空白对照组、模型组、阳性对照组脂必妥 900 mg/kg 组,复方降压片 672mg/kg、336 mg/kg、168 mg/kg 三个剂量组。空白对照组和模型组灌胃同体积蒸馏水 10ml/kg,其他组灌胃给各剂量药,每日 1 次,共给药 5 天。在第四天灌胃给药后 1h,除空白对照组外,模型组和其他各给药组均腹腔注射 75%的蛋黄乳液 0.5ml/只。同时,禁食不禁水,16h 后即末次给药后 1h 将小鼠断头处死,离心,取血清,测其胆固醇(CHO)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)含量。

2.2.7 小鼠急性毒性试验—灌胃给药 LD₅₀测定

经预试验将复方降压片以 4.00 g/kg 作为动物 100%死亡剂量,1.39g/kg 作为 0%死亡剂量,以高低剂量比值 1: 0.86 设八个组。取健康小鼠 80 只,雌雄各半,随机分为八组。按等比剂量配置药液,于小鼠灌胃给予不同浓度药液 10ml/kg,观察动物反应情况,随时记录死亡动物数,连续观察七天,结果以 Bliss 法进行统计学处理。

2.2.8 试验数据的统计学处理方法

实验数据实测值与对照组比较,进行组间 t 检验,分析结果用 $\bar{X} \pm S$ 表示。

第三章 结果与分析

3.1 复方降压片中钩藤与罗布麻用药比例的确定

3.1.1 钩藤给药剂量的确定

由表 1、图 1 可见, 钩藤 80mg/kg 十二指肠一次性给药后, 对大鼠的急性降压效果显著, 与空白对照组比较有明显的降压作用, 钩藤 30mg/kg、45mg/kg 两剂量组与空白对照组比较无明显降压作用。同时, 其降压特点主要表现在对大鼠舒张压(DBP)的降低上, 而对大鼠收缩压影响较小。根据该实验结果确定钩藤用药剂量为 80mg/kg。

3.1.2 钩藤与罗布麻用药比例的确定

由表 2、图 2 可见, 复方降压片 400mg/kg (钩藤 80mg/kg、罗布麻 320mg/kg)、240mg/kg (钩藤 80mg/kg、罗布麻 160mg/kg)、160mg/kg (钩藤 80mg/kg、罗布麻 80mg/kg) 三个给药剂量组经十二指肠给药后, 对麻醉正常大鼠血压均有降压作用, 各剂量组在一次性给药 30min 后血压开始降压, 到给药 90min 时血压降到最低, 与空白对照组比较, 降压效果显著 ($P<0.05\sim0.001$), 且以降低舒张压为主要特征 (见图 3)。在三个剂量中, 240mg/kg 剂量组与 160mg/kg 剂量组降压效果与空白对照组比十分显著, 因 240mg/kg 剂量组给药剂量适中, 降压效果稳定, 结合《药典》中二味药作用量及古方中显示二味药的降压效果的用药量确定该复方中钩藤: 罗布麻为 1: 2。

3.2 复方降压片对肾性高血压大鼠 (2K1C-RHR) 血压的影响

由表 3、图 4 可见, 术前大鼠血压在 13~16Kpa 之间, 属正常范围。术后血压逐渐升高, 三周后血压明显高于术前 ($P<0.01$), 术后四周, 形成稳定高血压, 血压平均升高 4Kpa, 视为模型成功。复方降压片 240mg/kg 组对 2K1C-RHR 一次性灌胃给药后 8h, 血压明显下降 ($P<0.05$), 与模型组比降压幅度达 11.99%。用药期间血压持续下降, 连续用药五天后血压降到最低, 降压幅度达 19.22%。120mg/kg 剂量组在给药后 8h 开始降压, 降压幅度达 18.68%, 在连续给药五天后血压降到最低 ($P<0.001$), 降压幅度达 22.44%。60mg/kg 剂量组在给药五天后开始出现降压作用, 降压效果显著 ($P<0.01$), 幅度为 21.88%。由表 4、图 5、图 6 可见, 在对 2K1C-RHR 血浆中血管紧张素 (AngII) 和心钠素 (ANP) 含量

的测量结果表明, 复方降压片对肾性高血压大鼠 AngII 含量影响不明显, 各给药组与模型组比较, 无显著差异 ($P>0.05$)。而使 ANP 含量则有增加的趋势。

3.3 复方降压片对原发性高血压大鼠 (SHR) 血压的影响

由表 5、图 7 可见, 240mg/kg 剂量组在第一天给药后的最大降压幅度为 3.31%。在连续给药后第三天血压开始显著下降 ($P<0.05\sim0.001$), 最大下降幅度达 17.75%, 到给药第 16 天降到最低 ($P<0.001$), 降低幅度达 18.95%。120mg/kg 剂量组第一天给药后最大降压幅度达 10.05%, 给药第二天开始显著降压 ($P<0.05\sim0.01$), 降压幅度达 13.40%, 弱于 240mg/kg。60mg/kg 剂量组降压效果不明显, 仅在给药第三天和第二十天出现显著降压 ($P<0.05$), 最大降压幅度达 8.40%。由表 6、图 8 可见, 对血浆中 AngII、ANP、ET 含量的测定结果表明, SHR 血中 ANP 与空白组比较有降低的趋势, ET 则明显高于空白组, AngII 变化不明显。复方降压片中, 低剂量可使 ANP 含量明显增加 (高剂量 ANP 增加不明显, 这可能是试验误差造成的), 对 AngII 影响不明显, 对 ET 含量有降低趋势。

3.4 复方降压片对豚鼠眩晕模型的影响

由表 7 可见, 复方降压片可明显减少豚鼠自耳窝内滴注氯仿后 20min、40min 后的眼球震颤次数和头左右摇摆次数, 表明其可改善豚鼠的眩晕症状。提示, 其在临床上可缓解高血压患者的眩晕症状。

3.5 复方降压片对大鼠血液流变学的影响

通过对血瘀大鼠血液粘度、血沉和红细胞压积测定, 体外血栓形成试验等来观察复方降压片对血瘀大鼠血液流变学的影响。

结果表明 (1) 由表 8 可见, 大鼠血瘀症状出现后极易形成血栓。模型组和空白对照组的血栓长度 (cm)、湿重 (mg)、干重 (mg) 分别为 12.88 ± 1.17 、 420.75 ± 25.7 、 108.5 ± 25.7 、 7.6 ± 6.57 、 174.25 ± 95.4 、 53.88 ± 32.46 , 均有明显差异, 表明大鼠血瘀模型复制成功。240mg/kg 给药组上述指标分别为 10.46 ± 3.25 、 315.13 ± 74.3 ($P<0.05$)、 87 ± 20.87 , 120mg/kg 给药组分别为 9.19 ± 21.8 ($P<0.05$)、 304.13 ± 74.3 ($P<0.05$)、 79.75 ± 17.61 ; 60mg/kg 剂量组分别为 11.3 ± 2.72 、 330.25 ± 44.06 ($P<0.05$)、 83.88 ± 12.63 ($P<0.05$), 可见, 给药组和模型组比较有明显差异, 提示, 该复方制剂可明显抑制大鼠体外血栓的形成。(2) 由表 9、表 10、图 9 可见, 其对全血与血浆粘度测定结果为, 模型组全血粘度为

5.58±0.65 (高切)、7.03±0.99 (中切)、13.03±1.60 (低切)、1.61±0.18 (血浆粘度), 120mg/kg 与 60mg/kg 剂量组全血粘度 (各切变率下) 与模型组比较均显著降低 ($P<0.05$); 但对血浆粘度无明显影响。240mg/kg 剂量组可显著降低血细胞下沉速度, 和模型组比较有显著差异 ($P<0.05$)。各剂量组对红细胞压积均无明显影响 ($P>0.05$)。由上可见该复方制剂可明显抑制大鼠体外血栓的形成, 同时可使血瘀动物全血比粘度、血沉与模型组比明显降低, 但对血浆比粘度及红细胞压积影响不明显。表明其可降低血液粘度, 改善血瘀动物血液流变性。提示对于防治心血管疾病有一定作用。

可见, 该复方 120mg/kg 与 60mg/kg 剂量组可明显降低血瘀大鼠全血粘度, 改善大鼠的血液流变学。

3.6 对小鼠急性高血脂模型的影响

由表 11、图 10 可见, 模型组与给药组小鼠腹腔注射 75% 的蛋黄乳液后 16h, 小鼠的胆固醇水平达到高峰, 与空白对照组比有显著意义 ($P<0.05$), 表明, 小鼠高血脂模型造模成功。复方降压片 672mg/kg 剂量组小鼠灌胃给药后, 可显著降低小鼠血清胆固醇水平, 与模型组比较有显著意义 ($P<0.05$), 复方降压片 672mg/kg 和 336 mg/kg 剂量组分别对小鼠灌胃给药后, 均可显著降低小鼠血清中甘油三酯水平, 和模型组比较有显著意义 ($P<0.05$)。三个剂量组对血清中高密度脂蛋白水平均无明显影响。

3.7 小鼠 LD_{50} 确定

表 12 见动物死亡分布情况及计算结果。实验过程观察到: 各组动物在口服给药后当天精神萎靡, 一天后除死亡动物外, 其余动物均活动恢复正常, 进食、进水、排便均正常。死亡动物多集中在 72 小时内。经 Bliss 法计算小鼠 $LD_{50}=2.924817g/kg$, 95%可信限为 3.575728—7.32267 g/kg。

表 1 钩藤对大鼠正常血压的影响(n=8, $\bar{X} \pm S$)
Tab.1 The effect of Rhychopline on rats' normal blood pressure

组别	药前值	给药后不同时间点 (min) 血压 (Kpa)					
		5	10	15	30	45	60
空白对照组	15.61±0.68	16.33±2.05 4.88±14.92	16.21±1.17 4.12±15.84	16.00±1.65 2.47±11.87	15.90±1.34 0.50±10.53	15.71±0.92 -4.30±10.60	16.06±0.60 0.69±6.15
钩藤 80mg/kg	16.35±0.71	15.09±0.66 -1.51±5.86	15.22±1.72 -12.96±10.46 [△]	14.20±1.75 -12.98±11.26 [△]	13.28±1.89 -18.69±11.66 ^{△△}	13.08±1.71 ^{**} -19.84±11.05 [△]	12.96±1.81 ^{***} -20.58±11.28 ^{△△△}
45mg/kg	15.48±1.59	15.20±1.59 2.12±2.89	16.61±1.72 -0.27±6.70	16.41±1.98 -1.47±8.71	15.98±1.77 -4.08±6.95	15.42±1.21 -7.07±7.81	15.68±1.22 -5.37±9.92
30mg/kg	15.63±0.97	15.60±1.72 -2.25±9.12	15.47±1.85 -3.03±10.15	15.69±1.83 -1.69±9.66	15.52±1.37 -2.70±7.13	15.17±1.53 -4.84±9.24	14.89±1.29 [*] -6.48±9.50

续表 1

给药后不同时间点 (min) 血压 (Kpa)					
90	120	150	180	210	240
16.05±0.60 2.97±5.02	16.15±0.79 3.54±6.04	16.21±0.79 3.88±7.74	16.53±1.08 5.96±6.55	16.40±1.39 5.02±7.89	16.59±0.73 6.38±6.00
13.54±1.82** -16.95±12.44 ^{△△△}	14.07±1.47** -13.72±10.69 ^{△△}	14.62±1.97 -10.30±13.40 [△]	14.29±1.78** -12.40±11.81 ^{△△}	14.27±1.79* -12.48±12.09 ^{△△}	14.36±1.66** -12.04±10.52 ^{△△△}
15.43±1.32 -7.03±8.25 [△]	15.87±1.22 -4.25±9.86	15.22±1.21 -8.33±7.43 ^{△△}	15.76±1.35 -5.21±6.47 ^{△△}	15.36±1.52 -7.70±6.92 ^{△△}	15.25±1±1.28 -8.27±5.93 ^{△△△}
15.11±0.48 -5.08±5.74 ^{△△}	15.33±0.93 -3.79±5.54 [△]	15.11±0.99 -5.27±4.04 ^{△△}	15.04±1.07 -5.58±7.23 ^{△△}	15.43±1.28 -3.19±7.20 [△]	15.59±1.61 -2.41±6.43 [△]

注：实测值与空白对照组比较,*P<0.05, **P<0.01, *** P<0.001;

给药前后自身变百分率与空白对照组比较, △ P<0.05, △ △ P<0.01, △ △ △ P<0.001 (以下各表均同)

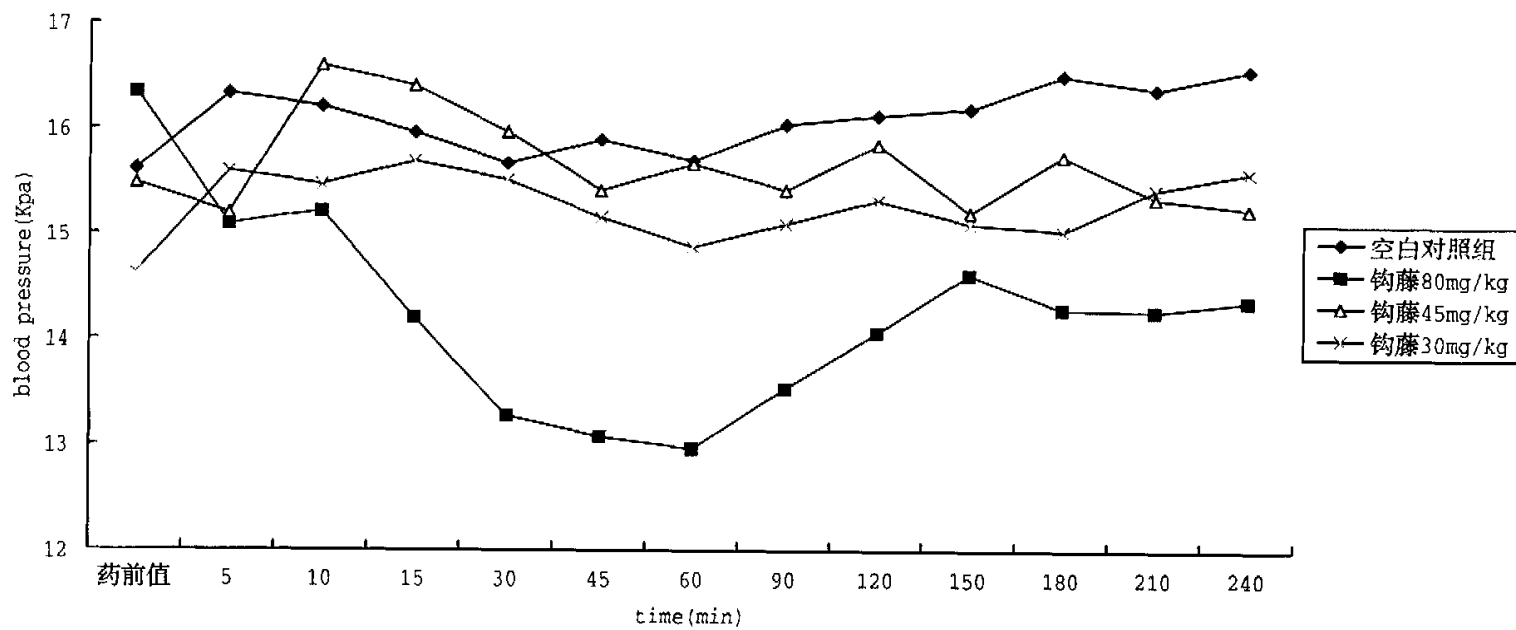


图 1 钩藤对大鼠正常血压的影响

Fig.1 The effect of Rhychopline on rats' normal blood pressure

表 2 复方降压片对大鼠正常血压的影响 (n=9, $\bar{X} \pm S$)
Tab.2 The effect of Fu Fang Jiang Ya Pian on rats' normal blood pressure

组别	药前值	给 药 后 不 同 时 间 点 (min) 血 压 (Kpa)					
		5	10	15	30	45	60
空白对照组	15.77±2.37	16.55±1.80 6.6±17.60	15..96±1.75 2.5±15.03	16.10±1.80 3.22±13.61	16.00±1.73 2.61±12.98	16.15±1.46 3.70±13.03	16.16±1.58 3.70±13.07
复方降压片 400mg/kg	17.83±2.35	16.90±1.84 -4.76±6.56	16.32±1.75 -7.97±6.85	15.82±1.70 -10.78±7.10 [△]	14.69±2.04 -17.13±7.15 ^{△△}	14.29±1.91 [*] -19.44±8.37 ^{△△△}	13.97±2.00 [*] -21.53±6.64 ^{△△△}
复方降压片 240 mg/kg	17.28±1.36	16.13±1.52 -6.50±7.37	15.80±1.38 -8.31±8.02	15.32±1.21 -11.03±7.78 [△]	14.14±1.30 [*] -17.86±8.6 ^{△△}	13.67±1.54 [*] -20.57±9.88 ^{△△△}	13.10±1.84 ^{**} -23.83±11.78 ^{△△△}
复方降压片 160 mg/kg	16.24±1.56	15.55±1.06 -3.76±7.90	15.05±0.94 -7.01±8.38	14.59±1.04 [*] -9.5±9.68 [△]	13.71±1.54 ^{**} -14.9±12.2 ^{△△}	13.02±1.60 ^{**} -19.01±12.68 ^{△△△}	12.73±1.87 ^{***} -20.87±13.95 ^{△△}

续表 2

给 药 后 不 同 时 间 点 (min) 血 压 (Kpa)					
90	120	150	180	210	240
16.24±1.56 4.36±13.97	16.22±2.04 3.90±14.34	15.69±2.14 0.21±12.67	15.43±1.95 -1.22±13.14	15.35±1.69 -1.53±12.70	15.80±1.92 0.86±9.29
14.26±2.29* -19.82±9.43 ^{△△△}	14.41±1.91 -18.72±8.83 ^{△△△}	14.40±2.50 -19.2±10.21 ^{△△}	14.61±2.99 -19.92±8.98 ^{△△}	14.20±2.04 -20.03±9.33 ^{△△}	14.56±1.92 -17.87±9.96 ^{△△△}
13.07±1.61** -23.9±11.01 ^{△△△}	13.31±1.23** -22.68±7.93 ^{△△△}	13.52±1.42* -21.64±7.33 ^{△△△}	13.72±1.05* -20.29±7.28 ^{△△}	13.63±1.20* -20.81±8.03 ^{△△}	14.09±1.26* -18.21±7.80 ^{△△△}
12.69±2.26*** -21.15±15.4 ^{△△△}	13.44±2.20* -16.49±15.70 [△]	13.46±1.92* -16.19±15.99 [△]	13.72±1.96* -14.60±15.79	13.58±1.75* -15.69±13.64 [△]	13.45±2.95 -16.74±2.65 ^{△△△}

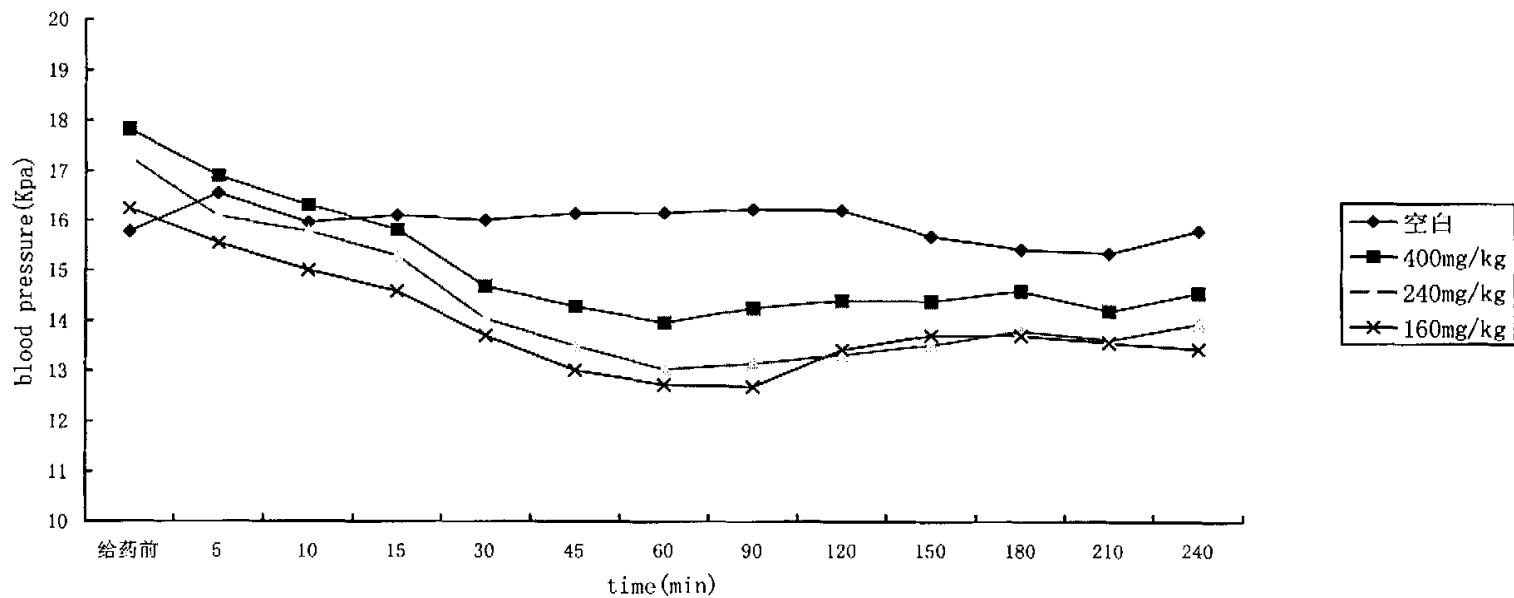


图 2 复方降压片对大鼠正常血压的影响
Fig.2 The effect of Fu Fang Jiang Ya Pian on rats' normal blood pressure

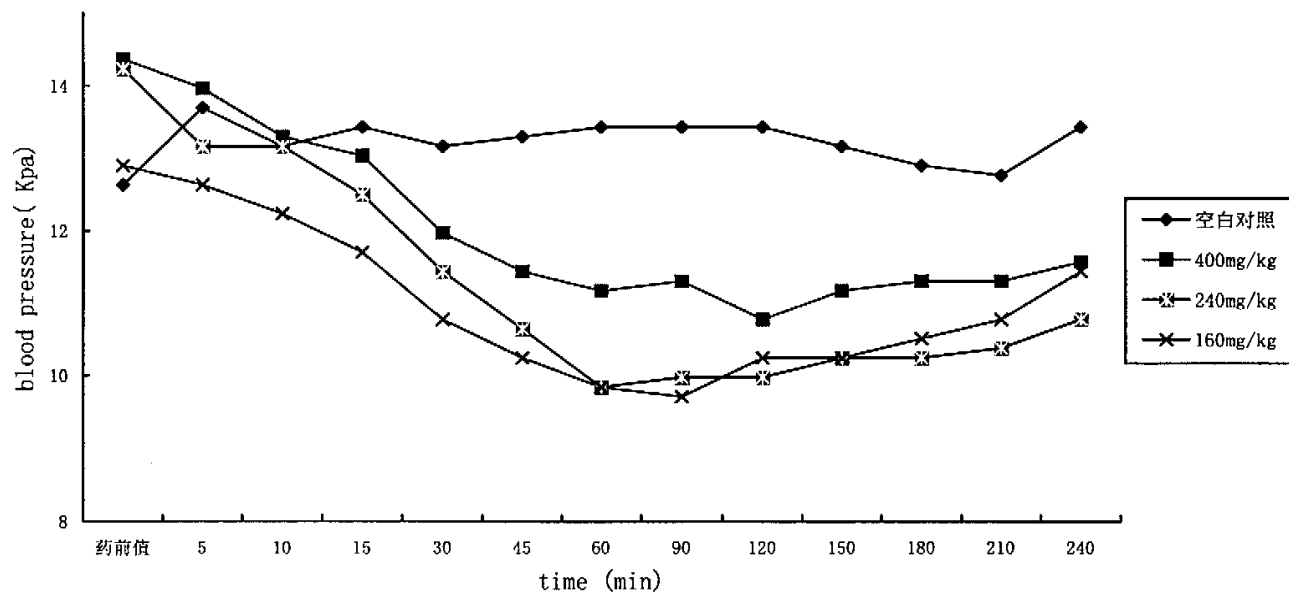


图 3 复方降压片对正常大鼠舒张压的影响
Fig.3 The effect of Fu Fang Jiang Ya Pian on diastolic pressure of normal rats

表 3 复方降压片对肾性高血压大鼠血压 (Kpa) 的影响 (n=10, $\bar{X} \pm S$)
 Tab.3 The effect of Fu Fang Jiang Ya Pian on hypertension due to stenosis of renal artery

组别	给药剂量 (mg/kg)	正常血压值	术后 3 周血压值	术后 4 周血压值	第 1 天 给 药 后 各 时 间 点 血 压 (Kpa)			
					4h	8h	12h	24h
空白对照组	—	14.89±0.90	18.94±2.83	20.45±2.77	20.44±2.97 -1.49±10.42	20.90±3.38 0.54±11.41	20.19±3.33 -2.99±10.34	20.90±3.08 0.76±11.55
降压 0 号	39.2	15.42±1.12	19.37±3.05	20.78±2.31	18.29±2.00 -11.40±12.02	17.41±1.78** -15.40±12.14 ^{△△}	17.98±2.02 -13.10±9.61 [△]	17.60±1.81** -14.9±8.50 ^{△△}
高剂量组	240	14.84±1.60	19.03±2.52	20.00±1.85	18.36±2.97 -8.08±13.85	17.59±1.93* -11.52±10.59 [△]	17.95±2.69 -10.25±10.06	17.70±2.09* -10.83±9.61 [△]
中剂量组	120	14.73±1.37	18.83±1.74	20.11±2.81	17.90±2.74 -10.43±11.97	16.35±1.42*** -17.81±9.04 ^{△△△}	17.13±1.75* -13.88±10.62 [△]	16.85±1.86** -14.80±14.39 [△]
低剂量组	60	14.83±0.50	19.59±2.85	20.74±3.03	20.00±2.66 -2.79±15.99	19.65±3.76 -5.35±12.06	20.50±4.74 -1.51±15.59	19.60±2.56 -5.15±5.96

续表 3

给药后不同时间点血压 (Kpa)					
第 2 天 4h	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 8 天	第 10 天
19.80±3.27 -4.76±10.89	20.74±3.14 0.10±11.89	19.20±2.84 -7.14±12.19	20.04±2.43 -3.09±11.00	19.57±2.27 -5.23±11.75	19.38±1.85 -6.08±10.61
16.96±2.01 [*] -18.1±8.37 ^{△△}	16.77±2.81 ^{**} -19.00±12.98 ^{△△}	15.43±1.76 ^{***} -25.60±6.06 ^{△△}	16.13±2.37 ^{***} -22.40±7.38 ^{△△△}	15.61±1.78 ^{***} -24.60±7.02 ^{△△△}	16.64±1.22 ^{***} -19.40±6.42 ^{△△△}
17.35±1.74 -11.21±9.88	17.35±1.74 ^{**} -12.91±8.52 ^{△△}	16.99±1.64 [*] -14.85±6.57	16.71±1.87 ^{***} -16.18±7.94 ^{△△}	16.16±1.65 ^{***} -18.81±8.99 ^{△△}	16.38±1.61 ^{***} -17.52±10.00 ^{△△}
16.57±1.16 ^{**} -16.4±11.06 [△]	16.32±1.69 ^{***} -17.73±12.32 ^{△△△}	16.21±1.93 ^{**} -18.11±14.40	16.23±1.70 ^{***} -18.16±12.60 ^{△△}	15.60±1.99 ^{***} -21.12±14.58 ^{△△}	16.09±1.18 ^{***} -18.78±11.61 ^{△△}
18.72±2.74 -9.56±5.55	18.48±2.96 -10.85±6.50	17.60±1.82 -14.64±5.10	17.30±1.57 ^{**} -15.81±7.49 ^{△△}	16.20±1.27 ^{***} -21.22±5.47 ^{△△△}	16.91±1.69 ^{**} -17.91±5.51 ^{△△}

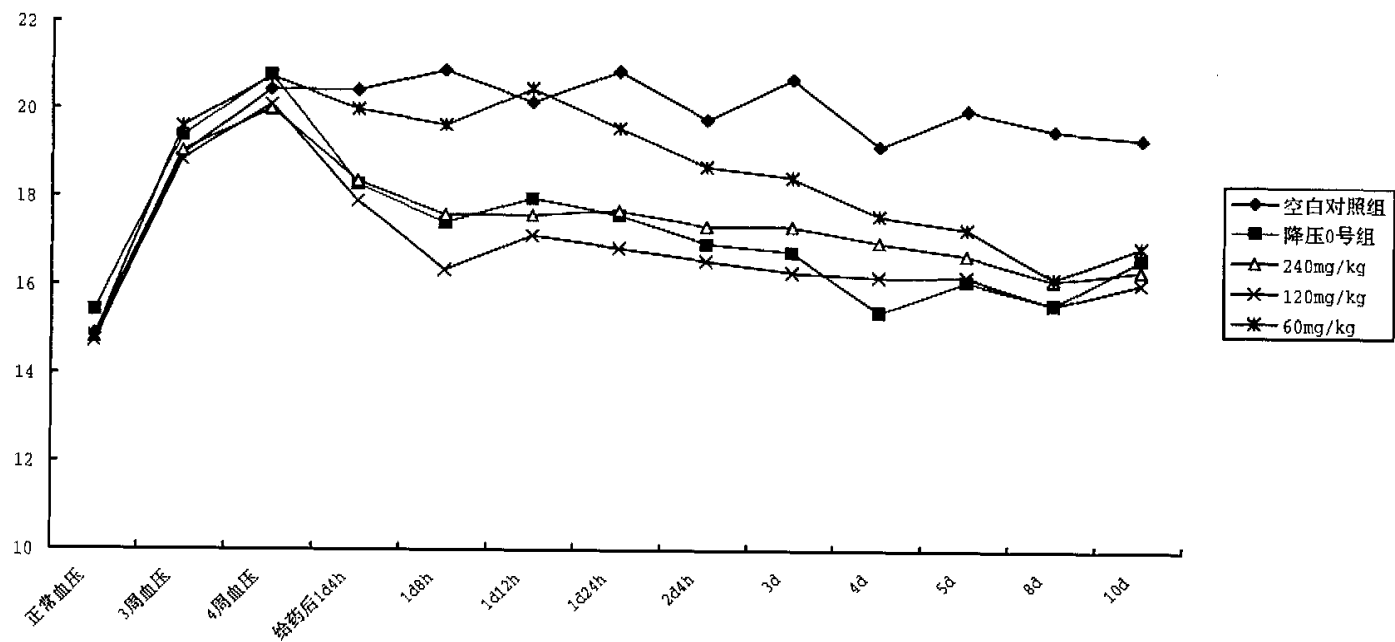


图 4 复方降压片对肾性高血压大鼠血压的影响

Fig.4 The effect of Fu Fang Jiang Ya Pian on hypertension due to stenosis of renal artery

表 4 复方降压片对肾性高血压大鼠血浆中血管紧张素 II (AngII) 和心钠素 (ANP) 含量的影响 ($\bar{X} \pm S$)

Tab. 4 The effect of Fu Fang Jiang Ya Pian on
the content of ANP of hypertensive rats due to stenosis of renal artery

组别	给药剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	AngII 含量 (pg/ml)	ANP 含量 (pg/ml)
模型对照组	—	8	71.28 ± 42.49	614.01 ± 251.19
降压 0 号组	39.2	8	72.48 ± 20.43	899.07 ± 413.09
高剂量组	240	8	69.90 ± 34.26	938.66 ± 255.62
中剂量组	120	8	64.14 ± 32.60	722.95 ± 313.63
低剂量组	60	8	53.57 ± 21.77	901.89 ± 428.09

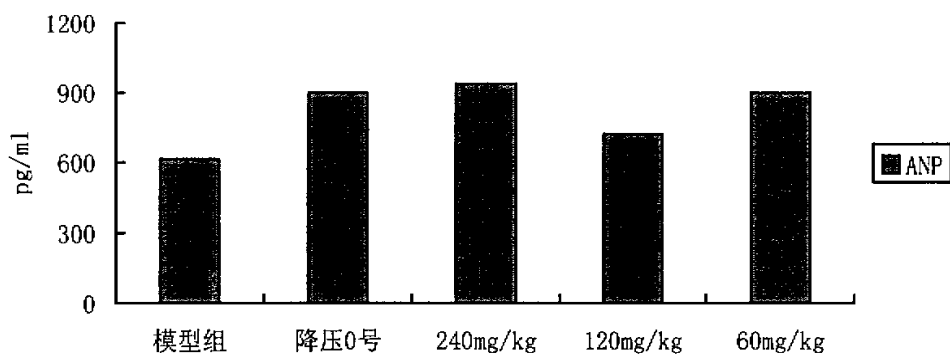


图 5 复方降压片对肾性高血压大鼠 ANP 含量的影响

Fig.5 The effect of Fu Fang Jiang Ya Pian on the content of ANP of hypertensive rats due to stenosis of renal artery

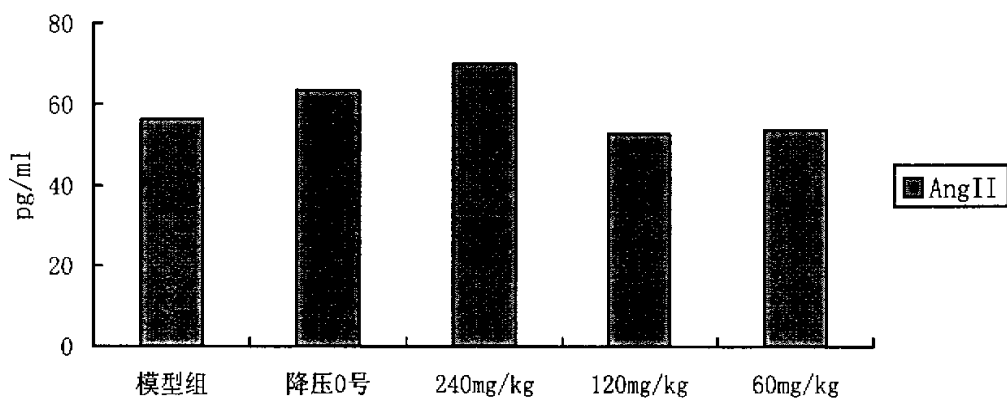


图 6 复方降压片对肾性高血压大鼠 AngII 含量的影响

Fig.6 The effect of Fu Fang Jiang Ya Pian on the content of AngII of hypertensive rats due to stenosis of renal artery

表 5 复方降压片对原发性高血压大鼠 (SHR) 血压的影响 ($n=8, \bar{X} \pm S$)
 Tab. 5 The effect of Fu Fang JiangYa Pian on Spontaneous Hypertensive Rats' blood pressure

组别	给药剂量 (mg/kg)	药前值	第 1 天 给 药 后 不 同 时 间 点 血 压 (Kpa)				第 2 天 4h	第 3 天
			4h	8h	12h	24h		
空白对照	—	20.92±2.34	20.96±2.63 0.37±9.42	20.93±1.68 0.61±8.04	20.80±3.35 -0.37±13.85	21.56±1.73 3.79±10.66	20.58±2.42 -1.19±10.95	22.28±1.61 7.14±8.98
降压 0 号	39.2	20.37±1.44	20.12±2.06 -1.42±4.09	18.79±2.42 -7.45±13.48	17.94±1.62* -11.37±11.82*	19.89±1.85 -2.16±9.28	18.82±2.32 -7.36±12.35	18.72±1.95** -7.95±9.43 ^{△△}
高剂量组	240	20.35±2.22	19.62±2.16 -3.34±7.17	18.19±3.63 -10.59±14.60	17.90±3.03 -11.42±14.92	19.42±2.50 -4.29±9.78	18.88±2.24 -7.04±7.38	19.05±2.25** -5.79±11.48 [△]
中剂量组	120	20.84±1.12	20.41±2.03 -1.97±9.11	18.74±3.29 -10.19±13.77	19.40±1.63 -6.89±5.71	19.68±2.18 -5.42±10.21	18.04±2.23* -13.25±11.00 ^{△△}	19.17±2.69* -7.95±11.97 [△]
低剂量组	60	20.66±1.37	19.04±1.90 -7.54±10.35	18.50±2.23* -10.52±8.16	18.58±2.08 -9.99±8.97	19.69±2.23 -4.59±9.82	18.42±2.04 -8.74±8.55	19.88±2.39* -3.76±9.17 [△]

续表 5

给药后不同时间点血压 (Kpa)					
第 4 天	第 5 天	第 8 天	第 13 天	第 16 天	第 20 天
20.96±1.97 0.86±10.76	20.21±1.27 -2.64±9.55	21.91±3.16 4.69±7.74	21.19±1.35 2.10±10.06	22.05±1.63 6.48±13.74	22.80±3.35 9.81±8.30
16.44±3.14** -19.00±16.64 [△]	16.64±2.67** -17.97±14.6 [△]	16.17±2.79** -20.49±13.8 ^{△△△}	15.36±2.96** -24.44±14.87 ^{△△△}	14.57±2.70*** -28.21±13.60 ^{△△△}	15.18±3.06*** -25.21±15.77 ^{△△}
17.86±1.86** -11.42±11.30 [△]	17.32±1.24*** -14.33±7.54 [△]	18.07±2.92* -10.79±13.32 [△]	17.46±3.14** -13.61±15.29 [△]	16.55±2.66*** -18.22±12.81 ^{△△}	17.68±2.68** -12.57±13.39 [△]
18.48±2.46* -11.29±11.21 [△]	18.90±2.48 -9.44±9.49	18.65±2.13* -10.63±7.07 ^{△△△}	19.09±2.02* -8.37±8.57 [△]	19.53±2.07* -6.38±7.12 [△]	18.53±1.64** -10.92±8.23 [△]
19.73±1.21 -4.26±6.98	19.63±1.19 -4.72±7.23	20.28±2.15 -1.74±8.97	20.04±3.27 -3.02±14.64	19.97±1.49* -3.08±8.32	18.92±2.32* -8.04±13.25 [△]

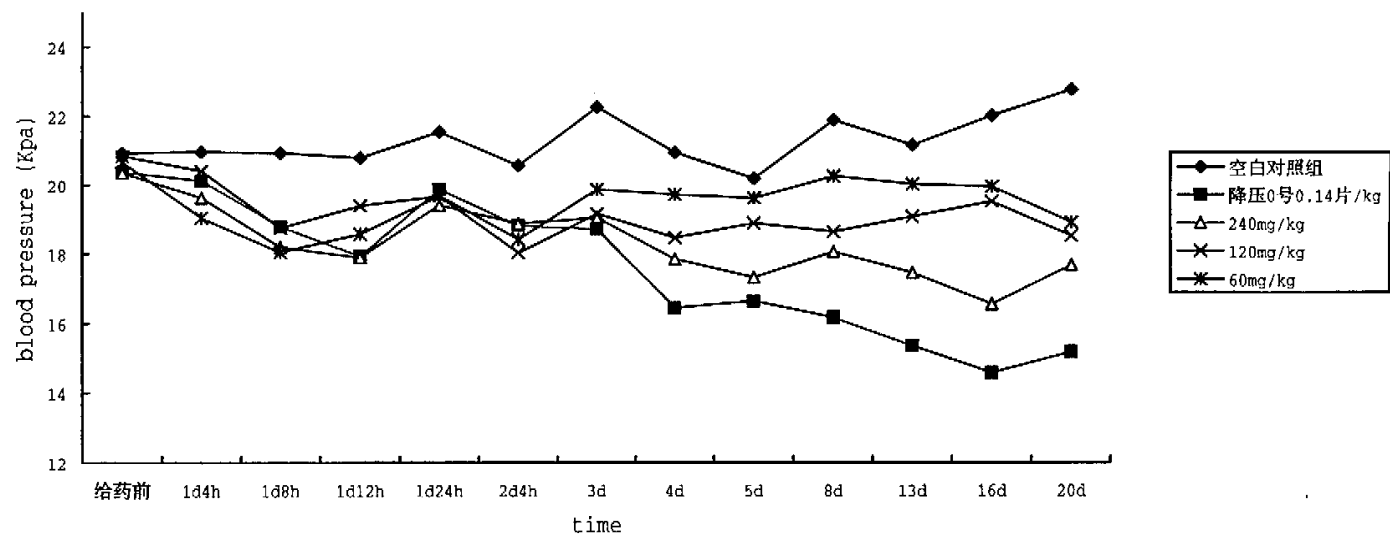


图7 复方降压片对原发性高血压大鼠 (SHR) 血压的影响

Fig.7 The effect of Fu Fang Jiang Ya Pian on Spontaneous Hypertensive Rats' blood pressure

表 6 复方降压片对原发性高血压大鼠（SHR）心钠素（ANP）、血管紧张素（AngII）、内皮素（ET）含量的影响

Tab. 6 The effect of Fu Fang Jiang Ya Pian on the content of ANP、AngII and ET of SHR ($\bar{X} \pm S$)

组别	给药剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	ANP (pg/ml)	AngII (pg/ml)	ET (pg/ml)
空白对照组	—	8	295.37±127.9	219.57±81.63	136.97±18.39
模型对照组	—	8	270.43±54.58	237.944±226.45	174.44±31.25**
降压 0 号组	39.2	8	189.42±24.77***	122.56±13.57	145.21±32.07
高剂量组	240	8	301.67±191.10	226.11±229.22	155.07±24.45
中剂量组	120	8	562.30±277.95**	99.58±36.13	151.03±21.31
低剂量组	60	8	532.36±234.59***	93.36±22.47	154.67±32.22

注：和模型组比较，# P<0.05；##P<0.01；### P<0.001（以下各表均同）

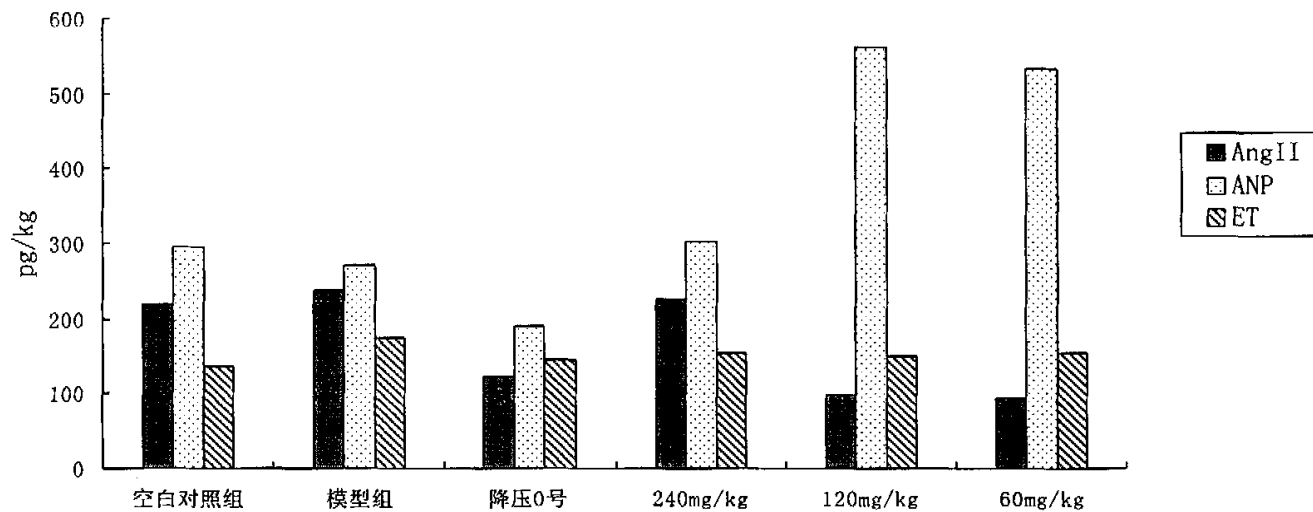


图 8 复方降压片对原发性高血压大鼠 (SHR) 心钠素 (ANP)、血管紧张素 (AngII)、内皮素 (ET) 含量的影响

Fig.8 The effect of Fu Fang Jiang Ya Pian on the content of ANP、AngII and ET of SHR

表 7 复方降压片对豚鼠眩晕模型的影响 ($n=9, \bar{X} \pm S$)
 Tab.7 The effect of Fu Fang Jiang Ya Pian on guinea pigs' vertigo model

组别	给药剂量 (mg/kg)	不同时间点豚鼠眼球震颤次数 (次数/min)			不同时间点豚鼠头摇摆次数 (次数/min)		
		20	40	60	20	40	60
模型对照组	—	155.20±24.65	111.88±21.55	23.22±42.30	41.44±18.13	37.22±23.82	12.44±29.15
牛黄降压胶囊	250	150.00±19.85	107.88±49.66	12.22±26.02	44.77±17.17	48.44±31.00	8.22±16.68
高剂量组	210	130.88±19.38 [#]	68.55±61.86 [#]	8.33±25.00	44.44±23.83	13.67±21.32 [#]	0.00±0.00
中剂量组	105	131.44±19.63 [#]	59.11±44.68 ^{##}	5.10±13.23	31.11±29.91	21.00±24.36	2.00±6.00
低剂量组	52.5	146.44±18.79	106.77±54.14	14.88±33.83	29.11±25.92	26.66±26.66	4.10±12.33

表 8 复方降压片对于体外血栓形成的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 8 The effect of Fu Fang Jiang Ya Pian on the formation of extrinsic thrombus

组别	给药剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	血栓长度 (cm)	湿重 (mg)	干重 (mg)
空白对照组	—	8	7.60 ± 6.57	174.25 ± 95.40	53.88 ± 32.46
模型对照组	—	8	$12.88 \pm 1.17^*$	$420.75 \pm 89.36^{***}$	$108.50 \pm 25.70^{**}$
血塞通胶囊组	50	8	10.96 ± 2.69	386.38 ± 61.09	98.50 ± 15.81
高剂量组	240	8	10.46 ± 3.25	$315.13 \pm 74.30^{\#}$	87.00 ± 20.87
中剂量组	120	8	$9.19 \pm 2.80^{\#}$	$304.13 \pm 48.48^{##}$	$79.75 \pm 17.61^{\#}$
低剂量组	60	8	11.30 ± 2.72	$330.25 \pm 44.06^{\#}$	$83.88 \pm 12.63^{\#}$

表 9 复方降压片对全血粘度和血浆粘度的影响 ($\bar{X} \pm S$)
 Tab.9 The effect of Fu Fang Jiang Ya Pian on whole blood viscosity and plasma viscosity

组别	给药剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	全血粘度(S)			血浆粘度(S)
			高切	中切	低切	
空白对照组	—	8	4.66±0.94	5.85±1.22	10.88±2.38	1.51±0.28
模型对照组	—	8	5.59±0.65 [*]	9.03±0.99 ^{***}	10.03±1.60	1.61±0.18
血塞通胶囊组	50	8	5.24±1.04	6.47±1.35	11.96±2.27	1.61±0.19
高剂量组	240	8	5.24±1.07	6.47±1.37	11.97±2.19	2.34±1.39
中剂量组	120	8	4.68±0.63 [#]	5.75±0.83 [#]	10.83±1.52 [#]	1.67±0.24
低剂量组	60	8	4.69±0.96 [#]	5.76±1.25 [#]	10.79±2.17 [#]	1.66±0.17

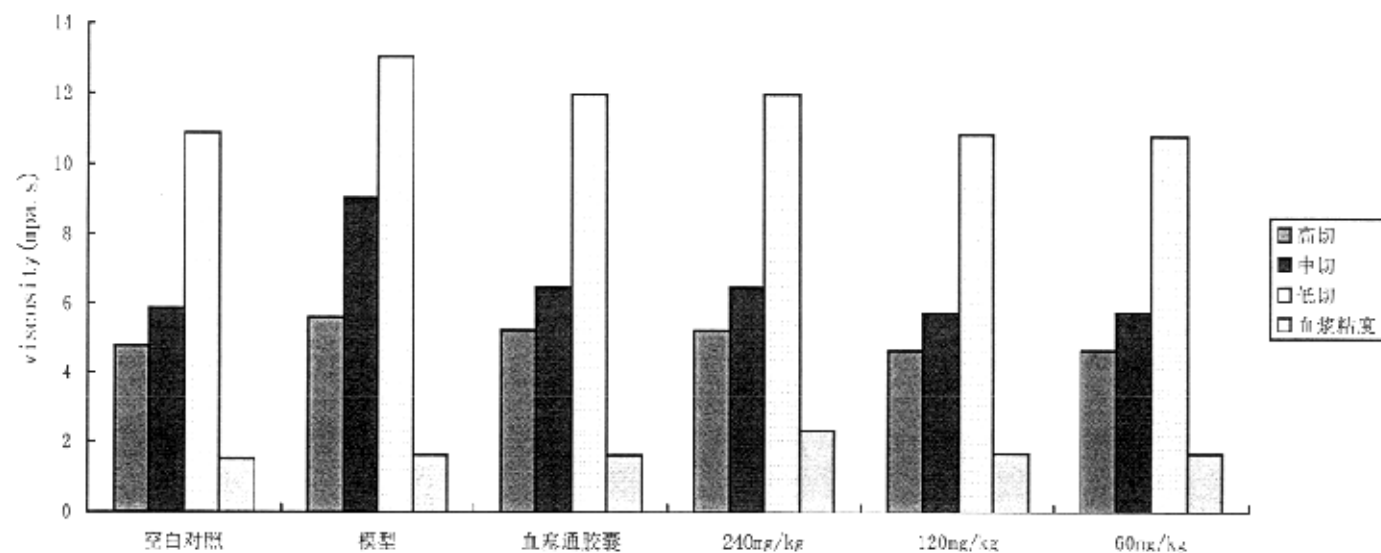


图 9 复方降压片对全血粘度和血浆粘度的影响

Fig.9 The effect of Fu Fang Jiang Ya Pian on whole blood viscosity and plasma viscosity

表 10 复方降压片对血瘀大鼠血沉和压积的影响 ($\bar{X} \pm S$)

Tab.10 The effect of FU Fang Jiang Ya Pian on blood sedimentation and pressure-volume of hypostasis rats

组别	给药剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	血沉	压积
空白对照组	—	8	8.63 ± 10.01	31.25 ± 3.99
模型组	—	8	$21.75 \pm 6.48^{***}$	31.75 ± 1.28
血塞通胶囊组	50	8	16.88 ± 5.28	37.88 ± 2.90
高剂量组	240	8	$15.00 \pm 6.11^{\#}$	31.25 ± 1.90
中剂量组	120	8	22.75 ± 8.86	30.88 ± 2.59
低剂量组	60	8	24.38 ± 11.46	30.75 ± 2.76

表 11 复方降压片对小鼠急性高血脂模型的影响 ($\bar{X} \pm S$)
 Tab.12 The effect of Fu Fang Jiang Ya Pian on hyperlipemia model of the mice

组别	给药剂量 (mg/kg)	动物数 (只)	胆固醇 (CHO) (mmol/L)	甘油三酯 (TG) (mmol/L)	高密度脂蛋 (HDL) (mmol/L)
空白对照组	—	12	3.42 ± 0.47	3.865 ± 0.63	1.85 ± 0.23
模型组	—	12	$15.85 \pm 3.05^{***}$	$20.06 \pm 4.51^{**}$	2.23 ± 0.60
脂必妥	900	12	13.33 ± 3.13	17.39 ± 3.27	2.34 ± 0.63
高剂量组	672	12	$12.09 \pm 3.69^{**}$	$14.75 \pm 4.87^{**}$	1.94 ± 0.69
中剂量组	336	12	15.85 ± 1.65	$16.4 \pm 3.18^{**}$	2.36 ± 0.50
低剂量组	168	12	17.26 ± 3.13	19.87 ± 3.4	2.5 ± 0.42

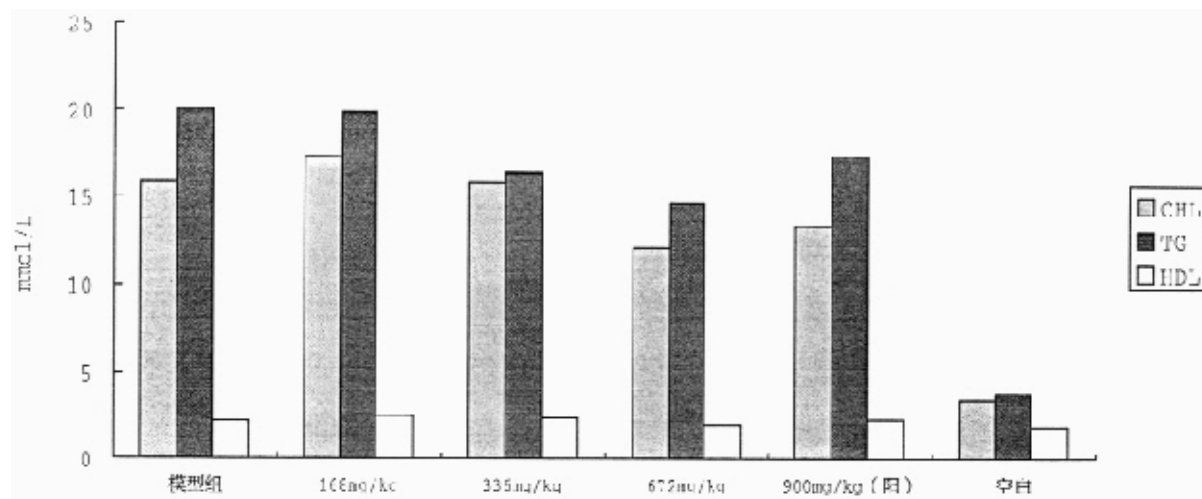


图 10 复方降压片对小鼠急性高血脂模型的影响

Fig.10 The effect of Fu Fang Jiang Ya Pian on hyperlipemia model of the mice

表 12 复方降压片一次性小鼠口服给药动物死亡分布情况

Tab.12 Animal death distribution of Fu Fang Jiang Ya Pian by po.

给药后时间 (天)	口服给药不同剂量药物 (g/kg) 死亡动物数 (只)							
	4.00	3.44	2.96	2.54	2.19	1.88	1.62	1.39
1	7	6	2	3	1	1	1	0
2	1	2	1	1	0	0	0	0
3	0	0	1	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡数(只)	8	8	4	4	1	1	1	0
死亡百分率(%)	80	80	40	40	10	10	10	0

第四章 讨 论

高血压是常见的心血管疾病之一，多出现内分泌和神经系统的症状，不同程度地侵犯心、脑、肾等主要器官。

治疗高血压应根据不同病因和不同阶段，采取相应措施。在不同病因治疗的基础上保证血压有效的降低，改善高血压伴随的相关症状。目前，随着科学研究的不断进展，对高血压本质的认识也在不断的深化。高血压的药物治疗也已从单一用药，发展到近期的综合用药。而且种类不断增多，降压治疗的适应症不断扩大，不仅用于挽救生命，而且亦用于预防。其中，抗高血压复方的研究也是当前的一个热门方向。

长期的医学实践及近代医学研究证实，有些中药有降低血压，改善眩晕症状及降低血脂、镇静等作用，这些作用从不同方面对高血压的治疗有益，其中钩藤、罗布麻就是历史悠久的两味经典降压药。钩藤具有清热平肝、活血化瘀、息风定惊之功效；罗布麻具有强心利尿，降血压，治疗哮喘及增强免疫功能等作用。为了充分发挥中药复方治疗效果的优势，克服其成分复杂、服用量大、质量难控制的不足，现将两味药有效部位通过合理组方，以其达到降压的目的，使其成为一个疗效确切、制剂稳定的一个新的复方五类制剂。本课题通过对复方比例的确定，肾性高血压大鼠模型，原发性高血压大鼠模型，豚鼠眩晕模型，大鼠血瘀模型，小鼠急性高血脂模型等系统地研究了该复方的抗高血压作用及对部分降压机制进行了初步探讨。

本课题通过对麻醉正常血压大鼠（ANR）的急性降压实验的结果表明，80mg/kg 的钩藤十二指肠一次性给药后，血压持续下降，其降压效果明显，与空白对照组比较有显著差异。将钩藤、罗布麻 1: 4 剂量组、1: 2 剂量组、1: 1 剂量组分别对 ANR 十二指肠给药后，观察到大鼠收缩压（SBP）、舒张压（DBP）、平均动脉压（MAP）均明显降低，DBP 下降幅度最大，且钩藤与罗布麻有效部位三个比例组降压效果都非常显著，与对照组比较均有显著性差异。根据各比例药物对 ANR 的降压效果及综合考虑二味药常用比例，确定该复方用药的比例为 1: 2。

本实验通过对大鼠肾性高血压模型和原发性高血压模型，来观察该复方制剂对大鼠血压的影响，结果表明，该复方制剂可明显降低两种高血压模型的血压，和空白对照组比较均有明显差异，降压幅度可达 18%左右。肾性高血压模型由

Goldblatt 1934 年发现, 缩窄犬的一侧或双侧肾动脉可导致一过性或持久性高血压, 说明肾血管性高血压来自肾缺血。Goldblatt 组的学者还证明肾素、血管紧张素系统在肾性高血压的发病过程中起着决定性作用。当肾动脉血压降低时, 球旁器可以感受到入球小动脉内压力与血流的变化, 从而使近球细胞将肾素释放到血液循环, 肾素水解血浆中的血管紧张素 I, 其在血管紧张素转换酶的作用下, 生成血管紧张素 II (AngII), 其是一种极强的升压物质, 其升压作用可通过下列途径实现 (1) AngII 可收缩血管, 使总外周阻力和心输出量由此增加。(2) AngII 有抗利尿作用。(3) AngII 可强有力的刺激醛固酮的释放, 使血量增加。(4) AngII 促进饮水。我们在肾性高血压模型复制的同时配合增加动物的高盐摄入量, 这样可使下丘脑前部去甲肾上腺素释放减少, 从而使下丘脑加压区的抑制作用减弱, 进而总外周阻力及心输出量增加, 水钠潴留增加, 最终导致血压升高。SHR 动物模型, 与临床遗传性高血压极为相似。通过对上述两种高血压动物模型观察表明复方降压片确具有明显降压作用。实验结果证明, 复方降压片能降低高血压大鼠血压, 其中, 以降低舒张压为主。这与资料报道, 钩藤降压作用是直接扩张血管的降压机理相一致。同时, 还有资料报道, 钩藤碱在十二指肠给药后, 出现降压的同时心率也减慢^[35]。罗布麻的降压作用也是通过扩张外周血管, 减慢心率、改善心功能等^[26]。提示, 该复方制剂的降压机制可能与降低血管阻力和减慢心率从而减少心输出量有关。

通过对肾性高血压大鼠血浆中 AngII 和心钠素 (ANP) 的含量进行测定, 实验结果表明该复方制剂对 AngII 含量影响不明显, 这是否与其中含有利尿作用的罗布麻有关。ANP 含量则有升高的趋势。对 SHR 血浆中 AngII、ANP、ET 测定结果表明, 复方降压片可明显升高 ANP 含量, 与对照组比有显著差异; 对 ET、AngII 含量有降低趋势, 但无统计学意义。因 ANP 是一种强的舒张血管物质, 其作用有 (1) 强大的利尿作用^[36]。(2) 具有舒张血管、降低血压的作用^[37]。它对动脉系统特别是主、肾、颈、肺动脉有选择性扩张作用。其舒血管的效应不依赖于内皮的完整性。(3) 降低心输出量。静脉回流量减少和前负荷的降低是 ANP 降低心输出量的主要原因。本实验中复方降压片给药后, 可升高大鼠 ANP 含量, 可能是通过舒张血管, 降低心输出量来起到降压作用。这也可能是复方降压片降压的机制之一。

与高血压发病密切相关的血管活性物质还包括 ET。ET 是迄今为止作用最强、最持久的缩血管物质。本实验结果表明, 模型组 ET 水平与正常大鼠 ET 水平比较显著升高, 提示 SHR 高血压的形成可能与其高水平的 ET 含量有关。这与文

献报导是一致的^[38, 39, 40, 41]。给药组与模型组比, ET 含一呈降低趋势, 但无统计学意义。ET 升压机制中, Ca^{2+} 的内流储存和外流间的不平衡, 促使细胞内 Ca^{2+} 增高为其血压升高原因之一。有资料报道, 钩藤可减少 Ca^{2+} 内流量, 并可抑制细胞内 Ca^{2+} 释放^[42], 故该复方制剂对 ET 水平的影响有待进一步探讨。

高血压常引起患者发生眩晕、头痛等症状。因此, 如何改善因高血压带来的头晕, 是一个重要的实验指标。本实验通过复制豚鼠眩晕模型, 观察了复方降压片的影响。结果表明, 其可显著改善豚鼠自耳窝内滴注三氯甲烷造成的眩晕症状, 使豚鼠眼球震颤和头左右摇摆次数均降低, 眩晕维持时间也明显缩短。提示, 其可明显改善豚鼠眩晕症状。有资料报道, 罗布麻降压效果明确, 作用温和, 有效率达 88.6%。尤其是在改善眩晕、心悸、失眠等症状方面疗效显著, 奏效快^[26]。基于此, 进一步证明, 复方用药可起到相互协调、互为补充的作用, 可显著提高治疗效果。

本实验所用急性血瘀大鼠模型依据中医关于血瘀证的“暴怒”“寒邪”的病因、病机所设计。给大鼠皮下注射大剂量肾上腺素 (Adr) 模拟暴怒时机体状态, 以冰水浸泡模拟寒邪侵袭, 二者综合作用可迅速复制出血液流变性呈粘、浓、凝、聚的血瘀模型。该复方制剂预防给药后, 其结果证明, 血瘀模型大鼠血液流变性粘、浓、凝、聚的情况明显改善, 说明其有活血作用。

因高血压病血压的升高不仅与心输出量有关, 而且还与血液粘度有关, 该复方可降低全血粘度, 其可间接降低大鼠的血压, 所以通过改善大鼠的全血粘度, 对于降低血压有重要意义。据此可推测, 复方降压片的改变血液流变作用可能亦是其降压机制之一。另有材料报道, 流变学的改变常与肾素活性有关。在肾素活性较高的患者中, 其血液流变学常异常。故在此推测, 在上述肾性高血压大鼠中, 其血液流变学改变, 或许也是其血压升高的一个原因之一。

同时, 该复方制剂可显著降低体外血栓的长度、湿重和干重, 提示其可显著抑制血栓的形成。有资料报道, 钩藤碱有明显抗血小板聚集和抗血栓形成的作用, 其机制与抑制血小板膜释放花生四烯酸, 进而减少 TXA_2 合成有关。此外, 钩藤碱对血小板膜释放其它活性物质亦有一定的抑制作用。基于此, 可推测该复方制剂的抗血栓形成作用可能与其活血作用及抑制血小板聚集有关。

研究资料表明, 血脂的升高与高血压的发病密切相关, 高血压和高血脂往往同时存在, 皆为心脑血管病的重要危险因子。已经证明, 随着年龄的增长, 常出现血脂的升高, 从而引起血液的浓、粘、凝、聚及血浆粘度升高。小鼠急性高血脂模型实验结果证明, 复方降压片可显著降低小鼠高血脂模型的总胆固醇及甘油

三酯水平，与模型组比较有显著意义。这可能与方中含有降脂药罗布麻有关。

从复方降压片灌胃给药剂量及小鼠 LD_{50} 剂量来看，该制剂毒性小，用药安全。

综上所述，复方降压片具有降压效果明确、作用时间长、毒性小，其在降压的同时还降低血脂、改善血液粘度、抑制血栓形成等优点。其复方组成简单，服用量小，质量可控，将具有广阔的开发前景。但高血压作为一个复杂的疾病，其研究远远没有结束，对于造成血管的可逆性与不可逆性结构变化的原因还知之甚少，对于平滑肌收缩导致持续性周围阻力增加及与血压调节、代谢调节都有关的反馈机制还缺乏了解。这一切都还需要进一步研究与探讨。

第五章 结 论

本文通过对复方降压片的降压作用及其对高血压伴随症状的影响的研究,可初步得出以下结论。

1. 复方降压片中钩藤、罗布麻有效成分 1:2 的复方比例,可明显降低大鼠的正常血压,降压效果显著且剂量小,其中以降低大鼠舒张压为其降压特点。
2. 复方降压片可明显降低肾性高血压大鼠(2K1C-RHR)血压。对血浆中 AngII 水平无明显影响,对 ANP 水平有升高的趋势。
3. 复方降压片可显著降低原发性高血压大鼠(SHR)的血压,并可使血浆中 ANP 明显升高,对 AngII 水平影响不明显,对 ET 水平则有降低趋势。
4. 复方降压片可显著减轻豚鼠由氯仿造成的眩晕,使豚鼠眼球震颤次数和头左右摇摆次数降低。提示其可减轻高血压患者眩晕症状。
5. 复方降压片可显著改善血瘀大鼠的血流变,使体外血栓长度、湿重、干重和模型组比显著降低;可使血瘀大鼠全血粘度降低,但对血浆粘度无明显影响;240mg/kg 剂量组可显著减慢血细胞下沉速度,和模型组比较有显著差异;对压积无明显影响。
6. 复方降压片可显著降低急性高血脂模型小鼠的胆固醇水平和甘油三酯水平。提示其可从降低胆固醇水平和甘油三酯水平方面,防治高血压的形成。
7. 由小鼠急性毒性试验表明,复方降压片毒性较小,复方给药剂量 240mg/kg 用量安全。

参 考 文 献

- [1] 王小沙, 陈可冀. 降压中药研究进展. 中国中西医结合杂志, 1994, 14 (2): 123~126
- [2] Wang Xiao-Liang, ZHANG Li-Ming, HUA Zheng. Blocking effect of rhynchophylline on calcium channels in isolated rat ventricular myocytes. 中国药理学报, 1994, Mar.15(21):115~118
- [3] 黄燮南, 石京山, 谢笑龙, 等. 钩藤碱和异钩藤碱对 ^{45}Ca 转运的影响. 中国药理学报, 1993, 9 (6): 428~429
- [4] 严永海, 余传隆, 黄泰康, 等. 中药辞海 (第二卷) 中国医药科技出版社, 1996 年 4 月第一版
- [5] 刘雪玲. 钩藤的有效成分及降压作用的特点. 菏泽医学报, 1996, 8(4): 20~22
- [6] 王群, 李江疆. 钩藤碱对心血管系统部分药理作用研究. 宁夏医学杂志, 1998, 20(5): 289~291
- [7] 黄燮南, 吴芹, 孙安盛, 等. 钩藤碱和异钩藤碱对大鼠肠系膜和尾动脉收缩反映的影响. 遵义医学院院报, 1994, 17 (1): 7~12
- [8] 孙安盛, 吴芹, 刘国雄. 钩藤碱、钩藤总碱合用双胍苯哒嗪对清醒动物降压效应的研究. 中国药理学通报, 1996, 12 (6): 513~515
- [9] 苗维纳. 抗心律失常中药的电生理学研究进展. 世界科学技术-中药现代化. 学术进展动态, 2001, 3 (5): 43~46
- [10] 宋纯清, 樊懿, 黄伟晖, 等. 钩藤中不同成分降压作用的差异. 中草药, 2000, 31 (10): 762~764
- [11] 孙安盛, 余丽梅, 吴芹, 等. 钩藤碱对蟾蜍坐骨神经动作电位和大鼠心电图的影响. 遵义医学院院报, 1995, 18 (1): 11~14
- [12] 陈长勋, 金若敏, 李仪奎, 等. 钩藤碱对离体豚鼠心房的作用. 中国药学杂志, 1995, 4 (3): 148~152
- [13] 刘建武, 任江华. 钩藤对自发性高血压大鼠心肌重构及原癌基因 C-fos 表达的影响. 中国中医基础学杂志, 2000, 6 (5): 40~43
- [14] 石京山, 刘国雄, 吴芹, 等. 异钩藤碱的降压及血流动力学作用. 中国药理学与毒理学杂志, 1989, 3 (3): 211~211
- [15] 陈长勋, 金若敏, 钟键, 等. 钩藤碱对血小板凝聚作用及红细胞变形运动的影响. 现代应用药学, 1995, 12 (1): 13~14

- [16] 开丽, 王中锋, 黄春生, 等. 钩藤碱对急性低氧大鼠大脑皮层神经元 L-型钙通道的影响. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*, 1998, 7 (4): 208~213
- [17] Sato s, Tominaga T, Ohnishi T, et al. Electron paramagnetic response study on nitric oxide production during brain focal ischemia and reperfusion in the rat. *Brain in Res*, 1994, 647 (1): 91~96
- [18] Tom inaga T, Sato S, Ohnishi T, et al. Electron paramagnetic response(ERP) detection of nitric oxide production during forebrain ischemia of the rat. *J Cereb Blood flow Metab*, 1994, 14(5): 715~780
- [19] 开丽, 王中锋, 等. 钩藤碱对缺血-再灌注大脑损伤 NOS 变化的作用. *中国现代应用药理学杂志*, 1999, 16 (3): 10~12
- [20] 石京山, 谢笑龙, 等. 钩藤碱对大鼠脑内去钾肾上腺素含量及释放的影响. *遵义医学院院报*, 1994, 17 (2): 99~101
- [21] 徐淑梅, 何津岩, 等. 钩藤对大鼠海马脑片诱发场电位的影响. *中国应用生理学杂志*, 2001, 17 (3): 259~263
- [22] 开丽, 王中锋, 等. 钩藤碱对大鼠肺动脉平滑肌细胞钙激活钾通道的影响. *中国药理学与毒理学杂志*, 1999, 13 (1): 33~36
- [23] 江佩芬, 余亚纲, 吉卯祉, 等. 罗布麻叶脂溶性化学成分的研究. *中药通报*, 1985, 10 (5): 30~33
- [24] 张秀琴, 徐礼焱. 罗布麻金丝桃甙的脉冲极谱测定. *药学学报*, 1988, 21 (5): 366~400
- [25] 陈妙华, 刘凤山. 罗布麻叶镇静化学成分的研究. *中国中药杂志*, 1991, 13 (4): 250~255
- [26] 王振勤. 罗布麻叶(茶)的研究进展. *中国中医药杂志*, 1991, 16 (4): 250~252
- [27] 严秀珍, 胡昌奇, 周军良, 等. 白麻和红麻化学成分的测定. *中成药研究*, 1987, (12): 27~30
- [28] 陕西省冠心病防治研究省市协作组. *新医学杂志*, 1975 (2): 45~49
- [29] 中国科学院上海药物研究所. 罗布麻药用研究汇编(初集) 1972, 11
- [30] 潘建新, 顾振纶, 等. 罗布麻叶浸膏对脑内单胺类递质含量及细胞膜流动性的影响. *中草药*, 1999, 30 (7): 517~520
- [31] 钱曾年, 宋利华, 顾振纶, 等. 罗布麻叶浸膏利尿作用的实验观察. *中药通报*, 1988, 13 (10), 44~48
- [32] 杨守业, 包建华, 谢利民, 等. 罗布麻叶浸膏降血脂作用的研究. *中药通报*, 1986, 11 (6): 50

- [33] 杭秉茜, 巫冠中, 荣沛等. 罗布麻叶三十烷醇的药理研究. 中国药科大学学报, 1987, 18 (2): 144~148
- [34] 钱曾年, 顾振纶, 方几希等. 大花罗布麻叶的药理学研究—II 大花罗布麻叶延缓衰老作用的实验观察. 中成药, 1990, (3): 28~31
- [35] SHI Jin-Shan, LIU Guo-Xiong, ZHANG-Wei, etc. Hypertensive and hemodynamic effects of isorhynchophylline in conscious rats and anaesthetized dogs. 中国药理学与毒理学杂志, 1989, 3 (3): 205~210
- [36] 汤健, 费红, 谢翠微, 等. 心脏的内分泌功能及其临床意义. 中华内科杂志, 1984, 23: 721~723
- [37] Fujita T, Hirata Y, Nakari T, et al. Vasodilatory effect of a-human atrial matriuretic peptide in healthy volunteer. Federation Proceeding(Abstract). New York, 1986, 45(7): 82A
- [38] Shichiri M, Hirata Y, Ando K, et al. Plasma Endothelin levels in Hypertension. And Chronic Renal Failure. Hypertension, 1990, 15: 493
- [39] Kohno M, Yasunari K, Murakawa KI, et al. Plasma Immunoreactive Endothelin in Essential Hypertension Am J Med, 1990, 88: 614
- [40] Nguyen PV, Parent A, Deng LY. Effects of endothelin on blood vessels of DOCA-salt hypertensive rats. Circulation 1990, 82(SUPPLIII): III-682
- [41] Januszewicz A, Lapinski M, Symonides B, et al. Elevated endothelin-I plasma concentration in patients with essential hypertension. J Cardiovasc Risk, 1994, 1: 81
- [42] 金若敏, 陈长勋, 李仪奎, 等. 钩藤碱对血小板聚集和血栓形成的影响. 药学学报, 1991, 26 (4): 246~249

致 谢

本论文是在导师孙晓波研究员及徐惠波研究员的悉心指导下完成的，从论文设计到论文实施以至论文写作修改，每一步都倾注了两位导师的大量心血。三年来的学习和生活中，导师给了我很多无私的关怀和帮助。导师的严谨求实的科学态度、为人师表的学者风范都给我留下了非常深刻的印象并将受益终生。在此，谨向两位导师致以衷心的感谢！

在试验进行中，吉林省中医中药研究院温富春老师、张伟老师、纪凤兰老师、丁涛老师及师姐孙桂波给予了很多的指导与关心，在此向他们表示感谢！

在此，也感谢三年来研究生部的全体教师及2000级研究生部同学给予的关心与帮助！