

实验研究

野菊花提取物 CI—2 对犬血流动力学
及实验性心肌梗塞的影响

李连达* 涂新义* 刘建勋* 杜晓京** 赵秀贞** 孙忠实**

在防治冠心病的实验研究中, 为了寻找更有效的药物, 我们曾报告野菊花粗制剂对实验性犬急性心肌梗塞具有明显保护作用, 可减少梗塞面积, 减轻心肌损伤程度⁽¹⁾。最近, 实验证实野菊花提取物 CI—2 具有调整血流动力学、保护缺血心肌、增加肾血流量等作用。现将研究结果报告如下。

材 料

取野菊花 (经中医研究院中药研究所生药室鉴定为 *Chrysanthemum indicum* L.) 5 公斤, 水煎 3 次, 合并煎液, 纱布过滤, 滤液浓缩至 5000 毫升, 加 2.5 倍量 95% 酒精, 过滤, 滤液回收酒精, 加水至每毫升含 2 克生药, 加乙酸乙酯萃取, 萃取液回收乙酸乙酯, 得膏状物, 用 3% NaOH 调至 pH 12 的水溶液, 溶解液过滤, 滤液加稀盐酸调 pH 至 7, 加乙醚萃取, 萃取液中的水液部分置水浴中充分除去乙醚, 另将萃取液中的乙醚液部分再用 pH 12 水萃取, 其中水液用稀盐酸调 pH 至 7, 与上述除去乙醚的水液合并, 蒸干, 得野菊花提取物 150 克, 我们称为 CI—2。经系统化学定性实验证实, CI—2 为含黄酮类、内酯类化合物。硅胶板层析表明, 出现的 6 个蓝紫色点, R_f 值分别为 0.30、0.43、0.48、0.62、0.70、0.83。

本试验所用的 CI—2 注射液为 80 毫克/毫升, 心得安注射液为 1 毫克/毫升 (北京制药厂, 批号 770529), 硫酸异丙基肾上腺素注射液为 0.5 毫克/毫升 (北京制药厂, 批号 76101227)。

本实验共用犬 16 只, 雌雄兼用, 体重 15 ± 0.6 公斤。

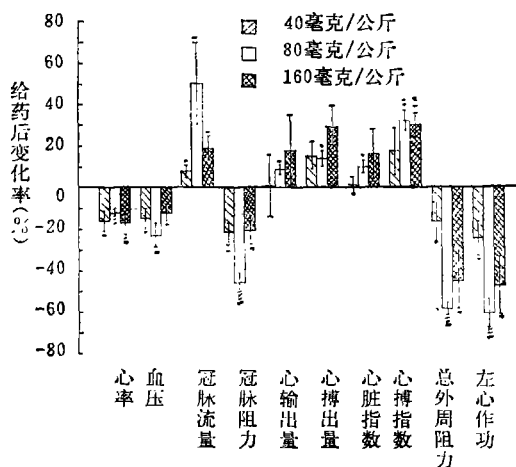
方法和结果

一、CI—2 对健康麻醉犬心脏血流动力学的影响

1. 方法: 健康成年犬 5 只, 戊巴比妥钠 (30 毫克/公斤) 静脉麻醉, 气管插管连接国产 SC 型电动呼吸器,

左第四肋间开胸, 暴露心脏, 分离冠状动脉左旋支及升主动脉根部, 放置 MF—27 型电磁流量计探头, 分别测定冠脉血流量及心输出量; 同时用 SJ—41 型多导生理记录仪描记心电图及动脉压。实验按随机顺序静脉注入不同剂量的 CI—2 (40、80、160 毫克/公斤), 于 1 分钟内注完后连续观测 30 分钟。实验结束后, 立即取出心脏称重, 以 1/3 心重作为左旋支供血区的心脏重量, 按公式计算出血流动力学各项参数⁽²⁾。

2. 结果: 见图 1 及表 1。



* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$

图 1 不同剂量 CI—2 对正常麻醉犬心脏血流动力学的影响

CI—2 小剂量 (40 毫克/公斤) 静脉注入后, 可使冠脉血流量增加 10 ± 4.17 毫升/100 克心肌/分, 冠脉阻力下降 0.16 ± 0.05 毫米汞柱/100 克心肌/分, 作用持续 5 分钟, 同时使心率减慢, 血压下降, 左心做功减少。此外可轻度增加每搏输出量和降低总外周阻

* 中医研究院西苑医院基础研究室药理组

** 中国人民解放军海军总医院中心实验科药理组

表1 CI-2对健康麻醉犬冠脉血流
动力学的影响

项 目	剂量 (毫克/ 公斤)	实验 次数	测定结果*			
			给药 前均值	给药 后均值	均差±标准误	P 值
心 率	40	6	130	113	17.00±4.43	<0.05
	80	6	141	125	16.00±2.48	<0.01
	160	6	153	129	24.00±3.02	<0.001
血 压	40	6	79	68	11.00±4.02	<0.05
	80	6	90	70	20.00±4.22	<0.01
	160	6	91	79	12.00±4.48	<0.05
冠 脉 血 流 量	40	6	133	143	10.00±4.17	>0.05
	60	6	120	180	60.00±16.97	<0.05
	160	6	136	162	26.00±14.16	>0.05
冠 阻 脉 力	40	6	0.66	0.50	0.16±0.05	<0.05
	80	6	0.76	0.42	0.34±0.04	<0.001
	160	6	0.67	0.51	0.16±0.06	<0.05

* 心率单位为次/分；血压单位为毫米汞柱；冠脉血流量单位为毫升/100克心肌/分；冠脉阻力单位为毫米汞柱/100克心肌/分

力，对心输出量及心脏指数无影响。CI-2中等剂量(80毫克/公斤)静脉注入后，上述各项作用更为明显，冠脉血流量增加 60 ± 16.97 毫升/100克心肌/分，冠脉阻力下降 0.34 ± 0.04 毫米汞柱/100克心肌/分，作用持续10分钟，同时心率减慢，血压下降，左心作功量减少，心输出量及每搏输出量均明显增加，心脏指数增加，总外周阻力下降亦很明显。剂量加大至160毫克/公斤时，作用强度不如中等剂量组。

实验结果表明，CI-2对健康麻醉犬的心脏血流动力学有明显影响，具有增加冠脉血流量、降低冠脉阻力、减慢心率、降低血压及总外周阻力、减少左心作功量等作用。这些作用随剂量加大而增强，但以80毫克/公斤剂量的作用强度及维持时间最为理想。

二、CI-2对实验性麻醉犬心肌梗塞的保护作用及对心脏血流动力学的影响

1. 方法：健康成年犬6只，麻醉、开胸及各项实验装置同前。另外分离冠状动脉左前降支中段，做为阻断冠脉血流形成心肌缺血的部分，同时在心脏表面放置“多点固定式”心外膜电极，标测30个点的心外膜电图⁽⁶⁾。

实验程序按前文报告的两点结扎法进行^(1,4)。即第一次为对照结扎，在静脉注入生理盐水1毫升/公斤后，立即阻断冠脉血流，连续观测各项指标5分钟。然后恢复冠脉血流20分钟左右，使各项指标恢复正

常后再进行第二次给药结扎，即静脉注入CI-2 80毫克/公斤，或心得安1毫克/公斤，或生理盐水1毫升/公斤后，再阻断冠脉血流，观测5分钟。将两次结扎后的心外膜电图及各项血流动力学参数进行自身前后对比，并作组间对比。心外膜电图ST段改变的判断标准见前文⁽⁴⁾。每两次结扎为一次实验，每只动物可重复多次实验。

2. 结果：

(1) 对实验性犬急性心肌梗塞的保护作用，从表2、3看出，两次结扎后5分钟，对照组犬N-ST及 Σ -ST无明显变化，CI-2组N-ST及 Σ -ST平均下降差值分别为 3.7 ± 1.28 ($P < 0.05$) 和 52.4 ± 15.9 ($P < 0.01$)， Σ -ST平均下降差值与对照组比较有显著性差异($P < 0.01$)。心得安组N-ST及 Σ -ST平均下降差值分别为 8.00 ± 3.00 和 30.66 ± 6.69 ($P < 0.05$)，N-ST平均下降差值与对照组比较有显著性差异($P < 0.05$)。实验结果表明，CI-2及心得安对冠状动脉结扎所形成的实验性心肌梗塞具有明显保护作用，可减少梗塞范围，特别是减轻损伤程度。

表2 各组动物两次结扎后5分钟N-ST
(升高导联)变化比较

组 别	实验 次数	第一次结 扎后均值	第二次结 扎后均值	均差±标准误	P 值
对 照 组	14	15.21	14.79	0.42±1.09	>0.05
CI-2组	10	19.80	16.10	3.70±1.28	<0.05
心得安组	3	16.00	8.00	8.00±3.00*	>0.05

* 与对照组相比 $P < 0.05$

表3 各组动物两次结扎后5分钟 Σ -ST
(毫伏)变化比较

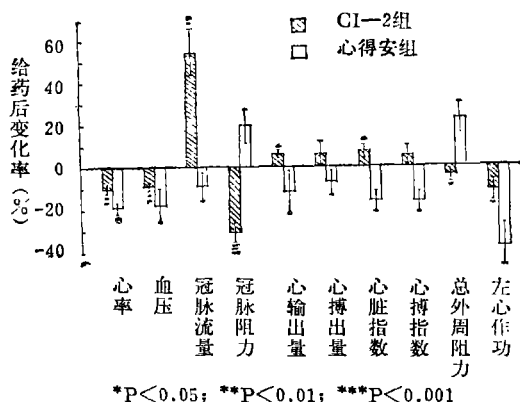
组 别	实验 次数	第一次结 扎后均值	第二次结 扎后均值	均差±标准误	P 值
对 照 组	14	90.11	85.82	4.29±7.28	>0.05
CI-2组	10	155.25	102.85	52.40±15.9*	<0.01
心得安组	3	58.83	28.17	30.66±6.69	<0.05

* 与对照组相比 $P < 0.01$

(2) 对实验性犬急性心肌梗塞后心脏血流动力学的影响：各组动物第一次结扎冠状动脉(给生理盐水)后，冠状动脉左旋支血流量均有轻度增加，对照组增加14.56%，CI-2组增加13.60%，心得安组增加19.96%。这可能是在应激状态下整个冠脉血管床反

应性扩张的结果,有利于增加缺血区的侧支供血。这种增加与对照组第二次结扎冠脉后比较无显著性差异,说明生理盐水对缺血心肌无保护作用,且对心率、血压、总外周阻力、心输出量及心脏做功等项血流动力学指标均无明显影响。

第二次结扎冠状动脉(给药)后,CI-2组冠状动脉左旋支血流量增加 $53.72 \pm 12.21\%$,冠脉阻力下降 $31.65 \pm 5.28\%$,心率减慢 $9.93 \pm 2.26\%$,血压下降 $9.25 \pm 2.35\%$,这四项指标自身前后对比及与对照组间对比,均有显著性差异。同时心输出量及心脏指数增加,总外周阻力下降,左心做功减少,自身前后比较亦有显著性差异。心得安组对血流动力学的影响与CI-2组不完全相同,心得安对冠状动脉左旋支血流量的作用不是增加,反而减少 $9.32 \pm 6.56\%$,使冠脉阻力增加 $11.81 \pm 8.20\%$,对心输出量、每搏输出量、心脏指数、心搏指数及总外周阻力的影响与CI-2的作用相反,仅对心率、血压及左心做功的影响与CI-2相似。说明CI-2与心得安的作用有相似之处,但也有明显的不同(见图2)。



* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$
图2 CI-2组和心得安对实验性犬心肌梗塞后心脏血流动力学的影响

结果表明,CI-2对结扎冠状动脉左前降支所形成的实验性心肌梗塞,具有明显保护作用,主要是通过两方面起作用:一方面是增加冠脉血流量,降低冠脉阻力,使心肌供血(氧)量增加;另一方面则是由于减慢心率,降低血压,减少左心做功而降低心肌耗氧量,从而改善缺血区心肌代谢的供求平衡。而心得安对缺血心肌的保护作用主要是具有后一方面的作用,即减慢心率,降低血压,减少左心做功,从而降低心肌耗氧量⁽⁵⁻⁷⁾,对冠脉流量并无增加,反而减少⁽⁸⁾,且使冠脉阻力及总外周阻力增加,是其不利之处⁽⁹⁾。

从以上实验结果可以看出,CI-2对健康麻醉犬

及结扎冠状动脉麻醉犬的心脏血流动力学的影响基本相同,但作用强度不尽相同。对实验性病态麻醉犬较健康麻醉犬的冠脉血流量增加更为明显,而降低血压、减少左心做功及降低总外周阻力的作用减弱,对心率、心输出量、每搏输出量及心脏指数等项指标的作用基本相同。这种情况对实验性病态动物更为有利。例如CI-2在实验性病态动物使冠流量增加更明显,可进一步增加心肌供血(氧)量,有利于保护缺血心肌,而血压、总外周阻力下降及左心做功减少的作用减弱,则可避免由于血压严重下降及左心做功过分减少所发生的心源性休克。说明当机体状态不同时,CI-2对心血管的药理作用有所不同,对实验性病态动物更为有利。

三、CI-2对脑、肾及肢体血流量的影响

1. 方法:健康成年犬6只,麻醉下结扎右侧颈总动脉、两侧椎底动脉、左侧颈外动脉及甲状腺动脉。于左侧颈总动脉放置MF-27型电磁流量计探头,测定脑血流量。同时左腰部切口,分离左侧肾动脉,放置流量计探头,测定肾血流量,另在左侧股动脉测定肢体血流量。并用多导生理仪测定另一侧股动脉压。每次随机由股静脉给予不同药物,每次连续观测30分钟。

2. 结果:从表4看出,静脉注入CI-2 40毫克/公斤,可使肾血流量增加 $39.43 \pm 11.59\%$,血管阻力下降 $41.57 \pm 10.93\%$,作用持续 18 ± 6 分钟;当剂量增加至80毫克/公斤时,作用更为明显,肾血流量增加 $51.51 \pm 13.93\%$,血管阻力降低 $47.06 \pm 10.66\%$,作用持续 24 ± 4 分钟,但对脑、肢体血流量及其血管阻力无明显影响。静脉注入异丙基肾上腺素后,脑、肾血流量分别增加 $48.60 \pm 19.25\%$ 和 $28.89 \pm 9.17\%$,脑、肾血管阻力分别下降 $36.88 \pm 5.97\%$ 和 $44.51 \pm 14.78\%$,但对肢体血流量及其血管阻力无明显影响。静脉注入心得安后,对脑、肾及肢体血流量及其血管阻力均无明显影响。

结果表明,CI-2具有增加肾血流量及冠脉血量、降低两者血管阻力的作用,从而调整机体的血流再分配,改善心、肾重要脏器的供血状态。其作用与异丙基肾上腺素及心得安均不相同。

四、CI-2的急性毒性实验

小白鼠50只,雌雄兼用,体重17~21克,尾静脉给药。用简化机率单位法求得CI-2半数致死量(LD₅₀)为 1669 ± 188 毫克/公斤,安全范围较大。动物中毒后主要表现为阵发性惊厥,最后死于呼吸抑制。

表 4 各组对肾血流量(毫升)的影响

组 别	剂 量 (毫克/公斤)	实验次数	给药前均值	给药后均值	增 加 率 (%) 均差±标准误	P 值
对照组		5	116.0	126.40	9.98±5.09	>0.05
CI—2组	40	5	91.60	120.60	39.43±11.59*	<0.05
CI—2组	80	5	91.80	131.60	51.51±13.93*	<0.05
心得安组	1	5	117.60	123.60	4.79±2.54	>0.05
异丙基肾上腺素组	2	5	116.60	145.80	28.89±9.17	<0.05

* 和对照组比较 $P<0.05$

讨 论

我们自发现野菊花粗制剂有明显保护缺血心肌的作用后⁽¹⁾, 进一步分离其有效成分, 发现 CI—2 (主要含有黄酮及内酯)对心血管系统具有明显作用。对健康麻醉犬及冠状动脉结扎麻醉犬具有以下作用: (1) 增加冠脉血流量, 降低冠脉阻力, 增加心输出量及每搏输出量, 从而增加心肌供血供氧; (2) 减慢心率, 降低血压及总外周阻力, 减少左心做功, 从而可以减轻左心室后负荷, 降低心肌耗氧量, 有利于维持心肌氧代谢的供求平衡; (3) 在增加冠状动脉及肾动脉血流量, 改善心、肾主要脏器供血的同时, 调整机体的血流再分配, 促进冠脉系统的侧支血流, 而有利于保护重要的内脏器官。由于具有以上几方面作用, 在阻断冠状动脉左前降支形成实验性心肌梗塞后, CI—2 具有明显保护作用, 可以减少梗塞范围, 减轻损伤程度。

据文献报道, 野菊花醇浸膏水溶液具有抗肾上腺素作用, 可降低血压及外周阻力, 减少左心做功, 减慢心率, 增加心输出量等⁽¹⁰⁾。与本文报告野菊花提取物 CI—2 的作用相似, 但 CI—2 与心得安的作用不完全相同, 后者对冠状动脉、脑、肾及肢体血流量均无明显影响, 在心肌缺血时不但不能增加冠脉血流量, 反有减少趋势。其主要作用是通过减慢心率, 降低动脉压, 减少左心室做功量, 从而降低心肌耗氧量, 维

持氧代谢平衡, 起到保护缺血心肌的作用^(5,9)。因此, 野菊花提取物 CI—2 可能是具有某些特点的新型抗心肌缺血的药物, 值得进一步深入研究。

参 考 文 献

- (1) 李连达等: 野菊花对犬实验性心肌梗塞的保护作用。中医杂志 21 (11):68, 1980。
- (2) 范礼理等: 葛根的药理研究 II——葛根黄酮对犬冠脉循环、心脏血流动力学和心肌代谢的作用。中华医学杂志 55 (10):724, 1975。
- (3) 中医研究院西苑医院基础室药理组: 心外膜心电图方法的改进。新医学杂志 (11):53, 1978。
- (4) 中医研究院西苑医院基础室药理组: 抗心梗合剂对犬心肌梗塞作用的进一步研究。新医学杂志 11:53, 1978。
- (5) Amsterdam EA, et al: Hemodynamic effect of propranolol in acute myocardial infarction. Circulation 48 (Suppl IV) IV-138, 1973。
- (6) Braunwald E, et al: The reduction of infarct size—An idea whose time (for texting) has come. Circulation 50 (2):206, 1974。
- (7) Klinke wp, et al: Use of catheter—tip velocity—pressure transducer to evaluate left ventricular function in man: Effect of intravenous propranolol. Circulation 61 (5):946, 1980。
- (8) Haneda T, et al: Metabolic effect of propranolol in the ischemic myocardium studied by regional sampling. Circulation 48 (Suppl IV) IV-174, 1973。
- (9) 叶雨文等: 基础药理学, 浙江科学技术出版社, 1979。
- (10) 孙祺燕等: 野菊花醇浸膏水溶液的降压作用。生理学报 23(3):254, 1959。

《医学史论文资料索引》

即将出版 欲订从速

中医研究院医史文献研究室编辑的《医学史论文资料索引》, 现已付印, 在 1981 年 3 月份即可印行, 全书搜集了 1903~1978 年出版的报刊 630 余种, 论文

资料 10200 余篇, 分为六大类, 附有报刊一览表, 题目和著者索引, 为历史、哲学史、科技史、医学史和医务工作者不可缺少的工具书。

本书约计 100 万字, 估计成本费为 4.50 元 (另加邮挂 0.30 元)。各单位和个人预订, 请汇款给北京东直门内中医研究院医史文献研究室 (中国人民银行北京市北新桥分理处帐号 93105)。