

方 剂 研 究

柴胡加龙骨牡蛎汤对儿茶酚胺
心血管损伤的保护作用

病理生理教研室 唐 朝 枢

北京医学院

人体解剖教研室 张 恩 泽

柴胡加龙骨牡蛎汤是汉·张仲景《伤寒论》里的著名方剂,用以治疗“伤寒八九日,下之,胸满,烦,惊,小便不利,谵语,一身尽重,不可转侧者”,近代医家不少人用于治疗高血压、甲状腺机能亢进、动脉硬化、脑溢血、心绞痛、心脏神经官能症和心瓣膜病等多种与心血管有关的疾病^(1,2),临床效果甚好。日本汉医界甚至将它作为治疗高血压病的首选方剂⁽³⁾。但因缺乏实验研究,其作用机理尚不清楚。考虑到循环儿茶酚胺(Catecholamine, CA)水平的增加在上述疾病发病过程中的重要作用⁽⁴⁾,我们在家兔CA心血管损伤模型上,观察柴胡加龙骨牡蛎汤的防治作用,以探讨其作用机理。

材 料 和 方 法

选用2.0~2.5公斤雄兔,随机分成三组:(1)CA组:12只家兔,耳缘静脉点滴4毫克/100毫升的去甲肾上腺素和肾上腺素1:3的混合盐液,以8.4微克/公斤/分速度,第1~4日点滴30分钟,第5~6日45分,第7日60分。第8日测定心功能,然后处死,作病理检查。(2)中药+CA组:16只动物,点滴CA,方法同CA组,每日喂柴胡加龙骨牡蛎汤煎剂20毫升,从点滴前3日开始,共服10日。(3)对照组:4只动物,服药同中药+CA组,但仅滴注等量盐水不用CA。

柴胡加龙骨牡蛎汤由柴胡2.4克、黄芩0.9克、党参0.9克、生姜0.9克、大枣0.9克、半夏1.8克、桂枝0.9克、大黄1.2克、龙骨0.9克、牡蛎0.9克、石决明0.9克组成。后三味先煎,取头、二煎,混匀,浓缩为20毫升,为每日每只兔用量。

心功能检查:动物在1%普鲁卡因局麻下完成各种操作,静脉注射肝素化以抗凝血。左颈总动脉逆行

插入心导管到左心室,右颈外静脉插入静脉导管抵腔静脉口,左股动脉逆行插入动脉导管到腹主动脉,分别经MPU-0.5型换能器,在RM-46型生理多导仪上测定左室内压,中心静脉压(CVP),和主动脉压(BP),并在多导仪上监测心电图(ECG)。在MLC-4200型心输出量计算机上用染料稀释法测心输出量(CO),并计算心脏指数(CI)和总外周阻力(TPR)⁽⁴⁾。 $CI = CO / \text{体表面积 (升/分/平方米)}$; $TPR = BP \text{ 毫米汞柱} / CO \text{ 毫升/秒} \times 1332 \text{ (达因} \cdot \text{秒/厘米}^5\text{)}$ 。

动物快速放血,至死后作心肺肉眼病理检查,然后10%甲醛固定、酒精脱水,石蜡包埋,作8微米厚切片,苏木精-伊红染色,镜下检查。另取一叶肺,称湿重后,于140℃4小时烘干,计算表示肺含水程度的湿重/干重比值。

结 果

一般情况:对照动物无不良反应,虽然方中有大黄,动物并无明显腹泻。CA组动物在滴注期精神萎靡,烦躁易惊,食欲不振,半数动物腹泻,7例出现双肺湿罗音,2例因肺水肿分别死于第5、6日。CA+中药组动物精神状态和食欲比CA组明显好,大便软成形,仅1例腹泻,3例出现肺湿罗音,无1例死亡。

CA组动物中途死亡2只。CA组10只动物检查心电图全部异常,示有明显缺血紊乱: T波倒置, ST段移位及心律紊乱;而CA+中药组10只动物中仅半数动物(5只)心电图异常。其它心血管功能检查结果见表1。CA组CO减少, CI和心肌收缩能力-左心室单位时间压力变化最大值(LV dp/dt max)显著降低,而CVP、舒张末压(LVEDP)和TPR显著升高,表明滴注CA有明显损伤心肌致心功不全的作用。CA+中药组各项指标均优于CA组,说明中药治

表 1 实验各组心血管功能比较

检测项目	CA组(10只兔) 均值±标准误	CA+中药组 (10只兔) 均值±标准误	对 照 组 (4 只兔) 均值±标准误
主动脉压	101±4	109±5	108±3
中心静脉压	15.5±1.6	5.6±0.7**	3.0±0.4
舒张末压	22.6±3.4	12.0±1.9*	8.5±2.9
心肌收缩力	840±47	1150±45**	1275±62
心输出量	0.26±0.02	0.32±0.03	0.32±0.02
心脏指数	1.43±0.05	1.97±0.07**	2.14±0.04
总外周阻力	31880±2052	24364±2656*	27216±2699

注: (1) 检测项目单位: 主动脉压(BP)毫米汞柱, 中心静脉压(CVP)厘米水柱, 舒张末压(LVEDP)毫米汞柱, 心肌收缩能力(LV dp/dt max)毫米汞柱/秒, 心输出量(CO)升/分, 心脏指数(CI)升/分/平方米, 总外周阻力(TPR)达因·厘米⁻⁵; (2) CA组与CA+中药组比较(t检验),

* $P<0.05$, ** $P<0.01$

疗有明显对抗CA的损伤作用, 对照组各项指标值都在本室以前工作测定的家兔正常值的范围内⁽⁵⁾。

表 2 实验各组病理变化比较

组 别	动物 总数	心 脏						肺 脏			
		出 血 +	出 血 ++	出 血 +++	间 质 水 肿	肌 纤 维 油 肿	局 灶 性 坏 死	出 血 +	出 血 ++	瘀 血	水 肿
CA 组	9	2	5	1	9	7	3	4	3	7	9
CA+中药组	10	5	2	0	7	7	1	4	1	4	7
对照组	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

注: 心脏出血“+”指肉眼可见心内膜下有1~3个出血点, “++”心内膜及外膜肉眼见有多发出血点; “+++”心内膜及外膜有大片出血灶。肺脏出血“+”指肉眼可见肺有散在出血点; “++”肉眼见肺成片出血

病理变化见表2。CA组全部动物都有不同程度的肺瘀血、肺出血、肺泡间质和肺泡水肿、心脏扩大、心肌肥厚、心内膜下及心肌出血、心肌纤维变性和局灶坏死等损伤。柴胡加龙骨牡蛎汤对CA的心肺组织损伤有显著保护作用, 其中3例动物病理完全正常。

表示水肿程度的肺组织湿重/干重比值, CA+中药组(5.6±0.1)显著低于CA组(6.3±0.1, $P<0.01$), 而接近对照组(5.3±0.2)。

讨 论

给家兔点滴CA持续一周后导致严重心血管功能障碍: 心输出量减少、心脏指数和心肌收缩能力显著降低, 外周阻力、心室舒张末压明显增加, 发生急性

左心衰和肺水肿。组织学上可见心肌出血、心肌纤维变性坏死和肺瘀血、渗出等损伤。这些变化与文献报告相一致⁽⁶⁾。柴胡加龙骨牡蛎汤可有效地保护机体抵抗CA的心血管损伤作用。循环CA水平持久增加是许多心血管病的重要发病因素⁽⁷⁾, 原发性高血压、甲状腺机能亢进、动脉硬化、冠心病、心肌梗塞等疾病的发生、发展及预后都与循环CA水平的增加和/或心血管对CA的反应性增加有密切关系⁽⁸⁾。因而, 防止循环CA对机体心血管的损伤作用, 可能是柴胡加龙骨牡蛎汤治疗高血压等心血管疾病的重要机制之一。

柴胡加龙骨牡蛎汤抗CA心血管损伤的机制尚不清楚。对照组的4只动物, 服中药前和服中药10日后, 分别从耳缘静脉推注0.01%去甲基肾上腺素0.2毫升, 两次血压增加的百分比程度相似(分别为+40.2±3.6和+38.7±4.0, $P>0.2$)。表明服药动物对CA的升压反应并未削弱, 柴胡加龙骨牡蛎汤抗CA心血管损伤作用不是通过阻断 α 受体。其机制有待探讨。

日本汉医界以精神不安、胸或脐腹动悸、胸胁苦满、便秘等作为长期服用柴胡加龙骨牡蛎汤的指征, 并广泛用于高血压、冠心病等多种心血管病的治疗^(1,9)。国内报告这方面的应用尚不多。上述临床表现, 多见于交感神经系统兴奋和/或心功不全的病人, 如烦躁、精神不安、胸腹动悸常系交感兴奋; 肺瘀血病人常见胸满、胸胁苦满; 心衰常伴发小便不利。柴胡加龙骨牡蛎汤具有对抗CA的心血管损伤作用, 用以治疗上述症状理当有效。柴胡加龙骨牡蛎汤对心血管的保护效果显著, 未见不良反应, 值得临床广泛使用 and 进一步探讨其作用机理的全貌。

北京宣武医院吕晓中大夫协助参加部分实验, 特此致谢。

参 考 文 献

- (1) 山田光胤: 汉方の临床 10:465, 1963.
- (2) 菊谷豊彦: 汉方の临床 18:875, 1971.
- (3) 菊谷豊彦: 汉方の临床 25:940, 1978.
- (4) Guyton AC, et al: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2nd Edition. WB Saunders Company pp 3, 1973.
- (5) 王志朝等: 家兔心输出量的测定. 待发表.
- (6) Moss AJ, et al: Circ Res 18:596, and 18:605, 1966.
- (7) Lehr D: Studies on the cardiotoxicity of α - and β -adrenergic amines. in "Cardiac Toxicology" Vol II (Editor by T Balazs). CRC Press, Inc, pp 75-108, 1981.
- (8) Mendlowitz M: Catecholamines and vascular reactivity in essential hypertension and thyroid disease. in "Hypertension Pathophysiology and Treatment" (Editors by JD Jeffers, et al). McGraw-Hill Book Company. pp 114-125, 1979.
- (9) 今西伊一郎: 汉方医药 (10):370, 1972.