

广玉兰幼果水提物对动物血管和离体心脏的影响

齐汝霞 张 鹏 陈维刚 刘善庭

(济宁医学院基础医学与法医学院, 山东 济宁 272067)

摘要 目的 探讨广玉兰幼果水提物对动物血管和离体心脏作用的影响。**方法** 利用离体血管灌流法, 用 locke 液灌注离体兔耳血管, 观察给药前后兔耳灌流量的变化。采用动脉血压直接测定法, 记录广玉兰幼果水提物对麻醉狗血压的影响。应用离体心脏灌流法 (langendorff 法), 以恒流方式, 在恒温恒压条件下, 用 Ringer-locke 液灌注豚鼠离体心脏, 观察给药前后豚鼠心脏灌流量和心功能的变化, 并采用 BL-420E 生物机能实验系统, 测量计算给药前豚鼠离体心脏收缩幅度、张力、频率及在广玉兰幼果水提物、美托洛尔、维拉帕米作用下对豚鼠离体心脏的影响。**结果** 广玉兰幼果水提物使离体兔耳血管的灌流量明显减少并引起麻醉狗血压的升高; 广玉兰幼果水提物使豚鼠离体心脏的收缩幅度显著增强, 但收缩频率、张力和灌流量无明显变化, 且收缩作用可被美托洛尔、维拉帕米所拮抗。**结论** 广玉兰幼果水提物具有收缩血管、兴奋心脏、升高血压的作用; 其作用机制是通过 β 受体和 Ca^{2+} 通道产生的。

关键词 广玉兰幼果水提物; 离体兔耳血管灌流; 狗血压; 豚鼠离体心脏灌流

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-9760(2011)10-305-04

The effects of aqueous extract of magnolia young fruit on animal blood vessel and isolated heart

QI Ru-xia, ZHANG Peng, CHEN Wei-gang, et al

(Academy of Basic and Forensic Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: Objective In the present study we investigated the effects of aqueous extract of magnolia young fruits on the blood vessels and isolated heart in the animals. **Methods** The ear irrigate flow rate was recorded by the method of the isolated rabbit ear blood vessel. The effects of aqueous extract of magnolia young fruits on blood pressure were observed in anesthetizing dog. According to the method of langendorff the isolated heart of the cavy was poured with Ringer-locke liquid using constant current way. All the procedures were under the condition of constant temperature and pressure. The coronary artery flow rate and heart function were observed. And the contraction amplitude, tension and frequency of the cavy isolated heart were measured by BL-420E biological function system. Then we explored the effects of aqueous extract of magnolia young fruits, Metoprolol and verapamil on the cavy isolated heart. **Results** The aqueous extract of magnolia young fruits decreased the irrigate flow rate of the isolated rabbit ear blood vessel and strengthened the contraction of blood vessel in dogs. The contraction amplitude of the cavy isolated heart significantly increased by the aqueous extract of magnolia young fruits. However, the contraction frequency, tension and irrigate flow rate were not changed. The function of the contraction was inhibited by Metoprolol and Verapamil. **Conclusion** The aqueous extract of magnolia young fruits could contract blood vessel, raise blood pressure and excite heart by β -receptor and Ca^{2+} channel.

Key words: Aqueous extract of magnolia young fruit; The irrigate flow rate of the isolated rabbit ear blood vessel; Blood pressure; The irrigate flow rate of the cavy isolated heart

1 材料与方 法

1.1 药品与仪器

乌拉坦, 北京通县育才精细化工厂, 000612。戊巴比妥钠, 中国医药(集团)上海化学试剂公司, F20021216。美托洛尔, 山东鲁抗辰欣药业有限公司, 060319301。维拉帕米, 上海禾丰制药有限公司。

司,5E12003。广玉兰幼果水提物由本学院中草药研究室提供。

仪器:BL-420E 生物机能实验系统,LGF-1B 型心脏 Langendorff 灌流装置,均由成都泰盟电子有限公司提供。

广玉兰幼果水提物的制备过程:将干燥的广玉兰幼果放入自来水中浸泡 30min,加热煎煮 20min,取其煎液,再加自来水煎煮,连续 3 次。将 3 次煎液混合后,过滤、加热浓缩至 100% 浓度备用。

1.2 动物

家兔,雌雄各半,体重 2.5kg±0.5kg,山东鲁抗集团实验动物中心提供。狗,雌雄兼用,体重 8.5kg~9.5kg,由本学院动物饲养中心提供。豚鼠,雌雄兼用,体重 300g~500g,由山东鲁抗集团实验动物中心提供。

1.3 实验方法

1.3.1 离体兔耳血管灌流实验方法^[1] 取家兔称重,用 20% 乌拉坦 5ml/kg 麻醉后,俯卧位固定于兔手术台上。清理耳根部毛。在兔耳中心静脉处,顺血管走向切开皮肤 2~3cm,分离耳后动脉约 1.5cm,结扎近心端,结扎点远侧作“V”型切口,插入动脉插管(管内预先充满灌液),结扎固定。用剪刀迅速剪下兔耳,用 locke 液灌注动脉冲洗血管中残留的血液,直至流出无色液体为止。将兔耳固定于玻璃板上,以 45° 倾角固定于铁支架上。贮液瓶距兔耳动脉 60cm 左右,灌液用 38℃ 水容器保温,调节螺旋夹,灌液液经玻板角流下约 28 滴/min。待灌流量稳定后,通过三通管注入 NS 0.1ml,记录灌流滴数,然后注入 40% 广玉兰幼果水提物 0.1ml,记录给药后 1min、2min、3min、5min、10min、15min、20min 的灌流滴数。

1.3.2 狗血压实验方法 将狗称重,用 3% 戊巴比妥钠 1ml/kg 腹腔注射麻醉,仰卧固定于手术台,剪去颈部和腹股沟部毛。在颈部作气管插管,保持气道通畅;分离颈总动脉,作颈总动脉插管并连接 BL-420E 生物机能实验系统,测定血压。在腹股沟处分离股静脉,插入静脉套管以备注药用。待血压稳定后,通过静脉套管注入 NS 0.2ml/kg,记录血压,然后注入 100% 广玉兰幼果水提物(滤菌液)0.2 ml/kg,记录血压变化。

1.3.3 豚鼠离体心脏灌流实验方法^[2] 用木锤击昏豚鼠,剪开胸部皮肤,迅速打开胸腔,暴露心脏,去除心包膜,左手轻轻稳住心脏,剪断上下腔静脉、

肺动脉、主动脉及心脏周围组织,摘取心脏并立即放入含氧饱和的冷 Ringer-locke 液(约 4℃)的玻璃皿内。用手指轻轻挤压心脏,使心室内残血排出,将主动脉结扎在动脉套管上(以恒温、恒压、氧饱和的 Ringer-locke 液灌流),灌注量控制在 5~8ml/min。用心脏夹夹住心尖,连接张力传感器,用 LGF-1B 型心脏 Langendorff 灌流装置进行实验。稳定 30min 后,先描记一段正常心脏活动曲线,然后经心脏套管侧支管道给予 NS 0.1ml,观察心脏活动曲线并记录每分钟的灌流量,连续记录 10min。经心脏套管侧支管道注入 10% 广玉兰幼果水提物 0.1ml,观察并记录 10min 的实验结果。再经心脏套管侧支管道注入 0.1% 美托洛尔 0.1ml 或 2.5% 维拉帕米 0.1ml,观察并记录 10min 的实验结果,最后注入 10% 广玉兰幼果水提物 0.1ml,观察并记录 10min 的实验结果。

1.4 统计学处理

实验数据均以 $\bar{x} \pm s$, 组间差异比较采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 广玉兰幼果水提物对离体兔耳血管灌流量的影响

玉兰幼果水提物使离体兔耳血管的灌流量明显减少($P < 0.01$),并且作用可维持 20min 以上,提示其对离体兔耳血管具有收缩作用。见表 1。

表 1 广玉兰幼果水提物对离体兔耳血管灌流量的影响(滴/min, $\bar{x} \pm s$)

药物/时间	1min	2min	3min	5min	10min	15min	20min
NS	28.5±4.8	28.5±4.6	28.7±4.8	28.7±4.2	28.9±4.8	28.5±4.5	28.3±4.6
水提物	14.5±3.9*	5.3±2.5**	4.3±1.9**	4.2±1.5**	8.3±1.2*	17.7±4.6**	21.7±4.8**

注:40% 广玉兰幼果水提物组与 NS 组组间比较, * $P < 0.01$

2.2 广玉兰幼果水提物对麻醉狗血压的影响

如图 1 所示:广玉兰幼果水提物能使狗血压升高($P < 0.01$),作用维持约 10min。见表 2。

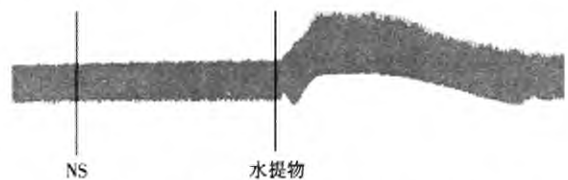


图 1 广玉兰幼果水提物对狗血压的影响

表 2 广玉兰幼果水提物对狗平均血压的影响(mmHg, $\bar{x} \pm s$)

药物/时间	1min	3min	5min	10min
NS	138±16.1	138±15.8	138±16.5	137±16.1
水提物	177±28.3*	189±24.2**	155±25.8*	139±20.5

注:广玉兰幼果水提物组与 NS 组组间比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

2.3 广玉兰幼果水提物对豚鼠离体心脏功能和灌流量的影响

如图 2、3 所示:广玉兰幼果水提物能使豚鼠离体心脏的收缩幅度显著增强($P < 0.01$),但收缩频率和张力无明显变化。给予美托洛尔或维拉帕米后,再给予水提物,未见其心肌收缩增强($P > 0.05$),可见美托洛尔和维拉帕米均能拮抗广玉兰幼果水提物对心脏的兴奋作用。而水提物对心脏灌流量无明显影响。见表 3、4、5、6。

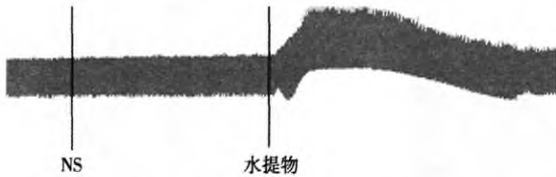


图 2 广玉兰幼果水提物对美托洛尔作用下豚鼠离体心脏收缩功能的影响

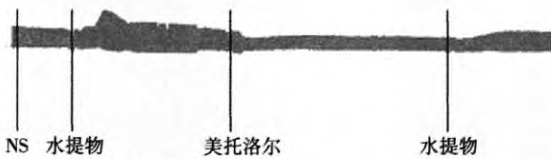


图 3 广玉兰幼果水提物对维拉帕米作用下豚鼠离体心脏收缩功能的影响

表 3 广玉兰幼果水提物对美托洛尔作用下豚鼠离体心脏灌流量的影响(mL, $\bar{x} \pm s$)

药物/时间	1min	2min	3min	5min	10min
NS	7.6±0.55	7.7±0.49	7.6±0.45	7.6±0.42	7.7±0.49
水提物	7.8±0.56□*	7.9±0.58□*	7.9±0.48□*	7.8±0.48□*	7.6±0.54□*
美托洛尔	7.3±0.67	7.6±0.67	7.20±0.51	7.35±0.51	7.20±0.53
水提物	6.88±0.63□□**	7.05±0.79□□**	7.0±0.56□□**	7.43±0.59□□**	7.11±0.50□□**

注:□表示 10%广玉兰幼果水提物组与 NS 组组间比较, * $P > 0.05$; □□表示 10%广玉兰幼果水提物组与美托洛尔组组间比较, ** $P > 0.05$ 。

表 4 广玉兰幼果水提物对美托洛尔作用下豚鼠离体心脏的影响($\bar{x} \pm s$)

药物/心功能	幅度(g)	张力(g)	频率(次/min)
NS	2.03±0.52	0.36±0.15	3.68±0.66
水提物	3.68±0.81□*	0.33±0.16□**	4.39±0.60□**
美托洛尔	1.37±0.47	0.32±0.17	3.73±0.60
水提物	1.69±0.70□□**	0.28±0.13□□**	3.56±0.56□□**

注:□表示 10%广玉兰幼果水提物组与 NS 组组间比较, * $P < 0.01$; □□表示 10%广玉兰幼果水提物组与美托洛尔组组间比较, ** $P > 0.05$ 。

表 5 广玉兰幼果水提物对维拉帕米作用下豚鼠离体心脏灌流量的影响(ml, $\bar{x} \pm s$)

药物/时间	1min	2min	3min	5min	10min
NS	6.57±0.66	6.58±0.83	6.78±0.71	6.82±0.47	6.7±0.71
水提物	6.60±0.73□*	6.54±0.77□*	6.26±0.82□*	7.10±0.83□*	6.46±0.86□*
维拉帕米	6.67±0.82	6.66±0.95	6.47±0.91	6.84±0.91	6.49±0.91
水提物	6.7±0.91□□**	6.38±0.89□□**	6.38±0.89□□**	6.71±0.86□□**	6.30±0.84□□**

注:□表示 10%广玉兰幼果水提物组与 NS 组组间比较, * $P > 0.05$; □□表示 10%广玉兰幼果水提物组与维拉帕米组组间比较, ** $P > 0.05$ 。

表 6 广玉兰幼果水提物对维拉帕米作用下豚鼠离体心脏的影响($\bar{x} \pm s$)

药物/心功能	幅度(g)	张力(g)	频率(次/min)
NS	1.33±0.25	0.33±0.20	3.87±0.77
水提物	3.09±0.78□*	0.32±0.24□**	4.71±0.56□**
维拉帕米	1.04±0.36	0.11±0.13	3.91±0.55
水提物	1.16±0.41□□**	0.12±0.15□□**	4.35±0.74□□**

注:□表示 10%广玉兰幼果水提物组与 NS 组组间比较, * $P < 0.01$; □□表示 10%广玉兰幼果水提物组与维拉帕米组组间比较, ** $P > 0.05$ 。

3 讨论

广玉兰花蕾即常用的中药辛夷作为药用已被人们熟知,临床常用于头痛、鼻塞、急慢性鼻窦炎等。《本草纲目》记载,辛夷药性为:辛、温、无毒。主治:祛风散痛、通肺窍^[3]。现代研究发现玉兰花蕾对麻醉动物有显著降压作用,对心脏有轻度抑制作用,还可产生浸润麻醉、抑制白色念珠菌和镇痛消炎等药理作用^[4]。

但未见广玉兰幼果药理作用的研究报道。本文就广玉兰幼果水提物对离体兔耳血管、狗血压及豚鼠离体心脏的作用进行了药理学实验研究。广玉兰幼果水提物能使豚鼠离体心(下转第 311 页)

表 5 方差分析结果($\alpha=0.05$)

因素	偏差平方和 (Si)	自由度	F 比	F 临界值	显著性
胆固醇	402.088	3	0.999		不显著
司盘 60	137.966	3	0.343		不显著
水化时间	231.085	3	0.574	3.290	不显著
水化温度	320.910	3	0.797		不显著
误差相	2012.23	15			

正交实验结果表明,在四种影响因素中,胆固醇浓度对包封率的影响较大,其次是水化温度、水化时间、Span 浓度。通过正交实验得其最佳工业条件为:胆固醇的摩尔质量 0.2mol、水化时间 45min、水化温度 65℃、司盘 60 摩尔质量为 0.3mol,故最优方案为 A₂C₃D₃B₃。

3 结论

利用薄膜分散法制备的非离子表面活性剂囊泡对钙黄绿素具有较强的包封能力,表面活性剂与胆固醇的用量比、表面活性剂浓度,超声时间,水化时间,水化温度等因素均对其包封率具有明显影响,正交实验结果表明其处方为:胆固醇的摩尔质量 0.2mol、水化时间 45min、水化温度 65℃、司盘 60 摩尔质量为 0.3mol 时对该黄绿素具有较强的

(上接第 307 页)脏的收缩幅度显著增强,但给予美托洛尔,再给予水提物,未见其心肌收缩增强,可见美托洛尔能拮抗广玉兰幼果水提物对心脏的兴奋作用。美托洛尔为选择性的 β_1 受体阻断剂,能使心脏的收缩幅度减弱,收缩频率减慢,心输出量减少,对心脏具有抑制作用,由此推断广玉兰幼果水提物增强心肌收缩力的作用是通过激动心肌上的 β_1 受体产生的。给予维拉帕米后再给予水提物,未见其收缩增强,可见维拉帕米能拮抗广玉兰幼果水提物对心脏的兴奋作用。维拉帕米为钙通道拮抗剂,通过阻滞 Ca^{2+} 内流使心脏的收缩幅度减弱,收缩频率减慢,心输出量减少,具有抑制心脏的作用,故推测广玉兰幼果水提物增强心肌收缩力的作用是通过促进 Ca^{2+} 内流产生的。广玉兰幼果水提物收缩离体血管和增加离体心肌的收缩力,均是引起机体血压升高的重要原因,利用麻醉狗血压

包封能力。钙黄绿素可作为研究该类囊泡作为药物载体的模型药物。

参考文献:

- [1] 赵晓宇,李慧,张保献. 新型药物载体非离子囊泡的制备和评价研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2007,34(6):439-443.
- [2] 王大林,盛坤贤. 非离子表面活性剂囊泡作为药物载体的进展[J]. 中国医药工业杂志, 1998,29(5):235-240.
- [3] 王仲妮,李干佐,张高勇. 表面活性剂缔合结构作为药物载体的研究进展—微乳液、囊泡体系[J]. 自然科学进展, 2004, 14(11):1209-1214.
- [4] 杜美菊,凌翠霞,李娜等. 类脂囊泡作为头孢噻肟钠药物载体的研究[J]. 化学研究与应用, 2006,18(6):635-637.
- [5] Vyas SP, Sing RP, Jain S, et al. Non-ionic surfactant based vesicles (niosomes) for non-invasive topical genetic immunization against hepatitis B[J]. Int J Pharm, 2005, 296(1/2): 100-86.
- [6] Manconi M, Sinico C, Valenti D, et al. Niosomes as carriers for tretinoin III. A study into the invitro cutaneous delivery of vesical-incorporated tretinoin[J]. Int. J Pharm, 2006, 311(1/2):11-19.
- [7] Behrooz N. Effect of cholesterol and temperature on the elastic properties of niosomal membranes[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2005, 300:95-101.

(收稿日期 2011-09-15)

的测定已经得到证实。而广玉兰幼果水提物对心脏灌流量无明显影响,可能是由于心肌收缩力的增强,对冠状动脉的压迫作用也相应加大,从而影响灌流量使其无明显改变。有关机制方面问题尚待进一步研究。

参考文献:

- [1] 徐叔云. 药理实验方法学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2002:1112-1113.
- [2] 徐叔云. 药理实验方法学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2002:986-987.
- [3] 李时珍. 本草纲目[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2004: 1965-1965.
- [4] 谢宗万. 全国中草药汇编[M]. 2 版. 北京:中国中医药出版社, 2000:401-402.

(收稿日期 2011-09-11)