

四逆汤对离体蛙心收缩性能的影响

宁康健^{1,2*}, 张永虎¹, 吕锦芳¹, 程郁昕¹, 金光明^{1,2}

(1. 安徽科技学院, 安徽 凤阳 233100; 2. 家禽疫病防控监测安徽省重点实验室, 安徽 凤阳 233100)

[摘要] **目的:** 研究不同制法及不同剂量的四逆汤对离体蛙心收缩功能的影响。**方法:** 采用离体器官实验法和改进的斯氏蛙心插管法, 用不同浓度的水煎四逆汤、水煎醇沉四逆汤对离体蛙心进行心脏灌流, 记录蛙心的收缩张力及收缩振幅的变化。**结果:** 水煎生附子、水煎醇沉生附子四逆汤在低浓度时对离体蛙心有兴奋作用, 高浓度则为抑制作用; 而水煎制附子及水煎醇沉制附子四逆汤各剂量均呈现抑制作用; 四逆汤经醇沉处理后, 对离体蛙心的抑制作用减弱。**结论:** 四逆汤对离体蛙心的作用因其醇沉处理及附子的不同炮制而异。

[关键词] 四逆汤; 附子; 张力; 蟾蜍

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2008)09-0038-04

The Influence of Sini Decoction on Contracting Function of Isolated Toad Heart

NING Kang-jian^{1,2*}, Zhang Yong-hu¹, LV Jin-fang¹, CHENG Yu-xin¹, JIN Guang-ming^{1,2}

(1. Anhui Science and Technology University, Fengyang 233100, China;

2. Anhui Key Laboratory of Poultry Infectious Disease Prevention and Control, Fengyang 233100, China)

[Abstract] **Objective:** To study the influence of Sini decoction at different doses and with different preparing methods on the contracting function of the isolated toad heart. **Methods:** The improved toad heart-intubation method were adopted, the isolated toad hearts were perfused Sini water decoction (SWD) or Sini water-decocted and alcohol-sinked liquid (SWDASL) at different doses, the contraction tension and the contraction extent of isolated toad heart were recorded. **Results:** The raw Fuzi SWD and SWDASL at the low doses had the excitation effect on isolated toad heart, while at high doses had the restraint effect on isolated toad heart; the fried Fuzi SWD and SWDASL at different doses had the restraint effect on isolated toad heart. The restraint effect on isolated toad heart was weakened, after Sini decoction was treated as alcohol-sinked liquid. **Conclusion:** The influence of Sini decoction on the isolated toad heart were different according to the alcohol-sinked treatment and the Fuzi with different processing.

[Key words] Sini decoction; Fuzi; tension; Toad

四逆汤是出自我国汉代名医张仲景的《伤寒论》治疗少阴虚寒证的主方^[1]。方中君药附子为补益命门真火第一要药, 能通行十二经脉, 迅达内外以温阳逐寒; 臣药干姜温中散寒; 附子干姜相配温阳散寒力胜。使药甘草益气补中, 三药合用, 对心、肾、脾阳气

虚衰、阴寒内盛之症效专力宏。本试验通过不同制法及不同剂量的四逆汤对离体蛙心收缩功能影响的观察, 旨在揭示其对心脏的作用规律, 为临床应用提供试验依据。

1 材料

1.1 动物 选用体重在(80~110)g的中华大蟾蜍50只(由安徽科技学院实验动物中心提供)。

1.2 仪器 计算机(联想天开2800); R20型旋转蒸发器(上海申生科技有限公司); SHB-III循环水式多用真空泵(郑州长城科贸有限公司); BL-420E生物

[收稿日期] 2007-12-24

[基金项目] 安徽省科技厅年度重点项目(06023087C)

[通讯作者] * 宁康健, Tel: (0550) 6733113; E-mail: nkj2101@sohu.com

信号采集处理系统(成都泰盟科技有限公司); JH-2 型张力换能器(中国北京航空医学研究所); TDL80-2B 型台式离心机(上海安亭科学仪器厂)等。

1.3 药材与试剂 附子(生、炒制)、干姜、甘草均购于安徽国泰医药公司,经安徽科技学院中药实验室周宗运副教授鉴定为正品。任氏液:现配现用。

1.4 水煎四逆汤配制 取附子(生、炒制)、干姜、甘草各 150 g、100 g、120 g,加水浸泡 30 min,煎煮 3 次,时间分别为 60、40、20 min,过滤、离心,合并浓缩定容至 370 mL,装瓶密封,消毒备用。

1.5 醇沉四逆汤配制 取上述溶液(生、制附子四逆汤) 100 mL,加无水乙醇 150 mL,使含醇量达 60% (体积比),静置冷藏 24 h,抽滤,用旋转蒸发器回收乙醇后浓缩定容至 100 mL,装瓶密封,消毒备用。

2 方法

2.1 离体蛙心的制备 改进的斯氏蛙心插管法制备离体蛙心,并保持蛙心套管内液面高度的恒定(约 1.0 mL)。

2.2 测定指标 先观察离体蛙心在正常情况下的自主收缩 5 min,然后依次加入含生药 0.157、0.313、0.625、1.25、2.50、5.00、10.00 g·L⁻¹的水煎生附子、

制附子四逆汤,水煎醇沉生附子、水煎醇沉制附子四逆汤,观察并记录每次加药及冲洗后心肌的收缩张力、舒张张力、振幅及收缩频率的变化情况。其中收缩振幅为收缩张力和舒张张力之差;张力增值和振幅增值为用药后收缩张力和振幅减去用药前收缩张力和振幅。

2.3 统计学处理 实验数据以平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,给药前后收缩张力及振幅的变化,各剂量组间收缩张力及振幅增值比较均采用 *t* 检验。

3 结果

3.1 水煎生附子四逆汤对离体蛙心收缩张力及收缩振幅的影响 由表 1 可知,与用药前比较:在 0.157 g·L⁻¹ 浓度时收缩张力增加及收缩振幅增大 (*P* < 0.05);在 0.313、0.625 g·L⁻¹ 浓度时给药前后变化不明显;在 1.25 g·L⁻¹ 浓度时蛙心收缩张力减小 (*P* < 0.05),在 2.50、5.00、10.00 g·L⁻¹ 浓度时蛙心收缩张力明显减小 (*P* < 0.01);在 0.313、0.625、1.25、2.50、5.00、10.00 g·L⁻¹ 浓度时收缩振幅明显降低 (*P* < 0.01);张力及振幅增值比较:与 0.157 g·L⁻¹ 浓度比较,各浓度组差异均为极显著 (*P* < 0.01)。

表 1 水煎生附子四逆汤对离体蛙心收缩张力及收缩振幅的影响($\bar{x} \pm s$, *n* = 10)

浓度 (g·L ⁻¹)	用药前		用药后		张力增值(g)	振幅增值(g)
	收缩张力(g)	收缩振幅(g)	收缩张力(g)	收缩振幅(g)		
0.157	3.13±0.41	2.86±0.38	3.60±0.51 ¹⁾	3.49±0.62 ¹⁾	0.47±0.41	0.63±0.44
0.313	3.54±1.17	3.59±1.18	3.28±1.57	3.43±1.60	-0.25±0.39 ⁴⁾	-0.15±0.48 ⁴⁾
0.625	3.62±1.31	3.85±1.36	3.03±1.41	3.38±1.48	-0.59±0.55 ⁴⁾	-0.48±0.56 ⁴⁾
1.25	3.83±1.03	3.95±1.07	2.64±0.98 ¹⁾	2.93±0.92 ¹⁾	-1.19±1.11 ⁴⁾	-1.02±0.85 ⁴⁾
2.50	3.55±0.72	3.73±0.81	2.30±0.70 ²⁾	2.51±0.81 ²⁾	-1.27±1.07 ⁴⁾	-1.21±1.08 ⁴⁾
5.00	3.16±0.37	3.49±0.47	1.85±0.77 ²⁾	2.10±0.76 ²⁾	-1.31±0.98 ⁴⁾	-1.38±1.04 ⁴⁾
10.00	3.44±0.25	3.70±0.25	1.94±0.50 ²⁾	1.70±0.80 ²⁾	-1.51±0.87 ⁴⁾	-2.00±1.06 ⁴⁾

注:与用药前相比较¹⁾ *P* < 0.05, ²⁾ *P* < 0.01;与最低浓度比较³⁾ *P* < 0.05, ⁴⁾ *P* < 0.01(下同)

3.2 水煎制附子四逆汤对离体蛙心收缩张力及收缩振幅的影响 由表 2 可知,与给药前比较:在 0.157 g·L⁻¹ 浓度时离体蛙心收缩张力减小 (*P* < 0.01);随着给药浓度的增加收缩张力及振幅均降低 (*P* < 0.01);张力及振幅增值比较:与 0.157 g·L⁻¹ 浓度比较,0.625、1.25、2.50、5.00、10.00 g·L⁻¹ 时收缩张力明显减小、振幅明显降低 (*P* < 0.05)。

3.3 水煎醇沉生附子四逆汤对离体蛙心收缩张力及收缩振幅的影响 由表 3 可知,与给药前比较:在

小浓度 0.157、0.313 g·L⁻¹ 时蛙心收缩张力增加及振幅增大 (*P* < 0.01);随着浓度的增加,高浓度 5.00、10.00 g·L⁻¹ 时蛙心收缩张力明显减小、振幅明显降低 (*P* < 0.01);张力及振幅增值比较:与 0.157 g·L⁻¹ 浓度比较,0.625、1.25、2.50、5.00、10.00 g·L⁻¹ 浓度时收缩力降低 (*P* < 0.01),0.625、1.25、2.50 浓度时振幅减小 (*P* < 0.05),5.00、10.00 g·L⁻¹ 浓度时振幅减小 (*P* < 0.01)。

表 2 水煎制附子四逆汤对离体蛙心收缩张力及收缩振幅的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

浓度 ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	用药前		用药后		张力增值(g)	振幅增值(g)
	收缩张力(g)	收缩振幅(g)	收缩张力(g)	收缩振幅(g)		
0.157	3.22±0.09	3.90±0.94	2.80±0.23 ²⁾	3.67±0.62	-0.42±0.38	-0.23±0.40
0.313	2.98±0.37	3.75±0.51	2.27±0.38 ²⁾	3.06±0.45 ²⁾	-0.72±0.58	-0.70±0.64
0.625	3.72±0.78	4.22±1.01	2.66±0.80 ²⁾	3.11±0.23 ²⁾	-1.05±0.79 ³⁾	-1.11±0.98 ³⁾
1.25	3.71±0.97	4.36±1.04	2.34±0.91 ²⁾	2.94±0.02 ²⁾	-1.37±1.26 ³⁾	-1.86±1.80 ³⁾
2.50	3.67±1.03	4.40±0.95	2.18±1.01 ²⁾	2.66±0.47 ²⁾	-1.49±1.38 ³⁾	-1.74±1.88 ³⁾
5.00	4.09±0.80	4.20±0.67	2.76±0.49 ²⁾	2.69±0.90 ²⁾	-1.33±1.29 ³⁾	-1.51±1.73 ³⁾
10.00	4.09±1.33	4.31±1.36	2.42±0.28 ²⁾	2.13±1.26 ²⁾	-1.68±1.74 ³⁾	-2.18±2.57 ³⁾

表 3 水煎醇沉生附子四逆汤对离体蛙心收缩张力及收缩振幅的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

浓度 ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	用药前		用药后		张力增值(g)	振幅增值(g)
	收缩张力(g)	收缩振幅(g)	收缩张力(g)	收缩振幅(g)		
0.157	2.19±0.44	2.75±0.33	3.22±0.34 ²⁾	3.71±0.47 ²⁾	1.03±0.89	0.96±0.89
0.313	3.07±0.22	3.57±0.21	3.39±0.21 ²⁾	4.09±0.45 ²⁾	0.32±0.76	0.52±0.01
0.625	3.16±0.31	3.77±0.56	3.03±0.42	3.58±0.22	-0.13±0.50 ⁴⁾	-0.19±0.92 ³⁾
1.25	3.20±0.42	3.83±0.83	3.25±0.53	4.03±0.99	0.05±0.14 ⁴⁾	0.20±0.27 ³⁾
2.50	3.23±0.51	3.94±0.93	3.19±0.49	3.88±1.07	-0.04±0.24 ⁴⁾	-0.06±0.91 ³⁾
5.00	3.40±0.28	4.12±0.23	2.84±0.42 ²⁾	3.52±0.51 ²⁾	-0.56±0.80 ⁴⁾	-0.60±0.91 ⁴⁾
10.00	3.47±0.09	4.21±0.54	1.98±0.60 ²⁾	2.72±1.06 ²⁾	-1.48±0.82 ⁴⁾	-1.49±0.74 ⁴⁾

3.4 水煎醇沉制附子四逆汤对离体蛙心收缩张力及收缩振幅的影响 由表 4 可知,与给药前比较:在 0.157,0.313 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度时收缩张力及振幅变化不明显;随着浓度的增加收缩张力及振幅在 0.625,1.25,2.50,5.00,10.00 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度时收缩张力明显减小、振幅明显降低($P < 0.01$);张力及振幅增值比较:与 0.157 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度比较,2.50,5.00,10.00 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度时收缩力降低、振幅减小($P < 0.01$)。

表 4 水煎醇沉制附子四逆汤对离体蛙心收缩张力及收缩振幅的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

浓度 ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	用药前		用药后		张力增值(g)	振幅增值(g)
	收缩张力(g)	收缩振幅(g)	收缩张力(g)	收缩振幅(g)		
0.157	3.45±0.90	3.69±1.02	3.21±1.29	3.40±1.30	-0.23±0.70	-0.25±0.67
0.313	3.67±1.70	4.08±1.68	3.53±1.12	3.58±1.19	-0.14±1.16	-0.52±0.64
0.625	3.75±0.87	3.84±0.83	2.77±0.41 ²⁾	2.90±0.35 ²⁾	-0.98±0.93	-0.94±1.06
1.25	3.24±0.75	3.35±0.71	2.38±0.31 ²⁾	2.43±0.47 ²⁾	-0.86±0.8	-0.92±0.99
2.50	2.95±0.62	3.07±0.84	1.79±0.83 ²⁾	1.79±0.75 ²⁾	-1.15±0.04 ⁴⁾	-1.28±0.11 ⁴⁾
5.00	2.87±0.75	3.07±0.67	1.27±0.83 ²⁾	1.13±0.67 ²⁾	-1.60±0.33 ⁴⁾	-1.94±0.60 ⁴⁾
10.00	2.86±0.87	2.84±0.73	1.00±0.75 ²⁾	0.91±0.47 ²⁾	-1.86±0.21 ⁴⁾	-1.93±1.05 ⁴⁾

4 讨论 水煎生附子四逆汤及水煎醇沉生附子四逆汤在低浓度时离体蛙心收缩张力增加,振幅增大。随着浓度的增加,在高浓度时对离体蛙心有明显的抑制作用;分析其原因,可能与生附子毒性较大有关^[2]。有学者证明四逆汤中君药附子所含的乌头类生物碱既是其强心作用的主要有效成分亦是其毒性成分^[3]。水煎醇沉生附子四逆汤在低浓度时的兴奋作用较强,这可能与四逆汤中含有多种化学成分,如乌头碱,鞣酸等,具有兴奋(乌头碱)和抑制(鞣酸等)心脏的双重作用。在低浓度时,乌头碱对心脏的兴奋作用占主导地位,故心肌的收缩力增加和振幅增大,但随着药物浓度的增加,鞣酸等抑制性物质占相对主导地位,离体蛙心表现为抑制作用,而醇沉可除去

鞣酸等部分抑制性物质。

水煎及水煎醇沉制附子四逆汤对离体蛙心的收缩张力及振幅在低浓度时作用不明显,随着浓度的增加,有明显抑制作用。分析其原因,这可能是附子在炮制过程中由于高温的作用乌头碱等兴奋蛙心的化学物质受到破坏有关^[4]。

各种不同的处理对离体蛙心的收缩频率均无显著影响。实验中保持蛙心套管内液面高度的恒定十分重要,心脏负荷量的大小直接影响心肌的收缩性能。

不同制法及不同剂量的四逆汤对离体蛙心的作用结果均不相同,中药复方中化学成分的分析已逐渐引起人们重视,但对煎煮过程中化学成分的变化及其原因研究较少。复方中化学成分的含量主要由

其是否容易溶出和溶出后是否发生化学反应两种因素决定。溶出率受煎煮时间、火候、煎煮次数、温度和溶剂用量等因素影响,在临床上应根据病症辨证施药,选择合适的剂量和炮制方法。

[参考文献]

- [1] 哈小博. 漫谈四逆汤[J]. 求医问药, 2001, (3): 23.
- [2] 陈 奇. 中药药理学研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996, 414.
- [3] 张为亮. 附子毒效关系的实验研究[J]. 广西中医药, 1997, 20(3): 43.
- [4] 秦永刚, 张美荣, 张建平, 等. 不同蒸煮时间对附子强心作用及心脏毒性的影响[J]. 医学信息, 2002, 15(10): 618.