

人参皂苷 R_{g_2} 对兔戊巴比妥钠心力衰竭的影响

孙文娟¹, 刘洁², 曲少春², 金毅³, 张志伟³, 李龙云³ (1. 重庆医科大学基础医学院药理教研室, 重庆, 400016; 2. 吉林大学新民校区基础医学院, 吉林 长春 130021; 3. 吉林省中医中药研究院, 吉林, 长春 130021)

摘要:目的 观察人参皂苷 R_{g_2} (R_{g_2}) 对兔戊巴比妥钠心力衰竭的影响。方法 复制戊巴比妥钠致心力衰竭模型, 静脉注射 R_{g_2} 2.5, 5.0 和 10.0 mg/kg, 观察对血流动力学的影响。结果 R_{g_2} 2.5, 5.0 和 10.0 mg/kg 静脉注射, 可加快 HR, 升高 SBP, DBP, MAP, LVSP 及 $\pm dp/dt \max$ 。结论 R_{g_2} 能改善心功能不全兔的血流动力学状况, 具有强心作用。

关键词: 人参皂苷 R_{g_2} ; 兔; 心力衰竭; 心脏血流动力学; 心功能

中图分类号: R285.6; R541.6 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2004)06-0447-04

Effects of ginsenoside R_{g_2} on heart failed rabbits induced by pentobarbital sodium

SUN Wen-juan¹, LIU Jie², QU Shao-chun², JIN Yi³, LI Long-yun³ (1. Department of Pharmacology, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400016, China; 2. Preclinical Medical College, Jilin University, Changchun 130021, China; 3. Jilin Academy of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130021, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To study the effects of ginsenoside R_{g_2} on heart failed rabbits induced by pentobarbital sodium.

METHOD Heart failed rabbits were induced by 3% pentobarbital sodium venous drop at rate 0.5 mL/min. R_{g_2} 2.5, 5.0 and 10.0 mg/kg were given by iv to observe the parameters of cardiac hemodynamics.

RESULTS In rabbits treated with ginsenoside R_{g_2} at dose of 2.5, 5.0 and 10.0 mg/kg, the heart rate (HR) were increased; the systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), left ventricular systolic pressure (LVSP) and maximum increasing rate ($+ dp/dt \max$) and left ventricular systolic pressure decreasing rate ($- dp/dt \max$) were increased.

CONCLUSION The cardiac hemodynamics of heart failed rabbits were improved by ginsenoside R_{g_2} , indicating the cardiotonic effect of R_{g_2} .

KEY WORDS: ginsenoside R_{g_2} ; rabbits; heart failure; cardiac hemodynamics; cardiac function

人参皂苷 R_{g_2} (ginsenoside R_{g_2}) 是以 20 (s)-protopanaxatriol 为苷元的人参三醇系皂苷。近年大量资料表

明, 人参皂苷有强心作用, 对兔戊巴比妥钠心力衰竭和心源性休克有保护作用^[1,2]。我室的研究证明, 人参皂苷 R_{g_2} 对

基金项目: 国家科委 95 年工程基金资助项目 (NO.951035)

作者简介: 孙文娟 (1961-), 女, 吉林省长春市人, 医学硕士, 副教授, 主要从事心血管药理研究。Tel: 023-68485070 E-mail: swenjuan6@sina.com.cn

中国现代应用药杂志 2004 年 12 月第 21 卷第 6 期

Chin J MAP, 2004 December, Vol. 21 No. 6 • 447 •

缺血性心源性休克和失血性休克有治疗作用^[3-5],为进一步研究其对心血管系统的作用,本实验以戊巴比妥钠心力衰竭模型,观察其治疗作用,为开发抗心衰新药提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 药品

R_{g2}注射液由吉林省中医中药研究院提供,5 mg/ mL;毒毛旋花子苷 K(Strophanthin K,SK)由上海信谊药厂生产,批号:970801;戊巴比妥钠由上海化学试剂分装厂生产,批号:94-06-12。

1.2 动物

日本大耳白兔,由白求恩医科大学实验动物部提供,动物合格证号:吉医动字 10-5115 号。

1.3 仪器

RM-6000 型多导生理记录仪,日本光电公司产品;SC-3 型电动呼吸机,上海医疗设备厂生产。

1.4 方法

日本大耳白兔 20 只,体重 2.5 ~ 3.5 kg,雌雄兼用,动物随机分成五组:对照组,SK 组,R_{g2} 低剂量组,R_{g2} 中剂量组,R_{g2} 高剂量组。剂量设置依据我们前期的工作^[6],通过复制犬戊巴比妥钠功能不全模型,通过恒速静脉输注 R_{g2} 0.5 mg/min,我们观察到了 R_{g2} 对戊巴比妥钠功能不全犬的治疗量为介于 0.38 ~ 3.33 mg/kg 之间,按体重折算家兔的治疗量应为 0.67 ~ 5.86 mg/kg 之间,取此治疗量的中间值的 1/2 为本次实验的低剂量;低剂量加倍后为本次实验的中剂量;中剂量加倍后为本次实验的高剂量。目的是除了观察单次给药的治疗作用的量效关系,还可进一步观察其毒性反应。术前静脉注射 20%乌拉坦 4 mL/kg 麻醉,气管插管,连接人工呼吸机。分离颈动脉,插管测动脉血压。分离右股动脉,插管至左心室,连接压力换能器(AP-621 G),经载波放大器

表 2 R_{g2} 对心力衰竭兔心率的影响(n = 5 , $\bar{x} \pm s$)

组别		造模前		造模后		给药后	
						10 min	60 min
NS		290.67 ± 24.49	223.35 ± 22.36	185.34 ± 34.94	185.34 ± 38.99		185.34 ± 38.99
SK	0.25 mg/kg	306.67 ± 14.91	203.35 ± 29.15	196.76 ± 22.10	202.76 ± 26.89		207.79 ± 21.13
R _{g2}	2.5 mg/kg	295.87 ± 23.09	234.14 ± 18.67	153.71 ± 22.24	160.75 ± 26.09		161.75 ± 24.43
	5.0 mg/kg	302.42 ± 27.69	264.47 ± 37.14	256.59 ± 27.02 ¹⁾	258.10 ± 24.39 ¹⁾		256.50 ± 25.22 ¹⁾
	10.0 mg/kg	281.21 ± 25.49	219.81 ± 20.36	207.34 ± 26.09	204.55 ± 35.11		204.55 ± 24.64

注:与盐水组比较,¹⁾ P < 0.05;²⁾ P < 0.01

Note:¹⁾ P < 0.05;²⁾ P < 0.01 vs NS group.

2.2.2 对血压的影响 R_{g2} 5.0,10.0 mg/kg 明显升高 SBP,其中 5.0 mg/kg 组作用更为明显。SK 0.25 mg/kg 组 SBP 亦有明显的升高;R_{g2} 5.0,10.0 mg/kg 明显升高 DBP,其中 5.0 mg/kg 组作用更为明显。SK 0.25 mg/kg 组 DBP 亦有明显的升高;R_{g2} 5.0,10.0 mg/kg 明显升高 MAP,SK 0.25 mg/kg 组 MAP 亦有明显的升高。结果见表 3。

表 3 R_{g2} 对心力衰竭兔心率的影响(kPa, n = 5 , $\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Effects of ginsenoside R_{g2} on heart rate in heart failed rabbits(kPa, n = 5 , $\bar{x} \pm s$)

组别		造模前		造模后		给药后(min)	
						10 min	60 min
SBP	NS	156.97 ± 13.35	36.9 ± 10.5	29.55 ± 14.10	37.13 ± 13.73		37.65 ± 13.20
	SK 0.25 mg/kg	164.25 ± 12.98	30.38 ± 6.83	28.80 ± 5.70	60.53 ± 8.33 ¹⁾		66.30 ± 10.80 ²⁾
	R _{g2} 2.50 mg/kg	158.10 ± 14.33	29.18 ± 2.78	18.45 ± 3.45	35.55 ± 8.85		45.75 ± 12.15

(AP-601 G),测定左室内压(LVSP)、和左室舒张期末压(LVEDP),再经微分器(EQ-601 G)计算左室内压最大上升与下降速率($\pm dp/dt \max$)。以肢体导联观测标准 II 导心电图,并计算心率(HR)。各项参数记录于 RM-6000 型多导生理记录仪,术后稳定 10 min,记录正常指标为心衰前指标。然后用戊巴比妥钠复制兔心力衰竭模型^[2]。股静脉给药,给药体积 1 mL/kg,给药前和给药后 10,30,60 min 分别测算上述指标,与对照组比较进行 t 检验。

2 结果

2.1 心力衰竭兔血流动力学变化

静脉输注戊巴比妥钠使兔 SBP, + dp/dt max 明显降低,与心衰前比较,分别下降 70%以上和 80%以上,并于 60 min 内基本保持稳定,表明已建立急性心功能不全模型^[2]。心衰兔除 SBP, + dp/dt max 明显降低外,HR 减慢,DBP,MBP,LVSP,-dp/dt max 亦有明显降低,LVEDP 明显升高,并在 60 min 内保持稳定,表明心功能不全兔循环功能明显低下。结果见表 1。

表 1 心衰前后兔血流动力学的变化(n = 25 , $\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Variation of hemodynamics in rabbits in the times of before heart failure and heart failure(n = 25 , $\bar{x} \pm s$)

	造模前	造模后	变化率(%)
SBP kPa	21.51 ± 2.01	4.85 ± 1.45 ²⁾	- 77.45
+ dp/dt kPa/s	740.47 ± 156.94	81.17 ± 18.65 ²⁾	- 89.04

注:与造模前比较,²⁾ P < 0.01

Note:²⁾ P < 0.01 vs before heart failure

2.2 R_{g2} 对心力衰竭兔血流动力学的影响

2.2.1 对心率的影响 R_{g2} 5.0 mg/kg 明显加快心率,其他各给药组心率无明显变化。结果见表 2。

0 mg/kg 组作用更为明显。SK 0.25 mg/kg 组 DBP 亦有明显的升高;R_{g2} 5.0,10.0 mg/kg 组明显升高 MAP,SK 0.25 mg/kg 组 MAP 亦有明显的升高。结果见表 3。

组别		造模前	造模后	给药后(min)		
				10 min	30 min	60 min
DBP	NS	5.0 mg/kg	144.90 ±14.70	47.55 ±14.70 ¹⁾	88.50 ±16.80 ²⁾	96.45 ±15.38 ²⁾
		10.0 mg/kg	168.98 ±8.10	41.93 ±10.88	63.23 ±14.25 ¹⁾	62.63 ±15.15
	SK	0.25 mg/kg	106.65 ±13.43	24.38 ±7.13	28.58 ±9.90	29.03 ±13.20
	Rg ₂	2.50 mg/kg	98.55 ±13.56	16.73 ±6.45	32.93 ±9.38 ¹⁾	34.13 ±8.93 ¹⁾
		5.0 mg/kg	100.65 ±12.68	16.95 ±3.38	22.88 ±6.38	20.93 ±2.70
		10.0 mg/kg	109.05 ±8.55	31.58 ±8.85	57.98 ±9.60 ²⁾	55.35 ±10.50 ²⁾
MAP	NS	5.0 mg/kg	112.88 ±11.63	51.68 ±13.20 ²⁾	46.58 ±12.83	47.03 ±12.68 ¹⁾
		10.0 mg/kg	125.40 ±13.13	30.23 ±13.35	51.00 ±8.25	28.80 ±10.20
	SK	0.25 mg/kg	117.68 ±9.90	22.73 ±5.03	82.28 ±9.23 ²⁾	42.90 ±11.70 ¹⁾
	Rg ₂	2.5 mg/kg	120.75 ±7.65	21.53 ±3.45	51.90 ±1.05	25.28 ±3.08
		5.0 mg/kg	123.15 ±14.19	37.20 ±16.13	88.95 ±17.93 ²⁾	72.08 ±8.10 ²⁾
		10.0 mg/kg	133.13 ±16.28	39.08 ±20.93	66.98 ±8.25 ¹⁾	52.13 ±12.53 ²⁾

注:与盐水组比较,¹⁾ P<0.05;²⁾ P<0.01

Note:¹⁾ P<0.05;²⁾ P<0.01 vs NS group.

2.2.3 对心脏舒缩功能的影响 Rg₂5.0 mg/kg、10.0 mg/kg 组作用更为显著。SK0.25 mg/kg 对上述指标的作用与 Rg₂ 明显升高 LVSP, 其中 5.0 mg/kg 组作用更为明显。Rg₂2.5 mg/kg、5.0 mg/kg 明显升高 ±dp/dt max, 其中 Rg₂5.0 mg/kg

表 4 Rg₂ 对心力衰竭兔心脏舒缩功能的影响(kPa, n=5, $\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Effects of ginsenoside Rg₂ on systolic function and diastolic function in heart failed rabbits(kPa, n=5, $\bar{x} \pm s$)

组别		造模前	造模后	给药后(min)		
				10 min	30 min	60 min
LVSP	NS	23.00 ±2.95	6.95 ±1.65	6.80 ±1.10	6.80 ±1.30	7.00 ±0.71
	SK	0.25 mg/kg	22.38 ±1.64	7.41 ±1.02	10.97 ±1.23 ²⁾	11.21 ±1.63 ²⁾
	Rg ₂	2.50 mg/kg	20.67 ±2.27	6.48 ±0.52	6.92 ±0.14	7.55 ±0.55
		5.0 mg/kg	21.33 ±0.71	7.07 ±0.72	11.86 ±2.39 ²⁾	12.53 ±1.52 ²⁾
		10.0 mg/kg	19.06 ±2.35	6.80 ±1.64	8.93 ±1.10 ¹⁾	8.93 ±1.51
LVEDP	NS	0.15 ±2.37	1.57 ±1.59	1.37 ±1.37	1.19 ±1.22	1.16 ±1.21
	SK	0.25 mg/kg	1.07 ±1.28	2.13 ±1.10	1.76 ±0.85	1.19 ±1.17
	Rg ₂	2.50 mg/kg	0.89 ±0.92	0.20 ±0.29	0.52 ±0.52	0.10 ±0.17
		5.0 mg/kg	0.50 ±0.35	2.59 ±0.46	1.47 ±0.68	1.44 ±0.47
		10.0 mg/kg	0.57 ±0.35	2.93 ±0.26	2.21 ±0.54	2.27 ±0.58
+ dp/ dt	NS	776 ±161.73	78.28 ±15.09	102.62 ±36.14	116.62 ±20.17	117.31 ±46.84
	SK	0.25 mg/kg	855.11 ±197.90	88.35 ±16.56	227.45 ±42.08 ²⁾	326.97 ±82.39 ²⁾
	Rg ₂	2.5 mg/kg	610.47 ±63.54	94.70 ±17.65	137.35 ±26.59 ¹⁾	193.38 ±33.31 ²⁾
		5.0 mg/kg	836.25 ±81.53	74.05 ±21.91	427.34 ±79.41 ²⁾	495.65 ±82.11 ²⁾
		10.0 mg/kg	634.51 ±89.78	70.48 ±16.84	120.51 ±20.52	122.64 ±25.26
- dp/ dt	NS	513.92 ±84.29	56.65 ±18.84	64.45 ±16.14	68.05 ±19.94	71.45 ±18.11
	SK	0.25 mg/kg	457.22 ±81.85	56.63 ±19.25	141.37 ±24.17 ²⁾	192.19 ±19.94 ²⁾
	Rg ₂	2.5 mg/kg	446.88 ±90.43	59.46 ±15.81	83.40 ±23.71	112.25 ±40.89 ¹⁾
		5.0 mg/kg	580.96 ±78.88	64.99 ±14.42	154.81 ±28.70 ²⁾	236.17 ±66.76 ²⁾
		10.0 mg/kg	458.24 ±81.61	44.79 ±11.82	83.18 ±24.52	78.91 ±23.01

注:与盐水组比较,¹⁾ P<0.05;²⁾ P<0.01

Note:¹⁾ P<0.05;²⁾ P<0.01 vs NS group

3 讨论

目前治疗慢性心功能不全的药物中,能够迅速改善心功能不全的症状的药物仍是正性肌力药,而正性肌力药中,仍以洋地黄类为主^[7]。但由于洋地黄类安全范围窄,毒性大,因此寻找高效低毒的抗心功能不全的正性肌力药意义重大。人参味甘、微苦,性微温。能补气、固脱、生津、安神、益智。人参临床上应用的特点为益气固脱,大补元气,即人参的强心升压作用,故临床上对于元气虚极、体虚欲脱的危重病症应尽快使用大剂量人参,以挽救元气欲脱生命^[8]。人参具有多种化学成分,每种成分在药理方面又有其各自的特

中国现代应用药学杂志 2004 年 12 月第 21 卷第 6 期

点^[9,10]。人参皂苷是人参中主要的化学成分,目前为止,已从人参中分离并确定了结构的皂苷成分计 40 余种。而各种人参单体皂苷的作用各不相同,甚至有些方面截然相反。有些成分的作用是专一的,其他成分虽增至很大量也不产生该作用。因此研究人参单体皂苷的生物活性至关重要,因可排除其他成分的存在,易于阐明它的确切的药理作用和分析机制^[11]。人参中具有抗休克作用的有效组分为 S-7:人参皂苷-Rb₁、Rb₂、Rc、Rd、Re、Rg₁、Rg₂、Rg₃、Rf、Ra₁、Ra₂ 组成^[11]。关于人参总皂苷的强心作用报道很多,但人参总皂苷中有些单体皂苷具有溶血活性^[11],这给人参总皂苷的临

床应用造成了巨大的困难。本实验结果表明, R_{g_2} 可加快戊巴比妥钠心力衰竭兔的心率, 表明 R_{g_2} 可拮抗戊巴比妥钠对心脏的抑制作用, 改善心力衰竭兔心脏的泵血功能, 可增加每分输出量。因戊巴比妥钠心力衰竭动物模型的特点之一为心率缓慢, 药物改善此模型动物心功能不全的指标之一是加快心率^[12], 而人参总皂苷虽可改善戊巴比妥钠心力衰竭兔的心肌收缩性, 但对戊巴比妥钠心力衰竭兔的心率无明显加快作用^[2]。说明人参 R_{g_2} 对改善心功严重受抑的心脏功能方面人参总皂苷更为有效。收缩压的升高, 可能与心肌收缩力加强和心脏的泵功能改善使心输出量增高有关; 舒张压的升高, 表明 R_{g_2} 可收缩外周血管, 增加外周阻力增加心脏后负荷, 但在心衰舒张压降低的情况下, 适度升高舒张压, 有利于冠脉的血流灌注, 对衰竭的心脏是有利的。LVSP 和 $+dp/dt \max$ 的升高, 表明 R_{g_2} 可增加心肌收缩力, 改善心脏的收缩功能; $-dp/dt \max$ 的升高表明 R_{g_2} 可改善心脏的舒张功能。目前对心功能不全的治疗, 不仅重视提高心脏的收缩功能, 而且越来越重视对心脏舒张功能的保护作用^[13], LVEDP 的降低除了和改善心脏的舒张功能有关外, 还与心脏的收缩功能改善后, 心脏射血充分、降低前负荷有关。心脏前负荷降低加之心率较心衰时加快, 舒张期较心衰时缩短, 心室充盈时间缩短, 心室壁张力降低, 因而可减少心脏做功, 对衰竭心脏心功能的恢复是有益的。另外, 我们从本实验还观察到 R_{g_2} 低剂量、中剂量组强心作用是呈剂量依赖性的, R_{g_2} 而高剂量组的强心作用不明显, 并观察到了一些不良反应(如室性早搏), 说明 R_{g_2} 的不良反应之一可抑制心脏功能, 故临床应用上要注意不要过量。

综上, R_{g_2} 对戊巴比妥钠致心力衰竭兔血流动力学的作用表明, R_{g_2} 能改善心功能不全兔的血流动力学状况, 具有强心作用, 同时心肌做功无明显增加, 还可改善心肌的血液供应。其戊巴比妥钠致心力衰竭兔的强心作用与 S_K 相似, 但在我们的前期工作表明, 与 S_K 比较 R_{g_2} 对戊巴比妥钠致心力衰竭犬的治疗指数和治疗宽度明显大于 S_K ^[6], 另外我们前期工作还表明, R_{g_2} 无溶血, 结合本实验结果表明, R_{g_2}

是一个非常具有开发前途的抗心功能不全药, 关于其正性肌力作用的机制有待于进一步探讨。

参考文献

- [1] 裴印权, 温书荣, 王晓阳, 等. 人参地上部分总皂甙的强心作用研究[J]. 北京医科大学学报, 1986, 18(2): 140.
- [2] 方云翔, 杨钢钊, 李灿, 等. 人参总皂甙对犬对戊巴比妥钠源性休克及心力衰竭的影响[J]. 湖南医科大学学报 1996, 21(3): 205.
- [3] 曹雪滨, 黄河铃. 人参皂甙在心血管系统药理作用研究进展[J]. 河北中西医结合杂志 1999, 8(5): 689.
- [4] 刘洁, 吕文伟, 张志伟, 等. 人参皂甙 R_{g_2} 对犬急性心源性休克的治疗作用[J]. 中国病理生理杂志 2001, 17(9): 913.
- [5] 刘洁, 吕文伟, 张志伟, 等. 人参皂甙 R_{g_2} 对失血性休克犬血流动力学的影响及抗脂质过氧化作用[J]. 中国中药杂志 2001, 26(8): 556.
- [6] 刘洁, 孙文娟, 吕文伟, 张志伟, 等. 人参皂甙 R_{g_2} 对兔毒毛旋花子苷 K 的强心作用及毒性比较[J]. 中草药 2001, 32(9): 809.
- [7] 中华医学会心血管病学会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性收缩性心力衰竭治疗建议[J]. 中华心血管病杂志 2002, 30(1): 7.
- [8] 万金志, 罗上武. 人参西洋参的化学成分的药理作用与临床应用之别[J]. 中草药 1998, 29(1): 57.
- [9] 王红艳, 徐绥绪, 陈英洁, 等. 人参单体成分药理活性研究的新进展, 中国药物化学杂志[J]. 1992, 2(3): 73.
- [10] Dou DQ, Chen YJ, Meng ZY, et al. Two minor saponins from leaves of *Panax ginseng*. J of Chinese Pharm Sciences (English edition) [J]. 1996, 5(4): 195.
- [11] 窦德强, 靳玲, 陈英杰[J]. 人参的化学成分及药理活性的研究与展望[J]. 沈阳药科大学学报 1999, 16(2): 151.
- [12] 徐雅娟, 宋风瑞, 赵洪峰, 等. 人参四逆汤抗休克作用的有效组分成分分析[J]. 中草药 2002, 33(5): 392.
- [13] 迟立国, 陈正, 陈羽. 辽吉冰凉花总甙对心功影响的实验研究[J]. 药学报 1988, 23(2): 91.