

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00431

天冬总皂苷对麻醉犬脑血流量及脑血管阻力的影响

刘建国,陈海生*,徐从立,沈 阳

第二军医大学药学院天然药物化学教研室,上海 200433

[摘要] **目的:**研究天冬总皂苷灌胃给药对麻醉犬脑血流量(CBF)及脑血管阻力(CVR)的影响。**方法:**杂种犬30只,体质量(11±1.5)kg,雌雄兼用,随即分为5组(每组6只):阴性对照组(生理盐水5ml/kg,灌胃给药)、阳性对照组(尼莫地平注射液300 μg/kg,iv)、天冬总皂苷按10、30、60 mg/kg分低中高3个剂量组,灌胃给药。犬用戊巴比妥钠30 mg/kg静脉注射麻醉,手术暴露右侧颈总动脉,用MFV-3200型电磁流量计测定CBF和CVR;MPA3000生物电放大器记录血压(SBP、DBP)和心率(HR)等指标。**结果:**与阴性对照组比较,天冬总皂苷30、60 mg/kg组于给药后5 min即能明显增加CBF并一直持续到120 min ($P<0.01$),CBF随剂量增加而增加,显示出有较好的量效关系;天冬总皂苷30、60 mg/kg组用药后CVR虽较用药前降低,但大部分时间点未达到统计学显著意义;天冬总皂苷10 mg/kg组CBF、CVR无明显变化。**结论:**天冬总皂苷灌胃给药有显著增加麻醉犬CBF的作用。

[关键词] 天冬总皂苷;麻醉;脑血流;脑血管阻力;血压;心率

[中图分类号] R 285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)04-0431-04

Influence of total saponins from *Asparagus cochinchinensis* on cerebral blood flow and vascular resistance in anesthetized dogs

LIU Jian-guo, CHEN Hai-sheng*, XU Cong-li, SHEN Yang

Department of Natural Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[ABSTRACT] **Objective:** To study the effect of total saponins on cerebral blood flow and vascular resistance in anesthetized dogs. **Methods:** Thirty hybrid dogs in either sex, with a body weight of (11±1.5) kg, were evenly randomized into 5 groups: negative control group (saline 5 ml/kg, ig), positive control (nimodipine 300 μg/kg, iv), and 3 groups treated with total saponins (low-dose group [10 mg/kg, ig], middle-dose group [30 mg/kg, ig], and high-dose group [60 mg/kg, ig]). The dogs were anesthetized with intravenous pentobarbital sodium (30 mg/kg). The right common carotid artery was exposed to measure the cerebral blood flow, cerebral vascular resistance, blood pressure and heart rate using the MFV-3200 electromagnetic flow meter and MPA-3000 bioelectricity signal-amplifier. **Results:** Compared with negative control, cerebral blood flow was significantly increased in animals treated with asparagus root saponins (30 and 60 mg/kg, ig) during 5 and 120 min after drug administration ($P<0.01$). No significant effect on cerebral blood flow and vascular resistance was found in animals treated with asparagus root saponins (10 mg/kg). **Conclusion:** Asparagus root saponins can increase cerebral blood flow in anesthetized dogs.

[KEY WORDS] total saponins from *Asparagus cochinchinensis*; anesthesia; cerebral blood flow; vascular resistance; blood pressure; heart rate

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(4): 431-434]

天冬为百合科植物天门冬 [*Asparagus cochinchinensis* (Lour.) Merr.] 的干燥块根,为传统中药,其味甘、苦,性寒,归肺肾经,为2005年版《中国药典》记载品种,养阴润燥,清肺生津,主要用于治疗肺燥干咳,顿咳痰黏,咽干口渴,肠燥便秘等症。

天冬总皂苷系从天冬的块根中经乙醇提取、浓

缩,提取液再用正丁醇萃取和大孔树脂吸附法分离得到的总皂苷,总皂苷含量大于90%^[1]。总皂苷的主要成分为(25S)-26-O-β-D-葡萄糖吡喃糖基-5β-呋甾-20(22)-烯-3β,26-二醇-3-O-α-L-鼠李吡喃糖基-(1-4)-β-D-葡萄糖吡喃糖基,(25R)-26-O-β-D-葡萄糖吡喃糖基-呋甾-5,20-二烯-3β,26-二醇-3-O-[α-L-鼠李

[收稿日期] 2007-09-16 **[接受日期]** 2008-01-17

[基金项目] 国家自然科学基金(20472113), Supported by National Natural Science Foundation of China(20472113).

[作者简介] 刘建国,硕士,副教授. E-mail: jiangliu2006@hotmail.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-25074439, E-mail: haishengc@hotmail.com

吡喃糖基(1-2)]-[α -L-鼠李吡喃糖基-(1-4)]- β -D-葡萄糖吡喃糖苷,(25R)-26-O- β -D-葡萄糖吡喃糖基-呋甙-5,20-二烯-3 β ,26-二醇-3-O-[α -L-鼠李吡喃糖基(1-2)]-[(β -D-葡萄糖吡喃糖-(1-4))- α -L-鼠李吡喃糖基-(1-4)]- β -D-葡萄糖吡喃糖苷,(25S)-26-O- β -D-葡萄糖吡喃糖基-5 β -呋甙-20(22)-烯-3 β ,15,26-三醇-3-O- α -L-鼠李吡喃糖基(1-4)]- β -D-葡萄糖吡喃糖苷,(25R)-26-O- β -D-葡萄糖吡喃糖基-5 β -呋甙-20(22)-烯-3 β ,26-二醇-3-O-[β -D-葡萄糖吡喃糖基-(1-2)]- β -D-葡萄糖吡喃糖苷,26-O- β -D-葡萄糖吡喃糖基-呋甙-3(,22,26-三醇-3-O- β -D-吡喃葡萄糖基(1 \rightarrow 2))-O- β -D-吡喃葡萄糖苷,26-O- β -D-吡喃葡萄糖基-呋甙-5-烯-3 β ,2 α ,26-三醇-3-O-[α - α -吡喃鼠李糖基(1-2)]-[α - α -吡喃鼠李糖基-(1-4)]- β -D-吡喃葡萄糖苷。经用大鼠大脑中动脉栓塞法造成急性脑缺血模型研究证实,天冬总皂苷能明显降低大鼠急性脑缺血时脑组织的坏死,对急性脑缺血有较好的保护作用;在对大鼠静脉注射伊文思兰后测定脑组织中伊文思兰的含量和脑质量发现,天冬总皂苷能降低脑血管的通透性,减轻脑水肿的发生;用大鼠动静脉短路线栓法证实天冬总皂苷能降低血小板的聚集。本实验通过其对麻醉犬脑血流量(CBF)及脑血管阻力(CVR)的作用,进一步研究其药理作用。

1 材料和方法

1.1 实验动物和分组 健康杂种犬 30 只,体质量(11 \pm 1.5) kg,雌雄兼用,由第二军医大学实验动物中心提供。随机分为 5 组,分别为阴性对照组、阳性对照组、天冬总皂苷低中高 3 个剂量组。

1.2 药品和剂量设置 天冬总皂苷分设低、中、高 3 个剂量组,分别为 10、30 和 60 mg/kg。用生理盐

水按 5 ml/kg 配制成混悬液灌胃给药。阳性对照组用尼莫地平注射液静脉注射,剂量为 300 μ g/kg。阴性对照组用生理盐水(5 ml/kg)灌胃给药。

1.3 实验方法 动物用戊巴比妥钠静脉麻醉(30 mg/kg);分离右颈总动脉及颈外动脉,结扎颈外动脉和其他小动脉分支后,在颈总动脉上安放电磁流量计探头,用 MFV-3200 型电磁流量计(日本光电株式会社)记录血流量,表示颈内动脉血流量。分离股动脉,并行插管,用针状电极刺入四肢和胸前皮下,股动脉压力传感器和心电导联线连接 MPA3000 型生物电信号放大器(上海奥尔科特公司生产)并通过电脑显示,记录动脉血压;分离股静脉,并行插管(静脉给药用)。分离气管,插气管套管,实验方法详见文献^[2-3]。手术结束后,稳定 10 min,记录一次各项指标作为给药前对照值;然后给药,受试药物组灌胃,阳性对照尼莫地平用溶剂 5 ml/kg 静脉注射,给药时间 30 min。分别记录给药后 5、15、30、60、90 和 120 min 各项指标值。最后一次记录后处死动物,取出大脑称质量。以右颈总动脉血流量乘以 2 代表 CBF。计算 CVR 可用公式计算: $CVR = MBP (kPa) / CBF [ml \cdot min^{-1} \cdot (100 g brain^{-1})]$ 。

1.4 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行成对 t 检验统计分析, $P < 0.05$ 为具有显著性统计学差异。

2 结果

2.1 天冬总皂苷对麻醉犬 CBF 的影响 阴性对照组用药前与用药后各时间点比较 CBF 逐渐降低,而阳性对照组和天冬总皂苷中、高 2 个剂量组用药后 5~120 min CBF 均升高。从天冬总皂苷 3 个剂量组的 Δ 值可以看出,在低、中、高剂量之间有较好的量效关系。结果见表 1。

表 1 天冬总皂苷对麻醉犬 CBF 的影响 Δ 值

Tab 1 Effect of total asparagus root saponins on cerebral blood flow in anesthetized dogs(Δ value)

[$n=6, \bar{x} \pm s, ml \cdot min^{-1} \cdot (100 g brain)^{-1}$]

| Group | Time after administration | | | | | |
|--|---------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | 5 min | 15 min | 30 min | 60 min | 90 min | 120 min |
| Negative control | -17.0 \pm 19.7 | -17.0 \pm 23.1 | -23.0 \pm 21.5 | 23.0 \pm 26.5 | -39.7 \pm 32.5 | -42.3 \pm 34.8 |
| Positive control | 25.7 \pm 15.9*** | 39.7 \pm 27.5*** | 45.0 \pm 15.0*** | 60.3 \pm 21.9*** | 57.3 \pm 27.2*** | 50.0 \pm 32.0*** |
| Total saponins from <i>Asparagus cochinchinensis</i> | | | | | | |
| 10 mg/kg | 4.00 \pm 15.8 | 4.00 \pm 21.4** | 9.67 \pm 21.4** | 0.67 \pm 15.0 | -7.33 \pm 30.2 | -21.0 \pm 35.3 |
| 30 mg/kg | 3.50 \pm 11.0** | 17.0 \pm 12.2** | 17.0 \pm 6.77** | 21.3 \pm 33.1*** | 9.33 \pm 33.1** | 11.0 \pm 26.2** |
| 60 mg/kg | 30.3 \pm 26.2** | 30.7 \pm 26.2** | 28.7 \pm 22.8*** | 27.7 \pm 24.3*** | 4.3 \pm 39.0** | 34.3 \pm 58.4** |

** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs negative control

2.2 天冬总皂苷对麻醉犬 CVR 的影响 阴性对照组用药前后比较 CVR 逐渐升高,而天冬总皂苷中、高

剂量组用药后与用药前比较 CVR 虽有降低,但大部分时间点降低水平未达到统计学显著意义(表 2)。

表2 天冬总皂苷对麻醉犬CVR的影响

Tab 2 Effect of total saponins on cerebrovascular resistance in anesthetized dogs

 $n=6, \bar{x} \pm s, \text{kPa}/[\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (100 \text{ g brain})^{-1}]$

| Group | Before administration | Time after administration | | | | | |
|--|-----------------------|---------------------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|
| | | 5 min | 15 min | 30 min | 60 min | 90 min | 120 min |
| Negative control | 15.2±5.07 | 18.1±6.21 | 16.6±6.68 | 17.9±6.69 | 17.6±7.58 | 19.8±7.05 | 21.3±8.76 |
| Positive control | 16.8±6.13 | 5.75±2.88** | 6.64±2.51** | 7.22±2.01** | 7.84±3.20** | 8.21±4.06* | 9.21±4.24* |
| Total saponins from <i>Asparagus cochinchinensis</i> | | | | | | | |
| 10 mg/kg | 16.6±5.08 | 16.3±5.28 | 15.1±4.60 | 15.4±4.85 | 16.7±5.82 | 18.9±5.28 | 23.1±10.3 |
| 30 mg/kg | 22.5±8.16 | 19.2±6.14* | 18.8±5.69* | 18.0±6.03* | 20.3±5.59 | 19.1±5.90 | 20.1±4.97 |
| 60 mg/kg | 20.3±9.03 | 16.9±7.54 | 16.2±7.80 | 16.4±5.97 | 16.4±6.60 | 17.8±8.08 | 17.3±8.37 |

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs value before administration

2.3 天冬总皂苷对麻醉犬平均血压和心率的影响

阳性对照药尼莫地平属钙离子拮抗药,对血管平滑肌和窦房结有一定影响,因此用药后可见血压降

低和心率减慢($P<0.001$),而天冬总皂苷低、中、高3个剂量组对麻醉犬血压和心率均无明显影响。结果见表3和表4。

表3 天冬总皂苷对麻醉犬血压的影响

Tab 3 Effect of total saponins on blood pressure in anesthetized dogs

 $(n=6, \bar{x} \pm s, p/\text{kPa})$

| Group | Before administration | Time after administration | | | | | |
|--|-----------------------|---------------------------|--------------|-------------|------------|-----------|-----------|
| | | 5 min | 15 min | 30 min | 60 min | 90 min | 120 min |
| Negative control | 15.2±5.69 | 14.2±4.84 | 14.0±4.88 | 13.6±4.47 | 14.5±4.38 | 15.0±4.68 | 15.6±4.72 |
| Positive control | 13.5±2.03 | 5.92±2.44*** | 6.97±0.37*** | 8.25±1.72** | 9.42±2.87* | 9.65±3.98 | 10.7±5.03 |
| Total saponins from <i>Asparagus cochinchinensis</i> | | | | | | | |
| 10 mg/kg | 15.6±2.34 | 15.6±2.68 | 15.2±2.65 | 14.7±2.02 | 15.2±3.01 | 15.8±3.06 | 16.5±2.74 |
| 30 mg/kg | 16.2±1.79 | 16.2±1.84 | 16.3±2.17 | 15.7±1.01 | 16.5±2.86 | 15.7±2.61 | 16.1±3.02 |
| 60 mg/kg | 15.7±3.02 | 16.0±1.96 | 15.5±2.83 | 16.0±2.11 | 15.7±2.75 | 16.1±2.61 | 16.2±2.23 |

* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ vs value before administration

表4 天冬总皂苷对麻醉犬心率的影响

Tab 4 Effect of total saponins on heart rate in anesthetized dogs

 $(n=6, \bar{x} \pm s, p/\text{kPa})$

| Group | Before administration | Time after administration | | | | | |
|--|-----------------------|---------------------------|-----------|------------|----------|----------|----------|
| | | 5 min | 15 min | 30 min | 60 min | 90 min | 120 min |
| Negative control | 192±33.9 | 181±33.5 | 176±23.2 | 174±25.5 | 194±40.6 | 195±34.6 | 198±33.5 |
| Positive control | 162±17.2 | 120±31.4* | 133±22.7* | 133±18.1** | 149±22.3 | 161±20.6 | 162±12.5 |
| Total saponins from <i>Asparagus cochinchinensis</i> | | | | | | | |
| 10 mg/kg | 203±31.7 | 199±29.1 | 199±24.5 | 204±30.7 | 210±28.8 | 209±26.9 | 221±38.4 |
| 30 mg/kg | 201±41.4 | 200±55.4 | 199±49.4 | 199±49.6 | 196±23.1 | 197±32.2 | 192±43.1 |
| 60 mg/kg | 213±9.46 | 212±15.7 | 197±19.6 | 202±20.3 | 198±24.2 | 189±19.2 | 186±11.4 |

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs value before administration

3 讨论

缺血性脑血管病已居人类死亡原因之首,具有极高的致死率和致残率,根据其病理变化分为出血性和缺血性两大类,在我国,脑血管疾病以缺血性脑卒中为主,约占发病人群的70%^[4]。脑缺血后病理生理改变有诸多因素参与,如能量代谢耗竭、兴奋性氨基酸毒性、细胞内钙超载、氧自由基产生、酸中毒、花生四烯酸产生等^[5],这些因素可引起脑血管通透性增加、血小板聚集和脑细胞调亡,是导致神经元损伤的主要原因。到目前为止,对该病的防治仍未取

得重大突破,对其预防和治疗一直是研究的重点课题。

天门冬在我国作为中药使用历史悠久,祖国医学认为该药具有滋阴润燥、清肺降火的功效^[6];现代医学研究发现,天门冬含多种有药理活性的化学成分,除了含丰富的维生素、无机元素、17种氨基酸外,还含有皂苷、多糖、黄酮、甾醇、萜烯等成分^[7]。已有研究证明,天冬中的皂苷、多糖成分具有提高机体免疫力、抗肿瘤、清除超氧自由基等药理活性;螺旋甾苷类化合物静脉注射可引起血压下降、外周血管扩张、心收缩力增强和尿量增加的作用^[8-10]。在

我们以前的研究中发现,天冬总皂苷可显著降低SD大鼠脑梗死面积,降低脑血管通透性,减轻脑梗死后脑水肿程度,降低血小板的聚集性,具有较好的抗缺血性脑损伤的作用,对天冬总皂苷能否改善脑组织的血液供应目前尚未见到报道,也是本实验要解决的问题之一。实验中用电磁流量计测定麻醉犬颈内动脉血流,以此代表部分脑血流,结果显示:天冬总皂苷可明显降低CVR,增加CBF,在低、中、高3个剂量组之间随着剂量增加CBF也随之升高,显示出较好的量效关系,这无疑对缺血性脑血管病的药物治疗又增加了一种新的选择,但其作用的详细机制尚需进一步研究。

[参考文献]

[1] 沈 阳,陈海生,徐从立,谭兴起,宣伟东,梁 爽.天冬中呋甙皂苷含量测定方法的建立[J].第二军医大学学报,2006,27:548-549.
 [2] 徐叔云,卞如廉,陈 修.药理实验方法学[M].北京:人民卫生出版社,2001:1060-1070.
 [3] 徐江平,李 琳,孙莉莎.银杏内酯对犬脑血流量的影响[J].中

西医结合学报,2005(3):50-53.
 [4] 张林峰,杨 军,武阳丰,洪 震,袁光固,周北凡,等.我国人群中缺血性和出血性脑卒中发病的相对比例[J].中华内科杂志,2003,42:94-97.
 [5] Temma T, Magata Y, Kuge Y, Shimonaka S. Estimation of oxygen metabolism in a rat model of permanent ischemia using positron emission tomography with injectable 15O-O2[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2006, 26:1577-1583.
 [6] 李 敏,费 曜,王家葵.天冬药材药理实验研究[J].时珍国医国药,2005,16:580-582.
 [7] 倪京满,赵汝能,王 锐.中药天门冬炮制前后氨基酸含量比较[J].中草药,1992,23:182.
 [8] 杜旭华,郭允珍.抗癌植物药的开研究——Ⅳ.中药天冬的多糖类抗癌活性成分的提取与分离[J].沈阳药学院学报,1990,7:197-200.
 [9] 张部昌,赵帆平,袁华玲,陈祖智,毕建军.天门冬糖蛋白的分离纯化及其糖肽键的研究[J].安徽大学学报(自然科学版),1996,20:51-55.
 [10] 刘云芝,曲凤玉,张鹏霞.天冬氯仿提取液对D-半乳糖致衰小鼠脑抗氧化作用的实验研究[J].黑龙江医药医学,2001,24:7.

[本文编辑] 尹 茶

· 读者 作者 编者 ·

《第二军医大学学报》在线投稿系统使用说明

为了加快稿件的处理速度,提高办刊效率,《第二军医大学学报》已于2007年1月开始正式启用在线投稿和在线审稿系统。为了系统的正常运行和规范投稿行为,现就作者投稿作如下说明。

1. 论文请参阅本刊投稿须知并按要求撰写。投稿前请仔细阅读全文,确认论文撰写流畅,内容完整,结构安排合理,图表表述清晰,参考文献引用足够。
2. 作者请先登陆我刊网站(<http://www.ajsmmu.cn>),初次投稿者,请先进行权限注册,注册成功后,用该帐号登陆。点击“在线投稿”菜单,开始在线投稿的步骤。
3. 仔细阅读投稿声明,然后根据页面提示填写并上传稿件。
4. 上传的文稿必须是WORD文档或RAR文件,文件大小不超过10MB。如文中有图片,请将图片插入文中上传。
5. 在上传文稿的过程中,如遇网络不畅、无法上传的情况,请将稿件通过电子邮件发送到编辑部,由编辑部代为上传。在E-mail中,请写明已注册的用户名和密码(上传成功后,作者可自行修改密码)。
6. 稿件成功上传后,系统将自动弹出稿件回执。请保存此回执,以备查询。
7. 在确定编辑部未将稿件送专家审阅前,如对已上传的文稿有修改,修改后的文稿务必通过电子邮件发送到编辑部,并说明情况。切不可通过“在线投稿系统”上传,以免造成管理上的混乱。
8. 作者投稿后,用已注册帐号登陆系统后方可查询稿件,按“稿件编号”或“作者姓名”方式查询稿件的审稿及编辑加工情况。
9. 稿件上传成功后请将单位介绍信及审稿费直接邮寄至本刊编辑部。

如有疑问请直接与本刊编辑部联系。

地 址:上海市翔殷路800号,第二军医大学学报编辑部,邮编200433

电 话:021-25074341 转 826,或 021-25074344

E-mail:bxue@smmu.edu.cn, bxue304@yahoo.com.cn

《第二军医大学学报》编辑部