

- 1246;1.
- [8] Lawrence FB, Yao KT, Brygida B, *et al.* Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) by epidermal keratinocytes during wound healing. *J Exp Med* [J]. 1992, 176:1375.
- [9] Peter KG, De Vries, and Williams LT. Vascular endothelial growth factor receptor exoression during embryogenesis and tissue repair suggests a role in endothelial differentiation and blood vessel growth. *Proc Natl Acad Sci* [J]. 1993, 90:8915.
- [10] Dabvid AA, Alistair JB, Sonny K, *et al.* Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occludin content. *Vascular endothelial growth factor decreases occludin in retinal endothelial cells.* *Diabetes* [J]. 1998, 47:1953.
- [11] 钱孝贤, 余步云. 血管内皮生长因子与心血管疾病, 国外医学内科学分册 [J]. 1999, 26(4):155.
- [12] De Vries C, Escobedo JA, Ueno H, *et al.* The *fn5*-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. *Science* [J]. 1992, 255:989.
- [13] Terman BI, M Dougher-Vermazen, Carrion ME, *et al.* Identification of the KDR tyrosine as receptor for vascular endothelial cells growth factor. *Biochem Biophys Res Commun* [J]. 1992, 187:1579.
- [14] Quinn D, Peters KG, De Vries C, *et al.* Fetal liver kinase 1 is a receptor for vascular endothelial growth factor and is selectively expressed in vascular endothelium. *Proc Natl Acad Sci USA* [J]. 1993, 90:7533.
- [15] Guo D, Jia Q, Song HY, *et al.* Vascular endothelial cells growth factor ponotes tyrosine phosphorylation of mediators of signal transduction that contain SH2 domains. Association with endothelial cell proliferation. *J Biol Chem* [J]. 1995, 270:6729.
- [16] Do Bates and Carry FE. Vascular endothelial growth factor increase microvascular permeability via  $Ca^{2+}$ -dependent pathway. *Am J Physiol*, 1997, 273(Heart Circ Physiol 42) [J]. H687.
- [17] Sirois, Martin G, and Elazerk E. Vascular endothelial growth factor effect on vascular permeability is mediated by synthesis of platelet-activing factor. *Am J Physiol*, 1997, 272(Heart Circ Physiol 41) [J]. H2746.
- [18] Roberts WG and Palade GE. Increased microvascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor, *J of Cell Sci* [J]. 1995, 108:2369.
- [19] Sybille E, Wolburg K, Wolburg H, *et al.* Vascular endothelial growth factor induce endothelial fenestration in vitro. *J Cell Bio* [J]. 1998, 140:947.
- [20] Toyook M, Jeffrey RH, Marcy Silver BS, *et al.* Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor enhances vascular permeability via Nitric Oxide and prostacyclin. *Circulation* [J]. 1998, 97:99.
- [21] Millaner B, Wizigmann-Voos S, Schnurch R, *et al.* High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. *Cell* [J]. 1993, 72:835.
- [22] Hippenstiel S, Krull M, Ikeman A, *et al.* VEGF induces hyperpermeability by a direct action on endothelial cells. *Am J Physiol*, 1998, 274(Lung Cell Mol Physiol 18) [J]. L678.
- [23] Feng Y, Venema VJ, Venema RC, *et al.* VEGF-induced permeability increase is mediated by cavedas. *Invest-Ophthalmol-Vis-Sci* [J]. 1999, 40(1):157.
- [24] Yukichi Okuda, Kazuki Tsaramam, Seiji Suzuki, *et al.* Hypoxia and endothelin-1 induce VEGF production in human vascular muscle cells. *Life Science* [J]. 1998, 63(6):477.
- [25] Gu JW, Thomas HA. Hypoxia-induced expression of VEGF is reversible in myocardial vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol*, 1997, 273(Heart Circ Physiol 42) [J]. H628.
- [26] 吴翔, 倪润洲, 吴扬, 等. 心肌缺血对血管内皮生长因子的基因表达. *中国循环杂志* [J]. 1997, 12(4):301.
- [27] Borgstrom P, Hillan KJ, Sriramarao P, *et al.* Complete inhibition of angiogenesis and growth of microtumors by anti-vascular endothelial growth factor neutralizing antibody: novel concepts of angiostatic therapy form intravitral videomicroscopy. *Cancer Res* [J]. 1996, 56:4032.

收稿日期:2001-12-14

## 川芎、当归超临界 CO<sub>2</sub> 萃取液对犬血液动力学的影响

张旭静<sup>1</sup>, 范柳<sup>1</sup>, 曹奕丰<sup>1</sup>, 冯春红<sup>1</sup>, 王春安<sup>2</sup>, 王桂清<sup>1</sup> (上海市脑血管病防治研究所, 上海市 200433; 第二军医大学生理学教研室, 上海市 200433)

**摘要** 目的:观察不同剂量的 CO<sub>2</sub> 超临界川芎、当归萃取液对犬脑血液动力学的影响。方法:各实验组十二指肠给药(5ml·kg<sup>-1</sup>)后记录其脑血流量及血压的改变,并将同组各动物对应的脑血流量、血压进行统计学处理。结果:给川芎、当归萃取液及阳性药物(脑安胶囊),脑血流平均变动幅度与溶剂对照组相比,具有显著性差异,而平均血压变动无显著性差异。结论:川芎、当归萃取液对脑血液动力学有影响,可使犬脑的血流量显著增加,而对血压没有明显的作用。

**关键词** 川芎;当归萃取液;犬脑血流量;血压

中图分类号:R917 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2002)04-0231-03

## Effects of extract liquid of *Lifusticum chuanxiong* and *Angelica* on hemodynamics of dogs

Zhang xu-jing Fan liu Cao yi-feng Feng chu-hong Wang chun-an Wang gui-qing (1. Shanghai Institute of Cerebral Blood Vessels Diseases, Shanghai 200433, china 2. Department of Physiology, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, china)

**ABSTRACT OBJECTIVE:** To observe the effects of cerebral hemodynamics on different dosages of extract liquid of *Lifusticum chuanxiong* and *Angelica* in dogs. **METHODS:** to record changes of cerebral blood flow (CBF) and blood pressure (BP) after feeding medicines by duodenum and process datum of every group of dogs by analyzing datum statistically. **RESULTS:** The average changeable range of CBF with extract liquid of *Lifusticum* and *Angelica* and positive medicines (Nao'an capsule) was significant and average changeable range of BP wasn't apparent as compared with solvent control group. **CONCLUSION:** Extract liquid of *Lifusticum* and *Angelica* had effects on cerebral hemodynamics and increased CBF, but had no effects on changes of BP.

**KEY WORDS** Extract liquid of *Lifusticum* and *Angelica*; cerebral blood flow (CBF); blood pressure (BP)

### 1 材料与动物

#### 1.1 药物与试剂

川芎、当归萃取液:药液为棕黄色油状萃取药液,批号:990526,由上海市脑血管病防治研所提供。动物给药稀释配制方法:根据动物所需川芎、当归萃取液剂量,实验前与经过三脱(脱脂、脱色和脱味)处理后的黄豆精制油(溶剂)进行均匀混合,稀释成浓度为0.14%、0.27%和0.54%的药液以备试验使用。戊巴比妥钠:白色粉剂, Serva进口分装,由上海化学试剂采购供应站试剂厂提供,批号96-09-18,配制成2%水溶液以备麻醉动物用。脑安胶囊:由上海祥鹤制药厂提供,批号:990825[沪卫药准字(1997)第234001号],规格:0.4克/粒,实验前以2%羟甲基纤维素钠溶液配制成0.54%的药液供使用。

#### 1.2 动物

犬,体重8~10.5kg,由中科院上海动物中心提供。合格证号:中科动管字009号。动物饲养于通风动物房内,室温 $25 \pm 20^{\circ}\text{C}$ ,自由进食与饮水。

#### 1.3 试验仪器

电磁流量计:由日本光电公司生产。换能器及四道生理记录仪:MS-4B道生理记录仪,上海医用电子仪器厂生产。

### 2 实验方法

#### 2.1 动物分组与给药

选用8~10.5kg的犬25只,随机分为溶剂对照组,川芎、当归萃取液高剂量、中剂量、低剂量组和阳性药物脑安胶囊共5组(每组5只)。各组给药途

径均为十二指肠管给药。受试样品给药体积为 $5\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。给药剂量:确定犬给川芎、当归萃取液的剂量,根据报道运用公式: $A = kxW^{2/3}$ 计算药品使用剂量<sup>[1]</sup>。公式中的A为体表面积( $\text{cm}^2$ ),W为体重(g),k为常数,根据本组大鼠四动脉结扎试验的有效剂量推算犬的使用剂量。川芎、当归萃取液高剂量组给药川芎、当归萃取液 $27.2\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,中剂量组给药川芎、当归萃取液 $13.6\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,低剂量组给药川芎、当归萃取液 $6.8\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ ;阳性药物脑安胶囊组给药剂量等同高剂量川芎、当归萃取液组,脑安胶囊给药 $27.2\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。溶剂对照组给予经三脱处理后的黄豆精制油 $5\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

#### 2.2 手术

用戊巴比妥钠溶液( $35\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )作静脉麻醉,动物麻醉后,将其仰卧固定于犬台上,作颈部切开并分离颈总动脉及同侧的颈外动脉,将颈外动脉结扎,将电磁流量计的探头插入颈总动脉并固定,以备记录血流量。在动物后肢内侧作切口,分离股动脉,插入聚乙烯塑料管并将连接到血压换能器和四道生理记录仪,以备观察和记录动物血压。在动物腹部作一切口,找到十二指肠,并将其挖出腹部,将聚乙烯塑料管插入肠腔,并采用外科缝合将塑料管固定以备肠腔内给药。

#### 2.3 实验步骤

手术完成后,待动物状态稳定后,可记录一段时间的正常血压和脑血流(约30min),而后根据实验要求,经肠腔的聚乙烯塑料管向肠内注入所需实验的药物,并同时开始记录血压和血流量,从注射药物

开始(0min)分别在下列时间记录出血压和血流量,即在 0、5、10、15、30、60、90、120、180min 的血流量和血压值,然后将同组各动物对应的血流,血压值进行统计学处理(t 检验)。

2.4 统计分析

本实验结果采用 t 检验,方差分析。

3 结果

从表 1 统计结果中可看出,给药川芎、当归萃取液后,脑血流量有明显增加,尤以川芎、当归萃取液

高剂量组效果极其显著,呈量效关系。川芎、当归萃取液低、中、高剂量组和脑安组与溶剂对照组比较均有统计学意义。低、中剂量组增加脑血流量的幅度与脑安组相比较,差异不显著。川芎、当归萃取液高剂量组增加脑血流量的幅度超过脑安胶囊组,经统计学处理,差异显著。此外,经统计后各给药组给药前后的平均血压变动均无显著差异,本研究说明川芎、当归萃取液对犬的动脉血压没有明显影响。

表 1 不同剂量川芎、当归萃取液、脑安和溶剂组给药前后犬脑血流量变动统计表

组别	剂量 (mg · kg <sup>-1</sup> )	例数 (只)	给药前平均血流量 (ml · min)	给药后平均高峰脑血流量 (ml · min)	给药前后脑血流平均变动幅度(%)
溶剂对照组	5.0	5	79.4 ± 33.49	82.6 ± 34.66	4.02
脑安组	27.2	5	82.0 ± 35.28	110.0 ± 45.69	35.96*
川芎、当归萃取液组					
低剂量	6.8	5	92.4 ± 53.59	120.0 ± 54.06	42.96**
中剂量	13.6	5	55.2 ± 33.43	94.6 ± 51.64	73.79**
高剂量	27.2	5	60.8 ± 22.92	124.0 ± 57.93	99.11***

注:川芎、当归萃取液低、中、高剂量组和脑安组与溶剂对照组比较 \*P < 0.05, \*\*P < 0.01; 川芎、当归萃取液低、中、高剂量组与脑安组比较 \*P < 0.05, \*\*P < 0.01

4 结论

川芎、当归萃取液由川芎、当归、红花等数味中药材组成。川芎味辛,性温。有活血行气,祛风止痛的功能,系一种“血中之气药”。当归为补血药,其味甘平,性温。红花味辛,性温,具有活血通经、消肿止痛等作用。川芎主要成分为生物碱、挥发油和有机酸,生物碱部分有川芎嗪和川芎酚,动物实验证明,川芎嗪可使麻醉犬脑血流量增加,血管阻力下降<sup>[2,3]</sup>。红花可使麻醉犬脑血流量增加,血管阻力下降<sup>[4]</sup>。

随着中药制药工业的现代化,超临界 CO<sub>2</sub> 流体萃取分离技术在中药提取领域的应用已备受重视<sup>[5]</sup>。川芎、当归萃取液采用超临界 CO<sub>2</sub> 流体萃取技术这种新的提取分离技术<sup>[6,7]</sup>,以萃取川芎、当归、红花等中药材中含有的脂类成分,其中以阿魏酸为主要成分,其从原材料中的转移率可达 243%,阿魏酸含量测定是脑安胶囊产品(部颁标准)的 36.33 倍。本实验结果证明川芎、当归萃取液可以明显增加脑血流量的作用。

中药这类天然资源产物,化学成分复杂。在对

其中的有效生物活性,特别是微量水溶性成分与脂溶性成分的提取、分离与纯化方面,采用超临界 CO<sub>2</sub> 流体萃取技术这种崭新的提取分离技术较中药材的传统醇、水提取方法更为充分和完全,为研制活血化瘀类中药的新工艺提供了依据。为了加快我国中医药现代化发展的步伐,该技术的推广应用势在必行。

参考文献:

[1] 王永铭,李 端.临床药理学[M].第 2 版.上海:上海医科大学出版社,1998:75.  
 [2] 蔡永敏,任玉让,王 黎,等.最新中药药理与临床应用[M].北京:华夏出版社,1999:303.  
 [3] 王本祥,马金凯,邓文龙,等.现代中药药理学[M].天津:科学出版社,1995:891.  
 [4] 李世英.红花对周围血管作用的初步研究[J].中华医学杂志,1979,59(9):50.  
 [5] 刘 本.法多索溶剂和超临界流体提取川芎中的川芎嗪[J].中国医药工业杂志 1999,3(5):196.  
 [6] 张 骁,束梅英.超临界流体萃取技术及应用发展[J].中国医药情报,1999,5(2):90.  
 [7] 邓启焕,高 勇.第二类超临界流体萃取银杏叶有效成分的实验性研究[J].中草药,1999,30(6):419.

收稿日期:2002-03-08