

量的增加,抑瘤率明显增加,呈现量效关系,皂苷的抗肿瘤作用优于皂苷元。皂苷元提高了胸腺指数,皂苷则对胸腺指数无明显影响;皂苷元各剂量组可以提高脾脏指数,而皂苷呈现双向调节作用,即中、低剂量组可提高脾脏指数,而高剂量降低免疫指数,这对后续实验有指导意义。本研究揭示了通关藤药材中抗肿瘤作用的药效物质基础,对于药材开发成抗肿瘤创新药物奠定基础。

参考文献:

- [1] 戴铃林,田汝华,艾香英,等. 通光散 C21 甾体成分增强紫杉醇抗肿瘤作用的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26 (3): 269-274.
- [2] 白爽,李奕诺,徐鑫,等. 通关藤化学成分及药理活性研究进展[J]. 解放军药学报, 2015, 31(3): 260-264.
- [3] 周婧倩,钦松,马亮亮,等. 消癌平注射液及其三大类组分抗肿瘤细胞的迁移能力[J]. 中成药, 2015, 37(2): 256-260.
- [4] 朱萱萱,赵路华,张忠华,等. 乌骨藤提取物体外对人胃腺癌细胞(BGC-823)增殖的实验研究[C]. // 中华中医药学会第九届制剂学术研讨会论文集, 2008: 272-276.
- [5] 张锐,刘静,刘阳晨,等. 乌骨藤制剂诱导人肝癌细胞 Bel-7402 凋亡的实验研究[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(3): 488-491.
- [6] 曾永长,梁少瑜,罗佳波,等. 白花蛇舌草水提部位体内外抗肿瘤实验研究[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(5): 521-524.
- [7] 刘海,杨建,马华谋,等. 吉祥草中甾体皂苷成分及其抗肿瘤活性研究[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(3): 348-351.
- [8] 邹渭洪,付成效,邓丽菁,等. 乌骨藤总苷抑制肝癌细胞增殖和 AFP 分泌[J]. 中南医学科学杂志, 2013, 41(4): 344-346.
- [9] 朱萱萱,赵路华,顾和亚,等. 乌骨藤提取物对小鼠移植性实体瘤 H22 和 S180 的抑制作用[J]. 中国药业, 2008, 17(11): 7-8.
- [10] 秦三海,牟艳玲,周玲,等. 地榆总皂苷对小鼠腹水型 H22 肝癌的抑制作用及机制研究[J]. 中医药学报, 2013, 41(1): 10-13.
- [11] 张铁,彭翠平,王永林,等. α -常春藤皂苷抗肿瘤作用机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(2): 175-179.

(编辑:宋威)

上标

参附注射液抗早、中期心源性休克大鼠微循环效应指标量效关系研究

姜丽^{1,2},余兰彬¹,姚蓉¹,叶争荣¹,严小军^{1,2},徐国良^{1,2}(1. 江西中医药大学中医基础理论分化发展研究中心,江西 南昌 330004; 2. 江西省中医病因生物学重点实验室,江西 南昌 330004)

摘要: **目的** 研究参附注射液(Shenfu Injection, SFI)抗早、中期心源性休克模型大鼠的微循环效应指标量效关系。**方法** 采用左冠状动脉前降支近心尖端、远心尖端结扎法复制早、中期心源性休克大鼠模型,分别给予休克模型大鼠 0.1, 0.33, 1.0, 3.3, 10, 15, 20 mL·kg⁻¹ 7 个剂量 SFI(其中 0.1~1.0 mL·kg⁻¹ 为低剂量范围, 1.0~10 mL·kg⁻¹ 为中剂量范围, 10~20 mL·kg⁻¹ 为高剂量范围),用 Geneadi-M2 型倒置微循环系统观察空白组、早、中期休克模型组,早、中期休克给药组大鼠给药后 60 min 的红细胞流速、微血管管径、白细胞黏附数及微血管通透性。经 GraphPad Prism 5.0 软件拟合量效曲线,评价 SFI 抗早、中期心源性休克模型大鼠的微循环量效关系,计算相关剂量阈参数。**结果** 10 mL·kg⁻¹ 以上剂量的 SFI 可使早期休克大鼠微血管管径变宽、白细胞黏附数减少,但对红细胞流速和微血管通透性未见明显改善。其中微血管管径量效曲线呈良好的“S”型,最佳剂量阈范围: [D]₂₀~[D]₈₀=(4.03~9.14)mL·kg⁻¹, 中位剂量: [D]₅₀=6.07 mL·kg⁻¹, 阈剂量: [D]₂₀=4.03 mL·kg⁻¹; 10 mL·kg⁻¹ 以上剂量的 SFI 可使中期休克大鼠红细胞流速加快、白细胞黏附数减少,且量效曲线均呈良好的“S”型,但对微血管通透性和微血管管径未见明显改善。其中红细胞流速最佳剂量阈范围: [D]₂₀~[D]₈₀=(6.85~15.28)mL·kg⁻¹, 中位剂量: [D]₅₀=10.23 mL·kg⁻¹, 阈剂量: [D]₂₀=6.85 mL·kg⁻¹, 白细胞黏附数最佳剂量阈范围: [D]₂₀~[D]₈₀=(5.57~5.86)mL·kg⁻¹, 中位剂量: [D]₅₀=5.72 mL·kg⁻¹, 阈剂量: [D]₂₀=5.57 mL·kg⁻¹。**结论** 本研究量效曲线呈良好的“S”型的微循环指标,其阈剂量均在 4.03~6.85 mL·kg⁻¹,提示中剂量为有效剂量范围,折合成临床用量约为 44.8~77.0 mL·d⁻¹,为临床用药提供了实验依据。

收稿日期: 2016-09-12

作者简介: 姜丽,女,讲师,研究方向:中药药理评价与药代动力学研究。Email: jiangli1009@126.com。**通信作者:** 徐国良,男,教授,研究方向:中药药理及药代动力学研究。Email: xuguoliang6606@126.com。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81360663);江西省自然科学基金项目(20151BAB215037);江西省卫生厅项目(2015A039)。

通讯

关键词：参附注射液；微循环；心源性休克；早期；中期；量效关系

中图分类号：R285.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1003-9783(2017)01-0067-

doi: 10.19378/j. issn. 1003-9783. 2017. 01. 014

Dose-effect of Shenfu Injection on the microcirculatory disturbance in mesentery for early- and mid-stage of cardiogenic shock rats

Jiang Li^{1, 2}, Yu Lanbin¹, Rao Rong¹, Ye Zhengrong¹, Yan Xiaojun^{1, 2}, Xu Guoliang^{1, 2}

(1. Research Center for Differentiation and Development of TCM Basic Theory, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine; 2. Jiangxi Provincial Key laboratory of TCM etiopathogenesis, Nanchang 330004, China)

Abstract: Objective To observe the dose-effect of SFI on the microcirculatory disturbance in mesentery for early- and mid-stage of cardiogenic shock rat. Methods Ligating the ending or root of left anterior descending coronary arteries (LADCA) to model the early- and mid-stage of cardiogenic shock. The microcirculation indexes including velocity of RBCs in microvessel, diameters of microvessel, the count of leukocyte adhesion and vascular permeability which calculated by FITC-dextran leakage were observed at 60 min through an Geneandi-M2 inverted intravital microscope and high-speed video camera system after an venous administration of 0.1, 0.33, 1.0, 3.3, 10, 15, 20 mL·kg⁻¹ SFI (low dosage range: 0.1 ~ 1.0 mL·kg⁻¹, middle dosage range: 1.0 ~ 10 mL·kg⁻¹, high dosage range: 10 ~ 20 mL·kg⁻¹). Fitting dose-response curves by GraphPad Prism 6.0 software, evaluate the dose-response relationship of SFI on the microcirculatory disturbance in mesentery for early- and mid-stage of cardiogenic shock rats and calculate the dose threshold parameters of relevant indexes. Results The microvessel diameter broadened and the counts of adhesive leukocytes decreased with dosage of over 10 mL·kg⁻¹ SFI in early-stage of cardiogenic shock rats; The velocity of RBCs quickened and the counts of adhesive leukocytes decreased with dosage of over 10 mL·kg⁻¹ SFI in mid-stage of cardiogenic shock rats. The dose-response curves of microvessel diameters for early-stage and velocity of RBCs and counts of adhesive leukocytes for mid-stage were all good "s" type, and the dose threshold parameters were as follows: Microvessel diameters: effective dose range: [D]₂₀~[D]₈₀= (4.03~9.14) mL·kg⁻¹, median dose: [D]₅₀=6.07 mL·kg⁻¹, threshold dose: [D]₂₀=4.03 mL·kg⁻¹; Velocity of RBCs: [D]₂₀~[D]₈₀= (6.85~15.28) mL·kg⁻¹, [D]₅₀=10.23 mL·kg⁻¹, threshold dose: [D]₂₀=6.85 mL·kg⁻¹; Counts of adhesive leukocytes: [D]₂₀~[D]₈₀= (5.57~5.86) mL·kg⁻¹, [D]₅₀=5.72 mL·kg⁻¹, threshold dose: [D]₂₀=5.57 mL·kg⁻¹. Conclusion The threshold dose of which the dose-response curves were good "s" type were in the range of 4.03~6.85 mL/kg, indicating the middle dosage range were effective, which converted into clinical dosage about 44.8~77 mL·d⁻¹. The research could provide experiment basis for clinical medication.

Keywords Shenfu Injection; Microcirculatory; Cardiogenic Shock; Early-stage; Mid-Stage; Dose-effect relationship

中药量效关系已成为中医药研究中的热门和重大课题，其对临床的合理用药、中药的作用机理和物质基础研究均具有重要的意义^[1]。由于中药及复方的药效物质复杂，效应物质间交叉影响显著，目前有关中药复方的量效研究报道较少。因缺乏系统的量效研究^[2]，以及中医不传秘在于剂量，导致中药复方用量混乱，有的剂量越用越大，但效果却差强人意，而有些药物的小剂量疗效反而突出^[3]。

微循环是指微动脉与微静脉之间的微细循环，

分布于全身各脏器和组织，在调节局部的血液供应方面起重要作用^[4]。而心源性休克则是由于心泵供血不足，引起全身微循环功能障碍的病理过程^[5]。心源性休克有极高的病死率，根据其发生发展过程，大致分为早、中、晚三期^[6]。如果在心源性休克早、中期给予及时的诊断和治疗，将大大降低病死率。参附注射液(Shenfu Injection, SFI)源于参附汤，由人参、附子提取物制成，能有效地治疗心源性休克，是临床医家长期使用的验方^[7-8]。现代研究表明^[9-13]，SFI可

改善组织器官缺血状态,改善血液流变性及微循环,故可以使亡阳证(心源性休克)患者的微循环状态发生改变从而达到治疗作用。本研究通过观察模型大鼠的肠系膜微循环状态,从红细胞流速、微血管管径、白细胞黏附数、微血管通透性等微循环相关指标入手,研究 SFI 对早、中期心源性休克大鼠模型的量效关系,探讨基于心源性休克微循环发展过程对证治疗的合理性与科学性,为 SFI 临床用药提供重要依据。

1 材料与方法

1.1 动物 SD 大鼠,雄性,体质量 (325 ± 12)g,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,动物许可证号: SCXK(湘)2013-0004。

1.2 药物及试剂 参附注射液,雅安三九药业有限公司,批号: 140213010; 戊巴比妥钠,南昌平海生物有限公司,批号: 922L031; 肝素钠注射液,上海第一生化药业有限公司,批号: 131202; FITC 标记的右旋糖苷,美国 sigma-Aldrich 生化试剂集团公司,批号: SLBH1157V; 碘伏,江西健宝医药科技有限公司,批号: 20140610。

1.3 仪器 ALC-V8S 小动物呼吸机,上海奥尔科特生物科技有限公司; Milli-Q Advantage A10 超纯水仪,默克密理博实验室设备有限公司; 无菌动物手术器械一套; Geneand-M2 型倒置微循环观察系统,北京吉安得尔科技有限公司,其中温控装置: GI-C,显微镜: 奥林巴斯 IX73,彩色摄像机: 三星 4000P,超敏感摄像机: UNIQ301,高速摄像机: IDT NX4-S1。

1.4 模型的制备 采用左冠状动脉前降支结扎法^[4],导致冠脉流量降低、心输出量减少、心肌梗死,而外周阻力增加,组织灌流量锐减,加重缺血缺氧对心肌的损伤,引起泵功能衰竭,形成心源性休克。实验前大鼠禁食 12 h,腹腔注射 2% 戊巴比妥钠 ($50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),麻醉后将其固定在鼠板上。分离右股静脉,行插管术以备输液。分离气管,行气管插管术。开胸后迅速开小动物呼吸机,剪开心包膜,提起心脏结扎左冠状动脉前降支近心尖端(大致在心脏标记“1”处),造成心源性休克早期模型;结扎左冠状动脉前降支远心尖端(大致在心脏标记“2”处),造成心源性休克中期模型,闭合胸腔,稳定 10 min。(注:“1”、“2”标记处参照图 1)。按上述操作后,立即剪开腹腔,利用棉签轻柔地将小肠拨出,使肠系膜展露在透光板上,并放置进微循环倒置显微系统温

控箱内开始观察并记录(整个过程约 5 min)。采用 40 倍物镜倒置显微镜观察给药后休克大鼠肠系膜微血管的情况,分别用连接于高速摄像机、彩色摄像机记录大鼠 60 min 的微循环相关指标。经 Image-ProPlus 6.0 软件分析,即可测定大鼠造模后特定时间段的红细胞流速、微血管管径、白细胞黏附数及微血管通透性。

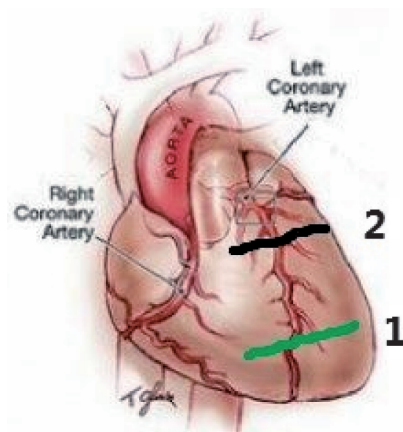


图 1 大鼠心脏正面观

Figure 1 Frontal view of the rat heart

1.5 动物分组与操作 取 SD 大鼠 102 只,随机分为 17 组,每组 6 只。分别为早期模型组、中期模型组、7 个早期模型给药组、7 个中期模型给药组及假手术组。给药组分别给予 0.1, 0.33, 1, 3.3, 10, 15, $20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 SFI,不同剂量 SFI 用生理盐水补充体积至 $20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。早、中期模型组和假手术组给予同等体积的生理盐水。假手术组开胸后不穿线结扎;早、中期模型组、给药组开胸后均穿线结扎。

1.6 大鼠肠系膜微循环指标测定方法

1.6.1 红细胞流速测定 选择长 $200 \mu\text{m}$ 左右、无分支、无明显弯曲的大鼠肠系膜微血管,用连接于倒置显微镜的高速摄像机连续记录,以 $1000 \text{ 幅} \cdot \text{s}^{-1}$ 的速度记录中心微血管的流速,血流的图像以 $25 \text{ 幅} \cdot \text{s}^{-1}$ 的速度重放,将记录的视频导入 Image-ProPlus 6.0 软件分析,测定红细胞流速。

1.6.2 微血管管径测定 选择长 $200 \mu\text{m}$ 左右、无分支、无明显弯曲的大鼠肠系膜微血管,用连接于倒置显微镜的彩色摄像机连续记录,将记录的视频导入 Image-ProPlus 6.0 软件分析,测定微血管血管管径,测 3 次,取平均值。

1.6.3 滚动和黏附白细胞数测定 选择长 $200 \mu\text{m}$ 左右、无分支、无明显弯曲的大鼠肠系膜微血管,用连接于倒置显微镜的彩色摄像机连续记录,计数所

选微血管 30 s 内滚动的白细胞为滚动白细胞。计数停留在微血管同一部位超过 30 s 的白细胞为黏附白细胞，用白细胞数(个)/200 μm 微血管表示。

1.6.4 微血管通透性的测定 选择长 200 μm 左右、无分支、无明显弯曲的大鼠肠系膜微血管，用连接于倒置显微镜的彩色摄像机连续记录，在基础观察前经颈静脉注入 FITC 标记的右旋糖苷(20 mg·kg⁻¹)，在荧光显微镜下经 420 nm 荧光光源激发，用彩色摄像机观察并记录 FITC 标记的右旋糖苷渗漏动态。用 Image-ProPlus 6.0 软件测定微血管内(I_v)和相邻的血管周围(I_o)的 FITC 荧光强度，用 0 min 时 I_o/I_v 比值为基础值，可测定给药后不同时间点 I_o/I_v 比值与基础值，考察药物对微血管通透性的影响。

1.8 统计学处理方法 采用 SPSS 17.0 统计软件，计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，两组间比较进行 *t* 检验。采用 GraphPad Prism6.0 软件 dose-response-Variable slope(four parameters)模型，以剂量对数为 *X* 坐标，分别以红细胞流速、微血管管径、白细胞黏附数及微血管通透性为 *Y* 坐标，拟含量效关系曲线，得曲线方程。

参考项目组前期研究^[15]，作用复杂的中药复方的量效关系参数可以用剂量阀表述，包括半饱和剂量或中位剂量([D]₅₀)：即用以测量效应对剂量的影响度(表现亲和力)；最佳剂量阀范围([D]₂₀~[D]₈₀)：即测量饱和函数延续的剂量范围。它隐含如下假设：由于存在实验误差，不容易有效区别 20 %饱和 0 %饱和，80 %饱和与完全饱和；剂量阀([D]₂₀)：测量产生效应的剂量阈值。

2 结果

2.1 不同剂量 SFI 对早、中期心源性休克大鼠微循环指标的影响 10 mL·kg⁻¹ 以上剂量的 SFI 可使早期休克大鼠微血管管径显著变宽、白细胞黏附数显著减少，但对红细胞流速和微血管通透性未见明显改善，见表 1；10 mL·kg⁻¹ 以上剂量的 SFI 可使中期休克大鼠红细胞流速加快、白细胞黏附数减少，但对微血管通透性和微血管管径未见明显改善，见表 2。

2.2 SFI 对早、中期心源性休克大鼠微循环学指标的量效拟合曲线 以量效拟合曲线方程拟合优度 *R*² > 0.6，SFI 抗早期心源性休克模型大鼠的微血管管径指标量效曲线呈良好的“S”型，最佳剂量阀范围：[D]₂₀~[D]₈₀=(4.03~9.14)mL·kg⁻¹，中位剂量：[D]₅₀=6.07 mL·kg⁻¹，阈剂量：[D]₂₀=4.03 mL·kg⁻¹；SFI 抗中期模型大鼠的红细胞流速、白细胞黏附数指标量效曲

表 1 不同剂量 SFI 对早期心源性休克大鼠微循环指标的影响($\bar{x} \pm s$, *n*=6)

Table 1 The effect with different dosage of SFI on microcirculation indexes for early cardiac shock rats

组别	红细胞流速 /μm·s ⁻¹	微血管管径 /μm	白细胞粘附数 /个·30 s ⁻¹	微血管通透性 /%
假手术组	2592 ± 333	188.33 ± 10.73**	0.0 ± 0.0**	60.88 ± 5.51**
早期模型组	2178 ± 239	93.17 ± 5.34	2.0 ± 0.6	68.29 ± 2.54
0.1 mL·kg ⁻¹	2342 ± 170	95.67 ± 10.91	0.2 ± 0.4**	69.48 ± 1.99
0.33 mL·kg ⁻¹	2037 ± 242	97.50 ± 8.22	0.7 ± 0.8**	69.75 ± 2.18
1 mL·kg ⁻¹	2275 ± 170	101.50 ± 11.36	0.3 ± 0.8**	69.98 ± 1.91
3.3 mL·kg ⁻¹	2278 ± 66	103.83 ± 10.76	0.0 ± 0.0**	67.04 ± 5.13
10 mL·kg ⁻¹	2334 ± 102	138.33 ± 14.35**	0.5 ± 0.8**	65.49 ± 1.39
15 mL·kg ⁻¹	2290 ± 340	148.33 ± 18.13**	0.0 ± 0.0**	68.71 ± 5.56
20 mL·kg ⁻¹	2263 ± 142	143.33 ± 6.31**	0.0 ± 0.0**	69.27 ± 5.26

注：与早期模型组比较，**P* < 0.05，***P* < 0.01。

表 2 不同剂量 SFI 对中期心源性休克大鼠微循环指标的影响($\bar{x} \pm s$, *n*=6)

Table 2 The effect with different dosage of SFI on microcirculation indexes for mid cardiac shock rats

组别	红细胞流速 /μm·s ⁻¹	微血管管径 /μm	白细胞粘附数 /个·30 s ⁻¹	微血管通透性 /%
假手术组	2592 ± 333**	188.33 ± 10.73**	0.0 ± 0.0**	60.88 ± 5.51**
中期模型组	7752 ± 95	133.67 ± 12.86	13.0 ± 1.8	90.11 ± 3.68
0.1 mL·kg ⁻¹	705 ± 70	134.50 ± 13.05	14.3 ± 1.9	90.50 ± 4.49
0.33 mL·kg ⁻¹	738 ± 96	132.33 ± 21.28	13.5 ± 1.6	91.04 ± 2.14
1 mL·kg ⁻¹	725 ± 78	144.83 ± 10.32	12.0 ± 2.3	89.33 ± 2.73
3.3 mL·kg ⁻¹	732 ± 106	140.00 ± 10.49	13.7 ± 2.2	91.85 ± 2.46
10 mL·kg ⁻¹	1432 ± 247**	143.83 ± 12.38	2.7 ± 2.3**	92.42 ± 3.22
15 mL·kg ⁻¹	18582 ± 276**	135.00 ± 7.40	3.5 ± 2.1**	89.76 ± 3.05
20 mL·kg ⁻¹	20432 ± 214**	136.33 ± 7.58	2.5 ± 2.3**	88.97 ± 3.75

线呈良好的“S”型。其中红细胞流速最佳剂量阀范围：[D]₂₀~[D]₈₀=(6.85~15.28)mL·kg⁻¹，中位剂量：[D]₅₀=10.23 mL·kg⁻¹，阈剂量：[D]₂₀=6.85 mL·kg⁻¹，白细胞黏附数最佳剂量阀范围：[D]₂₀~[D]₈₀=(5.57~5.86)mL·kg⁻¹，中位剂量：[D]₅₀=5.72 mL·kg⁻¹，阈剂量：[D]₂₀=5.57 mL·kg⁻¹。结果分别见图 2~5 和表 3~4。

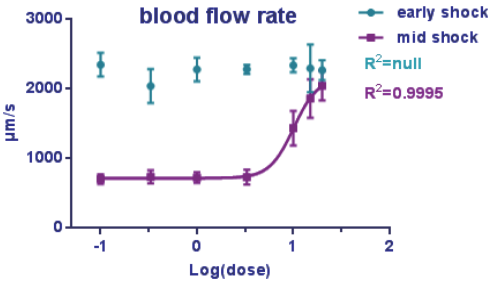


图 2 红细胞流速的量效拟合曲线

Figure 2 Nonlin fit of dose effect curve of blood flow rate

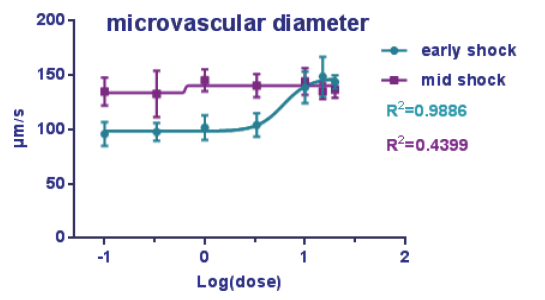


图3 微血管管径的量效拟合曲线

Figure 3 Nonlin fit of dose effect curve of micro vessel diameter

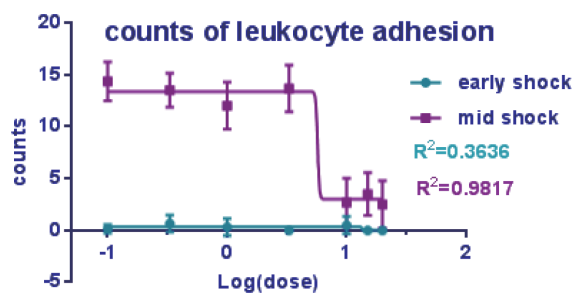


图4 白细胞黏附数的量效拟合曲线

Figure 4 Nonlin fit of dose effect curve of counts of leukocyte adhesion

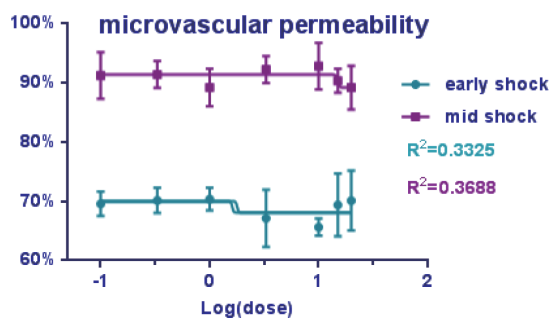


图5 微血管通透性的量效拟合曲线

Figure 5 Nonlin fit of dose effect curve of counts of microvascular permeability

表3 SFI 对早期心源性休克大鼠微循环指标剂量参数 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Table 3 Dose Parameters of SFI on microcirculation indexes for early cardiac shock rats

早期指标	剂量 $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$			拟合曲线方程	拟合优度 R^2
	D_{20}	D_{50}	D_{80}		
红细胞流速	0.86	0.92	0.99	$Y=2189+(2291-2189)/(1+10^{((0.03540-x)*20.26)})$	0.2238
微血管管径	4.03	6.07	9.14	$Y=98.21+(146.9-98.21)/(1+10^{((0.7830-x)*3.39)})$	0.9886
白细胞黏附数	13.31	13.42	13.55	$Y=0+(0.33-0)/(1+10^{((1.128-x)*(-155.1))})$	0.3636
微血管通透性	1.58	1.61	1.65	$Y=68.08+(70.2-68.08)/(1+10^{((0.2077-x)*(-64.65))})$	0.3325

3 讨论

目前, 心源性休克有极高的病死率, 根据其发生发展过程, 大致分为早、中、晚三期^[6]。如果在休

表4 SFI 对中期心源性休克大鼠微循环指标剂量参数 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 4 Dose Parameters of SFI on microcirculation indexes for mid cardiac shock rats

中期指标	剂量 $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$			拟合曲线方程	拟合优度 R^2
	D_{20}	D_{50}	D_{80}		
红细胞流速	6.85	10.23	15.28	$Y=717.8+(2161-717.8)/(1+10^{((1.005-x)*3.46)})$	0.9995
微血管管径	0.62	0.64	0.65	$Y=133.4+(140.0-133.4)/(1+10^{((-0.1965-x)*67.20)})$	0.4339
白细胞黏附数	5.57	5.72	5.86	$Y=3+(13.38-3)/(1+10^{((0.7570-x)*(-57.09))})$	0.9817
微血管通透性	14.63	15.03	15.44	$Y=89.12+(91.32-89.12)/(1+10^{((1.177-x)*(-51.77))})$	0.3688

克早期给予及时的诊断和治疗, 将大大降低病死率。因此, 休克早、中期研究具有极大的研究意义。临床上^[16], 心源性休克早期微循环特征以缺血缺氧为主。除心、脑血管扩张外, 皮肤及内脏血管收缩。由于交感神经的兴奋, 儿茶酚胺及有关激素释放, 微血管收缩, 周围血管阻力增加, 毛细血管内血流量减少, 血流经动静脉短路进入小静脉, 微循环灌注量减少, 组织缺血、缺氧。心源性休克中期微循环特征以淤血缺氧为主。微血管不再收缩, 反而出出现松弛和扩张, 大量血液涌入真毛细血管网; 静脉端出现白细胞滚动、贴壁嵌塞、红细胞聚集、血小板聚集等改变, 血流明显缓慢。微循环淤血, 毛细血管内压增高, 缺氧和许多介质的作用使微血管通透性增加, 大量血浆超滤液从毛细血管进入组织间隙, 组织的胶体渗透压升高, 血液浓缩, 粘滞性增高, 血流更加缓慢。实验结果显示, 与假手术组相比, 早、中期休克模型最大区别在于血管管径收缩程度和血流速度的不同。早期血管管径严重收缩, 这与临床休克早期因儿茶酚胺分泌增多有关, 微血管收缩虽然有减轻血压下降的代偿作用, 但收缩过度却引起某些内脏器官血流灌注不足, 组织产生缺血性缺氧, 这与临床休克早期微循环特点相符; 休克中期血流速度极显著变慢, 血流瘀滞, 白细胞黏附数于微血管而增加血流阻力, 进一步加重了瘀血的发生, 这亦符合休克中期微循环特点。

此外, 课题组前期从血流动力学、肠系膜微循环学两方面, 研究了早、中期心源性休克大鼠模型, 确立模型的成功。本研究在此基础上, 给予不同剂量的 SFI, 观察其对早、中期心源性休克模型大鼠微循环指标的影响并计算相关量效参数。从微循环药效指标上看(见表 1~2), $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 以上剂量的 SFI 可使早期休克大鼠微血管管径显著变宽、白细胞黏附数显著减少, 并使中期休克大鼠红细胞流速加快、白细胞黏附数减少。从量效曲线上看(见图 2~5 和表

3~4)，早期微血管管径、中期红细胞流速、白细胞黏附数量效曲线呈良好的“S”型，且其阈剂量在4.03~6.85 mL·kg⁻¹范围内，提示中剂量范围为有效治疗剂量，折合成临床用量约为0.64~1.10 mL·kg⁻¹（按大鼠与人的折合系数为6.25计算^[17]），即44.8~77 mL·d⁻¹（按成人体重70 kg计算），这与李廷谦等^[8]按体重计算的SFI用药剂量80.2%病例数在0.5~1.5 mL·kg⁻¹报道一致，亦与SFI临床静脉滴注的推荐用量20~100 mL·d⁻¹一致。然而，有些指标剂量阈范围较窄，推测心源性休克大鼠对SFI剂量较为敏感，这也提示我们SFI临床不良反应是否与剂量或选择目标病证不当有关系。

参考文献：

- [1] 尚尔鑫，段金廛，唐于平. 基于计算模拟的中药及方剂量效关系研究方法概述[J]. 中国中医药信息杂志，2010(S1)：120-123.
- [2] 张秀芬，汤菲菲. 中药用量与作用的关系[J]. 新疆中医药，2011(04)：125-127.
- [3] 谢晚晴，连凤梅，姬航宇，等. 中药量效关系研究进展[J]. 中医杂志，2011(19)：1696-1699.
- [4] 韩建群，孙希波. 微循环：人体的第二心脏[J]. 知识就是力量，2014(07)：64-65.
- [5] Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes[J]. Circulation, 2008, 117(5)：686-697.
- [6] 张曙光，秦翠红，万有栋，等. 感染性休克及其临床治疗进展[Z]. 2016：8-10.
- [7] Jacobs AK, Leopold JA, Bates E, et al. Cardiogenic shock caused by right ventricular infarction: a report from the SHOCK registry[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(8)：1273-1279.
- [8] 杨倩春，毛炜，刘旭生，等. 参附注射液治疗心源性休克有效性和安全性系统评价[J]. 中华中医药杂志，2012(4)：1052-1059.
- [9] 康素娴，张瑜，赵芳，等. 参附注射液对老年气虚血瘀证型舒张性心力衰竭患者血液流变学的影响[J]. 临床合理用药杂志，2014(29)：1-2.
- [10] 徐文卫，杨祖军，黄超岚，等. 参附注射液治疗心源性休克的疗效观察[J]. 中国中医急症，2014, 23(6)：1189-1190.
- [11] 郭明. 参附注射液治疗心源性休克的疗效观察[J]. 黑龙江医药，2013, 26(06)：1044-1045.
- [12] 岳广欣，刘丽梅，柏冬，等. 参附注射液治疗休克(厥脱)临床文献分析[J]. 中国中医基础医学杂志，2013, 19(4)：443-446.
- [13] Zheng CD, Min S. Cardioprotection of Shenfu Injection against myocardial ischemia/reperfusion injury in open heart surgery[J]. Chin J Integr Med, 2008, 14(1)：10-16.
- [14] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京：人民卫生出版社，2011：1092-1093.
- [15] 徐国良，余日跃，李冰涛，等. 中药复方量效关系剂量阈研究方法探讨[J]. 世界中医药，2014(01)：11-13.
- [16] 杨惠洁. 疾病与微循环[M]. (第1版)，天津：天津科学技术出版社，2008：66.
- [17] 陈长勋. 中药药理学[M]. (第2版)，上海：上海科学技术出版社，2008：45.

(编辑：宋威)