

• 实验研究 •

山海丹抑制动脉粥样硬化的实验研究

第四军医大学唐都医院 (710038) 南柏松 祝贺 冯金华 郭庆科
 西安中医多学科研究所 赵国欣 李雅静
 空军南京医院 王达理
 解放军 323 医院 刘淮阳

摘要: 山海丹系复方中药制剂, 治疗冠心病疗效显著。为了探讨其作用机理, 我们做了动物实验。结果提示山海丹具有降脂, 抑制动脉粥样斑块形成, 抑制血管平滑肌收缩, 抑制血栓形成, 降低血压, 并具有延长动物对缺氧时间的作用。

主题词: 动脉粥样硬化 / 中医药疗法 复方 (中药) / 治疗应用 ④山海丹 / 治疗应用

山海丹系复方中药制剂, 经 8 年临床验证, 治疗冠心病疗效显著。兹将动物实验结果报道如下:

材料和方法 1 选纯种新西兰白兔 21 只, 雌雄不拘, 体重 2~2.5Kg, 分为 3 组。正常对照组 (N 组) 7 只, 喂颗粒饲料。胆固醇组 (C 组) 7 只, 加喂胆固醇 1g/d/只, 猪油 5g/d/只, 山海丹组 (S 组) 7 只, 另加山海丹 2.5g/d/只。实验开始前、后 1、2、3 个月分别取兔耳缘静脉血, 测血脂 (酶法), 3 个月时处死, 取主动脉检查内膜粥样斑块面积。

2 抑制平滑肌收缩⁽¹⁾: 新西兰兔 5 只, 体重 1.75~2.5Kg, 处死, 取主动脉制成长 30mm, 宽 3mm 的螺旋条; 放入 DC-001 型离体器官测定仪浴管, 36℃ 连续充氧, 通过换能器描记张力曲线。90min 后, 加入氯化钾 3×10^{-3} g/ml, 2min, 主动脉条开始收缩, 20min 达稳态反应高峰, 分别加入不同浓度山海丹水液, 依次为 5×10^{-3} , 1×10^{-2} , 2×10^{-2} g/ml, 3 种浓度均能拮抗氯化钾所致血管平滑肌收缩, 以同容积水作空白对照, 未见拮抗作用。

山海丹抑制收缩百分率

$$= \frac{\text{山海丹所致下降幅度}}{\text{氯化钾所致总收缩幅度}}$$

3 降压试验⁽²⁾: 大白兔 20 只, 麻醉后仰卧固定, 剥离颈动脉, 插入导管, 连接 BpM 二型生理压力监测仪测压, 由股静脉注射山海丹水浸液。对照组注射同量生理盐水, 记录注射前后血压变化。

$$\text{降压百分率} = \frac{\text{降压值}}{\text{给药前血压}} \times 100$$

4 耐缺氧试验⁽³⁾: 小白鼠 30 只, 分 3 组, 以不同浓度山海丹水提液注入腹腔, 对照组以同容积生理盐水注入腹腔, 注射后 30min, 放入盛有 10g 钠石灰的 250ml 瓶中, 密闭瓶口, 计算呼吸停止时间, 存活时间延长百分率

$$= \frac{\text{给药组平均存活时间} - \text{对照组平均存活时间}}{\text{对照组平均存活时间}} \times 100$$

5 血液流变学: 血栓素 B_2 及 6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ 的影响, 血浆 TXB_2 , 6-酮-PGF $_{1\alpha}$, 用李振甲方法测定⁽⁴⁾, 5ml 塑料试管, 吸取消炎痛-肝素抗凝血 0.2ml, 湿润内壁, 取兔耳缘静脉血 3.5ml, 充分抗凝后注入塑料试管, 4℃ 3000rpm 离心 15min, 取血浆 1ml, 乙酸乙酯提取 2 次, 将两次提取的上清液收集瓶内, 电风扇吹干, -20℃ 保存。药盒由解放军总医院生化室提供。血液流变学测定: 兔耳缘静脉取血 3.5ml, 注入肝素抗凝管, 充分抗凝后测定。全血粘度 (η_b) 采用 NXE-1 型锥板式粘度计 (成都), 血浆粘度 (η_p) 采用 INX-3B 型血液粘度检测仪 (无锡), 红细胞电泳时间 (ET) 采用 SD $_2$ -5 型红细胞电泳操作箱 (无锡) 测定, 红细胞压积 (HCT) 采用微量法, 红细胞聚集指数 = 全血低切粘度 (η_{bl}) / 全血高切粘度 (η_{bh}), 反映红细胞聚集性, 全血还原粘度 $I = \eta_{bh} / HCT$, 全血还原粘度 $II = \eta_{bl} / HCT$, 红细胞刚性和指数按公式由仪器计算⁽⁵⁾。

统计学处理, 组间差异用方差分析, 红细胞聚集指数与 HCT 之间, 用直线相关。

实验结果 血脂变化: 血清胆固醇, N 组实验前后无明显变化, C 组自实验前的 $2.69 \pm 0.23 \text{mmol/L}$, 3 个月时升高 18.19 倍, S 组 3 个月时上升 3.72 倍, 与 C 组相比, 差异非常显著 ($P < 0.001$), 提示出海丹有降胆固醇作用, 血清甘油三脂, N 组实验前后无明显变化, C 组 3 个月时上升

3.64 倍, S 组 3 个月时上升 1.28 倍, S 组高于 N 组, 低于 C 组, 与两组相比, 差异显著 ($P < 0.01$), 提示山海丹有降低甘油三脂作用, 血清高密度脂蛋白; N 组实验前后无显著差异, C 组 1、2 个月时高于 N 组, 3 个月时低于 N 组, S 组 1、2、3 月时均显著高于 N 组及 C 组, $P < 0.01$, 提示山海丹有升高高密度脂蛋白作用见表 1。

表 1 血脂变化表

| | | 实验前 | 实验后 | | |
|-----|-----|-----------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| | | | 一个月 | 二个月 | 三个月 |
| N 组 | TC | 2.81 ± 0.36 | 2.71 ± 0.18 | 2.91 ± 0.16 | 2.79 ± 0.73 |
| | TG | 1.31 ± 0.26 | 1.29 ± 0.36 | 1.27 ± 0.27 | 1.31 ± 0.16 |
| | HDL | 1.31 ± 0.12 | 1.36 ± 0.21 | 1.32 ± 0.17 | 1.28 ± 0.31 |
| C 组 | TC | 2.69 ± 0.23 | $18.95 \pm 1.66^{**}$ | $51.12 \pm 4.37^{**}$ | $48.95 \pm 0.71^{**}$ |
| | TG | 1.17 ± 0.16 | $2.79 \pm 0.19^{**}$ | $3.54 \pm 0.10^{**}$ | $4.27 \pm 0.36^{**}$ |
| | HDL | 1.47 ± 0.28 | 1.49 ± 0.25 | 1.52 ± 0.46 | $1.21 \pm 0.34^{\circ}$ |
| S 组 | TC | 2.90 ± 0.26 | 7.14 ± 1.11 | $10.12 \pm 0.48^{**}$ | $10.80 \pm 0.50^{**}$ |
| | TG | 1.22 ± 0.22 | 1.26 ± 0.21 | 1.60 ± 0.27 | 1.57 ± 0.24 |
| | HDL | 1.23 ± 0.25 | 2.73 ± 0.44 | $3.01 \pm 0.42^{**}$ | $3.12 \pm 0.31^{**}$ |

3 个月处死, 取主动脉测得主动脉粥样斑块面积, N 组 0, C 组 $86.7 \pm 9.26\%$, S 组 $38.2 \pm 7.3\%$, 山海丹有抑制动脉粥样斑块形成作用, 见表 2。

表 2 实验性动脉粥样斑块面积表

| | 只数 | 粥样斑块面积 |
|------|----|-------------------|
| 对照组 | 7 | 0 |
| 胆固醇组 | 7 | $86.7 \pm 9.62\%$ |
| 山海丹组 | 7 | $38.2 \pm 7.3\%$ |

抑制血管平滑肌收缩作用见表 3。

表 3 抗氯化钾所致平滑肌收缩百分率表 (%)

| 山海丹浓度 | 5×10 | 1×10 | 2×10 |
|--------|-----------------|----------------|-----------------|
| 一号兔 | 8.7 | 21.7 | 34.8 |
| 二号兔 | 5.0 | 10.0 | 20.0 |
| 三号兔 | 11.8 | 29.4 | 52.9 |
| 四号兔 | 5.6 | 16.7 | 26.8 |
| 五号兔 | 4.5 | 13.6 | 29.3 |
| X ± SD | 11.45 ± 3.2 | 15.6 ± 7.7 | 28.6 ± 12.3 |

随着山海丹水浸液浓度增大, 抗氯化钾所致血管平滑肌收缩作用也增强, 浓度 $2 \times 10^{-2} \text{g/ml}$ 时, 收缩抑制

率为 $28.6 \pm 12\%$, 降压作用见表 4。

表 4 降压试验表

| | 注射药物 | 大鼠只数 | 注射前 Bp(kPa) | 注射后 Bp(kPa) |
|------|---------|------|------------------|-----------------------|
| 对照组 | NS | 10 | 16.06 ± 1.02 | 16.60 ± 1.04 |
| 山海丹组 | 10mg/kg | 10 | 16.93 ± 0.96 | $14.27 \pm 1.34^{**}$ |
| | 5mg/kg | 10 | 16.27 ± 1.07 | 14.93 ± 1.21 |

** 山海丹组 $P < 0.01$

随着剂量增加, 降压作用也增强, 10mg/Kg 时, 降压 $2.79 \pm 0.16 \text{kPa}$, 降压百分率为 16.4%。

耐缺氧试验: 对照组缺氧存活时间为 $31.17 \pm 6.2 \text{min}$, 山海丹低剂量组存活时间 $54.86 \pm 17.25 \text{min}$, 高剂量组存活时间 $71.63 \pm 13.29 \text{min}$, 两组与对照组相比, 差异均非常显著, $P < 0.001$, 见表 5

表 5 耐缺氧试验表

| 药物 | 存活时间 |
|--------|------------------------|
| 对照组 | 31.17 ± 6.2 |
| 小剂量山海丹 | $54.86 \pm 17.25^{**}$ |
| 大剂量山海丹 | $71.63 \pm 13.29^{**}$ |

血液流变学 10 项指标中, 全血粘度高切、低切、血浆粘度、红细胞聚集指数、红细胞刚性指数, C 组均显著高于 N 组, $P < 0.01$, S 组仅全粘度低切, 红细

胞聚集指数, 红细胞刚性指数高于正常组, $P < 0.05$, 余均与正常组无显著差异, 提示山海丹有降粘作用。见表 6。

表 6 血液流变学变化表

| Index | Group N(N=6) | Group C(N=5) | Group S(N=5) |
|-----------------------------|------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| $\eta_{bh}(mpas)$ | 4.84 ± 0.53 | $5.96 \pm 0.16^{**}$ | 5.10 ± 0.70 |
| $\eta_{bl}(mpas)$ | 10.01 ± 1.94 | $15.09 \pm 1.51^{**}$ | $12.10 \pm 1.14^*$ |
| $\eta_P(mpas)$ | 1.44 ± 0.26 | $1.97 \pm 0.05^{**}$ | 1.52 ± 0.16 |
| $\eta_{r1}(mpas)$ | 12.03 ± 1.62 | 13.12 ± 1.13 | 12.90 ± 1.06 |
| $\eta_{r2}(mpas)$ | 25.50 ± 4.62 | 27.04 ± 3.12 | 26.61 ± 2.14 |
| HCT(%) | 40.83 ± 2.78 | 38.67 ± 0.58 | 39.40 ± 4.43 |
| EAI | 1.98 ± 0.01 | $3.29 \pm 0.21^{**}$ | 2.48 ± 0.34 |
| ET(sec) | 19.70 ± 1.26 | 19.90 ± 1.52 | $2.48 \pm 0.34^*$ 19.58 ± 1.20 |
| ER($\mu m \cdot cm / rs$) | 3.74 ± 0.23 | 3.71 ± 0.30 | 3.89 ± 0.53 |
| TK | 1.04 ± 0.04 | $1.31 \pm 0.05^{**}$ | $1.20 \pm 0.10^*$ |

** $P < 0.01$ * $P < 0.05$

EAI = Erythrocyte aggregation index, TK = Erythrocyte rigidity index

TXB₂, 6-酮-PGF_{1 α} 变化有三种: 第一种 TXB₂, 4、8、14 时 C 组均显著高于 N 组及 S 组, $P < 0.01$, S 组稍高于 N 组, $P < 0.05$ 。第二种 6-酮-PGF_{1 α} , C 组有下降趋势, S 组略有上升, 但与 N 组相比, 差异不显著 $P > 0.05$ 。第三种 T/6 比值, C 组明显高于 N 组及 S 组, 差异显著 $P < 0.01$, S 组高于 N 组, 但差异不显著, $P > 0.05$ 。

吸收, 促进排泄, 降低血清低密度脂蛋白, 升高高密度脂蛋白, 抑制动脉粥样硬化形成, 尚有与上述有类似作用的药物, 也发挥一定作用。

实验表明, 山海丹具有降脂, 抑制动脉粥样斑块形成, 抑制血管平滑肌收缩, 降低心肌氧耗, 降低血压, 也具有增加耐缺氧能力的作用。山海丹是复方中药制剂, 复方中各味药的相互作用如何, 有待深入研究。

参考文献

讨论 祖国医学对冠心病, 动脉粥样硬化的发病机理认为气滞血瘀, 选用活血化瘀, 理气通阳药物 16 味, 组成中药复方制剂山海丹, 经临床 8 年验证, 治疗冠心病有显著疗效, 不但自觉症状消失, 而且临床多项客观指标完全阴转或明显缓解, 长期应用除个别人口干外, 没有任何毒副作用, 实为目前治疗冠心病良药之一。山海丹的主要成分人参^[6], 具有增强机体免疫功能, 降低血清胆固醇, 升高高密度脂蛋白, 降低心率, 降低氧耗, 抑制血栓素合成, 抑制血小板聚集等功能。川芎^[7]有类似异搏停的松弛血管平滑肌作用, 扩张冠状动脉, 增大冠脉血流量, 改善心肌供血, 降低血小板表面活性, 抑制血栓素合成, 抑制血小板聚集, 抑制血栓形成。蒲黄可抑制胆固醇

- 1 吴水源. 中国药理学报, 1985; 6 (4): 267
- 2 徐淑云. 药理实验方法学, 第一版, 北京: 人民卫生出版社, 1982; 641
- 3 夏炳南. 药理学试验教程. 第一版, 贵阳: 贵州人民出版社, 1983; 101
- 4 李振甲. 解放军医学杂志, 1985; 10 (1): 35
- 5 翁继良. 血液流变学研究方法及其应用. 科学出版社, 1989; 第一版, 102
- 6 陈可翼. 抗衰老中草药, 第一版. 北京: 中医古籍出版社, 1987; 198.
- 7 许金明. 中成药, 1989; 11 (1): 37

(1992 年 12 月 1 日修回)