

冠心通络片抗动脉粥样硬化实验研究

蔡光先 艾 英* 侯亚平** 黄开颜*

(湖南省中医药研究院 长沙 410006)

摘要 药理实验证明,冠心通络片具有降低血脂,改变血液流变,保护动脉内膜及血管壁的作用,是较为理想的抗动脉粥样硬化中药制剂。

关键词 动脉粥样硬化 血液流变学 冠心通络片 血脂

Anti-atherosclerosis Effect of Guanxin Tongluo Tablet

Cai Guangxian, Ai Ying, Hou Yaping, Huang Kaiyan

(Hunan Provincial Institute of Traditional Chinese Medicine, Changsha, 410006)

Abstract: In pharmacological experiments, Guanxin Tongluo Tablet was observed to possess remarkable effects of reducing blood-lipid improving rheological parameters and protecting endarterium and vascular wall. Therefore, the tablet is an ideal remedy made from chinese drugs for treatment of atherosclerosis in coronary artery.

Key words: Atherosclerosis, Blood-lipid, Guanxin Tongluo Tablet, Rheology

冠心通络片是全国著名中医谭日强教授,积六十余年行医经验研制的临床方剂。主要由丹参、山楂、法夏、薤白、蒲黄、地龙等十七味中药组成。每片重0.3g,每片含生药0.7g,日服三次,每次10片。具有通络活血,降脂祛瘀之功能。临床主要应用于治疗冠状动脉硬化性心脏病。同时对脑动脉、肾动脉及肠系膜动脉粥样硬化症也有较好疗效。为了搞清其理论基础,我们进行了药理实验,报告如下。

1 对家兔高脂血症动物模型的影响

1.1 材料与方法

1.1.1 动物 美系新西兰兔,由湖南医科大学附二院实验动物室提供。

1.1.2 药品和试剂 冠心通络片,由湖南中医学院第一附属医院药剂科提供,批号:

901029; 安妥明 北京制药厂生产,批号:900903; 胆固醇 AR 上海长城生化制药厂生产,批号:880301。

1.1.3 仪器 752C 紫外可见分光光度仪:上海第三分析仪器厂生产;水平式毛细管粘度计,垂直式毛细管粘度计:上海医科大学研制。

1.1.4 方法 选取体重2~3kg健康家兔36只,雌雄各半,随机分为6组,每日按剂量给药一次;

药物低剂量组:ig1.17g生药/kg体重;

药物中剂量组:ig2.34g生药/kg体重;

药物高剂量组:ig4.68g生药/kg体重;

模型组和正常组:ig同体积蒸馏水;

阳性药物组:每日喂给安妥明胶囊一粒(0.5g)。

* 湖南中医学院

** 湖南省马王堆疗养院

参照《药理实验方法学》^[1]复制高脂血症动物模型,除正常组家兔外,其余各组均按下法复制模型:在饲料中加入 15%蛋黄粉,0.5%胆固醇和 5%猪油,经 3 周后,将饲料中胆固醇减去,再喂 3 周,取血检查。

表 1 冠心通络片对家兔血液生化指标的影响

组 别	TG (mg %)	TC (mg %)	HDL (mg %)	LDL (mg %)	LPO (nmol/ml)
模 型 组	221.1 ±50.3	557.1 ±231.0	26.5 ±10.2	564.1 ±187.5	8.8 ±1.4
阳 性 药 物 组	86.3** ±33.9	594.8 ±46.6	26.5 ±15.2	548.9 ±34.1	8.4 ±1.4
药物低剂量组	104.4** ±37.3	405.0 ±166.6	30.5 ±7.7	349.9 ±157.1	5.3** ±1.9
药物中剂量组	113.5** ±35.6	323.7 ±146.6	18.8 ±6.4	279.8* ±146.3	5.9** ±1.5
药物高剂量组	95.2** ±40.0	546.4 ±66.6	32.3 ±16.7	442.3 ±51.4	6.1** ±0.9
正 常 组	69.0** ±22.5	63.9** ±11.3	25.1 ±10.3	27.0** ±12.3	5.9** ±0.6

注:①n=6 $\bar{x}\pm s$;②与模型组比较 *P<0.05 **P<0.01 (下表同)

表 2 冠心通络片对家兔血液流变学指标的影响

组 别	全血比粘度		血浆比粘度
	低切(20S ⁻¹)	高切(80S ⁻¹)	
模 型 组	14.79±4.61	7.23±1.01	2.16±0.07
阳 性 药 物 组	7.27±1.36**	5.37±0.71**	2.04±0.19
药物低剂量组	8.15±1.55**	5.63±0.52**	1.84±0.22**
药物中剂量组	9.26±1.39*	5.95±0.59*	1.95±0.14**
药物高剂量组	7.99±1.99**	5.71±0.83*	1.93±0.11**
正 常 组	7.34±1.39**	5.00±0.73**	1.82±0.15**
组 别	纤维蛋白元 (mg%)	红细胞压积 (%)	红细胞电泳 (S/U)
模 型 组	422±69	45±5	17.24±1.03
阳 性 药 物 组	365±133	37±3**	17.93±0.47
药物低剂量组	302±67*	38±3*	17.43±0.54
药物中剂量组	338±90	38±2*	17.06±0.88
药物高剂量组	286±44**	40±3	17.15±0.70
正 常 组	368±60	38±3**	17.54±0.56

2.1 材料与方法

2.1.1 模型制作 用中国红眼本兔 20 只,体重 1.5~2.0kg 雄性,随机分为正常组 4 只,模型组 8 只,给药组 8 只。正常组喂以基础饲料,模型组与给药组喂用基础饲料加胆固醇 0.5g/kg/日,猪油 3g/kg/日,给药组除此外另加冠心通络片 24 片/只/日。分笼饲养,给药组与模型组每天先喂脂质饲料(注意

1.2 检测结果 取血检测的生化指标有: TG、TC、HDL、LDL、LPO 及血液流变学指标,结果如表 1、2。

2 对家兔动脉内膜及血管壁的保护作用

饲料量首先不宜太多,约麦麸 10g),待吃完后,再按各组要求喂以药拌饲料及基础饲料。造模型前后检查各兔血液胆固醇与甘油三脂。

2.1.2 仪器设备 透射电子显微镜(TEM) H-600 型,扫描电子显微镜(SEM)、T-300 型,由湖南医科大学电镜室帮助制样及电镜检查。

2.1.3 TEM 样品制备 实验兔造模 45 天后在乙醚麻醉下开胸,室温下以 2.5%戊二醛混合固定液从左心室灌注固定 30 分钟,灌注压 100mmHg。与主动脉弓起始部取材,用钼酸($^{\circ}3^{\circ}4$)后固定,Epon812 包埋、LKB—V 超薄切片机切片,醋酸铀-铅双重染色。

2.1.4 SEM 样品制备 用临界点真空干燥,离子溅射法镀金,T—300 型 SEM 观察。

2.1.5 动脉壁病理损伤计分标准

“0”:基本正常或偶见非特异性损伤。

“1”:内膜、弹力板破损,中膜明显增生,结构紊乱,泡沫细胞(FC)散在,泡丘状隆起,火山口样变中等量,无溃疡。

“2”:内膜脱落,弹力板消失,中膜大量增生,整个管壁无层次可分,FC 满布,泡、丘状隆起及火山口样变大量,有溃疡。

2.2 观察结果

2.2.1 电镜观察结果

(1)主动脉内膜扫描电镜观察

正常组 整个内膜表面基本平整,偶尔可见少许非特异性损伤病变,未见泡状及丘状隆起。内皮细胞呈椭圆形或长棱形,排列规则,未见肿胀,内皮细胞连接处隐约可见边缘交搭瓣膜。

模型组 内膜破损,结构紊乱,内皮细胞肿胀呈近圆球形,内膜表面有大量大小不等的丘、泡状隆起。内皮细胞表面破损形成火山口样凹陷,口形多呈圆或椭圆形,边缘呈帽沿状改变,凹陷深浅不一,可互相融合。这些火山口样凹陷可能是泡状隆起的顶端塌陷或破损演变而来,有的内膜多处脱落缺损形成溃疡,显露内膜下结缔组织,胶原纤维、有脂质沉着其上,边缘有许多丘状样隆起。

给药组 内膜基本平整,除 7 号兔外,其它动脉内膜仅见散在的泡、丘状隆起,微突向管腔,个别内皮细胞有火山口样破损,7 号兔内膜非特异性损伤较前 3 例重,内皮细胞肿胀,中等量泡、丘状样隆起,内膜结构紊乱,表面有脂质沉着,但程度均较模型组轻,给药组

未见动脉内膜溃疡形成。

(2)主动脉壁透射电镜观察

正常组 整个血管壁层次分明规则。内膜平整光滑,内皮细胞呈长棱形、无肿胀,胞质中未见吞饮脂质,内皮细胞有薄薄的搭瓣膜连接,内皮细胞下与弹性膜之间有薄薄的一层疏松结缔组织相隔。弹性膜完整规则。血管中膜可见散在平滑肌细胞,结构完整,形态不一,细胞核完整。

表 3 冠心病兔主动脉内膜的影响

分组	给 药 组	模 型 组
内 膜	基本完整,偶见内皮 C 肿胀,弹力板基本完好,少许脂质沉着。	大部分破损脱落,弹力板消失,内膜明显增厚,脂质堆积。
中膜	结缔组织增生,少有穿过内膜,血管壁层次基本规则,少许胆固醇结晶。	结缔组织大量增生,且穿过内膜组织,紊乱,层次不清,大量胆固醇结晶。
FC	少量散在	满布堆积
泡状隆起	偶见,个别中等量。	普遍,大量存在。
丘状隆起	偶见	普遍,大量存在。
溃疡	无	有

模型组 血管壁增厚,层次结构消失,除 3 号兔外,所有都可见内皮细胞被内膜下组织推开脱落,大量 FC 堆积于血管腔面并凸向管腔,FC 之间夹大量纤维组织,内膜下结缔组织向管腔增生,使内膜层变厚。3 号兔内膜虽存,但内皮细胞肿胀,个别内皮细胞破损,内皮细胞间的搭瓣缺损致使内膜形成浆泡通道,有 RBC 透过内膜进入内膜下与内膜下积聚的组织液、脂质坏死组织等形成内膜下纤维斑块,内弹力板消失或破损。中膜结缔组织大量增生而出现增厚及结构紊乱,并充满大量 FC。平滑肌细胞增生穿过内弹力板向管腔生长,同时许多平滑肌细胞吞饮脂质形成脂泡形 FC。

给药组 除 7 号兔外,其它兔血管壁各层结构基本规则。内膜较完整,个别内皮细胞肿胀成圆形,胞质中有吞饮的脂质,内膜表面

无 FC 及增生的结缔组织堆积,内皮下疏松结缔组织增殖使之较正常组厚。弹力板基本完整。其表面有少许 FC 堆积,中膜结缔组织增生,但很少有穿过弹力板达内膜表面,有少许 FC 散在中膜层,但远比模型组轻。7 号兔则内皮细胞脱落,内膜下增生,弹力板消失,但血管管腔面未见 FC 及脂质堆积。中膜层平滑肌细胞增生,FC 融合成片,有胆固醇结

晶、但总体病损仍较模型组轻。
2.2.2 电镜所见给药组与模型组主要病理改变见表 3。
2.2.3 给药组与模型组主动脉病理损伤积分比较 通过对动脉粥样硬化主要病理改变的赋值,取两组总积分值进行比较,结果模型组的病理损伤指数比给药组明显大,统计学处理差异显著 $P<0.05$,见表 4。

表 4 给药组与模型组主动脉病理损伤积分值比较($\bar{x}\pm s$)

	内膜	中膜	FC	泡、丘状隆起	火山口样变	溃疡	总积分
给药组	0.88	0.75	0.75	0.62	0.50	0.12	3.75±2.63
	±0.75	±0.64	±0.64	±0.48	±0.41	±0.25	
模型组	1.81	1.80	1.68	0.88	1.12	1.50	8.70
	±0.38	±0.24	±0.24	±0.25	±0.48	±1.0	±1.77

3 讨论

3.1 冠心通络片的降脂作用 关于动脉粥样硬化的病因和发生原理,国内外学者提出了许多学说。一般认为主要与脂质代谢障碍有密切关系,其中尤以胆固醇、 β -脂蛋白及甘油三酯关系最大。临床观察发现动脉粥样硬化症患者大多数血胆固醇含量高于正常人。本实验采用蛋黄粉、胆固醇和猪油喂养家兔其血脂明显升高,造成家兔高脂血症动物模型。表 1 结果证明,冠心通络片和安妥明都能显著地降低血清甘油三酯, $P<0.01$ 。冠心通络片还能显著地降低过氧化脂质(LPO)的含量, $P<0.01$;对低密度脂蛋白(LDL),也有降低作用。此外高脂血症可使血液粘度增高,血液凝聚性增强,从而影响血管壁的供血。表 2 结果证明:冠心通络片能显著降低全血比粘度, $P<0.05$ 。极显著降低血浆比粘度, $P<0.01$ 。同时对纤维蛋白元和红细胞压积也有降低作用,可以看出冠心通络片有较强改善血液流变的作用,这也是抗动脉粥样硬化很重要的方面。

3.2 冠心通络片对动脉内膜的保护作用 两组电镜观察结果表明 冠心通络片可以减少高血脂对动脉壁的损伤,抑制动脉粥样斑块的形成,提高人体对高血脂的耐受性。给药

组与模型组比较血管损伤程度的积分赋值,两组间差别显著。现在普遍认为动脉内皮细胞的形态,功能完整与否在粥样斑块形成中有着极为重要的作用。给药组由于冠心通络片的保护作用使血管内膜的完整性比模型组好得多,这对抑制动脉粥样硬化斑块的形成具有十分重要的意义。
3.3 冠心通络片对血管壁的保护作用 电镜观察结果表明:使用冠心通络片的给药组泡、丘状隆起明显较模型组少。提示冠心通络片有改善动脉内膜通透性,抑制内皮细胞吞饮脂质与脂质浸入内膜下等作用。泡、丘状突起是家兔实验性动脉粥样硬化的早期病变,冠心通络片可能抑制了这一环节的病变过程。所以给药组很少见到晚期因泡、丘状隆起塌陷、破损所致的火山口样改变,也很少见到因大片内膜脱落导致的溃疡形成。说明冠心通络片对血管壁具有保护作用。

综上所述冠心通络片具有降低血脂;改善血液流变;保护动脉内膜及血管壁的作用。是较为理想的抗动脉粥样硬化纯中药制剂。

参 考 文 献

[1]徐淑云.药理实验方法学.北京:人民卫生出版社,1982:780