

保心丸对实验性动脉粥样硬化及高脂血症动物的药效学研究

樊永平(北京天坛医院 北京 100050)

王绵之 施雪筠(北京中医药大学 北京 100029)

摘要 采用家兔动脉粥样硬化(AS)模型和大鼠高脂血症模型,观察中药保心丸的作用。结果显示:保心丸能提高6-酮-PGF_{1α}/TXB₂比值;对照药诺衡无此作用。保心丸和诺衡对血液流变学均有明显改善作用,且诺衡作用更显著。保心丸可显著抑制血小板聚集,其作用与阿斯匹林相当。

关键词 动脉粥样硬化 高脂血症 保心丸 诺衡 阿斯匹林

Pharmacodynamic Studies on Effects of Baoxin Pill on Experimental Atherosclerosis and Hyperlipidemia in Rabbits and Rats

Fan Yongping(Beijing Tiantan Hospital, Beijing, 100050)

Wang Mianzhi, Shi Xueyun(Beijing University of TCM, Beijing, 100029)

Abstract: The effects of Baoxin pill was investigated in rabbits with atherosclerosis and rats with hyperlipidemia. The results showed that the pill could regulate the ratio of 6-ketone-prostaglandin F_{1α}/thromboxane B₂, while gemfibrozil as a reference drug had no such effect. The pill as well as gemfibrozil was observed to improve hemorheological parameters. Baoxin pill could also inhibit platelet aggregation just as aspirin did in the hyperlipidemia rats.

Key Words: atherosclerosis, hyperlipidemia, Baoxin pill, gemfibrozil, aspirin

在动脉粥样硬化(AS)形成过程中, TXB₂、6-酮-PGF_{1α}、血液流变学和血小板功能的改变既是结果,又是诱因,这些指标通常用来说明中药的活血化瘀或痰瘀并治作用。保心丸是王绵之教授防治冠心病的经验方,活血祛瘀是该方的重要立法之一,为此,我们观察了保心丸对实验性AS家兔血液流变学、TXB₂、6-酮-PGF_{1α}及高脂血症大鼠血小板聚集的影响,以进一步阐明该方抗AS的作用机制。

1 材料和方法

1.1 动物 日本大耳白家兔,雌雄各半,体重1.6~2.0kg,日龄60~80d,由中国农业科学院动物中心提供。Wistar大鼠,雄性,体重200~250g,由中国中医研究院动物室提供。

1.2 药物 保心丸主要由人参(*Panax ginseng* C. A. Mey. 吉林产)、黄芪(*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. 山西产)、麦冬(*Liriope spicata* Lour. 浙江产)、五味子(*Schisandra chinensis* Baill. 内蒙产)、丹参(*Salvia miltiorrhiza* Bge. 河北产)、川芎(*Ligusticum chuanxiong* Hort. 云南产)、石

菖蒲(*Acorus gramineus Soland.* 江苏产)等,组成。饮片由郭洪祝博士鉴定后加工成水丸,密封保存备用。对照药物诺衡由台湾中国化学制药股份有限公司生产,批号 XT 94004。阿斯匹林,北京市第八制药厂生产。

1.3 家兔分组、造模及给药方法 家兔适应性饲养 1 周后,随机分成 4 组,正常组(N, $n=6$),高脂模型组(H, $n=7$),诺衡对照组(C, $n=7$)和保心丸组(B, $n=8$)。正常组每日给予普通饲料喂养,其余各组每日每只给予高脂饲料 20g(含胆固醇 1g,猪油 4g),待全部吃完后再补充给足量普通饲料,各组动物自由饮水。保心丸组给予保心丸(生理盐水配成溶液)8g/kg,诺衡对照组给予诺衡 80mg/kg,正常组、模型组给予生理盐水,均按 8ml/kg 容积胃饲给药,每日 1 次,连续 60d。

1.4 大鼠分组、造模和给药方法 32 只大鼠随机分成 4 组,正常组(N)、高脂组(H)、阿斯匹林组(C)和保心丸组(B),每组 8 只。前两组胃饲生理盐水 16ml/kg,后两组分别胃饲等容积的阿斯匹林悬浊液(含生药 12.5mg)和保心丸溶液(含生药 3g),每天 1 次,连续 18d。除正常组给予普通饲料外,其余 3 组均给予高脂饲料(81.3%基本饲料、3%胆固醇、0.5%胆酸钠、1.2%甲基硫氧嘧啶、10%猪油、5%白糖)。各组动物自由饮水。

1.5 TXB₂、6-酮-PGF_{1α}测试 家兔造模结束时,禁食 12h,快速取静脉血 4ml,置于含消炎痛-EDTA·Na₂ 抗凝剂 0.1ml 的试管中,反复颠倒混匀,分离血浆,用¹²⁵I-标记血栓素 B₂ 和 6-酮-前列腺素 F_{1α} 放免药盒(中国人民解放军总医院东亚免疫技术研究所提供)测定含量,结果以 pg/ml 表示。

1.6 血液流变学测试 家兔造模结束,禁食 12h,耳缘静脉取血 4ml,肝素抗凝,以锥板式旋转法检测血液粘度,以温氏管法测定红细胞压积,通过计算机标准程序计算红细胞聚集指数和刚性指数。测试室温 25±0.5 C。所有测试于 4h 内完成。

1.7 血小板聚集测试 大鼠造模结束,禁食 12h(不禁水),1.5%戊巴比妥钠溶液 4ml/kg 腹腔麻醉,腹主动脉插管取血 5ml,3.8%枸橼酸钠抗凝。分离富含血小板血浆,以不同稀释度的 ADP 液诱导血小板聚集。计算聚集百分率(%)。

1.8 统计方法 实验结果均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 *F* 检验作组间检验。

2 结果

2.1 家兔血浆 TXB₂、6-酮-PGF_{1α} 结果见表 1。保心丸在升高动物血浆 6-酮-PGF_{1α}、6-酮-PGF_{1α}/TXB₂ 比值方面作用比较明显,诺衡无此作用。

表 1 各组家兔血浆 TXB₂、6-酮-PGF_{1α} 的含量(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	TXB ₂	6-keto-PGF _{1α}	6-keto-PGF _{1α} /TXB ₂
N(6)	24.82±3.89	657.32±142.41	27.41±9.21
H(7)	33.07±8.63 ^Δ	276.71±78.05 ^{ΔΔ}	8.93±3.72 ^{ΔΔ}
C(7)	33.10±8.65	342.95±97.42	10.63±2.94
B(8)	28.86±7.56	559.83±181.23 ^{rrr}	19.67±6.71 ^{rrr}

注:与 N 比, ^Δ*P*<0.05; ^{ΔΔ}*P*<0.01; ^{ΔΔΔ}*P*<0.001
与 H 比, ^r*P*<0.05; ^{rr}*P*<0.01; ^{rrr}*P*<0.001
与 C 比, **P*<0.05; ***P*<0.01; ****P*<0.001
() 内为动物数 (下表同)

2.2 家兔血液流变学 正常对照组、高脂造模组、保心丸组、诺衡组对于红细胞聚集指数、红细胞刚性指数及红细胞压积指标均无显著差异。其余指标见表 2。由表中可见,诺衡降全血粘度、高切及低切优于保心丸组。

表 2 各组家兔血液流变学参数($\bar{x} \pm s$)

组别	全血粘度		血浆粘度	全血还原粘度
	高切	低切		
N(6)	4.7±0.6	5.5±0.4	2.1±0.3	12.3±1.4
H(7)	5.0±0.4	6.3±0.7 ^Δ	2.2±0.3	15.8±1.3 ^{ΔΔΔ}
C(7)	4.1±0.5 ^{rr}	5.0±0.4 ^{rr}	1.7±0.2 ^{rr}	12.2±1.0 ^{rrr}
B(8)	4.9±0.5 ^{**}	6.1±0.4 ^{***}	1.6±0.2 ^{rrr}	12.4±1.3 ^{rrr}

2.3 大鼠血小板聚集 见表 3。保心丸可以显著抑制高脂血症条件下 ADP 诱导的血小板聚集,其作用与阿斯匹林相当。

表3 各组大鼠血小板聚集百分率($\%$, $\bar{x} \pm s$)

组别	ADP 稀释度		
	1:1	1:10	1:100
N(8)	14.14 ± 3.74	7.29 ± 2.38	2.83 ± 1.18
H(8)	26.37 ± 14.26 ^Δ	14.62 ± 6.50 ^{ΔΔ}	6.71 ± 4.11 ^Δ
C(8)	13.47 ± 5.30 ^r	6.05 ± 2.60 ^{rr}	2.48 ± 1.18 ^r
B(8)	11.49 ± 7.17 ^r	5.93 ± 1.53 ^{rr}	2.20 ± 0.87 ^{rr}

3 讨论

实验证实,保心丸具有显著的调脂、降低LPO含量及抗AS作用,其抗AS的机理还可能涉及以下方面:

3.1 对6-酮-PGF_{1α}/TXB₂的调节作用

TXA₂、PGI₂平衡失调是造成血小板聚集、血管痉挛收缩或血栓形成的原因之一,也是AS的病理机制之一。我们测定其各自的代谢产物TXB₂和6-酮-PGF_{1α},对评价保心丸的抗AS作用具有重要意义。

AS形成过程中伴有血小板和内皮细胞结构和功能的改变,血液中血脂浓度升高,一方面影响到血小板及内皮细胞膜磷脂与胆固醇比例的改变,另一方面脂质过氧化的参与使血小板分泌TXA₂增多,粘附于内皮细胞,血小板聚集,形成血栓。内皮功能的低下或损伤脱落,分泌PGI₂减少,客观上为血小板聚集提供了条件,致使血小板聚集进一步加重。AS家兔血浆6-酮-PGF_{1α}/TXB₂失衡^[1],本实验结论相同。保心丸通过增加6-酮-PGF_{1α}

的含量、调节6-酮-PGF_{1α}/TXB₂比值,其结果利于内皮细胞、血小板的结构和功能的保护,从而抑制AS。

3.2 对血液流变学的改善作用

血液流变学的改变不光涉及瘀,还累及痰,冠心病常常痰瘀相夹,故冠心病每有血液流变学改变。喂饲高脂饲料所致的家兔AS模型,具有明显的痰瘀特征,早期以痰为主,表现TC、TG、LDL-c增高,继之痰瘀并重,导致血液粘度增加,红细胞压积或聚集指数改变。因此,痰瘀是血液流变学与AS之间的重要纽带。

血液流变学包括宏观血液流变学、细胞血液流变学和分子血液流变学,血小板聚集性属于细胞血液流变学的一部分^[2]。本实验中,高脂血症大鼠血小板聚集性明显增强,保心丸除具有明显的降脂、抑制LPO生成外,还可调节TXB₂/6-酮-PGF_{1α}比值,这些作用均有助于抑制血小板聚集、改善血液流变学。改善血液流变学正是本方化痰祛瘀防治AS的实质体现。

参考文献

- 1 王达平,王连章,黄良生,等.水蛭对实验性高脂血症家兔6-酮-PGF_{1α}、TXB₂、胆固醇、甘油三酯的影响.中华内科杂志,1988,27(8):472
- 2 陈槐柳.血液流变学及其临床应用.成都:四川教育出版社,1989.5

(收稿:1996-08-26)