

# 冠心康对实验性高脂血症及血液流变学的影响

周瑞玲 陈玉兴 崔景朝 张璧姿(广东省中医研究所 广州 510095)

**摘要** 探讨冠心康颗粒剂对小鼠实验性高脂血症及大鼠血液流变学的影响,结果表明冠心康能明显抑制 Triton WR-1339 所致小鼠 TG、TC 的升高,增强血瘀大鼠红细胞变形能力,降低全血比粘度和血浆比粘度,降低五羟色胺的含量,同时还显著扩张正常小鼠微血管。

**关键词** 冠心康 血液流变学 高脂血症

## Effects of Guanxinkang Granule on Experimental Hyperlipemia and Hemorrheology

Zhou Ruiling, Chen Yuxing, Cui Jingchao, Zhang Bizi

(Institute of TCM of Guangdong Province, Guangzhou, 510095)

**Abstract:** Effects of guanxinkang granule (GG) on experimental hyperlipemia in mice and hemorrheology in rats were studied. The results showed that GG could remarkably lower the increased of serum TC and TG levels induced by Triton WR-1339. As for the rats with blood stasis, GG was observed to possess remarkable enhancing effects on erythrocyte deformability, decrease  $\eta_B$ ,  $\eta_P$ , and lower the level of 5-HT. In addition, GG could significantly dilate microvessel and improve blood flow rate in normal mice.

**Key words:** Guanxinkang granule, hemorrheology, hyperlipemia

冠心康颗粒剂(以下简称冠心康)是本所张璧姿研究员总结多年临床经验探索出的一首治疗冠心病的有效方剂,由白参、丹参、瓜蒌、益母草、川芎、蒲黄等 6 味中药组成,具有益气活血,祛痰化瘀之功效,临床用于治疗以冠脉缺血为主的心血管疾病,为探讨其药理作用机制,我们进行了以下药理研究。

### 1 材料

**1.1 药品** 冠心康组成的药材均购自广州市药材站,经鉴定:白参为 *Panax ginseng* C. A. Mey.; 丹参为 *Salvia miltiorrhiza* Bge.; 瓜蒌为 *Trichosanthes kirilowii* Maxim.; 益母草为 *Leonurus heterophyllus* Sweet; 川芎为 *Ligusticum chuanxiong* Hort.; 蒲黄为 *Typha angustifolia* L., 由本所制剂室制成浓度为 1.7g 生药/ml 水煎剂,备用; TG、TC 酶法测定试剂盒,北京科卫临床诊断试剂厂; Triton WR-1339,日本半井化学药品株式会社; 山海丹胶囊,河南省新谊医药集团新乡联谊

制药厂提供,批号:960107;其它化学试剂均为分析纯。

**1.2 仪器** UV-754 分光光度计,上海第三分析仪器厂; LIANG-100 型血液血浆粘度测定仪,上海产; DXC-400 核孔滤膜红细胞变形能力测定仪,上海产; CD-Ⅱ 型显微摄像系统,视频光标血流计。

**1.3 动物** NIH 小鼠,体重 18~22g; Wistar 大鼠,体重 200~250g,雌雄兼用,均由广东省卫生厅实验动物中心提供。

### 2 方法与结果

**2.1 冠心康对 Triton WR-1339 诱发小鼠高脂血症的影响<sup>[1]</sup>** 取健康小鼠 72 只,随机分为 6 组,每组 12 只,组别与剂量见表 1。第 1 次灌胃给药后即禁食 16h,除对照组外,其余各组小鼠尾静脉注射 Triton WR-1339 400mg/kg,1h 后第 2 次给药,4h 后摘眼球取血,分离血清,分别取血清 10 $\mu$ l,采用酶法测定血清 TG、TC 含量,见表 1。结果显示:冠心

康各剂量组与模型组比较差别显著,均有降低 TG 值的作用;高剂量有明显的降低 TC 含量的作用,中、低剂量组 TC 值也有下降的趋势,但与模型组比较无显著性差异,提示冠心康对小鼠实验性高脂血症具有良好的治疗作用。

表 1 冠心康对 Triton WR-1339 诱发小鼠高脂血症的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量(g/kg)	甘油三酯(mg/dl)	胆固醇(mg/dl)
对照组	—	143.8±46.3	124.1±15.4
模型组	—	1663.8±172.2	243.6±27.9
山海丹	1.0	1510.5±170.5	220.9±32.2
冠心康	5.5	1480.7±189.1*	235.4±11.5
冠心康	10.9	1469.6±209.5*	228.3±35.6
冠心康	21.8	1461.5±206.8*	208.0±19.2*

注:与模型组比较 \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ ,下表同; $n=12$

**2.2 冠心康对血液流变学的影响<sup>[2]</sup>** 按文献[3]方法给大鼠皮下注射 0.1%肾上腺素 0.2ml,每日 2 次,并在造模期间进行 1 次冷刺激(冰水浸泡 5min),如此进行 2 日,即成血瘀模型。取血瘀模型大鼠 60 只,雌雄各半,随机分成 6 组,每组 10 只,组别与剂量见表 2。给药组每日灌胃给药 20ml/kg,对照组和模型组给予等体积生理盐水,连续给药 7d,末次给药后 1h 20%乌拉坦麻醉,腹主动脉取血测定其全血比粘度、血浆比粘度及红细胞变形能力,全血及血浆比粘度测定用毛细管法,红细胞压积用 Wintrobe 压积管法,红细胞变形能力测定用核孔滤膜法(IF 值愈小,表示红细胞变形能力愈强),结果见表 2、3。表 2 表明:模型组大鼠全血比粘度( $20s^{-1}$ 、 $80s^{-1}$ )、血浆比粘度均较正常对照组显著升高,说明模型是成功的;山海丹、冠心康各剂量组均能明显降低全血比粘度和血浆比粘度,与模型组比较有显著性差异;在所示剂量下,对红细胞压积无明显影响。表 3 显示:模型组大鼠红细胞变形能力较正常对照组显著降低;山海丹、冠心康高、中、低剂量组红细胞

变形指数 IF 显著低于模型组,说明冠心康能明显提高血瘀大鼠的红细胞变形能力。

表 2 冠心康对大鼠全血及血浆比粘度的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量(g/kg)	全血比粘度		血浆比粘度	红细胞压积(%)
		低切( $20s^{-1}$ )	高切( $80s^{-1}$ )		
对照组	—	5.2±0.6**	4.6±0.4**	1.5±0.1**	45±3.9
模型组	—	6.6±1.2	5.9±1.1	1.7±0.2	46±4.1
山海丹	0.7	4.4±1.1**	3.9±0.9**	1.3±0.1**	45±4.0
冠心康	15.1	2.8±0.6**	2.6±0.8**	1.2±0.1**	45±3.7
冠心康	7.6	4.1±0.4**	3.6±0.4**	1.3±0.1**	46±3.8
冠心康	3.8	4.7±0.9**	4.6±0.9**	1.3±0.1**	45±5.1

$n=10$ ,表 3~5 同

表 3 冠心康对大鼠红细胞变形能力的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量(g/kg)	红细胞变形指数 IF
对照组	—	0.21±0.06**
模型组	—	0.33±0.05
山海丹	0.7	0.27±0.07*
冠心康	15.1	0.18±0.03**
冠心康	7.6	0.19±0.03**
冠心康	3.8	0.23±0.04**

### 2.3 冠心康对小鼠耳廓微循环的影响<sup>[2]</sup>

取 NIH 小鼠 50 只,随机分为 5 组,组别与剂量见表 4,给药剂量为 20ml/kg,对照组给予等体积生理盐水。以 20%乌拉坦腹腔注射麻醉,耳廓去毛并固定在小鼠观察台上,调节耳托高度,使耳廓平展在耳托上,耳廓和耳托上滴加适量液体石蜡,在冷光源下,用 CD-Ⅱ 型彩色显微录像系统,配合视频光标血流计测量给药前及给药后 30min 的微血管口径的变化,见表 4。结果表明,对细动脉的作用,

表 4 冠心康对小鼠耳廓微循环的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量(g/kg)	给药前后血管口径差值变化( $\mu m$ )	
		细动脉( $A_3$ )	细静脉( $V_3$ )
对照组	—	0.16±0.32	0.22±0.38
山海丹	1.0	0.88±0.22**	1.08±0.35**
冠心康	21.8	1.41±0.34**	2.23±0.76**
冠心康	10.9	0.98±0.31**	1.92±0.99**
冠心康	5.5	0.83±0.35**	1.11±0.76**

与对照组比 \*\*  $P < 0.01$

给药后 30min,各给药组微循环细动脉(A<sub>3</sub>)口径均较给药前增大,其口径差值显著高于对照组;对细静脉的作用,给药后 30min,各给药组微循环细静脉(V<sub>3</sub>)口径均较给药前增大,与对照组比较有显著性差异。

**2.4 冠心康对大鼠血浆中5-羟色胺(5-HT)含量的影响<sup>[4]</sup>** 取实验 2.2 血瘀模型大鼠 60 只,雌雄均用,按表 5 随机分为 6 组,给药组按所示剂量灌胃给药,对照组和模型组给予等体积生理盐水,连续给药 7d,末次给药后 1h 各组动物以 20%乌拉坦麻醉,腹主动脉取血,按荧光分光光度法测定其 5-HT 含量,结果见表 5。结果表明模型组血浆 5-HT 含量显著高于对照组,各给药组血浆中 5-HT 含量均显著低于模型组;冠心康高剂量组 5-HT 含量显著低于山海丹组,而中、低剂量组与其比较无显著性差异。

表 5 冠心康对大鼠血浆中 5-HT 含量的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量(g/kg)	5-HT 含量( $\mu\text{g/ml}$ )
对照组	—	3.12±0.62**
模型组	—	5.69±1.16
山海丹	0.7	3.63±0.75**
冠心康	15.1	2.12±0.57**
冠心康	7.6	2.86±0.44**
冠心康	3.8	3.51±0.57**

**2.5 急性毒性试验** 因无法测出 LD<sub>50</sub>,改测最大耐受量。取 NIH 小白鼠 40 只,雌雄各半,分 2 组,在 1 日内 2 次给予冠心康,2 次给药时间间隔 4h,每次给药体积为 30ml/kg,4.91g 生药/ml,共 294.6g 生药/kg。给药后饲养在动物室内,观察小鼠 7d 内的生存状态并记录小鼠外观、摄食、饮水等变化。结果无死亡及各体征改变,小鼠对冠心康的最大耐受量为 294.6g 生药/kg,为临床用量的 420.8 倍。

### 3 讨论

我们曾证明冠心康可明显改善心肌缺血程度,对家兔实验性冠状动脉粥样硬化有明显的保护作用。本实验证明,冠心康可明显降低内源性高脂血症小鼠血清 TG、TC 含量,这一结果与以往的实验结果是一致的;冠心康能明显改善动物血液流变性,具体表现在可明显降低血瘀大鼠全血比粘度、血浆比粘度。另外冠心康可明显增大正常小鼠耳廓微循环细动脉、细静脉的血管口径,并且能明显降低血瘀大鼠血浆 5-HT 的含量。与模型组相比有显著性差异,这可能是冠心康改善血流变、扩张微动脉、微静脉的物理基础之一。从上述药理研究结果可以明显看出,冠心康有较强的改善血液流变性和降低血清 TG、TC 的作用,这可能是冠心康抗动脉粥样硬化作用的主要方面之一,其作用机理还有待深入研究。

致谢:本文血流变部分实验承蒙广州第一军医大学郑有顺教授协作完成;所用中药由本所陈路林副研究员鉴定。

### 参考文献

- 1 杨甲禄. 一种简便、快速筛药的高脂血症模型. Triton WR1339 对小鼠血清及肝脏脂质的影响. 中国药理学通报,1987,3(2):124~127
- 2 陈奇主编. 中药药理研究方法学. 北京:人民卫生出版社,1993. 564,554
- 3 李仪奎主编. 中药药理实验方法学. 上海:上海科学技术出版社,1991. 145
- 4 时其煌. 冠心 II 号对家兔血小板释放 5-HT 含量和超微结构的影响. 中西医结合杂志,1981(1):90

(收稿:1998-03-09)