

中药防治心肌缺血/再灌注损伤的研究进展

易慧智¹ 吴伟康² 侯 灿²

目前,国内外研究表明,许多中药(包括单体、单味、复方)对心肌缺血/再灌注损伤有显著的保护作用。本文重点从自由基和钙超载的角度,就中药防治心肌缺血/再灌注损伤的研究现状略加综述。

1 加强体内自由基的清除 大量研究表明,心肌在缺血或缺血/再灌注时有大量氧自由基生成并造成心肌结构和功能的损伤⁽¹⁾,这是目前公认的心肌缺血/再灌注的主要机制之一。国内外学者发现许多中药能增强心肌自由基清除系统的功能,降低心肌细胞在缺血/再灌注时的自由基产生,抑制自由基引起的脂质过氧化反应,从而对心肌细胞产生保护效应。

Zhou 等⁽²⁾在大鼠离体心脏缺血/再灌注模型研究中发现,经丹参处理过的心脏,心功能显著改善且可增加冠脉流量。藤木幸一⁽³⁾从丹参的甲醇提取物中发现,去氧新酮对缺血心肌的恢复率达 23%,但不及丹参酮。张力、苏晓华等^(4,5)采用电子自旋共振技术(ESR)研究丹参素(DS-182)发现,丹参素具有清除 O_2^- 和 $OH^\cdot$ 的作用并对大鼠缺血/再灌注损伤的心肌线粒体有良好的保护效应。临床研究表明,各种丹参的复方制剂如:复方丹参注射液⁽⁶⁾、丹参合剂⁽⁷⁾可显著改善冠心病患者的心电图及症状并降低血中脂质过氧化物(LPO)的水平。

解玉冰等⁽⁸⁾的研究表明,灯盏花对实验性缺血心脏有保护作用,可减少磷酸肌酸激酶(CPK)的释放;灯盏花对缺血后再灌注的心脏也有保护作用,用药组 SOD、GSH-Px 活性高于对照组而 MDA 样物质水平显著下降。临床研究还进一步证明,灯盏花胶囊治疗冠心病心绞痛的作用优于丹参胶囊⁽⁹⁾。

槲皮素⁽¹⁰⁾在用垂体后叶素引起大鼠心肌缺血模型实验中,用药组可显著降低血清和心肌 MDA 含量以及血清乳酸脱氢酶、 α -羟丁酸脱氢酶活性,与对照组相比, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$,表明槲皮素对缺血心肌有保护作用。

生脉散⁽¹¹⁾可使缺血/再灌注心肌内的琥珀酸脱氢酶、GSH-Px 和 SOD 的活性显著升高,MDA 含量显著下降,并保持心肌细胞结构基本正常。

李冬辉等⁽¹²⁾用绞股蓝总甙对大鼠心肌缺血/再灌注损伤实验中,发现心肌内 GSH-Px 活性明显高于对照组,MDA 含量显著降低($P < 0.01$),并能维持正常的心肌线粒体膜流动性,心肌超微结构较对照组显著改善。

连晓媛等⁽¹³⁾的研究表明,炙甘草汤对心肌缺血/再灌注损伤有保护作用,炙甘草汤能降低大鼠心肌缺血/再灌注诱发的心律失常的发生率;缩小再灌注后心肌梗塞范围,减少再灌注后心肌肌酸激酶和乳酸脱氢酶的释放并抑制 MDA 的生成。

Haramaki 等⁽¹⁴⁾利用银杏叶的提取物 EGb761 具有显著的抗氧化活性,研究了 EGb761 防治心肌缺血/再灌注损伤的作用。结果表明,EGb761 显著改善了再灌注期间心脏的机械收缩功能并抑制了乳酸脱氢酶的释放。而且 EGb761 还可阻止缺血/再灌注心肌抗坏血酸含量的减少。

作者近年来对四逆汤保护缺血心肌的作用及其机理进行了研究。通过电镜对心肌超微结构的观察发现⁽¹⁵⁾,四逆汤可显著减少因缺血而引起的心肌糖原消耗并可减轻缺血心肌的线粒体肿胀。四逆汤对垂体后叶素引起的家兔缺血性心电图有显著的改善作用,S-T 段的下移显著减轻,T 波的增高明显受到抑制⁽¹⁶⁾。为探讨上述四逆汤保护缺血心肌的作用机制,我们采用 ESR 法测定心肌氧自由基浓度发现,四逆汤可显著降低缺血心肌氧自由基浓度,与此同时,心肌 SOD 活性显著上升,MDA 含量显著下降。此外,四逆汤尚可增加心肌的营养血流量⁽¹⁷⁾。这些结果提示,四逆汤对缺血心肌的保护是通过减轻自由基损伤反应,加强自由基防御能力以及改善缺血心肌灌流等多种机制来实现的。

2 抑制钙超载 钙超载(Calcium overload)是心肌缺血/再灌注损伤另一重要的发生机制。由于生物膜的损伤,高能磷酸化合物匮乏,导致胞膜和肌浆网上的钙泵(钙依赖的 ATP 酶)不能正常运转以及钙通道异常等引起缺血/再灌注心肌细胞内游离钙浓度大幅度上升并造成心肌线粒体和肌原纤维的破坏。目前,已发现多种中药具有拮抗钙超载的作用。

丹参酮 II_A磺酸钠(DS-201)在离体豚鼠心脏灌流造成钙反常实验中⁽¹⁸⁾DS-201 组心肌组织蛋白释放

1. 河南省信阳卫生学校(河南 464000); 2. 中山医科大学病理生理学教研室

量和钙摄取量显著低于钙反常组($P < 0.01$), 且降低程度与 DS-201 浓度成正比, 并优于异搏定。李芳等⁽¹⁹⁾用 2% 焦锑酸钾分子探针技术发现, 丹参制剂能明显减少钙盐颗粒的体积密度, 与对照组相比有显著差异($P < 0.01$)。韩畅等⁽²⁰⁾用丹参研究白兔左室支结扎缺血实验中, 给药组缺血区 MDA 含量较对照组下降 56% ($P < 0.005$), 再灌注后给药组缺血区局部血流量比对照组提高 32% ($P < 0.001$)。作者认为上述结果是丹参抑制脂质过氧化和钙内流的结果。江岩等⁽²¹⁾用人参皂甙 Rb₁, Rb₂, Rb₃ 能使在培养基中加入黄嘌呤和黄嘌呤氧化酶所诱发的培养心肌细胞自由基损伤的动作电位恢复正常, 并能抑制正常培养心肌细胞的动作电位和自发性搏动, 表明 Rb₁, Rb₂, Rb₃ 既有抗氧化损伤作用又有钙通道阻滞作用。唐朝枢等⁽²²⁾发现 654-2 可提高离体大鼠心肌对缺氧的耐受和减轻复氧所引起的损伤, 明显抑制心肌组织钙含量的增加, 且作用明显优于异搏定。李杏等⁽²³⁾发现三七皂甙可显著地缩小在体大鼠冠状动脉结扎再通后的心肌梗塞面积, 且该保护作用呈明显的剂量依赖关系, 并减少心肌 CPK 的释放; 三七皂甙的上述作用可能与其减少 MDA 生成, 保护 SOD 活力, 减轻钙积聚有关。成建华等⁽²⁴⁾与胡国胜等⁽²⁵⁾分别用蝙蝠葛碱、粉防己碱、唐松草舒平定(唐松草中提出的一种生物碱)对大鼠冠脉复灌所致心律失常的影响进行了研究, 结果表明, 在麻醉大鼠缺血/再灌注模型上, 再灌注可恒定而可靠地诱发多种类型的严重的室性心律失常。其中蝙蝠葛碱可显著地对抗再灌注所致的心律失常, 尤其表现在降低室颤的发生率上, 而粉防己碱在这方面的作用显得较弱。唐松草舒平定也可使室颤和室速的发生率降低。

综上所述, 中药对心肌缺血/再灌注损伤防治的研究已取得相当可观的成绩, 但也存在以下倾向: (1) 中药单体的研究较多, 而复方的研究相对较少。(2) 动物实验材料较多, 而临床研究报告相对较少。(3) 对某一中药零碎的研究材料较多, 而连贯、有系统性的研究相对较少。(4) 对某一中药单一的机制的研究较多, 而多种机制的综合性研究较少。我们相信随着研究的推进, 中药防治心肌缺血/再灌注损伤的研究将会更加深入地开展下去, 可望发现一批新的有效、安全、廉价的中药。

参 考 文 献

1. Anand IS, Wahi PL, Dhalla NS. Pathophysiology and pharmacology of heart disease. Boston: Kluwer Aca-

- demic Publisher, 1989: 91.
- W · Zhou. 丹参对心肌缺血/再灌注时的保护作用. 国外医学·中医中药分册 1991; 13(3): 41.
- 藤木幸一. 丹参酮关联化合物的研究. 国外医学·中医中药分册 1991; 13(4): 53.
- 张 力, 王孝铭, 梁殿权, 等. 丹参素对大鼠心肌缺血/再灌注致线粒体变化的影响及其作用机理的探讨. 中国病理生理杂志 1990; 6(6): 420.
- 苏晓华, 梁殿权, 王孝铭. 丹参素(DS-182)对大鼠心肌线粒体氧自由基损伤的保护作用. 中国病理生理杂志 1992; 8(2): 122.
- 赵吉光, 张 静, 冯秀岚, 等. 复方丹参治疗冠心病中过氧化脂质的变化. 白求恩医科大学学报 1991; 17(3): 286.
- 李 龙. 丹参合剂治疗冠心病 18 例及甲襞微循环观察. 中国病理生理杂志 1992; 8(5): 501.
- 解玉冰, 徐济民, 朱菊红. 灯盏花注射液抗心肌再给氧性损伤的实验研究. 中华心血管病杂志 1990; 18(6): 374.
- 徐济民, 郑慧君, 黄震华, 等. 灯盏花胶囊治疗冠心病心绞痛的临床观察. 上海中医药杂志 1991; (10): 7.
- 舒恩洁, 罗德生, 吴基良, 等. 槲皮素对心肌缺血大鼠过氧化脂质和血清酶活性的影响. 心肺血管学报 1992; 11(2): 42.
- 姚 睦, 荣焯之, 温文虎, 等. 心肌细胞再给氧损伤机制及生脉散防治作用的实验研究. 中华医学杂志 1988; 68(6): 313.
- 李冬辉, 邱培论, 李广元, 等. 绞股蓝皂甙对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用. 基础医学与临床 1990; 10(1): 29.
- 连晓媛, 陈 奇, 毕 明. 炙甘草汤对心肌缺血/再灌注损伤的保护作用. 中药药理与临床 1994; (5): 6.
- Haramaki N, Aggarwal S, Kawabata T, et al. Effects of natural antioxidant GINKGO BILOBA Extract (EGB761) on myocardial ischemia-reperfusion injury. Free Radical Biology & Medicine 1994; 16 (6): 789.
- 吴伟康, 杨 昆, 吴金浪, 等. 四逆汤保护缺血心肌的电镜形态学观察. 广东解剖学通报 1994; 16(1): 20.
- 吴伟康, 金文涛, 罗灿华, 等. 四逆汤对缺血(氧)心电图的影响. 中草药 1995; 26(3): 141.
- 吴伟康, 侯 灿, 罗汉川, 等. 四逆汤保护缺血心肌的实验研究. 中国中西医结合杂志 1994; 14(9): 549.
- 岳 平, 王孝铭, 梁殿权. 丹参酮 II_A 磺酸钠对心肌钙反常的保护作用. 中国病理生理杂志 1987; 3(3): 154.
- 李 芳, 王孝铭, 李相忠. 缺血/再灌注时心肌细胞线粒体钙超载及保护作用的超微结构“定量”观察. 中国病理生理杂志 1992; 8(6): 565.
- 韩 畅, 王孝铭, 张国义. 丹参对心肌缺血和再灌注损伤的保护作用. 中国病理生理杂志 1991; 7(4): 337.

21. Jiang Yan, Zhong Guo-gan, Cheng Long, et al. Influences of ginsenosides Rb1, Rb2, and Rb3 on electric and contractile activities of normal and damaged cultured myocardiocytes. Acta Pharmacologica Sinica 1992; 13(5): 403.
22. 唐朝枢, 苏静怡. 山莨菪碱和异搏定对离体大鼠心脏“缺氧—复氧”损伤的防治作用比较. 中国病理生理杂志 1989; 5(5): 270.

23. 李杏, 陈俊秀, 孙家钧. 三七皂甙对大鼠实验性心肌缺血再灌注损伤的保护作用. 中国药理学报 1990; 11(1): 26.
24. 成建华, 钱家庆. 奎尼丁、蝙蝠葛碱、粉防己碱对大鼠复灌所致心律失常的影响. 中国药理学报 1989; 5(3): 151.
25. 胡国胜, 钱家庆, 程绍瑜, 等. 唐松草舒平定抗实验性心律失常作用. 中国药理学报 1990; 6(2): 109.

(收稿: 1993—05—17 修回: 1995—04—28)

对 120 例急性脑血管病患者的舌诊分析

李素华 童文丽

笔者在临床中发现, 出血性和缺血性脑血管病在发病初期舌象有显著不同, 现将资料完整的 120 例分析报告如下。

临床资料 120 例急性脑血管病患者, 发病时间 1~72 h, 均未经脱水治疗而入院。A 组 50 例为脑出血患者, 其中男性 35 例, 女性 15 例。年龄 41~76 岁, 平均 63.2 ± 9.2 岁。B 组 70 例为脑血栓形成患者, 其中男性 51 例, 女性 19 例。年龄 40~85 岁, 平均 66.5 ± 14.8 岁。诊断均符合 1986 年中华医学会第二次脑血管病学术会议第三次修订标准, 均经 CT 确诊。未合并糖尿病、肺心病、肿瘤及近期消化道出血。病灶大小按文献分类[中国急救医学 1991; 11(3): 31]。

观察方法 入院后由两人在自然光线下观察并记录舌体形态、色泽、运动; 舌苔性状、颜色和厚薄。舌象判定标准参考有关文献(吴翰香. 色脉舌诊, 上海: 上海科学技术出版社, 1987: 55—87)。

结果 A 组、B 组 CT 检查的病灶大小与舌苔

性状 见表 1、2。两组舌诊对比, 见表 3。

表 1 A 组舌苔性状与 CT 检查 (例)

CT 病灶 (血肿容积 ml)	例数	白厚	白腻	薄黄	黄厚	黄黑
<21	24	1	3	18	2	0
21~50	17	1	0	8	7	1
>50	9	0	0	2	5	2
总计	50	2	3	28	14	3

表 2 B 组舌苔性状与 CT 检查 (例)

CT 病灶 (梗塞灶直径 cm)	例数	薄白	白厚	花剥	薄黄	黄厚
<1.6	31	29	2	0	0	0
1.6~3.0	19	8	7	2	2	0
>3.0	8	0	4	2	2	0
多发灶	12	8	2	1	1	0
总计	70	45	15	5	5	0

由表 1、2 可见, A 组 50 例中苔黄(包括薄黄、黄厚和黄黑)45 例, 苔白 5 例; B 组 70 例中苔白(包括薄白、白厚和花剥)65 例, 苔黄 5 例。

由表 3 可见, 舌体大小异常, B 组例数较多, 与

表 3 两组舌诊比较 (例)

组别	例数	舌体大小			舌尖位置		舌质颜色					舌苔性状							
		正常	瘦小	胖大	居中	偏斜	淡白	淡红	红	绛红	暗红	薄白	白厚	白腻	花剥	薄黄	黄厚	黄黑	
A	50	44	0**	6**	5	45	0**	0	11**	26**	13*	0**	2	3	0	28**	14	3	
B	70	28	11	31	6	64	52	14	0	0	4	45	15	0	5	5	0	0	

注: 与 B 组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

A 组相比有显著性差异($P < 0.01$)。舌尖位置两组无显著差异。舌质颜色 A 组以红为主, B 组以淡白为主, 两组比较有显著性差异($P < 0.01$, $P < 0.05$)。舌苔性状 A 组以黄苔为主, B 组以白苔为主, 两组比较有显著性差异($P < 0.01$)。

讨论 观察舌象变化, 知其病机转归。脑出血者, 出血量小, 舌体大小正常, 舌尖略偏斜, 舌质

红, 苔薄黄预后好。出血量大, 舌卷缩, 僵硬, 舌质暗红, 苔黄厚渐变黄黑结痂预后多差。脑血栓形成, 梗塞灶小, 舌质淡红, 苔薄白预后好。梗塞灶大或多发梗塞灶, 舌体瘦小或胖大, 舌卷缩、僵硬, 舌质淡白或暗红, 苔白厚或花剥, 舌面多津或流涎不止预后多不佳。脑出血舌质红, 舌苔黄, 示阴虚阳亢。脑血栓形成舌质淡白, 舌苔白厚, 示痰湿内盛, 气滞血瘀。

(收稿: 1993—09—19 修回: 1994—09—10)