

通心络胶囊对实验性心肌缺血、心律失常及实验性高脂血症的影响

刘建勋¹ 尚晓泓¹ 王 刚¹ 张树才² 高学东²

内容提要 目的:观察通心络胶囊对实验动物心肌缺血及心肌梗塞、心律失常及血脂水平的影响。方法:利用结扎犬冠状动脉形成实验性急性心肌缺血及心肌梗塞、垂体后叶素诱发大鼠心肌缺血以及氯仿导致小鼠心律失常和食饵性高脂大鼠等实验动物模型,观察通心络胶囊消化道给药对其防治作用。结果:通心络胶囊具有明显减轻由心外膜电图标测的心肌缺血程度(Σ -ST)及心肌缺血范围(N-ST),减小经硝基四氮唑蓝染色所显示的梗塞区,能够保护垂体后叶素所致大鼠冠脉痉挛性心肌缺血,显著抑制氯仿引起的小鼠室性心律失常,明显降低食饵性高脂血症大鼠的血脂水平。结论:通心络胶囊可明显改善实验性心肌缺血和心肌梗塞程度,同时对心律失常及高脂血症的发生也有较好的预防作用。

关键词 通心络胶囊 心肌缺血 心律失常 高脂血症

Effect of Tongxinluo Capsule on Experimental Myocardial Ischemia, Arrhythmia and Hyperlipidemia LIU Jian-xun, SHANG Xiao-hong, WANG Gang, et al *Department of Basic Medicine, Xiyuan Hospital, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing (100091)*

Objective: To study the effects of Tongxinluo capsule (TXLC) on experimental myocardial ischemia and infarction, arrhythmia and hyperlipidemia. **Methods:** Using the methods of epicardial mapping and NBT-ink double staining and the ratio of tissue in myocardial infarction in which the anterior coronary artery was ligated in anesthetized dogs, acute myocardial ischemia was induced with pituitrin and hyperlipidemia was induced with feeding high lipid diet in rats, arrhythmia was induced with chloroform in mice. **Results:** The TXLC reduced significantly the myocardial ischemic limits, degree and the myocardial infarction area, inhibited obviously the occurrence of arrhythmia and reduced the level of hyperlipidemia. **Conclusion:** The TXLC could improve significantly the myocardial ischemia myocardial infarction and prevent obviously the occurrence of arrhythmia and hyperlipidemia.

Key words Tongxinluo capsule, myocardial ischemia, arrhythmia, hyperlipidemia

通心络胶囊由人参、水蛭、全蝎、廬虫、赤芍等中药组成,是根据中医理论研制而成的中药复方制剂,具有通络活血、缓急止痛及益气养阴之功效。临床用于治疗冠心病心绞痛取得较好疗效。为了研究其作用机制,进行了与其功能主治相关的药效学实验研究。

材料与方法

1 实验药物 通心络胶囊干粉(人参、水蛭、全蝎、廬虫、蜈蚣、蝉蜕、赤芍、冰片等), (1.43g 生药/g 干粉), 由河北省石家庄新技术开发区医药研究所提供。

1. 中国中医研究院西苑医院基础医学研究室(北京 100091); 2. 河北省石家庄以岭药业有限公司

硫氮苄酮片(恬尔心, 盐酸地尔硫苄), 30mg/片, 上海延安制药厂生产(批号:900103); 0.9% 氯化钠注射液, 石家庄市第四制药厂生产(批号:2112003); 心得安注射液, 5mg/5ml, 北京制药厂生产(批号:19881002); 垂体后叶素, 10u/ml; 利多卡因注射液, 0.2mg/10ml, 上海第十三制药厂生产; 氯仿, 石家庄有机化工厂生产; 胆固醇, 天津化学试剂商店进口分装; 血脂宁, 天津达仁堂制药厂生产。

2 实验动物 健康成年杂种犬 20 只, 雌雄兼用, 体重 12~16kg, 由中国中医研究院西苑医院实验动物室提供; Wistar 种大白鼠 80 只, 雌雄各半, 体重 240~380g; 昆明种小白鼠 64 只, 体重 18~22g, 由河北省医学科学院动物室提供。

3 实验方法

3.1 实验性犬急性心肌缺血 实验分 4 组, 每组 5 只犬。空白对照组, 给予生理盐水 4ml/kg; 通心络小剂量组给予近似胶囊 0.36g 生药/kg; 通心络大剂量组给予近似胶囊 0.72g 生药/kg; 阳性对照药组, 给予硫氮革酮片, 5mg/kg。实验前所试药物均用生理盐水配制成等体积(4ml/kg), 经胃管灌胃给药。

动物经戊巴比妥钠(30mg/kg)静脉麻醉, 气管插管, 连接 SC-3 型电动呼吸机; 左侧第四肋间开胸, 暴露心脏, 剪开心包, 做心包床; 分离冠状动脉左前降支中段, 穿线以备结扎用, 造成急性实验性心肌缺血模型; 缝置多点固定式心外膜电极, 连接 RM-6000 型多道生理记录仪, 描记心外膜心电图⁽¹⁾。结扎冠脉 15min 后, 进行记录, 作为给药前对照值。经胃管给予实验药物或生理盐水, 于药后 15、30、60、90、120、180min 记录 30 个标测点心外膜心电图, 以 S-T 段升高大于 2mV 为判断标准, 以此计算心肌缺血程度(Σ -ST, S-T 段升高总 mV 数)及心肌缺血范围(N-ST, S-T 段升高总点数)。

药后 180min 记录完毕, 立即取下心脏, 生理盐水冲洗, 称量全心重, 在心脏结扎线以下, 平行于冠状沟均匀地将心室部分横断切成 5 片, 然后, 置于硝基四氮唑蓝(N-BT)染液中, 常温染色 15min。用落点求积法(36 点/cm²)测量每片心肌两侧的梗塞区(N-BT 非染色区)与非梗塞区(N-BT 染色区), 每片心肌称重, 计算每片心肌的面积, 心室总面积和梗塞区总积。计算梗塞区占心室(梗塞区/心室)及占全心脏(梗塞区/心脏)的百分比⁽²⁾, 结果进行统计学处理, 以 *t* 检验判断其显著性。

3.2 垂体后叶素所致大鼠心肌缺血 动物随机分为 4 组, 通心络胶囊(灌胃给药)1.0g/kg 剂量组、0.5g/kg 剂量组、阳性药心得安组(2mg/kg, 腹腔注射每天 1 次)及空白对照组(灌服 0.5% 羧甲基纤维素钠液)。每组 10 只, 连续给药 10 天, 末次给药后 1h, 腹腔注射 30% 乌拉坦麻醉, 静脉注射垂体后叶素 0.5u/kg, 10s 内注完, 诱发冠脉痉挛性心肌缺血, 用六道生理记录仪记录 II 导心电图, 观察注射垂体后叶素后即刻、15s、30s、1min、2min、5min 心电图变化, 以 T 波、ST 段改变或 P-R、Q-T 间期延长判断心肌缺血程度和药物作用⁽³⁾。

心肌缺血判断标准: 第一期: 注射垂体后叶素后即刻至 30s, T 波升高、ST 段抬高超过 0.1mV。第二期: T 波低平、双相、倒置, 心率变慢, P-R 及 Q-T 间期延长。

3.3 氯仿所致小鼠心律失常 动物随机分为通

心络胶囊 1.0g/kg 剂量组、0.5g/kg 剂量组、利多卡因组(0.1mg/20g, 腹腔注射)及空白对照组(0.5% 羧甲基纤维素钠液)。每天灌胃给药 1 次, 连续 10 天。于末次给药 1h 后吸入氯仿, 六道生理仪记录标准 II 导联心电图, 观察心律失常(室性纤颤)发生率⁽³⁾。

3.4 高脂血症大鼠血脂水平测定 大鼠随机分为通心络胶囊 1.0g/kg 剂量组、0.5g/kg 剂量组、血脂宁组(1.0g/kg)及高脂空白对照组。每组 10 只, 各组均喂高脂饲料 10 天(1% 胆固醇加 10% 猪油加 0.25% 甲亢平加 88.75% 基础饲料), 每天灌胃给药 1 次, 高脂对照组给予 0.5% 羧甲基纤维素钠液, 在末次给药后 1h, 处死动物取血, 用琼脂糖凝胶电泳法测定血清中总胆固醇(TC)及低密度脂蛋白(LDL)含量, 推算高密度脂蛋白(HDL)水平⁽³⁾。

结 果

1 对犬心肌缺血的影响

1.1 对犬心肌缺血程度(Σ -ST)的影响 见图 1。

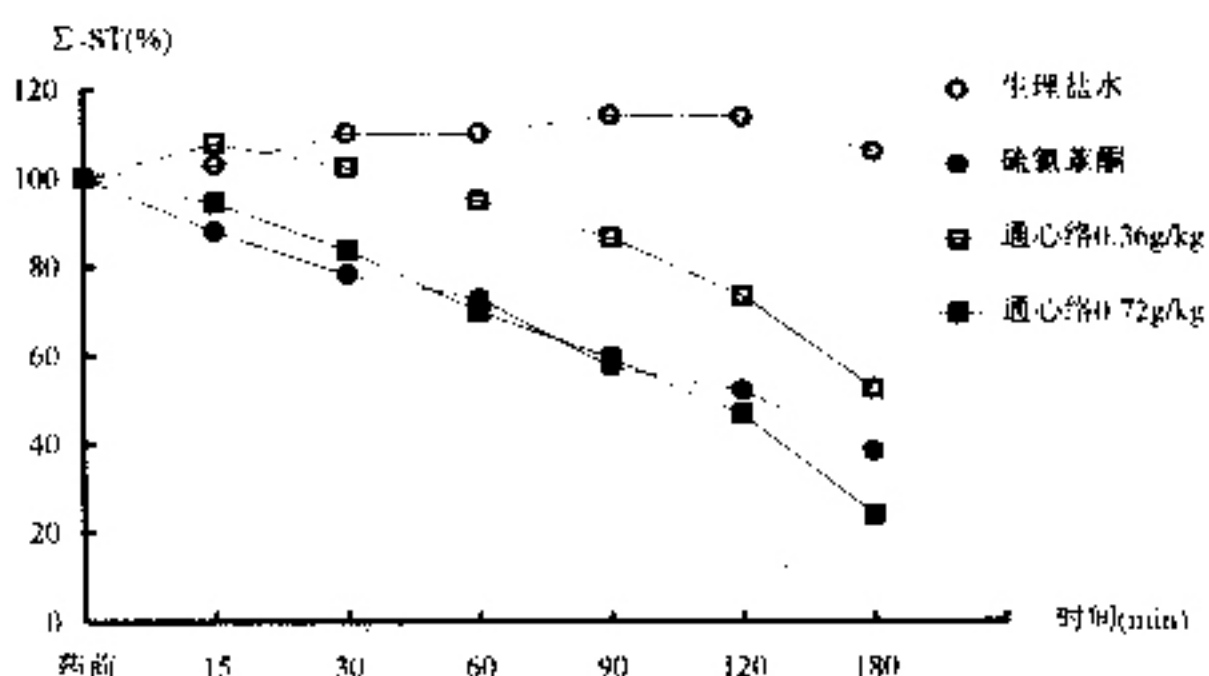


图 1 各给药组对犬急性心肌缺血程度(Σ -ST)的影响

通心络胶囊 0.72g 生药/kg 剂量组、0.36g 生药/kg 剂量组及阳性对照药硫氮革酮组对 Σ -ST 均有明显减轻的作用。0.72g 生药/kg 剂量组药后 30min 即可起效, 由药前 294.80 ± 109.38 mV 降至 248.00 ± 97.97 mV, 下降 $16.36 \pm 8.49\%$, 与给药前($P < 0.05$)及与对照组比较($P < 0.01$), 均有显著性差异, 且随给药时间延长作用愈加显著。0.36g 生药/kg 剂量组减轻心肌缺血程度的作用不及大剂量组, 药后 120min, Σ -ST 开始明显下降, 由药前 293.40 ± 117.40 mV 降至 212.00 ± 93.26 mV, 下降 $26.62 \pm 14.84\%$, 与药前自身比较($P < 0.05$)及与对照组比较($P < 0.01$), 均有显著性差异, 药后 180min 两剂量组减轻心肌缺血程度的作用进一步加强, 0.72g 生药/kg 剂量组降至 70.80 ± 33.54 mV, 下降率 $76.04 \pm 6.73\%$, 与药前及对照组比较, 均有显著性差异($P < 0.01$; $P < 0.001$); 0.36g 生药/kg 剂量组降至 146.20 ± 62.07 mv, 下降率为 47.71

$\pm 19.06\%$, 与药前及对照组比较, 有显著性差异 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。阳性对照药硫氮草酮亦有相同作用。

1.2 对犬心肌缺血范围(N-ST)的影响 见图 2。

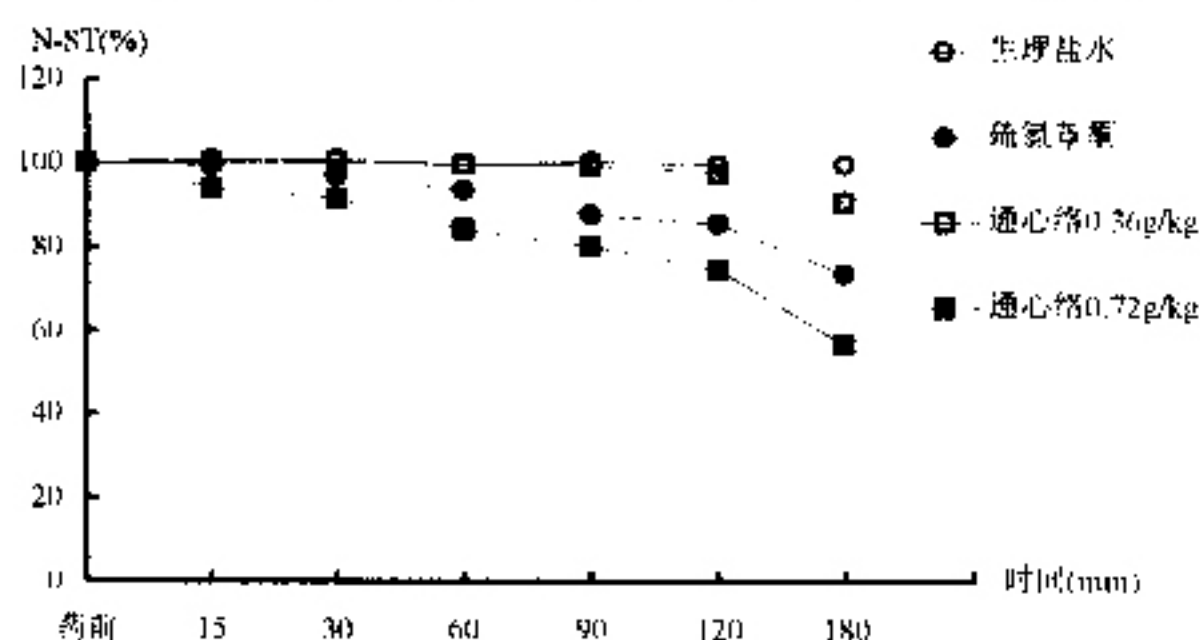


图 2 各给药组对犬急性心肌缺血范围(N-ST)的影响

对照组给生理盐水后, 心肌缺血范围(N-ST)无明显改变。通心络胶囊 0.72g 生药/kg 大剂量组减小 N-ST 的作用比较明显, 药后 120min, N-ST 由药前 29.80 ± 0.447 个标测点, 降至 22.20 ± 5.93 个标测点, 下降 $25.52 \pm 19.68\%$, 与药前自身比较 ($P < 0.05$) 及对照组比较 ($P < 0.05$) 均有明显差异; 阳性对照药硫氮草酮组药后 180min 亦有相同作用, N-ST 由药前 30.00 ± 0.00 个标测点, 降至 22.00 ± 7.75 个标测点, 下降 $26.73 \pm 25.88\%$, 与药前自身比较 ($P < 0.05$) 及与对照组比较 ($P < 0.05$) 均有明显差异; 通心络胶囊 0.36g 生药/kg 剂量组减小心肌缺血范围(N-ST)的作用不明显。

结果表明, 通心络胶囊对实验性急性犬心肌缺血有明显改善作用, 可显著减轻心肌缺血程度(Σ -ST), 减小心肌缺血范围(N-ST), 且 0.72g 生药/kg 剂量组起效时间及作用强度均强于 0.36g 生药/kg 剂量组。

1.3 各组犬急性心肌梗塞范围(N-BT 染色法测定)比较 见表 1。

表 1 各组对犬急性心肌梗塞范围比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	犬数	梗塞区/心脏(%)	梗塞区/心室(%)
生理盐水	5	7.83 ± 3.28	15.69 ± 3.29
硫氮草酮	5	$2.35 \pm 0.83^*$	$4.42 \pm 1.35^{**}$
通心络 0.36g	5	4.55 ± 0.95	$8.96 \pm 2.54^*$
通心络 0.72g	5	$3.52 \pm 2.09^*$	$6.91 \pm 2.98^{**}$

注: 与生理盐水组比较, $^*P < 0.01$, $^{**}P < 0.01$

以定量组织学 N-BT 染色法显示心肌梗塞范围, 生理盐水对照组梗塞区分别占心脏及心室的 $7.83 \pm 3.28\%$ 和 $15.69 \pm 3.29\%$ 。通心络胶囊 0.72g/kg 剂量组及硫氮草酮组有明显缩小心肌梗塞范围的作用, 梗塞区分别占心脏的 $3.52 \pm 2.09\%$ 、 $2.35 \pm 0.83\%$, 与生理盐水对照组比较, P 均 < 0.01 ; 梗塞区分别占心室

的 $6.91 \pm 2.98\%$ 、 $4.42 \pm 1.35\%$, 与对照组比较均有显著性差异 (P 均 < 0.001); 0.36g/kg 剂量组梗塞区占心室的 $8.96 \pm 2.54\%$, 与对照组比较差异显著 ($P < 0.01$); 梗塞区占心脏的百分比有降低的趋势, 无统计学意义。以上结果表明, 通心络胶囊具有显著缩小心肌梗塞范围(N-BT 染色)的作用, 大剂量组强于小剂量组, 与心外膜电图测定的结果是一致的。

2 垂体后叶素所致大鼠心肌缺血的影响 各组心电图出现缺血性改变的动物数, 对照组 9 只、心得安组 2 只、通心络胶囊 1.0g/kg 剂量组 4 只、0.5g/kg 剂量组 5 只, 经 χ^2 检验, 并与对照组比较有显著性差异 ($P < 0.05$)。

3 氯仿所致小鼠心律失常的影响 通心络胶囊 1.0g/kg 剂量组有 6 只、0.5g/kg 剂量组有 8 只、利多卡因组有 3 只发生室性纤颤, 经 χ^2 检验, 并与对照组比较差异显著 ($P < 0.05$)。表明通心络胶囊有明显抗心律失常作用。

4 各组高脂血症大鼠血脂水平比较 见表 2。

表 2 各组对高脂大鼠血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	血脂 (mmol/L)		
		TC	HDL	LDL
高脂对照	10	221.0 ± 49.2	18.3 ± 9.6	198.1 ± 32.1
血脂宁	10	$145.2 \pm 50.1^*$	24.1 ± 9.8	$120.6 \pm 28.5^{**}$
通心络 0.5g	10	$181.4 \pm 31.2^*$	21.3 ± 7.9	$160.3 \pm 15.9^*$
通心络 1.0g	10	$163.8 \pm 63.1^*$	20.8 ± 9.1	$142.6 \pm 40.2^{**}$

注: 与高脂对照组比较, $^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$

通心络胶囊两个剂量组与高脂对照组比较, 均有明显降低 TC、LDL 作用, 与血脂宁降脂作用无明显差异。对 HDL 无明显影响。

讨 论

研究防治冠心病类药物多以抗心肌缺血(缺氧)为主要指标, 常以阻断冠状动脉造成急性心肌缺血模型, 观察药物的治疗作用⁽⁴⁾。通心络胶囊为口服剂型, 本实验通过动物消化道给药, 30min 即可显示药物作用。同时, 以具有典型抗心肌缺血作用的钙拮抗剂硫氮草酮作为阳性药, 证实该动物模型的可靠性。

本实验采用心外膜电图标测心肌缺血范围及程度, 定量组织学(N-BT 染色法)测定心肌梗塞范围, 观察了通心络胶囊对实验性犬急性心肌缺血的影响。实验结果证实, 通心络胶囊具有明显改善犬急性心肌缺血和心肌梗塞的作用, 减轻由心外膜电图标测的心肌缺血程度(Σ -ST), 减小心肌缺血范围(N-ST); 明显减小通过 N-BT 染色所显示的梗塞区, 推测其作用机制

与促进心脏侧支循环、改善微循环障碍,增加缺血区供血及提高心肌耐缺氧能力有关。

冠状动脉痉挛是心绞痛重要的发病因素,实验观察到通心络胶囊由垂体后叶素诱发大鼠心电图缺血性改变有明显的改善作用,证实通心络胶囊能够保护大鼠垂体后叶素所致心肌缺血,与犬抗心肌缺血实验研究结果是一致的。心律失常可由心肌缺血所致心肌损伤引起,一定剂量的氯仿可提高心肌的自律性导致室性早搏、室性心动过速,甚至室性颤动。本实验采用氯仿所致小鼠室性纤颤动物模型,以利多卡因作为阳性对照药观察了通心络胶囊对小鼠室性纤颤的影响,结果显示有明显抑制氯仿引起的小鼠室性心律失常。

近年的临床与实验研究证实 LDL 的浓度与冠心病的形成有着密切的联系,降低血清中高胆固醇水平,可以

延缓动脉粥样硬化的发展^[4]。实验采用琼脂糖凝胶电泳法测定了高脂大鼠血清 TC 及 LDL,结果表明,通心络胶囊可明显降低食饵性高脂血症大鼠的血脂水平。

参 考 文 献

1. 中医研究院西苑医院基础室药理组. 心外膜心电图方法的改进. 新医药学杂志 1978;(11):52—53.
2. 刘建勋, 尚晓泓. 生脉注射液对犬急性实验性心肌缺血的影响. 中西医结合杂志 1990;10(基础理论研究特集):30—31.
3. 徐叔云, 卞如濂, 陈 修主编. 药理实验方法学, 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1982:754—755.
4. 欧 明主编. 冠心病证治与现代研究. 青岛: 青岛出版社, 1994:45—47.

(收稿:1997—01—10 修回:1997—04—01)

中西医结合治疗寻常性痤疮 60 例

张 芃

近年来采用中西医结合方法治疗寻常性痤疮 60 例,并与口服西药及外洗的对照组 30 例比较,现将结果报告于下。

临床资料 本组病例均来自门诊,根据就诊时间,单号为治疗组,双号为对照组。治疗组 60 例,男 24 例,女 36 例;年龄 13~43 岁,平均 23.5 岁;病程 1 个月~20 年,平均 3.5 年。对照组 30 例,男 14 例,女 16 例;年龄 18~34 岁,平均 25 岁;病程 1~20 年,平均 2.3 年。

90 例中全部属于寻常性痤疮,皮疹表现主要是炎性丘疹、脓疱、黑头粉刺,绝大部分发生于面颊部,只有 7 例同时胸背有发疹。53 例有大便干燥;女性患者中有 33 例同时有月经不调,以经期后错、痛经为多,有 12 例发疹与使用化妆品有关,多数患者舌质红绛舌苔厚腻,脉象弦滑。

治疗方法 治疗组采用中药方剂口服,组成:金银花 15g 野菊花 15g 黄芩 10g 生栀子 10g 桑白皮 15g 地骨皮 15g 全瓜蒌 15g 制大黄 10g;男性患者加用生地、丹皮各 15g;女性患者加用香附、益母草各 10g。每日 1 剂水煎分 2 次服。局部外用复方硫黄洗剂(每晚温水洗脸后,将复方硫黄洗剂摇匀,涂抹于面部患处;次日晨起温水洗脸后,将复方硫黄洗剂剂的澄清液涂抹于患处),口服维生素 B₆20mg 每日 3 次。对照组口服维生素 B₆,外用硫黄洗剂,方法同治疗组。2

周为 1 个疗程,2 个疗程评定疗效。

结 果 (1)疗效评定标准:痊愈:经 2 个疗程治疗皮疹全部消退;下次月经来潮前无新疹再发。显效:经 2 个疗程治疗皮疹消退 70% 以上;下次月经来潮前偶有少量新疹发生。有效:经 2 个疗程治疗皮疹消退 50% 以上;下次月经来潮前仍不断有新疹发生。无效:经 2 个疗程治疗皮疹消退不足 50%;下次月经来潮前仍有多数皮疹发生。(2)结果:治疗组有 4 例未能坚持 2 个疗程,56 例中痊愈 16 例,显效 31 例,有效 9 例,全部有效,愈显率 83.9%;对照组 30 例痊愈 5 例,显效 10 例,有效 5 例,总有效率 66.7%,愈显率 50.0%。两组愈显率比较有显著性差异($P < 0.05$)。说明中药配合维生素 B₆ 口服及药物外洗,疗效较好。

讨 论 本组 90 例患者中多数舌苔厚腻,表示胃中湿热;53 例有大便燥结表现,乃肺胃湿热蕴蒸之象,另外女性患者中有 33 例有月经障碍的现象,因此我们认为痤疮的发生,主要是肺胃湿热,大便燥结,冲任不调,兼感毒邪有关。所用药中桑白皮、地骨皮、黄芩、生栀子清肺胃湿热,泻火除烦;金银花、野菊花清热解毒,全瓜蒌、制大黄清热导滞,润肠通便。对于男性患者加用生地、丹皮凉血活血;对女性患者加香附、益母草调和冲任。以上诸药共用,可达清热除湿,凉血解毒,调和冲任,通利大便的作用。

(收稿:1997—05—05 修回:1997—05—20)