

麝香保心丸减少高脂血症对动脉壁 损害作用的实验研究

罗心平 李 勇 范维琥 张高峰 张 军 施海明 王彩萍 王受益 戴瑞鸿

内容提要 目的:观察麝香保心丸能否减少高脂血症对动脉壁的伤害作用。方法:喂饲胆固醇饲料 8 周形成实验性高胆固醇血症,部分动物于第 7 周开始加用麝香保心丸喂养 2 周;在不同的时间测量动物血脂浓度、心电图改变、血清超氧化物歧化酶(SOD)水平、动脉壁的光镜及电镜改变,以说明麝香保心丸对动脉血管壁的保护作用。结果:麝香保心丸能显著抑制血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平的上升;增加血清 SOD 的浓度,减轻高脂血症对动脉壁的伤害,降低动脉内膜的增生。结论:麝香保心丸对实验性动脉粥样硬化的形成有抑制作用。

关键词 麝香保心丸 高胆固醇血症 动脉粥样硬化 超氧化物歧化酶

Experimental Study on Reducing Effect of Shexiang Baoxin Pill from Damage of Arterial Wall Caused by Hyperlipemia Luo Xinping, Li Yong, Fan Weihu, et al *Huashan Hospital, Shanghai Medical University, Shanghai (200040)*

Objective: To study the protecting effect of Shexiang Baoxin Pill (SXBXP) on arterial wall in hyperlipemia rabbit model. **Methods:** Thirty-six male, New Zealand rabbits were randomized into three groups: control group, fed with common diet for 8 weeks; Hypercholesterolemia group (HC) and SXBXP group (SX), fed with 1% cholesterol and 3% lard diet for 8 weeks. In SX group, SXBXP was given from 7th week for 2 weeks. The plasma levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were measured at the first, 6th and the 8th week of experiment. Serum superoxide dismutase (SOD) and electrocardiography (ECG) were also evaluated at the 8th week. Light microscopy and transmission electron microscopy were adopted to assess the degree of pathologic damage of arterial wall. **Results:** SXBXP could reduce the levels of serum TC and LDL-C, as compared with the HC group, $P < 0.05$. It could also reduce the extent of atherosclerotic lesion and the severity of intimal proliferation. **Conclusion:** SXBXP has the effect of inhibiting development of experimental atherosclerosis.

Key words Shexiang Baoxin Pill, hypercholesterolemia, atherosclerosis, superoxide dismutase

寻求理想的抗动脉粥样硬化(AS)药物仍是目前重要的临床课题。动物实验及临床研究均已证明:麝香保心丸能减少实验性心肌梗塞面积、增加冠心病患者缺血区的血流灌注、改善心电图缺血性 S-T 段、T 波的改变⁽¹⁻³⁾,并一直作为心脏急救中成药应用于临床,但其机理却未阐明。另外,长期用药对血管壁影响如何?能否减缓 AS 的发生也不清楚。为此,本研究在实验性高脂血症动物模型上观察了麝香保心丸对动脉壁的保护作用。

材料与方法

1 动物分组及模型建立 雄性纯种新西兰家兔 36 只,体重 2.1~3.2kg(上海医科大学实验动物中心提供),常规饲养 1 周后称重,并随机分为两组:(1)正常对照组(N 组,10 只),喂饲基础颗粒饲料每天 120~150g。(2)高脂血症模型组(26 只),喂饲造模饲料,即基础颗粒饲料加 3% 猪油加 1% 胆固醇粉(分析纯由上海化学试剂供应站提供),每天 120~150g。6 周后高脂血症模型组再随机分为两组:高脂血症对照组(HC 组,13 只),继续喂饲造模饲料并每天灌胃生理盐水 10ml 2 周;麝香保心丸组(SX 组,13 只),除继续喂饲

造模饲料外,每天 6 粒麝香保心丸(上海中药一厂,批号:9510048)加生理盐水 10ml 灌胃 2 周。实验第 8 周时测体重并断头处死全部动物。

2 观察指标及测定方法

2.1 血脂测定 全部动物分别于入选 1 周时、6 周末第 2 次分组前、8 周末处死前经耳中央动脉采血 2ml 测血脂浓度,每次采血前禁食 16h 以上。血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)及低密度脂蛋白(LDL-C)测定采用氧化酶法,高密度脂蛋白(HDL-C)测定采用酵素比色法;全部标本检测均由 HITACHI 7170A 型生化分析仪完成,并接受上海临床检验中心质检。每批标本随机选两份重复测定,以观察重复性。

2.2 心电图测定 入选 1 周时及处死前先用 3% 戊巴比妥钠麻醉,然后用光电 6511 型心电图描记 12 导联心电图,分析 R-R 间期、QRS 波形及 S-T、T 改变。

2.3 超氧化物歧化酶(SOD)测定 处死前分离血清,用 RIA 法测定,每份标本测双管;试剂盒由北京华清生化技术研究所提供(批号 961201),操作按说明书进行。

2.4 主动脉病理检查

2.4.1 光镜检查 处死后立即将主动脉至髂动脉分叉处离断取出,剪除外膜附着组织,10% 福尔马林固定,切取胸动脉上段 2cm、常规石蜡切片,HE 染色及 Verhoeff 铁苏木素染色。镜检:(1)观察有无动脉粥样硬化斑块;(2)参照文献^[4]的方法,用 Olympus 显微镜测微尺测定动脉内膜及中膜厚度,并计算内膜/中膜的百分比。每次测定时使测微尺与被测血管壁垂直,每份标本测定 3 个切片,每个切片测定 8 处,包括内膜最厚与最薄处、平均后计值。

2.4.2 电镜检查 每组随机取 3 份主动脉弓标本 1cm,用 2.5% 戊二醛固定后常规制作超薄切片、

JEM-1200 型透射电镜镜检。

3 统计学处理 采用 SAS 分析数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用方差分析比较,两组间的比较用 t 检验;计数资料用 χ^2 检验。

结 果

1 动物的一般情况 实验中大部分动物健康状况良好,体重随时间增长,组间无差异($P > 0.05$)。入选时 2 只动物因基础体重过轻而退出实验:正常对照组设 8 只家兔。实验中高脂血症模型组在 6 周前因肺部感染、腹泻等原因死亡 8 只,再次随机分组后 HC 组因灌胃死亡 1 只。实验结束时动物存活 25 只(N 组 8 只,HC 组 8 只,SX 组 9 只)。

2 麝香保心丸对家兔血脂的影响 见表 1。入选 1 周时 3 组动物的血脂水平无差异($P > 0.05$)。再次随机分组时(6 周末)HC 组及 SX 组的血清 TG、TC、LDL-C、HDL-C 均显著高于 N 组($P < 0.05$),但 HC 及 SX 两组间无显著性差异($P > 0.05$);说明造模成功。加用麝香保心丸,2 周后与 HC 组比较,SX 组的 TC 和 LDL-C 显著降低($P < 0.05$),而 TG 和 HDL-C 却无显著性差异($P > 0.05$);但 SX 组自身比较无显著性差异($P > 0.05$),说明麝香保心丸能明显抑制 TC 和 LDL-C 的上升趋势。

3 麝香保心丸对 SOD 的影响 见表 1。处死前 HC 组及 SX 组的血清 SOD 水平均显著低于 N 组($P < 0.05$);与 HC 组比较,SX 组的 SOD 水平显著升高($P < 0.05$),说明用麝香保心丸后能增加 SOD 的水平。

4 麝香保心丸对心电图的影响 入选时及处死前各组动物心电图 R-R 间距、QRS 波振幅、S-T、T 波无显著性差异。

5 主动脉病理检查

5.1 光镜检查 HC 组光镜检查 8 只兔标本,7

表 1 高脂饮食对兔血脂和 SOD 的影响及麝香保心丸的干预作用 ($\bar{x} \pm s$)

组别	兔数 (只)	时间 (周)	TG	TC	LDL-C	HDL-C	SOD
			(mmol/L)			($\mu\text{g/L}$)	
N	8	1	0.71 ± 0.39	2.35 ± 0.75	1.32 ± 0.75	0.38 ± 0.12	—
		6	1.06 ± 0.61	1.16 ± 0.55	0.96 ± 0.32	0.37 ± 0.15	—
		8	1.18 ± 0.61	1.62 ± 0.78	1.01 ± 0.65	0.38 ± 0.19	1128.40 ± 290.16
HC	8	1	0.69 ± 0.18	2.01 ± 0.36	1.40 ± 0.41	0.48 ± 0.19	—
		6	4.57 ± 2.50*	14.99 ± 6.43*	11.41 ± 0.30*	0.65 ± 0.57*	—
		8	5.06 ± 1.57*	23.23 ± 4.56*	21.75 ± 4.17*	1.08 ± 0.20*	707.02 ± 141.24*
SX	9	1	0.86 ± 0.38	1.62 ± 0.73	1.18 ± 0.68	0.38 ± 0.16	—
		6	4.24 ± 2.36	15.03 ± 6.34*	12.15 ± 0.69*	0.66 ± 0.46*	—
		8	4.12 ± 0.40*	12.20 ± 3.69* [△]	11.33 ± 3.67* [△]	0.65 ± 0.10* [△]	876.14 ± 155.45* [△]

注:与 N 组比较,* $P < 0.05$;与 HC 组比较,[△] $P < 0.05$

只(87.5%)发现存在各期动脉粥样硬化斑块;SX 组镜检 9 例,3 只(33.3%)发现斑块;N 组镜检 8 只,均未发现斑块。HC 组的检出的百分比高于 SX 组,但无显著性差异($P > 0.05$)。3 组动物的主动脉中膜厚度无显著性差异($P > 0.05$),内膜厚度及内膜厚度/中膜

表 2 麝香保心丸对主动脉壁内膜增生的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	兔数 (只)	内膜厚度 (μm)	中膜厚度	内膜/中膜 (%)
N	8	62.1 ± 8.2	544.5 ± 51.1	11.4 ± 1.6
HC	8	184.9 ± 104.3*	600.7 ± 119.7	30.5 ± 12.9*
SX	9	94.1 ± 29.4* [△]	585.5 ± 81.6	16.3 ± 5.8* [△]

注:与 N 组比较,* $P < 0.05$;与 HC 组比较,[△] $P < 0.05$ 。

厚度比 HC 组高于 SX 组、SX 组高于 N 组($P < 0.05$),见表 2。提示麝香保心丸可减少实验性高脂血症所诱发的动脉内膜增生。

5.2 电镜检查 电镜镜检发现:正常组主动脉内膜等结构完整,各种细胞器正常。HC 组未见内皮及基底膜,血管腔面为大量胶原纤维覆盖,内含成纤维母细胞、平滑肌细胞及脂滴;平滑肌细胞大量空泡样变性、线粒体嵴消失、部分吞噬脂质。SX 组部分内皮细胞脱落,残存内皮细胞肿胀、变性,但基底膜完整,胶原纤维增生少见,平滑肌细胞的变性程度亦轻于 HC 组(图 1、2、3)。提示麝香保心丸可减轻高脂血症所致的血管壁超微结构损害。

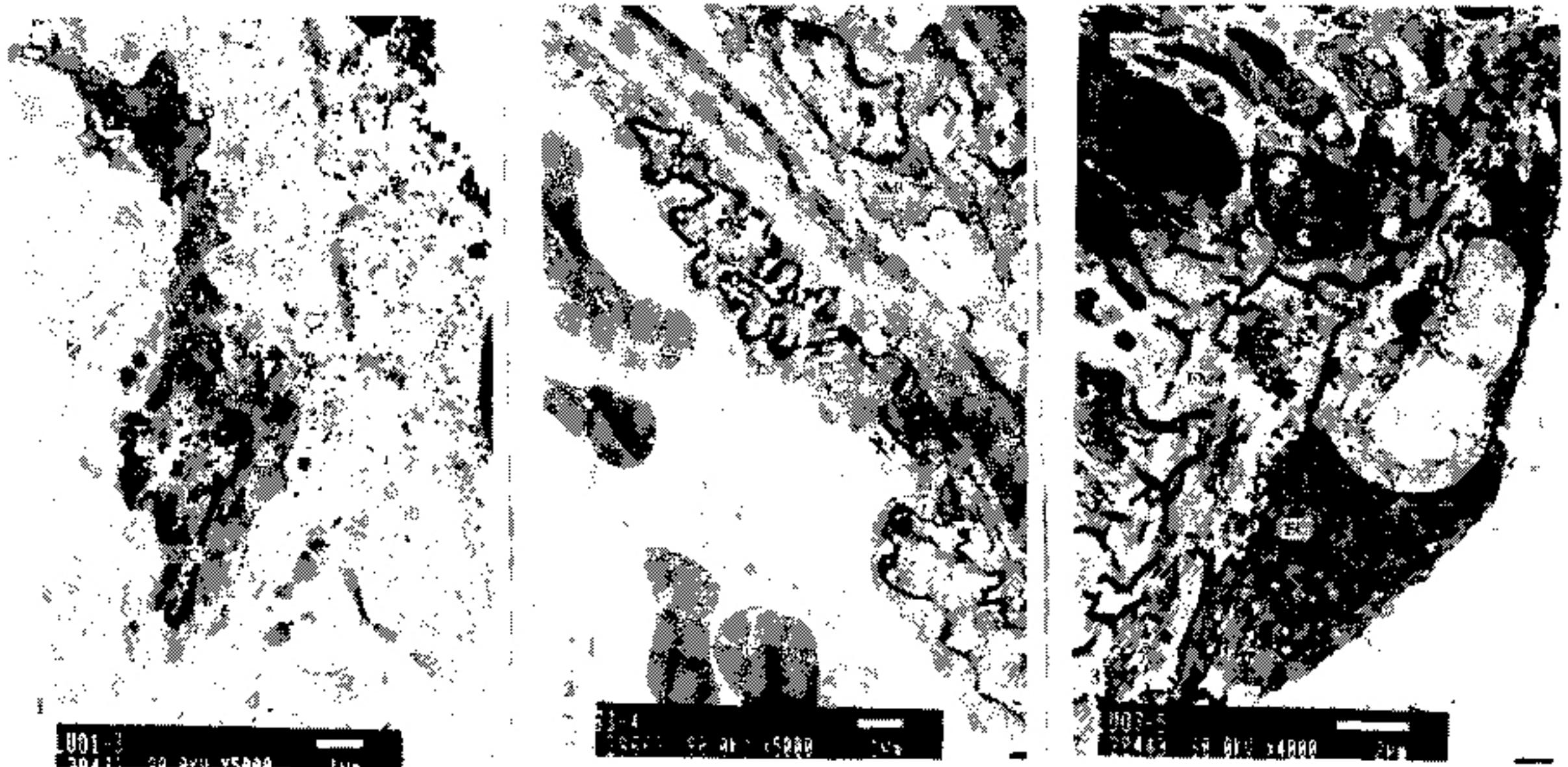


图 1 N 组 33 号兔。×4000 正常兔血管壁,内皮细胞(EC)完整,基底膜及内弹力膜(EM)完整,平滑肌细胞(SMC)正常;图 2 HC 组 1 号兔透射电镜图片。×5000 内皮脱落,内弹力膜消失、残存平滑肌细胞被大量胶原纤维所包埋;图 3 SX 组 20 号兔透射电镜图片。×5000 内皮细胞存在,但吞噬脂质、内弹力膜完整,局部未见明显的胶原纤维增生;平滑肌肿胀,基质变浅

讨 论

研究证明:高脂血症主要通过氧化型低密度脂蛋白(OX-LDL)及氧自由基损伤血管壁,内皮细胞损害是动脉粥样硬化的始动环节。内皮受损后坏死、脱落,局部胶原纤维暴露、血小板粘附、聚集,释放各种趋化因子及生长因子,使局部胶原纤维合成增加、单核细胞附壁浸润,中膜平滑肌细胞向内膜迁移、增殖;这些细胞发生表型的改变,吞噬大量脂质、形成泡沫细胞最终导致动脉粥样硬化^(5,6)。本研究中可见 HC 组随着血中 TC 及 LDL-C 水平的升高,血管壁受损,内皮细胞

大部分脱落、基底膜破坏、内膜胶原纤维增生、平滑肌细胞迁移、变性,局部脂质沉积,部分动物形成动脉粥样硬化斑块,这些变化均与文献报道相符,说明高脂血症动物模型成功。

寻找有效的抗动脉粥样硬化药物一直是受关注的课题。麝香保心丸通常是作为一种急救中成药而应用于临床。资料表明:它能减少实验性心肌梗塞面积、增加冠心病患者缺血区的血流灌注、改善缺血性 S-T、T 改变⁽¹⁻³⁾。但其机理并未阐明,其对动脉壁的影响也不清楚。本研究表明:麝香保心丸对高脂血症所致的血管损害有明显的保护作用。用药后可明显抑制血

清 TC 及 LDL-C 的浓度的升高、增加血浆 SOD 水平、保护内皮细胞和基底膜完整、抑制胶原纤维和内膜的增生、减少平滑肌细胞损害,并有减少动脉粥样硬化斑块形成的趋势。初步研究的结果提示:麝香保心丸可能有更广泛的适应症,在预防动脉粥样硬化方面有进一步研究的价值。

麝香保心丸对血管壁的保护机理可能与其组分有关。它主要由麝香、人参、苏合香、蟾酥等中药组成。基础研究发现:麝香精提物可选择性地作用于 β_1 受体、发挥强心作用,并可扩管、降压⁽⁷⁾。人参则有降低血脂、减少氧自由基、抑制平滑肌细胞增生等作用,其有效成分 G-Rg1, G-Rg3 则有拮抗 TXA₂、促进血管壁 PGI₂ 形成、抑制血小板聚集等作用,最终达到抗动脉粥样硬化的作用⁽⁸⁾。蟾酥也有强心、减慢心率、抗炎等功能⁽⁷⁾,可能通过抑制单核细胞的浸润,而发挥保护作用。但该药的整体作用究竟是通过何种途径而显效,则有待于进一步研究。

另外,本研究存在样本量较少,造模及用药时间较短,未全面观察整个主动脉病变情况等问题;这些都有待于在进一步的研究中解决。

参 考 文 献

1. 储敏,宋国秀.麝香保心丸对狗及大鼠实验性心肌梗塞的

保护作用.中草药 1996;18(5):30—31.

2. 吕国庆,戴瑞鸿,顾嘉韵,等.麝香保心丸在不稳定性心绞痛治疗中的作用.中西医结合杂志 1987;7(7):405—406.

3. 罗海明,戴瑞鸿,王受益,等.麝香保心丸改善心肌缺血作用的核心脏影像学研究.中国中西医结合杂志 1996;16(6):323—325.

4. Ferns GA, Forster L, Stewart-Lee A, et al. ProbucoI inhibits neointimal thickening and macrophage accumulation after balloon injury in the cholesterol-fed rabbit. Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:11312—11316.

5. Cox DA, Cohen ML. Effects of oxidized low-density lipoprotein on vascular constriction and relaxation: Clinical and pharmacological implication in atherosclerosis. Pharmac Rev 1996; 48(1):3—19.

6. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. N Engl J Med 1986;314:488—499.

7. 王浴生主编.中药药理与临床.第 1 版.北京:人民卫生出版社,1983:1258—1276.

8. 史载祥,陈可冀.第二届中西医结合抗动脉硬化、血栓症及一级预防国际会议述要.中国中西医结合杂志 1995;15(1):62—63.

(收稿:1997-01-08 修回:1998-04-20)

· 消 息 ·

“全国中西医结合神经内科进展讲学班暨浙江省中西医结合学会神经内科专业委员会成立及首次学术交流大会”于 1998 年 5 月 4 日~9 日在杭州召开,来自省内外的代表共 43 人出席了会议,浙江省中医学院副院长、省中医院院长王坤根、浙江省中医管理局副局长熊国治到会祝贺并讲话。浙江省中西医结合学会副会长、兼秘书长樊良卿代表浙江省中西医结合学会宣布浙江省中西医结合学会神经内科专业委员会成立,并公布了首届委员组成名单。会中张扬达教授、张炳辉教授、裘昌林副教授、陈眉副教授、姚政副教授等作了专题讲座,受到与会者的热烈欢迎。

本次大会共收到学术论文 53 篇,其中 32 篇论文在会上作了不同形式的交流,论文内容包括心脑血管疾病、锥体外系疾病、颅内肿瘤、颈椎病,以及一些少见疾病的诊断、实验室研究、中西医结合治疗、康复等。

在规范诊断标准、疗效观察和疗效评定标准方面,不少专家提供了全国性较有权威性的标准,这些标准的运用将对我省临床研究、学术研讨起到积极的作用。

这次学术活动期间,召开了两次专业委员会委员会议,讨论了本届专业委员会今后的工作重点。一致认为下一阶段的首要任务是积极发展会员。各地委员要做好当地的组织发展工作,不断壮大中西医结合神经内科专业队伍。同时加强学术研究,提高学术水平,发挥各方优势对神经系统疾病进行临床研究。特别是以脑血管疾病的中西医结合诊断、治疗、康复为重点研究对象,以活血化瘀治疗出血性脑血管病为突破口,由目前的口服活血化瘀药逐步发展为静脉给药治疗出血性脑血管病。从基础理论研究、临床实践到药物剂型改革,形成完整的诊疗体系,以推动本省中西医结合神经内科学术研究的深入开展。会议决定首届神经内科专业委员会将每半年召开 1 次。1999 年 4~5 月间,将在义乌市召开省第二次神经内科专业委员会学术交流大会。

浙江省中西医结合学会神经内科专业委员会