

丹参注射液对小白鼠缺氧心肌的影响 及超微结构的变化

上海第二医学院附属第三人民医院内科
上海第二医学院电镜室

俞国瑞 汤雪明 郑道声 黄铭新
韩玉昇

用复方丹参注射液治疗冠心病的临床疗效达 80%、心电图改善达 60%^(1,2)。关于其作用机理尚不明确,有报告丹参有增加冠状动脉血流量的作用^(3,6);但亦有报告否定此结论^(4,5);陈氏等报告用复方丹参后有提高小白鼠耐缺氧作用⁽⁵⁾;我们用丹参获得同样结论。程氏报告复方丹参可改善心肌的血液循环⁽¹⁰⁾,杨氏认为丹参可改善血粘度⁽¹¹⁾。亦有报告认为丹参具有抗凝及纤维蛋白溶解作用^(6,12)。我们曾观察丹参注射后即刻甲皱微循环血流有增快现象^(7,4)。但丹参是否能防止急性心肌缺氧的病理变化,尚无类似报告。为此,我们通过观察丹参静脉注射后的小白鼠的缺氧心肌的超微结构变化,试探求丹参注射液对急性心肌缺氧的作用机理。

材料及方法

实验用雄性小白鼠 10 只,体重为 19~26 g。分为两组:在 5 只小白鼠的尾部注射 0.6 ml 丹参(相当于生药 900 mg);另 5 只则注射生理盐水作对照组。两组中分别选取体重相近配成 5 对,于注射后约 30 分钟将配对的丹参组及对照组的小白鼠各一只投到 2,500 ml 容积的磨口玻璃瓶内,其中盛有 26°C 水 2,000 ml,并加盖密闭,使小白鼠在瓶内水中游泳。其中有一对小白鼠于置入后 15 分钟,另 4 对于置入后 31~36 分钟取出,并在 30 秒内同时杀死,剪取左心尖部内膜下心肌,立即投入 2%戊二醛二甲砷酸钠溶液中(pH7.4)固定 2 小时,然后再固定于 1%四氧化钨二甲砷酸钠溶液中 2 小时,经逐级丙酮脱水后,包埋于国产环氧树脂 618 中,用 LKB 超薄切片机切片,在国产 DXA 2-8 电子显微镜下观察其超微结构变化。

结 果

一、对照组:缺氧 15 分钟的小白鼠心肌超微结

构无明显变化。缺氧 31~36 分钟者,超微结构变化如下:(1)心肌细胞示明显肿胀,肌原纤维的肌节见轻度缩短,但有散在性肌原纤维断裂,结构模糊(图 1,见插页 1,下同);(2)线粒体示明显肿胀,其内颗粒消失,偶有小凝集颗粒。线粒体内嵴断裂至消失,有些线粒体形成空泡,严重者示破裂,有些示髓鞘样结构(图 2,见插页 1);(3)闰盘亦有明显变化,有的闰盘示间隙增宽,提示心肌损害^(14,15)和在严重病变部位示二侧细胞脱离,包括桥粒分离,有些脱离部位示有某些物质填入(图 3、4,见插页 1);(4)T 管及肌浆网变化不明显(图 1);(5)核基质变淡,染色质在核膜处有凝集现象,核膜外形有明显皱褶,提示缺氧⁽¹⁶⁾,其内折较深(图 1);(6)糖元消失;(7)毛细血管扩张,少数管内示大量红细胞及血小板凝集,提示郁血现象(图 5,见插页 2)。

二、丹参组:缺氧 15 分钟者无明显变化;31~36 分钟者心肌超微结构变化如下:(1)心肌细胞结构清晰。肌原纤维的 E 线及 H 带上 M 线分布规则,无断裂现象。在肌原纤维间有少量糖元存在(图 6,见插页 2,下同);(2)多数线粒体结构较正常,其双层膜结构仍存在。线粒体内嵴较丰满,呈平行排列。少数线粒体示嵴肿胀模糊及断裂,但无空泡或破裂现象(图 7 见插页 2);(3)心肌间闰盘形态正常,无分离现象(图 8,见插页 2);(4)T 管及肌浆网有轻度肿胀,较对照组为轻(图 6);(5)核浆密度中等,其间散布染色质,在核膜处稍有凝集,核膜外形较光滑,但亦有些示轻度锯齿样,其内折不深,经常可见到 1~2 个核仁(图 6);(6)心肌内毛细血管无扩张现象,并在多数血管内见到单个红细胞呈线状,提示血流增快。

讨 论

有关心肌缺氧所引起的超微结构变化,国外有很多报告,Haft、Kloner 氏等^(16~18)将急性心肌缺氧的

超微结构变化总结以下几点:

(1)糖元消失:首先出现在心室的部分,随后在蒲肯野氏丛,这种改变仅在吸入含氧9%以下时发生;(2)T管及肌浆网扩张,主要由于细胞内水肿引起;(3)线粒体改变,在严重缺氧后数分钟出现,首先示线粒体内颗粒消失,接着出现嵴的断裂,以后可有较浓的物质沉着,这往往在缺氧后40分钟左右出现,可能是蛋白变性产物所致,出现线粒体改变往往标志心肌细胞受损是不可逆性的变化;(4)肌原纤维病变主要为肌束收缩,肌节变长狭;(5)闰盘增宽;(6)在较长期缺氧后,可出现类脂滴;(7)在明显细胞内水肿时,其核浆变淡,染色质聚集于边缘;(8)在肌纤维外,微血管可出现内膜水肿。本文中对照组变化基本符合上述变化。Trump氏⁽¹³⁾曾将缺氧心肌超微结构的改变分成七期,按其分类法,本文对照组的改变是属于第5~6期,而在丹参组的改变则仅在1_a期。线粒体是心肌能量的代谢器官,在缺氧早期,首先出现线粒体肿胀,以后示嵴断裂或消失,结果引起了三羧酸循环及氧化磷酸化作用下降,使ATP生成减少,以致影响及细胞内的正常功能。例如细胞膜上Na-K泵功能下降,引起了细胞内钠水积储而出现水肿。线粒体嵴断裂及溶解。本文中对照组所示的表现符合典型的急性缺氧心肌超微结构变化,而在丹参组中则改变较轻,似说明在丹参组中上述生化变化过程较缓慢,提示丹参有保护缺氧性心肌防止或减轻其超微结构变化作用。

有关丹参保护缺氧心肌的机理,目前尚未明确,根据上海药研所报告丹参对正常搏动心脏有轻度增加冠脉流量现象。丹参组及对照组在缺氧条件下均有明显心率减慢($P < 0.001$),但两组间无明显差别。在超微结构观察下,在对照组中见到散在性瘀血现象;而

在丹参组中,亦未见到有微血管扩张现象,因此似不能用冠脉扩张来介释丹参保护缺氧心肌的作用。本组小白鼠在缺氧后剖胸取出的心脏标本,丹参组都仍呈鲜红色,而对照组则略呈紫色,由缺氧后心脏标本所见仍提示丹参组中冠状动脉的血氧较高。Chien氏发现红细胞带氧的效能和血流速度快慢有关,血流愈慢红细胞带氧及释氧效能亦愈差。Eander氏发现聚集的红细胞释氧较慢。本文对照组在部分血管中出现有血小板凝集及红细胞瘀积,而在注射丹参组中则无此现象,相反有提示血流增快的现象⁽⁹⁾。此外,我们曾在肠系膜微循环电影及甲皱微循环中观察到注射丹参后确有显著增快血流作用。亦可用以进一步介释用药后微循环血流速度的增快是丹参保护心肌的主要作用。

附表 缺氧组和丹参组超微结构变化表

缺 氧 组	丹 参 组
糖元下降	糖元下降程度较轻
T管和肌浆网扩张、水肿	T管轻度扩张,但胞浆水肿不明显
肌纤维改变、肌节改变不大、局部有纤维断裂	不明显
线粒体肿胀、嵴断裂,有的有髓鞘样结构	轻度变化、大部分线粒体正常
闰盘的中间连接有扩张,局部形成一个囊泡	闰盘无甚变化
核的浆较淡,染色质在边缘浓集	核基本正常
由于血流缓慢,而引起血液停滞,毛细血管扩张,充满红细胞及血小板的堆积	未见血液停滞现象

(本文承钟戴三、罗凤娣及朱益群同志协助动物实验,特此致谢)

参 考 文 献

- 1.上海丹参协作组:复方丹参注射液治疗冠心病临床疗效观察。心血管病 2:1, 1974
- 2.上海第一医学院生理教研组等:丹参制剂静脉滴注治疗冠心病的疗效及原理初步探讨。中华内科杂志 2: 203, 1977
- 3.上海第九制药厂:丹参及复方丹参注射液的研究。医药工业 1: 14, 1973
- 4.湖南医学院附属第一医院:丹参对狗冠脉循环的影响。内部资料
- 5.陈维洲、王志敏等:复方丹参对动物耐缺氧的心脏血液动力学研究。药学学报 14: 325, 1979
- 6.上海第一医学院中山医院等:注射大剂量复方丹参对狗左冠状动脉回旋支流量、股动脉及左心内压力的影响。医药工业 4: 16, 1976
- 7.沈慧玲、俞国瑞、郑道声:丹参、丹参 201 及丹参注射液对冠心病患者甲皱微循环即时作用的观察。中华医学会全国内科学会第一届学术会议心血管分册论文摘要 17 页, 1980
- 8.浙江医科大学附属二院心血管组:丹参 II 号治疗冠心病的临床及实验研究。中医研究院中西医结合防治研究心血管病资料 50 页, 1978
- 9.Dintenfass L: Rheology of blood in diagnosis and preventive medicine. P 30, Butterworth Co, London, 1976

(下转第 49 页)

指标等检查。同时, 中医的诊法也可对西医诊断有所帮助, 例如舌诊对白塞氏病的诊断及脑血管病的预后判断等。特别是对中医“证”的研究进展, 将使中西医结合诊断指标逐渐丰富。很多内分泌学、免疫学等检查指标既然对探讨“证”的实质有参考意义, 就有可能应用于临床而成为诊断的参考。

在治疗方面, 中西医结合正沿着多种途径和方式前进。在西医诊断的前提下进行中医辨证论治的方式已行之多年。近年来对常见病的治疗积累了更多的经验, 对一些少见病也不断有所报道。除传统的中医辨证论治外, 有结合西医理论辨证论治的, 例如根据某些疾病的病理解剖变化或血液理化性质的改变, 试用活血化瘀法治疗而取得了较好的效果; 还有针对某些化验指标从中医理论提出设想进行论治的, 例如肾炎的蛋白尿、肝炎的肝功能异常、冠心病的高脂血症等等。对于实践中行之有效的治法方剂, 从方到药的研究, 从药到有效成分的提取, 逐步深化, 提高疗效, 这也是内科领域中西医结合的一个重要方面, 靛玉红、青蒿素等的发现和应用可以为例。至于中西医疗法结合应用, 取得优于单一疗法的效果, 近年来也继续有所报道。特别是有些治疗方案, 例如甲状腺功能减退的治疗, 是在理论研究的基础上提出的, 更有较高的水平。

陈可冀:

内科领域内的理论研究和临床研究都应当得当重视。当前首先应当结合传统理论和临证规律, 在防治内科病的实用性和科学性上作出努力, 要确证一些有

效治法和方药, 提高疗效, 解决实际问题, 同时密切结合理论进行系统的研究。

目前看来, 有前途的治疗内科病的治法或方药至少有以下几个方面: 1. 可以确证一些中医扶正方药或其他药物中若干有特点的免疫促进剂 (Immunoadjuvents), 以提高目前应用现代医学疗法也感到棘手的治疗某些难治的慢性病和抗癌的效果。现已证明, 马兜铃酸 (Aristolochic acid)、千金藤素 (Cephaanthine)、异莰术醇 (Iso-curcumenol) 都是低分子免疫促进剂, 结构简单, 容易研究, 副作用小。固卫解表的玉屏风散, 以及人参、黄芪也是值得研究的。2. 确证一些确有双向调节作用的方药。调节机制是中医治病的重要机理, 根据《伤寒论》和《金匱要略》的论述, 古方肾气丸和五苓散都治“小便不利”和“小便反多”, 李杲的补中益气汤对高血压或低血压表现为气虚的都有一定作用, 若能科学地从临床明确其疗效范围和原理, 很有理论和实际意义。3. 确证一些根据中医活血化瘀法则提出的方药的抗血小板和抗高粘综合症的疗效, 目前已很有苗头, 需要扩大验证, 以提高预防和治疗血栓栓塞性疾病的疗效。4. 确证一些“化痰浊”和“利胆除湿”方药的降脂和抗动脉粥样硬化的疗效和机理; 芳香温通和柔肝熄风方面在抗心肌缺血方面的解痉作用和机理, 都非常值得深入研究。应当说, 只有在应用上解决问题时, 理论研究才更有意义, 同时, 也只有中西医结合在理论上有所发展, 这个治疗途径或方法才更有科学性。因此, 要把中医学术作为一个完整的体系研究。

(何愉生、周文泉整理)

(上接第 31 页)

10. 程关荣等: 实验性心肌梗塞、毛细血管变化及复方丹参对它的影响. 上海第一医学院 1979 年学术论文摘要 57 页
11. 杨学义等: 124 例正常人和 24 例冠心病患者大量滴注丹参制剂前后血液粘度变化观察. 同上 82 页
12. 李承珠等: 丹参对正常家兔体外血栓形成影响的动力学观察. 同上 32 页
13. Trump BF, et al: Studies on the subcellular pathophysiology of ischemia of myocardium. *Circulation* 158: 363, 1976
14. Wakabayashi T, et al: A comparative electromicroscopic study of adriamycin cardiotoxicities in rabbits and hamsters. *J Electron Micro* 29:106, 1980
15. Dhalla NS, et al: Energy state and ultrastructure of the substrate depleted heart. Recent advances in cardiac structures and metabolism. Ed. Bajusz E. University Park Press, Baltimore, 1:81, 1972
16. Kloner RA: Effect of hyaluronidase during the early phase of acute myocardial ischemia. An ultrastructure and morphometric analysis. *Am J Card* 40:43, 1977
17. Jennings RB, et al: Ultrastructures in acute myocardial ischemia. Effect of ischemia on myocardial function. Ed. Donald KW. Lingstone Co, London, 1972
18. Haft PY: Acute hypoxia of the myocardium metabolism of hypoxic and ischemic myocardium. P 73, Ed. Monet PS, S Karger Basel, 1972