

“失笑散”对实验性动脉粥样硬化应激心肌电镜观察

空军总医院 内二科 张相尧
电镜室 马复先 郭淑敏 胡俊

内容提要 本文用电镜观察 47 只小白鼠，探讨中医方剂“失笑散”对实验性动脉粥样硬化应激心肌改变的影响。结果表明：该药有显著减轻心肌微血管挛缩、血小板聚集及线粒体等组织的破坏，从心肌组织超微结构揭示了“失笑散”的某些功效。

“失笑散”是中医传统方剂，近代用以治疗冠心病取得较好效果，单味药的研究偶见报道^{〔1,2〕}，但缺乏超微结构分析，本文报告该药对实验性动脉粥样硬化应激心肌的电镜观察。

材料和方法

一、正常组：解剖正常环境中生活的成年小白鼠 10 只，取心肌组织制作电镜样品。

二、应激组：将成年小白鼠 15 只，放入冰水浴中，经过 30 分钟后取出，分别于 10、20、30 分钟以断头术处死，立即取心肌组织制作电镜样品。另取小白鼠 6 只，置离心机中以 500 转/分离心，15 分钟后同上法处死及取标本。

三、实验组（实验性动脉粥样硬化组），将饲胆固醇后造成动脉粥样硬化小白鼠 9 只，置离心机中以 500 转/分离心，15 分钟后取出，分别于立即、20、30 分钟处死并取标本。

四、失笑散组：将实验性动脉粥样硬化小鼠 11 只，按每只每日 0.5g 失笑散（生蒲黄、五灵脂等量），拌于饲料中连续喂一周后，取其中 9 只同上法离心、处死及取标本。另取小鼠 2 只置冰水浴中，经 30 分钟后同上法处死及取标本。

电镜观察结果

一、毛细血管及小血管形态变化

1. 正常组：共观察小鼠心肌中 680 根毛细血管，其中横断面 453 个，纵断面 227 根，管腔形态正常（图 1），未见异常收缩峰（毛细血管收缩时，内膜凸出伸入管腔呈山峰状）。小血管形态也正常。

2. 应激组：冰水应激小鼠共观察 1,750 根毛细血管，其中横断面 920 个，纵断面 830 根，管腔有改变者 1,240 根，占观察总数的 70.86%，表现为收缩变

形、管腔狭窄，有的收缩峰使红细胞受阻（图 2）。处死时间不同，收缩峰形态及数量亦有差别，10 分钟内处死者收缩峰正常（峰较多而密，顶尖而高），20~30 分钟处死者峰少而稀疏，顶低钝呈半圆形。离心应激小鼠的血管改变同上比较近似。

3. 实验组：共观察 1,380 根毛细血管，其中横断面 530 个，纵断面 850 根，管腔有改变者 960 根，占观察总数的 69.57%，管腔狭窄变形程度较应激组重。收缩峰形态、数量异常，峰少而稀疏、顶圆钝而高，经 20~30 分钟处死者仍未恢复常态（图 3）。离心应激小鼠的血管改变与上近似。

4. “失笑散”组：共观察毛细血管 1,485 根，其中横断面 629 个，纵断面 856 根，还观察了小血管 18 根。毛细血管仅找到 105 根有轻微狭窄变形，收缩峰散在，顶圆钝而低，占观察总数的 6.99%；小血管仅个别观察到收缩峰有上述异常改变。

二、毛细血管及小血管腔内血小板变化（见附表）。

附表 毛细、小血管腔内血小板变化

电镜观察 实验动物	血管数	检 出 率				状 况	
		查出 血小板 管腔数	%	查出 血小板 动物数	%	散在	聚集堆
正 常 组 (10只)	680	3	0.44	2	20	全部	无
* 应激组 (15只)	1750	63	3.60	13	86.5	少数	多数
实 验 组 (11只)	1380	76	5.51	11	100	极少	大多数
失笑散组 (11只)	1503	19	3.26	10	99.9	多数	少数

* 均为冰水应激小鼠

毛细血管腔中血小板检出率统计学处理如下：正常组与应激组 $X^2=36.35$ $P<0.01$ ，正常组与实验组 $X^2=29.92$ $P<0.01$ ，实验组与“失笑散”组 $X^2=8.23$ $P<0.01$ 。说明上述各组有统计学意义。应激组与实验组血小板检出率均显著高于正常组，喂饲“失笑散”后，可使实验组血小板检出率明显降低。

从血小板状态看，正常组呈散在，应激组多数聚集，实验组则大多数聚集成堆(图4)，而“失笑散”组仅少数聚集，多数已分散。

三、应激刺激后毛细及小血管周围心肌组织改变。

正常小鼠血管周围心肌组织无改变；应激刺激后部分小鼠有线粒体肿胀、嵴断裂现象。实验组在应激后有4只小鼠即刻死亡，其中一只在心肌一根血管中发现血小板和红血球凝块，周围心肌中线粒体破坏明显(图5)，糖元减少，还可见到少量肌细胞破坏相，上述现象多见于应激后30分钟处死小鼠。“失笑散”组心肌血管周围改变与应激组类似，不同点是线粒体异常较多，局部糖元颗粒有减少现象。

讨 论

我们选用冰水及离心作为刺激条件的根据是：(1)临床资料指出急性心肌梗塞多发于寒冷季节⁽³⁾，精神因素可引起冠状动脉痉挛导致心绞痛、急性心肌梗塞，甚而猝死⁽⁴⁾。(2)“冷加压”试验可引起反射性血管收缩、血压升高及儿茶酚胺释出增多等反应；精神刺激也可使儿茶酚胺释出增多。而儿茶酚胺可促使冠状动脉痉挛、心肌电不稳定及血小板聚集等一系列反应已屡见报道。近年来研究冠状动脉痉挛多在有粥样斑块部位，冠心病病人血小板功能多属亢进状态，故其应激反应更为强烈。

正常及动脉粥样硬化小鼠予以上述刺激，心肌组织超微结构产生某些改变，应用“失笑散”后病变消散或减轻，本文实验已取得初步结果。

一、应激刺激引起心肌毛细、小血管的收缩峰改变：在同一条件刺激下，正常与动脉粥样硬化小鼠产生的收缩峰迥异，前者峰低或顶高尖而易恢复常态，故除去刺激，管腔自然流畅；后者由于峰顶圆钝且高，不易恢复常态，致使血细胞、血小板等流通不畅，阻塞于管腔内⁽⁵⁾。

毛细血管主要由周细胞和内皮细胞基膜组成，后者含肌球蛋白，在适当刺激下内皮细胞可以收缩，引起毛细血管腔变形。动物喂饲高胆固醇，可以造成实验性动脉粥样硬化，电镜可见到毛细、小血管壁脂质广

泛浸润，血管内膜平滑肌增生，其纤维走向与中层平滑肌不一致，影响管壁收缩。毛细及小血管可以产生应激性收缩，推论冠状动脉大支也可能引起收缩，临床遂表现心绞痛、心律失常、急性心肌梗塞，甚而猝死。

二、毛细、小血管腔内血小板变化规律：正常小鼠血小板检出率为0.44%，且散在分布，应激刺激后增至3.60%，且聚集一块。患动脉粥样硬化的人或动物，血管内皮产生 PGI_2 （前列环素）能力降低，血小板功能多属亢进，形成 TXA_2 （血栓烷 A_2 ）增多⁽⁶⁾， PGI_2/TXA_2 动态平衡被破坏，促使心肌血管收缩、血小板聚集及粘附力增强⁽⁷⁾。

电镜观察血小板聚集堆常在管腔凹陷部位或收缩峰底部，血小板聚集现象可能迟于血管收缩，因后者可使血管内皮细胞联结之间缝隙增大，平滑肌或胶原暴露，促使血小板聚集。正常动物心肌微血管功能良好，血小板少数聚集亦易化为散在，动脉粥样硬化微血管腔凹凸不平，血小板聚集堆滞留时间长，导致第一相转入第二相反应，引起血小板释放产生血凝的可能性，使局部心肌血管产生血栓，如堵塞冠状动脉大支，即可发生急性心肌梗塞。

动脉粥样硬化应激小鼠喂饲失笑散后，血小板检出率减少有统计学意义。从异常收缩峰看，实验组占69.57%，失笑散组仅为6.99%，约减少10倍。失笑散显著降低血小板的聚集作用，可能通过松弛血管平滑肌，减少异常收缩峰阻塞管腔的危害。

三、应激刺激后毛细、小血管周围心肌组织改变：心肌组织损害常可见线粒体肿胀、嵴断裂及糖元颗粒减少等现象。以实验组最重，应激组较轻，而失笑散组电镜所见与后者近似，说明失笑散可减轻心肌损害，可能通过松弛血管、抗血小板聚集，使心肌供血改善有关。

四、失笑散治疗动脉粥样硬化浅论：通过电镜观察，可见动脉粥样硬化应激小鼠心肌血管收缩变形、血小板聚集成堆及线粒体等破坏现象，造成“气滞血瘀”状态。喂饲失笑散后，以上病理改变明显减轻，血管松弛，血小板化为散在，线粒体等破坏减轻(图6)，达到了“行气活血”的治疗效果。本文实验从心肌组织超微结构揭示了失笑散的某些功效，且为药物研究提供了一些线索。

(本文各图见封三)

参 考 文 献

1. 湖南省中医药研究所. 蒲黄的综合研究. 内部资料, 1977.

2. 上海第二医学院病理生理教研组, 等, 蒲黄防治家兔实验性动脉粥样硬化的观察. 新医药学杂志 1978; 11:17.
3. 王衍文, 等, 急性心肌梗塞发病与气候关系的探讨. 第一届全国内科学术会议论文摘要, 心血管病分册, 1980.
4. Myers HA, et al: Circumstances attending 100 sudden death from coronary artery disease with coroner's necropsies. British Heart J 1975; 32:313.

5. 陈维君, 等, 家兔实验性动脉粥样硬化模型的血流流变学观察. 中华心血管病杂志 1983; 10(4):297.
6. Ohmori M, et al. Thromboxane A_2 as a precipitating factor in coronary arterial spasm of variant angina. Circulation 1983; 68:113.
7. 郑宗铮. 冠状动脉痉挛. 中华内科杂志 1984; 23(3):179.

中西医结合治疗女子不孕症32例

新疆乌鲁木齐市中医医院妇产科 邵玉琪

近三年来, 我们采用中西医结合方法, 共治疗 32 例女子不孕症, 疗效满意, 报告如下。

临床资料 32 例中年龄最小者 22 岁, 最大者 37 岁, 其中 22~26 岁者 8 例, 27~31 岁者 16 例, 32~36 岁者 6 例, 36 岁以上 2 例。

民族别: 汉族 12 例, 维吾尔族 8 例, 回族 6 例, 蒙族 6 例。

检查方法: 1. 丈夫精液检查; 2. 妇科内诊检查; 3. 输卵管造影或通液; 4. 基础体温测量; 5. 子宫内膜活检。

病因: 卵巢功能失调者 18 例, 输卵管不通或通而不畅者 12 例, 生殖器结核 2 例。

治疗方法 1. 中医辨证论治: (1) 肝郁气滞, 气血失调者 11 例。证见: 月经量少, 色紫暗, 心烦, 乳房胀痛, 舌苔薄白, 根微黄, 舌质暗有瘀点, 脉弦滑。治宜舒肝解郁, 养血调经, 以柴胡疏肝散合四物汤化裁: 当归、白芍、川芎、柴胡、香附、枳壳各 10g 细辛 3g。下腹痛重者, 加灵脂、蒲黄各 10g, 另元胡粉 3g, 吞服。

(2) 冲任两虚, 寒客胞宫者 9 例。证见: 月经前后不定期, 腰酸, 腿软, 白带稀, 少腹发凉, 舌胖嫩, 苔薄白, 脉沉细。治宜补益冲任, 温经散寒, 四物汤合五子衍宗丹化裁: 当归、赤芍、川芎、熟地、女贞子、菟丝子、枸杞子、仙灵脾、巴戟天、附子、干姜各 10g 细辛 3g。白带多稀者加苍、白术各 10g。

(3) 湿热下注, 冲任失调者 6 例。证见: 月经量中, 色紫红, 先后不定期, 白带多有臭味, 舌尖红, 苔薄根黄, 脉弦滑。治宜清热化湿, 调理冲任, 取傅青主完带汤化裁: 黄芩、黄连、败酱草、车前子、白术、苍术、当归、白芍、丹皮各 10g 细辛 3g 椒目 6g。腰酸痛者加杜仲、川断、寄生各 15g。

(4) 心脾不足, 气血两亏者 6 例。证见: 面色胱白, 经期后错, 色淡红, 量中, 舌质淡红, 苔薄白,

脉弦细。治宜益气养血, 补益心脾, 以人参归脾汤化裁: 当归 10g 白芍、党参、黄芪、阿胶各 15g 女贞子、枸杞子、仙灵脾各 10g 川断、寄生各 15g 细辛 3g 椒目 5g。

以上中药每日一剂水煎服, 15 剂为一疗程。经期改方, 采用活血、化瘀、理气之品。方药: 当归、赤芍、川芎、香附、柴胡、益母草、红花、泽兰、牛膝各 10g, 随症加减。一般服用 3~4 剂。

2. 西医治疗: 对由输卵管不通或通而不畅者用青霉素 80 万 u, 链霉素 0.5g, 氢化可的松 25mg, 生理盐水稀释至 12~14ml 作宫腔注入, 隔日一次, 七次为一疗程, 一般用 2~3 疗程 (月经干净后三天作宫腔注入, 经期停用)。

卵巢功能失调者: 用乙萘酚、黄体酮周期治疗 1~3 疗程 (其中 6 例采用舒经芬周期治疗 1~3 疗程)。

疗效观察 32 例不孕妇女中, 经中西医结合治疗而受孕者 18 例, 总有效率为 56.25%, 其中三个月内治愈妊娠者 12 例, 6 个月内治愈妊娠者 5 例, 1 年内治愈妊娠者 1 例。在 18 例受孕妇女中, 一般在服中药 15~90 剂, 西药周期治疗 1~3 疗程, 宫腔注药 10~30 次后, 诸症状消失或减轻而受孕。其中由于卵巢功能失调, 治疗后有孕者 11 例, 占有孕率的 61.11%; 由输卵管不通而引起, 经治疗而有孕者 7 例, 占有孕率的 38.88%。两例生殖器结核治疗一年均未孕。

体会 1. 冲任两虚, 肝郁气滞, 与卵巢功能失调有关。中医以补肾调肝为主, 西医按月经周期阶段, 分期用药, 实践证明, 这种中西医结合调经方法比单用中药或西药疗效好。2. 输卵管不通所致不孕, 亦以西药用抗生素加氢化可地松宫腔注入; 中医辨证用药, 经期改用活血、化瘀、理气之品的中西医结合治疗, 则能改善局部血循环, 有效地使粘连的纤维组织松解, 有利于输卵管通畅。