

制首乌醇提取物预防鹤鹑动脉粥样硬化的研究

中医研究院西苑医院老年医学研究室 王 巍 景厚德*

内容提要 本文首次报道应用鹤鹑快速动脉粥样硬化 (AS) 模型研究制首乌醇提取物预防鹤鹑实验性高脂血症和 AS 的作用。结果表明制首乌醇提取物能提高血浆中 HDL-C/TC 比值, 显著抑制高脂血症鹤鹑的血浆 TC、TG、FC 和 CE 的升高, 延缓 AS 的形成和发展。

最近我们首次在国内建成了快速鹤鹑 AS 模型⁽¹⁾, 为验证该模型的可靠性和实用性, 并进一步研究何首乌的降脂和抗 AS 的作用, 我们观察三个剂量的制首乌醇提取物对高脂血症鹤鹑血浆高密度脂蛋白的胆固醇 (HDL-C)、总胆固醇 (TC)、游离胆固醇 (FC) 和甘油三酯 (TG) 的影响及预防 AS 的作用。

材料和方法

实验用江苏产的何首乌, 经鉴定为蓼科植物 *Polygonum multiflorum* Thunb 的块茎。按《江苏省中药饮片炮制规范》炮制成制首乌, 用 95% 乙醇加热回流提取, 干燥后得每克相当于制首乌 11.9 克的制首乌醇提取物。

诱发饲料配方: 面粉 69%、麸皮 4%、骨粉和贝粉各 3%、胆固醇 1%、脂肪 20% (猪油: 羊油: 花生油 = 2: 2: 1) 和添加剂 (含多种维生素及微量元素)。

选用体重为 $77.4 \pm 9.6\text{g}$ ($M \pm SD$) 的雄性日本鹤鹑 (*Coturnix coturnix japonica*) 46 只, 成对关在 $17 \times 17 \times 20\text{cm}^3$ 铁笼内, 保持室温 $23 \sim 25^\circ\text{C}$ 和 12 小时光照、12 小时黑暗。根据鹤鹑空腹时血浆 TC 水平和体

重随机分成四组: 对照组 16 只动物, 另外三组 每组 10 只动物分别为小剂量 (0.084g/kg/日)、中剂量 (0.84g/kg/日)、和大剂量 (8.4g/kg/日) 制首乌醇提取物给药组。四组都喂诱发饲料 6 周, 同时灌胃给药或蒸馏水 6 周。

每天记录各组鹤鹑进食量, 每周禁食 12 小时后称体重。实验前和第 2 周末起每周测空腹鹤鹑的血浆 HDL-C、TC、FC 和 TG 水平, 应用酶法在 720 微流量分光光度计上测定。TC 和 FC 酶试药是日本协和发酵工业株式会社制造, TG 和 HDL-C 酶试药是日本 Yatron 株式会社制造。

6 周后处死全部鹤鹑 (对照组在中途处死 4 只以观察 AS 形成情况), 分离出肝脏、心脏、主动脉及左、右头臂动脉。称肝脏重量并计算肝系数 (每一百克体重肝脏的克数)。沿主动脉前壁中线纵切, 打开主动脉及左、右头臂动脉, 经苏丹 IV 染色后按有关主动脉斑块分级标准分级⁽²⁾。

结 果

一、一般情况

表 1 不同剂量制首乌醇提取物对鹤鹑血浆 HDL-C 和 HDL-C/TC 比值的影响 ($M \pm SD$)

组 别	HDL-C (mg%)						HDL-C/TC (%)					
	实验前	2 周	3 周	4 周	5 周	6 周	实验前	2 周	3 周	4 周	5 周	6 周
对照组	53.1 ± 8.5	76.0 ± 37.0	70.0 ± 32.0	69.8 ± 42.6	112.8 ± 81.0	284.2 ± 252.3	46.3 ± 10.0	4.6 ± 1.7	3.1 ± 1.2	2.0 ± 0.9	4.8 ± 3.7	14.1 ± 10.9
小剂量 给药组	52.7 ± 8.2	48.3* ± 8.7	73.8 ± 24.9	87.6 ± 34.0	81.2 ± 39.8	75.3* ± 35.5	45.5 ± 7.7	4.8 ± 2.1	3.3 ± 1.0	3.1 ± 1.0	4.6 ± 2.1	9.4 ± 5.7
中剂量 给药组	51.4 ± 7.0	40.5* ± 15.0	48.7 ± 7.9	79.6 ± 46.4	56.4 ± 22.4	64.0* ± 10.9	44.5 ± 7.9	4.3 ± 2.6	5.2 ± 4.9	4.7** ± 3.0	3.6 ± 2.3	8.8 ± 6.3
大剂量 给药组	53.0 ± 7.6	51.3 ± 11.5	62.3 ± 10.1	81.8 ± 26.3	117.5 ± 28.0	65.3* ± 9.4	43.6 ± 4.3	11.2*** ± 5.9	9.1*** ± 4.6	6.1*** ± 1.9	14.2*** ± 5.9	25.5 ± 14.4

与对照组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

* 中医研究院中药所药理室

实验期间给药组与对照组动物进食诱发饲料的量无显著差异, 实验后给药组的体重与对照组比较无显著差异, 大剂量组动物存活率显著低于对照组 ($P < 0.05$), 其它二给药组则与对照组无显著差异。提示大剂量制首乌醇提取物连续给药 6 周对动物健康有影响。

二、血脂

1. 血浆 HDL-C 和 HDL-C/TC: 各给药组血浆 HDL-C 在实验结束时比对照组显著下降。但各给药组在 3 周和 4 周的 HDL-C/TC 比值与同期对照组比较有升高趋势, 特别是大剂量给药组在 2、3、4、5 周较对照组同期的 HDL-C/TC 比值有非常显著的上升。提示药物可使 HDL-C 的相对浓度升高, 见表 1。

表 2 不同剂量制首乌醇提取物对鹌鹑血浆 TC 和 CE 的影响 ($M \pm SD$)

组别	TC (mg%)		CE (mg%)	
	实验前	6 周	实验前	6 周
对照组	117.4 ± 21.8	1882.5 ± 659.5	67.3 ± 16.1	978.3 ± 365.0
小剂量 给药组	116.6 ± 12.7	1153.1 * ± 551.8	67.4 ± 10.5	591.9 * ± 309.6
中剂量 给药组	117.6 ± 18.9	1143.3 ** ± 454.9	66.8 ± 16.2	548.1 ** ± 240.4
大剂量 给药组	112.3 ± 11.2	366.1 *** ± 239.0	62.9 ± 9.1	148.5 *** ± 99.2

与对照组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

2. 血浆 TC 和胆固醇酯 (CE, 系 TC-FC 之值): 三个给药组都能在 6 周时显著抑制血浆 TC 和 CE 的升高。随着给药剂量增加, 抑制作用也增大, 见表 2。

3. 血浆 TG 和 FC: 各给药组在实验不同期间血浆 TG 水平都比对照组有下降趋势, 小剂量组在 6 周, 中剂量组在 3、4 周, 大剂量组在各周分别较同期对照组显著降低。血浆 FC 水平除小剂量组在 3 周, 中剂量组在 2 周分别与同期对照组无显著差异外, 三给药组在各周都比同期对照组显著下降。表明该药能抑制高脂血症鹌鹑血浆 TG 和 FC 的升高, 并具有一定的量效关系 (表略)。

三、对主动脉病变形成的影响

各给药组主动脉病变平均得分和病变率都较对照组有下降趋势, 且大剂量组病变平均得分显著低于对照组。说明该药有一定的延缓 AS 发展的作用。见表 3。

四、肝系数

表 3 不同剂量制首乌醇提取物对鹌鹑

主动脉 AS 的预防作用

组别	动物数	主动脉病变分级						总分	平均得分 ($M \pm SD$)	病变率 (%)
		0	0.5	1	2	3	4			
对照组	12		1	3	5	1	2	24.5	2.04 ± 0.96	91.7 (11/12)
小剂量 给药组	10		3	2	4	1		14.5	1.45 ± 0.86	70.0 (7/10)
中剂量 给药组	10		3	2	5			13.5	1.35 ± 0.70	70.0 (7/10)
大剂量 给药组	8		3	3	2			8.5	1.06 ± 0.62	62.5 (5/8)

与对照组比较 * $P < 0.05$ 。

各给药组与对照组的肝系数无显著差异。说明药物对诱发饲料引起的肝重量的增加无保护作用。

讨 论

制首乌醇提取物在鹌鹑 AS 模型上表现的降脂和预防 AS 的效应与以前人们用家兔 AS 模型研究何首乌的结果颇一致。由于实验中选用三个剂量, 可看出药物有一定的量效关系。虽然随着剂量增加预防 AS 的作用增大, 但只有大剂量才有显著作用, 同时大剂量药物显著降低存活率, 有一定的毒性, 因此尚需进一步在中剂量和大剂量范围内寻找毒性小又有显著延缓 AS 形成的合适剂量。

本实验中 HDL-C 的测定比单独应用胆固醇测定更有利于抗 AS 的研究。1975 年 Miller 等重新提出 AS 与 HDL-C 水平呈负相关的观点⁽³⁾。流行病学的调查表明 HDL 是冠心病的负危险因子⁽⁴⁾。细胞培养证明 HDL 能抑制细胞摄取富含胆固醇的低密度脂蛋白 (LDL), 促进已蓄积于细胞中的胆固醇的排除⁽⁵⁾。HDL 在卵磷脂-胆固醇酰基转移酶作用下从动脉壁吸收胆固醇运到肝脏异化^(6,7)。LDL 与动脉管壁细胞表面受体结合被摄取到细胞内, 因 HDL 竞争性结合作用抑制了 LDL 的摄取⁽⁷⁾。所以 Miller 等的观点日益为人们所接受。实验中给药组 HDL-C 水平显著下降, 这似乎与 Miller 等的观点相矛盾。实际上高胆固醇摄入可使 HDL-C 升高, 如喂饱和脂肪和胆固醇的小型猪, 血浆中 HDLc (HDL 的亚属) 浓度显著升高, 此种情况也可在喂胆固醇的狗、大鼠和人身上产生⁽⁸⁾。本实验给诱发饲料, 鹌鹑出现 HDL-C 显著升高也属此情况, 而给药组 HDL-C 水平显著下降可能与药物显著降低血中胆固醇水平有关。值得注意的是反映 HDL 在血脂中相对浓度的 HDL-C/TC 的比值

在给药组是升高的,特别是大剂量组比对照组显著地升高。因此我们认为喂胆固醇时血中 HDL-C 水平的意义与流行病学中 HDL-C 意义不能等同,但 HDL-C/TC 的比值具有一定的意义。

参 考 文 献

1. 王 巍, (张厚德). 鹌鹑动脉粥样硬化模型的建立. 中华心血管病杂志 1984; 待发表.
2. 施新猷. 医学动物实验方法. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1979: 234.
3. Miller G J, Miller NE. Plasma high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. Lancet 1975; 1(7879): 16.

4. Gordon T, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease Amer J Med 1977; 62: 707.
5. Carew TE, et al. A mechanism by which high-density lipoprotein may slow the atherogenic process. Lancet 1976; 1(7973): 1315.
6. 钟福孙. 高密度脂蛋白, 胆固醇运输与冠心病. 国外医学临床生化和检验学分册 1980; 1(3): 32.
7. 周 新. 低 HDL 的病理生理. 湖北医学院学报 1981; 1(1): 49.
8. Tall AR, Small DM. Body cholesterol removal, Role of plasma high-density lipoproteins. In Paoletti R, Kritchevsky D, eds. Advances in lipid research. 17. London: Academic Press, 1980: 4.

中西医结合治疗急性化脓性扁桃体炎初步疗效观察

北京市海淀医院耳鼻喉科 俞蓉慧*

急性化脓性扁桃体炎是耳鼻喉科常见病,以往对本病主要用西药治疗。从 1982 年起,我科采用了中西医结合的治疗方法,初步观察疗效满意,报告如下。

一般资料 1. 中西医结合治疗组 (简称结合组) 30 例,男 17 例,女 13 例。<10 岁 1 例,10~40 岁 28 例,>40 岁 1 例。西药对照组 (简称西药组) 30 例,男 14 例,女 16 例。10~40 岁 28 例,>40 岁 2 例。

2. 病程: 二组情况相似,从发病到就诊最短 1 天,最长 1 周。西药组有 1 例病程达 20 多天。

3. 诊断标准: 即西医临床诊断急性化脓性扁桃体炎标准 (每例扁桃体均有脓栓)。

治疗与结果 一、用药方法 (均为成人量)

1. 西药组: 一般选用一种抗菌素针剂,加一种口服西药 (如青霉素 80 万 u,一日 2 次肌注,加 SMZ-co 1.0g,一日 2 次口服或庆大霉素 8 万 u,一日 2 次肌注,加土霉素 (四环素) 0.5g,一日 4 次口服)。

2. 结合组: 中药加 SMZ-co 或土霉素 (四环素) 等其中一种口服药。中药与西药服用时间,间隔 2 小时。中药组成: 金莲花 10g 银花藤 (或银花) 15g 黄芩 10g 玄参 10g 山豆根 8g 芦根 15g 连翘 10g 荆芥 10g 防风 10g 薄荷 6g (后下) 赤芍 12g 生石膏 25~30g (先煎 15 分钟) 甘草 10g,每日 1 剂,水煎服。

二、结果。1. 治愈标准: 体温正常,咽痛消失 (或明显减轻),扁桃体脓栓消失,末梢血白细胞正

常。

2. 西药组三日治愈 21 例 (70%), 结合组三日治愈 27 例 (90%)。二者有显著差异 ($P < 0.01$)。西药组平均治愈日 3.5 日,结合组 2.5 日。

3. 西药组发烧者 24 例 (其中 $38 \sim 38.9^{\circ}\text{C}$ 13 例, $> 39^{\circ}\text{C}$ 5 例), 二日退烧 15 例 (62.5%)。结合组发烧者 27 例 (其中 $38 \sim 38.9^{\circ}\text{C}$ 17 例, $> 39^{\circ}\text{C}$ 6 例), 二日退烧 27 例 (100%)。二者有显著差异 ($P < 0.01$)。

讨 论 中医称本病为“乳蛾”,多因肺胃之火上升,风热之邪外侵,风火相搏,挟痰凝滞所致;或因过食,烟酒及劳倦过度,热毒蕴结而生。因此,治疗原则为疏风解表,清热解毒。

本文报告结果说明中西医结合治疗比单纯西药治疗疗效高。以往本病用西药治疗,一般用药需 4~6 日,多数高烧病例需用退烧药,甚至输液治疗;药物不良反应亦不少见。本文报告的中西医结合治疗组中无 1 例使用退烧药及输液治疗。

本文介绍的方法,对高烧的病例效果明显。先服西药,2 小时后服中药,8 小时后服第二煎,一般服中药 3 次后可退烧,并且不出现反复。

中药山豆根使用切忌过量,否则可出现中毒现象,一般 8~10 岁用 4g,4~8 岁用 2g。

(本文请中医研究院西苑医院耿鉴庭研究员、李月娟主任及海淀医院刘学俊主任审阅、修改,特此致谢。据目前药理学进展,建议使用庆大霉素与磺胺配伍)

*现调北京市宣武医院

Experimental Research of Yin-Yang Theory of Traditional Chinese Medicine (I)
—Effect of Mankshood, Bark of Chinese Cassia Tree and "Liu Wei Di Huang Fang"

on Arterial Pressure in Experimental Hypertensive Rats

Kuang Ankun (邝安堃), Gu Deguan (顾德官), et al

Shanghai Institute of Hypertension, Shanghai

The use of drugs of Yang and Yin nature to determine whether an experimental hypertensive rat belongs to Yang or Yin deficiency is an accepted method in Yin-Yang research. Theoretically, the Yang-invigorating drugs should be able to restore Yang deficiency and bring the blood pressure down. However they might deteriorate cases with Yin deficiency and elevate their blood pressure. Drugs of Yin nature should have the opposite action. This paper studied the influence of mankshood (root), bark of Chinese cassia tree and Liu Wei Di Huang Fang 六味地黄丸 (rehmannia, fruit of medicinal cornel, Chinese yam rhizome, oriental water plantain, root-bark of peony and tuckahoe) on the arterial blood pressure in both Skelton and Goldblatt hypertensive rats. The mankshood and bark of Chinese cassia tree have the property of restoring Yang and Liu Wei Di Huang Fang has that of nourishing Yin. It is found that the mankshood alone or together with bark of Chinese cassia tree markedly increased ($P < 0.05$ and $P < 0.01$) the blood pressure of two-kidney Goldblatt hypertensive rats but decreased ($P < 0.01$) the blood pressure of Skelton hypertensive rats. This experiment suggested that the two-kidney Goldblatt hypertensive rats might be a model of Yin-Xu (Yin deficiency) and Skelton hypertensive rats might be that of Yang-Xu (Yang deficiency). However, the assumption needs further confirmation. (Original article on page 742)

The Effects of Extracts of Radix Paeoniae Rubra and Its Derivatives on Platelet Aggregation
and Oxidative Phosphorylation of Mitochondria

Wang Jifeng (王继峰), Zhang Jiajun (张家俊), Chen Wenwei (陈文为)

Beijing College of TCM, Beijing

Radix Paeoniae Rubra, a common traditional Chinese drug with the action of promoting blood circulation and removing blood stasis, has been shown to be able to inhibit platelet aggregation, activate fibrinolysin, promote thrombolysis. This paper describes the influence of the extract of Radix Paeoniae Rubra and its two derivatives (801,802) on platelet aggregation induced by ADP or collagen and rat liver mitochondria oxidative phosphorylation in an attempt to explore the relationship between the anti-platelet aggregation effect and energy metabolism.

The experimental results show that: (1) The extract of Radix Paeoniae Rubra and 801, 802 can inhibit platelet aggregation induced by ADP or collagen in different degrees, counteract platelet aggregation induced by ADP and delay occurrence of platelet aggregation induced by collagen. The order of effectiveness of anti-platelet aggregation is: 802 > 801 > extract of Radix Paeoniae Rubra (final concentration $5 \times 10^{-4} - 5 \times 10^{-3} M$). The effect of these compounds show that there are dose-response and structure-response behaviours. (2) All these compounds can decrease rat liver mitochondria oxygen consumption (S_3), respiratory control index (S_3/S_4) and ADP/O ratio in different degrees to regulate energy production. The order of the effectiveness of these drugs in this respect is the same as the potency of their anti-platelet aggregation action. Therefore, it could be assumed that the regulation of energy metabolism by drugs is one of the ways to improve the physiological function of platelets. (3) The biochemical pharmacological action of the extract of Radix Paeoniae Rubra and its derivatives are related with the number of carbon increase, the hydrophobic properties will also increase, the effects of inhibition are more significant. These preliminary results help to throw more light on the mechanism of anti-aggregation of the Chinese medicinal herbs.

(Original article on page 745)

Effect of Alcoholic Extract of Prepared Radix Polygoni Multiflori on Preventing Atherosclerosis in Japanese Quail

Wang Wei (王巍), *Jing Houde (景厚德)

*Department of Geriatrics, Xiyuan Hospital, *Department of Pharmacology,*

Institute of Chinese Materia Medica, Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing

Male Japanese quails (*Coturnix coturnix japonica*) were divided into 3 groups and given atherosclerosis-inducing diet containing 1% cholesterol and 20% fat for 6 weeks. Different dosage of alcoholic extract of prepared Radix Polygoni Multiflori was given to different groups at the same time. Plasma HDL-C, TC, FC and TG concentrations were determined, and aortic atheromata were observed after sacrifice of the quails.

The results showed that the drug could raise plasma HDL-C/TC ratio, reduce plasma TC, FC, TG levels significantly, inhibit quail hyperlipidemia, and retard development of atherosclerosis. There was relationship between dosage and effect. The advantage of quail model lies in the short experimental cycle.

(Original article on page 748)