

大黄廔虫丸治疗高脂血症的临床观察及实验研究

同济医科大学附属协和医院 黄焱明 沈士芳

内容提要 本研究观察了大黄廔虫丸对高脂血症患者及家兔实验性高脂血症的降脂作用。结果表明：大黄廔虫丸能降低高脂血症患者血清甘油三酯、总胆固醇，同时能使全血比粘度、全血还原粘度和纤维蛋白原水平下降。降低家兔实验性高脂血症血清总胆固醇、甘油三酯、 β -脂蛋白的含量及全血比粘度、血浆比粘度。对高密度脂蛋白及其亚类的影响不明显。上述结果说明大黄廔虫丸对防治动脉粥样硬化可能有一定作用，对缺血性心脑血管疾病的防治有一定的意义。

大黄廔虫丸出自《金匱要略》，用以治疗五劳虚极内有干血的正虚血瘀证。高脂血症既是导致血液流变学异常的原因之一^{〔1〕}，又是构成缺血性心脑血管疾病的危险因素。为探讨大黄廔虫丸对心脑血管疾病的防治作用，我们观察了本方对高脂血症患者的治疗作用，并进行了本方降血脂方面的实验研究。

临床观察

一、临床资料：原发性高脂血症患者 20 例，其中男 11 例，女 9 例。年龄 33~70 岁，平均 54 岁。大黄廔虫丸治疗组 14 例，烟酸肌醇片对照组 6 例。高脂血症患者血脂诊断采用本校心血管研究所标准。凡胆固醇(TC) $> 207 \text{ mg/dl}$ 或(及)甘油三酯(TG) $> 125 \text{ mg/dl}$ ，同时排除甲状腺机能减退、肝病、肾病综合征、糖尿病合并高脂血症者，即可诊断。TC 和 TG 同时升高者 5 例，单纯 TG 升高者 15 例。合并高血压病者 9 例，稳定型心绞痛者 1 例，隐匿性冠心病者 2 例，室性早搏者 2 例，单纯性高脂血症者 6 例。

二、方法

1. 治疗方法：大黄廔虫丸(3g/丸)，北京中药五厂生产，批号 8712103。烟酸肌醇片，常州制药厂生产，批号 870909。治疗组服大黄廔虫丸每次 2 丸，日 2 次；对照组服烟酸肌醇片每次 0.4g，日 2 次。治疗开始前一周，停药任

何对血脂及血液流变学有影响的药物。以一个月为一疗程。治疗组 9 例一个疗程，3 例两个疗程，2 例三个疗程。对照组 4 例一个疗程，1 例两个疗程，1 例三个疗程。治疗期间患者饮食习惯不改变。

2. 观察方法：治疗过程中，每周观察一次血压、心率、心律。15 例住院治疗观察，5 例门诊治疗观察。治疗前后检查血脂、血尿常规、血糖、肝肾功能，血 T_3 、 T_4 ，其中，治疗组 12 例患者作血液流变学治疗前后(一个疗程后)对照。

血液流变学检查：患者清晨空腹，取静脉血，肝素抗凝。全血比粘度(RBV)测定：用 WTP-II 可调恒压毛细管血液粘度电脑自动仪(江苏无锡石塘湾医疗电子仪器厂生产)，毛细管内径为 0.05 mm，水浴温度 37°C ，水银驱动压为 20mmHg，先测定生理盐水流过时间 T_s ，再测全血流过时间 T_b ， $RBV = T_b/T_s$ 。血浆比粘度(RPV)测定条件选择及测定方法同上， $RPV = T_p/T_s$ 。全血还原粘度(RV)通过下列公式计算： $RV = RBV - 1/HCT$ 。血沉(ESR)采用温氏法，纤维蛋白原用双缩脲法。

血脂测定：总胆固醇用三氯化铁显色法；甘油三酯用乙酰丙酮显色法，HDL-c 及其亚类用磷钨酸钠— Mg^{++} 一步沉淀法。 $HDL_2-c = HDL-c - HDL_3-c$ 。

三、结果

1. 疗效评定标准: 参考有关文献^[2,3]拟定标准。显效: 血清 TC 下降 $\geq 20\%$ 或 TG 下降 $\geq 50\%$; 改善: 血清 TC 下降 $20\sim 10\%$, 或血清 TG 下降 $30\sim 20\%$; 无效: 血清 TC 下降 $< 10\%$ 或血清 TG 下降 $< 20\%$; 恶化: 血清 TC 上升 $> 10\%$ 或血清 TG 上升 $> 20\%$ 。

2. 结果: TG: 治疗组显效 7 例, 改善 1 例, 无效 5 例, 恶化 1 例, 有效率 57.1%; 对照组显效 2 例, 无效 2 例, 恶化 2 例, 有效率 33.3%。TC: 治疗组显效、改善、无效各 1 例;

对照组 2 例皆无效。治疗组与对照组疗效比较, TG 两组疗效差异无显著性意义 ($P < 0.05$); TC 两组由于例数太少, 无法统计。

大黄蛰虫丸降低血清 TC, 接近显著性意义边缘 ($0.05 < P < 0.2$); 降低 TG ($P < 0.05$)。对高密度脂蛋白及其亚类, 影响不明显, 见表 1。

治疗组对血液流变学的影响: 治疗组对血液流变学的影响见表 2。大黄蛰虫丸能降低全血比粘度、全血还原粘度 ($P < 0.01 \sim 0.001$), 降

表 1 大黄蛰虫丸对高脂血症患者血脂的影响 ($M \pm SD$, mg/dl)

例数	TC	TG	HDL-c	HDL ₂ -c Δ	HDL ₂ -c Δ
治疗前 14	188.71 $\pm$ 24.72	393.57 $\pm$ 228.86	43.64 $\pm$ 5.71	33.05 $\pm$ 7.84	13.19 $\pm$ 4.81
治疗后 14	173.50 $\pm$ 29.58*	259.50 $\pm$ 118.34**	41.71 $\pm$ 9.99	29.03 $\pm$ 3.26	9.03 $\pm$ 4.38

与治疗前比较: * $0.05 < P < 0.2$, ** $P < 0.05$; Δ 测定 11 例

表 2 大黄蛰虫丸对高脂血症患者血液流变学的影响 ($M \pm SD$)

例数	RBV	RPV	RV	FIBG(mg%)	HCT(%)	ESR(mm/h)	EET(S')	K
治疗前 12	5.24 ±0.75	1.88 ±0.14	10.79 ±1.06	474.83 ±142.43	39.28 ±5.17	29.58 ±16.11	17.01 ±2.38	84.67 ±33.86
治疗后 12	4.79 ±0.76*	1.75 ±0.09	9.75 ±1.34**	377.75 ±101.21△	38.72 ±4.42	33.67 ±4.42	17.01 ±3.25	94.68 ±38.22

与治疗前比较: $\Delta 0.05 < P < 0.2$, * $P < 0.01$, ** $P < 0.001$

低纤维蛋白原含量, 接近有显著性意义的边缘 ($0.05 < P < 0.2$)。对血沉、红细胞压积、红细胞电泳时间、血沉方程 K 值影响不明显。

四、大黄蛰虫丸的其它治疗作用及其主要的副作用: 9 例合并高血压病的患者中, 3 例服大黄蛰虫丸一个疗程后, 血压在停服任何降压药的情况下, 可维持正常范围。7 例伴手足麻木的病人, 服药半月后基本消失。除一例患者服药一月后, 查肝功能 GPT 增高达 52u (正常 $< 37u$), 继续服药一月后复查肝功能正常外, 其余患者治疗前后血尿常规, 血糖, 肝肾功能, 血 T₃、T₄ 无异常改变, 对心率、心律影响不明显。

多数患者服大黄蛰虫丸后, 大便增至 2~3 次/日, 以后保持在 1~2 次/日。开始服药时, 多数患者感小腹部隐痛, 一周内自行消失, 不影响治疗。

实验研究

一、材料与方法

1. 动物: 健康大耳白兔 20 只, 雌雄不拘, 体重 2~2.5 kg, 由本校动物实验中心提供。

2. 药品: 胆固醇酶联试剂: 上海第十八制药厂生产, 批号 871001。HDL-c 及其亚类测定药盒: 宁波慈城免疫试剂厂生产, 批号 871211。肝素注射液: 上海生物制品所生产, 批号 860308, 用生理盐水稀释, 使每支抗凝管含肝素 100u, 60°C 温箱烘干备用。大黄蛰虫丸, 以 0.5% 羧甲基纤维素钠配成 28% 的混悬液, 冰箱保存。

3. 方法: 实验前各兔先喂基础饲料 2 周, 然后各兔加喂胆固醇 0.5 g/kg, 猪油 3 g, 共 2 周, 造成高脂血症模型, 淘汰不合格者 3 只, 死亡 1 只, 从第 15 天开始停喂胆固醇和猪油,

将家兔随机分为实验组与对照组, 每组 8 只, 自由进基础饲料及水, 实验组加喂 28% 的大黄蜜虫丸混悬液 5 ml, 共 18 天。造型前后及用药后 18 天, 从兔耳中央动脉抽血作血脂及血液流变学检查。用药后第 9 天, 从兔耳中央动脉抽血, 加作一次血脂检查。

血液流变学测定仪器及方法同临床观察, 红细胞变形指数(DI)计算公式: $DI = (Tb - Tp) / Tp \cdot HCT$ 。

血脂测定: TG, HDL-c 及其亚类测定方法同临床观察; β -脂蛋白(β -LP): 肝素-钙比浊法; TC: 酶法。

二、结果

1. 对血脂的影响: 用药后第 9 天, 实验组与对照组相比, 能降低 TC, TG 和 β -LP ($P < 0.05 \sim 0.01$)。用药后第 18 天, 两组 TC 含量无显著性差异, 实验组 TG 及 β -LP 低于对照组 ($P < 0.05 \sim 0.01$)。两组 HDL-c 及其亚类无显著性差异。详见表 3。

二、对血液流变学的影响: 造型后, 家兔 RBV, RPV, RV, FIBG 水平较造型前都有不同程度增高。给药后第 18 天, 实验组 RBV, RPV 低于对照组 ($P < 0.05$); RV 及 FIBG 含量降低, 但与对照组比无显著性差异。两组血沉, 红细胞压积, 红细胞变形指数无显著性差异。详见表 4。

讨 论

动脉粥样硬化与脂蛋白的代谢紊乱有密切关系。人类血浆胆固醇及其主要运载工具 LDL 构成了动脉粥样硬化的关键因素^[4], 高胆固醇血症可使血管内皮通透性增高^[5], 高脂血又可促使血小板聚集和血栓形成^[6]。高脂血和血小板在动脉粥样硬化内膜平滑肌细胞增殖和病变发生上的协同作用, 促使了粥样灶的形成。大黄蜜虫丸降低人类和家兔实验性高脂血症 TC 及 TG, 说明它对动脉粥样硬化可能有一定的防治作用。

表 3 大黄蜜虫丸对家兔实验性高脂血症血脂的影响 (M $\pm$ SD, mg/dl)

组别	TC	TG	β -LP	HDL-c	HDL ₁ -c	HDL ₂ -c
造型前						
实验组	51.57 $\pm$ 19.85	72.57 $\pm$ 22.39	202.25 $\pm$ 80.77	17.19 $\pm$ 6.87	9.31 $\pm$ 4.52	7.96 $\pm$ 3.51
对照组	50.90 $\pm$ 10.58	72.29 $\pm$ 20.39	189.13 $\pm$ 23.28	20.86 $\pm$ 6.31	9.49 $\pm$ 2.38	11.36 $\pm$ 5.86
造型后						
实验组	299.14 $\pm$ 16.50	196.50 $\pm$ 60.22	1237.63 $\pm$ 503.01	27.71 $\pm$ 9.14	10.00 $\pm$ 3.46	16.29 $\pm$ 5.28
对照组	286.71 $\pm$ 62.09	203.79 $\pm$ 80.18	1307.50 $\pm$ 689.85	23.38 $\pm$ 7.65	10.13 $\pm$ 5.03	13.00 $\pm$ 6.28
给药后						
第 9 天						
实验组	69.11 $\pm$ 14.07*	71.25 $\pm$ 23.90*	219.00 $\pm$ 39.46**	33.39 $\pm$ 9.98	18.91 $\pm$ 5.22	14.48 $\pm$ 6.22
对照组	151.79 $\pm$ 72.33	100.43 $\pm$ 15.40	337.80 $\pm$ 55.15	28.60 $\pm$ 8.51	15.83 $\pm$ 4.52	12.78 $\pm$ 6.71
给药后						
第 18 天						
实验组	61.86 $\pm$ 18.13	70.00 $\pm$ 10.51*	209.33 $\pm$ 26.90**	30.85 $\pm$ 9.54	18.68 $\pm$ 4.09	10.93 $\pm$ 6.93
对照组	89.97 $\pm$ 26.63	101.74 $\pm$ 24.45	312.57 $\pm$ 72.09	24.86 $\pm$ 7.96	16.57 $\pm$ 4.64	8.28 $\pm$ 5.04

与对照组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 各组动物均为 8 只

表 4 大黄蜜虫丸对家兔实验性高脂血症血液流变学的影响 (M $\pm$ SD)

组别	RBV	RPV	RV	ESR(mm/h)	HCT(%)	FIBG(g/L)	DI
造型前							
实验组	3.55 $\pm$ 0.19	1.70 $\pm$ 0.11	6.93 $\pm$ 0.53	2.14 $\pm$ 3.02	37.76 $\pm$ 3.16	0.44 $\pm$ 0.054	2.89 $\pm$ 0.32
对照组	3.49 $\pm$ 0.35	1.67 $\pm$ 0.10	6.85 $\pm$ 0.42	2.17 $\pm$ 2.86	36.26 $\pm$ 3.96	0.42 $\pm$ 0.034	3.01 $\pm$ 0.31
造型后							
实验组	3.89 $\pm$ 0.52	1.77 $\pm$ 0.15	7.31 $\pm$ 0.86	4.25 $\pm$ 4.98	39.49 $\pm$ 4.69	0.49 $\pm$ 0.069	3.02 $\pm$ 0.22
对照组	3.96 $\pm$ 0.38	1.88 $\pm$ 0.13	7.88 $\pm$ 0.72	3.33 $\pm$ 5.72	40.76 $\pm$ 4.91	0.49 $\pm$ 0.074	2.98 $\pm$ 0.30
给药后							
第 18 天							
实验组	3.32 $\pm$ 0.34*	1.56 $\pm$ 0.07*	6.20 $\pm$ 0.70	6.43 $\pm$ 7.48	37.89 $\pm$ 3.99	0.45 $\pm$ 0.12	3.02 $\pm$ 0.28
对照组	3.77 $\pm$ 0.29	1.72 $\pm$ 0.15	6.76 $\pm$ 0.46	6.17 $\pm$ 7.14	39.63 $\pm$ 2.89	0.49 $\pm$ 0.15	3.09 $\pm$ 0.19

与对照组相比较 * $P < 0.05$; 各组动物均为 8 只

高脂血症患者血液粘度增高⁽⁷⁾，这可导致血流停滞区的形成和边界区分离⁽⁸⁾，血浆成分的内皮粘附及形成阻塞，可促使血栓形成及脂质进入管壁⁽⁹⁾。纤维蛋白原含量与脑血流量呈负相关。纤维蛋白原的增加，又导致红细胞聚集而致血液粘度增加⁽¹⁰⁾。大黄蛭虫丸降低高脂血症患者的 RBV，RV 和 FIBG，降低家兔实验性高脂血症的 RBV，RPV，说明它对防止因血流停滞而继发的脂质和纤维蛋白沉积，消除因血液粘滞及纤维蛋白原增高而使心脑血管血流量减少有一定作用，对缺血性心脑血管疾病的防治有一定的意义。

高脂血症多属中医血瘀、痰浊的范畴^(2,11)，大黄蛭虫丸中单味药研究表明：水蛭粉能显著性地降低高脂血症患者的 TC、TG⁽¹²⁾，防治实验性高脂血症，促使粥样斑块消退⁽¹³⁾。大黄能明显降低高脂血症患者 TC 和 TG⁽¹⁴⁾。蛭虫则具有调脂作用，使血浆 HDL-c/TG 比值显著高于诱生对照⁽¹⁵⁾。大黄蛭虫丸通过活血化瘀，降脂除浊，降低血脂及血液粘度，可能是诸药协同作用的结果。

(承蒙邓水明、李一仪、潘腊梅等老师和同济医科大学心血管研究所生化室的协助，特此致谢)

参 考 文 献

1. 梁子物，等。血液流变学及其在医学临床上的应用。医学文选 1980；1:58。
2. 余冬严，等。血府逐瘀汤对气滞血瘀型高脂血症降脂作

- 用的临床观察与实验研究。中西医结合杂志 1988；8(10):601。
3. 佟 铭，等。月见草油胶囊治疗高脂血症。中西医结合杂志 1988；8(8):469。
4. Jacques Genest 等编，《高血压》翻译组译。高血压。第一版。上海：上海翻译出版公司，1986:100—101。
5. Holla TM, et al. Rabbit aortic histamine synthesis following short-term cholesterol feeding. Atherosclerosis 1975; 21:125.
6. Hornstra G, et al. Relationship between the type of dietary fatty acid and arterial thrombosis tendency in rats. Atherosclerosis 1975; 22:499.
7. Lowe GDO, et al. Increased blood viscosity and fibrinolytic inhibitor in type II hyperlipoproteinaemia. The Lancet 1982; i:472.
8. Fox J A, et al. Localization of atheroma: a theory based on boundary layer separation. Brit Heart J 1966; 28(3):388.
9. Copley AL. Hemorheological aspects of the endothelial lining and of fibrinogen gel clotting—their importance in physiology and pathological conditions. Clin Hemorheol 1981; 1: 9.
10. Grotta J, et al. Whole blood viscosity parameters and cerebral blood flow. Stroke 1982; 13:296.
11. 徐济民，等。痰浊型冠心病与血脂水平的关系探讨。中西医结合杂志 1984；4(5):365。
12. 王达平，等。水蛭粉治疗高脂血症 48 例临床观察。中西医结合杂志 1988；8(8):483。
13. 王达平，等。水蛭对实验性高脂血症家兔胆固醇，甘油三酯，6-酮-PGF_{1α}及TXB₂的影响。中西医结合杂志 1988；8(10):636。
14. 游金根，等。大黄治疗高脂血症 30 例临床观察。福建中医药 1983；14(1):19。
15. 王 巍等。活血化瘀药调脂作用的研究(初报)。中西医结合杂志 1988；8(10):620。

《皮肤病研究》征订启事

《皮肤病研究》一书为中西医结合研究丛书之一，由上海医科大学附属中山医院皮肤科秦万章教授主编，全国 30 余位中西医结合皮肤病专家联合编写。全书 55 万余字，大 32 开，平装，将于 1989 年四季度，由上海科学技术出版社出版。

全书集国内 30 余年来皮肤科领域内中西医结合研究的新成果、新进展，重点阐述了中西医结合治疗皮肤病疗效优于单用中医或单用西医的病种，如系统性红斑狼疮等胶原病、银屑病、白癜风、脱发等疾病。全书既有理论，又详述临床治疗，并对各病种今后的研究动向和思路，作了深入的探讨。本书可供从事中、西医皮肤科、内科等工作的临床医师、医学院校教师、基层医师、学生和自学中医者参考。

本书定价 6.65 元，另加 20% 包装邮资费。欲购者可汇款至上海医科大学中山医院皮肤科朱丽芬收，邮政编码 200032。

without any stagnation of blood as control. Also research on coefficient of multiple correlation among the FEM and other factors in whole blood or plasma by using stepwise multiregression analysis. The results revealed that: (1) FEM of patients with ICVD was $3.55 \pm 0.21 (\bar{\eta})$, which was significantly higher than that of healthy subjects ($2.77 \pm 0.12\bar{\eta}$), $P < 0.001$. (2) The FEM of patients with ICVD were positive correlation with RBC electrophoresis rate, whole blood viscosity and low density lipo-proteins and were negative correlation with high density lipo-proteins. These findings suggested that it would be available for preventing ICVD by increasing of the surface charge on erythrocyte and of the high density lipo-proteins.

(Original article on page 587)

Experimental and Clinical Studies on the Effect of Dahuang Zhechong Wan(大黄廕虫丸)on Hyperlipemia

Huang Yanming(黄焱明), Shen Shifang(沈士芳)

Dept. of TCM, Union Hospital, Tongji Medical University, Wuhan

Experimental and clinical researches were done for the purpose of that to treat the hyperlipemia with Dahuang Zhechong Wan (DHZCW). The patients of primary hyperlipemia were divided into two groups. One group was treated with DHZCW, the other with inositol nicotinate as control. DHZCW could reduce the serum total cholesterol ($0.05 < P < 0.2$), triglyceride ($P < 0.05$), the blood viscosity ($P < 0.01$), reductive viscosity ($P < 0.001$) and fibrinogen ($0.05 < P < 0.2$). No significant change of the other item of hemorrheology, HDL-c and the subfraction were observed. No significant differential effect between those two groups.

The experimental hyperlipidemic model was made by feeding cholesterol and axungia on rabbits. The results showed that DHZCW could reduce the serum total cholesterol ($P < 0.05$), triglyceride ($P < 0.05$), β -LP ($P < 0.01$), the blood viscosity ($P < 0.05$) and plasma viscosity ($P < 0.05$), but no significant effect on HDL-c and its subfraction, ESK, index of erythrocytic deformation and hematocrit.

DHZCW could change the viscosity of blood of hyperlipemia and reduce the total cholesterol, triglyceride and fibrinogen of the blood. It might have some beneficial effects on atherosclerosis and prevent ischemic cardiovascular and cerebrovascular diseases.

(Original article on page 589)

Quantitative Detection on Microcirculation and Multi-Factors Analysis in Patients with Cardio-Cerebrovascular Diseases with Blood-Stasis Syndrome

Han Xinmin(韩新民), Yu Yongmin(余永敏), Lin Minjia(林闽加), et al

Research Dept. of Integrated TCM and Western Medicine, Pudong Central Hospital, Shanghai

The studies, which applied the Laser Doppler Micro-detection technique and other multi-factors analysis in patients with cardio-cerebrovascular diseases with blood-stasis syndrome, suggested that the speed of microcirculatory flow were slowed down obviously. The change of this value in patients comparing with healthy adults and the aged showed evident difference accompanied with many changes such as hemorrheology, red cell deformability(RCD) and platelet aggregation(PA). Relativity analysis showed that there was linear relativity in degree of microcirculatory obstacle and PA and RCD. Further comparison and analysis with multi-factors for mechanism in microcirculatory obstacles illustrated that those might be the result of many pathological factors' action. In clinical