

• 实验研究 •

动脉粥样硬化和胆石症异病同治的实验研究*

I. 益气活血及疏肝理气对家兔动脉粥样硬化的影响

辽宁省中医研究院(沈阳 110031)

病理生理室 周 群 高 明[△] 尹大为 张秀敏 夏素霞
张兢玉 赵冬妮 杜佳林 马 杰 李大明
同位素室 王铁楮
生化室 孟凡盛

内容提要 本实验比较观察益气活血及疏肝理气两类治则方药对家兔实验性高脂血症及动脉粥样硬化的影响, 并从胆汁脂质成份、血浆 LPO 浓度、环核苷酸及 TXA_2 - PGI_2 水平、血液流变学等指标探讨其机理。结果发现: (1) 两类治则方药均有降血胆固醇、改善动脉粥样斑块的作用, 且前方优于后方; (2) 两类治则方药均能改变胆汁中脂质含量, 减少胆石生成, 但后方优于前方; (3) 改善动脉粥样硬化的机理与降低血脂、降低 LPO、提高 cAMP/cGMP 及改善 $\text{TXB}_2/6\text{-KPGF}_1$ 比值有关。实验提示不同方剂可因作用于相同发病环节而起到同病异治的作用。

关键词 动脉粥样硬化 胆石症 异病同治 益气活血 疏肝理气

动脉粥样硬化(AS)及胆固醇结石症(CS)均和脂质代谢有关^[1~4]。中医对此两种疾病的辨证虽因人而异, 但多数分别归属于气虚血瘀及肝胆气郁论治。两类治则方药对脂质代谢的影响究竟如何, 能否起到同病异治或异病同治之功, 降血脂中药对胆石的消长有何影响等均未见探讨。我们分别以家兔的 AS 模型及仓鼠 CS 模型比较观察两类治则方药的作用机理。现将前一部份结果报道如下。

材料及方法

一、动物及分组: 实验观察了两批家兔。第一批为青紫蓝兔, 性别不拘, 体重 1.6~3.0kg, 先以高胆固醇猪油(1:2)按每只 3g/d 喂 1 个月后, 根据血总胆固醇(TC)水平, 分为造型对照组、益气活血组、疏肝理气组及安妥明组。各组除继续喂以高脂饲料外, 后三组分别加灌中药煎剂及安妥明。第二批用新西兰兔, 性别不拘, 体重为 1.6~2.5kg。按性别及体重随机分为 4 组。给 1:2 胆固醇猪油每只 2g/d, 造型开

始就同时加灌中药(安妥明组改为益气排石组)。两批家兔均持续观察 3 个月。

二、方剂及药物: (1) 益气活血方为黄芪 20g 太子参 15g 元胡 15g 莪术 10g 三七粉 5g, 煎成含生药量 0.325g/ml 的煎剂。(2) 疏肝理气方由柴胡 15g 郁金 15g 茵陈 30g 栀子 30g 青皮 20g 陈皮 20g 山楂 20g 首乌 20g 蒲黄 20g 组成, 煎剂为含生药量 0.95g/ml。(3) 益气排石方由益气活血方加柴胡 15g 郁金 15g 茵陈 20g 黄芩 20g 栀子 20g 桃仁 15g 木香 15g 枳壳 15g 大黄 10g 组成, 煎剂含生药量 1.08g/ml。以上饮片均由本院药局提供, 每兔每日 15ml 灌胃。(4) 安妥明系沈阳药学院生产, 每丸含氯苯氧异丁酸乙酯 125mg, 每兔每日 3 丸。

三、观察指标

1. 血脂质测定: TC 用酶法, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) 用聚乙二醇分步沉淀后测其上清液中胆固醇, 甘油三酯(TG) 用乙酰丙酮显色法, 磷脂(PL) 用抗坏血酸还原法测定。

2. 血浆过氧化脂质(LPO): 用硫代巴比妥酸法测脂质过氧化物的二级产物丙二醛。

3. 胆汁中脂质: 总胆汁酸(BA) 用 Edward 氏法^[5]改

国家自然科学基金资助课题(3870538)

[△] 现在辽宁中医学院内科教研室

良, 胆固醇(CH)用酶法, 卵磷脂(PL)用抗坏血酸还原法。

4. 血浆环核苷酸(环磷酸腺苷cAMP及环磷酸鸟苷cGMP): 放免检测药盒由上海中医学院提供。

5. 血浆血栓素A₂(TXA₂)及前列环素(PGI₂): 放免药盒由苏州医学院提供。

6. 血液流变学指标: 以上海产NX-3型血粘细胞电泳仪测血粘度, 以DPH作荧光探针测红细胞膜脂微粘度。

7. 主动脉病理学检查: 用透明方格纸描出斑块面积, 求出病变面积百分比。弓部取材分别作HE、Verhett、VG、AB-PAS染色, 光镜下观察斑块组织学改变。

结 果

一、血脂质的变化: 两批实验动物在实验结束时测得的血TC水平均显示, 与造型对照组比, 给药组TC降低, HDL-C/TC比值升高(见表1)。

表1 家兔血清脂质的变化 ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

组别	动物数	TC	TG	PL	HDL-C/TC	
		(mmol/L)			(%)	
第一批	造型对照	9	23.82±3.08	2.68±0.19	3.88±0.40	6.1±0.9
	益气活血	9	12.34±2.31**	2.34±0.27	2.29±0.37*	14.0±2.7*
	疏肝理气	7	16.31±3.16	2.13±0.15*	3.01±0.46	11.9±2.5*
	安妥明	5	13.51±2.0*	2.33±0.30	2.94±0.30	10.0±1.4*
第二批	造型对照	9	14.41±3.54	2.46±0.23	2.41±0.27	17.3±2.6
	益气活血	9	7.15±1.39*	2.38±0.27	2.18±0.15	43.3±7.5**
	疏肝理气	8	7.25±1.81	2.32±0.37	2.14±0.24	37.3±10.6*
	益气排石	10	7.25±1.43*	1.68±0.21*	1.87±0.15	42.2±7.9*

注: 与造型对照组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

二、血清过氧化脂质: 如表2所示, 两批实验均显示给药组能使血清LPO的终产物丙二醛明显降低,

表2 家兔血清丙二醛浓度 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm S\bar{x}$)

组 别	第一批	第二批
造型对照	12.80±2.61(10)	5.89±1.03 (9)
益气活血	2.02±0.55** (8)	3.49±0.28* (10)
疏肝理气	3.89±0.72* (7)	3.38±0.29* (9)
益气排石		3.19±0.30* (10)

注: ()内为动物数, 与造型对照组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表3 第二批家兔胆囊胆汁中脂质浓度(mmol/L)及比值 ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

组 别	总胆汁酸	胆固醇	卵磷脂	BA/CH	PL/CH
造型对照	15.02±1.65 (10)	1.01±0.30 (10)	5.13±0.36(10)	18.01±3.26 (9)	5.77±1.13 (10)
益气活血	19.46±2.27 (9)	1.99±0.33* (10)	4.85±0.56(10)	9.71±1.94* (9)	3.05±0.59* (10)
疏肝理气	23.31±2.51* (10)	1.25±0.23 (10)	4.39±0.36(9)	29.59±4.17* (8)	3.64±0.68 (8)
益气排石	20.09±2.79 (9)	1.65±0.33 (9)	5.27±0.92(9)	14.03±2.59 (9)	4.23±0.75 (10)

注: ()内为动物数, 与造型组比, * $P < 0.05$

四、血浆环核苷酸的变化: 第一批家兔血浆cAMP/cGMP比值, 造型对照组为4.64±0.54, 益气活血组为8.31±2.54, 疏肝理气组为8.10±0.84, 显示中药治疗后能提高cAMP/cGMP比值。第二批兔各中药治疗组cAMP水平均明显高于造型对照组。且实

表明三类中药复方除可降低血脂从而减少脂质过氧化物的生成外, 可能有清除自由基的作用。

三、胆汁中脂质的变化: 第一批家兔胆汁中总胆汁酸含量测定, 造型对照组为14.16±6.35, 益气活血组为9.39±5.49, 疏肝理气组为21.29±25.16(mmol/L, $\bar{x} \pm S\bar{x}$), 由于例数少及变异大未见统计学显著性差异。对经剖检的胆囊观察发现造型对照组为9/10, 益气活血组为5/6, 疏肝理气组为4/7, 有淤浮于内肉眼可见的黑色胆砂。第二批兔胆囊中未见胆砂, 胆汁分析提示益气活血方及疏肝理气方在影响胆石生成的成石指数有显著差异, 见表3。

验前、后动态观察表明, 高胆固醇造型后其血浆cAMP浓度及cAMP/cGMP比值明显高于实验前, cGMP的变化不大, 见表4。提示机体有应激代偿性反应, 各中药复方治疗能增强其效应。

五、血浆TXB₂及6-KPGF_{1 α} 的变化: 第二批兔

表4 第二批家兔血浆环核苷酸浓度(pmol/L)及比值 ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

组别	cAMP	cGMP	cAMP/cGMP
造型对照	25.81 $\pm$ 2.98	9.20 $\pm$ 0.88	3.32 $\pm$ 0.81
	34.90 $\pm$ 2.23 Δ	7.43 $\pm$ 0.85	5.75 $\pm$ 0.76 Δ
益气活血	31.08 $\pm$ 3.26	9.24 $\pm$ 1.04	3.56 $\pm$ 0.35
	44.30 $\pm$ 2.74 $\Delta\Delta$	8.19 $\pm$ 0.70	7.10 $\pm$ 1.04 $\Delta\Delta$
疏肝理气	27.80 $\pm$ 3.21	7.64 $\pm$ 0.58	3.85 $\pm$ 0.53
	44.10 $\pm$ 3.79 $\Delta\Delta$	8.59 $\pm$ 0.92	6.90 $\pm$ 0.75 $\Delta\Delta$
益气排石	31.20 $\pm$ 2.84	9.49 $\pm$ 0.64	3.37 $\pm$ 0.52
	45.30 $\pm$ 4.40 Δ	8.50 $\pm$ 0.98	6.58 $\pm$ 1.40

注: 每组动物均为10只, 上行为实验前, 下行为实验后数据。与造型组比, * $P < 0.05$; 与实验前比, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

4周抽血1次, 于 -30°C 冰箱内保存, 实验结束后用同批药盒测定, 以3次测值之平均值进行统计分析, 结果显示中药治疗组能显著降低 $\text{TXB}_2/6\text{-KPGF}_{1\alpha}$ 的比值(见表5)。

表5 第二批家兔血浆 TXB_2 、6-KPGF $_{1\alpha}$ 含量(pg/ml)及比值 ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

组别	动物数	TXB_2	$\text{KPGF}_{1\alpha}$	$\text{TXB}_2/6\text{-KPGF}_{1\alpha}$
造型对照	11	392.22	359.85	1.08
		± 21.99	± 17.91	± 0.06
益气活血	12	303.00	383.05	0.78
		$\pm 27.22^*$	± 8.56	$\pm 0.07^{**}$
疏肝理气	11	360.61	407.59	0.90
		± 20.53	$\pm 6.85^*$	$\pm 0.06^*$
益气排石	11	352.35	373.64	0.90
		± 25.80	± 17.58	$\pm 0.06^*$

注: 与造型对照组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

六、血液流变学指标测定: 各中药治疗组的全血还原粘度均明显低于造型对照组。红细胞膜脂流动性有降低趋势, 但尚未见统计学差异。

七、主动脉斑块面积及组织学改变: 第一批兔主动脉斑块面积, 造型对照组为 $39.3 \pm 14.6\%$, 益气活血组为 $25.3 \pm 29.8\%$, 疏肝理气组为 $50.6 \pm 34.0\%$, 安妥明组为 $35.0 \pm 31.0\%$, 无显著性差异。组织学光镜下见造型对照组泡沫细胞层多数超过15层, 严重者可见到细胞崩解, VG染色示内膜平滑肌细胞增生, 中层弹力纤维膨松、破碎, 斑块内酸性粘多糖基层增多。益气活血组上述改变最轻, 疏肝理气组次之。

第二批兔由于血脂水平较低, 脂纹普遍较轻, 主要分布于肋间动脉分叉处及肠系膜动脉分叉处。除益气活血组有2例在主动脉弓部有较弥漫的苏丹红染

外, 其余各组平均脂纹面积均不超过10%, 组间无显著性差异。

讨 论

一、辨证与辨病结合的论证: 辨证论治是中医学的特色, 辨病诊治是西医学的基本原则。多年来中西医结合的临床实践创造性地将辨证与辨病进行了巧妙的结合, 但是在动物实验中如何体现两者之长尚是探索的问题。我们在同一动物模型上对不同治法方药进行观察表明, 第一批兔是在血TC升高, 动物出现萎靡少动、纳呆便秘等一系列气虚表现及cAMP/cGMP下降, $\text{TXB}_2/6\text{-KPGF}_{1\alpha}$ 升高等本虚标实的客观变化下经中药治疗的, 证效关系反应出益气活血治则对AS的疗效最好, 但从胆汁成份及胆石检出率看, 益气活血组不如疏肝理气组。第二批兔是在正常状态下, 同时喂以高脂饲料及中药, 血脂动态观察发现实验初期益气活血组TC水平明显高于造型对照组, 对此现象的解释除动物本身对高脂饲料反应有差异外, 按中医理论益气活血组乃是在膏粱厚味的基础上外加补益之品, 不仅不对证, 且有悖于“补虚泻实”的治则。对疏肝理气组而言, 第一批家兔是在气虚基础上给以较大耗气伤阴的柴胡、陈皮之类, 结果生化指标虽有所改善, 但宏观症状却改观不明显, 提示尚有许多宏观症状的客观指标尚未捕捉到。两批动物实验结果显示辨证与辨病必须结合, 立法处方才更完善。

二、同病异治的机理: 已知高脂血症, 尤其是低密度脂蛋白(LDL)的增多是AS的重要危险因素, HDL-C及其载脂蛋白(APOA)则是胆固醇逆向转运的主要载体, 故降低TC及LDL-C, 提高HDL-C水平是评价降脂药疗效的重要标志。近年来对自由基及其引发的脂质过氧化链反应研究表明, 脂质过氧化物增多能直接损伤血管内皮和平滑肌细胞, 且能选择性地抑制血管壁前列腺素合成酶, 激活血小板环氧化酶, 使 TXA_2 合成增加, PGI_2 的生成减少, 加强AS斑块的发展。因此降血脂中药是否同时能清除自由基, 改善 $\text{TXA}_2\text{-PGI}_2$ 的平衡是受关注的问题。实验显示三组中药均有降TC, 降LPO, 降 $\text{TXB}_2/6\text{-KPGF}_{1\alpha}$ 及升高HDL-C, 升高cAMP/cGMP的作用。这些环节正是不同方剂对AS起到同病异治的基本原理。至于不同方剂作用的详细机理有待进一步研究, 已有的文献(6~10)报道可供参考。

三、对胆固醇结石消长的影响: 降血脂的另一重要途径是通过肝脏直接排出胆固醇和转化为胆汁酸而排出。在此代谢过程中HMG-CoA还原酶和 7α -羟化

酶分别是胆固醇合成和分解的限速酶。本文观察到益气活血组胆汁中胆固醇浓度明显高于造型对照组,而BA/CH却明显低于造型组;疏肝理气组胆汁酸总量及BA/CH则明显高于造型组,且cAMP/cGMP与胆汁酸之间有正相关($r=0.71$, $P<0.05$),提示疏肝理气方可能系通过环核苷酸为第二信使促进 7α -羟化酶的活性增强。益气排石组介于上两组之间。据WHO研究表明安妥明虽有效的降脂药,但因其有促进胆固醇结石生成的副作用而被严格限制使用。本实验提示长期用中药降血脂,也应注意有类似的副作用。反之,适宜的药物配伍也可望达到既有利于AS的防治,又对胆石症起异病同治之效。

参 考 文 献

1. 顾倬云,等.胆结石发生频率调查.中华消化杂志 1986; 6(2):114.
2. 陆正伟,等.胆囊病及冠心病的关系及其临床意义.中华

- 消化杂志 1981; 1(3):178.
3. Petitti DB, et al. Association of a history of gall-bladder disease with a reduced concentration of high density lipoprotein cholesterol. New England J of Med 1981; 4:1396.
4. 梶山梧朗.高脂血症とコレステロール胆石の関連性.胆と膵 1986; 7(5):501.
5. Edward J, et al. Rapid spectrofluorometric assay for total bile salts in bile. Clinical Chemistry 1972; 18(9):927.
6. 金永娟,等.蒲黄对家兔实验性高胆固醇血症血液流变性的影响.中国病理生理杂志 1990; 6(3):172.
7. 李忠,等.黄芩药理研究进展.中西医结合杂志 1989; 9(11):698.
8. 王树立,等.山楂、黄芪、刺五加对豚鼠胆固醇代谢的影响.中西医结合杂志 1987; 7(8):483.
9. 冯立明,等.人参的抗氧化作用.中西医结合杂志 1987; 7(5):288.
10. 姚春鸣,等.中药何首乌抗衰老作用的研究.药学通报 1984; 19(11):618.

电针强刺激引起房室传导阻滞17例临床报告

江西省袁州医院(江西宜春 336000) 张平根 朱贤苟 熊典樟

我们使用电针强刺激(电针穴位冲击疗法)安眠穴治疗精神病患者,17例出现房室传导阻滞,报告如下。

一般资料 17例中男11例,女6例;年龄19~54岁,平均31.5岁。电针治疗前后均服用抗精神病药,其药量相当于氯丙嗪300mg/d,治疗前无其他躯体疾病,血、尿、肝功能、胸透、心电图检查正常。

治疗方法 采用福建泉州医疗电器厂生产的7010-2型电针休克治疗机,治疗选取安眠穴(双侧),直刺进针,深度为3.3~4cm,治疗机电压为10V、频率60次/s(最大),输出电量30~35mA,强刺激时患者头颈部肌肉痉挛,并出现摒气,面部呈现青紫等缺氧征象,刺激约1~5s,立即将输出电量变小或停止,使病人肌肉放松,呼吸恢复,面色正常。过30~60s后,再行第二次刺激,连续冲击5~6次,每天1次,6天为一个疗程。疗程结束后复查心电图,出现心电图异常立即终止治疗。

心电图变化情况 全部病例先后出现程度不同的房室传导阻滞,其中Ⅰ度房室传导阻滞12例,Ⅱ度房室传导阻滞5例。其心电图变化特征:(1)Ⅰ度房室传导阻滞:P-R间期 $\geq 0.21s$,其中0.22s者2例,0.24s者8例,0.26s者2例;P波均可下传,无QRS波群脱落现象;P-R间期偶有大于P-P间期(2例)。Ⅱ度

房室传导阻滞:全部为一型(文氏现象),主要表现为窦性P波,P-P间隔规则,P-R递增伴有心室漏搏,P-R间期逐渐延长,R-R间隔相应地逐渐缩短,直至P波后无QRS波群出现,然后P-R间期又恢复为最短,如此周而复始。其中,5:4者2例(即5个P波有4个传入心室,1个未下传),4:3者3例。出现房室传导阻滞的时间,第一疗程后8例、第二疗程后6例、第三疗程2例、第四疗程1例。停止治疗后,心电图自然恢复的时间,第一周12例,第二周2例,第三、四周各1例,仅有1例未能恢复。

讨论 电针强刺激安眠穴,为控制精神病患者兴奋躁动较有效的方法。本组患者经强刺激后均先后出现程度不一的房室传导阻滞,且出现时间较快,恢复亦快,仅1例未能恢复,与有关资料相似。其机理目前尚未明确,有人认为安眠穴在解剖上与迷走神经关系密切,在双侧安眠穴的水平位置深部迷走神经干发出一个细小分支——心上支,分布到心脏的窦房结或房室结,推测电针强刺激使迷走神经兴奋导致房室传导阻滞。因此,凡心脏病、高血压及年老体弱者电针强刺激“安眠”穴应特别慎重。至于终止治疗后,1例房室传导阻滞的患者未能恢复的原因,目前尚未查明,可能与原心脏功能有关,有待进一步探讨。

divided into two groups. One was treated with TCM and the other with WM as control. The results showed that: (1) there were no significant differences in the total effective rate and the amplitude of lowering of blood pressure between two groups; (2) the improvement of symptoms and disturbance of autonomic nerve was significant in TCM group in comparison with control; (3) there were some changes in HR, SV, plasma PRA, TXB_2 and 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ level in both groups, but the decrease of TXB_2 /6-keto-PGF $_{1\alpha}$ ratio was significant in TCM group only ($P < 0.05$); (4) TC and TG in patients with hyperlipemia showed a remarkable drop in TCM group ($P < 0.02$; $P < 0.005$). All these revealed that Qianxining was a satisfactory hypotensive remedy and a further exploration of its mechanism is suggested.

Key words Qianxining, Yang Hyperactivity due to Yin Deficiency type of hypertension

(Original article on page 409)

A Preliminary Observation on Effect of Qigong on Electrocardiographic Autopower Spectrum Function

Jin Ke-qi (金科奇), et al

Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai (200233)

The Changes of positive rate of 17 coronary heart disease cases with frequency domain-correlative cardiogram (FCG) ≥ 7 grades were evaluated with electrocardiographic autopower spectrum function before and after Qigong exercise. 17 Qigong-exerciser aged from 54 to 72 (mean 66 year old, male 5, female 12) underwent Qigong exercise in 65 to 103 days and were evaluated using FCG to compare with pre-Qigong exercise status. The results showed that the positive rate of abnormal electrocardiographic autopower spectrum function of lead V 5 (Gxx 1/2) decreased from 59% (10/17) to 0% (0/17), the lead II (Gyy 1/2) from 82% (14/17) to 41% (7/17), $P < 0.01$ and 0.05. This study suggested that Qigong exercise could significantly decrease the positive rate of abnormal electrocardiographic autopower spectrum function and improve perfusion of coronary artery or cardiac dysfunction produced by myocardial ischemia.

Key words Qigong, frequency domain-correlative cardiogram, autopower function

(Original article on page 412)

Preliminary Exploration on Rose Shu-Xin (玫瑰舒心) Oral Liquid in Treating Angina Pectoris of CHD

Zhang Xiu-lan (张秀兰), et al

TCM Hospital of ping Yin County, Shandong (250400)

200 cases with the Qi Stagnation and Blood Stasis (气滞血瘀) type of coronary heart disease were divided into two groups randomly. Group A used Rose Shu-Xin (heart comforting) oral liquid which is mainly made from the local natural resources-Rose compound products. While group B used *Salvia miltiorrhiza* (co.) tablet. The results showed that in group A, the total effective rate was 98% and the ECG improving rate was 75%, while in group B, it was 50% and 40% respectively. There was significant difference between group A and B ($P < 0.01$). Experiments have proved that the Rose oral liquid could improve the myocardial ischemia of the experimental rabbit. It could also reduce the size of infarction area, thus protected the heart from infarction. No adverse action was found in animal experiments and clinical practice. It has proved that the oral liquid could dredge the Liver and regulate the flow of Qi, and remove any obstruction to it. It could also promote the circulation of Blood and relieve pain. It gave the Heart disease a cure from the Liver in TCM theory.

Key words rose, Qi Stagnation and Blood Stasis Syndrome, coronary heart disease

(Original article on page 414)

Experimental Study of Different Diseases (Atherosclerosis and Cholelithiasis) with Same Treatment