

丹参、川芎嗪、三七治疗失血性休克晚期的实验研究*

王志维 高尚志 程邦昌 林道明 姚 震 涂仲凡

内容提要 目的: 探讨丹参、川芎嗪、三七治疗失血性休克晚期的作用机理。方法: 本实验按 Wiggers 法建立失血性休克家兔模型, 平均动脉压 (MAP) 5.3kPa。通过连续监测休克前、休克120min、再灌注60min及120min时静脉血液红细胞超氧化物歧化酶 (SOD) 活性、血浆丙二醛 (MDA)、血液乳酸盐 (BL) 及血浆镁离子 (Mg^{2+}) 浓度变化, 观察丹参、川芎嗪、三七对失血性休克晚期家兔的疗效。结果: (1) 休克120min时 SOD 活性较休克前明显下降 ($P<0.01$), 而 MDA、BL 及 Mg^{2+} 浓度显著升高 ($P<0.05$), 提示失血性休克晚期存在氧自由基所致组织细胞脂质过氧化损伤。(2) 用丹参、川芎嗪、三七治疗, 与对照组同一时间比较能明显增强 SOD 活性 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 降低 MDA 浓度 ($P<0.01$), 以减轻组织细胞脂质过氧化损伤。结论: 丹参加川芎嗪及三七加川芎嗪合用与各单一药物组相比, 表明合用可达到减半用量, 减轻降压、减慢心率等负性作用, 但可取得甚至超过各单一药物全量应用的效果。

关键词 失血性休克 丹参 川芎嗪 三七 联合用药

Observation of Therapeutic Effect by Combined Administration of *Salvia Miltiorrhiza*, Ligustrazine and *Panax Notoginseng* on Late Hemorrhagic Shock of Rabbits WANG Zhi-wei, GAO Shang-zhi, CHENG Bang-chang, et al *Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, First Affiliated Hospital, Hubei Medical University, Wuhan (430060)*

Objective: To explore the therapeutic mechanism of *Salvia miltiorrhiza*, ligustrazine and *Panax notoginseng* in treating late hemorrhagic shock in rabbit. **Methods:** Rabbit hemorrhagic shock models (MPA 5.3kPa) were set up according to Wiggers' method and administrated *Salvia miltiorrhiza*, ligustrazine, *Panax notoginseng*. The values of blood RBC superoxide dismutase (SOD) and blood lactate (BL), plasma malondialdehyde (MDA) and magnesium (Mg^{++}) were continuously monitored before shock, 120 minutes after shock, 60 and 120 minutes after hydraulic dilatation. **Results:** (1) In 120 minutes after shock, the level of SOD decreased and the concentrations of MDA, BL, Mg^{++} were markedly increased, which indicated that the cell membrane damage caused by oxygen free radicals in rabbit hemorrhagic shock. (2) *Salvia miltiorrhiza*, Ligustrazine or *Panax notoginseng* could alleviate lipidperoxidation injury to tissue. Compared with the single drug administration groups, the effects of oxygen free radicals scavengers by combined administration with half dose of 2 drugs were better than the single drug with full dose alone and the side effects such as depression of blood pressure and heart rates would be alleviated. **Conclusion:** Combined administration of *Salvia miltiorrhiza*, ligustrazine and *Panax notoginseng* would half the dosage, the blood pressure depression and heart rate reduction alleviated and better result obtained.

* 国家自然科学基金资助课题 (No. 39070791)

湖北医科大学第一附属医院心胸外科 (武汉 430060)

Key words Hemorrhagic shock, *Salvia miltiorrhiza*, Ligustrazine, *Panax notoginseng*, combined administration

失血性休克时全身组织都处于供血不足状态。当组织恢复供血、供氧时,产生大量氧自由基,引起脂质过氧化而损害机体^[1]。丹参、川芎嗪、三七等药物均具有清除氧自由基抗休克的作用^[2~5]。为了进一步观察上述药物联合应用时对失血性休克的疗效,我们进行了以下实验。

材料与方法

1 材料

1.1 动物 选用体重1.9~2.5kg(平均体重2.3kg),月龄5~6个月(平均月龄5.6个月)日本大耳白家兔(卫生部武汉生物制品所提供)48只,雌雄不限。

1.2 中药制剂 丹参注射液2ml/支,含生药丹参3g,江苏高邮制药厂生产,批号920124。川芎嗪注射液2ml/支,每支含川芎嗪40mg,广东利民制药厂生产,批号920316。三七注射液2ml/支,每支含三七总皂甙70mg,梧州市第三制药厂生产,批号920321。

2 方法

2.1 实验步骤 48只成年大耳白家兔随机分成6组,每组8只。I组为对照组,II组为丹参组,III组为川芎嗪组,IV组为三七组,V组为丹参加川芎嗪组,VI组为三七加川芎嗪组。用戊巴比妥钠(30mg/kg)静脉

麻醉,分别作颈动脉、颈外静脉插管。按 Wiggers 法^[6]放血至平均动脉压(MAP)5.3kPa。休克120min后,I组不用药,II组静脉滴注丹参(2ml/kg),III组静脉滴注川芎嗪(80mg/kg),IV组静脉滴注三七(140mg/kg),V组静脉滴注丹参(1ml/kg)加川芎嗪(40mg/kg),VI组静脉滴注三七(70mg/kg)加川芎嗪(40mg/kg),然后各组动物回输全部失血及二倍于失血量的平衡盐液。各组全部液体在30min内输完。

2.2 观察项目 各组动物在休克前(S₀)、休克120min(S₂)、再灌注60min(R₁)及再灌注120min(R₂),分别经颈外静脉采血各2ml检测如下指标:红细胞超氧化物歧化酶(SOD)活性测定采用邻苯三酚自氧化法^[7],血浆丙二醛(MDA)按改良的八木国夫法^[8],血液乳酸盐(BL)用对苯酚显色法^[9],血浆镁离子(Mg²⁺)用美国 Soquoia Turner 公司制造的全自动生化分析仪测定。同时记录心率及平均动脉压(MAP)变化。

2.3 统计学处理 比较组间差异显著性采用t检验。资料采用 SPSS 软件处理。

结 果

1 血液 SOD 活性及血浆 MDA 浓度 见表1。

随着休克时间延长各组 SOD 活性下降,MDA 浓

表1 各组家兔血液 SOD 及血浆 MDA 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	SOD($\times 10^3$ u/L)				MDA(mmol/L)			
	S ₀	S ₂	R ₁	R ₂	S ₀	S ₂	R ₁	R ₂
I	378.5 $\pm$ 19.6	227.4 $\pm$ 31.2	272.3 $\pm$ 33.7	281.2 $\pm$ 23.6	3.18 $\pm$ 0.59	4.18 $\pm$ 0.34	5.84 $\pm$ 0.49	5.79 $\pm$ 0.48
II	379.2 $\pm$ 16.6	226.5 $\pm$ 30.6	346.1 $\pm$ 25.5**	330.5 $\pm$ 24.1**	3.10 $\pm$ 0.43	4.19 $\pm$ 0.38	3.80 $\pm$ 0.53**	4.23 $\pm$ 0.58**
III	385.3 $\pm$ 11.6	226.1 $\pm$ 28.3	315.8 $\pm$ 21.1*	321.9 $\pm$ 23.4*	3.07 $\pm$ 0.57	4.18 $\pm$ 0.36	4.18 $\pm$ 0.42**	4.33 $\pm$ 0.19**
IV	381.5 $\pm$ 9.5	226.5 $\pm$ 40.3	349.9 $\pm$ 35.2**	334.5 $\pm$ 37.7**	3.07 $\pm$ 0.51	4.04 $\pm$ 0.53	3.56 $\pm$ 0.50**	3.73 $\pm$ 0.46**
V	376.3 $\pm$ 12.1	228.9 $\pm$ 15.2	347.3 $\pm$ 26.0**	350.1 $\pm$ 17.3**	3.17 $\pm$ 0.56	4.15 $\pm$ 0.54	4.02 $\pm$ 0.91**	4.41 $\pm$ 0.79*
VI	381.6 $\pm$ 28.4	225.9 $\pm$ 24.2	323.1 $\pm$ 10.8**	354.0 $\pm$ 18.9**	3.16 $\pm$ 0.63	4.14 $\pm$ 1.11	3.76 $\pm$ 0.67**	4.90 $\pm$ 0.92*

注:与I组同期比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;每组家兔均为8只

度明显增高。再灌注60min(R₁)及120min(R₂)时:II~VI组SOD均高于I组,除III组R₁、R₂ $P < 0.05$ 外,其余各组与I组相比 P 均 < 0.01 ,各治疗组间两两比较无显著性差异;而II~VI组MDA均低于I组,除V、VI组R₂时 $P < 0.05$ 外,其余各组与I组相比, P 均 < 0.01 ,各治疗组间两两比较无显著性差异($P > 0.05$)。S₂时较S₀时SOD活性显著降低,而MDA显著升高(P 均 < 0.01)。

2 血液 BL 与血浆 Mg²⁺ 浓度变化 见表2。

血液 BL 浓度反映组织的无氧酵解程度,在休克120min时显著上升。血浆 Mg²⁺ 浓度反映细胞受损的程度,休克120min后也逐渐升高。再灌注60min及120min时,II~IV组血液 BL 及血浆 Mg²⁺ 浓度均低于I组,但无显著性差异($P > 0.05$)。而V、VI组 BL 及 Mg²⁺ 浓度则显著低于I组($P < 0.05$)。各治疗组间两两比较无显著性差异($P > 0.05$)。

表2 各组家兔血液 BL 及血浆 Mg^{2+} 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	BL ($\times 10^{-2}g/L$)				Mg^{2+} (mmol/L)			
	S ₀	S ₂	R ₁	R ₂	S ₀	S ₂	R ₁	R ₂
I	29.4±20.1	82.9±26.6	83.7±33.6	69.1±19.3	1.50±0.34	2.00±0.24	2.28±0.74	2.24±0.71
II	30.8±25.2	74.4±28.3	67.1±16.1	61.5±18.6	1.65±0.49	2.17±0.47	2.09±0.47	1.87±0.65
III	28.3±20.1	86.4±14.3	76.5±21.9	65.6±15.1	1.54±0.36	2.12±0.49	1.91±0.54	1.83±0.66
IV	27.1±5.2	80.5±23.4	67.8±22.1	59.9±14.4	1.56±0.36	1.94±0.52	1.84±0.70	1.73±0.67
V	30.9±15.8	72.1±21.2	59.4±13.3*	54.1±14.6*	1.59±0.36	2.09±0.41	1.78±0.36*	1.56±0.32*
VI	29.0±15.9	74.1±11.3	60.1±23.8*	51.2±9.6*	1.69±0.45	2.14±0.46	1.75±0.54*	1.61±0.42*

注:与 I 组同期比较,* $P < 0.05$;每组家兔均为 8 只

3 心率及平均动脉压 (MAP) 变化 休克 120min 时,各组动物心率明显加快,MAP 下降至 5.05~5.32kPa。治疗后,II 组 MAP 逐渐升高,心跳有力,心率与治疗前比较无明显变化。III 组及 IV 组 MAP 迅速下降至 3.72~4.66kPa,心率减慢,经快速输液后,MAP 缓慢上升,心率由慢增快。V、VI 组 MAP 先轻度下降而后回升,心率无明显变化。再灌注 120min 后, I 组 MAP 仅相当于休克前 2/3~3/4 水平,呈先上升后又下降趋势。各治疗组则心率及 MAP 基本恢复到休克前水平。

讨 论

大量研究发现^[10,11],失血性休克动物血浆中的氧自由基代谢产物明显增加,将氧自由基清除剂用于治疗失血性休克,对休克动物可产生明显保护作用。我们的实验证实:反映氧自由基导致膜脂质过氧化物的分解产物 MDA 在休克及再灌注期间均大量产生,且主要产生于再灌注期间。同时血液中 SOD 活性明显下降,血液 BL 浓度及血浆 Mg^{2+} 浓度均显著升高。这说明在失血性休克晚期体内有大量氧自由基产生,造成组织细胞的广泛损害。

文献报道^[2~5],丹参、川芎嗪、三七等中药治疗失血性休克,可提高失血性休克晚期动物的存活率。实验结果表明:丹参、川芎嗪及三七具有保护 SOD 活性,降低 MDA、BL、 Mg^{2+} 浓度的作用,并通过阻止膜脂质过氧化,清除氧自由基,改善微循环,改善组织供血、供氧及防止细胞结构功能受损,明显保护组织细胞的功能。实验也发现:三七及川芎嗪均具有强烈扩张血管、减慢心率等负性变力变频作用,导致失血性休克晚期 MAP 进一步下降,心功能减退、呼吸循环衰竭。为了提高上述药物在休克晚期对组织细胞的保护作用,并将毒副作用降低至最低程度,我们选用具有直接清除氧自由基作用的丹参^[12]和具有抑制血小板聚集、血栓素 A_2 生物合成、减轻炎性细胞浸润,并提高 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶活性的川芎嗪^[4]联合应用;另一组将

川芎嗪与具有减轻组织缺血/再灌注引起的 CPK 释放和钙聚集、保护 SOD 活性、改善微循环的三七^[5]联合应用,并减半用药剂量。结果表明:两组联合应用可明显减弱其负性变力变频作用及降压等不利影响,并从不同的角度明显增强抗氧自由基损伤作用,而同样获得甚至超过各单一药物全量用药时的效果。

参 考 文 献

1. Mccord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *New Eng J Med* 1985; 312 (3):159-163.
2. 葛林虎,高尚志,姚震,等.丹参、川芎嗪、三七和白芍对失血性休克晚期家兔治疗作用的探讨. *中华实验外科杂志* 1992; 9 (增):104.
3. 王志朝,张文婷,张万蕾,等.复方丹参注射液对失血性休克家兔疗效的观察. *北京医科大学学报* 1987; 9 (5):353-354.
4. 董超仁,朱宇.川芎嗪注射液对家兔失血性休克的作用. *中国病理生理杂志* 1989; 5(1):25-27.
5. 李永伟,周晓玲.三七总皂甙抗失血性休克和对心脏舒缩性能的影响. *中国病理生理杂志* 1991; 7 (3):298-301.
6. Ehrlich FE, Kramer SG, Watkins E. An experimental shock model simulating clinical hemorrhagic shock. *Surg Gynecol Obstet* Dec 1969; 129 (6):1173-1180.
7. 袁勤生,王志友,翁清清,等.邻苯三酚自氧化法测定超氧化物歧化酶的活性. *医药工业* 1983; 1 (1):16-18.
8. 齐凤菊,周玫,陈媛,等.血浆丙二醛含量的测定方法——改良八木国夫法. *第一军医大学学报* 1986; 6 (2):152-154.
9. 湖南医学院第二附属医院检验科. *临床生化检验*. 第 1 版.长沙:湖南科学技术出版社,1981:410-414.
10. Prasad K, Kalra J, Buchko G. Acute hemorrhage and oxygen free radicals. *Angiology* 1988; 39(12):1005-1013.
11. Bond RF. The effect of allopurinol and catalase on cardiovascular hemodynamics during hemorrhagic shock. *Circ Shock* 1988; 25(3):139-151.
12. 杨卫东,朱鸿良,赵保路.丹参的氧自由基清除作用. *中国药理学通报* 1990; 6 (2):118-120.

(收稿:1995-12-01 修回:1996-03-18)