·实验研究·

山海丹抑制动脉粥样硬化的实验研究

第四军医大学唐都医院 (710038)　南柏松　祝贺　冯金华　郭庆科
西安中医多学科研究所　赵国欣　李雅静
空军南京医院　王达理
解放军 323 医院　刘淮阳

摘　要：山海丹系复方中药制剂，治疗冠心病疗效显著。为了探讨其作用机理，我们做了动物实验。结果提示山海丹具有降脂，抑制动脉粥样斑块形成，抑制血管平滑肌收缩，抑制血栓形成，降低血压，并具有延长动物耐缺氧时间的作用。

主题词：动脉粥样硬化／中医药疗法　复方（中药）／治疗应用　②山海丹／治疗应用

山海丹系复方中药制剂，经 8 年临床验证，治疗冠心病疗效显著。兹将动物实验结果报道如下：

材料和方法　1　选纯种新西兰白兔 21 只，雌雄不拘，体重 2～2.5Kg，分为 3 组。正常对照组（N 组）7 只，喂养颗粒饲料。胆固醇组（C 组）7 只，加喂胆固醇 1g／d／只，猪油 5g／d／只。山海丹组（S 组）7 只，另加山海丹 2.5g／d／只。实验开始前、后 1、2、3 个月分别取兔耳缘静脉血，测血脂（酶法），3 个月时处死，取主动脉检查内膜粥样斑块面积。

2　抑制平滑肌收缩[1]：新西兰兔 5 只，体重 1.75～2.5Kg，处死，取主动脉制成长 30mm，宽 3mm 的螺旋条，放入 DC-001 型离体器官测定仪浴管，36℃ 连续充氧，通过换能器描记张力曲线。90min 后，加入氯化钾 3×10^{-3}g／ml，2min。主动脉条开始收缩，20min 达稳态反应高峰，分别加入不同浓度山海丹水液，依次为 5×10^{-3}，1×10^{-2}，2×10^{-2}g／ml。3 种浓度均能拮抗氯化钾所致血管平滑肌收缩，以同容积水作空白对照，未见拮抗作用。

$$\text{山海丹抑制收缩百分率}=\frac{\text{山海丹所致下降幅度}}{\text{氯化钾所致总收缩幅度}}$$

3　降压试验[2]：大白兔 20 只，麻醉后仰卧固定，剥离颈动脉，插入导管，连接 BpM 二型生理压力监测仪测压，由股静脉注射山海丹水浸液。对照组注射同量生理盐水，记录注射前后血压变化。

$$\text{降压百分率}=\frac{\text{降压值}}{\text{给药前血压}}\times100$$

4　耐缺氧试验[3]：小白鼠 30 只，分 3 组，以不同浓度山海丹水提液注入腹腔，对照组以同容积生理盐水注入腹腔，注射后 30min，放入盛有 10g 钠石灰的 250ml 瓶中，密闭瓶口，计算呼吸停止时间。

$$\text{存活时间延长百分率}=\frac{\text{给药组平均存活时间}-\text{对照组平均存活时间}}{\text{对照组平均存活时间}}\times100$$

5　血液流变学：血栓素 B_2 及 6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ 的影响，血浆 TXB_2，6-酮-$PGF_{1\alpha}$，用李振甲方法测定[4]，5ml 塑料试管，吸取消炎痛-肝素抗凝血 0.2ml，湿润内壁，取兔耳缘静脉血 3.5ml，充分抗凝后注入塑料试管，4℃ 3000rpm 离心 15min，取血浆 1ml，乙酸乙酯提取 2 次，将两次提取的上清液收集瓶内，电风扇吹干，-20℃ 保存。药盒由解放军总医院生化室提供。血液流变学测定：兔耳缘静脉取血 3.5ml，注入肝素抗凝管，充分抗凝后测定。全血粘度（ηb）采用 NXE-1 型锥板式粘度计（成都），血浆粘度（ηb）采用 INX-3B 型血液粘度检测仪（无锡），红细胞电泳时间（ET）采用 SD_2-5 型红细胞电泳操作箱（无锡）测定，红细胞压积（HCT）采用微量法。红细胞聚集指数＝全血低切粘度（ηbl）／全血高切粘度（ηbh），反映红细胞聚集性。全血还原粘度 I ＝ηbh／HCT，全血还原粘度 II ＝ηbl／HCT。红细胞刚性指数按公式由回归计算[5]。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

统计学处理，组间差异用方差分析，红细胞聚集指数与 HCT 之间，用直线相关。

实验结果 血脂变化：血清胆固醇，N 组实验前后无明显变化。C 组自实验前的 2.69±0.23mmol/L，3 个月时升高 18.19 倍。S 组 3 个月时上升 3.72 倍，与 C 组相比，差异非常显著 ($P<0.001$)，提示出海丹有降胆固醇作用。血清甘油三脂，N 组实验前后无明显变化。C 组 3 个月时上升 3.64 倍，S 组 3 个月时上升 1.28 倍，S 组高于 N 组，低于 C 组，与两组相比，差异显著 ($P<0.01$)，提示山海丹有降低甘油三脂作用。血清高密度脂蛋白：N 组实验前后无显著差异，C 组 1、2 个月时高于 N 组，3 个月时低于 N 组。S 组 1、2、3 月时均显著高于 N 组及 C 组，$P<0.01$。提示山海丹有升高高密度脂蛋白作用见表 1。

表 1　　血 脂 变 化 表

		实验前	实验后		
			一个月	二个月	三个月
N 组	TC	2.81±0.36	2.71±0.18	2.91±0.16	2.79±0.73
	TG	1.31±0.26	1.29±0.36	1.27±0.27	1.31±0.16
	HDL	1.31±0.12	1.36±0.21	1.32±0.17	1.28±0.31
C 组	TC	2.69±0.23	18.95±1.66**	51.12±4.37**	48.95±0.71**
	TG	1.17±0.16	2.79±0.19**	3.54±0.10**	4.27±0.36**
	HDL	1.47±0.28	1.49±0.25	1.52±0.46	1.21±0.34*
S 组	TC	2.90±0.26	7.14±1.11	10.12±0.48**	10.80±0.50**
	TG	1.22±0.22	1.26±0.21	1.60±0.27	1.57±0.24
	HDL	1.23±0.25	2.73±0.44	3.01±0.42**	3.12±0.31**

3 个月处死，取主动脉测得主动脉粥样斑块面积，N 组 0，C 组 86.7±9.26%，S 组 38.2±7.3%，山海丹有抑制动脉粥样斑块形成作用。见表 2。

表 2　实验性动脉粥样斑块面积表

	只 数	粥样斑块面积
对照组	7	0
胆固醇组	7	86.7±9.62%
山海丹组	7	38.2±7.3%

抑制血管平滑肌收缩作用见表 3。

表 3　抗氯化钾所致平滑肌收缩百分率表 (%)

山海丹浓度	5×10	1×10	2×10
一号兔	8.7	21.7	34.8
二号兔	5.0	10.0	20.0
三号兔	11.8	29.4	52.9
四号兔	5.6	16.7	26.8
五号兔	4.5	13.6	29.3
X±SD	11.45±3.2	15.6±7.7	28.6±12.3

随着山海丹水浸液浓度增大，抗氯化钾所致血管平滑肌收缩作用也增强，浓度 2×10^{-2}g/ml 时，收缩抑制率为 28.6±12%。降压作用见表 4。

表 4　　降 压 试 验 表

	注射药物	大鼠只数	注射前 Bp(kPa)	注射后 Bp(kPa)
对照组	NS	10	16.06±1.02	16.60±1.04
山海丹组	10mg/kg	10	16.93±0.96	14.27±1.34**
	5mg/kg	10	16.27±1.07	14.93±1.21

** 山海丹组 $P<0.01$

随着剂量增加，降压作用也增强，10mg/Kg 时，降压 2.79±0.16kPa，降压百分率为 16.4%。

耐缺氧试验：对照组缺氧存活时间为 31.17±6.2min，山海丹低剂量组存活时间 54.86±17.25min，高剂量组存活时间 71.63±13.29min，两组与对照组相比，差异均非常显著 $P<0.001$。见表 5

表 5　　耐缺氧试验表

药物	存活时间
对照组	31.17±6.2
小剂量山海丹	54.86±17.25**
大剂量山海丹	71.63±13.29**

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

血液流变学 10 项指标中，全血粘度高切、低切、血浆粘度、红细胞聚集指数、红细胞刚性指数，C 组均显著高于 N 组，$P<0.01$，S 组仅全粘度低切，红细胞聚集指数，红细胞刚性指数高于正常组，$P<0.05$，余均与正常组无显著差异，提示山海丹有降粘作用．见表 6．

表 6　　血液流变学变化表

Index	GroupN(N=6)	GroupC(N=5)	GroupS(N=5)
ηbh(mpas)	4.84±0.53	5.96±0.16**	5.10±0.70
ηbl(mpas)	10.01±1.94	15.09±1.51**	12.10±1.14*
ηP(mpas)	1.44±0.26	1.97±0.05**	1.52±0.16
ηr1(mpas)	12.03±1.62	13.12±1.13	12.90±1.06
ηr2(mpas)	25.50±4.62	27.04±3.12	26.61±2.14
HCT(%)	40.83±2.78	38.67±0.58	39.40±4.43
EAI	1.98±0.01	3.29±0.21**	2.48±0.34
ET(sec)	19.70±1.26	19.90±1.52	2.48±0.34* 19.58±1.20
ER(μm·cm/rs)	3.74±0.23	3.71±0.30	3.89±0.53
TK	1.04±0.04	1.31±0.05**	1.20±0.10*

** $P<0.01$　　* $P<0.05$

EAI = Erythrocyte aggregation index,　　*TK = Erythrocyte rigidity index*

TXB_2，6-酮-$PGF_{1\alpha}$ 变化有三种：第一种 TXB_2，4、8、14 时 C 组均显著高于 N 组及 S 组，$P<0.01$，S 组稍高于 N 组，$P<0.05$．第二种 6-酮-$PGF_{1\alpha}$，C 组有下降趋势，S 组略有上升，但与 N 组相比，差异不显著 $P>0.05$．第三种 T/6 比值，C 组明显高于 N 组及 S 组，差异显著 $P<0.01$．S 组高于 N 组，但差异不显著，$P>0.05$．

讨　论　祖国医学对冠心病，动脉粥样硬化的发病机理认为气滞血瘀．选用活血化瘀，理气通阳药物 16 味，组成中药复方制剂山海丹，经临床 8 年验证，治疗冠心病有显著疗效，不但自觉症状消失，而且临床多项客观指标完全阴转或明显缓解．长期应用除个别人口干外，没有任何毒副作用．实为目前治疗冠心病良药之一．山海丹的主要成分人参[6]，具有增强机体免疫功能，降低血清胆固醇，升高高密度脂蛋白，降低心率，降低氧耗，抑制血栓素合成，抑制血小板聚集等功能．川芎[7]有类似异搏停的松弛血管平滑肌作用，扩张冠状动脉，增大冠脉血流量，改善心肌供血，降低血小板表面活性，抑制血栓素合成，抑制血小板聚集，抑制血栓形成．蒲黄可抑制胆固醇吸收，促进排泄，降低血清低密度脂蛋白，升高高密度脂蛋白，抑制动脉粥样硬化形成，尚有与上述有类似作用的药物，也发挥一定作用．

实验表明，山海丹具有降脂，抑制动脉粥样斑块形成，抑制血管平滑肌收缩，降低心肌氧耗，降低血压，也具有增加耐缺氧能力的作用．山海丹是复方中药制剂，复方中各味药的相互作用如何，有待深入研究．

参考文献

1　吴永源.中国药理学报，1985；6（4）：267　2　徐叔云.药理实验方法学，第一版，北京：人民卫生出版社，1982；641　3　夏炳南.药理学试验教程.第一版，贵阳：贵州人民出版社，1983；101　4　李振甲.解放军医学杂志，1985；10（1）；35　5　翁维良.血液流变学研究方法及其应用.科学出版社，1989；第一版，102　6　陈可冀.抗衰老中草药，第一版.北京：中医古籍出版社，1987；198.　7　许金明.中成药，1989；11（1）：37

（1992 年 12 月 1 日修回）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net