

蒲黄防治家兔实验性动脉粥样硬化的作用原理

张彩英* 徐也鲁* 郑硕民* 傅叔彦* 乔兰芳* 丁建弥** 司徒惠玲**

鉴于前次实验⁽¹⁾提示蒲黄能明显降低实验性动脉粥样硬化家兔的血清胆固醇水平和防止动脉粥样斑块的发生和发展,后又经二次相同实验重复证实上述结果⁽²⁾。为了进一步探索蒲黄降脂的作用原理,又初步观察了蒲黄对实验动物肠道排泄和吸收胆固醇的影响。现将结果报道于下。

材料和方法

实验一: 观察蒲黄对实验家兔粪便胆固醇的影响
雄性家兔22只,体重2.5~3.0公斤,按体重和血清胆固醇水平配对。分成两组:实验对照组11只,给药组11只。实验方法和步骤与前次实验⁽¹⁾完全相同,每2周测定血清胆固醇水平和粪便胆固醇各一次。血清胆固醇测定用醋酐-硫酸直接显色法⁽³⁾,粪便胆固醇测定用改良 Miettinen 法⁽⁴⁾。

实验二: 观察蒲黄对实验家兔肠道吸收¹³¹I-胆固醇的影响

雄性白兔20只,分组及喂饲方法同前次实验⁽¹⁾,但喂饲日期共8周。在实验前及喂饲8周后各测血清胆固醇一次,接着进行¹³¹I-胆固醇吸收率的测定。各兔在测定吸收率的前一天,从口中滴入卢戈氏溶液3次,每次3~4滴,次日将¹³¹I-胆固醇灌入胃中,剂量为15微居里/公斤,在灌胃前及灌胃后4、8、12、24及48小时各测一次血比放射性,以观察实验动物从肠道吸收¹³¹I-胆固醇的速率,并在两组间进行比较。

实验结果

实验一: 实验对照组粪便胆固醇含量在实验前后无明显差异;给药组粪便胆固醇含量实验后比实验前增加,经统计学处理有显著差异(表1)。给药组在停喂高脂饲料4周后,粪便胆固醇含量仍比实验前高。给药组粪便胆固醇在实验前后的差值与实验对照组比较有显著差异。

表1 两组粪便胆固醇含量(毫克/日)
实验后较实验前增减的情况

时 间	实验对照组 $\bar{X} \pm SE(n)$	给 药 组 $\bar{X} \pm SE(n)$
实验第2周	$9.89 \pm 9.43(11)$	$15.18 \pm 11.22(11)^{**}$
实验第4周	$-10.80 \pm 8.18(11)$	$25.61 \pm 8.80(11)^*$
实验第6周	$-6.10 \pm 6.27(11)$	$24.05 \pm 10.30(11)^*$
实验第8周	$-13.80 \pm 4.84(11)^*$	$40.80 \pm 10.44(11)^{**}$
实验第12周	$9.87 \pm 8.35(10)$	$64.68 \pm 7.94(8)^{***}$
停高脂后第2周	$-3.28 \pm 7.40(10)$	$15.28 \pm 11.72(6)$
停高脂后第4周	$-3.10 \pm 7.69(10)$	$23.16 \pm 9.30(5)$

* 与实验前比较 $P < 0.05$

** 与实验前比较 $P < 0.01$

*** 与实验前比较 $P < 0.001$

实验对照组血清胆固醇的增长值(实验后各周与实验前的差值)明显大于给药组(表2)。

表2 两组血清胆固醇增减差值的比较

时 间	实验对照组 $\bar{X} \pm SE(n)$	给 药 组 $\bar{X} \pm SE(n)$
实验第2周	$295.23 \pm 35.16(11)$	$189.95 \pm 47.08(11)$
实验第4周	$458.40 \pm 72.26(11)$	$203.72 \pm 56.18(11)^*$
实验第6周	$476.91 \pm 91.87(11)$	$163.81 \pm 47.87(11)^{**}$
实验第8周	$487.72 \pm 80.30(11)$	$147.47 \pm 42.44(11)^{**}$
实验第12周	$428.37 \pm 97.98(10)$	$108.07 \pm 42.82(9)^*$
停高脂后第4周	$-41.42 \pm 19.44(10)$	$16.26 \pm 6.47(6)^*$

* 给药组与实验对照组比较 $P < 0.05$

** 给药组与实验对照组比较 $P < 0.01$

实验二: 实验过程8周中家兔死亡4只,最后留存实验对照组7只、给药组9只进行血比放射性的比较,以测定¹³¹I-胆固醇从肠道吸收的速率。从表3可见24小时已达吸收高峰,48小时已趋下降。其吸收曲线(只计算至灌注后24小时, $N=4$)经统计学处

* 上海第二医学院病理生理学教研室

** 上海中药第三制药厂

理,其直线回归的斜率:实验对照组为 10574.95,给药组为 7755.39,作 t 测验,实验对照组 t 值为 10.8279,给药组 t 值为 12.0374。 $t > t_{0.01}$, $p < 0.01$ 。但两组斜率比较 $t = 2.409$, $t < t_{0.05}$, $p > 0.05$ 。

表 3 两组家兔胃肠道对 ^{131}I -胆固醇吸收的放射性脉冲数*情况

灌注后小时	灌注后小时之对数	实验对照组(7只兔)均值±标准误	给药组(9只兔)均值±标准误
4	0.6021	3582.86±266.42	2799.56±279.45
8	0.9031	5755.43±190.19	4751.78±456.37
12	1.0792	8176.14±562.40	6824.78±635.72
24	1.3802	11684.14±750.32	8673.44±697.85
48	1.6812	9019.40±1636.30	6295.57±735.90
灌注前		9.57	4.4

* 本底脉冲数已扣除

两组家兔喂饲后 8 周的血清胆固醇增长值,给药组比实验对照组减少 126.95 毫克%,即降低 68.33%,亦即给药组的增长率仅为实验对照组的 31.67%,经相关性统计学处理,胆固醇的增长值与灌注 ^{131}I -胆固醇后 24 小时的血比放射性脉冲数比较,其相关系数为 $|r| < r_{0.05}$,呈不显著相关。

讨 论

动脉粥样硬化是由多种因素引起的一种病症,故防治该症需要采取多种方式⁽⁶⁾,其中降脂药物的应用是一种常用的措施。近年研究降脂药物的结果表明⁽⁶⁻⁸⁾,按药物从肠道吸收的情况可分为非吸收性和吸收性两大类。非吸收性药物有消胆胺和新霉素等,它们主要抑制胆酸从肠道再吸收,干扰胆汁的肝肠循环,以致胆酸排出增加。但它们又能促进肝内胆固醇的合成,故用上述药物后血清胆固醇水平降低不太明显,但组织胆固醇可减少,这可从临床病人用该类药物后致使皮肤黄色瘤缩小,从而推知这些药物能使组织胆固醇的动员增加。吸收性降脂药物有安妥明和烟碱酸等,它们主要降低血清甘油三酯的水平并抑制肝中胆固醇的合成,以致血清胆固醇水平下降。用这类药物后粪便胆固醇明显增加,且超过血浆胆固醇水平的下降,故认为该类药物主要是通过组织胆固醇的动员增加以达平衡的。总之,该类药物既有降低血清胆固醇的作用,又能促进沉积在组织中的胆固醇动员出来,从而可消退黄色瘤或动脉粥样斑块中的胆固醇。从上

研究,可将降脂药物的作用原理归纳以下几种机制:

(1) 抑制肠道吸收外源性(饮食)胆固醇;(2) 阻止肠道再吸收胆酸和内源性胆固醇;(3) 促进胆固醇和胆酸从小肠壁和胆汁分泌,入肠腔后排出体外;(4) 抑制肝中胆固醇的合成。

本实验结果又再次证实蒲黄对喂饲高脂食物的动物能阻止血清胆固醇水平的增高。从实验结果可见蒲黄能增加粪便中胆固醇排出,其机制可能与胆固醇吸收减少有关。但从实验一可见给药组在停喂高脂饲料 4 周后,仍能明显促进肠道排泄胆固醇,而且给药组粪便胆固醇的增加与血清胆固醇下降之间并无相关的联系(不呈显著性相关)。而实验二各兔血清胆固醇的增长值与一次胆固醇摄入达高峰时(24 小时)的脉冲数进行统计学处理,两者亦呈不显著性相关。且两组胆固醇吸收直线斜率相比较无显著性差异。从中提示,蒲黄抑制肠道吸收胆固醇和增加粪便胆固醇的作用,并不是使血清胆固醇水平降低的唯一机制。蒲黄的降脂作用尚可能影响体内胆固醇的代谢,例如促进胆酸和内源性胆固醇的排泄和/或抑制肝中胆固醇的合成等。此外,蒲黄在增加粪便胆固醇和降低血清胆固醇水平的同时能否促进组织胆固醇的动员增加,以致达到消退动脉粥样硬化的斑块等问题,还需进一步研究阐明。

Bordia 等^(9,10)曾多次报道大蒜和洋葱的油类部分可明显降低实验性高胆固醇血症动物的胆固醇水平,并能减少主动脉壁上的类脂沉积,同时又能改善实验动物血液高凝固性的变化。今证实蒲黄有类似大蒜和洋葱的作用,且其降脂和抗动脉粥样硬化的作用更胜于大蒜和洋葱。近年 Bordia 等⁽¹¹⁾又证实大蒜和洋葱的油类部分还能升高实验家兔血液中的 α -脂蛋白,并降低胆固醇酯,从而具有抗动脉粥样硬化的作用。蒲黄对血液凝固性的影响(包括对血小板粘附和聚集性的影响)、对血液 HDL(α -脂蛋白)和胆固醇酯的影响还有待研究阐明。

在实验一的过程中,即实验后第 4、6、8 周时实验对照组的粪便胆固醇比实验前减少,8 周时甚至明显减少,停高脂饲料后仍然减少,原因何在?由于两组同时同量同法测定粪便胆固醇,因此不可能是实验操作的误差所致。高脂食物负荷后能否造成胆固醇的负平衡,若如此,蒲黄又能改变这种负平衡,其机理如何?这些均待进一步研究探索。

小 结

蒲黄能防止喂饲高脂动物的血清胆固醇水平的增

高,并能增加喂饲高脂家兔的粪便胆固醇。蒲黄能抑制肠道对外源性胆固醇的吸收,其作用机理可能是减慢吸收速率,从而使胆固醇自粪便排出增多。蒲黄抑制肠道吸收胆固醇和增加粪便胆固醇,并不是降低血清胆固醇的唯一机制,可能还影响体内胆固醇的代谢,例如促进胆酸和内生性胆固醇的排泄和/或抑制胆固醇的合成等,还有待研究阐明。

本文部分实验数据由徐德敏同志进行数理统计处理,特此致谢。

参 考 文 献

- (1) 张彩英等:蒲黄防治家兔实验性动脉粥样硬化的观察。新医药学杂志 (11):47~49, 1978。
- (2) 张彩英等:蒲黄防治家兔实验性动脉粥样硬化的观察(二)。内部资料, 1980。
- (3) 湖南医学院第二附属医院检验科:醋酐-硫酸直接显色法(单一试剂法)。临床生化检验, 322页, 1978。
- (4) Miettinen TA, et al: Quantitative isolation and gas-liquid chromatographic analysis of total dietary and fecal neutral steroids. J Lipid Res 6: 411-424, 1965。
- (5) Sirtori CR, et al: Treatment and reversal of atherosclerosis with drugs; Paoletti R, et al: Atherosclerosis Reviews, Vol 3, Raven Press, New York, P 183, 1976。
- (6) Miettinen TA: Effect of drugs on bile acids and cholesterol excretion. Cotton DWR: Lipid Metabolism and Atherosclerosis, American Elsevier Publishing Company Inc, New York, P 77-86, 1973。
- (7) Jones RJ: Atherosclerosis. Proceeding of 2nd international symposium, Springer-verlag Berlin-Heidelberg, New York, P 508-515, 1970。
- (8) Sirtori CR, et al: Therapeutic significance of hypolipidemic and antiatherosclerotic drugs; Paoletti R, et al: Atherosclerosis Reviews, Vol 2, Raven Press, New York, P 113-142, 1976。
- (9) Bordia A, et al: The protective action of essential oils of onion and garlic in cholesterol-fed rabbits. Atherosclerosis 22:103-109, 1975。
- (10) Jain RC, et al: Effect of garlic oil in experimental cholesterol-fed rabbits. Atherosclerosis 29:123-129, 1978。
- (11) Bordia A, et al: Effect of essential oils of onion and garlic on experimental atherosclerosis in rabbits. Atherosclerosis 26:379-386, 1977。

桃 核 承 气 汤 治 愈 脑 疽 1 例

山东省利津县虎滩分院 边 自 谦

一、病例介绍

王××,男,27岁,农民。1980年10月10日初诊。自述项后发际处经常患有小疖肿,此起彼伏,反复不止。于二十天前忽有一疖肿变大,红、肿、热、痛较甚,当时曾就诊于某院。内服仙方活命饮加减,外敷如意金黄散,同时给以西药青霉素、链霉素肌注。三天后成脓,切开引流。至余诊之前两天此疮未痊愈,且在其左旁又有一肿块隆起,疼痛剧烈,头颈难转。余查之:在颈后“天柱穴”处,有2寸大小肿疡,红、肿、灼热明显,根束盘局,按之不软,观其舌质红、边尖有瘀点,苔黄燥,其脉滑数。再详查它证:患者述其心中烦躁,夜难安眠,下腹拘急不适;大便干结,已二日未行,小便微黄;按其腹部于脐下两旁压痛明显,左下腹有一硬块可触及(可能为粪团)。

脉证相参,此病中医称为“脑疽”,为膀胱(下焦)蓄血所致。再观患者方刚之年,诸证皆为实象,此时一般轻剂难以胜病,“血实宜决之”,非攻不可。遂以桃核承气汤加味:桃仁15克,芒硝10克(冲),生大黄12克,桂枝6克,生甘草10克,公英18克,地

丁15克,三剂,水煎服,同时用公英煎水外洗。

一剂后疮疡处疼痛大减,当夜安眠。二剂后肿退红消,且少腹急结疼痛减轻,泻下干硬粪便一次。三剂后局部红肿热痛全消,少腹急结硬痛已除,泻下稀便三、四次,气味恶臭;诸症基本好转。尔后,再在原方基础上加减二剂,而告痊愈,至今未再复发。

二、体会

本病之发,系血热之毒瘀结于“膀胱之府”,而碍膀胱经气之畅达,所以血热之毒“壅遏不得行”,“热盛则肉腐”变生疮疡,生于颈后足太阳经天柱穴处为脑疽。“脑疽”为病之标,而膀胱(下焦)蓄血为病之本。经曰:“上病治下”,故投以桃核承气汤加味。以桃仁活血化瘀,并与大黄、桂枝配伍,以增强活血化瘀之功;更合调胃承气汤苦寒泻下,导瘀热下行;再加以公英、地丁清热解毒,共奏活血化瘀、通下瘀热毒邪之功。三剂后使膀胱(下焦)之“蓄血”泻下(泻下恶臭之稀便),膀胱血热之毒得解,“膀胱”经气得畅,壅遏得通,热毒得解,肿疮(脑疽)随之而消,诸证痊愈。