

复方丹参液抗内毒素休克的实验研究

湖南中医学院 中心实验室 贺石林 杨锡平 彭芝配 尹健 夏英如
生化教研室 李新吾 徐国香 张克纯 蒋年春 唐永德

休克是临床常见的危症之一。革兰氏阴性菌血症并发休克死亡率约47%⁽¹⁾,休克伴发DIC死亡率高达55%左右^(2,3)。从不同药物疗效对比来看,肝素、多巴胺与氟美松对内毒素血症动物的疗效最好⁽⁴⁾,这不仅表明弥散性血管内凝血、血管紧张度失调与溶酶体膜破裂可能在内毒素血症发病学中具有重要意义,而且提示有活血化瘀与行气化瘀作用的中草药可以作为抗内毒素休克的筛选药。本文主要报道复方丹参液抗内毒素休克的疗效及其机理的初步观察。

方法与结果

一、小鼠内毒素血症筛选试验

取18~28克小鼠300只,雌雄各半,按随机区组设计分为10组。采用的内毒素系大肠杆菌内毒素的粗制品,由湖南微生物研究所提供。静脉注入内毒素的剂量相当于含大肠杆菌 7.703×10^8 个/20克小鼠,注入含内毒素溶液的体积恰使每20克小鼠为0.21毫升。在注入内毒素后半小时内再由静脉注入药物或生理盐水。以20克重小鼠计,各药物剂量为:川芎嗪15.12微克,复方丹参30.24毫克(其中丹参与降香生药各15.12毫克),丹参酮II。磺酸钠302.4微克,山莨菪碱151.2微克,蛇药一号15.12微升,蛇药二号15.12微升,黄芪6.05毫克,当归0.76毫克。临用前以生理盐水将各药稀释,恰使每20克小鼠注入含药液量为0.21毫升,以内毒素注入后24小时内小鼠存活情况作为观察指标。

结果表明在所筛药物中,以复方丹参的动物存活率最高(26/30只,86.7%),其次是川芎嗪(30/40只,75%)与蛇药一号(20/30只,66.7%)。其余各给药组与生理盐水组存活率相近($P>0.05$),资料略。

二、狗内毒素休克试验

在小鼠筛选试验基础上,取8~15公斤狗44条,雌雄不拘(雌者无孕),按完全随机设计进行实验。动物采用戊巴比妥钠(30毫克/公斤)麻醉。内毒素制备同前,剂量为LD₅₀(3.852×10^8 个/公斤),含内毒素溶液的注入体积恰为0.5毫升/公斤。复方丹参液用量为360毫克/公斤(含丹参与降香生药各180毫克)。

1/2药量于注入内毒素前20分钟静脉注入,另1/2药量于注入内毒素后30分钟亦由静脉注入,每次注药的液量恰为0.5毫升/公斤。对照组使用生理盐水,液量和用法与复方丹参组相同。考虑到临床上抗休克很少单用药物,通常总伴以输液,故在实验过程中两组均按30毫升/公斤静脉滴注生理盐水,控制在5小时滴完。实验结果如下:

1. 24小时存活率:生理盐水组存活率为10/21只(47.6%),复方丹参组为17/23只(73.9%),经统计学处理表明复方丹参液抗休克疗效优于生理盐水的单纯扩容作用(χ^2 单侧检验 $P<0.05$)。

2. 动脉压(股动脉插管法):动脉套管与导管内充以3.8%枸橼酸钠溶液抗凝。表1示实验前两组动脉压均值是基本一致的。但注入内毒素后5分钟,复方丹参组动脉压降低程度比生理盐水组弱($P<0.05$),而注入内毒素后5小时,复方丹参组动脉压恢复程度较盐水组强($P<0.05$)。实验表明复方丹参液对内毒素休克确有一定的疗效。

表1 复方丹参液对内毒素休克犬动脉压(毫米汞柱)的影响

测定时间	生理盐水组 (21只犬) 均值±标准误	复方丹参组 (23只犬) 均值±标准误	P值
注入内毒素前	133.9±4.3	132.8±4.2	
注入内毒素后 5分钟	31.6±3.0	47.1±6.0	<0.05
注入内毒素后 5小时	97.7±4.8	111.8±4.0	<0.05

三、对内毒素休克犬凝血象的观察

实验的动物模型与设计同前。由股动脉取血进行检查。凝血象检查方法按常规进行,检查内容包括血小板计数、纤维蛋白原定量、凝血酶原时间、凝血酶时间、纤维蛋白原降解产物(FDP)、血浆鱼精蛋白副凝(3P)试验及血浆游离血红蛋白等七项,分别于注入内毒素前、注入内毒素后1与5小时取血进行检查。

表2示生理盐水组注入内毒素后,循环血中的血

血小板数显著减少, 血浆纤维蛋白原含量显著降低, 凝血酶原时间延长, 纤维蛋白原降解产物与血浆鱼精蛋白副凝试验的计分均值增大, 血浆游离血红蛋白含量显著增高, 所有这些改变表明注入内毒素后使狗产生了急性弥散性血管内凝血。就诊断弥散性血管内凝血前六项常规指标而言, 复方丹参组与生理盐水组

各项指标均无显著差异 ($P>0.05$)。但注入内毒素5小时后, 复方丹参组的血浆游离血红蛋白增高程度明显地低于盐水组 ($P<0.001$)。由此可见复方丹参液在本实验条件下, 虽不能制止弥散性血管内凝血的发生发展, 但它可使弥散性血管内凝血时微血管病性溶血明显减轻。

表2 复方丹参对内毒素休克犬凝血象的影响

测定项目	生理盐水组 (14只犬)			复方丹参组 (15只犬)		
	注药前	注药后1小时	注药后5小时	注药前	注药后1小时	注药后5小时
血小板(万/微升)	15.1±1.3	-5.7±0.4	-6.8±0.3	16.4±1.4	-6.5±0.4	-6.4±0.5
纤维蛋白原(毫克%)	236.0±20.2	-50.1±4.8	-78.1±5.0	254.0±19.8	-55.5±5.2	-79.4±5.4
凝血酶原时间(秒)	16.8±2.2	3.8±0.3	4.1±0.3	18.7±2.6	4.3±0.4	4.3±0.3
凝血酶时间(秒)	12.4±0.7	4.8±0.4	4.2±0.3	13.0±0.7	5.0±0.3	4.5±0.4
纤维蛋白原降解产物 [△]	0.25±0.14	1.85±0.21	1.95±0.19	0.20±0.12	1.90±0.21	1.85±0.17
血浆鱼精蛋白副凝试验 [△]	0.65±0.21	1.35±0.14	1.85±0.17	0.79±0.22	1.32±0.15	1.26±0.16
游离血红蛋白(毫克%)	14.0±8.0	14.9±1.9	48.8±4.8	15.3±3.6	16.9±1.4	15.3±0.9

注: 表内注药前数字为均值±标准误; 注药后数字为与注药前比的均差±标准误(表3同);

[△] 按等级计分, -, +, ++, +++, 分别计为0, 1, 2, 3, 4分。

四、对内毒素休克犬生化指标的影响

实验动物模型、设计及取血方法仍同前。血糖测定按改良的邻甲苯磺酸法, 血液乳酸测定依 Barker-Summerson 氏法, 血清谷草转氨酶测定按金氏法, 血清组织蛋白酶测定(实际是组织蛋白酶 D⁽⁶⁾)按改良的 Anson 氏法, 血清酸性磷酸酶测定按 β -甘油磷酸法。分别于注入内毒素前、注入内毒素后1小时与5小时取血进行测定。

表3示生理盐水组在注入内毒素后, 动物血糖先

升高后降低, 血清乳酸显著增高, 血清谷草转氨酶、组织蛋白酶及酸性磷酸酶均升高, 这些改变与内毒素引起休克发病过程是符合的。关于血糖、乳酸与谷草转氨酶变化, 在复方丹参组与生理盐水组之间并无明显差异 ($P>0.05$)。但在注入内毒素后5小时, 复方丹参组血清中二个由溶酶体释放的酶(组织蛋白酶与酸性磷酸酶)的增高程度显著地低于生理盐水组 (P 均 <0.001)。复方丹参液使内毒素休克动物血清中溶酶体减少, 这可能与抗休克机理有关。

表3 复方丹参对内毒素休克犬部分生化指标的影响

测定项目	生理盐水组 (16只犬)			复方丹参组 (16只犬)		
	注药前	注药后1小时	注药后5小时	注药前	注药后1小时	注药后5小时
血糖(毫克%)	92.2±4.1	32.1±1.8	-18.6±2.3	93.0±3.6	36.6±2.3	-20.5±2.5
血清乳酸(毫克%)	19.0±1.5	11.7±0.7	7.2±0.6	22.4±1.4	13.0±0.8	8.6±0.6
谷草转氨酶(单位/毫升)	137.9±20.4	122.1±18.4	199.9±22.6	146.8±18.6	105.5±19.7	200.3±24.3
组织蛋白酶(单位%)	3.7±0.4	2.6±0.4	8.1±0.6	4.4±0.5	2.1±0.3	2.3±0.2
酸性磷酸酶(单位%)	5.83±0.95	1.1±0.3	8.0±0.4	6.35±0.37	0.9±0.2	0.3±0.1

讨 论

复方丹参液内含丹参与降香二药。按照祖国医学观点, 丹参具有活血化瘀的作用, 降香能行气祛瘀。休克是重要生命器官急性微循环衰竭所引起的代谢与功能障碍综合症候群, 并且内毒素休克通常并发弥散性血管内凝血。因此使用活血化瘀与行气祛瘀的治则

来防治内毒素休克, 这似乎是合理的。

据报道复方丹参液具有增加冠脉流量⁽⁹⁾、增强心肌对缺氧的耐力⁽⁷⁾、促进心肌梗塞区提早愈合与再生⁽⁸⁾等作用, 因而在临床已广泛应用于冠心病、心绞痛、心肌梗塞及缺血性中风等多种疾病^(9,10)。但复方丹参液对内毒素休克的作用, 迄今未见报道。从本文的结果来看, 复方丹参液对小鼠内毒素血症与狗内毒

素休克均具有一定的疗效,但其具体机理尚未阐明。在实验过程中,我们观察到静脉注入复方丹参液并无升压作用,有时甚至当时略有下降,因此它的抗休克疗效不能用直接对血管作用来解释。复方丹参保护心脏,这可能是它的抗休克作用机理之一。因为休克晚期心功能障碍也是休克恶化因素,然而这并不是唯一的因素。有人报道丹参具有抗凝⁽¹¹⁾、抑制血小板聚集⁽¹²⁾、抑制血栓形成⁽¹³⁾与促进纤溶⁽¹⁴⁾等作用。这使我们联想到复方丹参液抗休克疗效是否与抑制弥散性血管内凝血过程有关呢?然而在本文的实验条件下,复方丹参液对内毒素引起的弥散性血管内凝血过程并无明显的影响,这表明它的抗休克疗效主要不是通过这个发病学环节来实现的。有人报道丹参能改善高分子右旋糖酐造成的微循环障碍⁽¹⁵⁾,我们也观察到复方丹参液也可使内毒素休克动物微循环有所改善⁽¹⁶⁾。但复方丹参液对内毒素引起的代谢紊乱并无明显影响,这提示改善微循环可能亦不是它的主要抗休克机理。一般认为休克晚期细胞膜与溶酶体大量破裂,从而造成一个或多个重要器官功能衰竭,这是休克由可逆性变为非可逆性的重要原因⁽¹⁷⁾。令人注意的是复方丹参液能使休克动物血浆中游离血红蛋白与溶酶体酶含量降低,或许这也是它能抗休克的主要机理之一。然而血浆中溶酶体酶与游离血红蛋白降低,到底是由于复方丹参液直接对单位膜具有稳定作用,抑或复方丹参液能增强单核-巨噬细胞系统功能所致,这尚待进一步研究。

新近大量工作表明内毒素的毒性成分是脂质A部分,因为脂质A的脂肪酸链能够插入细胞膜从而损伤细胞⁽¹⁸⁾。复方丹参液是否能在膜水平使细胞免于内毒素的损害,这是今后值得探讨的。

参 考 文 献

- (1) Kreger BE: Am J Med 68:344, 1980.
- (2) Siegel T, et al: Thromb Haemost 39:122, 1978.
- (3) 瑞金医院: 弥散性血管内凝血。内部资料, 1977.
- (4) 贺石林等: 从药物探讨内毒素血症的主要发病学环节。内部资料, 1982.
- (5) Barrett AJ: The Classification of Proteinases, In: Protein degradation in Health & Disease. 1st Ed, Excerpta Medica, P9, 1980.
- (6) 浙江药物所丹参药理组: 浙江人民卫生实验院院报, 1972.
- (7) 俞国瑞等: 中西医结合杂志(1):30, 1981.
- (8) 上海中山医院等: 心脏血管疾病(4):178, 315, 1976.
- (9) 上海第一医学院生理组等: 中华内科杂志 (4):203, 1977.
- (10) 熊照阳: 浙江中医杂志(17):141, 1982.
- (11) 施永德等: 中医杂志(5):69, 1980.
- (12) 吕传真等: 新医学(11):569, 1980.
- (13) 中医研究院西苑医院等: 新医药学杂志(7):26, 1978.
- (14) 王振生等: 中华内科杂志 (6):343, 1976.
- (15) 金惠铭: 中华医学杂志 (3):180, 1978.
- (16) 徐祥华等: 复方丹参液对内毒素休克家兔微循环的影响,待发表.
- (17) 贺石林: 休克(潘世箴等主编), 人民卫生出版社, 第1版, 28页, 1982.
- (18) Wardle EN: World J Surg(6):616, 1982.

新书出版消息

葛洪肘后备急方, 晋·葛洪撰, 估价: 0.80 元, 1983 年 8 月出版, 人民卫生出版社。

本书又称《肘后急方》、《肘后方》, 约成书于三世纪末。全书内容包括内、外、妇、儿各科常见病、多发病以及各种急症的诊治, 收录方药有简, 便, 廉的特点, 而所选的单方, 验方多有很好的疗效。

婴童类粹, 明·王大纶著, 估价: 0.60 元, 1983 年 10 月出版, 人民卫生出版社。

全书分上、中、下三卷。该书摘各家精萃之见, 选前人有效之方, 结合个人经验, 将儿科疾病分门别类加以阐述, 为一本儿科临床实用的参考书。本书在排印前作了必要的校勘和标点。

中药药理与应用, 王浴生主编, 估价 5.00 元, 1983 年 11 月出版, 人民卫生出版社。

本书共收载重要常用中药 250 余种。内容翔实, 全面、准确, 并详列文献出处, 是国内用现代医学观

点系统总结中药药理和临床研究成果的第一部大型专著。

食疗本草, 唐·孟诜、张鼎编著, 估价: 0.60 元, 1983 年 10 月出版, 人民卫生出版社。

本书是我国唐代一部著名的营养学专著。原书已佚, 今本为辑校本。

书中共收 260 味食药, 每药之下, 注明药性, 介绍功效、禁忌、单方、形态、产地等。其中不少品种为唐初本草中所未收录, 是一本研究中药和食疗营养的重要文献。

医学三字经浅说(修订版), 方药中著, 估价: 1.25 元, 1983 年 10 月出版, 人民卫生出版社。

《医学三字经》为清·陈念祖(修园)所著。全书采取歌诀形式, 以三字为一句, 简明扼要, 便于诵读记忆。《医学三字经浅说》所收资料较丰富, 条理性强, 在讲解中深入浅出, 通俗易懂。

中草药药理学, 山东医学院药理教研组编, 估价: 1.60 元, 1983 年 12 月出版, 人民卫生出版社。