

大蒜素对急性心肌缺血兔血浆内皮素和一氧化氮的影响

李海聪¹ 张卫军¹ 木拉迪·玉赛音² 陈 坚³ 任在方¹ 秦林林¹ 程兰英¹ 指导:史载祥¹

摘要 为了研究大蒜素对急性心肌缺血兔血浆内皮素(ET)和一氧化氮(NO)的影响。3组健康家兔分别给予生理盐水、生理盐水加消心痛,生理盐水加大蒜素片灌胃10天,然后结扎其左冠状动脉前降支,于不同时相同步采血测量其ET和NO水平变化。结果结扎前消心痛组和大蒜素片组家兔的ET水平均低于空白组($P<0.01$ 和 $P<0.001$),而NO水平则均显著高于空白组($P<0.001$),在结扎后和再灌注后的各时相,两组的ET升高的差值和NO下降的差值均小于空白组。表明家兔心肌缺血时和缺血再灌注后存在血管内皮功能失调,此时ET增多,NO减少,而大蒜素片能通过调整ET和NO的平衡而改善其血管内皮功能。

主题词 心肌缺血/中药疗法 大蒜素/药理学

大蒜是中医临床常用的一种中药,以往我科曾对大蒜提取物进行了大量、广泛的研究,发现大蒜素具有抗血小板聚集、钙拮抗、扩张血管、降脂、抗动脉硬化、清除自由基、抗脂质过氧化损伤等多方面的作用。本研究在此基础上,研究大蒜素片对实验性急性心肌缺血兔血浆内皮素(ET)和一氧化氮(NO)的影响,探讨大蒜素对缺血性心肌的保护作用,现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物:选用健康家兔22只,雌雄不拘,体重2.5~3.0kg。该动物为二级动物,证书号为医动字第01-2100号,由中日友好医院临床医学研究所动物室提供。

1.2 药物及试剂:消心痛(山东博山制药厂出品,批号9801071,大蒜素片(新疆医药保健品进出口公司,批号960501)。ET试剂盒由中国人民解放军总医院东亚免疫技术所提供;NO试剂盒由法国Fluka公司提供。

1.3 仪器:多导生理记录仪(日本KOH DEN)、自动γ计数器(瑞典LKB WALLAC)、RF-5000荧光分光光度计(日本)。

1.4 实验方法:参照文献[1,2]方法进行。将动物随机分成3组:空白组8只,消心痛组6只,大蒜素片组8只。所有兔均用3%戊巴比妥钠以30mg/kg的剂量耳

缘静脉注射全身麻醉。切开气管并进行气管插管,连接电动呼吸机,同时于左侧颈动脉进行插管,以备取血用。心电图监测,从胸骨左缘3、4肋间切开,用开胸器打开胸腔,切开心包,显露心脏,在左冠状动脉前降支(LAD)主干下方约5mm处用缝线穿过冠脉血管,扎紧缝线,完全阻断冠状动脉血流30min,心电示波监测出现缺血及损伤性ST-T改变。然后放松缝线,再灌注30min。3组兔在进行手术和冠脉结扎前分别喂饲药物10天。空白组每只兔每天给予生理盐水10ml灌胃。消心痛组每只兔给予消心痛2.8mg加生理盐水10ml溶解后灌胃,大蒜素片组每只兔每天给予大蒜素片300mg加生理盐水10ml溶解后灌胃,以上两组用药剂量均按人与兔剂量换算公式^[3]计算。

3组兔均分别于LAD结扎前、结扎15min、结扎30min,再灌注10min、20min和30min予左侧颈动脉同步采血。测血浆ET取血2ml,置于含10%EDTA二钠30μl和抑肽酶40μl的中,同批采用放射免疫法检测,具体测定步骤按试剂盒说明书进行。测血浆NO取血1ml,置于含有肝素钠的试管中,采用荧光分光光度法检测^[4]。

附表 3组兔心肌缺血及再灌注前后血浆ET、NO的动态变化的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	兔数	时间	ET(pg/ml)	NO(nmol/ml)
空白组	8	结扎前	691.96±22.49	4.97±0.77
		结扎15min	704.11±32.33	4.71±0.77
		结扎30min	718.81±25.99*	4.50±0.55
		再灌注10min	735.85±37.23*	4.24±0.59*
		再灌注20min	741.90±34.98**	4.11±0.66*
		再灌注30min	739.65±42.88*	4.15±0.65*
消心痛组	6	结扎前	634.22±30.66△	6.85±0.76△
		结扎15min	632.62±26.95△△	6.79±0.72△△
		结扎30min	642.97±36.12△△	6.64±0.80△△
		再灌注10min	668.73±22.35*△	6.26±0.60△△
		再灌注20min	672.26±30.63*△	6.27±0.86△△
		再灌注30min	648.57±38.20△	6.51±0.80△△
大蒜素组	8	结扎前	597.02±30.39△△▲	7.01±0.64△△
		结扎15min	600.74±32.59△△	6.95±0.68△△
		结扎30min	606.68±36.05△△	6.87±0.78△△
		再灌注10min	617.85±40.09△△▲	6.50±0.66△△
		再灌注20min	652.13±31.43*△△	6.17±0.62**△△
		再灌注30min	609.54±25.25△△	6.85±0.70△△

与本组结扎前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与空白组结扎前比较,△ $P<0.01$,△△ $P<0.001$;与消心痛组同一时相比较,▲ $P<0.05$

1 中日友好医院中医心肾科,临床医学研究所,北京市和平里樱花园东(100029)

2 新疆医药保健品进出口总公司

3 新疆医科大学

收稿日期:2000-01-14;修回日期:2000-03-11

1.5 统计学方法:所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后采用配对 t 检验法,组间采用均数 t 检验法,并进行直线相关性检验。

2 结果

2.1 心肌缺血及再灌注前后各时相血浆 ET 的变化:附表示,随着冠脉结扎和灌注时间的延长,空白组血浆的 ET 水平呈显著的上升趋势,于灌注 20min 达高峰;大蒜素组和消心痛组血浆 ET 水平亦呈上升趋势,但其幅度均明显小于空白组。消心痛组结扎前后和再灌注各时相的血浆 ET 的水平均明显低于空白组 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$)。大蒜素组结扎前后和再灌注各时相的血浆 ET 的水平亦均明显低于空白组 ($P < 0.001$),同时在结扎前、再灌注 10min 和 30min 亦显著低于消心痛组 ($P < 0.05$)。

2.2 心肌缺血及再灌注前后各时相血浆 NO 的变化:附表示,随着冠脉结扎和灌注时间的延长,空白组血浆 NO 水平呈显著的下降趋势。大蒜素组和消心痛组血浆 NO 水平亦呈下降趋势,但其幅度均明显小于空白组。大蒜素组和消心痛组结扎前后和再灌注的各时相血浆 NO 水平均显著高于空白组 ($P < 0.001$)。

2.3 心肌缺血及再灌注前后各时相血浆 ET 与 NO 变化的相关性:在 3 组心肌缺血及再灌注前后各时相血浆 ET、NO 变化的相关性分析中,结扎前、结扎 15min、30min 和再灌注 10min、20min、30min 6 个时相的相关系数(r)在空白组($n=8$)分别为 -0.6977 、 -0.7143 、 -0.7468 、 -0.7231 、 -0.7456 、 -0.7869 ;大蒜素片组($n=8$)分别为 -0.7166 、 -0.7196 、 -0.7255 、 -0.7397 、 -0.7512 、 -0.8108 ;消心痛组($n=6$)分别为 -0.7018 、 -0.7299 、 -0.7245 、 -0.7486 、 -0.7309 、 -0.7978 。经 t 检验(相关系数的统计意义检验),空白组各时相的 r 值均有统计学意义 ($P < 0.05$),在大蒜素片组各时相的 r 值亦均有统计学意义 ($P < 0.05$)。但在消心痛组各时相的 r 值虽亦显示出与前两组相同的趋向,但经检验无统计学意义 ($P > 0.05$)。说明两者作用相反,并呈负相关,处于动态平衡中。

3 讨论

ET 是迄今所知的最强大的内源性冠脉血管收缩剂,缺血缺氧引起内皮细胞功能障碍是 ET 大量释放的最主要因素^[5]。在动脉硬化(AS)时,由于内皮细胞损伤,内皮源性血管舒张因子 NO 生成不足,使与之抗衡的 ET 水平相对或绝对增加,从而引起冠脉痉挛,心肌缺血坏死,并可加重心肌再灌注损伤。本研究观察到,大蒜素片可明显降低兔急性心肌缺血时血浆 ET

的水平,抑制 ET 的释放,从而减轻 ET 对血管和心肌组织的损伤作用。同时本研究亦表明,长期服用大蒜素片,可使机体持续保持较低的 ET 水平状态,这对预防和缓解冠脉痉挛,减少外周血管张力具有重要的意义。

NO 是由内皮细胞释放的一种舒血管因子,持续基础的 NO 释放,对维持心血管系统恒定的舒张状态,调节血压和冠状动脉基础张力,保持心肌血流灌注等有着重要的作用^[6]。本实验观察到大蒜素片可提高兔急性心肌缺血时血清 NO 的水平,促进 NO 的生成和释放,从而保护心肌免受缺血的损害,同时还说明,长期服用大蒜素片可使机体保持相对较高的 NO 的水平,这对防止冠脉痉挛或使机体保持持续的冠脉舒张状态具有重要意义。

本研究还发现,在兔心肌缺血后血浆 ET 即开始升高,而 NO 含量降低,当缺血心肌再灌注后二者变化更显著,并呈负相关,说明血管内皮合成保护性因子减少,而损伤性因子增多。这一现象以空白组和大蒜素片组表现得较为显著。而消心痛组虽亦呈负相关的趋向,但统计学无显著性意义,这可能是由于样本数少所致,推测加大样本数后可能会出现显著性结果。

本研究还同时比较了消心痛与大蒜素片对家兔 NO 和 ET 的影响,发现大蒜素降低 ET 水平作用比消心痛更为明显,但升高 NO 水平两者作用基本相同。许多研究表明,硝酸酯类药物可作为 NO 的供体,尤以硝酸甘油报道较多,而采用消心痛作为 NO 供体尚少见报道,但本研究表明,消心痛除降低机体 ET 水平外,还有升高 NO 水平的作用。推测其机理和硝酸甘油相同。而大蒜素降低 ET 水平和升高 NO 水平的作用机理亦有待进一步的探讨,但推测可能是通过活化 NO 合成酶途径,由 NO 介导而发挥作用的^[7,8]。

缺血性心脏病属于中医“胸痹”的范畴,多于寒冷的冬季发病或加重,病理多为内皮功能障碍而导致冠脉血管收缩痉挛或血栓形成,这与中医理论相一致,如《素问·举痛论》云:“寒则气收”,“寒气客于脉外则脉寒,脉寒则缩蜷,缩蜷则脉绌急,绌急则外引小络,故卒然而痛”。其缩蜷、绌急,即经络、血脉收引之意。故缺血性心脏病在中医病因病机多为阴寒凝滞,经脉拘急,气滞血瘀,而大蒜性味辛温,归阳明、太阴、厥阴经,具有行滞气、破恶血、除风邪等作用。《本草拾遗》记载大蒜有“宣通温补,无以复加之”的功效。《本草纲目》亦有大蒜“捣汁饮,治吐血心痛”的记载。本研究通过兔心肌缺血模型研究大蒜素对心肌缺血和再灌注后其冠脉内皮功能的影响,发现大蒜素能通过调整其 ET 和 NO

(下转第 317 页)

临床,不仅急症能止,且疗效持久。这不仅提示我们对溃疡性结肠炎的治疗要详辨证候,以别真假虚实。同时也为溃疡性结肠炎急性期的治疗新增一种治疗方法和思路,值得后学者借鉴。

福建省南平市第一医院(353000) 娄灿荣

中医误诊病案分析

中医学是在长期医疗实践基础上形成和发展起来的,在去伪存真的过程中,难免发生误诊误治。现将我院内科 1997 年 1 月至 1998 年 12 月 252 份中医病历进行了误诊误治统计,结果误诊病历共 51 份,占 20%,其中病名病因误诊 6 例,病机误诊 47 例,病名病机均误诊 6 例,病名病机诊断准确,但治则治法不当或错误 4 例。今举例如下。

例 1:范某某,男,37 岁。5 年前因用脑过度,出现头昏,少寐,时犯外邪,则病益甚,又添肩背恶寒,肢节酸楚,呈反复发作,苦不堪言。经中西医诊治罔效,于 1997 年 10 月 10 日入院。症见:头痛以巅顶为甚,少寐,双目昏花,心烦,纳呆,腹痛脘痞,肩背恶寒,鼻塞流涕,四肢酸软,舌淡,苔薄白,脉细缓。中医诊为头痛,治以疏风止痛之品,川芎茶调散加味,服 3 剂无效。细思之,此乃久病阳气已衰,脾虚气弱,复感外邪,雪上加霜。故更正诊断为:胃脘痛;感冒。予升阳益胃汤和麻黄细辛附子汤,1 剂症减,续用 3 剂,外感症除,腹痛减,后予补中益气丸善后。随访 1 年,未再发作。

例 2:张某某,男,46 岁,于 1998 年 5 月 14 日下午入院。患者有胆石症病史,反复腹痛呕恶 4 年,加重伴目黄,身黄,瘦黄,下利清水 5 天,以抗炎对症支持治疗,配合度冷丁肌注。中医辨证为湿热蕴结,中药以茵陈蒿汤加味,在外科住院 4 天,病情无好转,因不愿手术,转入内科治疗。症见:腹痛连背,呻吟不休,痞满拒按,恶心呕吐清涎,口渴欲冷饮,目黄,身黄如烟熏,瘦黄如浓茶,下利清水,日 2 次,伴头昏,心悸,肢软,舌质红,苔黄燥,脉弦数。辨其证,虽为湿热蕴结,然里热炽盛,与燥屎相结,胃家实之阳明腑实证也,先治其标,中病即止。大承气汤合茵陈 25g,川楝子 3 枚。约 30 分钟后解大便 2 次,量多色黑味臭,腹痛、脘痞即减,无呕恶。第 2 日改为清热利湿退黄之品,大柴胡汤加味,共服用 1 周,腹痛呕恶症除,黄疸渐退,带药出院。

中医对许多病名的诊断是以症状命名的,缺乏对治疗方案的指导意义,同时存在着病名覆盖不广,内涵诠释不全,概念不清,鉴别诊断价值不大,病因无针对性等问题。而过分依赖西医诊断是造成病名病因误诊的主要原因。如一例老年肺结核患

者,症状以潮热盗汗,形瘦,纳呆为主,即下肺癆之诊断;一女性患者诊断早期冠心病,以头昏,胸闷,气短为主症,不加思索就诊为胸痹。但伴有太息易怒,胁肋胀痛,少寐健忘,显然这是忽视了病因而造成的误诊。

病机误诊的原因是中医对病机的诊断尚受各种条件的限制。传统观念束缚,基础知识欠缺,临床经验不足,因而对证候病机难以统一化。

病名证候诊断准确而误治的原因,多为疏于学习及看重某药某方的现代药理研究,或照搬他人经验所致。有少数者为盲目追求经济效益,滥用中药、中成药现象应引起足够的认识。

云南省威信县中医院(657900) 杨永龙

试谈影响中药配方质量的因素及对策

目前影响中药配方质量的因素仍然较多,它直接关系到中药的疗效。影响中药配方质量的因素除管理方面的问题和从业人员素质方面的问题外,主要有以下几方面。

临床配方常常需要炮制后的中药,然而,一部分生品在中药房(店)虽然进行了炮制,但未按中药传统方法进行。操作人员不按炮制规范行事,添加辅料比例失调,缺斤短两等等。这些问题的存在,造成中药质量下降,严重地影响了中药配方质量,进而影响疗效。

中药配方受临床中医师中医理论和临床经验以及辨证施治、理法方药的水平所限,有的组方出现十八反、十九畏、妊娠禁忌、相恶、相杀以及其它不合理组方,直接影响着中药的配方质量和疗效。

针对上述问题,为了确保中药配方质量,应加强对中药房(店)的管理,健全完善各项规章制度,做到人人责任明确,个个工作量化,单位领导对从业人员定期予以考核、考评、奖勤罚懒。从业人员平时要加强业务学习,注意培养业务技术骨干,定期组织全员进行业务学习和知识讲座活动,通过自学、互学等多途径多方式来提高从业人员的自身素质。努力改善中药房的工作条件,防止中药虫蛀、霉变等现象出现。需炮制的中药要严格按《药典》和《炮制规范》操作,使传统的中药保持特色,具有固有的形色、气味、碴口(内部组织),以很好地发挥配方中药固有的疗效作用。加强对临床中医师业务技术的培训,使其达到对中医理论辨证施治,理法方药一条龙合理组方的水平,避免不合理组方的现象出现。

山西省大同市第三人民医院药剂科(037008) 王 信

(上接第 303 页)

的平衡而改善其血管内皮功能。为大蒜素防治缺血性心脏病提供充分的理论依据,亦为上述中医对大蒜功能的描述提供了科学依据。

参考文献

- 1 石刚刚,尹俊,陈少如.丹参和血液稀释对兔心肌缺血再灌注损伤的保护作用.中国中西医结合杂志,1999,19(1):40-42.
- 2 汤莉莉,刘剑立,傅素贞,等.一氧化氮对兔冠状动脉阻塞后血小板活化的影响.中国病理生理杂志,1997,13(4):421-423.
- 3 徐叔云,卞如濂,陈修.药理实验方法学.北京:人民卫生出版社,1994:178.

- 4 王吉村,莫简,孙长凯,等.组织及组织液中一氧化氮的荧光光度法检测.第四军医大学学报,1995;16(6):463-464.
- 5 汤健,唐朝枢,杨军,等.内皮素.北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1994:79-84,151-152,261-262.
- 6 Kelm M, Schrader J. Control of coronary vascular tone by nitric Oxide. Circ Res, 1990, 66(6): 1561-1575.
- 7 Ozturk Y, Aydin S, Kosar M, et al. Endothelium-dependent and independent effects of garlic on rat aorta. J Ethnopharmacol, 1994, 44(2): 109-116.
- 8 Das I, Khan NS, Sootanna SR. Nitric oxide synthase activation is a unique mechanism of garlic action. Biochem Soc Trans, 1995, 23(1): 136s.