

宽胸丹对动脉粥样硬化兔血清超氧化物歧化酶等变化的影响

韩丽华¹ 吕翠田² 孙建芝¹ 吴 鸿²

摘要 目的:观察宽胸丹对动脉粥样硬化兔血清超氧化物歧化酶(SOD)、脂质过氧化产物(LPO)、氧化型修饰低密度脂蛋白(oxLDL)的影响。方法:取健康新西兰纯种大耳白兔40只,随机分为正常组、模型组、宽胸丹大剂量组、小剂量组、多烯康组,每日喂养相应的正常、造模、或含药饲料,40天后,测定血清SOD、LPO、oxLDL的含量。结果:模型组较正常组SOD活性降低,LPO、oxLDL值增高,差异有显著性($P<0.05$);宽胸丹大、小剂量组均能明显增加SOD活性、降低LPO、oxLDL值,与模型组比较差异有显著性($P<0.05$),且优于多烯康组($P<0.05$)。结论:宽胸丹的作用可能是其减轻动脉粥样硬化程度、防治冠心病的机理之一。

主题词 动脉粥样硬化/中医药疗法 动脉粥样硬化/血液 @ 宽胸汤

Effects of Kuanxiongdan on Serum Superoxide Dismutase and others in the Rabbit of atherosclerosis

Han Lihua¹, Lu Cuitian², Sun Jianzhi¹, et al.

(1. Institute of Cardiovascular Disease, Henan Hospital of TCM, Zhengzhou 450002; 2. Henan College of TCM)

Objective: To observe effects of Kuanxiongdan on SOD, LPO and oxLDL in rabbits of atherosclerosis. **Methods:** 40 New Zealand rabbits were randomly divided into 5 groups, normal group, model group, large dose Kuanxiongdan group, small dose Kuanxiongdan group and Duoxikang Control group, and they were fed respectively with different forages for forty days. Serum SOD activity and LPO and oxLDL contents were determined. **Results:** In the model group SOD activity decreased and LPO and oxLDL increased significantly as compared with the normal group ($P<0.05$); SOD activity significantly increased and LPO and oxLDL increased in both the large dose Kuanxiongdan group and the small dose Kuanxiongdan group as compared with those in the model group and the Duoxikang group (both $P<0.05$). **Conclusion:** Increase of SOD activity and decreases of LPO and oxLDL contents are possibly one of the mechanisms of Kuanxiongdan in alleviating atherosclerosis degrees and preventing and treating coronary heart disease.

Key Words Atherosclerosis/TCM therapy; atherosclerosis/blood; @Kuanxiong Decoction

冠心病是中老年人的常见病和多发病,近年来发病率、死亡率呈增高趋势,开展对本病的研究,寻找高效、安全的治疗方药成为医学领域的重要课题。本实验复制了兔动脉粥样硬化模型,观察了宽胸丹对动脉粥样硬化兔超氧化物歧化酶(SOD)、脂质过氧化产物(LPO)、氧化型修饰低密度脂蛋白(oxLDL)的影响。现将结果报告如下。

1 材料

1.1 动物:健康新西兰纯种大耳白兔40只,雄性,体重2.0~2.5kg,3~4个月龄,由河南省中医药研究所实验动物中心提供。

1.2 药物制备:宽胸丹胶囊由瓜蒌2175g,陈皮1470g,枳实1470g,川芎1470g,水蛭1450g,苍术1470g,甘草870g组成,方中水蛭粉碎成粗粉,其余药

用1倍量水浸润2小时后,再分别加5倍量和4倍量水煎煮2次,每次煎煮时间各1小时,滤过,合并煎液,浓缩至稠膏状,用上述水蛭粗粉拌膏,烘干,粉碎成细粉,用适量75%乙醇制成软材,制粒,干燥,整粒,用0号胶囊填充,包装,即得。每粒0.5g相当于生药2g。多烯康胶丸由天津市中央制药二厂生产,批号:970301。

1.3 主要试剂与仪器:SOD试剂盒由南京建成生物工程研究所提供,批号:971124;丙二醛测试盒由南京建成生物工程研究所提供,批号:971124;oxLDL试剂盒由上海荣盛生物试剂厂提供,批号:970812;721分光光度计由上海第三分析仪器厂生产。

2 方法

2.1 饲养、造模、及给药方法:取大耳白兔40只,适应性喂养10天后采血测血清总胆固醇(含量均低于2.0mmol/L),随机分为正常组、模型组、宽胸丹大剂量组、宽胸丹小剂量组、多烯康组5组,每组8只。每组每日喂相应的正常、造模、或含药饲料,以吃饱尚余为原则,连续饲养40天。其中给药组每日所需饲料被分为大小不等两部分,将药粉掺入小部分饲料中,待食完后

基金项目:河南省科技攻关课题(95402812)

1 河南省中医院心血管病研究所,河南省郑州市东风路6号(450002)

2 河南中医学院

收稿日期:2004-01-06;修回日期:2004-02-26

表 1 各组 TC、TG、HDL、LDL 水平比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	TC	TG	HDL	LDL
正常组	8	2.03±0.45	0.57±0.17	0.88±0.2	0.89±0.41
模型组	8	18.11±2.08 [#]	3.39±0.62 [#]	0.37±0.53 [#]	16.02±1.98 [#]
小剂量组	8	12.67±1.98 ^{△#}	1.98±0.43 ^{△#}	0.69±0.31	11.05±1.61 ^{△#}
大剂量组	8	5.93±1.18 ^{△#}	1.51±0.51 ^{△#}	0.83±0.17 [△]	4.43±0.91 ^{△#}
多烯康组	8	11.88±1.86 ^{△#}	2.23±0.88 ^{△#}	0.63±0.25 [#]	9.69±1.32 ^{△#}

与正常组比较, [#] $P < 0.05$; 与模型组比较, [△] $P < 0.05$

再添加剩余的绝大部分饲料,以保证给药剂量。

2.2 饲料配制方法:(1)正常组的饲料:普通基础颗粒状兔饲料。(2)模型组饲料:即高脂高胆固醇饲料。依照《中药药理实验方法学》^[1]兔动脉粥样硬化模型饲料配方,即 80%基础饲料中加入 15%蛋黄粉、0.5%胆固醇和 5%猪油配成前 20 天饲料,为模型组 A 饲料;后 20 天的饲料中不再加入胆固醇,其余成分同前,为模型组 B 饲料。(3)大剂量组饲料:将宽胸丹按临床成人日用量的 20 倍折算,每兔需喂服 $2\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。取出胶囊中药粉,混合于同模型组 A 饲料含量相同的粉状高脂高胆固醇饲料,供前 20 天使用,为大剂量组 A 饲料;再取药粉混合于同模型组 B 饲料含量相同的粉状高脂高胆固醇饲料,供后 20 天使用,为大剂量组 B 饲料。(4)小剂量组饲料:将宽胸丹按临床成人日用量的 10 倍折算,每兔需喂服 $1\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。同上方法加工出小剂量组 A 饲料和 B 饲料。(5)多烯康组饲料:将多烯康胶丸按临床成人日用量的 10 倍折算,每兔需喂服 $0.9\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。同上方法加工出多烯康组 A 饲料和 B 饲料。

2.3 实验室检测:处死前禁食 12 小时,腹腔注射 20%乌拉坦麻醉($1\text{g}/\text{kg}$),颈动脉采血,按试剂盒说明书要求,用 721 分光光度计测定血清 SOD、LPO 的含量;用单抗 EIA 法测血清 oxLDL 的含量。在全自动生化分析仪上测定总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL),低密度脂蛋白(LDL)以 Friedewald 公式计算,即 $\text{LDL} = \text{TC} - (\text{TG}/2.2 + \text{HDL})$ 。

2.4 病理学观察:处死动物后,取出心脏,置于 10%甲醛中固定,3 天后在冠状动脉前降支近端取材,按病理程序脱水,石蜡包埋,切片,用 Weigert's 弹力纤维染色法染色,光学显微镜下观察冠状动脉病理损伤情况。

2.5 统计学方法:数值用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,SPSS 10.0 软件计算,结果之间的比较用单因素方差分析,两两比较用 q 检验。

3 结果

3.1 病理损伤程度比较:(1)正常组:冠状动脉内膜有一薄层内皮细胞构成,其内面构成血管腔,外面与弹性

层密接,内面整体光滑,无异常增厚及隆突。中层由大量平滑肌细胞组成,外层亦即外膜,主要由纤维母细胞组成。(2)模型组:冠状动脉内膜多处受破坏,基质肿胀、变形;内膜表面有明显丘状隆起,呈纤维性增厚。(3)宽胸丹大剂量组:冠状动脉内膜结构完整,表面较光滑,未见明显丘状隆起及纤维性增厚。(4)宽胸丹小剂量组:冠状动脉内膜连续性被破坏,局部见轻微丘状隆起及纤维性增厚。(5)多烯康组:冠状动脉内膜连续性被破坏,局部见轻微丘状隆起及纤维性增厚。结果表明,模型组病理损伤程度最重,与正常组有明显差别;宽胸丹大剂量组病理损伤最轻,与正常组基本接近;小剂量组及多烯康组均表现不同程度的损伤,但较模型组受损面、纤维性增厚程度减轻。

3.2 各组血脂水平比较:表 1 示,模型组 TC、TG、LDL 含量增加,HDL 含量下降,与正常组比较差异具有显著性($P < 0.05$),说明造模成功。3 个给药组均可显著降低 TC、TG、LDL 水平,与模型组比较,差异有显著性($P < 0.05$),表明宽胸丹和多烯康均有降低血脂作用。

3.3 宽胸丹对兔血清 SOD、LPO、oxLDL 值的影响:表 2 示,模型组较正常组 SOD 活性降低,LPO、oxLDL 值增高,差异均具有显著性($P < 0.05$)。宽胸丹大、小剂量组均能明显增加 SOD 活性、降低 LPO、oxLDL 值,与模型组比较差异有显著性($P < 0.05$)。多烯康组对提高 SOD 活性、降低 LPO 无明显作用,与模型组比较差异无显著性($P > 0.05$)。多烯康组能降低 oxLDL 值($P < 0.05$),但宽胸丹大、小剂量组均优于多烯康组($P < 0.05$)。

表 2 宽胸丹对兔血清 SOD、LPO、oxLDL 值的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	SOD(NU/ml)	LPO($\mu\text{M}/\text{ml}$)	oxLDL($\mu\text{g}/\text{dl}$)
正常组	8	115.58±5.86	12.51±1.67	4.91±1.38
模型组	8	80.72±8.38 [#]	23.76±3.11 [#]	14.85±1.97 [#]
小剂量组	8	92.95±8.09 ^{△#}	18.07±2.35 ^{△#}	10.31±2.16 ^{△#}
大剂量组	8	108.08±8.96 ^{△#}	15.41±2.25 ^{△#}	9.69±1.41 ^{△#}
多烯康组	8	84.34±8.67 [#]	21.56±3.50 [#]	12.89±2.05 ^{△#}

与正常组比较, [#] $P < 0.05$; 与模型组比较, [△] $P < 0.05$

4 讨论

若机体内自由基产生过多或自由基消除剂活性降低,可引发脂质过氧化反应,产生LPO^[2,3],自由基—脂质过氧化反应—LPO这一环节在动脉粥样硬化斑块形成中起着重要作用。临床资料表明,冠心病患者抗氧化能力下降,血清中脂质过氧化物含量增加^[4];SOD、LPO的异常变化是痰浊证冠心病的病理变化基础之一^[5]。机体内低密度脂蛋白被氧化后,促进了泡沫细胞的形成,产生内皮细胞毒性作用,从而加重动脉粥样硬化斑块的程度^[6,7]。

临床上我们发现,冠心病属痰瘀阻滞型者颇为多见,于是提出了“痰瘀同治”治疗冠心病之思路,即治痰必治瘀,瘀去痰易化;治瘀必治痰,痰除瘀易散;痰瘀既去,则胸痹无再发之理。在此基础上自拟宽胸丹,诸药合用,共奏豁痰宽胸,理气活血之功。药理研究证明,瓜蒌提取液能减少自由基的生成;陈皮中所含黄酮类物质能减轻和改善其动脉粥样硬化病变;川芎嗪可降低冠心病患者LPO含量,提高SOD活性;水蛭对实验性高脂血症兔有降脂和明显的消退动脉硬化斑块的作用^[8,9]。本实验表明,宽胸丹能够增强SOD活性,降低LPO含量,并能降低特异性oxLDL水平,且呈剂量相

关性,大剂量组冠脉病理损伤程度最轻,提高宽胸丹抗动脉粥样硬化、防治冠心病的作用可能与其增强SOD活性,降低LPO含量,并能降低特异性oxLDL水平有关,推测这是临床上宽胸丹防治冠心病的作用机制之一,而且SOD、LPO、oxLDL可作为冠心病痰瘀证的微观辨证指标,可直接指导临床医疗活动。

参考文献

- 1 李仪奎,王茂茂.中药药理实验方法学.上海:上海科学技术出版社,1991:399~403.
- 2 韩勃,陈银铃.自由基与中医证型研究概况.浙江中医杂志,1994,29(3):157~159.
- 3 乔梁.自由基·衰老·中医药.实用中西医结合杂志,1992,5(5):290.
- 4 郭哲,焦中民,芦丽,等.血清超氧化物歧化酶含量与心血管疾病的关系.山东医药,1994,34(5):7~8.
- 5 张永杰.冠心病患者血中过氧化脂质、超氧化物歧化酶变化与中医证型关系的探讨.中医研究,1992,5(1):25.
- 6 Godfried SL,苏哲坦.天然抗氧化剂与PTCA后再狭窄.心血管病学进展,1995,16(6):372~373.
- 7 王巍,陈可冀.中国传统调脂药物研究的现状和前景.中国中西医结合杂志,1994,14(10):635~637.
- 8 刘金保.瓜蒌对IP性MI的保护效应.广州医学院学报,1992,20(2):62.
- 9 马清钧.常用中药现代化研究与临床.天津:天津科技翻译出版公司,1995:317~451.

中国中医研究院华佗培训学校 北京高等中医药培训学校 卫生部职业资格取证班招生

康复理疗师取证班

为了提高我国的康复理疗技术水平,弥补国内康复理疗医师数量的不足,我校受卫生部职业技能鉴定指导中心委托,面向全国开展康复理疗师培训工作。经考试合格后颁发卫生部职业技能鉴定指导中心康复理疗师证书,可作为在医疗机构的康复理疗科、各种康复理疗中心、各种保健中心、社区卫生服务站、美容中心等机构从事康复理疗相关工作的凭证。通过考核学员的资料将被录入中国卫生人才网专业人才网,网上可查。

■ 授课内容: (1)掌握康复理疗的基本概念和专业定位; (2)掌握十余种康复理疗技术; (3)系统掌握推拿、针灸、刮痧、药浴等中医康复疗法; (4)康复病历的分类及书写。学费2850元;

■ 时间: 1月1日~23日

中医美容师取证班

为进一步规范中医美容行业,提高中医美容师整体素质,使中医美容师取得合法的职业资格,受卫生部职业技能鉴定指导中心委托,本校长期举办中医美容师职业资格培训班。培训班包括中医美容师(全科)、中医美容师(针灸)班。

各班授课内容、报名条件请索取详细招生简章,时间及学费:

■ 中医美容师(针灸)班: 3月15日~29日,学费1950元

■ 中医美容师(全科)班: 5月8日~29日,学费2850元

各班均聘请经验丰富的教师授课,学员不仅可以学习到各种技术,而且可考取相应的职业资格证书,以作为美容机构、保健中心、社区服务、个体美容机构就业的凭证。通过考核学员的资料将被录入中国卫生人才网专业人才网,网上可查。

以上各班报名方式

邮寄本人身份证和学历证书复印件、相应的从业证明、5张2寸彩色免冠照片、报名费100元即可报名。

皮肤、性病治疗提高班

3月29日~4月5日;聘请中国中医研究院、北京中医医院、中日友好医院等皮肤专家讲授中西医结合治疗皮肤病的经验,内容: (1)介绍全国著名皮肤专家赵炳南对皮肤病的中医内治法经验; (2)养血柔肝法根治牛皮癣以及牛皮癣各期中西药用药特点、辨证分型各型治疗经验; (3)白癜风、黄褐斑、痤疮、酒渣鼻、扁平疣、带状疱疹、麻疹、风疹、头癣、手足癣、甲癣、体癣、接触性皮炎、湿疹、药疹、红斑鳞屑病、玫瑰糠疹、脂溢性皮炎、脱发、斑秃等的中西医治疗; (4)梅毒、淋病、艾滋病、外淋菌性阴道炎、生殖器疱疹等的中西医治疗; (5)性病的中医治疗经验。各方法简单易学,适合各级医院皮肤科及基层大夫学习。学费850元。

心脑血管病特效治疗高级进修班

3月30日~4月6日;本班聘请承担国家级心脑血管病课题的北京中医药大学、中国中医研究院、圣京医院的专家们及其他知名专家同台传授: (1)脑血管病的CT诊断; (2)中风后遗症、冠心病、心梗、心率失常、心衰、肺心病的中医特色治疗经验; (3)高血压、高血脂症、脑梗塞、脑动脉硬化、脑出血、老年痴呆症、顽固性失眠、血管性头痛、蛛网膜下腔出血的中西医治疗; (4)特效无防腐口服液制作技术:介绍冠心病、肺心病、高血压、中风后遗症、高脂血症、脑动脉硬化、短暂性脑缺血、老年痴呆症等病的口服液制备技术,不加防腐剂,但具有很好的防腐作用。该口服液可广泛应用于常见各种疑难杂症,不仅方便患者口服,而且减少了煎药的麻烦。学费850元。

各班第1大为报到时间,报到时带身份证及2张2寸照片,欢迎索取详细招生简章。咨询电话: (010) 64286738, 64284316, 64202604; 联系人: 岳老师、李老师。通讯地址: 100029, 北京中医药大学 1356 信箱, 王永忠 收。报到地址: 北京市北二环小街桥东南角东直门内北小街2号院, 北京高等中医药培训学校, 713、13、特2路直达; 雍和宫地铁站向东300米即是。