

心痛宁胶囊对兔急性心肌缺血——再灌注损伤血管内皮功能影响的实验研究

张振千 朱智德* 卢健棋

(广西中医学院第一附属医院·南宁 530023)

摘要 目的: 观察心痛宁胶囊对急性缺血-再灌注损伤血管内皮功能的影响。方法: 健康家兔按体重分层随机分成五组, 假手术组 (A组)、模型组 (B组)、阿司匹林肠溶片组 (C组)、心痛宁小剂量组 (D组)、心痛宁胶囊大剂量组 (E组), 分别以心痛宁胶囊大、小剂量干预, 并以西药阿司匹林肠溶片作阳性对照, 灌胃7天后结扎家兔冠状动脉左前降支, 分别于结扎前、结扎后40min、再灌注后40min三个时相点经股静脉采血, 检测各组家兔血清一氧化氮、血浆内皮素含量和再灌注40min后各组血浆循环内皮细胞计数情况。结果: 模型组结扎后40min及再灌注后40min血清一氧化氮含量明显降低, 而血浆内皮素水平则明显增高, 与心痛宁胶囊大、小剂量组及阿司匹林肠溶片组相比差异显著 ($p < 0.05 \sim 0.01$), 心痛宁胶囊大剂量组和阿司匹林肠溶片组相比无显著性差异 ($p > 0.05$)。再灌注40min后血浆循环内皮细胞计数结果显示, 模型组明显高于其它四组, 五组中以心痛宁胶囊, 大剂量组和阿司匹林肠溶片组的血浆循环内皮细胞计数较低, 心痛宁胶囊大剂量组和阿司匹林肠溶片组相比无显著性差异 ($p > 0.05$)。结论: 急性心肌缺血一再灌注后可导致血管内皮功能障碍, 心痛宁胶囊似有阿司匹林肠溶片相当的作用, 通过NO与ET介导, 调节NO/ET状态的平衡, 保护血管内皮细胞, 防止其受损脱落, 维持血管舒缩平衡, 维持心肌细胞膜结构的完整性, 减轻缺血心肌损伤程度。

关键词 心痛宁胶囊 心肌缺血 再灌注损伤 一氧化氮 内皮素

急性心肌缺血一再灌注后可导致血管内皮功能障碍, NO/ET平衡系统失衡, 一氧化氮 (NO) 合成减少, 内皮素 (ET) 释放大量增加。血清NO、血浆ET及血浆循环内皮细胞 (CEC) 计数可作为预测和判断缺血性心脏病病情发展过程的参考指标。为此, 我们以血清NO、血浆ET及血浆循环内皮细胞 (CEC) 计数作为检测指标, 观察心痛宁胶囊对急性缺血一再灌注损伤血管内皮功能的影响, 并对损伤的心肌细胞进行病理学观察, 以了解各实验组家兔急性心肌缺血一再灌注损伤对心肌细胞膜结构完整性的影响。

1 材料和方法

选用健康大耳白兔60只, 体重2.0~2.5kg, 雄雌兼用, 由广西中医学院实验动物中心提供。将60只兔按体重分层随机分成五组: 假手术 (A组)、模型组 (B组)、阿司匹林肠溶片组 (C组)、心痛宁小剂量组 (D组)、心痛宁胶囊大剂量组 (E

组), 每组12只。心痛宁胶囊中人参15g、淫羊藿15g、水蛭6g、三七6g、郁金10g、当归10g、丹参15g、黄精15g、细辛2g、山楂10g、柏子仁20g、琥珀1g等中药组成, 文火煎煮1小时后, 滤出药汁, 共煎3次。将3次药汁合并, 纱布过滤, 100℃水浴锅浓缩成为每ml含生药6.5g的药液, 4℃低温保存备用。阿司匹林组: 20mg/kg/d, 心痛宁胶囊小剂量组: 6.5/kg/d, 心痛宁大剂量组: 13g/kg/d, 假手术组和模型组不给任何药物, 灌喂等量生理盐水。各组动物适应性喂养3天后进行试验, 按以上分组和剂量连续灌胃7天。

2 检测指标

各组末次给药或生理盐水后1小时进行手术, 结扎家兔冠状动脉左前降支, 结扎40min后剪线松开, 进行再灌注, 假手术组只空线不结扎。分别在结扎左冠状动脉前降支前、结扎后40min、再灌注后40min从家兔股静脉采血, 检测各组家兔血清一

* 广西中医学院·南宁 530001

氧化氮含量(硝酸还原酶法)、血浆内皮素含量(放免法),再灌注40min后各组进行血浆循环内皮细胞计数(Hladovec法)

3 统计学分析

实验数据应用SPSS12.0统计学处理,资料以

表1 各组血清NO、血浆ET的含量变化(X±S)

组别	NO(pmol/L)		ET(pg/ml)	
	缺血前	再灌注后40min	缺血前	再灌注后40min
A组	96.84±17.92	—	202.42±43.89	—
B组	95.08±8.57	58.03±11.55**	202.47±33.65	386.14±60.74**
C组	103.40±13.82	83.35±8.04*	180.95±61.62	270.21±52.88*
D组	101.40±12.35	70.32±10.02***	203.32±49.50	324.36±41.58***
E组	104.17±6.663**	83.24±9.25****	177.73±23.77	271.27±34.54****

注:和同时段模型组比较▲P<0.01 ▲▲P<0.05 ▲▲▲P>0.05 和同组结扎前比较*P<0.01 **P<0.05 ***P>0.05 和阿司匹林肠溶片组比较★P<0.01★★P<0.05 ★★★P>0.05

实验结果显示,模型组结扎后40min血清NO水平降低,再灌注后40min血清NO水平进一步下降;阿司匹林肠溶片组、心痛宁胶囊小剂量组、心痛宁胶囊大剂量组均比同时相点(结扎后40min,再灌注后40min)的模型组的血浆NO水平高(P<0.01~0.05);心痛宁胶囊大剂量组的血清NO水平与同时相点(结扎后40min、再灌注后40min)的阿司匹林肠溶片组比较无显著性差异(P>0.05),而心痛宁胶囊小剂量组的血清NO水平低于同时相点(结扎后40min、再灌注后40min)的阿司匹林肠溶片组(P<0.05)。与结扎前相比较,结扎后各组血浆ET浓度明显增高(P<0.01),再灌注后各组则进一步升高(P<0.01),阿司匹林肠溶片组、心痛宁胶囊小剂量组、心痛宁胶囊大剂量组均比同时相点(结扎后40min、再灌注后40min)的模型组的血浆ET浓度低,(P<0.01~0.05),心痛定胶囊大剂量组与阿司匹林肠溶小剂量组血比较,结扎后40min及再灌注后40min血浆ET浓度无显著性差异(P>0.05),心痛定胶囊小剂量组血浆ET浓度与同时相点(结扎后40min、再灌注后40min)的阿司匹林肠溶片组高,二者比较有显著性差异(P<0.05)。

4.2 对血浆循环内皮细胞(CEC)计数的影响 结果见表2

表2 各组血浆循环内皮细胞(CEC)计数比较(X±S)

组别	例数(n)	CEC计数(cell/0.9ul)
A组	12	5.031±0.388**▲
B组	12	15.219±2.222▲▲▲▲
C组	12	7.688±0.810▲▲▲▲
D组	12	11.031±1.004▲▲▲▲
E组	12	7.406±0.767▲▲▲▲▲

均数±标准差(X±S)表示,同组间比较用t检验,分组间用方差分析及q检验。

4 实验结果

4.1 各组血清NO、血浆ET含量变化

结果见表1

注:和假手术比较▲P<0.01 ▲▲P<0.05 ▲▲▲P>0.05和模型组比较*P<0.01 **P<0.05 ***P>0.05和阿司匹林肠溶片组比较★P<0.01 ★★P<0.05 ★★★P>0.05

本实验结果显示,再灌注后实验组血浆CEC计数值明显高于假手术组(P<0.01~0.05),西药阿司匹林肠溶片组、心痛宁胶囊小剂量组、心痛宁胶囊大剂量组血浆ECE计数明显低于模型组(P<0.01),心痛宁胶囊大剂量组、阿司匹林肠溶片组血浆CEC计数均低于心痛宁胶囊小剂量组(P<0.05),心痛宁胶囊大剂量组、阿司匹林肠溶片组比较无显著性差异(P>0.05)。

5 家兔急性心肌缺血再灌注损伤心肌细胞病理学观察结果

经光镜观察,假手术组均为正常组织。模型组有较多散在性肌原纤维溶解灶,较多心肌纤维颗粒变性,有中央空泡形成,散在分布灶性肌原水肿,个别有淋巴细胞浸润。心痛宁胶囊小剂量组心肌纤维亦可见散在灶性肌原纤维溶解及中央空泡形成,但比模型组病变较轻。阿司匹林肠溶片组和心痛宁胶囊大剂量组也可见到散在灶性肌原纤维溶解及纤维中央空泡形成,灶性肌间水肿,但与模型组、心痛宁胶囊小剂量组相比程序为轻,而阿司匹林肠溶片组和心痛宁胶囊大剂量组之间未见明显差异。实验结果显示,心痛宁胶囊有保护心肌细胞结构,从而减轻家兔急性心肌缺血再灌注损伤对心肌细胞膜结构完整性的影响,而以心痛宁大剂量效果较明显,似与阿司匹林肠溶片效果相当。

6 结论与讨论

本实验表明,心痛宁胶囊似有阿司匹林肠溶片相当的作用,通过NO与ET介导,调节NO/ET状态的平衡,保护血管内皮细胞,防止其受损脱落,维持血管舒缩平衡;维持心肌细胞膜结构的完整性,减轻缺血心肌损伤程序。

冠心病属祖国医学“胸痹心痛”范畴,病位在心,主要病机为心脉痹阻,病性属虚实夹杂。《金匱要略·胸痹心痛短气病脉证治》:“夫脉当取太过不及,阳微阴弦,即胸痹心痛,所以然者,责其极虚也。今阳虚知在上焦,所以胸痹心痛者,以其阴

弦故也”。明确指出该病的病机为阳微阴弦,上焦阳微即心之阳气亏虚,阴弦即血瘀、痰浊、气滞、寒凝四个方面,而血瘀贯穿胸痹心痛整个发病过程,上焦“阳微”可导致“阴弦”,因此以益气温阳为主治其本,活血化瘀治其标。然胸痹心痛与心神亦有密切的关系,《素问·至真要大论》:“诸痛痒疮,皆属于心”,《灵枢·周痹》:“痛则神归之”,因此在治疗胸痹心痛过程中还应注意养心安神。心痛宁胶囊正是以益气温阳,活血化瘀,养心安神为法而立的。

(2009-03-20 收稿)

《伤寒杂病论》汤方的药物炮制和煎煮法

张国瑞

(黑龙江省青冈县第二人民医院·151600)

随着中医药事业的发展使用中药患者日益增多,但是临床中,医师和患者对炮制和煎药方法了解掌握不够全面,个别人对此还不够重视,直接影响了治疗效果。汉代著名医学家张仲景在《伤寒杂病论》汤方中对药物炮制和煎煮法中,常用到“渍”、“煮”、“煎”、“熬”其含义各有不同,分次于后,供同道者参考。

1 渍

渍,东汉·许慎《说文解字》称之“沔也”,段玉裁注“谓浸渍也”,即凡用液体浸、泡,谓之渍。(1)“渍”属药物炮制法:677条乌梅丸方后注云:“以苦酒渍乌梅一宿”,即以米醋浸泡乌梅一夜,王晋三云:“乌梅渍醋,益其酸,急泻厥阴,不欲其缓也”。657条四逆散枳实“水渍,炙干”,而384条栀子厚朴汤中之枳实却是“水浸、炙令黄”,“水渍”之“渍”,与“水浸”之“浸”,“浸”与“渍”二词同义,皆为先用冷水浸泡枳实,然后炙干。(2)“渍”属汤方煎服法:464条大黄黄连泻心汤中的二黄,465条附子泻心汤中的三黄,皆“以麻沸二升渍之须臾,绞法滓”,即开水浸泡一会儿,去滓服用,取其中味轻气薄,以清在上之邪热。(3)渍为描述病理机转用语,694条“伤寒厥而心下悸,宜先治水,当服茯苓甘草汤,却治其厥,不尔,水渍入胃,必作利也”之“水渍入胃”,即,水饮渗入胃肠,因厥与心下悸并见,则厥非阴寒盛,而是寒饮为患,如不治水,则久停之水饮势必渗入胃肠,引起下利,此即欲防水渍入胃,必先治水之理,因水饮内停是主要矛盾,治水

既是治厥,又是予防水渍入胃的措施。此处“水渍入胃”之“渍”,应作“浸入”解,而不宜作“浸泡”解,但其意义也还是相关的。

2 煮

指将药物加水置火上加热烧开,以取含有有效成分的汤液。“煮”,《说文解字》,以“烹”、训“煮”;汉·郑玄在《周礼·礼运》以“煮”训“烹”、则知“煮”与“烹”同义,都是将物加水置火上加热烧开之谓,现代汉语义也同此。《伤寒杂病论》多数方剂用煮法,如麻黄汤方后注云:“以水九升,先煮麻黄,减二升,去上沫,内诸药,煮取二升半,去滓。”显然是指药物加水后共同在火上加热煮沸提取方法,不过但煮药之火候,以桂枝汤方后注的“微火”为宜,现在称“文火”。

3 煎

指对液汁状物质加热,使之浓缩直至汁液干尽的过程,故西汉·扬雄《方言》云:“凡有汁而干,谓之煎”、“煎,尽也”;三国时魏人张揖《广雅》云:“煎,干也”;东汉·张仲景《伤寒杂病论》中之“煎”字的用法,基本属于此义,其义有二:(1)指将水烧沸:400条小柴胡汤方后注云:“以水一斗二升,煮取六升,云滓,再煎取三升,温服一升,日三服”,把煮取去滓的药汁再加热浓缩,叫“煎”,只不过这里的浓缩是把六升药汁减至三升,而不是使之干尽。652条半夏散乃汤方后注云:“若不能散服者,以水一升,煎七沸,内服两方寸匕,更煮三沸,下火令小冷,少少煎之。半夏有毒,不常散服。”以将水烧沸,然后以沸水