

“软脉灵”对动脉粥样硬化血管功能的影响

● 陈美华^{1*} 林求诚² 林炳辉²

摘要 目的:观察软脉灵对动脉粥样硬化鼠模型和急性冠脉综合征病人血脂水平及血管功能的影响。方法:将90只大鼠随机分成正常对照组、高脂模型组、阳性药(普伐他汀)组、试药(软脉灵)高剂量组、试药(软脉灵)中剂量组和试药(软脉灵)低剂量组,每组15只,饲养5个月后,观察各组动物TC、TG、SOD、MDA、NO、NOS、ET-1含量变化;同时将96例急性冠脉综合征病人随机分成两组,观察三个月后常规西药治疗与常规西药加软脉灵治疗组之间各指标的变化。结果:动物实验结果显示,与动物模型组比较,软脉灵干预组TC、TG、MDA、ET-1水平明显降低,而SOD、NO、NOS水平则明显升高,与阳性对照组相当,并呈一定的量效关系;对临床急性冠脉综合征患者的观察也得到相同的结果。结论:软脉灵具有保护血管内皮细胞、抗脂质过氧化、抑制平滑肌细胞增殖和转移、抑制血小板活化、改善血管弹性等作用,能够多靶向、多途径对抗动脉粥样硬化,是治疗动脉粥样硬化的理想药物。

关键词 软脉灵 动脉粥样硬化 动物模型 急性冠脉综合征 血管功能

动脉粥样硬化(AS)是众多心脑血管疾病的主要病理基础,它的发生、发展是一个多因素、多层次的复杂过程,与脂代谢紊乱、内皮细胞损伤、血管舒缩功能、炎症反应、血小板活化聚集等密切相关。为了阐明软脉灵抗动脉粥样硬化的机理,我们选择高脂饲养的大白鼠和急性冠脉综合征病人作为观察对象,以超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)、一氧化氮合成酶(NOS)、内皮素(ET-1)为观察指标,了解软脉灵对动脉粥样硬化血管功能的影响。

1 材料与方法

1.1 资料

1.1.1 基础研究 选择动物 Wistar 大白鼠,雄性,体重180g左右。基础饲料喂养:3.59kcal/g,其中脂肪

热量占13.5%+蛋白质21.1%+碳水化合物65.4%。高脂饲料喂养:4.74kcal/g,其中脂肪热量占58.5%+蛋白质15.1%+碳水化合物26.4%。模型复制:每日每只大白鼠进食高脂饲料20g,余下补充基础饲料。将动物随机分为6组,15只/组。分别按下列给药:

- ①正常对照组:进食大白鼠基础饲料;
- ②高脂模型组:进食大白鼠高脂饲料;
- ③阳性药(普伐他汀)组:高脂+ig(灌胃)普伐他汀8mg/kg体重;
- ④试药(软脉灵)高剂量组:高脂+ig软脉灵口服液30g生药/kg体重;
- ⑤试药(软脉灵)中剂量组:高脂+ig软脉灵口服液15g生药/kg体重;
- ⑥试药(软脉灵)低剂量组:高脂+ig软脉灵口服液7.5g生药/kg体重。

自由饮水,室温20~25℃,光照8小时/日。

1.1.2 临床研究 所有入选病例均符合急性冠脉综合征诊断标准^[1],中医辨证均为气虚血瘀型,分型参照1997年冠心病辨证分型标准^[2];平板运动试验结果阳性。共入选96例,随机分为两组,治疗组48例,男26例,女22例;年龄 58.6 ± 8.7 岁;病程4个月至

* 作者简介 陈美华,女,主任医师,教授,硕士研究生导师。享受国务院批准政府特殊津贴专家,中华中医药学会心病分会副主任委员,中国中西医结合学会心血管分会委员,福建省中西医结合学会副会长,福建省中西医结合会心血管分会主任委员,福建省中医药学会心病分会主任委员。

• 作者单位 1. 福建中医学院附属第二人民医院(350003);2. 福建省中医药研究院(350003)

11 年(4.2 ± 1.9 年)。对照组 48 例,男 23 例,女 25 例;年龄 59.2 ± 9.1 岁;病程 3 个月至 12 年(3.9 ± 2.3 年)。两组性别、年龄、病程、病情程度、血脂异常、高血压病、糖尿病、吸烟史、心电图、平板运动试验结果比较无统计学意义,具可比性。

软脉灵治疗组用常规西药治疗加软脉灵(由福建新大陆药业有限公司生产)10ml tid,治疗周期为三个月,对照组只用常规西药治疗。

1.2 方法 动物实验给药 5 个月后,从每组中随机挑选 10 只动物,开胸取主动脉血约 2.0ml,3000rpm 离心 10min,分离出上层血清,按试剂盒说明方法测定 TC、TG、SOD、MDA、NO、NOS 含量;另取血约 0.5ml,全血加 EDTA 和抑肽酶(50μl EDTA + 10μl 抑肽酶/1ml 血),常温下半小时,3000rpm 离心 10min,分离出上层血浆。按试剂盒说明放免法测定 ET-1 含量。

急性冠脉综合征两组病人在治疗前后空腹抽取静脉血,按试剂盒说明方法测定 TC、TG、LDL-C、HDL-C、SOD、MDA、NO、ET-1 含量。

SOD、MDA、NO、NOS 检测试剂盒购自南京聚力生物有限公司;ET-1 采用放射免疫法测定,使用解放军总医院放射免疫所提供的试剂盒。

1.3 统计方法 数据用 $\bar{x} \pm SD$ 表示,组间采用配对 t 检验,用 SPSS10.0 统计软件分析。

2 结 果

2.1 基础研究结果 经过 5 个月软脉灵干预治疗后,动脉粥样硬化模型动物血管功能变化情况结果见表 1。提示软脉灵不仅有明显的降脂作用,而且能保护血管内皮细胞,有效改善血管的舒缩功能。

表 1 软脉灵对动脉粥样硬化血管干预结果($\bar{x} \pm SD$)

组别	剂量	TC(mM/L)	TG(mM/L)	SOD(ng/mL)
正常组	—	4.77 ± 0.87	1.35 ± 0.22	137.15 ± 11.43
模型组	—	34.41 ± 9.87***	5.88 ± 2.25***	82.23 ± 12.15***
软脉灵低剂量	7.5g 生药/kg 体重	18.26 ± 7.10***##	3.28 ± 1.30***##	105.76 ± 13.57***##
软脉灵中剂量	15g 生药/kg 体重	16.21 ± 6.05***##	2.92 ± 1.22***##	109.23 ± 14.13***##
软脉灵高剂量	30g 生药/kg 体重	14.35 ± 5.15***##	2.03 ± 0.68***##	121.02 ± 15.18***##
阳性组(普伐他汀)	8mg/kg 体重	13.21 ± 5.65***##	2.58 ± 0.89***##	110.05 ± 16.45***##

MDA(nM/mL)	NO(μM/L)	NOS(U/mL)	ET-1(pg/mL)
5.78 ± 0.82	70.2 ± 9.2	8.01 ± 0.88	62.40 ± 12.078
10.98 ± 1.64***	48.8 ± 9.8***	3.65 ± 0.82***	110.45 ± 18.11***
7.34 ± 1.51***##	58.4 ± 6.4**	5.76 ± 1.09***##	84.87 ± 20.34***#
7.08 ± 1.54***##	60.4 ± 7.4#	6.23 ± 1.07***##	75.45 ± 19.031***#
6.65 ± 1.33***##	63.1 ± 6.9#	6.73 ± 0.89***##	66.56 ± 16.87***##
8.54 ± 1.88***##	59.6 ± 9.6#	5.93 ± 0.96***##	83.78 ± 21.34***##

注:与正常组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$;与模型组比较 # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ 。

2.2 临床研究结果

2.2.1 急性冠脉综合征患者软脉灵治疗前后血脂变化情况见表 2。治疗组经软脉灵三个月治疗后患者 TC、TG 均明显降低,对降低 LDL-C、升高 HDL-C 也有一定作用,提示软脉灵具有调节血脂的作用。

表 2 软脉灵治疗前后血脂变化(n = 48, mmol/L)

观察项目	TC	TG	LDL-C	HDL-L
治疗组				
治疗前	5.78 ± 0.69	2.43 ± 0.76	4.01 ± 0.39	1.31 ± 0.27
治疗后	5.15 ± 0.78	1.84 ± 0.55	3.57 ± 0.23	1.44 ± 0.38
P 值	0.001	0.001	0.005	0.008
对照组				
治疗前	5.74 ± 0.47	2.66 ± 0.46	4.21 ± 0.33	1.37 ± 0.25
治疗后	5.95 ± 0.57	2.74 ± 0.53	3.86 ± 0.25	1.38 ± 0.30
P 值	> 0.05	> 0.05	0.03	> 0.05

注:P 值为治疗前后对比值。

2.2.2 急性冠脉综合征患者软脉灵治疗前后 SOD、MDA、NO 变化情况见表 3。治疗组经软脉灵三个月治疗后患者 MDA 水平明显降低,而 SOD、NO 水平则明显升高。进一步证实软脉灵具有防止脂质过氧化,保护血管内皮细胞的作用。

表 3 软脉灵治疗前后 SOD、MDA、NO 变化(n = 48)

观察项目	SOD(ng/ml)	MDA(nM/L)	NO(μM/L)
治疗组			
治疗前	75.74 ± 6.66	9.94 ± 0.56	46.01 ± 8.37
治疗后	95.15 ± 8.79	6.84 ± 0.45	73.57 ± 10.32
P 值	0.001	0.001	0.001
对照组			
治疗前	72.68 ± 7.73	9.66 ± 0.46	52.21 ± 7.53
治疗后	77.05 ± 6.07	9.44 ± 0.53	58.06 ± 9.52
P 值	> 0.05	> 0.05	> 0.05

注:P 值为治疗前后对比值。

2.2.3 急性冠脉综合征患者软脉灵治疗前后 ET-1 变化情况见表 4。治疗组经软脉灵三个月治疗后患者 ET-1 水平明显降低。说明软脉灵具有改善血管功能的作用。

表 4 软脉灵治疗前后 ET-1 变化 ($n=48, \bar{x} \pm SD$)

组 别	ET-1 (ng/L)	
	治疗前	治疗后
软脉灵治疗组	67.8 ± 20.7	58.7 ± 16.3
基础治疗组	66.9 ± 18.5	64.8 ± 15.4 [△]

注: △与治疗组比较, $P < 0.01$ 。

3 讨 论

医学研究表明, 动脉粥样硬化是心脑血管疾病的主要病理基础, 防治动脉粥样硬化是防治心脑血管疾病的根本性措施。动脉粥样硬化是动脉血管内复杂的病理变化, 是由血管壁细胞(内皮细胞、平滑肌细胞)、细胞外基质、血液细胞及各种血液成分、局部血液动力学、血管弹性、炎症反应、环境和遗传等诸多因素相互作用引起的病理过程^[3]。过去及目前人们的主要着眼点是脂代谢紊乱与 AS 的关系, 在此基础上对调(降)血脂药的研究和应用方面取得了举世瞩目的进展, 特别是他汀类药物的出现, 明显地降低了临床事件的发生率和死亡率。但是越来越多的事实表明, 调血脂药不是抗动脉粥样硬化治疗的全部, 大约有半数心肌梗死发生于血脂水平正常者^[4], 也就是说血脂代谢异常不是 AS 的唯一因素, 还应包括保护血管内皮细胞、抗氧化作用、稳定 AS 斑块、抑制平滑肌细胞增殖和转移, 改善血管弹性、抗炎等^[5]。

在正常生理情况下, 血管内皮细胞既分泌舒张因子(如 NO、PGI₂ 等), 又分泌收缩因子(如 ET-1、TXA₂ 等), 多种舒缩因子的协调作用维持了血管的平衡, 其中以 NO 与 ET 之间的平衡最重要。而 SOD 是体内重要的酶, 可以清除氧自由基, 可以防止 LDL 的过氧化, 保护内皮细胞; MDA 是脂质过氧化的产物,

可促进 LDL 的过氧化, 损伤内皮细胞。在 AS 时, MDA、ET-1 含量升, 而 SOD、NO、NOS 含量降低^[7]。

软脉灵口服液是福建新大陆药业有限公司联合科技部门在总结祖国医学治疗动脉粥样硬化有关文献及经验的基础上开发的纯中药复方制剂, 组方精选 16 味名贵药材, 其中君药为何首乌、熟地、枸杞子, 用于滋补肝肾, 以治本虚; 臣药为人参、丹参等, 用于益气活血, 通络去滞, 以治标实; 此外尚佐以养心、安神、理气、补阳之品。其中当归、川芎、丹参、人参等已被证明具有保护血管内皮细胞、改善血管功能的作用^[6]。

从以上动物实验和临床病例观察都证实软脉灵能有效调节动脉粥样硬化模型或病人的血脂水平, 能降低 MDA、ET-1 含量, 升高 SOD、NO、NOS 含量, 说明软脉灵具有抗脂质过氧化、保护血管内皮细胞、抑制平滑肌细胞增殖和转移、抑制血小板活化、改善血管舒缩功能等作用, 能够多靶向、多途径对抗动脉粥样硬化, 是治疗动脉粥样硬化的理想药物。

参考文献

- [1] 叶任高主编. 内科学[M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 272-282.
- [2] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 67-73.
- [3] 吴兆苏主编. 心血管系统疾病流行病学及防治[M]. 人民卫生出版社, 2002: 131-135.
- [4] Braunwald E. Shattuck Lecture - cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities[J]. N Engl J Med, 1997, 337: 1360.
- [5] 苏定冯主编. 药理学进展 2001[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 131-137.
- [6] 张敏州, 赵新军. 中药对血管内皮细胞功能障碍保护作用的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 7: 616-619.
- [7] 韩 燕. 卡维地洛对慢性心力衰竭患者血浆内皮细胞及降钙素基因相关肽的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2004, 6: 154-157.

思想独立 学术自由 广采博收 兼容并蓄

中 医 药 通 报 杂 志

欢迎订阅(邮发代号: 34-95)