

不同浓度的 TMP 对上述异常表达有一定抑制作用, TMP 抑制细胞因子和生长因子介导的局部血管重建和再塑, 抑制 VSMC 的增殖, 使管壁变薄, 管径增大, 为 TMP 用于治疗 PCI 术后再狭窄提供部分理论依据。

References:

- [1] Tang L L, Wang L H, Zhang J H, et al. Effect of Tetramethylpyrazine on express of collagen genes in primary cultured smooth muscle cells in rats [J]. *Chin J Integr Tradit Chin West Med* (中国中西医结合杂志), 1995, 15: 666-668.
- [2] Hen S T, Li H, Durand J, et al. Estrogen reduces myointimal proliferation after balloon injury of rat carotid artery [J]. *Circulation*, 1996, 93: 577-584.
- [3] Xia C J, Wang S, Zhu H S. The study of effect of Tetramethylpyrazine and its derivants on anticoagulability [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2004, 35: 911-913.
- [4] Linder V. Role of basic fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor (B-chain) in neointima formation after arterial injury [J]. *Z Kardiol*, 1995, 84 (Supple 4): 137-144.
- [5] Suzuki A, Mizuno K, Ino Y, et al. Effects of 17 beta-estradiol and progesterone on growth factor induced proliferation and migration in human female aortic smooth muscle cells *in vitro* [J]. *Cardiovasc Res*, 1996, 32: 516-523.
- [6] Cheng E H, Kirsch D G, Clem R J, et al. Conversion of Bcl-2 to a Bax-like death effector by caspases [J]. *Science*, 1997, 278: 1966-1968.

十五味沉香散等 5 种藏药抗慢性缺氧的实验研究

新国恩¹, 张伟¹, 杨应忠¹, 杨全余², 周晓梅², 多杰², 格日力^{1*}

(1. 青海大学医学院 高原医学研究中心, 青海 西宁 810001; 2. 青海省藏医药研究所, 青海 西宁 810007)

长期慢性缺氧往往使机体处于一种严重的代谢与机能障碍, 从而影响正常的生理和代谢活动, 如不及时给予处理, 就会导致慢性高原病的发生。慢性高原病是青藏高原特有的常见病, 其病理生理特征为严重的低氧血症、红细胞过度增殖和持续性肺动脉高压。据流行病学调查, 海拔 3 500 m 以上地区, 慢性高原病的患病率是 10.1%, 并随海拔高度的上升而增加, 而且移居者明显高于世居者^[1], 严重影响着青藏高原人民的身心健康。藏药是我国尚待开发的民族药物, 在我国传统医药中占有重要地位。发掘、整理、研究藏药对进一步开发利用藏药具有深远意义。本研究在以往藏药抗急性缺氧研究基础上^[2], 对十五味沉香散等 5 种有一定抗急性缺氧效果的藏药进行抗慢性低氧的研究。

1 材料与方法

1.1 药物: 本研究小组在对抗急性缺氧药物筛选实验中有一定抗缺氧作用的八味沉香散、十五味沉香散、愈心冲剂、七十味珍珠丸、如意珍宝丸等 5 种藏药制成混悬液以备用^[3,4]。具体如下: 十五味沉香散(藏名: 阿嘎交阿, 由沉香、肉豆蔻、诃子、藏木香等 15 味藏药组成), 临床常用于益气行滞, 通络止痛, 特别用于冠心病、心绞痛、脑梗死等气滞血瘀症。剂

量: 每次 1 g, 1 日 2~3 次。制法: 15 味药粉碎成细粉, 过筛, 混匀即得。愈心冲剂(由檀香、肉豆蔻、广枣 3 味组成), 临床用于清心热。剂量: 每次 1 g, 1 日 3 次。制法: 将 3 味药材粉碎成粗粉, 加水浸泡, 先提取挥发油, 另器收集, 药渣加水煎煮 3 次, 合并煎液, 滤过, 浓缩为浸膏, 加乙醇静置, 滤过, 回收乙醇, 浓缩为稠膏, 加入蔗糖, 制成小颗粒, 干燥, 喷入挥发油, 混匀即得。七十味珍珠丸(由珍珠、玛瑙、珊瑚等 70 味藏药精炼制成), 用于各种中毒症、“白脉”病、中风等心脑血管及神经性障碍疾病。剂量: 每 3~7 天 1 丸, 每丸 1 g。制法: 除藏红花、牛黄、麝香另研细粉外, 其余动、植物类药共研细粉, 矿物类药按其炮制粉碎后, 与动、植物类药细粉配研, 过筛, 再加入藏红花、牛黄、麝香细粉, 混匀, 用麝香细粉加适量水泛丸, 阴干即得, 八味沉香散制法同十五味沉香散, 如意珍宝丸制法同七十味珍珠丸。以上藏药均由青海省金河藏药厂提供。

1.2 动物: Wistar 大鼠, 160~200 g, 雌雄各半, 由兰州医学院动物所提供。

1.3 方法: 将 90 只 Wistar 大鼠随机分成 6 组, 每组 15 只, 雌雄分开并运至玛多县(海拔 4 300 m)饲养, 其中 5 个药物组作为实验组用 5 种藏药混悬

收稿日期: 2006-05-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30260034)

作者简介: 新国恩(1967—), 男, 藏族, 青海籍, 硕士研究生, 副教授, 研究方向为中藏药开发和研究。

Tel: (0971) 6108394 E-mail: jmcy2005_teacher@yahoo.com.cn; jmcy2005_student@sina.com

* 通讯作者 格日力 Tel: (0971) 6142063 E-mail: gerili@Public.xn.qh.cn

液分别进行 ig 给药(剂量分别为十五味沉香散 1.2 g/kg,八味沉香散 1.2 g/kg,七十味珍珠丸 0.65 g/kg,如意珍宝丸 1.0 g/kg,愈心散 1.0 g/kg),每天 1 次,共 30 d。另一组作为高海拔对照组,ig 生理盐水,方法同药物组,以下称空白对照组。另外 1 组(20 只)作为低海拔对照组在西宁(海拔 2 260 m)于 2 d 内进行相关指标的测定。饲养期间每周进行一次体重和血红蛋白测定并与对照组比较;满 1 个月,对所有大鼠在 2 d 内进行体循环压(BP)、肺动脉压(Ppa)、左右心室比重(RV/LV)、血红蛋白(Hb)和血容积(Hct)等测定。压力测定参照格日力^[5]方法:每只大鼠用 25% 乌拉坦麻醉(125 mg/100 g),麻醉平稳后,分离出右侧颈外静脉,用肝素化的弯头聚次亚乙烯管(直径 0.28 mm)沿颈外静脉插入,直至肺动脉,插管位置利用其典型波形进行确定。另用经肝素化的直头聚次亚乙烯管(直径 0.58 mm)插入已经分离出的左侧颈总动脉。压力换能器终端连接 MP150 十六导生理信号采集系统(美国 Biopac 公司),通过显示器观察波形变化,并用相关软件进行采集和分析。其余指标按常规方法测定(注:动物在药物喂养过程中,由于 ig 给药方法不当,各组动物发生部分死亡)。

1.4 统计学处理:应用 SPSS 10.0 软件包进行统计学处理,经成组 *t* 检验 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 5 种藏药对 Wistar 大鼠 Hb 和 Hct 的影响:动物给药 30 d 后,对 6 个组大鼠进行 Hb 和 Hct 的测定,发现十五味沉香散组的 Hb 和 Hct 明显低于空白对照组和其他组 ($P < 0.05$),其他 4 种药与空白对照组相比无差异 ($P > 0.05$),雌雄间也无差异(表 1)。

表 1 5 种藏药对大鼠 Hb 和 Hct 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effects of five kinds of combination formulars of Tibetan herbs on Hb and Hct of rats ($\bar{x} \pm s$)

海拔高度	组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	动物/只	体重/g	Hb/(g·L ⁻¹)	Hct/%
2 260 m	低海拔对照	—	20	226.7±21.0	144±9	49.5±2.5
4 300 m	空白对照	—	14	187.1±14.9	216±24	67.2±6.7
	十五味沉香散	1.2	12	189.3±24.1	185±18*	60.2±5.9*
	八味沉香散	1.2	14	189.6±27.7	212±26	69.1±8.4
	七十味珍珠丸	0.65	12	188.5±23.4	206±28	66.7±10.4
	如意珍宝丸	1.0	10	189.5±10.1	213±26	66.0±8.6
	愈心散	1.0	11	193.7±13.3	223±13	71.5±7.2

十五味沉香散与其他药物组及空白对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs other drug groups or blank control group

另外,本实验对 5 种藏药和空白对照组在高原饲养 30 d 中的 Hb 动态变化进行了研究,结果见图

1,发现十五味沉香散组大鼠暴露在低氧环境中,其 Hb 变化率最低,30 d 仅升高 2.17 g,平均每周升高 0.54 g,而空白对照组 30 d 内升高了 5.27 g,平均每周升高 1.32 g,两组间差异有显著性 ($P < 0.01$)。七十味珍珠丸 30 d 内 Hb 升高 3.67 g,平均每周升高 0.92 g,与对照组相比有差异 ($P < 0.05$)。其余藏药组与对照组相比无显著差异。

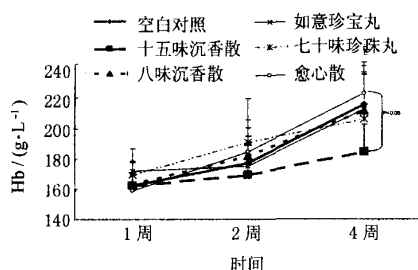


图 1 5 种藏药组大鼠 Hb 动态变化

Fig. 1 Dynamic changes of Hb in rats treated with five kinds of combination formulars of Tibetan herbs

2.2 5 种藏药对 Wistar 大鼠血液动力学的影响:图 2 显示,5 种藏药中,十五味沉香散组的平均 Ppa 为 26.9 mmHg,而空白对照组 41.3 mmHg,两组间有显著的统计学差异 ($P < 0.01$),而与低海拔对照组相比无显著性差异;七十味珍珠丸组 Ppa 高于空白对照组,其余各组与空白对照组无差异,但均显著高于低海拔对照组。BP 在各组间无显著性差异。

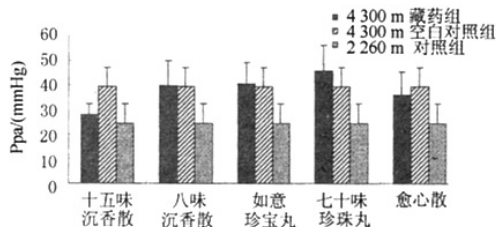


图 2 5 种藏药对大鼠 Ppa 作用比较

Fig. 2 Comparison of Ppa among rat groups treated with five kinds of combination formulars of Tibetan herbs

2.3 5 种藏药对 Wistar 大鼠 RV/LV 值的影响:通过对大鼠 RV/LV 值的测定发现,空白对照组为 0.50,十五味沉香散为 0.43,差异显著 ($P < 0.01$);其余各组比值与空白对照组相比无差异(图 3)。

3 讨论

在本实验抗慢性缺氧研究中,对包括十五味沉香散在内的 5 种藏药对 Wistar 大鼠生理学指标在慢性低氧状态下的影响进行了测定,发现十五味沉

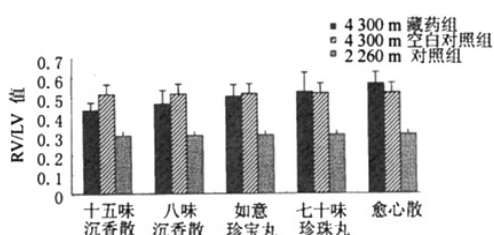


图 3 5 种藏药组 RV/LV 值变化

Fig. 3 Changes of RV/LV value among rat groups treated with five kinds of combination formulars of Tibetan herb

香散组大鼠 Hb、Hct 显著低于空白对照组和其他 4 种药物组 ($P < 0.05$)。另外,通过对各组 Hb 动态观察,十五味沉香散组 Hb 升高速度明显低于空白对照组和其他药物组,说明该药可能在慢性低氧环境下防止红细胞的过度增殖。在高原适当增加 Hb 浓度,有利于组织供氧,减轻低氧对机体的损害,但异常升高则发展为血液浓度增加、血流缓慢,并造成组织缺氧。十五味沉香散由沉香、土木香、檀香、紫檀香、红花肉豆蔻等 15 种纯天然藏药配制而成,在临床上具有调和气血、止咳、安神等作用。本研究提示,十五味沉香散在慢性低氧环境下,显著抑制 Hb 浓度的增高,这一研究结果正好与该药具有调和气血和活血化瘀的临床功效一致。以往的研究已证实^[6,7],促红细胞生成素 (EPO) 基因序列中含有与低氧诱导因子-1 (HIF-1) 相结合的区域,即低氧反应元件,而 EPO 又是促进红细胞增殖的主要因素,故该药防止 Hb 过度增生的作用机制是否与 HIF-EPO-RBC 信号传导途径的调节有关值得进一步研究。

持续性肺动脉高压是引起高原心脏病的主要因素,它的持续存在可增加右心室后负荷,最终导致右心室肥厚或右心功能不全。本研究发现十五味沉香散组 Ppa 和 RV/LV 值显著低于空白对照组和其他药物组,而接近低海拔对照组,表明十五味沉香散

具有防止肺动脉压升高,减轻右心室后负荷,预防右心室增厚的作用。低氧性肺动脉高压的形成机制十分复杂^[8,9],但目前较公认的看法^[10]是:缺氧直接刺激肺小动脉平滑肌收缩,肺组织释放化学介质;抑制血管扩张剂的活性,从而引起平滑肌细胞内的 Ca^{2+} 浓度升高,肺动脉平滑肌收缩,压力上升。十五味沉香散是否通过抑制肺血管平滑肌的收缩或舒张血管平滑肌而达到预防肺动脉高压,其机制有待于更深的研究才能阐明。总之,通过对 5 种藏药的抗低氧作用的研究提示,藏药十五味沉香散的抗慢性缺氧作用明显优于其他药,具有筛选为预防慢性高原病候选药的可能性。

References:

- [1] Ge R L, Kubo K, Hanaoka M, et al. Red cell 2, 3-DPG and atrial natriuretic peptide (ANP) in patients with chronic mountain sickness [J]. *Wilder Environ Med*, 2001, 12: 2-7.
- [2] Yang M, Ge R L, Zhou X M, et al. Primary study of Tibetan medicine anti-hypoxia [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2004, 29(11): 1117.
- [3] Chen Q. *Methodology in Pharmacological Study on Chinese Materia Medica* (中药药理研究方法学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1993.
- [4] Qinghai Institute for Drug Control. Public Health. *Qinghai Tibetan Medical Criterion* (青海藏药标准) [S]. 1992.
- [5] Ge R L, Kubo K, Kobayashi T, et al. Blunted hypoxic vasoconstrictive response in the rodent *Ochotona curzoniae* (Pika) at high altitude [J]. *Am J Physiol*, 1998, 274: H1792.
- [6] Semenza G L. O₂-regulated gene expression; transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1 [J]. *J Appl Physiol*, 2004, 96: 1173-1177.
- [7] Bertges D J, Fink M P, Delude R L. Hypoxic signal transduction in critical illness [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28: N78-N86.
- [8] Rondelet B, Kerbaul F, Motte S, et al. Bosentan for the prevention of overcirculation-induced experimental pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2003, 107(9): 1329-1335.
- [9] Laimute T S, Yasunori K, Lori A, et al. Inhibition of the VEGF receptor 2 combined with chronic hypoxia causes cell death-dependent pulmonary endothelial cell proliferation and severe pulmonary hypertension [J]. *FASEB*, 2001, 15: 427-438.
- [10] Zhang W M, Yip K P, Lin M J. ET-1 activates Ca^{2+} sparks in PASM: local Ca^{2+} signaling between inositol triphosphate and ryanodine receptors [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2003, 285: L680-L690.

淫羊藿总苷对实验动物心血管系统的影响

王英军¹, 孙英莲¹, 唐 炜¹, 徐 宏¹, 许荔新²

(1. 吉林省中医中药研究院, 吉林 长春 130021; 2. 白求恩医科大学制药厂, 吉林 长春 130012)

淫羊藿 *Epimedium brevicornum* Maxim. 气味甘温, 兼具辛香, 既能补肾壮阳、培补元气之本, 还具

有通络止痛、开痹散结之能。为了进一步探讨淫羊藿总苷对心血管系统的作用, 本实验研究淫羊藿总苷

收稿日期: 2006-04-28

基金项目: 吉林省科委新药基金 (吉科合字第 20000341)

作者简介: 王英军 Tel: (0431) 86816832 E-mail: wwwwj67@tom.com