

[文章编号] 1000-4718(2008)11-2257-03

· 短篇论著 ·

复方丹参滴丸对高原习服期心血管反应的影响*

张雪峰¹, 裴志伟¹, 闫希军², 郭治昕², 吴丹勇²

(1 青海省格尔木市人民医院高原病科,青海 格尔木 816000; 2 天津天士力制药集团有限公司科研部,天津 300000)

[摘要] 目的:研究复方丹参滴丸(DSP)对高原习服期心血管生理效应和心脏低氧病理损害的影响。方法:平原医学体检正常者进入海拔5 000 m高原的施工群体617人,随机分为DSP服药组(186人)和对照组(431人),观察6个月期间,进行心电图、血压、血氧饱和度(SpO₂)595人次和1 029人次检测。另设雄性Wistar大鼠DSP干预组和对照组各7只,在同一海拔饲养20 d后处死做病理常规形态学及Hitachi-500电镜下观察摄片。结果:与对照组比较,DSP组心电图心肌缺血患病率明显下降(5.55% vs 18.76%, $P < 0.01$);减少右房高电压与过渡区左移发生率、QRS电轴右倾程度、QT_c时限、T-QRS夹角等(均 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);左室高电压与过渡区右移发生率则高于对照组($P < 0.01$);明显降低血压、心率及二者乘积、SpO₂的异常率(均 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);DSP能预防、改善大鼠心肌细胞的低氧性水肿、变性、坏死、组织淤血、出血及超微结构的损害。结论:DSP显著改善对低氧的心血管生理习服水平和具有抗低氧病理损伤作用,是理想的抗低氧与低氧习服药物。

[关键词] 丹参;高海拔;心血管系统

[KEY WORDS] Salviae miltiorrhizae; Altitude; Cardiovascular system

[中图分类号] R363 **[文献标识码]** A

复方丹参滴丸(composite salviae dropping pill, DSP)被广泛应用于冠心病等缺血低氧性疾病,药理作用研究较多,尤其近年对其保护缺血低氧心肌细胞的分子机制研究结果表明具有清除氧自由基、阻滞慢钙通道、膜稳定作用,可防止缺血低氧条件下膜结构与功能的障碍、有效调控能量代谢的正常进行和抑制细胞凋亡等^[1]。陈艳^[2]用缺氧液实验电镜观察研究,认为DSP有明显的抗心肌缺氧的药理作用。但在高原现场自然低氧环境下人体和动物实验尚缺乏研究。本文通过观察DSP对高原习服期人体心率、血压、心功能、心电图及实验动物心肌组织学变化的影响,进一步探索DSP的抗低氧与低氧习服作用。

材 料 和 方 法

1 海拔

青藏线格拉段工程施工沿线,海拔4 700-5 072 m,大气压为56.40-53.28 kPa,氧分压为12.03-11.16 kPa,平均海拔5 000 m。

2 对象

按规定标准健康体检(分别在平原和海拔2 800 m基地2次体检包括心电图均正常者)后进驻现场6个月内的同期施工人员617人,均为男性。排除了心肺疾病、血压异常史等。依项目部及工种单位序号采取抽签法选取DSP服药组186人和平行对照组431人。2组的平均年龄、身高、体重、血压、心率、氧饱和度经 t 检验无显著差异($P > 0.05$);高原海拔、进入高原季节、高原暴露时间、劳动强度及生活条件2组相同。

3 方法

服药:服药组于进入现场当天开始口服DSP(由天津天士力制药集团有限公司提供)每次10粒,每天3次到受试结束;检测:受试人员进入现场后分别于1周、2周、1月、3月、6月各期2组同步检测复查。心电图采用Philips Tage Writer 300pi检测;肘部体表血压采用台式水银柱血压仪测量;血氧饱和度(SpO₂)采用NPB-40仪检测,全部由专机专人操作;心电图判断标准按文献^[3]标准。

4 实验

取雄性体重200-250 g Wistar大鼠14只,由海拔2 260 m城市动物实验中心运至海拔5 000 m现场,随机分为2组,DSP干预组和对照组各7只,DSP以350 mg/kg溶于1 mL生理盐水灌胃,1time/d,直至受试结束。饲养20 d后全部处死,取左室游离壁心肌1 mm × 1 mm × 1 mm置于戊二醛二甲砷酸钠乳液(pH7.4)中,1%戊二醛固定,脱水环氧树脂包埋,超薄切片,在Hitachi-500电镜下观察摄片;另取心肌组织甲醛溶液固定后石蜡包埋切片,HE染色作病理常规形态学观察。

5 统计学处理

采用SPSS of Windows 11.5版软件包,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2组间采用 t 检验,计数资料用卡方检验,相关关系采用偏相关分析。

结 果

1 DSP对心电压和心电位的影响

结果显示右房高电压及过渡区左移发生率对照组多于

[收稿日期] 2007-07-25 [修回日期] 2007-10-29

* [基金项目] 青海省医药卫生科研指导性计划课题资助项目(No. y-205-2003-68)

Tel: 0979-8496130; E-mail: gemzxf@163.com

服药组;而左室高电压及过渡区右移发生率则服药组多于对照组。间接提示对照组存在更高的肺动脉压和右房压,而服药组则可能左心心肌收缩力和左心做功更优于对照组,见表1。

表1 服药组与对照组心电压、心电位比较

Tab 1 Comparison of heart voltage and heart electric potential between medication group and control group

Electrocardiogram	Medication group (n=595)		Control group (n=1 029)	
	n	%	n	%
Right atrial supervoltage	39	6.55 [△]	97	9.43
Left ventricle supervoltage	63	10.58 ^{△△}	69	6.71
Clockwise rotation	129	21.68 ^{△△}	321	31.19
Counterclockwise rotation	297	49.92 ^{△△}	360	34.98

[△]P<0.05, ^{△△}P<0.01 vs control group.

2 DSP 对心电轴、QRSD (QRS duration)、QT_c (QT_c interval) 的影响

结果显示对照组 QRS 电轴比服药组更加右倾, T 与 QRS 夹角增大, QT_c 更长,在心向量学上提示心肌缺血倾向和程度大于服药组,见表2。

3 DSP 对心电图心肌缺血发生率的影响

DSP 组 (n=595) 与对照组 (n=1 029) 各为 5.55% 和 18.76% (P<0.01)。其保护率即相对危险度降低 0.7042, 效果指数为 338.02%。

表2 服药组与对照组心电轴、QRSD、QT_c 比较

Tab 2 Comparison of electrical axis of the heart, QRS duration and QT_c interval between medication group and control group ($\bar{x} \pm s$)

Electrocardiogram	Medication group (n=595)	Control group (n=1 029)
Mean T axis (degrees)	48.93 ± 24.11 [△]	45.62 ± 30.90
Mean QRS axis (degrees)	68.46 ± 58.89 ^{△△}	76.74 ± 69.34
QT _c interval (second)	0.41 ± 0.03 [△]	0.42 ± 0.03
QRS duration (second)	0.08 ± 0.02 ^{△△}	0.08 ± 0.03

[△]P<0.05, ^{△△}P<0.01 vs control group.

4 DSP 对心率的影响

服药组 (n=575) 与对照组 (n=1 029) 平均心率 (beats/min) 各为 91.21 ± 15.17 与 93.45 ± 15.69 (P<0.01); ≥100 beats/min 心率发生率各为 30.09% 与 38.30% (P<0.01)。

5 DSP 对血压的影响

服药组 (n=575) 与对照组 (n=1 029) 收缩压平均值 (mmHg) 各为 117.21 ± 15.03 与 120.73 ± 14.26 (P<0.01); 舒张压各为 82.86 ± 10.36 与 84.03 ± 9.95 (P<0.05); ≥140/90 (mmHg) 发生率各为 35.67% 与 40.78% (P<0.05)。表明复方丹参滴丸使 (5.11%) 的人免于发生高原高血压, 其保护率为 12.53%。

6 DSP 对心率-血压乘积的影响

DSP 组与对照组的血压-心率乘积分别为 10 757.38 ± 2 351.74 与 11 105.71 ± 2 474.49, P<0.01。

7 DSP 对 SpO₂ 的影响

服药组与对照组 SpO₂ 平均值各为 78.39 ± 6.87 与 77.24 ± 7.26 (P<0.01); ≥80% SpO₂ 比率各为 53.16% 与 45.33% (P<0.01)。

8 DSP 对实验动物心脏低氧病理形态学的影响

常规形态学:光镜下对照组心内膜和心肌间小血管可见淤血,心肌间隙增宽,并可见小灶状出血,灶状心肌纤维水肿,胞浆内嗜酸性颗粒增多,局灶心肌纤维变细且染色加深,核结构不清(图1),服药组则心肌淤血和小灶状出血明显改善(图2);超微病理形态学:电镜下对照组心肌细胞水肿,肌原纤维间距增宽,部分肌原纤维坏死崩解呈颗粒状或溶解消失,可见髓样小体形成(图3),服药组则心肌变性坏死和肌间血管充血明显改善(图4)。

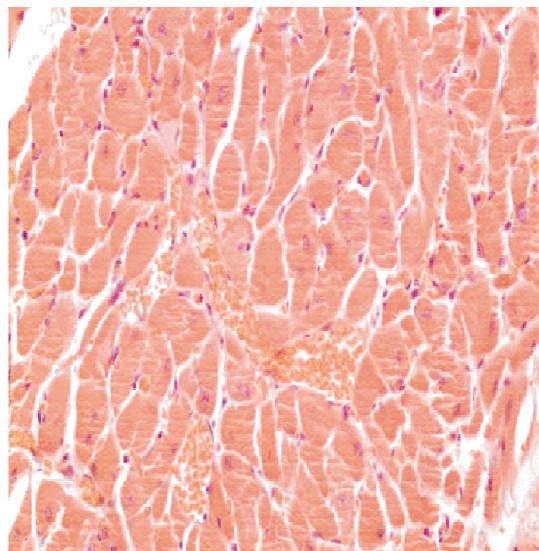


Fig 1 Myocardium damage in rats of control group (HE staining, x40).

图1 对照组大鼠心肌常规形态学损伤表现

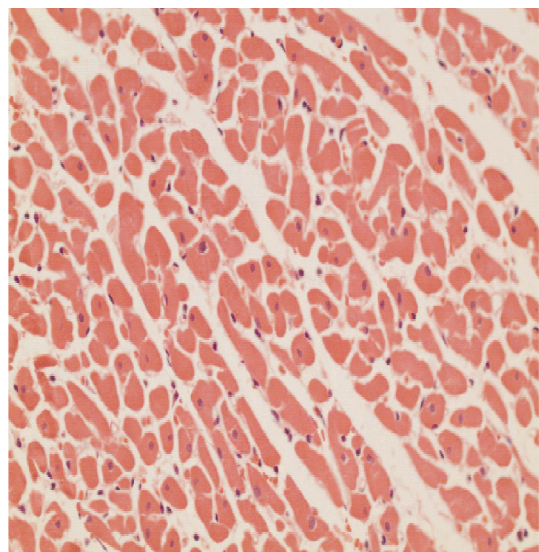


Fig 2 Improvement of the stagnation of blood in myocardium and small focal hemorrhages of medication group (HE staining, x40).

图2 服药组心肌淤血和小灶状出血明显改善

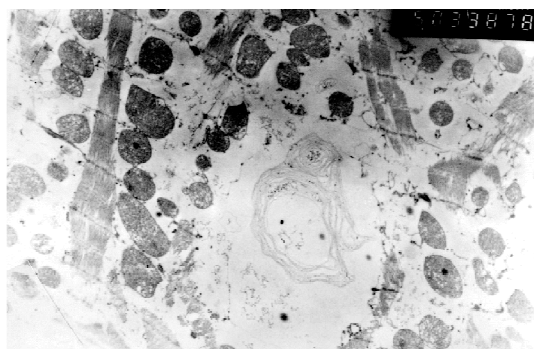


Fig 3 Super-structural damage in rat myocardium of control group ($\times 5034$).

图3 对照组大鼠超微病理形态学损伤表现

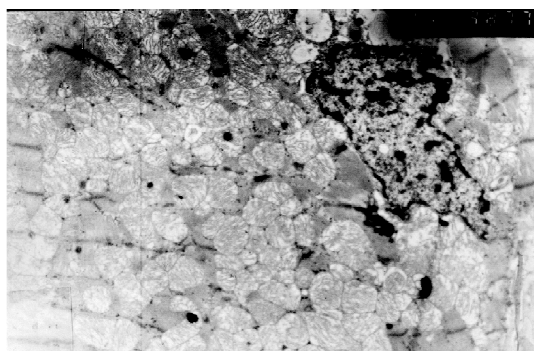


Fig 4 Improvement of the myocardial degeneration and the congestion in myocardial interspace of medication group ($\times 5034$).

图4 服药组则心肌变性坏死心肌间血管充血明显改善

讨 论

结果表明:复方丹参滴丸对高原人有保护心功能和抑制肺动脉压过度升高,显著降低心电图心肌缺血发生率,抑制低氧性心率过快、稳定心脏节律,提高心脏适应水平,减少高原高血压的发生率,减轻心室壁张力减少氧耗,改善高原劳动者的血氧饱和度;预防、改善实验鼠心肌细胞的低氧性水肿、变性、坏死、组织的淤血、出血及超微结构的损害等多种心血管效应。改善了心血管的习服水平,增进了肌体的习服能力。是符合高原低氧病理生理和防治要求的药物,具有良好的推广应用价值。

复方丹参滴丸对高原人体心血管系统的影响机制是多环节、多层次、多靶点的整合调解药理机理,符合人体多样性的特点,显示了中药独具的特色和优势。其改善微循环与血液流变学,增进红细胞的携氧能力,抗自由基与节能,使氧传输改善,因而改善了人在高原的氧饱和度;调节植物神经平衡,提高心率变异,钙拮抗、中医药理中的宁心安神等作用^[4,5],使心脏节律与心率得到稳定,改善了低氧所致过度

“增率”反应;改善血液流变与血液动力学、下调循环阻力,有效抑制过亢的交感神经兴奋,钙拮抗、安神等效应^[5],使血压得以稳定,改善了低氧所致过度“增压”反应;这些综合效应以及增进心肌能量代谢^[6],心肌缺血预适应^[1],抑制细胞凋亡与影响心室重构^[1],心肌保护和抗低氧病理损害^[7,8],提高 H_2S 血清含量均值^[9]等广泛作用,使肺动脉压得到干预。这一高原发病的中心环节,改善了心功能,降低心率血压双乘积、减少心肌氧耗,有效预防了高原心肌低氧症^[9],从而全方位、多渠道改观了由这些因素导致的一系列心电图变化。动物实验心脏常规形态学与超微病理形态学变化有力地证明了这些。

高原低氧习服的本质是经济有效的高氧利用率,因此,凡能降低氧耗、节氧效应的生理功能和/或有此作用的食物、药物多有利于低氧习服。本文工作首次将DSP应用于高原自然现场低氧环境下,对人体高原习服期心血管的效应以及对实验动物心脏低氧病理损害的作用,获得了重要信息。为进一步探索复方丹参滴丸乃至中草药低氧保护机制提供了参考,为寻求和研究低氧习服药物尤其是植物药物拓宽了领域。

[参 考 文 献]

- [1] 祝国光 主编. 复方丹参滴丸[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002. 11-131.
- [2] 陈 艳. 复方丹参滴丸药理作用研究[J]. 中国医学论坛,2000,26(39):11.
- [3] 黄 宛 主编. 临床心电图学[M]. 第5版. 北京:人民卫生出版社,2002. 79-95.
- [4] 丁晓明,贾利中,王昌华. 复方丹参滴丸稳定型心绞痛的疗效比较[J]. 苏州医学院学报,1999,19(5):512-513.
- [5] 史晏红. 复方丹参滴丸和二硝酸异山梨醇治疗稳定性心绞痛的对照研究[J]. 中国中西医结合杂志,1997,17(1):23-25.
- [6] 赵雅君,史村宁,王孝铭,等. 丹参滴丸对缺血/再灌注损伤心肌高能磷酸化化合物的影响[J]. 中国病理生理杂志,2000,16(10):1027.
- [7] 李全凤,王孝铭,徐长庆,等. 利用激光扫描共聚焦显微镜观察丹参滴丸对乳鼠心肌细胞的保护作用[J]. 中国病理生理杂志,2000,16(10):1026-1027.
- [8] 张雪峰,裴志伟,郭治昕,等. 复方丹参滴丸对大鼠高原低氧组织病理损害的干预研究[J]. 青海医学院学报,2007,28(2):97-99.
- [9] 张雪峰,裴志伟,闫希军,等. 复方丹参滴丸预防高原心肌低氧症作用的研[J]. 铁道劳动安全卫生与环保,2006,33(4):161-164.