

芪黄疽愈方对大鼠肢体动脉硬化闭塞症血流变的影响*

张欣 刘远 葛建立[△] 马云龙 宋易华 李晓东[▲]

河北省中医院(石家庄 050011)

摘要 目的:研究芪黄疽愈方对大鼠肢体动脉硬化闭塞症血流变的影响。方法:将 50 只 Wistar 大鼠采用高脂饮食喂饲联合隐动脉内膜损伤的方法制作大鼠 ASO 模型,造模成功后随机分为模型组、中药组(芪黄疽愈方高、低、中浓度组)、西药组,另取 10 只 Wistar 大鼠为空白组。空白组给予普通饮食喂养,模型组给予高脂饲料喂养并以生理盐水灌胃,中药组给予高脂饲料喂养并以相应浓度中药灌胃,西药组给予高脂饲料喂养,前列地尔肌注联合西洛他唑口服,12 周后腹主动脉取血,测量血流变学各指标。结果:与正常组相比,模型组大鼠全血黏度、高、低切指数、红细胞聚集指数明显升高;与模型组比较,西药组、中药高浓度组大鼠血流变各项指标下降明显;与西药组比较,中药高浓度组血流变各指标差异不明显。结论:芪黄疽愈方能有效防止动脉硬化闭塞症的发生和发展,对动脉硬化闭塞症的治疗起着积极的作用。

关键词 闭塞性动脉硬化 血流动力学 @芪黄疽愈方

【中图分类号】R543.1 【文献标识码】A doi:10.3969/j.issn.1000-7369.2016.03.050

The influence of Qihuang Juyu prescription on blood hemorheology in rats with arteriosclerosis obliterans

The Traditional Chinese Medicine Medical Hospital of Hebei Province

(Shijiazhuang 050001) Zhang Xin Liu Yuan Ge Jianli et al

ABSTRACT Objective: To study the effect of Qihuang Juyu prescription on blood rheology in rats with arteriosclerosis obliterans. Methods: 50 Wistar rats by making rat model of ASO for high fat diet fed feeding and saphenous arterial intimal injury method, then the modeling were randomly divided into model group, Chinese medicine group (the high, low and middle concentration group of Qihuang Juyu prescription), western medicine group, and another 10 Wistar rats were taken as the blank group. Blank group were given normal diet, model group given high fat diet and with physiological saline by gavage, traditional Chinese medicine group given high fat diet and to the corresponding concentration of traditional Chinese medicine orally, the western medicine group given high fat diet and cilostazol combined with alprostadil. After 12 weeks, abdominal aortic blood was taken and blood rheology measurement study of each index. Results: Compared with normal group, the whole blood viscosity, high and low shear index and erythrocyte aggregation index were significantly higher in the model group, compared with the model group, the blood rheology indexes of western medicine group and Chinese medicine group were decreased significantly. Conclusion: Qihuang Juyu prescription more can effectively prevent arteriosclerosis occlusive disease occurrence and development and hardening of the arteries occlusion treatment of disease plays a positive role.

KEY WORDS Arteriosclerosis obliterans Hemodynamics @Qihuang Juyu prescription

下肢动脉硬化闭塞症(Arteriosclerosis Obliterans, ASO)是指由于动脉硬化造成的下肢供血动脉内膜增厚、管腔狭窄或闭塞,病变肢体血液供应不足,引起下肢间歇性跛行、皮温降低、疼痛、乃至发生溃疡或坏死等临床表现的慢性进展性疾病,常为全身性动脉硬化血管病变在下肢动脉的表现^[1]。动脉粥样硬化的形成与血液的流动性和黏性有密切关系,研究发现,

血液的黏度与切变速度的变化相关,在低切变速度下,血液黏度增高。另外也受血浆黏度的影响,主要以纤维蛋白原和球蛋白的影响最为重要。此外,血浆中脂蛋白、胆固醇和甘油三酯增高也可使血液黏度增高^[2]。本研究以大鼠为模型,观察芪黄疽愈方各浓度组对血流变的改善作用,从而为治疗 ASO 提供理论基础。

1 材料 1.1 动物 8~10 个月龄清洁级 Wistar 大鼠 60 只,体质量(200±20)g,由河北医科大学实验动物中心提供,实验动物质量合格证号(1504024),血流变分析仪(众驰伟业 ZL9000plus)。

* 河北省科技支撑计划项目(14277760D)

[△] 通讯作者

[▲] 石家庄市中医院(石家庄 050000)

1.2 药物 高脂饲料(83.15%基础饲料,5%猪油,1%胆固醇,0.15%胆酸钠及10%蛋黄粉^[3],其中:胆固醇、胆酸钠、蛋黄粉均购于石家庄市勃盛化学试剂有限公司,猪油购于市场)。注射用前列地尔干乳剂;西洛他唑片;维生素 D3 注射液。芪黄疽愈方:黄芪 20g,黄精、红花、鬼箭羽、延胡索、海藻各 12g,麝虫、牛膝各 9g,鸡血藤 15g),按原方的组方比例,并根据体表面积的比例折算出 200 g 大鼠的等效用剂量作为其用量,另取其 1/2 剂量和 2 倍剂量作为芪黄疽愈方低浓度和芪黄疽愈方高浓度组,于河北省中医院药剂科统一购买饮片,并请河北省中医院药剂科主任鉴定,符合中华人民共和国药典(2005 版)各项的规定,由河北省中医院煎药室煎制,4℃冰箱保存,芪黄疽愈方组的最终浓度为 0.75g 生药/mL,低浓度组为 0.35g 生药/mL,高浓度组为 1.5g 生药/mL,实验过程中每次中药制剂均按同一标准进行。

2 方法 2.1 模型制作 造模方法:联合采用高脂饮食喂养及隐动脉内膜损伤的方法^[4]制作大鼠 ASO 模型制作。①实验前适应性喂养 1 周,排除饮食异常大鼠,高脂饲料喂养 1 周。②于清洁动物实验室内用 1%戊苯巴比妥钠(1mL/200g)腹腔注射麻醉,每只大鼠取左后肢消毒,从腹股沟中点向后肢内侧纵行切开皮肤,分离并暴露隐动脉,用动脉夹阻断隐动脉远端约 1.5~2.0 cm,取胰岛素注射器 1 支,沿隐动脉血管长轴由远端向近端刺入血管腔,将 0.2~0.3mL 注射用无菌蒸馏水缓慢注入阻断部位血管,至血管充盈为止,5min 后取下针头和动脉夹,压迫止血,缝合切口,内膜损伤模型完成,共造模 50 只大鼠。

2.2 实验分组 采用随机数字表法分六组:模型组(10 只),芪黄疽愈方高浓度组(10 只),芪黄疽愈方低浓度组(10 只),芪黄疽愈方中浓度组(10 只),西药组(10 只),空白组(10 只)。

2.3 给药方法 空白组:普通饮食喂养,自由饮水。模型

组:高脂饲料喂养,并且在实验开始时在大鼠右下肢肌肉注射维生素 D3 针剂(3×105μ/kg 体重),每隔 30d 重复 1 次;给予生理盐水(1mL/100g 大鼠)灌胃,1d1 次,连续 12 周,自由饮水。中药组(芪黄疽愈方低浓度组、芪黄疽愈方中浓度组、芪黄疽愈方高浓度组):高脂饲料喂养,并且在实验开始时在大鼠右下肢肌肉注射维生素 D3 针剂(3×105μ/kg 体重),每隔 30d 重复 1 次;给予前列地尔 0.4μg/kg 腹腔注射,1d1 次,持续 2 周;各组给予相应浓度中药灌胃(1mL/100g 大鼠),1d1 次,连续 12 周,自由饮水。西药组:高脂饲料喂养,并且在实验开始时在大鼠右下肢肌肉注射维生素 D3 针剂(3×105μ/kg 体重),每隔 30 天重复一次;给予前列地尔 0.4μg/kg 腹腔注射,1d1 次,持续 2 周;西洛他唑(18mg/kg 体重)灌胃,1d1 次,连续 12 周,自由饮水。

2.4 标本采集及处理方法 麻醉成功后,由腹主动脉采血 4~5 mL 至抗凝采血管中,将试管中的全血手工充分混匀,顺序插入样品盘孔中,于血流变分析仪上进行全血测试,全血测试结束后,以 3000 转/分离心 30min,于血流变分析仪上进行血浆检测。

2.5 统计学方法 用 SPSS11.0 统计软件,进行方差分析、秩和检验及 SNK 两两比较,分析全血黏度、高切指数、低切指数、红细胞聚集指数在各组之间的差异。

3 结果 3.1 对全血黏度的影响 模型组全血黏度各切变率值均较空白组升高(P<0.01),提示血液黏度明显增高。给予芪黄疽愈方的中药组其全血黏度各切变率值均降低,以高浓度组作用更明显(P<0.05),其中低切变率随中药浓度升高,效果越好;中切变率数据呈现出模型组全血黏度升高,治疗组降低的趋势。西药组也有降低全血黏度的作用(P<0.01),且西药组与高浓度组比较,各切变率均无统计学意义(P<0.05),提示芪黄疽愈方组降低全血黏度作用与西药组相当。

附表 大鼠血流变检测结果

组别	全血黏度 1/S	全血黏度 5/S	全血黏度 30/S	全血黏度 200/S	高切指数	低切指数	红细胞聚集指数
空白组	14.23±2.14	7.86±0.97	5.56±0.44	4.27±0.33	3.32±0.24	13.99±1.69	4.69±0.08
模型组	22.02±2.29	10.85±0.98	7.37±1.76	6.09±1.52	5.03±1.33	16.73±1.77	5.84±1.21
中药低浓度组	17.26±2.43	9.54±0.52	6.91±1.41	5.03±1.38	4.26±0.92	15.20±2.37	5.52±0.71
中药中浓度组	17.10±2.26	9.07±1.24	6.85±1.12	4.78±0.80	3.72±0.60	14.53±2.78	4.44±0.66
中药高浓度组	16.00±1.13	8.69±0.24	6.11±0.75	4.33±0.44	3.22±0.66	14.35±0.76	4.46±0.21
西药组	15.68±1.96	7.81±0.88	7.22±0.48	4.08±0.68	3.16±0.62	14.43±2.09	4.68±0.96

3.2 对高切指数及低切指数的影响 与空白组比较,模型组高切指数及低切指数升高(P<0.01),有统计学意义。给予芪黄疽愈方中药后,两组数值均降低,其中以芪黄疽愈方高浓度组作用明显(P<0.01);西药组较模型组相比,差异明显(P<0.01),但与芪黄疽愈方高浓度组差异不大,无统计学意义。

3.3 对红细胞聚集指数的影响 模型组红细胞聚集指数均高于空白组,提示模型组大鼠血流变学的异常。与模型组比较,芪黄疽愈方中浓度、高浓度、西药组都与模型组有差别,均比模型组降低,说明治疗有效。

4 讨论 血液流变学指标是反映血液、血细胞、血管功

能状态的主要指标,血液黏度升高,增加了血液对血管壁的浸润机会,使血管壁的内皮增厚、变粗糙狭窄,因此它是多种病理的中间过程,如动脉硬化闭塞症的出现。肢体动脉硬化闭塞症发病机制为动脉内膜粥样斑块形成,逐渐发展使血管管腔狭窄以致闭塞,也可因斑块内出血,或表面血栓形成使血流突然中断^[5]。国外的研究也证实血液流变学异常先于动脉硬化的形成,其改变对促进血管损伤、微循环障碍以及血栓形成和发展具有十分重要的影响。

本病属祖国医学“脱疽”范畴,早在《灵枢·痈疽篇》就对脱疽提出了“急斩之”的手术治疗原则。陈淑长^[6]依据病因、证候

表现分脉络寒凝、脉络血瘀、脉络瘀热、脉络热毒四型；靳建旭等^[7]使用活血汤加减同时联合脉络宁注射液治疗疗效显著；李浩杰^[8]辨证为 4 型采用中药外用熏洗治疗疗效明显。

芪黄疽愈方为多年临床中的实践、总结，根据脱疽的病机，我们认为其主要为气虚血瘀之证。从临床症状看，肢体发凉怕冷，疼痛，步履沉重乏力，活动艰难，肢端、小腿有瘀斑，或足紫红色、青紫色。舌有瘀斑或舌质绛，脉弦涩。上述症状多为年老气虚，运血无力，日久血行瘀滞而成。这种因虚致瘀之证，治疗多以补气为主，兼以活血通络，因气为血之母，气行则血行，气虚则血瘀。故芪黄疽愈方中，以补气药物为君，黄芪补气固表、托疮生肌，黄精补气养阴、健脾益肾；兼以红花活血通经、散瘀止痛，鬼箭羽破血通经，虻虫破瘀血，续筋骨，延胡索活血，散瘀，理气，止痛。《饮片新参》：“鸡血藤，去瘀血，生新血，流利经脉。”《本草崇原》指出：“海藻，其味苦咸，其性寒洁，故主治经脉外内之坚结。……海藻主通经脉，故治十二经水肿，人身十二经脉流通，则水肿自愈矣。”合牛膝引药下行，诸药合用，气旺血行，瘀散络通，诸症自可渐除。

参考文献

[1] 陈孝平,汪建平. 外科学[M]. 北京:人民卫生出版社,

2013.

[2] 戚仁铎. 诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社,1996.

[3] 石鹤坤,张宏,杜青云,等. 三种高脂乳剂诱导实验性大鼠高脂血症模型比较[J]. 中国比较医学杂志,2012,16(9):55-57.

[4] 车兆义,宋清斌,张继文,等. 大鼠动脉硬化闭塞模型两种构建方法的比较[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2008,29(9):9841-9844.

[5] 王庆凯,姚玮,王庆利. 补阳还五汤治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床观察[J]. 中国老年保健医学,2014,22(1):29-30.

[6] 徐旭英. 陈淑长教授诊治动脉硬化闭塞症经验[J]. 云南中医中药杂志,2010,31(3):3.

[7] 靳建旭. 中医药治疗老年人下肢动脉硬化闭塞症 20 例[J]. 中国中医急症,2005,37(3):71-72.

[8] 李浩杰. 中药熏洗为主治疗肢体动脉硬化闭塞症 81 例[J]. 河北中医,2004,26(12):900-901.

(收稿 2015-10-22;修回 2015-11-30)

六味地黄汤联合来氟米特、泼尼松治疗大鼠 IgA 肾病的研究*

贾利宁 杨阳[△] 高明[▲] 马晓桃 张星映 付荣国[□]

西安交通大学第二附属医院肾病科(西安 710004)

摘要 目的:探讨六味地黄汤联合来氟米特、泼尼松对大鼠 IgA 肾病的作用及其可能的机理。方法:第 12 周末造模成功后,随机分为模型对照(M)组、来氟米特和泼尼松(LP)组和中药(C)组、来氟米特、泼尼松联合中药(LPC)组和正常对照(K)组,检测 24 小时尿蛋白、尿红细胞、肾功、血浆白蛋白。肾组织行 HE、PAS、P+M 及免疫荧光染色;RT-PCR 检测足细胞裂孔隔膜蛋白 nephrin 和 podocin mRNA 的表达。结果:与其他组相比,LPC 组尿蛋白、尿红细胞明显减少,血清 BUN、SCr 明显下降,HE、PAS 染色、P+M 染色提示肾组织病理损害程度相对较轻,免疫荧光提示肾小球系膜区 IgA 沉积相对明显减少,且肾组织 nephrin、podocin mRNA 表达上调。结论:六味地黄汤联合来氟米特、泼尼松能够延缓肾脏损害的进展,其作用机制可能与上调 Neph- rin、Podocin 的表达,抑制系膜细胞增生,减少系膜区免疫复合物沉积有关。

关键词 肾病 动物,实验 大鼠

【中图分类号】 R573 【文献标识码】 A doi:10.3969/j.issn.1000-7369.2016.03.051

近年来,IgA 肾病在原发性肾小球疾病中所占的比例升高,虽然 IgA 肾病进展较为缓慢,但仍有 15%~25% 的患者在 10 年内进展至终末期肾病^[1]。因此,控制 IgA 肾病的进展、延缓终末期肾病的发生是肾脏疾病治疗的主要目的。传统的西药对 IgA 肾病蛋白尿的治疗停滞不前,因其严重的毒副作用使

应用受到一定限制^[2-3]。随着中医学的发展,中药的应用越来越多,特别是中西医结合治疗 IgA 肾病是目前控制 IgA 肾病进展的最佳方案^[4-5]。本研究探讨来氟米特、泼尼松联合中药六味地黄汤方案对大鼠 IgA 肾病的作用及其可能的机理。

1 材料 雌性健康 SD 大鼠 42 只,随机分为正常对照(K)组和模型组,其中正常对照组 7 只,造模组 35 只,采用口服免疫原 BSA(牛血清白蛋白)皮下注射四氯化碳,并联合运用 LPS(脂多糖)尾静脉注射制造 IgA 肾病模型^[6]。

2 实验方法 2.1 药物 第 12 周末分别在正常对照组和造模组随即选取大鼠处死,留取肾组织标本,并初步验证

*陕西省自然科学基金资助项目(2015JM8429)

[△]延安大学附属医院消化内科(延安 716000)

[▲]西安市第四医院肾内科(西安 710004)

[□]通讯作者