

“血瘀”动物实验模型的初步研究

史荫绵* 郑惠民* 田桂琴* 刘潜心** 张亚霏*** 郑 尊*** 夏愿耀***

血瘀和活血化瘀法, 是祖国医学理论和实践中很重要的一个组成部分。为进一步探讨血瘀和活血化瘀的理论, 我们初步进行了“血瘀”动物实验模型的研究, 并观察了川芎注射液的治疗作用。现介绍如下。

实验方法

一、动物模型的制作

健康无孕家兔 20 只, 雌雄不拘, 体重 2~2.5 公斤。由家兔耳缘静脉注入 10% 高分子右旋糖酐液(分子量 49 万), 用生理盐水配制, 每次剂量 15 毫升/公斤。每周静注 2 次(周一、周五), 历时 10 周。将造型家兔随机分为两组, 每组 10 只; 对照组不给予任何药物治疗, 川芎治疗组给予 20% 川芎注射液, 剂量 1 毫升/公斤, 肌肉注射, 每日 1 次, 历时 10 周。

二、实验动物的观察和检查

1. 观察球结膜微循环: 每 2 周一次, 每次均于静注高分子右旋糖酐后 2 天进行。

2. 观察软脑膜微循环: 实验结束时对部分家兔进行颅骨开窗, 观察软脑膜微循环。

3. 病理形态学检查: 实验结束时, 用 20% 尿酯麻醉, 开颅取大脑、小脑和脑干, 用 10% 中性福尔马林液固定, 采用冠状切面取材, 一般取 10 块, 每只实验家兔取材均包括额区、海马区、中脑区、小脑区等。

4. 脑组织电子显微镜检查: 本文实验中有 3 只家兔进行了脑组织电子显微镜的观察。麻醉与开颅方法同上。标本一律取自左侧额顶叶, 剪开硬脑膜, 切取脑组织后, 立即用磷酸缓冲液配制的戊二醛进行表面固定, 10 分钟后取下已被硬化的脑组织切成小块, 继续用戊二醛及锇酸进行双重固定, 然后用逐渐升高浓度的酒精脱水, EPD 812 包埋, 用醋酸锇及枸橼酸铝染色, 用国产 DXA-4-10 型电镜观察。

实验结果

一、球结膜微循环的变化

1. 微小静脉: 对照组在注入高分子右旋糖酐 3 周后, 微静脉呈普遍扩张, 血流速度缓慢, 大部分微

小静脉血液流态呈虚线状或絮状, 小部分呈“淤泥”状态, 可见部分血流停止, 部分有明显血细胞渗出(图 1, 图在封三, 下同)。随注入高分子右旋糖酐时间的延长, 上述变化, 尤其“淤泥”状态更为明显。川芎治疗组微小静脉均未见扩张, 有 2 只家兔见轻度血细胞渗出, 血流速度快, 大部分家兔血液流态呈线状流, 个别有粒状流和絮状流。

2. 微小动脉: 对照组每次注入高分子右旋糖酐后, 均可出现微小动脉痉挛, 口径变细, 血流速度稍缓慢, 一般在半小时内可恢复正常。注射高分子右旋糖酐 4 周以后, 每次注入右旋糖酐时, 上述变化更为明显, 其持续时间可达 2 小时以上。川芎治疗组(图 2)微小动脉口径正常, 血流速度快, 其中 5 只家兔呈线状流, 5 只家兔为粒状流。

3. 毛细血管: 对照组大多数毛细血管网收缩, 仅可见到直接通路有血流通过, 血流速度缓慢, 血流呈分节状, 部分家兔有血细胞渗出、血流停止。上述变化愈到晚期愈为明显。川芎治疗组毛细血管开放数明显增加。

4. 血细胞凝聚: 对照组注入高分子右旋糖酐后, 均可引起明显的血细胞凝聚。在早期这种变化是可逆的, 自身可以恢复, 而在反复注入右旋糖酐后, 这种变化日益加重, 10 只家兔均可见到血细胞凝聚呈团块状, 其中 7 只家兔有部分血流停止, 属重度血细胞凝聚。实验 1~4 周这些变化在注入高分子右旋糖酐后 1 天就可恢复, 而 4 周后这种变化的自身恢复能力渐见减弱, 常常在注入高分子右旋糖酐 3 天后仍可见到血细胞凝聚现象。川芎治疗组 7 只家兔大多为轻度血细胞凝聚, 2 只未见血细胞凝聚, 1 只有中度血细胞凝聚。

二、软脑膜微循环的变化

实验开始后 10 周亦即实验结束时观察软脑膜微循

* 中国人民解放军第二军医大学第一附属医院神经内科

** 中国人民解放军第二军医大学第一附属医院病理科

*** 中国人民解放军第二军医大学病理生理教研室电镜室

环。这种变化和同期球结膜微循环相比较则病变程度较轻。对照组均见微小静脉扩张,血流速度稍慢,其中1只家兔可见“淤泥现象”。3只家兔中有1只家兔见部分微小动脉血流缓慢,其余2只流速正常。毛细血管开放数目明显减少,个别毛细血管见分节状血流。2只轻度血细胞凝聚,1只家兔为中度血细胞凝聚。川芎治疗组微小动脉口径正常,血流速度快;微小静脉口径正常,流速快;毛细血管开放数目正常。均未见血细胞凝聚。

三、脑组织光学显微镜病理形态学的变化

镜下见对照组(图3、4)在海马、皮质、小脑等区域,50微米直径的小动脉和小静脉有不同程度的扩张和淤血。在血管腔内充满凝聚的红细胞,在管腔四周亦有凝集的红细胞,这些变化在脑膜及脑实质中的血管中广泛存在。另外可见到血管内皮细胞增生肥大,管壁增厚,部分血管腔变窄。脑膜下脑组织的大小血管周围及脑实质皆见点状,甚至大片状出血,在10只家兔中仅有2只未见出血,有的见血管周围有少许血球渗出。对照组所有实验动物的脑组织均有脑水肿,主要为毛细血管周围有水样间隙,在50微米直径的小动脉和小静脉周围也可见到这种环状间隙。间隙直径可达60微米,间隙内时可见到沉积的红色纤维蛋白细条。发现脑水肿与血管扩张淤血程度是一致的。在少数动物血管内可见到透明血栓形成,上述病理改变通常在50~60微米以下的血管较为明显。

川芎治疗组(图5)病变较对照组明显为轻,本组实验动物,虽见有不同程度的瘀血,但程度很轻,10只家兔中只有2只家兔可观察到血管内红细胞凝聚,未见有树枝状透明血栓。额叶、海马区、中脑、小脑等处12~100微米的小动脉和小静脉的管腔增厚和内皮细胞增生肥大,远较对照组为轻。在12微米以下的微血管管腔内通畅,管壁正常完整。仅有一只家兔在软脑膜下和脑实质有出血。在10只家兔中仅有1只家兔可见脑水肿。

四、脑组织电子显微镜观察的结果

对照组(图6)额叶、顶叶皮质的8微米以下的微血管,在电镜下见到内皮细胞损伤变性,毛细血管周围有明显水肿,血管内有纤维样蛋白沉积物粘附,线粒体水肿明显,周围神经细胞树突有轻度变性,软脑膜血管内有大量血小板聚集。

川芎治疗组(图7)8微米以下的微血管内皮细胞损害较对照组为轻,毛细血管周围水肿不明显,神经细胞树突无明显病变,微血管管腔内仅有少量纤维样蛋白粘附,其程度远较对照组为轻。

讨 论

一、血瘀和微循环障碍的关系

祖国医学文献中对血瘀和血循环的关系已有描述,如“血不流则髦色不泽,故其面黑如漆柴”(《灵枢·经脉篇》),“病人胸满,唇痿,舌青……为有瘀血”(《金匮·惊悸吐衄下血胸满瘀血病脉证治》),“有瘀血者……唇萎舌青”(《诸病源候论·卷三十六》)。王清任《医林改错》更明确指出:“青筋暴露,非筋也,现于皮肤者,血管也。”“血管青者,内有瘀血也”。可见古人对血瘀的病理看法主要是和血循环有关。

我们发现在具有血瘀症候的缺血性脑血管病患者中均有明显的甲皱微循环障碍,表现为血流缓慢、血细胞凝聚、血液流态呈粒状或絮状,有的可见渗血或出血^[1]。上海第一医学院等^[2]对具有血瘀症候的硬皮病、频繁发作的心绞痛、陈旧性心肌梗塞、系统性红斑狼疮等患者的甲皱微循环检查中亦发现有上述变化。可见,在不同疾病出现“血瘀”症候时都伴有外周循环障碍,说明“血瘀”和微循环障碍是有密切关系的。从目前的资料来看,微循环障碍是血瘀病理学上的一个重要标志,它在血瘀的本质中占有很重要的地位。而本文报道的造成外周微循环和脑微循环障碍的实验研究方法,主要是模拟一种慢性微循环障碍,其微循环观察和病理形态学方面的变化和中医“血瘀”的症候很相似。如中医认为“离经之血为瘀”,所谓“离经之血”,我们认为血管周围水肿、渗血及出血均属于这一范畴。另外,中医所指的血瘀主要是指血液瘀阻不行。而在本实验中所出现的血细胞凝聚、血流缓慢、树枝状透明血栓等变化和血液瘀积不行的表现是一致的。

二、血瘀和血小板功能变化的关系

我们对具有血瘀症候的16例缺血性脑血管病患者,用电镜观察其血小板形态变化。结果发现,所有病人血小板凝集性均明显增高,聚集型和扩大型血小板较正常对照组明显增高^[1]。据中医研究院西苑医院对冠心病患者血小板电镜观察的结果亦证明该病患者血小板凝集性明显增高^[2]。两文均证明川芎治疗后血小板明显解聚^[2]。中医在血瘀的发生原因中曾提到精神因素、创伤、寒冷均可导致血瘀。据近来国外文献报道^[3],有人在用电镜观察脑撕裂伤的病人,发现在脑的小血管中有血小板凝集;同时,亦发现在精神紧张时血液中的ADP、五羟色胺、肾上腺素分泌增加而导致血小板凝集;而本文的动物实验模型也证明在软脑膜的血管中亦有明显的血小板凝集。以上资料表明,血小板凝集在血瘀本质中占有极其重要的地位。

因此,我们认为血小板功能的变化和血瘀有密切关系。

三、川芎对“血瘀”动物实验模型的影响

本实验结果表明,在高分子右旋糖酐对照组中球结膜和软脑膜微循环障碍均较明显,表现为微小动脉口径变细,有痉挛现象;微小静脉扩张,部分有渗出;毛细血管开放数明显减少,流速缓慢;血细胞凝聚为重度。而川芎治疗组的球结膜微循环障碍的程度比对照组为轻,表现为微小动脉口径正常,微小静脉大部分未见扩张,毛细血管开放数明显增加,血细胞凝聚大多为轻度,其中2只家兔未见凝聚。在软脑膜微循环观察中,川芎治疗组亦有类似的发现。在病理形态学方面,对照组主要呈现慢性脑缺氧的改变,光学显微镜下可见脑内小动脉和小静脉有不同程度的扩张和淤血,血管内皮细胞增生肥大,管腔变窄,管腔内有明显的红细胞凝聚或透明血栓形成,血管周围有渗血,或点状和片状出血,同时还有脑水肿存在。在电镜下可见8微米以下微血管内皮细胞损伤变性,血管周围明显水肿,神经细胞树突轻度变性,管腔内有纤维样蛋

白粘附和大量血小板凝聚。而川芎治疗组上述慢性脑缺血的病理改变均不明显。祖国医学认为川芎有行气化瘀的功用,通过本实验证明川芎有扩张血管、解聚血细胞、改善微循环、保护血管内皮细胞和减轻脑水肿等作用,不仅初步阐明了川芎活血化瘀的作用机理,同时也说明本文报道动物实验模型可以初步看作是中医“血瘀”的慢性动物实验模型,它在今后血瘀和活血化瘀理论的实验研究中有一定的实用价值。

参 考 文 献

- (1) 史荫绵等:川芎活血化瘀作用的实验研究和临床应用。解放军医学杂志 4(2):8,1979。
- (2) 上海第一医学院华山医院:血瘀症的本质及活血化瘀原理的初步探讨。内部资料,1978。
- (3) 中医研究院西苑医院内科心血管研究组:川芎一号碱对冠心病患者血小板影响的电子显微镜观察。中华内科杂志 1(2):89,1976。
- (4) Fazio C & Agnoli A: Summary of the international round table conference on platelet aggregation in the pathogenesis of cerebrovascular disorders. Stroke (6):239,1975。

振 慄 症 治 验 一 则

湖南省茶陵县人民医院中医科 刘 常 春

陈×,女,62岁,1982年1月13日门诊。

患者身提振摆动欲坠,头左右摇摆不定,齿颤颤叩击有声,手抖抖蠕动,行立振掉,语言不利,唾液不时从口角流出,时轻时重,历时两月有余,经多方治疗效果不佳,始来就诊。细询在振慄之先,有恶寒发热、头疼身痛等症,经服解热镇痛、消炎片及疏风发表之剂,寒热除,头身痛解,则出现振慄。三年前亦如是发作过一次,服用中西药近一年之久,症状消失。有高血压史,间常服用利血平。检查血压140/95毫米汞柱。血常规化验:血红蛋白8克,白细胞3100/立方毫米,中性64%,淋巴33%,嗜酸性3%。精神委顿,面色不华,肢体稍痠痛,食纳呆钝,大便不畅,小溲一般。嘱其强力抑制,其震颤不能控制,情志激动时,震颤加剧,但随动作时略有减轻,入寐则停止发作。按其脉微细,舌苔薄白、质淡红润。脉症合参,属气血亏虚,筋脉失养所致,投以补气血,温养筋脉之剂,处方:

当归10克,白芍10克,熟地10克,党参15克,

黄芪30克,白术10克,熟附子10克,云苓10克,炙甘草6克,生姜3片,红枣4枚。水煎服。服完五剂,身振大为减轻,摇头、击齿均停止,手颤亦轻,口角涎流减少,继守原方连服十剂,振慄完全消失,食纳香馨,精神振作,能从事家务劳动。

按:振慄一症,系阳气虚弱,气血不足,筋脉失其温养,经虚阳弱而得之,与瘕瘕截然不同。《伤寒论》60条:“下之后,复发汗,必振寒,脉微细,所以然者,以内外俱虚故也”,又87条:“亡血家,不可发汗,发汗则寒慄而振”,其治法以温经益阳为主,属阳气外虚,不能主持诸经:“身为振振摇者,茯苓桂枝白术甘草汤主之”;属肾阳虚衰,水气凌心:“身瞤动,振振欲擗地者,真武汤主之”。此患者,年逾耳顺,素操勤劳,为气血衰弱之躯,病历二月之久,起于发散之后,脉症表现,均是气血不足之征,故以归、地、芍补精血以濡脉,参、芪、苓、术、草扶脾益气以养筋,附、桂振奋阳气以温养筋脉,药证相符,故效而彰。

“血瘀”动物实验模型的初步研究

(正文见 64~66 页)

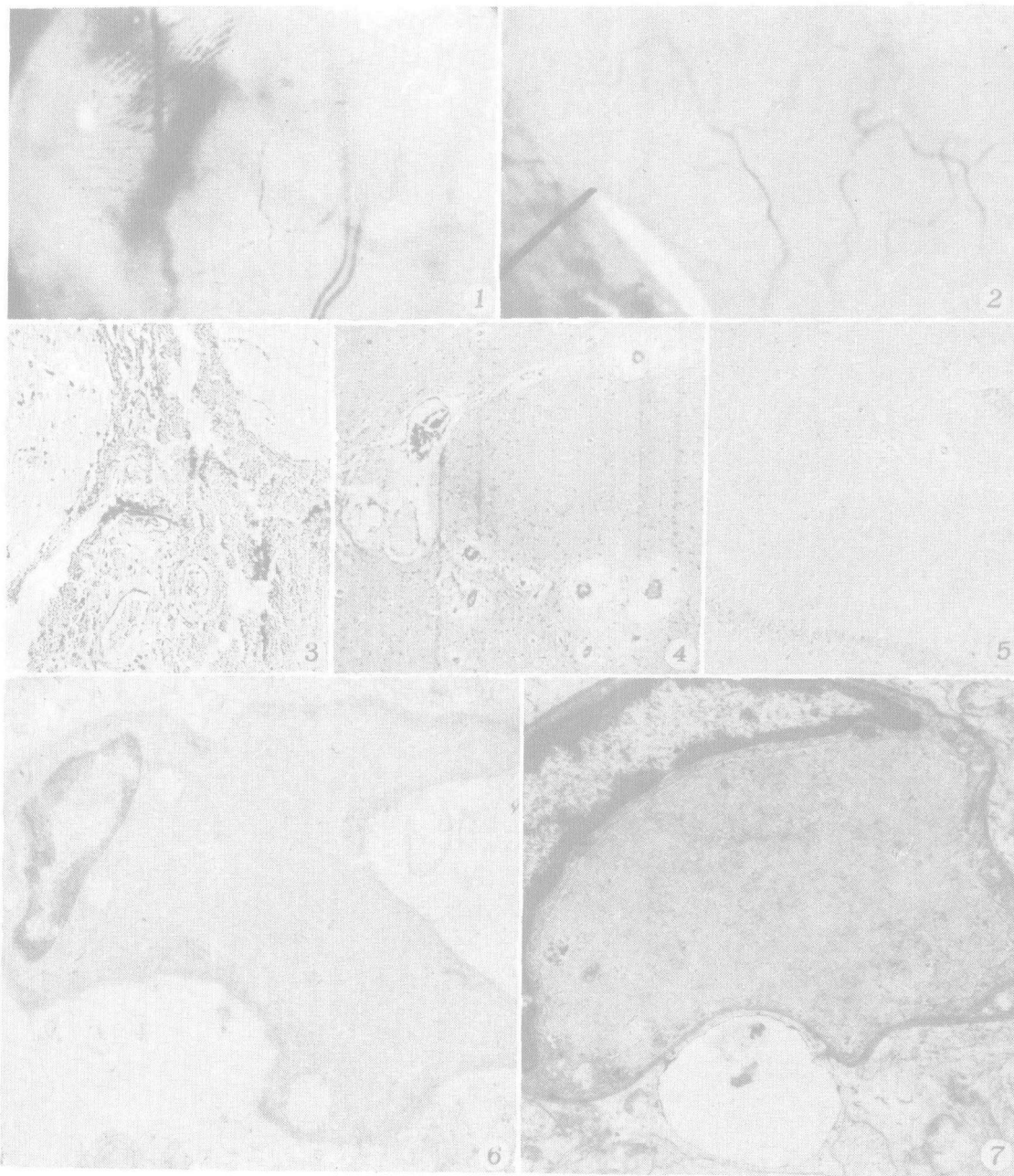


图 1 注射高分子右旋糖酐的对照组(以下简称对照组)球结膜微循环的毛细血管内红细胞凝聚,呈节段状流。图 2 川芎治疗组球结膜微循环接近正常。图 3 对照组脑额叶软脑膜及皮质内呈大片状出血,小血管较集中,扩张、水肿、淤血。图 4 对照组海马区血管周围明显水肿,血管扩张、淤血、管腔内有血浆蛋白淤滞及红细胞凝聚。图 5 川芎治疗组海马区血管管腔通畅,管壁正常完整。图 6 电镜下见,对照组明显脑水肿,内皮细胞损伤变性,管腔内有纤维蛋白粘附。图 7 电镜下见,川芎治疗组微血管内皮细胞完整,血管周围无水肿。