

血府逐瘀浓缩丸防治家兔 经皮血管腔内成形术后再狭窄的研究

史大卓¹ 徐凤芹¹ 马晓昌¹ 李立志¹ 汪小芳¹
陈可冀¹ 李平² 毛节明² 陈明哲² 韩启德²

摘要 本实验采用家兔髂动脉粥样硬化模型,研究血府逐瘀浓缩丸(简称浓缩丸)对经皮血管腔内成形术(PTA)后再狭窄的影响,结果显示:PTA后4周家兔髂动脉管腔直径,浓缩丸大剂量组明显大于空白对照组和美降脂组($P<0.01$ 和 $P<0.001$);血管病变再狭窄率,浓缩丸大剂量组与空白对照组相比明显降低($P<0.005$);髂动脉内膜厚度,浓缩丸大剂量组明显小于美降脂组和空白对照组($P<0.01\sim 0.001$);透射电镜观察,浓缩丸大小剂量组血管平滑肌细胞(VSMC)内细胞器少,含有肌丝,分化较好,空白对照组、美降脂组细胞内细胞器多,处于增殖状态;四组PTA后4周血脂水平没有显著性差异。

主题词 血府逐瘀汤/治疗应用 血管成形术/副作用 狭窄,病理性/中医药疗法

经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)后的再狭窄发生率目前仍是限制PTCA远期临床疗效的主要问题。尽管人们不断将新药物、新技术方法投入临床加以防治,至今仍无显著进展。应用传统中医药进行再狭窄的防治研究,不失为一种积极的方法。因此,我们选用血府逐瘀汤制剂——血府逐瘀浓缩丸,进行了防治家兔髂动脉粥样硬化模型PTA后再狭窄的实验研究。

1 材料和方法

1.1 髂动脉粥样硬化狭窄模型的建立:选用纯种新西兰家兔,体重 $2.5\sim 3.0\text{kg}$ 。氯胺酮 30mg/kg 及鲁米那 3mg/kg 肌肉注射麻醉。麻醉后,在右侧腹股沟下方约 4cm 处,常规备皮消毒,切开皮肤,分离出股浅动脉,结扎远端,并在远端作一小切口。在X线透视下,经股动脉逆行插入4F Fogarty导管,准确到达髂动脉。用 1ml 注射器注入球囊内 0.5ml 气体,缓慢回拉约 $3\sim 4\text{cm}$,放出气体后,重新将球囊插至原位、反复5次,确保髂动脉局部内皮剥脱。然后开始喂饲含有2%胆固醇和

10%花生油的混合饲料,共6周。

1.2 PTA方法:沿颈部正中线切开皮肤,分离出右颈动脉约 3.5cm ,结扎动脉头端,在X线透视下插入带有导引钢丝的4F球囊扩张导管至主动脉上 $1\sim 2\text{cm}$ 处,而后在X线透视下,送导引钢丝,绕过心脏至腹主动脉,沿钢丝送球囊导管至腹主动脉分叉上约 2cm 处,退出导引钢丝。经导管快速注入50%的泛影葡胺 $3\sim 4\text{ml}$,行PTA前动脉造影,应用DCI系统测定髂动脉直径及狭窄程度。狭窄小于50%或完全阻塞不能送入球囊导管的兔退出实验。造影后重新插入导引钢丝至动脉狭窄部位远端,将球囊送至动脉狭窄部位,然后分别以4、5、6大气压进行扩张,连续3次,每次持续30秒,间隔1分钟,扩张后退出导管至腹主动脉,重复动脉造影,测定扩张后动脉直径及狭窄程度。确定扩张成功后,退出导管,结扎右颈动脉,依次缝合切口。

1.3 实验分组:PTA后,36只兔随机分为浓缩丸大剂量组10只(6g/kg/d)、小剂量组8只(1g/kg/d)、美降脂(Lovastatin)组8只(6mg/kg/d)、空白对照组10只,浓缩丸大小剂量组和美降脂组在PTA即日经口腔胃管给药,共4周。四组家兔均在PTA后即日改喂普通饲料直至PTA后4周。其中浓缩丸大剂量组和空白对照组各有1只兔因两侧髂动脉内膜拉伤而发生了狭窄病变,同时进行PTA。因此,浓缩丸大剂量组和空白对照组各有PTA扩张血管11支,浓缩丸小剂量组和美降脂组各有PTA扩张血管8支。

1.4 重复动脉造影检查:PTA后4周,麻醉状态下沿腹部中线切开,分离出腹主动脉,经腹主动脉重复造影检查,测量髂动脉直径和狭窄程度。而后以10%的福尔马林灌注,灌注压约为 $50\sim 100\text{mmHg}$,20分钟后,再行PTA的髂动脉部位取材,常规制样,必要时弹力染色。Olympus光镜观察,测定动脉内膜厚度。每组2只家兔,取PTA部位血管,3%的戊二醛固定,半薄切片定位,超薄切片制样,行透射电镜观察。

1.5 血脂检查:每组8只家兔经耳中动脉采血:在喂饲高胆固醇混合饲料前、喂高胆固醇混合饲料6周后、行PTA后4周时,分别测定血清胆固醇、甘油三酯共3

1 中国中医研究院西苑医院心血管病研究室,北京海淀区西苑(100091)

2 北京医科大学第三临床医学院心血管内科

收稿日期:1997-06-09

表1 PTA前后家兔动脉直径及狭窄程度比较

组别	家兔数 (只)	血管数 (支)	正常对照血管直径 (mm)	PTA前		PTA即刻		PTA后4周	
				直径 (mm)	狭窄程度 (%)	直径 (mm)	狭窄程度 (%)	直径 (mm)	狭窄程度 (%)
大剂量组	10	11	2.65±0.38	0.74±0.30*	71±14	2.18±0.42**	17±14	1.82±0.96	31±15
小剂量组	8	8	2.56±0.34	0.48±0.27*	83±0.1	2.19±0.53**	17±14	1.31±0.08	52±29
美降脂组	8	8	2.86±0.63	0.76±0.46*	74±13	2.23±0.57**	22±12	0.96±0.17 [△]	65±23
空白组	10	11	2.54±0.64	0.68±0.32*	33±12	1.79±0.32**	26±20	0.71±0.53 ^{△△}	73±17

与正常对照血管直径相比 * $P < 0.001$; 与 PTA 前血管直径相比 ** $P < 0.001$ 。

PTA 后 4 周浓缩丸大剂量组和美降脂组与空白对照组相比: $\Delta P < 0.01$, $\Delta\Delta P < 0.001$ 。

次。

2 结果

2.1 浓缩丸对 PTA 后 4 周家兔髂动脉管腔直径及狭窄程度的影响: 本实验研究中所有家兔动脉球囊内膜拉伤后, 喂饲高胆固醇饲料 6 周, PTA 前血管造影显示皆形成了显著的节段性狭窄, 四组 PTA 前血管直径和其正常对照血管直径相比, 有极显著性差异 (P 均 < 0.001); PTA 后, 血管狭窄又有明显改善, 四组 PTA 后即刻血管直径和 PTA 前相比, 有极显著性差异 (P 均 < 0.001); 四组正常血管直径, PTA 前血管直径、PTA 后即刻血管直径组间相比, 均无显著差异, 排除了实验分组对实验结果的影响因素; 四组 PTA 4 周后动脉管腔直径和 PTA 后即刻相比, 皆有明显减少, 狭窄程度加重, 有显著性差异 ($P < 0.05 \sim 0.001$); PTA 后 4 周血管直径组间相比, 浓缩丸大剂量组较美降脂组和空白对照组明显增大 ($P < 0.01 \sim 0.001$); 浓缩丸小剂量组和美降脂组与空白对照组相比, 血管管腔狭窄虽有改善, 但无统计学差异, 见表 1。

2.2 浓缩丸对 PTA 后血管病变再狭窄发生率的影响: 再狭窄判定标准是: (1) 重复动脉造影时管腔狭窄 $> 50\%$; (2) 原扩张部狭窄至少增加 30% ; (3) PTA 后所获得的扩张减少 50% 以上。根据此标准, 对 PTA 后 4 周时各个血管病变进行测量, 结果浓缩丸大剂量组再狭窄形成成为 3/11 支, 明显低于空白对照组 10/11 支 ($P < 0.005$); 浓缩丸小剂量组和美降脂组再狭窄形成均为 5/8 支, 和空白对照组相比, 无显著性差异 ($P > 0.1$)。

2.3 浓缩丸对家兔髂动脉 PTA 后 4 周动脉内膜厚度的影响: 本实验提示浓缩丸可有效地抑制家兔髂动脉 PTA 后继发的内膜增生, 浓缩丸大剂量组动脉内膜厚度为 $0.27 \pm 0.04\text{mm}$, 较美降脂组 ($0.43 \pm 0.04\text{mm}$) 和空白对照组 ($0.48 \pm 0.10\text{mm}$) 明显减少, 有极显著性差异 (P 均 < 0.001); 美降脂组动脉内膜厚度与空白对照

组 ($0.48 \pm 0.10\text{mm}$) 相比, 无显著性差异 ($P > 0.05$)。

2.4 浓缩丸对家兔髂动脉 PTA 后 4 周病理形态学的影响: 光学显微镜检查显示: 所有 PTA 后 4 周髂动脉病变血管均有不同程度的内膜增生, 管腔直径与管腔横截面积较 PTA 后即刻明显减少, 增生的内膜主要是由 VSMC、大量的泡沫细胞、细胞外基质及少量的纤维结缔组织构成。其中空白对照组血管内膜增生严重, 内皮下可见大量的泡沫细胞积聚和粥样坏死物质, 中膜亦可见不规则增厚, 内膜修复多欠完整, 内弹力膜不连续, 管腔内面不光滑, 多有偏心性狭窄。空白对照组中有 1 支病变血管在内膜增生的基础上血栓形成机化, 使管腔完全阻塞; 美降脂组内膜增生亦重, 1 支内膜与中膜均增生严重, 中外膜有泡沫细胞浸润, 管腔完全阻塞; 浓缩丸大剂量组内膜增生较轻, 内皮下 VSMC、泡沫细胞、纤维结缔组织较少, 内膜修复完整, 管腔内面较为光滑, 管腔较大, 未见有血栓形成。透射电镜检查提示: 空白对照组 VSMC 胞体肥大, 胞浆内线粒体、高尔基体、粗面内质网明显增多, 线粒体体积亦见增大, 内皮下有许多核仁巨大的组织细胞浸润、胞内吞噬大量的脂滴; 美降脂组亦可见到吞噬脂滴的组织细胞, 细胞器增生较空白对照组略有减少; 浓缩丸大剂量组 VSMC 胞浆内细胞器较少, 肌丝较多, 分化较好。

2.5 浓缩丸对新西兰大白兔血脂的影响: 分别于喂饲高胆固醇混合饲料前、喂饲高胆固醇混合饲料 6 周、PTA 后 4 周时取耳中动脉血, 测定血清胆固醇、甘油三酯, 发现喂饲高胆固醇混合饲料 6 周, 血清胆固醇、甘油三酯明显升高, 和喂高胆固醇混合饲料前相比, 有极显著性差异 ($P < 0.001$)。停药高胆固醇混合饲料 4 周时, 血清胆固醇、甘油三酯又有明显下降, 二者相比, 亦有极显著性差异 ($P < 0.001$), 但 PTA 后 4 周时三组家兔血清胆固醇、甘油三酯皆无显著性差异 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 高胆固醇饲料饲养前后血脂变化及血府逐瘀浓缩丸对血脂的影响

	喂高胆固醇 饲料前(8只)	喂高胆固醇 饲料6周(8只)	PTA 后4周(停药高胆固醇4周)			美降脂组(8只)
			大剂量组(8只)	小剂量组(8只)	空白对照组(8只)	
TC	85.93±10.59	885.13±260.48 *	296.53±85.60△	292.00±17.30△	360.38±62.85△	296.86±47.21△
TG	91.80±43.41	324.87±69.86 * *	171.36±60.81△	174.13±18.34	160.38±12.64△	166.38±58.17△

与喂高胆固醇饲料前相比, * $P < 0.01$, * * $P < 0.001$; 与喂高胆固醇饲料6周时相比, $\Delta P < 0.001$

3 讨论

3.1 浓缩丸对动脉粥样硬化家兔模型血脂的影响: 本实验在行 PTA、停止高胆固醇混合饲料喂养 4 周后, 复查血脂表明, 浓缩丸对动脉粥样硬化家兔模型似无降脂作用, 但调整血脂药美降脂与空白对照组相比亦无明显的降低血脂作用。新西兰家兔喂高胆固醇饲料后血脂可在短时间内迅速上升, 停止高胆固醇混合饲料后, 家兔血脂亦能迅速自然恢复, 这个自然的恢复可能掩盖了美降脂与浓缩丸的降脂作用。国外亦有关于美降脂的类似报导。浓缩丸对家兔动脉粥样硬化模型究竟有无降脂作用, 尚需进一步实验研究观察。

3.2 浓缩丸对 PTA 后 4 周动脉内膜增生和血管腔狭窄的影响: 家兔动脉粥样硬化模型 PTA 后再狭窄的形成是多种病理因素相互作用、相互影响的结果, 如内皮损伤后的血小板粘附、聚集、激活释放诸多生物活性物质, 血栓形成机化, VSMC 迁移增生, 过度扩张动脉壁的弹性回缩等。本实验中, 浓缩丸大剂量组和美降脂组、空白对照组相比, PTA 后 4 周髂动脉管腔直径明显大于其他两组 ($P < 0.01 \sim 0.001$)。血管狭窄程度减轻, 再狭窄率下降, 浓缩丸和空白对照组相比, 有极显著性差异 ($P < 0.005$), 显示有明显的预防 PTA 后再狭窄作用。

3.3 浓缩丸对家兔髂动脉病变 PTA 后 4 周病理形态学的影响: 国外报道, 再狭窄病变血管增生增厚内膜的主要成分是大量增生的 VSMC、泡沫细胞和以胶原纤维为主的结缔组织, 我们实验结果与此基本相符^[1,2]。光镜下所见: 浓缩丸大剂量组动脉管腔内壁光滑, 内膜 VSMC 增生程度较轻, 有泡沫细胞形成, VSMC 周围有结缔组织; 美降脂组和空白对照组内膜 VSMC 增生严重, 含有大量的泡沫细胞, 各有 1 支病变血管发生完全阻塞, 说明浓缩丸有较好的抑制内膜 VSMC 增生作用。透射电镜观察发现浓缩丸大剂量组 VSMC 胞浆内高而基氏体、线粒体、核蛋白体较其他两组明显减少, 含有较多肌丝, 分化较好, 处于低增殖状态; 小剂量组亦较美降脂组和空白对照组 VSMC 内细胞器有所减少。近年来尤其重视 VSMC 在动脉粥样硬化发生发展过程中的作用。在血小板衍化生长因子(PDGF)和其他生物因子的作用下, 动脉局部 VSMC 去分化, 成为“合

成型”, 胞浆内含有丰富的细胞器, 形态近似胚胎期的 VSMC, 较之成熟的“收缩型”VSMC 对 PDGF 反应更敏感, 更易于迁移增殖。浓缩丸大小剂量组动脉 VSMC 胞浆内细胞器较小, 含有肌丝, 分化较好, 是浓缩丸抑制动脉内膜 VSMC 增生的原因所在。

综上所述, 浓缩丸在预防家兔髂动脉粥样硬化模型 PTA 后再狭窄形成方面有较好的效果。浓缩丸为传统活血化瘀名方血府逐瘀汤制剂, 具有活血化瘀、理气止痛之效。现代药理研究证实, 本方可改善微循环、舒张血管、调节凝血和抗凝系统、防止血栓形成、抑制结缔组织增生^[3]。以上这些药理功效对防治 PTA 后再狭窄的形成都是有所裨益的。可见, 浓缩丸预防 PTA 后再狭窄的作用机理可能不仅限于抑制 VSMC 增生, 还可能涉及更多的内容, 值得进一步研究。

4 参考文献

- Gellman J, Ezekowitz M, Sarembock I, et al. Effect of lovastatin on intimal hyperplasia after balloon angioplasty: a study in an atherosclerotic hypercholesterolemic rabbit. J Amer College Cardio 1991; 17: 251.
- Forrester J, Fishbein M, Helfant R, et al. A Paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventive therapies. J Amer College Cardio 1991; 17: 756.
- 刘西辛, 戴西湖. 血府逐瘀汤在近代医学中的应用. 福建中医药 1988; 19: 58.

注: 本课题为“八五”国家科技攻关课题

• 征 文 •

国家中医药管理局医政司痛证协作组秘书处拟定于 1998 年 4 月在北京召开“痛证协作组成立大会暨中医痛证传统疗法学术研讨会”, 现征文如下:

1. 征文内容: 有关痛证的理论探讨及医史文献研究; 有关痛证的临床研究, 古今医家经验总结、临床心得; 有关痛证的单方、验方、特效方药、特色技术的发掘与整理; 中医药疗法在痛证治疗中的地位和作用; 痛证的临床、科研思路与方法; 中医药治疗痛证的概况、动态和最新进展; 中医药传统疗法与其它镇痛疗法的临床经验; 有关痛证的其他论文;

2. 征稿要求: 稿件必须是未在国内公开刊物上发表的, 字数在 3000 字内; 每篇论文收审稿费 20 元, 邮局邮寄, 勿夹稿件中;

3. 入选: 来稿经专家评审, 一经录用, 作者即成为国家中医药管理局医政司痛证协作组成员, 并颁发聘书; 入选论文由《中国中医基础医学杂志》专刊发表, 并颁发论文证书; 会议期间将邀请著名专家学者作专题学术报告;

4. 截稿日期: 1998 年 2 月 28 日。以当地邮戳为准。

5. 联系地址: 中国中医研究院基础理论研究所(国家中医药管理局医政司痛证协作组秘书处), 邮编: 100700, 电话: 010-64014308; 64014411-2698; 联系人: 程昭寰 丁智敏 杨岩岭

ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

Clinical and Experimental Studies on Influence of Zhuyu Huatan Decoction on Intracranial Pressure in Acute Cases of Cerebral Hemorrhage

Guo Zhouke, Shi Shengxian, Yang Wanzhang, et al.

The effect of the Zhuyu Huatan Decoction (ZHD) plus general therapy was observed in 44 cases with western drug as control. Continuous monitoring on the lowering intracranial pressure effect of ZHD and mannitol was made on 20 cases of acute cerebral hemorrhage at the basilar ganglion region by intraventricular pressure monitoring method. The effect of both remedies for lowering intracranial pressure was observed on experimental cerebral edema in rabbit by injecting olive oil through common carotid artery. Results: ZHD plus general therapy group yielded better action on improving consciousness than that of the western drug group. Clinically, the amplitude of decrease of intracranial pressure was 40.44%. The action is mild and protracted than that in the mannitol group, with mild rising and no "rebound". the amplitude of decreased pressure is smaller than that of the mannitol group. Animal experiments yielded the similar results as that of clinical therapy, yet the amplitude of lowering pressure was greater in the ZHD group than the mannitol group, the result was just the reverse as compared with that clinically. This deserves further study.

Authors' add: Shenzhen municipal Hospital of TCM, Shenzhen, 518033

Key words: cerebral hemorrhage/TCM therapy

(Original article on page 662)

Clinical observation on Effect of Baoshenqi Pills on Delaying Remained Renal Function in Peritoneal Dialysis

Guo Daqing, Wang Gang, Zou Yanqin, et al.

The Pill was given by oral route in 54 cases of uremia receiving peritoneal dialysis, randomly divided into 2 groups. After 3 months of therapy, urinary volume (UV), RRF, urea KT/V, Ccr in the control group were markedly lower than the treatment group ($P < 0.01$), whereas the BUN, blood Cr in the treatment group was obviously lowered than that in the control group ($P < 0.01$).

Authors' add: Affiliated Hospital of Nanjing University of TCM, Nanjing 210029

Key words: Test of renal function peritoneal dialysis

(Original article on page 667)

Effects of Yishen Xiezhuo Recipe on Proliferation of Fibroblast and synthesis Collagen in Rat with Chronic Renal Failure

Xu Chenggang, Wu Zhiying

For the experimental normal rats and experimental rats with chronic renal failure were administered Yishen Xiezhuo granules through gastric infusion. As compared with the control group infused with normal saline, the Yishen Xiezhuo granule markedly inhibited the proliferation of fibroblast and synthesis of collagen suggesting that this might be the important mechanism responsible for the recipe to postpone the development of chronic failure.

Authors' add: Yueyang Hospital Affiliated to Shanghai University TCM, Shanghai 200437

Key words: Renal failure, chronic/TCM therapy

(Original article on page 683)

Prevention and Treatment of Re-stenosis after PTA in Rabbit with Xuefu Zhuyu Concentrated Pills

Shi Dazhuo, Xu Fengqin, Ma Xiaochang, et al.

Rabbit model of arteriosclerosis of iliac artery was used in this experiment. Results showed: after 4 weeks of PTA operation, the calibre of the artery in large dose concentrated pill (LCP) group was obviously larger than that of the western drug group and Lovastatin group ($P < 0.01$ and $P < 0.001$). For the rate of restenosis at the site of vessel lesion, the LCP group was obviously lower than that of the blank control group ($P < 0.005$). For the thickness of iliac arterial intima, the LCP group was markedly smaller than that of the Lovastatin and blank control groups ($P < 0.01 \sim P < 0.001$). By transmission electron-microscopic observation, the organelle in the vascular smooth muscle cells in LCP and small-dose group contained myofilaments well differentiated, while those in the Lovastatin and blank control groups were much more and in proliferated condition. The level of blood lipids in all 4 groups 4 weeks after PTA operation showed no significant difference.

Authors' address: Xiyuan Hospital, Xiyuan, Beijing 100091

Key words: Xuefu Zhuyu Decoction/therapeutic application/side-effect restenosis.

(Original article on page 685)