

方药研究

加味桃核承气汤对糖尿病大鼠冠状动脉结扎致心肌缺血预防作用的研究

李赛美* 熊曼琪* 林安钟* 许庆文* 郑海霞* 胡永珍* 何敏*

摘要 采用 STZ 大鼠冠状动脉结扎致心肌缺血模型,观察了加味桃核承气汤抗心肌缺血作用。结果发现,该方对心电图(ECG)T 波异常有显著改善,并能提高存活率($P<0.05$),在该方基础上加用水蛭则减少心肌缺血面积,降低 ECG 异律率效果更佳。

关键词 糖尿病/病理生理学 心肌缺血/预防和控制 桃核承气汤/治疗应用

既往研究表明,加味桃核承气汤对糖尿病患者及动物模型具有肯定疗效^[1]。为进一步探讨该方对糖尿病心脏病的影响,我们于 1998 年 9~11 月,观察了该方对链脲佐菌素(STZ)大鼠冠状动脉结扎致心肌缺血的预防作用,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 实验动物与饲料加工:采用清洁级 SD 雄性大鼠,体重 200~280g,由上海西普尔—必凯实验动物有限公司提供。随机分为正常组(8 只)与造模组(40 只)。STZ 造模 40 天后,分为模型组、模型加中药组。后者依中药组方不同进一步分为综合组(即加味桃核承气汤组)、综合加水蛭组。

1.2 药物及试剂:综合组予加味桃核承气汤:黄芪 30g,大黄 6g,桃仁 10g,桂枝 6g,芒硝 3g,麦冬 12g,生地 15g,玄参 12g,甘草 3g。综合加水蛭组予上方加水蛭 10g。中药经煎煮—合并—加热—浓缩—酒精沉淀—抽滤—消毒—分装,制为含生药 2g/ml 腹腔注射液(由广州中医药大学第一附属医院临床药理研究室制备)。

造模试剂 STZ 为 SIGMA 公司产品。硝基四氧唑蓝(N-BT)购自上海前进试剂厂,用 0.2mmol Tris 液配制成 0.125%溶液。

1.3 实验仪器:小动物呼吸机由江西特力麻醉呼吸设备公司生产,型号 TKR-2000A。电生理仪由日本光电株氏会社生产,型号 RM-600。

1.4 动物模型及实验方法:糖尿病动物模型复制,所

有大鼠禁食 12 小时,造模组按 60mg/kg 体重的剂量腹腔内注射 STZ(溶于 0.1mmol/L 柠檬酸缓冲液, pH4.4);正常组腹腔内注射等量的柠檬酸缓冲液。1 周后复查空腹血糖 $>11.1\text{mmol/L}$,确认为糖尿病模型。

糖尿病心肌缺血模型复制,参考《药理实验方法学》结扎冠状动脉引起心肌梗塞法^[2],糖尿病动物模型成功后,各组均普通饲料喂养 4 周,大白鼠予 1.5%戊巴比妥麻醉(2ml/kg),在人工呼吸条件下开胸(呼吸器频率为 54 次/分,呼吸量为 2ml/100g),剪断左侧胸廓第 3~5 肋,剪开心包膜暴露心脏,用小圆针和 0 号线在左心耳下缘穿越左冠状动脉,于肺动脉圆锥旁出针。中药组于冠脉结扎前 30 分钟注射(5g 生药/kg),模型及空白组注射等量蒸馏水。分别于冠脉结扎前、术后 10 分、20 分、30 分、60 分、90 分、120 分钟测录心电图(ECG),观察心率(HR)、T 波、异律率,并计算动物 2 小时存活率。

NB-T 染色:沿冠状沟切除心房,留下心室,冰冻 5 分钟后,顺房室沟从心尖到心基部平行将心室切成 0.1cm 厚心肌片,生理盐水冲洗干净后,将其放入 0.125%的 NB-T 溶液中,37℃温孵 15 分钟,染色后立即用水冲洗去多余染料。梗塞区不着色,非梗塞区被 NB-T 染为蓝色。

心肌缺血区测算:将未染色的缺血心肌重量除以全心肌重量,乘以%。

1.5 数据处理:计数资料用 χ^2 检验,计量资料用配对 t 检验。

2 结果

2.1 正常组与模型组血糖、体重、心脏重量/体重的比较:结果显示,造模后模型组体重明显下降,血糖升高,且心脏重量增高,与正常组比较有非常显著性差异($P<0.01$),正常组 40 天后血糖也有所提高。见表 1。

2.2 各组大鼠心肌缺血面积、ECG 异律率及 2 小时存活率比较:结果表明,模型组(模型加结扎)心肌缺血面积较正常组(正常加结扎)及综合加水蛭组(模型加结扎、综合、水蛭)显著增大($P<0.01$),2 小时存活率

基金项目:国家中医药管理局青年基金课题(A95-11)

* 广州中医药大学,广州市机场路 12 号(510407)

收稿日期:1999-04-05;修回日期:1999-06-06

表 1 正常组与模型组 BS、W、心脏重量/体重的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	鼠数	造模前		鼠数	造模后(40 天)		
		体重(g)	血糖(mmol/L)		体重(g)	血糖(mmol/L)	心脏重量/体重(%)
正常组	8	293.25±42.74	2.73±0.38	8	331.25±122.18	3.38±0.83▲	3.11±0.20
模型组	40	295.95±22.96	2.79±0.38	35	207.49±35.19*▲▲	22.45±6.99*▲▲	3.62±0.39*

与正常组比较 * $P < 0.01$; 与造模前比较, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$

表 2 各组心肌缺血面积、ECG 异律率及存活率比较

分 组	鼠数	缺血面积($\bar{x} \pm s$, %)	异律率(%)	存活率(%)
正 常	8	11.76±7.52**	37.5	100*
模型组	11	31.18±15.48	72.7	63.64
综合组	11	22.96±8.87	63.64	100*
综合加水蛭组	13	15.18±10.93**▲	38.5	100*

与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与综合组比较, ▲ $P < 0.05$

降低($P < 0.05$); 综合加水蛭组缺血面积低于综合组($P < 0.05$), 而与正常组无显著性差异($P > 0.05$)。其异律率也呈现模型组 > 综合组 > 综合加水蛭组 > 正常, 依次下降趋势, 但其差异无显著性意义。见表 2。

2.3 不同治法对冠脉结扎后 T 波改变的影响: 模型组在冠脉结扎术前, T 波已有显著性升高($P < 0.01$), 表明在糖尿病成模 1 月后, 心肌缺血已经存在。在施行冠脉结扎术后, 分别于 5 分、10 分、20 分、30 分、60 分、90 分钟, T 波仍居高不下($P < 0.01$), 在 120 分钟时差异略有缩小, 但仍显著高于正常组($P < 0.05$)。治疗组中, 综合加水蛭组于结扎术后 30 分钟, 心肌缺血有所改善, T 波回落, 与模型组比较有显著性差异($P < 0.05$)。综合组分别于 60 分、90 分钟, T 波回落, 与模型组比较差异有显著性($P < 0.05$), 并接近正常水平($P > 0.05$), 且与自身术前比较, 分别于 20 分、60 分、90 分、120 分钟心肌缺血得到明显改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 3。

3 讨论

糖尿病心脏病是指糖尿病并发或伴发的心脏病, 包括冠心病、心肌病、心脏植物神经病变。由于与心血管病高度相关, 且具有发病率高、发病早、病变重、症状不典型、进展快、易发生心肌梗塞等特点^[3], 已成为近

年研究的热点。该病属中医“胸痹”、“真心痛”、“心悸”等范畴, 其病机主要为消渴日久, 或失于调治或迁延发展, 阴虚燥热日甚, 不断耗伤气阴, 使气阴两虚, 心脉失养, 气不运血, 血瘀心脉所致^[4]。

桃核承气汤出自《伤寒论》, 方由调胃承气汤加桃仁、桂枝组成, 为蓄血轻证而设。其蓄血者乃瘀热互结所致, 若见于下焦, 少腹急结或硬满疼痛, 为太阳蓄血证; 或停于中焦, 尿虽硬, 大便反易, 其色必黑, 为阳明蓄血证。熊氏根据临床 I 型糖尿病患者多见疲倦、口渴、便秘、肢麻等症状, 认为气阴不足、燥热内结、血脉瘀阻为其基本病机, 尊仲景泻热通瘀法, 溶益气养阴之品为加味桃核承气汤, 用以治疗糖尿病及其并发症取得显著成绩^[1]。林氏提出糖尿病及其并发症以益气养阴、活血化瘀为优^[5]。王氏报道用调胃承气汤救治急性心肌梗塞疗效显著, 认为心胃经脉相通, 肺与大肠相表里, 用调胃承气汤泻热和胃, 阴液得存, 气血流畅, 则心痛得已^[6]。均为加味桃核承气汤用于糖尿病心脏病治疗提供了佐证。

本实验改中药口服为腹腔注射, 观察糖尿病急性心肌缺血时加味桃核承气汤的预防作用, 初步结果显示, 该方对糖尿病大鼠冠状动脉结扎致 T 波异常有显著的改善, 并能提高生存率。在此基础上加用水蛭能进一步减少心肌缺血面积, 降低异律率。从治疗角度言尽快有效地恢复心肌的血液灌注是防治心肌缺血根本措施, 而消除加重心肌缺血损伤因素, 如酸中毒、钙超载、能量匮乏、自由基损伤等, 保护缺血心肌是治疗的重点^[7]。业已证实水蛭中的水蛭素具有抗凝, 抗血小板聚集, 抑制血栓形成, 改善微循环, 尤其能增加心肌营养血流量等综合作用^[8], 因而加用水蛭组显示出更佳效果。急性心肌缺血引起的不可逆性损伤多发生于缺血

表 3 不同治法对冠脉结扎后 T 波(mV)改变的影响($\bar{x} \pm s$)

分组	术 前	术 后						
		5 分	10 分	20 分	30 分	60 分	90 分	120 分
正常组	0.09±0.03(8)	0.07±0.03(7)	0.10±0.08(6)	0.07±0.07(7)	0.07±0.08(8)	0.09±0.09(7)	0.13±0.07(6)	0.15±0.09(4)
模型组	0.33±0.08(11)**	0.30±0.15(9)**	0.33±0.11(7)**	0.28±0.20(9)**	0.34±0.14(9)**	0.41±0.17(7)**	0.4±0.13(5)**	0.32±0.08(5)*
综合组	0.38±0.10(11)**	0.32±0.13(10)**	0.33±0.14(9)**	0.27±0.15(10)**	0.30±0.17(10)**	0.24±0.15(9)▲**	0.22±0.16(8)△**	0.20±0.14(9)**
综合加水蛭组	0.30±0.08(13)**	0.26±0.10(13)**	0.25±0.10(13)**	0.27±0.12(13)**	0.25±0.10(13)▲**	0.29±0.16(10)**	0.29±0.12(8)**	0.28±0.12(8)*

括号内为鼠数。与正常组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, ▲ $P < 0.05$, 与术前比较, # $P < 0.05$; ## $P < 0.01$

20~30 分钟后,加用水蛭组术后 30 分钟 T 波即显示改善,较综合组 60 分钟后出现改善更具意义。结扎 30 分钟后 T 波改善与心肌缺血面积不呈平行关系,其机理有待进一步探讨。

既往研究证实,STZ 糖尿病大鼠饲养 4 周,即可出现心肌损害^[9],同时伴有体重下降、血糖增高、心脏增大,在此基础上再施行冠状动脉结扎,与糖尿病冠心病特征相吻合,而正常组施行冠状动脉结扎术,则与冠心病特征相似。实验结果显示:糖尿病冠心病较之冠心病,具有心肌缺血面积广泛、程度重、异律率高、存活率低等特点,与临床报道相符,我们认为 STZ 大鼠冠脉结扎可作为糖尿病冠心病实验研究的较好载体。

参考文献

1 熊曼琪,梁柳文,林安钟,等.加味桃核承气汤治疗Ⅱ型糖尿病的临

床与实验研究.中西医结合杂志,1992,12(2):74.

- 2 徐叔云,卞如濂,陈修主编.药理实验方法学.第2版,北京:人民卫生出版社,1994:938,921.
- 3 吴可光.糖尿病心血管病变的临床处理.实用内科杂志,1991,11(12):631.
- 4 钱秋海.实用糖尿病治疗保健学.济南:山东大学出版社,1993:293.
- 5 苏爱锋,卢景芬,何丽莉,等.降糖通脉宁对糖尿病大鼠血清及组织氧自由基的影响.中西医结合杂志,1993,13(5):291.
- 6 王宗纪,姚群元,于庆民.调胃承气汤治疗急性心肌梗塞2例.中西医结合实用临床急救,1996,3(3):136.
- 7 杨惠玲,潘景轩,吴伟康主编.高级病理生理学.北京:科学出版社,1998:188.
- 8 蔡永敏,任玉让,王黎等主编.最新中药药理与临床应用.北京:华夏出版社,1999:329.
- 9 郑高飞,李赛美,熊曼琪,等.链脲佐菌素糖尿病鼠心肌的超微结构病变.武汉大学学报,1997,(8):129.

丹参注射液治疗重度颅脑损伤 43 例

陈卫群* 涂昌弟* 谭强*

丹参有比较广泛的药理作用,我们用其治疗重度颅脑损伤,取得较好疗效。现报告如下。

1 临床资料

本组病例为 1996 年 7 月~1999 年 6 月我科收治的患者,共 87 例。选择条件:伤后 24 小时内入院,昏迷 ≤ 8 分,CT 及 MRI 检查证实为脑挫裂伤和各种颅内血肿,无其它脏器复合伤,既往无心、脑、肝、肾疾病,无消化道溃疡和出血性疾病,无药物过敏史。87 例病人随机分为丹参治疗组 43 例和对照组 44 例。丹参治疗组男 24 例,女 19 例,年龄 13~63 岁,平均 31.1 岁。其中脑挫裂伤 39 例,脑挫裂伤合并硬膜外血肿、硬膜下血肿和脑内血肿 32 例。对照组男 26 例,女 18 例,年龄 12~61 岁,平均 30.2 岁。其中脑挫裂伤 38 例,脑挫裂伤合并硬膜外血肿、硬膜下血肿和脑内血肿 34 例。两组病人临床特征无显著差异。

2 治疗方法

两组均给予脱水、利尿、止血、抗感染、脑神经营养剂等药物治疗和手术治疗,均监测生命体征。丹参组除上述治疗外,受伤 12 小时后给予丹参注射液 20ml 加入 10% 葡萄糖注射液 500ml 中静脉缓慢滴注,每日 1 次,疗程 3 周。丹参组 5 例发生消化道应激性溃疡出血后,停用丹参注射液,出血停止 3 天后改用丹参注射液 10ml 静滴,每日 1 次,使用 1 周后恢复到每日 20ml,总疗程 3 周。

3 结果

丹参组昏迷时间 8~74 天,平均 24.49 天;对照组昏迷 9~115 天,平均 33.14 天,丹参组明显优于对照组($P < 0.05$)。丹参组存活 33 例,植物生存 1 例,死亡 9 例,存活率 79.1%;对照

组存活 23 例,植物生存 2 例,死亡 19 例,存活率 56.8%。丹参组明显优于对照组($P < 0.05$)。丹参组并发应激性溃疡 5 例(11.6%),对照组 14 例(31.8%),丹参组明显低于对照组($P < 0.05$)。

4 讨论

严重脑损伤后的血液流变学异常改变可能是导致严重脑组织损伤及其并发症发生发展的病理生理基础之一,并进一步导致脑组织循环障碍及缺血缺氧,加剧脑组织水肿及继发性脑损伤,使病人的预后明显恶化。因此,保证伤后瞬间尚未受损的脑组织得到适当的血流灌注,避免因缺血而产生不可逆损害,是治疗成功的关键。

丹参有明显的活血化瘀作用,可通过改善全身循环系统,尤其是脑血管血液流变性,改善脑细胞微循环灌注,纠正因缺血缺氧而造成的细胞形态、功能和代谢上的紊乱,从而减轻脑水肿和继发性脑损伤。损伤后的脑组织内 Ca^{2+} 、 Na^{+} 含量明显增加,而经过丹参治疗后, Ca^{2+} 、 Na^{+} 聚积程度明显减轻。丹参也可通过这一途径减轻脑水肿,保护脑细胞。

丹参通过抗氧自由基减轻胃粘膜损伤,通过刺激胃粘液分泌保护粘膜,通过增加胃粘膜血流量提高粘膜屏障功能、加快溃疡愈合,还可以促进粘膜细胞增殖。丹参可直接作用于胃粘膜预防和治疗溃疡,也可通过治疗颅脑伤而间接发挥作用。脑外伤后血管损伤及出血使机体的凝血机制被激活,加上使用大剂量止血剂和脱水剂,血液处于高凝状态和浓缩状态。丹参的活血化瘀作用能够部分纠正高凝和浓缩状态,不会加重出血。

丹参治疗组与对照组相比,平均昏迷时间明显缩短,存活率明显提高,应激性溃疡发生率明显降低,说明丹参治疗颅脑损伤疗效确切。

* 深圳市龙岗中心医院外三科,深圳市龙岗镇(518116)

收稿日期:2000-05-08