

## 2 型糖尿病心血瘀证模型大鼠血脂、血液流变学、微循环的变化

谢梦洲 田浩梅 陈楚淘 莫楠 李露丹 何军锋 喻道贵

(湖南中医药大学中医诊断研究所,长沙市韶山中路 113 号,410007)

**[摘要]** 目的 探讨 2 型糖尿病心血瘀证模型大鼠的血脂、血液流变学、球结膜微循环之间的关系。方法 采用高脂高热量饲料喂养并结合小剂量链脲佐菌素(STZ)腹腔注射的方法制备 2 型糖尿病大鼠模型的基础上,再行地塞米松和肾上腺素腹腔注射制备 2 型糖尿病心血瘀证大鼠模型。空腹 8 小时后麻醉大鼠,测球结膜微循环、颈动脉取血测血脂、血液流变学。结果 该模型鼠血脂、血液流变学和球结膜微循环指标均出现异常,符合糖尿病心血管并发症的变化规律。

**[关键词]** 2 型糖尿病心血瘀证;模型大鼠;血脂;血液流变学;微循环

### Changes of Blood Lipid, Blood Rheology and Microcirculation of Model Rats of Diabetes II with Heart Blood Stasis Syndrome

XIE Meng-zhou, TIAN Hao-mei, CHEN Chu-tao, et al.

(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007)

**ABSTRACT** **Objective** To explore the relations among blood lipid, blood rheology and microcirculation of bulbar conjunctiva of model rats of diabetes II with heart blood stasis syndrome. **Methods** The rats were fed with high fat and caloric feed. Intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) in small dosage was applied to make the model of diabetes II. Then the model of heart blood stasis syndrome was made through intraperitoneal injecting dexamethasone and adrenalin. Eight hours after empty stomach, the rats were anaesthetized to measure the microcirculation of bulbar conjunctiva and test the blood lipid and carotid blood rheology. **Results** The indices of blood lipid, blood rheology and bulbar conjunctiva microcirculation of model rats were all changed to abnormal, tallying with the changes of cardiovascular complications of diabetes.

**Key Words** Diabetes II with heart blood stasis syndrome; Model rats; Blood fat; Blood rheology; Microcirculation

糖尿病是一种常见的代谢性疾病,可由不同的机制影响血液流变学和微循环,进而导致多脏器慢性并发症<sup>[1]</sup>;通过观察糖尿病患者血液流变学及微循环变化有助于早期发现微循环障碍。本研究拟通过观察 2 型糖尿病心血瘀证大鼠模型在血脂、微循环等方面的变化与临床该证变化的一致性验证该模型的可行性。

### 1 材料与方法

#### 1.1 材料

清洁级 Wistar 大鼠(医动字第 20-002 号)46 只,雄性,体重(200±20)g,由湖南中医学院实验动物中心提供;0.1%盐酸肾上腺素:武汉制药(集团)股份有限公司产品,批号:950606;链脲佐菌素:Sigma 产品,批号:S0130;0.1%地塞米松:上海市第九制药厂产品,批号:960802;LBY-N6A 全自动血流变技术分析仪:美国—中国普迪生公司产品;XJW-J 微循环彩色显微镜分析仪:北京福凯公司;S-500P 半自动生化仪:法国西克曼公司产品;总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)试剂盒均由南京建成生物公司提供。

#### 1.2 模型制备

46 只 Wistar 雄性大鼠常规饲养 1 周后,随机抽取 10 只为正常对照组,其余 36 只为造模组。造模组饲以高脂饲料 4 周后,再随机抽取 12 只为心血瘀阻证模型组(心血瘀阻证组),饲以高脂饲料 7 周后,随机处死 2 只查看主动脉斑块。其余 24 只进行糖尿病造模,腹腔注射 STZ (35mg/kg,注射前配置,溶于 0.1mol/L、pH4.4 的枸橼酸钠缓冲液中,4℃操作)1 次,6 天后对注射 STZ 的大鼠尾静脉测随机血糖,以随机血糖>16.7mmol/L 为造模成功。成模大鼠再饲养 1 周按体重、血糖分层(随机血糖>16.7mmol/L)抽取一半为糖尿病组,另一半再行血瘀证造模(肌肉注射 0.1%强的松龙 1ml 13 天,于第 14 天注射 0.1%肾上腺素 1ml)。诱导出糖尿病心血瘀阻证组,行一般形态学观察、血糖、心电图、球结膜微循环、血液流变学、血脂、心肌形态学等指标的检测,检测与论证该模型的成模率。

#### 1.3 血脂、血液流变学检测

大鼠高脂饲料喂养 8 周后,于空腹 8 小时后,10%的乌拉坦腹腔注射麻醉大鼠,先在微循环显微镜下选择大鼠颞侧的微循环区一个血管比较丰富的视野,观测其血流,然后凝固图像,由微循环彩色显微分析仪进

基金项目:湖南省教育厅课题(05C383)

通讯作者:谢梦洲,xiemz64@163.com,(0731)5381145

表 1 各组血液流变学变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别        | 鼠数 | 全血黏度(mPa·s)           |                       |                      | 红细胞压积        |
|-----------|----|-----------------------|-----------------------|----------------------|--------------|
|           |    | 低切                    | 中切                    | 高切                   |              |
| 正常对照组     | 10 | 14.79±1.82            | 12.55±0.92            | 5.22±0.64            | 38.38±4.21   |
| 糖尿病组      | 9  | 19.50±2.52*           | 12.76±2.48            | 5.67±1.11            | 43.75±7.05*  |
| 心血瘀阻证组    | 10 | 24.23±3.83** $\Delta$ | 17.21±4.02** $\Delta$ | 7.06±1.94*           | 46.38±4.63** |
| 糖尿病心血瘀阻证组 | 8  | 26.10±6.92** $\Delta$ | 17.70±5.23** $\Delta$ | 8.32±2.63** $\Delta$ | 50.00±4.11** |

与正常对照组比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ; 与糖尿病组比较,  $\Delta P < 0.05$ ,  $\Delta\Delta P < 0.01$

表 2 各组球结膜微循环积分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别        | 鼠数 | 形态积分                   | 流态积分                 | 总积分                    |
|-----------|----|------------------------|----------------------|------------------------|
| 正常对照组     | 10 | 0.52±0.41              | 0.18±0.14            | 0.70±0.41              |
| 糖尿病组      | 9  | 1.11±0.53              | 0.49±0.15*           | 1.60±0.56*             |
| 心血瘀阻证组    | 10 | 3.10±1.49** $\Delta$   | 0.64±0.08** $\Delta$ | 3.74±1.55** $\Delta$   |
| 糖尿病心血瘀阻证组 | 8  | 5.80±2.04** $\Delta$ ▲ | 0.73±0.10** $\Delta$ | 6.53±2.13** $\Delta$ ▲ |

与正常对照组比较, \*  $P < 0.01$ ; 与糖尿病组比较,  $\Delta P < 0.05$ ,  $\Delta\Delta P < 0.01$ ; 与心血瘀阻证组比较, ▲  $P < 0.05$

表 3 各组血脂变化比较(mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别        | 鼠数 | TC                     | TG                     | HDL-C                  |
|-----------|----|------------------------|------------------------|------------------------|
| 正常对照组     | 10 | 2.21±0.35              | 0.58±0.08              | 1.49±0.75              |
| 糖尿病组      | 9  | 3.10±0.54**            | 1.48±0.36**            | 1.02±0.26*             |
| 心血瘀阻证组    | 10 | 3.64±0.73**            | 1.49±0.92*             | 0.93±0.14*             |
| 糖尿病心血瘀阻证组 | 8  | 4.64±1.63** $\Delta$ ▲ | 3.69±1.63** $\Delta$ ▲ | 0.61±0.15** $\Delta$ ▲ |

与正常对照组比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ; 与糖尿病组比较,  $\Delta P < 0.05$ ,  $\Delta\Delta P < 0.01$ ; 与心血瘀阻证组比较, ▲  $P < 0.05$ , ▲▲  $P < 0.01$

行图像分析,根据文献[2]方法得出形态积分、流态积分和总积分。后分离颈动脉,颈动脉插管采血,5ml 抗凝后行血液流变学检测,2ml 非抗凝血用半自动生化仪按照试剂盒说明行血脂检测。

1.4 统计学方法

所有计量资料均以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较若满足正态性且方差齐时,采用单因素方差分析 LSD 法,方差不齐时,选择 Tamhane's  $T_3$  法进行方差检验和两两比较,所有数据用 SPSS12.0 软件进行处理。

2 结果

在实验中糖尿病造模阶段注射 STZ 后有 2 只未达到 2 型糖尿病成模标准,糖尿病模型组有 2 只、糖尿病心血瘀阻证组有 3 只死亡。

2.1 各组血液流变学变化比较

表 1 示,糖尿病心血瘀阻证组在全血黏度的高切、中切、低切等 3 方面与正常对照组比较,均显著升高( $P < 0.01$ );与糖尿病组比较,其低切、中切、高切组亦显著升高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );与心血瘀阻证组比较差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。

糖尿病心血瘀阻证组与正常对照组在红细胞压积方面有显著升高( $P < 0.01$ ),与糖尿病组比较差异有显著性意义( $P < 0.05$ ),而与心血瘀阻证组比较则差异无显著性意义( $P > 0.05$ ),糖尿病组与正常对照组

在红细胞压积方面比较有升高( $P < 0.05$ )。

实验结果显示,糖尿病组在血液流变学方面已有改变,而糖尿病心血瘀阻证组在血液流变学方面尤为显著,说明该模型造模成功且稳定。

2.2 各组球结膜微循环变化比较

表 2 示,糖尿病心血瘀阻证组在形态积分、流态积分、总积分方面与正常对照组、糖尿病组均有显著增高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),与心血瘀阻证组比较形态积分和总积分也有升高( $P < 0.05$ )。

结果显示,糖尿病心血瘀阻证模型大鼠在球结膜微循环方面有微血管形态变细,甚至闭合;血流速度变慢,呈线粒流、粒流;血色变暗等病理改变。从而显示该大鼠模型能准确反映糖尿病心血瘀阻证患者的微循环障碍状况。

2.3 各组血脂变化比较

表 3 示,糖尿病心血瘀阻证组在 TC、TG 方面均较正常对照组有显著性提高( $P < 0.01$ ),与糖尿病组和心血瘀阻证( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );糖尿病心血瘀阻证组在 HDL-C 方面较糖尿病组、心血瘀阻证组、糖尿病心血瘀阻证均有减低( $P < 0.05$ )。

实验结果显示,糖尿病心血瘀阻证模型的 TC、TG 较其他模型组大鼠有不同程度的升高,而 HDL-C 较其他模型组有不同程度的降低,且糖尿病组与心血瘀阻证组的 TC、TG、HDL-C 也出现了不同程度的改变,

说明该实验模型稳定可行。

### 3 讨论

糖尿病患者冠心病和脑血管意外的患病率较非糖尿病患者高 2~3 倍,死亡率较高,病情进展也较快。近 30 年来,糖尿病患者发病率和病死率较非糖尿病患者高 2~4 倍<sup>[3]</sup>。

自 1987 年祝谌予教授提出糖尿病患者存在瘀血这一崭新理论观点之后,一直受到同行们的普遍关注,2 型糖尿病患者存在的瘀血有血液理化改变;其血液黏度增高致使血管内皮细胞损伤,是糖尿病患者并发血管病变,导致重要脏器功能损害的病理基础<sup>[4]</sup>。现代医学认为,2 型糖尿病是由于体内胰岛素缺乏或不能发挥正常生理作用而引起的糖、蛋白质及脂肪代谢紊乱而引起高脂血症,表现为 TC、TG 增高和 HDL-C 下降<sup>[5]</sup>。本实验结果与之完全相符。

血液流变各项指标可反映血液成份对血液黏度的影响<sup>[6]</sup>;球结膜微循环通流阻力指标较直观地反映血液部分因素、血管及心脏因素对血液黏度的影响,二者从不同方面反映血液黏度。且大多数研究者都认为微血管病变和血液流变异常是糖尿病患者微循环改变的主要原因,如血管内皮细胞和血管壁的损伤<sup>[7,8]</sup>,外周循环网微小血栓形成,最终引起糖尿病的各种并发症的发生或并发症加重<sup>[9]</sup>;血液高黏状态是产生糖尿病瘀血的重要环节,而微循环障碍又是造成脏腑功能失调,并发血管及神经病变等合并症的重要原因<sup>[10]</sup>。

中医对糖尿病的病机多认为阴虚燥热所致,即阴虚为本,燥热为标。而对糖尿病并发或合发心血管并发症的病机多认为消渴日久,失于调治,或迁延发展,阴虚燥热日甚,致气阴两虚,心脉失养,气不运血,血瘀心脉所致。若病久以阴虚为主,燥热灼伤肝肾之阴,肝肾精血不足,不能上济于心以充养滋润血脉,使血少脉

涩,心脉涩滞,而心痛阵作。刘成等<sup>[11]</sup>也指出血瘀证与血黏度增高,高脂血症及血小板聚集率增高有一定内在关系。本实验血液流变学与微循环的结果均说明了这一点,因而该模型可供探讨糖尿病心血管方面病变的变化规律。

### 参考文献

- [1]钟学礼.实用糖尿病学.上海:上海科学技术出版社,1989:10.
- [2]田牛,马军,刘凤英,等.微循环方法学.北京:原子能出版社,1993:170~173.
- [3]郭立新,汪恕萍,钱庆文,等.内皮素转换酶内皮素系统与 2 型糖尿病大血管病变关系的研究.中华内分泌代谢杂志,2002,18(1):20~23.
- [4]吴艺捷.糖尿病大血管病变防治研究的新进展.临床荟萃,2000,15(2):86~88.
- [5]陈灏珠.实用内科学.11 版.北京:人民卫生出版社,2001:2428.
- [6]薛树正,马博清,刘铁迎,等.Ⅱ型糖尿病和高血压患者血液流变学改变的相关因素分析.中国现代医学杂志,2000,10(6):7~8.
- [7]Stoy NS. Cerebrovascular outcome of hyperinsulinemia. Stroke,1996,27(2):219~223.
- [8]King GL, Brownlee M. The cellular and molecular mechanisms of diabetic complications. Endocrinol Metab Clin North Am,1996,25(2):255~270.
- [9]董振华,季元.祝谌予治疗糖尿病慢性并发症的经验.中医杂志,1997,38(1):12~14.
- [10]邹继红,吴培,许曼玲,等.复方丹参滴丸对老年糖尿病血液流变学及微循环的改善.中国厂矿医学,1999,12(5):357~359.
- [11]刘成,郭天玲,张志英,等.糖尿病合并冠心病的血瘀研究.辽宁中医杂志,1984,11(11):17.

(收稿日期:2006-07-27,修回日期:2006-10-31)

(上接第 1098 页)

正的规范化操作程序。另外,研究中全部胎位不正病例的观察时间均至分娩,因此整个研究过程提供了更为全面准确的临床资料,为确保研究结果的真实可靠奠定了基础。

本研究证实,艾灸至阴穴治疗胎位不正疗效肯定,方法简便,容易被患者接受,在施术过程中无一例患者诉其有不适感觉,未见晕灸或局部感染现象及其他不良事件。在试验中,有 2 例患者在转胎过程中发生脐带绕颈(B 超发现,均无明显症状),研究人员通过 B 超对其进行严密监控,至分娩前未出现明显不适,分娩后产科反馈信息显示,母婴均健康。说明对于出现脐带绕颈的患者,只要在治疗过程中坚持 B 超监控,及时发现,

早做处理,不会对母婴产生不良影响。

艾条温灸矫治胎位不正具有操作简便、疗程短、见效快、成功率高、无痛苦、无毒副作用等特点,本研究证实其疗效肯定,且优于膝胸卧位法,在临床中可在 B 超监控下于社区医院中广泛推广。至于在转胎过程中发生的脐带绕颈现象,其具体原因有待于进一步研究。

### 参考文献

- [1]顾美皎.临床妇科学.北京:人民卫生出版社,2001:373.
- [2]国家中医药管理局.经穴部位文献考与解剖.北京:中国中医药出版社,1990:68.
- [3]灵枢经.北京:人民卫生出版社,1979:5.
- [4]张果.医说.上海:上海古籍出版社,1991:742~748.
- [5]张介宾.类经图翼.西安:陕西科学技术出版社,1996:336.

(收稿日期:2006-10-18,修回日期:2007-04-15)