

表达明显低于模型组,说明泄浊解毒方可能通过降低 TLR4 mRNA 转录水平,调控 TLR4 蛋白的表达量,发挥抑制 TLR4 合成的作用,使 TLR4 在蛋白水平的表达减少,进而抑制免疫系统的过度激活,阻断 TLR4/NF- κ B 信号通路的转导,减少促炎因子的释放,抑制肠道过度亢进的免疫炎症反应。TLR4 在炎症性疾病的发生发展中起着重要作用,作为炎症反应链的启动蛋白,从源头为 UC 发病机制的研究提供了新的方向,可作为继续深入研究的切入点之一。

参考文献

[1]江学良.复合法建立大鼠溃疡性结肠炎模型[J].青海医学

院学报,1999,20(4):1-3.

[2]范值,段曾云,庄雄,等.乌梅丸对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织 NF- κ B⁶⁵ 的影响[J].世界华人消化杂志,2008,16(8):896-899.

[3]Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity [J]. Nature, 1997, 388 (6640):394-397.

基金项目:国家中医药管理局重点研究室资助项目(ZD200812-

12)

1 河北省中医院(050011);

2 河北医科大学研究生学院

脉平片对动脉粥样硬化模型家兔血脂及易损斑块的影响

阎露*

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一组称为动脉硬化的血管病中常见而最重要的一种。损伤学说认为各种因素对动脉内皮的损伤,导致动脉壁的慢性炎症反应,逐渐形成粥样斑块^[1]。本次实验旨在前期实验基础上,深入研究脉平片调脂及稳定易损斑块的药理学基础,进一步为临床安全合理用药提供实验依据。

1 实验材料

1.1 动物

健康日本大耳家兔,雄性,体重(2.2 ± 0.5)kg。普通饲料适应性喂养。

1.2 药物与试剂

脉平片(甘肃独一味生物制药股份有限公司生产),临用前用生理盐水配制成一定浓度脉平片水溶液;斑点蝥蛇毒(CRVV):广州蛇毒研究所;组胺:美国 Sigma 公司。高脂饲料:4%胆固醇,10%猪油,0.2%甲基硫氧嘧啶,86%~89%基础饲料。

1.3 仪器

Philip Sonos7500 型超声显像仪:飞利浦公司生产,线阵探头频率为 4~10MHz。

2 方法

2.1 建立兔 AS 模型^[2]

健康日本大耳家兔 55 只,预先在实验条件下用普通饲料喂养,观察 7 日,耳中动脉取血,离出血清,分别测定各项血脂指标的正常值,不合格家兔弃掉。筛选符合实验要求的 40 只日本大耳白家兔给予球囊损伤腹主动脉+高脂饲料喂养 10 周。耳缘静脉注射 3%戊巴

比妥钠 30mg/kg 麻醉成功后,穿刺右股动脉,将内径 3.5mm、长 15mm 的球囊导管送入降主动脉约 20cm,8 个大气压充盈球囊后回拉至髂动脉,反复回拉 3 次以造成内膜损伤。

2.2 药物干预

将已建立 AS 模型家兔随机分为 4 组,即空白对照组、自行恢复组、脉平片组、通心络组,每组 10 只。空白对照组和自行恢复组给予普通饲料,脉平片组给予高脂饲料+脉平片 1.2g/kg,通心络组给予高脂饲料+通心络胶囊 1.2g/kg,4 组家兔自由饮水,连续 12 周。

2.3 药物触发

12 周成模后参考 Constantinides 等人的方法对实验兔进行药物触发^[3],即中国斑点蝥蛇毒(CRVV) 0.15/mg/kg 腹膜下注射,30min 后耳缘静脉注射组胺 0.02mg/kg,于处死动物前 24h 和 48h 分别予两次药物触发斑块破裂。末次触发 24h 后处死所有家兔,进行相关药理学研究。

2.4 观察指标及方法

2.4.1 脉平片对血脂的影响 所有 AS 模型家兔处死前禁食 12h,经耳缘静脉取血,采用标准酶学法检测血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。

2.4.2 脉平片对 AS 模型家兔斑块易损性的体表超声检查 于药物触发后开始 AS 家兔腹主动脉体表超声检查,测量腹主动脉内中膜厚度(IMT)、内膜回声强度(A $\parallel$ -I)、外膜回声强度(A $\parallel$ -A),应用公式 A

$\parallel c\% = (A \parallel - I / A \parallel - A) \times 100\%$ 计算内-中膜校正回声强度 $A \parallel c\%$ 。

2.4.3 脉平片对 AS 模型家兔主动脉内膜病理组织学影响 药物触发 24h 后处死动物, 无菌取出主动脉根部至主动脉穿膈肌处动脉段作为标本, 清除外膜附着组织, 沿动脉长轴剪开, 取斑块最显著部位动脉段 1cm, 置于 10% 中性福尔马林溶液中浸泡固定 3 天, 取出后剪成约 1cm × 0.5cm × 0.5cm 的组织用于病理组织学观察, 记录粥样斑块形成程度, 有无泡沫细胞, 并测量斑块面积 (计算斑块面积占整条主动脉面积的百分比)。测量斑块面积^[1]: 病理组织块经切片机按 4 μm 的厚度切割, 采用 HE 染色制作病理切片, 计算斑块面积占整条主动脉面积的百分比。按以下规定进行病变分级: ① 0 级: 无病变; ② I 级: 病变占 1% ~ 25%; ③ II 级: 病变占 26% ~ 50%; ④ III 级: 病变占 51% ~ 75%; ⑤ IV 级: 病变占 76% ~ 100%。记分方法: ① 0 级: 计 0 分; ② I 级: 计 1 分; ③ II 级: 计 2 分; ④ III 级: 计 3 分; ⑤ IV 级: 计 4 分。

表 1 各组家兔血脂水平的比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	兔数	TC	TG	LDL-C	HDL-C
空白对照组	10	2.49 ± 0.08	0.83 ± 0.02	0.74 ± 0.03	8.92 ± 0.10
自行恢复组	10	18.47 ± 6.53	3.63 ± 0.28	3.72 ± 0.09	4.29 ± 1.01
脉平片组	10	13.68 ± 4.27 [△]	2.91 ± 0.84 [△]	2.28 ± 0.13 * [△]	6.86 ± 1.93 * [△]
通心络组	10	11.19 ± 2.63 [△]	2.93 ± 0.47 [△]	2.93 ± 0.32 [△]	5.67 ± 2.13 [△]

注: 与通心络组比较, * $P < 0.05$; 与自行恢复组比较, $\triangle P < 0.05$

表 2 各组家兔斑块易损性的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	兔数	IMT (mm)	Vp (cm/s)	Vm (cm/s)	A $\parallel c\%$ (cm/s)
自行恢复组	10	1.87 ± 0.08	98.43 ± 11.62	83.12 ± 9.63	74.91 ± 8.27
脉平片组	10	0.82 ± 0.02 *	100.64 ± 13.41	80.69 ± 11.47	86.59 ± 9.12 *
通心络组	10	1.01 ± 0.04 *	103.88 ± 13.69	76.43 ± 10.21	89.42 ± 9.37 *

注: 与自行恢复组比较, * $P < 0.01$

3.3 各组家兔主动脉内膜斑块面积计分比较

表 3 各组家兔主动脉内膜斑块面积计分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	兔数	0 级 (只)	I 级 (只)	II 级 (只)	III 级 (只)	IV 级 (只)	总计分 (分)
空白对照组	10	10	0	0	0	0	0.00 ± 0.00
自行恢复组	10	0	0	1	1	8	3.30 ± 0.82
脉平片组	10	0	1	6	1	2	2.40 ± 0.97 *
通心络组	10	0	1	5	2	2	2.50 ± 0.97 *

注: 与自行恢复组比较, * $P < 0.01$

光镜下观察, 空白对照组家兔主动脉内膜光滑, 肉眼无脂质斑块形成, 组织学切片示内皮细胞结构完整、内皮下无泡沫细胞沉积; 其他 3 组家兔腹主动脉内膜均有不同程度粗糙不平, 有大量粥样硬化斑块形成, 可

2.5 统计学方法

运用 SPSS 12.0 统计学软件, 计量资料均以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 统计分析选用 t 检验。

3 结果

3.1 各组家兔血脂水平的比较

表 1 示, 脉平片组、通心络组与自行恢复组比较, TC、TG、HDL-C、LDL-C 均有统计学差异 ($P < 0.05$)。脉平片组能够降低 TC、TG 含量, 与通心络组比较无统计学差异 ($P > 0.05$); 但是脉平片组在降低 LDL-C 及升高 HDL-C 方面与通心络组比较有统计学差异 ($P < 0.05$)。

3.2 各组家兔斑块易损性的比较

表 2 示, 脉平片组与通心络组腹中动脉 IMT 较自行恢复组显著降低 ($P < 0.01$), 脉平片组较通心络组比较略有降低, 但无统计学差异 ($P > 0.05$); 脉平片组与通心络组 A $\parallel c\%$ 较自行恢复组升高, 有统计学差异 ($P < 0.01$)。

见弥漫分布的泡沫细胞沉积。表 3 示, 脉平片组及通心络组较自行恢复组程度轻。动脉内膜斑块面积总积分比较, 自行恢复组与脉平片组及通心络组有统计学差异 ($P < 0.01$), 脉平片组与通心络组无统计学差异 ($P > 0.05$)。

4 讨论

现代医学研究, 决定斑块易损性的主要因素是聚集的脂质的增多以及炎症造成的纤维帽变薄, 调脂治疗能够减少斑块内脂质含量和张力、减轻炎症、改善血栓形成和纤溶活性之间的平衡^[5]。本实验采用高脂喂养、球囊损伤及药物触发建立家兔 AS 易损斑块模型, 通过药物干预, 研究脉平片对 AS 家兔易损斑块模型

是否具有稳定易损斑块的作用。实验证明,脉平片组及通心络组均能显著减低血清 TC、TG、LDL-C 含量,升高血清 HDL-C 含量,与自行恢复组比较有统计学差异 ($P<0.05$)。通过病理学检查发现,脉平片组较自行恢复组内皮粗糙程度改善、粥样斑块减少、泡沫细胞沉积减轻,疗效与通心络组比较无统计学差异。且通过体表超声检查,脉平片能显著降低实验家兔腹主动脉 IMT 值,升高 A II c%,且与通心络疗效相当。目前认为, A II c% 可较准确反映内一中膜声学密度,与 IMT 呈负相关。通过实验进一步证实脉平片能增加 AS 模型家兔斑块声学密度,具有稳定易损斑块的作用。

参考文献

[1]陈灏珠.实用内科学[M].人民卫生出版社,2005:1459-1461.
[2]仲琳,张运,等.兔动脉粥样硬化易损斑块模型的建立[J].基础医学与临床,2005,25(4):170.
[3]Constantinides P, Chakravarti RN. Rabbit arterial thrombosisproduction by systemic procedures [J]. Arch Pathol, 1961, 72:197-208.
[4]徐叔云,卞如廉,陈修.药理实验方法学[M].北京:人民卫生出版社,2002:1204.
[5]Davies MJ. Pathophysiology of acute coronary syndromes [J]. Indian Heart, 2000, 52(4):473-479.

* 陕西省西安市第四军医大学西京医院药剂科(710032)

颈复康颗粒对眩晕小鼠跳台的影响研究

黄黎明* 沙建萍* 沈君礼*

颈复康颗粒由羌活、川芎、葛根、秦艽、威灵仙、苍术、丹参、白芍、地龙、红花、乳香、黄芪、党参等组成。具有活血通络,散风止痛之效,用于风湿痹阻所致的颈椎病,症见头晕、颈项僵硬、肩背酸痛、手臂麻木等症。我们观察了颈复康颗粒对两种眩晕动物模型的影响,旨在探讨颈复康颗粒的药理作用,为临床实践提供参考文献。

1 材料与方法

1.1 动物

昆明种小鼠 60 只,雄性,体重 20~22g;豚鼠 50 只,雌雄兼用,体重 230~260g,均由西安交通大学医学院实验动物中心提供,动物合格证号:SCXK(陕) 2007-001。

1.2 药物

颈复康颗粒(承德颈复康药业集团有限公司生产,批号 080301);天麻素胶囊(昆明制药集团股份有限公司生产,批号 08AE)。

1.3 仪器

小鼠跳台仪(山东省医学科学院设备站生产);眩晕旋转仪(第二军医大学药理教研室自制)。

1.4 豚鼠眩晕动物模型的建立

取豚鼠 50 只,随机分为 5 组:模型组(生理盐水),对照组(天麻素胶囊, 1.50g·kg⁻¹)组,颈复康颗粒(12、6、3g·kg⁻¹)高、中、低剂量组。每天给药 1 次,连续给药 14 天。末次给药后 1h 于豚鼠外耳道内 4~5mm

处快速注入三氯甲烷 20μL/只,在其后 20、40、60min 仔细观察,以动物眼球震颤次数、头摇摆次数为观察指标^[1],每次观察时间为 1min。

1.5 跳台实验^[2]

取昆明种小鼠 60 只,随机分成 6 组:正常组(生理氯化钠溶液),模型组,对照组(天麻素胶囊, 1.5g·kg⁻¹),颈复康颗粒低、中、高剂量组(3、6、12g·kg⁻¹),按 10mL·kg⁻¹灌胃给药,每天 1 次,连续给药 3 天。实验小鼠在跳台仪中连续进行逃避电击反射训练,连续训练 3 次为 1 遍,每天上、下午各训练 1 遍,以巩固其反射,连续 3d,建立起稳定且牢固的逃避电击反射。3 天后在试验前 1h 给药,训练 1 次后,除正常组外,将小鼠在旋转仪上 50r/min 匀速旋转 10min 并骤停,立即将小鼠置于跳台仪中,打开电源,记录小鼠成功逃避电击跳上平台所用的时间(潜伏时间)。

1.6 统计学方法

实验数据采用 SPSS 13.0 统计软件处理,结果以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,用 ANOVA 方差分析进行差异显著性检验。

2 结果

2.1 颈复康颗粒对豚鼠中毒性眩晕反应的影响

表 1 示,颈复康颗粒 3 个剂量组均可以减少豚鼠中毒性眩晕不同时间头摆动次数和眼球震颤次数 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。