

· 实验研究 ·

川芎对脑血管血液动力学参数
作用的实验研究

第二军医大学长海医院(上海 200433) 王 京* 史荫绵 郑惠民

复旦大学生物力学研究室 柳兆荣 李惜惜 丁光宏

内容提要 我们用食饵性高血脂加异种血清反复静脉注射造成动脉内皮免疫性损伤的方法,建立了兔实验性动脉粥样硬化模型,观察了中药川芎对脑血管血液动力学参数(CVHP)的影响。发现川芎组 CVHP 各项指标均与正常对照组接近,与正常组比较,无显著性差异,颈动脉平均血流量(Qmean)、平均血流速度(Vmean)、最小血流速度(Vmin)、脑血管零压顺应性(CO)和脑血管外周阻力(R)等指标显著优于动脉粥样硬化组($P < 0.05 \sim 0.01$)。本实验结果提示川芎对脑血管功能具有保护作用。

关键词 川芎 兔动脉粥样硬化 脑血管血液动力学参数

脑血管疾病是当前严重危害人类健康的主要疾病之一,由于该病有很高的病死率和致残率。因此,脑血管疾病的预防和治疗显得十分重要和迫切。脑血管血液动力学参数是反映脑血管血液动力学状态的指标,脑血管疾病的发生与脑血管血液动力学参数的变化有很密切的关系。川芎系活血化瘀中药,称为血中气药,临床上广泛应用于缺血性脑血管疾病的治疗。我们在川芎防治动脉粥样硬化的实验研究中,观察了川芎对脑血管血液动力学参数的影响,报告如下。

材料与方 法

一、实验动物分组与喂养

选用 4~5 月龄体重 2.0~2.5 kg 纯种雄性新西兰大白兔 15 只(上海海军医学研究所动物中心提供),先以基础饮食(普通合成颗粒饲料,少量新鲜蔬菜,自由饮水)喂养 2 周,然后随机分为正常对照组(N 组),动脉粥样硬化组(AS 组)和川芎组(CX 组),每组各 5 只兔。N 组供基础饮食,实验开始及实验中每 4 周经耳缘静脉注射生理盐水 10 ml/kg,共 4 次。AS 组和 CX 组除基础饮食外,加入:(1)胆固醇(上海长城生化制药厂提供,试剂 3 级)每兔 0.5 g/kg·d,拌入 1.0 g 猪油中喂服,连续 12 周,停喂胆固醇及猪油,以基础饮食续养 4 周。(2)健康马血清(上海生物制品研究所提供,经 0.25~0.45 μ 滤膜过滤, -20℃ 保存)每兔 10 ml/kg,实验开始时及实验中每 4 周经耳缘静脉注射 1 次,共 4 次。实验中, CX 组每

兔每日喂服川芎胶囊(为四川灌县产川芎的干燥根茎,我校朝晖制药厂生产,每粒相当于生药 3.0 g)1 粒。

二、脑血管血液动力学参数(CVHP)检查

使用日本产 QFM-1000 型血液流量仪配上海复旦大学生物力学研究室研制的 FD-1905 型脑血管血液动力学参数分析仪,同时检测颈动脉运动学参量及脑血管动力学参量。颈动脉运动学参量主要有:颈动脉平均血流量(Qmean),平均血流速度(Vmean),最大血流速度(Vmax),最小血流速度(Vmin),颈动脉平均内径(D)及管径脉动量(dD)等。脑血管血液动力学参量主要有:脑血管外周阻力(R),脑血管特性阻抗(ZC),脑血管零压顺应性(CO)和颈动脉弹性模量(E)等。将兔用戊巴比妥钠 15 mg/kg 腹腔注射麻醉,股动脉插管测血压,切开颈前皮肤,剥出双侧颈动脉,以多普勒超声探头直接检测,每组各 10 份样本。

三、动物处死及标本制备

实验结束时,经股动脉放血处死动物,完整取出兔脑、主动脉、无名动脉和颈动脉(自颈动脉起点至颈内外动脉分叉处),置兔脑于 10%福尔马林中充分固定,做 3 mm 大脑冠状及脑干水平切块各 1 块,常规脱水,蜡块包埋,切片,HE 染色;纵形剪开动脉,在玻璃板上铺平,置于 10%福尔马林中固定,用苏丹Ⅲ和苏丹Ⅳ混合溶液染色,做电子计算机图像分析(我校电子计算机教研室)⁽¹⁾,分别计算主动脉、无名动脉和颈动脉粥样硬化病变的百分率,即:病变面积/血管内膜面积 $\times 100\%$ 。各组均取动脉数块,常规石蜡包埋,HE 染色。全部切片均做光镜检查。

*现在北京海军总医院(北京 100037)

四、统计分析

采用 t 检验、方差分析、Newman-Keuls 检验及直线相关与回归分析。

结果与分析

一、病理

1. 动脉病变 苏丹Ⅲ、Ⅳ溶液染色前后, AS 组和 CX 组均可见程度不同动脉内膜粥样斑块, 以主动脉弓和无名动脉处较为明显, 尤以 AS 组病变程度更为严重, 常融合成大片, 向腔内凸出, 管壁明显增厚。腹主动脉和颈动脉病变程度较轻。N 组动脉内膜光滑, 染色前后均未见动脉斑块。光镜下, 动脉斑块形成处, 可见内皮细胞破坏, 内膜处程度不等泡沫细胞聚积, 内弹力膜断裂, 含脂平滑肌细胞增生等改变。

AS 组和 CX 组主动脉、无名动脉和颈动脉粥样硬化病变百分率, 见表 1。

表 1 AS 组及 CX 组动脉病变面积 (% , $\bar{x} \pm S$)

组别	主动脉	无名动脉	颈动脉
AS	68.5±23.4 (n=5)	76.2±20.1 (n=5)	23.7±22.4 (n=10)
CX	37.9±21.7* (n=5)	36.5±20.7** (n=5)	2.9±2.5^ (n=5)

注: 与 AS 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

CX 组主动脉、无名动脉和颈动脉病变范围均较大幅度低于 AS 组, 并有显著差异 ($P < 0.05 \sim 0.01$)。

2. 脑血管病变 N 组均未见脑血管损害, AS 组部分标本可见基底动脉内膜轻度增生, 脑实质及脑表面小动脉内膜轻度增厚等改变。CX 组未见明确血管损害表现。

二、血管动力学检测各组 CVHP 比较 见表 2。

表 2 各组 CVHP 比较 ($\bar{x} \pm S$)

组别	n	Qmean (ml/s)	Vmean	Vmax	Vmin	D	dD	E(dyn/ s·cm ²)	CO(ml /mmHg)	R	ZC
		(ml/s)	(cm/s)			(mm)			/mmHg)	(dyn/s·cm ²)	
N	10	0.646** ±0.187	17.18** ±4.52	39.0* ±9.53	7.2* ±3.9	2.15 ±0.16	0.086 ±0.018	7.79 ±1.96	1.94×10 ^{-3**} ±0.79	2.27×10 ^{5*}	3.07×10 ^{4**} ±1.09
AS	10	0.409 ±0.114	10.48 ±3.27	26.8 ±11.6	3.1 ±2.9	2.19 ±0.15	0.084 ±0.024	8.91 ±1.95	0.97×10 ⁻³ ±0.375	3.41×10 ⁵ ±1.07	4.26×10 ⁴ ±0.85
CX	10	0.683* ±0.189	16.88** ±5.42	35.5 ±8.5	8.4* ±5.1	2.28 ±0.18	0.096 ±0.018	9.62 ±1.22	1.71×10 ^{-3*} ±0.72	2.55×10 ^{5*} ±0.57	3.63×10 ⁴ ±0.46

注: 与 AS 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; n 为动物数

从表 2 可见, AS 组运动学参量中, Qmean、Vmean、Vmax 及 Vmin 较 N 组明显降低; 动力学参量中, R 和 ZC 明显升高, CO 明显降低, 有显著或非常显著差异 ($P < 0.05 \sim 0.01$)。将 AS 组颈动脉病变范围 (%) 与 CVHP 各指标进行直接相关与回归分析, 颈动脉病变与 R 的相关系数 r 值为 0.784 ($P < 0.01$), 提示颈动脉病变与 R 有显著正相关。颈动脉病变与 Qmean 和 Vmean 的 r 值分别为 -0.611 和 -0.581 ($P < 0.10$), 提示颈动脉病变与 Qmean 和 Vmean 有较明显的负相关趋势。CX 组运动学参量中, Qmean、Vmean 和 Vmin 均显著高于 AS 组; 动力学参量中, CO 明显高于 AS 组, R 明显低于 AS 组, 并有显著性差异 ($P < 0.05$)。CX 组 CVHP 各项指标均与 N 组接近, 无统计学差别。各组动物血压值无显著性差异。

讨 论

动脉硬化是脑血管疾病的主要病理基础, 随着脑

血管病变的发生, 脑血管功能也发生一系列改变。CVHP 是通过建立脑血管分析模型, 无创伤地检测颈总动脉脉搏波, 反映脑血管血液动力学状态的指标^(2,3)。CVHP 的运动学参量反映了颈动脉血流运动学变化, 动力学参量反映了脑血管的外周阻力及弹性变化; 当脑动脉硬化时, R 和 ZC 增高而 CO 值下降。E 反映了颈动脉弹性, 颈动脉硬化 E 值升高。

许多研究发现, 血管生理功能改变较可观察到的动脉粥样硬化形态损害出现为早。Wines⁽⁴⁾等观察到 1 月龄 Watanabe 遗传性高血脂兔 (WRHL) 离体主动脉对 5-羟色胺 (5-HT) 的反应强于同龄新西兰白兔 (NZW)。显微镜观察, 1 月龄 NZW 动脉内皮仅偶有白细胞粘着和内皮不规则。Chin 等⁽⁵⁾用双功超声观察到, 用含 5% 胆固醇饲料喂养的 NZW 实验第 4 周时, 主动脉对 5-HT 的血管收缩反应已明显加强, 而超声观察到的血管形态学变化 8 周后才渐出现, 表现为内-中膜增厚 (8 周) 及粗糙 (14 周)。血管对缩血管物质的高敏性是由于内皮的损伤损害了内皮衍生弛

缓因子(EDRF)的释放^[6],也有人认为是由于动脉内皮5-HT受体数量增加^[7]或胆固醇的沉积使血管壁致敏或使平滑肌收缩性改变^[8]。由于动脉硬化发生具有病理生理功能异常先于形态学的特点,CVHP检测对于早期检出动脉硬化,有着重要意义。

川芎具有活血化瘀,行气定痛功效。国内外研究对其成份进行分析,已发现川芎嗪、阿魏酸、维生素E样物质、川芎内酯、蒿本内酯、萜等十多种成分。实验研究证明,川芎能够扩张小动、静脉,降低红细胞、血小板凝集性,增加微循环血流量^[9,10]以及降低血清胆固醇、血清LDL脂蛋白、抑制AS形成等作用。我们在实验中观察到,当动脉硬化形成后,AS组CVHP中Qmean、Vmean、Vmax、Vmin、R、CO、ZC等指标显著差于N组,CX组CVHP各指标与N组比较均无显著差异。我们认为川芎改善CVHP的作用是由于:(1)川芎具有降低血清胆固醇和抑制血小板凝集、防止血栓形成作用,有效地减轻了动脉粥样硬化病变的程度。(2)川芎活血化瘀,扩张脑血管,增加脑血流量,改善脑循环功能。本实验提示川芎对缺血性脑血管疾病具有积极的防治作用。

参 考 文 献

1. 王 京,等.计算机图像分析在检测动脉粥样硬化血管面积中的应用.第二军医大学学报 1992; 13(4): 381.
2. 柳兆荣,等.弹性腔理论及其在心血管分析中的应用.第1版.北京:科学出版社,1987: 345.
3. 柳兆荣,等.动脉顺应性的一种简便估算方法.中国生物医学工程学报 1987; 6: 84.
4. Wines PA, et al. Augmented vasoconstrictor responses to serotonin precede development of atherosclerosis in aorta of WHHL rabbit. Arteriosclerosis 1989; 9: 195.
5. Chin HP, et al. Very early aortic responses during atherosclerosis inductions in rabbits; measurement by duplex ultrasound. Atherosclerosis 1990; 83: 1.
6. VanBenthyses KM, et al. Reperfusion after acute coronary occlusion in dogs impairs endothelium-dependent relaxation to acetylcholine and augments contractile reactivity in vivo. J Clin Invest 1987; 79: 265.
7. Nanda V, et al. Increased serotonergic and alpha adrenergic receptors in aortes from rabbits fed a high cholesterol diet. Clin Res 1982; 30: 209 A.
8. Harrison DG, et al. Alterations of vascular reactivity in atherosclerosis. Circ Res 1987; 61 suppl. II: II 74.

中医药治疗顽固性频发性多源性室性早搏 1 例

山西省委机关卫生所(太原 030071) 王学磊 田成兴

笔者临床采用中医药治疗因病毒性心肌炎所致的顽固性、频发性、多源性室性早搏 1 例,取得较好疗效,现报告如下。

病历摘要 患者,男,18岁。因心慌半月余于1977年4月18日入某医院,诊为病毒性心肌炎,曾用利多卡因、普鲁卡因酰胺、苯妥英钠、激素及中药苦参治疗2个多月,疗效不明显,遂来我所治疗。

治疗经过 1977年6月23日初诊:患者自觉心慌、胸闷、头晕、自汗、手麻、咳嗽痰白、纳呆、便溏。查体:面色少华,颜面浮肿,四肢发凉。舌体胖,舌质淡,有齿痕,苔白滑,脉滑结代。心率82次/min,心律不齐,有频发早搏,20~30次/min,有时呈二联律。中医辨证为脾气虚弱,痰阻心阳。治以健脾祛湿,温通心阳。方用瓜蒌薤白半夏汤合苓桂术甘汤加减:陈皮6g 半夏曲6g 云苓10g 瓜蒌15g 薤白10g 白术10g 桂枝6g 炙甘草10g,生姜3片、大枣5枚为引,每日1剂水煎服,共4剂。6月29日二诊:心慌、胸闷、头晕减轻。仍有

自汗、手麻、咳白痰、四肢发凉。早搏减少,10~22次/min,心率80次/min。舌体胖,舌质淡,有齿痕,苔白滑,脉滑结代。上方桂枝加至10g,加党参15g,砂仁10g,生山药30g,木香6g,水煎服,4剂。7月5日三诊:食欲增,诸证减轻,仍稍自汗,大便溏,面色少华。早搏6~11次/min,心率76次/min。舌体胖,舌质淡,苔白略腻,脉浮大结代。方用制附子10g 白芍12g 白术10g 云苓10g 陈皮6g 半夏曲6g 桂枝6g 党参15g 炙甘草10g,生姜3片、大枣5枚为引。水煎服,4剂。7月11日四诊:四肢转温,精神好转,仅感咽干。早搏明显减少,夜晚1次/min。舌体稍胖,舌质微淡,苔白,脉浮大结代。治以气血双补,方用党参15g 麦冬12g 五味子10g 桂枝6g 生地30g 阿胶10g 炙甘草10g,生姜3片、大枣5枚为引,水煎服,4剂。10月18日五诊:咽干消失,早搏偶发。香砂六君子汤6剂善后。

not occur. No side effects were observed as well. (2) It could markedly improve LQ of hypertensive patients. LQ examinations showed that significant difference ($P < 0.001$) existed among LQ indices except dysfunction, which might be due to the selection of non-dysfunctional patients. LQ should be widely used in clinical practice and medical research.

Key word Qigong, hypertension, Quality of life

(Original article on page 413)

Effect of Qigong on Plasma Coagulation Fibrinolysis Indices of Hypertensive Patients with Blood Stasis

Wang Chong-xing (王崇行), Xu Ding-hai (徐定海), et al

Shanghai Inst. of Hypertension, Shanghai 2nd Medical University, Shanghai (200025)

The levels of plasma tissue-type plasminogen activator (tPA), plasminogen activator inhibitor (PAI), VIII factor related antigen (VIII:Ag) and anti-thrombin (AT-III) were determined in 40 hypertensive patients with Blood Stasis. The results indicated that the function of coagulation-fibrinolytic system was disturbed. After one year of practising Qigong, plasma PAI and VIII R:Ag levels were decreased, while plasma tPA and AT-III levels increased. It suggested that Qigong could improve the function of coagulation-fibrinolytic system.

Key word hypertension, Blood Stasis, Qigong, plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor

(Original article on page 415)

Experimental Study of *Ligusticum Wallichii* on Cerebrovascular Hemodynamic Parameters

Wang Jing (王京), Shi Yin-mian (史荫绵), Zheng Hui-min (郑惠民), et al

Dept. of Neurology, Changhai Hospital, Shanghai (200433)

The model of experimental atherosclerosis was established by means of dietary hyperlipidemia and repeated intravenous injection of heterologous serum to make the immunologic injuries of arterial endothelium, in which the effect of *Ligusticum wallichii* (LW) on the cerebrovascular hemodynamic parameters (CVHP) was observed. All CVHP indexes in LW group were near that of normal group, and there was no significant difference between these two groups. The carotid arteries' mean flow (Qmean), mean velocity (Vmean), maximal velocity (Vmax), cerebrovascular peripheral compliance for zero pressure and cerebrovascular peripheral resistance (R) in LW group were significantly better than that of atherosclerotic control group ($P < 0.05-0.01$). The results showed that LW had protective effects on cerebral vessels.

Key word *Ligusticum wallichii*, atherosclerosis, cerebrovascular hemodynamic parameters

(Original article on page 417)

Effect of Xiao Chaihu Decoction (小柴胡汤) on Experimental Alkaline Reflux Gastritis in Rats

Gu Hai-ou (顾海鸥), Hou Jia-yu (侯家玉), et al

Dept. of Pharmacology, Beijing College of TCM, Beijing (100029)

The effects of Xiao Chaihu Decoction (XCHD) on alkaline reflux gastritis and gastric secretion in rats was observed. Results: (1) 5g/kg, 20 g/kg of XCHD might markedly inhibit the gastric lesion induced by gastric feeding of sodium taurocholate; (2) 5g/kg, 20g/kg of XCHD might significantly prevent the gastric lesion induced by gastric feeding of intestinal juice; (3) On chronic reflux gastritis model induced by spring-expanded pylorus after 4 or 8 weeks, 4g/kg—20g/kg of XCHD might lower the incidence of gastritis, and reduce the intragastric bile acid; (4) 5g/kg and 20g/kg of XCHD might significantly inhibit the secretion of gastric juice and acid as well as the activity of pepsin. The results suggested that XCHD had anti-reflux gastritis effect.

Key word Xiao Chaihu Decoction, alkaline reflux gastritis, gastric secretion

(Original article on page 420)

Prophylactic and Therapeutic Effect of Jiawei Zhigancao Tang Injection (加味炙甘草汤注射液) on Experimental Arrhythmia in Rats

Cui Zhi-qing (崔志清), Zhang Hui-ru (张惠茹)*, Lin Xiu-zhen (林秀珍), et al

Dept. of Pharmacology, Tianjin Medical College, Tianjin (300070)