

· 实验研究 ·

川芎嗪对急性出血坏死性胰腺炎大鼠肺损伤的作用及机制研究

上海第二医科大学附属瑞金医院内科(上海 200025)

王兴鹏 徐家裕 袁耀宗 王冠庭

内容提要 急性出血坏死性胰腺炎大鼠随着时间延长,肺部郁血加重,肺系数增加;肺间质中性粒细胞浸润增多,肺间质及肺泡水肿、肺不张;电镜改变为II型上皮细胞板层小体减少,线粒体、内质网肿胀,随着肺损伤程度加深,血浆TXB₂/6-keto-PGF_{1α}比值及LPO值增加。川芎嗪显著降低了TXB₂/6-keto-PGF_{1α}比值,降低LPO值;降低肺系数,肺组织病理形态改善,大鼠存活率提高。

关键词 川芎嗪 急性出血坏死性胰腺炎 大鼠 肺损伤 血栓素 氧自由基

临床上,急性出血坏死性胰腺炎(AHNP)常并发成人呼吸窘迫综合征(ARDS),病死率极高,至今尚缺乏令人信服的预防及治疗手段。近年来实验研究揭示ARDS的发生与体内氧自由基的过度积聚及前列环素(PGI₂)与血栓素A₂(TXA₂)比例失调等因素有关^[1]。既往资料表明,中药川芎嗪(TMP)具有调节TXA₂、PGI₂平衡^[2]及清除氧自由基作用^[3]。本研究试图应用TMP治疗AHNP大鼠肺损伤,旨在观察其疗效,并进一步探讨其机制。

材料与方法

一、材料 SD大鼠107只,体重160~250g,雌雄皆有,上海市计划生育研究所提供;磷酸川芎嗪注射液(TMP)系广东利民制药厂生产,批号901012。

二、实验分组 大鼠随机分成正常对照组(5只)、假手术组(30只)、AHNP生理盐水处理组(AHNP+NS, 36只)、AHNP川芎嗪治疗组(AHNP+TMP, 36只)。AHNP大鼠模型制备后30 min,腹腔内分别注射:AHNP+TMP组为TMP,剂量80 mg/kg(根据预实验所定),容积为3.2 ml/kg;AHNP+NS组及假手术组为生理盐水,容积相同。

三、AHNP大鼠模型制备 参照Chetty氏法稍加改良^[4]。所有大鼠术前禁食12 h,不禁水。2.5%戊巴比妥钠溶液腹腔内注射麻醉,剂量0.1 ml/100 g体重。腹壁上中切口入腹腔,在胆胰管开口的两端结扎十二指肠,使之成2 cm长的闭袢,然后向闭袢内注入5%牛磺胆酸钠溶液0.3 ml(包头生化制药厂

产品),使闭袢充盈并返流至胆胰管内,关腹。术后限量饮水,仅行剖腹术并轻翻动胰腺为假手术组。

四、大鼠存活情况、肺系数及肺组织病理 假手术组、AHNP+NS组、AHNP+TMP组各15只,术后观察其平均存活时间及24 h内死亡率;三组的其余动物分别于术后1、6、12 h剖腹:抽取腹主动脉血分得血浆, -20℃保存,待测脂质过氧化物(LPO)、TXB₂、6-keto-PGF_{1α};取胰腺以10%福尔马林固定,HE染色,光镜下观察;剖胸观察肺脏外观,取出整个肺脏以滤纸渍干后称湿重,计算肺系数(肺湿重/鼠体重×100),取肺组织以10%福尔马林固定,HE染色,光镜下观察。以2%戊二醛溶液固定,环氧树脂包埋作电镜观察。

五、血液生化指标

1.血清脂质过氧化物(LPO)测定TBA比色法^[5]。

2.血浆TXB₂、6 keto-PGF_{1α}测定、放免法、测试盒为苏州医学院生产。

六、统计学处理:死亡率用卡方检验。平均存活时间、肺系数、LPO值、TXB₂、6-keto-PGF_{1α}用t检验。数值用 $\bar{x} \pm S$ 表示。

结 果

一、动物存活情况 假手术组术后长期存活。AHNP+NS组24 h内死亡14只(93.3%)。AHNP+TMP组24 h内死亡8只(53.3%),两者差异显著($P < 0.05$)。AHNP+NS组平均存活时间 13.21 ± 7.57 h, AHNP+TMP组为 23.77 ± 15.03 h,差异极显著($P < 0.01$)。

二、肺系数变化 见表1。

表1 各组不同时间肺系数的变化 (g/g, $\bar{x} \pm S$)

组别	1 h	6 h	12 h
AHNP+NS	0.682±0.057	0.729±0.017	0.777±0.033
AHNP+TMP	0.606±0.025*	0.611±0.081	0.627±0.050*

注: 与AHNP+NS组比较* $P < 0.05$, 每组动物均为21只

表2 各组不同时间血清LPO含量的变化 (mmol/L, $\bar{x} \pm S$)

组别	1 h	6 h	12 h
假手术(15)	7.30±1.96	7.77±1.06	5.21±0.33
AHNP+NS(21)	23.49±16.04*	26.56±7.75*	27.71±6.73*
AHNP+TMP(21)	13.02±2.52△	14.84±6.65△	13.90±2.07△

注: 与假手术组比,* $P < 0.05$, 与生理盐水组比,△ $P < 0.05$; ()内为动物数

表3 各组血浆TXB₂、6-keto-PGF_{1α}的变化 (pg/ml, $\bar{x} \pm S$)

组别	TXB ₂			6-Keto-PGF _{1α}		
	1 h	6 h	12 h	1 h	6 h	12 h
假手术(15)	99.4±20.2	100.7±26.4	76.5±24.8	59.5±24.9	67.5±22.5	55.1±27.3
AHNP+NS(21)	591.4±131.6*	852.8±316.4*	777.9±225.9*	221.6±83.9*	243.5±85.7*	90.1±35.6*
AHNP+TMP(21)	383.0±222.9△	492.9±113.0△	358.5±165.9△	222.6±65.4	315.6±58.5△	109.4±21.4

注: 与假手术组比,* $P < 0.01$, 与生理盐水组比,△ $P < 0.05$; ()内为动物数

-PGF_{1α}浓度术后1、6、12 h AHNP+NS组较假手术组增高; AHNP+TMP组较AHNP+NS组轻度增加, 且于6 h差异显著($P < 0.05$)。TXB₂/6-keto-PGF_{1α}比值, AHNP+NS组术后1、6、12 h分别为2.67±0.32、3.50±0.18、8.63±1.72, 显著高于正常对照组1.56±0.21($P < 0.05$); AHNP+TMP组则为1.72±0.26, 1.48±0.19、3.28±0.86, 较AHNP+NS组显著降低($P < 0.05$), 而1、6 h与正常对照无差异($P > 0.05$)。

五、病理学检查 肉眼观察胰腺在1 h即可见散在的出血灶, 以水肿为主, 随着时间推移出血范围扩

AHNP大鼠模型制备后肺系数随时间延长而增加, AHNP+TMP组在各相应时相均显著低于AHNP+NS组。

三、血清LPO含量变化 见表2。术后1、6、12 h, 假手术组显著高于假手术组($P < 0.05$); AHNP+TMP治疗组则显著低于非治疗组($P < 0.05$)。

四、血浆TXB₂、6-keto-PGF_{1α}的变化, 见表3。术后1、6、12 h, AHNP+NS组TXB₂浓度显著高于假手术组各点值($P < 0.01$); AHNP+TMP组较AHNP+NS组低($P < 0.05$)。6-keto

大, 并见胰腺局灶性坏死区。光镜下胰腺组织表现为炎症细胞浸润、出血、局限性小叶内及胰周脂肪坏死。肺脏: AHNP+NS组, 肉眼可见不同程度郁血性改变; 光镜下表现为肺泡壁肿胀, 肺间质水肿, 并有大量中性粒细胞浸润, 局灶性肺不张(图1); 电镜改变为肺泡上皮基底膜断裂, I、II型上皮细胞线粒体肿胀、嵴消失, 内质网肿胀, 次级溶酶体增多, II型上皮细胞板层小体密度减少, 部分空泡样变(图3), 并可见肺泡腔内巨噬细胞浸润。AHNP+TMP组, 肺郁血程度减轻, 光镜仅见肺间质轻度水肿(图2); 电镜改变为线粒体、内质网轻度肿胀(图4)

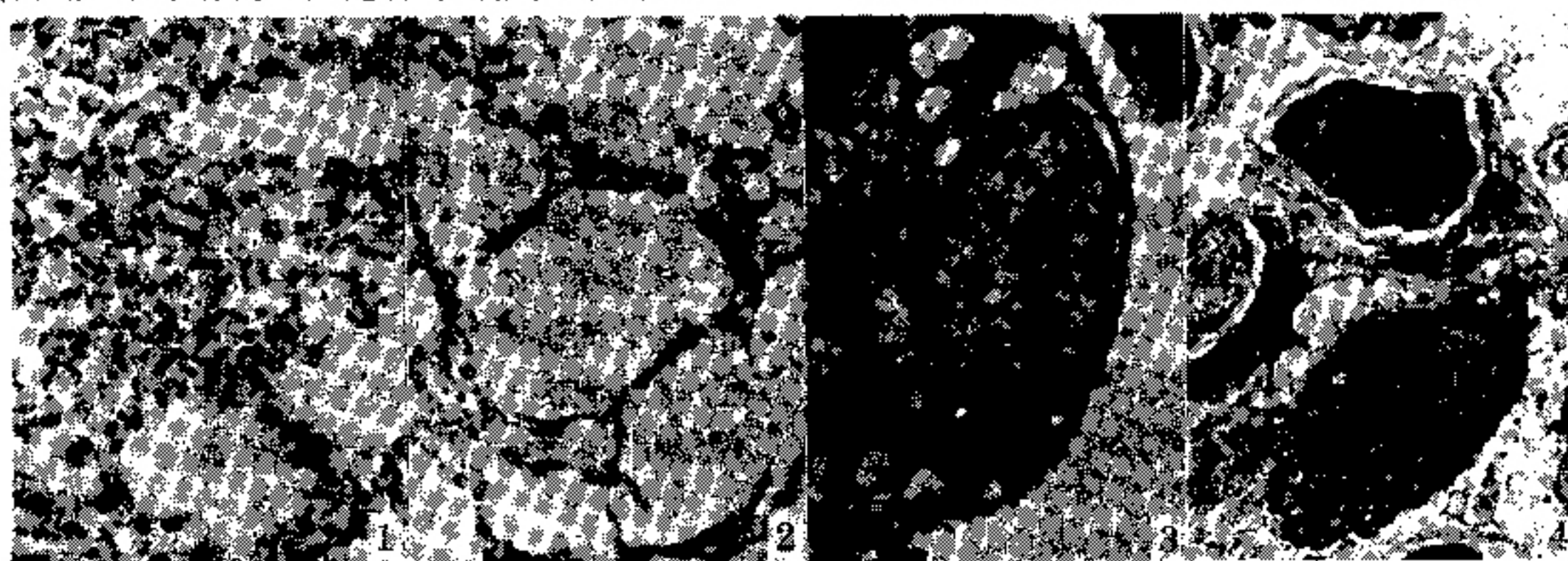


图1 示AHNP+NS组术后6 h肺组织呈间质水肿, 肺泡壁肿胀, 大量中性粒细胞浸润、局限性肺不张 (×300) 图2 示AHNP+TMP组术后6 h肺组织呈肺泡壁保存完整、间质轻度水肿。(×300) 图3 示AHNP+NS组术后6 h肺泡上皮II型细胞肿胀明显, 线粒体空泡样, 板层小体减少呈空泡样。(×6000) 图4 示AHNP+TMP组术后6 h肺泡上皮II型细胞板层小体保存尚好。(×4000)

讨 论

川芎嗪(四甲基吡嗪, tetramethy pyrazine)系从中药川芎中分离提纯的一种生物碱单体, 具有行气活血与活血化瘀之功效, 由于其能改善微循环, 近年来已将其应用于急性肺水肿^[3]及油酸性呼吸窘迫综合征的防治^[6], 并取得了令人满意的效果。本实验首次应用川芎嗪治疗 AHNP 大鼠并发肺损伤, 结果发现, 病鼠生存率提高, 肺系数下降, 肺郁血减轻, 病理形态改善。故认为川芎嗪对大鼠 AHNP 并发肺损伤具有确切的效果, 此为临床应用川芎嗪治疗 AHNP 并发呼吸窘迫综合征提供实验依据。

川芎嗪治疗 AHNP 并发肺损伤的机制不明。研究表明川芎嗪能够抑制 TXA_2 合成并能对抗 TXA_2 样物质的活性, 促进动脉壁 PGI_2 合成增加, 因而认为具有调节 TXA_2 - PGI_2 平衡的作用^[2]。众多资料已阐明在各种原因所致呼吸窘迫综合征中存在着明显的 TXA_2 - PGI_2 平衡失调, 其后果则导致肺血管痉挛, 肺动脉高压, 肺血管通透性及气道阻力增高。本实验亦显示, 血浆 TXA_2 / PGI_2 比值上升与肺系数的增加, 肺郁血加重与病理改变有一定的平行关系。应用川芎嗪后, 血浆 TXA_2 下降, PGI_2 增加, TXA_2 / PGI_2 比值下降而稳定于正常水平, 因此认为川芎嗪

改善 AHNP 并发肺损伤部分系通过稳定 TXA_2 - PGI_2 平衡来实现的。在呼吸窘迫综合征发病中, 氧自由基及其代谢产物 LPO 亦具有重要作用。已知 LPO 可使膜结合酶失活, 肺血管内皮和肺泡上皮超微结构受损, 从而引起通透性肺水肿。本研究表明, 应用川芎嗪后血清中 LPO 浓度显著下降, 此与其提高超氧化物歧化酶活性及抑制白细胞聚集反应等有关^[7]。

参 考 文 献

1. Robert M, et al. Host responses in mediating sepsis and adult respiratory distress syndrome. *Seminars in Respiratory Infection* 1990;5(3):233.
2. 梁晓春, 等. 前列腺素与中医中药. *中西医结合杂志* 1990;10(3):185.
3. 戴顺龄, 等. 山莨菪碱与川芎嗪预防肺水肿时大鼠血气及红细胞超氧化物歧化酶的变化. *中国病理生理杂志* 1992;8(2):113.
4. Chetty U, et al. Experimental acute pancreatitis in the rat-a new model. *Gut* 1980;21(1):115.
5. 钟福礼, 等. TBA 比色法测定血清过氧化脂质. *临床检验杂志* 1986;4(3):129.
6. 彭书峻, 等. 川芎嗪治疗成人呼吸窘迫综合征的实验研究. *中华麻醉学杂志* 1990;10(2):88.
7. 毛 宁, 等. 川芎对烫伤家兔微血流流态及血液流变性的影响. *第一军医大学学报* 1982;3(增刊):1.

益气温阳化瘀法在救治急性心肌梗塞中的运用

深圳市红十字会医院(广东 518029) 杨赶梅

近两年来, 笔者用参附加血府逐瘀汤救治急性心肌梗塞, 获得了满意的疗效, 现报道如下。

临床资料 本组 20 例中男 12 例, 女 8 例; 年龄 49~77 岁, 平均 63 岁。心电图均有典型的 S-T 段抬高或有 Q 波的急性心梗心电图演变过程(或心下壁、或心后壁、或心尖部、或广泛前壁), 并有较典型的临床症状, 其中 1 例并发急性心源性休克。

治疗方法 以参附加血府逐瘀汤化裁。基本方: 当归、生地各 20 g, 桃仁 25 g, 红花、牛膝各 9 g, 赤芍 12 g, 枳壳、川芎、桔梗、附片各 6 g, 柴胡、甘草各 3 g, 人参 10 g, 辨证加减: 气滞血瘀型柴胡加至 9 g; 气虚血瘀型重用人参至 30 g 另炖服; 阳虚血瘀厥逆型附片重用至 45 g, 另煎均分 3 次服。每日 1 剂, 水煎均分 3 次服; 2 剂为 1 疗程。另以上各型均同时给小剂量硝酸甘油或 Rigitin。

结 果 疗效标准 临床治愈: 临床症状完全缓解, 心律转齐, 心电图改善, 血压稳定。好转: 临床症状有所缓解, 心律基本恢复, 心电图有所改善。无

效: 用药后症状无明显缓解。

一般用药 2 h 后即见效, 以后随给药时间延长逐渐好转。20 例中除 1 例因入院前并发急性循环、呼吸衰竭, 入院 30 min 抢救无效死亡外, 其余 19 例均临床治愈, 且出院后随访 0.5 年, 未发现 1 例再发生急性心肌梗塞。

体 会 急性心肌梗塞属中医“真心痛”、“厥心痛”范畴, 系常见危重症。其临床证候错综多变, 但以气滞血瘀、阳虚血瘀厥逆及气虚血瘀为主要证候。而三者之间病理机转关系密切。“气为血之帅”, 气虚血行无力则瘀自生; “血为气之母”, 血不载气、血行不畅则气亦虚亦滞, 此谓气病致血病, 血病致气病。又“气主煦之”, 气虚甚者为阳虚, 阳虚生内寒, 寒则血凝、阴寒内盛则厥。可见上述三症有共同的病理基础, 气虚、阳虚、血瘀常互为因果, 其中阳气亏虚为本, 血脉瘀阻为标。根据急则治标的原则, 临床当以活血化瘀为主, 兼以益气温阳而收效。

32 Sudden Deafness Patients Treated with Sequential External Counterpulsation in Addition to Combined TCM-WM Therapy

Yu Zeng-fu (余增福), et al

Affiliated Hospital of Anhui College of TCM, Hefei (230031)

The present study includes 32 cases of sudden deafness treated with Sequential External Counterpulsation in addition to combined TCM-WM therapy, 30 cases treated with combined TCM-WM, and 30 cases treated with WM alone. The clinical findings of these 3 groups were quite similar, hence they were comparable. The mean duration of treatment, percentage of effectiveness and percentage of recurrence within 3 years were 13 days, 75% and 16.6% respectively in the first group; 19 days, 56.6% and 29.4% in the second group; and 21 days, 53.2% and 37.5% in the third group. The first group showed shorter duration of treatment higher effective rate and lower recurrence rate; and all their differences were statistically significant ($P < 0.05$). The data revealed that, the treatment of sudden deafness with Sequential External Counterpulsation in addition to combined TCM-WM has great advantage over treatment with combined TCM-WM or WM alone.

Key words sudden deafness, combined treatment, external counterpulsation

(Original article on page 603)

Change of serum Zinc Level of Periodontitis Patients with Kidney Deficiency

Ma Zhi-jun (马志君), Zhang Ju-zhi (张举之)

Dept. of Stomatology, Xuzhou Medical College, Xuzhou (221002)

The study is to explore the possible relationship between the level of trace element zinc in serum and periodontitis with Kidney deficiency. The level of serum zinc in 40 cases of periodontitis and in 19 normal controls was examined by atomic absorption spectrum analysis. The results indicated that there was only a descending trend of serum zinc in periodontitis group as compared with normal group. But further analysis revealed that according to the severity of periodontitis and the theory of Syndrome differentiation in TCM, it showed that the drop of serum zinc had not only a negative correlation with the severity of periodontitis, but also was co-related to whether there was Kidney deficiency or not. Serum zinc of periodontitis with Kidney Deficiency group was significantly lower than that of normal control group as well as the group of periodontitis without Kidney deficiency ($P < 0.05$). The data suggested that the decline of serum zinc level is closely related to the occurring and development of periodontitis with Kidney Deficiency.

Key words periodontitis, zinc, Kidney Deficiency

(Original article on page 606)

Study on Therapeutic Effects and Mechanisms of Tetramethylpyrazine on Lung Injury in Acute Haemorrhagic Necrotizing Pancreatitis in Rats

Wang Xing-peng (王兴鹏), Xu Jia-yu (徐家裕), Yuan Yao-zong (袁耀宗), et al

Ruijin Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai (200025)

To evaluate the therapeutic effects and mechanisms of tetramethylpyrazine (TMP), a Chinese herbal medicine, on the lung injury in bile-induced acute haemorrhagic necrotizing pancreatitis (AHNP) in the SD rats, the rats were randomly divided into three groups: sham-operative, untreated and TMP treated. AHNP model were induced by ligation with 5% taurocholate. The changes of lung index, serum lipid peroxide (LPO), TXB_2 , 6-keto-PGF $_{1\alpha}$, and lung pathology at light and electron microscope were all investigated at 1, 6, 12 hours after induction of AHNP model. Survival rate of AHNP in rats were recorded also. Results of the study showed that in untreated group, the time-related progressive pancreatic haemorrhage and necrosis, accompanied by pancreatitis-associated lung injury, such as pronounced pulmonary congestion, alveolar and interstitial edema, polymorphonuclear granulocytes infiltration, transparent membrane formation, the density of layer body in type II endothelial cells decreasing, with some vacuole formation, mitochondria, endoplasmic reticulum swollen, basal membrane of endothelial cells rupture were observed. The level of LPO elevated at 1 hour after induction of AHNP and peaked at 12 hours. TXB_2 and 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ was increased. Using TMP treatment, survival rate increased, and lung at light and electron microscope were much