

血管通对鹌鹑动脉粥样硬化模型的血浆内皮素和降钙素基因相关肽的影响

周亚伟 王 敏 葛争艳 林成仁 陈可冀

内容提要 本研究从分子水平研究血管通抗动脉粥样硬化的作用机制。实验用日本种雄性鹌鹑给予高脂饲料 12 周, 形成动脉粥样硬化后给予血管通 30 天, 取血用放射免疫法测定内皮素和降钙素基因相关肽, 观察血管通对动脉粥样硬化模型血浆内皮素和降钙素基因相关肽以及总胆固醇和甘油三酯的影响。结果表明: 模型形成过程中, 其血浆内皮素升高, 降钙素基因相关肽降低, 总胆固醇和甘油三酯明显升高; 血管通可降低模型的血浆内皮素($P < 0.05$)及降低总胆固醇($P < 0.001$)和甘油三酯($P < 0.001$), 升高其降钙素基因相关肽($P < 0.05$)。上述结果提示: 血管通抗动脉粥样硬化机制可能与其通过降低血浆内皮素和升高降钙素基因相关肽有关。

关键词 血管通 动脉粥样硬化 内皮素 降钙素基因相关肽

Effects of Xueguantong on Plasma Endothelin and Calcitonin Gene-Related Peptide in Quail Atherosclerosis Model ZHOU Ya-wei, WANG Min, GE Zheng-yan, et al *Xiyuan Hospital, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing (100091)*

This paper mainly reported the antiatherogenic mechanism of action of Xueguantong on molecular level. After being established by feeding with high fat diet for 12 weeks, the quail atherosclerosis models were given Xueguantong for 30 days. Then, determining their plasma endothelin and calcitonin gene-related peptide (CGRP) with radioimmunoassay (RIA) and observing the effects of Xueguantong on plasma endothelin and CGRP in quail atherosclerosis models. Results showed that the plasma endothelin increased and CGRP decreased during quail atherosclerosis formation. The plasma endothelin was decreased ($P < 0.05$) and CGRP was increased ($P < 0.05$) by using Xueguantong. It suggested that one of antiatherogenic mechanisms of Xueguantong was decreasing the endothelin and increasing the CGRP.

Key words atherosclerosis, endothelin, calcitonin, gene-related peptide

血管通是以活血化瘀名方——血府逐瘀汤配制成的颗粒冲剂, 血府逐瘀汤有广泛的药理作用, 其中抗动脉粥样硬化作用近年来更为人们所重视。本研究主要是从分子水平研究血府逐瘀汤抗动脉粥样硬化的作用机理。

材料与方法

1 动物 日本种鹌鹑, 雄性, 4 月龄, 体重 80~100 g, 由北京市种禽公司提供。

2 药物与试剂 血管通由厦门中药厂提供, 批号 93102, 同时配成含生药 0.4 g/ml 的溶液。内皮

素和降钙素基因相关肽放射免疫试剂盒由美国 Sigma 公司提供。

3 方法 取雄性日本鹌鹑 60 只, 随机分为 6 组, 每组均为 10 只, 即空白对照组、动脉粥样硬化药前模型组、动脉粥样硬化模型组、血管通大剂量组、血管通小剂量组、阿斯匹林组。分组后从颈静脉取血测定基础总胆固醇和甘油三酯^①。除空白组给予普通饲料外其余各组均给予高脂饲料(高脂饲料即面粉 69%、麸皮 4%、骨粉和贝粉共 6%、胆固醇 1%、羊油 8%、猪油 8%、花生油 4%)。共饲养 12 周, 取血测定总胆固醇和甘油三酯, 同时处死动脉粥样硬化药前模型组动物(验证动脉粥样硬化的形成)。然后开始给药: 空白对照组和动脉粥样硬化模型组给予

1.5 ml/只生理盐水(同体积), 血管通大剂量组按 6 g 生药/kg 给药(即浓度 0.4 g 生药/ml 给予 1.5 ml/只, 每只体重按 100 g 计), 血管通小剂量组按 3 g 生药/kg(0.4 g 生药/ml, 0.75 ml/只)给药, 阿斯匹林组按 10 mg/kg(浓度 1 mg/ml, 1 ml/只)给药, 连续灌胃给药 1 个月后, 采血测定总胆固醇和甘油三酯, 内皮素和降钙素基因相关肽。

4 内皮素和降钙素基因相关肽的测定 取血用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝, 每毫升用 EDTA 1mg,

体积为 20 μ l, 然后 8000 rpm 离心 10 min 分离血浆, 过柱层析后用放射免疫法测定内皮素和降钙素基因相关肽^②。

5 统计学处理方法 全部数据以平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm S$)表示, 采用 t 检验进行统计学处理。

结 果

1 血管通对总胆固醇和甘油三酯的影响 结果见表 1。

表 1 各组总胆固醇和甘油三酯含量比较 (mg%, $\bar{x} \pm S$)

组 别	动物数	总胆固醇			甘油三酯		
		造模前	造模后	给药后	造模前	造模后	给药后
对 照	10	216.3 $\pm$ 5.8	217.3 $\pm$ 5.3	215.4 $\pm$ 6.8	180.2 $\pm$ 20.4	181.8 $\pm$ 21.4	178.4 $\pm$ 18.3
模 型	10	216.5 $\pm$ 6.0	1003.4 $\pm$ 20.3*	734.8 $\pm$ 24.6	181.5 $\pm$ 19.6	648.2 $\pm$ 21.7*	302.3 $\pm$ 19.4*
血管通大剂量	10	216.4 $\pm$ 5.9	1004.8 $\pm$ 18.5*	432.6 $\pm$ 19.4* Δ	185.3 $\pm$ 18.4	658.7 $\pm$ 18.6*	208.4 $\pm$ 21.4* Δ
血管通小剂量	10	217.2 $\pm$ 6.2	1008.7 $\pm$ 19.6*	478.2 $\pm$ 21.4* Δ	187.2 $\pm$ 21.4	652.3 $\pm$ 19.7*	258.5 $\pm$ 17.4* Δ
阿斯匹林	10	215.7 $\pm$ 5.7	1007.5 $\pm$ 23.4*	742.3 $\pm$ 21.8* Δ	183.5 $\pm$ 22.4	649.5 $\pm$ 21.5*	295.6 $\pm$ 24.8* Δ

注: 与对照组比较, * $P < 0.001$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

在动脉粥样硬化模型形成过程中, 总胆固醇和甘油三酯显著升高, 与对照组比较有显著性差异($P < 0.001$), 在给药后, 血管通大小剂量与阿斯匹林组均有降低总胆固醇和甘油三酯的作用, 同模型组比较有显著性差异($P < 0.05$), 而且血管通降低总胆固醇和甘油三酯的作用有良好的量效关系。

2 血管通对内皮素和降钙素基因相关肽的影响 结果见表 2。

表 2 血管通对内皮素和降钙素基因相关肽含量的影响 (pg/ml, $\bar{x} \pm S$)

组 别	动物数	内皮素	降钙素基因相关肽
对 照	10	3.04 $\pm$ 1.03	75.58 $\pm$ 15.36
模 型	10	34.28 $\pm$ 8.15*	37.18 $\pm$ 8.45*
血管通大剂量	10	5.34 $\pm$ 3.12 Δ	87.46 $\pm$ 11.95 Δ
血管通小剂量	10	16.36 $\pm$ 6.25 Δ	71.13 $\pm$ 21.63 Δ
阿斯匹林	10	18.65 $\pm$ 7.24 Δ	64.36 $\pm$ 11.25 Δ

注: 与对照组比较, * $P < 0.001$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

在动脉粥样硬化形成过程中, 内皮素明显升高, 同对照组比较有显著性差异($P < 0.001$), 降钙素基因相关肽明显降低, 同对照组比较有显著性差异($P < 0.001$)。给药后, 血管通大、小剂量组与阿斯匹林组内皮素明显降低, 同模型组比较有显著性差异($P < 0.05$), 而且血管通降低内皮素的作用似有一定的量效关系。血管通大、小剂量组与阿斯匹林组还能升高降钙素基因相关肽的水平, 同模型组比较有显著性差异($P < 0.05$), 血管通升高降钙素基因相关肽的作用也似有良好的量效关系。

讨 论

动脉粥样硬化属于中医“血瘀”、“痰饮”范畴。中医治疗宜调达气机, 活血化瘀, 使血脉无所壅遏。

内皮素为体内最强的促进血管平滑肌细胞生长和增生的多肽, 其作用与生长因子有密切关系, 两者有协同作用; 内皮素还有抑制心肌对乳酸摄取作用^(3~5)。降钙素基因可产生两种不同的 mRNA, 在不同的组织中可进行基因重组, 在甲状腺可转录表达为降钙素, 而在心脏和神经系统可转录表达为降钙素基因相关肽, 故称为降钙素基因相关肽。有强烈的扩张血管作用, 尤其对冠状动脉和内皮素有拮抗作用, 增加心肌收缩力, 对心肌缺血有保护作用⁽⁶⁾。

由于内皮素有促进血管平滑肌细胞增生的作用, 而平滑肌细胞增生又是动脉粥样硬化发生和发展的重要因素, 而血管通能降低动脉粥样硬化模型的血浆内皮素水平, 而且其作用似有量效关系, 表明血管通能够阻止动脉粥样硬化的发生和发展。降钙素基因相关肽降低可导致血管收缩、血压升高、心肌缺血, 这些因素又刺激内皮素释放, 同时血管内皮损伤, 血小板聚集, 微血栓形成, 加重动脉粥样硬化。同样血管通通过升高降钙素基因相关肽也能阻止动脉粥样硬化。总之, 血管通升高降钙素基因相关肽和降低内皮素是其抗动脉粥样硬化的重要机制。

参 考 文 献

1. 徐叔云, 卞如濂, 陈 修, 等. 药理实验方法学, 第 2 版. 北

- 京: 人民卫生出版社, 1991: 1031—1035.
2. 汤 健, 唐朝枢, 杨 军, 等. 内皮素, 第 1 版. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1993: 401—405.
3. 汤 健, 唐朝枢, 赵秋艳, 等. 内皮素对大鼠心血管功能的影响. 生理学报 1989; 41(9): 150—154.
4. 孙双丹, 许 慧, 吴建明, 等. 内皮素与血管紧张素 II 对血管平滑肌细胞的促进增殖作用. 基础医学与临床 1993;

13(1): 55—58.

5. 唐朝枢, 佟利家, 樊 贵, 等. 内皮素对大鼠心肌乳酸转运的影响. 北京医科大学学报 1991; 23(2): 83—85.

6. 汤 健. 降钙素基因相关肽与心血管疾病. 中华心血管病杂志 1989; 17(2): 122—123.

(收稿: 1995—07—31 修回: 1996—05—15)

B 超下观察针刺阳陵泉穴对胆道收缩功能的影响

王力建

作者在 B 超下观察针刺阳陵泉穴激发循经感传对胆道收缩功能的影响。现将有关资料报告如下。

一般资料 观察对象为具有临床症状并经 B 超或 X 线胆囊造影证实为胆囊炎或胆石症患者共 124 例, 其中男 58 例, 女 66 例; 年龄 21~72 岁, 平均 33 岁; 病程 0.5~10 年, 平均 5.25 年; 其中单纯性胆囊炎 98 例, 胆石症合并胆囊炎 26 例。

观察方法

1 分组方法 针刺右侧阳陵泉, 根据患者感传出现的程度分为 3 组, 0 级组: 针感限于局部或向足端放射者; I 级组: 感传过膝至髌关节者; II 级组: 感传过髌关节至胆区或胆区以上者。各组选择 31 例, 另设对照组 31 例, 不加针刺。

2 针刺方法 患者仰卧位, 取右侧阳陵泉, 得气后提针少许, 使针尖朝向病所, 再进针少许, 辅以手轻按压, 然后小幅度持续均匀捻针 3 min, 询问患者感传出现的情况, 并做记录, 留针 30 min。

3 使用仪器 日本产 Aloka-SSD-630 型实时线阵超声诊断仪, 探头频率为 3.5 MHz。

4 观察步骤 受试者清晨禁食禁水, 用 B 超仪测定针前胆囊大小(长×宽)和胆总管内径, 并固定 B 超探头方向和位置, 如前法针刺, 留针 15 min、30 min 时各测定 1 次胆囊大小和胆总管内径, 并计算出针刺前后胆囊的收缩率及胆总管的扩张率。对照组不针刺, 观察方法与针刺组相同。

结 果

1 针刺后循经感传对胆囊收缩的影响 见表 1。

15 min、30 min 胆囊收缩 0 级、I 级、II 级组分别与对照组比较均有显著性差异($P < 0.01$), II 级组与 0 级、I 级组比较均有显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

2 循经感传对胆总管扩张的影响 见表 2。

15 min 和 30 min 胆总管扩张率 0 级、I 级、II 级组分别与对照组比较均有显著性差异($P < 0.05$)。

表 1 不同程度感传针刺前后胆囊大小变化比较 (cm^2 , $\bar{x} \pm S$)

组 别	例数	针前	针后 15 min		针后 30 min	
			大小	收缩率(%)	大小	收缩率(%)
0 级	31	17.8±6.1	14.1±5.1	20.1±11.8* Δ	12.1±4.7	30.8±14.5* $\Delta\Delta$
I 级	31	17.7±4.9	13.9±4.0	20.8±11.4* Δ	11.3±3.5	35.3±12.1* $\Delta\Delta$
II 级	31	18.2±4.3	12.9±3.7	28.7±11.2*	9.3±2.7	47.8±10.1*
对照	31	15.3±6.1	15.2±6.1	0.7±8.5	15.3±6.4	0.4±13.4

注: 与对照组比较, * $P < 0.01$; 与 II 级组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 2 不同程度感传针刺前后胆总管内径变化比较 (cm, $\bar{x} \pm S$)

组 别	例数	针前	针后 15 min		针后 30 min	
			内径	扩张率(%)	内径	扩张率(%)
0 级	31	0.34±0.12	0.43±0.13	34.0±29.7*	0.50±0.15	59.9±54.1*
I 级	31	0.36±0.14	0.49±0.20	38.0±33.5*	0.62±0.23	67.4±48.7*
II 级	31	0.30±0.16	0.40±0.21	41.2±36.8*	0.46±0.20	71.1±68.1*
对照	31	0.49±0.23	0.49±0.22	1.3±18.1	0.50±0.23	4.3±18.1

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$

讨 论 本研究结果提示循经感传越显著, 留针时间越长, 胆囊收缩功能越强, 胆总管扩张越明显。

可见针刺阳陵泉穴对胆道疾病患者有明显治疗作用, 可使胆囊收缩功能增强, 胆总管扩张, 有利于胆道炎性分泌物的排泄及胆石的排出。

山东中医学院附属医院特检科(济南 250011)

(收稿: 1995—04—24 修回: 1995—12—15)