

· 实验研究 ·

胎羊窘迫时丹参注射液对脐动脉
血液动力学的影响*李笑天¹ 庄依亮¹ 常 才¹ 吴国强² 沈霖霖² 周光兴³
张珏华¹ 吕美铭³ 时 浩³ 王 宏¹

内容提要 **目的:**探讨丹参注射液对胎羊窘迫时脐动脉血液动力学的影响。**方法:**用妊娠绵羊(湖羊)3只,于妊娠116~125天行胎羊股动脉插管达腹主动脉入口水平,脐动脉置电磁流量计探头。经导管注射微小明胶颗粒阻塞胎盘,建立胎儿窘迫模型;通过动脉插管定期注射丹参注射液2ml,3只羊共6次,记录用药前后脐动脉血流和胎羊腹主动脉血压信号。用快速傅里叶转换把信号转换为输入阻抗频谱,计算脐动脉阻力(R)和阻抗(Z)。**结果:**应用丹参注射液后R明显下降($P < 0.05$),且下降幅度与丹参应用前的R之间有明显的相关性($r = -0.85, P < 0.001$)。Z无明显的改变。**结论:**在胎盘阻塞引起的胎羊窘迫时丹参注射液能降低脐动脉阻力;下降的幅度与用药前脐动脉阻力呈正相关。

关键词 胎儿窘迫 丹参注射液 频谱分析 脐动脉 血液动力学

Effect of Salvia Miltiorrhiza Injection on Umbilical Artery Hemodynamics during Fetal Distress in Ewe Li Xi-aotian, Zhuang Yiliang, Chang Cai, et al *The Hospital of Obstetrics and Gynecology, Shanghai Medical University, Shanghai (200011)*

Objective: To study the effect of Salvia Miltiorrhiza injection (SMI) on umbilical artery hemodynamics during fetal distress in ewe. **Methods:** Intrauterine surgery were performed at 116~125 gestational days in 3 pregnancy sheep for insertion of vascular catheters at abdominal aorta from femoral artery and for implantation of a electromagnetic flowmetre probe around umbilical artery. Gelatin microsphere injection to abdominal aorta through vascular catheter for obstruction of placental-fetal circulation. 2 ml of SMI was used 6 times(2 times each sheep), and the signs of umbilical artery blood flow and wave forms of fetal abdominal aorta blood pressure were recorded before and after injections of gelatin microsphere or SMI. The fast Fourier translation (FFT) was used to turn signs in time domain into powers spectral of input impedance in frequency domain for resistance and characteristic impedance of umbilical artery. **Results:** After the SMI was injected into fetal abdominal aorta, the resistance of umbilical artery was significantly reduced ($P < 0.05$), and the changes of resistance was significantly relative with the resistance before SMI injected ($r = -0.85, P < 0.001$). But there were no significantly different impedance between before and after SMI treatment ($P > 0.05$). **Conclusions:** The SMI to fetal abdominal aorta can decrease umbilical artery blood flow resistance and the changes of resistance was significantly relative to that before SMI treatment.

Key words fetal distress, powers spectral analysis, Salvia Miltiorrhiza injection, umbilical artery, hemodynamics

中医学认为丹参具有活血化瘀作用。近十年来,

许多研究发现丹参制剂具有较广泛的药理作用,其中之一是在缺血缺氧时,对组织和器官的保护作用,但对胎儿缺血缺氧是否有同样的作用,目前尚无足够的证据。本研究拟通过经胎羊腹主动脉注射微小明胶颗粒(简称微球)的方法,建立胎儿窘迫的妊娠羊动物模型,

*国家自然科学基金资助项目(No.39570737)

1. 上海医科大学妇产科医院(上海 200011);2. 上海医科大学生物医学工程系;3. 上海医科大学动物部

在不同的缺血时期经胎羊腹主动脉注射丹参注射液,观察用药前后脐动脉的阻力和阻抗改变情况,判断丹参注射液对胎儿窘迫的疗效。

材料与方法

1 实验动物 健康妊娠绵羊(湖羊)3 只,羊龄 2~3 岁,体重 22~25kg,浙江省湖州市塔山养殖场提供;于妊娠 116~125 天(足月妊娠 150 天)行宫腔内胎儿外科手术。

2 孕羊的外科手术 母羊于术前 48h 开始禁食,术前 24h 禁水;术前和术中用氯安酮和异戊巴比妥钠联合麻醉。麻醉成功后母羊取 15 度左侧卧位固定,于下腹部近腹中线分层进腹,探查子宫,了解胎方位,固定胎羊后肢后切开子宫壁,拉出后肢,于胎羊腹股沟中点偏内侧处分离股动脉,远端结扎,近端插入动脉导管,使导管顶端达到胎羊的腹主动脉水平;暴露脐带,距胎羊端 5cm 处分离一根脐动脉,置直径 4mm 的电磁流量计探头,固定后回纳脐带于宫腔内;同时宫腔内放置一根导管补充羊水,一根电极接地。缝合子宫壁和母羊腹壁,导管和电极引至母羊背部固定。

3 手术前后护理 术中和术后母羊颈静脉插管补液,预防感染(灭滴灵 1.830g/500ml 静脉滴注,青霉素 160 万 u 肌肉注射),术后抑制宫缩(羟苯羟麻黄碱 5mg,肌肉注射,每天 2 次),用灭菌肝素盐水疏通导管。术后根据羊水丢失量经羊膜腔导管补充 37℃ 生理盐水。

4 胎儿窘迫模型的建立及丹参的应用 胎羊的动脉导管接压力换能器,电磁流量计探头接电磁流量计,再通过多功能生理记录仪连续动态监测胎羊的腹主动脉血压和脐动脉的血流量波形。手术后观察母羊的各项指标动态变化至少 1h 以上,稳定后予以进一步实验⁽¹⁾。用直径为 50 μ m 的明胶微球和生理盐水配成 10mg/ml 的悬液,经胎羊腹主动脉导管注射微球,每次 0.5ml,每隔 15~20min 注射 1 次,建立胎儿窘迫的动物模型⁽²⁾;当脐动脉血流波形的舒张期末的血流缺损时,注射丹参注射液 2ml。待胎羊血流和血压稳定后,再注射 0.5ml 微球(或丹参 2ml),每只重复注射丹参 2 次,共 6 次(即 1 号羊于注射第 2 次微球后连续注射 2 次丹参,2 号羊分别于注射微球第 1 次,第 3 次后各注射丹参 1 次;3 号羊分别于注射微球第 3 次,第 4 次后各注射丹参 1 次)。每次注射前后均检测脐动脉血流量和胎羊腹主动脉血压波形。用快速傅里叶转换的方法把脐动脉血流和腹主动脉血压波形的时域信号转化为频域中的幅度密度谱。计算出脐动脉血流的阻力

(R)和阻抗(Z)⁽³⁾。

5 统计学方法 应用 SPSS 公司出版的 SPSS for Windows 6.0 版本的统计软件包进行统计分析。

结 果

1 注射丹参注射液前后胎羊脐动脉阻力的动态变化 见表 1。注射微球后,胎羊脐动脉的阻力均升高,注射丹参液后,阻力均有不同程度的下降($P < 0.05$);当胎羊脐动脉的阻力越高,注射丹参注射液后,阻力下降的幅度越大,且注射丹参后脐动脉阻力的下降值(DR,设 $DR = R_2 - R_1$,负值表示 R 下降,正值表示 R 上升)与注射前的脐动脉阻力(R_1)之间有明显的相关性(见图 1),相关系数 $r = -0.85$, $P < 0.001$ 。二者的回归方程:

$$DR = -0.218152 \cdot R_1 + 85.856532 \dots\dots\dots (1)$$

表 1 应用丹参注射液后胎羊脐动脉的阻力和阻抗变化 ($\text{kPa} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)

动物 序号	注射 丹参	R_1	R_2	DR	Z_1	Z_2	DZ
1 号羊	第 1 次	1324.5	806	-518.6	28.7	18.8	-9.9
	第 2 次	806.0	262	-543.2	18.8	14.1	-4.7
2 号羊	第 1 次	254.4	225	-29.3	32.9	39.0	6.1
	第 2 次	1348.8	706	-642.5	57.1	82.2	25.1
3 号羊	第 1 次	126.0	132	6.8	20.1	21.4	1.3
	第 2 次	926.2	143	-782.4	25.9	21.2	-4.7

注:DR:应用丹参前后脐动脉阻力的变化($R_2 - R_1$); Z_1 :应用丹参前脐动脉的阻抗; Z_2 :应用丹参后脐动脉的阻抗;DZ:应用丹参前后脐动脉阻抗的变化值

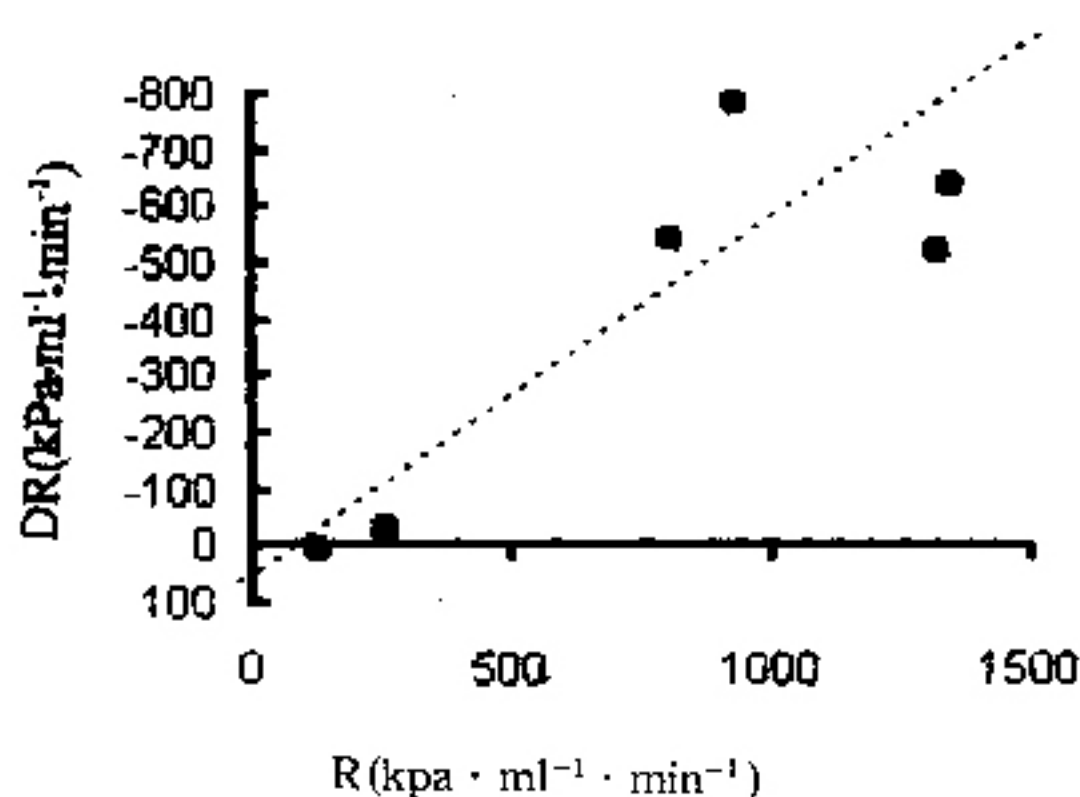


图 1 注射丹参后,脐动脉阻力的改变(DR)与注射前的阻力(R)之间的关系;虚线表示 R 和 DR 的回归线,点表示 R 和 DR 实际对应关系

2 注射丹参注射液前后胎羊脐动脉血流阻抗的动态变化 见表 1。注射微球后,脐动脉的阻抗无明

显改变,且注射丹参注射液后,脐动脉血流阻抗的改变无明显的规律。注射丹参前的脐动脉阻抗和注射后的阻抗之间无明显的差异($P>0.05$)。

讨 论

本研究结果显示:在胎盘阻塞引起的胎儿窘迫的动物模型中,丹参具有降低脐动脉阻力的作用;并且,注射丹参注射液后,脐动脉阻力下降的幅度与注射前的阻力大小具有线性关系;但是,丹参与脐动脉血流阻抗无明显的相关性。因此,在胎儿窘迫早期,当脐动脉阻力不高时,丹参的作用不大;随着胎儿窘迫的严重程度增加,丹参的调节作用逐渐加强。

丹参具有扩张血管,调节微循环的作用,并广泛地应用于心血管疾病的防治。其主要机制有以下几个方面:丹参制剂有减少 ATP 降解作用⁽⁴⁾;具有保护超氧化物歧化酶作用,并抑制氧自由基的释放^(5,6);降低组织的钙离子的含量⁽⁷⁾;另外还有保护血管内皮细胞的作用等^(8,9)。由于本试验应用明胶微球颗粒引起小血管机械性梗阻,药物很难使血管再通,丹参应用后脐动脉的阻力下降可以解释为通过以上的机制使胎盘循环中其他关闭的血管开放。本研究提供了应用丹参后胎羊脐动脉血液动力学变化的直接证据。

在胎盘阻塞引起胎儿窘迫的情况下,丹参能降低脐动脉血流的阻力,并且改善的程度与用药前的脐动脉阻力本身有关,在正常胎儿或胎儿窘迫早期,胎盘阻塞程度不高,脐动脉阻力较低,丹参扩血管作用弱,随着缺血缺氧程度的加重,丹参的扩血管、改善胎盘循环的作用不断加强。丹参的这种双相作用对临床胎儿窘迫的治疗十分有利;然其机制似乎不能完全用目前的理论解释,有待于进一步研究。

本研究对妊娠晚期的孕羊进行胎儿外科手术,对胎羊腹主动脉进行插管,同时置电磁流量计探头于脐动脉,建立了胎儿介入性实验的动物模型,这样对于胎羊即时的血液动力学监测,胎羊动脉血的采集,以及胎羊经动脉直接给药等方面都显得方便、可行,为治疗胎儿疾病的药物在体研究提供了一种新的方法和思路,尤其是中医中药的研究和开发。

参 考 文 献

1. 李笑天,庄依亮,周光兴,等. 胎儿介入性实验的动物模型. 上海医科大学学报 1997;24(增刊):41—45.
2. 李笑天,庄依亮,吴国强,等. 明胶微球阻塞胎羊胎盘血管的血液动力学变化. 中华妇产科杂志 1998;33(6):363—364.
3. William RM. Hemodynamics. 1st ed. Maryland: Wavely Press, 1882:157—190.
4. 马丽英,王孝铭,高翠霞,等. 丹参加温血持续灌注对心肌缺血再灌注损伤心肌能量物质影响的动态观察. 中国病理生理杂志 1994;10(6):587—590.
5. 徐罗玲,吴琦,王佰瑞,等. 丹参酮对中性粒细胞氧自由基释放的抑制效应. 中国病理生理杂志 1994;10(6):635—638.
6. 刘建东,唐汝愚. 丹参酮对大鼠实验性脑梗塞的防治作用. 中国病理生理杂志 1993;9(3):369—372.
7. 刘成玉,王 俊. 丹参、川芎嗪对家兔再灌注心律失常发生的影响. 中国病理生理杂志 1993;9(5):621—640.
8. 毛申兰,张彩英,黄桂秋,等. 丹参对血管平滑肌细胞抑制内皮细胞分泌的纤溶酶原激活物活性的影响. 中国病理生理杂志 1991;7(2):134—137.
9. 李哲泓,吴惠民,康保安,等. 异丙肾上腺素对心肌细胞电活动的影响及丹参的保护作用. 中国病理生理杂志 1993;9(1):17—19.

(收稿:1997-07-07 修回:1998-05-02)

征 订 启 事

▲《中国中药杂志》由中国药学会主办,中国中医研究院中药研究所承办,为综合性中药学术刊物,普及与提高相结合,国内外公开发行人。主要报道中药的本草、资源、栽培、鉴定、炮制、药剂、化学、药理、中药理论、临床、合理用药等方面的研究成果与经验。读者对象是从事中药生产、企业管理、药房、科研、教学及医疗等单位的中医药工作人员。本刊为月刊,每期定价 5.00 元,全国各邮局均可订阅。本刊邮发代号 2—45,国外代号 M399,国内统一刊号 CN11—2272。地址:北京东直门内北新仓 18 号 邮编:100700。

▲《湖北中医杂志》(月刊)是综合性中医药科技期刊,由湖北中医学院主办,国内外公开发行人。本刊注重临床,面向基层,突出中医特色,兼顾中西医结合。内容充实,切合实用。设有专家论坛、老中医经验、临床研究与报道、学术探讨、方药研究、针灸按摩、新药观察、验方新编、改革与管理、综述等栏目,用以介绍、交流中医与中西医结合研究的最新成果。适宜各级中医、中西医结合工作者和中医爱好者阅读。本刊从 1999 年起由双月刊改为月刊,每月 10 日出版。每册定价 2.50 元,全年 30.00 元。统一刊号:CN42—1189/R。国内代号:38—52,国外代号:BM753。欢迎新老订户订阅。如读者在当地邮局订阅不便,本社可代办邮购。地址:武汉市武昌区云架桥 110 号湖北中医学院内 邮编:430061 电话:(027)88910096。