

· 实验研究 ·

中医不同治法对糖尿病大鼠冠状动脉结扎致心肌缺血预防作用的对比观察*

李赛美 熊曼琪 林安钟 许庆文 郑海霞 胡永珍 何 敏

内容提要 目的:比较中医不同治法对糖尿病大鼠冠状动脉结扎致心肌缺血的预防作用。方法:采用链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)大鼠加冠状动脉结扎致心肌缺血模型,以加味桃核承气汤及拆方组成不同治法,观察其对心肌缺血面积、心电图异常率、T波、术后 2h 存活率的影响。结果:中医治疗各组均能显著降低心肌缺血面积,提高存活率($P < 0.05$, $P < 0.01$),尤以综合组明显。加味桃核承气汤组、综合组对心电图 T 波异常有显著改善作用($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论:益气养阴、泄热通下、重视活血是防治糖尿病冠心病的有效治法。

关键词 中医治法 糖尿病大鼠 冠状动脉结扎 心肌缺血

Contrast Observation on Preventive Effect of Different Traditional Chinese Medicine Treatments on Coronary Artery Ligation Induced Myocardial Ischemia in Rats with Diabetes Mellitus LI Saimei, XIONG Manqi, LIN Anzhong, et al *Guangzhou Traditional Chinese Medicine University, Guangzhou (510407)*

Objective: To compare the preventive effect of different TCM treatment on coronary artery ligation induced myocardial ischemia in rats with diabetes mellitus. **Methods:** Model rats of diabetes mellitus induced by streptozotocin were used to form myocardial ischemia models by coronary artery ligation, which were treated by modified Taohe Chengqi Decoction (TCD) and different combination of its ingredients. The effect of different TCM treatment on ischemic area, arrhythmia rate and T-wave in electrocardiogram, and 2 hrs postoperational survival rate were observed. **Results:** Effect of reducing ischemic area and raising survival rate ($P < 0.05$, $P < 0.01$) showed in all the groups treated by different TCM treatment, especially in the group treated with comprehensive TCM. Obvious improvement on T-wave revealed in the groups treated with TCD and comprehensive TCM ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Invigorating Qi and Nourishing Yin, Expelling Heat by purgation and accentuating on activating blood circulation is an effective method of TCM in treating and preventing diabetic coronary heart disease.

Key words traditional Chinese medicine treatment, diabetic rat, coronary artery ligation, myocardial ischemia

既往研究表明中医泄热通下法及益气养阴法对糖尿病大鼠心肌病变超微结构有显著改善^[1]。为进一步探讨中医不同治法对糖尿病心肌缺血动物模型的预防作用,我们于 1998 年 9~11 月,以加味桃核承气汤拆方为基础,观察了中医不同治法对链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)大鼠冠状动脉结扎致心肌缺血的预防作用,现报告如下。

材料和方法

1 动物及分组 清洁级 SD 雄性大鼠,体重 200~280g,由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供。随机分为正常组(8只)及造模组(80只),STZ 造模 40 天后,分为模型组(10只)、模型加中药组(简称治疗组,61只)。后者依中药组方不同进一步分为加味桃核承气汤组(简称桃核承气组)11只、益气养阴组 12 只、活血化瘀组 11 只、泄热通下组 12 只、综合组 13 只。

2 药物 加味桃核承气汤:黄芪 30g 生大黄 6g 桃仁 10g 桂枝 6g 芒硝 3g 麦冬 12g 生地

* 国家中医药管理局青年基金课题(No. A95-11)

广州中医药大学(广州 510407)

15g 玄参 12g 甘草 3g; 益气养阴方: 生地 15g 玄参 12g 麦冬 12g 黄芪 30g; 活血化瘀方: 桃仁 10g 桂枝 6g 熟大黄 6g; 泄热通下方: 生大黄 6g 芒硝 3g 甘草 3g; 综合方: 加味桃核承气汤加水蛭 10g。各组中药经煎煮—合并—加热—浓缩—酒精沉淀—抽滤—消毒—分装, 制为每毫升含生药 2g 腹腔注射液 (由广州中医药大学第一附属医院临床药理研究室制备)。

3 试剂及仪器 造模试剂 STZ 为 Sigma 公司产品。N-BT 购自上海前进试剂厂, 用 0.2mmol Tris 液配制成 0.125% 溶液。小动物呼吸机 (TKR-2000A 型) 由江西特力麻醉呼吸设备公司生产。电生理仪 (RM-600 型) 由日本光电株氏会社生产。

4 模型制作及实验方法 糖尿病动物模型复制: 所有大鼠禁食 12h, 造模组按 60mg/kg 体重的剂量腹腔内注射 STZ (溶于 0.1mol/L 柠檬酸缓冲液, pH4.4); 正常组腹腔内注射等量的柠檬酸缓冲液。1 周后复查空腹血糖 $>11.1\text{mmol/L}$ 确认为糖尿病模型。糖尿病心肌缺血模型复制参考《药理实验方法学》^[2] 结扎冠状动脉引起心肌梗塞法。糖尿病动物模型成功后, 各组均普通饲料喂养 4 周, 大鼠予 1.5% 戊巴比妥麻醉 (2ml/kg), 在人工呼吸条件下开胸 (呼吸器频率为 54 次/min, 呼吸量为 2ml/100g), 剪断左侧胸廓第 3~5 肋, 剪开心包膜暴露心脏, 用小圆针和 0 号线在左心耳下缘穿越左冠状动脉, 于肺动脉圆锥旁出针。各中药组于冠脉结扎前 30min 注射 5g 生药/kg, 模型及空白组注射等量蒸馏水。分别于冠脉结扎前、术后 10、20、30、60、90、120min, 测录 ECG, 观察 HR、T 波、异律率, 并计算动物 2h 存活率。心肌缺血区测算: 取出心脏用 0.125% N-BT 将心脏切片染色^[3], 分别称出全心着色和不着色的心肌重量, 计算心肌缺血面积。

5 统计学方法 组间比较与组内比较均采用配对 t 检验。

结 果

1 正常组与模型组血糖、体重(W)、心脏重量/体重比较 见表 1。模型组腹腔注射 STZ 40 天后体重明显下降, 血糖升高, 且心脏重量增加, 与正常组比较有显著性差异 ($P<0.01$), 正常组血糖也有所提高。

2 各组心肌缺血面积、ECG 异律率及 2h 存活率比较 见表 2。模型组结扎后, 心肌缺血面积较正常组结扎后显著增大 ($P<0.01$), 2h 存活率降低 ($P<0.05$); 各中药治疗组结扎后, 虽缺血面积尚未达到正

常组结扎后水平 ($P<0.05$), 但已较模型组有显著改善 ($P<0.01$), 存活率提高 ($P<0.05$), 已接近正常水平, 其异律率也呈现正常 $<$ 治疗 $<$ 模型, 依次上升趋势, 但无显著性差异。各中药治疗组比较见表 3。综合组较桃核承气组和益气养阴组心肌缺血面积有显著改善 ($P<0.05$), 2h 存活率以活血化瘀组最低 ($P<0.05$), 可能与其异律率较高有关, 其余各组无显著性差异。

3 不同治法对冠脉结扎后 T 波改变的影响 见表 4。模型组在冠脉结扎术前, T 波已有显著性升高 ($P<0.01$), 表明在糖尿病造模 1 个月后, 心肌缺血已经存在。在施行冠脉结扎术后, 分别于 5、10、20、30、60、90min, T 波仍居高不下 ($P<0.01$), 在 120min 时差异略有缩小, 但仍显著高于正常组 ($P<0.05$)。治疗组中, 综合组于结扎术后 30min, 心肌缺血有所改善, T 波回落, 与模型组比较有显著性差异 ($P<0.05$)。加味桃核承气汤组分别于 60、90min T 波回落, 与模型组比较有显著性差异 ($P<0.05$), 并接近正常水平 ($P>0.05$), 且与自身术前比较, 分别于 20、60、90、120min 心肌缺血得到明显改善 ($P<0.05$, $P<0.01$)。

表 1 正常组与模型组血糖、W、心脏重量/体重比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	W(g)	血糖(mmol/L)	心脏重量/体重(%)
正常 注射前	8	293.25 $\pm$ 42.74	2.73 $\pm$ 0.38	—
注射后	8	331.25 $\pm$ 122.18	3.38 $\pm$ 0.83 *	3.11 $\pm$ 0.20
模型 造模前	80	295.95 $\pm$ 22.96	2.79 $\pm$ 0.38	—
造模后	71	207.49 $\pm$ 35.19 ** Δ	22.45 $\pm$ 6.99 ** Δ	3.62 $\pm$ 0.39 Δ

注: 与本组造模前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与正常组造模后比较, $\Delta P<0.01$

表 2 各组心肌缺血面积、ECG 异律率及存活率比较 (%)

组别	n	缺血面积($\bar{x} \pm s$)	异律率	存活率
正常	8	11.76 $\pm$ 7.52	37.5	100.0 Δ
模型	10	31.18 $\pm$ 15.48 **	72.7	63.6
治疗	59	20.73 $\pm$ 11.29 * Δ Δ	52.5	89.8 Δ

注: 与正常组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与模型组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

表 3 不同治法组心肌缺血面积、异律率及存活率比较 (%)

组别	n	缺血面积($\bar{x} \pm s$)	异律率	存活率
桃核承气	11	22.96 $\pm$ 8.87 *	63.6	100.0 Δ
益气养阴	12	23.52 $\pm$ 13.10 *	50.0	91.7 Δ
活血化瘀	11	21.06 $\pm$ 13.62	72.7	54.5
泄热通下	12	21.06 $\pm$ 13.62	41.7	100.0 Δ
综合	13	15.18 $\pm$ 10.93	38.5	100.0 Δ

注: 与综合组比较, * $P<0.05$; 与活血化瘀组比较, $\Delta P<0.05$

表 4 中医不同治法对冠脉结扎后 T 波改变的影响 (mV, $\bar{x} \pm s$)

组别	术前	术后						
		5	10	20	30	60	90	120(min)
正常	0.09 ± 0.03 (8)	0.07 ± 0.03 (7)	0.10 ± 0.08 (6)	0.07 ± 0.07 (7)	0.07 ± 0.08 (8)	0.09 ± 0.09 (7)	0.13 ± 0.07 (6)	0.15 ± 0.09 (4)
模型	0.33 ± 0.08** (10)	0.30 ± 0.15** (9)	0.33 ± 0.11** (7)	0.28 ± 0.20** (9)	0.34 ± 0.14** (9)	0.41 ± 0.17** (7)	0.4 ± 0.13** (5)	0.32 ± 0.08* (5)
桃核承气	0.38 ± 0.10** (11)	0.32 ± 0.13** (10)	0.33 ± 0.14** (9)	0.27 ± 0.15**△ (10)	0.30 ± 0.17** (10)	0.24 ± 0.15*△△△ (9)	0.22 ± 0.16△△△ (8)	0.20 ± 0.14△△ (9)
益气养阴	0.36 ± 0.09** (12)	0.34 ± 0.12** (11)	0.34 ± 0.12** (9)	0.40 ± 0.15** (9)	0.41 ± 0.16** (8)	0.44 ± 0.18** (8)	0.43 ± 0.23** (8)	0.43 ± 0.26** (8)
活血化瘀	0.36 ± 0.13** (11)	0.34 ± 0.14** (9)	0.33 ± 0.16** (9)	0.33 ± 0.16** (9)	0.35 ± 0.15** (9)	0.27 ± 0.14** (6)	0.30 ± 0.13** (5)	0.32 ± 0.13* (5)
泄热通下	0.34 ± 0.10** (12)	0.29 ± 0.09** (11)	0.33 ± 0.10** (10)	0.31 ± 0.12** (11)	0.30 ± 0.14** (11)	0.34 ± 0.17** (10)	0.29 ± 0.17** (8)	0.35 ± 0.22* (8)
综合	0.30 ± 0.08** (13)	0.26 ± 0.10** (13)	0.25 ± 0.10** (13)	0.27 ± 0.12** (13)	0.25 ± 0.10**△ (13)	0.29 ± 0.16** (10)	0.29 ± 0.12** (8)	0.28 ± 0.12* (8)

注:与正常组同时相比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与本组术前比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$;与模型组同时相比较,▲ $P < 0.05$;()内为鼠数

讨 论

糖尿病心脏病指糖尿病并发或伴发的心脏病,包括冠心病、心肌病、心脏植物神经病变。由于该病与心血管病高度相关,且具有发病率高、发病早、病变重,症状不典型、进展快、易发生心梗等特点^[3],已成为近年研究的热点。该病属中医“胸痹”、“真心痛”、“心悸”等范畴,其病机主要为消渴日久,阴虚燥热日甚,耗伤气阴,心脉失养,气不运血,血瘀心脉所致^[4]。近年随着血瘀证和活血化瘀研究深入,“气阴两虚,脉络瘀阻”为糖尿病并发症病理基础,已为人们所共识。苏爱铎提出糖尿病及其并发症当以益气养阴、活血化瘀为优^[5];熊曼琪熔益气养阴、活血化瘀、泄热通下三法于一炉,以加味桃核承气汤治疗糖尿病及并发症取得显著疗效^[6]。

辨证论治是中医的特色和优势,积极探寻中医不同治法对糖尿病心脏病的防治作用,对于提高中医糖尿病心脏病整体辨治水平具有重要意义。既往研究表明益气养阴法和泄热通下法对糖尿病大鼠心脏病变形成具有良好阻断作用^[1],其机理可能与其降糖、降脂、改善胰岛素抵抗,抗氧自由基损伤等效应密切相关^[7]。本实验改中药口服为腹腔注射,着力观察糖尿病急性心肌缺血时中药的预防作用,初步结果显示:中医益气养阴、活血化瘀、泄热通下任何一法对糖尿病心肌缺血均有一定效果,而诸法合用,且重视活血的效果更佳。全程动态观察表明,辨证论治是提高中医疗效的根本。在糖尿病早期,仍以阴虚燥热或气阴不足为主,或益气养阴,或泄热通下,对于糖尿病治疗及并发症预防均有一定作用,活血化瘀法似不提倡早用;在糖尿病中晚期,或有典型心肌缺血症状时,则以综合治法为佳,活血化瘀必用,但不宜单独使用,否则可能因异律率提高

而降低疗效。

既往研究证实,STZ 糖尿病大鼠,饲养 4 周,即可出现心肌损害,心肌电镜观察:心肌纤维脂滴增多并有空泡,线粒体周围和肌原纤维之间有糖原颗粒沉积,肌原纤维排列紊乱、间隙扩大水肿,肌丝溶解、断裂、坏死,线粒体肿胀、变性、坏死,毛细血管基底膜增厚^[8]。同时伴见高糖、高脂、胰岛素抵抗、氧自由基水平上升、心脏增大、ECG 示 T 波上抬、心肌缺血,在上述基础上再行冠状动脉结扎,与临床糖尿病冠心病基本吻合,且重复性好,不失为糖尿病心脏病实验研究的较好载体。

参 考 文 献

1. 郑高飞,李赛美,熊曼琪,等.加味桃核承气汤各组分对糖尿病大鼠心肌病变影响的电镜研究.实用中西医结合杂志 1998;11(24):2368—2369.
2. 徐叔云,卞如濂,陈修主编.药理实验方法学.第 2 版.北京:人民卫生出版社,1994:921,938.
3. 吴可光.糖尿病心血管病变的临床处理.实用内科杂志 1991;11(12):631—632.
4. 钱秋海.实用糖尿病治疗保健学.济南:山东大学出版社,1993:293.
5. 苏爱铎,卢景芬,何丽莉,等.降糖通脉宁对糖尿病大鼠血清及组织氧自由基的影响.中国中西医结合杂志 1993;13(5):291—293.
6. 熊曼琪,梁柳文,林安钟,等.加味桃核承气汤治疗 II 型糖尿病的临床与实验研究.中国中西医结合杂志 1992;12(2):74—76.
7. 李赛美,熊曼琪,林安钟,等.不同治法阻断糖尿病大鼠高糖、高脂、胰岛素抵抗的初步观察.中国中医基础医学杂志 1999;5(8):34—37.
8. 郑高飞,李赛美,熊曼琪,等.链脲佐菌素糖尿病大鼠心肌的超微结构病变.武汉大学学报 1997;(8):129—130.

(收稿:1999-04-07 修回:2000-02-06)