

· 基础研究 ·

梗阻性黄疸大鼠血栓素 A₂ 与前列环素 I₂ 变化及丹参的干预作用秦琦瑜¹ 陈进军¹ 张庆富² 李 勇³ 王丰江²

摘要 目的 观测梗阻性黄疸(OJ)大鼠血浆血栓素 A₂(TXA₂)、前列环素 I₂(PGI₂)及肾皮质微循环的变化,探讨 OJ 肾损伤的机制及丹参的治疗作用。**方法** 将 SD 大鼠分为假手术组、胆总管结扎组(模型组)及丹参干预组(丹参组),每组分 3、7、10 天 3 个时相,每个时相 8 只。测定血浆 TXA₂、PGI₂、尿素氮(BUN)及肌酐(Cr)水平,计算 T/P 比值。应用 WX-9 型微循环显微镜观测各组相应时相肾皮质微血管管径的变化。**结果** 模型组与假手术组比较各时相 T/P 值升高,肾皮质微血管收缩,7、10 天血 BUN、Cr 水平升高($P < 0.05$),且随胆道梗阻时间延长变化更加明显($P < 0.05$)。丹参组与模型组比较各时相 T/P 值降低,7、10 天肾皮质微血管扩张,10 天血 BUN 及 Cr 水平下降($P < 0.05$)。**结论** 血 T/P 比值升高及肾脏微循环障碍是 OJ 肾损伤的重要原因,丹参注射液对梗阻性黄疸肾损伤有干预作用。

关键词 梗阻性黄疸;肾脏;微循环;血栓素 A₂;前列环素 I₂;丹参注射液

Alteration of Thromboxane A₂ and Prostacyclin Levels in Rats with Obstructive Jaundice and the Effect of *Salviae Miltiorrhizae* on Them QIN Qi-yu, CHEN Jin-jun, ZHANG Qing-fu, et al *Department of Hepatic Surgery, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang (050051)*

ABSTRACT Objective To observe the alteration of plasmal levels of thromboxane A₂ (TXA₂) and prostacyclin (PGI₂) as well as changes of microcirculation in renal cortex of obstructive jaundice model rats, and to study the effect of *Radix Salviae miltiorrhizae* (SM) on them. **Methods** SD rats were randomly divided into three groups: the sham operation group (A), the common bile duct ligation model group (B), and the SM treated model group (C). Their blood plasma TXA₂/PGI₂ ratio (T/P), blood levels of urea nitrogen (BUN) and creatinine (Cr) were determined respectively in batches (8 rats from each group) on the 3 rd, 7 th and 10 th day, their capillary caliber (CC) in renal cortex was measured at the same time points using WX-9 type microcirculation microscope. **Results** Compared with Group A, T/P was higher and CC was smaller in Group B at all the time points. Levels of BUN and Cr increased on day 7 and day 10 after modeling ($P < 0.05$), and they were increasing markedly along with the longation of the obstructive time ($P < 0.05$). As compared with Group B, T/P was lower and CC was expanded in Group C, with levels of BUN and Cr lowered on day 10 ($P < 0.05$). **Conclusion** T/P elevation and renal microcirculation obstacle are the important factors for inducing renal injury in obstructive jaundice, and SM shows a protective effect on kidney against the injury.

KEYWORDS obstructive jaundice; kidney; microcirculation; thromboxane A₂; prostacyclin; *Salviae Miltiorrhizae* Injection

急性肾功能衰竭是梗阻性黄疸(obstructive jaundice, OJ)患者术后死亡的主要原因之一, OJ 引起的肾损伤原因是多方面的, 近来研究表明, 微循环障碍以及

一些炎性介质和血管活性物质起重要作用。血浆血栓素 A₂(TXA₂)和前列环素 I₂(PGI₂)是调节血管张力的重要生物活性物质, 参与多种疾病的发生和发展。丹参常用于防治与微循环障碍相关的重要脏器的疾病。本研究复制大鼠 OJ 模型, 观测 OJ 大鼠血浆 TXA₂ 和 PGI₂ 比值及肾皮质微循环的变化, 探讨 OJ 肾损伤的机制及丹参的治疗作用, 为临床防治 OJ 引起的肾损伤提供实验依据。

基金项目:河北省科技支撑计划项目(No. 072761964)

作者单位:1. 河北医科大学第一医院肝胆外科(石家庄 050031);

2. 河北医科大学第一医院烧伤整形科;3. 河北医科大学第四医院外三科

通讯作者:李 勇, Tel: 0311 - 86095678, E-mail: li_yong_hbth@

126.com

材料与方 法

1 动物及分组 雄性健康 SD 大鼠 72 只,由河北医科大学实验动物中心提供,体重(210 ± 30)g。随机分为假手术组、胆总管结扎组(模型组)及丹参干预组(丹参组),每组又分为 3、7、10 天 3 个时相,每个时相 8 只。

2 实验仪器及药品 WX-9 型微循环显微镜及其微循环图像分析系统、WX 恒温恒湿灌流系统均为徐州光学仪器总厂产品。2% 戊巴比妥钠注射液,丹参注射液(每支 10 mL,每毫升含 1.5 g 丹参生药;正大青春宝药业有限公司生产)。血栓素 B₂(TXB₂)及 6-酮-前列腺素 F_{1α}(6-keto-PGF_{1α})试剂盒由解放军总医院科技开发中心放免所提供。

3 模型建立 大鼠术前禁食 12 h,自由饮水,予 2% 戊巴比妥钠注射液(0.25 mL/100 g)腹腔注射麻醉,自上腹正中切口进腹。假手术组仅分离胆总管,不结扎;模型、丹参组在分离胆总管后,于胆总管中上段用 0 号丝线双重结扎,然后关腹。3 组大鼠从手术当日开始,每日腹腔内注射药物干预至预设定时相的前 1 日。假手术、模型组注射生理盐水(0.5 mL/100 g),丹参组大鼠注射丹参注射液(0.5 mL/100 g),每日 1 次。

4 肾皮质微循环观测 3 组大鼠在相应时相点按上述麻醉后,右肋缘下斜切口开腹,暴露右肾,稍加分离,用自制的肾脏固定圈固定右肾,外加一冷光源加强照明,温生理盐水持续灌注右肾表面,室内温度 23 ~ 25 ℃,室内湿度 29% ~ 31%。用 WX-9 型微循环显微镜及其微循环图像分析系统观测右肾皮质微血管的管径。

5 血指标检测 血清总胆红素(TB)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)使用全自动生化分析仪测定。TXA₂、PGI₂采用放射免疫分析法测定其稳定的代谢产物 TXB₂、6-keto-PGF_{1α},并计算其比值(T/P),按照说明书操作。

6 统计学方法 所得数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 SPSS 11.5 统计软件进行方差分析。

结 果

1 各组不同时相血清 TB 测定比较(表 1) 模型组与丹参组 3、7、10 天血清 TB 水平明显高于假手术组,且随时间延长增高($P < 0.05$)。

表 1 各组大鼠不同时相血清 TB 比较 ($\mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	n	血清 TB		
		3 d	7 d	10 d
假手术	8	7.65 ± 2.38	7.91 ± 4.33	7.79 ± 3.41
模型	8	93.57 ± 23.68*	116.82 ± 15.29* ^Δ	154.43 ± 30.24* ^{ΔΔ}
丹参	8	94.35 ± 20.34*	111.65 ± 19.42* ^Δ	150.81 ± 25.67* ^{ΔΔ}

注:与假手术组同期比较,* $P < 0.05$;与本组 3 d 比较,^Δ $P < 0.05$;与本组 7 d 比较,^{ΔΔ} $P < 0.05$

2 各组不同时相血浆 T/P 比较(表 2) 模型组与假手术组比较,各时相的 T/P 值显著升高($P < 0.05$);且随着胆总管结扎时间的延长更加明显($P < 0.05$)。丹参组与模型组比较,各时相的 T/P 值显著降低($P < 0.05$)。

表 2 各组大鼠不同时相血浆 T/P 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血浆 T/P		
		3 d	7 d	10 d
假手术	8	3.96 ± 0.31	4.11 ± 0.27	4.24 ± 0.48
模型	8	6.95 ± 0.42*	8.09 ± 0.67* ^Δ	9.68 ± 0.81* ^{ΔΔ}
丹参	8	3.16 ± 0.39 [○]	3.73 ± 0.51 [○]	3.97 ± 0.77 [○]

注:与假手术组同期比较,* $P < 0.05$;与本组 3 d 比较,^Δ $P < 0.05$;与本组 7 d 比较,^{ΔΔ} $P < 0.05$;与模型组同期比较,[○] $P < 0.05$;下表同

3 各组不同时相肾皮质微血管管径测定结果比较(表 3) 模型组与假手术组比较,各时相微血管管径变小($P < 0.05$),且随着胆总管结扎时间的延长管径变小更加明显($P < 0.05$)。丹参组与模型组比较,7 及 10 天微血管管径增大($P < 0.05$)。

表 3 各组大鼠不同时相肾皮质微血管管径测定比较 ($\mu\text{m}, \bar{x} \pm s$)

组别	n	肾皮质微血管管径		
		3 d	7 d	10 d
假手术	8	11.3 ± 1.1	11.5 ± 1.3	11.7 ± 2.1
模型	8	10.4 ± 2.1*	8.8 ± 2.2* ^Δ	7.6 ± 1.9* ^{ΔΔ}
丹参	8	10.3 ± 3.7	10.5 ± 3.3 [○]	11.9 ± 3.1 [○]

4 各组不同时相血清 BUN 及 Cr 测定结果比较(表 4) 模型组与假手术组比较,7 及 10 天 BUN 及 Cr 值升高($P < 0.05$)。模型组 BUN 值 7、10 天与 3 天比较升高($P < 0.05$);Cr 值随着胆总管结扎时间的延长升高($P < 0.05$)。丹参组与模型组比较,10 天 BUN 及 Cr 值下降($P < 0.05$)。

讨 论

花生四烯酸在代谢过程中形成具有多种生物学功

表 4 各组大鼠不同时相血清 BUN 及 Cr 的测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BUN (mmol/L)			Cr ($\mu\text{mol/L}$)		
		3 d	7 d	10 d	3 d	7 d	10 d
假手术	8	6.1 ± 0.7	6.2 ± 0.9	5.3 ± 0.8	38.8 ± 5.2	40.3 ± 6.4	39.4 ± 5.2
模型	8	5.9 ± 0.7	8.1 ± 1.2* ^Δ	8.9 ± 1.3* ^{ΔΔ}	39.1 ± 6.1	44.1 ± 5.5* ^Δ	53.8 ± 7.7* ^{ΔΔ}
丹参	8	6.4 ± 0.8	7.3 ± 1.0	6.7 ± 1.2 [○]	39.6 ± 6.5	43.1 ± 6.2	47.4 ± 5.6 [○]

能的活性物质,其中 TXA₂ 和 PGI₂ 一起参与血管张力的调节。OJ 时有微循环障碍,脏器微循环障碍在 OJ 的病理生理改变中起重要作用。而在微循环缺血中起重要作用的是 TXA₂ 及 PGI₂^[1]。

本实验结果显示:胆总管结扎 3 天后 T/P 值即升高,随着胆道梗阻时间的延长 T/P 值呈进行性升高,肾皮质微血管收缩,管径变小;7 天后反映肾功能的重要指标血清 BUN、Cr 水平升高,肾功能受损。T/P 值的升高与血清 TB、肾皮质微血管的管径变化及肾功能改变呈同步趋势。TXA₂ 增加或 T/P 比值增大均可使血管收缩,尤其可使微血管明显收缩,毛细血管前括约肌和微动脉发生痉挛性收缩,发生微循环障碍^[2]。有研究指出 TXA₂ 及 PGI₂ 的单个变化并不重要,其比例失调可能起更重要的作用^[3]。分析可能是 OJ 时花生四烯酸代谢紊乱,PGI₂ 不足以拮抗 TXA₂,T/P 比值明显上升,造成 OJ 时肾皮质微血管强烈收缩,从而影响肾皮质的血液灌注,加上手术失血等因素,肾脏缺血、缺氧致肾脏损伤。

丹参注射液可以降低肠道通透性,减少内毒素和细菌移位,降低血内毒素水平。此外,可抑制氧化酶活性,减轻氧自由基脂质过氧化作用,能够抑制 TXA₂ 及促进 PGI₂ 的合成。研究证明,丹参酮可以降低急性肺损伤兔血 TXA₂ 的浓度,增加 PGI₂ 的释放^[4]。丹参素能抑制重症急性胰腺炎大鼠血小板合成和释放 TXA₂^[5]。复方丹参可以明显升高肺心病患者血浆 6-keto-PGF_{1α} 的水平^[6]。以上研究均证实丹参可以降低血浆 TXB₂ 水平,增加 6-keto-PGF_{1α} 的含量,降低 T/P 比值,与本实验结果一致。丹参对 TXA₂ 和 PGI₂ 作用的确切机制尚不清楚,文献报道丹参注射液通过钙拮抗作用,阻止细胞外钙内流所致的细胞内 Ca²⁺ 浓度增加,从而使 TXA₂ 合成减少,PGI₂ 释放增加,纠正 T/P 比值失衡^[7]。在本实验中给予丹参注射液治疗后 OJ 大鼠血 T/P 比值下降,肾皮质微血管扩张、管径增大,血清 BUN、Cr 水平明显下降,肾功能指标显著改善,说明丹参注射液能够改善肾功能。本实验提示丹参注射液对 OJ 引起的肾损伤有干预作用。

参 考 文 献

[1] 陶坤,张义胜,张晓峰,等. 血栓素前列环素在大鼠轻度急性胰腺炎向重症急性胰腺炎转变中的变化和意义[J]. 肝胆外科杂志, 2007, 15(3):226-228.
Tao K, Zhang YS, Zhang XF, et al. The change and sig-

nificance of TAX₂, PGI₂ in the conversion of mild acute pancreatitis to severe acute pancreatitis in rats[J]. J Hepatobil Surg, 2007, 15(3):226-228.
[2] 吕志平,刘承才. “肝郁”大鼠血浆 TXA₂、PGI₂ 水平与肝微循环变化及逍遥散作用[J]. 中国微循环, 2000, 4(3):160-161.
Lv ZP, Liu CC. Alteration of the thromboxane A₂, prostacyclin and hepatic microcirculation and the effect of Xiaoyaosan in stagnation of liver rats[J]. J Chin Microcirc, 2000, 4(3):160-161.
[3] 金太欣,张家衡,吴彪. 川芎嗪对急性胰腺炎大鼠血浆血栓素、前列环素的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2006, 15(6):469-472.
Jin TX, Zhang JH, Wu B. The effects of Chuanxiongazine on thromboxane A₂ and prostacyclin of acute pancreatitis in rats[J]. Chin J Gen Surg, 2006, 15(6):469-472.
[4] 曹春水,黄亮,肖金娥. 复方丹参对急性肺损伤 6-keto-PGF_{1α}、TXB₂ 的影响[J]. 岭南急诊医学杂志, 2004, 9(1):1-3.
Cao CS, Huang L, Xiao JE. The effects of compositive *Salvia Miltiorrhiza* on 6-keto-PGF_{1α}, TXB₂ in early phase of acute lung injury[J]. Lingnan J Emerg Med, 2004, 9(1):1-3.
[5] 赵晓晏,夏时海,郭萍,等. 丹参治疗重症急性胰腺炎的血液流变学及其相关指标的实验研究[J]. 微循环学杂志, 2001, 11(3):31-34.
Zhao XY, Xia SH, Guo P, et al. Experimental research of Danshen on hemorrheology and related indices in severe acute pancreatitis[J]. Chin J Microcirc, 2001, 11(3):31-34.
[6] 刘晓辉,赵洪茹,罗莉. 肺心病患者血浆内皮素和 6-酮-前列腺素_{1α} 水平及复方丹参对其的影响[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2003, 2(1):35-36.
Liu XH, Zhao HR, Luo L. Investigation of the effects of Compound Danshen on endothelins and 6-keto-PGF_{1α} of patients with pulmonary heart disease[J]. Chin J Respir Crit Care Med, 2003, 2(1):35-36.
[7] 康艳萍,王孝铭,张国义,等. 丹参对家兔心肌缺血再灌注损伤及前列环素和血栓素 A₂ 变化的有益影响[J]. 锦州医学院学报, 1996, 17(1):9-12.
Kang YP, Wang XM, Zhang GY, et al. Beneficial influence in prostacyclin and thromboxane A₂ by injection *Salvia miltiorrhiza* in myocardial infarction and reperfusion injury of rabbits[J]. J Jinzhou Med Coll, 1996, 17(1):9-12.

(收稿:2009-04-08 修回:2009-12-05)