

· 基础研究 ·

藏药四味黄芪散对慢性低氧损伤大鼠的影响

李 胜¹ 孙 莉² 靳国恩³ 李生花²

摘要 目的 观察藏药四味黄芪散对慢性低氧损伤大鼠的影响。**方法** 将 100 只大鼠随机分为两组: 低氧对照组和低氧药物组(海拔 5 000 m), 每组再根据暴露低氧时间分为 1、3、7、15、30 天等 5 个亚组, 每组 10 只。另设 10 只为常氧对照组, 暴露于西宁大气环境(海拔 2 260 m)不干预。低氧药物组予藏药四味黄芪散混悬液(0.1 g/100 g)灌胃, 低氧对照组予生理盐水灌胃, 每天 1 次, 持续 30 天。分别于暴露低氧时间结束后检测肺动脉压(Ppa)、左右心室比值[RV/(LV+S)]、血红蛋白(Hb)和红细胞压积(Hct)值。**结果** 与常氧对照组比较, 低氧对照组大鼠 Hb、Hct、Ppa 和 RV/(LV+S) 均升高($P < 0.01$), 并随着暴露低氧时间的延长而逐渐升高; 与低氧对照组比较, 低氧药物组大鼠 Hb、Hct、Ppa 和 RV/(LV+S) 水平降低($P < 0.01$), 且低氧环境中, 低氧药物组大鼠 Hb、Hct、Ppa 和 RV/(LV+S) 平均增幅值亦较低。**结论** 藏药四味黄芪散能够预防慢性低氧对机体的损伤。

关键词 藏药; 四味黄芪散; 预防; 慢性低氧

Effect of Tibetan Medicine-Siwei Huangqi Powder on Chronic Hypoxia Injury LI Sheng¹, SUN Li², JIN Guo-en³, and LI Sheng-hua² 1 Department of Plague Prevention and Control, Qinghai Institute for Endemic Disease Prevention and Control, Xining (811602); 2 Department of Physiology, Faculty of Basic Medicine, Qinghai University Medical College, Xining (810001); 3 Research Center for High Altitude Medicine, Qinghai University Medical College, Xining (810001)

ABSTRACT Objective To observe the effect of Tibetan medicine-Siwei Huangqi Powder on chronic hypoxic injury to rats. **Methods** Totally 100 SD rats were randomly divided into two groups: the hypoxic control group and the hypoxic medicine group (altitude of 5 000 m), and then each group was divided into 5 subgroups according to the exposure time to hypoxia at 1, 3, 7, 15 and 30 days, 10 in each group. As a normoxic control group of 10 SD rats were exposed to the atmospheric pressure of Xining (altitude of 2 260 m) without any medicinal intervention. Rats in the hypoxic medicine group were administered by gastrogavage with Tibetan medicine-Siwei Huangqi Powder at daily doses of 0.1 g/100 g, while normal saline solution was given by gastrogavage to rats in hypoxic control group. All medication lasted for 30 days. At the end of exposure time, pulmonary arterial pressure (Ppa), left and right ventricular ratio [RV/(LV+S)], hemoglobin (Hb) and hematocrit (Hct) values were measured respectively. **Results** Compared with the normoxic control group, the average of Hb, Hct, Ppa and RV/(LV+S) were significantly increased in hypoxic control with a time-dependent manner ($P < 0.01$). Compared with the hypoxic control group, the average of Hb, Hct, Ppa and RV/(LV+S) were significantly decreased in hypoxic medicine group ($P < 0.01$), the increasing of Hb, Hct levels, PPA and RV/(LV+S) value were decreased. **Conclusion** The Tibetan medicine-Siwei Huangqi Powder can prevent the injuries produced by chronic hypoxia.

KEYWORDS Tibetan medicine; Siwei Huangqi Powder; prevention; chronic hypoxia

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 30960522, No. 81160243); 青海省人力资源和社会保障厅项目 (No. [2011] 518)

作者单位: 1. 青海省地方病预防控制所鼠疫防治科 (西宁 811602); 2. 青海大学医学院基础医学部生理教研室 (西宁 810001); 3. 青海大学医学院高原医学研究中心 (西宁 810001)

通讯作者: 李生花, Tel: 13997218907, E-mail: lshls@126.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20170828. 206

低压低氧是高原地区影响人类生存最重要的因素。对于大多数来自平原人和少量的高原世居者而言,很容易造成低氧损伤,其结果可导致病理性及病理生理学变化,严重时危及生命。低氧环境会引起机体红细胞数量增多、血管收缩,导致血液黏滞度增大,血液流动缓慢,降低氧传递效率,加重细胞缺氧^[1,2],其症状按中医学理论解释为“气滞血瘀”。无论急性或慢性低氧损伤,除吸氧之外,至今尚无有效的抗低氧药物问世。藏药作为中华医学宝库的奇葩,在高原藏区疾病防治中扮演着十分重要的角色。藏药主要来源于高寒缺氧的地区,具有与平原药植物不同的功效。本研究用药方主要收集于民间,常用于解除疲劳,治疗胸闷气短等,主味药为藏黄芪(*Tibetan Astragalus*),生长于西藏和青海 3 000~4 000 m 地区,由于生活在高寒低氧环境,其比普通黄芪更有药效价值,黄芪具有显著的扩张血管,行气化痰的作用^[3],另三味药如川芎等也各具有行气或化痰等作用。本研究针对该四味药能够改善“气滞血瘀”的特点,探讨其在抗低氧方面是否具有较好的效果,为该方的临床应用提供实验基础。

材料与方法

1 动物 110 只 SD 大鼠 140 g~180 g,雄性,由西安交通大学动物中心提供[动物合格证号:SCXK(陕)2012-003],该研究获得青海大学医学院动物实验伦理委员会批准。

2 药物制备 藏药四味黄芪散制成混悬液以备用,药物均购买于青海省藏医院:藏黄芪(西藏)、藏红花(尼泊尔)和川芎(四川)、沉香(广西),按 10:1:10:10 比例将四味草药经粉碎成细粉,混匀,加适量蒸馏水溶解成水剂备用(按 0.4 g/mL 浓度进行配制,药物剂量根据成人剂量换算成大鼠剂量)。

3 动物分组及干预方法 将 100 只 SD 大鼠按随机数字表法分为低氧对照组和低氧药物组,每组 50 只,其后两组又根据暴露低氧时间分别分为低氧第 1、3、7、15、30 天 5 个亚组,每组 10 只。另设 10 只大鼠为常氧对照组运至西宁(海拔 2 260 m)当天进行相关指标的测定。低氧对照组和低氧给药组均被置于低压氧舱(模拟海拔 5 000 m),其中低氧药物组大鼠予藏药四味黄芪散混悬液进行灌胃,剂量为 0.1 g/100 g,相当于成人(60 kg)的 6.25 倍,每天 1 次。低氧对照组用 0.9% 生理盐水灌胃,方法同低氧药物组,两组均持续 30 天。

4 检测指标及方法 分别与干预的第 1、3、7、

15、30 天进行相关指标的检测。

4.1 血红蛋白和血红蛋白压积水平 用简易血细胞仪对血红蛋白(hemoglobin, Hb)和血红蛋白压积(hematokrit, Hct)生理指标进行测定,比较两组低氧大鼠在 30 天内 Hb 和 Hct 变化趋势,并与常氧对照组大鼠进行比较。

4.2 肺动脉压和左右心室比重 用 PowerLab 生理信号采集系统对所有大鼠肺动脉压(pulmonary artery pressure, Ppa)进行测定。左右心室比重[ratio of right ventricular weight and left ventricular plus interventricular septum weight, RV/(LV+S)]采用电子秤对大鼠右心室质量和左心室合并室间隔质量分别进行测定,求出比值。

5 统计学方法 应用 SPSS 10.0 软件包进行统计学处理,计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较用 q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

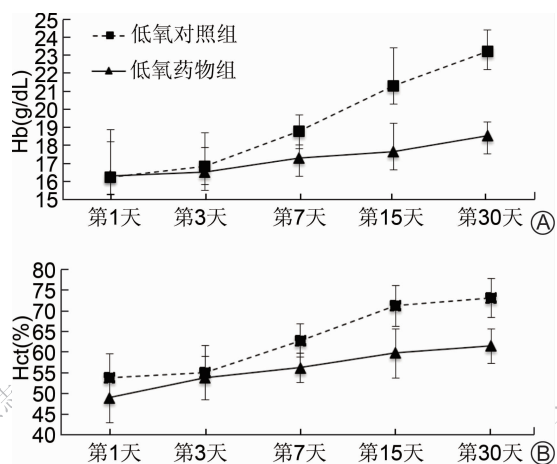
结 果

1 各组大鼠 Hb 和 Hct 水平比较及变化趋势(表 1,图 1) 与常氧对照组比较,低氧对照组大鼠 Hb、Hct 均升高($P < 0.01$);与低氧对照组比较,低氧药物组 Hb、Hct 水平降低($P < 0.01$)。低氧环境中两组大鼠 Hb 和 Hct 水平变化趋势:低氧药物组大鼠 Hb、

表 1 各组干预 30 天后大鼠 Hb、Hct 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Hb(g/dL)	Hct(%)
常氧对照	10	14.7 ± 1.2	47.5 ± 3.4
低氧对照	10	23.2 ± 1.2 *	73.2 ± 4.7 *
低氧药物	10	18.5 ± 0.8 [△]	61.6 ± 4.2 [△]

注:与常氧对照组比较, * $P < 0.01$;与低氧对照组比较, $\Delta P < 0.01$



注:A 为 Hb;B 为 Hct

图 1 低氧两组 Hb、Hct 变化趋势

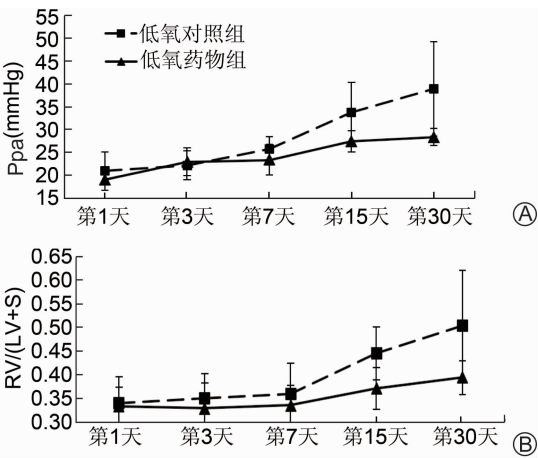
Hct 变化程度较低,30 天内平均升高幅度分别为 (0.55 ± 0.05) g 和 (2.08 ± 0.89) %,而低氧对照组平均升高分别为 (1.974 ± 0.46) g 和 (5.02 ± 1.60) %。

2 各组大鼠 Ppa 和 RV/(LV + S) 比较及变化趋势(表 2,图 2) 低氧对照组大鼠 Ppa 和 RV/(LV + S) 值高于常氧对照组($P < 0.01$),与低氧对照组比较,低氧药物组 Ppa 和 RV/(LV + S) 值降低($P < 0.01$)。变化趋势:低氧药物组大鼠 Ppa 和 RV/(LV + S) 平均增幅分别为 (2.35 ± 0.15) mmHg 和 0.024 ± 0.008 ,而低氧对照组大鼠分别为 (4.49 ± 0.19) mmHg 和 0.040 ± 0.013 。

表 2 各组干预 30 天后大鼠 Ppa、RV/(LV + S) 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Ppa(mmHg)	RV/(LV + S)
常氧对照	10	16.7 ± 3.2	0.31 ± 0.04
低氧对照	10	38.9 ± 10.4 *	0.50 ± 0.12 *
低氧药物	10	28.4 ± 1.9 [△]	0.39 ± 0.04 [△]

注:与常氧对照组比较,* $P < 0.01$;与低氧对照组比较,[△] $P < 0.01$



注:A 为 Ppa;B 为 RV/(LV + S)

图 2 低氧两组大鼠 Ppa、RV/(LV + S) 变化趋势

讨 论

研究结果显示模拟低氧 30 天后,低氧对照组大鼠 Hb、Hct 水平高于低氧药物组,几乎为后者的 3 倍,说明该药具有在慢性低氧环境下防止红细胞过度增生的作用,恰好与其具有调和气血、活血化瘀的临床功效一致,有利于组织供氧,其机制可能与干预促红细胞生成素(EPO)生成和降解有关^[4,5]。藏黄芪主要成分黄芪多糖可适当增加红细胞量而促进氧运输和氧传递^[6],而黄芪皂苷能够降低红细胞压积和血液粘滞度,防止红细胞的过度增生^[4]。川芎既能活血化瘀,

又具有行气止痛的功效,其主要成分川芎嗪具有抑制血小板聚集,降低血液黏滞度,促进血液循环^[7]。沉香的主要作用是行气止痛,本研究既往以沉香为主药的方剂研究发现,皆具有防止红细胞过度增生的作用^[8,9]。藏红花主要药效是活血化瘀作用,其主要成分藏红花素能够提高红细胞新陈代谢,促进新旧血液替换,提高携氧能力^[10]。至于低氧药物组相关参数值仍高于常氧对照组,是机体的一种代偿作用。

持续性肺动脉高压是引起高原心脏病的主要因素,它的持续存在可增加右心室后负荷,最终导致右心室肥厚或右心功能不全。本研究发现低氧药物组 Ppa 和 RV/(LV + S) 比值低于低氧对照组,表明四味黄芪散具有防止肺动脉压过度升高,减轻右心室后负荷的作用。当前有人认为细胞内 pH 稳态才是低氧下肺动脉高压形成的关键,特别是钠钾离子(Na^+/K^+)交换^[11]。四味黄芪散中单味药研究中发现沉香和川芎嗪皆具有改善酸碱平衡紊乱、减弱收缩因子对肺血管作用和抑制肺平滑肌细胞增生的作用^[12,13]。黄芪皂苷具有显著的扩张血管和增强心肌收缩能力作用^[4],也能够通过促进一氧化氮释放,促进血液循环^[14]。川芎嗪具有钙离子拮抗作用,能够舒张血管,降低血管阻力,改善机体的缺氧状态,还具有降低血管通透性^[7],藏红花素通过干预 HIF-1 和 PHD 蛋白水平发挥对心脏的保护作用,避免缺氧性损伤^[15]。以沉香为主要的 20 味沉香丸能够通过调节 CaMK2^[16]、PKC^[17]、ET-1^[18]、NOS^[19] 等通路可防止低氧下肺动脉的过度升高。

总之,通过对藏药抗低氧作用的研究提示,藏药四味黄芪散具有抗低氧效果,具有防治慢性高原病的潜力。

(致谢:感谢青海大学医学院高原医学研究中心在该项目顺利实施中所提供的科研平台及其帮助;感谢美国加州大学圣地亚哥分校傅振幸博士对英文摘要的修改)

参 考 文 献

[1] Julian CG, Gonzales M, Rodriguez A, et al. Perinatal hypoxia increases susceptibility to high-altitude polycythemia and attendant pulmonary vascular dysfunction [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015, 309(4): H565-H573.

[2] 靳国恩, 韵海霞, 马兰, 等. 高原红细胞增多症动物模型的建立及其生理功能反应[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(24): 4713-4716.

[3] 贾敏. 黄芪水提液对大鼠体外神经细胞缺氧损伤的保护作用[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(4): 452-456.

[4] 全欣. 黄芪主要活性成分的药理作用[J]. 时珍国医国

- 药, 2011, 22(5): 1246-1249.
- [5] Ken YZZ, Roy CYC, Heidi QHX, et al. The expression of erythropoietin triggered by Danggui Buxue Tang, a Chinese herbal decoction prepared from *Radix Astragali* and *Radix Angelicae Sinensis*, is mediated by the hypoxia-inducible factor in cultured HEK293T cells[J]. *J Ethnopharmacology*, 2010, 132(1): 259-267.
 - [6] 濮红梅, 尹忠诚, 冯锦红. 黄芪注射液对血透患者重组人促红细胞生成素抵抗的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2013, 14(8): 706-708.
 - [7] 金玉青, 洪元林, 李建蕊, 等. 川芎的化学成分及药理作用研究进展[J]. *中药与临床*, 2013, 4(3): 44-48.
 - [8] 靳国恩, 张伟, 杨应忠, 等. 十五味沉香散等 5 种藏药抗慢性缺氧的实验研究[J]. *中草药*, 2007, 38(1): 95-97.
 - [9] 曹成珠, 靳国恩, 舒星宇, 等. 二十味沉香丸对低氧低氧暴露大鼠血红蛋白、红细胞比容及血清 EPO 表达的影响[J]. *山东医药*, 2012, 52(30): 16-18.
 - [10] 丁雯雯, 王文华, 孙立荣. 藏红花素对骨髓造血干—祖细胞集落形成的影响[J]. *齐鲁医学杂志*, 2013, 28(4): 346-348.
 - [11] Huetsch J and Shimoda LA. Na^+/K^+ exchange and hypoxic pulmonary hypertension [J]. *Pulm Circ*, 2015, 5(2): 228-243.
 - [12] 傅晓骏. 中药沉香粉对慢性肾衰大鼠血清 AT I、AT II 的影响[J]. *浙江中医杂志*, 2013, 48(2): 123-124.
 - [13] 华军益, 何煜舟, 蒋旭宏, 等. 川芎嗪抑制血管平滑肌细胞增殖及胶原合成的作用机制研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(9): 1226-1233.
 - [14] 杨雪梅. 川芎嗪药理作用研究进展[J]. *中国生化药物杂志*, 2010, 31(3): 21-217.
 - [15] 吴扬, 潘瑞蓉, 王玉琴. 藏红花素对大鼠缺氧心肌的保护作用及其机制研究[J]. *中国循环杂志*, 2011, 26(1): 61-64.
 - [16] 李生花, 靳国恩, 曹成珠, 等. 二十味沉香丸预防大鼠高原性肺动脉高压的机制研究[J]. *华西药理学杂志*, 2014, 29(5): 531-533.
 - [17] 王海燕, 王刚, 张晓岩, 等. 二十味沉香丸增强低氧性肺动脉高压大鼠肺组织 PKC- α 表达[J]. *基础医学与临床*, 2014, 34(6): 844-846.
 - [18] 靳国恩, 杨全余, 曹成珠, 等. 藏药二十味沉香丸对大鼠低氧性肺动脉压力升高的干预作用[J]. *中药材*, 2014, 37(9): 1640-1643.
 - [19] 李生花, 曹成珠, 杨春燕, 等. 藏药二十味沉香丸对暴露高原的大鼠血清及肺组织 eNOS 蛋白表达的影响[J]. *中成药*, 2015, 37(10): 2278-2281.

(收稿: 2016-02-16 修回: 2017-07-31)

责任编辑: 白霞

第六届传统医学与现代医学比较国际学术大会暨 中西医结合呼吸系统疾病诊治新进展学习班征文通知

“第六届传统医学与现代医学比较国际学术大会暨中西医结合呼吸系统疾病诊治新进展学习班”将于 2017 年 12 月 7—10 日在广西壮族自治区南宁市召开。大会将分别以特邀报告、专题讲座、院士论坛、壁报交流、卫星会等多种形式就会议主题进行学术交流,并积极介绍目前民族传统医学与现代医学诊治常见疾病中的新方法、新药物等最新研究成果。征文通知如下。

征文内容 (1) 本届传统医学与现代医学比较国际学术大会: 围绕本次大会的主题, 征求有关各民族传统医学(包括汉医、藏医、维医、蒙医、壮医、傣医、回医、苗医、瑶医等)构成要素(包括临床实践、文化特征、古典哲学、宗教特征和历史背景的演变)方面的文章; 征求各民族传统医学与现代医学认识和干预优势病种进展及比较方面的文章; 征求涉及传统药物及天然药物(包括汉药、藏药、维药、蒙药、壮药、傣药、回药、苗药、瑶药等)研究与开发进展的文章。敬请认真准备, 使文章富有见解、富有思想、富有学术, 以此奠定高质量学术会议的基础。(2) 本届中西医结合呼吸系统疾病诊治新进展学习班: 各民族传统医学和现代医学认识和干预常见呼吸系统疾病的特点和新进展; 中西医结合认识和干预呼吸系统常见疾病的特点和新进展; 呼吸系统疾病相关的诊断和治疗经验以及综合防治策略; 呼吸系统少见病与疑难病中西医结合诊治方案; 各民族传统医学和现代医学结合防治呼吸系统疾病的基础研究、临床研究及新药研发。

征文要求 1. 凡未在国内外刊物上公开发表过的论文均可投稿。2. 所提交的论文原则上为英文全文(附中英文摘要), 在特殊情况下可使用中文、维语、藏文或其他语言文字, 但需附 300 字左右英文摘要(非中文书写还需附中文摘要), 并注明论文题目、作者、工作单位、通讯地址、邮政编码。3. 论文需用 Word 格式排版, 小四号字, 1.5 倍行距, 标准字间距。4. 参会论文以附件形式发送电子邮件至 nanninghuiyi1207@126.com。5. 若无条件上网提交论文者, 请将论文用软盘邮寄至大会组委会秘书处。截稿时间: 2017 年 11 月 25 日(以邮戳或电子邮件寄出时间为准, 逾期恕不受理)。联系人: 董竞成, 吕玉宝, 李密辉, 电话: 021-52888301。