

• 专题 •

抗窄 1 号对实验性大鼠颈动脉血管成形术后再狭窄的病理学影响

薛金贵 王肖龙 胡婉英 高俊杰 唐靖一

[摘要] 目的 探讨自拟益气活血、化痰通络的抗窄 1 号方对大鼠颈动脉血管成形术后再狭窄的病理学影响。方法 48 只大鼠随机分为空白对照组(假手术组)、高脂组、中药大、小剂量组,采用高胆固醇饲料喂养配合 3 次球囊损伤颈动脉内膜方法建立大鼠血管成形术后再狭窄模型,中药喂养 3 个月。观察再狭窄部位管腔面积、内、中膜面积、内膜/中膜比值。结果 与空白对照组比较,高脂组、中药小剂量组和大剂量组的管腔面积、内膜面积均有明显改变($P < 0.01$),高脂组和中药小剂量组中膜面积、内膜/中膜比值有明显改变($P < 0.01$),大剂量组无明显变化;与高脂组相比较,中药大剂量组管腔面积明显增大($P < 0.01$),大、小剂量组内膜面积均减少($P < 0.05$),大剂量组中膜面积明显减少($P < 0.01$);小剂量组的中膜面积与大剂量组有显著性差异($P < 0.05$)。结论 中药抗窄 1 号可通过抑制动脉内、中膜增殖,抑制再狭窄的发生,且抑制作用呈剂量依赖性。

[关键词] 抗窄 1 号;大鼠;颈动脉;再狭窄

Pathological effect of Anti-stenosis No. 1 on restenosis after carotid artery angioplasty in experimental rats XUE Jin-gui, WANG Xiao-long, HU Wan-ying, et al. The Department of Cardiovascular, Shanghai University of TCM Affiliated Shuguang Hospital, Shanghai 200021, China

[Abstract] Objective To explore the pathological effect of Anti-stenosis No. 1 which had effect of vivid Qi and promoting blood flow, eliminate sputum and circulating collaterals on restenosis after carotid artery angioplasty in experimental rats. Methods 48 rats were randomly divided into the blank group, the hyperlipid group, the small-dose group and the large-dose group. Restenosis model in carotid artery after angioplasty was built by high-dose cholesterol diet and three times balloon injury. Chinese herbs were administered for three months. Lumen area, intimal area, media area and intimal area/media area in the restenosis region were calculated. Results Lumen area and intimal area were very more significantly changed in the hyperlipid group, the small-dose group, and the large-dose group compared to the blank group ($P < 0.01$). Media area and intimal area/media area were very more significantly changed in the hyperlipid group and the small-dose group compared to the blank group ($P < 0.01$). There was no significant difference in the large-dose group. Compared to hyperlipid group, lumen area significantly increased in the large-dose group ($P < 0.01$), intimal area significantly decreased in the small- and large-dose groups ($P < 0.05$), and media area significantly decreased in the large-dose group ($P < 0.01$). There was a significant difference in media area between the small- and large-dose groups ($P < 0.05$). Conclusion Anti-stenosis No. 1 can significantly inhibit restenosis by inhibiting intimal and media hyperplasty, and the effect is dose dependent.

[Key words] Anti-stenosis No. 1; rats; carotid artery; restenosis

中图分类号: R543.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-9771(2005)10-0781-02

[本文著录格式] 薛金贵,王肖龙,胡婉英,等.抗窄 1 号对实验性大鼠颈动脉血管成形术后再狭窄的病理学影响[J].中国康复理论与实践,2005,11(10):781-782.

冠脉介入治疗后,血管再狭窄的发生率较高,极大地限制了经皮腔内冠状动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)在临床上的应用。因此,探讨 PTCA 术后再狭窄的发生机制和预防策略成为医学界关注的焦点。针对 PTCA 术后冠脉再狭窄的预防措施很多,但均无显著效果。本研究以多年的临床经验为指导,拟定益气活血、化痰通络的抗窄 1 号方,观察其对实验性大鼠颈动脉血管成形术后再狭窄的病理学影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物与模型建立 健康雄性 Wistar 大鼠,体

重 350 ~ 450 g,由曙光医院实验动物房提供。动物模型建立参照文献^[1]:禁食 12 h,2%戊巴比妥钠 40 mg/kg 腹腔注射麻醉,仰卧位固定,沿颈前正中中线切开皮肤,在颈前三角区暴露左颈总动脉及颈外动脉,结扎颈外动脉远侧端,近端用线拉紧阻断血流,自颈外动脉向近心端插入 2F Fogarty 气囊导管(Baxter)至颈总动脉起始部,气囊充水 0.1 ml,自远心端慢速回拉至颈内动脉分叉处,重复 3 次,完成后结扎颈外动脉近端,缝合切口,予青霉素 20×10^5 U 肌注以预防感染。术后继续高脂饲养(含 1 g/d 胆固醇和 3%猪油的饲料),形成再狭窄模型。

随机将动物分为 4 组:空白对照组(假手术组)、高脂组、中药大、小剂量组,每组 12 只,共 48 只。喂养周期 3 个月。

1.2 中药抗窄 1 号组方 水蛭 10 g、丹参 20 g、黄芪

作者单位:200021 上海市,上海中医药大学附属曙光医院心血管科。作者简介:薛金贵(1973-),男,山东诸城市人,博士,主治医师,主要研究方向:冠心病的中西医结合诊治,冠脉介入的临床和实验研究。

30 g 瓜蒌 10 g 和黄连 10 g,水煎,分别以 10 和 20 倍成人剂量灌胃。

1.3 检测方法 常规切片 HE 染色,将病理切片图像输入计算机,采用全自动图像分析系统进行图像分析。按照组织学划分,以内弹力膜与内腔面之间组织为新生内膜;以外弹力膜与内弹力膜之间组织为中膜。在 5×物镜下将完整的血管横切面 HE 染色图像摄入计算机图像分析系统中,先进行图像编辑,用鼠标准确勾出外弹力膜、内弹力膜以及管腔的轮廓,逐步测算内膜、中膜面积和管腔面积,随机选取 3 个切面分析,取其平均值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 10.0 统计软件,组间资料比较采用独立 *t* 检验。

2 结果

与空白对照组比较,高脂组、中药小剂量组和大剂量组的管腔面积、内膜面积均有明显改变($P < 0.01$);高脂组和中药小剂量组的中膜面积、内膜/中膜比值有明显改变($P < 0.01$),大剂量组无明显变化;与高脂组比较,中药大剂量组的管腔面积明显增大($P < 0.01$),大、小剂量组的内膜面积均减少($P < 0.05$),大剂量组的中膜面积明显减少($P < 0.01$);中药小剂量组的中膜面积与大剂量组有显著性差异($P < 0.05$),见表 1。

表 1 颈动脉再狭窄药物干预后的各指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	管腔面积	内膜面积	中膜面积	内膜/中膜比值
空白组	12	0.52±0.031	0.02±0.01	0.11±0.02	0.22±0.09
高脂组	12	0.32±0.05a	0.15±0.02a	0.18±0.02a	0.84±0.18a
中药小剂量组	12	0.35±0.04a	0.13±0.01a,c	0.16±0.03a	0.79±0.16a
中药大剂量组	12	0.43±0.04a,b	0.10±0.02a,c	0.12±0.04b,d	0.97±0.49

注:a:与空白组比较, $P < 0.01$;b:与高脂组比较, $P < 0.01$;c:与高脂组比较, $P < 0.05$;d:与中药小剂量组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

术后再狭窄是影响 PTCA 及其远期疗效的主要因素。再狭窄的主要机制是早期血管弹性回缩、附壁血栓形成和新内膜增生^[2],其中血管中层的平滑肌细胞在生长因子作用下向内膜移行和过度增殖,分泌大量基质,引起内膜增厚迁移和表型改变是介入治疗后再狭窄的主要原因之一,合成和增殖活动活跃的平滑肌细胞是再狭窄病变的主要细胞成分^[3]。内皮细胞对控制斑块的进展及对干预的反应极为重要,而内皮剥脱则是内膜平滑肌细胞增殖反应的触发因素^[4]。同时,巨噬/泡沫细胞和血小板也参与介入治疗后的血管修复过程。

本研究以祖国医学传统理论为指导,结合多年来的医学实践和理论认识,提出“气虚血瘀、痰浊壅塞、脉络不通”是冠心病血管成形术后再狭窄的主要机制,“益气活血、化痰通络”是再狭窄的根本治疗大法,进而以现代中药药理研究为依据,研制出抗窄 1 号。抗窄 1

号方由水蛭、丹参、黄芪、瓜蒌和黄连组成,各药的功效为:①水蛭有抗凝血、抗血栓、降血脂作用,其有效成分水蛭素可显著抑制兔动脉平滑肌细胞的增殖及其对氘-脱氧胸腺嘧啶的摄取,且呈剂量依赖性^[5];水蛭素对组织因子(可启动外源性凝血途径)的表达有抑制作用,从而可抑制血管成形术后再狭窄的发生^[6];②丹参具有钙拮抗剂样作用,可影响血小板聚集、释放,抑制血管平滑肌细胞的增殖(呈剂量依赖性);由于内皮细胞的损伤及剥脱、血小板的黏附、聚集,以及多种促分裂素释放导致的内膜增厚是再狭窄形成的主要机制之一,故丹参可能是防治再狭窄的有效药物^[7];③黄芪可直接扩张血管,明显降低动脉压及后肢血管阻力,扩张冠脉,抑制 ADP 诱导的血小板聚集^[8];④瓜蒌有扩张冠脉作用,对垂体后叶素引发的大鼠急性心肌缺血有明显保护作用,并且可提高机体的耐缺氧能力;瓜蒌注射液对再灌注后的血小板聚集有抑制作用,能减轻血栓形成和再灌注出血;⑤黄连有钙拮抗剂和抗羟自由基样作用,能保护心肌细胞免受损伤。以上诸药合用,从益气、活血、化痰、通络各方面抑制血管再狭窄的产生及进展。

本研究结果显示,与高脂组比较,中药大、小剂量组大鼠的动脉内膜面积均明显减少,且大剂量组的中膜面积亦明显减少,管腔面积明显扩大,提示中药抗窄 1 号通过抑制动脉内、中膜增生,能有效抑制再狭窄的发生,且抑制作用与中药剂量呈相关性。

[参考文献]

[1] 蒲庆华,时德,赵渝.大鼠颈动脉再狭窄模型的建立及其病理机制的初步研究[J].重庆医科大学学报,2002,4(27):396—399.

[2] Sdringola S, Assali A, Anderson HV, et al. Restenosis: relationship with thrombosis[J]. Curr Interv Cardiol Rep, 2000,2(4):285—292.

[3] Waller BF, Pinkweton CA, Orr CM, et al. Restenosis 1 to 24 months after clinically successful coronary balloon angioplasty: A necropsy study of 20 patients[J]. J Am Coll Cardiol, 1991,7(6 suppl B):58B.

[4] Sterman MB, Ross R. Experimental arteriosclerosis. I. Fibrous plaque formation in primates, an electron microscopic study[J]. J Exp Med, 1972,136:769.

[5] 周小明,陆再英.水蛭素对培养的兔平滑肌细胞增殖的抑制作用[J].中国循环杂志,1996,11(2):103—105.

[6] Gertz SD, Fallon JT, Gallo R, et al. Hirudin reduces tissue factor expression in neointima after balloon injury in rabbit femoral and porcine coronary arteries[J]. Circulation, 1998,98:580—587.

[7] 周小明,陆再英,汪道明,等.丹参防治实验性再狭窄及其机制的初步研究[J].中西医结合杂志,1996,16(8):480—482.

[8] 何薰延.补阳还五汤治疗心脑血管疾病和疗效原理研究进展[J].陕西中医,1988,9(8):376—378.

(收稿日期:2005-05-17)