

通心络对急性缺氧兔血氧分压和血氧饱和度的影响

吴相春 来 静¹ 吴相锋 贾振华 唐思文 (河北以岭医药研究院, 河北 石家庄 050035)

【摘要】目的 观察通心络对兔急性缺氧耐受性及动脉血氧分压和血氧饱和度的作用。方法 16只家兔按体重随机分为对照组和通心络组, 11.4%低氧下进行实验, 分别在缺氧前, 缺氧 5 min 30 min 60 min 时进行动脉血气分析, 60 min 后关闭气源, 进行密闭缺氧, 记录呼吸停止时间, 并测定血气分析。结果 与对照组比较, 低氧条件下, 通心络组动脉血氧分压和血氧饱和度增高 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); 呼吸末血氧分压和血氧饱和度明显降低 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 密闭缺氧通心络组兔缺氧耐受时间明显延长 ($P < 0.01$)。结论 低氧环境下, 通心络能够升高兔的动脉血氧分压和血氧饱和度, 提高兔的缺氧耐受性。而密闭缺氧条件下, 通心络能使兔耐受更低的气血分压和血氧饱和度, 提高兔的缺氧耐受。

【关键词】 通心络; 缺氧耐受; 动脉氧分压; 血氧饱和度

【中图分类号】 R364.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9202(2010)24-3704-03

The effects of Tongxinluo on blood oxygen partial pressure and saturation of acute hypoxia rabbit
WU Xiang-Chun LAI Jing WU Xiang-Feng et al
Yiling Medical Research Institute of Hebei Province Shijiazhuang 050035 Hebei China

【Abstract】 Objective To study the effects of Tongxinluo (TXL) on the hypoxia tolerance the blood oxygen partial pressure (PaO_2) and saturation (SaO_2) of acute hypoxia rabbit. Methods Sixteen healthy flapped white rabbits were randomly divided into control and TXL groups. The rabbits were under low oxygen (11.4%) condition at first. After 60 minutes air supply was closed. The survival time of the rabbits in hypoxia was measured. PaO_2 and SaO_2 were detected with blood gas analyzer at hypoxia 0 5 30 60 minutes and the end. Results Compared with those of control group, the PaO_2 and SaO_2 of TXL group were increased significantly under low oxygen ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). But at the end of hypoxia, PaO_2 and SaO_2 of TXL group were decreased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The hypoxia tolerance time of TXL group was prolonged significantly ($P < 0.01$). Conclusions TXL could increase the blood oxygen PaO_2 and SaO_2 under low oxygen, and tolerate the lower oxygen circumstance. These results indicate that TXL could improve the hypoxia tolerance of rabbit.

【Key words】 TXL; Hypoxia tolerance; PaO_2 ; SaO_2

低氧或缺氧是心、肺、脑血管患者的基本病理过程, 又是高原、深海、航天等特殊环境医学的基本课题^[1]。血气分析是反映呼吸生理功能的一个重要指标, 由于吸入空气中氧分压降低而引起低氧血症性缺氧, 组织细胞不能得到充足的氧供给, 从而影响呼吸功能和机体代谢^[2]。既往多项研究证实通心络对于心脑血管疾病的防治具有显著疗效^[3], 但通心络对机体缺氧耐受性方面的研究较少。本研究观察通心络对兔缺氧耐受性的作用以及对动脉血氧分压和血氧饱和度的影响。

1 材料与方 法

1.1 实验动物及分组 2月龄雄性清洁级新西兰大白兔 16只。体重范围 2.0~2.5 kg 购于北京富豪实验动物养殖中心〔动物许可证号: SCXK(京)2005-0009〕。按体重随机分组, 分为对照组和通心络组, 每组 8只。

1.2 实验药物及器材 通心络超微粉, 棕褐色粉末。1.46 g生药/g干粉, 石家庄以岭药业股份有限公司提供。10%氮氧混合气瓶, 购于石家庄市西三教制氧厂, 气管插管、手术器械、秒

表等, G_3^+ 血气片由北京市斑珀斯技贸有限责任公司提供, 便携式手执血气分析仪(美国 iSTAT公司), BL-420E⁺生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司)。

1.3 给药方法、剂量 实验前 10 d开始灌胃给药, 与临床推荐的用药途径一致, 末次给药 1 h后实验。通心络组剂量: 按 0.876 g生药/kg动物体重给药, 大约相当于临床用量的 12倍, 用 0.5%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶液配制成 0.292 g生药/ml混悬液, 按 3 ml/kg动物体重给药。空白对照组, 灌胃等量 0.5% CMC-Na溶液。

1.4 实验方法 3%戊巴比妥钠(1 ml/kg体重)麻醉后, 气管插管, 颈动脉插管并用肝素封闭, 连接 BL-420 E⁺生物机能实验系统, 监测心脏电生理、呼吸频率。开放 10%氮氧混合气, 气体流量控制在 1 L/min左右, 充满约 3 500 ml容量的容量器中(由蒸馏器自行改造), 一端连接氧监测仪, 氧监测仪达到(11.4±0.2)%的氧浓度, 保持相对稳定状态后连接兔气管插管的一侧, 另一侧用胶皮管连接, 垂直向下, 通于烧杯液面以下以排出呼出的气体。开始实验, 按时间点颈动脉取血(缺氧前, 缺氧 5、30、60 min), 立即测定血气分析。60 min后关闭进气, 观测实验兔在含 11.4%氧浓度的 3 500 ml气体中密闭存活时间, 以呼吸末(呼吸停止监测呈直线)为实验终点, 并在呼吸末进行血气测定。

1.5 观察指标 缺氧表现症状, 耐受时间; 血气分析。

1.6 统计学方法 采用 SPSS11.0统计软件进行分析, 所有数

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973计划)资助(2005CB523301)

1 石家庄市第三医院

第一作者: 吴相春(1973-)男, 副主任医师, 在读博士, 主要从事络病理论基础及临床研究。

据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组内组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 兔缺氧表现 在连接 11.4% 氧进行低氧实验时, 兔耳、唇发绀明显, 心率加快, 有的伴有心电图 ST 段改变, 呼吸频率及幅度加大, 后逐渐降低, 稳定到一定的状态。切断气源兔呼吸频率加快, 幅度加大, 心率加快, 逐渐呼吸减慢, 明显发绀, 最后呼吸、心跳停止而死亡。与对照组比较, 通心络组兔呼吸幅度明显加大, 缺氧耐受时间增长。

2.2 缺氧存活耐受时间的比较 通心络组兔的存活耐受时间

为 $(22.63 \pm 4.75) \text{ min}$ 明显高于对照组 $(14.33 \pm 5.92) \text{ min}$ ($P < 0.01$) 表明通心络具有明显提高兔缺氧耐受性的作用。

2.3 两组血氧分压和血氧饱和度的比较 缺氧前两组之间血氧分压和血氧饱和度无明显差异 ($P > 0.05$)。与缺氧前比较, 两组家兔动脉血氧分压及血氧饱和度在 11.4% 低氧 5、30、60 min 时明显降低 ($P < 0.01$)。与对照组比较通心络组血氧分压与血氧饱和度升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。密闭缺氧后, 两组动脉血氧分压和血氧饱和度进一步下降, 缺氧末 (呼吸停止即刻) 通心络组家兔血氧分压、血氧饱和度均明显低于对照组 ($P < 0.01$)。见表 1 表 2。

表 1 两组间动脉氧分压 (PaO_2) 的变化比较 ($\bar{x} \pm s, n=8 \text{ mmHg}$)

分组	缺氧前	5 min	30 min	60 min	缺氧末
对照组	67.00 ± 8.52	31.38 ± 2.97 ²⁾	30.33 ± 2.74 ²⁾	32.75 ± 2.49 ²⁾	20.11 ± 3.76 ²⁾³⁾
通心络组	67.50 ± 5.71	36.14 ± 1.35 ¹⁾²⁾	34.00 ± 0.93 ¹⁾²⁾	37.00 ± 2.00 ¹⁾²⁾	14.13 ± 2.75 ¹⁾²⁾³⁾

与对照组比较: 1) $P < 0.01$; 与缺氧前比较: 2) $P < 0.01$; 与 60 min 比较: 3) $P < 0.01$

表 2 两组间血氧饱和度 (SaO_2) 的变化比较 ($\bar{x} \pm s, n=8 \%$)

分组	缺氧前	5 min	30 min	60 min	缺氧末
对照组	93.50 ± 2.45	69.75 ± 7.72 ³⁾	66.33 ± 10.00 ³⁾	69.25 ± 9.24 ³⁾	16.33 ± 3.54 ³⁾⁴⁾
通心络组	94.25 ± 0.71	80.43 ± 4.04 ¹⁾³⁾	75.88 ± 5.67 ²⁾³⁾	80.38 ± 5.34 ²⁾³⁾	9.13 ± 3.40 ²⁾³⁾⁴⁾

与对照组比较: 1) $P < 0.01$ 2) $P < 0.05$ 与缺氧前比较: 3) $P < 0.01$; 与 60 min 比较: 4) $P < 0.01$

3 讨论

动物整体缺氧耐受时间是衡量缺氧耐受的一个重要指标^[4], 本研究结果显示通心络可明显延长家兔密闭缺氧存活时间, 表明通心络具有明显的提高兔缺氧耐受性的作用。氧分压是指物理状态溶解在血浆中的氧分子所产生的张力, 动脉氧分压主要取决于吸入气体的氧分压和肺的呼吸功能。血氧饱和度是血液中被氧结合的氧合血红蛋白的容量占全部可结合的血红蛋白容量的百分比, 即血液中血氧的浓度, 它是呼吸循环的重要生理参数。因此, 监测动脉血氧饱和度可以对肺的氧合和血红蛋白携氧能力进行估计。本研究结果显示在低氧环境下, 兔血氧分压和血氧饱和度明显降低, 通心络可提高低氧环境下家兔血氧分压与血氧饱和度, 改善机体组织供氧, 提高兔的缺氧耐受性。严重的低氧状态下, 机体摄取的氧气较少, 氧分压及血氧饱和度极低时, 机体难以耐受就会发生组织、细胞损伤甚至死亡现象。人类对低氧具有一定的适应和耐受性, 英国 10 名医务人员有 4 人成功登上珠峰峰顶, 而动脉血氧分压最低只有 2.55 kPa (19.1 mmHg), 远远低于人类耐受的极限^[5]。本研究结果发现在缺氧末时通心络组兔氧分压和血氧饱和度较对照组更低, 提示通心络能够使兔耐受更低的氧环境, 提高机体缺氧耐受力, 延长存活时间, 其作用可能是在更加恶劣的低氧环境下, 通心络使血红蛋白对氧的亲合力降低, 促使血红蛋白释放更多的氧以供组织利用以延长存活时间。

通心络具有益气活血, 通络止痛的功效, 方中含有人参、全蝎、蜈蚣、水蛭、土鳖虫、蝉蜕、赤芍等药物, 现代药理研究证实通心络组方中的主要药物均具有不同程度抗缺氧作用: 人参能明显延长减压缺氧和密闭缺氧动物的低氧存活时间, 具有提高

动物缺氧耐受力的作用^[6]。缺氧条件下, 人参总皂苷可以显著增强小鼠大脑皮质缺氧诱导因子 1 α 蛋白表达水平, 减轻小鼠大脑皮质的损伤程度, 具有显著的保护作用^[7]。水蛭注射液能显著延长小白鼠断头后的呼吸持续时间, 具有明显的耐缺氧作用^[8]。水蛭提取物有明显抑制缺氧诱导的新生大鼠大脑皮层神经细胞凋亡的作用, 对大鼠大脑皮层神经细胞的缺氧性损伤具有明显的保护作用^[9]。土鳖虫能明显推迟缺氧后心肌缺氧的发生时间, 推迟缺氧后呼吸停止时间, 增强心、脑组织耐缺氧能力^[10]。冰片能够透过血脑屏障, 作为引药能明显加强川芎嗪的抗急性缺氧作用^[11]。通心络可明显抑制缺氧引起的血管内皮细胞半胱天冬蛋白酶 3 (Caspase-3) 活性增高并减少缺氧所诱导的动脉内皮细胞凋亡^[12], 抗缺氧能力可能是方中药物综合作用的体现。

4 参考文献

- 吕国蔚. 缺氧预适应: 一种缺氧防治的新理论与新策略 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2005: 13.
- 李晓莉, 王 斌, 刘嘉麟, 等. 枸杞多糖对缺氧小鼠血气分析的影响 [J]. 华中农业大学学报, 1999 18(4): 391-3.
- 吴以岭. 络病理论科学求证 [M]. 北京: 科学出版社, 2007: 67-372.
- Zhang SX, Miller JJ, Gozal D, et al. Whole body hypoxic preconditioning protects mice against acute hypoxia by improving lung function [J]. J Appl Physiol 2004 96(1): 392-7.
- Grocott MP, Martin DS, Levett DZ, et al. Arterial blood gases and oxygen content in climbers on mount everest [J]. N Engl J Med 2009 360(2): 140-9.
- 姜正林, 吴新民, 金淑仪, 等. 人参与丹参的抗缺氧作用 [J]. 中国

应用生理学杂志, 2009 16(3): 201.

7 王万银, 沈慧, 赵敏, 等. 人参总皂苷对缺氧小鼠脑皮质 HF 表达影响 [J]. 中国公共卫生, 2008 24(6): 711-2

8 肖志杰. 水蛭注射液提高组织耐缺氧作用的研究 [J]. 锦州医学院学报, 2005 26(2): 37-9

9 林明宝, 黄湘, 张进. 水蛭提取物对体外培养大鼠大脑皮层神经细胞缺氧性凋亡的影响 [J]. 华西药理学杂志, 2008 23(5): 543-5.

10 黄金保, 冯改壮, 刘骁驰, 等. 土鳖虫抗兔心脑缺氧实验研究 [J].

长治医学院学报, 1994 8(2): 102-4.

11 王晖. 冰片加强川芎嗪抗小鼠急性缺氧作用 [J]. 中药药理与临床, 2000 16(4): 13-5.

12 曾和松, 刘正湘, 马业新. 通心络抑制缺氧诱导的血管内皮细胞凋亡及机制研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2004 10(3): 27-30.

[2010-01-07 收稿 2010-03-28 修回]

(编辑 袁左鸣)

二苯乙烯苷对糖尿病大鼠肾脏沉默信息调节因子 2 同源体和 TGFβ₁ 蛋白的影响

李彩蓉 蔡飞¹ 赵辛元 李佳 贾延龙 (咸宁学院临床医学院, 湖北 咸宁 437100)

【摘要】目的 探讨二苯乙烯苷(TSG)对糖尿病大鼠肾脏沉默信息调节因子 2(SIRT1)和转化生长因子 β₁(TGFβ₁)蛋白的影响。方法 以链脲佐菌素腹腔注射建立糖尿病大鼠模型和高糖刺激大鼠肾系膜细胞株为研究对象,全自动生化分析仪测定生化指标,比色法检测细胞培养液中的超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽(GSH)的活性、丙二醛(MDA)含量的变化,四甲基偶氮唑蓝(MTT)测定肾小球系膜细胞(GMCs)增殖活性,Western印迹检测大鼠肾脏和系膜细胞中 SIRT1 和 TGFβ₁ 蛋白表达。结果 糖尿病肾病(DN)组大鼠的 24 h 尿蛋白定量、肾脏肥大指数、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Cr)与对照组比较明显增加(P<0.01),而 TSG 能明显改善上述指标,并改善大鼠抗氧化应激能力。TSG 能明显增加糖尿病大鼠肾脏和高糖环境下系膜细胞 SIRT1 蛋白表达,并抑制 TGFβ₁ 蛋白表达。结论 TSG 对 DN 具有保护作用,其作用机制可能通过提高机体抗氧化应激能力,调节 SIRT1 活性,并抑制肾脏 TGFβ₁ 蛋白表达而减少 DN 损害。

【关键词】 糖尿病; 系膜细胞; 二苯乙烯苷; 沉默信息调节因子 2 同源体; 转化生长因子 β₁

【中图分类号】 R587.1; R363 R284.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9202(2010)24-3706-04

Effect of tetrahydroxy stilbene glucoside on silent mating type information regulation 2 homolog 1 and transforming growth factor β₁ in kidney of diabetic rats

LI Cai-Rong CAI Fei ZHAO Xin-Yuan et al
School of Clinical Medical Xianning College Xianning 437100 Hubei China

【Abstract】 Objective To observe the influence of tetrahydroxy stilbene glucoside (TSG) on silent mating type information regulation 2 homolog 1 (SIRT1) and transforming growth factor β₁ (TGFβ₁) in kidney of rat with diabetes. Methods Diabetes mellitus model was induced by intraperitoneal injection of streptozotocin (60 g/kg). The serum biochemical parameters in rats were measured by automatic chemistry analyzer. The activity of superoxide dismutase (SOD) and the levels of malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH) in renal tissue were assayed. The proliferation activity of mesangial cells was assessed by MTT assay. The expression of SIRT1 and TGFβ₁ protein examined by Western blot. Results 24 hours urinary albumin excretion (UAE), kidney hypertrophy index, cholesterol (TC), triglyceride (TG), serum urea nitrogen (BUN), serum creatinine in diabetic rats were increased compared with control group. TSG could improve above changes and the ability of antioxidant. TSG could increase the expression of SIRT1 in kidney of diabetic rat and mesangial cells cultured in high glucose and inhibit the expression of TGFβ₁. Conclusions The protective mechanisms of TSG against DN are involved in the alleviation of oxidative stress injury and the depression of TGFβ₁, partially via the activation of SIRT1.

【Key words】 Diabetes; Mesangial cell; Tetrahydroxy stilbene glucoside; Silent mating type information regulation 2 homolog 1; Transforming growth factor β₁

糖尿病肾病(DN)的发病机制与高血糖作为启动因子而诱导产生的多种血管活性物质、生长因子、细胞介质以及肾脏血流动力学改变等因素的综合作用有关^[1]。上述因素均可引起

肾脏细胞内信号转导通路发生改变,其中转化生长因子(TGF)-β₁蛋白的激活在DN的发生发展中起核心作用^[2]。沉默信息调节因子2同源体(SIRT1)是防治糖尿病及相关性疾病的重要靶点之一,激活SIRT1对2型糖尿病有防治作用,并认为SIRT1的小分子激活剂可用于防治DN^[3,4]。二苯乙烯苷(TSG)是传统中药蓼科植物何首乌中提取的一种水溶性有效成分,具有抗炎、抗衰老、降血脂、心血管活性和免疫调节等功能^[5]。本实验采用糖尿病大鼠模型和高糖环境下培养的大鼠肾小球系膜细胞(GMCs),观察TSG干预后对糖尿病大鼠SIRT1和TGFβ₁蛋白影响,初步探索TSG对DN的保护作用

基金项目:湖北省教育厅科研项目资助(B20092802)

1 咸宁学院药学院

通讯作者:蔡飞(1976-)男,博士,副教授,主要从事糖尿病发病机制及防治研究。

第一作者:李彩蓉(1977-)女,硕士,主要从事糖尿病肾病发病机制及防治研究。