

糖络通对实验性糖尿病性周围神经病变大鼠血液流变学的影响

□ 刘文奇^{1*} 衡先培² 周国英² 庞 明²
郑 健² 杨 鸿² 陈爱钦²

(1. 福建省莆田市第二医院 福建 莆田 351100 2. 福建中医学院附属人民医院 福建 福州 350004)

摘 要 目的: 探讨糖络通治疗糖尿病的疗效机理。方法: 给予 SD 大鼠注射 Alloxan 造成 DM (DPN) 模型, 随机分为模型组及糖络通高、低剂量组, 分别给予生理盐水, 糖络通 10g/kg、5g/kg 灌胃 3 个月, 并与正常组对照比较, 观察 DPN 大鼠血液流变学的变化。结果: 糖络通能较好地改善大鼠不同切变率下全血粘度及血浆粘度, 降低高、低切还原粘度、RBC 聚集性, 改变 RBC 刚性指数, 加速 RBC 电泳速度, 降低血浆纤维蛋白原。结论: 糖络通通过多角度改善血液循环是其治疗 DPN 的疗效机理之一。

关键词 糖尿病性周围神经病变 血液流变学 糖络通 动物实验

糖络通是用于治疗糖尿病性周围神经病变 (DPN) 的中药复方制剂。临床已证实有较好的疗效^[1], 动物实验证实具有改善 DPN 大鼠坐骨神经糖醇代谢的作用^[2]。为了进一步揭示糖络通的疗效机理, 笔者在系列研究中, 观察了糖络通对 DPN 大鼠血液流变学的影响。兹报道如下。

1 材料与方法

1.1 糖尿病大鼠造模分组 SD 大白鼠由四川省抗生素研究所提

供, 体重 200 ± 15 克, 雌雄各半, 分装。自然光线、自由饮水、自由摄食条件下驯养 1 周。用注射用水将四氧嘧啶 (Alloxan, 由 BDH Limited Pool, England 生产) 配置成 60mg/ml 的混悬液。大鼠皮肤消毒后, 按 3ml/kg · 鼠的量分 2 次皮下注射, 每日 1 次, 共 2 天。5 天后尾静脉采血测血糖 (禁食 12 小时), 将血糖 ≥ 16.7 mmol/L 者视为成模糖尿病大鼠。将成模雌雄大鼠分别根据血糖值的高低随机分为模型组 (MG)、糖络通高剂

量组 (HG) 及低剂量组 (LG), 并设 15 只未造模大鼠作为正常对照组 (NG)。

1.2 实验方法 MG 从造模后的第 6 天起, 用生理盐水按 10ml/kg 的量灌胃, 每日 1 次。HG 于同日 (用药第 1 天) 用糖络通溶液 (方由水蛭、白芥子、延胡索等组成, 配制成 1:1 的灌胃液) 按 10ml/kg 的量灌胃, 每日 1 次, 相当于成人公斤体重用药量的 10 倍。LG 用 HG 半量 (加 1 倍生理盐水稀释) 灌胃。NG 不加任何处理。第 2 个月起, 治疗每满 1 个月, 于 MG 及 NG 中随机各取 1 只大鼠坐骨神经

* 作者简介 刘文奇, 男, 副主任医师, 研究生导师。莆田市中医药学会副主任委员。

表1 各组大鼠FBG及HbA_{1c}比较 ($\bar{x} \pm s$, FBGmmol/L, HbA_{1c}%)

	n	用药前FBG	1月FBG	2月FBG	3月FBG	HbA _{1c}
NG	8	5.13±0.64	5.08±0.69	5.17±0.67	5.14±0.68	1.13±0.22
MG	8	19.53±2.68#	19.66±2.45#	18.34±3.82#	16.58±2.92#	2.12±0.23#
HG	8	19.22±2.44#	14.58±2.16#*	9.56±1.87△△***	6.34±1.66***	1.58±0.23△**
LG	8	19.34±2.61#	16.66±2.25#*	12.13±1.85#*	9.47±1.62△△**	1.71±0.24△△*

注:与NG比较△ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$, # $P < 0.001$;与MG比较* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

表2 各组大鼠不同切变率下血液表观粘度($J_1 \sim J_6$)及血浆粘度(J_7)比较 ($\bar{x} \pm s$)

	n	J ₁ (1/300s)	J ₂ (1/125s)	J ₃ (1/40.3s)	J ₄ (1/20.8s)	J ₅ (1/5.1)	J ₆ (1/1.0s)	J ₇ (mpa, s)
NG	8	2.05 ±0.30	2.45 ±0.51	3.09 ±0.62	3.51 ±0.84	4.57 ±1.06	6.72 ±1.33	1.08 ±0.13
MG	8	4.66 ±1.11#	5.93 ±1.12#	6.71 ±1.26#	8.04 ±1.66#	10.69 ±2.06#	14.01 ±2.53#	1.35 ±0.20△
HG	8	2.11 ±0.31 **	2.48 ±0.48 **	3.12 ±0.72 ***	3.51 ±0.92 ***	4.49 ±1.11 ***	6.85 ±1.34 ***	1.06 ±0.13 *
LC	8	3.62 ±0.66△△* 4.22 ±1.00△△*	4.96 ±1.14△△*	6.19 ±1.21△△*	7.43 ±1.66△△*	9.76 ±2.06△△*		1.20 ±0.14

注:与NG比较△ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$, # $P < 0.001$;与MG比较* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

表3 各组大鼠Eh、Ei、Lb、Rh、ST、Fb的比较 ($\bar{x} \pm s$)

	n	Eh	Ei	Lb	Rh	ST(s)	Fb(g/L)
NG	8	2.59±0.74	13.11±3.28	6.22±1.23	2.03±0.41	8.44±1.34	2.51±0.74
MG	8	7.22±2.44#	24.25±3.78△△	8.89±1.89	4.15±1.13△△	13.83±1.88#	3.84±0.88△
HG	8	2.70±0.75	13.36±3.26	6.46±1.26	2.06±0.54	8.72±1.43**	2.41±0.59*
LG	8	6.19±1.56#	19.32±3.78△*	7.99±1.69△	3.42±0.91△	10.55±1.55△*	2.91±0.77*

注:与NG比较△ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$, # $P < 0.001$;与MG比较* $P < 0.05$, ** $P < 0.001$ 。

各1份作光镜观察,有明显差异后再作电镜观察证实。第3个月末DPN大鼠模型塑造成功,第98天终止用药。

1.3 观测指标 ①空腹血糖(FBG):为禁食12小时血糖。用已糖激酶法,于造模后第5天、开始治疗后每满一个月各测一次。球后眶静脉丛取血,每组随机取8只。以下各项均为最后一次由股静脉取血。②糖化血红蛋白A_{1c}(HbA_{1c}):用放免法,具体操作方法按照美国1993年2月印制的说明书进行。③不同切变率下的血液表观粘度($J_1 \sim J_6$)及血浆粘度(J_7):用成都电子医仪厂生产的电脑多功能血粘度仪。④红细胞电泳

时间(ST):用上海医科大学产的XN₃血粘细胞电泳自动计时仪。⑤纤维蛋白原(Fb):用亚硫酸钠法。

1.4 统计方法 用t检验。

2 实验结果

表1示:MG各次血糖值均高于NG($P < 0.001$)。用药前及治疗1月后,HG与LG血糖值也高于NG($P < 0.001$)。但治疗1月后,HG已明显低于MG($P < 0.01$),LG亦明显低于MG($P < 0.05$)。治疗2月后,HG、LG血糖较MG仍继续恢复($P < 0.01, 0.001$),但仍高于NG($P < 0.01, 0.001$)。治疗3个月

后,HG血糖已接近NG($P < 0.05$),虽LG仍显著高于NG($P < 0.01$),但显著低于($P < 0.01$)。HbA_{1c}在MG极显著高于NG($P < 0.001$),HG仍高于NG($P < 0.05$),LG更高一些($P < 0.01$),但较MG有显著($HG P < 0.01$)或明显($LG P < 0.05$)恢复。应该一提的是,本实验所测得HbA_{1c}很低,经华西医科大学附属一医院放免室重复检测结果一致。

表2示:MG各表观粘度值($J_1 \sim J_6$)均显著高于NG($P < 0.001$)。LG各值虽也明显高于NG($P < 0.01$),但明显低于MG($P < 0.05$)。HG各值已与NG无差异($P > 0.05$)。 J_7 在MG明显高于NG($P < 0.05$),

HG 与 NG 无明显差异 ($P > 0.05$); 而 LG 与 NG、MG 均无明显差异。提示糖络通有降低不同切变率下表观粘度及血浆粘度的作用。

表 3 示: 高切还原粘度 (Eh) 在 MG、LG 极显著高于 NG ($P < 0.001$), 但 HG 与 NG 没有明显差异。低切还原粘度 (Ei) 在 MG 极显著高于 NG ($P < 0.001$), LG 较 MG 有明显降低 ($P < 0.05$), 但仍然高于 ($P < 0.05$), HG 与 NG 已无明显差异。提示糖络通具有防止全血还原粘度升高的作用。RBC 聚集指数 (Lb) 在 MG、LG 均高于 NG ($P < 0.05$), HG 与 NG 没有明显差异。提示糖络通可降低 RBC 的聚集性。RBC 刚性指数 (Rh) 在 MG 显著高于 NG ($P < 0.01$), LG 虽有恢复但仍明显高于 NG ($P < 0.05$), HG 与 NG 无明显差异。提示糖络通有降低 RBC 刚性作用。RBC 电泳时间 (ST) 在 MG 极显著长于 NG ($P < 0.001$); LG 虽也明显长于 NG, 但明显短于 MG ($P < 0.05$); HG 之 ST 与 NG 已无明显差异。提示糖络通能加速 RBC 电泳。纤维蛋白原 (Fb) 在 MG 高于 NG ($P < 0.05$), HG 及 LG 与 NG 均无明显差异, 且均低于 MG ($P < 0.05$)。提示糖络通具有降低血浆纤维蛋白原的作用。

3 讨 论

糖尿病导致血液循环障碍的机理是复杂的、多层次的。首先高血糖本身就可造成内皮细胞的损伤、血细胞形态及功能的异常, 如 RBC 的畸形及功能异常、血小板

粘聚性改变、某些凝血因子的异常等。长期高血糖所发生的蛋白质非酶促糖化, 可通过多途径影响血液循环, 如胶原蛋白的糖化可影响血管壁的张力特性; 多种蛋白酶糖化可以影响体内多种生理过程。如血管内皮细胞醛糖还原酶的糖化, 可以激活葡萄糖山梨醇代谢旁路, 使内皮细胞发生肿胀、破损, 进而引起血管、血流的异常。血红蛋白的糖化可显著削弱 RBC 的摄氧能力, 改变 RBC 的流变性等。此外, 糖尿病患者脂代谢紊乱, 血管内皮细胞内皮素分泌亢进等, 也在循环障碍的始发中有重要作用。由于循环障碍, 必然导致血液的高粘状态, 血液流变性发生异常。因此血液流变学能较好地反应血液循环状态, 它与微循环观测具有同等重要的意义。

糖尿病慢性并发症是糖尿病患者致残致死的重要原因。DPN 是糖尿病患者最常见的慢性并发症之一, 在全病程上可见于 90% 以上的糖尿病患者^[3]。已经公认, 血液循环障碍所导致的神经组织缺血缺氧是其主要发病原因之一^[3]。改善血液循环是防治 DPN 的重要环节。本研究发现, 糖络通有效的改善不同切变率 ($J_1 \sim J_6$) 下血液表观粘度, 也能降低血浆粘度, 使各级血管的血液流变性普遍趋于正常。由于低切变率的血液表观粘度接近于大血管中血流状态, 而高切变率的血液表观粘度类似于毛细血管中的血流状态。说明糖络通改善 DPN 血液循环作用是全方位的。表 1 提示, 糖络通虽确有一定的降血糖作用, 但降糖效果有限, 远不

能全面解释其疗效。除降低血糖外, 糖络通在改善血液循环方面尚有其它重要的复杂机理。糖络通能调整神经组织的糖醇代谢^[2], 证明具有醛糖还原酶抑制剂样作用, 从而保护了血管内皮细胞。血浆纤维蛋白原是影响血液粘度尤其是血浆粘度的重要因素^[4]。本研究显示, 糖络通在降低 DPN 鼠血浆纤维蛋白原的同时, 血浆粘度也得到显著改善。表 3 显示, 糖络通可显著加快 RBC 电泳, 提示 RBC 表面电荷有所增加。由于 RBC 表面电荷的增加, 使血流中的 RBC 处于良好的悬浮状态, 从而降低 RBC 聚集性。RBC 刚性指数的改善, 说明 RBC 的流动性得到改善, 变形能力增加, 更容易顺利通过微循环。笔者临床已观察到糖络通能改善糖尿病性神经病变患者的甲皱微循环, 使患者足背静脉血气分析趋向正常^[5], 与本文结论一致。提示糖络通确有改善糖尿病性神经病变血液流变学的作用, 这是其临床治疗 DPN 获得良效的机理之一。

参考文献

- [1] 衡先培, 周国英, 张发荣, 等. 通络糖泰治疗 2 型糖尿病周围神经病变 64 例. 中成药, 2000, 22 (2): 140 - 142.
- [2] 衡先培, 张发荣, 谢春光, 等. 通络糖泰防治糖尿病性周围神经病变的实验研究. 安徽医学院学报, 2000, 19 (2): 45 - 46.
- [3] 衡先培, 张发荣. Advances in Treatment of Diabetic Neuropathy by Traditional Chinese Medicine. JTCM, 18 (2): 146 - 152.
- [4] 衡先培, 阮诗玮. 虫类通络法化痰祛痰的实验研究. 光明中医, 1999, 14 (3): 18 - 21.
- [5] 衡先培, 张发荣, 黄青松. 通络糖泰对 DPN 患者甲皱微循环及足背静脉血气分析的影响. 长春中医学院学报, 2000, 16 (1): 9 - 11.