

胃肠舒对糖尿病胃轻瘫大鼠血液流变学和胃组织微血管的影响*

★ 钟毅^{1**} 赵志明² 陆英杰³ 连至诚⁴ (1. 广东省第二中医院消化科 广州 510095; 2. 广东省中医研究所 广州 510095; 3. 广东省佛山科技学院 佛山 528006; 4. 广州中医药大学脾胃研究所 广州 510405)

摘要:目的:研究胃肠舒对糖尿病胃轻瘫大鼠血液流变学和胃组织微血管的影响。方法:SD 雄性大鼠,随机分为正常组、模型组、止血敏组、蚓激酶组和胃肠舒组,除正常组外大鼠一次性腹腔注射链脲佐菌素(60 mg/kg)造模,第7天测血糖,以血糖 ≥ 16.7 mmol/L 为纳入标准。第10天起,胃肠舒组予胃肠舒灌胃,止血敏组予止血敏灌胃,蚓激酶组予蚓激酶腹腔注射,模型组和正常组予蒸馏水灌胃,每日1次。30周后检测血糖、血清胰岛素、C肽、血液流变学、胃液体排空率等指标,并观察胃窦组织,光镜和电镜下胃组织微血管的病理变化。结果:30周后模型组大鼠血液流变学各指标均升高;胃组织微血管管腔变形、狭窄,内皮细胞水肿,胞质内线粒体肿胀、甚至空泡化,毛细血管管腔变大。经胃肠舒和蚓激酶治疗后大鼠血液流变学的各项指标与模型组比较均有好转,胃组织微血管病理改变明显减轻,微血管数量也显著增加。而止血敏治疗后大鼠血液流变学的各项指标较模型组差,胃组织微血管病理改变显著加重,微血管数量更少。结论:胃肠舒可通过增加胃组织血流量达到治疗糖尿病胃轻瘫的功效。

关键词:胃肠舒;大鼠;糖尿病胃轻瘫;血液流变学;胃组织微血管

中图分类号:R 285.5 **文献标识码:**A

Effect of Weichangshu to hemorheology indexes and gastric micrangium pathology in rats of diabetic gastroparesis model

ZHONG yi, ZHAO Zhi-ming, LU Ying-jie, LIAN Zhi-cheng

The Second Hospital of Traditional Chinese Medicine of Guangdong Province, Guangzhou 510095

Abstract: Objective: To study the effect of Weichangshu(WCS) to hemorheology indexes and gastric micrangium pathology in rats of diabetic gastroparesis model. Methods: Male SD rats who were SPF class were randomly divided into the control group, model group, ethamsylate group, lumbrukinase group and WCS group. Except for rats in the control group, surplus rats were injected streptozotocin(STZ) solution(60mg/kg) into their abdominal cavities. Rats in the control group were injected citric acid and citrate sodium buffer solution into their abdominal cavities with isasteric dosage one time. After seven days making diabetic mould, we measured blood sugar, we looked blood sugar more than or equal to 16.7 mmol/L as experimental internalized standard. Rats consisted with experimental internalized criteria began to be treated after 10 days making diabetic mould. Rats in the WCS group were treated by traditional Chinese medicine WCS apozem which were given by intragastric adminisreation one time per day. Rats in the ethamsylate group were treated by ethamsylate injection which were given by intragastric adminisreation one time per day. Rats in the lumbrukinase group were treated by lumbrukinase enteric-coated capsules which were injected into their abdominal cavities one time per day. Rats in the control group and

* 基金项目:珠海市科技计划项目(PC20052038)

** 作者简介:钟毅(1965-),男,江西瑞金人,医学博士,主要从事中西医结合消化内科的临床和实验研究。Tel:020-33034245;E-mail:zhongyi787@126.com

rats in the model group were treated by tales doses distilled water which were given by intragastric adminisreation one time per day. After having been observed for 30 weeks, all rats were measured contents of blood sugar、FINS、C-P、hemorheology indexes and rats' gastric fluid emptying rate. Subsequently, we got out the stomach and observed pathological lesion of gastro micrangium through light microscope and electron microscope. Results: After 30 weeks, in rats of the model group hemorheology indexes were obviously higher, gastric micrangium were deformed and narrowed, endotheliocyte were edema, intracytoplasm mitochondria were tumescent or vacuolization, micrangium lumens waxed. In rats of the WCS group and in rats of the lumbrukinase group hemorheology indexes took a turn for the better and pathological lesion of gastric micrangium were obviously lessened, microvessel count were significantly incremental compared with ones in rats of the model group. Nevertheless, in rats of the ethamsylate group hemorheology indexes were worse, pathological lesion of gastric micrangium were significantly aggratated, and microvessel count were less. Conclusion: WCS could treat Diabetic gastroparesis through losing blood sugar and improving hemorheology and microcirculation, adding volume of blood flow.

Key words: Weichangshu; Rat; Diabetic gastroparesis model; Hemorheology; Gastric micrangium

微血管损伤是引起糖尿病并发症的重要病理生理基础。糖尿病微血管病变可见于眼、肾脏和神经等全身多处部位,也可见于消化道。糖尿病微血管病变造成局部缺血可致胃壁平滑肌细胞变性,从而影响平滑肌的正常舒缩功能^[1]。本实验旨在研究胃肠舒影响糖尿病胃轻瘫大鼠血液流变学和胃组织微血管的变化。

1 材料

1.1 实验动物

SPF 级 SD 大鼠,雄性,2 月龄,体重(160 ± 10)g,广州中医药大学实验动物中心提供,许可证号:SYXK(粤)2003-001。动物饲养在广州中医药大学实验动物中心 SPF 级实验室。屏障环境饲养,普通饲料,自由饮水。

1.2 实验试剂

链脲佐菌素:瑞士 ALEXIS 公司产品。碘[¹²⁵I]-胰岛素、碘[¹²⁵I]-C 肽放射免疫分析药盒:北京东亚放免技术研究所产品。一氧化氮合酶(nNOS)、血管内皮细胞标记(CD₃₄)免疫组化试剂盒:武汉博士德公司产品。8 号 SureStep hospital 稳步医院用血糖试纸:美国 LifeScan, international Inc. 公司生产。酚红(分析纯):广州化学试剂厂。伊红染液、酸化高锰酸钾液、醛品红液、天青石蓝液、Mayer 氏苏木素液、亮绿橙黄 G 液及 Ultra Vision 检测系统(HRP-DAB)等染液和试剂由暨南大学第一附属医院病理科提供。

1.3 实验仪器及测试材料

微孔滤菌器:美国 Millopore 公司。AEL-160 型电子天平:日本岛津。血糖仪(ONE TOUCH)及血糖试纸:美国 LifeScan international Inc 公司。3K-30Z 高速冷冻离心机,美国 Sigma 公司。SN-695B 型放免 γ 测量仪:上海日环仪器厂。LBY-N6 血液流变仪:北京普利生仪器中心。722 光栅分光光度计:上海第三分析仪器厂。MDF-U5410 低温冰箱:日本

SANYO 公司。EG1160 石蜡包埋机、RM2135 石蜡切片机、HI1220 烤片机:德国 LEICA 公司。BX40 生物显微镜、BHB 生物摄影显微镜:日本奥林巴斯。JEM-1200EX 透射电子显微镜:日本日立公司。ULTRACUT E 超薄切片机:奥地利莱卡公司。Image-pro plus 5.1 多媒体图像分析仪:美国 Media Cybernetics 公司。

1.4 实验药物

胃肠舒:由党参、炒白术、茯苓、炙甘草、紫苏梗、乌药、枳实、丹等组成。以上中药煎 2 次,每次煎煮 30 min,合并药液过滤,水浴加热蒸发浓缩为 1g/ml,贮于冰箱中备用。

蚓激酶肠溶胶囊:北京百奥药业有限责任公司,国药准字 H11021129。

酚磺乙胺(止血敏)注射液:天津药业集团新郑股份有限公司,国药准字 H41021040。

2 方法

2.1 大鼠糖尿病胃轻瘫模型的制作

131 只 SPF 级 SD 雄性大鼠,随机分为 5 组,正常组 10 只、模型组 22 只、止血敏组 33 只、蚓激酶组 33 只和胃肠舒组 33 只。禁食 12 h 后测空腹血糖,剔除血糖过高的动物,称重。除正常组大鼠外,其它大鼠一次性腹腔注射 0.1 mmol/L (pH4.5) 柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液链脲佐菌素(STZ)造模,注射剂量 60mg/kg,正常组大鼠腹腔注射等容量的柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液。

造模后第 7 天,在非禁食情况下剪尾采血,用血糖仪测血糖值,以血糖 ≥ 16.7 mmol/L 为实验纳入标准。符合标准的有 111 只大鼠,其中模型组 20 只、止血敏组 31 只、蚓激酶组 30 只和胃肠舒组 30 只。

30 周后禁食 24 h,各鼠给予 5 ml 酚红溶液(1 mg/ml)灌胃,30 min 后处死大鼠,剖腹,结扎胃贲门和幽门,剪开胃,将胃内残留物收集,以测定胃液体排空率;取胃窦区组织 1 块,大小约 1.0 cm × 1.0

cm,置于4%多聚甲醛固定液中固定,行免疫组化染色,光镜下观察胃窦肌间神经丛中nNOS染色阳性神经含量,以确定胃动力障碍模型成立。

2.2 给药及取样

造模后第10天起,胃肠舒组予胃肠舒水煎剂灌胃,止血敏组予止血敏注射液灌胃,蚓激酶组予蚓激酶肠溶胶囊腹腔注射,模型组和正常组予等量蒸馏水灌胃,每日1次,每周给药6次,周日不给药。所给药物剂量相当于成人临床常用剂量2倍。采用不同种属、不同体重动物剂量换算公式计算给药剂量^[2]。每3周称体重1次,按新体重重新计算给药剂量。实验期为30周。

17周时大鼠检测空腹血糖1次。30周后禁食24 h,先测空腹血糖,而后乙醚麻醉,开胸,心脏取血6 ml,其中2 ml不加抗凝剂,4℃自然凝固后,3 500 r/min离心10 min,取血清,检测胰岛素(FINS)、C肽(C-P)水平;另4 ml血加肝素抗凝,测定血液流变学各项指标;而后拉颈处死,取胃窦区组织2块,大小约1.0 cm×1.0 cm,其中1块放入10%中性甲醛固定液中,另1块放入4%多聚甲醛固定液中固定待测。另取胃窦全层1块,大小约0.5 cm×0.5 cm,放入含0.2%戊二醛、4%多聚甲醛的磷酸缓冲液固定液中固定,进行透射电镜制样。

2.3 指标检测

2.3.1 血糖测定 取全血1滴,用8号血糖试纸在美国ONE TOUCH血糖仪测血糖值。

2.3.2 FINS、C-P检测 采用放射免疫分析法(RIA),操作步骤及数据处理见试剂盒说明书。

2.3.3 大鼠血液流变学检测 取全血4 ml,用LBY-N6血液流变仪,37℃条件下测定血液流变学各项指标。

2.3.4 胃液体排空率测定 如果胃内残留物小于10 ml,直接装入带刻度的15 ml离心管,以3 500 r/min离心10 min,记录上清液容量,即为30 min后胃液容量(A)。如果胃内残留物超过15 ml,先量取混合液总容量(B),混匀后取混悬液10 ml,以3 500 r/min离心10 min,记录上清液容量(C),计算原混合液中上清液的容量,即为30 min后胃液容量(A)。

$$A(\text{ml}) = \frac{B \times C}{10}$$

取3支比色杯,第1支加入适量蒸馏水,作为空白管进行调零,第2支比色杯,加入适量酚红标准液,作为标准管,第3支比色杯中加入适量排空30 min后的胃液,作为样品管,用722光栅分光光度计以560 nm波长下读取光密度值,通过以下公式计算

大鼠胃排空率:

$$\begin{aligned} \text{胃排空率}(\%) &= \left[\frac{\text{胃液排空量}(\text{ml})}{5 + \text{酚红灌胃前胃液容量}(\text{ml})} \right] \times 100\% \\ &= \left[\frac{1 - 30\text{min后胃液量}(A)(\text{ml})}{5 + \text{酚红灌胃前胃液容量}(D)(\text{ml})} \right] \times 100\% \end{aligned}$$

$$\text{原胃液容量}(D)(\text{ml}) = 5 \times \left(\frac{A_{\text{标准管}}}{A_{\text{样品管}}} - 1 \right)$$

其中 $A_{\text{样品管}}$ 为样品管吸光度, $A_{\text{标准管}}$ 为标准管吸光度,灌胃前胃液容量为D。

2.3.5 胃窦肌间神经丛中nNOS免疫反应性神经元含量测定 取4%多聚甲醛溶液固定的胃窦组织,脱水、透明、石蜡包埋、切片,按nNOS免疫组化试剂盒说明书中的染色步骤行免疫组化染色,显微镜下计数染色阳性神经,检测胃窦肌间神经丛中nNOS免疫反应性神经元含量。nNOS阳性神经免疫组化染色以细胞质及细胞核内出现棕黄色着色者为阳性。

2.3.6 胃组织微血管的病理变化 (1)取10%甲醛溶液固定的胃窦组织,脱水、透明、石蜡包埋、切片,行HE染色,光镜下观察胃组织微血管形态和微血管密度的变化。(2)取4%多聚甲醛溶液固定的胃窦组织,脱水、透明、石蜡包埋、切片,按血管内皮细胞标记(CD₃₄)免疫组化试剂盒说明书中的染色步骤行免疫组化染色,显微镜下计数染色阳性微血管数,检测胃组织微血管密度。染色后血管内皮细胞被染成黄、棕色,以细胞质及细胞核内出现棕黄色着色者为阳性细胞,按文献方法^[3]以CD₃₄的表达来标记血管内皮细胞,凡是染成棕黄色单个内皮细胞或内皮细胞簇均作为一个血管计数,凡管腔大于8个红细胞大小、带有较厚肌层的血管区域的血管均不计数。

2.3.7 电子显微镜观察胃窦微血管超微结构的变化 取0.2%戊二醛、4%多聚甲醛的磷酸缓冲液固定液固定的胃窦组织,洗涤、再固定、脱水、渗透、包埋与聚合、定位、超薄切片、染色,电镜下观察胃组织血管并摄片。

2.4 统计学方法

染色的阳性细胞图像计量分析方法:应用Image-pro plus多媒体图像分析仪,以像素点0.389/μm长,4.306×10⁴ μm²测量窗下,测定其阳性染色面积百分比、平均灰度和积分光密度,每张片随机选取400倍镜下5个视野作图像分析,以5个视野平均值作为该样本的测量值。

计量资料多组间均值的比较先采用单因素方差分析,方差齐时,以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间的均值两两比较用SNK法;方差不齐时,以中位数

(四分位数间距) $[M(Q_R)]$ 表示, 组间比较 Kruskal-Wallis 秩和检验, 两两比较用 Mann-Whitney U 法; 自身前后均值比较采用配对 t 检验。以上数据由 SPSS11.5 完成部分统计。

3 结果

3.1 各组大鼠血糖变化比较

见表 1。

表 1 各组大鼠血糖动态变化比较 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$

	造模前	造模后 7 天	造模后 17 周	造模后 30 周
正常组	2.77 ± 0.58	3.20(0.6)	3.00(0.75)	2.90(0.73)
模型组	3.05 ± 0.59	18.44(2.93) **	23.90(8.67) **	25.75(7.17) **
止血敏组	2.97 ± 0.62	18.83(2.48) **	27.00(6.55) **	30.00(3.27) **
蚓激酶组	2.89 ± 0.66	18.02(2.81) **	22.30(14.2) **	24.40(9.45) **
胃肠舒组	3.23 ± 0.71	19.10(3) **	21.60(11.13) **	14.20(6.52) #▲▲

注:与正常组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$;与止血敏组比较, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$;与蚓激酶组比较, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$ 。

由表 1 可知,造模后正常组血糖均未见明显变化,模型组、止血敏组和蚓激酶组血糖一直呈现逐渐升高的趋势,与造模前比较均显著升高;胃肠舒组血糖先呈现升高趋势,而后明显下降,与造模前比较均有显著性差异 ($P < 0.01$)。

3.2 大鼠 FINS 和 C-P 比较

见表 2。

表 2 各组大鼠血清胰岛素和 C 肽水平的比较

分组	动物数	胰岛素/ $\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$	C 肽/ $\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$
正常组	6	1176.75 ± 204.71	0.035 ± 0.010
模型组	6	392.08 ± 125.91 **	0.070 ± 0.024 *
止血敏组	6	350.68 ± 131.85 **	0.363 ± 0.02 **##
蚓激酶组	6	457.76 ± 149.79 **	0.045 ± 0.006 #▲▲
胃肠舒组	6	719.63 ± 64.95 **##▲△	0.035 ± 0.013 #▲▲

表 4 各组大鼠血液流变学指标变化的比较

分组	动物数	全血粘度/ $\text{mmPa} \cdot \text{s}$			全血还原粘度/ $\text{mmPa} \cdot \text{s}$	血浆粘度/ $\text{mmPa} \cdot \text{s}$
		150s ⁻¹	60s ⁻¹	10s ⁻¹		
正常组	5	3.52 ± 0.36	4.60 ± 0.42	8.67 ± 0.96	5.69 ± 0.89	1.28 ± 0.10
模型组	9	7.78 ± 0.43 **	10.03 ± 1.16 **	14.99 ± 1.82 **	11.59 ± 0.68 **	1.71 ± 0.12 **
止血敏组	10	8.49 ± 0.56 **##	10.13 ± 0.62 **	16.55 ± 1.25 **##	13.04 ± 1.23 **##	1.75 ± 0.08 **
蚓激酶组	6	4.69 ± 0.29 **##▲▲	5.57 ± 0.47 **##▲▲	9.73 ± 0.65 **##▲▲	6.11 ± 0.52 **##▲▲	1.38 ± 0.06 **##▲▲
胃肠舒组	11	5.86 ± 0.34 **##▲△△	5.91 ± 0.86 **##▲▲	10.64 ± 1.44 **##▲▲	8.53 ± 0.64 **##▲△△	1.60 ± 0.10 **##▲△△
分组	动物数	细胞压积 (%)	血沉/ $\text{mm} \cdot \text{h}^{-1}$	纤维蛋白原/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	红细胞聚集指数	红细胞变形指数
正常组	5	44.31 ± 0.75	0.96 ± 0.61	2.32 ± 0.82	6.51 ± 0.64	0.35 ± 0.05
模型组	9	56.55 ± 2.13 **	1.57 ± 0.63	4.73 ± 0.79 **	8.95 ± 0.69 **	0.64 ± 0.06 **
止血敏组	10	56.99 ± 0.86 **	1.73 ± 0.22 *	4.75 ± 0.42 **	11.31 ± 1.40 **##	0.68 ± 0.08 **
蚓激酶组	6	55.52 ± 1.54 **	1.37 ± 0.44	2.44 ± 0.61 **##▲▲	6.82 ± 1.00 **##▲▲	0.40 ± 0.04 **##▲▲
胃肠舒组	11	55.85 ± 1.22 **	1.49 ± 0.43	3.60 ± 0.68 **##▲▲△△	7.08 ± 0.67 **##▲▲	0.57 ± 0.07 **##▲▲△

注:与正常组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$;与止血敏组比较, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$;与蚓激酶组比较, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$ 。

由表 4 可知,所有造模组血液流变学各指标均显著高于正常组 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 蚓激酶组和胃肠舒组血液流变学各指标均明显低于模型组和止血敏组 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。

3.5 大鼠胃窦肌间神经丛中 nNOS 性神经元含量

注:与正常组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$;与止血敏组比较, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$;与蚓激酶组比较, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$ 。

表 2 所示,所有造模组 FINS 均显著高于正常组 ($P < 0.01$), 模型组、止血敏组和蚓激酶组明显低于胃肠舒组 ($P < 0.05$)。而 C-P, 模型组和止血敏组显著高于正常组 ($P < 0.05$), 蚓激酶组和胃肠舒组明显低于模型组和止血敏组 ($P < 0.05$)。

3.3 各组大鼠胃液体排空率的比较

见表 3。

表 3 各组大鼠胃液体排空率的比较

分组	动物数	排空率 (%)
正常组	10	81.32 ± 8.43
模型组	15	30.87 ± 19.39 **
止血敏组	20	29.09 ± 15.64 **
蚓激酶组	14	34.04 ± 16.87 **
胃肠舒组	18	61.39 ± 13.99 **##▲▲△△

注:与正常组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$;与止血敏组比较, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$;与蚓激酶组比较, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$ 。

表 3 显示,大鼠胃液体排空率,所有造模组均较正常组明显降低 ($P < 0.01$), 胃肠舒组胃液体排空率均显著高于模型组、蚓激酶组和止血敏组 ($P < 0.01$)。

3.4 各组大鼠血液流变学指标的变化

见表 4。

见表 5。

从表 5 可知,正常组和胃肠舒组大鼠胃窦肌间神经丛中 nNOS 阳性染色面积百分比均显著多于模型组、蚓激酶组及止血敏组大鼠,差异有显著意义 ($P < 0.01$)。

表5 30周后各组大鼠胃窦肌间神经丛中nNOS阳性神经含量比较

组别	动物数	nNOS阳性染色面积百分比(%)
正常组	8	5.98 ± 0.35
模型组	8	2.45 ± 0.12 **
止血敏组	8	2.41 ± 0.28 * * #
蚓激酶组	8	3.47 ± 0.30 * * # # ▲▲
胃肠舒组	8	5.34 ± 0.24 # # ▲▲ ▲▲ △△

注:与正常组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$;与止血敏组比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$;与蚓激酶组比较,△△ $P < 0.01$ 。

3.6 光镜下各组大鼠胃组织微血管形态和数量的变化

光镜下HE染色,正常组大鼠胃组织微血管无扩张,管径粗细均一,基底膜厚度正常,间质结构清晰;模型组大鼠微血管扩张,管径粗细不一,血管呈囊样扩张,部分管腔变形、狭窄,基底膜明显增厚,间质中有大量炎性细胞浸润;胃肠舒组和蚓激酶组大鼠微血管轻度扩张,基底膜增厚,间质中有少量炎性细胞浸润;止血敏组大鼠微血管扩张明显,部分微血管腔可见红细胞淤积呈锯齿状排列,甚至管腔明显狭窄或闭塞,基底膜明显增厚,间质中有大量炎性细胞浸润。

微血管CD₃₄密度图像分析结果见表6。

表6 各组大鼠胃组织微血管CD₃₄密度图像分析三指标变化的比较

分组	动物数	CD ₃₄ 平均光密度	CD ₃₄ 平均灰度	CD ₃₄ 面积百分比(%)
正常组	8	8.32 ± 0.30	190.48 ± 27.31	5.10 ± 0.40
模型组	8	3.07 ± 0.33 **	95.06 ± 15.74 **	1.65 ± 0.27 **
止血敏组	8	2.98 ± 0.17 **	99.59 ± 99.59 **	1.20 ± 0.18 * * #
蚓激酶组	8	3.16 ± 0.37 **	117.48 ± 19.76 **	1.83 ± 0.16 * * # # ▲▲
胃肠舒组	8	5.92 ± 0.42 * * # # ▲▲ ▲▲ △△	120.95 ± 8.77 * * #	3.11 ± 0.28 * * # # ▲▲ ▲▲ △△

注:与正常组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$;与止血敏组比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$;与蚓激酶组比较,△△ $P < 0.01$ 。

3.7 电镜下各组大鼠胃组织微血管超微结构的变化

正常组大鼠微血管管腔规则,管壁较光滑;内皮细胞位于管腔面,外侧有连续的基底膜,内皮细胞内异染色质分布均匀,细胞器、细胞核形态正常;基底膜为连续的电子密度均匀的膜性结构,环绕内皮细胞,基底膜结构清楚,连续完整;毛细血管管腔正常大小。

模型组大鼠微血管管腔变形、狭窄;内皮细胞水肿,胞质内线粒体肿胀、变性,嵴变短、消失,甚至空泡化,核染色质聚集、靠边;基底膜电子密度不均,结构模糊、增厚;毛细血管管壁明显不平,管壁增厚、迂曲,连续性中断,胞质内有小空泡。

胃肠舒组和蚓激酶组大鼠微血管内皮细胞核形

态较规则,胞质内线粒体增多,部分线粒体肿胀、变性,核固缩减轻,空泡减少,异染色质聚集、靠边;基底膜电子密度不均,结构稍模糊;毛细血管管壁不平,管壁稍增,无断裂。

止血敏组大鼠微血管管腔明显狭窄,甚至闭塞;内皮水肿明显,内皮细胞肿胀、变形,向血管腔内指状突出,绒毛样突起和吞饮泡显著增多,核形态不规则,核染色质固缩、核内出现空泡,异染色质聚集、靠边;基底膜电子密度不均,呈节段样增厚,有空泡存在;毛细血管管壁显著不平,管壁增厚、迂曲,连续性中断,出现广泛的间质细胞内线粒体空泡样变,胞质内大空泡形成。

4 讨论

许多研究已证实,糖尿病患者存在血液流变学的明显异常。糖尿病发生时,糖代谢障碍、高脂血症、酮症酸中毒及血浆纤维蛋白原增多是导致血液流变异常的主要原因,而红细胞聚集性增强和解聚困难是血液流变异常的主要特征。这使临界半径显著增大,血液粘度在微血管内急剧升高,致微血管中微血栓形成,直接阻塞微血管,导致无灌注区的出现和出血。从而加重组织的缺血、缺氧及酸中毒的程度,再加上一些血管活性物质的作用,导致血管内皮细胞的损伤和血管壁细胞数目的减少,最终导致微血管的广泛损害,促进糖尿病血管性并发症的发生与发展^[4]。

本实验结果显示,经胃肠舒和蚓激酶治疗后大鼠血液流变学的各项指标与模型组比较均有好转,改善了大血管的血流灌注,从而有效地预防糖尿病血管病变的发生发展;光镜和电镜下均见胃组织微血管病理改变明显减轻,微血管数量也显著增加;而止血敏治疗后大鼠血液流变学的各项指标较模型组差;胃组织微血管病理改变显著加重,微血管数量更少。

参考文献

- [1]李浩旭,秦晓民,鲁彦,等.糖尿病胃轻瘫发病机制[J].胃肠病学和肝病学杂志,2003,12(1):88-90.
- [2]孙瑞元.定量药理学[M].北京:人民卫生出版社,1987:243.
- [3]Masaharu T, Hiroyasu I, Miyako B, et al. Attenuation by genistein of sodium chloride enhanced gastric carcinogenesis induced by N-Methyl-N-Nitro-N-Nitrosoguanidine in wistar rats[J]. Int J Cancer, 1999, 80:396-399.
- [4]De La Cruz J P, Moreno A, Guerrero A, et al. Nitric oxide-cGMP and prostacyclin- cAMP pathways in patients with type II diabetes and different types of retinopathy[J]. Pathophysiol Haemost Thromb, 2002,32(1):25-32.

(收稿日期:2007-12-11)