

10^{-4} 和 $\times 10^{-5}$ mol/L浓度下,电泳呈清晰的梯状带;处理 48 h,在 $\times 10^{-5}$ 和 $\times 10^{-6}$ mol/L 浓度下,电泳出现清晰的梯状带,而 $\times 10^{-4}$ mol/L 浓度下则显示出细胞坏死时表现的模糊的膜状带。

2.5 统计学处理:样品均数的比较采用 t 检验。

3 讨论

研究表明许多抗癌药物能够诱导肿瘤细胞发生凋亡,且其疗效与诱导细胞凋亡的反应能力有关。本实验表明,土槿乙酸能有效抑制 K562 细胞系的增殖,其抑制程度随土槿乙酸作用时间的延长和作用浓度的增大而增强。在研究中作者发现,土槿乙酸在抑制细胞系生长的同时,这些细胞表现出明显的形态变化,K562 细胞 $\times 10^{-5}$ mol/L 及以上浓度组,细胞变形明显,成为蝌蚪、哑铃等形状, $\times 10^{-5}$ mol/L 以下浓度组,细胞体积变小,并有膜包的圆形小体出现。这些形态变化随用药时间的延长而愈加明显。据马瑾瑜等人报道,土槿皮及其提取物土槿乙酸苷均对人体肝癌细胞 (SM-MC-7721) 的增殖有明显的抑制作用,并可引起细胞形态的变化^[2,3],故可推断土槿乙酸为其抑制作用的有效成分。

为进一步探讨土槿乙酸抑制细胞增殖的作用机制,采用了荧光双染法观察 K562 细胞内 DNA 的

含量及对细胞核形态学的影响。在荧光显微镜下,可见核染色质凝集和凋亡小体形成。琼脂糖凝胶电泳得到典型的梯状带,由此证实土槿乙酸能成功诱导 K562 细胞凋亡,有力说明了土槿乙酸的有效抗癌作用,也为该药用于临床治疗肿瘤提供了一定的实验依据。但不同浓度土槿乙酸作用于不同肿瘤细胞株的凋亡效应以及其凋亡过程中抑癌基因的表达有何改变有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 李珠莲,潘德济,胡桂奇,等. 土槿皮新二萜成分的研究 I. 土槿甲酸和土槿乙酸的化学结构测定 [J]. 化学学报, 1982, 40 (5): 453-457.
- [2] 竺叶青,马瑾瑜,陈明华,等. 八种生药体外抗肝癌作用的实验研究 [J]. 上海医科大学学报, 1989, 16(3): 240.
- [3] 马瑾瑜,余竹元,竺叶青,等. 土槿乙酸苷对培养人体肝癌细胞的作用 [J]. 上海医科大学学报, 1988, 15(3): 208.
- [4] Li E, Clark A M, Hufford C D. Antifungal evaluation of pseudolaric acid B, a major constituent of *Pseudolarix kaempferi* [J]. J Nat Prod, 1995, 58(1): 57-67.
- [5] 王伟成,顾芝萍,顾克仁,等. 土荆皮乙酸对妊娠大鼠子宫内膜及肌层血流量的影响 [J]. 中国药理学报, 1991, 12 (5): 423-425.
- [6] 张敏,买霞,陈小义,等. PB230 体外抗肿瘤活性的研究 [J]. 武警医学院学报, 2000, 9(4): 243-244.
- [7] 买霞,张敏,陈小义,等. PB231 诱导 K562 细胞凋亡的初步研究 [J]. 武警医学, 2001, 12(1): 12-15.

络泰治疗激素性股骨头坏死的实验研究

李峻辉,宁亚功,彭仲杰,栾晓文,刘国光,王云华,吴亚玲,叶建红*
(成都军区昆明总医院 中医科,云南 昆明 650032)

摘要:目的 评价络泰对激素性股骨头坏死的治疗作用。方法 将 30 只兔随机分为空白对照组、模型组、治疗组,于实验后 8、16 周分别进行血液流变学、血脂测定,16 周处死动物行组织形态学观察。结果 治疗组动物血浆和全血粘度、红细胞聚集指数、总胆固醇、甘油三酯均明显低于模型组 ($P < 0.05$),股骨头空骨陷窝数虽没有达到正常水平,但较模型组有明显改善 ($P < 0.05$)。结论 iv 经股动脉穿刺介入给予大剂量络泰治疗股骨头坏死,可以降低血脂,改善血液循环,改善股骨头的供血情况,从而促进坏死骨修复和新生骨再生。

关键词: 股骨头坏死;络泰;血液流变学;血脂;病理学

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)06-0535-03

Experimental study on hormonal femoral head necrosis by LUOTAI INJECTION*

LI Jun-hui, NING Ya-gong, PENG Zhong-jie, LUAN Xiao-wen, LIU Guo-guang,
WANG Yun-hua, WU Ya-ling, YE Jian-hong

(Department of TCM, Kunming General Hospital of Chengdu Military Region, Kunming Yunnan 650032, China)

Key words femoral head necrosis; LUOTAI INJECTION; blood rheology; serum lipid; pathology

* LUOTAI INJECTION is made from total saponin of *Panax pseudo-ginseng* var. *notoginseng*

* 收稿日期: 2001-01-09

作者简介: 李峻辉 (1972-) 男,成都军区昆明总医院全军中医内科专科中心主治医师,主要从事骨关节疾病及股骨头坏死的临床和科研工作。Tel (0871) 4074639

(Burkill) Hoo et Tseng: . It has the function of promoting blood circulation by removing blood stasis and invigorating pulse-beat.

激素所致的股骨头坏死为一种临床难治性疾病,致残率高,严重影响患者的生存质量 其发病率也逐年迅速增长,已逐渐被人们重视,我们临床上采用 iv 络泰、经股动脉穿刺介入给予大剂量络泰治疗股骨头缺血性坏死,取得良好疗效。为探讨其治疗股骨头坏死的作用机制,我们其对免激素性股骨头坏死血液流变学、血脂及组织形态学的变化进行了实验观察

1 材料与方法

1.1 药物:络泰粉针剂(注射用血塞通),昆明制药集团股份有限公司生产;注射用尿激酶,丽珠集团丽宝生物化学制药有限公司生产;醋酸泼尼松龙注射液,浙江医药股份有限公司生产。

1.2 实验仪器:北京世帝 R80-A血液流变分析仪,日立 7170A生化分析仪,HPIRS-1000彩色病理图文报告系统

1.3 动物与分组:健康日本大白兔 30只,雌雄不限,体重(2.35±0.45)kg,由昆明市中心血站动物实验中心提供,合格证号:滇实动证第 9720号,标准饲料喂养 随机分为 3组:空白对照组 11只、模型组 11只、治疗组 8只 模型组和治疗组均采用高根德^[1]给家兔臀部 im 醋酸泼尼松龙注射液的方法,每次 12.25 mg/kg,每周 1次,共 8周,同时 im 青霉素 8万 U 只,每周 1次,以预防感染 8周后每组随机处死 1只家兔,取材病理切片可见股骨头缺血性坏死 第 8周开始治疗组从耳缘 iv 络泰 50 mg/kg,以生理盐水 5 mL稀释后缓慢注射,空白对照组及模型组从耳缘 iv 生理盐水 5 mL,每周 3次 治疗组采用股动脉穿刺介入药物治疗,穿刺成功后

注入尿激酶 2万 U/只,络泰 50 mg/kg 第 12周再次股动脉穿刺介入药物治疗,方法同上。16周后兔全部处死。

1.4 观察指标

1.4.1 血液流变学及血脂检测:于造模 8周成功后,各组家兔耳缘静脉取血,测定血液流变学及血脂指标 治疗 8周后各组家兔仍用上述方法测定血液流变学及血脂指标

1.4.2 光镜检查:将股骨头沿冠状面中间切开,固定,包埋,切片,HE染色。观察形态学变化,并观察 10个高倍视野内的骨陷窝,计数空骨陷窝,求空骨陷窝率

1.5 统计学方法:各种数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,并进行组间 *t*检验

2 结果

2.1 对血液流变学及血脂变化:造模 8周后,模兔全血粘度、血浆粘度、红细胞聚集指数、甘油三酯、总胆固醇明显增高,差异均有显著意义 (*P* < 0.01),见表 1 经过 iv 及介入络泰治疗 8周后,再次取血检验结果显示,治疗组与模型组比较,各项指标均明显降低 (*P* < 0.05),而模型组与空白对照组比较,差异仍有显著意义 (*P* < 0.01),见表 2

2.2 组织形态学变化:空白对照组股骨头软骨下骨小梁结构正常,脂肪细胞与造血细胞比例正常。模型组股骨头软骨下骨小梁稀疏,断裂,脂肪细胞直径增大,造血细胞减少,较空白对照组空骨陷窝数增多 (*P* < 0.01)。治疗组较模型组股骨头软骨下骨小梁变粗,数量增加,脂肪细胞直径减小,造血细胞增多,空骨陷窝数减少 (*P* < 0.05),见表 3

表 1 造模后第 8周各组家兔血液流变学及血脂指标水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	全血粘度 (mPa·s)			血浆粘度 (mPa·s)	红细胞聚集指数	甘油三酯 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)
		高切 (10 s ⁻¹)	中切 (10 s ⁻¹)	低切 (200 s ⁻¹)				
对照组	11	4.20±0.38	5.01±0.50	7.54±0.46	1.98±0.21	3.14±0.28	1.30±0.24	1.74±0.22
模型组	11	5.76±0.42 ^{△△}	6.28±0.41 ^{△△}	9.25±0.75 ^{△△}	2.55±0.41 ^{△△}	3.79±0.34 ^{△△}	2.32±0.25 ^{△△}	2.58±0.21 ^{△△}
治疗组	8	5.98±0.36 ^{△△}	6.32±0.49 ^{△△}	9.28±0.77 ^{△△}	2.51±0.39 ^{△△}	3.82±0.41 ^{△△}	2.18±0.37 ^{△△}	2.65±0.19 ^{△△}

与对照组比较: ^{△△}*P* < 0.01

表 2 治疗后第 16周各组家兔血液流变学及血脂指标水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	全血粘度 (mPa·s)			血浆粘度 (mPa·s)	红细胞聚集指数	甘油三酯 (nmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)
		高切 (10 s ⁻¹)	中切 (10 s ⁻¹)	低切 (200 s ⁻¹)				
对照组	10	4.23±0.38	5.09±0.52	7.45±0.66	1.93±0.25	3.09±0.25	1.22±0.26	1.72±0.22
模型组	10	5.71±0.39 ^{△△}	6.26±0.38 ^{△△}	9.17±0.64 ^{△△}	2.51±0.27 ^{△△}	3.77±0.34 ^{△△}	2.13±0.29 ^{△△}	2.55±0.21 ^{△△}
治疗组	7	4.61±0.41 ^{△*}	5.82±0.45 ^{△*}	8.75±0.71 ^{△*}	2.28±0.21 ^{△*}	3.45±0.38 [*]	1.59±0.24 ^{△*}	2.15±0.19 ^{△*}

与对照组比较: [△]*P* < 0.05 ^{△△}*P* < 0.01; 与模型组比较: ^{*}*P* < 0.05

表 3 治疗后各组空骨陷窝率比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	空骨陷窝百分比 (%)
对照组	10	13.2 $\pm$ 4.34
模型组	10	32.6 $\pm$ 10.15 Δ
治疗组	7	19.8 $\pm$ 5.63 $\Delta\Delta^*$

与对照组比较: $\Delta P < 0.05$ $\Delta\Delta P < 0.01$

与模型组比较: $* P < 0.05$

3 讨论

长期或短期大剂量使用糖皮质激素,可以引起股骨头坏死,已为大量的临床和实验所证实。国内外对其病因有几种观点:脂质代谢紊乱,骨质疏松,对骨细胞毒性作用,血管和血液动力学变化及骨内高压等学说。其中脂质代谢紊乱学说,骨内高压学说,近年来被广泛接受^[2]。实验表明短期内摄入大剂量激素引起血液流变学及血脂明显异常,表现为全血粘度、血浆粘度、红细胞凝集指数、甘油三酯、总胆固醇明显增高,使血液呈高凝滞状态,这种高凝滞状态使股骨头血管内凝血,血栓形成,髓内微循环障碍,导致股骨头缺血性坏死^[3]。加之激素可使全身脂肪代谢异常,骨髓脂肪化,产生骨内血管脂肪栓子,毛细血管内膜水肿、充血,血栓形成,髓内压增高,导致股骨头缺血性坏死^[4]。Hungerford 发现高脂血症后,出现骨髓内细胞肥大,脂肪组织增生,逐渐压迫和取代红骨髓,认为任何原因引起骨内压增高的结果,都将使髓内血流量减少,骨髓组织缺氧、水肿,组织水肿又进一步增高骨内压,造成恶性循环,从而加重股骨头缺血性坏死^[5]。本实验也证实了这一点。

络泰主要成分为云南名贵药材三七的有效成分三七总皂苷,其具有活血化瘀,通脉活络的功效。现代研究发现,三七总皂苷对骨内高压具有明显的降压作用,能改善骨的血液流变学状态,增高骨血流,并改善骨内微循环及病理状态^[6]。通过 iv 络泰,可以降低血脂,改善血液循环,纠正脂质代谢紊乱,改善毛细血管通透性,降低骨内压。股动脉穿刺给予大剂量络泰等活血化瘀、溶栓、扩张血管性药物介入治疗,能迅速使股骨头血管扩张,继而溶解脂肪栓子,使软骨下区血管数目增多,改善股骨头的供血情况,促进坏死骨修复和新生骨再生。从而达到治疗股骨头缺血性坏死的目的。因此运用络泰治疗激素性股骨头坏死具有重要临床意义,值得进一步临床观察。

参考文献:

- [1] 高根德,周林宽,许林微,等. 骨通、安妥明与维生素 C 预防激素股骨头坏死的对比研究 [J]. 中国骨伤, 1992, 5(5): 5.
- [2] Mastsui M, Saito, Ohzonok, *et al.* Experimental steroid-induced osteonecrosis in adults with hypersensitive vasculities [J]. Clin Orthop, 1992, 277: 61.
- [3] Arlet J, Peadar S A, Nrujen F, *et al.* Viscosity of the blood in nontraumatic femoral head necrosis Arlet J Mazieros B eds [M]. Bone circulation and bone necrosis Heidelberg spring-verlag, 1990.
- [4] Jones J P. Intravascular coagulation and osteonecrosis [J]. Clin Orthop, 1992, 277: 41-42.
- [5] Hungerford D S. Pathogenetic considerations in ischemic necrosis of bone [J]. Can J Surge, 1981, 24: 583.
- [6] 王超,高峰,郑桐斌. 三七总皂苷治疗骨关节病 67 例 [J]. 中医研究, 1998, 11(4): 32.

复方地黄超细微粉药理学研究

许启泰,杜钢军,包翠屏,宋丽丽*

(河南大学药学院,河南 开封 475001)

摘要:目的 观察复方地黄超细微粉药理作用与传统复方地黄的差异。方法 将复方地黄超细微粉与传统复方地黄进行比较研究,急性毒性死亡率估算药动学参数,抗疲劳与降糖实验测定药理活性。结果 超细微粉复方地黄急性毒性量效关系明显,抗疲劳及降糖作用均较传统复方地黄强。结论 复方地黄超细微粉在生物利用度及药理活性方面均优于传统复方地黄,可以节省药材,提高疗效。

关键词:超细微粉;复方地黄;药理作用

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2002)06-0537-03

* 收稿日期: 2001-09-25

作者简介: 许启泰 (1955-),男,教授,现任河南大学药物研究所所长,主要从事抗炎免疫药理学研究及新药药理学研究,获省部级奖 10 余项。Tel (0378) 5956970