

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.31.011

补肾活血汤对去卵巢大鼠心脏微血管内皮细胞形态及血清 E_2 、ET、NO、 PGI_2 、 TXA_2 含量的影响 *

张玉芬^{1,2} 王玉珍¹ 赵洁³ 宋欢欢¹ 陈艳秋¹ 吴雷涛¹ 李浩¹ 马静^{1△}

(1 第四军医大学西京医院中医科暨全军内科中心 陕西 西安 710032;

2 解放军第五三六医院内二科 青海 西宁 810003; 3 第四军医大学人体组织与胚胎学教研室 陕西 西安 710032)

摘要 目的:研究补肾活血汤对去卵巢大鼠冠脉微血管内皮细胞形态及功能的影响。**方法:**3月龄成年雌性大鼠随机分为8组,共计46只,分别为:正常组(NORM)、假手术组(SHAM),去卵巢组(OVX),补肾活血汤高、低剂量组(OVX/BHT-H、OVX/BHT-L)、 17β -雌二醇干预组(OVX/ERT)。以透射电镜观察微血管内皮细胞细胞器变化;放射免疫法测定实验大鼠血清 E_2 、ET、 PGI_2 、 TXA_2 的含量;采用硝酸还原酶法测定血浆 NO 含量。**结果:**与正常组相比,去卵巢组心肌及微血管内皮细胞细胞器破坏严重,中药组及 17β -雌二醇干预组有所改善。与正常组相比,去卵巢组大鼠血浆中 E_2 下降明显,有显著性差异;与去卵巢组相比,中药组大鼠 E_2 明显上升,有显著性差异;与雌激素组相比无明显差异;与去卵巢组相比,中药组大鼠血浆 ET-1 值有所降低,其中以高剂量组最明显,中药组大鼠的 NO 值稍有升高,但与正常组相比,没有显著性差异;中药组大鼠的 TXA_2 值明显降低,其中以高剂量组最明显,中药组 PGI_2 值升高,与正常组相比,有显著性差异,与 17β -雌二醇干预组相比无显著性差异。**结论:**补肾活血汤能预防去卵巢后心肌微血管内皮细胞的形态和功能的破坏,其机制可能与其增加 E_2 含量有关。

关键词:补肾活血汤;去卵巢大鼠;雌二醇;微血管;内皮细胞

中图分类号:R541.9 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)31-6044-06

Effect of BSHXT on Endothelial Cell of Cardiac Microvessel and PGI_2 , TXA_2 , E_2 , ET, NO in Ovariectomized Rats*

ZHANG Yu-fen^{1,2}, WANG Yu-zhen¹, ZHAO Jie³, SONG Huan-huan¹, CHEN Yan-qiu¹, WU Lei-tao¹, LI Hao¹, MA Jing^{1△}

(1 Department of Traditional Chinese of Xijing Hospital, Fourth military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

2 Second Division of internal medicine, The 536th People's Liberation Army Hospital, Xining, Qinghai, 810003, China;

3 Department of Human Anatomy, Histology and Embryology, the Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of BSHXT on the morphology and function of microvessel and endothelial cells in ovariectomized rats. **Methods:** Forty-six 3-month-old adult female rats were randomly divided into six groups: normal group (NORM), sham operation group (SHAM), ovariectomized group (OVX), higher dose of BSHXT (OVX/BHT-H), lower dose of BSHXT (OVX/BHT-L), and ovariectomized+ 17β estradiol intervening group (OVX/ERT). The organelle changes of microvascular endothelial cells were detected by transmission electron microscopy. In addition, the content of E_2 , ET, PGI_2 , TXA_2 of rats were measured by radioimmunoassay, and the content of NO was measured by enzymatic determination. **Results:** The myocardial injury and the damage of organelle structure of microvascular endothelial cells in the model group and the oestrogen intervening group were more serious than those in the normal group, while it improved for the TCM group and the oestrogen intervening group. There was relationship between efficacy and doses. E_2 in blood plasma of experimental rats in the model group decreased obviously compared with that in the normal group, while it increased significantly in the TCM group compared with that in the model group, but there was no obvious change compared in the Estrogen group. ET-1 in the TCM group decreased especially for the higher dose group compared with that in the model group. NO in the TCM group slightly increased but not obvious compared with that in the control group. TXA_2 in the TCM group decreased significantly especially for the higher dose group, while PGI_2 increased significantly compared with that in the control group. **Conclusion:** BSHXT can prevent the morphological and functional damage of microvessel and endothelial cells of ovariectomized rats. Consequently, cardiac insufficiency of ovariectomized rats can be prevented which may be related to the increase of E_2 in blood plasma.

Key words: BSHXT; Ovariectomized rats; Estrogen; Microvessel; Endothelial cell

Chinese Library Classification (CLC): R541.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)31-6044-06

* 基金项目:陕西省科学技术研究发展计划项目(2012K19-05-07)

作者简介:张玉芬(1980-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:中西医结合临床防治心血管病,

E-mail: zyf080422@sohu.com, 电话: 13327697969

△ 通讯作者:马静(1966-), E-mail: jingma@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2014-03-15 接受日期:2014-04-14)

前言

据流行病学资料统计,绝经后女性心血管病发病率明显上升,约占绝经后女性死亡原因的30%^[1]。绝经后发生心肌梗死、充血性心衰和猝死的风险较绝经前高两倍多,而在绝经后女性心血管疾病中,冠脉微血管病变因其高发病率、反复发作心前区疼痛、严重影响生活与工作质量,因其预后不良,引起国内外心血管领域学者广泛重视。对于该病的治疗,西医治疗主要以减轻心肌耗氧量和症状为主,不能从根本上治疗。目前研究认为,内皮细胞功能障碍是微血管病变的首要发病机制^[2]。因此,内皮细胞形态及功能的修复成为预防及治疗本病的主要任务。有关研究表明,中医中药在治疗冠脉微血管改变方面具有较好的疗效。根据文献,本研究采用绝经后经典模型去卵巢大鼠作为绝经后微血管改变模型^[3],目的在于考察自拟中药复方补肾活血汤对去卵巢大鼠冠脉微血管内皮细胞结构及血清E₂、PGI₂、TXA₂、ET-1、NO的影响,从而观察其对去卵巢大鼠微血管内皮细胞的保护作用。

1 材料与方法

1.1 动物

3月龄清洁级雌性大鼠48只(第四军医大学实验动物中心提供,实验动物合格证号:SCXK(军)2012-007,无生育及哺乳史)体重255.4±26.1g。大鼠标准普通饲料,定时定量喂食水,自由摄取。

1.2 药品

中药由西京医院中药房提供。用颗粒剂取代原中药汤剂,药效稳定。补肾活血汤组成:仙灵脾(每袋0.5g相当于10g饮片),知母(每袋2.5g相当于6g饮片),黄柏(每袋0.5g相当于6g饮片),当归(每袋0.5g相当于6g饮片),香附6g(每袋0.5g相当于6g饮片),葛根(1.5g相当于15g饮片),远志(每袋0.7g相当于6g饮片)。以上药共七味,按常规方法开水冲调为所需浓度中药混悬液,分为高、低剂量组,分别含生药3.0g·mL⁻¹,0.75g·mL⁻¹。17β-雌二醇(Sigma公司,美国)溶于生理盐水,以0.5mg·kg⁻¹的剂量进行灌胃。以上药物4℃冰箱保存备用。

1.3 主要试剂及仪器

E₂放射免疫分析试剂盒、PGI₂放射免疫分析试剂盒、TXA₂放射免疫分析试剂盒、均购自北京中杉生物技术研究,NO硝酸还原酶试剂盒购自南京建成生物工程研究所,ET放射免疫分析试剂盒购自解放军总医院科技开发中心放免所。γ-放射免疫计数器XH6080,核工业部仪器厂;JZ-HS高速低温离心机,美国Beckman公司;JEOL-100透射电镜,日本日立公司。

1.4 动物分组

3月龄成年雌性SD大鼠随机分为8组,共计46只:分别为:正常组(NORM组),假手术组(SHAM组),去卵巢组(OVX组),补肾活血汤高剂量组(OVX/BHT-H),补肾活血汤低剂量组(OVX/BHT-L),17β-雌二醇干预组(OVX/ERT组)。

1.5 模型制备及给药方法

实验大鼠适应性喂养1周,环境温度为(22.1±2)℃,任意进食大鼠标准饲料和自来水。每天12h光照(8AM-8PM),12h

黑暗(8PM-8AM)。按文献要求,用3%戊巴比妥腹腔注射麻醉大鼠(40mg·kg⁻¹),将大鼠固定,用手术剪剪去大鼠腹部毛(耻骨联合上2-3cm);碘伏消毒手术区,盖无菌洞巾,手术刀划开背部皮肤,找出卵巢;外科缝合线结扎(或止血钳夹持)卵巢周围组织,防止出血,随后手术切除双侧卵巢;组织送回体内,按手术要求逐层缝合;假手术组打开腹腔后,仅剪除一小块脂肪(体积同去卵巢组)。去卵巢手术后的第5天起,对实验大鼠进行阴道涂片检查,每日1次,连续进行5天,如不出现动情反应为造模成功。手术后1周开始药物干预,补肾活血颗粒高低剂量组分别成人12.5倍、6.25倍(15g·kg⁻¹、7.5g·kg⁻¹)生药剂量给药;17β-雌二醇(Sigma公司,美国)溶于消毒蒸馏水,以0.5mg·kg⁻¹的剂量进行灌胃;其余实验大鼠均给予等量消毒蒸馏水灌胃。

1.6 标本采集

连续灌胃12周,于灌胃结束后禁食、水24小时,用3%戊巴比妥40mg·kg⁻¹腹腔注射麻醉大鼠;将大鼠固定后开胸,充分暴露心脏;左心室取血,置于干净的EP管(1.5mL,每只管内注入0.1mL0.1%的肝素钠,防止凝血),取血过程要谨慎操作,防止溶血,放于4℃冰箱,静置2h,随后以3000r/min离心10min,收集血清,于-70℃冰箱中冻存备用。部分心肌放入2%戊二醛中固定、保存,待制片电镜检测。

1.7 检测指标及方法

1.7.1 心肌组织及微血管超微结构观察 将浸泡于戊二醛中的心肌组织,置于照片纸上修成1mm×1mm×1mm大小组织;0.1mol/L PBS缓冲液清洗数次,后用1%锇酸固定,丙酮系列脱水,丙酮与包埋剂混合室温浸透3h;最后用环氧树脂618包埋;制作超薄切片,醋酸铀、柠檬酸铅双染色。

1.7.2 生化指标检测 将血清置于-70℃冰箱中,采用放射免疫法(试剂盒为北京中杉生物科技公司生产)测定血清雌二醇水平。取若干聚乙烯试管,并编号。将血清从-70℃冰箱中取出,在室温平衡,用加样器加入带编号的试管中。按试剂盒说明步骤,采用放射免疫分析法,测定E₂、ET浓度;采用硝酸还原酶法测定血浆NO浓度;用放射免疫分析方法检测PGI₂、TXA₂的代谢产物6-Keto-PGF_{1α}(因PGI₂、TXA₂代谢速度过快,一般方法检测不到,所以用它们的代谢产物6-Keto-PGF_{1α}、TXB₂代替)。

1.8 统计学处理

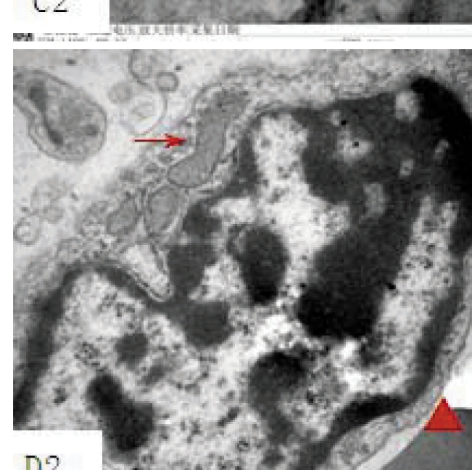
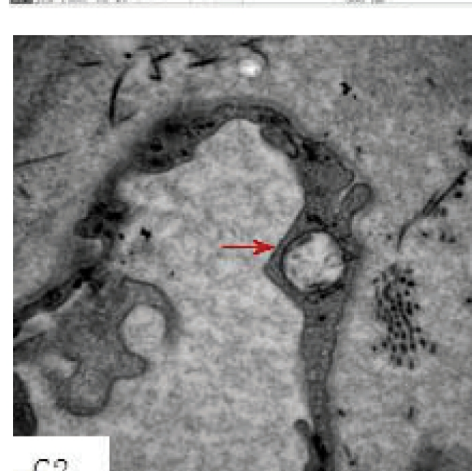
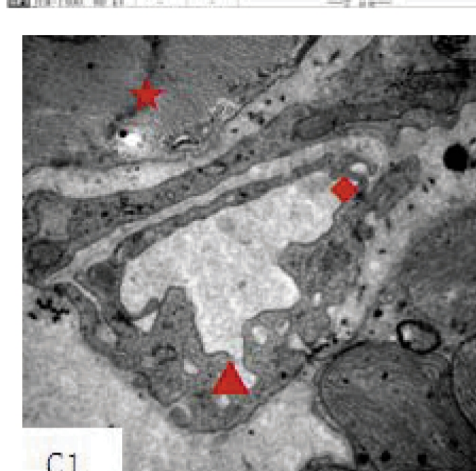
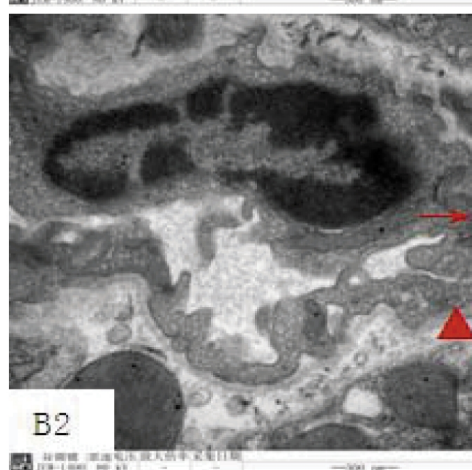
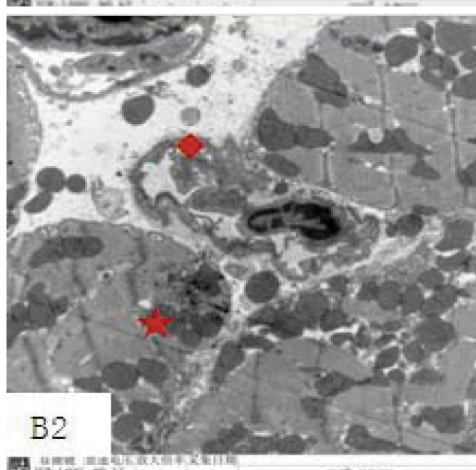
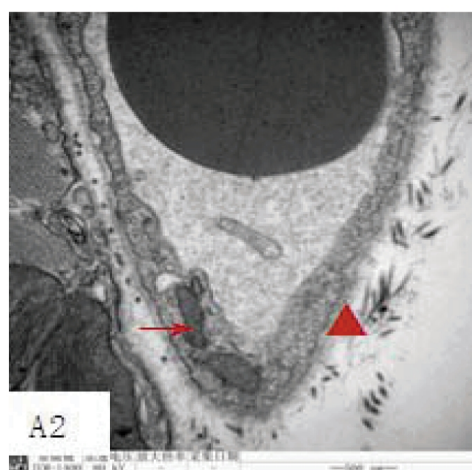
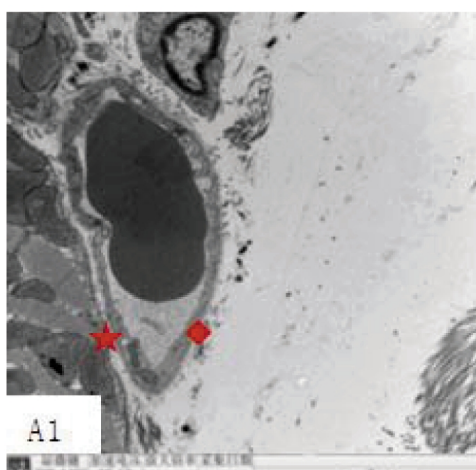
SPSS 15.0统计软件进行统计分析,检测结果数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,P<0.05为有统计学差异。

2 结果

2.1 心肌组织及微血管超微结构观察

图1中A₁、B₁、C₁、D₁、E₁、F₁分别为正常组、假手术组、去卵巢组、中药高剂量组、中药低剂量组、雌激素抑制剂+中药高剂量组、雌激素抑制剂+中药低剂量组、雌激素干预组在10K倍透射电镜下观察结果。附图A₂、B₂、C₂、D₂、E₂、F₂分别为上述各组40K倍透射电镜镜下观察结果。

正常组及假手术组:心肌纤维排列整齐(★);微血管内皮细胞核、线粒体嵴发达,排列紧密(→),内质网正常(▲)细胞膜结构正常(◆)(图1:A₁、A₂、B₁、B₂)。模型组:心肌纤维明显减少,模糊、排列疏松(★);微内皮细胞肿胀,线粒体聚集,嵴断



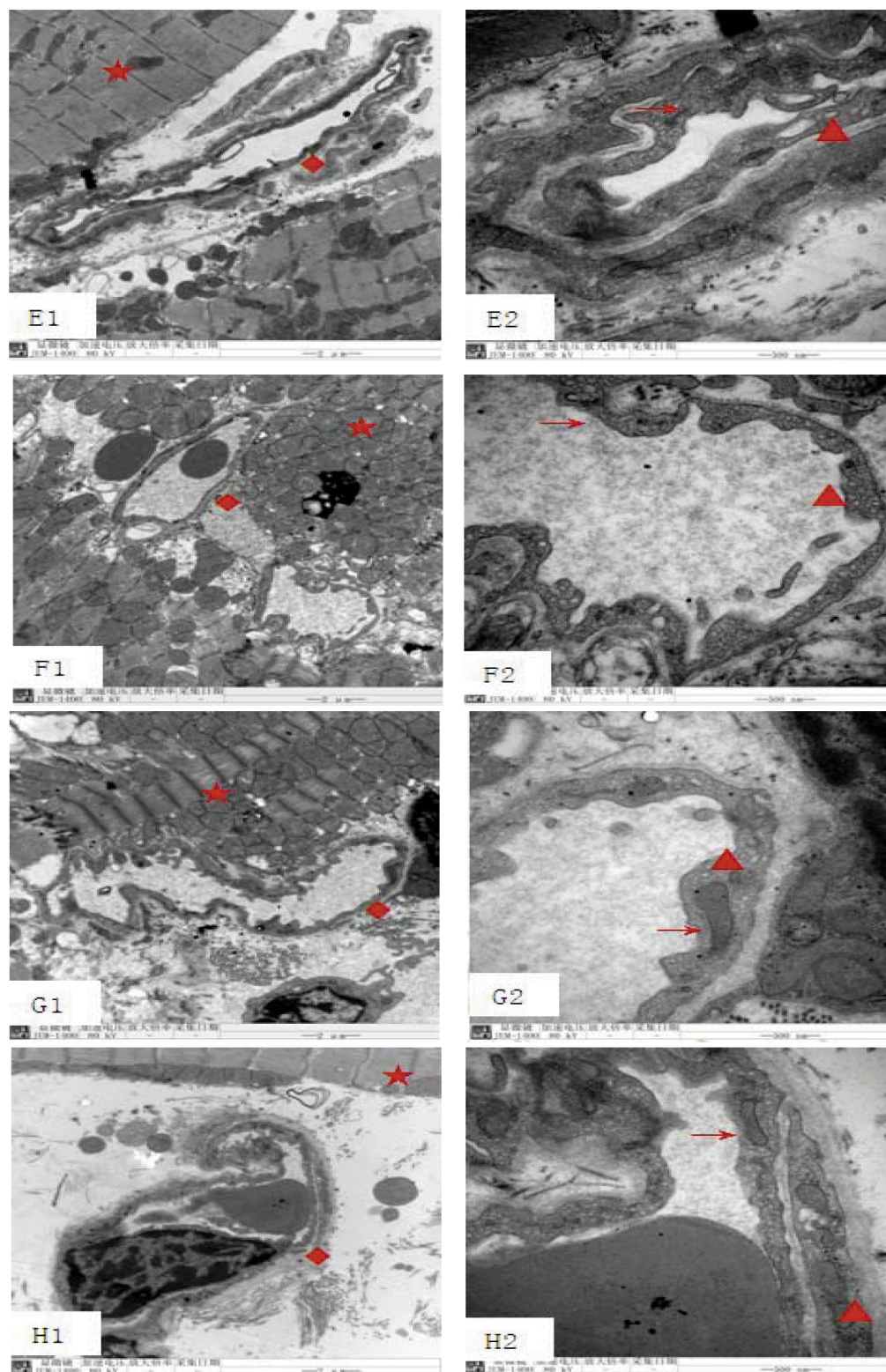


图1 各组心肌组织及微血管超微结构比较:A1:正常组($\times 10K$);A2:正常组($\times 40K$);B1:假手术组($\times 10K$);B2:假手术组($\times 40K$);
C1:模型组($\times 10K$);C2:模型组($\times 40K$);D1:中药组(高)($\times 10K$);D2:中药组(高)($\times 40K$);E1:中药组(低)($\times 10K$);E2:中药组(低)($\times 40K$);
F1:雌激素抑制剂组(高)($\times 10K$);F2:雌激素抑制剂组(高)($\times 40K$) G1:雌激素抑制剂组(低)($\times 10K$);G2:雌激素抑制剂组(低)($\times 40K$);
H1:雌激素组($\times 10K$) H2:雌激素组($\times 40K$)

Fig.1 Comparison of ultrastructure of myocardial and microvascular in each group

A1:the normal group($\times 10K$); A2:the normal group($\times 40K$);B1:the sham operation group($\times 10K$); B2:the sham operation group($\times 40K$);
C1:the model group($\times 10K$);C2:the model group($\times 40K$);D1:the Chinese medicine group-H($\times 10K$);D2:the Chinese medicine group-H($\times 40K$);
E1:the Chinese medicine group-L($\times 10K$);E2:the Chinese medicine group-L($\times 40K$);F1:the estrogen inhibitor group-H($\times 10K$);
F2:the estrogen inhibitor group-H($\times 40K$);G1:the estrogen inhibitor group-L($\times 10K$) G2:the estrogen inhibitor group-L($\times 40K$);
H1:the estrogen group($\times 10K$);H2:the estrogen group($\times 40K$)

裂、消失或不发达,严重空化(→);内质网扩张严重(▲);基底膜较宽(◆)(见附:1:C₁, C₂)。中药高剂量组:心肌纤维排列略显疏松(★);微血管内皮细胞个别线粒体嵴欠发达,轻微空化(→),内质网有扩张(▲);基底膜基本正常(◆)(见附图 1:D₁, D₂)。中药低剂量组:肌纤维基本排列紧密、整齐,局部略有疏松(★),微血管细胞核、线粒体嵴发达,排列整齐(→);内质网扩张明显(▲);基底膜(◆)增宽(见附:1:E₁, E₂)。雌激素抑制剂+中药高剂量组:心肌纤维有所减少,局部略有疏松(★),微血管内皮细胞线粒体空化明显(→),有内质网扩张(▲);基底膜增宽(◆)(见附:1:F₁, F₂)。雌激素抑制剂+中药低剂量组:心肌纤维明显减少,模糊、排列疏松(★);微内皮细胞肿胀,线粒体聚集,嵴断裂、消失或不发达,严重空化(→);内质网严重扩张(▲);基底膜较宽(◆)(见附:1:G₁, G₂)。雌激素干预组:肌纤维排列略显疏松(★);少数线粒体嵴欠发达,轻度空化(→);内皮细胞核、内质网(▲)、细胞膜基本正常(◆)(见附:1:H₁, H₂)。

2.2 生化指标检测结果

2.2.1 各组血清 E₂ 检测结果 与正常组相比,假手术组血清 E₂ 含量无明显下降,无统计学意义(P>0.05)。与正常对照组比较,去卵巢组大鼠血清 E₂ 含量显著下降(P<0.05)。与去卵巢组比较,中药高剂量组、低剂量组 E₂ 含量显著升高(P<0.05)。雌激素干预组与去卵巢组相比, E₂ 含量显著升高(P<0.05)。雌激素干预组与中药高剂量组相比 E₂ 含量较高,但无统计学意义(P>0.05)。见图 2。

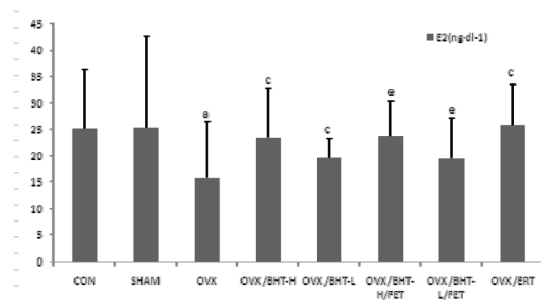


图 2 各组血清 E₂ 含量比较 (ng·dl⁻¹)

Fig.1 Comparison of contents of E₂ in each group(ng·dl⁻¹)

2.2.2 各组血清 NO、ET-1 检测结果 与正常组相比,假手术组血清 NO 含量、ET-1 含量均无明显变化,无统计学意义(P>0.05)。去卵巢组与正常组相比,大鼠血清 NO 含量显著下降,血清 ET-1 含量显著上升(P<0.05)。与去卵巢组对比,中药高剂量组、低剂量组 ET-1 显著下降(P<0.05)。与模型组相比,中药组 NO 含量有所上升(P>0.05)。与模型组相比,雌激素干预组 NO 含量显著升高,ET-1 显著下降(P<0.05)。与中药组相比,雌激素干预组 ET-1 含量显著下降(P>0.05)。见图 3、4。

2.2.3 各组血清 6-Keto-PGF_{1α}、TXB₂ 检测结果 与正常组对比,假手术组血清 6-Keto-PGF_{1α}、TXB₂ 均无明显变化,无统计学意义(P>0.05)。与正常对照组,去卵巢组大鼠血清 TXB₂ 含量显著升高,6-Keto-PGF_{1α} 含量显著下降(P<0.05)。与去卵巢组比较,中药高剂量组、低剂量组 6-Keto-PGF_{1α} 含量显著升高, TXB₂ 含量显著下降(P<0.05)。雌激素干预组与去卵巢组相比,6-Keto-PGF_{1α} 含量显著升高, TXB₂ 含量显著下降(P<0.05)。雌激素干预组与中药组相比 6-Keto-PGF_{1α} 含量有所升高, TXB₂ 含量有

所下降,但无统计学意义(P>0.05)。见图 5、6。

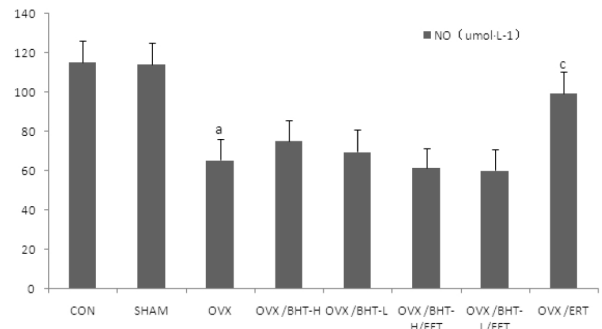


图 3 各组血清 NO 含量比较 (μmol·L⁻¹)

Fig.3 Comparison of contents of NO in each group(μmol·L⁻¹)

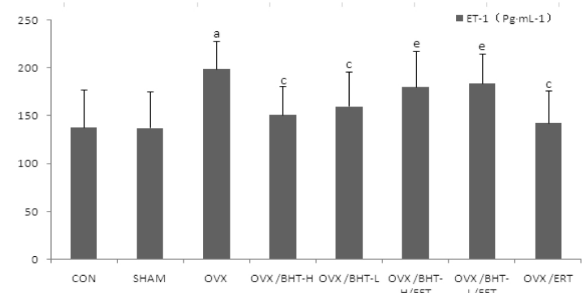


图 4 各组血清 ET-1 含量比较 (μmol·L⁻¹)

Fig.4 Comparison of contents of ET-1 in each group(μmol·L⁻¹)

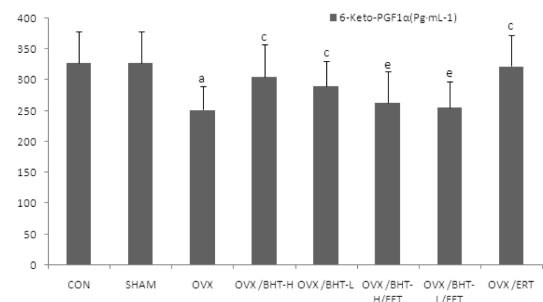


图 5 各组血清 PGI₂ 含量比较 (Pg·mL⁻¹)

Fig.5 Comparison of contents of PGI₂ in each group

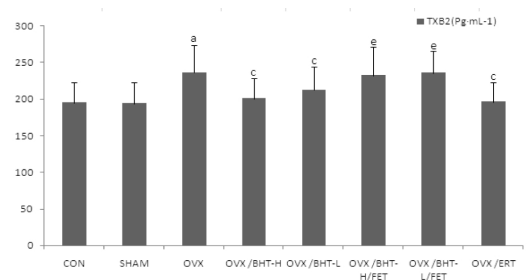


图 6 各组血清 TXB₂ 含量比较 (Pg·mL⁻¹)

Fig.6 Comparison of contents of TXB₂ in each group

3 讨论

微血管性心绞痛在绝经后女性高发,提示与雌激素水平有密切关系^[4]。雌激素水平对绝经后妇女心血管疾病的预防和治疗起着重要的作用^[5]。雌激素受体(ER)基因敲除小鼠证实,血管保护作用通过 ER 完成的^[6,7]。研究表明,内皮细胞功能障碍会进一步导致高胆固醇血症、系统性的炎症、弥漫性动脉粥样

硬化,并且可能进一步导致CD及脑卒中可能^[8-10]。HRT的应用因与之相伴的乳腺癌与子宫内膜癌发病潜在危险性的升高在一定程度上限制了其广泛应用^[11,12]。因此寻找修复内皮细胞损伤的具有植物雌激素作用的中药^[13]成为心血管领域的研究热点之一。

与正常组相比,假手术组血清 E_2 含量无明显下降,无统计学意义($P>0.05$)。与正常对照组比较,去卵巢组大鼠血清 E_2 含量显著下降($P<0.05$)。提示去卵巢确实可以减少大鼠体内 E_2 含量,丰富了模型检测,进一步证明了去卵巢大鼠可以作为女性绝经后的模型。与去卵巢组比较,中药高剂量组、低剂量组 E_2 含量显著升高($P<0.05$),提示中药可升高去卵巢大鼠体内雌激素水平。雌激素干预组与模型组相比, E_2 含量显著升高($P<0.05$)。雌激素干预组与中药高剂量组相比 E_2 含量较高,但无统计学意义($P>0.05$)。提示中药与雌激素水平相似。

目前,现代医学对女性绝经后微血管心绞痛的确切机制尚不清楚,但大量流行病学调查和基础研究表明微血管内皮功能障碍是MVA的首要发病机制^[14-16]。微血管内皮受损,冠脉分支上的小血管收缩引起心肌局部代谢产物腺苷的堆积,作用于心脏传人神经,引起疼痛。

血管内皮细胞是合成分泌ET的主要细胞。ET受体有ETA受体和ETB受体2种亚型^[17]。ETA受体主要存在于血管平滑肌细胞,激动后引起平滑肌细胞的收缩。而EC上的ETB受体激动后可以诱发前列环素(PGI_2)和NO的释放引起平滑肌松弛,并能抑制ET的分泌^[18],形成负反馈调节。NO和ET相互拮抗,相互调节,共同维持血管功能。

在本实验中,与正常对照组相比,去卵巢组大鼠血清NO含量显著下降,ET-1含量显著上升($P<0.05$)。联系NO和ET的生理作用,提示去卵巢后雌激素水平下降,引发内皮功能障碍,导致收缩因子分泌过多而舒张因子分泌不足,造成心肌微血管收缩,进而引发MVA可能。与去卵巢组对比,中药高剂量组、低剂量组ET-1显著下降($P<0.05$)。与去卵巢组相比,中药组NO含量有所上升,但无统计学意义($P>0.05$)。提示中药组对雌激素水平下降引起的内皮细胞功能障碍有一定的预防作用。与去卵巢组相比,雌激素干预组NO含量显著升高,ET-1显著下降($P<0.05$)。提示补充外源性雌激素对于血管内皮功能障碍有预防作用。因 PGI_2 和 TXA_2 在体内不稳定,很快代谢为6-Keto- $PGF_{1\alpha}$ 和 TXB_2 ^[19,20],测定体内的6-Keto- $PGF_{1\alpha}$ 和 TXB_2 可以较好的反应 PGI_2 和 TXA_2 在体内的水平。

本实验结果显示:与正常组对比,假手术组血清6-Keto- $PGF_{1\alpha}$ 、 TXB_2 均无明显变化,无统计学意义($P>0.05$)。与正常对照组相比,去卵巢组大鼠血清 TXB_2 含量显著升高,6-Keto- $PGF_{1\alpha}$ 含量显著下降($P<0.05$)。结合 PGI_2 和 TXA_2 在体内的作用,提示去卵巢后雌激素水平下降,可能导致大鼠体内血小板聚集和小血管收缩,进一步可能加重MVA的症状,并且可能进一步参与冠状动脉病变及脑卒中的发生。与去卵巢组比较,中药高剂量组、低剂量组6-Keto- $PGF_{1\alpha}$ 含量显著升高, TXB_2 含量显著下降($P<0.05$)。进一步提示中药对雌激素水平下降导致的内皮功能障碍有预防作用。雌激素干预组与去卵巢组相比,6-Keto- $PGF_{1\alpha}$ 含量显著升高, TXB_2 含量显著下降

($P<0.05$)。说明补充外源性雌激素可预防雌激素水平下降导致的内皮功能障碍。雌激素干预组与中药组相比6-Keto- $PGF_{1\alpha}$ 含量有所升高, TXB_2 含量有所下降,但无统计学意义($P>0.05$),提示中药发挥可类似雌激素的作用。

为更直观的证实补肾活血汤对心肌微血管的作用,透射电镜进一步观察心肌及微血管超微结构。在电镜下清晰的看到去卵巢组心肌纤维明显减少,模糊、排列疏松,z线模糊;闰盘欠规则;微内皮细胞肿胀,细胞器破坏严重;基底膜较宽。证实了雌激素水平下降确实可导致微血管及其内皮细胞形态破坏,并可在此基础上导致心肌的破坏,为微血管改变进一步导致心脏功能不全提供了实验依据。中药组心肌及微血管内皮细胞轻度破坏,以高剂量组改善最为明显,提示补肾活血汤对预防雌激素水平下降导致的微血管改变有预防作用,并呈剂量相关性。与去卵巢组相比,雌激素干预组微血管及心肌破坏程度轻,与中药高剂量组相比无明显差异,提示补充雌激素可预防心肌及微血管的改变,中药发挥了类似雌激素的作用,以高剂量组最为明显。

中医中没有微血管心绞痛的病名记载,一般认为属于“血瘀”“胸痹”的范畴。我们认为本病病因在心,病本在肾。因此他们认为本病病位在心、病本在肾,加之与情志不遂相关,所以,以“补肾活血”为主,加用行气安神之品,在益肾填精的二仙汤的基础上,加用活血、行气、安神之葛根、远志、制香附等药研制了补肾活血汤(原名二仙汤加味)。以上研究表明,补肾活血汤可以预防微血管改变,机制可能与增加 E_2 含量,发挥了植物雌激素作用有关。目前西药对微血管心绞痛的治疗方法,主要是以减轻症状为主,并且价格昂贵,需持久服药,易产生较多的副作用,因此研究经济实惠、副作用小的中药治疗微血管心绞痛,成为目前我国传统医学的研究的重要课题。

参考文献(References)

- [1] Kaski JC. Over view of gender aspects of cardiac syndrome x [J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 53: 620-626
- [2] Yuan SY, Ustinova EE, Wu MH, et al. Protein kinase C activation contributes to microvascular barrier dysfunction in the heart at early stages of diabetes[J]. *Circ Res*, 2000, 87(5): 412-417
- [3] Thorndike EA, Turner AS. In search of an animal model for postmenopausal diseases[J]. *Front Biosci*, 1998, 3(10): 17-26
- [4] O'Keefe JH. Estrogen replacement after coronary angioplasty in woman[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 29: 15220
- [5] 李小鹰. 冠脉微血管病的临床特点和防治 [J]. *中国循环学杂志*, 2008, 14(3): 9-12
Li Xiao-ying. Clinical features and prevention of coronary microangiopathy[J]. *Chinese Circulation Journal*, 2008, 14(3): 9-12
- [6] Hermesmeyer RK, Thompson TL, Pohost GM, et al. Cardiovascular effects of medroxyprogesterone acetate and progesterone: a case of mistaken identity[J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2008, 5(7): 387-395
- [7] Pare G, Krust A, Karas RH, et al. Estrogen receptor-alpha mediates the protective effects of estrogen against vascular injury [J]. *Circ Res*. 2002, 90: 1087-1092
- [8] Zhu Y, Bian Z, Lu P, et al. Abnormal vascular function and hypertension in mice deficient in estrogen receptor beta[J]. *Science*, 2002, 295: 505-508

- Liu Li, Mei Qi-bing, Zhou Si-yuan, et al. Effects of tanguticum maxim polysaccharide on ulcerative colitis induced by TNBS in rats [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2003, 28(3): 246-249
- [9] Ren LL, Fang JY. Should we sound the alarm Dysplasia and colitis-associated colorectal cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12 (8): 1881-1886
- [10] Hill MJ, Drasar BS. The normal colonic bacterial flora[J]. Gut, 1975, 16 (4): 318-323
- [11] Chung KT, Fulk GE, Slein MW. Tryptophanase of fecal flora as a possible factor in the etiology of colon cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 1975, 54 (5): 1073-1078
- [12] Ganguly NK, Kingham JG, Lloyd B, et al. Acid hydrolases in monocytes from patients with inflammatory bowel disease, chronic liver disease, and rheumatoid arthritis [J]. Lancet., 1978, 1 (8073): 1073-1075
- [13] Rhodes JM, Gallimore R, Elias E, et al. Faecal mucus degrading glycosidases in ulcerative colitis and Crohn's disease[J]. Gut, 1985, 26 (8): 761-765
- [14] Fukata, M, Chen A, Vamadevan AS, et al. Toll-like receptor-4 promotes the development of colitis-associated colorectal tumors[J]. Gastroenterology, 2007, 133(6): 1869-1881
- [15] Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS. LPS/TLR4 signal transduction pathway [J]. Cytokine, 2008, 42(2): 145-151
- [16] Singh JC, Cruickshank SM, Newton DJ, et al. Toll-like receptor-mediated responses of primary intestinal epithelial cells during the development of colitis[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2005, 288(3): G514-G524
- [17] Medvedev AE, Piao W, Shoenfelt J, et al. Role of TLR4 tyrosine phosphorylation in signal transduction and endotoxin tolerance [J]. J Biol Chem, 2007, 282(22): 16042-16053
- [18] Yanagimoto S, Tatsuno K, Okugawa S, et al. A single amino acid of toll-like receptor 4 that is pivotal for its signal transduction and subcellular localization[J]. J Biol Chem, 2009, 284 (6): 3513-3520
- [19] Rakoff-Nahoum S, Medzhitov R. Regulation of Spontaneous Intestinal Tumorigenesis Through the Adaptor Protein MyD88 [J]. Science, 2007, 317(5834): 124-127
- [20] Greten FR, Eckmann L, Greten TF, et al. IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer[J]. Cell, 2004, 118(3): 285-296

(上接第 6049 页)

- [9] Barrett2Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease [J]. JAMA, 2010, 265: 1861-1867
- [10] Sohrabji F, Bake S, Lewis DK. Age-related changes in brain support cells: Implications for stroke severity[J]. Neurochem Int, 2013, 63(4): 291-301
- [11] Kurzer MS. Xu X Dietary, Phytoestrogens[J]. Annu Rev Nutr, 1997, 17: 353-357
- [12] Laurey R, Simkin S, Rena R, et al. Weight gain during menopause [J]. Postgraduate Med, 2007, 108(3): 47-53
- [13] Ma T, He RR. Research of phytoestrogen cardiovascular effect[J]. Progress Physiol Science, 2008, 33(1): 69-70
- [14] Alejandro Reeio-May0ml, Justin C. Mason. Chronic inflammation and coronary micmvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease[J]. European Heart Journal, 2009, 30: 1837-1843
- [15] John F, Behrame. Advances in coronary micmvascular dysfunction [J]. Heart, Lung and Circulation, 2010, 18: 19-27
- [16] Barbara Sotgia, Roberto Sciaga. Spatial relationship between coronary microvascular dysfunction and delayed contrast enhancement in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. The Journal of Nuclear Medicine, 2008, 49(7): 1090-1097
- [17] Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine [J]. Nature, 1980, 288: 373-376
- [18] Rubanyi GM, Polokof MA. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiogy, and pathophysiology [J]. Pharmacol Rev, 1994, 46(3): 325-415
- [19] 孔霞. 血管内皮细胞与动脉粥样硬化 [J]. 郴州医学高等专科学校学报, 2002, 4(4): 55
- Kong Xia. Vascular endothelial cell and atherosclerosis[J]. Journal of Xiangnan University: Medical Sciences, 2002, 4(4): 55
- [20] Babaev VR, Ding L, Reese J, et al. Cyclooxygenase-1 deficiency in bone marrow cells increases early atherosclerosis in apolipoprotein E-and low-density lipoprotein receptor-null mice [J]. Circulation, 2009, 113(1): 108