

新型中药栓塞剂介入治疗甲状腺机能亢进症的动物实验研究^{*}

周 仁 王守春 李昌祁 时利平 冯佳庆 曹伟军 温 斌

李志春 倪世宇 杜月娟 邢春艳 赵玉国 张海梅 宋长春

(黑龙江大庆龙南医院 大庆 163453)

摘要 目的:观察并评价新型中药栓塞剂介入治疗甲状腺机能亢进症的动物实验研究情况。方法:检测并分析新型中药栓塞剂介入治疗甲状腺机能亢进症的动物实验研究资料。结果:1.无菌检查:根据中国药典 2005 版的灭菌检查方法,对经灭菌的样品进行厌氧菌、需氧菌检查,无上述菌落。2.热源检查:依据中国药典 2005 版规定的热源检查方法,进行栓塞剂热源检查,结果表明无热源反应发生。3.溶血实验:溶血实验表明,栓塞剂在 37℃ 保温 24h 后无溶血现象(红细胞全部下沉,上层液无色澄明)。4.栓塞剂使用后,动物无剧烈不良反应,无发音困难。术后 5-7d 开始脱毛、少叫、懒动、表情淡漠、反应迟钝、进食减少、体重减轻,呈甲状腺功能减低表现。5.血清 T_3 、 T_4 、TSH 及血钙水平均与实验前有显著差异($P < 0.05$)。结论:我们研究的新型复方中药栓塞剂不但具有良好的栓塞效果同时具有抗炎、止血、镇痛等治疗作用,总之,复方中药栓塞剂有望成为介入治疗甲亢并能被普遍接受的新型固态栓塞剂,具有广阔应用前景。

关键词: 中药栓塞剂;介入治疗;动物实验

中图分类号: R944, R582.1 **文献标识码:** A

An Animal Experimental Study on embolization agent of Traditional Chinese Medicine in Interventional Treatment of Hyperthyroidism

ZHOU Ren, WANG Shou-chun, LI Chang-qi, et al

(Daqing Longnan Hospital, Daqing 163453, Heilongjiang, China)

ABSTRACT Objective: To observe and evaluate the animal experimental study on a new type of embolization agent of Traditional Chinese Medicine in interventional treatment of hyperthyroidism. **Methods:** Firstly, Baiji gum was extracted from Baiji. Secondly, embolization agent(EA) of traditional Chinese medicine(TCM) were prepared. After that, 5 dogs were selected, among which, 3 were treated with the novel EA of TCM, 2, PVA. T_3 , T_4 , TSH and blood calcium levels of all dogs before embolization and 7 days, 14 days, 21 days, 28 years after embolization. **Results:** Asepsis examination, pyrogen test and hemolysis test were all up to the standards. Thyroid arteries of the two groups of animals were all embolized. The animals had no severe adverse reactions, difficult pronunciation, and showed symptoms of hypothyroidism. Compared with before embolization, there were significant differences in serum T_3 , T_4 , TSH and blood calcium levels ($P < 0.05$). **Conclusion:** The new type of embolization agent studied in this experiment has not only good embolitic effects but anti-inflammatory, hemostatic and analgesic effects as well. In a word, the compound embolization agent of traditional Chinese medicien may have a huge potential as a new solid embolization agent for interventional treatment of hyperthyroidism and could be widely accepted.

Key Words: Embolization agent of Traditional Chinese Medicine; Interventional Treatment; Animal Experiment

甲状腺动脉栓塞术治疗甲状腺机能亢进症(简称甲亢)是近几年来发展起来的新技术,它解决了传统三大经典疗法——手术、放射性碘治疗及药物治疗所不能解决的一些问题,有望替代内外科治疗。而栓塞剂的选用在很大程度上决定了栓塞效果。PVA 是目前临床上应用最多、被多数学者公认的较理想甲亢栓塞剂。但 PVA 依赖进口,价格昂贵,难以普及。海藻胶微球用于甲状腺动脉栓塞虽疗效较好,但价格易较贵,且微球易粘连,不易操作。鱼肝油酸钠、碘油用于犬的甲状腺动脉栓塞后,犬出现发音困难等症状,且甲状腺功能也受到

明显影响。氰基丙烯酸正辛酯(TH 胶)虽然用于犬的甲状腺动脉栓塞取得较好效果,但由于 TH 胶黏度大,易粘管,操作技术要求高,至今未应用于临床。我们将中药白芨粉与白芨胶及连翘、双花、黄芩提取物混合制成复方白芨颗粒,用于甲状腺动脉栓塞,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

WNB-200 型高速粉碎机(天津泰斯特仪器有限公司);白

* 基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(D0356)

作者简介:周仁,男,(1954-),副主任医师,副教授。现任大庆龙南医院副院长(分管科研、教学)。

王守春,男,(1966-) 副主任药师,药理学副教授,大庆龙南医院临床药学科副主任

李昌祁,男,(1948-) 主任医师,齐齐哈尔医学院教授,大庆医学专科学校内科学教授,大庆龙南医院内分泌代谢科主任。

电话:1311542116, 0459-8910335

(收稿日期:2006-07-28 接受日期:2006-08-30)

芡块茎(大庆市医药公司);双黄连冻干粉针(哈尔滨中药二厂)。

1.2 方法

1.2.1 白芡胶的提取:将 500g 白芡块茎去皮,蒸馏水洗净,45℃烘干 24h,粉碎成粗粉。称取白芡粗粉 100g,依次加蒸馏水 2000,1200,1000,800ml 浸泡并不断搅拌,纱布过滤;合并 4 次滤液,减压抽滤。滤液中加入活性炭适量,加热,搅拌 2h,趁热抽滤,得无色透明胶液,将胶液加热浓缩至 600ml,冷却,搅拌下缓慢加入乙醇至白芡胶沉淀完全,抽滤压,滤液回收乙醇,沉淀物中加入乙醇适量浸泡 3 次脱水,每次 4h。抽滤压干,70-80℃烘干,得白芡胶 90.0g,提取率 18%。

1.2.2 栓塞剂的制备:取干燥白芡胶 10.0g,加 100ml 蒸馏水(蒸馏水中溶解 1.8g 双黄连冻干粉针);将干燥白芡茎快粉碎,颗粒能全部通过 100 目筛但不能通过 120 目筛。将 22.0g 白芡粉少量多次加入白芡胶中,边加边搅拌,搅拌均匀后 70-80℃烘干,用高速粉碎机粉碎,过筛,成 300-450μm 颗粒,装瓶,压盖。(现已申报国家专利)

1.2.3 灭菌实验:将制成的颗粒(栓塞剂)121℃高压蒸汽灭菌 20 分钟,观察灭菌结果。

1.2.4 溶血实验:自家兔心脏采血 20ml,置清洁干燥烧杯中,用竹签搅拌除去纤维蛋白,然后将血移入离心管内,加入生理盐水,混匀后离心 5 分钟,去上清液,再加生理盐水混匀离心,反复洗至上清液呈无色透明,再将所得红细胞按其容积用生理盐水稀释成 2%的混悬液。取 21 支试管,每组 7 支,编号置于试管架上。将 10mg 栓塞剂浸泡在 10ml 生理盐水中,制成混悬液作为供试液,按表 1 加入各种溶液,用肉眼观察溶血情况。

表 1 每组各种溶液加入方法

Tab 1 Methods of solution to be mixed with in each group

试管	2% 红细胞混悬液(ml) 2% red blood Suspension	生理盐水(ml) 0.9% sodium	供试液(ml) sample
1	2.5	2.4	0.1
2	2.5	2.3	0.2
3	2.5	2.2	0.3
4	2.5	2.1	0.4
5	2.5	2.0	0.5
6	2.5	2.5	
7	2.5	蒸馏水 2.5 Distilled Water 2.5	

1.2.5 病理学观察(电子显微镜和光镜观察):于动物处死前,切取甲状腺和周边组织及被栓塞血管,以甲醛固定,分别取甲状腺上极部、体部及下极部,石蜡包埋,多个层次切片,HE 染色,电子显微镜和光镜观察栓塞术后甲状腺超微结构及病理形态变化。

1.2.6 动物实验:家犬 5 只,用氯胺酮腹腔注射麻醉。Seldinger 方法经股动脉将 6F 导管插入甲状腺上动脉,栓塞剂分别使用新型中药栓塞剂(3 只犬,其中 2 只双侧甲状腺栓塞,1 只单侧栓塞)、PVA(2 只,双侧甲状腺栓塞)。

1.3 观察指标

1.3.1 栓塞效果

1.3.2 动物术后一般反应

1.3.3 血清 T₃、T₄、TSH 及血钙水平 动物均于栓塞前、栓塞后 7,14,21,28 天采晨空腹血测定 T₃、T₄、TSH 及血钙水平。

2 结果

2.1 无菌检查

根据中国药典 2005 版的灭菌检查方法,对经灭菌的样品进行厌氧菌、需氧菌检查,无上述菌落。

2.2 热源检查

依据中国药典 2005 版规定的热源检查方法,进行栓塞剂热源检查,结果表明无热源反应发生。

2.3 溶血实验

溶血实验表明,栓塞剂在 37℃保温 24h 后无溶血现象(红细胞全部下沉,上层液无色澄明)。

2.4 动物实验

2.4.1 栓塞效果:甲状腺动脉被栓塞。

2.4.2 两种栓塞剂使用后,动物无剧烈不良反应,无发音困难。术后 5-7d 开始脱毛、少叫、懒动、表情淡漠、反应迟钝、进食减少、体重减轻,呈甲状腺功能减低表现。

2.4.3 血清 T₃、T₄、TSH 及血钙水平 与栓塞前有显著性差异(P<0.05)。

3 讨论

甲亢发病率为 0.14%,老年人发病率达 0.5-2.3%。目前认为,甲状腺动脉栓塞治疗甲亢是最理想的治疗方法,该方法适用于所有患者^[7-10]。尤其对于口服抗甲状腺药物及放射性治疗有条件限制的患者,心功能不全并甲状腺巨大者及手术风险大的患者,此法可达到“化学切除”的目的,可保留部分功能形态,无手术疤痕,即使疗效不满意也不影响再采取其它方法治疗或再次栓塞,即使行手术治疗也大大缩小了手术范围,降低手术风险和难度^[1-5]。但传统栓塞剂需要进口,价格昂贵,平均每位患者仅栓塞材料费就 4000 元左右,使许多患者不能接受栓塞治疗。中药白芡是一种常用中药,主要含有粘液质(55%)、淀粉(30%)及纤维素。其中粘液质为有效成分,有 4 个甘露糖和一个分子葡萄糖聚合而成的葡配甘露聚糖,它具有抗炎、抗肿瘤、促凝血等作用。我们将白芡制备成血管栓塞剂,既保留了其传统药理作用,如抗炎等,有能栓塞血管。同时我们将白芡粉与白芡胶有机地结合在一起,在胶中加入中药双黄连粉针(主要成分黄芩苷、连翘苷及绿原酸),具有抗菌、抗病毒作用,同时白芡胶具有使药物缓释的特性,使药物较长时间发挥作用。

单纯白芡胶由于技术操作上的困难可能导致栓塞脑部血管,因此白芡胶未应用于甲状腺栓塞,而单纯白芡粉刺激性大,甲状腺栓塞后容易产生动物发音困难、颈部肿块等不良反应。我们制备的白芡栓塞剂将白芡粉与白芡胶有机地结合在一起,提高了白芡胶的含量(65%),可能减少了白芡粉的刺激性(动物实验表明,动物未出现发音困难、颈部肿块等不良反应),同时在胶中加入中药双黄连粉针(主要成分黄芩苷、连翘苷及绿原酸),具有抗菌、抗病毒作用,同时白芡胶具有使药物缓释的特性,使药物较长时间发挥作用。 (下转第 75 页)

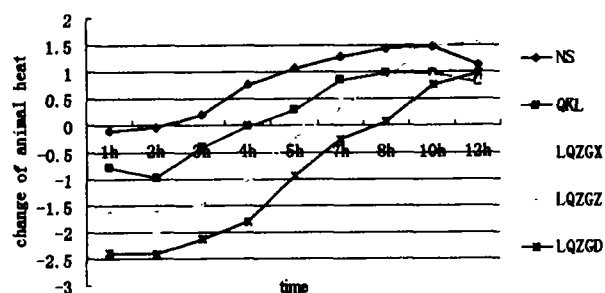


图1 连翘酯苷对酵母所致发热大鼠的解热作用

Fig 1 Antifebrile effect of FOS on feverish rat induced by yeast

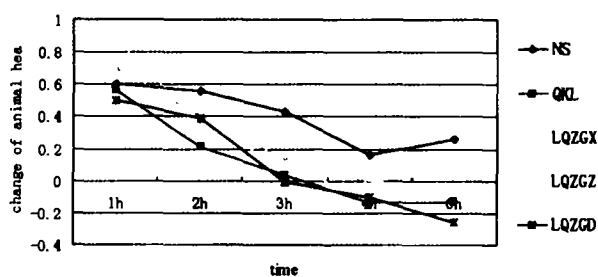


图2 连翘酯苷对内毒素所致家兔发热模型解热作用

Fig 2 Antifebrile effect of FOS on feverish rabbit induced by endotoxin

3 讨论

能引起人体或者动物体发热的物质,通称为致热原。根据来自于体外或体内又把致热原划分为外源性致热原和内生致热原,近年来不少学者认为,^[2,3]许多外源性致热原可能主要是激活产生内生致热原细胞,使后者产生和释放内生致热原,再通过某种途径作用于下丘脑体温调节中枢使体温调定点上移体温升高,引起发热。通过实验证实连翘酯苷注射给药有一定的解热功效,能延缓酵母发热大鼠的体温升高过程,能促进内毒素所致发热家兔的体温下降。连翘酯苷的解热作用是通过直接抑制体温调节中枢而发挥作用或是以抑制体内内生致热原的产生,或是抑制某些中枢介质的作用缓解还有待进一步的探求。腹腔注射给药对多种细菌引起的感染有良好的对抗作用,有报道称连翘酯苷可能具有增强机体免疫系统功能的作用,从而影响机体免疫功能的不同方面。研究^[4]

也证实许多清热药对机体的免疫功能有促进作用,如黄连、连翘、黄芩、穿心莲、野菊花、石膏等能增强白细胞和网状内皮系统的吞噬功能;所以探讨起抗感染作用的机理可从能否增强白细胞和网状内皮系统的吞噬功能;能否促进淋巴细胞的转化率;抑制变态反应等方面着手。连翘酯苷对格兰氏阴性菌如大肠杆菌、绿脓杆菌所致的感染有很好的对抗作用,可能与其抗内毒素的作用相关,还需进一步研究。

参考文献

- [1] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993
- [2] 梁广和. 清热解毒法治疗作用的实验研究进展[J]. 中医研究, 1991, 3(4): 18~21
- [3] 杨玲. 金银花清热解毒的实验研究[J]. 浙江中医杂志, 1998, (6): 28
- [4] 龙盛京, 罗佩卓, 谭日昌. 17种清热中药抗活性氧作用的研究[J]. 中草药, 1999, 30(1): 40

(上接第69页)

白芨具有永久性栓塞效果,除机械栓塞外,还有强烈的促凝血作用,其阻断血流在数秒内完成。我们研究的新型复方中药栓塞剂不但具有良好的栓塞效果同时具有抗炎、止血、镇痛等治疗作用,而且价格低廉,平均每位患者栓塞材料费仅1元左右,能够使多数患者接受栓塞治疗。经初步统计,大庆地区现有甲亢患者3000余人,而且呈逐年增加趋势^[6]。如果现有甲亢患者全部用传统栓塞剂治疗则需栓塞材料费1千200万元左右,而用我们研究的新型复方中药栓塞剂仅需栓塞材料费28万5千元,节省1千100余万元。若该技术能够进一步推广,会使更多的患者受益,节省巨额资金。总之,复方中药栓塞剂有望成为介入治疗甲亢并能被普遍接受的新型固态栓塞剂,具有广阔应用前景。

参考文献

- [1] 袁法祖,等主编. 外科学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 303~305
- [2] 林言薇,等主编. 甲状腺病外科治疗[M]. 上海: 上海科技出版社, 1979: 140~141
- [3] 王庆兆,等主编. 现代甲状腺外科学[M]. 郑州: 河南医科大学出版社, 1997: 418~420

- [4] 张新国. 介入栓塞治疗甲状腺机能亢进124例[J]. 武警医学, 1997, 8(6): 332
- [5] 陈亚朋, 许玲, 王德全. Graves病放射性治疗新研究进展[J]. 国外医学内分泌分册, 1997, 17(3): 131~134
- [6] 李昌祁, 阴慧清, 张春凯, 等. 大庆地区十万人群格雷夫斯病流行病学调查[J]. 中华医学杂志, 1996, 76(6): 443~447
- [7] Galkin EV, Grakov BS, Protopopov AV. First clinical experience of radio-endovascular functional thyroidectomy in the treatment of diffuse toxic goiter [J]. Vestn Rentgenol Radiol, 1994, 3: 29~35
- [8] Remmert S, Meyer S, Majocco A. Neurovascular infrathyroidal myofascial flap. Anatomic and topographic study of the innervation and blood supply [J]. Ann Anat, 1998, 180(3): 281~287
- [9] Xiao H, Zhuang W, Wang S, Yu B, Chen G, Zhou M, Wong NC. Arterial embolization: a novel approach to thyroid ablative therapy for Graves's disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 8: 3583
- [10] Nobori M, Saiki S, Tanaka N, Harihara Y, Shindo S, Fujimoto Y. Blood supply of the parathyroid gland from the superior thyroid artery [J]. Surgery, 1994, 115(4): 417~23