

# 高盐高脂酒饮复合因素模拟“饮食不节” 对大鼠血液黏度的影响

潘丹丹<sup>1</sup>, 高建莉<sup>1</sup>, 陈素红<sup>2\*</sup>, 唐琪晶<sup>1</sup>, 朱恩伟<sup>2</sup>, 吕圭源<sup>1\*</sup>

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 温州医科大学, 浙江 温州 325035)

**[摘要]** **目的:** 由于“饮食不节、饮酒无度”与高黏血症密切相关, 采用长期高盐、高脂、酒饮等复合因素诱导, 观察对大鼠血液黏度、血压等的影响, 并与高分子右旋糖酐造模比较, 以期得到接近临床患者症候的慢性高黏血症动物模型, 为中药药效评价奠定基础。**方法:** 雄性SD大鼠分为正常对照组、高分子右旋糖酐(HMD)组、高盐高脂酒饮(HSFA)组。HMD组给予普通饲料喂养, 自由饮水, 第24天起尾静脉注射10% HMD, 连续5 d; HSFA组给予高盐高脂饲料喂养, 每天自由饮酒20 h, 连续13周。造模5, 8, 11周测全血黏度(WBV)和血浆黏度(PV); 5, 7, 10周测血压; 11周测红细胞计数(RBC)、红细胞压积(HCT); 13周测正常对照组和HSFA组血小板聚集率(PAgT)、血浆纤维蛋白原(Fb)及血清内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)、前列环素(PGI<sub>2</sub>)、血栓素A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)含量, 流式细胞术检测红细胞内钙离子(IECa<sup>2+</sup>)含量。**结果:** 造模后HMD组毛发光泽好、精神好、活动量多; HSFA组大鼠精神萎靡、毛色枯槁、活动量少。与正常对照组相比, 造模5~11周HMD组和HSFA组大鼠高、低切全血黏度显著升高。HMD组血浆黏度仅第5周显著升高, HSFA组血浆黏度8, 11周显著升高, 并且第11周也显著高于HMD组。造模11周HSFA组RBC, HCT升高。造模后, HMD组血压无明显变化, HSFA组大鼠SBP第7~10周升高, 其中第10周也显著高于HMD组。造模13周HSFA组PAgT, IECa<sup>2+</sup>, Fb, ET-1均明显升高, NO, PGI<sub>2</sub>明显减少。**结论:** 长期高盐高脂酒饮复合因素诱导可引起大鼠血液黏度异常。第5周起全血黏度显著升高, 第8周起血浆黏度显著升高。该法升高血液黏度的机制可能是: RBC, HCT, IECa<sup>2+</sup>增加; PAgT增加; Fb含量增加; TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>, ET-1/NO失衡。虽然该法造模时间比高分子右旋糖酐法长, 但采用复合因素造模, 模型更稳定, 可缓慢、持续引起全血及血浆黏度异常升高, 不同于高分子右旋糖酐法一过性升高血浆黏度, 同时可引起SBP异常升高。模型大鼠体征更接近高黏血症中医证候, 造模机制更接近患者发病机制, 对中药药效学研究更有应用价值。

**[关键词]** 高黏血症; 高盐高脂; 血液流变学; 高分子右旋糖酐; 饮食不节; 大鼠; 中药; 模型

## Effect of improper diets on blood viscosity in SD rats in high-salt and fat diet and alcohol abuse simulation model

PAN Dan-dan<sup>1</sup>, GAO Jian-li<sup>1</sup>, CHEN Su-hong<sup>2\*</sup>, TANG Qi-jing<sup>1</sup>, ZHU En-wei<sup>2</sup>, LV Gui-yuan<sup>1\*</sup>

(1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of composite factors, like long-term high-salt & fat diet and alcohol abuse on blood viscosity and blood pressure in rats, and compare with a model induced by high molecular dextran, in order to build a chronic hyperviscosity animal model which is similar to human hyperviscosity in clinic and lay a foundation for efficacy evaluation on traditional Chinese medicines. **Method:** Male SD rats were randomly divided into the normal group, the high molecular dextran (HMD) group and the high salt & fat and alcohol (HSFA) group. The HMD group was given normal diet and water for 23 day and then 10% HMD through tail vein for 5 days. The HSFA group was fed with high salt and high fat diets every day and alcohol for 20 h · d<sup>-1</sup> for 13 weeks. After the modeling, whole blood viscosity and plasma viscosity were measured in the 5<sup>th</sup>, 8<sup>th</sup> and 11<sup>th</sup> week. Blood pressure was measured in the 5<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup>, and

**[收稿日期]** 2014-09-17

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81374003, 81274123); 国家“重大新药创制”科技重大专项(2011ZX09102-011-07); 浙江省卫生高层次创新人才培养工程(浙卫发[2010]190号); 浙江省重点实验室项目(2012E10002)

**[通信作者]** \* 吕圭源, 教授, 博士生导师, E-mail: lv.gy@263.net; \* 陈素红, 研究员, 博士生导师, E-mail: chensuhong@aliyun.com

**[作者简介]** 潘丹丹, 硕士研究生, 研究方向为中药药理与新产品开发, E-mail: celia90829@qq.com

10<sup>th</sup> week. Red cell count (RBC) and hematocrit (HCT) were measured in the 11<sup>th</sup> week. PAgT, Fb, ET-1, NO, PGI<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub> contents of the normal group and the HSFA group were measured in the 13<sup>th</sup> week, and IECa<sup>2+</sup> content was measured with flow cytometry. **Result:** After the modeling, the HMD group was in good conditions with glossy hairs and active behaviors. The HSFA group was depressed with withered hairs and less activities. During the 5<sup>th</sup>-11<sup>th</sup> weeks, the HMD group and the HSFA group showed higher values in high and low shear whole blood viscosity (WBV) than the normal control group. The plasma viscosity (PV) of HMD rats was significantly increased only in the 5<sup>th</sup> week, and that of HSFA rats significantly increased in the 8<sup>th</sup> and 11<sup>th</sup> week, particularly in the 11<sup>th</sup> week. In the 11<sup>th</sup> week, the HSFA group showed significant increases in RBC and HCT. After the modeling, the blood pressure of HMD rats showed no significant changes, but the blood pressure of HSFA rats significantly increased during 7<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> weeks, particularly in the 10<sup>th</sup> week. In the 13<sup>th</sup> week, PAgT, IECa<sup>2+</sup>, Fb, ET-1 of HSFA rats significantly increased, but with decreases in NO and PGI<sub>2</sub>. **Conclusion:** Long-term high salt & fat and alcohol diets can cause abnormal blood viscosity in rats. WBV significantly increased since the 5<sup>th</sup> week in rats, and PV increased since the 8<sup>th</sup> week. The mechanism for increasing BV may be: ① increases in RBC, HCT, and IECa<sup>2+</sup>, ② PAgT increase, ③ Fb content increase, or ④ TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>, ET-1/NO imbalance. Although the modeling time with the method is longer than that with the HMD method, the model is more stable and moderate, and could lead to abnormal increases in WBV and PV; Whereas the HMD method only induced transient increase in plasma viscosity and abnormal increase in SBP. The model is more similar to traditional Chinese medicine syndromes and pathogenesis, with higher value for studies on efficacy of traditional Chinese medicines.

**[Key words]** hyperviscosity; high salt and high fat diet; hemorheology; high molecular dextran; improper diet; rat; traditional Chinese medicine

doi:10.4268/cjmm20150825

血液高黏滞综合征 (blood hyperviscosity syndrome) 又称高黏血症, 是血液黏度 (包括血浆黏度) 增高的一组疾病, 是临床血液流变学的一个主要问题。传统造模多采用物理方法或药物诱导, 其中高分子右旋糖酐法因造模时间短、成功率高而得到广泛应用。但这种模型与临床发病机制有明显差异。调查结果表明: 吸烟、饮酒、喜荤饮食、口味偏咸、饮茶、情绪暴躁易怒、生活工作紧张压力大等为高黏滞血症重要影响的因素<sup>[1]</sup>, 实验室前期研究发现长期高糖高脂饮食可引起大鼠血压常升高, 而血压与血黏度密切相关<sup>[2]</sup>。因此本实验模拟高黏血症发病人群“饮食不节、饮酒无度”的不良生活习惯, 采用高盐高脂加酒饮方法喂养大鼠, 观察对血液黏度等影响, 并与高分子右旋糖酐诱导造模比较, 以期建立更接近人类发病机制的高黏血症模型动物, 为治疗高黏血症药物的研究提供新方法。

## 1 材料与方法

**1.1 药物与试剂** 高盐高脂饲料制备: 普通饲料 76.5%、食用盐 6%、猪油 10%、胆固醇 2%、三号胆盐 0.5%、蛋黄粉 5%。胆固醇 (杭州宏博生物工程有限公司, 批号 140302); 三号胆盐 (杭州微生物试剂有限公司, 批号 20131031-00); 蛋黄粉 (杭州诚信医疗仪器有限公司); 食盐 (浙江蓝海星盐制品有限公司); 猪油 (杭州彩虹城世纪联华超市); 红星二锅

头酒 (酒精度 52%, 北京红星股份有限公司)。普通饲料和高盐高脂饲料由浙江省实验动物中心制备。

**酒精配制:** 将酒精体积分数为 52% 的红星二锅头酒加入双蒸水中配成体积分数为 14% 的酒精。**10% 高分子右旋糖酐溶液配制:** 取高分子右旋糖酐 (相对分子质量 50 万) 10 g 溶于 100 mL 生理盐水, 65 °C 水浴加热至 HMD 完全溶解, 混合均匀。

Flou3-AM 钙离子荧光探针 (Sigma-Aldrich, 批号 BCBG8147V); 高分子右旋糖酐 (上海宝曼生物科技有限公司, 批号 9004-54-0); 大鼠血浆 Fb 试剂盒 (批号 20140515179)、大鼠 ET-1 试剂盒 (批号 20140504147)、大鼠 NO 试剂盒 (批号 20140514182)、大鼠 TXA<sub>2</sub> 试剂盒 (批号 20140504185)、大鼠 PGI<sub>2</sub> 试剂盒 (批号 20140514185), 均由上海信帆生物科技有限公司提供。肝素钠 (上海伯奥生物科技有限公司, 批号 130801)。

**1.2 仪器** FASCO-3010D 全自动血流变快测仪 (重庆维多科技有限公司); SYSMEX XT-2000i 血常规仪 (SYSMEX); BP-2010A 尾动脉测压系统 (北京软隆生物技术有限公司); Guava easy Cyte3 流式细胞仪 (Millipore); 血小板聚集仪 (CHRONO-LOG); Powerwave340 酶标仪 (BIO-TEK)。

**1.3 动物及分组** 雄性 SD 大鼠, 体重 (300 ± 20) g, 30 只, 浙江省实验动物中心, 实验动物合格证号

SCXK(浙)2008-0033。将大鼠随机分为正常对照组、高分子右旋糖酐(high molecular dextran, HMD)组、高盐高脂酒饮(high salty-fatty and alcohol, HSFA)组,每组10只。保持饲养房通风良好,灯光照明 $12\text{ h}\cdot\text{d}^{-1}$ ,温度 $21\sim 26\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,湿度 $60\%\sim 70\%$ 。

**1.4 造模方法** HSFA组每天给予高盐高脂饲料,每天自由饮酒 $20\text{ h}$ (酒精体积分数 $14\%$ ),连续13周。HMD组每天给予普通饲料,自由饮水,连续13周,于第24天起连续 $5\text{ d}$ 尾静脉注射 $10\%$  HMD, $8\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,每天1次。对照组每天给予普通饲料,自由饮水。

**1.5 样本采集及指标检测** 行为学观察:每周观察各组大鼠毛色、精神状态、饮食量、体重等指标。

全血黏度(WBV)、血浆黏度(PV)、血压(SBP, DBP, MBP):取血前 $12\text{ h}$ 禁食不禁水。于造模第5, 8, 11周各组眼眶取 $4\text{ mL}$ 血于肝素钠抗凝管中(肝素钠 $40\text{ }\mu\text{L}$ ,  $1\text{ }500\text{ U}\cdot\text{mL}^{-1}$ ),检测WBV, PV。第5, 7, 10周检测各组SBP, DBP, MBP。

红细胞计数(RBC)、红细胞压积(HCT):取血前 $12\text{ h}$ 禁食不禁水。第11周检测正常对照组和HSFA组眼眶取 $0.3\text{ mL}$ 血于肝素钠抗凝管中(肝素钠 $3\text{ }\mu\text{L}$ ,  $1\text{ }500\text{ U}\cdot\text{mL}^{-1}$ )RBC, HCT。

血小板聚集率(PAgT)、纤维蛋白原(Fb)、内皮素1(ET-1)、一氧化氮(NO)、血栓素 $A_2$ (TXA<sub>2</sub>)、前列环素(PGI<sub>2</sub>):取血前 $12\text{ h}$ 禁食不禁水。第13周正常对照组和HSFA组从眼眶取 $1.8\text{ mL}$ 血于枸橼酸钠抗凝管中( $3.8\%$ 枸橼酸钠, $200\text{ }\mu\text{L}$ )检测血小板聚集率;取 $0.2\text{ mL}$ 血于肝素钠抗凝管中(肝素钠 $2\text{ }\mu\text{L}$ ,  $1\text{ }500\text{ U}\cdot\text{mL}^{-1}$ ),  $3\text{ }500\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 $10\text{ min}$ ,取上层血浆供酶免检测Fb;取 $1\text{ mL}$ 血于 $1.5\text{ mL}$  EP

管中,室温静置 $2\text{ h}$ 后, $3\text{ }500\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 $10\text{ min}$ ,取上清供酶免检测ET-1, NO, TXA<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>。

红细胞内钙离子( $\text{IECa}^{2+}$ )含量:取血前 $12\text{ h}$ 禁食不禁水。第13周正常对照组和HSFA组眼眶取 $2\text{ mL}$ 血于肝素钠抗凝管中(肝素钠 $20\text{ }\mu\text{L}$ ,  $1\text{ }500\text{ U}\cdot\text{mL}^{-1}$ )检测 $\text{IECa}^{2+}$ 含量。Fluo3-AM用DMSO配成 $1.0\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,用不含 $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ 的PBS,清洗红细胞,调节红细胞数为 $6\times 10^6$ 个/ $\text{mL}$ 配成红细胞悬液,Fluo3-AM染色管加红细胞悬液 $490$ ,  $10\text{ }\mu\text{L}$ 的Fluo3-AM液,无Fluo3-AM染色管加 $500\text{ }\mu\text{L}$ 红细胞悬液,每份标本均收检1万个红细胞,488 nm氩离子激光, X轴取前向散射, Y轴取侧向散射,  $\text{IECa}^{2+}$  = 受Fluo3-AM作用后红细胞荧光强度平均道数/无Fluo3-AM作用红细胞荧光强度平均道数。

**1.6 统计学处理** 数据用SPSS 16.0软件统计并分析,统计结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间差异做两样本均数比较的 $t$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 行为学** 从实验中可观察到,对照组和HMD组毛发光泽好、精神好、活动量多;HSFA组大鼠精神萎靡、毛色枯槁、活动量少。

**2.2 全血黏度、血浆黏度** 与对照组相比,造模5~11周HMD组和HSFA组大鼠高、低切全血黏度显著升高( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ )。HMD组血浆黏度第5周显著升高( $P<0.05$ ), 8, 11周无显著变化。HSFA组血浆黏度第5周无显著变化, 8, 11周显著升高( $P<0.01$ )。结果表明, HMD可以持久升高全血黏度,但对血浆黏度的影响是一过性的,而高盐高脂酒饮不仅可以持续升高全血黏度,而且可以缓慢、稳定地升高血浆黏度,见表1。

表1 对全血黏度、血浆黏度的影响( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=10$ )

Table 1 The effect on rat's whole blood viscosity and plasma viscosity ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=10$ )

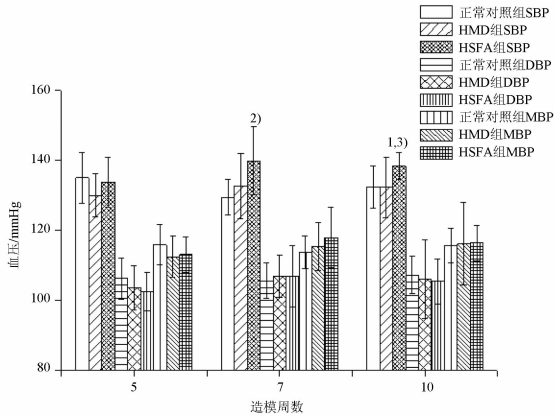
组别	全血高切黏度( $200\text{ s}^{-1}$ )/ $\text{mpa}\cdot\text{s}^{-1}$			全血低切黏度( $3\text{ s}^{-1}$ )/ $\text{mpa}\cdot\text{s}^{-1}$			血浆黏度/ $\text{mpa}\cdot\text{s}^{-1}$		
	5周	8周	11周	5周	8周	11周	5周	8周	11周
对照	$6.16\pm 0.98$	$6.80\pm 0.65$	$7.65\pm 0.82$	$13.27\pm 1.63$	$15.00\pm 1.06$	$15.38\pm 1.35$	$1.57\pm 0.33$	$1.39\pm 0.20$	$1.39\pm 0.11$
HMD	$8.86\pm 2.22^{2)}$	$8.46\pm 1.58^{2)}$	$9.00\pm 0.97^{2)}$	$16.28\pm 1.92^{2)}$	$16.82\pm 1.43^{2)}$	$17.13\pm 0.37^{2)}$	$1.95\pm 0.37^{1)}$	$1.49\pm 0.46$	$1.39\pm 0.21$
HSFA	$7.55\pm 2.20^{1)}$	$7.98\pm 1.45^{1)}$	$8.81\pm 0.94^{2)}$	$15.40\pm 2.81^{1)}$	$16.13\pm 1.52^{1)}$	$17.00\pm 1.04^{2)}$	$1.66\pm 0.14$	$1.77\pm 0.10^{2)}$	$1.71\pm 0.16^{2)}$

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P<0.05$ , <sup>2)</sup> $P<0.01$ (表2, 3同)。

**2.3 血压(SBP, DBP, MBP)** 与对照组相比, 5, 7, 10周HMD组血压均无显著性差异;第5周HSFA组大鼠血压无显著差异,而7, 10周SBP均显著升

高( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ),其中第10周SBP显著高于HMD组( $P<0.05$ )。结果表明, HMD对大鼠血压无明显影响,而高盐高脂酒饮可缓慢、持续引起SBP

显著升高,见图1。



与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ; 与HMD组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ 。

图1 对SBP, DBP, MBP的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Fig. 1 The effect on rat's SBP, DBP, MBP( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

**2.4 RBC, HCT, IECa<sup>2+</sup>** 造模11周, HSFA组RBC, HCT均显著高于正常对照组( $P < 0.01$ ), 提示全血黏度升高可能与RBC, HCT有关, 见表2。造模13周HSFA组IECa<sup>2+</sup> ( $44.91 \pm 16.09, n = 9$ )显著高于对照组( $20.12 \pm 14.31, n = 8$ ) ( $P < 0.01$ ), 提示红细胞变形性下降可能与IECa<sup>2+</sup>有关, 见图2。

表2 对红细胞计数及压积的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 2 The effect on rat's red blood cell count and hematocrit ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

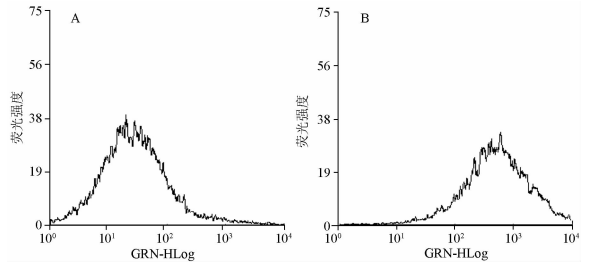
组别	RBC/ $\times 10^4/\mu\text{L}$	HCT/ $\%$
对照	1 096.10 $\pm$ 27.44	582.60 $\pm$ 19.55
HSFA	1 255.56 $\pm$ 123.62 <sup>2)</sup>	664.44 $\pm$ 54.67 <sup>2)</sup>

表3 对血清ET-1, NO, TXA<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 3 The effect on rat's serum ET-1, NO, TXA<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	ET-1/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	NO/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	TXA <sub>2</sub> / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	PGI <sub>2</sub> / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	101.51 $\pm$ 4.68	18.31 $\pm$ 0.48	320.33 $\pm$ 62.55	86.61 $\pm$ 9.40
HSFA	118.53 $\pm$ 5.11 <sup>2)</sup>	16.89 $\pm$ 0.74 <sup>2)</sup>	322.54 $\pm$ 68.19	78.28 $\pm$ 9.44 <sup>1)</sup>

高分子右旋糖酐是高分子化合物, 静脉注射后能被红细胞吸附, 形成桥连, 使红细胞相互叠连, 导致红细胞的聚集, 进而引起血液黏度升高。本实验中发现HMD造模后毛发光泽好、精神好、活动量多, 这明显异于临床患者眩晕、四肢沉重等症状; 造模第5周全血黏度和血浆黏度均出现显著升高, 但



A. 对照组; B. HSFA组。

图2 流式细胞仪检测红细胞内荧光强度

Fig. 2 Red cell fluorescence intensity by flow cytometry

**2.5 PAgT, Fb** 造模13周, 对照组PAgT为( $31.20 \pm 4.32$ )% ( $n = 7$ ), 而HSFA组为( $43.43 \pm 12.46$ )% ( $n = 8$ ), 显著高于对照组( $P < 0.05$ ), 提示全血黏度升高可能与PAgT升高有关; 对照组Fb为( $36.42 \pm 1.42$ )  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $n = 10$ ), 而HSFA组为( $38.09 \pm 1.62$ )  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $n = 10$ )显著高于对照组( $P < 0.05$ ), 提示血浆黏度升高可能与Fb升高有关。

**2.6 ET-1, NO, TXA<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>** 与对照组相比, 造模13周HSFA组ET-1明显升高( $P < 0.01$ ), NO和PGI<sub>2</sub>均明显降低( $P < 0.01, P < 0.05$ ), TXA<sub>2</sub>无显著性差异。结果表明, 血液黏度异常升高可能与ET-1/NO, TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>失衡有关, 见表3。

### 3 讨论

血液流变性的变化对于多种疾病的发生发展、诊断治疗以及预后判断具有重要意义, 特别是与冠心病、高脂血症、高血压等疾病有密切关系<sup>[3]</sup>。因此建立接近患者发病机制的高黏血症模型显得尤为重要。

8, 11周仅全血黏度升高, 血浆黏度接近正常, 表明HMD对全血黏度影响持久但对血浆黏度的影响呈现一过性, 且对血压无明显影响。高分子右旋糖酐法造模操作简单, 成功率高, 属急性造模, 造模因素单一。而临床上高黏血症多是慢性疾病, 由血细胞数量、体积、结构、聚集性、变形性, 以及血管结构及

其功能状态等共同参。

《素问·上古天真论》中提到：“今时之人不然也，以酒为浆，以妄为常，醉以入房起居无节，故半百而衰也”。现代调查结果也表明高黏血症患者大多有嗜食肉类、饮食偏咸、喜欢饮酒等习惯，饮酒者中饮白酒者占比例最多<sup>[1]</sup>。文献报道，高盐摄入可引起血管内皮功能障碍，血管舒张、收缩失衡<sup>[4]</sup>。摄入过量脂肪形成高脂血症，直接使血黏度升高<sup>[5]</sup>。长期饮酒会导致大鼠血压异常升高、肝肾功能障碍<sup>[6]</sup>，进而影响血液黏度。因此本实验通过模拟现代人“饮食不节、饮酒无度”的不良生活习惯，采用高盐高脂加酒饮复合因素诱导造模。结果表明，HSFA造模后大鼠精神萎靡、毛色枯槁、活动量少，与高黏血症患者眩晕、四肢沉重的中医证候相符；造模第5周起可持续引起全血黏度异常升高，8,11周可缓慢、稳定引起血浆黏度异常升高，明显不同于HMD对血浆黏度的一过性影响；第7周起还可引起收缩压明显升高。上述结果可见，高盐高脂饲料喂养加酒饮5周以上能引起大鼠血液黏度异常增高，虽然造模时间比HMD法长，但其对血浆黏度和血压的影响明显区别于HMD，大鼠精神、毛色、活动量等证候与临床患者更接近，因此本实验进一步对其可能机制进行探讨。

实验结果表明高盐高脂酒饮法致血液黏度升高的可能机制如下：①RBC,HCT,IECa<sup>2+</sup>增加：本实验后期发现HSFA组RBC,HCT,IECa<sup>2+</sup>显著高于正常对照组。当红细胞压积达80%时，血液几乎完全失去其流动性；红细胞变形性降低可以导致高切全血黏度增高，红细胞变形性与红细胞内钙离子密切相关，红细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度增加，红细胞变形性降低，刚性增加，从而引起血液黏度异常<sup>[7]</sup>。实验结果表明长期高盐高脂饮食加酒饮可能通过引起RBC,HCT,IECa<sup>2+</sup>异常升高进一步引起全血黏度异常升高。②PAgT增加：血小板的聚集性异常增高可引起全血黏度增高，本实验发现，HSFA组PAgT显著高于对照组，提示高盐高脂酒饮可能通过引起血小板聚集率升高进而影响血液黏度。③Fb含量增加：血浆黏度主要是由血液中大分子蛋白质特别是纤维蛋白原数量所决定，血浆黏度的高低直接影响全血黏度的高低。本实验发现，HSFA组Fb含量显著升高，引起血浆黏度异常升高，进一步升高全血黏度。④TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>,ET-1/NO失衡：TXA<sub>2</sub>能导致血小板聚集和血管收缩，而PGI<sub>2</sub>能够舒张血管和抗血小板聚

集。ET-1是目前已知最强的缩血管物质之一，可使气管平滑肌收缩，刺激骨髓造血，红细胞增加，影响血液黏度<sup>[8]</sup>。NO维持血管的正常功能及所处的舒缩状态，并抑制血小板黏附和聚集。内皮功能发生障碍时，NO合成量降低，促进动脉粥样硬化的发生和血栓形成<sup>[9]</sup>。正常情况下TXA<sub>2</sub>与PGI<sub>2</sub>,ET-1与NO处于相对平衡状态，而平衡被破坏，必然会引起血液黏度的异常。本实验发现，与正常对照组比较TXA<sub>2</sub>无显著性差异，ET-1显著升高，PGI<sub>2</sub>和NO显著降低，提示TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>,ET-1/NO 2对平衡被打破，从而可能导致血液黏度的异常。

综上所述，通过长期高盐高脂加酒饮复合因素诱导模拟现代人“饮食不节、饮酒无度”的不良生活习惯，能引起大鼠血液黏度和SBP异常升高。与HMD法相比，虽然造模时间较长，但模拟人的不良生活方式复合因素造模，模型动物症状与临床患者相似，对血浆黏度的影响缓慢但持久，明显区别于HMD的一过性影响。通过升高RBC,HCT,IECa<sup>2+</sup>,PAgT,Fb和破坏TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>,ET-1/NO平衡共同引起血液黏度异常，明显区别于HMD对红细胞单因素影响，更接近临床发病机制。

#### [参考文献]

- [1] 徐宗佩,张伯礼,高秀梅,等.高黏滞血症临床流行病学及影响因素调查[J].天津中医药,2005,22(3):194.
- [2] 夏超群,吕圭源,陈素红,等.长期高糖高脂饮食对大鼠血压及肝肾功能的影响[J].中药药理与临床,2012,28(3):122.
- [3] 楼锦英,陈素红,李雄英,等.复方虎杖提取物对高脂饲料致大鼠高脂血症模型血液流变学的影响[J].浙江中医杂志,2014,49(4):272.
- [4] Liu F Q, Mu J J, Liu Z Q, et al. Endothelial dysfunction in normotensive salt-sensitive subjects [J]. J Human Hypertension, 2012,26(4):247.
- [5] 谢忠明,严翔,郑宽君.中老年人高血黏度的性别、年龄分布及其生活因素分析[J].中国血液流变学杂志,2006,16(1):123.
- [6] 吕圭源,夏超群,陈素红,等.铁皮枫斗冲剂对长期饮酒致高血压模型大鼠的影响[J].中国中药杂志,2013,38(20):3560.
- [7] 徐宗佩,张伯礼,王益民,等.复方丹参滴丸对急性高黏滞血症模型鼠红细胞变形性的影响[J].中草药,2000,31(4):45.
- [8] Jain R, Shaul P W, Borok Z, et al. Endothelin-1 induces alveolar epithelial-mesenchymal transition through endothelin type A receptor-mediated production of TGF-beta1 [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2007,37(1):38.
- [9] 牛占丛,平芬,李贤,等.内皮素-1、一氧化氮与慢性阻塞性肺疾病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者肺动脉高压的关系[J].中国全科医学,2010,13(8):2691.

[责任编辑 张宁宁]