



豁痰祛瘀颗粒对糖尿病大鼠耳蜗形态学干预效应研究

郭宏^{1,2*}, 熊大经¹

(1. 成都中医药大学, 四川 成都 610075; 2. 广东省第二中医院, 广东 广州 510095)

[摘要] 目的:观察豁痰祛瘀颗粒对链脲佐菌素致糖尿病大鼠糖代谢及对糖尿病大鼠早期耳蜗病理组织学的作用。方法:按 $55 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量一次性腹腔注射链脲佐菌素,造成糖尿病大鼠模型,以豁痰祛瘀颗粒治疗,并用都可喜为阳性对照组,观察各组大鼠的血糖、耳蜗病理组织学及超微结构的改变情况。结果:豁痰祛瘀颗粒能降低糖尿病大鼠升高的血糖,减轻糖尿病大鼠早期耳蜗基底膜、血管纹增厚程度,使稀疏的螺旋神经节细胞变致密。结论:豁痰祛瘀颗粒对糖尿病性大鼠模型具有较好的降糖作用,并通过改善受损的耳蜗组织病理学改变,达到治疗的目的。豁痰祛瘀颗粒改善耳蜗微血管病变可能是其改善听力下降的病理学基础。

[关键词] 豁痰祛瘀颗粒;糖尿病;血糖;耳蜗;病理组织学

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是由多种致病因素共同作用于机体引起的以慢性高血糖为主要临床特点的全身慢性代谢性疾病,由于体内胰岛素的相对或绝对不足而引起糖、脂肪和蛋白质三大营养物质的代谢紊乱。其主要临床表现是代谢障碍、血管病变、循环障碍和神经并发症^[1]。随着对糖尿病研究的深入开展,由糖尿病引起头晕、耳鸣和听力下降等听力障碍的报道逐渐增多。糖尿病的这一慢性并发症被称为糖尿病性耳聋,多表现为双侧对称性感音神经性聋,可为耳蜗性和(或)蜗后性聋,以高频听力下降为主,常伴眩晕和前庭功能减退。既往有关中药复方颗粒对糖尿病大鼠耳蜗病理组织学影响的研究报道不多,本实验观察中药复方豁痰祛瘀颗粒(GEPRB)对链脲佐菌素致糖尿病大鼠糖代谢及对糖尿病大鼠早期耳蜗病理组织学的影响。

1 材料

1.1 动物 SPF级SD大鼠60只,雄性,体重为200~220 g,购于广东省医学实验动物中心,合格证号SCXK(粤)2008-0002。实验动物耳廓反射灵敏,无噪音接触史。标准化饲养房喂养,饲以标准大鼠颗粒,自由饮水。饲养环境温度为18~22℃。实验前大鼠空腹血糖 $<5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 即可进行造模。

1.2 药物 豁痰祛瘀颗粒(GEPRB)处方:柴胡12 g、丹参12 g、枸杞12 g、红花12 g、黄芪12 g、葛根12 g、法半夏12 g、人参12 g、僵蚕9 g、桃仁12 g、甘草12 g。以上各味药研成粉末,萃取制剂,加入赋形剂,制备成颗粒剂型,四川成都绿谷制药有限公司提供,批号0811082。都可喜:法国施维雅制药有限公司生产,批号J20090019。

1.3 试剂及仪器 链脲佐菌素(Streptozotocin, STZ, Sigma公司,批号20090902)。CR3023型罗氏血糖测定仪(Accu-Check advantage), TDZ5-WS多管架自动平衡离心机(赛特湘离心机仪器有限公司), 720分光光度计(上海第三分析仪器厂), 7060型日立全自动生化分析仪(日本日立公司), RT-2100型酶标仪(深圳雷杜生命科学股份有限公司), SXE-1手术显微镜(上海医疗器械有限公司), MF-20倒置荧光相差数码照相显微镜(日本Olympus公司), S-3000N扫描电镜(日本HITACHI公司), BX41显微镜(日本Olympus公司)。

2 方法

2.1 动物造模 动物适应性饲养1周,尾静脉采血,采用罗氏血糖仪测大鼠血糖,血糖值正常者,即可进行造模。造模前禁食不禁水12 h后,按 $55 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量一次性腹腔注射STZ, STZ需注射前临用以 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 柠檬酸钠缓冲液(pH 4.5)新鲜配制成 $10 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的STZ溶液。注射STZ后1周大鼠尾静脉采血测空腹血糖值,血糖值 $>16.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 者为造模成

[稿件编号] 20101026018

[通信作者] *郭宏,在职博士,教授,主任医师,研究方向为耳聋的基础与临床研究, E-mail: guo256@yahoo. cn



功^[2],入选为糖尿病大鼠模型(diabetic rat model, DRM)。另10只大鼠腹腔注射等体积生理盐水(NS)。

2.2 分组 DRM合格入选的SD大鼠随机分为5组,即模型对照组、中药高、中、低剂量组、西药都可喜组,每组10只,另设正常对照组10只。

2.3 给药 DRM合格入选的大鼠立即开始灌胃给药,中药高、中、低剂量分别按生药31.1,15.6,7.8 g·kg⁻¹灌胃(分别相当于成人用量10.8,5.4,2.7倍),西药都可喜组按8 mg·kg⁻¹灌胃给药,每日1次,共10周。模型组和正常组灌胃等量生理盐水。

2.4 测试 分别于造模后1,5,10周后大鼠尾静脉取血,采血前日禁食12 h,采用罗氏血糖仪及血糖试纸测定大鼠空腹血糖。

实验第12周,各组取大鼠4只,所有耳蜗均来自右耳。乙醚麻醉,断头处死,迅速取出颞骨,打开听泡,2.5%戊二醛浸泡固定,10%甲酸脱钙1周,常规石蜡包埋,沿蜗轴水平切片(5 μm),HE染色,显微镜下观察耳蜗毛细胞、血管纹及螺旋神经节情况。

实验第12周,各组取大鼠4只,所有耳蜗均来自左耳。乙醚麻醉,断头处死,迅速取出颞骨,打开听泡,暴露耳蜗后马上浸入2.5%戊二醛固定液中。用细针尖在蜗尖挑一小孔,用微量注射器由蜗顶灌注固定液,反复灌注3次,随后将颞骨置固定液中,4℃冰箱中固定1周。小心用眼科剪尽量去除耳蜗周围的骨壁与软组织,然后放入10%EDTA脱钙液内,置4℃冰箱中脱钙7~10 d。取出脱钙后的颞骨,用0.1%磷酸缓冲液冲洗2~3次,共5 min,以洗去EDTA。再在SXE-1手术显微镜下(放大倍数10倍)从蜗顶开始,用分离针伸入蜗尖,在骨壁与螺旋韧带间小心分离,再用油丝镊小心剥离耳蜗骨壳,暴

露膜迷路,去除前庭膜和螺旋韧带,充分暴露螺旋器。1%饿酸后固定1 h。用0.1 mol·L⁻¹磷酸缓冲液漂洗30 min后,放入2%鞣酸溶液30 min。导电染色后将内耳组织漂洗2次,每次20 min后,进行常规脱水。采用梯度乙醇脱水逐步脱去样品内的水分。脱水后经叔丁醇40 min置换乙醇,以备冷冻干燥。采用HITACHI S-3000N扫描电镜扫描观察耳蜗内、外毛细胞静纤毛变化情况,并拍照。

螺旋神经节细胞计数^[3]:耳蜗底回螺旋神经节较大,便于观察,定位也方便。以BX41显微镜观察耳蜗底回螺旋神经节细胞的数量与形态,在放大倍数40×10下,以细胞核轮廓完整清晰者计数。既往因有关毛细胞、基底膜和血管纹的研究报道已较多,故本文未进行毛细胞、基底膜和血管纹的定量观察。

2.5 统计分析 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示采用SPSS 16.0医学统计软件,对实验数据进行t检验。

3 结果

3.1 豁痰祛瘀颗粒对糖尿病大鼠血糖的影响 造模后1周模型大鼠血糖明显升高,到成模后5周时血糖升高到较高水平,至成模后第10周时,血糖水平有所下降,但与正常组相比,血糖仍显著升高($P < 0.01$),说明模型制备成功,且血糖能维持较长时间;造模后给药前,各给药组大鼠血糖与模型组血糖比较,无显著性差异,说明各给药组间具有可比性;给药5~10周,中药高、中、低剂量组均呈现一定降血糖作用,与模型组相比,有显著或非常显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$)。而都可喜组第5周时,无明显的降血糖作用,与模型组相比,无显著性差异。第10周时高剂量组降血糖作用优于都可喜,2组比较有显著性差异($P < 0.05$)(表1)。

表1 豁痰祛瘀颗粒对糖尿病大鼠血糖的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

mmol·L⁻¹

组别	剂量/g·kg ⁻¹	造模后1周	给药5周	给药10周
正常	-	4.93 ± 0.24	4.95 ± 0.33	4.93 ± 0.24
模型	-	21.18 ± 3.05 ¹⁾	24.13 ± 3.38 ¹⁾	16.50 ± 1.90 ¹⁾
都可喜	0.008	20.68 ± 2.38 ¹⁾	21.70 ± 2.87	14.08 ± 1.89 ²⁾
GEPRB	31.1	20.66 ± 2.25 ¹⁾	17.85 ± 2.03 ³⁾	10.75 ± 2.20 ^{1,4)}
	15.6	21.00 ± 3.22 ¹⁾	18.22 ± 2.34 ³⁾	11.35 ± 2.04 ³⁾
	7.8	21.15 ± 2.68 ¹⁾	19.88 ± 2.22 ²⁾	13.63 ± 2.30 ²⁾

注:与正常组比¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$;与都可喜比⁴⁾ $P < 0.05$ 。

3.2 豁痰祛瘀颗粒对糖尿病大鼠耳蜗病理组织学改变的影响 在40×10倍光学显微镜下,实验第

12周时耳蜗底回螺旋神经节细胞计数,中药高剂量组与正常组相比无显著性差异。中药中、低剂量组、



都可喜组分别与正常组相比均有显著性差异($P < 0.05$)。模型组与正常对相比也有显著性差异($P < 0.05$)。而与模型组相比,中药高剂量组有显著性差异($P < 0.05$)。中药中剂量组、都可喜组分别均有显著性差异($P < 0.05$)。中药高剂量组与都可喜组相比有显著性差异($P < 0.05$)(表2)。

表2 各组大鼠耳蜗底回螺旋神经节细胞计数比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	实验第12周
正常	-	55.93 \pm 7.42
模型	-	26.07 \pm 5.24 ¹⁾
都可喜	0.008	48.93 \pm 6.03 ^{1,2)}
GEPRB	31.1	49.42 \pm 7.38 ^{2,3)}
	15.6	40.61 \pm 5.95 ^{1,2)}
	7.8	30.47 \pm 5.31 ^{1,2)}

注:与正常组比¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比²⁾ $P < 0.05$;与都可喜比³⁾ $P < 0.05$ 。

正常大鼠3排外毛细胞排列整齐,无毛细胞缺失,螺旋神经节细胞清楚可见,排列整齐、致密,血管纹正常;模型组3排外毛细胞排列整齐,未见毛细胞缺失,基底膜增厚,螺旋神经节细胞排列明显稀疏、血管纹增厚;中药高、中、低剂量组各3排外毛细胞排列整齐,无毛细胞缺失,基底膜增厚减轻、螺旋神经节细胞较致密、血管纹增厚减轻。都可喜组各3排外毛细胞排列整齐,无毛细胞缺失,基底膜增厚减轻、螺旋神经节细胞较致密、血管纹增厚减轻(图1~3)。

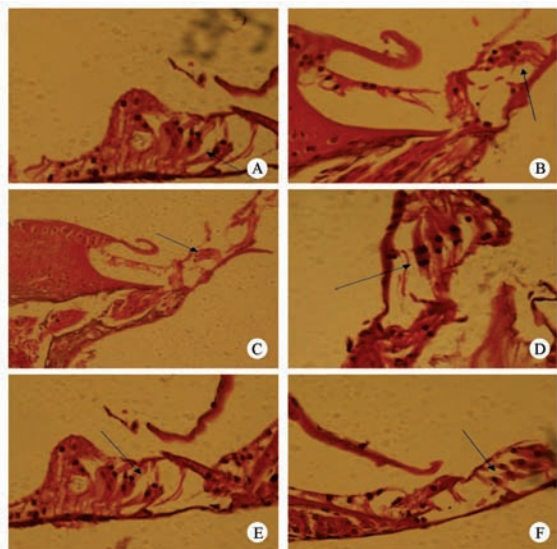
3.3 扫描电镜观察豁痰祛瘀颗粒对糖尿病大鼠耳蜗组织的影响 正常组3排外毛细胞、1排内毛细胞静纤毛排列整齐、规则,呈“V”形排列,未见排列紊乱、缺失、倒伏或融合;模型组3排外毛细胞静纤毛长短不一,排列紊乱,倒伏、融合明显,未见明显缺失,尤其底排外毛细胞倒伏、融合更显著,内毛细胞长短不一,出现明显倒伏、脱落;中药高、中剂量组及都可喜组分别与模型组相比,3排外毛细胞静纤毛排列较整齐、规则,呈“V”形排列,倒伏、融合明显减轻,内毛细胞排列基本规则,未见明显倒伏、脱落;中药低剂量组3排外毛细胞静纤毛排列较模型组清楚,静纤毛倒伏、融合有所改善,但内毛细胞静纤毛仍见倒伏和少许脱落(图4~6)。

4 讨论

糖尿病病程漫长,其病理变化始终以气阴两虚为核心。《金匱要略·消渴小便不利淋病》篇载:“渴欲饮水,口干舌燥者,白虎加人参汤主之”,明确提出消渴病应从气阴两虚论治。清·张锡纯对气虚论尤有见地:“消渴之证,多由元气不升”。可见,气虚津液不化,升降失职,则津液不能升腾;气虚津液不固,小便失摄,则津液下流走泄,津液耗损而致阴虚,化燥生热,结聚中焦,则消谷耗津,渴饮不休,水谷不化精微,五脏失养必肌肤不荣,渐至“三多一少”症状的出现,甚或在此之前,已有自汗、乏力、气短等气阴两虚证^[4]。糖尿病的中医早期病机主要是阴虚燥热,日久病势缠绵,渐而阴损及阳,阳气虚衰,阳虚寒凝,血液运行障碍而致血瘀。此外,久病必虚,气虚则血液运行无力,阴虚则煎熬津液,血行艰涩,脉络不利,而见久虚入络之瘀血征象^[5],瘀血是糖尿病病变过程中血液代谢障碍所产生的病理产物,也是症状加重的重要因素。故以活血化瘀法治疗糖尿病亦颇多见。

痰浊和瘀血均为糖尿病病变过程中所产生的病理产物。在整个病程中,痰浊日久,气机阻滞,血行不畅,瘀阻脉络,导致并加重血瘀;血瘀气滞,津液运行受阻,又聚而成痰。因此,痰浊与血瘀互为因果,合而致病;在糖尿病的慢性病程中,加速和加重了并发症的产生和发展。临床上治疗糖尿病,采用化痰活血法较之单纯化痰或单纯活血会更全面、更理想^[6]。化痰活血法应该是中医调理糖尿病的必要手段。痰浊和瘀血是机体在气阴两虚的前提下产生的病理产物,同时痰浊、瘀血的形成又促使脏腑气阴的损伤加重,这种气阴两虚、痰瘀互结的病机能更全面地反映糖尿病的本质,成为其发病和影响病程的主要机制,而益气养阴、豁痰祛瘀是中医治疗糖尿病的根本途径^[7]。

豁痰祛瘀颗粒具有滋肾益气养阴、豁痰祛瘀通窍之功,为多年来临床治疗糖尿病耳聋的有效处方。现代药理研究表明,柴胡皂甙对许多炎症过程,包括渗出、毛细血管通透性、炎症介质释放、白细胞游走和结缔组织增生等^[8]。柴胡皂甙a能显著抑制三磷酸腺苷诱发的血小板聚集,且呈剂量依赖性抑制内源性花生四烯酸生成血栓素。柴胡皂甙d可显著降低小鼠血清总胆固醇、甘油三酯水平,能抑制小鼠实验性高脂血症的形成^[9]。丹参注射液有抗凝、扩张



A. 正常组; B. 模型组; C. 都可喜组; D. 中药高剂量组;
E. 中药中剂量组; F. 中药低剂量组(图2~6同)。
图1 大鼠耳蜗外毛细血管结构与形态(HE, ×400)

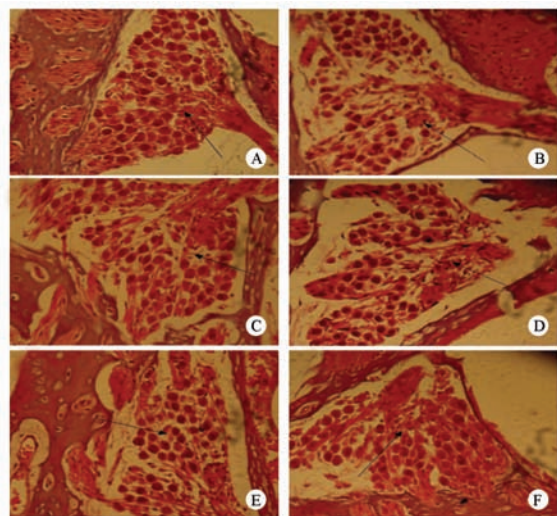


图2 大鼠耳蜗神经节结构与形态(HE, ×400)

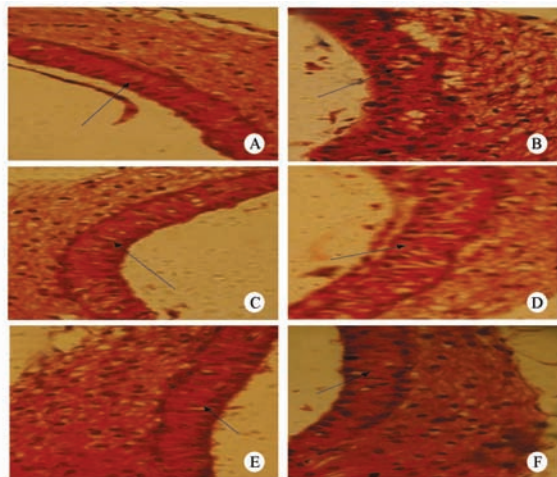
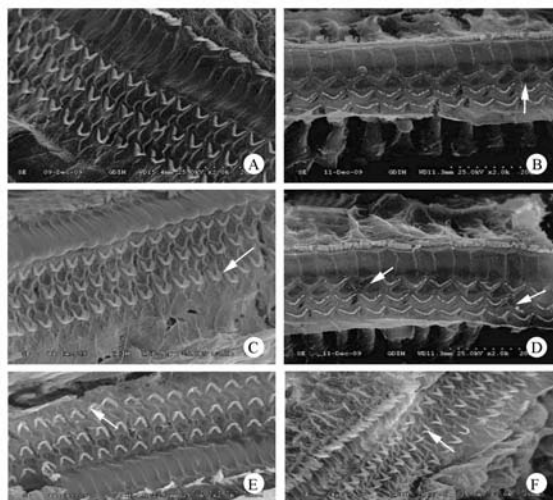


图3 大鼠耳蜗血管纹结构与形态(HE, ×400)



箭头所示为外毛细胞静纤毛倒伏、脱落、变短(图5,6同)。
图4 大鼠耳蜗毛细胞电镜结构与形态(×2000)

耳蜗血管,增加耳蜗外侧壁及蜗轴血流,改善内耳微循环等作用^[10]。并可通过抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达,拮抗链霉素及庆大霉素对豚鼠内耳的损伤,还可通过增加碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)表达,从而抑制毛细胞凋亡^[11]。也能明显降低庆大霉素的耳毒性,保护耳蜗毛细胞溶酶体的完整性,降低庆大霉素对溶酶体的损坏而引起的毛细胞自溶性损伤^[12]。枸杞多糖具有降糖、降血脂作用,并能增强受损胰岛素细胞内SOD活性,提高胰

岛细胞的抗氧化能力,减轻过氧化物对细胞的损伤,降低丙二醛的生成^[13-14]。红花有效成份红花总黄素具有促进NO释放、舒张冠脉、增加冠脉血流量、有效清除自由基、使心肌缺血模型血清和心肌中LDH含量减少等功能^[15]。红花总黄素还通过抗氧化作用、调节NO合成、拮抗PAF、调节免疫应答等途径发挥抗炎作用^[16]。黄芪可显著提高C57BL/6J小鼠红细胞内SOD活性,还可使小鼠肝内MDA含量明显降低,肝脏谷胱苷肽酶含量显著增加,具有抗氧化自由基损伤及抗脂质过氧化、扩张血管、调节物质代谢、改善血循环作用^[17]。黄芪提取物还可增强机体的免疫功能和造血功能,保护小鼠抵御 γ 线辐射

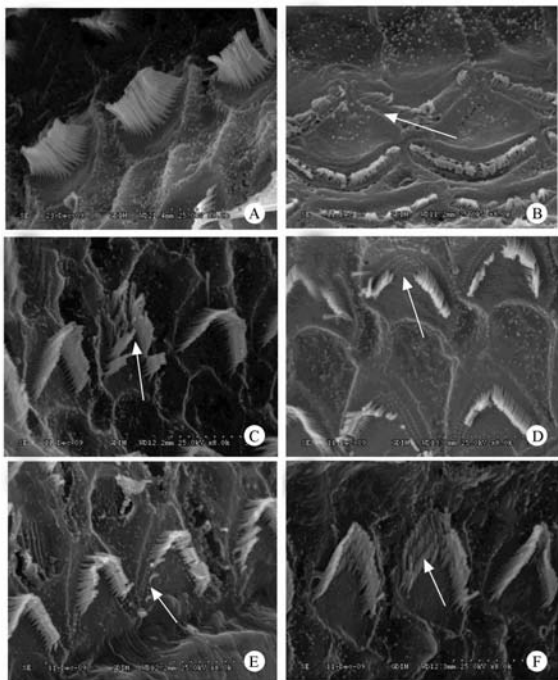


图5 大鼠耳蜗外毛细胞电镜结构与形态(×8 000)

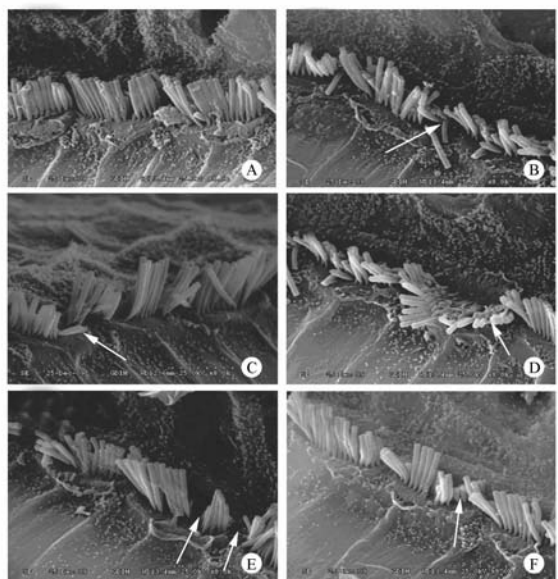


图6 耳蜗内毛细胞电镜结构与形态(×8 000)

造成的DNA损伤和基因突变^[18]。含葛根的健脾降糖饮对糖尿病小鼠的血糖有明显的降低作用,其降糖机制在于促进 β 细胞再生和修复,提高其对葡萄糖的反应性,促进被损伤的 β 细胞分泌更多的胰岛素^[19]。用葛根提取物葛根素治疗冠心病伴糖尿病耳聋患者,发现患者血浆胰岛素明显降低,胰岛素敏

感指数明显升高,同时发现患者血胆固醇、甘油三脂、低密度脂蛋白降低,高密度脂蛋白升高,表明葛根素能够改善冠心病患者的胰岛素抵抗^[20]。法半夏能明显抑制红细胞的聚集,显著增加红细胞的变形能力,也有降血脂作用^[21]。西洋参和人参浆果提取物有助于增加胰岛素分泌细胞、降低血液中的血糖水平与胰腺 β 细胞中的抗氧化作用^[22]。僵蚕能增加胰岛素的敏感性,且具有显著的降血糖作用^[23]。以桃仁为主药的加味桃核承气汤对糖尿病高脂大鼠模型的降血糖、降血脂作用与优降糖相当,其中以降胆固醇的作用显著^[24]。

糖尿病作为代谢性疾病,糖代谢紊乱是其主要病理改变之一,且常同时存在脂质代谢紊乱。糖脂代谢紊乱导致淋巴液渗透压增加,引起毛细胞反复的脱水和水肿,从而出现耳蜗功能的损害,导致听力下降^[25]。研究表明^[26]脂质代谢紊乱是糖尿病血管病变的一个独立损伤因素,对糖尿病慢性并发症的形成有重要作用。在高糖状态下,低密度蛋白更易被氧化,氧化低密度蛋白对糖尿病的微血管病变有促进作用^[27]。糖尿病性慢性微血管病变包括内耳的微血管病变在内。组织病理学研究显示糖尿病微血管病变表现为毛细血管基底膜增厚,血管内皮细胞增生,透明变性,糖蛋白沉积,管腔狭窄。Nakae^[28]等采用电镜观察糖尿病鼠的颞骨,发现病理改变出现在底转的螺旋器和任何转的血管纹,包括血管纹缘细胞突出和固缩、中间细胞肿胀;在螺旋器的主要表现是内、外毛细胞退行性变和被支持细胞取代,而毛细胞血管无明显改变。张永胜等^[29]对大鼠采用皮下注射链脲佐菌素诱发糖尿病,分别于造模后3个月及5个月进行耳蜗基底膜铺片、扫描电镜及透射电镜观察。结果发现,造模3个月后外毛细胞纤毛排列紊乱、倒伏,有融合,外毛细胞和螺旋神经节细胞内细胞器肿胀,线粒体空泡化、嵴断裂,血管纹毛细血管基底膜增厚;5个月后病变进一步加重。内毛细胞在各个时期无明显病变。陈学明等^[30]采用链脲佐菌素阴茎注射诱导糖尿病大鼠模型,在成模后1~3个月,模型大鼠耳蜗各回3排外毛细胞和1排内毛细胞均排列整齐,毛细胞自然缺失率无明显异常;3个月后,螺旋神经节细胞排列稀疏,细胞计数明显减少,而毛细胞计数仍无显著改变。

总而言之,无论从血糖检测的分析,还是从耳蜗



形态结构改变的观察, 豁痰祛瘀颗粒治疗组与非治疗组相比均有显著性差异, 表明豁痰祛瘀颗粒具有保护内耳毛细胞、减轻链脉佐菌素耳毒性的作用。推测其作用机制可能为①降血糖作用, 通过改善高血糖状态, 减少对毛细胞的损害, 提高听力; ②减轻基底膜、血管纹增厚程度, 使稀疏的螺旋神经节细胞变致密; ③扩张耳蜗血管, 降低外周血管阻力, 增加血流速度, 改善内耳微循环, 带给耳蜗毛细胞充足的氧份, 带走代谢产物, 维护正常代谢及内外平衡; ④抗氧化和清除自由基, 增强受损胰岛素细胞内 SOD 活性, 提高胰岛细胞的抗氧化能力, 减轻过氧化物对细胞的损伤, 降低丙二醛的生成, 能清除链脉佐菌素与铁结合后产生的自由基, 减轻自由基对毛细胞的损伤; ⑤降低血液黏度、抗红细胞和血小板聚集, 促进纤溶, 增强红细胞变形能力, 从而减轻链脉佐菌素对血管纹的损伤, 防止耳蜗微血栓形成; ⑥通过抗炎、抑制血小板聚集、调节脂质代谢等作用, 改善糖尿病耳聋症状。

[参考文献]

[1] Schulz M B, Fritsche A, Boeing H, et al. Fasting plasma glucose and Type 2 diabetes risk: Anon-linear relationship [J]. *Diatet Med*, 2010, 27(4):473.

[2] 陈学蝗, 王士礼, 毕道周, 等. 糖尿病大鼠听觉功能和形态学改变的研究 [J]. *上海第二医科大学学报*, 2004, 24(5):348.

[3] 董蕾, 王士礼, 蔡昌枰. 水杨酸钠对顺铂导致的螺旋神经节细胞毒性的保护作用 [J]. *诊断学理论与实践*, 2010, 9(1):48.

[4] 李庆云. 益气养阴化痰法抗糖尿病大鼠心肌纤维化的实验研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2002.

[5] 翁维良. 对糖尿病人“瘀血”的研究 [J]. *中医杂志*, 1982, 23(1):46.

[6] 王志学. 糖尿病从痰、瘀论治 [J]. *中医药研究*, 1996, 13(3):19.

[7] 孙立, 郑博庆, 朱秉匡. 多虚实因素与糖尿病发病机理的探讨 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2006, 12(2):134.

[8] Bermejo Benito P, Abad Martínez M J. *In vivo* and *in vitro* anti-inflammatory activity of saikosaponins [J]. *Life Sci*, 1998, 63(13):1147.

[9] 梁云, 崔若兰. 柴胡皂苷 d 治疗抗肾小球基底膜肾炎的试验研究 [J]. *第二军医大学学报*, 1999, 20(7):416.

[10] 蒋春荣, 杨新明, 谢鼎华, 等. 丹参对庆大霉素耳蜗毒性的保护作用 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2000, (6):166.

[11] 石丽娟, 汤浩, 安玉香. 丹参注射液拮抗链霉素耳中毒的实验研究 [J]. *中国药理学通报*, 2006, 22(11):1367.

[12] 马天宝, 李同德, 史永芝, 等. 丹参注射液对豚鼠耳蜗毛细胞

的影响 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科杂志社*, 2006, 13(8):555.

[13] Chang W C, Hsu F L. Inhibition of platelet activation and endothelial cell injury by flavan-3-ol and saikosaponin compounds [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1991, 44(1):51.

[14] Xu M, Zhang H, Wang Y. The protective effects of Lycium barbarum polysaccharide on alloxan-induced isolated islet cells damage in rats [J]. *中药材*, 2002, 25(9):649.

[15] 郑为超, 陈铎葆, 张雷, 等. 红花总黄素对异丙肾上腺素所致心肌缺血大鼠的保护及机制研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2003, 9(6):36.

[16] 张宇, 郑为超. 红花黄素抗炎作用机制研究概况 [J]. *江苏中医药*, 2010, 42(9):77.

[17] 宣伟军, 黄力毅. 中药聪耳胶囊拮抗耳蜗毛细胞老年性损害的实验研究 [J]. *中国老年学杂志*, 2008, 28(17):1671.

[18] Qi L, Liu C Y, Wu W Q, et al. Protective effect of flavonoids from *Astragalus complanatus* on radiation induced damages in mice [J]. *Fitoterapia*, 2010, (11). doi: 10.1016/j.fitote.2010.11.015.

[19] 钱秋海. 健脾降糖饮治疗糖尿病的临床与实验研究 [J]. *中医杂志*, 1991, 32(11):669.

[20] 史卫国, 强力, 孙学玉, 等. 葛根素对冠心病患者胰岛素抵抗及内皮纤溶功能的影响 [J]. *山东医药*, 2003, 43(1):9.

[21] 洪行球, 沃兴德, 何一中. 半夏降血脂作用研究 [J]. *浙江中医学院学报*, 1995, 19(2):28.

[22] Lin E, Wang Y, Mehendale S, et al. Antioxidant protection by American Ginseng in pancreatic β -cells [J]. *American J Chin Med*, 2008, 36(5):981.

[23] Kong W H, Oh S H, Ahn Y R, et al. Antiobesity effects and improvement of insulin sensitivity by 1-deoxynojirimycin in animal models [J]. *J Agri Food Chem*, 2008, 56(8):2613.

[24] 苗理平, 熊受琪. 加味桃核承气汤对糖尿病鼠血糖、血脂水平的影响 [J]. *广州中医学院学报*, 1989, 6(4):233.

[25] 王进. 糖尿病与听力损害 [J]. *国外医学·耳鼻咽喉科学分册*, 2005, 29:376.

[26] 刘萍, 何兰杰. 氧化应激与糖尿病 [J]. *医学综述*, 2005(5):75.

[27] Eckel R H, Wassefun, Chait A, et al. Prevention conference VI: Diabetes and cardiovascular disease writing group II pathogenesis of atherosclerosis in diabetes [J]. *Circulation*, 2002, 105(8):138.

[28] Nakae S, Tachibana M. The cochlea of the spontaneously diabetic mouse II Electron microscopic observations of non-obese diabetic mice [J]. *Arch Otorhinolaryngol*, 1986, 243(5):313.

[29] 张永胜, 张玉海, 肖大江, 等. 糖尿病大鼠耳蜗病变的形态学观察 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2008, 43(1):64.

[30] 陈学明, 王士礼, 毕道周, 等. 糖尿病大鼠听觉功能和形态学改变的研究 [J]. *上海第二医科大学学报*, 2004, 24(5):348.



Effect of intervention of granules of eliminating phlegm and removing blood stasis in cochlear morphology of diabetic rats

GUO Hong^{1,2*}, XIONG Dajing¹

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China;

2. Guangdong Second Provincial Traditional Chinese Medicinal Hospital, Guangzhou 510095, China)

[**Abstract**] **Objective:** To study the effectiveness of the granules of eliminating phlegm and removing blood stasis (GEPRB) on glucose metabolism for diabetic rats induced by streptozotocin and that on early diabetic rats cochlear histopathology. **Method:** Intraperitoneally inject streptozotocin disposable of dose of $55 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, so that a model of diabetic rats is created, and treated by, and simultaneously treated by Duxil as matched groups for positive, then observe the blood glucose of each group, the histopathology of cochlear, and any circumstantial change of their microstructures. **Result:** GEPRB can reduce the cumulating thickness of the basilar membrane and that of the vascular pattern, so as to tighten up the sparsity of the spiral ganglion cells. **Conclusion:** GEPRB is rather effective on hypoglycemic for the diabetic rat model, and therapeutic goal can be achieved by improving the pathological changes of the cochlea damaged. The improvement by GEPRB for microangiopathic change of the cochlea capillary is probably the pathological basis of relieving hearing loss.

[**Key words**] granules of eliminating phlegm and removing blood stasis (GEPRB); diabetes; glucose; cochlea; histopathology

doi:10. 4268/cjcm20110226

[责任编辑 刘 ■]

《中国中药杂志》现状简介

国际检索和收录:SCI-E 总被引频次达到 443 (285 篇文献);被美国《医学索引》(Medline/PubMed)收录,在被 Medline 收录的中国期刊中排名第 4 位,居我国药学和中医药学期刊首位;被美国《化学文摘(网络版)》(CA, Chemical Abstracts Web),在千刊表中排名第 232 位。同时,还被荷兰爱思唯尔公司《斯高帕斯数据库》(Scopus),美国《生物学文摘(预评)》(BAP, BIOSIS Previews),俄罗斯《文摘杂志》(AJ, Abstracts Journal, VINITI),英国《国际农业与生物科学研究文摘》(CABI, Centre for Agriculture and Bioscience Abstracts),美国《国际药学文摘》(IPA, International Pharmaceutical Abstracts),美国《乌利希期刊指南》(Ulrich PD, Ulrich's Periodicals Directory),《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》[JSTChina, Japan Science & Technology Agency(Chinese Bibliographic Database)],《英国皇家化学学会系列文摘》(RSC, Royal Society of Chemistry),英国《全球健康》(GH, Global Health),荷兰《医学文摘》(EM, Excerpta Medica),菲律宾《西太平洋地区医学索引》(WPRIM, Western Pacific Region Index Medicus)等 14 家权威性专业文摘或数据库收录。

国内收录:为“中国科学引文数据库”、“中国学术期刊综合评价数据库”来源期刊,中国自然科学核心期刊,中国中文核心期刊,中国科技核心期刊,并被《中国学术期刊文摘》中、英文版收录。

据中国知网(CNKI)“中国科技期刊影响因子年报”公布:《中国中药杂志》目前总被引频次达到 1 7036,影响因子 1.421,基金论文比例 0.72,下载量达到 39.69 万次,国内外发行达到机构用户 3 192 个,分布在 15 个国家和地区,个人读者分布在 23 个国家和地区。

据中国科学技术信息研究所最新发布的《中国科技期刊引证报告》(核心版)期刊检索统计结果表明:《中国中药杂志》总被引频次为 5 544,影响因子 0.707,基金论文比 0.68,全年发表文章达 800 余篇。期刊综合总排名从 2010 年的第 52 位跃居第 39 位,在药理学类以及中医药学类期刊中位居第一,全部指标保持多年持续上升,在我国药理学以及中医药学等学科领域科技期刊中均名列前茅。