

益气醒脑饮对大鼠局灶性脑缺血的影响

徐立 魏翠娥 刘建勋

(中国中医研究院西苑医院基础室 北京 100091)

林厚文 张纯 王安文

(上海第二军医大学附属二院 上海 200003)

摘要 益气醒脑饮可改善因脑中动脉阻断而形成局灶性脑缺血后大鼠的神经症状,并可缩小脑梗塞范围。提示该药对缺血性脑损伤有保护作用。

关键词 益气醒脑饮 局灶性脑缺血 脑梗塞 神经症状

Effect of Yiqi Xingnao Oral Liquid on Focal
Cerebral Ischemia in Rats

Xu Li, Wei Cuie and Liu Jianxun

(Xiyuan Hospital, China Academy of TCM, Beijing, 100091)

Lin Houwen, Zhang Chun, Wang Anwen

*(Shanghai No. 2 Hospital affiliated to No. 2 Military University
of Medicine, Shanghai, 200003)*

Abstract: The results showed that YX could improve neurological behaviour and significantly reduce infarct range in rats with cerebral ischemia, indicating that YX had protective effect on brain lesion due to ischemia.

Key words: Yiqi Xingnao Oral Liquid, Focal Cerebral Ischemia, Cerebral Infarction, Neurological Behaviour

益气醒脑饮(原名复方水蛭口服液)由水蛭 *Hirudo nipponica* Whitman 和川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 制成的中药制剂,临床用于脑梗塞的治疗,剂量为 10ml/次,3 次/日,每 ml 含生药 0.95g,疗程 1 个月。实验研究证实该药有抑制血小板聚集、抗血栓形成等作用^[1]。本文观察该药对大鼠局灶性脑缺血后的神经症状及脑梗塞范围的影响,进一步了解其药理作用,为阐明其疗效机理提供依据。

1 材料与方法

1.1 试剂与药物 益气醒脑饮,2.5g 生药/ml,第二军医大学附属二院提供。尼莫地平,20mg/片,天津市中央制药厂生产,批号 940418。TTC(红四氮唑),北京新兴化工厂生产,批号 930320。

1.2 动物 SD 种大鼠,35 只,雄性,250~300g,中国医学科学院实验动物中心提供。

1.3 方法 动物随机分为 5 组:假手术组;模型组;益气醒脑饮大剂量组(10g 生药/kg);益气醒脑饮小剂量组(5g 生药/kg);尼莫地平组(10mg/kg)。

按 Tamura 氏方法^[2],动物用 3.5%水合氯醛经腹腔注射麻醉(35mg/100g 体重),沿颞弓方向切开皮肤,分离颞肌,暴露颞骨,用骨钳切断并除去颞骨,经颞下入路,打开颅窗,剥开软脑膜,暴露右侧大脑中动脉,以电凝器(Hyfreator Plus 7-797 美国 BMS 公司

出品)电凝嗅束与大脑下静脉之间的一段大脑中动脉(电凝输出功率为 4W),然后,分离同侧颈总动脉并结扎。假手术组只开颅窗,不电凝大脑中动脉,结扎颈总动脉。手术后按所述剂量经食管插管给予所试药物一次(模型组、假手术组给予等量生理盐水),伤口缝合后回笼饲养。试验及饲养时室温均为 25.0±1.0℃。

术后 4 小时,采用单盲法按下列标准观测各组动物的神经症状,进行行为综合评分。评分标准为:(1)提起鼠尾离开地面,观察两前肢活动情况,左前肢屈曲、左肩内收者按程度评为 0—4 分;(2)轻提鼠尾,推动左肩向右移动 10cm,再推动右肩向左移动 10cm,以左侧阻力下降程度,评为 0—3 分;(3)牵拉两前肢,视左侧肌力下降程度及痛感下降程度评为 0—3 分。满分为 10 分,分数越高则动物行为障碍越严重。术后 24 小时,按上述标准再对各组动物进行行为综合评分。结果按等级序值法进行统计学处理。

末次评分后,动物断头取脑,手术显微镜下确认中动脉已阻断后置冰生理盐水中,去除嗅球、小脑及脑干,冠状切 4 刀,平均切成 5 个脑片,迅速将各脑片置于 TTC 染液中(每 100ml 染液中含 4%TTC 30ml,1M K₂HPO₄ 2ml),37℃避光温孵 30 分钟,经染色后非缺血区为玫瑰红色,梗塞区为白色,染色后置 10%福尔马林避光保存。用透明纸描

出每个切片两面的外轮廓及梗塞区,经放大一倍后,用落点求积法(25点/cm²)计算出梗塞面积占大脑切面总面积的百分比。以上数据均进行统计学处理,各组间进行比较。

2 结果

2.1 对大鼠神经症状的影响(见表1、2)

表1 益气醒脑饮对大鼠脑中动脉阻断后(4h)神经症状的影响

组别	剂量 g生药/kg	动物数	分级			
			I	II	III	IV
假手术组		7	7**			
模型组		7			3	4
益气醒脑饮组	10	7			5	2
	5	7			6	1
尼莫地平组	10mg/kg	7		1	6*	

注:①与模型组比较 *P<0.05, **P<0.01。

②分级标准: I级:综合评分0分; II级:综合评分1-3分; III级:综合评分4-6分; IV级:综合评分7-10分。(下同)

表2 益气醒脑饮对大鼠脑中动脉阻断后(24h)神经症状的影响

组别	剂量 g生药/kg	动物数	分级			
			I	II	III	IV
假手术组		7	7**			
模型组		7			2	5
益气醒脑饮组	10	7		1	6*	
	5	7			5	2
尼莫地平组	10mg/kg	7		1	5	1*

表1、表2显示,假手术组未见行为异常,模型组手术后4h及24h均见明显的行为障碍,与假手术组比较均有显著性差异(P<0.01);益气醒脑饮大、小剂量组术后4h行为障碍较模型组有所改善,但无统计学意义,术后24h,大剂量组行为障碍明显减轻,与模型组比较有显著性差异(P<0.05),小剂量组亦轻于模型组。阳性药尼莫地平组术后4h、24h行为障碍均有明显改善,与模型组比较均P<0.05。

2.2 对脑梗塞范围的影响(见表3)

表3 益气醒脑饮对大鼠脑梗塞范围的影响

组别	剂量 g生药/kg	动物数	梗塞面积/ 大脑切面 总面积%
假手术组		7	0
模型组		7	9.58±5.15
益气醒脑饮组	10	7	3.28±1.55**
	5	7	6.79±3.54
尼莫地平组	10mg/kg	7	8.28±4.71

注:① $\bar{x} \pm s$ ②与模型组比较 **P<0.01

表3显示,手术后24h,模型组大鼠术侧局部缺血严重,形成梗塞灶;益气醒脑饮大剂量组脑梗塞范围明显减轻,与模型组比较有显著性差异(P<0.01);益气醒脑饮小剂量组及尼莫地平组脑梗塞范围可见缩小趋势。

3 讨论

脑卒中是人类尤其是老年人严重致残和死亡的三大主要原因之一。而脑卒中75%为脑梗塞^[3]。加强对脑梗塞病理生理、发病机理及防治等诸方面的研究,有助于降低脑卒中的发病率,具有重要的社会价值及经济价值。

建立稳定的脑梗塞动物模型是进行有关实验研究的基础。目前认为阻断脑中动脉造成局灶性脑缺血,从而形成的脑梗塞模型是比较理想的,因为该模型接近人类常见的脑梗塞,重复性好,可供定性及定量研究^[4]。大鼠以其脑血管解剖特点近似人、价廉、饲养管理方便、术后存活率高等特点,成为制备局灶性脑梗塞模型的主要对象^[5~6]。本研究采用电凝法阻断大鼠脑中动脉,同时结扎同侧颈总动脉,制备局灶性脑梗塞模型,并在此模型上观察益气醒脑饮的药理作用。结果表明,益气醒脑饮可明显改善大鼠局灶性脑缺血后的行为障碍,并显著缩小脑梗塞范围。提示该药对缺血性脑损伤有保护作用。这可能与改善侧枝循环、增加脑血流量有关,有待有关实验证实。

本研究还观察到,通过治疗性给药,阳性药尼莫地平能改善脑梗塞后大鼠的神经行为,但在缩小脑梗塞范围方面没有显著作用。

曾经有文献报道认为,尼莫地平对阻断大鼠脑中动脉造成的局灶性脑梗塞的干预作用,是术前给药有效^[7],术后给药无效^[8]。尼莫地平对大鼠脑梗塞的治疗作用有待进一步证实。

参 考 文 献

- [1]张纯,左晖,林厚文等. 中国中药杂志 1995;20(2): 94
- [2] Tamura A, Graham DI, McCulloch J et al. J Cereb Blood Flow Metab 1981;1: 53
- [3]秦震,孙国华,张福林等. 中国神经精神病杂志

1990;16(2): 88

- [4]张玉林,程鸿,秦震等. 上海医科大学学报 1990;17(3): 4
- [5]Graham DI,Editorial. J Cereb Blood Flow Metab 1988;(8): 769
- [6]信照亮. 国外医学神经病学神经外科学分册 1991;(2): 90
- [7]Mohamed AA,Graham DI,Harper AM et al. Ann Neurol 1985;18: 705
- [8]Gotoh O, Mohamed AA, McCulloch J et al. J Cereb Blood Flow Metab 1986;(6): 321