

颅痛定对动物软脑膜微循环及脑组织血流量的影响

杨士友 孙 备 楚慧君* 裴月梅 刘国生* 王钦茂*
(安徽省药物研究所 合肥230022)

摘要 颅痛定对高分子右旋糖酐和5-HT所致血瘀大鼠软脑膜微循环障碍,有明显改善作用,可增大微血管管径,加快流速,改善流态;小鼠灌胃给药,可明显增加其脑组织血流量。

关键词 颅痛定 脑膜 微循环 脑组织 血流量

Effect of Lutongding Granule on Microcirculation of Meninx Vasculosa and Volume of Blood Flow in Rodent Brain

Yang Shiyou, Sun Bei, Chu Huijun⁽¹⁾, Pei Yuemei, Liu Guosheng⁽²⁾, Wang Qinmao⁽³⁾
(Anhui Institute of Pharmacy, Hefei, 230022)

((1)Anhui Pharmaceutical Company, (2)Anhui School of Medicine,
(3)Anhui College of TCM)

Abstract: Lutongding granule was found to mitigate microcirculation disturbance of encephalic meninx vasculosa induced by dextran (MW = 300,000) and 5-HT in rats. Increase of micrangium diameter and blood flow rate, and improvement of blood flow status were also observed in rats. The blood flow rate of brain tissue

was obviously promoted in mice after the medication with the drug.

Key words: Lutongding granule, meninx vasculosa, Microcirculation, brain tissue, blood flow rate

头痛定是由当归、川芎、白芷、细辛、防风等中药组成的复方制剂,具有祛风养血、活血止痛之功效,主治血管神经性头痛。我们曾报道过它的镇痛、镇静和解痉作用^[1],本文报道其对大鼠软脑膜微循环及小鼠脑组织血流量的影响。

1 材料

1.1 药物 头痛定颗粒剂,由本所自制;取处方药味,经提取挥发油后,水提,醇提,浓缩,干燥,制粒,加入挥发油而成,每袋10g(相当于10.5g生药),临床上成人每日服用二袋,批号:941014;卡兰(Calan),日本武田药品工业株式会社生产,批号:9260542;复方丹参片,合肥中药厂生产,批号:950802;高分子右旋糖酐(分子量30万),中国医学科学院血液学研究所提供。

1.2 动物 昆明种小鼠♀♂兼用,体重18~22g,安徽省医学科学研究所提供,动物合格证号:皖医动准第01号;SD大鼠,♀♂兼用,体重200~220g,上海西普尔-必凯实验动物有限公司(中英合资)提供,动物合格证号:沪医实动单准第66号。

1.3 仪器 PVC-3型微循环电脑综合测定仪,无锡县兴卫医用仪器厂生产;RBF-2型电

解式组织血流计,日本东海医理科株式会社生产。

2 方法与结果

2.1 头痛定对高分子右旋糖酐致血瘀大鼠软脑膜微循环的影响 SD大鼠,♀♂各半,腹腔注射戊巴比妥钠溶液50mg/kg麻醉,作十二指肠插管,按文献^[2]方法切开头皮,暴露顶骨,先于小脑延髓池处用4号针穿刺,抽取脑脊液0.2ml,以降低颅内压,然后于左侧顶骨中央用颅骨钻开窗,形成0.5cm直径圆形骨孔,用温湿生理盐水棉球压迫止血,剪去硬脑膜,软脑膜表面用37℃人工脑脊液作间断滴注。固定头部,用微机化显微摄像系统观察软脑膜微循环,记录微血管(V₃)管径、流速和流态,其中流态分为四级:0级为直线流,Ⅰ级为虚线状,Ⅱ级为粒状,Ⅲ级为瘀滞状,微血管中无红细胞流过现象。于大鼠尾静脉注入10%高分子右旋糖酐生理盐水液8ml/kg,造成微循环障碍^[3]。此现象稳定后(约20分钟),对照组从十二指肠给予生理盐水4ml/kg,阳性对照组给予复方丹参溶液4g/kg,实验组给予头痛定溶液4g/kg和2g/kg。各组均在给药后20分钟观察微循环变化(见表1)。

表1 对右旋糖酐所致血瘀大鼠软脑膜微循环的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	动物数	管径(μm)			流速(μm/s) × 10 ³			流态		
			造模前	造模后20'	给药后20'	造模前	造模后20'	给药后20'	造模前	造模后20'	给药后20'
NS	—	10	28.5 ± 1.8	25.4 ± 2.0	25.3 ± 1.7	1.83 ± 0.46	0.78 ± 0.17	0.78 ± 0.17	0	2.4 ± 0.5	2.2 ± 0.4
丹参片	4	10	27.8 ± 1.6	24.4 ± 1.0	26.7 ± 1.2 [△]	1.97 ± 0.43	0.69 ± 0.14	1.30 ± 0.28 ^{△△}	0	2.4 ± 0.5	0.6 ± 0.5 ^{△△}
头痛定	4	10	28.6 ± 1.5	24.9 ± 1.5	27.2 ± 1.4 [△]	1.90 ± 0.45	0.81 ± 0.14	1.22 ± 0.21 ^{△△}	0	2.4 ± 0.5	0.5 ± 0.5 ^{△△}
	2	10	28.3 ± 1.5	25.8 ± 1.2	26.5 ± 1.1	1.87 ± 0.29	0.81 ± 0.13	0.94 ± 0.13 [△]	0	2.5 ± 0.5	1.0 ± 0.7 ^{△△}

注:与NS相比[△]P<0.05,^{△△}P<0.01;与给药前相比,*P<0.05,**P<0.01;流态0—Ⅲ级,分别记0—3分进行统计。

由表1可见,正常大鼠软脑膜微循环流态呈线性,流速快无聚集,血管清晰,微动脉静脉平行,常突然下降进入脑实质,而留下血管

盲端。在给予高分子右旋糖酐后,血流出现瘀滞,出现浊流,部分血管出现摆动甚至停滞,大部分血管中出现许多白色血浆柱,血管管

径缩小,管壁模糊,有渗出,流速明显减慢。给药后此现象得以缓解,微血管管径、流速、流态均明显改善,而对照组动物的血瘀现象未得以改善,说明颅痛定可明显改善由高分子右旋糖酐引起的大鼠软脑膜微循环障碍,其作用与等剂量的复方丹参片相当。

2.2 对5-HT致血瘀大鼠软脑膜微循环的

表2 对5-HT所致血瘀大鼠软脑膜微循环的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	动物数	管径(μm)			流速($\mu\text{m/s}$) $\times 10^3$			流态		
			正常	给药后	加5-HT后	正常	给药后	加5-HT后	正常	给药后	加5-HT后
NS	—	10	28.2 \pm 2.6	28.7 \pm 2.2	24.2 \pm 1.6	1.80 \pm 0.28	1.82 \pm 0.31	0.86 \pm 0.19	0	0	2.5 \pm 0.7
丹参片	4	10	28.2 \pm 2.1	28.1 \pm 1.6	26.9 \pm 2.0**	1.77 \pm 0.43	1.89 \pm 0.36	1.23 \pm 0.24**	0.2 \pm 0.4	0.2 \pm 0.4	0.5 \pm 0.5**
颅痛定	4	10	28.2 \pm 3.0	28.0 \pm 2.5	26.5 \pm 1.7**	1.86 \pm 0.25	1.90 \pm 0.22	1.18 \pm 0.17**	0.3 \pm 0.5	0.3 \pm 0.5	0.7 \pm 0.7**
	2	10	28.3 \pm 2.8	28.5 \pm 2.5	25.1 \pm 1.7	1.83 \pm 0.26	1.85 \pm 0.18	1.01 \pm 0.10*	0.2 \pm 0.4	0.2 \pm 0.4	1.2 \pm 0.4**

注:与NS相比 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$,表3同

循环无明显变化,在滴5-HT后,对照组软脑膜微血管显著收缩,流速显著减慢,流态为Ⅱ—Ⅲ级,有的血管停滞或摆动,管壁模糊有渗出。而给药组动物血管收缩不明显,流速变化也不明显,仅少数动物流态出现粒流。说明颅痛定能明显预防由5-HT所致大鼠软脑膜微循环障碍,其作用与等剂量丹参片相当。

2.3 对小鼠脑组织血流量的影响^[4]

取小鼠40只,随机均分成4组,按表3分组剂量灌胃(ig)给药,连续5天,于末次给药后30min,用电解式组织血流仪(Electrolytic Regional Blood Flow Meter)测定各鼠的脑组织血流量,将小鼠用戊巴比妥钠40mg/kg腹腔麻醉,俯卧在恒温(37℃)的手术台上,暴露大脑顶骨,于左侧大脑顶叶中部插入直径为0.2mm的氢电极,深度约为1.5mm,通过电解将体液成分中的 H_3O^+ 变成氢气,通过组织转运而浓度下降,下降过程利用极谱电流检测器以极电流记录氢气消除曲线,并根据Kety理论按文献法由该曲线计算出各鼠脑组织血流量。其计算式为:血流量($\text{ml}/\text{min}/100\text{g}$) = $F_c - F_D = 6.93/T_c - F_D$ (F_c :动物存活时所测脏器血流量, F_D :动物心脏停跳后所测氢气本身在组织中的扩散流量, T_c :依

影响 取SD大鼠,同上方法手术,从十二指肠给药后20min,于软脑膜上直接滴加 $4.23 \times 10^{-5}\text{g}/\text{ml}$ 的5-HT溶液(温度37℃,pH6.5~7.0)50 μl ,造成软脑膜微循环障碍,观察各组大鼠滴加5-HT后10min时微循环变化(见表2)。

结果表明,正常大鼠给药后其软脑膜微

据氢气清除曲线所求得动物在存活时氢气浓度下降一半之时间),按公式计算出各鼠脑组织血流量,经统计学处理结果见表3。

表3 对小鼠脑组织血流量的影响
($\text{ml}/\text{min}/100\text{g}, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	动物数	小鼠脑血流量
NS	等容积	10	21.96 \pm 5.22
卡兰	0.05	10	35.44 \pm 8.59**
颅痛定	4	10	32.85 \pm 5.42**
	2	10	28.10 \pm 6.68*

由表3可见,颅痛定可显著增加小鼠脑组织血流量,高剂量组与卡兰的作用相当。

3 讨论

3.1 本文观察的指标是软脑膜微循环和脑组织血流量的变化,因此在选用阳性药时,主要从活血化瘀角度考虑,选择了目前临床上公认的复方丹参片和提高脑组织血流量药物卡兰片,以此来确认这一实验方法的可靠性。

3.2 在观察时间点的选择上,因受到的影响因素较多,我们是通过多次的预试验,在给药后20',模型的形成、动物状况以及药物作用均较明显(因药物是配成溶液状由十二指肠直接注入),因此确定选用这一时间点。

3.3 头痛的发生与某些物理、生理、内分泌和精神等诸多因素有关,一般认为,血管舒缩

功能障碍引起偏头痛,在发作初期会出现由颈内动脉分枝暂时性痉挛引起的脑部缺血症状,5-HT 系统参与首要作用。尽管头痛的病因多种多样,祖国医学认为不外乎外感、内伤两大类,病因病机多与风、虚、瘀有关,近年来发现川芎、当归有一定扩张脑血管、改善血液流变性等作用^[5,6],本文发现颅痛定能明显改善由高分子右旋糖酐和5-HT 所致大鼠的软脑膜微循环障碍,使软脑膜微血管管径增大,血流速增快,流态改善,同时尚能明显增加小鼠的脑组织血流量,从而达到活血止痛之目

的。以上结果为本品临床应用治疗血管性头痛提供了治疗学基础。

参 考 文 献

- [1]杨士友等. 中药药理与临床 1995;11(增):101
- [2]陈达信等. 中华医学杂志 1987;67(5):261
- [3]陈奇主编. 中药药理研究方法学 北京:人民卫生出版社,1994:504
- [4]张新昕等. 中国药理学通报 1986;2(6):10
- [5]陈修. 心血管药理学. 北京:人民卫生出版社, 1989:65
- [6]薛建欣等. 中国中药杂志 1994;19(2):108