

# 益元活血丹胶囊对大鼠急性脑缺血保护作用的实验研究

赵君玫 李建生 鲁万强(河南中医学院 郑州 450003)

郭胜典(河南省中药研究所 郑州 450004)

益元活血丹是由何首乌、黄精、沙苑子、三七等组成,具有补肾填精、益元活血功能。临床上用于治疗老年人腔隙性梗塞收效显著<sup>[1]</sup>。为了探讨该方的机理进行了实验研究。

## 1 材料与方

### 1.1 材料

**1.1.1 动物** Wistar 大鼠 100 只,体重 280g~320g 雌雄各半,由同济医科大学实验动物中心提供。

**1.1.2 药物** 益元活血丹胶囊由河南中医学院第一附属医院提供,批号 950610;每粒含生药 2g。盐酸氟桂嗪胶囊由河南浙川制药厂提供,批号 950515;伊文思蓝为 Fluka 进口,上海化学试剂采购供应站提供,批号 921214;SOD,LPO 试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。

**1.1.3 仪器** RM-6000 型多道生理记录仪,日本光电;721 型分光光度计,上海第三分析仪器厂;电子天平,日本岛津;GBC-904AA 型原子吸收分光光度计,澳大利亚。

### 1.2 方法

**1.2.1 脑缺血模型建立**,实验动物均在最后 1 次给药 30min 后,按方法[2]以盐酸氯氨酮 0.1g/kg 腹腔注射麻醉,在颅骨矢状缝与冠状缝交叉处左前、右后各装一皮层脑电极,牙托粉固定,分离左右侧颈总动脉,穿线备用,气管插管,暴露颅底骨,剪开,暴露基底动脉,以 5 个 0 号细丝线结扎基底动脉,接通人口呼吸机。结扎基底动脉 5min 后,夹闭双侧颈总动脉,10min 后放开动脉夹,恢复供血,造成全脑缺血再灌注损伤。

**1.2.2 实验分组** 100 只分为 2 批实验,每

批 50 只大鼠随机分为 5 组,雌雄各半,普通饲养。(1)正常组 10 只,分离双侧颈总动脉及基底动脉但不结扎,(2)模型组 10 只,造模,(1)、(2)组每日灌服生理盐水 0.4ml/100g;(3)氟桂嗪组 10 只,造模同时用 0.017g/kg·d<sup>-1</sup>氟桂嗪灌胃,(4)、(5)益元活血丹大、小剂量组各 10 只,造模,用益元活血丹 26g/kg·d<sup>-1</sup>、13g/kg·d<sup>-1</sup>灌胃,各组连续用药 14d。1 批测 EEG、SOD、LPO,组织学观察,1 批测 EB。

**1.2.3 观察项目及检测指标** 实验动物用药 14d 后,①分别观察 EEG 消失时间(以夹闭双侧颈总动脉开始至 EEG 消失时间);出现时间(以恢复血供 3s 内连续出现振幅 > 10mv,频率 > 4 次/s 的 EEG 时间)。②再灌注 180min 后,断头取脑,以视交叉处向前部切取冠状脑片 2mm 厚,液氮保存。测 SOD、LPO 时先将脑组织在冰浴中碾磨,以冰冷生理盐水配制为 10%脑匀浆,4000rpm 离心 10min。取上清液,黄嘌呤氧化酶法测定脑组织 SOD 含量、LPO 以硫代巴比妥酸(TBA)法测定脑组织中丙二醛(MDA)的含量。③其余脑组织 HE 染色作组织学观察。④脑血管通透性测定,第 14d 给药 60min 后,正常组于尾静脉注射伊文思蓝 50mg/kg,造模动物在结扎双侧颈总动脉 10min 经尾静脉注射同样剂量的伊文思蓝。再灌注 180min 后,迅速取脑称重,分别浸泡于甲酰胺(4ml/个)中,于 45℃温育 72h,将脑组织色素全部浸出,721 分光光度计 620nm 比色<sup>[3]</sup>查标准曲线得脑组织 EB 含量,以此值表示血管通透性的变化。

**1.3 统计学方法** 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组

均数间差异采用 *t* 检验。

## 2 结果

**2.1 EEG 观察结果** EEG 消失时间模型组明显短于氟桂嗪组; EEG 出现时间益元活血丹组和氟桂嗪组明显短于模型组。结果见表 1。

表 1 益元活血丹对脑缺血再灌注损伤皮层脑电图的影响

组别	n	剂量 (g/kg·d)	EEG( $\bar{x}\pm s$ )	
			消失时间 (s)	出现时间 (min)
模型组	10	—	17.9±4.6	22.5±5.0
氟桂嗪	10	0.017	21.9±2.9 <sup>Δ</sup>	15.4±2.3 <sup>ΔΔ</sup>
益元活血丹	10	26.0	21.4±3.6	17.1±3.6 <sup>Δ</sup>
益元活血丹	10	13.0	20.4±3.8	17.6±3.9 <sup>Δ</sup>

注:与模型组比较<sup>Δ</sup>*P*<0.05, <sup>ΔΔ</sup>*P*<0.01(下表同)

**2.2 脑组织 SOD、LPO 变化** 模型组与正常组比较 SOD 含量显著降低,而 LPO 含量明显增高;益元活血丹与模型组比较能明显增高 SOD 含量并降低 LPO 含量。见表 2。

表 2 益元活血丹对脑缺血再灌注脑组织 SOD、LPO 含量的影响 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	剂量 (g/kg·d)	SOD (U/mg pr)	LPO (nmol/g wet)
正常组	10	—	7.30±0.37	67.75±11.07
模型组	10	—	4.43±0.31**	101.00±8.60**
氟桂嗪	10	0.017	4.79±0.52	79.13±10.44 <sup>ΔΔ</sup>
益元活血丹	10	26.0	5.09±0.61 <sup>Δ</sup>	81.56±9.17 <sup>ΔΔ</sup>
益元活血丹	10	13.0	4.47±0.68	80.19±13.86 <sup>ΔΔ</sup>

注:与正常组比较\**P*<0.05, \*\**P*<0.01(下表同)

**2.3 益元活血丹组织形态学变化** 正常组组织结构正常;模型组脑组织缺血区域见有水肿、血管、神经细胞、神经胶质细胞周围间隙增宽,神经胶质细胞明显增生,局部区域见有出血灶;氟桂嗪组脑组织的血管、神经细胞、神经胶质细胞周围间隙轻度增宽;益小剂量组脑组织局部水肿,神经胶质细胞增生;益

大剂量组脑组织与氟桂嗪组略相仿,表明这 2 组脑组织有明显改善。

**2.4 脑血管通透性变化** 模型组与正常组比较 EB 含量显著增加,益元活血丹与模型组比较能明显降低其含量。见表 3。

表 3 益元活血丹对脑组织伊文思兰含量的影响( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	剂量(g/kg·d)	伊文思兰(μg/g)
正常组	10	—	6.9±1.5
模型组	10	—	12.8±1.8**
氟桂嗪	10	0.017	8.5±1.6 <sup>ΔΔ</sup>
益元活血丹	10	26.0	8.7±1.5 <sup>ΔΔ</sup>
益元活血丹	10	13.0	10.8±1.4 <sup>Δ</sup>

## 3 讨论

脑缺血致脑损伤是一个复杂的继发性病理改变,本实验的脑缺血模型比较接近临床上腔隙性梗塞的病理特征。EEG 可反映出脑缺血时脑电变化,从而观察脑损伤的存在和程度。实验结果显示,该方有明显提高 SOD 活性和降低 LPO、EB 含量作用,表明该方可通过提高 SOD 抗自由基反应的酶活力,抑制细胞膜脂质过氧化反应,并可通过降低血脑屏障通透性、抑制细胞毒性脑水肿的发生,对脑细胞起到保护作用,从而为该药临床治疗腔隙性脑梗塞提供了可靠的科学依据。

### 参考文献

- 1 李建生. 益元活血方治疗老年人腔隙性梗塞的观察及其对血小板功能的影响. 中国中医急症, 1995, 4(5): 199~201
- 2 李威. 电针对大鼠全脑缺血再灌注损伤的保护作用. 中国针灸, 1996, 16(11): 21~22
- 3 王岚芬. 脑栓康对实验性大鼠脑缺血的保护作用. 中西医结合杂志, 1990, 10: 46~47

(收稿:1997-12-26)