

小续命汤对出血性中风脑水肿作用机理探讨

叶映月¹ 尚锦秀² 涂晋文²(¹ 武警湖北总队医院 武汉 430061;

² 湖北省中医院 武汉 430000)

脑出血常引起血肿周围局部脑组织一系列的病理生理改变,导致脑神经细胞的病理性损害,发生脑水肿。本实验对脑出血大鼠模型不同时相的局部脑血流(rCBF)、海马部位脂质过氧化物(MDA)、神经细胞内游离Ca²⁺浓度及脑水含量的动态观察,探讨小续命汤对脑水肿的作用机理。

1 材料与方 法

1.1 材料 动物:健康 Wistar 大鼠 36 只,重量在 270g~350g,雌雄各半,由同济医科大学提供;药品:小续命汤含生药 2.3g/ml,由湖北中医学院中心实验室制备;仪器:SN-3 型立体定向仪(日本产);电解式组织血流仪(日本 BMS 公司生产);岛津 RF-5000 型

荧光分光光度计;实验试剂:Fura-2/AM, Sigma 产品;胰蛋白酶,Difco 进口分装;Triton X-100,USA 进口分装;其余试剂均为国产分析纯。

1.2 方法 动物模型复制:根据 Gonzales-Dardar^[1] 等的方法,用 3%的戊巴比妥钠 0.1ml/100g,腹腔内麻醉大鼠。然后,将动物俯卧固定于立体定向仪上,头皮下正中切口约 0.8cm,于颅骨背侧前凶后 1.66mm,右旁开 2.88mm,深 6mm 为内囊位置,开颅钻孔,在 10s 内缓慢注入自体非抗凝心内血 150 μ l,留针片刻,缝合皮肤,局部碘酒、酒精消毒。分组与给药:36 只大鼠随机分为 6 组,每组 6 只。3 组为模型组。另 3 组为续命组。模型组

以生理盐水按 1ml/100g 灌胃;续命组以小续命汤 1ml/100g 灌胃,每日灌胃 1 次,每组中的 3 组动物分别在灌胃 1、2、3d 后断头处死。观测指标 rCBF、MDA 按任泽光^[2]使用的方法进行;[Ca²⁺]_i 用卢步峰^[3]等介绍的 Fura-2 双波长法;脑水含量测定,采用干-湿重法。脑水含量(%)=(湿重-干重)×100%/湿重。

2 结果

两组中的 3 组动物分别在灌胃 1、2、3d 后测 rCBF(%),然后断头处死。取血肿周围脑组织 1mm³×2~3 块,称湿重,放入 110℃ 红外线烤箱中,烤 24h,称干重,计算脑水含量(%);再在海马回区取 1~2 小块脑组织,称重,匀浆,采用硫代巴比妥酸比色法测 MDA 含量(nmol/g 脑组织);再切取血肿周围稍大脑片 3~4 块,立即放入 pH7.4 的冰 Hanks 液中,经特定的处理,脑组织负债后,测得零和饱和状态下,在 380nm 波长时的荧光强度,根据公式 $[Ca^{2+}]_i = kd \cdot (F_0/F_s) \cdot (R - R_{min}) / (R_{max} - R)$ 算出 [Ca²⁺]_i(nmol/L)。结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组内、组间均数比较用 *t* 检验,其结果见下表。

表 1 大鼠脑出血后不同时相的海马 MDA 含量测定值
(nmol/g 脑组织)

	1d	2d	3d
模型组	63.4±5.6	71.9±6.9	83.8±8.4
续命组	44.5±8.3*	53.8±7.2*	61.4±9.3*

与模型组比 **P*<0.05, *n*=6

表 2 大鼠脑出血后不同时相的 rCBF、[Ca²⁺]_i、
脑水含量测定值

组别	d	rCBF (%)	[Ca ²⁺] _i (nmol/L)	脑水含量 (%)
模型组	1	58.4±3.3	124±8	81.2±1.6
	2	54.6±6.7	131±10	81.7±0.9
	3	53.2±4.4 ^Δ	136±6 ^Δ	82.3±1.4
续命组	1	61.7±4.7	116±8	81.1±0.7
	2	66.8±7.9*	114±8**	79.7±0.6
	3	73.4±5.7***	121±5***	80.5±1.3*

注:与同组第 1d 比^Δ*P*<0.05;与同天模型组比 **P*<0.05, ***P*<0.01, ****P*<0.001, *n*=6

3 讨论

小续命汤出自《千金要方》,“治卒中欲死,身体缓急,口目不正,舌强不能语,奄奄忽忽,神情闷乱,诸风服之皆验,不令人虚”。此所述之证类似于出血性中风。唐宋以后,如《医方集解》所云:“内虚邪中,时人罕用。”由于社会人口的逐步老龄化,出血性中风的发病率呈上升趋势,本方在临床上又重新受到重视。脑出血后的一个重要的病理改变是脑水肿。自由基的反应增强是脑出血后脑水肿的一个重要原因,局部脑组织血流的下降可加重脑水肿^[2]。脑水肿又使局部脑组织血流进一步下降引起局部脑组织缺血。脑缺血时,神经元 ATP 能量匮乏,胞内游离 Ca²⁺ 增加,促发神经元突触末梢兴奋性氨基酸递质大量释放,过度激活突触后膜 N-甲基-D-门冬氨酸受体操纵的 Ca²⁺ 通道,使胞内 Ca²⁺ 进一步持续升高,加重 Ca²⁺ 内环境紊乱,导致迟发性神经元的坏死^[4]。本实验结果显示:小续命汤有改善 rCBF、降低脂质过氧化物的活性,阻止细胞外 Ca²⁺ 内流以控制、减轻脑水肿的作用。

参考文献

- Gonzales-Darder JM, Duran-Cabral J. Experimental intracerebral haemorrhage in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Acta Neurochi*, 1990, 102~107
- 任泽光, 吴建中, 尹可. 高血压脑出血后脑血流及自由基变化规律及其脑水肿的关系. *中华神经外科杂志*, 1995, 11(4):209
- 卢步峰, 黄治森, 鲁友明. 用 Fura-2 双波长荧光法测定神经细胞内游离钙. *生物化学与生物物理进展*, 1994, 21(2):277
- 赵卫国, 张天锡, 施爱芳, 等. 脑缺血脑水肿的实验研究-钙在脑缺血损伤中的作用. *中华神经精神科杂志*, 1991, 24(1):27

(收稿:1998-06-04)