

# 补阳还五汤和星萎承气汤促进脑缺血大鼠 神经修复和对肝肾功能的保护研究

刘会贤<sup>1</sup>, 刘敬霞<sup>1\*</sup>, 俞维<sup>1</sup>, 黑长春<sup>2</sup>, 刘洋<sup>1</sup>, 李娟<sup>1</sup>, 李晶晶<sup>1</sup>

(1. 宁夏医科大学中医学学院, 银川 750004; 2. 宁夏医科大学基础医学院, 银川 750004)

**[摘要]** **目的:**观察补阳还五汤和星萎承气汤对脑缺血大鼠神经功能修复的作用,并从对谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)及肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)的影响观察其对肝肾功能的保护作用。**方法:**SD大鼠120只随机分为假手术组、模型组、尼莫地平组、星萎承气汤和补阳还五汤组;线栓法制备大鼠中动脉阻塞模型;大鼠灌胃用药14d,分别于14、28d进行神经功能评测,检测大鼠肝肾功能变化。**结果:**与假手术组相比,模型组大鼠14、28d神经功能评分均明显降低,AST,ALT,Cr,BUN明显升高。与模型组相比,各药物组大鼠14、28d神经功能评分均明显升高,28dAST,ALT水平降低;星萎承气汤降低14dAST水平作用明显,补阳还五汤降低28dCr作用明显。与尼莫地平及星萎承气汤组比较,28d补阳还五汤组神经功能评分明显升高,Cr显著降低。与14d组比较,各药物组大鼠28d神经功能评分均明显升高;28d补阳还五汤组AST,ALT,Cr降低明显。**结论:**脑缺血后大鼠神经功能的自然修复缓慢,补阳还五汤和星萎承气汤对脑缺血远期的神经修复具有促进作用,以补阳还五汤的作用尤为明显;脑缺血可引起肝肾功能受损,星萎承气汤和补阳还五汤在缺血后不同时期保护肝肾功能的作用存在差异,其中以补阳还五汤保护肝肾功能的作用尤为全面而显著。

**[关键词]** 脑缺血;补阳还五汤;星萎承气汤;肝功能;肾功能

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)08-0247-04

**[doi]** 10.11653/syfy2013080247

## Effects of Buyang Huanwu Decoction and Xinglou Chengqi Decoction on Nerves Functional Rehabilitation and Protection of Liver and Kidney Function in Rats with Cerebral Ischemia

LIU Hui-xian<sup>1</sup>, LIU Jing-xia<sup>1\*</sup>, YU Wei<sup>1</sup>, HEI Chang-chun<sup>2</sup>, LIU Yang<sup>1</sup>, LI Juan<sup>1</sup>, LI Jing-jing<sup>1</sup>

(1. Traditional Chinese Medicine School of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China;

2. Basic Medical School of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effects of Buyang Huanwu decoction (BYHWD) and Xinglou Chengqi decoction (XLCQD) on the nerves functional rehabilitation and its protective effect on aminotransferase, creatinine (Cr) and blood urea nitrogen (BUN) were evaluated for Liver and kidney function in rats with cerebral ischemia. **Method:** Rats were divided randomly into sham, model, nimodipine, BYHWD and XLCQD groups. Rat focal cerebral ischemia model was established by middle cerebral artery occlusion (MCAO) with nylon thread. Rats were administrated with corresponding drugs by gavage before establishing model. After operation of cerebral ischemia, rats were given the corresponding drugs once a day for 14 days. Rats neurological score (NS) was evaluated and blood was taken out at 14 d and 28 d after operation, and then the rat's liver and kidney function

**[收稿日期]** 20121031(025)

**[基金项目]** 宁夏医科大学特殊人才项目(XT200911)

**[第一作者]** 刘会贤,在读硕士,从事中医药防治老年病研究,Tel:13895470730,E-mail:liuhuixian1987@163.com

**[通讯作者]** \*刘敬霞,博士,副教授,副主任医师,硕士生导师,从事中医药防治老年病研究,Tel:13519216687,E-mail:ljj199566@163.com

were determined. **Result:** In each model group, rats NS decreased, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), Cr, BUN increased. In comparison with that of rats in each model group, NS of rats in each treatment group raised, and AST, ALT, Cr, BUN reduced obviously except 14 d in BYHWD group. In comparison with that in nimodipine and XLCQD group, the NS increased in 28 d BYHWD group, Cr in 28 d BYHWD group reduced Significantly. NS of rats obviously ascended in each treatment group and AST, ALT decreased in 28 d BYHWD group. **Conclusion:** After cerebral ischemia the neurological function of rats restored slowly. It is indicated that the treatment of XLCQD and BYHWD can Promote the recovery of neurological function injured by cerebral ischemia and BYHWD has the more significant roles in the recovery of neurological function. Cerebral ischemia can lead to liver and kidney function damage, BYHWD and XLCQD play a different role in different time after cerebral ischemia, and the role of BYHWD is more comprehensive and significant.

[**Key words**] cerebral ischemia; Buyang Huanwu decoction; Xinglou Chengqi decoction; liver function; renal function

中风以其高发病率、高致残率和高死亡率的特点严重威胁着人类的健康。缺血性中风发病有年轻化趋势,合并症、肢体功能缺损严重,使患者生活质量下降<sup>[1]</sup>。促进中风后神经功能修复,以降低伤残程度,对提高患者生存质量具有意义。此外,急性脑血管病发病后在短期内可通过相关机制影响心、肾、肝、肺等多脏器功能,使患者出现呼吸、代谢、循环、肾脏等多器官功能障碍<sup>[2]</sup>。中医药在脑缺血促进神经功能修复方面的研究已有报道,但在其保护肝肾功能方面的研究少见。研究发现脑梗死后多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的发生率为 16.4%,其中肾功能衰竭者占 38.1%,肝功能衰竭者占 24.34%<sup>[3]</sup>。而目前常用的具有神经保护作用的中医方药是否具有肝肾保护作用有待探索。研究证实,补阳还五汤和星萎承气汤对脑缺血后的神经损伤具有保护作用,但是针对两药早期应用对脑缺血长期神经功能修复及其肝肾功能的影响未见报道。本研究拟就两方对脑缺血远期神经修复功能的作用进行观察,并就其对脑缺血引起肝肾功能损伤的保护作用进行研究。

## 1 材料

**1.1 动物** SD 大鼠,清洁级,120 只,3~4 月龄,(300±50)g,由宁夏医科大学实验动物中心提供,许可证号 SCXK(宁)2011-0001。饲养于宁夏医科大学实验动物中心动物饲养室,以标准固型普通饲料分组喂养,每组 12 只。动物饲养室温度(26±1)℃,相对湿度 50%。

**1.2 试剂和仪器** 6.5% 水合氯醛(宁夏医科大学附属医院制剂中心提供,批号 H20080018),Au-560 型自动生化分析仪(日本 Olympus),TC-15 型套式

恒温器(浙江海宁新华医疗器械厂),DK-600A 型电热水浴恒温箱(上海一恒科技公司),MDF-38E2 型超低温冰箱(日本三洋公司)。尿素测定试剂盒(尿素连续监测法,批号 20110517)、肌酐测定试剂盒(苦味酸法,批号 20111010)、天冬氨酸氨基转移酶测定试剂盒(紫外-苹果酸脱氢酶法批号 20110901)、丙氨酸氨基转移酶试剂盒(紫乳-酸脱氢酶法,批号 20110809)均购自桂林优利特医疗电子有限公司。

## 1.3 药物

**1.3.1 补阳还五汤** 方药组成:生黄芪 120 g,归尾 6 g,地龙 6 g,川芎 3 g,桃仁 3 g,红花 3 g,生药总量 141 g。由宁夏医科大学中医门诊部药剂科提供,方中所用生药材去除杂质,按组方剂量配比,加入生药材 10 倍量水,浸泡 60 min 后用 TC-15 套式恒温器 250 V 电压加热煎煮;沸腾后将电压调低至 150 V,保持微沸状态煎煮 30 min,滤取煎液;药渣再加入生药材 8 倍量的水,浸泡 30 min 后煎煮,保持微沸状态煎煮 30 min,滤取煎液;合并 2 次煎液,将药液于恒温水浴锅(100℃)蒸发水分至浓稠状,浓缩至药液含生药 2.6 g·mL<sup>-1</sup>,4℃ 保存备用;临用前加蒸馏水稀释至生药含量为 1.3 g·mL<sup>-1</sup>。

**1.3.2 星萎承气汤** 出自《临床中医内科学》,方药组成:全瓜蒌 30 g,胆南星 6 g,生大黄 9 g,芒硝 9 g,生药总量 54 g。由宁夏医科大学中医门诊部药剂科提供,具体煎药方法同补阳还五汤,其中大黄后下,芒硝冲溶。将药物浓缩至 1.0 g·mL<sup>-1</sup>,方法同上,4℃ 保存备用;临用前加蒸馏水稀释至生药含量为 0.5 g·mL<sup>-1</sup>。

**1.3.3 尼莫地平片** 拜耳医药保健有限公司提供,30 mg/片,批号 H20003010。

## 2 方法

**2.1 动物模型的制备** 参照改良的 Longa 法制备局灶性脑缺血动物模型。6.5% 水合氯醛腹腔注射麻醉大鼠;颈部正中切口,钝性分离左侧颈总、颈内、颈外动脉,挂线备用;结扎颈外动脉并于颈外动脉近分叉处剪口,栓线进入颈内动脉,缓慢推进,直至感觉有阻力为止,穿线成功后缝合皮肤。假手术组除不穿入栓线外,其余操作相同。手术过程中保持大鼠肛温(37.0 ± 0.5) °C,保持室温(26 ± 1) °C。

**2.2 分组与给药** SD 大鼠 120 只随机分为假手术组、模型组、尼莫地平组、星菱承气汤组、补阳还五汤组;其中后 4 组根据术后取材时间分为 14,28 d 组;每组 12 只。所有动物造模完成后灌胃给药,给药剂量按动物与人体表面积折算:补阳还五汤 13.0 g · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>;星菱承气汤 5.0 g · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>;尼莫地平 10.8 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>。每周称重 1 次大鼠体重,按体重变化加减用量,模型组和假手术组以蒸馏水代替,连续灌胃 14 d。

**2.3 取材** 造模前当天开始灌胃,连续灌胃 14 d,分别于 14,28 d 进行神经功能评分,左心室采血,4% 多聚甲醛灌注取脑。

### 2.4 指标检测

**2.4.1 神经功能评分** 神经功能评测方法按 Garcia J H 评分<sup>[4]</sup>从自发运动、四肢对称实验、前肢伸展运动检测、攀登运动、痛觉、位置觉 6 个方面进行,总分为 18 分,损伤越重,得分越少。

**2.4.2 大鼠血清天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 的检测** 按照试剂盒说明分别通过紫外-苹果酸脱氢酶法及紫乳-酸脱氢酶法检测。

**2.4.3 大鼠血清肌酐 (creatinine, Cr)、尿素氮 (urea nitrogen, BUN) 的检测** 按照试剂盒说明分别通过苦味酸法及尿酶连续监测法进行检测。

**2.5 统计学处理** 采用 SPSS 18.0 软件进行统计处理。计量资料数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,对数据资料进行正态分布检验,符合正态分布者采用单因素方差分析,其中组间两两均数比较采用最小显著差法 (LSD-t);不符合正态分布且方差不齐的资料采用秩转换的非参数检验,检验水准  $\alpha = 0.05$ 。  $P < 0.05$  为具有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 大鼠神经功能评分变化** 模型组各时间点大鼠的神经功能评分较假手术组均降低明显 ( $P <$

0.01);用药组大鼠 14,28 d 神经功能评分均显著增高 ( $P < 0.01$ );与尼莫地平组和星菱承气汤组比较,28 d 补阳还五汤组神经功能评分增显著 ( $P < 0.01$ );与 14 d 组比较,各组大鼠 28 d 神经功能评分均明显升高,见表 1。

表 1 补阳还五汤对各组大鼠神经功能评分的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

| 组别    | 剂量/g · kg <sup>-1</sup> | t/d | 神经功能/分                            |
|-------|-------------------------|-----|-----------------------------------|
| 假手术   | -                       | 14  | 18.00 ± 0.00                      |
|       | -                       | 14  | 10.00 ± 0.76 <sup>2)</sup>        |
| 模型    |                         | 28  | 12.83 ± 0.74 <sup>2,9)</sup>      |
|       |                         | 14  | 12.43 ± 1.27 <sup>4)</sup>        |
| 尼莫地平  | 10.8 × 10 <sup>-3</sup> | 28  | 14.50 ± 0.55 <sup>4,10)</sup>     |
|       |                         | 14  | 12.43 ± 1.27 <sup>4)</sup>        |
| 星菱承气汤 | 5.0                     | 28  | 15.29 ± 1.11 <sup>4,10)</sup>     |
|       |                         | 14  | 12.78 ± 0.83 <sup>4)</sup>        |
| 补阳还五汤 | 13.0                    | 28  | 16.38 ± 1.60 <sup>4,6,7,10)</sup> |

注:与假手术组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup>  $P < 0.01$ ;与尼莫地平组比较:<sup>5)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>6)</sup>  $P < 0.01$ ;与星菱承气汤组比较<sup>7)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>8)</sup>  $P < 0.01$ ;与 14 d 组比较<sup>9)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>10)</sup>  $P < 0.01$ (表 2 ~ 3 同)。

**3.2 大鼠 AST,ALT 模型组各时间点大鼠的 AST 和 ALT 水平较假手术组均升高明显;与模型组比较,尼莫地平、星菱承气汤 14,28 d AST,ALT 均显著降低 ( $P < 0.01$ ),补阳还五汤组 28 d AST,ALT 水平显著降低 ( $P < 0.01$ );与 14 d 组比较,28 d 补阳还五汤组 AST,ALT 水平均显著下降 ( $P < 0.01$ )。见表 2。**

表 2 补阳还五汤对各组大鼠 AST,ALT 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

| 组别    | 剂量 /g · kg <sup>-1</sup> | t/d | U · L <sup>-1</sup>             |                               |
|-------|--------------------------|-----|---------------------------------|-------------------------------|
|       |                          |     | AST                             | ALT                           |
| 假手术   | -                        | 14  | 86.33 ± 11.15                   | 51.71 ± 3.99                  |
|       | -                        | 14  | 124.67 ± 12.07 <sup>2)</sup>    | 66.38 ± 3.02 <sup>2)</sup>    |
| 模型    |                          | 28  | 103.75 ± 10.60 <sup>2,10)</sup> | 63.13 ± 5.23 <sup>2)</sup>    |
|       |                          | 14  | 88.50 ± 6.76 <sup>4)</sup>      | 54.89 ± 5.23 <sup>4)</sup>    |
| 尼莫地平  | 10.8 × 10 <sup>-3</sup>  | 28  | 88.60 ± 4.13 <sup>4)</sup>      | 55.33 ± 4.59 <sup>3)</sup>    |
|       |                          | 14  | 82.40 ± 4.38 <sup>4)</sup>      | 48.71 ± 3.35 <sup>4)</sup>    |
| 星菱承气汤 | 5.0                      | 28  | 84.00 ± 2.58 <sup>4)</sup>      | 53.43 ± 2.82 <sup>3)</sup>    |
|       |                          | 14  | 119.22 ± 8.98 <sup>6,8)</sup>   | 69.67 ± 6.54 <sup>6,8)</sup>  |
| 补阳还五汤 | 13.0                     | 28  | 86.57 ± 7.96 <sup>4,10)</sup>   | 53.37 ± 2.71 <sup>4,10)</sup> |

**3.3 大鼠 Cr,BUN 变化比较** 模型组各时间点大鼠的水平较假手术组均升高明显 ( $P < 0.01$ );与模型组比较,14 d 星菱承气汤 Cr 降低明显,28 d 补阳

还五汤组 Cr 降低明显;与尼莫地平及星菱承气汤比较,28 d 补阳还五汤 Cr 显著降低;与 14 d 组比较,28 d 补阳还五汤 Cr 明显降低。见表 3。

表 3 补阳还五汤对各组大鼠 Cr, BUN 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )  
U·L<sup>-1</sup>

| 组别    | 剂量<br>/g·kg <sup>-1</sup> | t/d | Cr                                   | BUN                       |
|-------|---------------------------|-----|--------------------------------------|---------------------------|
| 假手术   | -                         | 14  | 83.39 ± 8.31                         | 6.11 ± 0.45               |
|       | -                         | 14  | 138.84 ± 6.64 <sup>2)</sup>          | 8.33 ± 0.31 <sup>2)</sup> |
| 模型    |                           | 28  | 144.76 ± 11.53 <sup>2)</sup>         | 7.85 ± 0.58 <sup>2)</sup> |
|       |                           | 14  | 125.63 ± 10.48 <sup>2)</sup>         | 6.72 ± 0.39 <sup>4)</sup> |
| 尼莫地平  | 10.8 × 10 <sup>-3</sup>   | 28  | 142.98 ± 7.74 <sup>2,9)</sup>        | 7.01 ± 0.79 <sup>4)</sup> |
|       |                           | 14  | 120.56 ± 10.35 <sup>2,4)</sup>       | 6.91 ± 0.30 <sup>4)</sup> |
| 星菱承气汤 | 5.0                       | 28  | 120.56 ± 10.35 <sup>2,4)</sup>       | 6.97 ± 0.69 <sup>4)</sup> |
|       |                           | 14  | 128.79 ± 9.64 <sup>2)</sup>          | 6.87 ± 0.40 <sup>4)</sup> |
| 补阳还五汤 | 13.0                      | 28  | 115.33 ± 11.26 <sup>2,4,6,8,9)</sup> | 6.69 ± 0.27 <sup>4)</sup> |

#### 4 讨论

如何安全有效的促进中风患者的神经功能恢复具有重要的意义。目前的研究发现:中药方补阳还五汤和星菱承气汤可以通过减小脑梗死体积、抑制凋亡细胞、保护海马神经元从而促进缺血后神经功能恢复<sup>[5-9]</sup>,对肢体功能的恢复具有重要的意义。此外,脑缺血后 MODS 是急性脑血管病最严重的并发症之一,大鼠急性局灶性脑缺血再灌注后 MODS 发生率高<sup>[10-11]</sup>,郭洪志等<sup>[12]</sup>研究发现局灶性脑缺血再灌注损伤会导致 AST, ALT, Cr, BUN 明显升高,因此研究中药对肝肾功能影响具有重要的医学意义。目前关于中医药的神经保护作用研究很多,但是补阳还五汤和星菱承气汤是否对远期神经修复具有促进作用,同时对脑缺血肝肾功能损害具有保护作用暂未见报道。本研究结果显示:补阳还五汤和星菱承气汤对脑缺血后远期神经修复具有促进作用且补阳还五汤作用优于星菱承气汤。补阳还五汤是中医治疗中风的名方,其发挥作用的机制可能与补气活血通络,改善神经元细胞的微环境有关,其确切的作用机制有待进一步研究。星菱承气汤的主要作用在于化痰通腑,以祛邪为主。本研究发现星菱承气汤可降低 14 d 的转氨酶,发挥肝保护作用;而补阳还五汤一则益气以扶正,促进受损脏器的功能恢

复,一则通络以祛邪,清除病理性代谢产物,降低转氨酶和增强肌酐、尿素氮的清除,发挥对肝肾功能的保护作用。

#### [参考文献]

[1] 曹晓岚,郭闫葵,陈建强.缺血性中风患者 392 例临床流行病学回顾性调查[J].中国中西医结合心脑血管病杂志,2012,12(1):48.

[2] 陈晓东,裴全森.急性脑血管病致多脏器功能衰竭 42 例分析[J].中国实用神经疾病杂志,2007,10(6):90.

[3] 王松.脑梗死患者并多器官功能障碍综合征 118 例相关因素分析[J].中国临床康复杂志,2004,8(1):36.

[4] Garcia J H, Wagner S, Liu K F, et al. Neurological deficit and extent of neuronal necrosis attributable to middle cerebral artery occlusion in rats. Statistical validation[J].Stroke,1995,26(4):627.

[5] 刘海娟,赵雅宁,马素慧,等.补阳还五汤对脑缺血再灌注损伤沙鼠神经功能及神经细胞凋亡的影响[J].现代预防医学,2012,39(4):936.

[6] 张林,李然,陈金.补阳还五汤对局灶性脑缺血大鼠神经功能、脑梗死体积和血清 IL-10 含量的影响[J].中华中医药杂志,2009,15(6):42.

[7] 刘敬霞,李建生,俞维.星菱承气汤和补阳还五汤对脑缺血大鼠海马神经元损伤的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(12):233.

[8] 杨晓颖,张根明.星菱承气汤治疗缺血性中风病临床疗效观察[J].北京中医药大学学报:中医临床版,2009,16(3):14.

[9] 刘敬霞,李建生,俞维,等.星菱承气汤和补阳还五汤对脑缺血大鼠细胞凋亡 Fas/fasI 和 caspase-3 调控的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(23):168.

[10] 衫华,郭洪志,赵忠新,等.大鼠局灶性脑缺血再灌注后脑和肝、肾 Bax, Bcl-2 的蛋白表达[J].实用心脑血管病杂志,2007,24(3):318.

[11] 李玉岭.急性脑卒中并发全身炎症反应综合征致多脏器功能障碍综合征分析[J].实用神经疾病杂志,2005,8(3):21.

[12] 郭洪志,张侠,彭华,等.局灶性脑缺血再灌注致大鼠多器官功能障碍综合征模型的建立[J].中风与神经疾病杂志,2005,22(1):41.

[责任编辑 邹晓翠]