

# 川芎嗪和葛根素配伍对脑缺血损伤大鼠 神经功能及脑组织形态学变化的影响

朱慧渊

(陕西中医学院, 陕西 咸阳 712046)

**[摘要]** 目的:通过观察大鼠局灶性脑缺血再灌注后脑功能行为及脑组织形态学改变,研究川芎嗪和葛根素配伍对脑缺血再灌注损伤的保护作用机制。方法:采用改良的 Pulsinelli 四血管法建立大鼠脑缺血损伤模型,将 SD 大鼠随机分为假手术组、模型组、川加葛组(川芎嗪  $50 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和葛根素  $50 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )、尼莫地平组( $0.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),于再灌 0,6 h ip。用药后,观察药物对脑缺血引起的神经功能缺损症状、脑组织形态学变化的影响。结果:造模后大鼠大脑皮质脑组织形态学结构发生改变及神经元损害等改变。川芎嗪与葛根素配伍不仅能减轻模型大鼠的神经功能缺损症状,且大鼠大脑皮质神经元病变有一定程度的改善。结论:川芎嗪和葛根素配伍对脑缺血损伤有一定防治作用。

**[关键词]** 川芎嗪;葛根素;配伍;脑缺血;大鼠;神经功能;形态学

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)19-0224-03

## Protective Effects of Ligustrazine Combined with Puerarin on Neurological Deficits and Morphological Changes in Cerebral Ischemia Injury in Rats

ZHU Hui-yuan

(Shaanxi College of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the protective effects of Ligustrazine combined with puerarin on the changes of neurological deficits. **Method:** Rats were randomized into sham-operation group, model group, Ligustrazine-puerarin group (ligustrazine  $50 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ -puerarin  $50 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) and nimodipine group ( $0.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). The model was established by 4 vessel occlusion method. The changes in nerve function and brain morphology were evaluated. **Result:** After ischemia reperfusion, the model group neurologic deficit and morphological changes were higher than that in the sham-operation group significantly ( $P < 0.01$ ). Neuronal damage and inflammatory reactions could be found in the model group (the sections stained with Nissle staining). In Ligustrazine-puerarin group and nimodipine group, the neurologic deficit scores and morphological changes were lower than that in the model group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Ligustrazine-puerarin can prevent and alleviate the ischemia and reperfusion injury to some degree.

**[Key words]** Ligustrazine; puerarin; compatibility; cerebral ischemia; rat; nerve function; morphology

脑血管病是临床常见病、多发病,其发病率、病死率及致残率有逐年上升的趋势,其中缺血性脑血管病占绝大部分<sup>[1]</sup>。缺血性脑血管病,尤其是脑缺

血后的再灌注损伤,危害极大。脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia reperfusion injury)是指脑缺血致脑细胞损伤,恢复血液再灌注后,其缺血性损伤反而进一步加重的现象。本课题通过观察神经功能缺损及脑组织形态学变化,研究川芎嗪与葛根素配伍对其改变的调整作用及其可能的作用机制。

### 1 材料

**1.1 仪器与设备** Leica 普通光学显微镜,TC-30 恒

**[收稿日期]** 2011-05-16

**[基金项目]** 陕西省科技厅自然科学基金项目(20105Q4024)

**[第一作者]** 朱慧渊,博士,讲师, Tel: 13991273468, E-mail: zhuhuiyuan\_de@163.com

温水浴箱, BDH-245 型  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱。

**1.2 药品与试剂** 10% 水合氯醛(浙江省中医院), 川芎嗪注射液(天津药业焦作有限公司, 批号 10071531); 葛根素注射液(山东方明药业股份有限公司, 批号 1010147); 尼莫地平注射液(山东方明药业股份有限公司, 批号 10071531)。

**1.3 动物** 健康 II 级 SD 成年健康大鼠, 体质量  $(280 \pm 20)\text{g}$ , 雄性, 在  $28\text{ }^{\circ}\text{C}$  条件下饲养, 给予充足清洁饮水、摄食。购自第四军医大学实验动物中心, 动物合格证号 SCXK(军)2007-007。

## 2 方法

**2.1 脑缺血模型大鼠的制作** 采用改良的 Pulsinelli 四血管法造模<sup>[2]</sup>: 以 10% 水合氯醛  $4\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ , ip 麻醉, 大鼠俯卧位固定于手术台上, 在第一颈椎水平做一正中切口, 找到两侧翼小孔, 直视下电凝, 永久性闭塞双侧椎动脉。24 h 后颈部皮肤侧切口, 分离颈总动脉, 用微动脉夹夹闭双侧颈总动脉 30 min, 松开动脉夹进行再灌注。假手术组暴露椎动脉而不进行电凝, 暴露双侧颈总动脉而不夹闭。

**2.2 分组与给药** 将 32 只动物随机分为假手术组(正常组)、脑缺血组(模型组)、川加葛组(川芎嗪  $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  和葛根素  $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )、尼莫地平组( $0.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )。于再灌 0 时、6 时 ip。假手术组、模型组采用 ip 蒸馏水进行模拟处理。

**2.3 指标测定** 于再灌注 24 h 观察大鼠的神经功能改变, 评分标准参照 Zea Longa<sup>[3]</sup> 的 0~4 分 5 级方法。0 分: 正常, 无神经损伤症状; 1 分: 不能完全伸展对侧前爪; 2 分: 提尾后向外侧转圈; 3 分: 向对侧倾倒; 4 分: 不能自发行走, 意识丧失。之后, 将大鼠断头处死, 在冰台上迅速取脑, 快速分离海马及大脑皮质, 固定, 常规石蜡包埋, 冠状切片, 片厚  $6\text{ }\mu\text{m}$ , 尼氏染色。

**2.4 统计学处理** 实验数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 用

SPSS13.0 软件进行统计学处理, 采用  $t$  检验, 以  $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对一般状态的影响** 假手术组大鼠进食、饮水情况正常, 毛色光泽无脱落。模型组大鼠进食量锐减, 消瘦, 毛色灰暗无光泽; 活动出现右下肢无力伸直, 或者向右侧转圈; 严重时向对侧倾倒甚至不能行走, 乃至出现意识障碍。各个治疗组大鼠进食及饮水情况较好。一般状态较模型组好。

**3.2 对神经功能的影响** 大鼠手术过程中死亡或死亡后解剖发现为颅底出血者剔除。神经功能障碍评分模型组比假手术组明显升高( $P < 0.01$ ); 治疗组比模型组明显下降( $P < 0.01, P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 川芎嗪 + 葛根素对模型大鼠神经功能缺损症状的影响( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	神经功能评分
假手术	-	$0.38 \pm 0.18^{1)}$
模型	-	$3.25 \pm 0.37$
川加葛	50 + 50	$2.38 \pm 0.26^{1)}$
尼莫地平	0.5	$2.13 \pm 0.23^{2)}$

注: 与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

**3.3 对脑组织组织形态变化的影响** 假手术组: 镜下可见正常大脑皮质各层细胞排列整齐、规则, 神经元结构完整, 层次清晰, 胞浆丰富, 胞浆淡染, 胞核居中, 染色清楚, 染色质分布均匀; 模型组: 神经细胞排列紊乱, 部分神经细胞皱缩、变形或者呈现三角形, 可见染色加深, 胞体核分界不清, 神经元纤维聚集现象, 病灶区水肿, 着色明显变浅; 治疗组: 仍表现出部分细胞排列紊乱, 体积变小、核固缩的锥体细胞数目比模型组减少, 固缩坏死的细胞数量减少, 淡染区面积增多。见图 1。

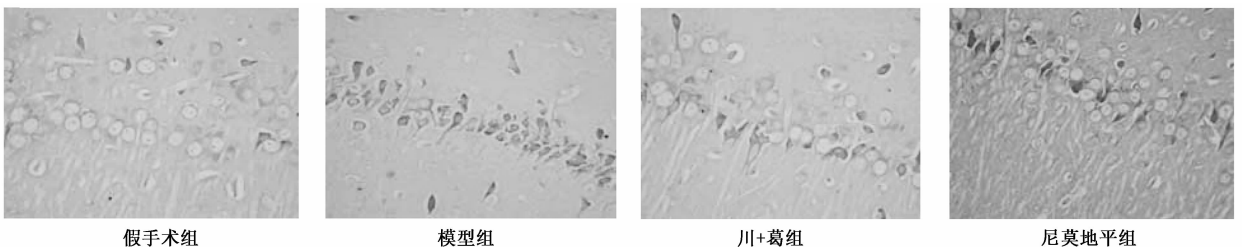


图 1 川芎嗪 + 葛根素对模型大鼠脑组织形态变化的影响(尼氏染色,  $\times 200$ )

## 4 讨论

本实验通过神经症状的检测判断造模是否成功

以及对治疗后的效果评价。川加葛组可明显改善大鼠脑缺血再灌注损伤后的神经缺损症状, 神经功能

# 天芝草胶囊对肿瘤细胞周期的影响

沈波<sup>1\*</sup>, 徐峰<sup>2</sup>, 何丽钦<sup>2</sup>, 杨平<sup>2</sup>

(1. 江苏省肿瘤医院肿瘤内科, 南京 210009; 2. 沈阳药科大学, 沈阳 110016)

**[摘要]** 目的:探讨中药天芝草胶囊对肿瘤细胞周期的影响。方法:S180 荷瘤小鼠 ig 天芝草胶囊 0.5, 1.0, 2.0 g·kg<sup>-1</sup>, 阳性药组 ip 环磷酰胺 0.02 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 连续 7 d, 流式细胞仪检测动物给药后肿瘤组织细胞周期变化情况。结果:天芝草胶囊可阻滞肿瘤细胞周期的进程, 天芝草胶囊高剂量组 Sub-G<sub>1</sub> 期, G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期比率由(2.26 ± 0.11)% 上升为(2.61 ± 0.04)% , 并伴有 S 期比率下降, 由(17.05 ± 0.10)% 下降为(12.59 ± 0.30)% 。结论:天芝草胶囊可阻滞肿瘤细胞周期在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期, 抑制肿瘤细胞的增殖。

**[关键词]** 天芝草胶囊; 肿瘤细胞周期; G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期; S 期

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)19-0226-03

## The Effect of Tianzhicao Capsule on Tumor Cell Cycle

SHEN Bo<sup>1\*</sup>, XU Feng<sup>2</sup>, HE Li-qin<sup>2</sup>, YANG Ping<sup>2</sup>

(1. Department of Medical Oncology, Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing 210009, China;  
2. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**[收稿日期]** 2011-06-17

**[通讯作者]** \* 沈波, 硕士, 副主任医师, 从事肿瘤内科的临床研究, Tel: 13913910555, 025-83284623, E-mail: shenbo987@sohu.com

评分显著降低( $P < 0.01$ )。

本实验采用尼氏染色进行形态学观测。尼氏小体由于存在于神经元胞体内, 由粗面内质网及其间的核糖体构成, 可被碱性染料染成蓝色细颗粒或团状。它和神经元的功能极为密切, 当脑缺血缺氧导致神经元受损害变性时, 尼氏小体颗粒可出现数量及位置的变化, 呈现明显的溶解或者消失。光镜下, 可以看到模型组大鼠大脑皮质脑组织形态学结构发生改变, 说明造模后大鼠脑组织出现了明显的损伤和局部的炎症反应。通过治疗, 大鼠大脑皮质锥体细胞病变减轻, 减少, 固缩坏死的细胞数量减少。川加葛组能明显改善损伤引起的神经细胞数和形态的改变。

近年研究认为脑缺血损伤的病理生理机制是损伤级联反应, 即兴奋性毒性、梗死周围去极化、炎症和程序性细胞死亡 4 个过程。钙、谷氨酸、氧自由基、一氧化氮等涉及这些过程。祖国医学的血瘀与现代医学的血栓性疾病(包括缺血性脑血管疾病)

密切相关。中医认为, 其治则为化瘀, 而同时活血又是化瘀的前提。本实验采用中药有效成分配伍进行治疗, 一方面体现了中药配伍发挥的协同作用, 另一方面也佐证了中风急性期瘀血阻滞的理论, 同时也说明急性期活血化瘀法在治疗缺血再灌注损伤过程中的重要价值。

### [参考文献]

- [1] Blass J P, Hoyer S, Nitsch R. A translation of otto binswanger's article: the delineation of the generalized progressive paralyses [J]. Arch Neurol, 1991, 48 (9): 961.
- [2] Pulsinelli W A, James B, Brierley M. A new mode of bilateral ischemia in the unanesthetized rat [J]. Stroke, 1979, 10(3): 267.
- [3] Longa E Z, Weinstein P R, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. Stroke, 1989, 20: 84.

[责任编辑 何伟]