

中风康胶囊对脑梗塞模型大鼠神经递质含量的影响

孙 斌^{1*}, 苑 姜², 黄晓奇¹

(山东省淄博市妇幼保健院, 山东 淄博 255029; 山东省淄博市医药采购供应站, 山东 淄博 255029)

[摘要] 目的: 观察中风康胶囊对脑梗塞模型大鼠体内神经递质含量的影响。方法: 采用在 Wistar 大鼠左颈外动脉逆行注射自体血凝块栓子悬液法制作脑梗塞大鼠模型, 并给予不同剂量的中风康胶囊, 观察血浆与脑组织神经递质的变化。结果: 脑梗塞模型大鼠体内乙酰胆碱和单胺递质(包括去甲肾上腺素、多巴胺)含量低于正常对照组。治疗后, 大鼠红细胞和脑组织乙酰胆碱含量明显升高, 胆碱酯酶活性显著降低; 血浆单胺递质(包括去甲肾上腺素、肾上腺素及多巴胺)含量升高。结论: 中风康胶囊可改善脑梗塞模型大鼠体内胆碱能神经系统功能, 增加单胺类神经递质的含量。

[关键词] 中风康胶囊; 脑梗塞; 神经递质

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2007)07-0047-02

脑梗塞是影响中老年人身体健康和生活质量的重要疾病之一, 积极开展对本病的研究具有非常重要的社会和现实意义。本研究在原有临床研究的基础上, 拟从中风康胶囊对脑梗塞模型大鼠神经递质含量的影响, 进一步探讨中风康胶囊的作用机制。

1 材料

1.1 药物和试剂 氯化乙酰胆碱、去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺及内标物 3, 4-二羟基苄胺(DHBA)均为 Sigma 公司产品, 高效液相色谱试剂为色谱纯; 中风康胶囊由人参、天麻、川芎等提取物组成, 每 g 药粉含生药 2.7 g, 由北京市中药科学研究所提供。喜得镇为瑞士山德士药厂与天津华津制药厂合作生产, (91)卫药准字 X-156 号, 每片 1 mg。

1.2 动物 体重为(270~500)g 的 Wistar 种系大鼠(由沈阳药科大学动物实验中心提供, 合格证号: 辽实动字第 033 号。)动物每笼 6 只喂养, 自由觅食软水, 在(22±2)℃, 湿度为(50±5)%的环境下喂养。

1.3 仪器 Waters 高效液相色谱仪 501 泵, Millennium 32 工作站, 464 电化学检测器。色谱条件: 色谱柱是 Waters 公司生产的 Nova-Pak C₁₈; 流动相: 50 mmol/L 醋酸钠-柠檬酸缓冲液 pH3.5, 内含 5% 甲醇, 离子对 B₈ 1.2 mmol/L, 二正丁胺 1.3 mmol/L; 流速: 1 mL/min; 工作电压: 0.7 V。

2 方法

2.1 造模方法 取同种大鼠无菌自然干燥血凝块, 研碎后经 200 μm 筛孔过筛备用。应用时用生理盐水 100 mL 加血凝块 0.2 g 制成栓子悬液, 显微镜下测量栓子直径为(40~200)μm。大鼠采用 10% 水合氯醛腹腔注射麻醉, 剂量 35 mg/100 g 体重。颈正中切开暴露左颈总动脉, 用金属动脉夹暂时夹闭颈总动脉, 暂时结扎左颈外动脉, 并于左颈外动脉结扎处的近心端用细针头注射器逆行注射大鼠血凝块栓子悬液 0.5 mL 后, 立即扎紧颈外动脉, 同时开放颈总动脉夹, 使栓子通过颈内动脉进入大脑前、中动脉及其分支, 造成左侧多发性脑梗塞。

2.2 分组给药 取造模成功大鼠 80 只, 随机分为 5 组, 每组 16 只, 雄雌各半。第 1 组为中风康胶囊高剂量组(简称高剂量组), 剂量为 3.2 g/kg 大鼠体重灌胃; 第 2 组为中风康胶囊中剂量组, 剂量为 1.6 g/kg 大鼠体重; 第 3 组为中风康胶囊低剂量组, 剂量为 0.8 g/kg 大鼠体重; 第 4 组为喜得镇对照组, 剂量为 1 mg/kg 体重; 第 5 组为空白模型对照组, 应用同等剂量的生理盐水灌胃。第 6 组动物为正常对照组(正常组), 该组动物除向颈内动脉注射相同剂量的生理盐水以代替血凝栓子悬液外, 也进行了与上述模型相同的实验, 同时该组动物与痴呆对照组一样, 应用同等剂量的生理盐水灌胃。各组动物在手术后 1 w 开始给药, 每日 1 次, 连续给药 6 w。

2.3 实验方法 断头采血并取其脑组织。脑组织制备成 25% 的生理盐水匀浆。血液经肝素抗凝(每 mL 血液含 20 单位肝素), 离心分离血浆, 然后用冷

[收稿日期] 2007-02-13

[通讯作者] * 孙斌, Tel: (0533) 2157679

0.9% NaCl 3 次洗净残留的血浆。分别测定脑组织、红细胞和血浆中乙酰胆碱和胆碱酯酶含量。乙酰胆碱含量的测定按碱性羟胺比色法^[1]。胆碱酯酶活性的测定按羟胺三氯化铁法^[2]进行。血浆中去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺含量的测定按高效液相色谱-电化学^[2]法。

3 结果

3.1 各组大鼠乙酰胆碱含量的测定结果见表 1 2。

表 1 中风康胶囊对大鼠乙酰胆碱和胆碱酯酶活性的影响($\bar{x} \pm s, n = 16$)

分组	RBC 乙酰胆碱含量 μg/10 ² /gHb	血浆乙酰胆碱含量 μg/ml	RBC 胆碱酯酶活性 u × 10 ³ /gHb	血浆胆碱酯酶活性 u/ml
高剂量组	5.97 ± 1.03 ²⁾	99 ± 14 ²⁾	0.41 ± 0.04 ²⁾	23.3 ± 12.0
中剂量组	5.71 ± 1.25 ²⁾	101 ± 20 ²⁾	0.42 ± 0.05 ²⁾	26.4 ± 10.5 ¹⁾
低剂量组	5.42 ± 1.06 ²⁾	88 ± 17 ²⁾	0.42 ± 0.08 ²⁾	20.4 ± 12.5
阳性对照组	3.24 ± 0.78 ²⁾	73 ± 23	0.47 ± 0.09	20.4 ± 10.7
模型对照组	3.56 ± 1.34	64 ± 21	0.47 ± 0.07	19.6 ± 10.0
正常组	5.85 ± 1.38 ²⁾	102 ± 14 ²⁾	0.38 ± 0.05 ²⁾	38.4 ± 17.1 ²⁾

注:与模型组相比: ¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01(下同)。

表 2 中风康胶囊对大鼠脑组织乙酰胆碱及胆碱酯酶活性影响($\bar{x} \pm s, n = 16$)

分组	乙酰胆碱含量 (mg/g 组织)	胆碱酯酶活性 (u × 10 ³ /g protein)
高剂量组	0.62 ± 0.08 ²⁾	2.59 ± 1.06 ²⁾
中剂量组	0.60 ± 0.19 ²⁾	2.40 ± 1.18 ²⁾
低剂量组	0.59 ± 0.09 ²⁾	3.13 ± 1.06 ²⁾
阳性对照组	0.65 ± 0.08 ²⁾	2.35 ± 1.10 ²⁾
模型对照组	0.40 ± 0.08	5.00 ± 1.45
正常组	0.64 ± 0.07 ²⁾	2.48 ± 0.85 ²⁾

3.2 各组大鼠血浆单胺类神经递质含量的测定结果, 见表 3。

表 3 中风康胶囊对大鼠血浆单胺类神经递质含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 16$)

分组	去甲肾上腺素 (ng/mL)	肾上腺素 (ng/mL)	多巴胺 (ng/ml)
高剂量组	16.96 ± 6.23 ²⁾	10.57 ± 6.02 ²⁾	6.05 ± 3.74 ²⁾
中剂量组	15.98 ± 5.41 ²⁾	9.96 ± 5.88 ²⁾	6.89 ± 3.97 ²⁾
低剂量组	15.25 ± 4.87 ²⁾	8.86 ± 4.58 ²⁾	6.23 ± 4.23 ²⁾
阳性对照组	8.15 ± 4.59	5.87 ± 2.99 ¹⁾	4.24 ± 4.09 ¹⁾
模型对照组	8.49 ± 6.08	3.57 ± 2.31	3.28 ± 1.66
正常组	16.25 ± 3.81 ²⁾	9.14 ± 4.64 ²⁾	8.38 ± 4.45 ²⁾

4 讨论

近年来的研究证明, 脑梗塞后体内的神经递质会发生一系列的变化, 这种变化与脑部的病理改变密切相关。脑梗塞发生后造成脑部缺血、缺氧, 从而导致神经递质的释放异常, 表现为胆碱酯酶活性增高、胆碱能递质的含量低下^[3], 单胺类神经递质, 包括去甲肾上腺素、多巴胺、5-羟色胺含量降低, 实验结果亦得到了证实^[4]。反过来神经递质的异常释放, 不但可以作用于突触神经元, 产生神经功能障碍, 还可使脑血管痉挛, 促进脑血流量下降, 加剧脑组织缺血、缺氧, 从而加重脑局部的病理改变。本次实验为了进一步探讨中风康胶囊治疗脑梗塞的疗效机制, 我们参考了国内外较为成熟的经验, 较为成功地复制出大鼠脑梗塞模型。此造模方法安全、稳定, 动物成活率高, 并且和人体脑梗塞病理状态相类似, 是目前公认的较为理想的脑梗塞动物模型。实验结果表明, 服用中风康胶囊后, 模型大鼠红细胞和脑组织的乙酰胆碱含量与模型组大鼠相比明显升高而胆碱酯酶活性显著降低, 血浆单胺递质(包括去甲肾上腺素、肾上腺素及多巴胺)的含量明显升高。表明中风康胶囊具有抑制胆碱酯酶活性、增加乙酰胆碱, 提高单胺类递质(包括去甲肾上腺素、肾上腺素及多巴胺)的作用。

中风康胶囊由人参、黄芪、地龙、川芎、天麻、枳实等药物所组成。方中人参、黄芪益气补虚, 针对体虚而设; 地龙、川芎活血化瘀, 扩张血管, 针对体内血瘀而设。川芎为“血中之气药”、“上行头目”, 能够领诸药直达头部病所; 天麻等补益肝肾, 平肝潜阳, 针对中老年肝肾阴虚、肝阳上亢而设; 枳实等化痰开窍、通腑泻浊, 针对体内痰浊之邪而设。方中诸药配伍, 标本并治, 具有益气活血、通脉活络, 化痰开窍的作用, 对脑梗塞患者具有较好的临床治疗作用。

[参考文献]

[1] 王会宣, 杨会宣, 王文学, 等. 碱性羟胺比色法测定全血乙酰胆碱[J]. 临床检验杂志, 1995, 13(3): 125-126.

[2] 王长连, 汤秀芝, 黄品芳, 等. 高效液相色谱-电化学检测法测定血浆中儿茶酚胺含量[J]. 海峡药学, 1996, 8(4): 25.

[3] 苗建亭, 游国雄, 王者晋. 血管性痴呆大鼠记忆障碍与海马胆碱能神经元关系的研究[J]. 中华老年医学杂志, 1997, 16(5): 327.

[4] 李泓, 郑有顺. 脑脉宝对大鼠脑缺血再灌注损伤后单胺类神经递质的影响[J]. 中药药理与临床, 1995, 5: 34.