

脑血通口服液对局灶性脑缺血大鼠血液流变性和生化指标的影响

于震¹, 周红艳², 王军², 王玉升², 刘建勋¹

(1 中国中医研究院西苑医院, 北京 100091; 2 河南省中医药研究院, 河南 郑州 450004)

摘要: 目的: 探讨脑血通口服液对局灶性脑缺血大鼠血液流变性和生化指标是否有改善作用。方法: 阻断大鼠一侧大脑中动脉造成局灶性脑缺血模型, 研究脑血通口服液对模型大鼠血液流变性、血小板聚集、超氧化物歧化酶、丙二醛、一氧化氮、血栓素 B₂ 和 6-酮-前列腺素 F_{1α} 等指标的影响。结果: 脑血通能明显降低模型大鼠血液粘度和血小板聚集, 显著提高超氧化物歧化酶活性和一氧化氮含量, 降低丙二醛含量和血栓素 B₂ 与 6-酮-前列腺素 F_{1α} 比值。结论: 脑血通口服液通过改善模型大鼠血液流变性和生化指标发挥抗脑缺血的作用。

关键词: 脑血通口服液; 局灶性脑缺血; 大鼠; 血液流变性; 生化

中图分类号: R285.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1005-9903(2005)03-0043-03

缺血性脑血管病属临床常见病和多发病。脑血通口服液具有化痰熄风、祛瘀通络之功效, 临床用于

治疗缺血性脑血管病。实验研究脑血通口服液能明显改善局灶性脑缺血大鼠神经病学症状, 缩小脑梗塞面积, 促进坏死灶内出血吸收和胶质细胞增生修复, 减少周围区水肿和炎症反应^[1]。本文继续观察脑血通口服液对局灶性脑缺血大鼠血液流变性和生化指标的影响。

1 实验材料

收稿日期: 2004-07-23

基金项目: 河南省科技攻关项目 (No: 958012700)

通讯作者: 于震, Tel: (010) 62886691, E-mail: yuzh5678@yahoo.

com. cn

1.1 受试药物 脑血通口服液(以下简称脑血通),天麻、钩藤、全瓜蒌、鲜竹沥、赤芍各等份,加水浸泡,水煮,醇沉,回收乙醇,调 pH 值,加水,滤过,灌封,灭菌,即得。由郑州市中医院制剂室提供,批号 20000712。实验前用蒸馏水配成所需浓度(生药浓度)。步长脑心通胶囊(以下简称脑心通),咸阳步长制药有限公司生产,批号 990805,实验前配成所需浓度的混悬液(提取物浓度)。

1.2 试剂 盐酸氯胺酮注射液:上海第一制药厂生产,批号 990601;乌拉坦:曹阳第二中学化工厂生产,批号 940605;5-腺苷二磷酸二钠盐(ADP):上海丽珠东风生物技术有限公司提供,批号 9808147;超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)测定试剂盒:均由南京建成生物工程研究所提供,批号分别为:20001031、20001027、20001125;血栓素 B₂(TXB₂)、 G -酮前列腺素 F_{1 α} (G -Ket P -PGF_{1 α})放免药盒:解放军总医院科技开发中心放免研究所提供,批号均为 20001130。

1.3 动物 清洁级 SD 大鼠,雌雄兼用,体重 260~300g;上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供,动物合格证号:沪动合证字 152 号。

1.4 仪器 手术显微镜:上海医用光学仪器厂生产;NXE-1 型锥板粘度计:成都仪器厂生产;NS-634 型血小板聚集仪:北京生化仪器厂生产;722 型分光光度计,上海实验仪器厂第三分厂生产;智能型 γ 计数仪:上海原子核研究所生产。

2 实验方法

2.1 大鼠大脑中动脉阻断(MCAO)造模^[2,3] 将动物用氯胺酮腹腔注射麻醉(100mg/kg),置左侧卧位,沿耳眼连线中点切开皮肤,分离颞肌,咬断颞弓,在颞弓根前方用牙科钻钻孔,手术显微镜下撕开硬脑

膜,暴露大脑中动脉(MCA),在大脑下静脉和嗅束间用 11-0 号外科无创伤缝合线结扎,血流中断后于远侧切断,假手术组大鼠用针线穿过大脑中动脉,不结扎和不切断血管,分层缝合肌肉和皮肤。

2.2 分组与给药 手术后,将模型动物随机分为假手术对照组(蒸馏水, $n=11$)、模型对照组(蒸馏水, $n=15$)、脑心通对照组($n=12$)、脑血通高剂量组($n=12$)、脑血通中剂量组($n=12$)、脑血通低剂量组($n=12$)。术后立即灌胃给药,每天一次,连续 5d。

2.3 观察指标

2.3.1 血液流变性与血小板聚集测定 给药 5d 后,将动物用 25% 乌拉坦麻醉(1g/kg, ip),下腔静脉取血,肝素抗凝,用锥板粘度计进行全血高切粘度、中切粘度、低切粘度、血浆粘度测定。用血小板聚集仪测定 ADP 诱导的血小板聚集率。

2.3.2 血清 SOD、MDA 和 NO 含量测定 下腔静脉取血,分离血清,比色法检测。

2.3.2 血浆 TXB₂ 和 G -Ket P -PGF_{1 α} 测定 下腔静脉取血,EDTA-Na₂+ 抑肽酶抗凝,放免法检测。

2.4 统计学方法 计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较 t 检验。

3 实验结果

3.1 对血液流变性及血小板聚集的影响 模型组大鼠全血高切粘度、中切粘度、低切粘度、血浆粘度和血小板聚集均显著高于假手术组;脑血通高剂量可显著降低低切粘度,中、低剂量能显著降低血小板聚集,与模型组比较有统计学差异,三个剂量对血液流变学其他指标均有不同程度的降低作用,但无统计学差异;脑心通可显著降低中切粘度和低切粘度,对其他指标亦有降低的趋势,但与模型组比较无统计学差异。见表 1。

表 1 脑血通对 MCAO 大鼠血液流变性及血小板聚集的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (/kg·d)	动物数 (只)	全血粘度(m. Pas)			血浆粘度 (m. Pas)	血小板聚集 (%)
			230s ⁻¹	23s ⁻¹	11.5s ⁻¹		
假手术组	10mL	11	4.71 ± 0.65	6.47 ± 0.91	27.92 ± 4.71	1.33 ± 0.13	42.71 ± 16.76
模型组	10mL	15	5.26 ± 0.62 ¹⁾	7.40 ± 0.62 ¹⁾	33.91 ± 3.23 ²⁾	1.53 ± 0.20 ¹⁾	58.60 ± 13.33 ¹⁾
脑心通	2.4g	12	4.94 ± 0.63	6.55 ± 0.87 ³⁾	30.27 ± 3.21 ³⁾	1.44 ± 0.19	57.71 ± 27.99
脑血通	15g	12	5.01 ± 0.78	6.93 ± 1.17	29.62 ± 4.94 ³⁾	1.38 ± 0.21	52.12 ± 27.56
脑血通	10g	12	5.11 ± 0.61	6.85 ± 0.86	29.99 ± 5.10	1.39 ± 0.13	33.49 ± 16.53 ⁴⁾
脑血通	7.5g	12	5.35 ± 0.60	7.07 ± 0.92	31.41 ± 6.07	1.45 ± 0.20	42.74 ± 17.03 ³⁾

注:与假手术组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$

3.2 对血清 SOD、MDA、NO 含量的影响 MCAO 模型组大鼠血清 SOD 活性明显降低,MDA 含量显著升

高,与假手术组比较有统计学差异;脑血通高剂量能显著升高血清 SOD 活性,降低 MDA 含量,三个剂量

组的 NO 含量均明显升高,与模型组比较有非常显著性差异;阳性对照药脑心通对血清 SOD、MDA、NO 含量均有一定的影响,但与模型组比较无统计学差异。见表 2。

表 2 脑血通对 MCAO 大鼠血清 SOD、MDA、NO 含量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (/kg·d)	动物数 (只)	SOD (nu/mL)	MDA (nmol/mL)	NO (umol/L)
假手术组	10mL	11	63.58 ± 10.94	1.83 ± 0.97	40.85 ± 24.54
模型组	10mL	15	51.44 ± 14.47 ¹⁾	4.07 ± 3.15 ¹⁾	25.05 ± 16.23
脑心通	2.4g	12	64.66 ± 22.34	2.63 ± 1.33	42.86 ± 22.50
脑血通	15g	12	63.23 ± 10.43 ²⁾	1.96 ± 0.99 ²⁾	416.66 ± 147.51 ³⁾
脑血通	10g	12	58.87 ± 6.49	2.00 ± 0.90	306.93 ± 124.97 ³⁾
脑血通	7.5g	12	60.39 ± 5.40	2.95 ± 2.61	163.49 ± 106.87 ³⁾

注:与假手术组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$

3.3 对血浆 TXB₂ 和 6-Keto-PGF_{1a} 的影响 模型组大鼠血浆 TXB₂ 升高和 6-Keto-PGF_{1a} 降低虽无显著性差异,但 TXB₂/6-Keto-PGF_{1a} 比值则显著升高,与假手术组比较有统计学差异;脑血通高、低剂量可显著降低 TXB₂ 含量和 TXB₂/6-Keto-PGF_{1a} 比值,低剂量还可显著升高 6-Keto-PGF_{1a} 含量,与模型组相比较均有统计学差异;脑血通中剂量和脑心通对 TXB₂、6-Keto-PGF_{1a} 含量和二者比值无明显影响。见表 3。

表 3 脑血通对 MCAO 大鼠血浆 TXB₂ 和 6-Keto-PGF_{1a} 含量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (/kg·d)	动物数 (只)	TXB ₂ (pg/mL)	6-Keto-PGF _{1a} (pg/mL)	TXB ₂ /6-Keto-PGF _{1a}
假手术组	10mL	11	543.19 ± 209.03	1962.41 ± 523.64	0.297 ± 0.136
模型组	10mL	15	677.34 ± 221.69	1636.99 ± 477.84	0.451 ± 0.186 ¹⁾
脑心通	2.4g	12	552.67 ± 187.05	1927.59 ± 563.18	0.309 ± 0.146
脑血通	15g	12	473.91 ± 242.54 ²⁾	1848.94 ± 557.52	0.265 ± 0.111 ³⁾
脑血通	10g	12	502.48 ± 252.83	1938.32 ± 595.76	0.316 ± 0.160
脑血通	7.5g	12	467.62 ± 143.24 ²⁾	2140.70 ± 441.16 ²⁾	0.233 ± 0.109 ³⁾

注:与假手术组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$

4 讨论

缺血性脑血管病患者 40% 显示血液流变学异常,表现为红细胞压积、全血比粘度、血浆粘度等增高,血小板聚集性增强。血液流变学异常改变导致脑微循环障碍产生脑缺血,同时亦可促进脑血栓形成,但血液流变学的改变并不完全都是脑缺血的始动因素,许多与之相关的因素通过与血流变学的相互作用对脑缺血的病理过程产生重要影响^[4]。

自由基影响细胞膜结构和功能,使红细胞变形能力下降,影响脑组织灌注,同时自由基可导致细胞膜脂质过氧化损伤,使细胞溶解、线粒体功能下降,引发一系列损害而致脑损伤^[5]。血管扩张因子 NO 和前列环素(PGI₂)抑制血小板聚集和促进血管扩张,与 PGI₂ 相对应的血栓素 A₂(TXA₂)等花生四烯酸代谢产物则可导致血小板聚集、脑血管痉挛及血管通透性增加,缺血性脑血管病变时 TXA₂ 和 PGI₂ 比例失调。TXA₂ 和 PGI₂ 在体内的生物半衰期较短,释放后迅速代谢为 TXB₂ 和 6-Keto-PGF_{1a},故国内外均以测定其代谢中间产物 TXB₂ 和 6-Keto-PGF_{1a} 作为该物质浓度的指标^[6,7]。

该实验阻断大鼠一侧大脑中动脉造成局灶性脑缺血模型,脑血通能明显降低模型大鼠血液粘度和血小板聚集,抗脂质过氧化,增加扩血管活性物质 NO 含量,改善 TXB₂/6-Keto-PGF_{1a} 比值,因此可以认为脑血通通过增加机体抗脂质过氧化能力改善血液流变,降低血粘度,抑制血小板聚集,同时还可调节花生四烯酸代谢,增加扩血管物质的合成,增加血流量,改善缺血区的血供,从多种途径抑制缺血性脑血管病变。

参考文献:

- [1] 王军,于震,周红霞,等.脑血通对局灶性脑缺血大鼠病理改变的影响[J].辽宁中医杂志,2001,28(11):701-702.
- [2] Tamura A, Graham DI, McCulloch J, et al. Focal cerebral ischaemia in the rat, I: description of technique and early neuropathological consequences following middle artery occlusion [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1991, 1: 53-60.
- [3] 王军,雷新强,范军铭,等.针刺不同侧肢体穴位对急性局灶性脑缺血模型大鼠的影响[J].中国针灸,1999,19(12):751-754.
- [4] 章军建,张晓琴,杨四清.缺血性脑血管病患者体内脂质过氧化反应与血液流变学的关系[J].中风与神经疾病杂志,1997,14(6):353-354.
- [5] 肖金华,沈元娜.缺血性脑血管病患者红细胞内超氧化物歧化酶与血液流变学变化的研究[J].临床荟萃,2000,15(12):557-558.
- [6] 车玉琴,高旭光.缺血性脑血管病患者血浆中一氧化氮含量变化及临床意义[J].中国厂矿医学,2002,15(4):326-329.
- [7] Murdoch J, Hall R. Brain protection: Physiological and pharmacological consideration. part I. The physiology of brain injury [J]. Can J Anesth, 1990, 37: 663-669.