

脑舒宁对小鼠实验性急性脑缺血的保护作用

王淑英,李艳,路西明,王建刚,岳苏华(河南科技大学医学院药理教研室,河南 洛阳 471003)

摘要:目的 观察脑舒宁对小鼠急性脑缺血损伤的保护作用。方法 采用小鼠双侧颈总动脉和迷走神经结扎法制作脑缺血模型并观察脑舒宁对其的影响。结果 急性脑缺血时脑内丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)明显增加($P < 0.05$),超氧化物歧化酶(SOD)明显减少,而脑舒宁可明显增加SOD,降低MDA、NO($P < 0.05$)。结论 脑舒宁对小鼠急性脑缺血损伤具有一定的保护作用。

关键词:脑舒宁;小鼠;脑缺血模型

中图分类号:R286.1;R743.3 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2003)04-0273-02

Protective effect of Naoshuning(NSN) on the experimental acute cerebral ischemia in mice

WANG Shu-ying, LI Yan, LU Xi-ming, WANG Jian-gang, YUE Su-hua(Henan Technology University - Medical College, Luoyang 471003, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To observe the protective effects of NSN on cerebral ischemia reperfusion injury. **METHOD** The method of ligating both common carotids and vagus was used to make acute cerebral ischemia reperfusion injury in mice. **RESULTS** NSN increased notably brain SOD content, as well as decreased brain MDA and NO content on the cerebral ischemia ($P < 0.05$). **CONCLUSION** NSN may have protective effect on the cerebral ischemia injury in mice.

KEY WORDS:NSN; mice; acute cerebral ischemia

脑血管病是中老年人常见的疾病,在城市占死因的第一位,严重影响中老年人的健康。因此,寻找开发这类高效低毒的药物具有重大社会和经济效益。由红花、川芎、丹参、菖蒲、水蛭等中药组成的脑舒宁(NSN),具有活血化瘀、舒脉通络之功效,临床上主要用于动脉硬化、供血不足引起的头痛、头晕、记忆力减退、语言不清、四肢麻木以及脑溢血和脑

血栓后遗症。疗效显著,临床总有效率达93%,且无明显不良反应。动物实验证明NSN具有降血脂、降血压^[1],松弛血管平滑肌^[2],改善学习,促进记忆恢复的作用。本实验旨在观察脑舒宁与脑血管病的关系,为临床用药或新药开发提供理论依据。

1 材料与方法

基金项目:本课题为河南省科技攻关项目:981170624

作者简介:王淑英:女,37岁,1988年毕业于河南医科大学医学系,医学学士,现任药理学副教授

1.1 动物

昆明种小鼠,雌雄兼用,(22±2)g,由河南医科大学实验动物中心提供,证号:140105。

1.2 药品与试剂

50%脑舒宁口服液(洛阳市中医院药剂科制备,洛阳市中药材研究所徐守勋研究员鉴定);尼莫地平注射液(山东新华制药股份有限公司,9812032);MDA、SOD、NO试剂盒(南京建成生物工程研究所)。硫代巴比妥钠(Sigma公司);正丁醇、甲醇、盐酸均为CP。

1.3 仪器

721分光光度计(上海分析仪器厂);TGL-16G台式高速冷冻离心机(上海安亭科学仪器厂)。

1.4 方法

1.4.1 小鼠急性脑缺血/再灌注模型^[3,4]:小鼠以20%乌拉坦(1.0g/kg,腹腔注射)麻醉,分离双侧颈总动脉和迷走神经,其中在一侧迷走神经和颈总动脉旁置一直径0.1mm的钢丝结扎,而后抽出钢丝,另一侧颈总动脉和迷走神经完全结扎,造成小鼠急性脑缺血,缺血10min后再灌注30min,然后迅速断头取脑,制成10%脑匀浆,用硫代巴比妥法测

表1 脑舒宁对小鼠急性脑缺血脑内MDA、SOD、NO的影响:($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 1 Effect of NSN on brain MDA SOD and NO content on acute cerebral ischemia in Mice($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	脑指数(%)	MDA(μmol/g)	SOD(Nu/mL)	NO(μmol/g pro)
假手术组	1.38±0.19	89.30±11.50	979.61±43.81	2.15±1.16
缺血模型组	1.49±0.18	138.25±20.60 ²⁾	939.97±54.10	4.54±0.92 ²⁾
尼莫地平组	1.33±0.19	95.48±15.10 ¹⁾	1216.31±40.17 ¹⁾	2.07±0.64 ¹⁾
脑舒宁小剂量组	1.38±0.22	101.98±9.80 ¹⁾	1189.74±41.50 ¹⁾	2.07±0.79 ¹⁾
大剂量组	1.29±0.18	89.48±10.42 ¹⁾	1139.69±40.31 ¹⁾	1.71±0.94 ¹⁾

¹⁾ $P < 0.05$ (与模型组比较); ²⁾ $P < 0.05$ (与假手术组比较)

¹⁾ $P < 0.05$ (compare with ischemia model); ²⁾ $P < 0.05$ (compare with false operation)

3 讨论

氧自由基损伤和脂质过氧化与许多疾病的发生有关,正常时细胞内有自由基清除剂过氧化物歧化酶(SOD),使氧自由基转变为过氧化氢(H₂O₂),后者又通过触酶(CAT)及谷胱甘肽过氧化物酶的作用还原为水和分子氧,脑缺血/再灌注性损伤至少部分是因自由基形成引起的。脑缺血时细胞内SOD减少,因而脑缺血/再灌注产生大量氧自由基不能被清除,细胞膜磷脂中多聚不饱和脂肪酸的不饱和双酯键易受氧自由基攻击,导致脂质过氧化反应,激起自由基的连锁-增殖反应,形成一系列的脂质自由基及其降解产物丙二醛(MDA),这些脂质自由基将进一步引起细胞膜的流动性降低;此外,氧自由基还可抑制血管内皮细胞合成与释放组织型纤溶酶原激活物(T-PA)及其抑制物(PAI),造成T-PA/PAI平衡失调,进而影响纤溶系统,许多研究证实:SOD合成减少及氧自由基的大量产生是导致脑缺血再灌注损伤的主要因素,从实验结果可见:脑指数在缺血再灌注组明显升高,提示:缺血再灌注时由于自由基的作用造成脑组织水肿,脑舒宁可降低MDA、NO增加SOD,抑制脂质过氧化反应,防止细胞内酶丢失,有效保护脑组织,从而使脑指数降低,脑水肿减轻,此与其保护能量代谢,减少氧自由基作用有关。近年来大量研究证明,NO在缺血性脑损伤中也起关键作用。在

MDA,黄嘌呤氧化酶法测SOD^[5],硝酸还原酶法测NO^[6],蛋白质定量用双缩脲法^[3]

1.4.2 分组:取小鼠50只,按体重平均分为5组(每组10只)。分别为假手术组:小鼠只行手术通路,不结扎迷走神经和颈总动脉。急性脑缺血/再灌注组:即上述模型小鼠(见前述)。尼莫地平组(阳性药物对照组):小鼠麻醉前15min尼莫地平2mg/kg,腹腔注射,而后操作同模型组。脑舒宁小剂量组和大剂量组:小鼠分别以25%和50%脑舒宁(0.2mL/10g)灌胃,每日一次,连续10d,而后同模型组。

1.4.3 统计方法:完全随机法,方差分析, q 检验。

2 结果

脑舒宁对脑缺血时脑内MDA、SOD、NO的影响见表1,结果可见:急性脑缺血后MDA、NO含量明显升高($P < 0.05$),SOD的含量有所减少;而尼莫地平组以及脑舒宁组均可使MDA、NO含量明显减少,同时增加SOD的含量($P < 0.05$),且随着剂量的增加,脑舒宁的作用越加明显,实验结果还显示,脑指数(脑重/体重)在脑缺血时显著增加,而给药组却明显降低($P < 0.01$)。

脑缺血期间及脑缺血后短时间内,合成过量的NO,可能是致神经元缺血性坏死的重要原因^[7]。本实验结果表明:脑舒宁能有效地降低NO的含量,与其保护脑缺血损伤有一定关系。

参考文献

- [1] 路西明,王淑英,李艳,等.脑舒宁对大鼠血压和血脂影响的实验研究[J].中国实验方剂学杂志,1998;4(3):42.
- [2] 王淑英,王建刚,李艳,等.脑舒宁对大鼠胸主动脉条收缩的影响[J].河南医学研究,1999;8(1):11.
- [3] 马晓红,刘天培.大蒜新素对实验性急性脑缺血的保护作用[J].中国药理学与毒理学,1998;12(2):151.
- [4] 徐叔云,卞如濂,陈修主编.药理学实验方法学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,1991:948.
- [5] Oyanagui Y. Reevaluation of assay methods and establishment of kit for superoxide dismutase activity[J]. Anal Biochem, 1984, 142(2):290.
- [6] 钟慈声,孙安阳.一氧化氮的生物医学[M].上海:上海医科大学出版社,1997:357.
- [7] Sato S, Tominaga T. EPR spintrapping study of nitric oxide formation during bilateral carotid occlusion in the rat[J]. Biochem Biophys Acta, 1993, 1181:195.

收稿日期:2002-03-29