

灯盏花注射液抗脑缺血作用的实验研究

刘 红(恩施 445000 湖北民族学院药理教研室)

摘要 目的:为探讨灯盏花注射液的脑保护机制,观察了灯盏花注射液对血栓形成和缺血性脑水肿的作用。方法:结扎小鼠带迷走神经的两侧颈总动脉造成急性脑缺血,结扎大鼠双侧颈总动脉造成急性不完全性脑缺血,实验性造成大鼠体内血栓形成,观察灯盏花对它们的影响。结果:灯盏花注射液明显延长小鼠缺氧存活时间,同时还能明显延长小鼠因结扎带迷走神经的两侧颈总动脉造成急性脑缺血的存活时间,能减轻大鼠实验性血栓的湿重和干重。显著降低大鼠急性不完全性脑缺血脑组织含水量。结论:本结果为灯盏花注射液在临床上用于预防缺血性中风提供了实验依据。

关键词 灯盏花注射液;急性脑缺血;抗血栓作用

Protective effect of brevescapin against acute experimental cerebral ischemia

Liu Hong(Liu H) (*Dept of Pharmacology , Hubei Institute for Nationalities , Hubei 445000*)

ABSTRACT **OBJECTIVE:**To observe the protective effect of brevescapin in the brains of mice and rats in ischemia models. **METHODS:** Acute brain ischemia in mice was induced by bilateral ligation of common carotid arteries with vagus nerves. Acute incomplete brain ischemia in rats was induced by bilateral carotid artery occlusion. Thrombosis was caused by experimental factor. **RESULTS:** Brevescapin injection prolonged the survival time of hypoxic mice and significantly prolong the life span of mice with acute experimental cerebral ischemia by bilateral

ligation of common carotid arteries with vagus nerves, and decreased the weight of both dry and wet of rats thrombus, and decreased brain water content during acute incomplete brain ischemia in rats. **CONCLUSION:** Brevescapin injection may be useful for the prevention of ischemic stroke.

KEY WORDS brevescapin injection, acute cerebral ischemia, against the formation of thrombus

云南灯盏花注射液是从菊科短葶属植物灯盏花(*Erigeron breviscapus*)中筛取出来的有效成分,化学名4,5,6-三羟基甲酮-7-葡萄糖醛酸苷。具有扩张血管,增加动脉血流量,降低外周血管阻力,减少血小板计数和抑制血小板聚集等作用^[1],同时具有增加脑血流量,降低脑血管阻力,提高血脑屏障通透性等作用,临床用于治疗脑血管病有较好疗效^[2]。本实验观察了灯盏花对血栓形成和缺血性脑水肿的作用,以探讨其对缺血性中风的保护作用。

1 实验材料

1.1 药物

灯盏花注射液(云南生物制药厂,每10ml含生药45mg,批号:950719);磷酸川芎嗪(广东利民制药厂,批号:860604);阿司匹林(南京市医药公司分装)。

1.2 动物

昆明种小鼠,6~8周龄。体重20g±1g;SD大鼠,8~12周龄,体重250.2g±22.5g,雌雄兼用,由湖北民族学院医学实验动物中心提供。

2 方法与结果

2.1 缺氧实验

昆明种小鼠80只,随机分成4组,每组20只,即为灯盏花小剂量组:100mg/kg;大剂量组:200mg/kg;磷酸川芎嗪组:60mg/kg;生理盐水组:10ml/kg。实验前30min各组分别腹腔注射灯盏花注射液、磷酸川芎嗪及等量生理盐水。小鼠置于125ml密闭广口瓶中(内置钠石灰10g),记录存活时间。结果见表1。

表1 灯盏花对缺氧小鼠存活时间的影响/ $x \pm s, n = 20$

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	小鼠平均存活时间/min
NS	-	24.31 ± 2.12
磷酸川芎嗪	600	37.88 ± 5.64*
灯盏花小剂量	100	31.26 ± 6.02*
灯盏花大剂量	200	37.43 ± 5.24*

结果表明,灯盏花注射液和磷酸川芎嗪组一样能延长小鼠的存活时间,作用随剂量而增加,与对照组比较,有显著性差异($P < 0.01$)。

2.2 灯盏花注射液对小鼠急性脑缺血的影响^[3,4]

取小鼠80只,随机分为4组,每组20只,即为灯盏花小剂量组:100mg/kg;灯盏花大剂量组:200mg/kg;磷酸川芎嗪组:60mg/kg;生理盐水组:10mg/kg生理盐水。各组每天灌胃给药1次,连续给药5d。末次给药30min后,将小鼠仰位固定于手术台上,切开颈部皮肤,分离两侧颈总动脉,用4号手术线分别结扎迷走神经的左右颈总动脉,记录小鼠死亡时间,结果见表2。

灯盏花两个剂量组均可明显延长小鼠因结扎两侧迷走

表2 灯盏花对小鼠急性脑缺血的影响/ $x \pm s, n = 20$

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	小鼠平均存活时间/min
NS	-	1.5 ± 0.4
磷酸川芎嗪	600	19.5 ± 4.2*
灯盏花小剂量	100	17.3 ± 6.2*
灯盏花大剂量	200	18.5 ± 6.3*

走神经的颈总动脉造成急性脑缺血的存活时间,与生理盐水组比较差异非常显著($P < 0.01$),提示灯盏花对小鼠急性脑缺血有明显的保护作用。

2.3 灯盏花对大鼠血栓形成的影响^[3,4]

取大鼠40只,随机分成4组,每组10只。灯盏花小剂量组:200mg/kg;灯盏花大剂量组:300mg/kg;阿司匹林:80mg/kg;空白对照组:10ml/kg蒸馏水。各组每天灌胃1次,连续给药5d。末次给药30min后,用25%乌拉坦4ml/kg ip麻醉。麻醉后固定于手术台上,切开颈部皮肤,分离气管,插入气管插管,同时分离右颈总动脉和左颈外静脉。在内径2mm,长8cm的聚乙烯管中放入一根5cm长的4号手术线(手术线预先称重),该聚乙烯管两端分别按上动、静脉插管,并用500u/ml肝素素充满三段聚乙烯管,管的一端插入右颈总动脉(用动脉夹夹住动脉),管的另一端插入动物颈外静脉,打开动脉夹,开放血流15min后,中断血流,迅速取出手术线称重,总重量减去线重即为血栓湿重,烤干后再称重即为干重,结果见表3。

表3 灯盏花对大鼠血栓形成的影响/ $x \pm s, n = 10$

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	血栓重量/mg	
		湿重	干重
空白对照	-	29.3 ± 6.4	12.4 ± 1.8
阿司匹林	80	15.1 ± 2.3* ¹	6.4 ± 2.1* ¹
灯盏花小剂量	200	24.1 ± 4.5* ²	9.7 ± 2.4* ²
灯盏花大剂量	300	21.5 ± 5.1* ¹	8.6 ± 2.7* ¹

注:与空白对照组比较,*¹ $P < 0.01$,*² $P < 0.05$

结果表明,灯盏花两个剂量组均可明显抑制血栓的形成,减少血栓的湿重和干重,与空白对照组比较差异显著($P < 0.05, 0.01$),提示灯盏花具有抗血栓形成作用。

2.4 灯盏花对大鼠急性不完全性脑缺血的影响^[3]

选用雌性大鼠40只,随机分组,每组10只。灯盏花小剂量组:200mg/kg;灯盏花大剂量组:300mg/kg;伪模型组和模型组:10ml/kg蒸馏水。各组每天灌胃1次,连续给药5d。末次给药30min后,用25%乌拉坦4ml/kg ip麻醉。颈部正中切口,气管插管,分离两侧颈总动脉,双重结扎并剪断。假手术组(伪模型组),仅分离两侧颈总动脉,但不结扎。于脑缺血后6h后快速断头取脑,以检测脑含水量及观察脑组织形态学的改变。

2.4.1 脑含水量的测定按文献^[5]方法,断头开颅取脑,用滤纸吸去脑表面的水分,装入容量瓶,称取湿重,然后将脑组织于110℃烘烤48h脱水,称干重。脑含水量按以下公式计算:脑含水量(%)=(湿重-干重)/湿重×100%。结果见表4。

表4 灯盏花对大鼠急性不完全性脑缺血模型脑含水量的影响/ $\bar{x} \pm s, n=10$

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	脑湿重/g	脑干重/g	脑含水量/%
伪模型组	-	1.31 ± 0.06	0.276 ± 0.013	78.9 ± 0.4
模型组	-	1.46 ± 0.07	0.256 ± 0.013	82.1 ± 0.6 ^{*1}
灯盏花	200	1.44 ± 0.09	0.272 ± 0.014	81.4 ± 0.4 ^{*2}
灯盏花	300	1.41 ± 0.08	0.276 ± 0.017	80.4 ± 1.0 ^{*3}

注:与模型组比较,^{*1} $P < 0.01$;与灯盏花比较,^{*2} $P < 0.05$,^{*3} $P < 0.01$

结果表明,不同剂量的灯盏花治疗组脑含水量明显减少,与伪模型组比较有显著性差异。

2.4.2 组织形态学观察迅速取出脑组织,经10%福尔马林固定常规切片,经苏木素伊红染色后光镜下观察。光镜下观察模型组呈现组织疏松,神经细胞肿大,核轻度固缩,核间隙加大,神经胶质细胞轻度增大,皮质脊髓束的神经纤维明显疏松。灯盏花大、小剂量组显示大脑皮层组织略疏松,神经细胞间距离略有增大,大脑皮层的神经细胞未见明显增大,皮质脊髓束的神经纤维略呈疏松。

3 讨论

当将迷走神经的双侧颈总动脉一起结扎时,则迷走神经因受刺激引起血压下降,造成急性脑缺血^[3]。急性脑缺血时,脑内可有大量微血栓形成,造成与急性脑血管疾病相似的病理学改变^[4]。

脑水肿是脑组织缺血损伤的重要表现。在动物模型中,

多数鼠系双侧颈动脉结扎均不足以引起进行性球脑缺血,然而此模型可产生明显的球脑缺血症状,如脑水肿。文献报道,脑水肿模型的理想与否,可能与动物性别有关,雌性Wistar大鼠结扎后可产生明显的脑水肿指数变化^[5]。故本实验直接选用雌性Wistar大鼠造模型,结果比较满意。急性不完全性脑缺血脑组织含水量的增加,反映了脑水肿的状况,而灯盏花的应用显著降低了该缺血模型引起的含水量升高,其组织形态学变化明显轻于缺血模型组。

本次实验结果证明了灯盏花对小鼠缺氧和急性脑缺血有明显保护作用,且具有明显的抗血栓形成作用,这与曾经报导的灯盏花注射液可以增加脑血流量、降低血管阻力、抑制血小板聚集,改善脑缺血引起的神经功能障碍^[2]是密切相关的。

从上述结果来看,灯盏花对急性脑缺血、缺氧时损害性病变确有改善和保护作用,其延缓血栓形成和预防急性脑水肿的作用,预示它可能在临床上用于预防脑缺血性中风,治疗脑缺血。其作用机制如何尚待进一步研究。

参考文献

- 1 任爱华,厉朝喜.灯盏花注射液改善老年血流病学的临床观察.现代应用药学,1996,13(6):65.
- 2 吕云利,傅学锋,姚向荣,等.灯盏花注射液治疗椎——基底动脉缺血性眩晕64例.中国中西医结合杂志,1997,17(8):464.
- 3 徐叔云,卞如濂,陈修.药理实验方法学.北京:人民卫生出版社,1991:984;1124.
- 4 陈奇.中药药理研究方法学.北京:人民卫生出版社,1998:570;573.
- 5 王永利,何瑞荣.双苯氟嗪对大鼠实验性脑水肿的保护作用.中国药理学报,1994,16(3):205.