

红花注射液对脑缺血-再灌注损伤家兔血浆 TXA₂/PGI₂ 水平的影响

王淑君¹, 王万铁², 熊建华¹, 邱晓晓², 金可可² (1. 温州市第三人民医院药剂科, 浙江 温州 325000; 2. 温州医学院病理生理教研室, 浙江 温州 325003)

摘要:目的 探讨红花注射液对脑缺血-再灌注损伤家兔血浆 TXA₂/PGI₂ 的影响。方法 制作家兔脑缺血-再灌注损伤模型, 30 只家兔随机平均分为红花注射液组、生理盐水组和假手术对照组, 应用放射免疫法分别测定缺血前、缺血 30 min; 再灌注 30、60、120 min 5 个时点血浆 TXB₂、6-酮基-PGF_{1α} 及其比值, 并行脑组织电镜观察。结果 缺血-再灌注组家兔脑缺血再灌注 30 min、60 min、120 min 时血浆 TXB₂ 水平明显高于假手术对照组 ($P < 0.05$); 缺血前、缺血 30 min 两组家兔的血浆 6-酮基-PGF_{1α} 无明显变化 ($P > 0.05$); 再灌注 30 min、60 min、120 min 时缺血-再灌注组家兔的血浆 6-酮基-PGF_{1α} 显著低于假手术对照组 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$), 血浆 TXB₂/6-酮基-PGF_{1α} 比值增加 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$); 缺血-再灌注组脑组织超微结构发生异常改变, 应用红花注射液治疗能降低 TXB₂ 水平, 升高 6-酮基-PGF_{1α} 水平, 使血浆 TXB₂/6-酮基-PGF_{1α} 比值保持在正常水平, 脑组织超微结构异常改变减轻。结论 红花注射液可纠正脑缺血-再灌注后循环中 TXA₂/PGI₂ 的平衡失调及脑组织超微结构的异常改变, 减轻脑缺血-再灌注损伤。

关键词: 红花注射液; 脑组织; 缺血-再灌注损伤; 血栓素 A₂; 前列环素

中图分类号: R283.6 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2003)02-0100-03

Influence of safflor injection on plasma TXA₂ and PGI₂ levels during cerebral ischemia reperfusion injury in rabbits

WANG Shu-jun¹, WANG Wan-tie², XIONG Jian-hua¹, QIU Xiao-xiao², JIN Ke-ke² (1. Department of Pharmacy, Wenzhou Third People's Hospital, Wenzhou 325000, China; 2. Department of Pathophysiology, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325003, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore influence of safflor injection on plasma TXA₂ and PGI₂ levels during cerebral ischemia-reperfusion injury (CIRI) in rabbits. **METHOD** The rabbits were randomly divided into three groups ($n = 10$, in each), Safflor group, CIRI group and Sham operated group. Plasma TXA₂ and 6-keto-PGF_{1α} levels were measured before ischemia, 30 minutes after ischemia and 30 minutes, 60 minutes and 120 minutes after reperfusion; and the ultrastructure changes in cerebral tissues were observed under electron microscope at 120 minutes after reperfusion. **RESULTS** The CIRI group plasma TXB₂ concentration obviously increased ($P < 0.05$); 6-keto-PGF_{1α} content had no remarkable changes before ischemia and at ischemia 30 minutes ($P > 0.05$), but decreased very significantly at reperfusion 30 minutes, 60 minutes and 120 minutes ($P < 0.05$ and $P < 0.01$); TXB₂/6-keto-PGF_{1α} ratio markedly increased ($P < 0.05$ and $P < 0.01$); There were abnormal changes of the cerebral ultrastructure at 120 minutes after reperfusion; Safflor group could lower plasma TXB₂ levels and elevate plasma 6-keto-PGF_{1α} levels during CIRI. As a result, the TXB₂/6-keto-PGF_{1α} ratio was kept in normal levels. **CONCLUSION** Safflor injection could alleviate CIRI by correcting TXA₂/PGI₂ imbalance after cerebral ischemia-reperfusion injury and abnormal changes of the cerebral ultrastructure at 120 minutes after reperfusion.

KEY WORDS: safflor injection; cerebral tissues; reperfusion injury; thromboxane A₂; prostacyclin

近年来的研究发现, 体内血小板激活及花生四烯酸活性产物在心、脑缺血的病理生理过程中发挥重要作用^[1,2], 但在脑缺血-再灌注损伤中的作用笔者未见详细报道。本研究旨在观察家兔脑缺血-再灌注损伤时血浆 TXB₂、6-酮基-PGF_{1α} 含量及其比值的变化及红花注射液对上述指标的影响, 以进一步探讨红花注射液防治脑缺血-再灌注损伤的作用机制。

1 材料与方法

1.1 动物分组

健康日本大耳白兔 30 只, ♀ ♂ 兼有, 体重 2.0 ~ 2.5 kg, 随机分成 3 组: 红花注射液治疗组 (红花组) 10 只, 红花注射液 2.0 mL/kg (湖北宜昌民康制药厂, 批号 010704, 10 mL/支); 生理盐水治疗组 (盐水组) 10 只, 等量生理盐水 (2 mL/kg) 在与红花组同一时间 iv; 假手术组 (对照组) 10 只, 不使用任何药物。

1.2 动物模型建立

健康日本大耳白兔 30 只, 氨基甲酸乙酯 1.0 g/kg 静脉

基金项目: 温州市科技发展计划项目 (S2002A099)

麻醉,分离一侧颈外静脉以备采血及注射药物;分离双侧椎动脉和颈总动脉。然后同时结扎双侧椎动脉及夹闭双侧颈总动脉,造成脑完全性缺血,30 min 后打开动脉夹重新灌注 120 min 形成 CIRI^[3]。

1.3 标本制备与测定

各组动物分别于缺血前;缺血 30 min;再灌注 30,60,120 min 不同相点,自颈外静脉取血,用放射免疫法(药盒由苏州医学院提供)测定血浆中 TXB₂、6-酮基-PGF_{1α}的含量及 TXB₂/6-酮基-PGF_{1α}比值。并在再灌注 120 min 取脑组织,制成 10%匀浆,以备电镜观察。

1.4 统计学处理

所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用组内、组间 *t* 检验。

2 结果

表 1 血浆 TXB₂ 水平的变化及比较 (pg/mL, n=10, $\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Changes and Compares of plasma TXB₂ levels (pg/mL, n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别	缺血前	缺血 30 min	再灌注 30 min	再灌注 60 min	再灌注 120 min
对照	185.29 ± 41.55	174.06 ± 43.93	174.51 ± 65.36	163.27 ± 48.93	176.83 ± 62.62
盐水	184.23 ± 30.12	203.30 ± 41.59	232.99 ± 52.75 ^{1,2)}	232.87 ± 64.50 ^{1,2)}	254.60 ± 67.41 ^{1,2)}
红花	185.47 ± 53.51	178.24 ± 44.81	175.48 ± 48.55 ³⁾	157.04 ± 54.82 ³⁾	161.00 ± 36.74 ³⁾

注:与同组缺血前比较,¹⁾ *P* < 0.05;与对照组相应值比较,²⁾ *P* < 0.05;与盐水组相应值比较³⁾ *P* < 0.05

Note: vs pre-ischemia in the same group: ¹⁾ *P* < 0.05; vs Sham group: ²⁾ *P* < 0.05; vs Sal group: ³⁾ *P* < 0.05

表 2 血浆 6-酮基-PGF_{1α}水平的变化及比较 (pg/mL, n=10, $\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Changes and Compares of plasma 6-keto-PGF_{1α} levels (pg/mL, n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别	缺血前	缺血 30 min	再灌注 30 min	再灌注 60 min	再灌注 120 min
对照	309.46 ± 21.71	294.40 ± 95.09	313.05 ± 105.74	327.70 ± 99.39	326.50 ± 139.26
盐水	322.68 ± 113.04	252.21 ± 59.09	190.14 ± 80.86 ^{1,3)}	162.82 ± 69.87 ^{2,4)}	163.09 ± 72.71 ^{2,4)}
红花	316.76 ± 128.98	328.24 ± 101.33	327.96 ± 125.76 ⁵⁾	306.94 ± 161.73 ⁵⁾	385.41 ± 199.35 ⁵⁾

注:与同组缺血前比较,¹⁾ *P* < 0.05,²⁾ *P* < 0.01;与对照组相应值比较,³⁾ *P* < 0.05,⁴⁾ *P* < 0.01;与盐水值比较⁵⁾ *P* < 0.01

Note: vs pre-ischemia in the same group: ¹⁾ *P* < 0.05, ²⁾ *P* < 0.01; vs Sham group: ³⁾ *P* < 0.05, ⁴⁾ *P* < 0.01; vs Sal group: ⁵⁾ *P* < 0.01

2.3 血浆 TXB₂/6-酮基-PGF_{1α} 比值的变化

盐水组缺血再灌注 30,60,120 min 时血浆 TXB₂/6-酮基-PGF_{1α} 比值均明显增高 (*P* < 0.05 和 *P* < 0.01);红花组缺血

表 3 血浆 TXB₂/6-酮基-PGF_{1α} 比值的变化及比较

Tab 3 Changes and Compares of plasma TXB₂/6-keto-PGF_{1α} ratio (pg/mL, $\bar{x} \pm s$, n=10)

组别	缺血前	缺血 30 min	再灌注 30 min	再灌注 60 min	再灌注 120 min
对照	0.677 ± 0.294	0.680 ± 0.332	0.616 ± 0.295	0.557 ± 0.261	0.662 ± 0.461
盐水	0.681 ± 0.403	1.039 ± 0.762	1.338 ± 0.621 ^{1,3)}	1.580 ± 0.767 ^{2,4)}	1.789 ± 1.029 ^{2,4)}
红花	0.639 ± 0.223	0.597 ± 0.252	0.655 ± 0.434 ⁵⁾	0.686 ± 0.462 ⁶⁾	0.501 ± 0.211 ⁶⁾

注:与同组缺血前比较,¹⁾ *P* < 0.05,²⁾ *P* < 0.01;与对照组相应值比较,³⁾ *P* < 0.05,⁴⁾ *P* < 0.01;与盐水组相应值比较⁵⁾ *P* < 0.05,⁶⁾ *P* < 0.01

Note: vs pre-ischemia in the same group: ¹⁾ *P* < 0.05, ²⁾ *P* < 0.01; vs Sham group: ³⁾ *P* < 0.05, ⁴⁾ *P* < 0.01; vs Sal group: ⁵⁾ *P* < 0.05, ⁶⁾ *P* < 0.01

2.4 脑组织超微结构改变

对照组脑细胞未见明显异常;盐水组细胞核中度变性,核膜呈节断性破坏,线粒体明显肿胀,空泡样变,内质网显著扩张;红花组细胞核接近正常,核膜基本完整,线粒体轻度肿胀,内质网轻微扩张,突触结构基本正常。

3 讨论

本研究发现脑缺血-再灌注期间家兔血浆 TXB₂ 水平明显升高,表明循环血中血小板被激活,释放反应增强,即释放血栓素 A₂ (TXA₂) 明显增多;血浆 6-酮基-PGF_{1α} 水平在缺血

2.1 血浆 TXB₂ 水平的变化

经 *t* 检验证实,3 组家兔脑缺血前、缺血 30 min 血浆 TXB₂ 无统计学差异;盐水组再灌注 30,60,120 min 时血浆 TXB₂ 明显增高 (*P* < 0.05);红花组却无显著变化,与对照组比较无明显差异 (*P* > 0.05);且在再灌注 30,60,120 min 时明显低于盐水组 (*P* < 0.05)(表 1)。

2.2 血浆 6-酮基-PGF_{1α} 水平的变化 经 *t* 检验证实,3 组家兔脑缺血前血浆 6-酮基-PGF_{1α} 值无统计学差异;盐水组再灌注 30,60,120 min 时明显下降 (*P* < 0.05, *P* < 0.01, *P* < 0.01),且显著低于对照组 (*P* < 0.05, *P* < 0.01, *P* < 0.01),红花组却无明显变化,且在再灌注 30,60,120 min 时明显高于盐水组 (*P* < 0.05 和 *P* < 0.01)(表 2)。

30 min,再灌注 30,60,120 min 时均无显著变化;而且两组在再灌注 30,60,120 min 差异非常显著 (*P* < 0.05 和 *P* < 0.01)(表 3)。

再灌注 30,60,120 min 时却明显下降,提示血管内皮细胞此时受到严重的损伤,合成 PGI₂ 减少,释放 6-酮基-PGF_{1α} 量明显下降。此外,血浆 TXB₂/6-酮基-PGF_{1α} 比值显著增高,说明循环血中 TXA₂/前列环素 (PGI₂) 的平衡失调,由此推测 TXA₂/PGI₂ 失衡可能是脑缺血-再灌注损伤的重要发病因素之一^[1]。

红花为常用活血化瘀中药之一,用于治疗心脑血管疾病已有数千年的历史。红花注射液是从中草药红花 (*Carthamus tinctorius* L.) 中提取精制而成,主要成分有红花

苷、红花素、黄花素、总黄酮。本品可通过抑制 TXA_2 合成酶的活性,使 TXB_2 的生成减少,对 ADP 诱导的血小板聚集有抑制作用; TXB_2 的生成减少,使 PG 内过氧化物较多地蓄积,于是通过 PGI_2 合成酶转变成 6-酮基- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 增多,改善微循环^[4,5]。表 1、表 2 和表 3 显示红花组在脑缺血再灌注期间血浆 TXB_2 水平无明显升高,而血浆 6-酮基- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 水平也无显著变化,血浆 TXB_2 /6-酮基- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 比值水平也稳定。综上所述可以认为,红花注射液能有效地抑制血小板黏附、聚集、激活和释放 TXA_2 ,激活血管内皮细胞释放 PGI_2 ,纠正循环血中 TXA_2 / PGI_2 平衡失调,从而对脑缺血再灌注损伤具有积极的防治作用。

参考文献

[1] 刘众,史荫绵,陈达仁,等.川芎对急性实验性脑缺血大白兔血

浆中 b-TG 、 PF_1 及 TXB_2 、6-酮基- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 含量的影响[J].中西医结合杂志,1990,10(9):543

[2] 傅春意,赵根尚,张建芳,等.川芎嗪对离体大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响[J].中国中西医结合杂志,1998,13(4):228.

[3] Pulsinelli WA. cerebral blood flow in the fourvessel occlusion rat-model[J].Stroke,1983,14:832.

[4] 彭章龙.PGI₂ 临床治疗研究进展[J].国外医学·麻醉学与复苏分册,2000,21(1):43.

[5] 王晓君,黄文增,张步延.老年原发性高血压当归应用后血浆 ET 与 PGI_2 的变化[J].实用老年医学,2000,14(3):147.

收稿日期:2002-07-18