

通络熄风注射液对脑缺血再灌注 大鼠脑血氧代谢及血压的影响

郭改会 李宁章 酒谷熏 董鸿瑞 庄逢源 傅仁杰 左焕琮

(北京中日友好医院 北京 100029)

摘 要 应用近红外线血氧测定仪非侵入性地观察了通络熄风注射液对脑缺血再灌注大鼠脑血氧代谢的影响,结果:缺血期脑组织氧合血红蛋白[HB. O₂]及总血红蛋白[HB. T]明显低于缺血前,而还原血红蛋白[HB]则明显增高;再灌注后HB. O₂及HB. T均升高超过缺血前水平,继而再降低,生理盐水组降低的幅度明显大于通络熄风注射液组,而 HB 在再灌注后先降低而后升高,两组升高的幅度无显著差异。

关键词 通络熄风注射液 脑缺血 脑血氧代谢 血压 近红外线光谱

Effect of Tongluoxifeng on the Metabolism of Cerebral Oxygenation and Blood Pressure During Cerebral Ischemia-reperfusion in the Rats

Guo Gaihui, Li Ningzhang, Kaoru SAKATANI, Dong Hongrui

Zhuang Fengyuan, Fu Renjie, Zuo Huanzong

(China-Japan Friendship Hospital, Beijing, 100029)

Abstract: We studied the effect of Tongluoxifeng on the metabolism of cerebral oxygenation and blood pressure during cerebral ischemia-reperfusion in the rats by noninvasive near infrared spectroscopy [NIRS]. The results showed that oxyhaemoglobin [HB. O₂] & total

haemoglobin [HB. T] in the brain tissue decreased after ischemia; but deoxyhaemoglobin [HB] increased after ischemia. After reperfusion, both HB. O₂ & HB. T returned to the control and exceeded the control, and then decreased again. The reduction of HB. O₂ & HB. T after reperfusion in normal saline group was significantly larger than that in Tongluoxifeng group. These results indicated that Tongluoxifeng could prevent the reduction of cerebral blood flow during reperfusion.

Key words: Tongluoxifeng, cerebral ischemia, cerebral oxygenation, blood pressure, near infrared spectroscopy

通络熄风注射液(以下简称 TLXF)是依据中日友好医院傅仁杰教授的经验方而研制的一种用于治疗缺血性脑血管病的静脉注射制剂,主要由黄芪、丹参、川芎等组成。临床与低分子右旋糖酐的对照研究表明,该药对急性脑梗塞患者神经功能的恢复有明显的促进作用^[1]。既往的实验研究也已证明,该药对脑缺血再灌注后的自由基损伤有明显的保护作用^[2]。为进一步探讨该药的药理作用,我们应用近红外线光谱技术[NIRS]观察了脑缺血再灌注动物模型的脑组织血氧代谢情况,以期观察 TLXF 对脑组织中血氧代谢的影响,并进一步分析脑血流的变化。现报道如下。

1 材料和方法

药品 TLXF,中日友好医院试验制剂,每支 10ml,含生药 1g/ml;戊巴比妥及肝素,分别为佛山化工实验厂及上海生物化学制药厂产品。

动物 wistar 大鼠 17 只,体重 250~320g,♀♂ 兼用,由中国中医研究院实验动物中心提供。实验动物随机分为 2 组:TLXF 组和生理盐水组(以下称 NS 组)。

近红外线血氧测定仪 日本滨松公司产品(仪器名称:HAMAMATSU NIRO MONITOR,以下简称 NIRO)。该仪器以激光做光源,通过固定于测定部位的探头将 4 个波长的近红外线送入组织,以测定组织中的氧合血红蛋白(HB. O₂)及还原血红蛋白(HB),而后通过一个接收探头将接收到的光子送入与计算机相连的主机处理,处理后的数据及血

压等值均可记录在计算机内,并以曲线方式显示在屏幕上,同时打印出来^[3]。开始测定时,HB. O₂和 HB 仪器自动计为 0 值,以后据此计算变化量。

实验方法 动物术前禁食 8h,自由饮水。1%戊巴比妥按每 100g 体重 0.4ml 麻醉动物。气管插管以保持呼吸道通畅。分离双侧颈总动脉,穿线并套以塑胶管以备阻断动脉血流。左股动脉插管连接三通,三通一端接换能器在多导生理仪上测定血压,另一端接注射器以备放血。右股静脉插管以备注药。将 NIRO 的两个探头分别固定于大鼠的头顶部两侧,开始测定。动物脑缺血再灌注[I/R]模型参照 Warner^[4]及陈清等^[5]的方法制作:拉紧双侧颈动脉上的套管和穿线并固定以阻断血流,同时自股动脉放血(肝素抗凝)使动脉平均压降至 38~50mmHg,20min 后松开颈总动脉,同时自股动脉回输放出的血液。

给药方法 于再灌注后 2min 自股静脉注射药物:TLXF 组:按每 100g 体重 0.6ml 的剂量给予 TLXF,NS 组也按上述容量给予生理盐水。给药后观察 60min 结束。

统计分析 按一定的时间间隔,统计各个时点的 HB. O₂、HB 及血压值,并通过将 HB. O₂与 HB 相加得出总血红蛋白[HB. T]的变化量而后做统计分析。两组均数差别采用 *t* 检验。

2 实验结果

从缺血开始至给药后 1h,各指标的平均变化量见图 1~4。

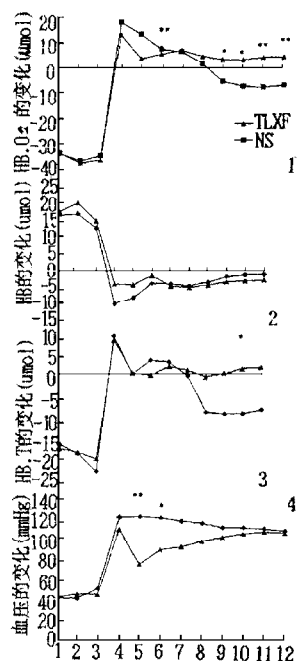


图 1 TLXF 对脑缺血再灌注动物脑组织 HB.O₂ 的影响

图 2 TLXF 对脑缺血再灌注脑组织 HB 的影响

图 3 TLXF 对脑缺血再灌注动物脑组织 HB.T 的影响

图 4 TLXF 对脑缺血再灌注动物血压的影响

图 1~4 说明:1~3 为缺血期(20min),4 为再灌注后 2min,5 为给药后 2min,6 为给药后 5min,7~12 为给药后 10~60min。与 NS 组对应值比较 * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

从曲线图来看,动物脑缺血阶段,表现为 HB.O₂ 明显下降,而 HB 上升。再灌注后,随血压的上升,HB.O₂ 上升超过 0 值,而 HB 则低于 0 值,注药后,NS 组表现为 HB.O₂ 从峰位缓慢下降至 0 值以下,HB 逐渐上升,血压无明显下降。TLXF 组在注药后,血压短时下降(与 NS 组比较,差异显著),同时 HB.O₂ 也很快下降而后大都稳定在 0 值以上,变化较小。经统计学处理后发现,给药后 2min,TLXF 组较 NS 组 HB.O₂ 明显下降;而在给药 20min 以后,前者较后者显著增高。HB 在给药后,TLXF 组较 NS 组为高,但无统计学意义,给药 10min 后 2 者曲线基本一致。由于 HB.T 是 HB.O₂ 与 HB 相加得出,而 HB 2 组差异不大,故 HB.T 与 HB.O₂ 的曲线变化类型基本一致,但变化幅度较小。

3 讨论

自 1977 年 Jobsis^[6] 首先报道 NIRS 应用于血红蛋白氧合状态的监测以来,这项技术做为一种实时测量组织血红蛋白氧合状态的有效非侵入性的方法已得到广泛的认同和应用。由 HB.O₂ 和 HB 相加得出的 HB.T 在红细胞比容变化不大的情况下是反映脑血容量的一个指标^[7],由于动脉血中 HB.O₂ 是血

红蛋白的主要形式,故 HB.O₂ 的增减首先反映出脑组织的动脉供血状况。从本文报告的结果来看,由于颈总动脉的阻断和血压的降低,使脑组织的供血明显减少,故表现为 HB.O₂ 的下降和 HB 的上升,而以前者更为明显,故 HB.T 也下降。再灌注后,二者向相反的方向变化,HB.O₂ 迅速上升而 HB 下降,均超过造模前基线水平,说明脑组织处于高灌注状态。高灌注后 NS 组逐渐进入低灌注期,表现为 HB.O₂ 及 HB.T 的下降至基线水平以下和 HB 的复升。这种变化规律与文献报道的用激光多普勒脑组织表面直接测定脑血流量的方法测定的脑缺血再灌注后的脑血流变化规律一致^[8]。与上述脑血流的变化趋势不同,用 TLXF 后,早期由于该药的降压作用,出现与血压相关的 HB.O₂ 和 HB.T 的下降,但是,该组没有出现如 NS 组一样的低灌注期,表现为 HB.O₂ 和 HB.T 的水平高于或接近于基线水平而较生理盐水组明显为高。从两组的 HB.O₂ 和 HB 的比较来看,影响 HB.T 不同的主要因素是 HB.O₂,而 HB 两组之间相差不大。故可认为 TLXF 引起的脑组织血容量的增加,主要是增加了动脉的供血。然而,由于 HB.O₂ 的增加较之 HB.T 更为明显,故可以认为 TLXF 尚可能影响到脑组织中血氧代谢的其它环节,如氧的消耗量等,尚需进一步研究证实。

TLXF 以益气活血化瘀立法,由中药黄芪、川芎、丹参等组成,大量的药理研究证明这些药物具有扩张血管、改善微循环、抗血栓、抗缺氧等作用。本文的研究结果显示,该药可明显改善脑缺血再灌注动物的脑组织血氧代谢,增加脑组织血液容量,故该药能在缺血性脑血管病的治疗中取得较好的疗效。至于该药的降压作用,根据我们的观察,其作用时间较短,在注药后早期 10min 内与生理盐水组比较有明显差异,而在此后两组血压逐渐趋于一致。故这种降压作用是暂时的现象。

参考文献

- 1 傅仁杰. 通络熄风注射液治疗急性脑梗塞的临床研究. 中国医药学报, 1993, 8(2): 24
- 2 章少华, 傅仁杰. 通络熄风注射液对氧自由基和脂质过氧化反应的影响. 中日友好医院学报, 1996, 10(1): 37
- 3 酒谷熏. 中国实用内科杂志, 1996, 16(11): 690
- 4 David S. Warner, John C. Godersky and Maj-lis Smith. Failure of pre-ischemic lidocaine administration to ameliorate global ischemic brain damage in the rat. Anesthesiology, 1988, 68: 73~78
- 5 陈清, 凌世长, 郑鸿伟, 等. 牛磺酸对大鼠脑缺血再灌注损伤时内皮素变化的影响. 中国病理生理杂志, 1994, 10(5): 533
- 6 Jobsis, F. F. Non-invasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. science, 1977, 198: 1264~1267
- 7 Fumihiko Okada, Yukiko Tokumitsu, Yoko Hoshi and Mamoru Tamura. Gender- and handedness-related differences of forebrain oxygenation and hemodynamics. Brain Research, 1993, 601: 337
- 8 Ulrich Dirnag, Kiyoshi Niwa, Gabriele Sxt and Arno Villringer. Cortical hypoperfusion after global forebrain ischemia in rats is not caused by microvascular leukocyte plugging. Stroke, 1994, 25(5): 1028~1038

(收稿: 1997-03-10)