

醒脑再造胶囊对大鼠血瘀性脑缺血模型血液流变学的影响

邢亮¹, 王力男², 苗明三^{2*}, 王灿², 史晶晶² (1.中美华医(河北)制药有限公司, 河北 三河 065201; 2.河南中医学院, 郑州 450008)

摘要: 目的 探讨醒脑再造胶囊对血瘀性脑缺血大鼠模型血液流变学的影响。方法 采用肌内注射地塞米松造血瘀模型, 双侧颈总动脉结扎造脑缺血模型。将血瘀模型大鼠分为 6 组, 分别灌服大、中、小剂量的醒脑再造胶囊混悬液、中风回春片混悬液和同体积生理盐水(2 组), 另设一组空白对照组, 每天给药 1 次, 连续给药 11 d。实验结束时, 动物麻醉后分离两侧颈总动脉作结扎术, 完全空白组和其中一组生理盐水组施假手术。断头取血, 肝素抗凝, 测全血黏度、血浆黏度、红细胞刚性、红细胞聚集指数等。结果 与模型组比较, 大、中、小剂量醒脑再造胶囊组和中风回春片组均可显著降低全血黏度, 显著降低全血低切还原黏度和全血低切黏度; 中剂量醒脑再造胶囊组可使模型大鼠血浆黏度明显降低; 醒脑再造胶囊组可显著降低全血高切还原黏度、全血高切黏度、红细胞刚性和红细胞聚集指数。结论 醒脑再造胶囊可显著改善大鼠血瘀性脑缺血模型血液流变学指标。

关键词: 醒脑再造胶囊; 脑缺血; 血液流变学

中图分类号: R965.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2010)05-0377-03

Effects of Xingnaozai-zao Capsule on the Hemorheology of Blood Stasis and the Cerebral Ischemia Rat Models

XING Liang¹, WANG Linan², MIAO Mingsan^{2*}, WANG Can², SHI Jingjing² (1.Zhongmei Huayi (Hebei) Manufactures Drugs, The Limited Company, Sanhe 065201, China; 2.Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the effects of Xingnaozai-zao capsules on the hemorheology of blood stasis and the cerebral ischemia rat models. **METHODS** The blood stasis rat models were induced by intramuscular injection of the dexamethasone, and the cerebral ischemia rat models were induced by bilateral common carotid artery ligation. The blood stasis model rats were divided into six groups, rats were fed with large, medium and small-dose Xingnaozai-zao capsule suspension, Zhongfenghuichun tablet suspension and the same volume of saline (two groups), and the other set up a group of blank control group, administered one time per day, continuous administration for 11 d. At the end of the experiment, the two common carotid arteries were applied by ligation after anesthesia animals separated, completely blank group and one group of saline group were implemented by the sham-operated. And then, decapitated blood, heparin anticoagulation, measured whole blood viscosity, plasma viscosity, erythrocyte rigidity, erythrocyte aggregation index. **RESULTS** Compared with model group, large, medium and small-dose Xingnaozai-zao capsule and Zhongfenghuichun group could significantly reduce WBV, significantly reduce low-shear whole blood viscosity reduction and low-shear whole blood viscosity. Middle dose Xingnaozai-zao capsule can obviously decrease plasma viscosity. Xingnaozai-zao capsule can significantly (obviously) reduce high-shear whole blood reduction viscosity, high shear whole blood viscosity, erythrocyte rigidity and erythrocyte aggregation index. **CONCLUSION** Xingnaozai-zao capsule could significantly improve the hemorheology of the blood stasis and cerebral ischemia rat models.

KEY WORDS: Xingnaozai-zao capsules; cerebral ischemia; hemorheology

醒脑再造胶囊主要由石菖蒲、胆南星、僵蚕等药组成, 具有化痰醒脑, 祛风活络的功效, 临床主要用于神志不清、语言蹇涩、口角流涎、肾虚痿痹、筋骨酸痛、手足拘挛、半身不遂及脑血栓形成的恢复期和后遗症等疗效较好, 为探讨其作用特点, 以大鼠肌注地塞米松复制成瘀血模型, 双侧颈总动脉

结扎造脑缺血模型, 观察了醒脑再造胶囊对血瘀性脑缺血模型血液流变学的影响。

1 实验材料

1.1 实验药品

醒脑再造胶囊, 中美华医(河北)制药有限公司生产, 批号 040903, 口服, 一次 4 粒, 一日 2 次,

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09103-324); 河南省高等学校创新人才培养工程(2004-23)

作者简介: 邢亮, 男, 工程师 Tel: 13833660392

E-mail: XingLiang66@126.com

*通信作者: 苗明三, 男, 教授, 博士

Tel: (0371)

65962546 E-mail: miaomingsan@163.com

每粒 0.35 g; 地塞米松磷酸钠注射液(DX)(江苏涟水制药厂, 批号: 041129); 中风回春片(河南禹州市药王制药有限公司, 批号: 050504); 肝素钠(上海生物化学试剂公司, 批号 050406)。

1.2 动物

大鼠, Wistar, II 级, 河北省医学实验动物中心提供, 实验动物合格证号 608154。

1.3 仪器

LBY-NJ 血液凝聚仪(北京普利科贸集团)。

2 实验方法与结果

取体重 180~200 g 的 Wistar 大鼠 70 只, ♂, 随机均匀分为 7 组, 其中造血瘀模型 6 组, 另设一空白对照组。造血瘀模型 6 组均于第 1 天开始, 每日于大鼠大腿内侧肌注地塞米松溶液 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每天在不同的后腿上注射给药, 连续给药 10 d; 空白对照组不给地塞米松, 仅注射同体积生理盐水。造模型 6 组分别灌服大、中、小剂量的醒脑再造胶囊混悬液(给药剂量为 0.92, 0.46, $0.23 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), 中风回春片混悬液($1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)及同体积生理盐水(2 组), 空白对照组灌同体积的生理盐水, 每天给药 1 次, 连续给药 11 d, 于第 11 天灌相应药物后 1 h(禁食 10 h), 用 10%水合氯醛 $0.35 \text{ mL} \cdot (100 \text{ g})^{-1}$ 腹腔注射麻醉大鼠, 大鼠麻醉后, 作颈部正中切口, 分离双侧颈总动脉, 动脉下各置一合适长度的手术线, 结扎血管, 其中造血瘀模型灌生理盐水的 2 组中, 有 1 组仅麻醉动物, 暴露双侧颈总动脉但不结扎; 空白对照组只麻醉动物, 暴露双侧颈总动脉但不结扎。各组动物结扎(或假手术)30 min 后断头取血。肝素抗凝, 测全血黏度、血浆黏度、全血比黏度、红细胞刚性、红细胞聚集指数等^[1-2]。结果见表 1、表 2。

与空白对照组比, 血瘀假手术组全血黏度(200)明显升高($P<0.05$), 全血黏度(30, 5, 1)显著升高($P<0.01$), 说明造血瘀模型成功; 血瘀加手术(模型)组全血黏度(200, 30, 5, 1)均显著升高($P<0.01$), 血浆黏度明显升高($P<0.05$), 说明血瘀加脑缺血手术使血瘀情况进一步加重。与血瘀加手术(模型)组比, 大、中、小剂量醒脑再造胶囊组和中风回春片组均可使全血黏度(200, 30, 5, 1)显著降低($P<0.01$), 中剂量醒脑再造胶囊组可使模型大鼠血浆黏度明显降低($P<0.05$)。

与空白对照组比, 血瘀假手术组全血高切还原黏度明显升高($P<0.05$), 全血低切还原黏度显著升高($P<0.01$), 红细胞刚性、红细胞聚集指数、全血高切黏度和全血低切黏度均显著性升高($P<0.01$), 说明造血瘀模型成功, 使血液流变学指标显著发生变化; 血瘀加手术(模型)组全血高切还原黏度、全血低切还原黏度、红细胞刚性、红细胞聚集指数、全血高切黏度和全血低切黏度均显著性升高($P<0.01$), 说明血瘀加脑缺血手术可使血瘀情况进一步加重。与血瘀加手术(模型)组比, 大、中、小剂量醒脑再造胶囊组和中风回春片组可使全血低切还原黏度和全血低切黏度均显著性降低($P<0.01$); 大剂量醒脑再造胶囊组可红细胞刚性明显降低($P<0.05$)、红细胞聚集指数和全血高切黏度显著降低($P<0.01$); 小剂量醒脑再造胶囊组可使全血高切还原黏度、全血高切黏度、红细胞刚性均显著降低($P<0.01$), 红细胞聚集指数明显降低($P<0.05$); 中风回春片组使全血高切还原黏度和红细胞刚性明显降低($P<0.05$), 使红细胞聚集指数和全血高切黏度显著性降低($P<0.01$)。

表 1 醒脑再造胶囊对大鼠血瘀性脑缺血模型全血黏度和血浆黏度的影响($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Effects of Xingnaozaizao capsules on the level of mpqs and mpas in blood stasis and cerebral ischemia rat models ($n=10$, $\bar{x} \pm s$)

组 别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	全血黏度/mpqs				血浆黏度/mpas
		200	30	5	1	
空白对照组		$5.358 \pm 0.336^{2)}$	$7.146 \pm 0.512^{2)}$	$12.42 \pm 1.01^{2)}$	$28.16 \pm 3.80^{2)}$	$1.251 \pm 0.017^{1)}$
血瘀假手术组		$5.806 \pm 0.449^{3)}$	$8.535 \pm 0.911^{4)}$	$17.33 \pm 2.81^{2)4)}$	$44.38 \pm 6.55^{2)4)}$	1.263 ± 0.029
血瘀加手术组		6.091 ± 0.198	9.742 ± 0.958	20.90 ± 2.21	55.29 ± 6.85	1.274 ± 0.025
中风回春片组	1.50	$5.523 \pm 0.328^{2)}$	$7.914 \pm 0.606^{2)}$	$15.59 \pm 2.74^{2)}$	$39.95 \pm 11.35^{2)}$	1.259 ± 0.025
大剂量醒脑再造胶囊	0.92	$5.569 \pm 0.375^{2)}$	$7.676 \pm 0.491^{2)}$	$14.65 \pm 1.25^{2)}$	$34.14 \pm 2.19^{2)}$	1.28 ± 0.070
中剂量醒脑再造胶囊组	0.46	$5.413 \pm 0.752^{2)}$	$7.780 \pm 1.009^{2)}$	$17.57 \pm 2.22^{2)}$	$38.83 \pm 8.69^{2)}$	$1.248 \pm 0.019^{1)}$
小剂量醒脑再造胶囊组	0.23	$5.124 \pm 0.775^{2)}$	$7.523 \pm 1.088^{2)}$	$15.03 \pm 2.18^{2)}$	$39.07 \pm 6.07^{2)}$	1.253 ± 0.036

注: 与血瘀加手术组(模型)比, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; 与空白对照组比, ³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.01$

Note: Compared with model group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; Compared with blank control group, ³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.01$

表2 醒脑再造胶囊对血瘀性脑缺血大鼠模型全血高低切黏度、红细胞刚性及聚集指数的影响(n=10, $\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Effects of Xingnaozaizao capsules on the high and low shear whole blood viscosity, erythrocyte rigidity and RBC aggregation index in blood stasis and cerebral ischemia rats models (n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ g·kg ⁻¹	全血高切 还原黏度	全血低切 还原黏度	红细胞 刚性	红细胞 聚集指数	全血高 切黏度	全血低 切黏度
空白对照组		7.646±0.474 ²⁾	47.654± 5.903 ²⁾	5.76±0.40 ²⁾	5.274±0.670 ²⁾	4.285±0.280 ²⁾	22.48±2.55 ²⁾
血瘀假手术组		8.339±0.826 ³⁾	72.724±12.548 ²⁾⁴⁾	6.50±0.41 ⁴⁾	7.435±1.030 ²⁾⁴⁾	4.731±0.241 ⁴⁾	36.92±6.35 ¹⁾⁴⁾
血瘀加手术组		8.805±0.379	94.112±14.054	6.65±0.54	9.110±1.369	4.841±0.172	44.00±6.43
中风回春片组	1.50	7.951±0.966 ¹⁾	67.470±16.450 ²⁾	5.87±0.66 ¹⁾	7.332±1.926 ²⁾	4.396±0.346 ²⁾	31.72±8.96 ²⁾
大剂量醒脑再造胶囊组	0.92	8.221±0.920	58.887± 3.530 ²⁾	5.92±0.64 ¹⁾	6.186±0.542 ²⁾	4.418±0.319 ²⁾	29.83±9.00 ²⁾
中剂量醒脑再造胶囊组	0.46	8.009±1.277	66.884±16.799 ²⁾	6.08±0.85	7.238±1.821 ¹⁾	4.585±0.615	32.31±6.44 ²⁾
小剂量醒脑再造胶囊组	0.23	7.650±1.278 ²⁾	69.919±11.970 ²⁾	5.75±0.73 ²⁾	7.663±0.854 ¹⁾	4.100±0.659 ²⁾	31.21±5.00 ²⁾

注：与血瘀加手术(模型)组比，¹⁾P<0.05，²⁾P<0.01；与空白对照组比，³⁾P<0.05，⁴⁾P<0.01

Note: Compared with model group, ¹⁾P<0.05, ²⁾P<0.01; Compared with blank control group, ³⁾P<0.05, ⁴⁾P<0.01

3 讨论

目前缺血性脑血管病已居人类死亡原因之首，具有极高的致死率和致残率。在其发展形成过程中，许多因素与此相关，国外研究表明：40%以上的脑血管病都可发生血液流变学方面的异常变化，而认知机能与脑血流有密切的相关性，当微循环的血液流动状态异常导致脑缺氧时，可很快使大脑发生代谢障碍，引起细胞损害、神经元变性，造成大脑不可逆损伤甚至死亡，出现神志不清、语言蹇涩、口角流涎，手足拘挛、半身不遂等症状^[3-4]。中医认为脑血供障碍所引发的脑病是由于年老体衰气血亏虚、气虚神疲导致脑髓空虚、痰瘀阻滞清窍的本虚标实之证^[5]。醒脑再造胶囊方中石菖蒲开窍宁神、化湿和胃；胆南星清热化痰、息风定惊；僵蚕息风定惊、祛风止痛、化痰散结，诸药共用，共奏化痰醒脑，祛风活络之功。已报道醒脑再造胶囊可显著改善大鼠血瘀性脑缺血模型脑部的能量代谢、改善缺血所致的脑组织形态的病理变化^[6]。本研究表明，大鼠肌注地塞米松溶液可成功建立血瘀模型，再实施双侧颈总动脉结扎可加重大鼠血瘀状态，其中血瘀性脑缺血模型大鼠全血还原黏度、全血黏度均增高，说明血黏度增高，血液黏度增高会引起血流阻力增加，使血流减慢，最后血流停滞，直接影响脏器血液供应，进一步加重脑缺血症状。醒脑再造胶囊可显著改善大鼠血瘀性脑缺血模型血液流变学

各指标，使大鼠全血黏度、血浆黏度、全血还原黏度、红细胞刚性、红细胞聚集指数等均显著降低。提示醒脑再造胶囊可通过改善机体血瘀状况，提高脑组织耐缺血缺氧能力。本研究为醒脑再造胶囊在临床脑血管疾病方面的应用提供了实验依据。

REFERENCES

[1] CHEN Q. Research Methodology of Chinese Traditional Medicine Pharmacology (中药药理研究方法学) [M]. Beijing: The People's Health Publisher, 2006: 554, 556.

[2] MIAO M S, CHENG Z X, ZAI Y B, et al. Establishment of blood stasis and brain ischemia rats model [J]. Tradit Chin Drug Res Chin Pharmacol (中药新药与临床药理), 2007, 18(1): 1-8.

[3] HUANG R R, MING L, CAO X, et al. Effect of extract of astragalus on inflammatory response induced by local cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Acta Univ Med Anhui(安徽医科大学学报), 2005, 40(6): 508-513.

[4] TANG G R, ZHANG Z B, YU S Z. Effects of Naolisu granules on the rat models with cerebral ischemia [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med(广州中医药大学学报), 2005, 22(5): 383-387.

[5] XIE J W, AI C Z, FENG X M, et al. Interventional effect of astragalus injection plus isometric hemodilution therapy on senile cerebral infarction patients with blood stasis syndrome in hemorrheology [J]. Chin J Clin Rehabil(中国临床康复), 2006, 10(3): 185-189.

[6] MIAO M S, ZHANG G L, ZHANG Y L, et al. The influence of Xingnaozaizao capsules on the platelet aggregation brain ischemia model rats and the organization in brain [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2007, 23(3): 69-70.

收稿日期：2009-10-15