

健神利水 I 号与醒脑消肿胶囊对血管源性 脑水肿治疗作用的实验研究

刘 泰¹ 唐宇平² 曾祥发¹ 陆 晖¹ 吕 晶²

摘要 目的:观察五苓散分别加活血祛瘀药三七、丹参和清火化痰开窍药石菖蒲、夏枯草后,对血管源性脑水肿的疗效差异,并探讨引起差异的机理。方法:用自体无肝素新鲜血注入法制作脑出血脑水肿动物模型,观察并检测 12h 和 24h 两个时间点的脑系数、脑含水量、伊文思蓝含量。结果:两中药组在降低脑系数、脑含水量、伊文思蓝含量上差异均有显著性($P<0.01$),其中健神利水 I 号作用优于醒脑消肿胶囊($P<0.05$)。结论:本实验表明,在 12h 内已出现血管源性水肿,并随时间推移脑水肿有进一步加重的趋势;加用三七、丹参的五苓散(即健神利水 I 号)与加石菖蒲、夏枯草的五苓散(即醒脑消肿胶囊)比较,健神利水 I 号对血脑屏障的保护作用要强于醒脑消肿胶囊。

主题词 脑水肿/中医药疗法 @ 健神利水 I 号 @ 醒脑消肿胶囊

本研究通过观察实验性兔脑水肿后脑组织伊文思蓝含量/脑系数及脑组织含水量,分析健神利水 I 号和醒脑消肿胶囊改善脑血管通透性的作用,证实其保护血脑屏障的功能。

1 材料

动物:新西兰大耳白兔,广西中医学院实验动物中心提供,桂医动字第 120006 号。

试剂:伊文思蓝,进口分装,批号 82-11-02,购自上海化学试剂采购供应站。

药品:健神利水 I 号由三七 15g,丹参 15g,茯苓 10g,猪苓 10g,泽泻 10g,白术 10g,桂枝 10g 组成,广西中医学院第二附属医院药房提供,用韩国产煎药机煎成 200ml 药液,真空密封袋 4℃ 保存。醒脑消肿胶囊:批准文号南药(96)05079,由夏枯草 15g,石菖蒲 15g,茯苓 10g,猪苓 10g,泽泻 10g,白术 10g,桂枝 10g 组成,广西中医学院第二附属医院制剂室提供。戊巴比妥钠:中国医药集团上海化学试剂公司提供(批号:2000-5-22)。

2 方法

2.1 实验方法:建立动物模型按 Sawyer 法^[1],参照图谱^[1]找到左侧尾壳核区域:AP₂,V₄L₄;剪去头部兔毛,

沿矢状缝作一长约 5cm 切口,剥离皮下组织,将骨膜用纱布推向左右两侧,暴露前囟及人字缝尖。用骨钻在前囟前 2.5mm,向左旁开 4mm 作一直径约 3mm 小孔至硬脑膜上,将一根长约 12cm 的针头固定在定向仪的电极上,移动滑杆,使针头进入脑组织内约 4mm(尾壳核)。切开兔耳中央动脉,取新鲜血 1.5ml,在 2min 内匀速注入兔尾壳核区域,形成兔颅内出血水肿模型。

2.2 动物的分组与处理:按随机、对照、均衡原则。先用区组随机法将动物分为 4 组:假手术对照组、造模组、健神利水 I 号用药组、醒脑消肿胶囊组,再按完全随机法将每组动物分为 12h 和 24h 两个时间段进行观察,每组 8 只动物,每时间段 4 只动物,共 32 只新西兰兔。中药给药量为 11.5ml/kg,均于实验前 30min 经胃管注入,分别于 12h 和 24h 以空气栓塞法处死。

2.3 实验指标测定

2.3.1 脑系数测定:造模前动物称重,实验结束断头取脑称取全脑重,以下列公式计算:脑系数=全脑重/体重×100%。

2.3.2 脑含水量:湿重标本取兔脑左半球针孔前脑组织,全层大小约 0.5cm×1cm×1cm,称取湿重后将标本置于 90℃ 烘箱 24h 后测干重,按 Eliot 公式计算:脑含水量=(湿重-干重)/湿重×100%。

2.3.3 脑组织中伊文思蓝含量:伊文思蓝(μg/g 湿脑重)=测定光密度×标准液中 μg/1 个光密度×(25ml/湿脑重)。注:伊文思蓝注射时间/剂量:为避免血液中伊文思蓝随自体血造模所造成的干扰,故注射时间均为自体血造模后立即以 1ml/kg 量注射伊文思蓝。

2.3.4 病理学检查:常规用 10% 甲醛固定 1 周后脱水、透明、HE 染色、浸蜡、包埋、切片、铺片、封片处理后用 400 倍光学显微镜观察。

2.4 统计学处理方法:计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态性检验用矩法,组间比较用 F 检验,组间两两比较用 q 检验,时间段(同组)内比较用 t 检验,方差不齐用秩和检验。统计软件使用华西医科大学的 PEMS 统计软件。

3 结果

3.1 对脑系数、脑含水量及伊文思蓝含量的作用:见附表。实验结果表明,两个用药组的脑系数与脑组织含

基金项目:广西壮族自治区卫生厅基金资助项目(桂卫字 9925)

1 广西中医学院第二附属医院神经内科,南宁市南京路 39 号(530011)

2 广西中医学院

收稿日期:2002-03-15;修回日期:2002-04-18

附表 各组脑系数、脑含水量及伊文思蓝含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	兔数	脑系数		脑含水量(%)		伊文思蓝($\mu\text{g/g}$ 湿脑重)	
		12h	24h	12h	24h	12h	24h
假手术对照组	8	0.790 $\pm$ 0.012	0.792 $\pm$ 0.016	77.86 $\pm$ 0.20	77.84 $\pm$ 0.22	2.40 $\pm$ 1.02	2.40 $\pm$ 1.02
造模组	8	0.862 $\pm$ 0.010	0.886 $\pm$ 0.012	80.12 $\pm$ 0.34	81.20 $\pm$ 0.42	12.48 $\pm$ 1.04	15.20 $\pm$ 1.30
健神利水 I 组	8	0.800 $\pm$ 0.012 $^{* \Delta}$	0.840 $\pm$ 0.010 $^{* \Delta}$	78.40 $\pm$ 0.42 $^{* \Delta}$	79.26 $\pm$ 0.44 $^{* \Delta}$	6.40 $\pm$ 1.26 $^{* \Delta}$	8.26 $\pm$ 1.04 $^{* \Delta}$
醒脑消肿胶囊组	8	0.838 $\pm$ 0.018 *	0.858 $\pm$ 0.011 *	79.23 $\pm$ 0.36 *	80.02 $\pm$ 0.34 *	9.24 $\pm$ 1.60 *	10.30 $\pm$ 1.08 *

* 与造模组比较, $P < 0.01$; Δ 与醒脑消肿胶囊组比较, $P < 0.05$

水量均低于造模组,与造模组相比,其差异有统计学意义($P < 0.01$),而其中健神利水 I 组与醒脑消肿胶囊组的差异也有显著性($P < 0.05$),提示两中药配方对脑组织有脱水作用,在 12h 时已发挥作用,至 24h 仍然有效,两中药组在 24h 时间点对脑系数、脑含水量、伊文思蓝均有降低作用,而健神利水 I 号对脑组织的脱水作用无论在 12h 还在 24h,均强于醒脑消肿胶囊。两中药组与造模组对血脑屏障保护作用比较,其差异有显著性($P < 0.01$),且健神利水 I 号的伊文思蓝含量要高于 12h 时脑内伊文思蓝含量,表明了本实验在 12h 内已出现血管源性水肿,并随时间推移有进一步加重的趋势,而两药组血脑屏障(BBB)起到了保护作用,其中健神利水 I 号对 BBB 的保护作用要强于醒脑消肿胶囊。

3.2 病理检查所见:12h 细胞间隙增大,内有粉红色渗出(血浆蛋白渗出后伊红染色征),细胞不肿胀,锥体细胞呈常规锥体形或多角形,24h 细胞间隙进一步增大,渗出增加,细胞肿胀,锥体细胞呈圆形或椭圆形。

4 讨论

BBB 的受损是血管源性脑水肿产生的核心病理环节, BBB 功能正常时能阻止血管内一些大分子物质的透过。当 BBB 受损时,血浆成分从血管内渗出到组织间隙。伊文思蓝是一种常用的脑血管通透性指示剂,它与血清蛋白结合,能直接显示出白蛋白透过 BBB 的范围,通过脑组织伊文思蓝的定量测定则可更确切地了解 BBB 损伤状况。本实验提示动物模型脑出血在 12h 内已出现血管源性水肿,并随时间推移脑水肿有进一步加重的趋势。本实验中,实验组脑组织伊文思蓝明显高于假手术组同部位脑组织,说明实验组有 BBB 损害。而健神利水 I 号组和醒脑消肿胶囊组同部位脑组织伊文思蓝含量值均低于造模组,又说明此二药方对于兔脑水肿 BBB 有保护作用($P < 0.01$),且健神利水 I 号组对 BBB 的保护作用要强于醒脑消肿胶囊组($P < 0.05$)。健神利水 I 号与醒脑消肿胶囊二方均是《伤寒论》中五苓散的加味方,其中健神利水 I 号是在五苓散中加用活血药三七、丹参而成,醒脑消肿胶囊则在五苓散中加用清热开窍化痰药石菖蒲、夏枯草而成。

由于五苓散的利尿作用缓和且维持时间长,平均排尿量大于速尿,且水肿时利尿,脱水时抗利尿,不易致水电解质紊乱,对血压的升高有温和且持续时间长的降低作用,可以弥补常规所用的以甘露醇为代表的高渗性脱水剂和以速尿为代表的利尿脱水剂之不足,故早在 20 世纪 70 年代已有学者开始重用五苓散治疗脑积水 and 由外伤、炎症、肿瘤所致的脑水肿,总有效率达 90%^[2]。我们多年临床研究使用的健神利水 I 号与醒脑消肿胶囊应用于治疗脑出血后脑水肿,取得较好疗效,总有效率达 80%,在临床应用中未出现低血容量改变,水电解质紊乱,血尿及心、肝、肾等重要脏器的副反应。但醒脑消肿胶囊在兔脑水肿中对 BBB 的保护作用弱于健神利水 I 号的原因,可能是由于后者加入了活血药三七、丹参,其作用机制,可能是在五苓散利尿作用的基础上,除了三七、丹参有活血化瘀通络,改善脑出血早期、血肿周围出现的低灌注状态的功效外,推断还与田七的有效成分三七总皂甙的抗氧化作用^[1]、丹参中丹酚酸 A、丹酚酸 B、丹罗酚酸等水溶性有效成分有较强的抗脂质过氧化和清除自由基作用有关^[4],三七总皂甙对毛细血管通透性增高有非常显著的抑制作用;三七总皂甙对家兔急性脑缺血的脑组织神经细胞膜及血管膜的稳定性有保护作用^[5],丹参的大白鼠实验结果亦显示,丹参注射液可使水肿明显减轻^[6]。因而在五苓散和三七、丹参的共同作用下,健神利水 I 号的 BBB 保护作用更强,二方对自由基的作用还有待进一步研究。

参考文献

- 1 丁·布瑞希著.电生理学方法.上海:上海科技出版社,1963:348-351.
- 2 刘泰.五苓散临床应用和实验研究近况.中国中医药信息杂志,1999,6(7):19-20.
- 3 李麟仙,王子灿,黄志宏.三七皂甙对急性脑缺血的保护作用.中国药理学通报,1991,7(1):56-58.
- 4 黄治森,张均田.丹参中三种水溶性成分的体外抗氧化作用.药学报,1992,27(2):96-99.
- 5 郑虎占,董泽宏,余靖主编.中药现代研究与应用(第一卷).北京:学苑出版社,1997:230-234.
- 6 郑虎占,董泽宏,余靖主编.中药现代研究与应用(第二卷).北京:学苑出版社,1997:1137-1142.