

实 验 研 究

地黄饮子对实验性脑栓塞局部、下丘脑和
肾上腺的组织化学变化观察

中国中医研究院针灸研究所

葛 子 但 凌 宋万成

王志英 孙亚川

地黄饮子治疗中风病症有较好疗效。为了探索地黄饮子的疗效机理,我们就该药对脑栓塞造成动物的脑栓塞局部、下丘脑和肾上腺等进行了形态学和组织化学变化的观察,现将观察结果报告如下:

一、材料和方法

1. 实验动物:健康的成年雄性Wistar大白鼠72只,平均体重为350克左右。

2. 实验性脑栓塞模型的建立:采用Kudo M及Kanck D等方法略加改良。从大白鼠尾静脉取血0.2~0.3毫升,存放于4℃冰箱内24小时,再用1毫升的TB注射器及口径为200微米的5.5号针头吸入0.1ml自家血凝块,加等量生理盐水后,反复推吸2~3次,使之混合成悬浊液。大白鼠用戊巴比妥钠40 mg/kg进行腹腔麻醉,在常规消毒下切开颈部正中皮肤,分离出颈内、颈外及颈总动脉后,把存放自家血凝块的注射器针头插入颈外动脉,进入颈总动脉,最后把针尖放于颈内和颈外动脉的交叉处,慢慢地推入血凝块生理盐水悬浊液,注射完毕后消毒、缝合皮肤。大白鼠麻醉苏醒后,若向手术对侧旋转,表明局部脑栓塞模型已建成。

3. 实验动物分组:72只大白鼠分为三组。(1)单纯脑栓塞组(下简称脑栓塞组):为造模成功的大鼠共44只。(2)中药治疗组(下简称治疗组):在造模成功的大白鼠中随机取出20只进行中药治疗。实验用中药为我所安邦煜主任医师提供的地黄饮子处方及片剂(由熟地黄、巴戟天、山茱萸、石斛、肉苁蓉、附子、五味子、官桂、茯苓、麦门冬、菖蒲、远志等制成)每片3克,碾碎,制成悬浊液2~3 ml,用钝头注射器灌胃,每天一次,每次0.15克/100克体重。(3)手术对照组(下简称对照组):共8只大白鼠,手术方法与脑栓塞组同,只是用等量生理盐水代替自家血凝块注入颈

内动脉。

脑栓塞组、治疗组和对照组动物分别于脑栓塞造膜后、中药治疗后和手术后3天及1、2、3、4、6周,分别取出部分实验动物的全脑及肾上腺进行形态学及碱性磷酸酶(ALP_{ase})、葡萄糖-6-磷酸酶(G-6-P_{ase})、非特异性酯酶(NsE)、苏丹黑B酯类(Sudan B)等组化反应的观察。

二、观察结果

1. 地黄饮子对实验性脑栓塞局部的Sudan B反应观察:脑栓塞3天组动物,患侧大脑皮质呈楔状病变,基底部向皮质表面,楔尖端向脑实质部,病变区有大量充满神经酯类等黑色反应颗粒细胞,核阴性。脑栓塞1周组动物,病变范围扩大,局部水肿,蓝黑色类酯类阳性反应细胞散在分布,局部有膜有鞘神经纤维束内黑色髓磷脂反应减弱。脑栓塞2周组动物,顶颞皮质交界处Sudan B反应消退,胼胝体延续部分有髓神经纤维断裂,阳性反应消退。脑栓塞3~4周组动物,病变范围继续扩大,有时还可见有大小不等的无反应囊腔,在其周围还可以见有大量吞噬了蓝黑色阳性反应物的吞噬细胞。总之,随着脑栓塞时间的延长,病变范围和程度不断扩大和增剧。治疗组动物的脑栓塞局部,其各时期的Sudan B反应变化与脑栓塞组相应时期者相比无显著差异。

2. 地黄饮子对实验性脑栓塞局部毛细血管的ALP_{ase}反应观察:脑栓塞1周组动物,其顶颞皮质楔状病变内的毛细血管壁呈ALP_{ase}阳性黑色反应,毛细血管增殖,弯曲并交织成网,有的动物在其尾壳核及下丘脑水平也可见有毛细血管增殖或充盈现象。脑栓塞2周组动物,除脑皮质外,在海马、丘脑背、外侧核等处也均可见到毛细血管弯曲和交织成网现象。而治疗2周组动物与脑栓塞2周组相比,其病变范围比较

小些,病灶中心毛细血管ALP_{...}反应也比较强些。脑栓塞4周组动物,病变范围增大并出现坏死区液化,形成大小不等的囊腔。脑栓塞6周组动物,病变程度增剧。在中药治疗6周组的4只动物中有1只动物脑皮质楔状病变区毛细血管增殖、弯曲、交织成网,周缘区域毛细血管致密,反应比较强,未呈现退化坏死现象。总之,随着栓塞时间的延长,脑栓塞动物的病变范围及程度逐步加剧,除个别动物外,未发现治疗组动物有特别明显改善情况。

3. 地黄饮子对脑栓塞动物下丘脑的正中隆突微循环的影响和对第III脑室室管膜上皮NSE反应的观察:观察动物有脑栓塞组和治疗组各12只大白鼠,其中除两组各有2只动物,其下丘脑正中隆突内ALP_{...}, G-6-P_{...}反应及微血管分布均相近似外,两组其余各10只动物则均有较为明显的差异。脑栓塞3周组动物,其正中隆突冠状断面外层仅可见到散在的,较窄的毛细血管断段区,G-6-P_{...}及ALP_{...}反应都不太强;而治疗3周动物组,其正中隆突外层内可以清晰见到G-6-P_{...}阳性反应的毛细血管及小血管,管径较粗大,反应较强,交织成网丛,有的伸向中、内层,甚至在室管膜上皮也能见到G-6-P_{...}阳性反应物。观察结果表明,地黄饮子对83%的脑栓塞动物,可以明显增强正中隆突与垂体门脉直接有关的血液循环,从而在一定程度上有促进并加强机体糖类和磷酸酯代谢的趋向。实验结果还表明,地黄饮子对脑栓塞动物下丘脑第III脑室室管膜上皮的NSE反应也有一定程度加强。

4. 地黄饮子对脑栓塞动物肾上腺的影响:观察内容包括肾上腺大小、肾上腺皮质厚度和肾上腺组织内Sudan B的反应情况。附表示,中药治疗1周组动物的肾上腺最长径和皮质厚度,较脑栓塞1周组动物明显增长和增厚,经统计学处理均有显著性差异($P<0.01$ 和 $P<0.05$)。中药治疗2周组动物,其肾上腺最长径和皮质厚度虽也较脑栓塞2周组动物有所增长和增厚,但均无统计学意义。肾上腺组织的Sudan B反应显示,

附表 两组不同时期的肾上腺最长径和皮质厚度比较

分 组	动物数	肾上腺最长径 M±SE(mm)	肾上腺皮质厚度 M±SE(mm)
脑栓塞1周	6	3.45±0.167	0.77±0.08
中药治疗1周	6	4.28±0.164**	1.04±0.08*
脑栓塞2周	7	3.13±0.158	0.84±0.07
中药治疗2周	7	3.78±0.427	1.01±0.07

* 与脑栓塞1周组比较 $P<0.05$

** 与脑栓塞1周组比较 $P<0.01$

脑栓塞1周组动物的肾上腺球状带及束状带内Sudan

B反应较强;中药治疗1周组动物的反应则要微弱得多。两组动物不同时期的肾上腺G-6-P_{...}及ALP_{...}反应相比均无明显差异。实验结果表明,地黄饮子可促进肾上腺皮质增殖和类固醇类激素释放增加。

三、讨论

本实验证明用自家血凝块注射可以造成脑栓塞性贫血的中风模型。我们应用组织化学方法观察到在脑缺血后3~5天,脑皮质、尾壳核有代偿性毛细血管充盈数增加和血流量增加现象;而病变局部与糖代谢有关的葡萄糖磷酸化物、葡萄糖-6-磷酸酶及磷酸类都呈明显减少或耗竭。在光镜下可以见到栓塞2~3天的病变局部外围有大量吞噬脂类颗粒的巨噬细胞;在胼胝体等处的粗大有膜有神经纤维束,脱髓现象非常明显。实验结果表明,经用地黄饮子治疗后,局部病变改变不明显,糖与脂类代谢也未见有明显改善现象。

已知下丘脑为植物神经系统调节中枢,而正中隆突又是下丘脑垂体神经内分泌物质交换的枢纽。从地黄饮子能明显促进下丘脑正中隆突与垂体门脉直接有关的血循环,使肾上腺皮质有较为明显的增殖和类固醇类激素有较明显释放中提示,地黄饮子治疗脑栓塞性贫血中风的疗效,非常有可能是通过其“滋肾阴、补肾阳”的功用,激发了下丘脑—垂体—肾上腺轴的功能,改善了机体神经内分泌调节而取得的。至于地黄饮子对脑栓塞性贫血的局部病变影响有待继续研究。

1992年中医期刊征订启事

《湖北中医杂志》湖北中医学院主办,国内外公开发行。本刊以提高为主,兼顾普及,讲求实效。辟有老中医经验、临床报道、学术探讨、医案医话、方药与治则、针灸经络、医林笔谈、实验研究、自学之友、讲座、短篇报道等栏目。本刊为双月刊,每册定价0.80元。国内代号:38—52,国外代号:BN 753。请到当地邮局(所)订阅。国外读者请与中国国际图书贸易总公司(北京399信箱)联系。

《中国医学文摘—中医》本刊是全国性检索刊物,刊载全国性公开发行的130余种近期医学刊物中有关中医中药及中西医结合文献摘要,为中医科研、教学、临床工作者提供情报信息和文献检索,是基层医务工作者良师益友。本刊为双月刊,16开本、64页,每册定价1.85元,期刊代号:2—633,国内外公开发行,欢迎订阅。国内读者请到当地邮局订购,国外读者请与中国国际图书贸易总公司(北京399信箱)联系,国外代号:BM299。