

注射用丹参多酚酸对大鼠中动脉缺血再灌注大鼠脑水肿改善作用

薛子卓¹, 郭娜¹, 李德坤^{2,3}, 姚宇晴^{2,3}, 万梅绪^{2,3}, 李智^{2,3}, 原景^{2,3}, 聂永伟⁴, 庄朋伟¹, 张燕欣^{2,3*}, 鞠爱春^{2,3*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

3. 天津市中药注射剂安全性评价重点实验室, 天津 300410

4. 南开大学医学院, 天津 300071

摘要: **目的** 考察注射用丹参多酚酸(SAFI)对大鼠中动脉缺血再灌注(MCAO/R)大鼠脑水肿的药效作用。**方法** 线栓法构建 MCAO/R 大鼠模型, 将造模成功的大鼠随机分为模型组、布美他尼(阳性药, 0.2 mg·kg⁻¹)组和 SAFI 低、中、高剂量(5.80、11.61、23.31 mg·kg⁻¹)组, 假手术组大鼠仅做血管分离, 不插入线栓。每天 1 次、连续尾 iv 给药 14 d, 假手术组和模型组给予 0.9%氯化钠注射液。给药前后对各组大鼠进行称质量和神经功能评分; 给药后采用 TTC 染色法检测脑梗死体积, 称质量法检测脑含水量, 核磁共振检测脑水肿体积、水分子表观弥散系数(ADC); HE 染色观察脑组织病理形态。**结果** 给药前大鼠体质量及神经功能评分无差异, 给药 14 d 后, 与模型组比较, SAFI 低、中、高剂量组和布美他尼组体质量明显增加($P<0.01$ 、 0.001), 神经功能评分显著降低($P<0.01$ 、 0.001), 脑组织梗死体积显著缩小($P<0.001$), 脑含水量显著降低($P<0.01$ 、 0.001), 核磁 T2 加权成像(T2WI)序列显示脑水肿体积显著减少($P<0.01$ 、 0.001), 弥散加权成像(DWI)序列显示 ADC 值显著升高($P<0.05$ 、 0.001); HE 染色结果显示 SAFI 对神经细胞肿大和空泡变性均有改善作用。**结论** SAFI 对 MCAO/R 大鼠脑水肿具有明显改善作用。

关键词: 脑水肿; 注射用丹参多酚酸; 核磁; 脑缺血再灌注; 神经功能; 脑含水量

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2025)02-0337-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.02.007

Effect of Salvianolic Acids for Injection on MCAO/R rats with edema

XUE Zizhuo¹, GUO Na¹, LI Dekun^{2,3}, YAO Yuqing^{2,3}, WAN Meixu^{2,3}, LI Zhi^{2,3}, YUAN Jing^{2,3}, NIE Yongwei⁴, ZHUANG Pengwei¹, ZHANG Yanxin^{2,3}, JU Aichun^{2,3}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

3. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of TCM Injections, Tianjin 300410, China

4. School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China

Abstract: Objective To investigate the effect and mechanism of Salvianolic Acids for Injection (SAFI) on cerebral edema in MCAO/R rats. **Methods** The rat model of middle cerebral artery ischemia-reperfusion (MCAO/R) was established by suture method. The successfully modeled rats were randomly divided into model group, SAFI low, medium, and high dose (5.80, 11.61, and 23.21 mg·kg⁻¹) group, and bumetanide (positive drug, 0.2 mg·kg⁻¹) group, with 20 rats in each group. The sham operation group and the model group were given 0.9 % sodium chloride injection once a day for 14 days. The body weight and neurological function score of rats in each group were measured before and after administration. After administration, the volume of cerebral infarction was detected by TTC staining. Brain water content was detected after administration, and nuclear magnetic detection was performed before and after administration. HE staining was used to observe the pathological morphology of brain tissue. **Results** There was no

收稿日期: 2024-06-21

基金项目: 天津市制造业高质量发展专项资金—天津天士力之骄药业有限公司技术中心创新能力建设(ZZY20232088)

作者简介: 薛子卓, 女, 硕士, 研究方向为中药学。E-mail: x13292621226@163.com

*通信作者: 张燕欣, 女, 高级工程师, 从事中药注射剂安全性评价、中药、药理和药物警戒研究。E-mail: zhangyanxin2013@tasly.com

鞠爱春, 男, 正高级工程师, 从事中药注射剂工艺及质量控制研究。E-mail: juach@tasly.com

difference in body weight and neurological function score of rats before administration. After 14 days of administration, compared with the model group, the body weight of SAFI low middle and high dose (5.80, 11.61, and 23.21 mg·kg⁻¹) group, and bumetanide group increased significantly ($P < 0.01$ and 0.001), the neurological function score decreased significantly ($P < 0.01$ and 0.001), the infarct volume of brain tissue decreased significantly ($P < 0.001$), and the brain water content was significantly lower than that of the model group ($P < 0.05$ and 0.001). Magnetic resonance T2 weighted imaging (T2WI) sequence showed a significant decrease in brain edema volume ($P < 0.01$, 0.001), while diffusion-weighted imaging (DWI) sequence showed a significant increase in ADC value ($P < 0.05$, 0.001). HE staining results showed that SAFI could improve the swelling and vacuolar degeneration of nerve cells. **Conclusion** SAFI has a significant improvement effect on cerebral edema in MCAO rats.

Key words: cerebral edema; Salvianolic Acids for Injection; nuclear magnetic resonance; cerebral ischemia-reperfusion; neurological function; brain water content

脑水肿是由多种物理损伤、生化改变等因素共同作用而导致的脑组织继发性改变的病理生理过程,主要表现为脑组织内水分增多、脑体积增大,可导致颅内压增高、脑中线移位等^[1-2]。脑水肿是一个亟待解决的临床问题,缺血性梗死和脑出血不可避免地伴随着脑水肿和脑肿胀,其严重时可将死亡率增加至近 80%^[3]。

脑水肿临床上的防治关键在于降低颅内压,减轻细胞压迫,使健存的大脑细胞,尤其是半暗带区细胞迅速脱离缺血缺氧状态^[4-5]。丹参是 1 种多年生中药草本植物,用于改善血液流动^[6-7],具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痛的功效^[8]。注射用丹参多酚酸(SAFI)是一种中药制剂,其主要组成为丹参,由于其促进血液循环和消血瘀的作用,可降低血黏度,抑制血小板聚集,改善微循环,并能调节纤溶系统,促进纤维蛋白降解及抗自由基,既有利于减轻脑水肿,又有利于减轻脑出血后的缺血性损害^[9-12]。本实验通过构建大鼠中动脉缺血再灌注(MCAO/R)大鼠模型,探讨 SAFI 对大鼠脑水肿的药效作用,为临床应用提供更充实的理论依据,并为后续进行更深入的研究提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

T2000 电子天平(常熟市双杰测试仪器厂);PharmaScan 70/16 US 小动物磁共振成像系统(德国 Bruker 公司);VEM 型小动物麻醉机(上海赞德医疗器械有限公司);SC100 冷却循环水浴(美国 Thermo Scientific 公司);Model1030 核磁共振兼容动物监护仪和门控系统(美国 SA Instrument 公司);ASP300 全自动脱水机、EG1150H 包埋机、RM2235 轮转式切片机、HI1220 烤片机(德国 Leica 公司);DGG-101-2BS 电热鼓风干燥箱(天津市天宇实验仪器有限公司)。

1.2 药品及主要试剂

SAFI(天津天士力之骄药业有限公司,每只装 130 mg,含丹酚酸 100 mg,批号 20220914);异氟烷(EZVET 公司,批号 G45880);0.9%氯化钠注射液(石家庄四药有限公司,批号 1901301601);注射用青霉素钠(山东鲁抗医药股份有限公司,批号 10122004073);布美他尼(美国 Targetmol 公司,批号 131964);TTC 染色液(南京建成科技有限公司,批号 0510A22);苏木精、伊红染色液(厦门迈威生物科技有限公司,批号 210420);二甲苯(天津渤化化学试剂有限公司,批号 20230407);无水乙醇(天津市康科德科技有限公司,批号 220906);中性树胶(美国 National Diagnostics 公司,批号 HS-110);甲醛溶液(默克公司,批号 C15469181)。

1.3 实验动物

120 只雄性 SPF 级 SD 大鼠,体质量 200~240 g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号 SCXK(京)2021-0011,饲养于屏障系统,环境条件符合中国国家标准《实验动物环境及设施》(GB14925-2001),实验严格按照天士力动物管理及福利伦理委员会标准执行(动物伦理号 TSLIACUC-2022-26)。

2 方法

2.1 MCAO/R 模型构建

大鼠适应性喂养 3 d,体质量 220~250 g,术前禁食 12 h。实验前用碘伏将手术器械、线栓等实验相关用品进行消毒,采用异氟烷气体进行麻醉,参照文献报道方法^[13]建立 MCAO/R 模型,线栓插入 1 h 后拔出实现再灌注,手术完成后按照每只 6.0×10^5 U,连续注射 3 d 青霉素钠溶液,以防术后感染。

2.2 动物入组及给药

术后 24 h 对大鼠进行神经功能评分,评分 ≥ 1 判定造模成功即可入组,并立即给药,评分标准见表 1。

表 1 神经功能评分
Table 1 Neurological function scores

评分	观察指标
0	无神经功能缺损症状，肢体功能无明显异常症状
1	轻度神经功能缺损，眯眼，提尾时可见病灶对侧前肢不能完全伸直
2	中度神经功能缺损，提尾时可见病灶对侧前肢屈曲
3	重度神经功能缺损，行走时轻度向偏瘫侧转大圈
4	转小圈不能自发行走，或向对侧跌倒，或意识水平下降

将造模成功的大鼠随机分为模型组、布美他尼（阳性药，0.2 mg·kg⁻¹）组和 SAFI 低、中、高剂量（5.80、11.61、23.21 mg·kg⁻¹，11.61 mg·kg⁻¹ 为临床等效剂量）组，每组 20 只，另取 20 只大鼠作为假手术组。假手术组大鼠仅做血管分离，不插入线栓。SAFI、布美他尼用 0.9%氯化钠注射液稀释配制相应浓度药液，每天 1 次，尾 iv 连续给药 14 d，SAFI 给药体积均为 3 mL·kg⁻¹。假手术组和模型组不进行药物干预，给予等体积 0.9%氯化钠注射液。

2.3 体质量及神经功能评分

参照表 1 标准，对各组大鼠进行给药前后神经功能评分并称其体质量。

2.4 脑梗死体积

每组随机取 6 只大鼠异氟烷气体麻醉后断头取脑，将完整的脑组织放入 -20 °C 冰箱速冻，取出后用刀片从额极至枕叶依次行 2 mm 厚冠状切片，切好的脑片浸入 2% TTC 溶液中染色，37 °C 恒温避光孵育 15 min，翻面继续孵育 15 min，使得组织非梗死区呈玫红色，梗死区则呈白色即可。加入 4% 多聚甲醛溶液固定并拍照，Image J 图像分析软件测定脑梗死体积。

脑梗死体积 = 各切片白色面积之和 / 各切片面积之和

2.5 脑含水量检测

给药 14 d 后，每组随机挑选 6 只大鼠，采用异氟烷气体麻醉后断头取脑，用滤纸擦净表面血迹并称质量，记录为脑湿质量，之后放入烘箱 24 h 烘干后测干质量，计算脑含水量。

脑含水量 = (湿质量 - 干质量) / 湿质量

2.6 核磁检测大鼠脑水肿

每组随机挑选 6 只大鼠，给药前后均进行核磁检测，将大鼠置诱导盒内使用 2.5% 的异氟烷进行诱导麻醉至手捏脚趾无反应，置大鼠动物床上，使用 SC100 水浴系统对大鼠进行保温。

采用大鼠头部表面线圈进行核磁成像，使用 ParaVision 6.0.0 软件进行图像采集，维持麻醉异氟烷浓度为 1.5%~3%，根据呼吸频率调整麻醉剂的用量。

T2 加权成像（T2WI）结构相扫描序列为 T2_TurboRARE，具体扫描参数为：重复时间（TR）/ 回声时间（TE）= 2 958/33 ms，层厚 0.55 mm，层间隔 0.05 mm，单一平面成像范围 35 mm×35 mm，图像大小 256 mm×256 mm，信号平均次数 3。计算 T2WI 水肿体积。

脑水肿体积 = (S₁ + S₂ + S₃ + … + S_n) / n × 0.55

S_n 表示第 n 层图像的水肿面积

弥散加权成像（DWI）扫描序列为 Diffusion_weight_EPI，具体扫描参数为：TR/TE = 3 000/38.2 ms，层厚 0.55 mm，层间隔 0.05 mm，单一平面成像范围 35 mm×35 mm，图像大小 128 mm×128 mm，信号平均次数 6，segments: 4，B 值设置为 0、1 000 s·mm⁻²。

2.7 脑组织病理形态学观察

每组随机取 6 只大鼠异氟烷气体麻醉后断头取脑，将完整的脑组织放入 10% 甲醛溶液中固定，石蜡包埋切片，常规步骤脱水，进行 HE 染色，显微镜下观察并拍照进行形态学分析。

2.8 统计学分析

实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用统计学软件 Graphpad prism 8.0 进行单因素方差分析并做图。

3 结果

3.1 体质量变化

如表 2 所示，各组大鼠给药前体质量无明显差异。给药后，与假手术组比较，模型组大鼠体质量显著降低（ $P < 0.001$ ）；与模型组比较，SAFI 低、中、高剂量组和布美他尼组大鼠体质量显著增加（ $P < 0.01, 0.001$ ）。模型组以及给药各组给药后较给药前无明显差异，假手术组给药后较给药前体质量明显增长（ $P < 0.001$ ）。结果表明 SAFI 有助于 MCAO/R 大鼠饮食及体质量恢复。

3.2 神经功能评分

神经功能评分结果（表 3）显示，造模各组大鼠给药前神经功能缺损评分差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。给药后，与模型组相比，SAFI 低、中、高剂量组和布美他尼组神经功能评分显著降低（ $P < 0.01, 0.001$ ）。模型组给药后较给药前神经功能评分无明显差异，SAFI 各剂量给药组以及布美他尼组给药后较给药前神经功能均有所改善（ $P < 0.001$ ）。

表 2 各组大鼠给药前后体质量变化比较 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 2 Comparison of body weight changes of rats in each group before and after administration ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	体质量/g	
		给药前	给药后
假手术	—	247.9±10.37	275.9±12.36 ^{△△△}
模型	—	233.6±18.06	218.4±11.59 ^{###}
SAFI	5.80	236.7±22.12	254.1±18.15 ^{**}
	11.61	236.6±19.94	251.4±14.22 ^{**}
	23.21	238.1±24.16	258.4±24.67 ^{***}
布美他尼	0.2	248.2±14.93	250.1±12.67 ^{**}

与假手术组比较: ^{###} $P<0.001$; 与模型组比较: ^{**} $P<0.01$ ^{***} $P<0.001$; 与给药前比较: ^{△△△} $P<0.001$ 。

^{###} $P<0.001$ vs sham-operation group; ^{**} $P<0.01$ ^{***} $P<0.001$ vs model group; ^{△△△} $P<0.001$ vs before dosing.

表 3 各组大鼠给药前后神经功能评分比较 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 3 Comparison of neurological function scores before and after administration in rats of each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	神经功能评分	
		给药前	给药后
模型	—	3.33±0.89	3.00±0.85
SAFI	5.80	3.21±0.85	1.78±0.67 ^{**△△△}
	11.61	3.25±0.91	1.70±0.82 ^{**△△△}
	23.21	3.25±0.78	1.69±0.85 ^{***△△△}
布美他尼	0.2	3.08±0.79	1.70±0.95 ^{**△△△}

与模型组比较: ^{**} $P<0.01$ ^{***} $P<0.001$; 与给药前比较: ^{△△△} $P<0.001$ 。

^{**} $P<0.01$ ^{***} $P<0.001$ vs model group; ^{△△△} $P<0.001$ vs before dosing.

结果表明各剂量 SAFI 和布美他尼可以改善 MCAO 大鼠神经功能, 促进神经功能恢复。

3.3 脑梗死体积

如图 1、表 4 所示, 模型组大鼠脑梗死体积较大; 与模型组比较, SAFI 低、中、高剂量组和布美他尼组脑梗死均得到改善, 脑梗死体积比均显著

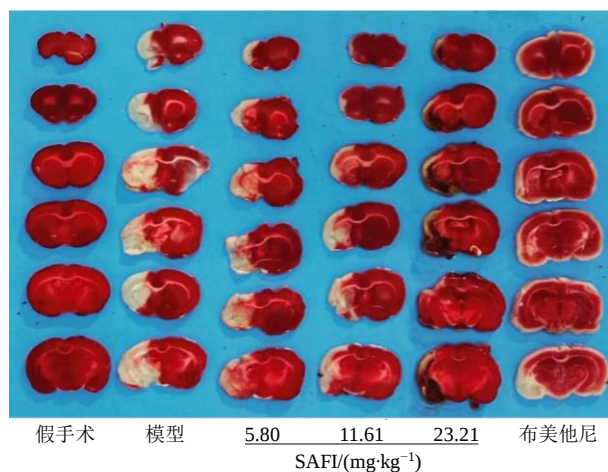


图 1 各组大鼠 TTC 染色结果

Fig. 1 TTC staining results of rats in each group

表 4 各组大鼠脑梗死体积比

Table 4 Cerebral infarct volume ratio in each group of rats

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	脑梗死体积比/%
模型	—	37.60±0.79
SAFI	5.80	21.15±1.54 ^{***}
	11.61	16.11±1.51 ^{***}
	23.21	3.49±0.70 ^{***}
布美他尼	0.2	17.05±1.43 ^{***}

与模型组比较: ^{***} $P<0.001$ 。

^{***} $P<0.001$ vs model group.

降低 ($P<0.001$)。说明 SAFI 不同剂量给药对脑梗死均有一定的疗效, 且随着剂量增大脑梗死体积减小。

3.4 脑含水量检测

给药后, 与假手术组相比, 模型组脑含水量显著升高 ($P<0.001$); SAFI 低、中、高剂量组脑含水量均显著低于模型组 ($P<0.01$ 、 0.001)。结果表明, 不同剂量的 SAFI 对脑水肿均有一定的治疗作用, 且给药剂量越高脑含水量越低。结果见表 5。

表 5 各组大鼠给药后脑含水量 ($\bar{x} \pm s, n=6$)
Table 5 Brain water content of rats in each group after drug administration ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	脑含水量/%
假手术	—	77.54±0.43
模型	—	80.71±0.33 ^{###}
SAFI	5.80	79.09±0.34 ^{**}
	11.61	78.96±0.48 ^{***}
	23.21	78.78±0.30 ^{***}
布美他尼	0.2	78.85±0.10 ^{***}

与假手术组比较: ^{###} $P<0.001$; 与模型组比较: ^{**} $P<0.01$ ^{***} $P<0.001$ 。
^{###} $P<0.001$ vs sham-operation group; ^{**} $P<0.01$ ^{***} $P<0.001$ vs model group.

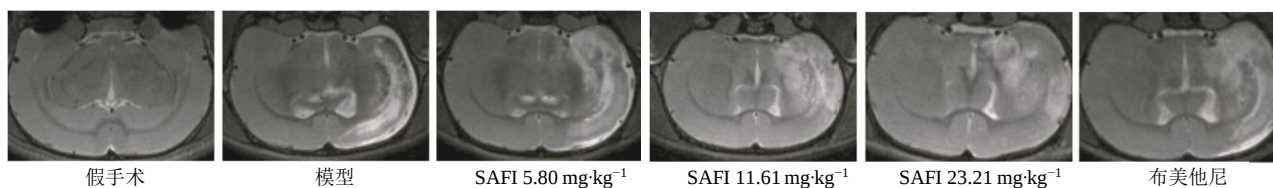


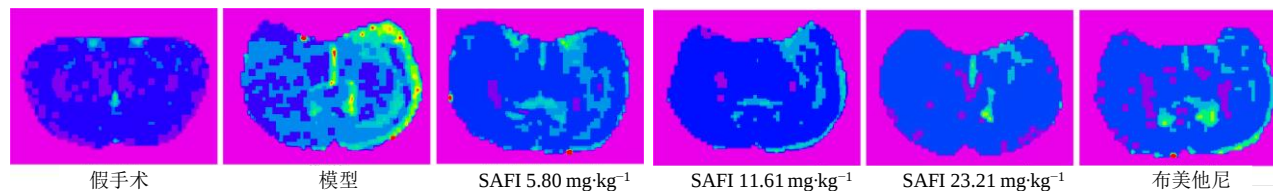
图 2 各组大鼠给药后 T2WI 序列脑核磁图

Fig. 2 T2WI sequence brain nuclear magnetic images of rats in each group after administration

表 6 各组大鼠 T2WI 序列检测脑水肿 ($\bar{x} \pm s, n=6$)
Table 6 T2WI sequence detection of cerebral edema in each group of rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	脑水肿体积/mm ³
模型	—	341.50±11.03
SAFI	5.80	313.90±13.31 ^{**}
	11.61	295.00±9.74 ^{***}
	23.21	95.01±8.25 ^{***}
布美他尼	0.2	290.20±5.44 ^{***}

与模型组比较: ^{**} $P<0.01$ ^{***} $P<0.001$ 。
^{**} $P<0.01$ ^{***} $P<0.001$ vs model group.



深蓝色-大脑正常信号; 淡蓝色-水肿信号; 黄色-水分子弥散受阻, 越深受阻越严重。

Dark blue-normal brain signal; light blue-edema signal; yellow-water molecule dispersion is blocked, the more deeply blocked the more serious.

图 3 各组大鼠给药后 DWI 序列脑核磁图

Fig. 3 DWI sequence brain nuclear magnetic images of rats in each group after administration

3.6 HE 染色观察脑组织病理形态变化

与假手术组相比, 模型组神经细胞肿胀、间距增宽、空泡增多、炎细胞浸润、组织疏松等现象明显; 与模型组相比, 不同剂量 SAFI 和布美他尼对

3.5 核磁检测 SAFI 对脑水肿的影响

3.5.1 核磁 T2WI 检测 SAFI 对 MCAO/R 大鼠脑水肿的影响 T2WI 显示脑水肿的范围、水分含量与体积, 当水肿时, 病变部位会出现大量水的聚集, 使局部组织总水(包括自由水和结合水)含量增加, 用 T2WI 可以非常清晰地显示这种水的分布, 因此, T2WI 在确定病变范围上有重要作用^[14-15]。由图 2 和表 6 可知, SAFI 低、中、高剂量组和布美他尼组脑水肿体积较模型组均有不同程度减少 ($P<0.01$ 、 0.001), 说明不同剂量 SAFI 对脑水肿具有不同程度改善作用。

3.5.2 核磁 DWI 检测 SAFI 对 MCAO 大鼠脑组织水分子弥散度的影响 DWI 是一个能够反映组织水分子弥散运动及受限程度的序列^[16]。在 DWI 中以表观弥散系数(ADC)描述组织中水分子弥散快慢, 预测缺血性卒中后水肿的形成和结果^[17]。由图 3 和表 7 可知, 给药后, SAFI 低、中、高剂量组和布美他尼组 ADC 值较模型组高 ($P<0.05$ 、 0.001), 说明水分子弥散情况得到缓解, 显示 SAFI 不同剂量给药组均可加强脑内水流动性, 改善脑水肿。

神经细胞肿大和空泡变性均有改善作用, 细胞排列较为整齐。结果见图 4。

4 讨论

脑水肿是一种严重的卒中并发症, 研究表明,

表 7 各组给药前后 ADC 值 ($\bar{x} \pm s, n=6$)
Table 7 ADC values before and after administration in each group ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	患侧给药后 ADC 值/ ($\times 10^{-4}$)
模型	—	7.15 ± 0.12
SAFI	5.80	$8.57 \pm 0.38^*$
	11.61	$9.62 \pm 0.43^{***}$
	23.21	$10.00 \pm 0.00^{***}$
布美他尼	0.2	$9.11 \pm 0.42^{***}$

与模型组比较: $^*P<0.05$ $^{***}P<0.001$ 。

$^*P<0.05$ $^{***}P<0.001$ vs model group.

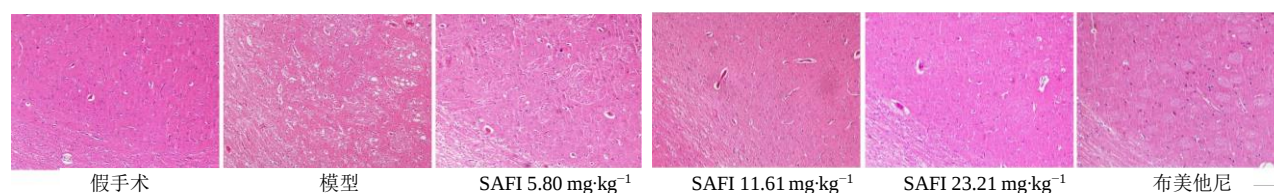


图 4 各组大鼠 HE 染色结果图 ($\times 100$)

Fig. 4 HE staining results of rats in each group ($\times 100$)

在细胞内积聚和细胞外 K^+ 升高^[21-22]。

脑水肿是神经内、外科及各种危重患者常见的一种病变,是患者致死、致残的重要原因。随着对脑水肿研究的深入,反映脑水肿的指标也越多。经典的指标有脑组织含水量和 K^+ 、 Na^+ 含量的测定;血脑屏障通透性和形态学以及影像学的检查也较为常用,核磁共振在应用于脑水肿的临床和实验研究中,通过对 T2WI 像及扩散加权像表面扩散系数的研究,评估和预测水肿至关重要^[23]。本研究进行了基本药效指标检测、脑含水量检测、核磁检测以及形态学检查,结果显示 SAFI 可有效改善大鼠脑损伤、减少脑含水量;在核磁检测中 T2WI 序列像是反映脑水肿的较好指标,通过显示脑水肿的范围、水分含量的增加、并测量其体积来反映水肿程度,它描述了组织和器官的特定横向弛豫时间^[14-15],DWI 对水分子的微观运动特别敏感,在大脑中,DWI 的信号强度主要取决于组织内水分子的扩散系数和 T2 以及扩散敏感梯度因子 b 值,是唯一能够活体检测水分子扩散情况的无创影像检查技术^[24],而 ADC 主要由水分子弥散度决定的,当水分子弥散受限时引起 DWI 的高信号,ADC 值降低,核磁结果显示,T2WI、DWI 序列显示 SAFI 给药后与模型组相比脑水肿有所改善、水分子弥散程

大量急性缺血性卒中患者,主要表现为脱水和血浆渗透压升高,直接威胁到大脑^[18-19]。脑水肿是脑细胞内和细胞外空间中液体的病理性积聚,是卒中和其他形式的缺血性脑损伤后发病和死亡的主要原因,其分子发病是一个复杂而渐进的过程,主要是由于星形胶质细胞体积调节受损和脑微血管通透性改变,这两者都是由特定离子通道和转运体活性的病理改变引起的^[20]。本实验选用布美他尼作为阳性药, Na-K-Cl 协同转运蛋白 (NKCC1) 的表达增多将导致脑水肿,布美他尼可通过抑制 NKCC1 下调 AQP4 的表达减轻缺血性脑水肿,减少 Na^+ 、 Cl^-

度有所加快,ADC 值升高,说明 SAFI 对治疗脑水肿确有疗效;脑组织病理形态分析可知,模型组神经细胞与胶质细胞肿胀严重,SAFI 各剂量给药组细胞损伤均有一定程度改善作用。综上所述,SAFI 可有效促进脑损伤大鼠体重质量恢复,改善其神经功能,缓解脑梗死状况,降低脑含水量,改善脑组织细胞肿胀,对治疗脑水肿有一定疗效,随着剂量的增大疗效越明显,且在脑梗死体积、脑含水量、核磁检测脑水肿实验中 SAFI 高剂量组治疗作用均优于布美他尼组。

应用生物标志物传统预测脑水肿的方法,血液中的基质金属蛋白酶、内皮素 1、炎症因子等的升高均与脑水肿有关。但目前,尚无生物标志物可在临床上有效准确地诊断脑水肿,因此生物标志物只能作为神经影像学检查的辅助手段^[25]。通过检测颅内压可以监测脑水肿,但脑水肿并不是引起颅内压升高的唯一原因,而且颅内压监测仪只能在水肿所致颅内压升高至一定阈值后才能检测到,且压力传感器测量的是脑水肿所致的病理效应,而不是水肿本身,所以颅内压检测不具有空间特异性,不能精确地反映脑水肿的具体位置和大小,且有一定的滞后性,无法应用于脑水肿的早期检测^[26-27]。在临床上,主要依靠影像学方法,结合临床病史,对脑水

肿进行较为准确的鉴定。核磁是一种常用的影像学方法,核磁中的信号强度与组织密度、衰减系数有关,因此在核磁中,水肿相对于周围正常软组织其信号强度会减弱。头部核磁是用于评估急性卒中的常规成像方法,具有快速简便的优点^[28]。

丹参属于活血化瘀药。中医认为通过活血化瘀的方法消除脑血肿及其占位效应,从而消除脑水肿。丹参可降低血黏度,抑制血小板聚集,改善微循环,并能调节纤溶系统,促进纤维蛋白降解及抗自由基作用,既有利于减轻脑水肿,又有利于减轻脑出血后的缺血性损害,SAFI 的主要组成为丹参,本研究观察 SAFI 对 MCAO 大鼠脑水肿的改善治疗作用,为 SAFI 改善脑水肿提供数据支持。脑水肿的机制研究主要包括离子通道和水通道理论,后续将围绕离子通道和水通道相关靶点及蛋白进行研究,深入阐明 SAFI 发挥脑水肿作用的机制,为 SAFI 改善脑水肿提供新的证据,同时为 SAFI 治疗脑水肿的临床应用提供进一步指导。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Stokum J A, Gerzanich V, Marc Simard J. Molecular pathophysiology of cerebral edema [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2016, 36(3): 513-538.
- [2] Rabinstein A A. Treatment of cerebral edema [J]. Neurologist, 2006, 12(2): 59-73.
- [3] 罗静, 巫奕伶. 脑出血后继发脑水肿患者外科治疗的研究进展 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2024, 27(8): 1049-1052.
Luo J, Wu Y L. Research progress on surgical treatment of patients with secondary cerebral edema after cerebral hemorrhage [J]. Chin J of Prac Nerv Dis, 2024, 27(8): 1049-1052.
- [4] 刘霞, 马金玉. 甘露醇治疗脑水肿的剂量与不良反应分析 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2021, 27(5): 711-714.
Liu X, Ma J Y. Analysis of the dose and adverse reaction of mannitol in the treatment of cerebral edema [J]. Chin J Drug Abuse Prev Treat, 2021, 27(5): 711-714.
- [5] 李想. 依达拉奉对颅脑损伤急性脑水肿患者氧自由基及脑血流动力学的影响 [J]. 中国合理用药探索, 2019, 16(5): 159-161.
Li X. Effect of edaravone on oxygen free radicals and cerebral hemodynamics in patients with acute cerebral edema after craniocerebral injury [J]. Chin J Ration Drug Use, 2019, 16(5): 159-161.
- [6] Hou S, Zhao M M, Shen P P, et al. Neuroprotective effect of salvianolic acids against cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(7): 1190.
- [7] Ji X Y, Tan B K, Zhu Y Z. *Salvia miltiorrhiza* and ischemic diseases [J]. Acta Pharmacol Sin, 2000, 21(12): 1089-1094.
- [8] 石思, 汪倩, 杨梅, 等. 重构本草丹参的临床应用与现代药理学研究 [J]. 贵州医药, 2024, 48(2): 198-200.
Shi S, Wang Q, Yang M, et al. Clinical application and modern pharmacological research of reconstructed materia medica Danshen [J]. Guizhou Med J, 2024, 48(2): 198-200.
- [9] Li X Q, Guo K M, Zhang R L, et al. Exploration of the mechanism of salvianolic acid for injection against ischemic stroke: A research based on computational prediction and experimental validation [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 894427.
- [10] Lyu J, Xie Y, Wang Z, et al. Salvianolic acids for injection combined with conventional treatment for patients with acute cerebral infarction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 7914-7927.
- [11] 张雯琪, 李东娜, 马萌萌, 等. 注射用丹参多酚酸通过调节 Akt/mTOR 通路介导的自噬对氧糖剥夺/再灌注 Neuro-2a 细胞凋亡的影响 [J]. 中草药, 2022, 53(9): 2706-2714.
Zhang W Q, Li D N, Ma M M, et al. Salvianolate Lyophilized Injection induced autophagy against neuronal apoptosis through Akt/mTOR pathway in Neuro-2a cells [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(9): 2706-2714.
- [12] 陈宗军, 陈政雄, 蔡杨靖. 丹参多酚酸对脑梗死小鼠血管微循环的影响 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(4): 761-766.
Chen Z J, Chen Z X, Cai Y J. Effect of salvianolic acid on vascular microcirculation in cerebral infarction mice [J]. Drugs Clinic, 2023, 38(4): 761-766.
- [13] 赵正梅. 线栓法制作大鼠 MCAO 模型的技术改进与评价 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(10): 1407-1408.
Zhao Z M. Technical improvement and evaluation of MCAO model rats induced by monofilament [J]. J Qiqihar Med Univ, 2014, 35(10): 1407-1408.
- [14] Obenaus A, Badaut J. Role of the non-invasive imaging techniques in monitoring and understanding the evolution of brain edema [J]. J Neurosci Res, 2022, 100(5): 1191-1200.
- [15] Zheng T, Du J, Yuan Y, et al. Effect of low intensity transcranial ultrasound (LITUS) on post-traumatic brain

- edema in rats: Evaluation by isotropic 3-dimensional T2 and multi-TE T2 weighted MRI [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 578638.
- [16] 魏莹, 王彩鸿, 张勇, 等. 成人型神经元核内包涵体病脑 MRI 表现 [J]. *郑州大学学报: 医学版*, 2024, 59(3): 405-408.
- Wei Y, Wang C H, Zhang Y, et al. MRI manifestations of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease [J]. *J Zhengzhou Univ Med Sci*, 2024, 59(3): 405-408.
- [17] Bevers M B, Battey T W K, Ostwaldt A C, et al. Apparent diffusion coefficient signal intensity ratio predicts the effect of revascularization on ischemic cerebral edema [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2018, 45(3/4): 93-100.
- [18] Chen S C, Shao L Q, Ma L. Cerebral edema formation after stroke: Emphasis on blood-brain barrier and the lymphatic drainage system of the brain [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 716825.
- [19] Dostovic Z, Dostovic E, Smajlovic D, et al. Brain edema after ischaemic stroke [J]. *Med Arch*, 2016, 70(5): 339-341.
- [20] Kahle K T, Marc Simard J, Staley K J, et al. Molecular mechanisms of ischemic cerebral edema: Role of electroneutral ion transport [J]. *Physiology*, 2009, 24: 257-265.
- [21] 王桥生, 蔡鸣, 符晖, 等. 布美他尼可通过下调 NKCC1 和 AQP4 表达减轻缺血性脑水肿及神经损伤 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2015, 32(6): 514-517.
- Wang Q S, Cai M, Fu H, et al. Bumetanide alleviate ischemic brain edema and nerve injury by down-regulating expression of NKCC1 and AQP4 in rats [J]. *J Apoplexy Nerv Dis*, 2015, 32(6): 514-517.
- [22] 刘洁, 阮林, 伍志坤, 等. 布美他尼对大鼠局灶性脑缺血再灌注后脑水肿及海马 CA1 区 NMDA 受体 1 型表达的影响 [J]. *广东医学*, 2014, 35(19): 2983-2985.
- Liu J, Ruan L, Wu Z K, et al. Effects of bumetanide on brain edema and NMDA receptor type 1 expression in hippocampal CA1 region after focal cerebral ischemia-reperfusion in rats [J]. *Guangdong Med J*, 2014, 35(19): 2983-2985.
- [23] 史保中, 刘运生, 刘凡. 脑水肿的评价指标及其研究进展 [J]. *国外医学 神经病学神经外科学分册*, 2002, 29(3): 207-209.
- Shi B Z, Liu Y S, Liu F. Evaluation index of brain edema and its research progress [J]. *Foreign Med Sci Sect Neurol Neurosurg*, 2002, 29(3): 207-209.
- [24] Yoo A J, Sheth K N, Taylor Kimberly W, et al. Validating imaging biomarkers of cerebral edema in patients with severe ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(6): 742-749.
- [25] Mukherji S K, Chenevert T L, Castillo M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging [J]. *J Neuro Ophthalmol*, 22(2): 118-122.
- [26] 薛延华, 李晶, 李定安, 等. 微创穿刺治疗术对高血压性脑出血患者的疗效及颅内压升高与 MMP-9 的相关性 [J]. *湖南师范大学学报: 医学版*, 2021, 18(5): 223-226.
- Xue Y H, Li J, Li D A, et al. Efficacy of minimally invasive puncture in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage and the correlation between elevated intracranial pressure and MMP-9 [J]. *J Hunan Norm Univ Med Sci*, 2021, 18(5): 223-226.
- [27] Kostopoulos V, Douzinas E E, Kypriades E M, et al. A new method for the early diagnosis of brain edema/brain swelling. An experimental study in rabbits [J]. *J Biomech*, 2006, 39(16): 2958-2965.
- [28] 丁海涛, 肖红玉, 杨美艳, 等. 脑水肿检测手段及治疗方法的研究进展 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2021, 18(2): 140-144.
- Ding H T, Xiao H Y, Yang M Y, et al. Progress of clinical research on detection and treatment of cerebral edema [J]. *Chin J Cerebrovasc Dis*, 2021, 18(2): 140-144.

[责任编辑 兰新新]