

态改变明显,血流速度降低更明显。

阿魏胶囊具有对抗 Adr 收缩小鼠血管的作用,明显降低 A、V 血管收缩率和毛细血管网交叉点减少率,并改善小鼠耳廓微血流流态,表明其具有抗微循环障碍的作用;对高分子右旋糖酐所导致的大鼠血瘀证模型,阿魏胶囊能够降低全血黏度及红细胞压积率,表明其具有调节血液流变性的作用。

综上所述,阿魏胶囊具有治疗高脂血症、改善微循环和血液流变学的作用。

参考文献:

[1] 倪鸿昌,李俊,金涌,等.大鼠实验性高脂血症和高脂血症性脂肪肝模型研究[J].中国药理学通报,2004,20(6):703-706.

[2] 徐叔云,卞如濂,陈修,等.药理实验方法学[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2002.

[3] 陈奇.中药药理研究方法学[M].北京:人民卫生出版社,2000.

[4] 苏德龙,李吉良,李长新.脑心舒口服液对小鼠耳廓微循环的影响[J].中医药学报,2003,31(3):49.

[5] 陶明飞,杨卫东.血瘀口服液对小鼠耳廓微循环的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2003,8(1):89-91.

[6] 潘洪平,杨嘉珍,李吕力,等.葛根素注射液对急性血瘀模型大鼠血液流变学及血小板聚集的影响[J].中国医院药学杂志,2005,25(1):6-8.

灯盏花素不同途径给药对大鼠实验性脑缺血防治作用的比较研究

石森林¹,张韩清²,储利胜¹,吴瑾瑾³,沈伟¹,葛卫红¹,李昌煜^{1*}

(1. 浙江中医药大学药学院,浙江 杭州 310053; 2. 金华市中心医院,浙江 金华 321000; 3. 杭州市第四医院,浙江 杭州 310004)

摘要:目的 比较灯盏花素鼻腔给药、口服给药与静脉给药对大鼠实验性脑缺血的防治作用。方法 采用 Longa 线栓法制备 SD 大鼠右侧局部脑缺血模型,脑缺血 1 h,再灌注 24 h,随机分为假手术组,模型组,灯盏花素鼻腔给药高、低剂量组,灯盏花素口服给药与静脉给药组,每组 6 只,分别给予相应药物,观察各组对脑缺血大鼠神经功能、脑梗死体积的影响。结果 脑缺血 1 h,再灌注 24 h 时模型组大鼠神经功能缺损严重,而经鼻腔多次给药后神经功能得到有效的保护;模型组脑梗死体积平均为 21.82%,鼻腔给药组的脑梗死体积为 9.37% 和 12.14%,口服组给药组、静脉给药组为 16.76% 与 14.01%,4 个给药组与模型组比较均有显著性差异;鼻腔给药组明显优于口服给药组、静脉给药组,均有统计学意义;鼻腔给药高剂量优于低剂量,但无统计学意义。结论 灯盏花素鼻腔给药对大鼠实验性脑缺血的防治作用优于口服给药与静脉给药。

关键词:灯盏花素;脑缺血;鼻腔给药

中图分类号:R285.5 文献标识码:A 文章编号:0253-2670(2009)02-0274-02

灯盏花,又名灯盏细辛,系菊科植物短葶飞蓬 *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand.-Mazz. 的干燥全草。性寒、味苦、微辛,具有散寒解表、祛风除湿、活络止痛之功效。临床主要用于治疗脑血管形成、脑栓塞等脑血管意外所致完全性及不完全性瘫痪。灯盏花的主要有效成分灯盏花素,具有改善脑微循环,增加脑血流量、降低血管阻力、抗缺血、抗缺氧、抗血小板聚集、抑制血管内凝血、促进纤溶活性等功能。灯盏花素在治疗脑梗死方面有确切疗效,但是目前临床上主要采用口服和注射途径给药,口服生物利用度低,注射剂使用又受到一定限制,不适用于长期给药,其安全性也是问题,因此为了满足预防和治疗脑血管疾病长期用药的需要,有必要进行其他给药途径与剂型的研究。前期灯盏花素鼻腔给药

体内研究发现,灯盏花素经鼻给药后,虽绝对生物利用度并不是很高,但部分脑组织中药物浓度明显高于静脉给药,具有脑内靶向分布特征。提示灯盏花素经鼻给药对脑血管病等脑部疾病的治疗具有一定的潜在的治疗优势。本实验通过比较灯盏花素不同给药途径对急性脑缺血模型大鼠神经功能和脑梗死体积的影响,从主要药效学角度研究其经鼻给药对脑缺血的防治作用。

1 材料

1.1 药物:灯盏花素(质量分数 95%),购于云南玉溪万方天然药物有限公司;红四氮唑(TTC),中国华东师范大学化工厂(分析纯),批号:20021115;0.5% TTC,将红四氮唑溶于人工脑脊液中即得,临用时配制。

* 收稿日期:2008-09-19

基金项目:浙江省科技攻关项目(2003C33017);国家中医药管理局项目(06-07ZP24);金华市科技局项目(2004-2-311)

作者简介:石森林(1971—),男,博士,副教授,硕士生导师,主要从事中药制剂体内过程,新剂型与中药新药开发等研究工作。

Tel: (0571) 86613524 E-mail: pjstone@163.com

1.2 仪器:拍照系统, Panasonic WV-GP230 摄像机; TXL-3300 型解剖镜; Flyvideo.exe 软件, 由浙江大学医学院设计; 图像分析系统, Medbrain 2.0 软件, 由浙江大学医学院设计; 天平, HANGPING FA1104 型分析天平。

1.3 动物:SD 大鼠, 雄性, 体质量 250~280 g, 浙江中医学院动物实验中心。

2 方法与结果

2.1 大鼠大脑中动脉阻塞 (MCAO) 模型的复制: 采用 Longa 线栓法^[1]制备 SD 大鼠右侧局部脑缺血模型, 脑缺血 1 h, 再灌注 24 h。SD 大鼠用乌拉坦 1 g/kg ip 麻醉, 仰卧固定, 颈正中切口, 分离组织, 结扎右颈外动脉, 暂时夹闭右颈总动脉、颈内动脉和翼腭突动脉。将直径 0.18 mm 的尼龙线 (头端预先烫成圆球形, 直径 0.22 mm) 由颈外动脉切口插入颈内动脉, 插线深度近 20 mm 时有明显的阻力, 固定尼龙线并松夹, 缝合切口。插线成功即开始计时, 阻塞 1 h 后, 将尼龙线轻柔退至颈外动脉, 即为再灌注开始。将尼龙线留在颈内动脉不入颅为假手术组。

2.2 实验分组与给药: 实验动物分 6 组, 即模型组、鼻腔给药高剂量组、鼻腔给药低剂量组、口服给药组、静脉给药组及假手术组, 每组 6 只。鼻腔给药高、低剂量 (4.8、2.4 mg/kg) 组分别于手术前, MCAO 后 0、30 min 及再灌注后 0、30 min 经鼻腔给药 5 次, 每次 10 μ L/鼻孔。口服给药组, 再灌注后 0 min ig 给药, 剂量为 14 mg/kg。静脉给药组, 再灌注后 0 min iv 给药, 剂量为 2.4 mg/kg。模型组和假手术组用等剂量生理盐水滴鼻。

2.3 神经功能缺损评分: 再灌注后 24 h 进行神经功能缺损评分, 评分标准: 大鼠无任何不对称活动为 0 分, 提起尾巴时左前爪不能完全伸展为 1 分, 在 1 分的基础上左前肢活动障碍为 2 分, 左前肢紧贴胸壁为 3 分, 大鼠自由活动向左侧转弯为 4 分, 伴有明显的前爪后推动作为 5 分, 只能围绕原点旋转为 6 分, 完全不能支撑身体, 只能躺向左侧为 7 分。神经功能缺损评分可评估脑缺血损伤的严重程度。结果显示, 脑缺血 1 h, 再灌注 24 h 时模型组大鼠神经功能缺损严重, 平均达 5 分, 而经鼻腔多次给药后神经功能得到有效的保护, 平均神经功能缺损分别仅为 2.83 和 2.5 分, 4 个给药组与模型组比较, 均有统计学意义, 鼻腔给药高剂量组优于低剂量组、静脉组与口服组, 但无统计学意义, 见表 1。

表 1 大鼠神经功能缺损评分和脑梗死体积 ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	评分	脑梗死体积/%
鼻腔给药	4.8	2.50 \pm 0.55 **	9.37 \pm 2.56 *
	2.4	2.83 \pm 0.75 *	12.14 \pm 0.51 *
静脉给药	2.4	3.17 \pm 0.75 *	14.01 \pm 0.93 *
口服给药	14	3.33 \pm 1.03 *	16.76 \pm 1.17 *
模型	-	5.00 \pm 1.41	21.82 \pm 2.53

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ (t 检验)

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group (t test)

2.4 脑梗死体积检测: 再灌注 24 h, 处死大鼠, 快速取大脑, -20 $^{\circ}$ C 冷冻 10 min 后, 将大脑切成 2 mm 厚脑片, 浸入 2% TTC-生理盐水溶液 37 $^{\circ}$ C, 30 min。染色后将脑片浸入 4% 中性多聚甲醛固定保存数天, 拍照, 用图像分析系统扫描测量脑梗死面积, 换算成体积。计算出每个标本梗死体积占全脑体积的百分比。局部脑缺血的最终直接结果是脑梗死。脑组织缺血梗死体积的大小可以用 TTC 染色精确地反映 (正常组织染成红色, 梗死组织苍白)。模型组脑梗死体积平均为 21.82%, 鼻腔给药高、低剂量组的脑梗死体积为 9.37%、12.14%, 口服给药组、静脉给药组为 16.76%、14.01%, 4 个给药组与模型组比较均有显著性差异; 鼻腔给药组明显优于口服给药组、静脉给药组, 均有统计学意义; 鼻腔给药高剂量优于低剂量, 但无统计学意义。见表 1。

3 讨论

灯盏花素能使脑血流量增加, 脑血管阻力下降。但其制剂口服给药吸收慢, 生物利用度低; 注射给药有多种不良反应, 且给药不便。本实验结果表明, 在缺血再灌注的早期经鼻给予灯盏花素确能明显增加缺血区局部脑血流。由于在脑缺血发生的早期及时增加脑血流, 从而使脑组织避免严重和持续供血不足所导致的严重后果, 有效地保护脑组织。脑梗死体积的检测和神经功能缺损评分的结果也说明早期采取治疗措施由于增加了局部脑血流, 最终使脑梗死体积显著缩小, 神经功能得到明显改善。

本实验结果还显示灯盏花素经鼻给药比静脉给药具有更好的疗效, 这与脑内药物分布结果相吻合, 提示灯盏花素经鼻给药用于治疗缺血性脑血管疾病具有较好的应用前景。

参考文献:

- [1] Longa E Z. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. *Stroke*, 1998, 20(1): 84.