

• 基础研究 •

脑疏宁对大鼠颅脑创伤后神经功能影响的实验研究

崔向宁 尹岭 王玉来

[摘要] 目的 评价中药脑疏宁对创伤性脑损伤(TBI)后神经功能的保护作用。方法 按 Feeney 自由落体撞击法造成 TBI 模型,通过木条行走实验评价伤后大鼠的神经功能恢复情况,并在伤后不同时间点观察脑组织含水量及病理改变。结果 伤后 1 周内大鼠完成木条行走作业的能力明显受损。经脑疏宁治疗后,TBI 大鼠神经功能明显改善,脑组织含水量及病理改变减轻。结论 中药脑疏宁可以促进颅脑损伤后神经功能的恢复,可能与早期减轻脑水肿、保护脑组织有关。

[关键词] 创伤性脑损伤;脑疏宁;神经功能;大鼠

Effects of Naoshuning on neurological outcome following traumatic brain injury in rats CUI Xiang-ning, YIN Ling, WANG Yu-lai. Dongfang Hospital, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100078, China

[Abstract] Objective To observe the protective effects of Chinese medicine Naoshuning on neurological deficits following traumatic brain injury (TBI) in rats. Methods Cerebral contusion was produced by dropping weight, the beam walking task was employed to observe neurological functional changes, water content in the brain tissue and neuropathological changes were also evaluated. Results Within one week the ability to process in beam walking task was significantly lessened, the outcome of beam walking task of Naoshuning group was significantly better than that of the model group. Water content in the brain tissue and neuropathological changes were also alleviated in Naoshuning group compared with that in model group. Conclusion Early alleviating brain edema, protecting brain tissue may be one of the mechanism of Chinese medicine to ameliorate the behavior deficits following TBI in rats.

[Key words] traumatic brain injury; Naoshuning; neurological function; rats

中图分类号:R651.1 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2005)01-0021-02

[本文著录格式] 崔向宁,尹岭,王玉来.脑疏宁对大鼠颅脑创伤后神经功能影响的实验研究[J].中国康复理论与实践,2005,11(1):21-22.

由于交通事故伤及坠落伤等发生率逐年增加,创伤性颅脑损伤已成为威胁人类生命和健康的主要疾患之一。颅脑损伤后常遗留有神经功能缺失、智能及记忆障碍,往往给患者的工作、学习及生活带来严重干扰。目前,临床尚缺乏有效的治疗手段。本研究利用大鼠闭合性颅脑创伤模型,观察中药脑疏宁对颅脑创伤后神经功能恢复的影响,并探讨其可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组 雄性 SD 大鼠,体重 280~320 g,由解放军总医院实验动物中心提供。随机分为假手术组、模型组和治疗组,模型组和治疗组又分为 1 d、3 d 和 7 d 组,每组 8 只,共 56 只。

1.2 实验用药与给药方法 中药脑疏宁由水蛭、三七粉、益母草等组成,常规方法煎煮后,浓缩成浓度为 1.5 g/ml 的水煎剂。药物购自解放军总医院中药房。治疗组大鼠于术前 3 d 连续给予脑疏宁水煎液灌胃,每次 15 g/kg,每日 2 次,于第 4 天给药后 1 h 造模。假手术组和模型组给予等容量的饮用水。

1.3 动物模型制备 采用 Feeney 法按自由落体致伤原理,制成一撞击装置(由军事医学科学院仪器厂加

工)。撞杆头端直径 4.5 mm,高度 3.5 mm,击锤重 40 g,下落高度 15 cm。动物称重后,10%水合氯醛 35 mg/kg 腹腔注射麻醉,头部固定于立体定向仪上(西安万东仪器有限公司)。沿正中线切开头皮并剥离骨膜,切口长 2 cm。牙科台式电钻(宁波医疗器械厂)于前囟后 3.5 mm,中线右旁 2.5 mm 处钻开颅骨,以此为中心,用蚊式血管钳咬开直径为 5 mm 的圆形骨窗,保持硬脑膜完整。将撞杆头端置骨窗处,击锤沿外用套管自由落下冲击撞杆,造成右顶叶局部中度脑挫伤。明胶海绵止血后,牙托粉封闭骨窗。假手术组仅切开头皮开骨窗,不造成脑损伤。

1.4 大鼠体重及神经功能改变^[1] 伤前及伤后每天称重,观察体重变化。采用木条行走作业实验观察 1 周内动物逃避反应和精细技巧运动能力。创伤前 3 d 每天训练 3 次,最后 1 天均值作为伤前对照,伤后 1~7 d 做神经功能测定。实验装置为一条长 1 m、宽 2.5 cm 的木条,沿木条等距离钉上 4 枚铁钉(直径 3 mm、高 4 cm);木条一端为起始平台,另一端为目的暗箱;距平台 50 cm 处放置光源(60 W 白炽灯),并采用铁杆敲击(2 次/s)制造噪音;木条距地面 1 m。当动物进入暗箱后,即刻关掉光源、停止噪音刺激,作为奖赏,每 2 次之间间隔时间为 5 min。观察动物进入暗箱时间,30 s 内不能穿过木条进入暗箱者以 30 s 计。

1.5 伤区脑组织含水量测定 于各时间点将大鼠以 10%水合氯醛麻醉,断头处死,开颅取脑,用滤纸吸尽

作者单位:1.100078 北京市,北京中医药大学东方医院(崔向宁、王玉来);2.100853 北京市,解放军总医院神经信息中心(尹岭)。作者简介:崔向宁(1969-),女,山东烟台市人,主治医师,博士生,主要研究方向:中西医结合脑血管病防治。

脑表面血渍后,取伤区周围脑组织 200 mg 左右,分析天平称湿重后置于 105 ℃ 恒温干燥箱内烤 48 h 至恒重,称干重后按 Elliot 公式计算脑含水量:

脑含水量(%)=(湿重-干重)/湿重×100%

1.6 病理学观察 损伤后 24 h,各组取脑置 10%福尔马林固定,常规 HE 染色,光镜下观察。

1.7 统计方法 统计分析采用 SPSS 10.0 for Windows 软件处理,两组间资料统计采用 t 检验,多组间资料统计采用单因素方差分析。

2 结果

大鼠伤后均出现体重下降,治疗组大鼠伤后 4 d 体重开始增加,模型组大鼠体重增加较缓慢。术后第 7 天模型组体重减轻(17.75±5.09) g,治疗组体重减轻(11.75±4.27) g,两组比较有显著性差异(P<0.05)。见图 1。

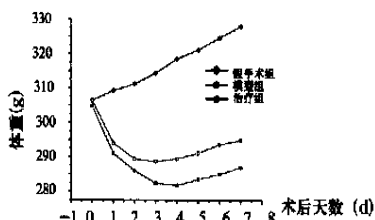
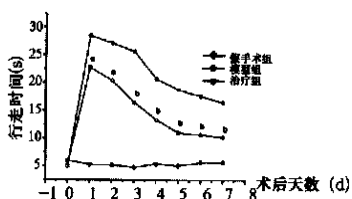


图 1 伤后体重变化

大鼠闭合性颅脑损伤后出现明显行走功能障碍。与模型组比较,脑疏宁治疗能够显著改善脑伤后的行走功能障碍。见图 2。



注:与模型组比较,a:P<0.05;b:P<0.01。

图 2 伤后行走功能变化

损伤后 1 d,伤侧半球脑组织含水量较假手术组显著升高(P<0.01),3 d 后有所降低,至 7 d 基本恢复正常。治疗组 1 d 3 d 脑组织含水量明显低于模型组(P<0.01,P<0.05)。见表 1。

表 1 伤区脑组织含水量变化(%)

| 组别 | 1 d | 3 d | 7 d |
|------|---------------------------|---------------------------|------------|
| 假手术组 | 77.20±0.45 | 77.20±0.45 | 77.20±0.45 |
| 模型组 | 79.63±0.45 ^a | 78.97±0.71 ^a | 77.55±0.52 |
| 治疗组 | 78.93±0.47 ^{a,c} | 78.23±0.63 ^{a,b} | 77.33±0.51 |

注:与假手术组比较,a:P<0.01;与模型组比较:b:P<0.05,c:P<0.01。

病理学观察,模型组可见血管外间隙增宽,神经元胞浆透亮,核膜边界不清,脑组织并见大量红细胞堆积。治疗组神经元变性相对较轻,细胞外间隙较小,神

经元胞浆、核膜相对清晰,血管外间隙较小。

3 讨论

脑水肿和微循环障碍是颅脑创伤后两大主要病理环节。血液的高凝状态几乎在创伤后立即发生,创伤引起的血管壁和组织损伤,致使组织因子大量迅速进入血液,启动外源性凝血系统;同时,血管内皮下胶原暴露,通过激活因子 XII,启动内源性凝血系统。内外凝血系统还可以相互激活,生成大量凝血酶,促进血小板聚集,微血栓的形成^[2]。颅脑创伤后微血管痉挛,血管内微血栓形成,血管内血液呈淤积状态,均可导致微循环灌注不足,造成局部脑组织缺血缺氧,使血管内皮细胞变性、血管周围足突肿胀,血脑屏障通透性增加,血管内水分及血液成分渗出而形成血管源性脑水肿;与此同时,颅脑创伤后脑内血肿的形成,一方面压迫伤区及周围微血管而导致缺血和微循环障碍,另外,血肿中血液成分(凝血酶等)的释放又进一步加重脑水肿。脑水肿形成后又可使缺血、缺氧恶化。总之,创伤性脑水肿是颅脑损伤后主要继发性病理改变,而颅脑损伤后脑微循环障碍是引起脑水肿的主要环节^[3]。因此,改善早期脑微循环障碍是预防和治疗脑损伤后继发性病理损害的重要措施。

祖国医学认为,脑为“元神之府”、“诸阳之会”,五脏精华之血,六腑清阳之气,皆上注于头,以清灵通利为贵。外力卒然着于头部,脑络受损,血脉瘀滞,或络破血溢,溢血不去,遂成瘀血,最终导致瘀血阻于脑窍。津血同源,瘀阻气滞,津液输布失司,“血不利则为水”,以致水津外渗,蓄于脉外,水蓄既成,又可压抑脉道,使脉内血行不畅更甚,水停血瘀,渐成瘀水互结,颅脑的病理变化。这同现代医学对本病的认识是一致的。

本研究结果显示,脑疏宁能够减轻颅脑创伤后脑组织水肿及病理改变,对颅脑创伤大鼠的体重及神经功能恢复有明显的促进作用。其机制可能与该药中活血化瘀成分(水蛭、三七粉等)具有降低血液高凝固性、高粘度,改善微血管内血流障碍,减轻微血管栓塞,促进脑组织供血供氧及对坏死脑组织和积血的清除;以及利水成分(益母草、白茅根等)具有利水排浊,降低颅内压等作用有关。其具体作用机制我们将进一步深入研究。

[参考文献]

[1]HAMM RJ. Neurobehavioral assessment of outcome following traumatic brain injury in rats:an evalution of selected measures[J].J Neurotrauma,2001,18(11):1207-1216.
[2]李家增,贺石林,王鸿利.血栓病学[M].北京:科学出版社,1998.255.
[3]Ditrich WD,Alonso O,Halley M. Early microvascular and neuronal consequences of traumatic brain injury: A light and electron microscolic study in rats[J].J Neurotrauma,1991,11(3):289-301.

(收稿日期:2004-10-13)