

## 益脑通络胶囊对缺血再灌注大鼠弥散加权像及能量代谢的影响

张梅奎 刘买利 尹岭 王雪松 张许 吴义根 姚斌 金香兰

[摘要] 目的 研究益脑通络胶囊对缺血再灌注大鼠弥散加权像及能量代谢的影响。方法 运用脑缺血再灌注损伤大鼠模型及磁共振弥散加权成像和波谱技术(MRS)。结果 与模型组相比,益脑通络胶囊治疗组 3 h 和 5 d 的磁共振弥散加权像梗死灶的面积明显减小,而且强度也明显降低。<sup>1</sup>H MRS 谱的乳酸峰值比模型组明显降低,N-乙酰天门冬氨酸比模型组增大。结论 益脑通络胶囊能够有效地改善缺血再灌注后能量代谢,改善脑缺血,减少神经元的功能受损及死亡。

[关键词] 益脑通络胶囊;脑缺血;缺血再灌注;弥散加权像;氢谱;大鼠

Effect of Yinaotongluo Capsule on diffuse weighting image and energy metabolism of ischemia reperfused rats ZHANG Mei-kui, LIU Mai-li, YIN Ling, et al. Informational Centre of Neurology, General Hospital of the PLA, Beijing 100853, China

[Abstract] Objective To explore the effect of Yinaotongluo Capsule on diffuse weighting image and energy metabolism of ischemia reperfusing rat. Methods Magnetic resonance diffusion-weighted imaging (DWI) and <sup>1</sup>H and magnetic resonance spectroscopy (MRS) were performed in different brain regions in focal cerebral ischemic-perfusion injury model rats. Results Yinaotongluo Capsule could significantly reduce the area and the intensity of infarction of rats by DWI 3 h and 5 d after treatment compared with the model group. The result of <sup>1</sup>H MRS examination demonstrated Lac peak was lower and NAA peak higher than that of the model group. Conclusion Yinaotongluo Capsule can effectually improve energy metabolism during cerebral ischemia and reperfusing, so that to reduce the neuronal dysfunction and death in infarcts at the late stage.

[Key words] Yinaotongluo Capsule; cerebral ischemia; ischemia and reperfusion; magnetic resonance diffusion-weighted imaging (DWI); <sup>1</sup>H and magnetic resonance spectroscopy (MRS); rat

中图分类号:R743, R814.42, R277.7 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2005)07-0507-02

[本文著录格式] 张梅奎,刘买利,尹岭,等.益脑通络胶囊对缺血再灌注大鼠弥散加权像及能量代谢的影响[J].中国康复理论与实践,2005,11(7):507-508.

磁共振波谱分析(MRS)是现今唯一可以用来观察活体细胞代谢的无创伤性检测手段<sup>[1]</sup>,它的应用对检测脑部疾病的病理生理变化、早期诊断、疗效和预后判断均有十分重要的意义<sup>[2-4]</sup>。我们采用磁共振成像和波谱技术,研究脑梗死后 3 h 和 5 d 磁共振弥散加权像及氢谱的变化,以观察益脑通络胶囊对脑梗死造成脑缺血的治疗作用及对能量代谢的影响,为临床运用益脑通络胶囊治疗缺血性中风提供有益的神经营影像学信息。

## 1 材料与方法

1.1 动物分组 雄性 3 月龄 SD 大鼠,体重 200 ~ 250 g,由广州军区武汉总医院实验动物中心提供。随机分为空白组、模型组和益脑通络胶囊治疗组,每组 4 只,共 12 只。

1.2 实验用药 益脑通络胶囊,0.5 g/粒,山西光明制药厂提供,批号 020401。按折算系数比公式<sup>[5]</sup>计算大鼠的用药量为 3.2 g/kg,按 3 ml/200 g 体重的灌胃剂量配制药液,每日给大鼠灌胃,连续 5 d;模型组给予等容量的饮用水,自然饮食。于造模 3 h 和 5 d 后行

MRI 和 MRS 检查。

1.3 大鼠模型制备 10%乌拉坦按 10 ml/kg 腹腔注射麻醉,取颈正中切口,经颈部肌肉间隙暴露左侧颈总动脉,打开颈部血管鞘,分离保护周围神经丛,沿颈总动脉向上分离暴露颈外动脉和颈内动脉,分别于左侧颈总、颈内动脉处穿线以备提拉。游离颈外动脉主干,用 2 个丝线结扎颈外动脉,分离颈内动脉主干至翼腭动脉,在翼腭动脉起始部穿 2 个丝线提拉备用。提拉左侧颈总动脉、颈内动脉处穿线阻断血流,在颈外动脉离心段结扎处附近剪开一 0.2 mm 小口,将直径 0.3 mm 的圆头尼龙线插入,颈外动脉近端活结扎死;放松颈总动脉、颈内动脉处穿线恢复血流,剪断颈外动脉远端,拉直使之与颈内动脉呈一直线,将线栓经颈总动脉分叉处沿颈内动脉插入颅内,直至遇到阻力为止。从侧面阻断大脑中动脉开口,尼龙线插入深度由分叉部计(18.5 ± 0.5) mm<sup>[6]</sup>。线栓插入至翼腭动脉时,提拉翼腭动脉处丝线暂时阻断血流,待线栓进入颈内动脉后,恢复翼腭动脉血流。插线完毕,缝合颈部皮肤。于术后 1 h 拔线,制成脑缺血再灌注损伤大鼠模型。

1.4 磁共振弥散加权成像及波谱检查 造模完成后,将大鼠头部固定于特制的有机玻璃立体定向仪的支架上,置于超导 4.7 T 的 Biospec 47/30 型超导核磁共振仪(Bruker 公司)中,头部位于磁场正中,设定检查参数,调谐(Wobble)后匀场。最大梯度场强度 98 mT/s,磁体孔径 30 cm, DWI 成像 8 片,层厚 1 mm,间距

作者单位:1. 100853 北京市,解放军总医院神经信息中心(张梅奎、尹岭、姚斌、金香兰);2. 430071 湖北武汉市,中国科学院武汉物理与数学研究所波谱与原子分子物理国家重点实验室(刘买利、王雪松、张许);3. 100039 北京市,中国科学院高能物理研究所(吴义根)。作者简介:张梅奎(1963-),男,陕西宝鸡市人,博士后,主治医师,研究方向:中医药治疗缺血性中风的临床和实验研究。

1.2 mm,视野 FOV 为  $0 \times 30$  mm, matrix:  $256 \times 256$ 。采用反转恢复序列(IR)进行 DWI 检查,  $TR = 2500$  ms,  $TE = 20$  ms,扩散时间 25 ms,扩散梯度时间 10 ms,对应的  $b = 1.2 \times 10^5$  s/cm<sup>2</sup>。

在 DWI 检查的高信号区内及其周边区,以及对侧镜相区域进行局域氢谱的检测(见图 1);每次波谱检测前均需匀场、进行水及脂肪抑制。获得的数据传入工作平台,经光谱软件处理分析,获得各受检对象的肌酐(Cr)、胆碱(Cho)、N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、乳酸(Lac)的代谢图及代谢峰值。

3 组分别于缺血后 3 h、5 d 进行检测。全部实验均在中国科学院武汉物理与数学研究所波谱与原子分子物理国家重点实验室完成。

2 结果

模型组造模后 3 h 和 5 d 时,大脑左侧区域有大片梗死灶,益脑通络胶囊治疗组梗死灶的面积明显减小,而且强度也明显降低。见图 1。1H MRS 谱显示,益脑通络胶囊治疗组的 Lac 峰值比模型组低, NAA 比模型组增大。见图 2。

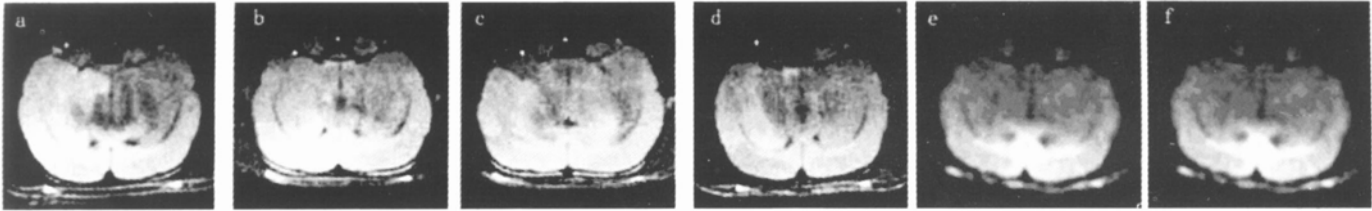


图 1 大鼠大脑核磁功能成像

a:模型组造模后 3 h;b:模型组造模后 5 d;c:治疗组造模后 3 h;d:治疗组造模后 5 d;e:空白组 3 h;f:空白组 5 d。

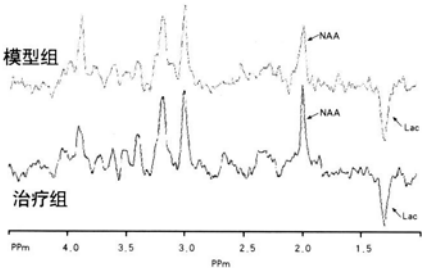


图 2 大鼠大脑<sup>1</sup>H MRS 谱

3 讨论

脑缺血后组织中水分子的弥散运动减慢,  $Na^+ - K^+ - ATP$  泵功能降低,引起“细胞毒性水肿”。这时水的表面弥散系数(ADC)下降,在磁共振弥散加权像(DWI)上表现为高信号影。故 DWI 可在脑缺血的超急性期(3 h 内)显示出病灶。本研究观察到,益脑通络胶囊治疗组大鼠在缺血再灌注后 3 h 和 5 d 时, DWI 高信号区的体积和信号强度均明显小于模型组,说明益脑通络胶囊在缺血再灌注早期即能减轻脑水肿,改善脑缺血,具有明显的保护作用。

磁共振波谱分析(MRS)在 MRI 定位的基础上,将功能检查与影像学检查相结合,直接检测脑细胞代谢和生物能量变化。乳酸(Lac)作为无氧糖酵解的主要代谢产物,其含量的增加是组织缺血的标志之一。有研究表明,一旦脑血流量(CBV)低于  $20$  ml/min  $\cdot$   $100$  g 组织,即达电衰竭<sup>[7]</sup>, Lac 立即升高<sup>[8]</sup>。NAA 是哺乳动物神经系统中普遍存在的化合物,几乎所有的 NAA 均存在于神经元内;目前将 NAA 作为反应神经元功能的内表物,其信号的下降提示神经元的缺失和破坏。

我们的研究发现,益脑通络胶囊可抑制缺血再灌注后 Lac 的出现和 NAA 的下降,表明益脑通络胶囊能够有效地改善缺血再灌注后能量代谢,减少神经元的功能受损及死亡。益脑通络胶囊是以益气活血、解毒通络为治法的复方制剂,主要由黄芪、丹参等中药组成,用于治疗缺血性中风。本实验表明,益脑通络胶囊对脑缺血有较好的保护作用。

[参考文献]

[1] Yamauro M, Katayama Y, Igarashi H, et al. <sup>1</sup>H and <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy of cerebral infarction in rats[J]. Nipponika Daigaku Zasshi, 1997, 64: 131 - 138.

[2] Giroud M, Walker P, Guy F, et al. Cerebral metabolism after transient ischemic attack. A <sup>1</sup>H MR spectroscopy study[J]. Neurol Res, 1999, 21: 563 - 565.

[3] Patsons MW, Li T, Barber PA, et al. Combined <sup>1</sup>H MR spectroscopy and diffusion-weighted MRI improves the prediction of stroke outcome[J]. Neurology, 2000, 55: 498 - 505.

[4] Michaelis T, Wick M, Fujimori H, et al. Proton MRS of oral creatine supplementation in rats: cerebral metabolite concentrations and ischemic challenge[J]. NMR Biomed, 1999, 12: 309 - 314.

[5] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993. 33 - 34.

[6] 褚晓凡, 董家政, 吴军, 等. 颈内动脉线栓与环扎建立大鼠局灶性脑缺血再灌注模型[J]. 中风与神经疾病杂志, 2000, 17(3): 152 - 154.

[7] 陈星荣, 沈天真. 脑梗死的影像学[J]. 中国计算机成像杂志, 2000, 6: 2 - 36.

[8] Beauchamp NJ, Barker PB, Wang PY, et al. Imaging of acute cerebral ischemia[J]. Radiology, 1999, 212: 307 - 324.

(收稿日期: 2005-01-13)