

安宫牛黄丸及清开灵注射液对实验性 氮昏迷动物皮层电图的影响

北京中医学院药理教研室 朱承喜 侯家玉 金思波

本实验观察安宫牛黄丸、清开灵注射液对正常动物皮层电图(简称 ECOG)和氯化铵诱导氮昏迷动物模型的保护作用。

材料和方法

材料: 安宫牛黄丸由北京同仁堂制药厂提供; 清开灵 I (含牛黄、水牛角、黄芩等)、II (含麝香、冰片、郁金等) 注射液由北京中医学院实验药厂制备; 氯化铵(NH_4Cl)分析纯。Wistar 大白鼠, 雄性, 体重 280~320g; 非纯青紫蓝种家兔, 体重 2~2.5kg, 雌雄兼用。

方法: 实验前 3~5 天用戊巴比妥钠麻醉动物, 头部固定在脑立体定位仪上, 用牙钻分别在额部和顶部左右两侧对称钻孔, 安置两对螺钉电极。电极前端暴露于硬脑膜上, 再用牙托粉固定。用 SJ-41 型多道生理记录仪监测, 以声响和电刺激阻断类 α 波, 观察给药前后 ECOG 的变化。

结果

一、正常动物 ECOG: 家兔额部 ECOG 表现为低电压快波 ($>14\text{c/s}$ $20\sim40\mu\text{V}$) 和 $8\sim13\text{c/s}$ $60\sim80\mu\text{V}$ 的混合波形; 顶部为 $4\sim7\text{c/s}$ $100\mu\text{V}$ 的中等电压波形; 部分动物额部偶见爆发型的高电压快波 (13c/s $300\sim500\mu\text{V}$), 类似睡眠期的纺锤波, 易被声响和电刺激所阻断。大鼠额部 ECOG 表现为低电压快波和混合波, 顶部除马额部的混合波形相似外, 偶见弥散的 $4\sim7\text{c/s}$ $60\sim100\mu\text{V}$ 的 δ 波。

二、药物对动物 ECOG 的影响: 家兔 9 只, 静脉注射清开灵 I 注射液 (简称清开灵 I) $6\sim10\text{ml/kg}$, 大部分动物低电压活动减弱, 高电压慢波增多, 仅 1 只出现 δ 波, 声响和电刺激均对 α 波阻断。家兔经颈内动脉注射 1ml/kg 清开灵 I 时, 迅速出现高幅慢波, 较静脉给药反应明显; 大鼠 (5 只) 腹腔注射 5ml/kg 清开灵 I, $30\sim60$ 分钟后出现 α 波为主的波形, 90 分钟后出现 δ 波, 并伴有睡眠初期的峰波及浅睡期弥散纺锤波形。当注射 10ml/kg 时, 未见明显的慢波活动。口服 50ml/kg , 给药前后 ECOG 无明显改变; 安宫牛黄丸组的家兔 2.0g/kg 和大鼠 3.6g/kg 和 7.2g/kg 口服给药, 连续观察 $4\sim6$ 小时, ECOG 也未出现明显变化; 对照大鼠腹腔注射氯丙嗪 10mg/kg , 15 分钟后动物表现安定状态, ECOG 以 α 波为主, 并有弥散的中等电压的 δ 波形和多次纺锤波的出现。

三、药物对氮昏迷模型的影响: 氮昏迷动物模型: (1) 大鼠第一次腹腔注射 $5\%\text{NH}_4\text{Cl}$ 6ml/kg 后, 精神状态和 ECOG 均无明显改变, 间隔 20 分钟后, 再以 NH_4Cl 4ml/kg 腹腔注射。给药后 $5\sim10$ 分钟多数动物神态淡漠, 反应迟钝; 部分动物四肢抽搐, 肌肉强直。 $10\sim20$ 分钟后呼吸加快, 眼球突出, 瞳孔扩大, 活动困难, 表现木僵或昏迷, 最后呼吸衰竭直至死亡。 ECOG 是低幅快波向高幅慢波深化发展, 最终表现为 δ 波形。上述反应是可逆的, 存活动物在 $60\sim90$ 分钟后中毒症状逐渐消退, ECOG 电压降低, 出现低幅快波。(2) 药物对模型动物的防治作用: 大鼠 60 只, 随机等分为 6 组: 安宫牛黄丸组, 以 $3.6\text{g/kg} \times 2$, 间隔 60 分钟口服给药, ECOG 未见恶化, 120 分钟内均为低幅快波, 症状反应表现清醒状态, 有效率占 80% ($P<0.01$); 清开灵 I 组按 10ml/kg 腹腔给药, 动物症状反应轻微, ECOG 以低幅快波为主, 动物死亡率为 $1/5$; 清开灵 I $5\text{ml/kg} \times 2$ 加 II $5\text{ml/kg} \times 2$ 组, 口服给药, 有效率仅为 40% ; 左旋多巴组 500ml/kg 口服给药, 未能控制大多数动物中毒症状, 也未观察到 ECOG 有明显好转; 48.75% 谷氨酸钠 $4\text{ml/kg} \times 2$, 间隔 20 分钟腹腔注射组和 48.75% 谷氨酸钠 $4\text{ml/kg} \times 2$ 加 10% 葡萄糖 $4\text{ml/kg} \times 2$, 间隔 20 分钟腹腔注射组, 其有效率分别为 50% 和 80% ($P<0.01$), 后者能明显地控制症状和阻遏 NH_4Cl 诱导的 ECOG 变化。安宫牛黄丸、清开灵 I、谷氨酸钠加葡萄糖等药物对 NH_4Cl 诱发家兔“氮昏迷”的症状和 ECOG 的影响, 都有不同程度的缓解作用, 但不能消除全部 NH_4Cl 的毒性反应。

讨论

安宫牛黄丸是中医药中清热解毒与镇惊开窍的传统方剂, 主治热邪内陷, 神昏谵语, 身热烦躁, 抽搐惊厥等。清开灵制剂具有相似作用。实验证明, 安宫牛黄丸和清开灵 I 注射液对氮昏迷动物均能减轻或抑制其精神症状和 ECOG 的恶化, 并降低死亡率。患者发生氮中毒引起昏迷症状, 主要是在于肝和脑组织解毒机能受到障碍。安宫牛黄丸等药物对昏迷患者的疗效, 可能是通过降低血氮途径, 调整机体功能状况和/或增强肝脏解毒机能来实现的。

(本文承蒙北京中医学院中心实验室陈文为教授审阅, 特此致谢)