

黄芩甙、川芎嗪对兔百日咳菌液脑水肿 与颅内高压的治疗作用*

陈光福[△] 虞佩兰 金立明 杨于嘉 刘运生 陶永光

内容提要 **目的:**对比观察甘露醇(MN)、川芎嗪(TMPZ)、黄芩甙(BC)等对兔百日咳菌液(PB)脑水肿与颅内高压的疗效。**方法:**动物分成5组,生理盐水组(NS组)、百日咳菌液未治疗组(PB组)、甘露醇治疗组(MN组)、川芎嗪治疗组(TMPZ组)、黄芩甙治疗组(BC组),经左侧颈内动脉注入PB建立感染性脑水肿模型,采用光导纤维颅内压监测方法监测颅内压(ICP),观察用药后4h内ICP变化及4h脑组织含水量(WC)、伊文思蓝(EB)、Na⁺、K⁺含量与形态学改变。**结果:**MN、TMPZ、BC三者均能降低PB导致的兔脑水肿与颅内高压(ICH),MN组降低ICH作用最迅速和最明显,但持续时间较短,2~4h颅内压高于TMPZ组和BC组,但仍低于PB组。TMPZ组和BC组降ICH作用较缓慢,但持续时间较长,且BC组3~4h颅内压又低于TMPZ组。在降低ICH作用的同时,Wc、EB含量、Na⁺含量及病理形态改变均相应减轻。**结论:**BC与TMPZ对感染性脑水肿颅内高压均具有治疗作用,BC的效果优于TMPZ。

关键词 脑水肿 颅内压 兔 甘露醇 川芎嗪 黄芩甙

Effect of Baicalin and Tetramethylpyrazine on Intracranial Hypertension of Infectious Brain Edema in Rabbits
Chen Guangfu, Yu Peilan, Jin Liming, et al *Xiangya Hospital, Hunan Medical University, Changsha*
(410008)

Objective: To evaluate the effects of mannitol (MN), baicalin (BC) and tetramethylpyrazine (TMPZ) on intracranial hypertension (ICH) of infectious brain edema induced by Pertussis bacilli (PB) in rabbits. **Methods:** Forty-five rabbits were divided randomly into five groups: the normal saline group (A); the pertussis bacilli group (B); the MN treated group (C); the TMPZ treated group (D) and the BC treated group (E). PB was injected into the left internal carotid artery of rabbits to establish the infectious brain edema model, their intracranial pressure (ICP) was monitored continuously by fiberoptic ICP monitor. Treatments were given intravenously 1 hour after injecting PB, and changes of ICP, brain water content (WC), Evans blue (EB), Na⁺, K⁺ and morphology were observed within 4 hours after PB or NS injection. **Results:** MN, TMPZ and BC all could reduce the brain edema and ICH in rabbits induced by PB, the effect of MN was the most rapid and obvious one, but it lasted for rather shorter time, while the effect of TMPZ and BC was initiated later but lasted for a longer time. The ICP of Group C in 2nd to 4th hour was higher than that of Group D and Group E, but lower than that of Group B. The ICP of Group E in 3rd to 4th hour was lower than that of group D. At the same time of lowering ICP, brain WC, EB, Na⁺ contents and pathologic morphologic change were also alleviated. **Conclusion:** Both BC and TMPZ could reduce ICP in infectious brain edema, the effect of BC was better than that of TMPZ.

Key words brain edema, intracranial pressure, rabbit, mannitol, tetramethylpyrazine, baicalin

近年研究表明,黄芩甙(baicalin, BC)与川芎嗪(tetramethylpyrazine, TMPZ)具有抗脂质过氧化,清

除氧自由基作用,对兔或大鼠感染性脑水肿均具有保护作用^(1,2)。本研究采用光导纤维颅内压监护仪,行硬脑膜外持续监测颅内压(intracranial pressure, ICP),以对比观察甘露醇(MN)、TMPZ与BC等对兔百日咳菌液脑水肿与颅内高压(intracranial hypertension, ICH)的治疗作用。

* 国家自然科学基金资助课题(No. 39470233)

湖南医科大学附属湘雅医院(长沙 410008)

[△] 现在深圳市红十字会医院儿科(广东 518029)

材料与方法

1 动物及分组 45 只健康家兔,随机分成 5 组,每组 9 只。生理盐水组(NS 组)、百日咳菌液未治疗组(PB 组)、甘露醇治疗组(MN 组)、川芎嗪治疗组(TMPZ 组)、黄芩甙治疗组(BC 组)。

2 模型制作与处理 全部家兔均于耳缘静脉推注 25% 乌拉坦 4mg/kg 麻醉后,颅顶正中切开皮肤,以矢状缝与冠状缝交点为中心,钻一 1.1cm×0.8cm 大小的椭圆形小孔,去颅骨开窗,将扁平形光导纤维传感器植入硬脑膜外持续监测 ICP。从耳缘静脉注射 2.5% 伊文思蓝(EB)1ml/kg。左侧颈外动脉逆行插管注入百日咳菌液(含菌量 9.8×10^{10} /ml, 0.5ml/kg)进入颈内动脉诱发感染性脑水肿及颅内高压模型,或注入等量生理盐水对照。于注菌后 1h 分别经耳缘静脉注射等体积(5ml/kg)的药物或生理盐水处理。生理盐水组和 PB 组静脉滴注生理盐水, MN 组、TMPZ 组与 BC 组分别静脉滴注 20% MN 1.0g/kg、2% TMPZ 40mg/kg、3% BC 80mg/kg。走纸记录用药后 4h ICP 变化,用药后 4h 从小脑延髓池抽出 0.5ml 脑脊液(CSF),记录抽出 CSF 前后的 ICP,按下列公式计算压力-容积指数(PVI), $PVI = V / \lg P_o / PW$ 。然后处死动物,迅速开颅取脑,分别用于测定脑组织含水量(WC)等指标。另外每组各取 2 只动物采用多聚甲醛-戊二醛活体灌注固定后,取左侧半球皮质全层和海马制光镜和电镜切片观察病理形态改变。

3 脑组织 WC、EB、Na⁺ 及 K⁺ 含量测定 采用干湿法⁽³⁾测定脑组织 WC, 甲酰胺法⁽⁴⁾测定脑组织 EB 含量,原子吸收光谱法⁽⁵⁾测定脑组织 Na⁺、K⁺ 含量。

4 统计分析 组间比较用方差分析,两两比较用 *q* 检验。数据经 microsoft excel 统计软件处理。

结 果

1 各组 ICP 与 PVI 变化 从持续监测的 ICP 数据及走纸记录显示的 ICP 变化为: NS 组 ICP 稳定在

6.8~6.9mmHg 之间; PB 组于注菌后 1h ICP 即有逐渐上升趋势, 1~5h ICP 从 (10.7 ± 0.2) mmHg 上升至 (50.8 ± 7.7) mmHg; MN 组于注菌后 1h 静脉给药, 5~10min 后 ICP 开始下降, 30min 降至最低点 $[(8.5 \pm 0.4) \text{ mmHg}]$, 作用维持 2h 后开始上升, 4h ICP 为 (37.6 ± 5.4) mmHg, 4h 内 ICP 均低于 PB 组; TMPZ 组给药后 ICP 较缓慢升高, 维持时间长, 用药后 3~4h 明显低于 MN 组和 PB 组; BC 组降低 PB 所致 ICP 上升的效果比 TMPZ 组更明显, ICP 仅轻微缓慢升高, 3~4h ICP 均明显低于 TMPZ 组 ($P < 0.05$), 见表 1、图 1。用药后 4h PVI 随 ICP 升高而减少, 与 ICP 呈负相关关系, $r = -0.9902$, PB 组及 MN 组 PVI 明显低于 TMPZ 组和 BC 组 ($P < 0.05$)。

2 慢走纸记录(15mm/h)观察各组 ICP 波形变化 NS 组全部为正常波; PB 组有 8 只均出现次数不等的 B 波, 2 只有 A 波, 持续时间为几分钟到十几分钟; MN 组有 6 只 B 波; TMPZ 组有 2 只出现 B 波, 而 BC 组无一只 A 或 B 波。

3 各组脑组织 WC、EB、Na⁺ 及 K⁺ 含量变化 左侧半球脑组织 WC、EB 和 Na⁺ 含量 PB 组明显高于 NS 组 ($P < 0.05$), MN 组、TMPZ 组和 BC 组治疗后脑

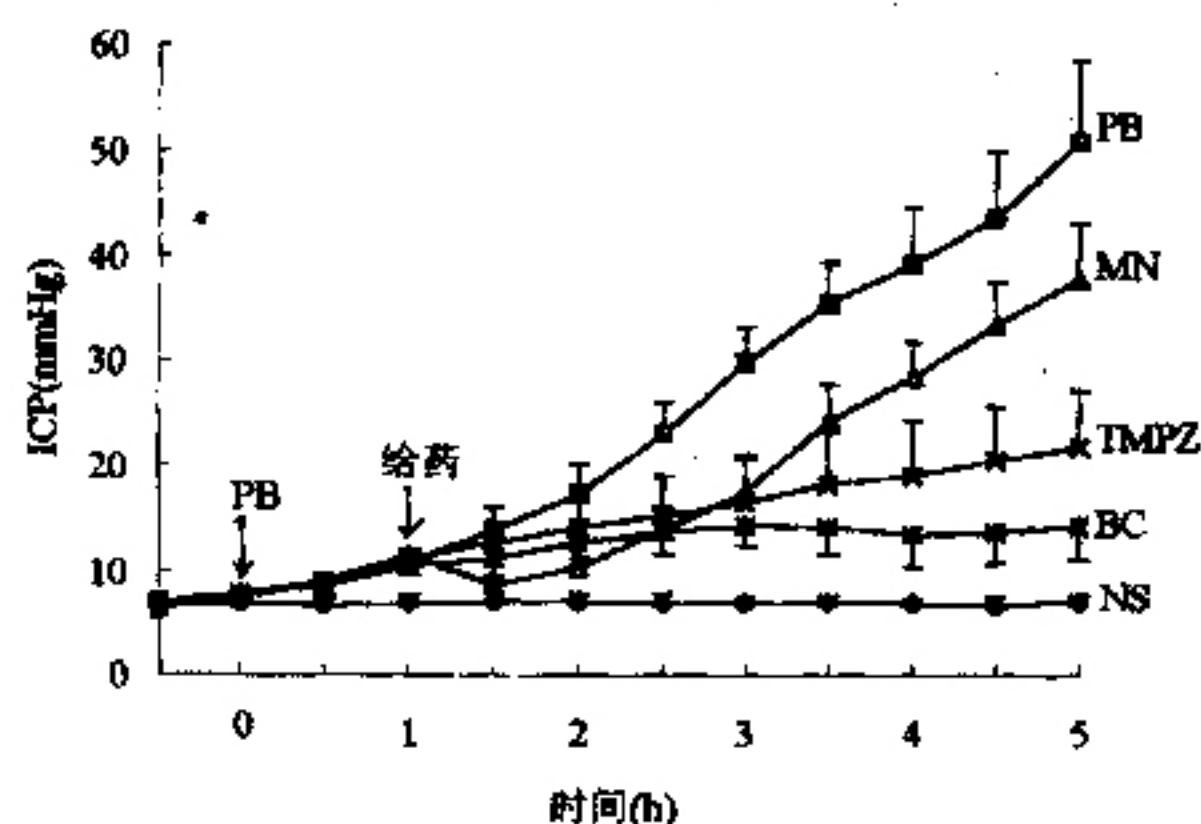


图 1 各组 ICP 变化

表 1 各组 ICP 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	注菌或 NS 前 ICP	注菌或 NS 后 ICP(mmHg)					PVI(ml)
			1h	2h	3h	4h	5h	
NS	9	6.8±0.5	6.8±0.8	6.9±0.8	6.8±0.7	6.8±0.4	6.9±0.7	22.9±1.9
PB	9	7.6±0.7	10.7±0.2	17.2±2.8*	29.8±3.3*	39.1±5.4*	50.8±7.7*	6.8±1.3*
MN	9	7.7±0.4	11.3±0.4*	10.2±1.0 [△]	17.3±3.3* [△]	28.4±3.3* [△]	37.6±5.4* [△]	8.9±1.2*
TMPZ	9	7.4±0.6	11.1±0.9*	14.3±3.2* [△]	16.5±4.5* [△]	19.0±5.3* ^{△△}	21.7±5.5* ^{△△}	14.4±2.6* ^{△△}
BC	9	7.8±1.4	10.5±0.9	12.4±2.0* [△]	14.2±1.9* [△]	13.3±2.9* ^{△△0}	14.2±3.3* ^{△△0}	17.8±2.2 ^{△△}

注:与 NS 组比较, * $P < 0.05$; 与 PB 组比较, [△] $P < 0.05$; 与 MN 组比较, [△] $P < 0.05$; 与 TMPZ 组比较, ⁰ $P < 0.05$

表 2 各组动物左侧脑组织 WC、EB、Na⁺、K⁺ 含量的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	WC (%)	Na ⁺ (mmol/kg)	K ⁺ (mmol/kg)	EB ($\mu\text{g/g}$ 湿脑)
NS	9	78.68 ± 0.26	198.96 ± 16.96	465.96 ± 35.92	2.92 ± 0.41
PB	9	83.80 ± 0.44*	443.33 ± 62.51	285.75 ± 20.33	10.13 ± 0.74
MN	9	82.18 ± 0.57* [△]	317.19 ± 29.34* [△]	336.93 ± 15.54* [△]	8.64 ± 0.90
TMPZ	9	80.66 ± 0.55* [△]	246.98 ± 19.76* ^{△▲}	376.73 ± 15.67* ^{△▲}	6.63 ± 0.89* [△]
BC	9	79.65 ± 0.46 ^{△▲}	208.08 ± 11.06 ^{△▲0}	408.86 ± 122.37* ^{△▲}	4.82 ± 0.87 ^{△▲}

注:与 NS 组比较,* $P < 0.05$;与 PB 组比较,[△] $P < 0.05$;与 MN 组比较,[▲] $P < 0.05$;与 TMPZ 组比较,⁰ $P < 0.05$

组织 WC、EB 和 Na⁺ 含量均降低,与 PB 组比较均有显著性差异($P < 0.05$),且 BC 组显著低于 MN 组($P < 0.05$)。K⁺ 含量以 PB 组最低,其改变与 Na⁺ 含量相反,见表 2。

4 病理形态观察 肉眼观 NS 组兔大脑正常,仅一只轻度蓝染;PB 组左侧半球均明显蓝染,脑沟回变平变浅;MN 组、BC 组与 TMPZ 组大脑表面蓝染范围及程度减轻。光镜与电镜下见 NS 组神经元与胶质细胞结构正常;PB 组脑组织结构明显疏松水肿,星形胶质细胞足突肿胀,毛细血管周隙增宽以及内皮细胞肿胀与吞饮小泡增多;各治疗组镜下见脑水肿程度减轻。

讨 论

兔百日咳菌液脑水肿为弥漫、混合性脑水肿模型,既有血管源性(脑组织明显蓝染,镜下有毛细血管内皮细胞吞饮小泡增多等);又有细胞毒性(胶质细胞、内皮细胞与神经元均肿胀)脑水肿⁽⁶⁻⁸⁾。

甘露醇作为急性颅内高压(ICH)首选脱水剂,进入机体后不被代谢,产生渗透性脱水作用。在血脑屏障(BBB)功能遭受破坏时,则可漏出 BBB 进入脑组织,发生“反跳现象”,且应用 5 次后作用衰减⁽⁹⁻¹¹⁾。本研究发现 MN 用药后 30min ICP 降至最低点,90min 内低于 TMPZ 和 BC 组,2~4h 则高于 TMPZ 组和 BC 组,但低于 PB 组。提示 MN 降低 ICH 作用迅速,为临床抢救患者首选。TMPZ 和 BC 组在用药后 4h 内 ICP 缓慢上升,除 2h 内高于 MN 组外,余均低于 PB 组与 MN 组,且 3~4h 内 BC 组 ICP 又低于 TMPZ 组。研究表明黄芩甙降低感染性脑水肿颅内高压的效果优于川芎嗪,为中西医结合治疗感染性脑水肿提供了一条新的途径和依据。

(感谢无锡海鹰电子有限公司提供光导纤维传感器)

参 考 文 献

1. Yu-Jia Yang, Cai-Yun Zhu, Xiang Chen, et al. Baicalin-A new iron-dependent lipid peroxidation inhibitor. Protect against brain edema in vitro and vivo. 10Th International Symposium on Brain Edema Abstract Book. 1996:104—106.
2. Zhang ZH, Yu SZ, Wang ZT, et al. Scavenging effects of Tetrame-thylpyrazine on active oxygen free radicals. Acta Pharmacol Sin 1994;3(3):229—231.
3. Elliott KAC, Jasper H. Measurement of experimentally induced brain swelling and shrinkage. Am J Physiology 1994;157(1):122—124.
4. 周永刚,杨于嘉,虞佩兰,等.大鼠脑冷冻伤所致脑水肿的时间过程.湖南医科大学学报 1992;17(3):295—296.
5. 徐正谷,虞佩兰,李颖艳,等.百日咳菌液制作兔脑水肿模型.湖南医学院学报 1987;12(1):47—50.
6. Yu PL, Zhou PF, Yang YJ, et al. Brain edema model induced with typhoid endotoxin in rabbits. In: Inaba I, et al(eds): Brain edema. Springer-Verlag berlin, 1985:117—120.
7. 杨于嘉,虞佩兰,赵祥文.实验性家兔脑水肿.湖南医学院学报 1983;8(2):171—176.
8. 吴中匡,虞佩兰,沈菊英,等.百日咳杆菌的兔脑水肿模型.中国病理生理杂志 1987;3(1):10—13.
9. Donato T, Shapira Y, Artru A. Effect of mannitol on CSF dynamics and brain tissue edema. Anesth Analg 1994;78(1):58—66.
10. Feldman Z, Reichenthal E, Zachari Z, et al. Mannitol, ICP and vasogenic edema. Neurosurgery 1995;36(6):1236—1237.
11. Garcia-sola R, Pulido P, Capilla P. The immediate and longterm effects of mannitol and glycerol. Acta Neurochir (wien) 1991;109(3~4):114—121.

(收稿:1998-02-16 修回:1998-12-15)