

银杏蜜环口服溶液改善犬急性心肌缺血的研究

任建勋¹ 郭浩¹ 李磊¹ 林成仁¹ 王益民² 王勇² 史跃¹ 马彦雷¹ 刘建勋¹

(1 中国中医科学院西苑医院基础医学研究所,中药药理北京市重点实验室,北京,100091; 2 西安步长中医心脑血管病医院,西安,710082)

摘要 目的:观察银杏蜜环口服溶液对犬急性心肌缺血的保护作用。方法:36 只犬随机分为 6 组,模型组,合心爽组(5.0 mg/kg);天麻蜜环粉组(100 mg/kg);银杏提取物组(3.0 mg/kg);银杏蜜环口服溶液高剂量组(206 mg/kg)和银杏蜜环口服溶液低剂量组(103 mg/kg)。通过结扎犬冠状动脉前降支的方法复制急性心肌缺血模型。观察心肌缺血后不同时间点冠状动脉血流量、血氧含量、心肌耗氧量及心肌氧利用度,心肌梗死范围的变化。结果:与模型组比较,银杏蜜环口服溶液大、小剂量组以及蜜环粉组和银杏提取物组心肌梗死范围明显下降($P < 0.05$);同时银杏蜜环口服溶液高剂量组在缺血后 30 min 静脉血氧含量明显下降($P < 0.05$),在缺血后 15、30、60 min 心肌耗氧量和心肌氧利用度明显增加($P < 0.05$),在缺血后 60~180 min 时冠状动脉血流量明显升高($P < 0.05$)。结论:银杏蜜环口服溶液可在心肌急性缺血状态下短期内促进心肌氧供给和氧消耗;有效增加冠脉血流量,增加心肌的供血供氧,提高心肌氧利用度。药效作用优于银杏提取物和天麻蜜环粉。

关键词 银杏蜜环口服溶液;心肌缺血;犬;银杏提取物

Study on Yinxing Mihuan Oral Solution in the Improvement of Acute Myocardial Ischemia Injury of Dogs

Ren Jianxun¹, Guo Hao¹, Li Lei¹, Lin Chengren¹, Wang Yimin², Wang Yong², Shi Yue¹, Ma Yanlei¹, Liu Jianxun¹

(1 Institute of Basic Medical Sciences of Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Pharmacology of Chinese Materia Medica, Beijing 100091, China; 2 Xi'an Buchang Traditional Chinese Cardio-Cerebrovascular Disease Hospital, Xi'an 710082, China)

Abstract Objective: To observe the protective effects of Yinxing Mihuan Oral Solution (YXMH) on acute myocardial ischemia injury of dogs. **Methods:** A total of 36 dogs were randomly divided into model group, diltiazem group (5.0 mg/kg), Gastrodia Tuder Halimasch Powder group (100 mg/kg), Ginkgo biloba leaf extract group (3 mg/kg), low and high doses of YXHM (103 mg/kg; 206 mg/kg). The model of acute myocardial infarction was established by ligating anterior descending coronary arteries of dogs. The changes of coronary arteries blood flow volume, blood oxygen content, myocardial consumption of oxygen, myocardial oxygen utilization and myocardial infarct size were observed at different points of time after myocardial ischemia. **Results:** Compared with the model group, YXHM with low and high doses groups, Gastrodia Tuder Halimasch Powder group and Ginkgo biloba leaf extract group could significantly reduce myocardial infarct size ($P < 0.05$); Meanwhile, YXHM with high dose could decrease venous oxygen content 30 minutes after myocardial ischemia and increase myocardial consumption of oxygen and myocardial oxygen utilization after 15 minutes, 30 minutes and 60 minutes after myocardial ischemia ($P < 0.05$). YXHM with high dose also increased coronary blood flow from 60 minutes to 180 minutes after myocardial ischemia ($P < 0.05$). **Conclusion:** YXHM can facilitate myocardial consumption of oxygen, increase coronary blood flow and myocardial oxygen supply, improve myocardial oxygen utilization. Pharmaceutical effect of YXHM is better than Ginkgo biloba leaf extract and Gastrodia Tuder Halimasch Powder.

Key Words Yinxing Mihuan Oral Solution; Myocardial ischemia; Dog; Ginkgo biloba leaf extract

中图分类号:R285.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.01.005

心肌缺血是指由于冠状动脉病变,导致心脏血液灌注及供氧减少,从而心肌组织能量代谢失衡,心肌收缩和舒张功能障碍的一种病理状态,是临床冠心病的重要病理环节。因此在临床缺血性心血管病的治疗当中,改善心肌缺血,提高心肌组织对缺氧的耐受力对于维持、抑制心力衰竭的发生发展具有重要意义。银杏蜜环口服溶液是由银杏提取物和天麻蜜环粉组成的中药复方制剂。临床研究显示银杏

蜜环口服溶液可有效改善冠心病心绞痛的临床症状^[1];同时能够改善不稳定心绞痛血液流变学及血管内皮功能^[2]。但是对心肌缺血病理过程是否具有一定的改善作用还缺乏具体的了解。本研究通过银杏蜜环口服溶液以及银杏提取物和天麻蜜环粉对犬冠状动脉结扎导致急性心肌缺血的影响,观察其改善心肌缺血的作用特点,为临床治疗缺血性心脏病奠定坚实的基础。

基金项目:国家自然科学基金项目(81573650)

作者简介:任建勋(1972.11—),男,博士,助理研究员,研究方向:中医药防治心血管疾病的基础与临床研究,E-mail:rjx131@sina.com

通信作者:刘建勋(1955.03—),男,博士,研究员,研究方向:药理学研究,E-mail:liujx0324@sina.com

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 健康杂种犬 36 只,雌雄各半,体质量 14.0~20.0 kg,由北京沙河通利试验动物养殖场,许可证号:SCXK(京)2010-0004。本实验过程均遵守美国国立卫生院倡导的实验动物关怀和使用指导原则,即以减少(Reduction)、替代(Replacement)和优化(Refinement)为核心的动物实验“3R”原则。动物饲养于中国中医科学院西苑医院实验动物室,温度 22℃,相对湿度 55%~70%,自由进食饮水。

1.1.2 药物 银杏蜜环口服溶液,邛崃天银制药有限公司,批号:60312;合心爽天津田边制药有限公司,批号:1609078;天麻蜜环粉,步长制药集团提供;银杏提取物,步长制药集团提供。

1.1.3 试剂与仪器 2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TCC),美国 Amresco 公司提供,批号:4319B320;9%生理盐水注射液,北京双鹤药业股份有限公司,批号:D201204181,规格 500 mL/袋。肝素钠注射液,常州千红生化制药股份有限公司,批号:120120,规格 2 mL/12 500 单位。SC-3 型电动人工呼吸机,中国上海;SAGE-300 型超声多普勒血流计,美国 TRITON 公司;OMNI S2 血氧分析仪,德国 Roche;MF-1100 型电磁流量计,日本光电;MP-150 型多导生理记录仪,美国 BIOPAC 公司。

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 将 36 只杂种犬按照体质量随机分为 6 组,每组 6 只,分别为:模型组(生理盐水,10 mL/kg);西药阳性合心爽组(5.0 mg/kg);天麻蜜环粉组(蜜环粉,100 mg/kg);银杏提取物组(银杏提取物,3.0 mg/kg);银杏蜜环口服溶液高剂量组(银杏蜜环口服溶液,206 mg/kg),银杏蜜环口服溶液低剂量组(银杏蜜环口服溶液,103 mg/kg)。各给药组按所述剂量以 10 mL/kg 的体积十二指肠给药。参考文献方法^[3],动物经戊巴比妥钠(30 mg/kg)静脉麻醉,分离右侧股静脉,建立静脉通路。随后采用颈正中切口,分离气管,进行气管插管,连接 SC-3 型电动呼吸机。同时分离颈外静脉,插管至冠状静脉窦;并行颈总动脉插管。在犬左侧第四肋间开胸,暴露心脏,剪开心包,做心包揺床;首先分离冠状动脉左旋支,用于进行心肌血流量的测定。随后分离冠状动脉前降支中段,穿线以备结扎,造成急性实验性心肌缺血模型。同时分离腹部十二指肠,作为给予实验药物或生理盐水的途径。

1.2.2 检测指标与方法

1.2.2.1 冠状动脉血流量 分离冠状动脉左旋支后,放置 SAGE-300 型超声多普勒血流计探头(Cuff-E, $\Phi=2.4$ mm, 20 MHz),分别于缺血前、冠状动脉结扎 15 min(给药前),以及给药后 15、30、60、120、180 min 不同时间点测定冠脉血流量(CBF),利用公式计算每 100 g 心肌血流量(MBF): $MBF = (CBF / \text{心脏重量}) \times 100 \times 3$ 。

1.2.2.2 血氧含量、心肌耗氧量及心肌氧利用度 分别于缺血前、冠状动脉结扎 15 min(给药前),以及给药后 15、30、60、120、180 min 不同时间点经冠状静脉窦和颈总动脉取动、静脉血,应用 OMNI S2 型血氧分析仪分别测定冠状静脉窦血氧含量(VO_2)及动脉血氧含量(AO_2),并通过冠脉血流量(CABF)计算心肌耗氧量(MOC): $MOC = (AO_2 - VO_2) \times CABF / 100$ 。计算心肌氧利用度(MOCR): $MOCR = (AO_2 - VO_2) \times 100 / AO_2$ 。

1.2.2.3 心肌梗死范围 给药后 180 min 后,立即取下心脏,生理盐水冲洗,称重,心脏结扎线下,平行于冠状沟均匀地将心室部分切成 5 片,置于 2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TCC)染液中,常温染色 15 min。HPIAS-1000 型医学图像分析系统(北京)测量每片心肌双侧的梗死区(TTC 非染色区)与非梗死区(TTC 染色区),分别计算每片心肌的面积和梗死区总面积。并计算梗死区占全心脏的百分比。

1.3 统计学方法 试验结果以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 One-Way ANOVA(单因素方差分析)方法,方差齐性应用 LSD 检验,方差不齐采用 Tamhane's T2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 犬心肌缺血后动、静脉血氧含量的变化 模型组动物在结扎冠状动脉后,随着时间的推移,在不同时间点动脉血氧含量出现一定升高的趋势,但是差异无统计学意义。各给药组进行药物干预后,与不同时间点模型组比较,动脉血氧含量均未表现出明显差异。与模型组比较,银杏蜜环口服溶液高剂量组在缺血后 30 min 静脉血氧含量明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1~2。

2.2 犬心肌缺血后心肌耗氧量的变化 与模型组比较,15 min 时,银杏蜜环口服溶液大、低剂量组心肌耗氧量明显增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。同时 30 min 和 60 min 时,与模型组比较,银杏蜜环口服溶液高剂量组心肌耗氧量明显增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 对急性心肌缺血犬动脉血氧含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 6, \text{mmol/L}$)

分组	剂量 (mg/kg)	缺血后	药后				
			15 min	30 min	60 min	120 min	180 min
模型组	—	6.62 ± 1.38	6.63 ± 1.77	6.80 ± 1.75	7.08 ± 1.41	7.35 ± 1.63	7.40 ± 1.59
合心爽组	5.0	5.67 ± 0.62	5.67 ± 0.48	5.43 ± 0.82	5.90 ± 0.82	5.75 ± 0.61	5.82 ± 0.75
蜜环粉组	100	6.23 ± 0.69	6.05 ± 0.94	6.35 ± 0.89	6.40 ± 1.10	6.58 ± 0.83	6.70 ± 0.72
银杏提取物组	3.0	7.28 ± 1.33	7.22 ± 1.37	6.97 ± 1.52	6.88 ± 1.32	7.00 ± 1.13	7.28 ± 1.01
银蜜蜜环高剂量组	206	6.2 ± 1.55	5.92 ± 1.89	5.88 ± 1.81	6.27 ± 1.94	6.75 ± 2.26	6.62 ± 2.33
银蜜蜜环低剂量组	103	6.63 ± 1.00	6.65 ± 1.54	6.37 ± 1.08	6.70 ± 1.04	7.28 ± 1.36	7.60 ± 1.43

注:与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 2 对急性心肌缺血犬静脉血氧含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 6, \text{mmol/L}$)

分组	剂量 (mg/kg)	缺血后	药后				
			15 min	30 min	60 min	120 min	180 min
模型组	—	5.15 ± 1.31	5.32 ± 1.58	5.52 ± 1.62	5.77 ± 1.14	5.68 ± 1.46	5.60 ± 1.47
合心爽组	5.0	3.73 ± 0.39	4.20 ± 0.45	3.85 ± 1.02	4.33 ± 0.76	4.33 ± 0.55	4.02 ± 0.80
蜜环粉组	100	4.35 ± 0.80	4.17 ± 1.00	4.25 ± 1.47	4.43 ± 1.40	4.57 ± 0.81	4.40 ± 0.86
银杏提取物组	3.0	5.52 ± 1.49	5.50 ± 1.58	5.27 ± 1.71	5.08 ± 1.73	5.35 ± 1.26	5.32 ± 1.36
银蜜蜜环高剂量组	206	4.30 ± 1.81	4.15 ± 1.77	3.95 ± 1.85 *	4.62 ± 1.75	4.97 ± 1.99	4.72 ± 2.18
银蜜蜜环低剂量组	103	4.83 ± 1.12	4.80 ± 1.03	4.65 ± 1.02	4.98 ± 1.14	5.60 ± 1.45	5.75 ± 1.62

注:与模型组比较, * $P < 0.05$

表 3 对急性心肌缺血犬心肌耗氧量的影响($\bar{x} \pm s, n = 6, \text{mmol/L}$)

分组	剂量 (mg/kg)	缺血后	药后				
			15 min	30 min	60 min	120 min	180 min
模型组	—	0.66 ± 0.35	0.62 ± 0.37	0.61 ± 0.30	0.53 ± 0.22	0.63 ± 0.23	0.66 ± 0.20
合心爽组	5.0	0.78 ± 0.26	0.88 ± 0.26	0.98 ± 0.34	0.95 ± 0.32	0.62 ± 0.14	0.77 ± 0.37
蜜环粉组	100	0.99 ± 0.31	0.94 ± 0.26	1.08 ± 0.61	1.04 ± 0.64	1.16 ± 0.82	1.46 ± 0.87
银杏提取物组	3.0	1.00 ± 0.27	0.99 ± 0.40	1.03 ± 0.62	1.03 ± 0.63	0.91 ± 0.58	1.16 ± 0.91
银蜜蜜环高剂量组	206	1.07 ± 0.84	1.08 ± 0.62 *	1.30 ± 0.96 *	1.04 ± 0.45 *	1.16 ± 0.69	1.24 ± 0.64
银蜜蜜环低剂量组	103	0.97 ± 0.29	1.14 ± 0.56 *	0.99 ± 0.36	0.96 ± 0.32	0.95 ± 0.31	1.07 ± 0.47

注:与模型组比较, * $P < 0.05$

表 4 对急性心肌缺血后犬心肌氧利用度的影响($\bar{x} \pm s, n = 6, \text{mmol/L}$)

分组	剂量 (mg/kg)	缺血后	药后				
			15 min	30 min	60 min	120 min	180 min
模型组	—	22.6 ± 5.18	20.33 ± 7.68	19.60 ± 4.85	18.54 ± 3.55	23.21 ± 5.23	24.76 ± 6.36
合心爽组	5.0	34.02 ± 2.86	25.95 ± 3.46	30.10 ± 10.14	26.82 ± 3.76	24.68 ± 4.45	31.20 ± 9.24
蜜环粉组	100	30.65 ± 6.15	31.75 ± 7.08 *	34.32 ± 15.60 *	31.86 ± 12.63 *	30.80 ± 6.36	34.76 ± 6.91
银杏提取物组	3.0	25.07 ± 7.51	24.65 ± 7.59	25.36 ± 8.92	27.28 ± 10.46	23.95 ± 7.61	27.47 ± 11.14
银蜜蜜环高剂量组	206	33.2 ± 18.13	33.37 ± 15.42 *	36.27 ± 19.17 *	28.86 ± 10.98 *	28.10 ± 10.40	32.91 ± 16.64
银蜜蜜环低剂量组	103	27.96 ± 7.73	27.55 ± 5.38	27.34 ± 8.03	26.45 ± 8.17	24.34 ± 8.54	25.84 ± 11.85

注:与模型组比较, * $P < 0.05$

表 5 对犬冠脉流量的影响($\bar{x} \pm s, \text{mL}/100 \text{ g} \cdot \text{min}, n = 6$)

分组	剂量 (mg/kg)	缺血后	药后						
			15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	180 min
模型组	—	43.93 ± 17.85	45.49 ± 18.98	47.46 ± 19.62	44.69 ± 17.48	41.75 ± 18.26	40.05 ± 18.85	38.65 ± 14.16	38.15 ± 14.62
合心爽组	1.0	40.51 ± 11.8	62.01 ± 21.71	64.20 ± 23.36	63.21 ± 20.78	60.79 ± 19.78	51.14 ± 13.27	44.83 ± 12.7	43.32 ± 16.1
蜜环粉组	100	51.53 ± 10.11	50.16 ± 11.30	50.21 ± 15.26	49.05 ± 18.29	50.82 ± 18.37	54.37 ± 24.22	54.44 ± 24.9	60.55 ± 28.11
银杏提取物组	3.0	56.21 ± 5.36	56.75 ± 8.01	57.65 ± 12.48	56.63 ± 15.58	56.15 ± 18.53	55.77 ± 21.43	51.9 ± 15.99	52.39 ± 21.3
银蜜高剂量组	206	51.94 ± 15.94	60.32 ± 23.42	64.61 ± 24.26	62.29 ± 19.44	62.89 ± 20.91 *	61.49 ± 18.67 *	64.27 ± 19.95 *	63.04 ± 19.97 *
银蜜低剂量组	103	53.06 ± 10.32	59.92 ± 13.81	57.48 ± 12.79	53.29 ± 7.59	54.78 ± 11.28	54.05 ± 11.14	55.2 ± 13.03	55.73 ± 12.69

注:与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.3 犬心肌缺血后心肌氧利用度的变化 与模型组比较,银杏蜜环口服溶液高剂量组和蜜环粉组分别在 15、30、60 min 心肌氧利用度明显增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 犬心肌缺血后冠脉流量的变化 与模型组比较,银杏蜜环口服溶液高剂量组冠脉流量在缺血后 60 ~ 180 min 明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 犬心肌缺血后心肌梗死面积的变化 以定量组织学 TCC 染色法显示心肌梗死范围。与模型组比较,合心爽组心肌梗死区面积显著缩小,心肌梗死区与心脏面积的比值显著降低($P < 0.05$)。同时与模型组比较,银杏蜜环口服溶液大、低剂量组以及蜜环粉组和银杏提取物组心肌梗死范围明显下降,各组心肌梗死区与心脏面积的比值显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。各给药组之间心肌梗死范围比较,差异无统计学意义。见表 6、图 1。

表 6 各给药组对犬急性心肌梗死范围的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量 (mg/kg)	心室面积 (mm ²)	梗死区面积 (mm ²)	梗死区/心脏 (%)
模型组	—	1 311 ± 129	285 ± 90	25.24 ± 9.08
合心爽	5.0	1 497 ± 177	197 ± 76	15.93 ± 6.73 *
蜜环粉组	100	1 511 ± 327	191 ± 136	14.88 ± 9.11 *
银杏提取物组	3.0	1 495 ± 269	190 ± 137	15.07 ± 7.79 *
银蜜蜜环高剂量组	206	1 687 ± 317	171 ± 92	13.39 ± 6.75 *
银蜜蜜环低剂量组	103	1 585 ± 190	200 ± 151	15.02 ± 10.68 *

注:与模型组比较, * $P < 0.05$

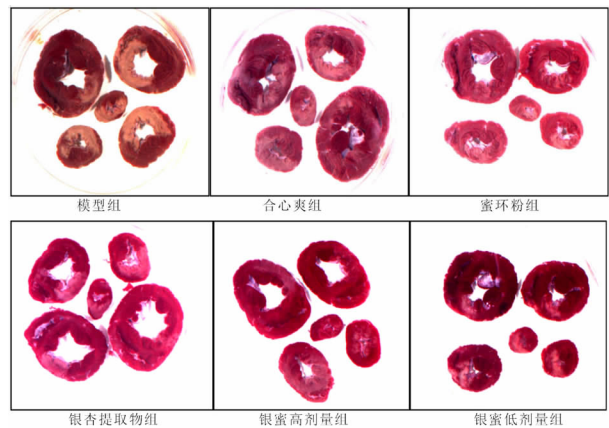


图 1 各组犬心肌梗死区域的变化

3 讨论

缺血性心脏病是由于冠状动脉循环障碍引起冠状动脉血流和心肌需求之间不平衡导致的心肌损害。采用麻醉犬冠状动脉前降支结扎的方法可以较好的复制心肌缺血疾病模型。心肌缺血、缺氧引起心脏功能下降是心肌梗死导致心功能衰竭致死的根本。心肌梗死面积的大小则是影响心功能的关键,同时心肌耗氧量和心肌氧利用度也是反映心脏氧供需平衡的

一个重要指标^[4]。本实验重点在于采用定量组织学(N-BT 染色法)测定心肌梗死范围,同时测定冠脉血流量、心肌耗氧量,研究了银杏蜜环口服溶液十二指肠给药对实验犬急性心肌缺血所涉及的氧供需相关指标的影响。心脏是机体内除脑以外的耗氧量最高的器官,大约是全身其他组织平均需氧量的 10 倍^[5],并且对动脉血氧的利用高度敏感^[6]。在缺血性心脏病的病理过程中,由于冠状动脉痉挛或梗死引起心肌供血相对或绝对不足以及心肌对氧需求量的增加,引起心肌组织氧的供需失衡,供氧主要取决于冠脉流量、冠脉灌注压和舒张时间,因此在心肌缺血状态下,改善冠状动脉血流,提高心肌组织对氧的利用程度是减少心肌缺血缺氧损害的重要措施。银杏蜜环口服溶液由银杏叶提取物和天麻蜜环粉组成,主要用于冠心病、心绞痛、缺血性脑血疾病的治疗。目前研究认为,银杏叶提取物对大鼠心肌缺血再灌注损伤具有明显的保护作用^[7],对大鼠离体心脏显著增加冠脉流量,其机制可能是通过扩张冠脉和抑制心肌收缩力、减少心肌收缩对冠脉的挤压而增加冠脉流量,此作用超过其抑制心肌收缩力、降低外周阻力、减轻射血阻抗所致的心肌耗氧量降低而引起的冠脉流量减少作用^[8]。天麻蜜环菌具抗氧化、抗衰老作用,具有极佳的药品及保健品开发价值^[9]。本实验结果表明,银杏蜜环口服溶液能明显减少缺血后心肌梗死区域面积,表现在心肌梗死区占心脏面积比值的降低;同时银杏蜜环口服溶液药后可以增加急性心肌缺血犬的冠脉血流量,并在短期内促进心肌氧供给,增加心肌氧利用度,保证缺血状态的氧供需平衡。而银杏叶提取物和天麻蜜环粉在犬心肌缺血口服给药后,可以降低心肌梗死区占心脏面积比值,同时天麻蜜环粉可增加缺血后心肌氧利用度,但是未见对心肌缺血后冠脉血流量有明显的的作用。因此银杏蜜环口服溶液可在心肌急性缺血状态下短期内促进心肌氧供给和氧消耗,表现为心肌耗氧量增加;同时有效增加冠脉血流量,增加心肌的供血供氧,提高心肌氧利用度。药效作用优于银杏提取物和天麻蜜环粉,从而达到改善缺血减少心肌细胞损伤的作用,为临床治疗缺血性心脏病提供了实验依据。

参考文献

[1] 彭雨岚, 龚举贤. 银杏蜜环口服液治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛疗效观察[J]. 四川中医, 2017, 35(4): 192-193.
[2] 范国颖, 谢岩, 刘文忠. 银杏蜜环口服液对不稳定型心绞痛患者 CRP、E-SOD、P-LPO、E-LPO 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(18): 2137-2140.

著升高,银杏蜜环口服溶液经口给药 28 d,脑内 Glu 和 GABA 水平显著降低。

脑缺血发生后,会有一系列的细胞因子介导炎症反应,肿瘤坏死因子(TNF- α)就是其中之一。TNF- α 是一种多肽类细胞因子,主要是由激活的单核巨噬细胞分泌产生的细胞因子,T 细胞、B 细胞、血管内皮细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞和神经元都是其分泌细胞^[6]。脑缺血发生时,TNF- α 能介导白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)和前列腺素 E₂(PGE₂)等多种炎症递质的产生。TNF- α 还可以通过上调血管内皮细胞和白细胞上的黏附因子(ICAM-1)的表达加剧脑内炎症反应,增加血管通透性^[7];TNF- α 还可刺激前列环素(PGI₂)和血栓素 B₂(TXB₂)的释放,引起血管收缩和血小板聚集。TNF- α 的水平与脑梗死以及行为障碍程度呈正相关^[8]。本研究观察到模型组大鼠血清 TNF- α 水平升高,银杏蜜环口服溶液组血清 TNF- α 水平显著下降。

CD34、GFAP、NeuN 这 3 种抗体均可用来评价脑组织坏死后血管内皮、胶质细胞及神经元的修复反应^[9-11],CD34 和 GFAP 染色越强,说明组织修复越明显,在组织坏死及修复早期,这 2 种抗体染色较强,在组织修复后期会逐渐减弱。本研究观察到模型组大鼠 CD34、GFAP 染色强于假手术组,表明脑损伤后脑组织有自修复的作用,灌胃给药后,银杏蜜环口服溶液组大鼠脑组织中 CD34、GFAP 染色强于模型组,表明血管内皮、胶质细胞的修复作用进一步增强。NeuN 正常着色减少越明显,说明脑组织坏死越严重,坏死周围组织 NeuN 加深,可能提示坏死组织有修复趋势。本研究观察到模型组 NeuN 着色减轻,银杏蜜环口服溶液组着色加深,表明有明显的组织修复作用。

此外,银杏蜜环口服溶液对神经功能的改善和

抑制脑内 Glu、GABA 过度释放作用显著优于银杏叶提取物;增加抓力作用显著优于天麻蜜环菌;降低血清 TNF- α 水平程度则同时优于两者。结论:银杏蜜环口服溶液有保护脑缺血,改善神经功能的作用,复方优于单一组份,且有一定的协同增效的作用。

参考文献

- [1]孔伟.银杏蜜环口服溶液对于脑缺血性疾病治疗的临床探究[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(54):73-74.
- [2]周欣满,宋宝林.银杏蜜环口服液治疗缺血性脑血管疾病疗效观察[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(23):163.
- [3]Takagi K, Miyake K, Taguchi T, et al. Failure in learning task and loss of cortical cholinergic fibers in microsphere embolized rats[J]. Exp Brain Res, 1997, 114(2): 279-287.
- [4]Kaneko D, Nakamura N, Ogawa T. Cerebral infarction in rats using homologous blood emboli: Development of a new experimental model[J]. Stroke, 1985, 16(1): 76-84.
- [5]徐立,宋文婷,林成仁,等.塞络通胶囊对大鼠多发性脑梗死恢复期 Glu 和 GABA 合成以及 NMDA 受体亚型表达的影响[J].药理学报,2012,47(7):870-877.
- [6]杨金升.肿瘤坏死因子在脑卒中时的表达及作用[J].国外医学脑血管疾病分册,1996,4(2):77-80.
- [7]杨延林,武继彪,隋在云.肿瘤坏死因子与脑缺血[J].浙江中西医结合杂志,2009,19(1):60-61.
- [8]张明义,韩俊英,张蕴,等.血清肿瘤坏死因子- α 对急性缺血性脑卒中患者预后的影响[J].中国现代神经疾病杂志,2007,7(3):234-237.
- [9]朱惠斌,陈懿,谭璇,等.脑泰方提取物对局灶性脑缺血大鼠 CD34 表达的影响[J].中药新药与临床药理,2011,22(2):141-144.
- [10]闫世军,何晓明,李昕华,等.局灶性脑缺血预处理星形胶质细胞 GFAP 表达变化[J].中国实验诊断学,2009,13(10):1345-1346.
- [11]耿倩,邹玉,薛茜.康脑液对脑缺血再灌注大鼠 GFAP 和 NeuN 表达的影响[J].中国临床药理学杂志,2012,28(11):843-845.

(2017-12-20 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 24 页)

- [3]李磊,任建勋,林治荣,等.丹酚酸 A 不同给药途径对犬急性心肌梗死影响[J].四川中医,2016,41(5):910-916.
- [4]湛月娥,孙莉莎,程玉芳,等.丹酚酸 B 对犬心肌耗氧量的影响[J].实用医学杂志,2006,22(9):1000-1002.
- [5]董亚琴,修春英,朱小香,等.急性缺氧对心包经循行线上经皮氧分压及心功能的影响[J].福建中医药大学学报,2014,24(1):6-8.

- [6]丁兰婷,李晟,江勤,等.黄蜀葵花总黄酮对麻醉犬血流动力学及心肌耗氧量的影响[J].中药药理与临床,2013,29(3):79-82.
- [7]鄢晓平,黄煜,彭亚飞,等.银杏叶提取物对大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用及其机制[J].中国老年学杂志,2017,5(1):35-37.
- [8]陈家欢,黄仁彬,何萍,等.银杏叶提取物对心脏血流动力学和冠脉流量的影响[J].广西中医学院学报,2017,37(13):3177-3179.

(2017-12-20 收稿 责任编辑:王明)