

• 论著 •

# 黄芪注射液对颅脑损伤后脑保护作用的实验研究

刘建新, 王小亚, 王晓峰, 李拴德

(解放军第三医院神经外科研究所, 陕西 宝鸡 721004)

**【摘要】** 目的 探讨中药黄芪对颅脑损伤后脑细胞的保护作用。方法 60 只雄性 SD 大鼠被随机分为 5 组, 每组 12 只。假手术组: 只行麻醉及开颅手术, 不撞击硬脑膜; 模型组: 用自由落体撞击法造成左顶叶局限性脑挫裂伤后予以生理盐水; 低、中、高剂量黄芪治疗组: 于伤后 30 min 及 12 h 分别于腹腔内注射黄芪注射液 5、10 和 20 ml/kg。于伤后 24 h 处死各组大鼠, 取挫裂伤区脑组织测定  $Ca^{2+}$ 、 $Mg^{2+}$ 、谷氨酸(Glu)及血浆内皮素(ET)含量。结果 模型组大鼠损伤区脑组织  $Ca^{2+}$ 、Glu 及血浆 ET 含量均较假手术组明显升高,  $Mg^{2+}$  含量则明显降低, 差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ ); 各剂量黄芪治疗组脑组织  $Ca^{2+}$ 、Glu 及血浆 ET 含量均较模型组下降,  $Mg^{2+}$  含量升高, 差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ ), 但低、中、高剂量黄芪组间比较差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。结论 黄芪对颅脑损伤后神经细胞具有保护作用。

**【关键词】** 颅脑损伤; 黄芪注射液; 兴奋性氨基酸; 内皮素; 保护作用

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2008)05-0266-03

**Experimental study of the protective effect of astragalus injection (黄芪注射液) on brain after craniocerebral injury** LIU Jian-xin, WANG Xiao-Ya, WANG Xiao-feng, LI Shuan-de. Institute of Neurosurgery, Third Hospital of People's Liberation Army, Baoji 721004, Shanxi, China

**【Abstract】** Objective To explore the protective effect of astragalus injection (黄芪注射液) on cerebral cells after craniocerebral injury. Methods Sixty male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into five groups (each  $n=12$ ). In the control group, only anesthesia and cranial bone surgery was performed, which did not impact on dura mater. In the model group, a freefall method was used to cause the left parietal lobe of brain limited contusion and saline was given. In the low, medium and high-dose astragalus injection (5, 10, 20 ml/kg) treatment groups, astragalus injection was injected intraperitoneally after injury at 30 minutes and 12 hours after injury respectively. After 24 hours of injury in each group, the rats were executed. The brain tissue from contusion was taken out and content changes of  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ , glutamate (Glu) and plasma endothelin (ET) were measured. Results In the model group, the  $Ca^{2+}$ , Glu and ET contents in the rat brain tissues were significantly higher, but  $Mg^{2+}$  content was markedly lower than that of the control group (all  $P < 0.01$ ). In the low, medium and high-dose treatment groups,  $Ca^{2+}$ , Glu and ET contents were significantly lower than those in the model group, and  $Mg^{2+}$  content was obviously higher than that in the model group (all  $P < 0.01$ ). But the comparisons of above contents of various items among the low, medium and high-dose treatment groups all had no statistical significant differences from one another (all  $P > 0.05$ ). Conclusion Astragalus has a protective effect on nerve cells after craniocerebral injury.

**【Key words】** craniocerebral injury; astragalus injection; excitatory amino acids; endothelin; protective effect

原发性颅脑损伤后脑血循环障碍是导致继发性损伤的主要原因。黄芪注射液具有扩张血管、降低血压、抗血小板凝集、改善微循环、拮抗氧自由基生成、消除过氧化脂质的作用等, 从而保护组织细胞<sup>[1]</sup>。本研究中通过观察实验大鼠颅脑损伤后给予不同剂量黄芪注射液对损伤区脑组织  $Ca^{2+}$ 、 $Mg^{2+}$ 、兴奋性氨

基酸(EAA)及血浆内皮素(ET)含量变化的影响, 探讨黄芪注射液对颅脑损伤的保护机制。

## 1 材料与方法

1.1 动物分组: 成年雄性 SD 大鼠(由第四军医大学实验动物中心提供)60 只, 体重 200~250 g, 按随机数字表法分为假手术组, 模型组, 低、中、高剂量黄芪治疗组, 每组 12 只。①假手术组: 只行麻醉及开颅手术, 不撞击硬脑膜; ②模型组: 采用自由落体撞击法造成左顶叶局限性脑挫裂伤后腹腔注射生理盐

基金项目: 兰州军区科研基金资助项目(LXKH99-08)

作者简介: 刘建新(1978-), 男(汉族), 宁夏回族自治区人, 主治医师, Email: ljx6833@126.com.

表 1 各组大鼠损伤区脑组织  $Ca^{2+}$ 、 $Mg^{2+}$ 、Glu 及血浆 ET 含量的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	给药量	动物数	$Ca^{2+}$ ( $\mu g/mg$ )	$Mg^{2+}$ ( $\mu g/mg$ )	Glu ( $\mu mol/mg$ )	ET (ng/L)
假手术组	不给药	12	39.56 ± 7.10	154.22 ± 6.12	10.12 ± 2.84	58.28 ± 6.59
模型组	生理盐水 10 ml/kg	12	117.54 ± 5.49 <sup>a</sup>	67.18 ± 7.12 <sup>a</sup>	52.16 ± 9.82 <sup>a</sup>	156.46 ± 28.68 <sup>a</sup>
低剂量黄芪组	黄芪注射液 5 ml/kg	12	66.77 ± 6.02 <sup>ab</sup>	96.66 ± 8.38 <sup>ab</sup>	27.61 ± 6.56 <sup>ab</sup>	69.77 ± 14.16 <sup>ab</sup>
中剂量黄芪组	黄芪注射液 10 ml/kg	12	72.58 ± 5.88 <sup>ab</sup>	98.59 ± 6.56 <sup>ab</sup>	24.36 ± 8.25 <sup>ab</sup>	62.43 ± 15.66 <sup>ab</sup>
高剂量黄芪组	黄芪注射液 20 ml/kg	12	68.44 ± 6.62 <sup>ab</sup>	94.22 ± 7.91 <sup>ab</sup>	25.59 ± 7.23 <sup>ab</sup>	77.38 ± 9.89 <sup>ab</sup>

注:与假手术组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$

水;③低、中、高剂量黄芪治疗组:于致伤后 30 min 和 12 h 腹腔注射黄芪注射液各 1 次。

1.2 大鼠脑损伤模型建立:参照 Feeney 自由落体撞击法,用质量分数为 2%的戊巴比妥 50 mg/kg 腹腔内注射麻醉后,于大鼠左顶部开一直径约 4 mm 的骨窗,将大鼠置于自由落体装置底部,40 g 砝码从 25 cm 高处滑下,撞击在左顶骨窗硬膜上,造成损伤后间断缝合头皮。

1.3 指标测定及方法:于伤后 24 h 处死各组大鼠,取两块 100 mg 挫裂伤区脑组织,研磨制备匀浆。一块用全自动生化分析仪测定  $Ca^{2+}$ 、 $Mg^{2+}$  含量;另一块经处理后置于高效氨基酸分析仪上测定谷氨酸 (Glu) 含量。于大鼠断头时取动脉血 3 ml,处理后用放射免疫法测定血浆 ET 含量。

1.4 统计学处理:数据以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,用 SPSS 11.0 软件包分别进行单因素方差分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

表 1 结果显示,模型组大鼠损伤区脑组织中的  $Ca^{2+}$ 、Glu 及血浆 ET 含量均较假手术组明显升高, $Mg^{2+}$  含量则明显降低,差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.01$ );不同剂量黄芪治疗组  $Ca^{2+}$ 、Glu 及血浆 ET 含量均较模型组下降, $Mg^{2+}$  含量升高,差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.01$ ),但低、中、高剂量组间比较差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。

## 3 讨论

EAA 是中枢神经系统中兴奋性神经元突触的主要神经递质,同时又是一种神经毒素,主要为 Glu 和天门冬氨酸 (Asp)。颅脑损伤后,因脑缺血、血脑屏障被破坏,大量 EAA 尤其是 Glu 的暴发性释放,EAA 受体过度激活,产生一系列病理过程,最终导致细胞死亡<sup>[2]</sup>,同时又加速激活一氧化氮合酶 (NOS) 合成大量的一氧化氮 (NO),产生 NO 的神经毒性<sup>[3]</sup>。当损伤灶中细胞坏死自溶后,其胞外  $Ca^{2+}$  含量增加<sup>[4]</sup>,刺激邻近损伤灶神经细胞,加速 EAA 释放,而 EAA 的神经毒性作用又加重组织损

伤,从而形成恶性循环。故拮抗 EAA 的兴奋毒性(如抑制其过度释放及受体活性,促进其再摄取),对缺血性脑损伤具有防治作用。本研究结果显示,实验性颅脑损伤后大鼠经腹腔注射黄芪注射液后可有效降低脑组织内 EAA 及  $Ca^{2+}$  含量,从而起到脑保护作用。

ET 是目前发现的最强烈血管收缩因子。颅脑损伤后引起 ET 含量升高,导致周围脑组织中小动脉痉挛及小动脉内血小板聚集,减少损伤区供血,加重继发性神经组织损伤;另外,颅脑损伤后神经组织存在缺血、缺氧,而缺氧能促使血管内皮细胞基因表达,从而刺激内皮细胞分泌 ET,形成恶性循环,进一步加剧脑的继发性损伤。有实验证明,急性颅脑损伤早期血浆及脑脊液中的 ET 比非颅脑损伤及健康人明显升高,且损伤越重,ET 水平越高,而恢复期 ET 含量明显下降,说明 ET 参与了颅脑损伤早期脑血管痉挛和缺血性脑水肿的病理生理过程<sup>[5]</sup>。

$Mg^{2+}$  是目前较为确定的内源性脑保护因子,它具有稳定细胞内 DNA、RNA 和核糖体的作用,是天然的  $Ca^{2+}$  拮抗剂。1988 年 Vink 等<sup>[6]</sup>观察到实验性颅脑损伤后细胞内游离  $Mg^{2+}$  和组织总  $Mg^{2+}$  均有不同程度的下降,其中受伤区  $Mg^{2+}$  含量下降最显著,而其下降的幅度和组织损伤的程度呈正相关,即伤情越严重, $Mg^{2+}$  含量降低越显著。另有动物实验证明,给予外源性镁治疗,脑组织 ET 含量明显下降<sup>[7]</sup>。本研究结果也表明:给予黄芪注射液处理后可以抑制  $Mg^{2+}$  含量的下降及 ET 含量的升高。

黄芪为豆科植物蒙古黄芪或膜荚黄芪的干燥根,其主要成分为黄芪皂苷、黄芪多糖、氨基酸、微量元素(硒、锰、铁、锌、铜)和钙等。有研究表明,黄芪皂苷甲能扩张血管,降低周围血管阻力<sup>[8]</sup>。从药理学角度证实黄芪具有补气升阳、通经活络、祛除痹滞的作用。黄芪注射液可能通过降低脑组织中  $Ca^{2+}$ 、EAA 及血浆 ET 的含量,抑制  $Mg^{2+}$  减少,改善脑微循环,从而起到脑保护作用;而黄芪注射液不同剂量间疗效无剂量-效应关系。

参考文献

[1] 朱志安,陈鑫,马廷斌,等. 黄芪对大鼠脑外伤后脑组织线粒体酶活性影响的研究[J]. 临床神经病学杂志, 2003, 16(2): 81-83.

[2] 章翔,费舟,吴景文,等. 重型颅脑损伤合并缺血缺氧后氨基酸谱改变[J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14(11): 643-645.

[3] 唐宗禧,杨喜民,李拴德,等. 黄芪对急性脑损伤后大鼠脑组织一氧化氮酶活性影响的实验研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10(4): 232-233.

[4] 孟辉,王宪荣,冯华. 打击伤对大鼠延髓超微结构及钙积聚的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12(12): 714-716.

[5] 王治民,张建生,丁永忠. 颅脑损伤后一氧化氮、一氧化氮合酶

和内皮素变化[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2005, 4(1): 66-68.

[6] Vink R, McIntosh TK, Demediuk P, et al. Decline in intracellular free Mg<sup>2+</sup> is associated with irreversible tissue injury after brain trauma[J]. J Biol Chem, 1988, 263(2): 757-761.

[7] 武婕,章柏松. ET 和 NO 在脑出血中的变化以及硫酸镁的干预作用[J]. 中国血液流变学杂志, 2004, 14(1): 32-36, 137.

[8] 曲友直,赵燕玲,高国栋. 川芎嗪联合黄芪对脑缺血/再灌注后神经细胞凋亡及 Fos 蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(2): 123-125.

(收稿日期: 2007-12-29 修回日期: 2008-02-17)  
(本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

血液透析加血液灌流治疗尿毒症脑病 5 例

李益明,朱立冬,王志芳,祝 亮,阮启荣,范秋莲,孙映霞,谢小平,李晓玲,焦克文

(湖北省黄冈市第一人民医院,湖北 黄冈 438000)

【关键词】 血液透析; 血液灌流; 尿毒症; 脑病

中图分类号: R459.5 文献标识码: B 文章编号: 1008-9691(2008)05-0268-01

尿毒症脑病为肾功能衰竭的中枢神经症状。我院采用血液透析加血液灌流治疗尿毒症脑病患者取得了良好的效果,报告如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料: 5 例均为慢性肾功能衰竭进行维持性血液透析的住院患者,其中男 4 例,女 1 例,年龄 35~75 岁,平均(68.4±12.3)岁;透析时间 2~10 年。基础疾病: 慢性肾小球肾炎 3 例,多囊肾 1 例,糖尿病肾病 1 例。尿毒症脑病发作时均有精神错乱、幻觉、定向障碍,1 例有扑翼样震颤,5 例均有不同程度的贫血、营养不良和高血压。

1.2 治疗方法: 使用德国贝朗 Dialog+ 血液透析机、贝朗 Lops12 血液透析器、丽珠 HA130 树脂血液灌流器进行隔日 1 次的串联透析,每次透析 3~4 h,待患者尿毒症脑病症状明显改善后改为每月 1~2 次血液透析加血液灌流治疗,血液流量 200~250 ml/min,透析液流量 500 ml/min,用肝素钠或低分子肝素钙抗凝,测定透析前后血常规、血浆白蛋白、尿素氮、肌酐、电解质。

1.3 结果: 2 周内 1 例治疗 3 次,2 例治疗 2 次,2 例治疗 1 次。患者经治疗后尿

毒症脑病症状均明显改善,尿素氮、肌酐保持较低水平,血压控制良好,睡眠、饮食、皮肤瘙痒症状亦有明显改善。1 例患者治疗 2 次后出现重度贫血,血红蛋白(Hb)<60 g/L,血小板减少,经输血治疗后好转,未出现严重不良反应。由于观察病例较少,未作统计学处理。

2 讨论

目前认为尿毒症脑病是由慢性肾脏疾病毒素蓄积、水和电解质紊乱、代谢性酸中毒、高血压、脑血管痉挛、感染、出血等引起的神经系统器质性或功能性损害;也可能是并发甲状旁腺功能亢进及离子转运异常造成神经突触功能受损、信息处理功能障碍<sup>[1]</sup>,而尿毒症脑病脑组织并无明显生物化学和组织学改变,尿毒症脑病应与尿毒症血液透析过程中出现失衡综合征、透析性脑病等鉴别。

低通量常规血液透析对尿毒症中大分子毒素的清除效果欠佳,而高通量血液透析对溶质的清除仍有一定的局限性<sup>[2]</sup>。我们观察到使用血液透析加血液灌流治疗尿毒症脑病有更好的效果,治疗时间可缩短至 2~3 h,血肌酐、尿素氮保持在较低水平,患者饮食、睡眠、体力有明显的好转,皮肤瘙痒症状明显缓解<sup>[3]</sup>,血压控制满意,神经系统症状明显减少甚至消失,生活质量有明显的提高。

血液灌流可清除很多与尿毒症有关的物质(肌酐、尿酸、胍、酚、吡啶、中分子物质和氨基酸、激素等),但不能清除尿素氮、水分和电解质(钠、钾、氯、磷、氢离子)等,故不能单独用来治疗尿毒症<sup>[4]</sup>,需与血液透析联用(串联),且应将灌流器置于透析器之前,以避免透析器脱水后血液浓缩、血流阻力增大致灌流器凝血。另外,个别患者行血液灌流治疗可出现红细胞破坏,引起贫血,其原因不明,可能为树脂对红细胞膜的直接破坏作用,因而血液灌流不能像血液透析那样频繁使用,最好每月 1~2 次。

参考文献

[1] 王成,姜探奇,唐骅,等. 不同血液净化方法对慢性肾功能衰竭维持性血液透析患者血清甲状旁腺素的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(12): 753-755.

[2] 沈清瑞,叶任高,余学清. 血液净化与肾移植[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 150-155.

[3] 李九胜,张喜生,胡慧娟,等. 血液灌流联合血液透析治疗尿毒症皮肤瘙痒[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(4): 250.

[4] 王质刚. 血液净化学[J]. 2 版. 北京: 北京科学技术出版社, 2003: 360.

(收稿日期: 2008-07-01)

(本文编辑: 李银平)

作者简介: 李益明(1962-),男(汉族),湖北省人,副主任医师。