

• 论著 •

# 脑脉通对老龄大鼠脑缺血/再灌注海马内源性神经干细胞增殖分化的影响

高剑峰<sup>1,2</sup>, 朱长连<sup>1</sup>, 李建生<sup>2</sup>

(1. 郑州大学第三附属医院, 河南 郑州 450052; 2. 河南中医学院, 河南 郑州 450008)

**【摘要】** 目的 从海马齿状回(DG)细胞增殖和分化的变化揭示脑脉通抗老年脑缺血/再灌注(I/R)损伤的保护机制及其量-效关系。方法 采用大脑中动脉闭塞(MCAO)方法造成老龄大鼠脑缺血 3 h、再灌注 6 d 模型,观察脑脉通大、中、小剂量(分别为 26.0、13.0、6.5 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)对脑 I/R 大鼠神经症状评分、脑组织含水量、病理学变化、DG 细胞增殖、分化及其变化的影响。以尼莫地平作为阳性对照组。结果 模型组神经症状评分、脑组织含水量及 5-溴-2-脱氧尿嘧啶核苷(BrdU)阳性细胞、BrdU/神经元核蛋白(NeuN)双标阳性细胞、BrdU/胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)双标阳性细胞数均高于假手术组(*P*均<0.01)。脑脉通各组、尼莫地平组神经症状评分、脑组织含水量及 BrdU/GFAP 双标阳性细胞数均低于模型组,其中以脑脉通中剂量组最低,分别为(0.77±0.92)分、(78.17±1.99)%、(33.71±3.01)个/mm<sup>2</sup>;BrdU 阳性细胞、BrdU/NeuN 双标阳性细胞数明显高于模型组(*P*<0.05 或 *P*<0.01),其中以脑脉通中剂量组最高,分别为(187.03±7.15)个/mm<sup>2</sup>, (42.14±3.09)个/mm<sup>2</sup>。结论 脑缺血可激活大鼠 DG 神经干细胞增殖;脑脉通拮抗脑 I/R 损伤机制与其促进 DG 区神经干细胞增殖和分化有关,且以脑脉通中剂量效果最显著。

**【关键词】** 脑脉通; 老年; 缺血/再灌注损伤; 脑; 神经干细胞; 增殖; 分化

中图分类号:R285.5;Q254 文献标识码:A DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2009.01.011

**Effect of Naomaitong (脑脉通) on proliferation and differentiation of hippocampus endogenous neural stem cell in aged rats with cerebral ischemia/reperfusion** GAO Jian-feng\*, ZHU Chang-lian, LI Jian-sheng.  
\*The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China

**【Abstract】** Objective To expose the protective effect of Naomaitong (脑脉通) on senile cerebral ischemia/reperfusion (I/R) injury from the changes of cell proliferation and differentiation at dentate gyrus (DG) of hippocampus and to approach its mechanism and dose-effect relationship. **Methods** Middle cerebral artery occlusion (MCAO) was applied to establish aged rat model of cerebral ischemia for 3 hours and reperfusion for 6 days. Large, medium and low dose of Naomaitong (respectively 26.0, 13.0 and 6.5 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) were used to observe the effects on changes of nervous dysfunction score, the water content of cerebral constitution, pathological changes and the stem cell proliferation and differentiation in DG in aged rats with cerebral I/R injury. The aged rats treated with nimodipine was as control group. **Results** The nervous dysfunction score, the water content of cerebral constitution, 5-bromo-2-deoxyuridine (BrdU) positive cells, BrdU/neuron nucleoprotein (NeuN) positive cells, BrdU/gliofibrillary acid protein (GFAP) positive cells in model group were higher than those in the sham operation group (all *P*<0.01). The nervous dysfunction score, the water content of cerebral constitution, BrdU/GFAP positive cells in various Naomaitong groups and nimodipine group were lower than those in the model group, and the medium dose of Naomaitong group was the lowest [0.77±0.92, (78.17±1.99)%, (33.71±3.01) cells/mm<sup>2</sup>, *P*<0.05 or *P*<0.01]; the BrdU positive cell and BrdU/NeuN positive cell numbers were significantly higher than those in the model group, especially the medium dose group, being the highest [(187.03±7.15) cells/mm<sup>2</sup>, (42.14±3.09) cells/mm<sup>2</sup>, *P*<0.05 or *P*<0.01]. The nervous dysfunction score, the BrdU positive cells, BrdU/NeuN positive cells were decreased compared with those of the nimodipine group. **Conclusion** The proliferation of neural stem cells at DG in aged rats is activated after cerebral ischemia; the protective effect of Naomaitong on cerebral I/R injury is related to promotion of cell proliferation and differentiation in DG, and the efficiency of medium dose of Naomaitong is the best.

**【Key words】** Naomaitong; aged; cerebral ischemia/reperfusion; neural stem cell; proliferation; differentiation

基金项目:国家自然科学基金项目(30371812)

作者简介:高剑峰(1972-),男(汉族),河南省人,博士研究生,副教授,Email:jc.gjfeng@hotmail.com.

中药脑脉通治疗老年脑梗死具有明显效果<sup>[1]</sup>, 机制可能与其抑制细胞因子及细胞凋亡有关<sup>[2-3]</sup>。本研究中以老龄大鼠为研究对象, 从海马齿状回(DG)细胞增殖和分化等方面揭示脑脉通对老年脑梗死的保护作用机制及其量-效关系。

1 材料与方

1.1 动物模型制备及分组: 选择 36 只雄性老龄 SD 大鼠, 鼠龄 20~21 个月, 体重 450~600 g (由河南省实验动物中心提供), 采用改良 Longa 法<sup>[4]</sup>制备缺血 3 h、再灌注 6 d 大鼠局灶性脑栓塞模型。按照随机数字表法分为假手术组、模型组、尼莫地平组 (6 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>) 及脑脉通大、中、小剂量组 (分别为 26.0、13.0、6.5 g · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>), 每组 6 只, 制模前 5 d 开始灌胃给药, 制模前 2 h 加灌 1 次, 假手术组和模型组用等量生理盐水灌胃。

1.2 观察指标及方法

1.2.1 神经症状评分: 参考吴俊芳等<sup>[5]</sup>提出的 0~8 级评分标准进行神经症状评分。

1.2.2 脑组织含水量测定: 取缺血侧脑组织, 称重, 100 °C 电热恒温干燥箱中干燥 48 h 后称干重, 计算脑组织含水量 [(湿重 - 干重) / 湿重 × 100%]。

1.2.3 病理学观察: 常规苏木素-伊红(HE)染色, 光镜下进行病理学观察。用戊二醛溶液、锇酸固定, 常规制作超薄切片, 经铀-铅双染后, 透射电镜下观察神经元、胶质细胞和毛细血管等超微结构。

1.2.4 细胞阳性率测定: 5-溴-2-脱氧尿嘧啶核苷(BrdU)阳性细胞采用免疫组化法测定; BrdU/神经元核蛋白(NeuN)和 BrdU/胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)采用双标记染色, 全自动彩色图像处理系统进行图像分析。每只大鼠随机选取 5 张非连续的脑片, 在 ×400 镜下, 每张切片取缺血侧 3 个视野的 DG, 计数 BrdU 阳性细胞数; 双标记染色结果每张切片选取 10 个视野, 计数 BrdU/NeuN 或 BrdU/GFAP 双标记阳性细胞数。

1.3 统计学处理: 应用 SPSS 10.0 软件包, 数据以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用方差分析,  $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑脉通对大鼠脑 I/R 神经症状评分和脑组织含水量的影响(表 1): 模型组神经症状评分、脑组织含水量明显高于假手术组。尼莫地平组和脑脉通各剂量组神经症状评分、脑组织含水量明显低于模型组, 以脑脉通中剂量组最低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

2.2 病理学观察

2.2.1 光镜观察: 假手术组神经元排列整齐, 细胞无变性、坏死, 无炎性细胞浸润。模型组神经元排列紊乱, 有典型梗死灶, 神经元数目减少, 出现核固缩、胞质、胞核深染, 血管受压变形, 炎性细胞浸润明显, 并形成典型的“血管套”。尼莫地平组神经元排列轻度紊乱, 血管轻度扩张, 周围轻度水肿。脑脉通各组神经元、神经胶质细胞排列轻度紊乱, 血管轻度扩张水肿, 部分血管受压变形, 周围轻度水肿, 炎性细胞浸润减少, 尤其以中剂量组损伤减轻较显著。

2.2.2 电镜观察: 假手术组大鼠神经细胞线粒体无水肿, 细胞核核膜完整, 血管基底膜完整。模型组大鼠神经细胞线粒体水肿, 嵴和膜部分消失, 内质网脱颗粒, 核膜破坏, 染色质浓缩及边缘聚集; 内有大量脂褐素, 细胞器大量减少; 微血管周围水肿, 基底膜缺损。尼莫地平组可见线粒体轻度嵴排列紊乱, 粗面内质网轻度脱颗粒。脑脉通各组超微结构病理变化较模型组明显减轻, 胞质中可见脂褐素, 线粒体仅有轻度水肿, 嵴、膜部分消失, 粗面内质网基本正常, 其余细胞器正常, 其中以中剂量组改善作用最强。

2.3 脑脉通对 DG 区 BrdU 及 BrdU/NeuN 和 BrdU/GFAP 双标阳性细胞数的影响(表 1): 模型组脑组织 BrdU 阳性细胞、BrdU/NeuN 双标阳性细胞、BrdU/GFAP 双标阳性细胞数均明显高于假手术组。尼莫地平组、脑脉通各剂量组脑组织 BrdU 阳性细胞、BrdU/NeuN 双标阳性细胞数均明显高于模型组, 以脑脉通中剂量组最高, BrdU/GFAP 双标阳性细胞数均低于模型组, 以脑脉通中剂量组最低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

表 1 各组大鼠神经症状评分、脑组织含水量及 DG 区 BrdU、BrdU/NeuN 和 BrdU/GFAP 阳性细胞数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数	神经症状评分(分)	脑组织含水量(%)	BrdU(个/mm <sup>2</sup> )	BrdU/NeuN(个/mm <sup>2</sup> )	BrdU/GFAP(个/mm <sup>2</sup> )
假手术组	6	0	76.17 ± 2.44	50.59 ± 4.55	8.41 ± 0.72	21.41 ± 1.72
模型组	6	4.01 ± 1.63 <sup>a</sup>	89.28 ± 2.50 <sup>a</sup>	151.64 ± 5.03 <sup>a</sup>	28.55 ± 1.51 <sup>a</sup>	45.16 ± 3.32 <sup>a</sup>
尼莫地平组	6	2.52 ± 1.27 <sup>b</sup>	80.88 ± 4.48 <sup>c</sup>	179.47 ± 5.34 <sup>ac</sup>	40.31 ± 1.41 <sup>ac</sup>	36.54 ± 2.66 <sup>ab</sup>
脑脉通大剂量组	6	1.96 ± 1.07 <sup>b</sup>	78.31 ± 2.16 <sup>cd</sup>	178.60 ± 5.81 <sup>acd</sup>	38.32 ± 4.74 <sup>ac</sup>	35.01 ± 2.75 <sup>ab</sup>
脑脉通中剂量组	6	0.77 ± 0.92 <sup>cd</sup>	78.17 ± 1.99 <sup>cd</sup>	187.03 ± 7.15 <sup>acd</sup>	42.14 ± 3.09 <sup>cd</sup>	33.71 ± 3.01 <sup>ab</sup>
脑脉通小剂量组	6	2.25 ± 1.32 <sup>b</sup>	80.84 ± 1.62 <sup>b</sup>	175.03 ± 6.01 <sup>ab</sup>	34.22 ± 2.67 <sup>ab</sup>	39.32 ± 3.74 <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> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.01$ ; 与尼莫地平组比较, <sup>d</sup> $P < 0.05$ , <sup>e</sup> $P < 0.01$ , 与脑脉通小剂量组比较, <sup>f</sup> $P < 0.05$

### 3 讨论

脑梗死是临床上常见的缺血性脑血管疾病,致残率和致死率均较高。脑缺血后常引起神经元丢失,导致神经功能缺失<sup>[6]</sup>。目前,对于脑缺血损伤后的功能恢复主要集中在促进内源性神经干细胞(NSCs)增殖和移植<sup>[7-8]</sup>。尽管脑缺血后成体脑内增殖区的细胞发生明显的增殖性反应,但由于细胞数量有限,可能不足以产生功能恢复性的影响。而外源性干细胞移植可弥补上述不足,但由于干细胞移植需要外在的细胞资源如胚胎非人类组织及培养的细胞,这些移植物的应用,可能引起新的疾病、免疫排斥和需长期使用免疫抑制剂等问题。神经再生出现在成年脑内不连续的区域,主要包括DG颗粒下层、侧脑室室管膜及室管膜下区两个主要聚集区域,侧脑室室管膜及室管膜下区新生神经元可通过嘴侧迁徙流移至嗅球和皮质;DG颗粒下层新生神经元可移至海马颗粒层<sup>[9]</sup>。因此,动员内源性干细胞的神经细胞增殖是促进脑缺血后损伤修复的有效途径。

中医认为瘀毒互结损伤脑络,气虚血瘀为老年缺血性脑血管疾病的主要病机。用具有降浊解毒、益气活血作用的脑脉通颗粒治疗老年脑梗死疗效显著,能明显改善生活质量,对脑I/R损伤有明显的保护作用<sup>[1,10]</sup>。以往所报道的缺血性脑血管疾病实验研究多忽视了脑血管疾病中年龄因素的重要性,致使青年动物的实验研究结果与临床有较大差距。因此,本研究以老龄大鼠为研究对象,进一步研究脑脉通治疗脑梗死的作用,为临床应用提供实验依据。结果表明,脑脉通可改善脑水肿、神经功能障碍,并对老龄大鼠脑I/R脑组织神经细胞病理损伤具有明显的保护作用。本研究显示,脑脉通中、高剂量均可改善神经功能障碍,减轻脑水肿,拮抗脑I/R所致的脑组织损伤,其中脑脉通小剂量则作用不显著。

BrdU是一种胸腺嘧啶脱氧核苷类似物,在细胞S期可标记DNA合成,为细胞核表达活性物,标记细胞核,因而被看作是具有增殖活性的细胞<sup>[11]</sup>。Kawai等<sup>[12]</sup>采用四动脉阻断法制备成年大鼠短暂性全脑缺血模型,观察到缺血后5、7、9d DG区BrdU细胞数增加,28d时增殖细胞分化为神经元。Zhang等<sup>[13]</sup>利用大脑中动脉闭塞(MCAO)模型,发现侧脑室下区(SVZ)的NSCs在缺血后1d即开始增殖,11d达到高峰;脑缺血不仅可以促使缺血侧SVZ和DG颗粒细胞层(SGZ)的NSCs增殖,而且可影响到对侧大脑半球SVZ和SGZ的NSCs,其增殖效应并不依赖于增殖区局部是否有受损的神经

元,这一过程可能是机体对缺血损伤产生的神经保护反应。本组资料表明,BrdU阳性细胞核有两种形态:一种细胞核较大、深染,呈圆形;另一种细胞核淡染,呈椭圆形,但以前者为主。细胞核的形态变化和染色深浅可能与脑老化和NSCs的分化有关,细胞核大、深染、呈圆形的分化为神经元,淡染、呈椭圆形多分化为胶质细胞。正常成年脑组织中,海马中只有少量BrdU阳性细胞存在,脑梗死后BrdU阳性细胞数目明显增加,出现在海马区(颗粒层和齿状回更为明显)、SVZ及梗死边缘,表明脑梗死可以诱导脑内自体NSCs原位增殖。脑脉通作用后DG区BrdU阳性细胞较模型组明显增加,说明脑脉通可促进DG神经细胞增殖,且以脑脉通中剂量效果最为显著,这为可以早期给药治疗提供了理论依据。

NeuN是神经元的标记蛋白<sup>[14]</sup>,GFAP则是星形胶质细胞活化及增殖的标志物<sup>[15]</sup>,BrdU/NeuN双标阳性细胞代表增殖的NSCs向神经元分化,BrdU/GFAP双标的阳性细胞代表增殖的NSCs分化方向为神经胶质细胞。本研究结果显示,BrdU/NeuN和BrdU/GFAP双标阳性细胞在脑缺血后开始增多,说明脑缺血激活了原位NSCs的增殖,向神经元和神经胶质细胞分化。脑脉通治疗后,较模型组BrdU/NeuN双标阳性细胞数增多,而BrdU/GFAP双标阳性细胞数下调,提示脑脉通可以有效刺激NSCs向神经元分化,而神经胶质细胞分化减少,抑制了过强的胶质细胞反应,亦表明脑脉通具有促进胶质细胞向神经细胞转化的作用趋势。

综上所述,老龄大鼠脑I/R损伤中,DG颗粒下层、侧脑室室管膜及室管膜下区NSCs增殖有不同程度增强,调控此过程、抑制过强的胶质细胞反应,可成为缺血性脑病治疗中潜在的治疗靶点。脑脉通具有解毒降浊、益气活血通络功效,通过其促进DG区NSCs增殖和分化,发挥拮抗脑I/R损伤作用。综合各指标变化结果及药理研究法则,认为脑脉通中剂量为治疗缺血性脑损伤的最佳剂量。

### 参考文献

- [1] 李建生,郭明冬.脑脉通颗粒治疗急性脑梗死的临床评价[J].中华中医药杂志,2005,20(9):563-565.
- [2] 李建生,邓西方,任小巧.脑脉通对老龄大鼠脑缺血再灌注细胞因子的影响[J].中国医药学报,2004,19(8):471-473.
- [3] 任小巧,李建生,刘轲,等.脑脉通对老龄大鼠脑缺血/再灌注细胞凋亡的影响[J].中国老年学杂志,2005,25(9):1067-1068.
- [4] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. Stroke, 1989, 20(1):84-91.
- [5] 吴俊芳,史以菊.小柴碱对小鼠和大鼠脑缺血的保护作用[J].

- 中国药理学与毒理学杂志, 1995, 9(2): 156-158.
- [6] 李春阳, 李林, 魏海峰, 等. 局灶性脑缺血大鼠血瘀证相关指标和脑损伤生理生理的动态变化[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(5): 259-263.
- [7] Yano S, Kuroda S, Shichinohe H, et al. Do bone marrow stromal cells proliferate after transplantation into mice cerebral infarct?—A double labeling study[J]. Brain Res, 2005, 1065(1-2): 60-67.
- [8] 赵菁, 高波. 粒细胞集落刺激因子动员骨髓干细胞治疗大鼠急性脑梗死[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(6): 374-377.
- [9] Pforte C, Henrich-Noack P, Baldauf K, et al. Increase in proliferation and gliogenesis but decrease of early neurogenesis in the rat forebrain shortly after transient global ischemia[J]. Neuroscience, 2005, 136(4): 1133-1146.
- [10] 任小巧, 李建生, 封银曼, 等. 脑脉通对老龄大鼠脑缺血/再灌注损伤脑保护作用的研究[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(1): 66-70.
- [11] Sehara Y, Hayashi T, Deguchi K, et al. Distribution of inducible nitric oxide synthase and cell proliferation in rat brain after transient middle cerebral artery occlusion[J]. Brain Res, 2006, 1093(1): 190-197.
- [12] Kawai T, Takagi N, Miyake-Takagi K, et al. Characterization of BrdU-positive neurons induced by transient global ischemia in adult hippocampus[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2004, 24(5): 548-555.
- [13] Zhang P, Liu Y, Li J, et al. Cell proliferation in ependymal/subventricular zone and nNOS expression following focal cerebral ischemia in adult rats[J]. Neurol Res, 2006, 28(1): 91-96.
- [14] Hundahl C, Kelsen J, Kjaer K, et al. Does neuroglobin protect neurons from ischemic insult? A quantitative investigation of neuroglobin expression following transient MCAo in spontaneously hypertensive rats[J]. Brain Res, 2006, 1085(1): 19-27.
- [15] Röhl C, Lucius R, Sievers J. The effect of activated microglia on astrogliosis parameters in astrocyte cultures[J]. Brain Res, 2007, 1129(1): 43-52.

(收稿日期: 2008-11-16) (本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

## 补阳还五汤加银杏达莫注射液治疗急性脑梗死 60 例

高晓论, 张凤强

(献县中医院神经内科, 河北 沧州 062250)

【关键词】 脑梗死, 急性; 补阳还五汤; 银杏达莫注射液

中图分类号: R285.6 文献标识码: B DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.01.012

采用补阳还五汤加银杏达莫注射液治疗急性脑梗死患者 60 例, 取得较好疗效, 报告如下。

### 1 临床资料

1.1 一般资料: 选择 2003 年 10 月—2007 年 10 月本院住院确诊为急性脑梗死患者 114 例, 按随机原则分组。治疗组 60 例, 男 36 例, 女 24 例; 年龄 43~79 岁, 平均 (62.0±8.7) 岁; 伴高血压病 46 例, 糖尿病 12 例, 高脂血症 39 例, 冠心病 32 例; 神经功能缺损评分: 轻型 27 例, 中型 24 例, 重型 9 例。对照组 54 例, 男 34 例, 女 20 例; 年龄 44~76 岁, 平均 (62.5±8.5) 岁; 伴高血压病 43 例, 糖尿病 10 例, 高脂血症 36 例, 冠心病 30 例; 神经功能缺损评分: 轻型 25 例, 中型 20 例, 重型 9 例。两组患者性别、年龄、神经功能缺损评分及伴发疾病等比较差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ ), 有可比性。

1.2 治疗方法: 治疗组给予补阳还五汤, 同时以银杏达莫注射液 20 ml 静脉

滴注 (静滴), 均每日 1 次; 对照组给予血管通注射液 0.4 g 静滴, 每日 1 次。两组基础治疗及护理相同, 14 d 为 1 个疗程。

1.3 观察项目: 疗效; 治疗前后神经功能缺损评分; 治疗后病灶吸收程度。

1.4 疗效判定标准: 基本痊愈: 神经功能缺损评分减少 91%~100%, 病残程度为 0 级; 显著进步: 评分减少 46%~90%, 病残程度为 1~3 级; 进步: 评分减少 18%~45%; 无变化: 评分减少  $< 18\%$ ; 恶化: 评分增加; 死亡。

1.5 统计学处理: 计量资料用均数±标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 行  $t$  检验, 计数资料用率表示, 临床疗效用 Ridit 分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

1.6 治疗效果: 治疗组基本痊愈 15 例, 显著进步 16 例, 进步 22 例, 无变化 6 例, 恶化 1 例; 对照组分别为 5、9、24、14 和 2 例, 治疗组总有效率 (88.3%) 明显高于对照组 (70.4%,  $P < 0.05$ )。

### 2 讨论

脑梗死属中医“中风”范畴, 其发病与虚、风、火、痰、瘀等因素有关, 中医认

为多因平素气血亏虚, 心肝肾脾诸脏阴阳失调所致。其病性多为本虚标实, 在本为元气亏虚推动血行无力, 在标为风、火、痰、瘀阻滞脉络。其主要病机为气虚血瘀, 故以益气活血法为主治疗。

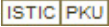
补阳还五汤重用黄芪取其大补脾胃之元气, 使气旺以促血行, 祛瘀而不伤正, 并助诸药之力为君药。黄芪配归尾有祛瘀而不伤新血之妙。川芎、赤芍、桃仁、红花助归尾活血祛瘀。地龙通经活络, 诸药合用, 使气旺血行, 瘀祛络通。银杏达莫注射液具有扩张微血管, 改善微循环, 提高心脑供血, 降低血黏度, 抗血小板聚集, 防止血栓形成及溶栓, 降低血脂等作用, 因此, 补阳还五汤与银杏达莫注射液联合应用, 在治疗上相互协同, 从多个环节改善脑梗死时神经细胞的缺血、缺氧状态, 从而更为有效地治疗脑梗死。与单纯使用血管通注射液治疗比较, 更加有利于患者神经功能缺损恢复, 延缓病情进展, 促进梗死灶的吸收, 降低病残率。

(收稿日期: 2008-08-30)

(本文编辑: 李银平)

作者简介: 高晓论 (1968-), 女 (汉族), 河北省人, 主治医师。

## 分化的影响

作者: [高剑峰](#), [朱长连](#), [李建生](#), [GAO Jian-feng](#), [ZHU Chang-lian](#), [LI Jian-sheng](#)  
作者单位: [高剑峰, GAO Jian-feng \(郑州大学第三附属医院, 河南, 郑州, 450052; 河南中医学院, 河南, 郑州, 450008\)](#), [朱长连, ZHU Chang-lian \(郑州大学第三附属医院, 河南, 郑州, 450052\)](#), [李建生, LI Jian-sheng \(河南中医学院, 河南, 郑州, 450008\)](#)  
刊名: [中国中西医结合急救杂志](#)   
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF INTEGRATED TRADITIONAL AND WESTERN MEDICINE IN INTENSIVE AND CRITICAL CARE](#)  
年, 卷(期): 2009, 16(1)  
被引用次数: 0次

## 参考文献(15条)

- [Pforte C;Henrich-Noack P;Baldauf K Increase in proliferation and gliogenesis but decrease of early neurogenesis in the rat forebrain shortly after transient global ischemia 2005\(04\)](#)
- [赵菁;高波 粒细胞集落刺激因子动员骨髓干细胞治疗大鼠急性脑梗死\[期刊论文\]-中国中西医结合急救杂志 2007\(06\)](#)
- [吴俊芳;史以菊 小檗碱对小鼠和大鼠脑缺血的保护作用 1995\(02\)](#)
- [Longa EZ;Weinstein PR;Carlson S Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats 1989\(01\)](#)
- [任小巧;李建生;刘轲 脑脉通对老龄大鼠脑缺血/再灌注细胞凋亡的影响\[期刊论文\]-中国老年学杂志 2005\(09\)](#)
- [Zhang P;Liu Y;Li J Cell proliferation in ependymal/subventricular zone and nNOS expression following focal cerebral ischemia in adult rats 2006\(01\)](#)
- [李建生;邓西方;任小巧 脑脉通对老龄大鼠脑缺血再灌注细胞因子的影响\[期刊论文\]-中国医药学报 2004\(08\)](#)
- [李建生;郭明冬 脑脉通颗粒治疗急性脑梗死的临床评价\[期刊论文\]-中华中医药杂志 2005\(09\)](#)
- [Kawai T;Takagi N;Miyake-Takagi K Characterization of BrdU-positive neurons induced by transient global ischemia in adult hippocampus 2004\(05\)](#)
- [Sehara Y;Hayashi T;Deguchi K Distribution of inducible nitric oxide synthase and cell proliferation in rat brain after transient middle cerebral artery occlusion 2006\(01\)](#)
- [任小巧;李建生;封银曼 脑脉通对老龄大鼠脑缺血/再灌注损伤脑保护作用的研究\[期刊论文\]-中国中药杂志 2004\(01\)](#)
- [Yano S;Kuroda S;Shichinohe H Do bone marrow stromal cells proliferate after transplantation into mice cerebral infarct?--A double labeling study 2005\(1-2\)](#)
- [李春阳;李林;魏海峰 局灶性脑缺血大鼠血瘀证相关指标和脑损伤病理生理的动态变化\[期刊论文\]-中国中西医结合急救杂志 2007\(05\)](#)
- [Rhl C;Lucius R;Sievers J The effect of activated microglia on astrogliosis parameters in astrocyte cultures 2007\(01\)](#)
- [Hundahl C;Kelsen J;Kjaer K Does neuroglobin protect neurons from ischemic insult?A quantitative investigation of neuroglobin expression following transient MCAo in spontaneously hypertensive rats 2006\(01\)](#)

## 相似文献(10条)

## 1. 期刊论文 [赵煊东, 高剑峰, 吕风华, Zhao Huandong, Gao Jianfeng, Lv Fenghua 脑脉通对老龄大鼠脑缺血再灌注海马齿状回细胞增殖分化的影响及量效作用](#) -河南中医2008, 28(10)

目的:从海马齿状回(dentate gyrus, DG)细胞增殖和分化的变化揭示脑脉通抗老年脑缺血再灌注损伤的保护机制及其量效关系。方法:采用MCAO方法制作脑缺血(缺血3 h再灌注12 d)动物模型,观察脑脉通(大、中、小剂量)对脑缺血再灌注大鼠神经症状积分、脑组织含水量、病理变化、海马齿状回细胞增殖、分化及其变化的影响。结果:老龄模型组脑组织含水量、神经症状积分、BrdU/NeuN双标阳性细胞、BrdU/GFAP双标阳性细胞数目均高于假手术组;脑脉通组(大、中、小剂量)、尼莫地平组脑组织含水量、神经症状积分均低于模型组,脉通组(大、中、小剂量)、尼莫地平组BrdU阳性细胞、BrdU/NeuN双标阳性细胞数目高于模型组,BrdU/GFAP双标阳性细胞数目低于模型组;脑脉通中剂量组神经症状积分、BrdU阳性细胞数目高于尼莫地平组;脑脉通中剂量组大鼠神经症状积分、脑组织含水量、病理变化、均低于脑脉通小剂量组,BrdU阳性细胞、BrdU/NeuN双标阳性细胞数目高于脑脉通小剂量组。结论:脑缺血可激活大鼠DG神经干细胞增殖;脑脉通拮抗脑缺血再灌注损伤机制与其促进DG区神经干细胞增殖和分化有关,且以脑脉通中剂量效果最全面。

## 2. 学位论文 [高剑峰 脑脉通对老龄大鼠脑缺血再灌注炎症级联反应干预研究](#) 2005

缺血性脑血管疾病以其高发病率、高病死率、高致残率、高复发率而严重危害人们的健康和生存质量,越来越受到人们的重视。增龄因素在脑血管疾病的发病中起着重要作用,发病率和死亡率与年龄增长呈线性相关。随着老年人口增多及老龄化社会的到来,深入研究老年缺血性脑卒中的发病机制,寻求有效的治疗方案尤显重要。

脑缺血再灌注损伤是缺血性脑血管疾病的重要病理生理机制,炎症级联反应参与缺血再灌注损伤,拮抗脑缺血再灌注损伤及其炎症反应是治疗脑梗死的有效措施。脑缺血再灌注激活炎症细胞,诱发炎症细胞因子和细胞黏附分子过度表达,后者进一步激活炎症细胞,产生炎症级联反应,促进脑缺血再灌注损伤的发展。以往对老年缺血性脑血管疾病的实验研究中多使用青年动物,忽视了脑血管疾病中的增龄因素,致使研究结果与临床有较大差距。目前,从观察整体炎症级联反应动态变化为切入点,开展脑缺血再灌注病理生理机制研究较少,以老年动物为研究对象及以解毒降浊、益气活血方药对脑缺血再灌注炎症级联反应干预的研究则未见报道。本课题采用老龄大鼠复制局灶性脑缺血动物模型,从炎症反应变化为切入点,观察老年脑缺血再灌注损伤一系列炎症细胞因子和介质表达规律的分子机制,及具有解毒降浊、益气活血功效的脑脉通对其影响,以探讨老年缺血性脑损伤的病理生理机制和脑脉通的治疗作用机制,对于揭示老年脑梗死的病理生理机制及指导中医临床应用具有重要意义。

### 1 老龄大鼠脑缺血再灌注损伤变化及脑脉通的保护作用

SD青年大鼠36只,雄性,4~5月龄,随机分为青年假手术组6只、青年模型组30只;SD老龄大鼠108只,雄性,20~22月龄,随机分为老龄假手术组、老龄模型组、脑脉通组(大、中、小剂量)、尼莫地平组,其中老龄假手术组动物6只,脑脉通大、小剂量组动物12只,观察缺血再灌注12d时间点,余各组根据再灌注时间的不同分为缺血3h、再灌注1d、3d、6d、12d共5个时间点,每个时间点6只动物。各组动物实验前4天灌胃,脑脉通大、中、小剂量及尼莫地平组药物浓度分别为 $1.8g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 、 $0.9g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 、 $0.45g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 、 $6mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ ,青年假手术组、青年模型组、老龄假手术组及老龄模型组以等体积生理盐水灌胃。灌胃第5天参照改良的Longa等的线栓法局灶性脑缺血动物模型进行复制,假手术组动物仅分离CCA、ICA、ECA,不进行线栓阻断供血,实验中合理控制室温、动物体温及血压。造模成功后观察再灌注24h、3d、6d及12d的动物在动物清醒后进行加灌药物。大鼠在各时间点测定神经症状积分,后快速断头取脑,分别检测脑组织含水量、脑组织梗死面积测定、免疫组化、光电镜病理,各组随机选取两只动物,取左侧大脑皮质部位作电镜观察。

结果:①神经症状积分变化青年模型组大鼠各时点均高于假手术组, I/R3d组高于I/R12d组。老龄大鼠组间比较:老龄模型组大鼠各时点神经症状积分均高于老龄假手术组; I/R3d、I/R6d组高于I/R12d组。与青年大鼠相同时间点比较:老龄大鼠模型组I3h、I/R6d增高。与老龄大鼠模型组相同时间点比较:脑脉通组I/R3d、I/R6d、I/R12d降低。与尼莫地平组相同时间点比较:脑脉通组I/R6d、I/R12d降低。②脑组织梗死面积变化青年大鼠组间比较:青年模型组大鼠各时点均高于假手术组; I/R1d、I/R3d、I/R6d、I/R12d组高于I3h组; I/R6d组高于I/R12d组。老龄大鼠组间比较:老龄模型组大鼠各时点梗死面积均高于老龄假手术组; I/R1d、I/R3d、I/R6d、I/R12d组高于I3h组; I/R3d、I/R6d组高于I/R12d组。与青年大鼠相同时间点比较:老龄大鼠模型组I3h、I/R3d增高。与老龄大鼠模型组相同时间点比较:脑脉通各时点组均降低。与尼莫地平组相同时间点比较:脑脉通各组均降低。③脑组织含水量变化青年大鼠组间比较:青年模型组大鼠I/R1d、I/R3d、I/R6d均高于假手术组; I/R1d、I/R3d组高于I3h组; I/R1d、I/R3d组高于I/R12d组。老龄大鼠组间比较:老龄模型组I/R1d、I/R3d、I/R6d均高于老龄假手术组、I3h组; I/R1d、I/R3d、I/R6d组高于I/R12d组。与青年大鼠相同时间点比较:老龄大鼠模型组含水量差异无统计学意义。与老龄大鼠模型组相同时间点比较:脑脉通组I/R1d、I/R3d、I/R6d降低。与尼莫地平组相同时间点比较:脑脉通组含水量差异无统计学意义。④组织病理损伤光镜下:青年模型组可见神经纤维排列紊乱,血管壁肿胀,血管管周水肿,有炎细胞浸润。与青年模型组比较,老龄模型组神经细胞减少,血管扩张水肿,管周高度水肿,部分管腔受压变形,炎细胞浸润明显,形成“血管套”,组织结构欠清晰。脑脉通组(I/R3d)神经纤维排列紊乱,血管轻度扩张,管周水肿,管周有炎细胞浸润,部分血管受压变形。电镜下:青年模型组神经元线粒体水肿,线粒体嵴和膜部分消失;管周轻度、中度水肿,基底膜断裂。与青年模型组比较,老龄模型组可见,神经元线粒体水肿,部分膜和嵴消失,可见管周水肿,基底膜局部水肿。

结论:①老龄及青年模型组大鼠脑缺血再灌注损伤随再灌注时间延长而加重(I3h-I/R6d)。表现为随再灌注时间的延长,神经症状积分、脑组织含水量、脑梗死面积及病理损伤加重。②与青年大鼠比较,老龄大鼠脑缺血再灌注损伤程度较重。表现为神经症状积分、脑组织含水量、脑梗死面积增加,病理损伤加重。其机制可能与增龄大鼠脑缺血炎症反应的变化有一定关系。这可能是老年人脑梗死病情较重、死亡率较高的病理生理机制之一。③脑脉通对老龄大鼠脑缺血再灌注损伤有一定的保护作用,以中剂量疗效尤为显著。表现为脑脉通可使神经症状积分、脑组织含水量、脑梗死面积降低,病理损伤减轻。其脑保护作用可能与其拮抗炎症级联反应有关。

### 2 老龄大鼠脑缺血再灌注炎症级联反应的变化及脑脉通对其干预作用

应用免疫组织化学方法动态观察不同时间点老龄与青年大鼠脑缺血再灌注后脑组织一系列炎症介质(NF- $\kappa$ B、HSP70、TNF- $\alpha$ 、ICAM-1、ICAM-1mRNA、VCAM-1、eNOS、iNOS、nNOS)表达的变化规律及脑脉通对其影响。

结果:①NF- $\kappa$ B表达水平变化青年大鼠组间比较: I/R1d、I/R3d、I/R6d、I/R12d组表达高于假手术组、I3h组; I/R1d、I/R3d组高于I/R6d、I/R12d组。老龄大鼠组间比较: I/R1d、I/R3d、I/R6d、I/R12d组表达高于假手术组、I3h组; I/R1d、I/R3d组表达高于I/R6d、I/R12d组。与青年大鼠相同时间点比较:老龄大鼠模型组I/R1d、I/R3d表达增高。与老龄大鼠模型组相同时间点比较:脑脉通组I/R1d、I/R3d、I/R6d、I/R12d表达降低。与尼莫地平组相同时间点比较:脑脉通组I/R1d表达降低。②HSP70表达水平变化青年大鼠组间比较: I3h、I/R1d、I/R3d、I/R6d组表达高于假手术组; I3h、I/R1d、I/R3d组高于I/R6d、I/R12d组。老龄大鼠组间比较: I3h、I/R1d、I/R3d组表达高于假手术组; I/R1d、I/R3d组表达高于I/R6d、I/R12d组。与青年大鼠相同时间点比较:老龄大鼠模型组I3h、I/R1d表达降低。与老龄大鼠模型组相同时间点比较:脑脉通组I/R1d、I/R3d、I/R6d、I/R12d表达增加。与尼莫地平组相同时间点比较:脑脉通组I/R1d表达增加。③TNF- $\alpha$ 表达水平变化青年大鼠组间比较: I3h、I/R1d、I/R3d、I/R6d组表达均高于与青年假手术组; I/R1d组表达高于I/R3d、I/R6d、I/R12d组。老龄大鼠组间比较: I3h、I/R1d、I/R3d、I/R6d组表达高于老龄假手术组; I/R1d组高于I3h、I/R3d、I/R6d、I/R12d组; I/R3d组高于I/R6d、I/R12d组。与青年模型组大鼠相同时间点比较:老龄大鼠模型组I/R1d、I/R3d表达增高。与老龄模型组相同时间点比较:脑脉通I3h、I/R1d、I/R3d组。与尼莫地平组大鼠相同时间点比较:脑脉通组I/R1d表达水平降低。

结论:①炎症级联反应参与脑缺血再灌注损伤。表现为大鼠脑缺血再灌注后炎症级联反应信号转导途径激活(NF- $\kappa$ B表达增加),促炎细胞因子(TNF- $\alpha$ )表达增强,炎性细胞黏附性增强(ICAM-1、ICAM-1mRNA、VCAM-1表达上调)。

②老龄大鼠脑缺血再灌注炎症级联反应较青年大鼠严重,且持续时间长、不易恢复。其机制与老龄大鼠脑缺血再灌注后促进炎症反应及炎性损伤发生发展的NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$ 、ICAM-1、ICAM-1mRNA、VCAM-1、iNOS、nNOS表达增加;及抑制因素HSP70、eNOS表达较弱有关。这可能是老年人脑梗死病情重、致残率和死亡率较高的病理生理机制之一。

③脑脉通可有效抑制老龄大鼠脑缺血再灌注炎症级联反应。表现为脑脉通可降低有促炎作用的NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$ 、ICAM-1、ICAM-1mRNA、VCAM-1、iNOS、nNOS的表达,增加有神经保护作用的HSP70、eNOS表达,从而发挥拮抗脑缺血再灌注损伤作用。

## 3. 期刊论文 [李建生, 高剑峰, 周友龙, 刘柯, LI Jian-sheng, GAO Jian-feng, ZHOU You-long, LIU Ke 脑脉通对老龄大鼠脑缺血再灌注炎症级联反应变化的影响](#) -中国中药杂志2006, 31(21)

目的:从肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、黏附分子(ICAM-1、VCAM-1)表达变化揭示脑脉通抗老年脑缺血再灌注损伤的保护机制。方法:采用MCAO方法复制脑

缺血动物模型,观察缺血3 h和I/R 1, 3, 6, 12 d神经症状积分、脑组织含水量、病理变化、TNF- $\alpha$ 、VCAM-1、ICAM-1和ICAM-1 mRNA表达变化, TNF- $\alpha$ 以灰度值为表达单位, VCAM-1、ICAM-1以阳性反应血管数目为表达单位。结果:模型组脑组织含水量(I/R 1, 3, 6 d)、神经症状积分(各时间点)和TNF- $\alpha$ 、VCAM-1(I 3 h, I/R 1, 3, 6 d)、ICAM-1(I 3 h, I/R 1, 3, 6 d)及其mRNA(各时间点)均高于假手术组;脑脉通组神经症状积分,脑组织含水量(I/R 3, 6, 12 d), TNF- $\alpha$ 、VCAM-1(I 3 h, I/R 1, 3 d)和ICAM-1及其mRNA(I 3 h, I/R 1, 3 d)表达均低于模型组;脑脉通组神经症状积分(I/R 6, 12 d), TNF- $\alpha$  (I/R 1 d), ICAM-1(I/R 1 d)及其mRNA(I/R 1, 3 d)表达低于尼莫地平组。结论:脑脉通抗老年脑梗死再灌注损伤的机制与其抑制TNF- $\alpha$ 、VCAM-1、ICAM-1等表达有关。

#### 4. 期刊论文 [高剑峰, 李建生, 周友龙, 刘珂, GAO Jian-feng, LI Jian-sheng, ZHOU You-long, LIU ke 脑脉通对老龄大鼠脑梗死再灌注炎症级联反应的影响 -中华中医药杂志2008, 23\(7\)](#)

目的:从肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、黏附分子(ICAM-1、VCAM-1)表达变化揭示脑脉通对老龄大鼠脑梗死再灌注损伤保护机制及其量效关系。方法:采用大鼠中动脉栓塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)法复制脑梗死(缺血3h再灌注12d)动物模型。观察脑脉通(大、中、小剂量)对脑梗死再灌注老龄大鼠神经症状积分、脑组织含水量、病理变化、TNF- $\alpha$ 、VCAM-1、ICAM-1及ICAM-1 mRNA表达的影响。结果:模型组大鼠脑组织含水量、神经症状积分、TNF- $\alpha$ 、VCAM-1、ICAM-1及ICAM-1 mRNA表达均高于假手术组;脑脉通组(大、中、小剂量)、尼莫地平组脑组织含水量、神经症状积分、TNF- $\alpha$ 、VCAM-1、ICAM-1及ICAM-1 mRNA表达均低于模型组;脑脉通中剂量组神经症状积分和VCAM-1、ICAM-1及ICAM-1 mRNA的表达低于尼莫地平组;脑脉通中剂量组各项指标均低于脑脉通小剂量组。结论:脑脉通拮抗脑梗死再灌注损伤机制与抑制TNF- $\alpha$ 、VCAM-1、ICAM-1等表达有关,且以脑脉通中剂量组效果最全面。

#### 5. 期刊论文 [李建生, 刘珂, 刘敬霞, 王明航, 赵跃武, 刘正国 脑脉通对老龄大鼠脑梗死/再灌注纤溶酶原激活系调节作用的影响 -中国老年学杂志2005, 25\(10\)](#)

目的研究脑脉通对老龄大鼠脑梗死/再灌注(I/R)纤溶酶原激活系调节作用的影响。方法采用线栓法复制局灶性脑I/R模型,将老龄大鼠分为假手术组、模型组、脑脉通组、尼莫地平组,后三组又分为脑梗死3 h和I/R 6、12、24 h、3、6 d组。采用电泳、免疫组化和酶谱分析等法,观察各组脑微血管结构、纤溶酶原激活系的变化。结果与假手术组比较,模型组脑微血管病理损伤明显, t-PA(I 3 h~I/R 6 d)、u-PA(I/R 12 h~6 d)、PAI-1(I/R 6 h~3 d)表达水平显著增强。与模型组比较,脑脉通组微血管病理损伤明显改善, t-PA(I/R 6 h~3 d)、u-PA(I/R 12 h~3 d)的蛋白表达显著降低和PAI-1(I/R 12 h~3 d)的蛋白表达显著增强。各组PAI-1的酶谱分析比较,其量的变化与免疫表达结果基本一致。结论脑脉通对老龄大鼠脑I/R微血管基底膜损伤的保护作用与其对纤溶酶原激活系调节有关。

#### 6. 学位论文 [刘珂 脑脉通对老龄大鼠脑梗死/再灌注微血管基底膜损伤的保护作用 2004](#)

缺血性脑卒中作为临床危、急、重病之一,发病既有其慢性复杂的病理基础,又有其凶险多变的急性演变过程,且其发病率和死亡率均随年龄增加而增高。在中国,随着老年人口的增多及老龄化社会的到来,深入研究老年缺血性脑卒中的发病机制,寻求有效的治疗方案显得十分迫切。脑梗死再灌注损伤是引起多种脑血管病的重要病理生理机制,抗脑梗死再灌注损伤是治疗脑梗死的有效措施。在脑梗死再灌注损伤机制中,细胞内蛋白酶起着重要作用,能够水解细胞外基质的两个主要酶系统为基质金属蛋白酶系统和纤溶酶原激活系统。目前,从细胞外基质成分改变及其相关降解酶类,动态研究脑梗死再灌注微血管损伤病理生理的机制甚为少见,尤以老年动物为研究对象国内尚未见报道;在开展对老年缺血性脑血管疾病的实验研究中多使用青年动物,忽视了人类脑血管疾病中年龄因素的重要性,致使实验研究结果与临床有较大差距;以解毒降浊、益气活血方药治疗老年脑梗死再灌注损伤的实验研究资料报道较少,特别以解毒降浊、益气活血方药对脑梗死再灌注微血管基底膜成分改变及其相关降解酶类系统表达变化影响的研究国内尚未见报道。该课题以老龄大鼠脑梗死/再灌注微血管细胞外基质的损伤与气虚血瘀、浊毒损伤为研究的切入点,从微血管结构、基底膜IV型胶原和层连蛋白等变化揭示老龄大鼠脑梗死/再灌注损伤的特点;从微血管基底膜MMPs、TIMP与PA、PAI的变化揭示老龄大鼠脑梗死/再灌注微血管基底膜损伤机制。从微血管结构、基底膜IV型胶原和层连蛋白等变化证实脑脉通对老龄大鼠脑梗死/再灌注损伤具有保护作用;从微血管基底膜MMPs、TIMP与PA、PAI的变化揭示脑脉通对老龄大鼠脑梗死/再灌注微血管损伤的保护机制。总之,该实验从整体及微观层次,动态观察了老龄与青年大鼠脑梗死/再灌注不同时间脑微血管结构、基底膜IV型胶原和层连蛋白等变化的异同,揭示老龄大鼠脑梗死/再灌注损伤的特点;并从明胶酶系统、纤溶酶原激活系统的变化揭示微血管基底膜损伤机制。从微血管结构、基底膜IV型胶原和层连蛋白等变化证实脑脉通对老龄大鼠脑梗死/再灌注损伤的保护作用;并从上述两系统的变化揭示脑脉通对脑梗死/再灌注时微血管损伤保护机制。此研究可能为进一步揭示老年脑梗死/再灌注损伤的病理生理特点提供依据,为进一步开展脑脉通的研究及药物开发提供实验依据。

#### 7. 期刊论文 [任小巧, 李建生, 刘珂, 赵跃武, 刘正国 脑脉通对老龄大鼠脑梗死/再灌注细胞凋亡的影响 -中国老年学杂志2005, 25\(9\)](#)

目的研究脑脉通对老龄大鼠急性局灶性脑梗死/再灌注(I/R)后脑损伤的保护作用。方法采用线栓法建立老龄大鼠急性局灶性I/R损伤模型,观察脑脉通及尼莫地平对老龄大鼠脑梗死3 h及再灌注12、24、72 h各组细胞凋亡的影响。结果脑脉通与尼莫地平均可减少脑I/R后凋亡细胞数。与模型组比较有显著的统计学意义( $P < 0.001$ )。结论脑脉通可以抑制脑I/R后神经细胞的凋亡,对神经元起保护作用。

#### 8. 期刊论文 [任小巧, 李建生, 封银曼, 卢跃卿 脑脉通对老龄大鼠脑梗死/再灌注损伤脑保护作用的研究 -中国中药杂志2004, 29\(1\)](#)

目的:研究脑脉通对急性局灶性脑梗死/再灌注后脑损伤的保护作用。方法:采用线栓法建立老龄大鼠急性局灶性脑梗死/再灌注模型,观察缺血3h及再灌注12h各组神经症状、脑梗死面积、脑组织含水量、脑组织病理形态及超微结构变化。结果:脑梗死组及脑梗死/再灌注组脑梗死面积明显大于假手术组,神经障碍重于假手术组,脑组织含水量高于假手术组,脑组织病理形态及超微结构改变较重。治疗组脑组织梗死面积、神经障碍、脑组织含水量、脑组织病理形态及超微结构变化较脑梗死组及脑梗死/再灌注组明显减轻( $P < 0.001$ )。结论:脑脉通对局灶性脑梗死/再灌注后脑组织有保护作用。

#### 9. 学位论文 [李建生, 高剑峰, 周友龙, 刘珂 脑脉通对老龄大鼠脑梗死再灌注炎症级联反应变化的影响 2006](#)

目的 从肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、黏附分子(ICAM-1、VCAM-1)表达变化揭示脑脉通抗老年脑梗死再灌注损伤的保护机制。方法 采用MCAO法复制脑梗死动物模型,观察缺血3h和I/R1d、3d、6d、12d神经症状积分、脑组织含水量、病理变化、TNF- $\alpha$ 、VCAM-1、ICAM-1和ICAM-1 mRNA表达变化。结果 模型组脑组织含水量(I/R1d、3d、6d)、神经症状积分(各时间点)和TNF- $\alpha$ 、VCAM-1(I3h、I/R1d、3d、6d)、ICAM-1(I3h、I/R1d、3d、6d)及其mRNA(各时间点)均高于假手术组;脑脉通组神经症状积分、脑组织含水量(I/R3d、6d、12d)、TNF- $\alpha$ 、VCAM-1(I3h、I/R1d、3d)和ICAM-1及其mRNA(I3h、I/R1d、3d)表达均低于模型组;脑脉通组神经症状积分(I/R6d、12d)、TNF- $\alpha$  (I/R1d)、ICAM-1(I/R1d)及其mRNA(I/R1d、3d)表达低于尼莫地平组。结论 脑脉通抗老年脑梗死再灌注损伤的机制与其抑制TNF- $\alpha$ 、VCAM-1、ICAM-1等表达有关。

#### 10. 学位论文 [周友龙 脑脉通对老龄大鼠脑梗死再灌注脑微血管再生作用机制研究 2005](#)

目的1从老龄大鼠脑梗死再灌注脑微血管再生揭示老年脑梗死再灌注血管再生机制。2通过老龄大鼠血管再生有关方面的研究,探讨老年脑梗死再灌注损伤的病理生理特点。3探讨中药脑脉通对老龄大鼠脑梗死再灌注促血管再生的作用机制。4通过促血管再生作用,评价脑脉通对老年脑梗死再灌注损伤的保护作用。结论1老龄大鼠脑梗死再灌注脑组织损伤出现早、程度重、恢复慢,脑微血管再生减弱,脑微血管数量较青年大鼠明显减少;2老龄大鼠脑梗死再灌注血管再生有关生长因子如VEGF、VEGFR、TGF- $\beta$  1和bFGF的表达减少及VEGF mRNA、VEGFR mRNA、TGF- $\beta$  1 mRNA的表达减少,这可能是老年微血管再生迟缓的主要机制;3脑脉通对老龄大鼠脑梗死再灌注微血管再生有明显的促进作用,其作用机制与促进VEGF、VEGFR、TGF- $\beta$  1和bFGF的表达及上调VEGF mRNA、VEGFR mRNA、TGF- $\beta$  1 mRNA水平有关。4脑脉通通过促微血管再生对缺血再灌注脑损伤有明显的保护作用。

