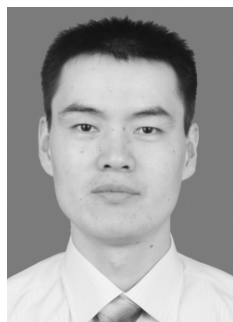


健脑益智胶囊对颅脑损伤大鼠血浆 NPY 含量的影响

周振国 范小璇 赵晓平 侯文 张毅 柏鲁宁 方永军

(陕西中医学院附属医院 陕西 咸阳 712000)



[摘要] 目的 研究健脑益智胶囊对颅脑损伤后大鼠血浆神经肽 Y (NPY) 含量的影响。方法 将 SD 大鼠按照随机原则分成 A 组(假手术组)、B 组(模型对照组)、C 组(吡拉西坦治疗组)、D 组(健脑益智胶囊治疗组);每组再按照标本采集时间随机分为 4 个亚组(即 A1、A2、A3、A4; B1、B2、B3、B4; C1、C2、C3、C4; D1、D2、D3、D4), 每组 10 只。采用自由落体方法造模后, C 组给予吡拉西坦治疗, D 组给予健脑益智胶囊治疗, 治疗后第 3 天、5 天、7 天、10 天观察大鼠一般状况(精神状态、进食量、行为活动度)和血浆 NPY 的含量变化并进行分析。结果 治疗第 3 天 B 组大鼠血浆 NPY 含量明显高于其他各组($P < 0.05$); 治疗第 5、7 天, D 组大鼠血浆 NPY 含量明显低于 B 组和 C 组($P < 0.05$); 治疗第 7 天, D 组大鼠的精神状态和进食量明显优于 B 组和 C 组。结论 健脑益智胶囊能抑制颅脑损伤后大鼠血浆 NPY 含量快速增高, 减轻脑血管的收缩, 从而改善脑组织的血供。

[关键词] 健脑益智胶囊; 颅脑损伤; 神经肽 Y

[中图分类号] R-332 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8849(2012)31-3437-03

Effect of Jiannaoyizhi capsules on blood neuropeptide Y in model rats with traumatic brain injury

Zhou Zhenguo, Fan Xiaoxuan, Zhao Xiaoping, Hou Wen, Zhang Yi, Bai Luning, Fang Yongjun

(The Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi, China)

Abstract: **Objective** It is to study the effect Jiannaoyizhi capsules on blood neuropeptide Y in model rats with traumatic brain injury (TBI). **Methods** 160 SD rats were selected and randomly divide them into A group (sham operation group), B group (model control group), C group (piracetam group) and D group (Jiannaoyizhi capsule group), with 40 rats in each group which were divided randomly and equally into 4 subgroups (A1、A1、A2、A3、A4; B1、B2、B3、B4; C1、C2、C3、C4; D1、D2、D3、D4). After the models were established by freely falling, the rats of C group were treated with Piracetam tablets and D group with Jiannaoyizhi capsules. The general condition including mental state, food intake and activity status were observed and the Neuropeptide Y in blood at 3rd, 5th, 7th, 10th after model establishment were determined. **Results** The blood NPY of B group was higher than those in the other groups ($P < 0.05$) after 3 days' treatment. After 5 and 7 days' treatment, the content of blood NPY in group D was lower than that in group B and group C. The rats mental state and food intake of group D were better than that of group B and group after 7 days' treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Jiannaoyizhi capsules can inhibit the rapid increase of blood NPY after TBI in rats, then can lighten cerebral vasoconstriction and improve blood supply to brain tissue.

Key words: Jiannaoyizhi capsules; traumatic brain injury; neuropeptide Y

颅脑损伤(TBI)无论是平时还是战时,都是最常见的损伤,已成为青少年伤病致死的首位原因。随着国民经济和交通的迅速发展,我国TBI的发生率、致残率和病死率也逐年增高。流行病学调查资料显示,当今我国TBI的发病率已超过100/10万人口,其中重型颅脑损伤(STBI)占18%~20%。TBI的基础和临床防治应用研究取得了很大的进步,新的理论不断产生和发展,但STBI的病死率和致残率仍居高不下,总病死率一直保持在30%~50%^[1]。降低TBI的死残率成为医务工作者追求的目标。笔者经过临床实践总结的经验方

“健脑益智胶囊”对TBI的治疗具有明显的效果,为了揭示其作用机制,设计本项研究,现报道如下。

1 实验资料

1.1 动物分组 选择 SPF 级健康 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 160 只,雌雄各半,体质量(280±20)g,由第四军医大学实验动物中心提供,动物合格证号:SCXK-军 2007-007,适应性喂养 1 周后进行实验。依次编号后按照随机原则分成 A 组(假手术组)、B 组(模型对照组)、C 组(吡拉西坦治疗组)、D 组(健脑益智胶囊治疗组);每组再按照标本采集时间随机分为 4 个亚组(即 A1、A2、A3、A4; B1、B2、B3、B4; C1、C2、C3、C4; D1、D2、D3、D4),每组 10 只。

1.2 主要仪器和试剂 FJ-2003PS 型 γ 放射免疫计数器(西安核仪器厂)、大鼠立体定位仪(陕西中医学院基础课部实验中心)、自由落体打击架(自制)、牙科钻(SKH4C,上海岭

[作者简介] 周振国(1976—),男,主治医师,从事高血压脑出血手术治疗及重型颅脑损伤的治疗。

[基金项目] 陕西省中医药管理局自然科学基金资助项目(2009jc21);陕西省教育厅自然科学基金专项(2010JK481)

之崎精密工具技术有限公司)、-20℃亚低温冰箱(陕西中医学院基础课部实验中心)、神经肽 Y(NPY)放射免疫试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司)。

1.3 造模方法 参照动物实验标准,用 10% 水合氯醛(3.8 mL/kg) 行大鼠腹腔注射麻醉后固定在鼠板上,头部剃毛、皮肤消毒后,沿正中线切开头皮并剥离骨膜,切口长 2 cm,暴露右顶骨,用牙科钻于冠状缝后 1.5 mm,中线右旁 2.5 mm 处钻一直径为 5 mm 的圆形骨窗,保持硬脑膜完整。假手术组不予打击,直接缝合头皮;其余各组安装自由落体打击架后,参考 Feeney 法^[2]用 20 g 击锤从 30 cm 高处自由落下,造成右顶叶脑组织损伤,骨蜡封闭骨窗,缝合头皮,伤口涂抹红霉素软膏,放回鼠笼喂养。

1.4 治疗方法 动物造模 24 h 后开始治疗。A 组和 B 组给予常规喂养,C 组在常规治疗的基础上给予吡拉西坦片剂(宜昌人福药业有限责任公司生产,批号:100415,按人与实验用鼠比为 1:50 进行换算后以 3.6 g/(kg·d) 剂量灌胃)进行治疗,D 组在常规治疗的基础上给予健脑益智胶囊(由陕西中医学院附属医院制剂中心提供,用量按 6.0 g/(kg·d) 比例温开水溶解后灌胃给药)进行治疗。

1.5 观察指标 观察造模前后和治疗后第 3 天、5 天、7 天、10 天大鼠一般状况(精神状态、进食量、行为活动度)和血浆 NPY 的含量(放射免疫法)变化。一般状况的评价(自拟)标

准:活动度(反应敏捷 4 分,反应较迟钝 3 分,反应迟钝 2 分,自主活动差 1 分);进食量(进食量不少于 30 g 4 分,进食量小于 30 g 大于 10 g 3 分,进食量小于 10 g 但能进食 2 分,无自主进食 1 分);精神状态(精神正常 4 分,精神欠佳 3 分,精神萎靡 2 分,嗜睡 1 分)。

1.6 统计学处理 应用 SPSS 13.0 软件进行分析与检验,各组计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间样本均数比较用 *t* 检验,检验水准取 $\alpha = 0.05$ 。

2 结 果

实验过程中死亡大鼠 45 只(病死率 28.1%),其中 23 只在造模后 24 h 内死亡(考虑与打击有关),治疗过程中 B 组死亡 15 只,C 组死亡 3 只,D 组死亡 4 只(死亡原因考虑与脑水肿反应和灌胃时误吸有关)。样本数最少的亚组 6 只,故在结果统计时各亚组选择样本均为 6 只,其余剔除。治疗第 7 天,治疗组大鼠的精神状态和进食量明显优于模型组和对照组,见表 1。治疗第 3 天,B 组大鼠血浆 NPY 含量明显高于其他各组($P < 0.05$)。治疗第 5 天,B 组、C 组大鼠血浆 NPY 含量仍明显高于 D 组($P < 0.05$)。治疗第 7 天,B 组、C 组大鼠血浆 NPY 含量仍明显高于 D 组($P < 0.05$)。治疗第 10 天,C 组大鼠血浆 NPY 含量与 D 组没有明显差异($P > 0.05$)。观察过程中 D 组大鼠血浆 NPY 含量在每个观察点均与 A 组无明显差异。见表 2。

表 1 大鼠治疗前后一般状况比较 分

一般状态	造模前				第 1 天				第 3 天				第 5 天				第 7 天				第 10 天			
	A 组	B 组	C 组	D 组	A 组	B 组	C 组	D 组	A 组	B 组	C 组	D 组	A 组	B 组	C 组	D 组	A 组	B 组	C 组	D 组	A 组	B 组	C 组	D 组
精神状态	4	4	4	4	3	1	2	2	3	1	2	2	3	2	3	3	4	2	3	4	4	3	4	4
进食量	4	4	4	4	3	1	2	2	3	2	3	3	3	2	3	3	4	2	3	4	4	2	3	4
活动度	4	4	4	4	3	1	2	2	3	1	2	2	3	4	3	3	4	2	3	3	4	3	3	3

表 2 治疗后各组大鼠血浆 NPY 含量比较($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

组别	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 10 天
A 组	29.59 ± 2.35	31.45 ± 1.66	30.42 ± 1.12	25.54 ± 1.20
B 组	55.87 ± 2.86	65.87 ± 1.46	58.87 ± 1.79	52.17 ± 1.36
C 组	31.46 ± 1.74	38.80 ± 1.19	34.83 ± 1.26	30.71 ± 1.70
D 组	29.59 ± 1.53	30.34 ± 1.46	29.39 ± 1.33	27.31 ± 1.28

3 讨 论

中医认为,外力突然撞击脑部,导致脑内经气不通,或脑气逆乱;脉络破损,营血离经,积而成瘀,瘀阻清窍;阻于脑络,使清阳不得上升,浊阴不降,气机逆乱,神明皆累而致癫狂、昏厥。瘀痰互结,气血逆乱,瘀血阻滞脉络,气血不得正常流布,脑失所养,元神失主,神机失用,出现精神失常的种种表现。根据笔者经验,拟定豁痰利水、化瘀开窍的方药健脑益智胶囊,其组成是水蛭、葛根、白茅根、石菖蒲、郁金。水蛭咸、苦、平而归肝经,功能破血、逐瘀、通经,使溢于脉外之血消散,闭阻之经络畅通;白茅根甘、寒,凉血止血,清热利水,使热散而血止,湿渗则水利;郁金辛、苦、寒而归肝、胆、心经,活血行气,助水蛭活血以祛瘀,并且能解郁清心,为解郁安神第一品,与

开窍豁痰、醒神益智之石菖蒲合用,能使心神安定,情志调畅。葛根活血化瘀之功古人虽描述不多,但现代药理研究提示葛根有扩管通脉之效。全方共奏豁痰开窍、活血化瘀、通脉益智之效。本研究结果表明,健脑益智胶囊对 TBI 后临床症状具有明显改善作用,笔者认为,这一疗效可能与药物作用后脑组织的血液循环改善有关,为了观察其机制,笔者设计了本项实验,旨在为健脑益智胶囊的临床应用提供实验依据。

NPY 是 1982 年瑞典科学家 Tatemoto 从猪脑组织中纯化出的由 36 个氨基酸组成的多肽,广泛分布于中枢神经系统及外周^[3]。Prieto 等^[4]研究认为交感缩血管神经过度激活参与了 TBI 后病情的发展。这与本项研究中模型组(B 组)在伤后出现 NPY 较假手术组(A 组)明显增高的结论是一致的。由于创伤引起交感神经过度兴奋,NPY 大量合成释放进入血液循环,引起血管强烈收缩,这一方面对维持全身血压稳定和调节器官血流量具有重要的代偿作用,但活性过高,可导致继续出血和血肿扩大,并加重周围组织缺血缺氧^[5]。同时离体实验表明,不同血管中 NPY 的缩血管效应具有很大变异性,小动脉、脑内动脉和软脑膜动脉对 NPY 的反应强烈,静脉则

很少对 NPY 产生反应^[6]。有研究显示当血浆 NPY 水平在发病后 1 周无明显下降时,提示患者预后不良。NPY 浓度紊乱程度越重,TBI 后患者病情将越重,所以 NPY 水平回落可能是机体对病变组织的一种保护机制^[7]。

本研究结果表明,在治疗过程中各时间点检测的结果治疗组(C组和D组)血浆 NPY 含量均低于B组,说明吡拉西坦和健脑益智胶囊在伤后对于缩血管物质 NPY 具有一定的抑制作用,这可能与 TBI 早期上述药物具有减轻受伤脑组织脑水肿,从而降低外周阻力,增加组织灌注的作用有关。苏伟青等^[8]报道,降低外周阻力,增加组织灌注,可以使 NPY 的生成减少,降解增加;屈志炜等^[9]通过对吡拉西坦对大鼠局灶性脑缺血引起的脑水肿及神经功能变化的研究发现,较大剂量应用吡拉西坦(1 g/kg)时降低脑水肿程度与同剂量甘露醇相当;笔者前期研究发现,健脑益智胶囊具有减轻 TBI 后脑组织水肿的作用,其主要成分水蛭具有破血逐瘀的作用,水蛭素是作用最强的凝血酶特异性抑制剂,可以抑制凝血酶在急性脑出血时对脑组织的损伤作用,减轻凝血酶所致的脑组织水肿和离子含量的变化^[10]。

本研究发现,治疗的第 5 天和第 7 天,健脑益智胶囊组(D组)血浆 NPY 含量明显低于吡拉西坦组(C组),说明健脑益智胶囊对血浆 NPY 的抑制作用较吡拉西坦强,治疗后大鼠的一般状况改善明显,可能是由于血浆 NPY 含量较低所致的机体血供特别是脑组织微循环改善的结果。这一作用可能与健脑益智胶囊中葛根的改善循环作用和石菖蒲的镇定作用有关。葛根素能够降低血浆内皮素和血小板表面活性,抑制血小板聚集和黏附,改善脑血液供应,缓解脑血管痉挛和保护脑细胞,阻断局部缺血、缺氧及细胞内钙超载的恶性循环连锁反应^[11]。石菖蒲对中枢神经系统具有镇静安神(镇静、抗惊厥)和醒脑开窍(兴奋、抗抑郁)的双向调节作用,石菖蒲挥发油和水溶性部分均能明显降低谷氨酸钠所致小鼠惊厥的发生率,表现出中枢镇静和对抗惊厥的作用^[12-13],从而能减轻交感神经兴奋引起的 NPY 大量释放。

综上所述,健脑益智胶囊在受伤后能抑制 TBI 后大鼠血浆 NPY 含量的快速增高,减轻脑血管的收缩。笔者认为:健脑益智胶囊能改善 TBI 后临床症状,其作用机制之一是抑制

血管的收缩,保证血流量特别是改善受伤组织微循环来实现的,其作用效果优于吡拉西坦。

[参 考 文 献]

- [1] 韦玉. 重型颅脑损伤的诊治进展状态[J]. 中国医药指南, 2009, 7(9): 51-53
- [2] Feeney DM, Boyeson MG, Linn RT, et al. Responses to cortical injury methodology and local effects of contusions in the rat[J]. Brain Res, 1981, 211(1): 67
- [3] Quidt ME, Polak JM. Neuropeptide tyrosine (NPY) [J]. Am J Cardiol, 2004, 15(4): 154-156
- [4] Prieto D, Simonsen U, Nyborg NC. Regional involvement of an endothelium-derived contractile factor in the vasoactive actions of neuropeptide Y in bovine isolated retinal arteries[J]. Br J Pharmacol, 1995, 116(6): 2729-2737
- [5] 郑吾最, 郑声浩, 林群力, 等. 高血压脑出血患者血肿 NPY 和 CGRP 对继续出血及脑水肿的影响[J]. 中风与神经病杂志, 2001, 18(3): 162
- [6] Pheng LH, Regoli D. Receptors for NPY in peripheral tissues bioassays[J]. Life Sci, 2000, 67(8): 47-62
- [7] Koch TR, Roddy DR, Carney JA, et al. Distribution, quantitation, and origin of immunoreactive neuropeptide in the human gastrointestinal tract[J]. Regul Pept, 1988, 21(3/4): 309-324
- [8] 苏伟青, 冯日芳, 刘华春, 等. 丹红注射液对充血性心力衰竭患者的临床疗效及对血浆 NPY、CGRP 水平的影响[J]. 陕西医学杂志, 2010, 39(8): 976-978
- [9] 屈志炜, 吴俊芳, 王洁. 脑复康对大鼠局灶性脑缺血引起的脑水肿及神经功能变化的影响[J]. 中国临床神经外科杂志, 2006, 11(1): 41-44
- [10] Oller T, Hanisch LK, Ransom BR. Thrombin induced activation of cultured rodent microglia[J]. Neurochem, 2000, 75(4): 1539
- [11] 陈江斌, 许家俐, 江红, 等. 葛根素对冠心病病人血浆内皮素-1 和血小板的影响[J]. 浙江中医杂志, 1999, 34(5): 216-217
- [12] 唐洪梅, 郭雪霞, 林继玉. 石菖蒲对谷氨酸钠致惊厥小鼠的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(6): 71
- [13] 陈乐真, 屠凌岚. 石菖蒲的化学成分与药理研究进展[J]. 浙江实用医学, 2008, 13(3): 222-225

[收稿日期] 2012-05-20

(上接第 3436 页)

- [4] Stern SA. Low volume fluid resuscitation for presumed hemorrhagic shock: helpful or harmful[J]. Curr Opin Crit Care, 2001, 7(6): 422
- [5] Xiao N, Wang XC, Diaoye YF, et al. Effect of initial fluid resuscitation on subsequent treatment in uncontrolled hemorrhagic shock in rats[J]. Shock, 2004, 21(3): 276
- [6] Capone A, Safar P, Stezeski SW, et al. Improved outcome with fluid restriction in treatment of uncontrolled hemorrhagic shock[J]. Am Coll Surg, 1995, 180(6): 49-56
- [7] Liu LM, Ward JA, Dubick MA. Effects of cry stalloid and colloid resuscitation on hemorrhage induced vascular hyporesponsiveness to

nor epinephrine in the rat[J]. J Trauma, 2003, 54(5): 159

- [8] Leppaniemi A, Soltero R, Burris D, et al. Fluid restriction in a model of uncontrolled hemorrhage: too much too early or too little too late[J]. J Sur Res, 1996, 63(2): 413
- [9] 富维军, 腾青山, 黎檀实, 等. 创伤性休克液体复苏的探讨[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(12): 739-741
- [10] 郭远清, 吕宝军. 限制性液体复苏和控制升压治疗失血性休克的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(1): 20-21
- [11] 杨祖清, 杨敬宁, 杜娟, 等. 限制性液体复苏治疗失血性休克的应用研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2006, 15(11): 1032-1034

[收稿日期] 2012-05-30