

梓葛冻干粉针对脑缺血/再灌注损伤大鼠脑微血管舒缩功能异常的改善作用^①

尚远宏^{1,2}, 田金凤¹, 刘庆¹, 王敏¹, 徐晓玉²

1. 攀枝花学院 干热河谷特色生物资源研发四川省高校重点实验室, 四川 攀枝花 617000;

2. 西南大学 药学院/重庆市药效评价工程技术研究中心, 重庆 400716

摘要: 探讨梓葛冻干粉针对脑缺血/再灌注损伤大鼠脑微血管舒缩功能异常的改善作用。用线栓法复制大鼠缺血/再灌注模型, 分别缺血 2 h, 于再灌注 1 d, 4 d, 7 d 和 14 d 给药后, 取脑, 按照相应试剂盒测定脑组织 NOS, ET-1, TXB₂ 和 6-Ke-to-PGF_{1α} 质量分数。结果表明, 与模型组相比, 再灌注 4 d, 7 d 和 14 d, 梓葛冻干粉针 16.40 mg/kg, 32.70 mg/kg 和 65.40 mg/kg 能显著降低 TNOS, iNOS 活力, ET-1 质量分数, TXB₂ 质量分数及 TXB₂/6-Ke-to-PGF_{1α} 的比值 ($p < 0.01$), 且也能显著升高 cNOS 活力和 6-Ke-to-PGF_{1α} 质量分数 ($p < 0.01$), 得出梓葛冻干粉针有改善脑缺血/再灌注损伤大鼠微血管舒缩功能异常的作用。

关键词: 梓葛冻干粉针; NOS; ET-1; TXB₂; 6-Ke-to-PGF_{1α}; 脑微血管舒缩功能

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1673-9868(2017)06-0021-07

脑微血管是脑微循环的主要组成部分和物质交换场所, 也是脑缺血损伤的最敏感部位^[1]。在急性脑缺血/再灌注(Focal cerebral ischemia-reperfusion injury, I/R)病理损伤过程中, 作为脑微循环结构载体血管内皮细胞受损是发病的基本原因, 并与疾病发展、转归密切相关^[2], 而血管舒缩功能异常, 易发生脑微循环障碍, 进而加重病情。

一氧化氮(Nitric oxide, NO)是一种易扩散、半衰期短暂而活泼的气体, NO 能激活脑血管平滑肌中的鸟苷酸环化酶, 增加颗粒膜蛋白(Granule membrane protein, GMP)合成, 引起脑血管舒张参与脑血流的调节^[3]。内皮素是较强的缩血管物质, 其中作为人体中只能产生的血管收缩剂内皮素-1 (endothelin-1, ET-1), 主要由血管内皮细胞产生, 且存在于大脑、心血管系统中^[4]。其通过自分泌和旁分泌方式作用于内皮细胞和平滑肌细胞, 诱导一氧化氮和前列腺素的释放, 调节血管管径, 抵抗扩血管物质造成的血管扩张, 从而降低脑微循环血流量。前列腺素 I₂ (prostacyclin, PGI₂) 主要在血管内皮细胞内生成, 具有抑制血小板聚集、舒张血管的作用; 血栓素 A₂ (Throm-boxane, TXA₂) 主要形成于血小板, 可诱导血小板聚集, 收缩动脉。二者互为拮抗, 构成动态平衡。一旦二者平衡失调, 可引起血小板黏附、聚集, 血管痉挛、阻塞, 循环灌注障碍^[5]。由于 PGI₂ 和 TXA₂ 两者性质不稳定, 易于转化成稳态的终产物 6-酮-前列腺素 F_{1α} (6-ketone-

① 收稿日期: 2016-06-06

基金项目: 国家青年基金项目(31402237); 四川省教育厅重点基金项目(14ZA0345, 15ZA0370); 四川省高校重点实验室开放基金项目(GR-2013-E-02, GR-2015-E-01); 攀枝花市社会发展科技计划项目(2014TX-10-3, 2016CY-S-10); 攀枝花学院博士科研启动经费项目(bkqj2015026, bkqj2015023)。

作者简介: 尚远宏(1980-), 男, 内蒙古通辽人, 博士, 讲师, 主要从事中药药理和新药的研究。

通信作者: 徐晓玉, 教授, 博士研究生导师。

prostaglandin $F_{1\alpha}$, 6-Ke-to-PGF $_{1\alpha}$)和血栓素 B_2 (Thromboxane B_2 , TXB $_2$), 因此多以其终产物间接反映 PGI $_2$ 和 TXA $_2$ 水平^[6].

梓葛冻干粉针为课题组自主研制的治疗缺血性脑卒中的中药单体复方制剂, 主要由葛根素和梓醇组成. 课题组已对其改善气虚血瘀证、血脑屏障通透性及脑微循环障碍的作用^[7]等进行了研究, 但该制剂对改善脑部微循环是否与脑微血管舒缩功能相关, 尚未有实验性的报道. 本实验旨在观察梓葛冻干粉针对大鼠脑微血管舒缩功能是否具有改善作用, 并为梓葛冻干粉针的临床应用提供参考.

1 材料与方法

1.1 实验动物

SD 大鼠 320 只, 雄性, 体质量 280 ± 25 g, SPF 级, 由重庆医科大学实验动物中心供应[合格证号: SCXK(渝)2007-0001], 于西南大学药学院 SPF 级实验动物中心饲养[许可证号: SYXK(渝)2009-0002].

1.2 实验主要药品及试剂

梓葛冻干粉针, 西南大学中药研究所; 葛根素注射液, 成都天台山制药有限公司; 尼莫地平, 德国拜耳医药保健有限公司; NOS(Nitric oxide synthase)测定试剂盒, 南京建成生物技术有限公司; ET-1 测定试剂盒, Bio-Swamp 有限公司; 6-Ke-to-PGF $_{1\alpha}$ 酶联免疫试剂盒, Bio-Swamp 有限公司; TXB $_2$ 酶联免疫分析试剂盒, Bio-Swamp 有限公司; BCA 蛋白试剂盒, 北京碧云天公司; 葡聚糖-40, 瑞典 Pharmacia 公司. 其他常规化学试剂均为分析纯, 购自于成都科龙化工试剂厂.

1.3 实验仪器

光学显微镜, 成都太盟科技有限公司; UV3010 紫外分光光度计, 日立高新技术; EL2046 型电子天平, 梅特勒-托利多仪器有限公司; 台式高速低温离心机, 艾本德中国有限公司; UF3410 超低温冰箱, 基因有限公司; 脑切片模具, 深圳市瑞沃德生命科技有限公司.

1.4 动物分组及给药

取雄性 SD 大鼠 320 只, 随机分为假手术组、模型组、葛根素注射液组、尼莫地平组和梓葛冻干粉针 3 个剂量组. 假手术组 32 只, 其余各组 48 只动物, 线栓法复制大鼠 I/R 模型^[8], 再灌注时即刻给药(再灌注 0 h), 尾静脉注射给药, 每天 1 次(10 mL/kg, 体质量), 造模后有 4 个考察时间点(缺血 2 h 再灌注 1 d, 4 d, 7 d 和 14 d), 每个时间点各组取材 8 只造模成功动物, 假手术组和模型组给同一体积的生理盐水.

1.5 样品采集及操作

1) 制备脑微血管蛋白样品: 参照文献方法^[9], 制备脑微血管蛋白样品.

2) 脑组织 NOS, ET-1, TXB $_2$ 和 6-Ke-to-PGF $_{1\alpha}$ 质量分数测定; BCA 法测定蛋白浓度测定; 按照相应试剂盒说明书的步骤测定.

1.6 统计学分析

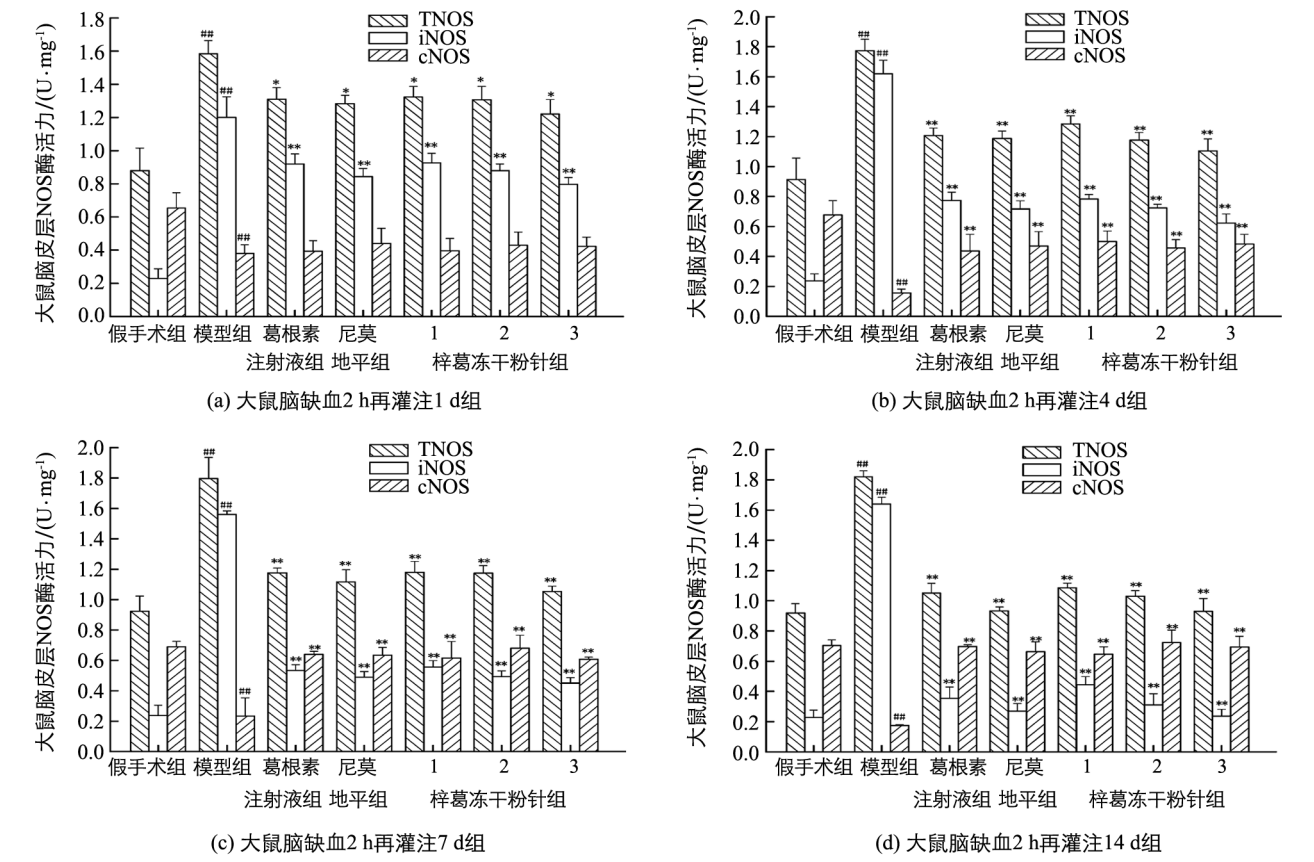
实验数据统计分析使用 SPSS 17.0 软件进行, 统计结果以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示. 对实验数据进行正态性和方差检验, 再将各组间的比较采用单因素方差分析 ANOVA 的 Tukey 检验分析, 以 $p < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果与分析

2.1 梓葛冻干粉针具有抑制脑缺血/再灌注大鼠缺血侧脑皮质层 TNOS, iNOS 酶活力升高和 cNOS 酶活力降低的作用

再灌注后 1 d, 与模型组 TNOS 活力相比, 梓葛冻干粉针 16.40 mg/kg, 32.70 mg/kg 组能显著降低 TNOS 活力($p < 0.05$), 其 65.40 mg/kg 组极显著降低 TNOS 活力($p < 0.01$); 与模型组相比, 各给药组

均显著降低 iNOS 活力($p<0.01$), 但升高 cNOS 活力, 差异无统计学意义($p>0.05$), 见图 1(a). 再灌注后 4 d, 与模型组 NOS 活力相比, 各给药组均能显著降低 TNOS, iNOS 活力($p<0.01$), 且也能显著升高 cNOS 活力($p<0.01$), 见图 1(b). 再灌注后 7 d, 与模型组 NOS 酶活力相比, 各给药组均能显著降低 TNOS, iNOS 活力($p<0.01$), 且也能显著升高 cNOS 活力($p<0.01$), 见图 1(c). 再灌注后 14 d, 与模型组 NOS 酶活力相比, 各给药组均能显著降低 TNOS, iNOS 活力($p<0.01$), 且也能显著升高 cNOS 活力($p<0.01$), 见图 1(d). 因而, 梓葛冻干粉针可能通过抑制 cNOS 活力的降低, 使 eNOS 阳性细胞增多, 加强 eNOS 产生的 NO 有神经保护作用, 产生的少量 NO 与鸟苷酸环化酶结合, 使 cGMP 增加, 导致脑血管扩张和抑制血小板聚集, 改善了缺血区的侧支循环, 增加了半暗带的血液灌注.



葛根素注射液组为 30.00 mg/kg; 尼莫地平组为 2.00 mg/kg; 梓葛冻干粉针组(1,2,3)分别为 16.40 mg/kg,32.70 mg/kg,65.40 mg/kg. 在相应 NOS 酶活力下, 与假手术组比较, ##表示 $p<0.01$; 与模型组相比, *表示 $p<0.05$, **表示 $p<0.01$.

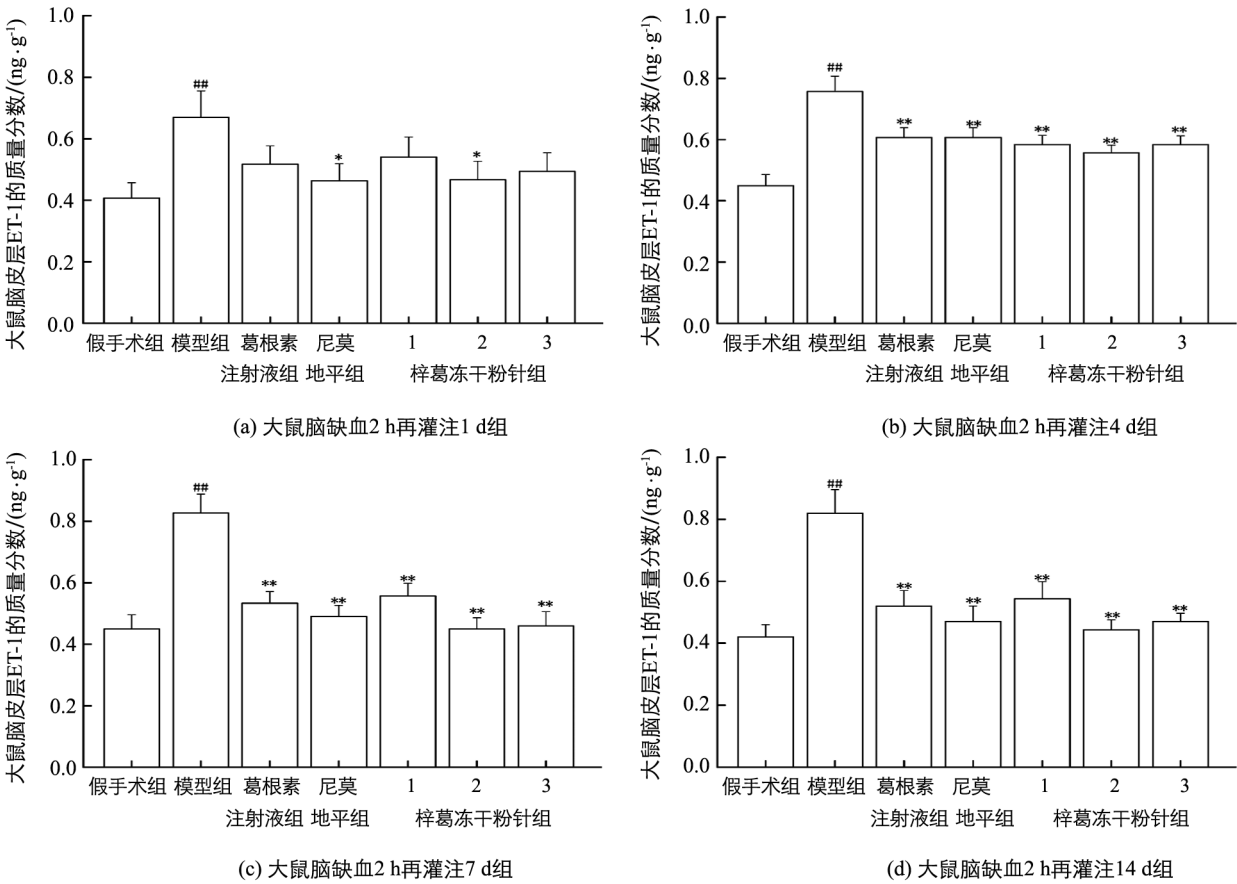
图 1 梓葛冻干粉针对脑缺血/再灌注 1,4,7 和 14 d 大鼠缺血侧脑皮质层 NOS 酶活力的影响($\bar{x}\pm s, n=8$)

2.2 梓葛冻干粉针降低脑缺血/再灌注大鼠缺血侧脑皮质层微血管中 ET-1 质量分数

在考察相对应的时间点(1,4,7 和 14 d), 与假手术组相比, 模型组的大鼠缺血侧脑皮质层微血管中 ET-1 质量分数均升高, 其中再灌注后 7 d 大鼠缺血侧脑皮质层微血管中 ET-1 平均质量分数相对最高. 见图 2.

实验中, 再灌注 1 d, 与假手术组相比, 模型组中 ET-1 质量分数从 0.41 ± 0.05 ng/g 升到 0.67 ± 0.09 ng/g($p<0.01$); 而与模型组 ET-1 质量分数相比, 仅莫地平组(2.00 mg/kg), 梓葛冻干粉针 32.70 mg/kg 组能显著降低大鼠缺血侧脑皮质层 ET-1 质量分数($p<0.05$). 再灌注 4,7 和 14 d, 与假手术组比较, 模型组中大鼠缺血侧脑皮质层微血管中 ET-1 质量分数分别从 0.44 ± 0.04 ng/g, 0.44 ± 0.05 ng/g和 0.42 ± 0.04 ng/g 升高到 0.76 ± 0.05 ng/g, 0.83 ± 0.06 ng/g 和 0.82 ± 0.06 ng/g($p<0.01$); 与模型组 ET-1 质量分数相比, 各给药组均能显著降低脑皮质层微血管中 ET-1 质量分数($p<0.01$), 提示梓葛冻干粉针具有解除微血管痉挛, 减轻血管内皮的损伤, 使内皮细胞产生 ET-1 减少, 从

而发挥其对脑的保护作用。



葛根素注射液组为 30.00 mg/kg; 尼莫地平组为 2.00 mg/kg; 梓葛冻干粉针组分别表示 16.40 mg/kg, 32.70 mg/kg, 65.40 mg/kg。
在相应时间下, 与假手术组相比较, ## 表示 $p < 0.01$; 与模型组相比, * 表示 $p < 0.05$, ** 表示 $p < 0.01$ 。

图 2 梓葛冻干粉针对脑缺血/再灌注 1, 4, 7 和 14 d 大鼠缺血侧脑皮质层 ET-1 质量分数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

2.3 梓葛冻干粉针降低脑缺血/再灌注大鼠缺血侧脑皮质层微血管中 TXB₂ 质量分数

在考察相对应的时间点为脑缺血/再灌注 1, 4, 7 和 14 d 时, 与假手术组相比, 模型组的大鼠缺血侧脑皮质层微血管中 TXB₂ 质量分数均升高 ($p < 0.01$), 再灌注 4 d 时大鼠缺血侧脑皮质层微血管中 TXB₂ 平均质量分数相对最高。与模型组 TXB₂ 质量分数相比, 梓葛冻干粉针 3 组均能显著降低大鼠缺血侧脑皮质层 TXB₂ 质量分数 ($p < 0.01$), 提示其有减轻血管收缩和血小板聚集的作用。见表 1。

表 1 梓葛冻干粉针对在脑缺血/再灌注 1, 4, 7, 14 d 的大鼠缺血侧脑皮质层的 TXB₂ 质量分数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	缺血/再灌注不同时间的大鼠脑皮质的 TXB ₂ 质量分数/(ng · g ⁻¹)			
		1 d	4 d	7 d	14 d
假手术组	—	336.28±13.68	339.17±21.00	328.31±17.08	334.23±27.38
模型组	—	493.36±20.07 ^{##}	523.32±28.73 ^{##}	491.22±31.85 ^{##}	478.50±31.69 ^{##}
葛根素注射液	30.00	365.44±12.88 ^{**}	382.85±27.07 ^{**}	376.77±24.43 ^{**}	334.82±21.86 ^{**}
尼莫地平组	2.00	356.98±14.52 ^{**}	365.52±21.93 ^{**}	356.23±21.48 ^{**}	329.22±18.07 ^{**}
	16.40	384.13±13.54 ^{**}	420.36±29.72 ^{**}	394.49±25.58 ^{**}	366.07±23.90 ^{**}
	32.70	342.66±5.82 ^{**}	388.02±27.44 ^{**}	384.40±24.93 ^{**}	342.03±22.33 ^{**}
梓葛冻干粉针组	65.40	354.58±11.55 ^{**}	367.33±25.97 ^{**}	360.37±18.02 ^{**}	327.03±21.35 ^{**}

注: 在相应时间下, 与假手术组比较, ## 表示 $p < 0.01$; 与模型组相比, ** 表示 $p < 0.01$ 。

2.4 梓葛冻干粉针升高脑缺血/再灌注大鼠脑皮质层微血管中 6-Ke-to-PGF_{1α} 质量分数

在考察相对应的时间点为脑缺血/再灌注 1, 4, 7 和 14 d 时, 与假手术组相比, 模型组的大鼠缺血侧脑皮质层微血管中 6-Ke-to-PGF_{1α} 质量分数均极显著降低 ($p < 0.01$), 显示造模成功。在脑缺血/再灌注

1 d 时, 与模型组 6-Ke-to-PGF_{1α}质量分数相比, 梓葛冻干粉针 32. 70 mg/kg 和 65. 40 mg/kg 组均能显著升高 6-Ke-to-PGF_{1α}质量分数($p<0. 05$), 而其它药物组也能升高 6-Ke-to-PGF_{1α}质量分数, 但无统计学意义; 再灌注 4 d, 仅尼莫地平组(2. 00 mg/kg), 梓葛冻干粉针 32. 70 mg/kg 和 65. 40 mg/kg 组能显著升高 6-Ke-to-PGF_{1α}质量分数($p<0. 05$); 再灌注 7 d, 仅梓葛冻干粉针 65. 40 mg/kg 能极显著升高 6-Ke-to-PGF_{1α}质量分数($p<0. 01$); 再灌注 14 d, 各药物组均能极显著升高 6-Ke-to-PGF_{1α}质量分数($p<0. 01$), 提示梓葛冻干粉针有松弛血管和抑制血小板聚集的作用. 见表 2.

表 2 梓葛冻干粉针对于在脑缺血/再灌注 1,4,7,14 d 的大鼠缺血侧脑皮层的 6-Ke-to-PGF_{1α}质量分数的影响($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	缺血/再灌注不同时间的大鼠脑皮层的 6-Ke-to-PGF _{1α} 质量分数/(ng · g ⁻¹)			
		1 d	4 d	7 d	14 d
假手术组	—	165. 92±9. 54	161. 38±14. 85	161. 25±11. 77	164. 62±6. 28
模型组	—	137. 94±5. 78 ^{##}	132. 69±6. 60 ^{##}	131. 67±6. 67 ^{##}	128. 62±5. 44 ^{##}
葛根素注射液组	30. 00	147. 38±8. 83	152. 49±6. 67	153. 16±5. 62 [*]	155. 08±6. 40 ^{**}
尼莫地平组	2. 00	144. 69±9. 98	153. 92±6. 32 [*]	155. 26±5. 63 [*]	159. 85±6. 09 ^{**}
	16. 40	147. 12±7. 65	151. 15±6. 42	153. 22±3. 54 [*]	150. 25±5. 78 ^{**}
梓葛冻干粉针组	32. 70	152. 42±6. 83 [*]	153. 71±4. 68 [*]	156. 46±4. 94 [*]	154. 81±4. 62 ^{**}
	65. 40	151. 89±4. 03 [*]	155. 58±5. 63 [*]	160. 82±6. 75 ^{**}	158. 15±5. 87 ^{**}

注: 在相应时间下, 与假手术组比较, ^{##}表示 $p<0. 01$; 与模型组相比, ^{*}表示 $p<0. 05$, ^{**}表示 $p<0. 01$.

2.5 梓葛冻干粉针降低脑缺血/再灌注 1,4,7 和 14 d 不同时间点时大鼠缺血侧脑皮质层微血管中 TXB₂/6-Ke-to-PGF₁ 比值

在考察相对应的时间点为脑缺血/再灌注 1,4,7 和 14 d 时, 与假手术组相比, 模型组的大鼠缺血侧脑皮质层微血管中 TXB₂/6-Ke-to-PGF₁ 比值均升高($p<0. 01$); 与模型组相比, 各给药组均能降低 TXB₂/6-Ke-to-PGF₁ 比值($p<0. 01$), 提示梓葛冻干粉针通过调节脑缺血/再灌注损伤时脑组织 TXB₂ 和 PGI₂ 平衡, 可达到舒张血管和抑制血小板聚集的作用. 见表 3.

表 3 梓葛冻干粉针对于在脑缺血/再灌注 1,4,7,14 d 的大鼠缺血侧脑皮层的 TXB₂/ 6-Ke-to-PGF_{1α}比值的影响($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	缺血/再灌注不同时间的大鼠脑皮层的 TXB ₂ / 6-Ke-to-PGF _{1α} 比值			
		1 d	4 d	7 d	14 d
假手术组	—	2. 03±0. 10	2. 10±0. 11	2. 04±0. 10	2. 03±0. 08
模型组	—	3. 58±0. 18 ^{##}	3. 94±0. 20 ^{##}	3. 73±0. 19 ^{##}	3. 72±0. 19 ^{##}
葛根素注射液组	30. 00	2. 48±0. 12 ^{**}	2. 51±0. 13 ^{**}	2. 46±0. 12 ^{**}	2. 16±0. 11 ^{**}
尼莫地平组	2. 00	2. 47±0. 12 ^{**}	2. 37±0. 12 ^{**}	2. 29±0. 11 ^{**}	2. 06±0. 10 ^{**}
	16. 40	2. 61±0. 13 ^{**}	2. 78±0. 14 ^{**}	2. 57±0. 13 ^{**}	2. 44±0. 12 ^{**}
梓葛冻干粉针组	32. 70	2. 35±0. 11 ^{**}	2. 52±0. 13 ^{**}	2. 46±0. 12 ^{**}	2. 21±0. 11 ^{**}
	65. 40	2. 33±0. 12 ^{**}	2. 36±0. 12 ^{**}	2. 24±0. 11 ^{**}	2. 07±0. 10 ^{**}

注: 在相应时间下, 与假手术组比较, ^{##}表示 $p<0. 01$; 与模型组相比, ^{**}表示 $p<0. 01$.

3 讨 论

3.1 梓葛冻干粉针具有抑制脑缺血/再灌注大鼠缺血侧脑皮质层 TNOS,iNOS 酶活力升高和 cNOS 酶活力降低的作用

梓葛冻干粉针 16. 40 mg/kg,32. 70 mg/kg 和 65. 40 mg/kg 均能抑制 TNOS,iNOS 活力的升高和 cNOS 活力的降低, 进而减少 NO 的生成, 有对脑缺血保护的作用, 其可能作用机制为通过抑制激活 iN-

OS 的细胞因子的释放量,进而影响了 iNOS 的活化,减少 TNOS 的生成,降低 NO 的细胞毒性作用,改善了脑微循环,减轻了脑缺血/再灌注的病变部位的损伤程度,与文献报道相一致^[10];同时,其也有可能抑制 cNOS 活力的降低,使 eNOS 阳性细胞增多,加强 eNOS 产生的 NO 有神经保护作用,产生的少量 NO 与鸟苷酸环化酶结合,使 cGMP 增加,导致脑血管扩张和抑制血小板聚集,改善了缺血区的侧支循环,增加了半暗带的血液灌注.实验表明,NOS 与大鼠局灶性脑缺血/再灌注的损伤关系非常密切,特别是脑皮层的微血管中的 NOS 活性变化在脑缺血损伤中出现早,影响大,脑组织中 NOS 的活性变化也参与了脑损伤的过程.

3.2 梓葛冻干粉针降低脑缺血/再灌注大鼠缺血侧脑皮质层微血管中 ET-1 质量分数

本实验的研究结果表明,在考察相对应的时间点 1,4,7 和 14 d,与假手术组比较,模型组的大鼠缺血侧脑皮质层微血管中 ET-1 质量分数均呈升高,而 ET-1 质量分数逐渐增多,可加剧缺血大脑血管收缩,加重组织缺血缺氧,且损伤大脑组织也导致细胞内钙超载, Ca^{2+} 内流使血管平滑肌收缩,形成恶性循环,进一步加重梗死区的微血管的损伤程度,这与文献报道相一致^[11, 12].而梓葛冻干粉针 16.40 mg/kg,32.70 mg/kg 和 65.40 mg/kg 组均能抑制 ET-1 质量分数的升高,说明其对脑缺血/再灌注的损伤具有保护作用,其可能的作用机制为通过调节微血管管径,解除微血管痉挛,减轻血管内皮的损伤,使内皮细胞产生 ET-1 减少,从而发挥其对脑的保护作用.

3.3 梓葛冻干粉针降低脑缺血/再灌注大鼠缺血侧脑皮质层微血管中 TXB_2 和 6-Ke-to-PGF₁ 质量分数

本实验中在考察相对应的时间点 1,4,7 和 14 d,梓葛冻干粉针 16.40 mg/kg,32.70 mg/kg 和 65.40 mg/kg 均能显著抑制大鼠脑缺血/再灌注引起的缺血侧脑皮质层微血管中 TXB_2 质量分数的升高;在脑缺血/再灌注 1 d 和 4 d 时,梓葛冻干粉针 32.70 mg/kg 和 65.40 mg/kg 能显著升高大鼠缺血侧脑皮质层微血管中 6-Ke-to-PGF₁ 质量分数;在脑缺血/再灌注 7 d 和 14 d 时,梓葛冻干粉针 16.40 mg/kg,32.70 mg/kg 和 65.40 mg/kg 均能显著升高大鼠缺血侧脑皮质层微血管中 6-Ke-to-PGF₁ 质量分数;同时,梓葛冻干粉针 16.40 mg/kg,32.70 mg/kg 和 65.40 mg/kg 也均能显著降低 TXB_2 /6-Ke-to-PGF₁ 比值.提示梓葛冻干粉针的作用机制可能是通过调节脑缺血/再灌注损伤时脑组织 TXB_2 和 PGI₂ 平衡失调,抑制大鼠脑缺血/再灌注引起的缺血侧脑皮质层 TXB_2 质量分数的升高和 6-Ke-to-PGF₁ 质量分数的降低,从而达到舒张血管和抑制血小板聚集、调节微血管管径、增加脑血流量、改善脑微循环、减轻脑组织损伤的作用.

参考文献:

- [1] DEL ZOPPO G J, MABUCHI T. Cerebral Microvessel Responses to Focal Ischemia [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2003, 23(8): 879—894.
- [2] 闻 名,蔡定芳.急性脑缺血损伤的微循环障碍机制 [J]. 国外医学:脑血管疾病分册,2004,12(4): 289—291.
- [3] 柯家祥,张庆富,王 青.化学因素对脑微循环调节研究的若干进展 [J]. 中国微循环,2005,9(4): 288—291.
- [4] DURIEU-TRAUTMANN O, FEDERICI C, CREMINON C, et al. Nitric Oxide and Endothelin Secretion by Brain Microvessel Endothelial Cells; Regulation by Cyclic Nucleotides [J]. J Cell Physiol, 1993, 155(1): 104—111.
- [5] HALL R, MURDOCH J. Brain Protection: Physiological and Pharmacological Considerations. Part II: The Pharmacology of Brain Protection [J]. Can J Anaesth, 1990, 37(7): 762—777.
- [6] 李晓宁.心复宁 V 号对垂体后叶素致急性心肌缺血大鼠血浆 TXA_2 及 PGI₂ 的影响 [J]. 数理医药学杂志,2009,22(4): 453—455.
- [7] 尚远宏,汪宏锦,田金凤,等.梓葛冻干粉针对大鼠急性脑微循环障碍的改善作用 [J]. 中国中药杂志,2014,39(4): 733—737.
- [8] 付利娟,温纯洁,丁裕斌,等. OxAc 对大鼠缺血性脑损伤的保护作用研究 [J]. 西南大学学报(自然科学版),2012,34(8): 48—52.
- [9] HAWKINS B T, ABBRUSCATO T J, EGLETON R D, et al. Nicotine Increases in Vivo Blood-Brain Barrier Permeability and Alters Cerebral Microvascular Tight Junction Protein Distribution [J]. Brain Res, 2004, 1027(1): 48—58.

- [10] ZHU D Y, DENG Q, YAO H H, et al. Inducible Nitric Oxide Synthase Expression in the Ischemic Core and Penumbra After Transient Focal Cerebral Ischemia in Mice [J]. Life Sci, 2002, 71(17): 1985—1996.
- [11] 胡永奇, 张连元, 李宏杰, 等. 一氧化氮, 内皮素-1 对大鼠肢体缺血/再灌注后脑损伤的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2005, 21(1): 30—33.
- [12] 汤彦, 杨光田. 山莨菪碱在大鼠急性全脑缺血再灌注损伤中对一氧化氮 [J]. 中国急救医学, 2000, 20(4): 201—203.

The Protective Effect of Zige Lyophilized Powder for Injection Against the Microvascular Contraction Function After Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury of Rats in the Microcirculation

SHANG Yuan-hong^{1,2}, TIAN Jin-feng¹, LIU Qing¹,
WANG Min¹, XU Xiao-yu²

1. Key Laboratory of Dry-hot Valley Characteristic Bio-Resources Development at University of Sichuan Province, Panzhihua University, Panzhihua, Sichuan 617000, China;

2. School of Pharmaceutical Sciences, Southwest University, Chongqing Engineering Research Center for Pharmacodynamics Evaluation, Chongqing 400716, China

Abstract: Objective To investigate the protective effect of Zige lyophilized powder for injection against the microvascular contraction function after cerebral ischemia-reperfusion injury of rats. Methods It made a cerebral ischemia-reperfusion model using the line in the left middle cerebral artery occlusion (MCAO) of rats in ischemia for 2 h and reperfusion for 1 d, 4 d, 7 d and 14 d, the model of rats was established by intravenous injection of drugs. Nitric oxide synthase (NOS), endothelin-1 (ET-1), 6-ketone-prostaglandin $F_{1\alpha}$ (6-Ke-to-PG- $F_{1\alpha}$) and thromboxane B₂ (TXB₂) content of the brain microvessel in the lateral ischemic cerebral cortex was detected by enzyme immunoassay kits. Results In reperfusion for 4, 7 and 14 d, compared with model group, Zige lyophilized powder groups (16.40 mg/kg, 32.70 mg/kg and 65.40 mg/kg) had reduced significantly the level of TNOS, iNOS, ET-1, TXB₂ and TXB₂/6-Ke-to-PGF_{1 α} in microvessel of the lateral ischemic cerebral cortex ($p < 0.01$), and had increased significantly the level of significantly cNOS and 6-Ke-to-PGF_{1 α} ($p < 0.01$). Conclusion Zige lyophilized powder for injection can improve the effect of cerebral microcirculation. Zige lyophilized powder can protect cerebral ischemia-reperfusion injury by improving the microvascular contraction function.

Key words: Zige lyophilized powder for injection; NOS; ET-1; TXB₂; 6-Ke-to-PGF_{1 α} ; microvascular contraction function

责任编辑 周仁惠

