

口服灯盏生脉胶囊防治脑缺血及缺血再灌注损伤的研究

贾建平（首都医科大学附属宣武医院 神经内科）

[摘要] **目的：**观察口服灯盏生脉胶囊对大鼠脑缺血及缺血再灌注损伤的作用并探讨其作用机制。**方法：**采用改良的线栓法制作大鼠大脑中动脉阻塞模型，口服灯盏生脉胶囊进行缺血损伤前后干预，观察神经行为学表现，测量脑梗死及脑水肿体积，并测定再灌注后缺血侧脑组织中超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)含量，同时检测凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(Fg)及血小板最大聚集率等血液学指标和血浆内皮素(ET)及血清NO水平。**结果：**口服灯盏生脉胶囊可改善大鼠脑缺血后的神经症状，减少脑梗死及脑水肿体积，增加脑组织抗氧化酶SOD的活性，减少脂质过氧化物MDA的含量，同时可延长凝血酶原时间，减少ET释放，但对大鼠血液中纤维蛋白原含量、ADP诱导的血小板最大聚集率以及NO水平的影响不大。**结论：**灯盏生脉胶囊具有防治大鼠脑缺血及缺血再灌注损伤的作用，其作用机制可能为提高抗氧化酶活性，抑制脂质过氧化反应、减少自由基对脑组织的损害，以及抑制凝血、降低血管阻力等。

{关键词} 灯盏细辛；灯盏生脉胶囊；脑缺血；再灌注；自由基；血液学；血浆内皮素

灯盏细辛又名灯盏花，是菊科植物短葶飞蓬(Erigeron breviscapus (Vant) Hand-Mazz)的干燥全草，性寒、微苦、甘辛，具有散寒解表、祛风除湿、活血化瘀、通经活络、消炎止痛的功效^[1]。灯盏细辛注射液治疗脑梗塞患者的疗效已得到多个临床实验的肯定，但口服用药的疗效未知。本实验对口服灯盏生脉胶囊在脑缺血及缺血再灌注损伤方面的作用进行了研究，并从多个角度探讨其作用机制。

1 材料

1.1 实验动物

健康雄性3月龄SD大鼠，SPF级，体重250-300g，80只，购自北京维通利华动物实验中心。

1.2 药品及试剂

灯盏生脉胶囊（主要成分为灯盏细辛），云南生物谷灯盏花药业有限公司提供；超氧化物歧化酶（superoxidedismutase, SOD）测定试剂盒、丙二醛（malonic dialdehyde, MDA）测定试剂盒、考马斯亮蓝蛋白测定试剂盒，均购自江苏省南京建成生物研究所；NO 测定试剂盒，购自晶美生物工程有限公司；ET 测定试剂盒，购自北京福瑞生物工程有限公司；氯化-2,3,5-三苯基四氮唑（2,3,5-Triphenyl-Tetrazolium Chloride, TTC）试剂，购自美国 Promega 公司；704 硅胶及氯化钠、肝素、冰乙酸、无水乙醇等无机试剂，购自北京法杰德试剂公司；10%水合氯醛，首都医科大学宣武医院药房配制。

1.3 仪器

包括：ULIRA-TURRAXT8 匀浆器；BECKMAN 低温低速离心机；U-70 分光光度计；AR1140 电子天平；PYX-DHS 隔水式电热恒温干燥箱；HWS-20 恒温水浴箱；Photoshop 7.0 图象处理系统；数码相机；微量移液器；国产尼龙钓鱼线（直径 0.26mm）；显微手术器械；枸橼酸钠抗凝管、普通生化管。

2 方法

2.1 动物分组

将 80 只雄性 SD 大鼠按照随机分配原则分为假手术 1 组、假手术 2 组、生理盐水模型组、灯盏生脉胶囊低剂量组（0.36g/kg）、灯盏生脉胶囊高剂量组（0.72g/kg），每组 16 只，体重控制在 250-300g。

2.2 给药方案

灯盏生脉胶囊低剂量组给予灯盏生脉胶囊粉末 0.36g/kg，高剂量组给予灯盏生脉胶囊粉末 0.72g/kg，药物溶于 4 ml 生理盐水中经胃灌给；假手术 1 组、假手术 2 组、生理盐水对照组给予 4ml 生理盐水。

给药时间为术前 72 小时、48 小时、24 小时、线栓前 0.5 小时、线栓后 24 小时。

2.3 动物模型的制备

2.3.1 栓线的制备

将直径 0.26 mm 的鱼线剪成 40 mm 长的若干段，在肥皂水中清洗，每段头端 3-4mm 用 704 硅胶处理成光滑的鼓槌状，使其直径达到 0.28-0.32mm，距头端 18.5 mm 处用标记笔标记长度。酒精消毒，干燥后置于肝素生理盐水溶液中备用。

2.3.2 大脑中动脉阻塞 (middle cerebral artery occlusion , MCAO)模型的制备

术前 12 小时禁食但不禁水。以 10%水合氯醛 0.4ml/100g 腹腔麻醉大鼠后，仰卧位固定。备皮后，颈部正中作 2cm 左右切口，分离皮肤、浅筋膜及腺体组织，钝性分离左侧胸锁乳突肌和胸骨舌骨肌，暴露左侧颈总动脉和迷走神经并分离，避免过度牵拉。在甲状腺水平可见颈总动脉分叉为颈外动脉和颈内动脉，双极电刀离断颈总动脉、颈外动脉各分支，然后用手术线结扎颈外动脉及颈总动脉主干近心端，彻底阻断其血流。用微动脉夹暂时夹闭颈总动脉近分叉处，并预先放置一根手术线。在颈总动脉距分叉处约 3-4mm 处剪一切口，插入鱼线，用备线固定鱼线于颈总动脉上防止滑脱，打开微动脉夹，使鱼线沿颈内动脉走行方向前进。当标记位于分叉处时，可感到阻力增大，表明头端已至左侧大脑中动脉。逐层关闭各层组织，鱼线末段稍露出皮面。灯照保持大鼠体温。

生理盐水模型组、灯盏生脉胶囊低剂量组及高剂量组严格按照上述操作步骤进行；假手术 1 组分离出左侧颈总动脉、颈外动脉后即关闭各层组织，不放线拴；假手术 2 组也不放线拴，在分离并结扎颈总动脉、颈外动脉后即关闭各层组织。

生理盐水模型组、灯盏生脉胶囊低剂量组及高剂量组在线拴 2 小时后用镊子夹住鱼线末端向外拔出 1cm 左右，解除大脑中动脉阻塞，实现再灌注。

各组大鼠均在再灌注后 24 小时处死。

2.3.3 模型成功的标准

以 Longa5 分法^[1]为评分标准：0 分无神经缺损症，1 分提尾时瘫侧前肢内收，不能完全伸直，2 分行走时向瘫侧倾倒，3 分向瘫侧旋转，4 分不能行走或昏迷。1-4 分为有效模型。

2.3.检测指标

2.3.1 神经行为学评分

再灌注后 2 小时及 24 小时用 Longa5 分法对各组大鼠进行行为学评分。

2.3.2 部分血液学指标测定

每组取 10 只大鼠于再灌注后 24 小时 10%水合氯醛 0.4ml/100g 腹腔注射麻醉，心脏取血 3ml，枸橼酸钠抗凝，送临床生化室检测凝血酶原时间 (prothrombin time , PT)、纤维蛋白原 (fibrinogen, Fg) 及血小板最大聚集率等血液学指标。

2.3.3 血浆内皮素 (endothelin, ET) 及血清中 NO 含量的测定

每组取 8 只大鼠于再灌注后 24 小时 10%水合氯醛 0.4ml/100g 腹腔注射麻醉, 心脏取血 2ml 放入普通生化管中, 静置离心后取血清测 NO 含量; 每组取 8 只大鼠同法取血 2ml 置于 EDTA 抗凝管中, 于 4℃以 3000 r/min 离心 15min, 吸取血浆用放射免疫分析法测定 ET 水平。

2.3.4 脑梗死体积、水肿体积及脑组织含水量测定

取血后每组取 8 只大鼠生理盐水灌流清除血液后断头取脑, 将全脑除去嗅球和低位脑干后称量湿重, 放入-20℃冰箱冷冻 1 小时, 然后间隔 2mm 将大脑平均切为 6—7 片。切片置于 2%TTC 溶液中, 避光 37℃温浴 1 小时至染色均匀, 取出脑片置于 10%福尔马林溶液中固定 24 小时后数码相机摄片, 缺血部位为苍白色, 正常脑组织呈深橙红色, 图片用 Photoshop 7.0 图象处理系统测量脑片总面积及梗死面积。用以下公式计算: (可考虑删减)

$$\text{梗死体积 } V_{\text{梗死}} = d_1 * (a_1 + a_1')/2 + \dots + d_n * (a_n + a_n')/2$$

$$\text{患侧脑体积 } V_{\text{患侧}} = d_1 * (b_1 + b_1')/2 + \dots + d_n * (b_n + b_n')/2$$

$$\text{健侧脑体积 } V_{\text{健侧}} = d_1 * (c_1 + c_1')/2 + \dots + d_n * (c_n + c_n')/2$$

(a_n, a_n' 分别为每个切片嘴尾侧的梗死面积, b_n, b_n' 分别为每个切片患侧嘴尾侧面积, c_n, c_n' 分别为每个切片健侧嘴尾侧面积, d_n 为每个切片的厚度)

$$\text{全脑体积 } V_{\text{全脑}} = V_{\text{患侧}} + V_{\text{健侧}}$$

$$\text{脑梗塞体积比 } M = V_{\text{梗死}} / V_{\text{全脑}}$$

$$\text{脑水肿体积比 } N = (V_{\text{患侧}} - V_{\text{健侧}}) / V_{\text{全脑}}$$

将染色后的脑组织烘烤至恒重, 称干脑重量 按Elliot公式^[2] 干湿重法计算: 脑组织含水量(%)=(脑湿重- 脑干重)/脑湿重×100%。

2.3.5 脑组织中超氧化物歧化酶 (superoxidedimutase, SOD) 活性及丙二醛 (malonic dialdehyde, MDA) 含量的测定

取血后每组 8 只大鼠冰生理盐水灌流彻底洗净血液后断头取脑, 取缺血侧脑组织 0.6 g, 滤纸拭干, 称重放入匀浆器中, 以 0.1 g: 0.9ml 的比例加入冰生理盐水制备组织匀浆, 4℃离心机 3000-4000r/min 离心 10-15min, 取上清液(10%组织匀浆)分装, 严格按试剂盒说明书步骤测定 SOD 活性及 MDA 含量。

2.4 统计学方法所有数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用SPSS软件进行t

检验等数据处理。

3 结果

3.1 对神经行为学的影响

见表 1。与假手术组比较,各模型组均出现明显的神经功能障碍;与生理盐水模型组比较,灯盏生脉胶囊低剂量组再灌 2 小时及 24 小时神经功能评分均明显降低($P<0.05$),高剂量组再灌 2 小时评分明显降低($P<0.05$),24 小时评分显著降低($P<0.01$);高、低剂量组评分之间无差异($P>0.05$)。

表 1. 灯盏生脉胶囊对大鼠脑缺血神经行为学的影响 ($n=16, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量	神经行为学评分	
		再灌 2 小时评分	24 小时(处死前)评分
假手术 1 组(分离血管)	4ml 生理盐水	0**	0**
假手术 2 组(结扎血管)	4ml 生理盐水	0**	0**
生理盐水模型组	4ml 生理盐水	2.35±0.86	2.65±1.17
灯盏生脉胶囊低剂量组	0.36g/kg	1.75±0.68*	1.88±0.81*
灯盏生脉胶囊高剂量组	0.72g/kg	1.71±0.77*	1.71±0.69**

*表示各组分别与生理盐水模型组比较 $P<0.05$, **表示各组分别与生理盐水模型组比较 $P<0.01$ 。

3.2 对脑梗死体积、水肿体积及脑组织含水量的影响

见表 2, 图 1。与生理盐水模型组比较,灯盏生脉胶囊高、低剂量组脑梗死及水肿体积百分比均明显减少 ($P<0.05$);高剂量组脑组织含水量明显降低 ($P<0.05$),但低剂量组脑组织含水量的降低无统计学差异($P>0.05$)。

表 2. 灯盏生脉胶囊对大鼠脑梗死及脑水肿的影响 ($n=7, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量	脑梗死体积百分比	脑水肿体积百分比	脑组织含水量
生理盐水模型组	4ml 生理盐水	18.31±6.96	11.88±3.02	81.28±3.76
灯盏生脉胶囊低剂量组	0.36g/kg	10.27±3.75*	7.67±3.02*	77.95±4.70
灯盏生脉胶囊高剂量组	0.72g/kg	9.73±5.66*	6.89±3.90*	74.00±7.05*

*表示低、高剂量组分别与生理盐水模型组比较, $P<0.05$

3.3 脑组织中 SOD 活性及 MDA 含量的变化

见表 3。与假手术组相比,生理盐水模型组 SOD 活性显著降低,且 MDA 含

量显著升高($P<0.01$)。与生理盐水模型组比较, 灯盏生脉胶囊低、高剂量组 SOD 活性均明显升高, MDA 含量均明显降低 ($P<0.05$); 而假手术 1、2 组之间以及高、低剂量组之间无差异($P>0.05$)。

表 3. 灯盏生脉胶囊对大鼠脑组织SOD的活性及MDA含量的影响 ($n=8, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量	SOD (u/mg)	MDA (nmol/mg)
假手术 1 组 (分离血管)	4ml 生理盐水	320.79±66.00**	1.13±0.24**
假手术 2 组 (结扎血管)	4ml 生理盐水	305.31±50.95**	1.19±0.36**
生理盐水模型组	4ml 生理盐水	212.70±39.86	2.09±0.32
灯盏生脉胶囊低剂量组	0.36g/kg	291.04±78.41*	1.41±0.47**
灯盏生脉胶囊高剂量组	0.72g/kg	300.53±92.22*	1.36±0.61*

*表示各组分别与生理盐水模型组比较 $P<0.05$, **表示各组分别与生理盐水模型组比较 $P<0.01$ 。

3.4 对大鼠血浆 ET 及血清 NO 的影响

见表 4。与假手术组相比, 生理盐水模型组的 ET 明显升高 ($P<0.05$), NO 含量显著升高 ($P<0.01$); 灯盏生脉胶囊高剂量组的 ET 水平较生理盐水模型组明显降低 ($P<0.05$), 低剂量组的 ET 含量有降低趋势, 但差异无统计学意义($P>0.05$); 低、高剂量组的 NO 含量较生理盐水模型组均有降低趋势, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

假手术 1、2 组之间以及高、低剂量组之间 ET、NO 水平无统计学差异($P>0.05$)。

表 4. 灯盏生脉胶囊对大鼠血浆ET含量及血清NO的影响 ($n=8, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量	ET(pg/ml)	NO (umol/l)
假手术 1 组 (分离血管)	4ml 生理盐水	8.29±6.53*	10.54±6.60**
假手术 2 组 (结扎血管)	4ml 生理盐水	8.26±5.76*	11.43±3.97**
生理盐水模型组	4ml 生理盐水	26.30±13.22	22.43±6.49
灯盏生脉胶囊低剂量组	0.36g/kg	16.67±4.94	20.94±6.43
灯盏生脉胶囊高剂量组	0.72g/kg	13.90±4.85*	16.00±7.15

*表示各组分别与生理盐水模型组比较 $P<0.05$, **表示各组分别与生理盐水模型组比较 $P<0.01$ 。

3.5 对部分血液学指标的影响

见表 5, 6。与假手术组相比, 生理盐水模型组 PT 明显缩短 ($P<0.05$); 与生理盐水模型组相比, 灯盏生脉胶囊高剂量组的 PT 显著延长 ($P<0.01$), 低剂量组 PT 有延长趋势, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。

与假手术组相比, 生理盐水模型组的 Fg 含量、血小板最大聚集率均明显降低 ($P<0.05$); 灯盏生脉胶囊低、高剂量组的 Fg 含量及血小板最大聚集率较生理盐水模型组有降低趋势, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。

假手术 1、2 组相比, 各项血液学指标无差异 ($P>0.05$)。

表 5. 灯盏生脉胶囊对大鼠凝血酶原时间 (PT) 的影响 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量	PT-% (凝血酶原时间活动度)	PT-INR (国际标准化比率)	PT-SEC (凝血酶原时间)
假手术 1 组 (分离血管)	4ml 生理盐水	61.60±4.10*	1.43±0.098*	17.76±0.93*
假手术 2 组 (结扎血管)	4ml 生理盐水	59.60±6.19**	1.47±0.089**	18.09±0.82**
生理盐水模型组	4ml 生理盐水	65.20±3.99	1.35±0.074	16.97±0.57
灯盏生脉胶囊低剂量组	0.36g/kg	65.70±4.08	1.38±0.078	17.39±0.67
灯盏生脉胶囊高剂量组	0.72g/kg	58.89±4.43**	1.46±0.087**	18.02±0.80**

*表示各组分别与生理盐水模型组比较 $P<0.05$, **表示各组分别与生理盐水模型组比较 $P<0.01$ 。

表 6. 灯盏生脉胶囊对大鼠纤维蛋白原 (Fg)、血小板最大聚集率的影响 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量	纤维蛋白原 (g/l)	血小板最大聚集率(%)
假手术 1 组 (分离血管)	4ml 生理盐水	4.52±0.95*	23.67±7.03*
假手术 2 组 (结扎血管)	4ml 生理盐水	4.48±0.43*	22.78±8.83**
生理盐水模型组	4ml 生理盐水	5.67±1.14	34.11±9.74
灯盏生脉胶囊低剂量组	0.36g/kg	5.17±0.80	26.80±7.81
灯盏生脉胶囊高剂量组	0.72g/kg	5.58±1.19	30.22±13.57

*表示各组分别与生理盐水模型组比较 $P<0.05$, **表示各组分别与生理盐水模型组比较 $P<0.01$ 。

4 讨论

4.1 模型的稳定可靠性

本实验对经典的Longa线栓法^[1]进行了改良，术中结扎颈外动脉和颈总动脉，大大减少了术中及术后出血情况，同时未对动物局部及全身造成影响。从神经行为学评分及TTC染色测定脑梗死体积的结果(图 1)可以看出用此法制备的MCAO模型稳定可靠，在一定程度上模拟了人类单侧大脑半球缺血性梗死的病理过程，适于评价药物的作用及探讨相关的作用机制。

4.2 口服灯盏生脉胶囊的作用

缺血性脑血管病是引起严重病残和死亡的常见疾病之一，迄今为止尚无普遍有效的治疗措施。动物实验及临床研究表明，灯盏细辛注射液静脉给药对于防治脑梗死有明显疗效，但少见口服给药的报道。本实验通过将灯盏生脉胶囊粉末（主要成分为灯盏细辛）充分溶解于生理盐水中后灌胃给予大鼠，模拟了人类口服给药途径，结果表明口服给药同样可以改善大鼠的神经功能缺损症状。实验结果还表明口服灯盏生脉胶囊可以减少脑梗死体积及脑水肿程度（图 1）及脑组织含水量，除脑组织含水量的改变与口服剂量有关以外，梗死及水肿体积的减小均不存在剂量依赖性。同时，我们通过组内观察发现，随着再灌注时间的延长，生理盐水模型组的行为学症状有加重趋势，而低、高剂量组未见到这种趋势。因此可以推论，口服灯盏生脉胶囊具有防治脑缺血及缺血再灌注损伤的作用，从而为其应用于临床提供了一定的依据。

4.2 灯盏生脉胶囊的作用机制

凝血系统失衡、血液黏度增大、血小板聚集增加均与脑梗死等缺血性脑血管疾病密切相关。凝血过程是一个多因子参与的复杂过程，既可由血管内膜损伤激活的内源途径引发，也可由血管外凝血因子与血液接触后启动的外源途径引发，PT可反映外源性凝血系统的功能状态。Fg含量既可反映机体的凝血状态，也影响血液黏度。血小板在不同诱导剂的作用下发生不同的活化反应，二磷酸腺苷（adenosine diphosphate, ADP）诱导的血小板最大聚集率可反映部分的血小板聚集功能。本实验结果表明，口服高剂量灯盏生脉胶囊可延长PT，抑制外源性凝血系统，而低剂量灯盏生脉胶囊对PT的影响未得出统计学差异，说明这种作用具有剂量依赖性。低、高剂量组Fg、血小板最大聚集率有降低趋势，但未得出统计学差异，说明口服灯盏生脉胶囊对Fg及ADP诱导的血小板最大聚集率的作

用不大,此外药动学研究报道^[8, 9],灯盏生脉胶囊口服给药时血药浓度低且变化不规则且绝对生物利用度低,因此也有可能口服灯盏生脉胶囊血药浓度偏低影响了其作用的观察。由于目前缺乏类似的对比研究,而Fg、ADP诱导的血小板最大聚集率只能部分反映血液黏度及血小板聚集功能,所以灯盏生脉胶囊口服给药是否与文献所报道的与静脉给药一样具有降低血液黏度及血小板聚集能力的功效尚难以定论。

NO是一种可通过细胞膜扩散的可溶性气体,具有信使分子和毒性分子的双重作用。体内L-精氨酸在一氧化氮合成酶(nitric oxidesynthase, NOS)催化下反应,生成NO和L-胍氨酸,生理情况下,内皮细胞持续少量释放NO,舒张血管平滑肌,增加脑血流量,抑制血小板粘聚,调节神经递质释放。脑缺血时,内皮细胞受到强烈刺激,可诱导NO大量生成,高浓度的NO极不稳定,与氧发生反应生成自由基NO₂,亦可形成过氧化亚硝基阴离子(ONOO⁻),从而造成对组织细胞的毒性作用^[6]。ET也是由血管内皮细胞合成释放的一种血管活性物质,具有强烈的缩血管及促进血管平滑肌细胞增殖作用,正常情况下与NO共同调节血管张力。脑缺血时,内皮细胞受刺激使得ET在缺血区局部生成增多,通过激活ET受体调动多种细胞信使通路,并促进血栓素A₂的释放,大量的Ca²⁺内流导致细胞内Ca²⁺超载,从而加重脑循环障碍^[7]。本实验结果表明灯盏生脉胶囊对血清中NO含量的影响不大,但它可降低脑缺血后血液中ET水平,提示其可减少血管内皮细胞受刺激所致缩血管物质的释放,从而降低血管阻力、增加脑血流量,且这种作用与口服剂量的多少有关。

在参与脑缺血再灌注损伤的多个因素中,自由基连锁反应是其核心病理环节。正常情况下机体生成的自由基会被体内抗氧化酶类及自由基清除剂清除,脑缺血再灌注时,重新的氧供使一些酶类利用氧做底物产生活性氧,线粒体受损不能充分利用氧,同时抗氧化酶类大量消耗,这些途径共同导致氧自由基急剧增多并发生连锁增殖反应。氧自由基可攻击生物膜中多不饱和脂肪酸,引起脂质过氧化反应,破坏细胞膜的完整性,导致细胞损伤甚至死亡。因神经系统具有较高的氧化代谢率、高质的膜不饱和脂酸等特点容易遭受氧自由基的损伤^[3],因此阻止自由基形成,阻断脂质过氧化反应是减轻脑缺血再灌注损伤的重要途径之一。SOD作为机体主要的抗氧化酶之一,能催化氧自由基发生歧化反应,有效清除并

终止氧自由基引发的连锁反应,对防止脂质过氧化物的形成有重要作用^[4],其活性高低可间接反映机体清除自由基的能力。MDA是脂质过氧化反应的主要代谢产物之一,其含量与自由基水平呈正相关^[5],可反映组织内过氧化程度,从而间接反映细胞损伤的程度。本实验结果口服低、高剂量灯盏生脉胶囊均能有效提高脑组织中SOD的活性,降低MDA含量,表明其具有较强的抗自由基损伤作用,因此推论提高抗氧化酶的活性、抑制脂质过氧化反应是其防治脑缺血再灌注损伤的主要机制之一。

综上所述,本研究证实口服灯盏生脉胶囊具有防治脑缺血及缺血再灌注损伤的作用,从而为临床应用提供了有利证据。其防治脑缺血的作用途径有减小缺血对内皮细胞的刺激、降低血管阻力、增加脑血流量以及抑制凝血、调节凝血系统的平衡等,而减少自由基对脑组织的损害是其防治缺血再灌注损伤的主要作用机制之一。此外,灯盏生脉胶囊是否具有减少脑缺血后NO的毒性、降低Fg含量以及血小板聚集功能等作用尚待进一步的研究。

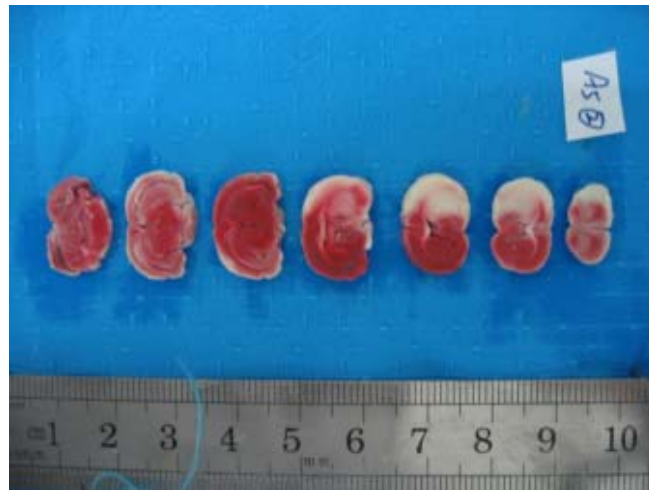
参考文献

- 1、Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke*. 1989; 20:84-91.
- 2、Elliot KAC, et al. Measurement of experimentally induced brain swelling and shringkage [J].*Am J Physiology* 1949;157:122.
- 3、Traystman RJ, Kirsch JR, Koehler RC. Oxygen radical mechanism of brain injury following ischemia and reperfusion . *J Appl Physiol* , 1991;71: 1185-1195.
- 4、Hall ED. Cerebral ischemia : Free radicals and antioxidant protection [J].*BiochemSocTrans*,1993;21:334.
- 5、张泳,吴杰.脑梗死急性期患者中的自由期代谢的改变.中国神经精神疾病杂志. 1992;18:295.
- 6、Kumura E, Kosaka H, Shiga T, etal. Elevation of plasma nitric oxide and products during focal ischemia and reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab*,1994;14:38.
- 7、张庸,秦震.内皮素基因表达与缺血性损害. 国外医学脑血管疾病分册,1995;3:234-236.
- 8、刘奕明,林爱华,陈汇等.灯盏花素在小鼠体内药物动力学研究. 中国临床药

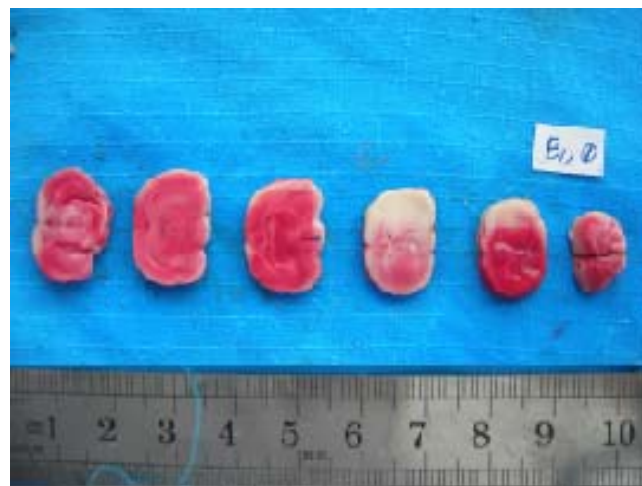
理学与治疗学 2005;10: 310-313.

9、张海燕, 平其能, 郭健新等. 灯盏花素及其 B2 环糊精包合物在大鼠体内的药代动力学. 药学学报 2005; 40:563-567.

图 1 TTC 染色脑冠状片 (红色为正常脑组织, 白色为梗死脑组织)



生理盐水模型组



灯盏生脉胶囊低剂量组