

357-358

三种莨菪类药物在大鼠急性前脑缺血及再灌注损伤中的作用

彭新琦, 可君 (河南医科大学药理教研室, 郑州 450052, 中国)

Effects of 3 henbane drugs on acute forebrain ischemia and reperfusion injury in rats

PENG Xin-Qi, KE Jun

(Department of Pharmacology, He-nan Medical University, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT After 30-min ischemia and 60-min reperfusion in rats by ligating bilateral vertebral and common carotid arteries, the brain calcium contents were increased from $171 \pm 6 \mu\text{g}$ in control group to $192 \pm 10 \mu\text{g}$ with abnormal EEG activities and ischemic injury in the brain tissues. Anisodamine $6.67 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, scopolamine $0.67 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ or atropine $0.67 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ injected ip decreased the elevated calcium contents of the rat brain to the level of control, reduced the ischemic injury of brain tissue, and promoted the recovery of EEG activities.

The findings showed that the 3 henbane drugs might prevent the brain tissues from ischemic damage through reducing intracellular Ca^{2+} accumulation resulted from ischemia and reperfusion event.

KEY WORDS cerebral ischemia; scopolamine; atropine; atropine derivatives; calcium; electroencephalography

提要 结扎四支动脉, 使大鼠前脑缺血 30 min, 重灌 60 min, 其脑 Ca^{2+} 含量由对照鼠的 $171 \pm 6 \mu\text{g}$ 增加到 $192 \pm 10 \mu\text{g}$; 并伴有 EEG 异常和脑结构改变。山莨菪碱, 东莨菪碱或阿托品可使这种异常增高的脑 Ca^{2+} 含量降至对照水平, 组织学检查及脑电活动亦有所改善。提示这 3 种莨菪类药物通过降低缺血及重灌引起的脑 Ca^{2+} 积累, 减轻脑损伤, 改善脑功能。

关键词 脑缺血; 东莨菪碱; 阿托品; 阿托品衍生物; 钙; 脑电描记术

细胞内 Ca^{2+} 超负荷是缺血性脑损伤的关键因素⁽¹⁾。离体实验表明较大剂量的莨菪类药

物具有钙拮抗作用⁽²⁾。近来人们又注意到它可以保护多种组织细胞, 减轻其功能及结构的损伤⁽³⁾。因而我们设想莨菪类药物对组织细胞的保护作用与其不同程度的钙拮抗作用有关。本实验旨在通过一个急性脑缺血及重灌注损伤的模型, 反映出脑 Ca^{2+} 含量的变化和莨菪类药物对钙反常的影响及对缺血脑组织的作用。

MATERIALS AND METHODS

山莨菪碱注射液(anisodamine, Ani, 天津市人民制药厂); 东莨菪碱(scopolamine, Sco, 西德 Boehringer); 阿托品注射液(atropine, Atr, 上海第十制药厂)。

Wistar 大鼠 δ 70 只, 体重 $304 \pm s 29 \text{ g}$, 分 5 组: A) 假手术组; B) 缺血, 重灌组; C) 缺血, 重灌 + Ani $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; D) 缺血, 重灌 + Sco $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; E) 缺血, 重灌 + Atr $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

氯胺酮 $150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ip 麻醉大鼠, 依次电灼凝固双侧椎动脉, 夹闭双侧颈总动脉⁽⁴⁾, 造成弥漫性前脑缺血 30 min, 然后开夹重灌 60 min。在夹闭颈总动脉, 重灌开始和重灌 30 min 时, C, D, E 组分别 ip Am $6.67 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, Sco $0.67 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, Atr $0.67 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 再重灌 30 min。

缺血前后、重灌期间, 以 SJ-41 多道生理记录仪, 定时、同步描记大鼠 ECG 和 EEG。ECG 仅作为监控指标, 其描记采用针形电极, 插入大鼠四脚皮下, 记录 II 导联。EEG 以额顶连接, 记录双侧皮层外脑电活动。

重灌后断头, 取脑, 烘干, 各样品加入 HNO_3 (GR), 置于电热板上消化至淡黄色透明溶液, 冷却后以 $\text{HCl } 2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 溶解, 加 1% LaCl_3 定容到刻度, 用 WFD-Y₂ 型火焰原子吸收分光光度计测定脑 Ca^{2+} 含量。进行 *t* 检验, 同时取部分脑组织作病理学检查。

RESULTS

脑 Ca^{2+} 含量 大鼠急性前脑缺血 30

Received 1989 Nov 3

Accepted 1992 Apr 17

min, 重灌 60 min 后, 其脑 Ca^{2+} 含量明显升高, 由正常对照鼠的 171 ± 6 增加到 192 ± 10 $\mu\text{g/g}$ brain dry weight, ($P < 0.01$). 如果在夹闭颈总动脉, 重灌开始和重灌 30 min 时, 分别给 C、D、E 组鼠 ip Ani $6.67 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, Sco $0.67 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 或 Atr $0.67 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 均可降低病理性脑 Ca^{2+} 升高. 脑 Ca^{2+} 含量 C、D、E 组分别为 175 ± 8 、 170 ± 8 及 171 ± 11 $\mu\text{g/g}$ brain dry weight, 均接近对照组水平, ($P > 0.05$).

EEG EEG 变化程度分为 V 级⁽⁵⁾. 四血管结扎后, 大鼠的脑电很快抑制变平; 恢复双侧颈总动脉血供后, 脑电活动逐渐活跃, 表明脑细胞恢复了一定的功能. 重灌 60 min 时, 用药组半数以上大鼠 EEG 电压幅度恢复到缺血前的 50–70%, 而不给药组多数大鼠脑电活动仍处于抑制或严重抑制状态.

脑形态学 缺血组大鼠脑组织结构光镜下呈现锥体细胞肿胀变形, 核仁消失, 核溶解, 核固缩, 噬神经细胞现象等变性、坏死改变. 而给药组大鼠, 虽仍有不同程度的锥体

细胞肿胀, 神经细胞坏死却明显减少.

DISCUSSION

本实验测得缺血再灌组脑 Ca^{2+} 含量显著高于对照组, 同时表现出 EEG 异常和脑组织结构的损伤. Ani、Sco 或 Atr 能够降低这种异常增高的脑 Ca^{2+} 含量. 从 EEG 动态变化和形态学观察, 表明这 3 种茛菪类药物不仅能改善缺血后神经元电活动, 促进神经功能恢复; 还能增强脑组织细胞对缺血缺氧的耐受性, 减轻缺血性脑损伤的病理改变, 对脑组织细胞有直接的保护作用. 茛菪类药物的作用环节可能是多方面的, 但钙拮抗作用不容忽视. 鉴于它们在此模型上呈现的降钙和脑保护作用的一致性, 提示其减轻脑损伤, 改善脑功能, 可能是通过降低缺血、重灌注损伤引起的脑 Ca^{2+} 积累.

REFERENCES

- 1 Schanne FAX, Kane AB, Young EE, Farber JL. Calcium dependence of toxic cell death: A final common pathway. *Science* 1979; 206: 700–2.
- 2 Liu YB, Ke J, Weng SA, Zhang GQ. Effects of henbane drugs on isolated rabbit cerebral vascular mesentric vascular smooth muscles and papillary muscles. *Chin J Pharmacol Toxicol* 1988; 2: 148–9.
- 3 Zhu Y, Su JY. Protective effect of anisodamine on hepatic lysosomes in hemorrhage-shocked rats. *J Beijing Med Univ* 1985; 17: 161–4.
- 4 Pulsinelli WA, Brierley JB. A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat. *Stroke* 1979; 10: 267–72.
- 5 Li YY, Wang ZC, Li LX. Experimental study on acute incomplete cerebral ischemic model and its characteristics in rabbits. *Chin J Neurol Psychiatr* 1987; 20: 101–4.

Tab 1. EEG voltage amplitudes after reperfusion in cerebral ischemia rats.

Hen-bane drug	Before ischemia 100% of amplitude	Number of rats				Rank test P value
		100	75	50–70	<25	
Non	14	0	0	1	4	9
Ani	14	0	5	4	3	<0.01
Sco	14	0	3	6	4	<0.01
Atr	14	0	4	3	4	<0.05