

颞叶皮层梗塞大鼠磁共振 T₂ 加权像和氢磷谱的变化及蚓激酶的作用

管兴志¹, 匡培根¹, 吴卫平¹, 匡培梓², 高杨², 管林初², 李丽云³, 毛希安³, 刘买利³

(1 中国人民解放军总医院, 北京 100853; 2 中国科学院心理研究所, 北京 100101; 3 中国科学院物理与数学研究所, 武汉 430071)

[摘要] 目的: 观察脑梗塞后组织水肿及物质能量代谢的动态变化, 以及蚓激酶的作用。方法: 运用光化学法诱导的颞叶皮层梗塞大鼠模型及磁共振成像和波谱技术。结果: 梗塞组大鼠颞叶皮层出现一个体积和信号强度逐渐减小的 T₂ 高信号区; 该区的 NAA/(Cho+ Cr) 于梗塞后 d1 即有下降, 于 d3 和 d5 继续下降, 且于 d3, d5 和 d7 与假手术组比较有显著性差异 (P < 0.05); 该区的 Lac 于梗塞后 d1 即有升高, 于 d5 进一步升高, 于 d7 仍处较高水平, 而假手术组大鼠 Lac 一直处于检测水平线以下。梗塞组大鼠全脑的 BATP/(PME+ PDE), PCr/(PME+ PDE) 和 BATP/PCr 于梗塞后 d1 即有下降, 其后逐渐升高, 且 BATP/(PME+ PDE) 于梗塞后 d1, d3 和 d5 与假手术组比较有显著性差异 (P < 0.05)。蚓激酶能减小梗塞后 d1 高信号区的体积 (P < 0.05), 减少梗塞后 d7 该区 NAA/(Cho+ Cr) 的下降 (P < 0.05), 减少梗塞后 d1 全脑 BATP/(PME+ PDE) 的下降 (P < 0.05)。结论: 颞叶皮层梗塞后, 梗塞灶出现组织水肿、神经元功能衰竭和数量减少, 乳酸升高, 全脑出现能量代谢障碍; 而蚓激酶可使梗塞早期的组织水肿减轻和全脑 ATP 增高, 使梗塞后期的神经元功能受损减轻和神经元死亡减少。

[关键词] 脑梗塞; 磁共振成像; 磁共振波谱; 蚓激酶

[中图分类号] R973.2 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1003-3734(2001)03-0179-04

T₂ weighted magnetic resonance imaging, ¹H₂ and ³¹P₂ magnetic resonance spectroscopy in rats with temporal cortical infarction and the effects of lumbrokinase

GUAN Xingzhi¹, KUANG Peizhen¹, WU Weiping¹, KUANG Peizhi², GAO Yang²,
GUAN Linchu², LI Liyun³, MAO Xi'an³, LIU Maili³

(1 Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2 Institute of Psychology, Chinese Academy of Science, Beijing 100101, China; 3 Institute of Physics and Mathematics, Chinese Academy of Science, Wuhan 430071, China)

[Abstract] Objective: To investigate the longitudinal changes of edema and substance and energy metabolism after cerebral infarction, and the effects of lumbrokinase. Methods: By means of the animal model of photochemically induced temporal cortical infarction and the technology of T₂ weighted magnetic resonance imaging (MRI), ¹H₂ and ³¹P₂ magnetic resonance spectroscopy (MRS). Results: On the 1st, 3rd, 5th and 7th day after infarction, a region of T₂ hyperintensity was observed in left temporal neocortex in infarction group and lumbrokinase group. The volume and T₂ intensity of the region gradually decreased from the 1st to the 7th day after infarction; the ratio of NAA/(Cho+ Cr) in the region in infarction group was significantly lower than that in the corresponding region in sham-operated group on the 3rd, 5th and 7th day after infarction respectively (P < 0.05); Lac appeared in the region in infarction group on the 1st, 3rd, 5th and 7th day after infarction, and was not observed in the corresponding region in sham-operated group at all time points. Compared with sham-operated group, the ratio of BATP/(PME+ PDE) of the whole brain in infarction group was significantly lower on the 1st, 3rd and 5th day after infarction respectively (P < 0.05). Lumbrokinase significantly decreased the volume of the region of T₂ hyperintensity on the 1st day after infarction (P < 0.05), significantly increased the ratio of NAA/(Cho+ Cr) of the region on the 7th day after infarction (P < 0.05), and significantly increased the ratio of BATP/(PME+ PDE) of the whole brain on the 1st day after infarction.

tion ($P < 0.05$). Conclusion: The results indicated that the infarcted region had severe edema, increased Lac and apparent neuronal dysfunction and death, and energy metabolism of the whole brain decreased after focal infarction, and that lumbrokinase effectively ameliorated the edema of infarcts and promoted energy metabolism of the whole brain at the early stage of focal cerebral infarction, and decreased the neuronal dysfunction and death in infarcts at the late stage.

[Key words] cerebral infarction; magnetic resonance imaging; magnetic resonance spectroscopy; lumbrokinase

为动态观察脑梗塞后物质和能量代谢的变化及蚓激酶的作用, 我们运用光化学法诱导的颞叶皮层梗塞大鼠模型及磁共振成像和波谱技术, 研究了脑梗塞后 d1, d3, d5 和 d7 磁共振 T_2 加权像、氢谱和磷谱的变化以及蚓激酶的作用。

材料与方法

1 实验动物分组及处理情况

体重 180~220g 的雄性 Sprague Dawley 大鼠 18 只, 随机分成假手术组、梗塞组和蚓激酶组 3 组, 每组 6 只。梗塞组和蚓激酶组大鼠用光化学法诱导颞叶皮层梗塞, 假手术组大鼠于麻醉后仅暴露颞骨骨面, 然后缝合皮肤。蚓激酶组大鼠于诱导梗塞前 10min 腹腔注射蚓激酶 10mg/kg, 于术后 24 和 48h 按此剂量各再给药 1 次。蚓激酶由中国科学院生物物理所提供, 1mg 蚓激酶的酶活性相当于 200UK。假手术组和梗塞组大鼠腹腔注射等体积的氯化钠注射液。

2 动物模型的建立

大鼠腹腔注射 10% 的水合氯醛溶液 3.5ml/kg 麻醉后, 置于江湾 I 型立体定向仪上, 切开皮肤, 分离颞肌, 暴露颞骨; 于一已曝光的胶片上剪去一直径为 3.5mm 的圆孔, 将该胶片贴于颞骨骨面上, 并使它的中心位于前卤后 2.0mm, 左旁开 6.5mm, 前卤平面向下 2.6mm, 该圆孔即为光照区; 引导冷光仪探头的中心对准光照区的中心, 相距 5mm; 股静脉 iv 玫瑰红 (Sigma 产品) 溶液 20mg/kg 的同时, 开始光照, 光照时间 20min; 光照结束后缝合皮肤。冷光仪的光源为 100W, 12V 的卤钨灯。

3 磁共振成像及波谱分析

所有大鼠均于术后 d1, d3, d5 和 d7 进行磁共振成像及波谱检测。用前述方法麻醉大鼠后, 将其置于 4.7T 磁谱仪 (Bruker 产品) 中。先进行磁共振 T_2 加权成像: TR 2500ms, TE 20ms, 矩阵 128(128, 片厚片距均为 1mm, 共扫 16 片, 视野 3cm@3cm, 扫描 334s, 观察 T_2 加权像上颞叶皮层高信号区的大小及其与对侧相应区域的信号强度比; 然后于梗塞组和

蚓激酶组大鼠的 T_2 加权像上颞叶皮层高信号区内或假手术组大鼠的相应区域内, 选取一 4mm@4mm@4mm 大小的正方体进行局域氢谱的检测: 谱宽 1500Hz, 采样点数 1024, TR 1000ms, TE 135ms, 叠加次数 2048, 时间 34min; 最后进行全脑磷谱的检测: 谱宽 5000Hz, 采样点数 2048, TR 1s, 激发脉冲长度 50Ls, 平均次数 1024, 时间 17min。所得氢磷谱经傅里叶转换, 底线直线化校正后, 指定 N2 乙酰天门冬氨酸 (NAA) 波的化学位移为 2ppm, 从而确定氢谱上位于 3.25ppm 的总胆碱 (Cho), 3.05ppm 的总肌酸 (Cr) 和 1.33ppm 的乳酸 (Lac) 等波, 见图 1; 指定磷酸肌酸 PCr 波的化学位移为 0ppm, 从而确定磷谱上位于 6.7ppm 的磷酸单酯 (PME)、5ppm 的磷酸双酯 (PDE) 和 -16.2ppm 的 B ATP 等波, 见图 2; 计算出这些波的积分面积, 及 NAA/(Cho+Cr), Lac/(Cho+Cr), Lac/NAA, B ATP/(PME+PDE)、PCr/(PME+PDE) 和 B ATP/PCr 的积分面积比值。

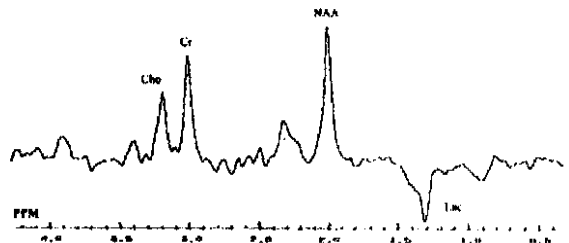


图 1 氢谱: 取自一梗塞组大鼠 T_2 高信号区

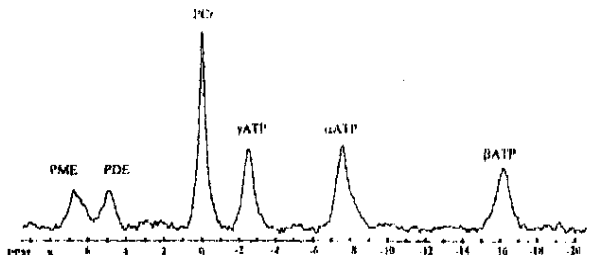


图 2 磷谱: 取自一梗塞组大鼠全脑

4 统计学处理

2 个样本均数的比较用 t 检验或秩和检验, 3 个样本均数的比较用方差分析。

结果

1 T_2 加权像上颞叶皮层高信号区的大小及其与对

侧相应区域的信号强度比

梗塞组大鼠于梗塞后 d1, d3, d5 和 d7 颞叶皮层 T₂ 加权像上有一个 T₂ 高信号区, 其体积和信号强度比随时间逐渐减小。蚓激酶组大鼠梗塞后 d1, T₂

表 1 梗塞组和蚓激酶组 T₂ 高信号区体积和信号强度比的变化 (x ? s)

组别	体积 (mm ³)				信号强度比			
	d1	d3	d5	d7	d1	d3	d5	d7
梗塞组	158.3 ? 27.9	114.3 ? 11.7	79.5 ? 7.6	60.8 ? 9.4	1.42 ? 0.14	1.31 ? 0.07	1.22 ? 0.13	1.15 ? 0.04
蚓激酶组	96.0 ? 12.6 ^a	110.3 ? 15.4	75.3 ? 14.8	57.5 ? 18.6	1.40 ? 0.11	1.31 ? 0.09	1.20 ? 0.19	1.13 ? 0.06

与梗塞组比较 a: P < 0.05

2 NAA/(Cho+ Cr), Lac/(Cho+ Cr) 和 Lac/ NAA 的变化

梗塞组大鼠 T₂ 高信号区的 NAA/(Cho+ Cr) 于梗塞后 d1 即低于假手术组相应区域的 NAA/(Cho+ Cr), 于梗塞后 d3 和 d5 继续下降, 且于梗塞后 d3, d5 和 d7 与假手术组有显著性差异 (P < 0.05); Lac 波不出现于假手术组大鼠的氢谱上, 而出现于梗塞组大鼠梗塞后 d1, d3, d5 和 d7 的氢谱上, 且 T₂ 高信号区的 Lac/(Cho+ Cr) 和 Lac/NAA 于梗塞后 d1 升高后, 于 d3 有所降低, d5 再次明显升高, d7 仍处较高水平。蚓激酶组大鼠梗塞后 d7 的 NAA/(Cho+ Cr) 高于梗塞组 (P < 0.05), 蚓激酶组各时间点的 Lac/(Cho+ Cr) 和 Lac/NAA 与梗塞组比较, 无显著性差异 (P > 0.05), 结果见表 2。

表 2 各组 NAA/(Cho+ Cr), Lac/(Cho+ Cr) 和 Lac/ NAA 的变化 (x ? s)

组别	NAA/(Cho+ Cr)			
	d1	d3	d5	d7
对照组	0.92 ? 0.03	0.92 ? 0.04	0.92 ? 0.04	0.92 ? 0.01
梗塞组	0.76 ? 0.19	0.64 ? 0.13 ^b	0.49 ? 0.09 ^b	0.51 ? 0.05 ^b
蚓激酶组	0.79 ? 0.15	0.64 ? 0.15	0.57 ? 0.09	0.66 ? 0.11 ^a

组别	Lac/(Cho+ Cr)			
	d1	d3	d5	d7
对照组	0	0	0	0
梗塞组	0.25 ? 0.07	0.16 ? 0.09	0.46 ? 0.49	0.47 ? 0.40
蚓激酶组	0.26 ? 0.60	0.13 ? 0.26	0.45 ? 0.33	0.29 ? 0.21

组别	Lac/ NAA			
	d1	d3	d5	d7
对照组	0	0	0	0
梗塞组	0.34 ? 0.09	0.27 ? 0.15	1.14 ? 1.44	0.75 ? 0.95
蚓激酶组	0.32 ? 0.27	0.24 ? 0.25	0.58 ? 0.21	0.37 ? 0.24

与梗塞组比较 a: P < 0.05, 与对照组比较 b: P < 0.05

3 BATP/(PME + PDE), PCr/(PME + PDE) 和 BATP/PCr 的变化

梗塞组大鼠 d1 全脑的 BATP/(PME + PDE), PCr/(PME + PDE) 和 BATP/PCr 均低于假手术组, 其后渐升高, 且 d1, d3 和 d5 的 BATP/(PME + PDE) 与假手术组比较有显著性差异 (P < 0.05); 各时间点的 PCr/(PME + PDE) 和 BATP/PCr 与假手术组比较, 无显著性差异 (P > 0.05)。蚓激酶组大

鼠梗塞后 d1 全脑的 BATP/(PME + PDE) 高于梗塞组 (P < 0.05), 结果见表 3。

表 3 各组 BATP/(PME+ PDE), PCr/(PME+ PDE) 和 BATP/PCr 的变化 (x ? s)

组别	BATP/(PME+ PDE)			
	d1	d3	d5	d7
对照组	1.14 ? 0.07	1.17 ? 0.06	1.19 ? 0.04	1.16 ? 0.07
梗塞组	0.64 ? 0.06 ^b	0.88 ? 0.17 ^b	0.96 ? 0.09 ^b	1.20 ? 0.37
蚓激酶组	0.92 ? 0.20 ^a	0.97 ? 0.43	0.92 ? 0.24	1.17 ? 0.21

组别	PCr/(PME+ PDE)			
	d1	d3	d5	d7
对照组	1.75 ? 0.28	1.81 ? 0.19	1.88 ? 0.19	1.83 ? 0.29
梗塞组	1.30 ? 0.19	1.44 ? 0.17	1.46 ? 0.15	1.56 ? 0.64
蚓激酶组	1.45 ? 0.32	1.56 ? 0.51	1.63 ? 0.48	1.84 ? 0.42

组别	BATP/PCr			
	d1	d3	d5	d7
对照组	0.66 ? 0.07	0.65 ? 0.07	0.64 ? 0.07	0.64 ? 0.07
梗塞组	0.50 ? 0.10	0.62 ? 0.18	0.66 ? 0.10	0.68 ? 0.19
蚓激酶组	0.65 ? 0.16	0.64 ? 0.24	0.67 ? 0.17	0.65 ? 0.28

与梗塞组比较 a: P < 0.05, 与对照组比较 b: P < 0.05

讨 论

T₂ 像可反映脑梗塞后水肿区的大小及水肿程度, 氢磷谱上各波的变化, 可反映脑梗塞后物质和能量代谢的变化。NAA 是神经元的标志^[1], 是反映神经元功能和数量的重要指标。Lac 是糖酵解的产物, 是反映缺氧程度的重要指标。Cho 波代表胆碱类物质, Cr 波代表 PCr 和肌酸。以往的研究发现, 脑缺血后神经元的功能受损和数量减少, 可使脑组织的 NAA 明显减少^[1~6]; 脑缺血后脑组织无氧酵解增加, 以及脑缺血后 d3 吞噬细胞的浸入, 可使 Lac 明显升高^[7]; 与 NAA 和 Lac 相比较, Cho 和 Cr 在缺血脑组织中的变化相对较小^[1,4]。PME 波代表磷酸胆胺和磷酸胆碱。PDE 代表磷脂酰胆胺和磷脂酰胆碱。BATP 波和 PCr 波则分别代表 ATP 和 PCr。ATP 和 PCr 均含高能磷酸键, 是体内能量贮存的重要方式, 是反映能量代谢变化的重要指标。脑梗塞后 ATP 和 PCr 均明显下降。本研究观察到了脑梗塞后梗塞灶的水肿、NAA 和 Lac 的含量以及全脑的 ATP 和 PCr 的含量等的动态变化情况。本

研究还观察到: 蚓激酶能使脑梗塞后 d1 的水肿减小, 说明蚓激酶在脑梗塞的早期具有明显的治疗作用; 蚓激酶可抑制脑梗塞晚期 NAA/(Cho+ Cr) 的下降, 表明蚓激酶能有效地减少神经元的功能受损和死亡; 蚓激酶可使脑梗塞早期全脑的 BAPT/(PME+ PDE) 升高, 说明它对脑梗塞后全脑的能量代谢也有改善作用。

[作者简介] 管兴志(1966-), 男, 主治医师, 医学博士。主要研究方向为脑梗塞的生化病理机制及其治疗。联系电话: (010) 66939664。

[参 考 文 献]

- [1] Higuchi T, Graham SH, Fernandez EJ, et al. Effects of severe global ischemia on N-acetylaspartate and other metabolites in the rat brain[J]. Magn Reson Med, 1997, 37(6):851- 857.
- [2] Nagatomo Y, Wick M, Prielmeier F, et al. Dynamic monitoring of cerebral metabolites during and after transient global ischemia in rats by quantitative proton NMR spectroscopy in vivo[J]. NMR Biomed, 1995, 8(6):265- 270.

- [3] Fujimori H, Michaelis T, Wick M, et al. Proton T₂ relaxation of cerebral metabolites during transient global ischemia in rat brain [J]. Magn Reson Med, 1998, 39(4):647- 650.
- [4] Brulatout S, Loubinoux MI, Borredon J, et al. A one-dimensional (proton and phosphorus) and two-dimensional (proton) in vivo NMR spectroscopic study of reversible global cerebral ischemia [J]. J Neurochem, 1996, 66(6):2491- 2499.
- [5] Sappey Marinier D, Chileuit L, Weiner MW, et al. Hypoglycemia prevents increase in lactic acidosis during reperfusion after temporary cerebral ischemia in rats[J]. NMR Biomed, 1995, 8(4):171- 178.
- [6] Shimizu H, Chang LH, Litt L, et al. Effect of brain, body, and magnet bore temperatures on energy metabolism during global cerebral ischemia and reperfusion monitored by magnetic resonance spectroscopy in rats[J]. Magn Reson Med, 1997, 37(6):833- 839.
- [7] Lanfermann H, Kugel H, Heindel W, et al. Metabolic changes in acute and subacute cerebral infarctions: Findings at proton MR spectroscopic imaging[J]. Radiology, 1995, 196(1):203- 210.

(收稿日期: 2000- 07- 24 修回日期: 2001- 01- 16)

雷尼替丁枸橼酸铋对动物实验性胃溃疡的影响

许 晖, 姚全胜, 周国林

(江苏省药物研究所, 南京 210009)

[摘要] 目的: 研究雷尼替丁枸橼酸铋(RBC)对动物 4 种实验性胃溃疡的影响。方法: 采用小鼠水浸应激性胃溃疡模型、大鼠乙酸烧灼型胃溃疡模型、大鼠幽门结扎胃溃疡模型及大鼠乙醇损伤型胃溃疡模型, 观察 RBC 口服对胃溃疡的抑制作用及对幽门结扎大鼠胃酸分泌及胃蛋白酶活性的影响。结果: RBC 对动物实验性胃溃疡具有显著的保护作用, 显著抑制溃疡发生, 抑制胃酸分泌, 抑制胃蛋白酶活性, 对胃溃疡的抑制效果优于目前国内临床普遍使用的盐酸雷尼替丁。结论: RBC 既有 H₂ 受体拮抗剂的抗胃酸分泌作用, 又有铋剂的保护胃粘膜及抑制胃蛋白酶活性的作用, 因而被认为是一种更具优势的消化性溃疡治疗药物。

[关键词] 雷尼替丁枸橼酸铋; 胃溃疡模型; 胃酸分泌; 胃蛋白酶活性

[中图分类号] R975.6 [文献标识码] B [文章编号] 1003- 3734(2001)03- 0182- 04

Effect of ranitidine bismuth citrate on experimental gastric ulcer

XU Hui, YAO Quansheng, ZHOU Guolin

(Institute of Materia Medica of Jiangsu Province, Nanjing 210009, China)

[Abstract] Objective: To study the effect of ranitidine bismuth citrate (RBC) on four kinds of experimental gastric ulcer. Methods: The inhibitory effect of RBC on experimental ulcers: including aqueous extract excitability ulcer in mice, acetic acid induced ulcer in rats, pyloric ligation ulcer in rats, ethanol induced ulcer in rats were observed. Results: RBC showed significant protective effect on 4 experimental gastric ulcers. RBC significantly reduced the gastric ulcerogenesis, gastric acid secretion, and gastric pepsin activity (in pyloric ligation model) in animal models. Ranitidine HCl was also effective in treatment of gastric ulcer but less potent than RBC in these models. Conclusion: RBC is a suitable agent for treatment of gastric ulcer because it possesses the inhibitory effect of gastric acid secretion of ranitidine and mucosal protective and pepsin inhibitory effect of bismuth.