

脑梗死大鼠磁共振 T2 加权像和氢磷谱的变化及丹参的作用

管兴志¹ 匡培根¹ 吴卫平¹ 匡培梓² 高 扬²
管林初² 李丽云³ 毛希安³

摘要 **目的** 研究脑梗死后脑组织的物质和能量代谢的变化及丹参在脑梗死治疗中的作用。**方法** 18 只 SD 大鼠随机分成梗死组、丹参组和假手术组 3 组,梗死组和丹参组用光化学法诱导颞叶皮层梗死,假手术组仅手术暴露颞骨。丹参组于诱导梗死前 10min 腹腔注射丹参注射液 5 g/kg,于 24、48 h 按此剂量各再给药 1 次,假手术组和梗死组大鼠腹腔注射生理盐水;然后运用磁共振成像和波谱技术,观察脑梗死后 1、3、5、7 天磁共振 T2 加权像和氢磷谱的动态变化以及丹参的作用。**结果** 假手术组大鼠颞叶皮层的 T2 加权像信号正常,梗死组大鼠颞叶皮层出现一高信号区。于梗死后 3、5、7 天,梗死组大鼠该区的 NAA/Cho 加 Cr 与假手术组比较,差异均有显著性($P < 0.05$);假手术组的 Lac 一直处于检测水平线以下,而梗死组高信号区的 Lac 于梗死后 1、3、5、7 天均可检测到。于梗死后 1、3 和 5 天,梗死组大鼠全脑的 β ATP/PME 加 PDE 和 PCr/PME 加 PDE 与假手术组比较,差异均有显著性($P < 0.05$);于梗死后 1 天,梗死组大鼠全脑的 β ATP/PCr 与假手术组比较,差异有显著性($P < 0.05$)。而丹参能减小梗死大鼠梗死后 1、3、5 和 7 天 T2 加权像上的高信号区的大小($P < 0.05$)及 5 和 7 天该区与对侧相应区域的信号强度比($P < 0.05$),能减少梗死后 5 和 7 天该区的 NAA/Cho 加 Cr 的下降($P < 0.05$)以及 Lac/Cho 加 Cr($P < 0.05$)和 Lac/NAA($P < 0.05$)的增高,能减少梗死后 1 天全脑的 β ATP/PME 加 PDE 和 β ATP/PCr 的下降($P < 0.05$)。**结论** 脑梗死后梗死区脑组织出现水肿,乳酸升高,以及神经元功能受损和死亡,全脑出现能量代谢障碍;丹参能有效地减轻这些异常变化。

关键词 脑梗死;磁共振成像;磁共振波谱;丹参

Changes of T2 Weighted Magnetic Resonance Image, ¹H and ³¹P-magnetic Resonance Spectroscopy in Rats with Cerebral Infarction and Effect of Radix Salviae miltiorrhiza GUAN Xing-zhi, KUANG Pei-gen, WU Wei-ping, et al
Endoneural Department, General Hospital of PLA, Beijing (100853)

Objective To study changes of substance and energy metabolism of brain tissue after cerebral infarction, and the function of Radix Salviae miltiorrhiza in treating cerebral infarction. **Methods** By means of T2 weighted magnetic resonance image(MRI), ¹H and ³¹P-magnetic resonance spectroscopy (MRS), and photochemically induced temporal cortical infarction rat model, dynamic changes of T2 weighted MRI, ¹H and ³¹P-MRS were observed on the 1st, 3rd, 5th and 7th day after cerebral infarction, and also observed the effect of Radix Salviae miltiorrhiza. **Results** T2 signal on temporal lobe cortex was normal in rats of the sham-operation group. High signal region was found temporal lobe cortex in rats of infarction group. The volume and signal intensity of the region were gradually decreased as time passed by. NAA/Cho + Cr of that region was lower than that in the corresponding region in sham-operation group on the 1st day, and gradually decreased on the 3rd and 5th day, showing significant difference on the 3th, 5th and 7th day ($P < 0.05$). Lac appeared in the high signal region of the rats in the infarction group 1 day after infarction, and obviously increased again within 5 days, and still remained higher level on the 7th day, while Lac in the corresponding region of rats in the sham-operation group remained below the tested level. β ATP/PME + PDE, PCr/PME + PDE and β ATP/PCr of rats in the infarction group were lower than those in the sham-operation group 1 day after infarction, and gradually increased after that. Compared with the sham-operation group, there was significantly difference in β ATP/PME + PDE and PCr/PME + PDE of 1, 3, 5 day after infarction, and β ATP/PCr of 1 day after infarction ($P < 0.05$). Radix Salviae miltiorrhiza could lower the high signal re-

基金项目:全军医药卫生科研基金十五课题(No. 01MB077)

作者单位:1. 解放军总医院神经内科(北京 100853);2. 中国科学院心理研究所;3. 中国科学院数学与物理研究所

通讯作者:管兴志,北京朝阳区安翔北里解放军 306 医院神经内科(北京 100101), Tel: 010-66356127, E-mail: guan-xz@163.com

gion area of T2 weighted image 1,3,5, and 7 days after infarction, and lower the signal strength ratio of that area and the contralateral corresponding region 5 and 7 days. It also could lower the decrement of NAA/Cho + Cr and the increment of Lac/Cho + Cr and Lac/NAA of that region 5 and 7 days after infarction, and could lower the decrement of β ATP/PME + PDE and β ATP/PCr 1 day after infarction. **Conclusion:** Edema, neuron function injury and death appeared in infarction area after infarction, increased lactic acid, energy metabolism disturbance appeared in the whole brain. Radix Salviae miltiorrhiza could effectively lessen these abnormal changes.

Key words cerebral infarction; magnetic resonance image; magnetic resonance spectroscopy; Radix Salviae miltiorrhiza

脑缺血可引起一系列复杂的物质和能量的变化,使脑组织的供氧产生障碍,葡萄糖的有氧代谢降低,无氧酵解增加,乳酸产生增加,脑组织发生局部酸中毒,同时 ATP 的产生减少,细胞的能量供应减少,细胞内外的离子平衡不能维持,引起细胞毒性水肿,进一步使血管内皮细胞受损,血脑屏障破坏,引起血管源性水肿等。用分析化学等技术去研究这些动态变化的规律及相互关系,往往较为困难,而用磁共振技术却可在活体准确地观察到这些动态变化。因此,磁共振技术是一种研究脑缺血的重要手段。我们实验室在以往的动物实验研究中发现丹参能显著地改善脑缺血鼠的神经功能及降低其发病率和病死率,证明丹参是防治脑梗死的有效药物。本实验为进一步研究脑梗死后脑组织的物质和能量代谢的变化以及丹参在脑梗死治疗中的作用,运用磁共振成像和波谱技术以及光化学法诱导的颞叶皮层梗死大鼠模型,研究了脑梗死后 1、3、5、7 天磁共振 T₂ 加权像、氢谱和磷谱的变化以及丹参的作用。

材料与方法

1 动物 体重 180 ~ 220 g 雄性大鼠 18 只,由同济医科大学提供。

2 药物 丹参注射液(每毫升含丹参 1 g,北京第四制药厂生产)。

3 试剂与仪器 玫瑰红(Sigma 产品)、4.7T 磁谱仪(Bruker 产品)、江湾 I 型立体定向仪、冷光仪。

4 实验方法

4.1 分组及给药 18 只大鼠被随机分成假手术组、梗死组和丹参组,每组 6 只。梗死组和丹参组大鼠用光化学法诱导颞叶皮层梗死,假手术组大鼠于麻醉后仅切开皮肤,钝性分离颞肌,暴露颞骨骨面,然后缝合皮肤。丹参组大鼠于诱导梗死前 10 min 腹腔注射丹参注射液 5 g/kg,于术后 24、48 h 按此剂量各再给药 1 次。假手术组和梗死组大鼠腹腔注射等容的生理盐水。

4.2 动物模型的建立 用 10% 的水合氯醛溶液 3.5 ml/kg 腹腔注射麻醉大鼠后,将大鼠置于江湾 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一直径为 3.5 mm 的圆孔,将该胶片贴于颞骨骨面上,并使它的中心位于前术后 2.0 mm,左旁开 6.5 mm,前额平面向下 2.6 mm,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,且相距 5 mm;于股静脉注射玫瑰红溶液 20 mg/kg 的同时,开始光照,光照时间 20 min;光照结束后缝合皮肤。冷光仪的光源为 100 W,12 V 的卤钨灯。

4.3 磁共振成像及波谱分析 所有大鼠均于术后 1、3、5 和 7 天进行磁共振成像及波谱检测。用前述方法麻醉大鼠后,将其仰卧位固定于检查板上,然后放于 4.7T 磁谱仪中。首先用多片多回波自旋回波脉冲序列进行磁共振 T₂ 加权成像:TR 2 500 ms,TE 20 ms,矩阵 128 × 128,片厚、片距均为 1 mm,共扫 16 片,视野 3 cm × 3 cm,扫描 5 min 34 s;然后于梗死组和丹参组大鼠的 T₂ 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 1 500 Hz,采样点数 1 024,TR 1 000 ms,TE 135 ms,叠加次数 2 048,时间 34 min;最后进行全脑磷谱的检测:谱宽 5 000 Hz,采样点数 2 048,TR 1 s,激发脉冲长度 50 μ s,平均次数 1 024,时间 17 min。

5 统计学处理 运用 Stata 统计软件对实验数据进行统计学处理,两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 T₂ 加权像上颞叶局灶高信号区的大小及其与对侧相应区域的信号强度比的比较 见表 1。由于 T₂ 加权成像的片厚、片距均为 1mm,故各层面的 T₂ 高信号区的面积之和即为高信号区的体积;而 T₂ 高信号区与对侧相应区域的信号强度比则为各个层面的 T₂ 高信号区的体积和其信号强度的乘积之和,除以对侧相应区域的体积和其信号强度的乘积之和。梗死组大鼠

于梗死后 1、3、5、7 天颞叶皮层 T₂ 加权像上有一 T₂ 高信号区,其体积和信号强度比随时间逐渐减小,至梗死后 7 天该区的体积已缩小至 1 天时的 40%,信号强度比已基本降至 1。丹参组大鼠颞叶皮层 T₂ 高信号区的大小和信号强度比也随时间逐渐缩小,且于各个时间点其体积均小于梗死组 ($P < 0.05$),于梗死后 5、7 天其信号强度比低于梗死组 ($P < 0.05$)。

表 1 梗死组和丹参组 T₂ 高信号区的体积和信号强度比的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	梗死后时间(d)	体积(mm ³)	信号强度比
梗死	6	1	158.3 ± 27.9	1.42 ± 0.14
		3	114.3 ± 11.7	1.31 ± 0.07
		5	79.5 ± 7.6	1.22 ± 0.13
		7	60.8 ± 9.4	1.15 ± 0.04
丹参	6	1	91.3 ± 22.2*	1.53 ± 0.03
		3	77.0 ± 15.4*	1.26 ± 0.15
		5	54.0 ± 15.4*	1.12 ± 0.06*
		7	46.0 ± 7.4*	1.06 ± 0.06*

注:与梗死组比较,* $P < 0.05$

2 各组 NAA/Cho 加 Cr、Lac/Cho 加 Cr 和 Lac/NAA 变化比较 见表 2、3。所得氢谱经傅里叶转换,底线直线化校正后,指定 NAA(N-乙酰天门冬氨酸,N-acetyl aspartate,NAA)波的化学位移为 2 ppm,从而确定氢谱上位于 3.25 ppm 的 Cho(总胆碱,choline,Cho)、3.05 ppm 的 Cr(总肌酸,creatine,Cr)和 1.3 ppm 的 Lac(乳酸,lactate,Lac)等波,计算出这些波的积分面积。结果表明:梗死组大鼠 T₂ 高信号区的 NAA/Cho 加 Cr 于梗死后 1 天即低于假手术组相应区域的 NAA/Cho 加 Cr,于梗死后 3、5 天继续下降,且于梗死后 3、5、7 天与假手术组比较,差异有显著性 ($P < 0.05$);Lac 波不出现在于假手术组大鼠的氢谱上,而出现于梗死组大鼠梗死后 1、3、5、7 天的氢谱上,且 T₂ 高信号区的 Lac/Cho 加 Cr 和 Lac/NAA 于梗死后 1 天升高后,于 3 天有所降低,5 天再次明显升高,7 天仍处较高水平。丹参组大鼠梗死后 5、7 天,其 NAA/Cho 加 Cr 高于梗死组 ($P < 0.05$),其 Lac/Cho 加 Cr 和 Lac/NAA 明显低于梗死组 ($P < 0.05$)。

表 2 各组 NAA/Cho 加 Cr 的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NAA/Cho 加 Cr			
		1(d)	3(d)	5(d)	7(d)
对照	6	0.92 ± 0.03	0.92 ± 0.04	0.92 ± 0.04	0.92 ± 0.01
梗死	6	0.76 ± 0.19	0.64 ± 0.13 ^Δ	0.49 ± 0.09 ^Δ	0.51 ± 0.05 ^Δ
丹参	6	0.82 ± 0.26	0.52 ± 0.18	0.62 ± 0.05*	0.59 ± 0.05*

注:与梗死组比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,^Δ $P < 0.05$

表 3 梗死组和丹参组 Lac/Cho 加 Cr 和 Lac/NAA 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	梗死后时间(d)	Lac/Cho 加 Cr	Lac/NAA
梗死	6	1	0.25 ± 0.07	0.34 ± 0.09
		3	0.16 ± 0.09	0.27 ± 0.15
		5	0.46 ± 0.49	1.14 ± 1.44
		7	0.47 ± 0.40	0.75 ± 0.95
丹参	6	1	0.29 ± 0.20	0.38 ± 0.32
		3	0.15 ± 0.11	0.34 ± 0.25
		5	0.05 ± 0.09*	0.07 ± 0.15*
		7	0*	0*

注:与梗死组比较,* $P < 0.05$

3 各组 β ATP/PME 加 PDE、PCr/PME 加 PDE 和 β ATP/PCr 变化比较 见表 4、5。所得磷谱经傅里叶转换,底线直线化校正后,指定 PCr(磷酸肌酸,phosphocreatine,PCr)波的化学位移为 0ppm,从而确定磷谱上位于 6.5ppm 的 PME(磷酸单酯,phosphomonoester,PME)、5ppm 的 PDE(磷酸双酯,phosphomonoester,PDE)和 -16.2ppm 的 β ATP(β -三磷酸腺苷, β -adenosine triphosphate, β ATP)等波。计算出这些波的积分面积。结果表明:梗死组大鼠梗死后 1 天全脑的 β ATP/PME 加 PDE、PCr/PME 加 PDE 和 β ATP/PCr 均低于假手术组,其后渐升高,且梗死后 1、3、5 天的 β ATP/PME 加 PDE 和 PCr/PME 加 PDE 以及梗死后 1 天的 β ATP/PCr,与假手术组比较,差异有显著性 ($P < 0.05$);丹参组大鼠梗死后 1 天全脑的 β ATP/PME + PDE 和 β ATP/PCr 高于梗死组 ($P < 0.05$),而各时间点的 PCr/PME 加 PDE 与梗死组比较,差异无显著性 ($P > 0.05$)。

表 4 各组 β ATP/PME 加 PDE 和 PCr/PME 加 PDE 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	梗死后时间(d)	β ATP/PME 加 PDE	PCr/PME 加 PDE
对照	6	1	1.14 ± 0.07	1.75 ± 0.28
		3	1.17 ± 0.06	1.81 ± 0.19
		5	1.19 ± 0.04	1.88 ± 0.19
		7	1.16 ± 0.07	1.83 ± 0.29
梗死	6	1	0.64 ± 0.06 ^Δ	1.30 ± 0.19 ^Δ
		3	0.88 ± 0.17 ^Δ	1.44 ± 0.17 ^Δ
		5	0.96 ± 0.09 ^Δ	1.46 ± 0.15 ^Δ
		7	1.20 ± 0.37	1.84 ± 0.64
丹参	6	1	0.91 ± 0.13*	1.32 ± 0.16
		3	1.15 ± 0.43	1.43 ± 0.18
		5	1.07 ± 0.33	1.48 ± 0.20
		7	1.16 ± 0.33	1.56 ± 0.43

注:与梗死组比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,^Δ $P < 0.05$

表 5 各组 β ATP/PCr 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	β ATP/PCr			
		1(d)	3(d)	5(d)	7(d)
对照	6	0.66 ± 0.07	0.65 ± 0.07	0.64 ± 0.07	0.64 ± 0.07
梗死	6	0.50 ± 0.10 ^Δ	0.62 ± 0.18	0.66 ± 0.10	0.68 ± 0.19
丹参	6	0.69 ± 0.05*	0.78 ± 0.25	0.71 ± 0.18	0.75 ± 0.10

注:与梗死组比较,* $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

讨 论

1 脑梗死大鼠的 T_2 加权像和氢磷谱的变化 T_2 像能很好地反映脑梗死后水肿区的大小及水肿程度。在本实验中,我们用 T_2 高信号区的体积来反映水肿区的体积,用 T_2 高信号区与对侧相应区域的 T_2 信号强度之比来反映水肿区的水肿程度,观察到了脑梗死后神经组织的水肿情况的变化。在本实验条件下,于脑梗死后 1 天水肿区的体积最大,水肿程度最严重,其后随时间延长逐渐体积缩小,水肿减轻。因此,光化学法诱导的微血管损伤型局灶脑梗死,于缺血后 1 天即出现严重的水肿,并于缺血后 1 天左右即达到水肿的高峰,随后水肿逐渐消退,于 7 天基本完全消退。说明脑梗死后脑组织的缺氧,使脑组织发生细胞毒性水肿和血管源性水肿,从而使水肿区体积扩大及水含量增加,但随着神经组织缺血损伤的修复,水肿的消退,水肿区将缩小,其水含量也将减少。提示减轻缺血脑组织的水肿是脑梗死早期的一项重要治疗原则。

在梗死组大鼠的氢谱上我们可见到代表 NAA、Cho、Cr 和 Lac 等物质的波,这些波的变化可反映脑梗死后的物质代谢的变化。与其他波相比较,NAA 波是氢谱上最重要的一个波,是神经元的标志^[1],是反映神经元的功能和数量的重要指标。Lac 波也是氢谱上的一个重要的波。Lac 是糖酵解的产物,是一个反映缺氧程度的重要指标。在正常脑组织中它的浓度很低,一般在氢谱上不出现 Lac 波,如在氢谱上出现 Lac 波,则说明无氧糖酵解增加。Cho 波是代表胆碱类物质的波,这类物质主要包括甘油磷酸胆碱和磷酸胆碱,它们都属于膜磷脂。Cr 波是代表 PCr 和肌酸的波,PCr 属于磷酸转运系统,可与肌酸相互转化。

各波的变化可用峰高和峰面积来反映。由于各波积分面积的绝对值会受到波谱检测和分析过程中的多种因素的影响,故为排除这些因素的影响,常常运用各波间的相对比值来进行分析比较。在本实验中,我们即采用了 NAA/Cho 加 Cr、Lac/Cho 加 Cr 和 Lac/NAA 来进行分析比较。我们观察到:梗死组 T_2 高信号区的 NAA/Cho 加 Cr 于梗死后 1 天即低于假手术组相应区域的 NAA/Cho 加 Cr,于梗死后 3 和 5 天继续下降,且

于梗死后 3、5 和 7 天与假手术组差异有显著性($P < 0.05$)。研究结果不仅再次表明脑缺血发生后神经细胞的功能受损或死亡可导致 NAA 的下降,而且还表明脑缺血发生后神经细胞的功能受损或死亡是一个逐渐发展的过程,有相当部分的神经细胞并不是缺血发生后立即死亡,而是于缺血损伤持续一段时间后才死亡。因此,研究结果提示:拯救缺血神经细胞的治疗,包括抗自由基、抗兴奋性氨基酸、促进神经功能恢复和结构修复等,有较长的治疗时间窗。

在本实验中还观察到: T_2 高信号区的 Lac/Cho 加 Cr 和 Lac/NAA 于梗死后 1 天升高后,于 3 天有所降低,于 5 天再次明显升高,于 7 天仍处较高水平。结果表明:脑梗死使脑组织的无氧糖酵解的增加,使 Lac 立即升高,但随着缺血状况的改善,Lac 会有所下降,而脑梗死 3 天后吞噬细胞的侵入,又会使 Lac 再次升高,并使之持续处于较高的水平。由于脑缺血后 Lac 的增高持续较长的时间,而 Lac 可导致组织酸中毒,加重组织损伤,不利于损伤恢复,因此,改善缺血组织的供氧、抑制吞噬细胞的侵入和持续纠正酸中毒是治疗脑梗死的重要一环。

在脑梗死的磷谱上我们可见到代表 PME、PDE、PCr 和 ATP 等物质的波,这些波的变化可反映脑梗死后的能量代谢的变化。PME 波是代表磷酸胆胺和磷酸胆碱的波。PDE 是代表磷脂酰胆胺和磷脂酰胆碱的波。 β ATP 波和 PCr 波则分别代表 ATP 和 PCr,它们是磷谱上的两个重要的波。ATP 和 PCr 均含高能磷酸键,并可经 ATP 肌酸磷酸转移酶的催化而互相转换,是体内能量贮存的重要方式,故它们是反映能量代谢变化的重要指标。在本实验中,我们对颞叶皮层梗死后全脑磷谱的 β ATP/PME 加 PDE、PCr/PME 加 PDE 和 β ATP/PCr 等比值进行了分析比较,我们观察到:梗死后 1 天全脑的 β ATP/PME 加 PDE、PCr/PME 加 PDE 和 β ATP/PCr 均低于假手术组,其后渐升高,且 1、3 和 5 天的 β ATP/PME 加 PDE 与假手术组比较差异有显著性($P < 0.05$)。这个结果提示:局灶脑梗死后脑组织血流的突然减少或中断,脑组织的能量代谢发生严重障碍,使全脑的 ATP 立即下降。尽管随着缺血状况的改善,全脑的 ATP 是逐渐升高的,但这种能量代谢下降的状况还是要持续较长时间。这种局灶脑梗死后全脑能量代谢水平的低下可能是缺血灶引起的全脑的血管收缩,使全脑的血供减少所致。由于全脑持续的能量代谢低下不利于缺血损伤的恢复,故纠正全脑的能量代谢障碍也是治疗脑梗死中的重要一环。

2 丹参的作用 丹参含有丹参素、丹参酮和 β -苯

基乳酸等多种有效成分,其在脑梗死的治疗中的作用机制很复杂。现已研究证明:丹参素具有扩张血管,加快血流速度,抑制血小板集聚及促进纤维球蛋白溶解等作用;丹参酮具有调节白细胞的功能,抑制白细胞溶酶的释放,抑制白细胞向缺血灶的浸润等作用, β -苯基乳酸能迅速地抑制血栓素 A_2 的合成,具有抗凝和抑制血小板集聚等作用。我们以往用分析化学等方法还研究发现:丹参具有减少缺血脑组织的血栓素 B_2 ,抑制单胺类神经递质和神经肽的下降,抑制脂质过氧化反应,抑制兴奋性氨基酸的释放,影响 c-Jun、bFGF、HSP 70、HSP 32,血小板源生长因子和 ICAM-1 的表达等作用^[2-6]。本实验运用磁共振成像和波谱技术研究发现:丹参能使脑梗死后 1、3、5 和 7 天水肿区的体积减小,5 和 7 天水肿区的水肿程度减轻,表明丹参具有明显的减轻水肿的作用,这个结果与我们以前的研究结果一致;丹参能使脑梗死后 5 和 7 天梗死灶的 NAA 升高和 Lac 降低,使脑梗死后 1 天全脑的 β ATP/PME 加 PDE 和 β ATP/PCr 升高,表明丹参能改善脑梗死后全脑的能量代谢状况,增加全脑的 ATP;丹参能减少梗死灶的无氧糖酵解,或抑制吞噬细胞侵入梗死灶,从而使 Lac 下降,减轻 Lac 酸中毒;丹参能减轻脑梗死后神经元的功能损伤,减少神经元的死亡。因此,本实验的结果不仅说明丹参能有效地治疗脑梗死,而且说明丹参

可能是通过增加 ATP 的含量,减少 Lac 的含量,减轻酸中毒及减轻水肿等机制来治疗脑梗死。

参 考 文 献

- 1 Higuchi T, Graham SH, Fernandez EJ, et al. Effects of severe global ischemia on N-acetyl aspartate and other metabolites in the rat brain. *Magn Reson Med* 1997;37:851—857.
- 2 Cheng JJ, Kuang PG, Wu WP, et al. Effect of transient forebrain ischemia and Radix salviae miltiorrhizae on extracellular levels of monoamine neurotransmitters in gerbil striatum: an in vivo microdialysis study. *J Tradit Chin Med* 1999;19(2):135—140.
- 3 刘 军,匡培根,吴卫平,等.大鼠脑缺血再灌注区 ICAM-1 的表达与白细胞浸润的观察及丹参的影响. *中国神经精神疾病杂志* 1999;25(4):198—200.
- 4 姜树军,吴卫平,张小树,等.丹参对颞叶缺血大鼠空间认知障碍的改善和血小板源生长因子表达的影响. *中华神经科杂志* 1999;32(5):1—3.
- 5 姜树军,吴卫平,匡培根,等.丹参对颞叶缺血大鼠空间认知障碍的改善和 HSP 32 表达的影响. *中风与神经疾病杂志* 1999;16(5):257—259.
- 6 吴卫平,姜树军,张小树,等. c-Jun, bFGF, HSP 70、丹参在改善颞叶缺血大鼠空间认知障碍中的表达变化. *卒中与神经疾病* 1999;6(4):193—195.

(本文编辑 段碧芳)

大蒜素对脑出血大鼠细胞凋亡影响的实验研究

王景周 周中和 高 东 高 唱 张莉莉 周红杰

摘要 目的 探讨脑出血大鼠血肿周边组织细胞凋亡的变化规律;观察大蒜素治疗对血肿周边组织细胞凋亡的影响及可能机制。**方法** 将 90 只 Wistar 大鼠随机分成对照组、脑出血组及大蒜素组;脑出血组和大蒜素组又分为 6h 及 1、3、7 天几个时相点。脑出血动物模型采用立体定位技术及“二次注血,二次退针”方法,将 50 μ l 自体血注入大鼠尾状核;对照组只进针不注血。大蒜素组给予大蒜素注射液 0.2 mg/100 g 体重,股静脉注射,于造模成功即刻及每日 1 次;TdT 介导的 dUTP 缺口末端标记法检测 TUNEL 阳性细胞的表达;免疫组化二步法测 Caspase-3 IR 细胞。**结果** (1)脑出血组血肿周边 TUNEL 阳性细胞表达显著高于对照组,于 3 天时达高峰($P < 0.01$);Caspase-3IR 细胞出现较早,于造模后 6h 即显著增高,1 天达高峰($P < 0.01$);(2)大蒜素组治疗后 TUNEL 阳性细胞、Caspase-3 IR 细胞表达显著降低($P < 0.05$)。**结论** 脑出血后血肿周边组织出现凋亡性损伤,大蒜素治疗可减轻出血性细胞凋亡,其机制可能与大蒜素抑制 Caspase-3 蛋白表达有关。

关键词 脑出血;细胞凋亡;Caspase-3;大蒜素

基金项目:重庆市卫生局“十五”重点科研基金资助项目(No.0-1007)

作者单位:第三军医大学大坪医院野战外科研究所神经内科(重庆 400042)

通讯作者:王景周, Tel: 023-68757363, E-mail: wangjingz@yeah.net