

实验研究

# 眩晕宁胶囊对痰浊中阻型椎-基底动脉供血不足大鼠 ANP、Glu 的影响

张 婷 白黎明 杨秀清

(陕西中医药大学,陕西 咸阳 712046)

**摘要:**目的 考察眩晕宁胶囊对痰浊中阻型椎-基底动脉供血不足大鼠血浆心钠素和脑组织谷氨酸的影响。  
**方法** 大鼠随机分为假手术组、模型组、西比灵组、眩晕宁胶囊大、中、小剂量组,除假手术组外,其余各组大鼠基础饲料加用脂肪乳喂养及单侧椎动脉不全结扎法制作痰浊中阻型椎-基底动脉供血不足模型。造模成功后,各组给予相应的药物治疗 14 d,观察大鼠行为学、平衡性、血浆 ANP 和脑组织中 Glu 的含量。**结果** 眩晕宁胶囊能改善大鼠的行为学症状,与模型对照组相比,大、中剂量组血浆 ANP 含量明显升高,脑组织 Glu 含量均明显降低。**结论** 眩晕宁胶囊剂具有脑保护作用,可能与提高血浆中 ANP 的水平,降低脑组织中的 Glu 含量有关。

**关键词:**眩晕宁胶囊;椎基底动脉供血不足;心钠素;谷氨酸

中图分类号: R 743.31 文献标识码: A 文章编号:2096-1340(2016)02-0082-03

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2016.02.031

## The Influence of XuanYunNing Capsule on ANP and Glu Levels of Rats with Wertebrel Basilar Artery Insufficiency of Phlegm Stagnation Type

Zhang Ting, BaiLiming, YangXiuqing

(Shaan Xi University of Chinese Medicine, Xian yang 712046, China)

**Abstract Objective:** To investigate the Influence of XuanYunNing Capsule on ANP and Glu levels of Rats with vertebral basilar artery insufficiency of phlegm stagnation type . **Methods:** Rats were randomly divided into sham operation group, model group, Sibeline group, XuanYunNing capsule of high, medium and small dose group, except the sham operation group, rats in other groups were were fed with fat emulsion and Incomplete ligation of unilateral vertebral artery to prepare the vertebral basilar artery insufficiency of phlegm stagnation type rats. After successful modeling, the rats were treated with 14d, and the content of Glu in the rat's behavior, balance, plasma ANP and brain tissue were observed. **Results:** XuanYunNing Capsule can improve the behavioral symptoms of rats, compared with the model group, the plasma ANP levels in large and middle dose group were significantly increased, and the content of Glu in brain tissue was significantly decreased. **Conclusion:** It is possible to improve the level of ANP in plasma and decrease the content of Glu in brain tissue, which may be related to improving the level of plasma.

**Keywords** XuanYunNing Capsule on; vertebral basilar artery insufficiency; Atrial natriuretic peptide; glutamate

椎-基底动脉供血不足(Vertebro-basilar artery insufficiency, VBI)是导致中老年人眩晕的主要疾病,具有反复发作,缠绵难愈的特点,且有逐渐加重的趋势,可引发脑卒中。其病理改变多为动脉粥样硬化、颈椎骨质增生、椎动脉痉挛等所致脑灌

注降低,引起椎基底动脉系统供血不足<sup>[1]</sup>。眩晕宁胶囊主要由天麻、半夏、白术、龙骨等药味组成,具有健脾化痰,升清降浊,定眩通络之功效,对于治疗痰浊中阻型眩晕疗效确切。本实验旨在通过观察眩晕宁胶囊对椎基动脉供血不足模型大鼠血

浆中心钠素和脑组织中谷氨酸含量的影响,来探讨其对VBI可能的作用机制。

### 1 材料

**1.1 动物** SD大鼠,SPF级,300±20g,♀♂各半,西安交通大学医学院实验动物中心提供,许可证号:SCXK(陕)2007-001。

**1.2 药品及试剂** 眩晕宁胶囊,由陕西中医学院附属医院制剂中心提供,0.4g/粒(含生药量2.1g)。批号:20090511。西比灵胶囊,批号:09032147,西安杨森制药有限公司生产。心钠素(ANP)试剂盒,批号20100818,由北京福瑞公司提供,谷氨酸(Glu)试剂盒,批号20100812,由南京建成生物工程中心提供。脂肪乳剂组成:每100 mL由胆固醇5g,猪油5g,胆盐2g,吐温-80 20 mL、1,2-丙二醇20 mL及蒸馏水适量配制而成。

### 2 方法

**2.1 造模<sup>[2]</sup>、分组、给药** SD大鼠给予颗粒饲料平衡喂养7 d后,随机分为假手术组、模型组、西比灵组、眩晕宁胶囊大、中、小剂量组,每组10只,基础饲料40g/kg,分组后除假手术组外其余各组大鼠灌胃脂肪乳5 mL/kg,1次/d,连续14 d,造成痰浊中阻证动物模型。14 d后,各组大鼠水合氯醛350 mg·kg<sup>-1</sup> ip麻醉。仰卧位固定,头部固定,颈正中去毛,碘伏消毒,颈正中切开,前正中纵形切口,切开皮肤与无菌巾缝合,分离颈5颈6椎体前方颈长肌,显露椎体前方及其横突的前方,切除一侧横突间骨翼,即可见椎动脉,然后用4号丝线不全结扎椎动脉,关闭50%血流(取半径为r的玻璃棒与椎动脉平行进行结扎,然后轻取出玻璃棒,使结扎后的血流量约为原血流量的50%, $r_{玻璃棒}^2 = 1/2 \cdot r_{椎动脉}^2$ ;  $r_{玻璃棒} \approx 0.7 \cdot r_{椎动脉}$ ),然后逐层缝合肌层、皮下组织,皮肤。假手术外其余各组大鼠仅作颈前切开,分离椎动脉外,术后im青霉素,连续给药3 d。造模成功后,假手术组和模型对照组灌胃等体积蒸馏水。阳性对照组灌胃西比灵0.024g/kg,眩晕宁胶囊大、中、小剂量组灌胃眩晕宁胶囊0.95g/kg,0.48g/kg和0.24g/kg,1次/d,连续给药14 d,给药体积10 mL/kg。

### 2.2 指标检测

**2.2.1 一般行为学表现** 观察大鼠外观、精神状态、反应能力、运动姿势、自发活动、进食进水量、体重的变化。

**2.2.2 平衡试验** 将圆木棒水平放置,固定于离

地50 cm,地面铺以厚度为10 cm的海绵垫,正常大鼠放置其上持续时间可超过3 min。于造模前、造模后、给药后14 d分别进行观测,以大鼠在木棒上停留时间≥3 min为阴性;≤3 min为阳性。

**2.2.3 血浆 ANP 含量** 末次给药后次日,各组大鼠摘眼球取血2-3 mL,室温静置2 h后3000 r·min<sup>-1</sup>离心10 min分离血清,-20℃保存待测,依照试剂盒说明进行(在陕西中医学院附属医院同位素室进行),放免法测定ANP水平。

**2.2.4 脑组织 Glu 含量** 各组大鼠采血后断头取脑组织,置冷生理盐水中,用玻璃匀浆器在冰浴中制成10%组织匀浆,检测各组大鼠脑组织中含量。

**2.3 统计学方法** 实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用SPSS17.0统计软件分析,采用方差分析,组间采用t检验。

### 3 结果

**3.1 一般行为学表现** 造模后各组大鼠毛发较前粗糙且少光泽,倦卧少动,反应能力下降,运动姿势未见明显异常,自发活动量减少,进食进水量减少,体重较前减轻。

**3.2 平衡试验** 结果见表1。由表1可见,造模前分别进行观测,各组大鼠经两次训练以后均可在在木棒上停留3 min以上。证明造模前各组大鼠平衡性良好。造模后进行观测,除假手术组大鼠均可在在木棒上停留3 min以上,其余各组大鼠在木棒上不能站立,随即掉下,停留时间≤3 min为阳性,证明造模成功。治疗后14 d,与模型组比较,眩晕宁胶囊大、中剂量组及西比灵组平衡试验的阳性动物数明显减少( $P < 0.05$ )。

表1 眩晕宁胶囊对大鼠平衡试验的影响

组别	剂量(g/kg)	n	阳性	阴性	阳性率(%)
假手术组	-	10	0	10	0
模型对照组	-	9	9 <sup>△</sup>	0 <sup>△</sup>	100
西比灵组	0.024	10	2*	8*	20
眩晕宁胶囊大剂量组	0.95	9	1*	8*	11
眩晕宁胶囊中剂量组	0.48	10	1*	9*	10
眩晕宁胶囊小剂量组	0.24	9	7	2	78

注:与假手术组比较<sup>△</sup> $P < 0.01$ ;与模型对照组比较\* $P < 0.01$

**3.3 血浆 ANP 含量** 结果见表2。由表2可见,与假手术组比较,模型组血浆ANP含量明显下降( $P < 0.01$ ),与模型组比较,眩晕宁胶囊大、中剂量组及西比灵组血浆ANP含量明显升高( $P < 0.01$ ),结果见表2。

表2 眩晕宁胶囊对大鼠血浆 ANP 含量的影响 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	剂量(g/kg)	n	ANP(pg/mL)
假手术组	-	10	320.84±4.87
模型对照组	-	9	240.21±5.92 <sup>△</sup>
西比灵组	0.024	10	307.97±5.27
眩晕宁胶囊大剂量组	0.95	9	310.49±1.26*
眩晕宁胶囊中剂量组	0.48	10	308.38±2.79*
眩晕宁胶囊小剂量组	0.24	9	243.19±5.81

注:与假手术组比较<sup>△</sup>P<0.01;与模型对照组比较\*P<0.05,\*\*P<0.01

3.4 脑组织中 Glu 含量 结果见表3。由表3可见,与假手术组比较,模型组与脑组织中 Glu 明显升高(P<0.01),与模型组比较,眩晕宁胶囊大、中剂量组及西比灵组脑组织中 Glu 明显下降(P<0.01)。

表3 眩晕宁胶囊对大鼠脑组织 Glu 含量的影响 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	剂量(g/kg)	n	Glu(mmol/gprot)
假手术组	-	10	0.39±0.072
模型对照组	-	9	0.50±0.081 <sup>△</sup>
西比灵组	0.024	10	0.38±0.087*
眩晕宁胶囊大剂量组	0.95	9	0.39±0.055*
眩晕宁胶囊中剂量组	0.48	10	0.39±0.065*
眩晕宁胶囊小剂量组	0.24	9	0.49±0.81

注:与假手术组比较<sup>△</sup>P<0.01;与模型对照组比较\*P<0.05,\*\*P<0.01

#### 4 讨论

谷氨酸是释放最早的氨基酸递质,在缺血发生后谷氨酸的细胞外浓度开始升高,在缺血结束时达高峰水平,在灌注后立即下降或在再灌注后达峰值浓度后逐渐下降;在永久性缺血模型中,在动脉阻塞20分钟内显著上升。谷氨酸的细胞外浓度上升幅度随着缺血的严重程度、缺血持续的时间及脑组织缺血范围的扩大而逐渐增加。脑缺血导致细胞外谷氨酸的浓度显著升高,在缺血的病理情况下,主要通过增加谷氨酸的释放和抑制谷氨酸的摄取来使细胞外的谷氨酸浓度升高。在生理情况下,谷氨酸的释放过程是Ca<sup>2+</sup>依赖性的和能量依赖性的,神经元去极化是这一过程的始动因素。在缺血缺氧时,Ca<sup>2+</sup>浓度上升,通过促进神经元去极化使细胞外谷氨酸的浓度上升。谷氨酸是人和哺乳动物脑内含量最高的兴奋性氨基酸,参与中枢神经系统的信息传递。但过量的谷氨酸对神经元有明显的损伤作用,因此被认为是内源性兴奋性毒素<sup>[3]</sup>。脑缺血可引起脑内谷氨酸含量增加,可激活谷氨酸受体,导致Ca<sup>2+</sup>大量内流,神经元内Ca<sup>2+</sup>超载,从而诱发钙促反应,产生不可逆

的细胞损伤,造成缺血后期的细胞坏死。

血浆 ANP 是一种具有强大的排钠、利尿、舒张血管、降低血压作用的活性肽,心房细胞合成的 ANP 是血浆 ANP 的主要来源。脑内具有独立的 ANP 系统,并广泛参与中枢神经对多种生理功能的调解过程。脑缺血后,丘脑下部 ANP 含量升高,对减轻脑水肿、减少脑脊液产生、舒张脑血管、增加脑血流量具有良性作用,并间接减轻脑缺血水肿后继发的钙离子、自由基以及血管舒缩物质如前列环素-血栓烷 A<sub>2</sub> 之间平衡失调所造成的组织损伤,故有利于疾病的恢复<sup>[4]</sup>。本实验结果表明,眩晕宁胶囊能够显著改善痰浊中阻型 VBI 大鼠的行为学症状,血浆 ANP 含量升高,脑组织中的 Glu 含量降低。

椎-基底动脉供血不足属于祖国医学“眩晕”范畴。本病以气血不足为本,风、火、痰、虚、瘀为标。眩晕宁胶囊是由半夏白术天麻汤化裁而来。方中半夏、天麻为君药,半夏降逆止呕、燥湿化痰,天麻化痰熄风止眩,二者为治痰浊眩晕要药,共奏熄风化痰止眩之效。白术健脾燥湿利水,与半夏、天麻配伍祛湿、化痰、止眩之功亦佳;泽泻、茯苓均有健脾除湿之效,以上几味共为臣药。生龙骨、生牡蛎、草决明功在镇惊安神,止眩晕,共为佐药。方中半夏、白术、泽泻、茯苓共奏健脾除湿化痰之功,使脾胃健运,中焦气机畅通,而葛根可引脾胃之气上腾,复其本位,上充清窍,则眩晕可止。本方配伍精当,标本兼顾,与痰浊中阻、清阳不升、浊阴不降、清窍蒙蔽之病机丝丝相扣,共奏健脾化痰、升清降浊、熄风定眩之效,使眩晕止矣<sup>[5]</sup>。

#### 参考文献

- [1] 王煜坤. 定眩合剂对椎基底动脉供血不足模型家兔血浆 TXA<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub> 含量的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(5): 586-587.
- [2] 王欢, 李雷, 王海义. 椎动脉受压动物模型[J]. 中国医科大学学报, 1997, 26(2): 156-157.
- [3] 梁怡, 赵明端, 王洪图, 等. 草果知母汤加减对戊四氮点燃癫痫大鼠海马兴奋性氨基酸含量的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 1998, 4(6): 34.
- [4] 挺敏, 邹英全, 赵力, 等. 血浆、丘脑下部心钠素含量在大鼠急性脑缺血再灌注损伤时的变化[J]. 中国老年学杂志, 1999, 19(3): 178-179.
- [5] 边莹, 张辉峰. 眩晕宁胶囊治疗痰浊中阻型椎-基底动脉供血不足 40 例[J]. 陕西中医学院学报, 2009, 32(2): 23-24.

(收稿日期:2015-06-12 编辑:文颖娟)