维普资讯 http://www.cqvip.com

论 著 文章编号:0253-3626(2007)12-1246-03

盐酸丁咯地尔对实验SD大鼠坐骨神经损害恢复的影响

苏建华[1],章莉萍[1],陈玉芳[2],唐金荣[3],肖 杭[4],包德诚[1]

(1. 江苏省金坛市人民医院神内科,金坛 213200;2. 江苏省常州市第四人民医院病理科,常州 213001;
3. 南京医科大学附属第一医院神内科,南京 210029;4. 南京医科大学神经毒理学院,南京 210029)

【摘 要】目的:观察盐酸丁咯地尔对周围神经损害后恢复的影响。方法:以SD大鼠坐骨神经建立周围神经损害动物模型,以坐骨神经传导速度、坐骨神经干病理切片(光镜、电镜)为观察指标,考察盐酸丁咯地尔对周围神经损害后恢复的影响。结果:盐酸丁咯地尔组给药4周后能显著改善大鼠坐骨神经损害。结论:盐酸丁咯地尔对周围神经损害有确切的修复作用。

【关键词】盐酸丁咯地尔;周围神经损害;修复作用
【中国图书分类法分类号】R971+.94 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-03-22

Study on recovery action of Buflomedil Hydrochloride to peripheral nerve crush lesion in rats

SU Jianhua, et al

(*Department of Neurology, the People's Hospital Jintan*)

【Abstract】Objective: study on recovery action of Buflomedil Hydrochloride to peripheral nerve crush lesion in rats. Methods: Sciatic nerve crush lesion model were established in rats, The conduction velocity of sciatic nerve and the morphological changes were observed by light and electron. Results: At the end of 4 weeks, Buflomedil Hydrochloride can obviously recover the sciatic crush lesion in rats. Conclusion: Buflomedil Hydrochloride shows recovery effect on the peripheral crush lesion.

【Key words】Buflomedil Hydrochloride; Peripheral nerve crush lesion; Recovery action

盐酸丁咯地尔是一种血管活性药物,能阻滞血管平滑肌肾上腺素能受体,导致血管舒张,改善缺血部位的血流和氧供,其次也具有降低血粘度和血小板聚集,增加红细胞变形能力而改善血液流变学及弱的钙离子拮抗作用[1,2]。盐酸丁咯地尔已广泛用于治疗缺血性脑血管病、血管性痴呆和周围血管病[3-5]。

本研究目的在于研究盐酸丁咯地尔对大鼠周围神经损害动物模型恢复的影响,以期为临床治疗周围神经损害提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料与分组

盐酸丁咯地尔由南京金陵药业有限公司提供(批号:021104)。弥可保由卫材(苏州)制药有限公司提供(批号:020564)。其他试剂为国产分析纯。常规神经分离设备一套、D95Super Lab 神经干动作电位传导速度测定仪由江苏生物医学工程学会医电研究所提供。SD大鼠40只,SPF级,体重180~220g(由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供)。禁食12h,按体重随机分层分组,分为正常组、模型组、阳性对照组(弥可保104μg/kg)、盐酸丁咯地尔组(40mg/kg),每组10只,雌雄各半。

1.2 方 法

1.2.1 大鼠周围神经损伤动物模型的建立及给药 参照Patro IK等[6]制作周围神经损害动物模型:大鼠用3%戊巴比妥10ml/kg麻醉,仰卧固定于鼠板上,于右后肢腹股沟处切开皮肤1cm,钝性分离肌肉组织,显露坐骨神经,正常组坐骨神经显露后即关闭切口,其余各组大鼠用压力计以0.5kg/1000g的压力挤压坐骨神经,持续30s,关闭切口。常规注射抗生素预防感染。模型成功后(以传导速度和病理切片为指标),各组开始给药:盐酸丁咯地尔组予盐酸丁咯地尔40mg/(kg·d),腹腔注射;阳性对照组予弥可保104μg/(kg·d),腹腔注射;模型组腹腔注射等量的生理盐水;正常组不给药。

1.2.2 坐骨神经传导速度的测定 各组大鼠分别在0、1、2、

作者介绍:苏建华(1969-),男,主治医师,
主要研究方向:周围神经和脑血管病的临床和研究工作。

基金项目:江苏省常州市卫生局资助项目(编号:2004182)。

维普资讯 http://www.cqvip.com

3、4 周测定坐骨神经传导速度。方法为:处死大鼠,快速分离坐骨神经约 6cm 长,置于神经传导速度测定盒内(盒内恒温 35℃),于 2min、3min、4min 各测定 1 次。刺激参数:波宽 0.04ms,强度 2 倍于阈强度(约 2.7 伏左右),频率:单刺激,扫描速度 50000mm/s。每根神经有两对记录电极,距离恒定为 35mm,测出两对记录电极之间动作电位峰~峰的时间,以实际距离除以时间可得到该段坐骨神经的传导速度。测定后的坐骨神经随即置于 10%甲醛溶液和 0.4%戊二醛溶液中作普通病理切片和电镜检查。

1.2.3 病理切片染色方法 神经干染色方法(Weil 髓鞘染色方法):切片 15μm 脱蜡至水,蒸馏水洗,weil 苏木精 15min,45~50℃,自来水洗 15min,4%铁明矾分化至灰白质分辨明显,必要时可用 weigert 液补充分化,自来水洗,脱水透明。中性树胶封固。结果:髓鞘为蓝黑色,背景为淡灰色。

1.3 统计方法

结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SAS 6.12 统计软件进行组间 F 检验分析差异的显著性。

2 实验结果

2.1 盐酸丁咯地尔对大鼠周围神经损害模型坐骨神经传导速度的影响

4 周后,模型组与正常组比较有显著性差异($P<0.01$);弥可保组神经传导速度与同期模型组比较有显著性差异($P<0.05$);而盐酸丁咯地尔组与同期模型组比较有显著性差异($P<0.01$)。说明:盐酸丁咯地尔对大鼠周围神经损害有一定的修复作用,作用与弥可保相当。结果见表 1。

神经传导图

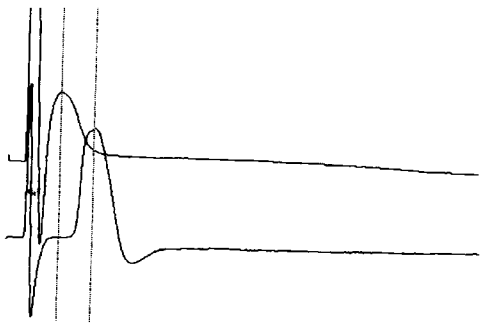


图 A 正常组两个动作电位依次出现,速度正常

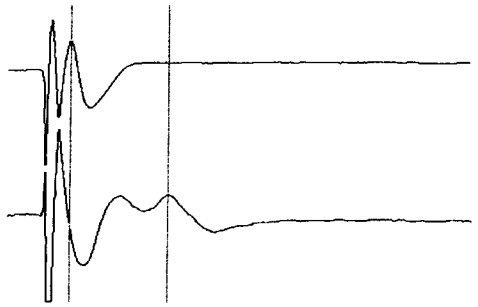


图 B 模型组第二动作电位出现双峰,速度明显减慢

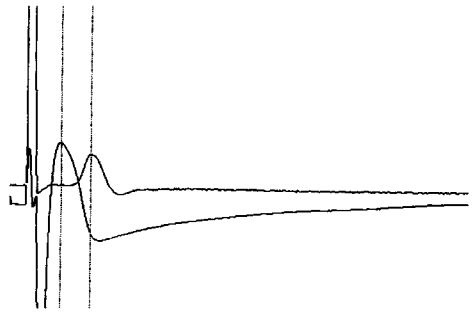


图 C 丁咯地尔组两个动作电位依次出现,速度接近正常

2.2 坐骨神经干病理切片结果

2.2.1 光镜下神经干(weil 髓鞘染色) 4 周时正常组神经干神经纤维排列有序、髓鞘完整、着色均匀(图 1);模型组镜下神经纤维排列杂乱,髓鞘着色不均,呈现节段性或弥漫性脱髓鞘改变(图 2);弥可保组镜下神经纤维排列尚有序,着色尚均匀,仅有少量不规则脱髓鞘(图 3);丁咯地尔组镜下神经纤维排列有序,髓鞘着色均匀,基本与正常组接近(图 4)。

2.2.2 电镜下神经干 4 周时正常组高倍镜下观:髓鞘境界清晰、排列有序、未见髓鞘脱失(图 5);而模型组高倍境下观:髓鞘排列杂乱、相互融合、溶解,可见多处空泡,髓鞘完整性严重破坏(图 6);弥可保组(图 7):高倍镜下髓鞘稍肿胀、少量髓鞘有溶解或空泡,但较模型组有较大改观;丁咯地尔组(图 8):电镜观基本同弥可保组,均较模型组有较大改观。

表 1 盐酸丁咯地尔对大鼠周围神经损害模型坐骨神经传导速度的影响($\bar{x} \pm s$) (m/s)

组别	0 周(n=5)	1 周(n=5)	2 周(n=5)	3 周(n=5)	4 周(n=10)
正常组	52.60 6.56[b]	48.70 1.72	47.66 4.53	48.22 2.18	49.59 5.03[b]
模型组	28.28 2.62[e]	29.92 2.10[e]	31.98 3.46[e]	30.30 4.24[e]	31.49 3.86[e]
弥可保		30.64 2.29[e]	33.26 4.81[df]	33.82 2.65[efg]	37.70 4.67aeg
丁咯地尔		28.22 1.18[e]	34.06 1.93[efg]	35.02 2.67[efg]	40.97 4.54beg

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$ 与同期模型组比较;d:$P<0.05$,e:$P<0.01$ 与正常对照组比较 f:$P<0.05$,g:<0.01 与模型组 0 周(损伤即刻)比较

维普资讯 http://www.cqvip.com

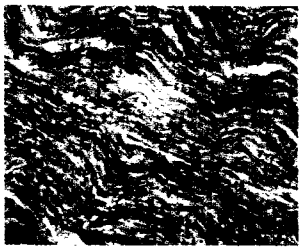


图 1 正常组
Weil 氏染色 10×20



图 2 模型组
Weil 氏染色 10×20

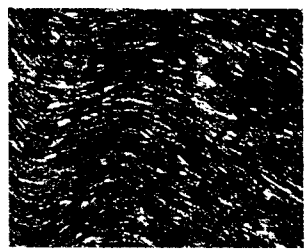


图 3 弥可保组
Weil 氏染色 10×20



图 4 丁咯地尔组
Weil 氏染色 10×20



图 5 正常组 ×25K 4 周

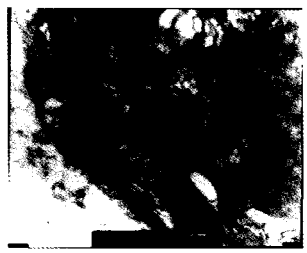


图 6 模型组 ×25K 4 周



图 7 弥可保组 ×25K 4 周



图 8 丁咯地尔组 ×25K 4 周

3 讨 论

神经传导是神经纤维的最基本电特性，神经传导速度是评价神经损伤及修复的最早、最敏感的客观指标，实验参考国外文献，采用体内造成周围神经损害的动物模型，经指标检测确认模型成功后，按组给药，我们分别测定了各组坐骨神经损伤即刻、药物治疗后 1 周、2 周、3 周、4 周的神经传导速度并加以比较，发现：弥可保组神经传导速度与同期模型组比较有显著性差异($P<0.05$)；盐酸丁咯地尔组神经传导速度与同期模型组相比有显著性差异($P<0.01$)。说明丁咯地尔对大鼠坐骨神经损害模型神经传导恢复有明显的促进作用。

神经轴索是神经元的主要传导装置，它能不衰减地把电信号从轴突起始部传到很远的末端，轴索外周常被一种起绝缘作用的脂质结构——髓鞘所包裹，这对保证轴突具有高速传导电信号功能有十分重要的意义。我们分别用光镜、电镜观察了各组 4 周时神经纤维的着色、排列及髓鞘，发现模型组光镜下神经纤维排列杂乱、有弥漫性脱髓鞘改变，电镜下有大片的髓鞘溶解、肿胀融合；而丁咯地尔组光镜下神经排列有序、电镜下髓鞘境界清晰，完整有序，仅见少量空泡变性，总体病理观与弥可保组相当，均较模型组有显著改观。药物干预后髓鞘的完整有序与实验的治疗组和阳性对照组神经传导速度的恢复基本一致，从病理超微结构上观丁咯地尔对受损神经有明显的修复保护作用。

本实验从神经电生理、病理形态学及电镜超微结构进行研究，证实了盐酸丁咯地尔对周围神经损害有确切的修复保护作用，其保护机制可能与神经元保护作用有关。

参 考 文 献

[1] Marteau P, Ballet F, Chretien Y, et al. Effect of vasodilators on hepatic microcirculation: A study of the inhibition of norepinephrine-induced vasoconstriction in the isolat perfused rat liver[J]. Hepatology, 1988; 8(2): 228-231.

[2] Boisseau MR, Freyhurger G, Belloc F, et al. Hemorheological effects huflomedil: action on shape and functions of the human neutrophils[J]. Blood Vessels, 1991; 28(Suppl 1): 115-120.

[3] 李 坚，王丽华，谢汝萍. 赛莱乐治疗脑梗死临床研究[J]. 中风与神经疾病杂志，2001；18(3)：177-178.

[4] 刘赛男，李义召，韩丹春，等. 丁咯地尔与尼莫地平治疗血管性痴呆的双盲对照研究[J]. 中国新药与临床杂志，2002；21(2)：74-75.

[5] 黄晓钟，张柏根，符伟国，等. 丁咯地尔治疗下肢动脉缺血症多中心临床研究[J]. 中国新药与临床杂志，2001；20(1)：39-41.

[6] Patro Ik, Hattopadhyay M, Patrio N. Flunarizine enhances functional recovery following sciatic nerve crush lesion in rats[J]. Neurosci lett, 1999; 26(3): 97-100.