DOI: 10.16016/j.1000-5404.1998.02.028

尼莫地平对兔颅脑损伤后内皮素变化的影响及其意义

沈光建* 邹咏文 许民辉 刘保松** 徐有奇*** (第三军医大学附属大坪医院神经外科) 重庆, 400042

提 要 目的: 观察尼莫地平对兔颅脑损伤后内皮素变化的影响。方法: 将中国大白兔随机分为致伤、尼莫地平治疗、假伤对照 3组。实验组动物头不固定以 BIM-II 型生物撞击机致伤额顶部。分别于伤前和伤后不同时相取血和不同部位脑组织,以放免法检测其内皮素水平。结果: 伤后 24 h内,致伤组和治疗组血浆、脑组织中内皮素水平均显著升高,但治疗组于代办处后 8 h或 /和 24 h显著低于致伤组。结论: 尼莫地平可抑制兔颅脑损伤后血浆、脑组织中内皮素的升高,提示其可作为临床上实验可用的内皮素拮抗剂。

关键词 尼莫地平;颅脑损伤;内皮素
中图法分类号 R651.15

为寻找拮抗颅脑损伤后内皮素作用的可行手段,本研究观察了尼莫地平对实验性颅脑损伤后内皮素(Endothelin, ET)变化的影响,结果报道如下。

1 材料和方法

中国大白兔 65只,雌雄不拘,体重 2.8± 0.4 kg 按处理方式不同分为 3组: 致伤组 30只,治疗组 30只,假伤对照组 5只。头部不固定致伤动物额顶部[1],致伤参数: 撞击幅度 0.4 cm,撞击压力 0.7 MPa(致伤速度为 8 m·s^{-1})。治疗组于伤后立即给予尼莫地平 (天津人民制药厂) 10 μg/kg 静注,并以 1 μg·kg^{-1}·min^{-1}静注维持活杀前;致伤组以等量 5% 葡萄糖液,分别于伤前和伤后 30 min、2、8、24 h经股静脉穿刺采血 2 ml,部分动物于伤后同时相活杀,取伤侧大脑皮质、基底节、海马约 0.1 mg 假伤对照组一般处理与致伤组相同,但不致伤,假伤后 24 h活杀,取一侧相应脑组织备测。ET测定采用放免法 (放免药盒由解放军总医院提供),用考麦斯亮蓝法行组织蛋白测定[2]。采用双因素方差分析对数据进行统计处理。

2 结果

假伤对照组皮质、基底节、海马 ET水平分别为 52.80± 27.80、50.42± 31.24、47.62± 25.10(ng/g蛋白)。伤后 24 h内,无论致伤组还是治疗组,其血浆、脑组织中 ET水平均显著升高。但治疗组于伤后 8 h或 /和 24 h显著低于致伤组,见表 1、2。

表 1 血浆 ET的变化 (ρ_B /ng·L^{-1}, $\bar{x}\pm s$)

Tab 1 The changes of plasma ET (ρ_B /ng·L^{-1}, $\bar{x}\pm s$)

Group	Preinjury	Post-injury			
		30 min	2 h	8 h	24 h
Injury (n = 8)	86.64± 46.78	119.31± 48.52	152.64± 40.10★★	188.69± 67.12★★▲	141.06± 44.57▲▲★
Treatment (n = 9)	83.66± 39.84	93.90± 34.87	123.55± 47.17★	133.73± 30.89★★	76.69± 33.19

★: P < 0.05; ★★: P < 0.01 *vs* preinjury; ▲: P < 0.05; ▲▲: P < 0.01 *vs* treatment

表 2 脑组织 ET的变化 (W_B /ng·g^{-1}蛋白) ($\bar{x}\pm s$, n= 5)

Tab 2 The changes of brain tissues ET (W_B /ng·g^{-1} protein) ($\bar{x}\pm s$, n= 5)

Areas	Group	30 min	2 h	8 h	24 h
Cerebral cortex	Injury	105.34± 38.82★	153.10± 56.64★★	123.35± 59.18★	95.48± 46.11
	Treatmet	106.08± 51.47★	129.22± 46.77★★	77.76± 43.08	59.08± 32.15
Basal ganglia	Injury	121.30± 78.04★	170.08± 71.11★★	148.54± 52.40★★▲	125.08± 41.30★▲▲
	Treatment	115.04± 46.78★	146.32± 66.97★★	80.06± 28.33	56.78± 32.18
Hippocampus	Injury	117.90± 54.03★★	163.38± 46.74★★	155.96± 44.34★★▲▲	129.00± 44.16★★▲▲
	Treatment	115.30± 40.80★★	137.86± 51.03★★	82.04± 43.86	62.76± 30.64

★: P < 0.05; ★★: P < 0.01 *vs* control; ▲: P < 0.05; ▲▲: P < 0.01 *vs* treatment

* 沈光建,男, 31岁,主治医师,硕士
** 附属大坪医院野战外科研究所第四研究室 *** 同位素室 重庆, 400042

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3 讨论

ET具有广泛生物学效应。在中枢神经系统，ET突出地表现为收缩脑血管，增加脑组织代谢，引起神经细胞内兴奋性氨基酸的释放及 Ca^{2+} 的内流等[3~5]。颅脑损伤后升高的 ET有可能通过这些途径参与颅脑损伤后继发性脑损害的发生发展过程。崔尧元等[6]观察到颅脑损伤后血浆中的 ET水平与预后呈负相关；笔者亦曾在一组实验中发现 ET的升高与颅脑损伤后脑血流量的下降和缺血性脑损害的发生密切相关(另文发表)。因此，使用 ET拮抗剂对防治颅脑损伤后继发性脑损害、改善颅脑损伤病人预后具有重要意义。不过，目前所使用的 ET拮抗剂，如 BQ-123、ET抗血清等大多价格昂贵，且仅限于实验使用，因此有必要寻找临床上实际可用的 ET拮抗剂。

尼莫地平是新一代的二氢吡啶 Ca^{2+} 通道拮抗剂，具有脂溶性强、易透过血脑屏障等待点，临床上已用于颅脑损伤的救治，取得了良好的效果。其根本机制目前认为在于抑制 Ca^{2+} 细胞内流，进而阻止细胞内 Ca^{2+} 超载及血管痉挛等病理过程。1993年，Liu[7]又报道二氢吡啶 Ca^{2+} 通道拮抗剂能以剂量依赖方式抑制培养的脐动静内皮细胞 ET的合成，并认为其机制可能与 ETmRNA合成是一个 Ca^{2+} 诱导过程因而能为二氢吡啶 Ca^{2+} 通道拮抗剂抑制有关。本结果表明，尼莫地平能抑制颅脑损伤所引起的 ET升高。在尼莫地平治疗组，无论是血浆或脑组织中，ET水平低于致伤组，尤以伤后 8、24 h明显。这一结果提示：尼莫地平可作为临床上较实用的 ET拮抗剂。由于结果发现 ET的升高发生于伤后 24 h内，因此，从拮抗 ET的作用出发，我们主张早期使用尼莫地平。

参考文献

1 沈光建，邹咏文，许民辉等.实验性颅脑损伤后内皮素的活性变化及意义.中华创伤杂志，1996；12(1)：99

2 Marion M B. A rapid and sensitive method for the quantation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-Dye-binding. Anal Biochem, 1976；72：248

3 Gross P M. Intraventicular endothelin-1 incouples the blood flow: metabolism relationship in periventicular structure of the rat brain: involvement L-type calcium channels. Neuropeptides, 1992；22：155

4 Lin W W, Lee C Y, Chung D M. Endothelin-1 stimulate the release of preloaded [^{3}H]D-aspartate from cultured cerebeller granule cells. Biochem Biophys Res Commun, 1990；197：593

5 Vigne P, Frelin C, Endothelin activated phospholipase A_2 in brain capillary endothelin cells. Brain Res, 1994；651：342

6 崔尧元，卞留贵，胡 凡.脑外伤后内皮素的变化.中华神经外科杂志，1995；11(1)：14

7 Liu J J, Gasley D, Wojta J *et al*. Reduction of endothelin levels by the dihydropyridine calcium atagonist nisodipine and a‘nature factor’in culture human endothelin cells. J Hypertens, 1993；11：977

(收稿：1997-06-25；修回：1997-12-26)

(编辑 冯崇英)

Effects of nimodipine on changes of endothelin after head injury in rabbits and its significance

Shen Guangjian, Zou Yongwen, Xu Minhui, Liu Baosong, Xu Youqi (Department of Nursurgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042)

Abstract Objective: To investigate the effects of nimodipine on changes of endothelin after head injury. Methods: Rabbits were randomized into injured group (IG), nimodipine-treated group (NTG) and the control group (CG). Leaving their heads unfixed, the animals in the first two groups were injured in frontal-parital zone with BIM-II bioimpact. Blolod samples and brain tissues in different regions were collected before and after injury. Endothelin level was measured with RIA. Results: Endothelin level in plasma and brain tissue from different regions was significantly increased at the 24th h postinjury. At the 8th or/and 24th h postinjury, endothelin level was significantly lower in NTG than in IG. Conclusion: Nimodipine can act as a practical endothelin antagonist in clinical practice for it can inhibit the increase of endothelin after head injury in rabbits.

Key words nimodipine; head injury; endothelin; rabbit

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net