# 吲哚美辛对大鼠脊髓损伤后 $TXA_2/PGI_2$ 代谢的影响

王 禾 何凤慈 廖维宏 刘英炳 李 芳 龙在云 （第三军医大学野战外科研究所）630042

**提 要** 本实验以大鼠中等度(50g-cm)脊髓损伤模型，研究吲哚美辛对脊髓损伤后 $TXA_2/PGI_2$ 变化的影响。结果表明，于脊髓损伤后 30min 静脉注射大剂量吲哚美辛(10mg/kg)可显著降低 $TXB_2$ 含量，使 6-keto-$PGF_1\alpha$ 含量相对升高，并可减轻和延缓脊髓损伤后脊髓血流量减少，大鼠后肢运动功能明显改善。提示吲哚美辛具有防止脊髓损伤后 $TXA_2/PGI_2$ 平衡紊乱的作用，从而改善脊髓血流量，促进神经功能恢复。

**关键词** 吲哚美辛；脊髓损伤；血栓素 $A_2$；前列腺素 X 类

近年来许多研究发现，脊髓损伤(Spinal Cord Injury, SCI)后前列腺素(Prostaglandins, PGs)变化十分显著。PGs 是炎症介质，在增加血管壁通透性、血小板聚集及活化、血管收缩/舒张等许多方面都起着重要的作用。而这些作用与 SCI 继发性损伤中的缺血性坏死、脱髓鞘等病理变化有着紧密的联系。使用 PGs 拮抗剂或抑制剂可促进损伤部位血液供应及神经功能的改善。

吲哚美辛(Indomethacin, Ind)是一种非甾体类抗炎药，通过抑制环氧酶活性以减少 PGs 产生，改善 SCI 后局部血液供应，促进神经功能恢复[1~4]。

本实验利用 Allen's 打击法复制大鼠 SCI 模型，于伤后不同时相点检测脊髓打击部位 $TXB_2$ 和 6-keto-$PGF_1\alpha$ 含量和脊髓血流量(Spinal Cord Blood Flow, SCBF)的变化，并观察 Ind 对以上指标的影响，探索 Ind 在治疗脊髓损伤中的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 SCI 模型的制备

Wistar 大鼠 84 只，雌雄各半，体重 180～320g。戊巴比妥钠(40mg/kg, ip)麻醉，常规消毒，切除 $T_{11}$-$L_1$ 椎板，暴露脊髓，按 Allen's 法(50mg-cm，10g × 5cm)损伤 $T_{13}$-$L_1$ 脊髓。Ind 组大鼠于伤后 30min 经静脉注射 Ind(10mg/kg，Ind 系 Singma 公司产品，溶于 1mol/L $NaHCO_3$ 溶液中，调整 pH 值为 8.5，浓度 1%)。

### 1.2 SCBF 的测定

SCBF 测定采用氢廓清法[5]。大鼠 12 只随机分为对照组($n=6$)和 Ind 组($n=6$)，于致伤前，致伤后即刻、1、2、4、6、8、24 h 用末梢循环系统测定仪(日本松下公司产品)监测 $T_{13}$-$L_1$ 间 SCBF。结果以 ml/min/100g 表示。

### 1.3 $TXB_2$ 和 6-keto-$PGF_1\alpha$ 测定

60 只大鼠随机分为损伤对照组($n=30$)和 Ind 组($n=30$)，每组均随机分为伤前、伤后 1、4、8、24 h 组。$TXB_2$ 和 6-keto-$PGF_1\alpha$ 测定方法为放射免疫分析法，测定药盒购自中国人民解放军总医院生化室。操作过程严格按说明书进行。用自动液体闪烁计数仪(Rach-Beta-1217 型，芬兰 Wallace 公司)测定放射性强度，按标准曲线法计算 $TXB_2$、6-keto-$PGF_1\alpha$ 含量，结果以 ng/g 湿重组织表示。

### 1.4 神经功能判断

12 只大鼠随机分为对照组($n=6$)和 Ind 组($n=6$)，于术后第 1、2、4、8、16、32 天观察其后肢运动功能。神经功能评价标准采用改良 Tarlov 法[6]：0 级，完全软瘫；1 级，受累肢体有轻微自主抽动，但不能负重；2 级，可用受累肢体负重，仅一侧有主动运动；3 级，双侧肢体有主动运动，可行走奔跑但不灵活；4 级，基本恢复正常。

### 1.5 统计分析

数据以平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。均值间差异均采用 Newman-kenl's 法进行统计分析，各变量间相关性经协方差及相关系数分析，以 $P<0.05$，$P<0.01$ 为显著水平。

## 2 结果

### 2.1 SCBF 的变化

对照组大鼠损伤段($T_{13}$-$L_1$)SCBF 在损伤后即

© 1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.ne

刻有轻度升高，但与伤前无显著差异（$P>0.05$）。与伤前比较，损伤段 SCBF 在损伤后 1 h 即有明显下降（$P<0.05$），为伤前的 66.98%，伤后第 4、6、8 h 进一步下降，与伤前比较相差非常显著（$P<0.01$），在伤后 4 h 降至最低点，仅为伤前的 42.07%，与伤后 1、2 h 相比也有显著差异（$P<0.05$）。伤后 24 h SCBF 恢复至伤前的 75.58%。Ind 组损伤段 SCBF 在伤后 8 h 降至最低点，为伤前的 56.67%，但统计学分析表明伤后各时相点 SCBF 与伤前均无显著差异（$P>0.05$）。伤后 24 h SCBF 恢复为伤前的 77.46%（表 1）。

表 1 大鼠脊髓损伤后脊髓血流量的变化（ml/100g/min，$\bar{x}\pm s$）

Tab 1 Changes of spinal cord blood flow (SCBF) in spinal cord injury (SCI) in rats (ml/100g/min, $\bar{x}\pm s$)

| | control ($n=6$) | Indomethacin ($n=6$) |
|---|---|---|
| pre-injury | 80.30±10.37 | 90.40±22.4 |
| after SCI instant | 85.80± 7.23 | 100.10±27.67 |
| 1 h | 53.79±14.06** | 78.58±31.72 |
| 2 h | 53.24± 9.35** | 66.41±14.78 |
| 4 h | 33.99± 4.33** | 56.08±20.02 |
| 6 h | 34.22± 5.06** | 53.63±19.49 |
| 8 h | 37.28±12.05** | 52.36±26.59 |
| 24 h | 60.69± 9.61 | 71.58±22.41 |

*$P<0.05$, **$P<0.01$ compared with pre-injury

## 2.2 $TXB_2$ 和 6-keto-$PGF_1\alpha$ 的变化

对照组 $TXB_2$ 含量于伤后 1h 即出现明显升高，为伤前的 3.56 倍（$P<0.01$），伤后 4 h 升高至最高点，为伤前的 3.83 倍，伤后 8h 略有下降，但与伤前比较仍有显著差异（$P<0.01$），至伤后 24 h 仅为伤前的 2 倍左右，统计学分析与伤前无显著差异（$P>0.05$）。Ind 组 $TXB_2$ 含量在伤后 1、4 h 升高为伤前的 2 倍左右，与伤前比较有显著差异（$P<0.05$），伤后 8h 为伤前的 1.59 倍，与伤前比较无显著差异（$P>0.05$）。Ind 组损伤段 $TXB_2$ 含量与对照组相比有显著下降（伤后 1、4h，$P<0.01$；伤后 8h，$P<0.05$）。对照组 6-keto-$PGF_1\alpha$ 含量在伤后 1 h 较伤前显著升高（$P<0.05$），为伤前的 2.56 倍，以后基本保持在这一水平，至伤后 24 h 仍无下降趋势。Ind 组各时相点 6-keto-$PGF_1\alpha$ 含量均高于对照组，与伤前相比存在显著差异。在各时相点中，Ind 组 6-keto-$PGF_1\alpha$ 含量与对照组相比无显著差异（$P>0.05$）。

对照组致伤段 $TXB_2$/6-keto-$PGF_1\alpha$ 比值在伤后 1 h 即有显著升高（$P<0.05$），伤后 4 h 升高至最高点，伤后 8 h 下降至伤前水平（与伤前比较，$P>0.05$），至伤后 24 h 已低于伤前，但统计学分析无显著差异（$P>0.05$）。Ind 组伤后 $TXB_2$/6-keto-$PGF_1\alpha$ 比值均低于伤前，伤后 8、24 h 与伤前比较差异显著（$P<0.05$）。Ind 组 $TXB_2$/6-keto-$PGF_1\alpha$ 比值较对照组在伤后 1、4、8h 差异显著（$P<0.05$ 或 $P<0.01$）（表 2）。

表 2 大鼠脊髓损伤后 $TXB_2$、6-keto-$PGF_1\alpha$ 含量以及 $TXB_2$/6-keto-$PGF_1\alpha$ 比值的变化（ng/g 湿重组织，$\bar{x}\pm s$）

Tab 2 Changes of $TXB_2$, 6-keto-$TGF_1\alpha$ and $TXB_2$/6-keto-$TGF_1\alpha$ in spinal cord injury (SCI) in rats (ng/g wet tissues, $\bar{x}\pm s$)

| | $TXB_2$ | | 6-keto-$PGF_1\alpha$ | | $TXB_2$/6-Keto-$PGF_1\alpha$ | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | control ($n=6$) | Ind ($n=6$) | control ($n=6$) | Ind ($n=6$) | control ($n=6$) | Ind ($n=6$) |
| pre-injury | 14.45± 2.31 | | 9.01±2.10 | | 1.70±0.62 | |
| after SCI 1 h | 51.51±10.71** | 31.63±14.5△△ | 23.07±4.75* | 28.43±11.03* | 2.31±0.75* | 1.09±0.25△ |
| 4 h | 55.41± 7.62** | 32.10±12.06*△△ | 24.57±8.22* | 30.41±11.46* | 2.45±0.77* | 1.09±0.27△△ |
| 8 h | 42.55± 5.95** | 22.99± 8.15△ | 25.71±5.51* | 29.45±13.47* | 1.71±0.37 | 0.82±0.18*△ |
| 24 h | 31.02± 9.85 | 12.09± 2.46△ | 31.35±7.22* | 34.95±16.21** | 1.02±0.38 | 0.42±0.23** |

*$P<0.05$, **$P<0.01$ compared with pre-injury; △$P<0.05$, △△$P<0.01$ compared with control

© 1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.ne

### 2.3 神经功能的变化

对照组大鼠后肢运动功能在伤后 32 d 有显著改善，与伤后第 1 天相比存在显著差异（$P<0.05$）；Ind 组在伤后第 4 天即出现显著改善，伤后第 8、16、32 天，后肢运动功能明显优于同时相点的对照组（$P<0.05$）（表 3）。

表 3 大鼠脊髓损伤后吲哚美辛对其后肢运动功能的影响（Score，$\bar{x}\pm s$）

Tab 3 Effects of Indomethacin on hind limb motor function in spinal cord injury (SCI) in rats (Score, $\bar{x}\pm s$)

| | time (d) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 |
| control ($n=6$) | 0.5±0.55 | 1.0±0.63 | 1.17±0.75 | 1.17±0.75 | 1.17±0.75 | 2.0±0.82* |
| Ind ($n=6$) | 1.0±0.89 | 1.5±1.22 | 2.00±0.89* | 2.17±1.17*△ | 2.33±1.03*△ | 3.0±0.82*△ |

*$P<0.05$ compared with lst day after injury; △$P<0.05$ compared with control

### 2.4 SCBF 与 $TXB_2$ 含量和 $TXB_2$/6-keto-$PGF_1\alpha$ 比值的相关性

对照组 SCBF 与 $TXB_2$ 含量之间存在明显的负相关性，与 $TXB_2$/6-keto-$PGF_1\alpha$ 比值间也存在明显的负相关性，相关系数显著性检验 $P<0.01$。同样，Ind 组 SCBF 与 $TXB_2$ 含量和 $TXB_2$/6-keto-$PGF_1\alpha$ 比值间也具有显著的负相关性，显著性检验均为 $P<0.01$（表 4）。

表 4 大鼠脊髓损伤后脊髓血流量与 $TXB_2$ 含量、$TXB_2$/6-keto-$PGF_1\alpha$ 比值间的相关性

Tab 4 The correlation of spinal cord blood flow (SCBF) with $TXB_2$ concentration and $TXB_2$/6-keto-$PGF_1\alpha$ ratio in spinal cord injury in rats

| | control | | Indomethacin | |
|---|---|---|---|---|
| | r | $P$ | r | $P$ |
| SCBF/$TXB_2$ | 0.872 | $P<0.01$ | −0.452 | $P<0.01$ |
| SCBF/the ratio | 0.425 | $P<0.01$ | −0.567 | $P<0.01$ |

## 3 讨论

中等度损伤大鼠脊髓 $T_{13}$-$L_1$（Allen's 法，50g-cm），伤后 1～2 h SCBF 即出现显著下降，伤后 4～8 h 进一步下降。损伤后 1～32 d 大鼠后肢运动功能明显下降。Guha 等人[7]发现检测 SCBF 的变化可较好地反应 SCI 后的病理变化，SCBF 的下降和脊髓病变程度往往互为因果。实验结果提示，SCI 后在某些理化因子的作用下，脊髓血管内皮细胞损害，血小板聚集、活化，血管痉挛甚至闭塞，SCBF 显著下降，导致神经功能受损。

$TXA_2$ 和 $PGI_2$ 在调节血管通透性和血管收缩/舒张方面起着重要作用，本实验结果表明损伤时机械刺激激活细胞膜上的磷脂酶，导致酶脂质降解，花生四烯酸大量释放，环氧酶激活使 $TXA_2$ 合成、释放增加[8]。$TXB_2$ 含量的变化与 SCBF 的变化存在显著的负相关性，从时相上看，$TXB_2$ 的升高先于 SCBF 的变化，在 SCBF 第二次下降的开始点（伤后 4 h）上，$TXB_2$ 升高至最高点，伤后 8 h 至伤后 24 h 含量逐渐下降，SCBF 也有所恢复。说明 $TXB_2$ 浓度升高是引起 SCBF 下降的主要因素之一。6-keto-$PGF_1\alpha$ 在伤后也出现明显升高，表明 SCI 后花生四烯酸的增多，也使 $PGI_2$ 浓度升高。$TXB_2$/6-keto-$PGF_1\alpha$ 比值的变化更能说明 SCI 后血管收缩/舒张的调节变化。$TXB_2$/6-keto-$PGF_1\alpha$ 比值在伤后 1h 就出现明显升高，至伤后 4 h 上升至最高点，在伤后 1～4 h，$TXA_2$ 的升高占

© 1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.ne

主导作用；而伤后 8 h 该比值降至正常水平，伤后 24 h 则低于正常，这时则以 $PGI_2$ 的升高占主导作用，这可能是伤后 8～24 h SCBF 逐渐恢复的主要原因。$TXB_2$/6-keto-$PGF_1\alpha$ 比值与 SCBF 间也存在显著的负相关性，结果提示，$TXA_2$/$PGI_2$ 平衡紊乱有可能是导致 SCI 后损伤局部 SCBF 下降的主要原因之一。

本实验在 SCI 后 30min 静脉注射大剂量 Ind(10mg/kg)，使 SCI 后 SCBF 的下降受到明显抑制。本实验结果还表明，Ind 组 $TXB_2$ 含量显著低于对照组，而 6-keto-$PGF_1\alpha$ 含量则高于对照组。这可能与以下几个因素有关：①$TXA_2$ 和 $PGI_2$ 都是经环氧酶途径产生的，SCI 后所致的低灌流和缺氧对 $TXA_2$ 和 $PGI_2$ 产生都有抑制作用，而 $PGI_2$ 的产生对缺氧更敏感[9]，Ind 在使 SCBF 恢复后导致 $PGI_2$ 的产生占优势。②$PGI_2$ 的产生受到自由基和脂质过氧化产物的抑制[10]，Ind 在减轻 SCI 后脊髓病变的同时，也减少了这些产物的产生，使得 $PGI_2$ 产生相对增加。③也可能是 PGS 环氧酶和 $TXA_2$ 合成酶对缺血、缺氧的耐受性不同。Ind 抑制 $TXA_2$ 生成，使 $PGI_2$ 水平相对升高，$TXA_2$/$PGI_2$ 比值降低，调节 $TXA_2$/$PGI_2$ 代谢平衡，从而改善局部缺血，减轻了组织的自身破坏作用。

检测 SCI 后大鼠的后肢运动功能发现，伤后 8～32 d，Ind 组大鼠后肢运动功能显著优于对照组。对照组大鼠的后肢运动功能在伤后 32 d 才出现明显改善现象，而 Ind 组大鼠后肢运动功能在伤后第 4 天即明显优于伤后第 1 天。说明早期大剂量应用 Ind 可抑制和延缓继发性损伤的发生，有利于 SCI 后大鼠神经功能恢复。

## 参考文献


1. Siegal T, Siegal Tz, Shapira Y, et al. Indomethacin and dexamethasone treatment in experimental neoplastic spinal cord compression: part 1. Neurosurgery, 1988; 22(2): 328
2. Siegal T, Shohami E, Shapira Y, et al. Indomeyhacin and dexamethasone treatment in experimental neoplastic spinal cord compression: part 2. Neurosurgery, 1988; 22(2): 334
3. Hallenbeck JM, Jacobs TP, Faden AI. Combined $PGI_2$, indometacin and heparin improves neurological recovery after spinal trauma in cats. J Neurosurg, 1983; 58(5): 749
4. Furlov TW. Jr, Hallenbeck JM. Indomethacin prevents impaired perfusion of the dog's brain after global ischemia. Stroke, 1978; 9: 591
5. 何鸣谦。测定局部血流量的氢气清除法。中华物理医学杂志，1989；11：176
6. Tarlov IM. Spinal cord compression: Mechanism of paralysis and treatment. 3rd ed, Springfield: Charles C Thomas, 1957: 147
7. Guha A, Tator CH, Rochon J. Spinal cord blood flow and systemic blood pressure after experimental spinal cord injury in rats. Stroke, 1989; 20: 372
8. Horrocks LA, Demediuk P, Saunders RD, et al. The degradation of phospholipids, formation of metabolites of arachidonic acid, and demyelination following experimental spinal cord injury. CNS Trauma, 1985; 2(2): 115
9. 李麟仙。前列腺素在脑血管疾病发病中的作用。生理科学进展，1986；17(2)：118
10. Hsu CY, Halushka PV, Hogan EL, et al. Alteration of thromboxane and prostacyclin levels in experimental spinal cord injury. Neurology, 1985; 35(7): 1003


(收稿：1992-11-02；修回：1993-04-09)

© 1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.ne

# The effects of indomethacin on thromboxane $A_2$/Prostacyclin ratio after spinal cord injury in rats

Wang He, He Fengci, Liao Weihong, et al (Research Institute of Field Surgery, Third Military Medical College, Chongqing, 630042)

**Abstract** The changes of the spinal cord blood flow (SCBF), the content of $TXB_2$ and 6-keto-$PGF_1\alpha$ of the injured segment of the cord and other neurological manifestations were observed on a rat model of spinal cord injury (SCI) established with Allen's weight drop (50g-cm) method and the effects of indomethacin on these changes were studied. It was found that SCBF was significantly reduced in the first 2 hours after SCI and further reduced in the 4th～8th hour. Increase of $TXB_2$ was observed in the 1st hour and reached the peak in the 4th hour. The level of 6-keto-$PGF_1\alpha$ was also increased in the 1st hour and maintained at that level for 24 hours. The changes of $TXB_2$/6-keto-$PGF_1\alpha$ was similar to those of $TXB_2$. There was a negative correlation of SCHF with $TXB_2$ content and $TXB_2$/6-keto-$PGF_1\alpha$ ratio. The intravenous injection of 10mg/kg indomethacin could inhibit the increase of $TXB_2$ content and increase 6-keto-$PGF_1\alpha$ content relatively. It could also alleviate or retard the decrease of SCBF after SCI and improve the motar function of the hind limbs of the rats. These findings suggest that indomethacin can improve SCBF and promote the recovery of neurological functions through its regulatory effects on the levels of $TXB_2$ and 6-keto-$PGF_1\alpha$.

**Key words** indomethacin; spinal cord injuries; thromboxane $A_2$; prostaglandins X

（上接 219 页）

仅引起各系造血细胞数量减少，分化发育障碍，而且对已分化成熟的血细胞也有明显的功能抑制，诊治时应充分注意这些变化。

微核发生是由于细胞分裂间期染色体断裂或纺锤体功能失调所致，多数研究表明，微核发生率与染色体畸变密切相关[1]，并与电离辐射剂量之间存在明显的量效关系[2]，可考虑作为生物剂量仪应用于早期临床诊断。

（本实验承蒙防原医学教研室第二课堂指导，小组老师的指导，谨致谢意。）

关键词 辐射，电离；造血干细胞；吞噬细胞

## 参考文献

1. 程文英。快中子照射诱发人淋巴细胞微核的剂量效应以及微核和染色体畸变关系。遗传，1981；3(3)：11

2. Mashall I, Bianchi M. Micronucleus induction in Vicia faba roots. Int J Radiat Biol, 1983；44：151

（收稿：1992-09-24；修回：1993-03-17）

© 1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.ne