DOI:10.16016/j.1000-5404.1983.03.006

戊巴比妥对缺血性脑组织单胺类神经介质含量的影响

周新富 徐 波* 匡培根**

（野战外科研究所）

摘 要

本文在60只蒙古沙土鼠研究了戊巴比妥对脑缺血的保护作用及对缺血性脑组织中单胺类神经介质含量的影响。动物随机分成三组：戊巴比妥组，对照组和模拟手术组各20只。戊巴比妥组和对照组分别于术前30分钟给予戊巴比妥钠60mg/kg体重和等容积的生理盐水1P，并作左侧颈总动脉结扎术。模拟手术组除不结扎左颈总动脉外，其它处理均同对照组。术后3小时检查动物的神经系统表现及测定脑组织中单胺类神经介质的含量。

发现戊巴比妥组动物卒中指数下降，神经系统症状明显改善，缺血性脑组织中去甲肾上腺素（NE），多巴胺（DA）和5-羟色胺升高至正常水平；动物的卒中指数与缺血性脑组织中NE、DA及5-HT的含量呈显著负相关(r分别=－0.485，－0.497和－0.579，P均<0.01)。动物的缺血症状越重，单胺类神经介质含量下降越明显。本文结果提示，戊巴比妥对脑缺血的保护作用可能与其改善缺血性脑组织中单胺类神经介质的代谢紊乱有关。

近年来的研究发现，巴比妥类药物对实验性脑缺血具有保护作用[1][2]，临床上用巴比妥类药物治疗急性脑外伤[3]、颅脑手术[4]以及有颅内高压的脑出血和脑梗塞患者[5]，也取得了可喜的疗效。其对脑保护作用机制尚不完全清楚。已知脑缺血时脑内单胺类神经介质含量下降是缺血后脑损伤的重要原因[6][7]，而巴比妥类药物对缺血性脑组织中单胺类含量的影响目前国内外尚未见报道，现将我们在这方面的工作报道如下。

材 料 与 方 法

蒙古沙土鼠（Mongolian gerbil）60只，重40～60克，雄雌不拘，购自北京中国医学科学院流行病学研究所动物室，在18℃～25℃温度下饲养，每笼三只，实验前自由饮食，购回后饲养三天以上进行实验。戊巴比妥钠（Pentobarbitalum natricum）为市售分析纯级。

根据动物的性别及体重，随机分成三组：戊巴比妥组、对照组和模拟手术组各20只。在戊巴比妥和对照组动物，于术前30分钟分别给予60mg/kg体重的戊巴比妥钠和等容量的生理盐水，腹腔注射，然后在乙醚麻醉下（仅对照组）常规消毒，切开颈部腹侧皮肤，分离并暴露出左侧颈总动脉（CCA），两端结扎，中间剪断，缝合皮肤，放回笼内（每笼一只），手术在3－5分钟内完成。术后3小时，按McGraw的观察表[8]，观察动物的症状，并判断卒中指数（卒中指数的判断标准：立毛、运动减少、迟钝——1，眼睑下垂——2，直立、眼睑不能闭合、后肢外偏、打滚发作、癫痫、转圈——3）。根据动物有无打滚发作、癫痫、后肢外偏或转圈判断动物是否发生脑卒中。然后所有动物均以剪刀断头活杀，迅速将脑取出，置于冰生理盐水中，约15秒钟后，取出脑组织，用滤纸吸干脑表面的盐水，在冰玻璃板上，将脑分成三部分：左、右大脑半球和脑干。方法是：去除小脑和嗅球，沿矢状裂断离胼胝体，翻开两侧大脑半球，暴露丘脑，以内囊为界将丘脑与大脑半球分开，丘脑以下部分为脑干。脑组织分别称重后，以改良的Miller氏荧光分光光度法测定脑组织中NE、DA和5-HT的含量[9]，单位以μg/g脑组织表示。模拟手术组动物除左CCA不结扎剪断外，注射、麻醉和手术

*：解放军总医院进修生；**解放军总医院

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

过程均与对照组相同。动物均在上午 9.30～10.30之间活杀。每次实验时平均包括各组动物。

统计：单胺资料均用方差分析和Q检验，脑卒中发生率比较用x^2检验，卒中指数的比较用t检验，卒中指数与脑组织单胺含量的关系用直线回归分析。

结　　果

临床资料

模拟手术组动物无任何症状。对照组20只动物中，有10只动物出现了明显的卒中症状，卒中发生率为50%，而戊巴比妥组20只动物中，仅2只出现卒中症状，卒中发生率为10%，两组之间差异非常显著（$x^2=7.612$，$P<0.01$）。若按 McGraw 的卒中指数统计，对照组的平均卒中指数为6.2±3.7 SD，而戊巴比妥组则为1.7±2.7 SD，两组之间差别也非常显著（$t=4.102$，$P<0.01$），结果说明戊巴比妥对一侧CCA结扎的动物具有保护作用。

单胺资料

各组动物结扎同侧半球、结扎对侧半球和脑干的NE、DA和5-HT的含量如表1所示：

表1　沙土鼠左CCA结扎后3小时戊巴比妥对脑组织NE、DA和5-HT含量的影响(μg/g脑，湿重)

		模拟手术组 (n)	对照组 (n)	戊巴比妥组 (n)	F	P
NE	结扎同侧半球	0.278±0.026 (20)	0.181±0.063** (20)	0.267±0.070$^{\Delta\Delta}$ (20)	18.111	<0.01
	结扎对侧半球	0.280±0.056 (19)	0.214±0.077* (20)	0.260±0.062$^{\Delta}$ (20)	5.109	<0.01
	脑　干	0.579±0.114 (20)	0.478±0.119* (19)	0.580±0.134$^{\Delta}$ (19)	4.378	<0.05
DA	结扎同侧半球	1.164±0.177 (20)	0.871±0.376** (20)	1.201±0.215$^{\Delta\Delta}$ (20)	11.983	<0.01
	结扎对侧半球	1.125±0.178 (19)	1.103±0.256 (20)	1.204±0.240 (20)	1.072	>0.05
	脑　干	0.246±0.054 (20)	0.229±0.051 (19)	0.257±0.081 (19)	0.021	>0.05
5-HT	结扎同侧半球	0.531±0.072 (20)	0.437±0.105** (20)	0.548±0.103 (20)	7.869	<0.01
	结扎对侧半球	0.533±0.075 (19)	0.490±0.092 (20)	0.542±0.091 (20)	2.096	>0.05
	脑　干	0.889±0.098 (20)	0.870±0.121 (19)	0.949±0.112 (20)	0.661	>0.05

表内数值为平均数±标准差；括弧中为样品的数量。

** $P<0.01$，* $P<0.05$：与模拟手术组比较；$^{\Delta\Delta}$ $P<0.01$，$^{\Delta}$ $P<0.05$：与对照组比较。

由表1可见，对照组结扎同侧半球NE、DA和5-HT含量显著低于模拟手术组（P均<0.01），结扎对侧半球和脑干的NE含量也显著低于模拟手术组(P均<0.05)，5-HT有降低倾向。相反，戊巴比妥组结扎同侧大脑半球的NE、DA和5-HT的含量显著地高于对照组（P均<0.01），结扎对侧和脑干的NE含量也显著高于对照组（P均<0.05）；戊巴比妥组三个脑区的NE、DA和5-HT的含量与模拟手术组比较均无显著差异。

脑单胺类神经介质的含量与卒中指数之间的关系

将戊巴比妥组和对照组动物的卒中指数与其结扎同侧大脑半球中NE、DA和5-HT含量

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

之间分别进行相关分析，结果如图 1 — 3 所示：

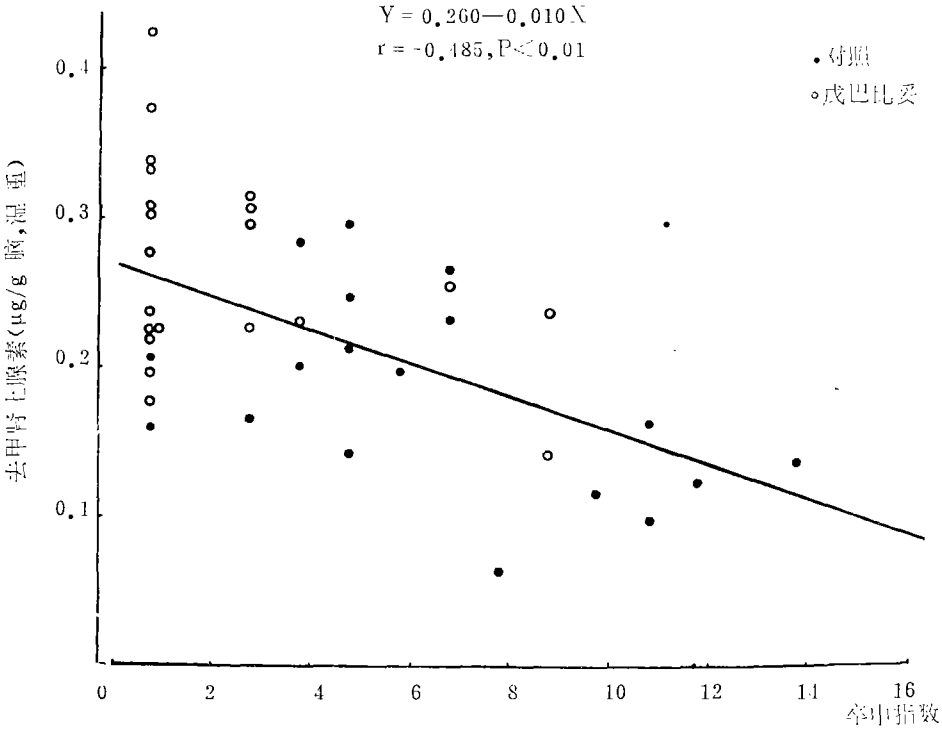


图1 动物窜中指数与结扎同侧半球去甲肾上腺素含量之间的关系

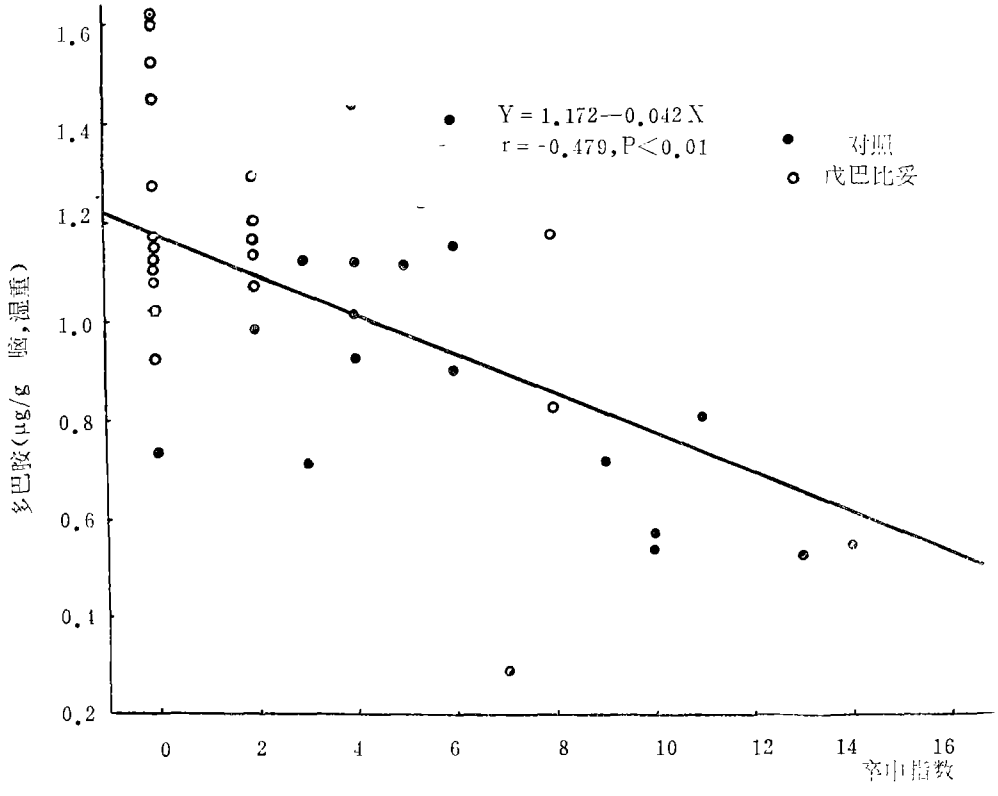


图2 动物窜中指数与结扎同侧半球多巴胺含量之间的关系

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

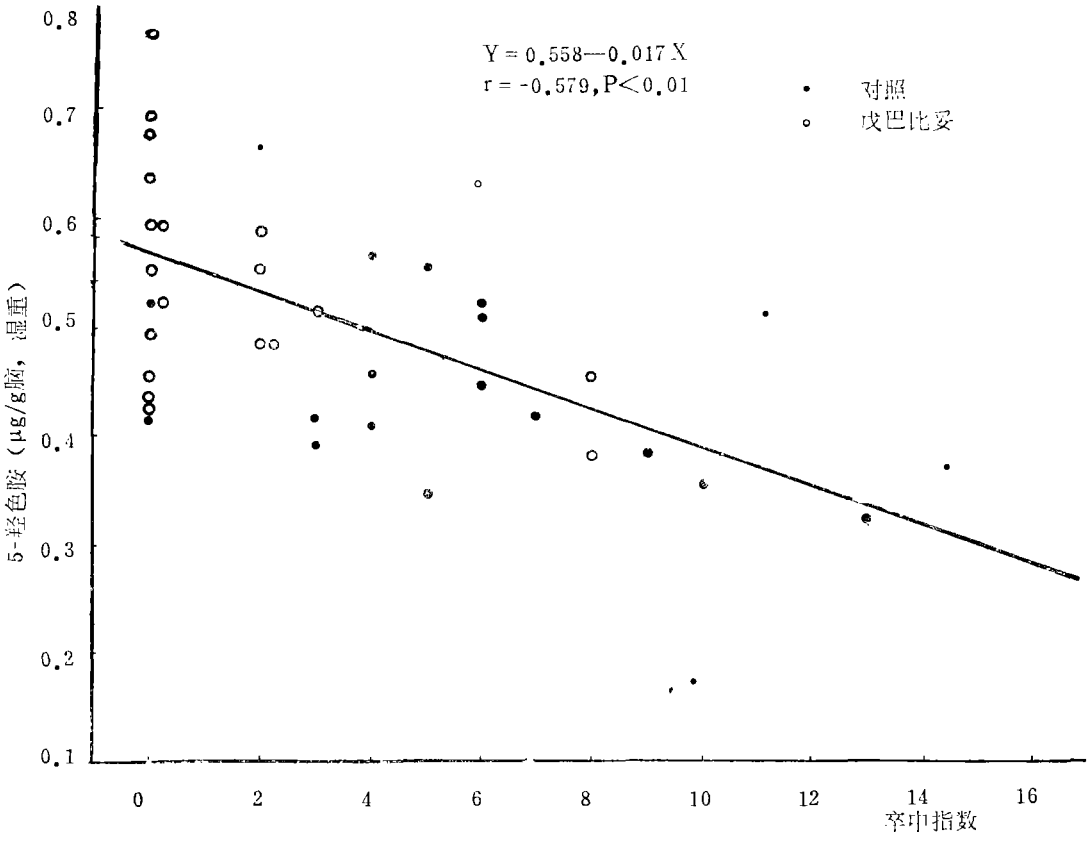


图3　动物卒中指数与结扎同侧半球5-羟色胺含量之间的关系

由图 1 — 3 所示，结扎同侧大脑半球NE、DA和 5 -HT的含量与动物的卒中指数之间呈负相关，其相关系数分别为 －0.485、－0.497和 －0.579，相关都具有非常显著的意义（P均＜0.01），说明CCA结扎后，动物的症状越重，缺血性脑组织中NE、DA和 5 -HT的含量就越低。

讨　　论

由于蒙古沙土鼠的脑底Willis环发育不全，在颈内动脉和椎基底动脉之间常缺乏后交通动脉，大脑后动脉常起自颈内动脉，大脑前动脉也有明显的变异，因此，结扎一侧CCA后，约40%～80%的动物发生缺血性脑卒中，其死亡率也在40～65%之间[8][10][11]，卒中动物均有脑梗塞的病理组织学表现[10]。本文结果表明，给予生理盐水的对照组动物，有 50%发生了卒中，该结果与大多数作者的报道相一致。相反，给予戊巴比妥钠的动物，其卒中发生率较对照组下降了40%，进一步证明了巴比妥对实验性脑缺血具有保护作用[1][2]。

有关巴比妥类药物的脑保护作用机制，过去进行了广泛的研究，有的作者认为，它们是通过抑制脑组织的氧耗量，增加缺血脑区的血流，降低颅内压，以及对抗自由基的反应等过程而发挥作用的[12]。尽管如此，这些作用仍不能满意解释其脑保护作用机制[13]。关于巴比妥类药物对缺血性脑组织单胺类神经介质含量影响尚未见文献报道。

本文研究发现，对照组动物脑缺血 3 小时其缺血性脑组织中NE、DA 和 5 -HT的含量显

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

著下降，与正常动物比较，分别下降了35.3%、25.2%和17.5%，在非缺血脑区单胺类神经介质也有不同程度的下降。相反，给予戊巴比妥钠后，缺血性脑组织中单胺类经介质NE、DA和5-HT的含量较对照组显著升高，达到正常水平，说明戊巴比妥可影响缺血性脑组中NE、DA和5-HT的代谢，改善它们的紊乱。

许多作者认为，脑缺血时，脑内单胺的异常释放是其浓度下降的主要原因，这种代谢紊乱是缺血后脑损伤和脑水肿发生发展的重要因素[6]。我们的研究还发现，脑缺血时，脑中NE、DA和5-HT的含量与脑水肿的程度间关系密切，NE、DA和5-HT越低，则脑水肿越重（待发表资料）。本文发现，缺血性脑组织中NE、DA和5-HT含量与卒中程度之间也有密切关系，这些结果进一步说明单胺类神经介质参与了缺血后脑损伤的发生发展过程。

脑缺血时，脑能量代谢发生障碍，缺血性神经元不能正常地贮存神经介质，NE、DA和5-HT等则从神经末稍中大量释出，由于其降解也受到抑制，大量的单胺进入突触间隙和脑血管周围[6][14]，它们可作为血管痉挛源引起局部脑动脉痉挛[7]；亦可作用于突触后膜[8]；儿茶酚胺可加强细胞内葡萄糖的分解，加速酸中毒和脑水肿的发生[15]。因此，改善缺血性脑组织单胺的代谢异常，对于阻止缺血后脑损伤的发展具有重要意义。本文结果说明，戊巴比妥可使缺血性脑组织NE、DA和5-HT升高到正常水平，这样就打断了由单胺代谢紊乱所致的病理过程，这可能是巴比妥类药物脑保护作用的重要机制之一。

（本工作是在解放军总医院神经介质实验室完成，对解放军总医院科训处何浩然等同志的大力支持表示衷心的感谢。）

参 考 文 献

(1) Black KL, et al; Stroke 9(2): 245, 1978
(2) Hoff JT, et al; Stroke 6(1):28, 1975
(3) Marshal LF, et al; J Neurosurg 50(1):26, 1979
(4) Belepavlovic M, et al; Anaesthesia 35(3):271, 1980
(5) Woodcock J, et al; Stroke 13(6):785, 1982
(6) Wurtman RJ, et al; J Neurosurg 40(1):34, 1974
(7) Zervas NT, et al; New Eng J Med 293(15):812, 1975
(8) McGraw CP, et al: Stroke 7(4):485, 1976
(9) Miller FP, et al; Biochem Pharmacol 19(3):435, 1970
(10) Khan KJ; Neurology (minneap) 22(5):510, 1972
(11) Harrison MJG, et al; Arch Neurol 28(6):389, 1973
(12) Feustel PJ; Stroke 12(6):858, 1981
(13) Steen PA; Anesthesiology 53(3):183, 1980
(14) Misulja BB, et al; Brain Res 104(2):373,1976
(15) Belepavlovic M, et al; Anaesthesia 35(3):235, 1980

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

Effect of Pentobarbital on Monoamine Levels in Ischemic Brain

Zhou Xinfu, et al

(Institute of Field Surgery)

The effect of pentobarbital on cerebral protection and brain monoamine levels during cerebral ischemia were studied in 60 Mongolian gerbils. The animals were randomly divided into three groups. Pentobarbital($n = 20$) and control($n = 20$) groups which underwent left common carotid artery (CCA) ligation received 60 mg/kg of Pentobarbitalum natricum and equal volume of normal saline respectively at 30 min prior to operation. Sham-operated group ($n = 20$) was treated as same as the control group with exception of not ligating CCA. The heurological deficits were evaluated and brain monoamines measured at the third nour after operation.

It was found that the stroke index was reduced, neurological deficits improved and brain norepinephrine(NE), dopamine(DA)and 5-hydroxytrytamine(5-HT) elevated to normal levels in pentobarbital-treated animals. There were significant negative correlations between stroke indexes and the levels of NE, DA and 5-HT in ischemic brain ($r = -0.485$, -0.497 and -0.579 respectively, $P < 0.01$ in all). The results suggest that the protective effect of pentobarbital on cerebral ischemia seems to be correlated to its action of improving disorders of NE, DA and 5-HT in ischemic brain.

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