

及呼吸抑制等不良反应比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表3 四组右美托咪定术中不良反应的比较(n)

组别	例数	低血压	高血压	心动过缓	呼吸抑制
A组	30	1	2	1	1
B组	30	1	1	1	1
C组	30	2	3	2	2
D组	30	3	2	3	2
χ^2	-	1.655	1.063	1.655	0.696
P	-	0.647	0.786	0.647	0.874

3 讨论

下腹部手术采用腰硬联合麻醉在临床上较为常用,镇痛及肌松效果好,费用低,但患者术中清醒,精神紧张与恐惧会给患者带来不适,因此术中镇静和记忆遗忘显得非常重要。右美托咪定以良好的镇静效果,对呼吸无抑制、术中易于唤醒的临床特点,以及可增加围手术期血流动力学稳定性^[3],起效和代谢快(静脉注射快速分布半衰期约为6 min,消除半衰期约为2 h),适合静脉输注等优点,故右美托咪定在临床上得到广泛应用^[4,5]。本研究采用小剂量右美托咪定复合腰硬联合麻醉进行镇静,以缓解患者的精神紧张情绪,减轻应激反应,并观察其对不同年龄患者顺行性遗忘的影响。顺行性遗忘程度易受到周围环境变化、手术刺激强弱、镇静药物的

种类及剂量大小以及患者心理状态等因素的影响,故本研究力求上述因素尽可能一致,并于术后24 h回访观察右美托咪定对不同年龄患者的顺行性遗忘作用的影响,结果显示右美托咪定在较年轻的两组(A组与B组)中顺行性遗忘作用无明显不同,而老年组(C组与D组)顺行性遗忘作用比较明显,并随年龄的增大明显增加。这可能是由于老年患者一般反应迟钝,应激能力较差,对镇静药物较敏感之故。总之,右美托咪定的顺行性遗忘作用对老龄患者较为明显。

参考文献

- 1 刘玲,纪风涛,刘付宁,等.右美托咪定对老年患者腰-硬联合麻醉的镇静效应[J].临床麻醉学杂志,2011,27(1):49-51.
- 2 袁静,郭长春,李涵藏.右美托咪定用于椎管内麻醉中清醒镇静的临床观察[J].现代医院,2011,11(11):29-31.
- 3 Dere K, Sucullu I, Budak ET, et al. A comparison of dexmedetomidine versus midazolam for sedation, pain and hemodynamic control, during colonoscopy under conscious sedation[J]. Eur J Anaesthesiol, 2010, 27(7):648-652.
- 4 张乐,黄绍强.右美托咪定复合罗哌卡因腰麻-硬膜外麻醉用于剖宫产术的效果分析[J].中国临床医学,2014,21(2):173-175.
- 5 朱成云.右美托咪定联合氯胺酮用于小儿眼科手术的临床观察[J].中国临床新医学,2014,7(1):39-42.

[收稿日期 2015-02-05][本文编辑 韦颖]

博硕论坛·论著

冰片和麝香酮对神经生长因子血脑屏障通透性的影响研究

赵庭鉴, 张培林, 周勇, 杨欢, 刘曼, 刘曼君

基金项目: 广西卫计委科研课题(编号: Z2013486)

作者单位: 541001 广西, 桂林市医学院附属医院新生儿科

作者简介: 赵庭鉴(1977-), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 新生儿缺氧缺血性脑损伤研究。E-mail: 936090918@qq.com

[摘要] 目的 研究冰片和麝香酮对神经生长因子血脑屏障通透性的影响。方法 选取32只出生7 d Wistar大鼠进行研究, 根据用药的不同分为麝香酮组、冰片组、对照组、冰片+麝香酮组, 每组8只, 分析比较四组大鼠神经因子透过血脑屏障的含量及神经功能行为评分。结果 冰片+麝香酮组的伊文思蓝含量、脑组织及血液中神经生长因子含量均高于其他三组, 神经功能行为评分均低于其他三组($P < 0.01$)。冰片组与麝香酮组伊文思蓝含量、脑组织及血液中神经生长因子含量、神经功能行为评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 但两组伊文思蓝含量、脑组织及血液中神经生长因子含量、神经功能行为评分均高于对照组($P <$

0.01)。结论 应用麝香酮和冰片可以提高血脑屏障的通透性,神经生长因子进入中枢神经系统的量更多,利用率更高。

[关键词] 冰片; 麝香酮; 神经生长因子; 血脑屏障通透性

[中图分类号] R 285 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2015)08-0728-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.08.07

Influences of borneol and muscone on blood-brain barrier permeability of nerve growth factor ZHAO Ting-jian, ZHANG Pei-lin, ZHOU Yong, et al. Department of Neonatal, the Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guangxi 541001, China

[Abstract] **Objective** To explore the influences of borneol and muscone on blood-brain barrier permeability of nerve growth factors. **Methods** Thirty-two Wistar rats aged 7 days old were divided into the muscone group, borneol group, control group and borneol + muscone group, with eight rats in each group. The levels of nerve growth factors passing the blood-brain barrier and neural function behavior scores of the patients in the four groups were analyzed and compared. **Results** The levels of nerve growth factors in Evans blue, brain tissue and blood of rats in the borneol + muscone group were higher than those in the other three groups. Neural function behavior score of rats in the borneol + muscone group was lower than that in the other three groups ($P < 0.01$). There were no significant differences in the content of Evans blue, level of nerve growth factors and neural functional behavior scores between the borneol group and the muscone group ($P > 0.05$). The content of Evans blue, level of nerve growth factors, neural function behavior scores in the borneol group and the muscone group were higher than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Muscone and borneol can raise the permeability of blood-brain barrier and get nerve growth factors across the blood-brain barrier better.

[Key words] Borneol; Muscone; Nerve growth factor; Blood-brain barrier permeability

血脑屏障是血液和大脑组织间的保护屏障,是机体保证脑内环境的稳定性的生理基础。血脑屏障对大脑和血液之间的物质交换具有调节作用,能够有效阻断有害物质入侵大脑,其对药物在大脑内部的转运亦有限制作用,让药物在大脑内难以保持在适宜浓度,影响对大脑疾病的治疗^[1]。中医学上认为心脏具有主神明、藏神、主血脉等作用,凡是能够开窍醒神的药物均称为开窍药。病理学研究发现,此类药物通过血脑屏障较容易,引药上行可促进药物通过血脑屏障进入脑组织,增加药物浓度,治疗疾病并保护大脑功能^[2]。为研究不同药物对神经生长因子通过血脑屏障的含量及对血脑屏障通透性的影响,2014-03~2015-03 笔者展开不同药物的分组建模研究,取得较满意效果。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 32 只出生 7 d Wistar 健康大鼠由北京实验动物中心提供,雌雄不拘,体重在 18~22 (19.6±1.5)g。在我院实验室行适应性饲养 1 周,保持室温(26℃),由专业饲养人员饲养。

1.2 实验药物 人工麝香(北京联馨药业有限公司,生产批号 20040042)、冰片(广东致信中药饮片有限公司,生产批号 20050323)。采用 1.0% 的吐温配成冰片混悬液(冰片 0.3 mg/ml)、麝香混悬液(人工麝香 0.1 mg/ml)、冰片麝香混悬液(冰片 0.3 mg/ml,人工麝香 0.1 mg/ml)。

1.3 仪器及试剂 双极射频电凝器(SDQ30),紫外分光光度计(U2001),电热恒温干燥箱(FX42),电子天平(BT224s),吐温 80(分析纯)由北京生物试剂有限公司提供,采用蒸馏水配制为 10.0% 溶液,伊文思蓝(EB),二甲基甲酰胺。

1.4 方法 氯胺 T 法 125-I 标记神经生长因子:按下列顺序依次加入 100 μg 神经生长因子,氯胺 T 液 100 μl(5 g/L 于 0.01 mol/L, pH 值 7.2, PBS), 125-II. 1MBq。混匀后置室温下 1 min,加入 Na₂S₂O₃ 100 μl 终止反应,室温静置 1 min。将混合液上样于 pH 值 7.2PBS 预平衡的葡聚糖凝胶 G-25 柱,用平衡液洗脱。分步收集洗脱液,质量分数 10% 三氯醋酸沉淀法测定标记率。合并标记率 98% 的收集液,4℃ 贮存待用。而后将标记的神经生长因子对新生大鼠进行腹腔注射,注射后分 4 组,每组 8 只。对照组不干预,麝香组(剂量为 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹)灌胃,冰片组(剂量为 3 mg·kg⁻¹·d⁻¹)灌胃,冰片+麝香组取上述剂量联合灌胃。药物组用药时间均为 1 周。在第 7 天用药前作神经行为检测;用药 7 d 后处死大鼠,对药物进行检测。

1.5 观察指标 (1)神经功能行为评分:根据以往评分稍作整改作为本次研究评分,未见神经功能缺失评为 0 分;大鼠左侧前爪不可伸直评为 1 分;大鼠行走时断续,朝侧方倾斜或画圈评为 2 分;大鼠行走时保持左侧持续转圈评为 3 分;行走时向左侧倾倒

评为4分;不能行走评为5分^[3]。(2)大脑屏障通透性通过伊文思蓝渗出脑血管外的含量评定:将大鼠麻醉后通过股静脉注入伊文思蓝溶液(20 g/L,经生理盐水配制),1 h后开胸经左心室灌注生理盐水,直至右耳心流出无色液体为止。处死大鼠取出大脑组织,滤纸吸干大脑组织表面水分,采用电子天平称取大脑组织的湿质量,然后置于试管中,加入二甲基甲酰胺4 ml,密封后在水浴(50 ℃)中放置48 h,然后进行离心处理(15 min,300 r/min),去上层清液经分光光度计测量吸光度,波长为620 nm,根据伊文思蓝的溶液标准曲线计算其含量^[4]。(3)放射性测定:1 h后以颈动脉放血法处死实验动物,小心剥去脑膜,分离脑组织,同时收集血液。待血液凝固后,分别称取1 g样本于EKCO井型C测量仪检测血和脑组织中的放射性。

1.6 统计学方法 应用SPSS13.0统计软件进行数据处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析,有总的差异后两两比较用 q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组大鼠的神经功能行为评分及伊文思蓝含量比较 冰片+麝香酮组、麝香酮组、冰片组大鼠的伊文思蓝含量均高于对照组($P < 0.01$),神经功能行为评分均低于对照组($P < 0.01$)。见表1。

表1 四组大鼠的神经功能行为评分及伊文思蓝含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	伊文思蓝含量 ($\mu\text{g/g}$)	神经功能行为评分 (分)
对照组	8	3.25 ± 1.14	3.86 ± 0.65
冰片组	8	6.35 ± 1.25	2.55 ± 0.68
麝香酮组	8	6.83 ± 1.58	2.53 ± 0.72
冰片+麝香酮组	8	11.88 ± 2.76	1.85 ± 0.34
F	-	31.49	14.88
P	-	0.0000	0.0000

注:冰片组+麝香酮组与其他三组相比, $P < 0.05$

2.2 四组大鼠脑组织和血液中125-I标记神经生长因子的含量比较 冰片+麝香酮组、麝香酮组、冰片组大鼠的125-I标记神经生长因子含量高于对照组($P < 0.01$),冰片+麝香酮组125-I标记神经生长因子含量高于麝香酮组、冰片组及对照组($P < 0.01$)。见表2。

表2 四组大鼠脑组织和血液中125-I标记神经生长因子的含量比较[($\bar{x} \pm s$), pg/g]

组别	例数	脑组织	血液
对照组	8	163.7 ± 8.7	885.6 ± 156.7
冰片组	8	196.5 ± 13.4	965.4 ± 124.5
麝香酮组	8	204.3 ± 15.9	973.1 ± 120.6
冰片+麝香酮组	8	316.7 ± 18.6	1123.2 ± 116.8
F	-	166.35	4.61
P	-	0.0000	0.0096

3 讨论

3.1 中枢神经系统损伤一般均遗留有智力以及运动障碍等后遗症,造成患者及其家庭巨大的经济和社会负担。目前已经发现100多种可以促进神经干细胞再生和神经功能修复的神经细胞因子及蛋白。但是,由于血脑屏障的存在,这些因子用药是临床医师面临的难题。围绕血脑屏障的结构以及其结构中的功能蛋白,以及针对血脑屏障的结构及蛋白,应用一些药物使药物能够透过血脑屏障,国内外的学者在这方面取得了一定的研究进展。

3.2 神经生长因子是以前体蛋白原形式合成的,前体蛋白原由305残基组成。神经生长因子的效应^[5]:(1)参与效应细胞某些结构蛋白构成及稳定性的调节;(2)诱导及增加和功能蛋白的合成;(3)调控蛋白质磷酸化和基质表达,保护神经元和促进轴突再生。目前神经生长因子已经临床广泛应用于外周神经系统的治疗,取得一定的临床效果,但是在临床中,其对中枢神经的效果却备受争议,争议的焦点也是因为怀疑其是否能透过血脑屏障。目前认为神经生长因子可以通过受损的血脑屏障,但是不能通过已经修复的血脑屏障。因此,迫切需要一些方法帮助其通过血脑屏障。

3.3 醒脑开窍类中药在临床应用中取得一定临床效果,对于其药理的研究也取得一些成果。其中研究较多,临床效果较好的有冰片、麝香等。Yu等^[6]采用荧光偏振免疫分析法,用冰片乙醇溶液灌胃,于灌服冰片后不同时间段采集脑脊液和血液标本,检测家兔对照组和冰片组血浆和脑脊液丙戊酸钠浓度,冰片组家兔脑脊液平均药物浓度升高,提示冰片可提高血脑屏障对丙戊酸钠的通透性。本研究采用分组对照的方式对大鼠进行研究,其中冰片+麝香酮组的神经功能行为评分最低,伊文思蓝含量最高,125-I标记神经生长因子含量在脑组织和血液中均最高,与其他三组相比差异有统计学意义($P < 0.01$)。而冰片组与麝香酮组相比各项无明显差异($P > 0.05$),但与对照组相比差异均有统计学意义。提示外源性的神经生长因子能够透过血脑屏障进入脑组织,与Nhan等^[7]学者研究结果一致。且冰片+麝香酮组125-I标记神经生长因子含量最高,说明冰片与麝香酮的联合使用对神经因子透过血脑屏障的促进作用更明显。因为冰片主要是从龙脑香植物树脂中提炼制成,性较寒凉,味辛且苦,中医临床具有单独使用效果欠佳,佐治效果则显著的特性。冰片相对分子质量为154.24,是小分子脂溶性单萜类物质,本身

极易透过血脑屏障,与其他药物联合使用可促进药物透过血脑屏障。麝香则为成熟雄性动物香囊中分泌的物质经干燥后提炼而来,具有通窍醒神的作用,与龙脑具有相似药理。麝香性温和,味辛且苦,可应用于临床各种神昏闭证的治疗。相关研究证实麝香在大脑组织中具有较稳定的药效,且代谢较缓,说明麝香酮对大脑组织具有特定的亲和性,能够归经入脑,醒脑开窍^[8]。本次研究将其与冰片联合使用并与不用药物和单独用药大鼠进行比较研究,发现联合用药组神经生长因子的含量高于其他三组。说明联合用药能够有效促进神经生长因子透过血脑屏障。冰片与麝香均为芳香类物质,其单独使用也具有促进神经生长因子透过血脑屏障的作用,但效果较联合用药差,因此建议临床选择联合用药。

综上所述,冰片联合麝香酮使用可明显促进神经生长因子透过血脑屏障,证实其具有改善血脑屏障通透性的作用,可以增加神经生长因子的应用效果和范围。

参考文献

- 1 吕旭潇,孙明江,孙凤志. 冰片促进药物透过血脑屏障的研究进展[J]. 中国中药杂志,2012,37(7):878-881.
- 2 石贺元,宋宛珊,黄燕. 脑清喷鼻微乳对急性脑梗死大鼠血脑屏障通透性影响及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(20):166-171.
- 3 李咪咪,刘芳,刘亦伟,等. 高压氧联合中药冰片对大鼠血脑屏障丙戊酸钠透过率的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志,2014,36(9):667-670.
- 4 郭平,周其全,罗涵,等. 七叶皂苷钠对低氧暴露下大鼠血-脑脊液屏障通透性变化的影响及其抗渗漏机制研究[J]. 解放军医学杂志,2012,37(2):98-103.
- 5 谢岸团. 神经生长因子对子宫腺肌病基质细胞生存率及雌激素受体 α 表达的影响[J]. 中国临床新医学,2011,4(10):935-938.
- 6 Yu B, Ruan M, Dong X, et al. The mechanism of the opening of the blood-brain barrier by borneol: a pharmacodynamics and pharmacokinetics combination study[J]. J Ethnopharmacol,2013,150(3):1096-1108.
- 7 Nhan T, Burgess A, Cho EE, et al. Drug delivery to the brain by focused ultrasound induced blood-brain barrier disruption: quantitative evaluation of enhanced permeability of cerebral vasculature using two-photon microscopy[J]. J Control Release,2013,172(1):274-280.
- 8 曾绘域. 芳香开窍药对血脑屏障通透性影响的研究进展[J]. 吉林中医药,2013,33(10):1078-1080.

[收稿日期 2015-03-16][本文编辑 韦所苏]

博硕论坛·论著

超脉冲二氧化碳点阵激光联合湿润烧伤膏治疗痤疮瘢痕的临床观察

李凤春, 何仁亮, 杨志波, 许教雄, 黄莉宁

作者单位: 528429 广东,中山市黄圃人民医院皮肤科(李凤春,许教雄); 510091 广州,广东省皮肤病医院皮肤科(何仁亮,黄莉宁); 410005 长沙,湖南省中医院皮肤科(杨志波)

作者简介: 李凤春(1982-),女,医学硕士,主治医师,研究方向:皮肤激光美容。E-mail:sanmao0109@163.com

通讯作者: 何仁亮(1968-),男,医学硕士,主任医师,研究方向:皮肤外科及皮肤美容。E-mail:hrenl1012@163.com

[摘要] 目的 观察超脉冲二氧化碳点阵激光联合湿润烧伤膏治疗痤疮瘢痕的临床疗效。方法 将60例痤疮瘢痕患者随机分为两组,每组30例,治疗组采用超脉冲二氧化碳点阵激光联合湿润烧伤膏进行治疗,对照组采用超脉冲二氧化碳点阵激光联合红霉素眼膏进行治疗,观察比较两组临床疗效,并随访半年。结果 治疗组瘢痕改善指数明显优于对照组,差异有统计学意义($Z=2.170, P=0.029$)。结论 超脉冲二氧化碳点阵激光联合湿润烧伤膏治疗痤疮瘢痕疗效优于超脉冲激光联合红霉素眼膏方法治疗,无明显副作用,且使用方便,效果良好。

[关键词] 二氧化碳点阵激光; 湿润烧伤膏; 红霉素眼膏; 痤疮瘢痕

[中图分类号] R 758.73 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2015)08-0731-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.08.08