

银杏叶提取物对坐骨神经再生的影响

武震¹, 刘晓化¹, 李魁章¹, 曲建波¹, 马龙¹, 王海亮²

(1. 武警黑龙江总队医院外二科, 黑龙江 哈尔滨 150076; 2. 黑龙江中医药大学附属一院)

摘要 目的: 研究银杏叶提取物局部应用对坐骨神经再生的影响。方法: 选 Wistar 大鼠 32 只, 随机分为银杏叶提取物组和对照组。在双目放大镜下切断两组大鼠右侧坐骨神经, 于神经损伤处和周围肌肉间隙内注射药物后立即行缝合术。2 周后进行坐骨神经功能指数、电生理学和组织形态学观测评定。结果: 银杏叶提取物组各项指标均优于对照组, 其坐骨神经功能指数的恢复、神经纤维的生长速度及数量明显优于对照组。结论: 银杏叶提取物局部应用可有效促进大鼠坐骨神经损伤的早期再生, 加快神经再生速度与神经功能恢复。

关键词 坐骨神经; 创伤和损伤; 银杏叶提取物; 神经再生

Experimental study of the extract of Ginkgo Biloba leaves influence on regeneration of sciatic nerve WU Zhen, LIU Xiaohua, LI Kuizhang, QU Jianbo, MA Long, WANG Hai-liang. Second Department of Surgery, Heilongjiang Provincial Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Harbin Heilongjiang, 150076, China

Abstract Objective: To study the effect of extract of Ginkgo Biloba leaves (EGB) on the repair of sciatic nerve injury. **Methods:** Thirty two Wistar rats were randomly divided into a EGB group and a control group. Under binoculars, the sciatic nerve in the right side of rat was cut off and drugs were injected into the injury points and around the compartment of muscles, then suture was immediately performed. After 2 weeks, the following items as sciatic nerve functional index (SFI), electrophysiology and histomorphology were determined. **Results:** EGB group had motor nerve conduction, and showed more nerve fibers, bigger axon diameter than control group. SFI and motor nerve conduction velocity (MNCV) in EGB group were significantly higher than those in control group. **Conclusion:** EGB could promote regeneration of injured peripheral nerves and speed up the process of nerve regeneration at early stage.

Key words Sciatic nerve; Wounds and injuries; Extract of Ginkgo Biloba leaves (EGB); Nerve regeneration

周围神经完全损伤后, 所属感觉、运动和营养作用丧失, 对肢体功能影响很大, 若不修复神经, 肢体功能不易恢复, 尤其是感觉和营养方面是无法补救的^[1]。然而, 周围神经损伤修复后的疗效仍不理想, 其中原因之一是缺乏经济有效和使用方便的促进神经再生的药物, 因此, 我们设计了动物实验来研究银杏叶提取物局部应用对坐骨神经再生的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物 成年 Wistar 清洁级雌性大鼠 32 只, 体质量 220~250 g, 购自黑龙江中医药大学实验动物中心。

1.2 药品及试剂 金纳多(银杏叶提取物注射液, EGB): 德国威玛舒培博士药厂生产(进口药品注册证号: BX20010117)。苯巴比妥钠: 天津市氨基酸公

司人民制药厂生产(批号: 20000921)。氨苄青霉素粉剂: 哈药集团制药总厂生产(批号: 20010320)。

1.3 动物模型的建立^[2] 选取雌性 Wistar 大鼠 32 只, 体质量 220~250 g, 按手术先后随机分成银杏叶提取物组(EGB)和对照组, 每组 16 只。将大鼠用 1% 苯巴比妥钠(50 mg/kg)作腹腔内注射麻醉, 无菌条件下统一在大鼠右侧臀部行 1.5 cm 切口, 于臀肌间隙显露坐骨神经, 在 5 倍双目放大镜下将梨状肌下缘下 1 cm 范围仔细游离后, 距梨状肌下缘 0.5 cm 处用刀片横行切断神经, 按不同处理方法即刻于神经切断处及周围肌肉内注射药物。EGB 组注射药液 0.5 ml (EGB 3.5 mg/ml, 银杏黄酮苷 0.48 mg/ml), 对照组注射生理盐水 0.5 ml, 用 7/0 无创尼龙针线原位行神经外膜吻合术, 每条神经缝合 2 针, 缝合时根据断面神经轴突分布情况和神经干表面营养血管走行情况, 保持神经的对合平直且无扭转, 缝合神经

后分层缝合切口。术后两组大鼠分笼饲养,条件相同,均饮用氨苄青霉素水剂 7 d,术后 7 d 开始进行坐骨神经功能指数(SFI)评定,术后 14 d 处死。

1.4 SFI 测定 自制大鼠足印行走箱,长 50 cm,宽 15 cm,高 20 cm,通道远端放置一个鼠箱,单侧开门。行走箱箱底放置与行走箱等长、等宽的白纸。用碳素墨水浸染大鼠双后足,放入行走箱近端,让其向远端行走,可记录大鼠双侧后足足印每侧 3~4 个。选实验侧足(E)和正常侧足(N)足印测定 3 个变量(见图 1):①足印长度(podogram length, PL):即从足跟到足尖的距离;②足趾宽度(width between the first and fifth toes, TW):第 1 趾到第 5 趾连线距离;③中间足趾距离(inter-toes distance, IT):第 2 趾到第 4 趾连线距离。测量精确到毫米,每次使用最长的一组数据。将 3 个变量带入 Bain 公式计算 SFI^[3]。SFI = -38.3(EPL - NPL)/NPL + 109.5(ETW - NTW)/NTW + 13.3(EIT - NIT)/NIT - 8.8

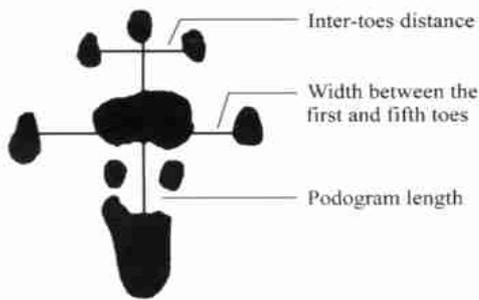


图 1 大鼠足印
Fig. 1 Rat podogram

1.5 电生理学检查 术后 14 d 记录足印后处死大鼠,沿手术切口入路暴露切取右侧坐骨神经全长,置于台氏液中,电极置于神经吻合口两侧各 2.5 cm 处,采用 PCLab 生物信号采集处理系统(黑龙江中医药大学生理教研室提供)记录诱发电位并计算坐骨神经运动传导速度(MNCV)。

1.6 组织学观察 电生理检测后将神经用中性甲醛液固定,石蜡包埋,分别取坐骨神经缝合段 3 mm 作纵切片,缝合段近、远侧各 3 mm 作神经干横切片,作 HE 染色,光镜观察。

1.7 统计学处理 将各组大鼠 SFI 和 MNCV 的数据采用均数和标准差计算,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 实验组大鼠一般状态 术后 2 组大鼠均无明显异常行为。术后 24 h 起睡眠和食欲无明显变化,

无一例出现伤口感染或死亡。EGB 组大鼠右侧坐骨神经表面普遍比对照组光滑,容易从组织中分离和显露,外膜血管丰富。

2.2 坐骨神经功能指数测定 术后 14 d 分别观察测定 2 组大鼠 SFI,对照组 2 只大鼠无法获得可测量资料。结果显示:EGB 组的 SFI(-65.75 ± 2.40)明显优于对照组 SFI(-95.33 ± 9.36),*t* = 12.2,差异有显著性意义(*P* < 0.01)。

2.3 电生理学测定结果比较 术后 14 d 测定的运动神经传导速度结果经统计分析,EGB 组(1.21 ± 0.23) m/s 明显优于对照组(0 m/s),*t* = 20.957,差异有显著性意义(*P* < 0.01)。

2.4 组织学结果比较 术后 14 d 见神经缝合口的神经外膜均已融合,光镜观察见 EGB 组雪旺细胞增生成索,轴突再生出现许多小枝,新生的轴突分支长入雪旺细胞索内,与相应细胞组织重新建立联系,对照组神经纤维再接未成,轴突和髓鞘溃变断裂,新生的轴突分支纠缠成团。

3 讨论

周围神经损伤后,其所支配肌肉、皮肤的运动、感觉功能即发生障碍,甚至完全丧失而影响功能,属中医的经络伤、痿证范畴。祖国医学对周围神经损伤发病过程的解释主要是早期气滞血瘀,经络不通;中晚期气血两虚,经气不续。治宜补气生肌,活血通络^[4]。EGB 对中枢神经系统损伤的保护及损伤神经元的恢复作用已获得实际效果,被认为是治疗脑功能损害的有效药物,已大量临床应用。本实验中 EGB 组术后 14 d 光镜下可见雪旺细胞增生成索,与相应细胞组织重新建立联系,而对照组轴突和髓鞘溃变断裂,神经纤维再接未成,且未测得运动神经传导速度,可以说明 EGB 影响了局部的微循环,改善了微环境条件,从而缩短了瓦勒变性期,促进了神经早期再生。

张烽等^[5]发现 EGB761 腹腔给药有促进大鼠坐骨神经再生及减少神经元凋亡的作用。银杏叶提取物为第四代银杏叶提取制剂,标定含有 24% 的银杏黄酮苷和 6% 的萜类^[6]。现已证实的药理作用有:①中和及清除自由基;②提高缺血组织对氧及葡萄糖的利用;③改善微循环;④保护线粒体及稳定生物膜;⑤增加某些神经递质受体的数量。我们认为,局部应用 EGB 促进大鼠坐骨神经早期再生的机制主要如下:①提高缺血神经细胞对氧及葡萄糖的利用,增加神经细胞的生存力;②有效地清除自由基,降低局

部氧化代谢水平,减少对神经组织的破坏;③改善损伤处的微循环,提高微动脉血流量,提高巨噬细胞活性,加快变性坏死物质的清除;④通过线粒体和生物膜的保护及神经递质受体的增加,促进雪旺氏细胞增生分裂,促进轴浆流的恢复,缩短瓦勒氏变性期。总之,可以说是通过影响微循环,调节了神经再生微环境,促进了周围神经的早期再生。

参考文献

1 陆裕朴.实用骨科学.北京:人民军医出版社,1991.855-872.

2 徐建广,顾玉东.大鼠坐骨神经显微解剖及其意义.上海医学,1999,22(3):15.
 3 Bain JR, Mackinnon SE, Hunter DA. Functional eral nation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve in the rat. Plast Reconstr Surg, 1989, 83(1): 129-136.
 4 何振辉.补气通络方对大鼠坐骨神经损伤后小腿三头肌湿重的影响.中国中医骨伤科杂志,2001,9(1):10.
 5 张烽,顾玉东.中药 EGB24/6 对鼠坐骨神经损伤后神经元保护的实验研究.中华医学杂志,2000,80(5):230-231.
 6 李开泉.银杏叶的化学研究.江西中医学院学报,2002,14(1):61.

(收稿日期:2004-05-20 本文编辑:连智华)

• 短篇报道 •

骨创伤合并糖尿病手术时机的探讨

高宏,杜学忠,朱式仪

(天津中医学院第一附属医院骨科,天津 300193)

我院自 2000 年 11 月-2003 年 11 月手术治疗骨创伤合并糖尿病患者 23 例,经过降糖药治疗后均择期实施手术治疗,现总结分析如下。

1 临床资料

本组 23 例,男 7 例,女 16 例;年龄 56~89 岁,平均 72.5 岁。骨折部位:股骨粗隆间骨折 5 例,股骨颈骨折 13 例,股骨髁上骨折 2 例,踝关节骨折 3 例。

糖尿病与合并症:本组 23 例均为 II 型糖尿病,大多数患者入院前未诊断糖尿病,也未进行饮食控制或不正规降糖药治疗。入院时空腹血糖 9~12 mmol/L,平均 10.5 mmol/L,餐后血糖 14~17 mmol/L,平均 15.5 mmol/L。合并高血压 12 例,脑血栓 12 例,肾功能不全 4 例,心功能不全 2 例,酮症酸中毒 2 例。

2 治疗方法

2.1 术前处理 患者入院后均全部检查肝功、肾功、心肌酶、电解质、心电图、胸透及空腹血糖、餐前血糖、酮体等。应用短效胰岛素加长效胰岛素如诺和灵皮下注射及口服降糖药,适当控制三餐前血糖于 6~7 mmol/L、尿糖阴性。糖尿病控制方法:根据三餐前血糖值决定用药量,饭前 15~30 min 应用,胰岛素开始用量 $U = \text{体重}(\text{kg}) \times 100 \times 0.6 \times [(\text{血糖量} - 5.6) \div 1000] \div 11.1$ 。此处乘以 1000 为 kg 换算成 g,0.6=60%,为体液总量占体质量的百分数,5.6 为血糖正常值(5.6 mmol/L),11.1 表示每利用 11.1 mmol 葡萄糖需胰岛素 1 U,按 24 h 尿糖量计算剂量每 2~4 g 用胰岛素 1 U。

2.2 手术时机及术式 一般情况及心脏功能良好,术前检查无禁忌证,三餐前血糖值在 6~7 mmol/L、尿糖阴性、酮体阴性,平稳 3~5 d 后进行手术。术式有空心钉内固定术、DHS 内固定术、DCH 内固定术、人工髋关节置换术、钢板螺钉内固定术。

2.3 术中及术后处理 手术日晨空腹,不给胰岛素皮下注射

及口服降糖药。术中根据体液需要给予 5% 葡萄糖液加普通胰岛素 4 U,控制血糖 < 8 mmol/L 预防低血糖及酮症酸中毒。术后继续监测三餐前血糖、尿糖、酮体、电解质、心电图变化,根据三餐前血糖值决定进行调整所需胰岛素用量,使三餐前血糖控制于 6~7 mmol/L、尿糖阴性。

3 治疗结果

本组 23 例患者经降糖治疗后,平均 5 d 均能达到正常水平(6~7 mmol/L 以下),在平稳 3~5 d 后进行手术。术中及术后均未出现糖尿病等异常表现,无一例死亡,术后 2 周伤口 I 期愈合,无一例感染并发症,脑梗塞复发 1 例。术后随访 2~32 个月,平均 18 个月,骨折愈合及功能恢复满意。疗效:优,生活完全自理,无症状,16 例;良,生活完全自理,伴有轻微症状,5 例;可,生活部分自理,2 例;差,生活不能自理,本组无。

4 讨论

为了提高患者的手术耐受力,根据患者糖尿病的轻重程度不同,在手术前必须采取以下措施:①完善各项检查,明确糖尿病的轻重程度及有无合并症;②根据三餐前血糖值的不同,应用普通胰岛素或长效胰岛素,将三餐前血糖控制在 6~7 mmol/L 范围内是最安全的;③术前预防和处理合并症,特别是酮症酸中毒。如存在尿酮体,为手术禁忌证,给予补液及降糖药,纠正尿酮体;④术前纠正肝肾功能,水电解质紊乱;⑤术前与相关科室会诊,特别是麻醉科,防止术中出现高血糖或低血糖;⑥术前三餐前血糖控制在 6~7 mmol/L 范围内,平稳 3~5 d 后实行手术,平稳 3 d 进行空心钉内固定术,平稳 5 d 进行 DHS 内固定术、DCH 内固定术、人工髋关节置换术、钢板螺钉内固定术;⑦术后继续控制三餐前血糖及预防伤口感染、褥疮、泌尿系统及呼吸系统感染、下肢静脉炎及静脉血栓等并发症;⑧预防性抗生素应用,术前 3 d 开始应用及术后应用至体温、血常规正常;⑨早期指导患者行功能练习,及早下床活动,促进肢体功能恢复。

(收稿日期:2004-02-11 本文编辑:李为农)