

氟比洛芬酯脂微球注射液对大鼠坐骨神经损伤的保护作用

刘堂红¹, 何敏¹, 毛婷婷¹, 杨玉宇¹, 张玮¹, 曹殿青^{2*}, 许碧莲³ (1. 广东医科大学, 广东湛江 524023; 2. 广东医科大学附属医院麻醉科, 广东湛江 524001; 3. 广东医科大学药理教研室, 广东湛江 524023)

摘要: 目的 观察氟比洛芬酯脂微球注射液(商品名凯纷)对大鼠坐骨神经损伤的作用。方法 40只雌性SD大鼠随机分成4组: A组(空白对照组)不作任何处理, B组(生理盐水组)给予生理盐水, C组(利多卡因组)给予2%利多卡因进行坐骨神经周围注射, D组(利多卡因+凯纷组)在注射利多卡因30 min后注射凯纷。观察各组大鼠的神经功能损伤情况, 检测血清和神经组织中丙二醛含量, 并作坐骨神经病理学检查。结果 C组中血清MDA含量高于B、D组($P<0.05$), 而各组神经组织中丙二醛含量差异无统计学意义($P>0.05$)。C组中坐骨神经损伤评分高于A、B、D组($P<0.01$)。结论 氟比洛芬对大鼠坐骨神经损伤具有一定的保护作用。

关键词: 利多卡因; 坐骨神经损伤; 氟比洛芬; 神经保护

中图分类号: R 614

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2018)01-0053-03

Protective effect of flurbiprofen axetil injection on sciatic nerve injury in rats

LIU Tang-hong¹, HE Min¹, MAO Ting-ting¹, YANG Yu-yu¹, ZHANG Wei¹, CAO Dian-qing^{2*}, XU Bi-lian³

(1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China; 2. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China; 3. Department of Pharmacology, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China)

Abstract: Objective To observe the effect of flurbiprofen axetil injection (Kaifen) on sciatic nerve injury in rats. Methods Forty female SD rats were randomly divided into four groups. Groups A (blank control group), B (saline group), C (lidocaine group), and D (lidocaine + Kaifen group) were injected with nothing, saline, 2% lidocaine around the sciatic nerve, and flurbiprofen 30 minutes after lidocaine injection. The neurological impairment, serum and neural content of malondialdehyde, and pathological examination of sciatic nerve were performed in all groups. Results Serum level of malondialdehyde was higher in Group C than in Groups B and D ($P<0.05$), while neural level of malondialdehyde was comparable among all groups ($P>0.05$). The neurological impairment of sciatic nerve was increased in Group C compared with Groups A, B and D ($P<0.01$). Conclusion Flurbiprofen can provide a protective effect on the sciatic nerve injury in rats.

Key words: lidocaine; sciatic nerve injury; flurbiprofen; neuroprotection

随着周围神经阻滞的广泛应用, 局部麻醉药的神经毒性作用已引起人们的关注, 研究表明利多卡因神经毒性并发症时有发生^[1-2]。氟比洛芬酯脂(商品名凯纷)为抑制环氧化酶(COX), 可减轻机体内部炎症反应^[3], 目前其对神经损伤保护作用的文献报道尚少。本实验通过观察凯纷对大鼠坐骨神经药物损伤的影响, 初步探讨其对周围神经损伤的保护作用。

1 材料和方法

1.1 实验动物与药品

健康雌性SPF级SD大鼠40只, 由广东省医学动物实验中心提供, 体质量220~250 g。40只随机分为A组(完全空白组)、B组(生理盐水组)、C组(利多卡因损伤组)、D组(利多卡因+凯纷组)4组, 每组10只。氟比洛芬酯脂微球注射液(规格: 5 mL 50 mg, 由北京泰德制药有限公司提供), 盐酸利多卡因注射液(规格: 5 mL 100 mg, 由上海禾丰制药有限公司提供), SOD试剂盒由南京建成生物医学工程研究所提供。

1.2 方法

1.2.1 大鼠坐骨神经周围注射 A组不作任何处理,

收稿日期: 2017-10-12; 修订日期: 2017-12-20

作者简介: 刘堂红(1990-), 男, 在读硕士研究生。

通信作者: 曹殿青(1971-), 男, 博士, 主任医师, 硕士生导师。

直接进行取材。B组首剂量0.25 mL/(100 g·每条腿)注射生理盐水,之后每隔12 h按0.15 mL/(100 g·每条腿)的剂量注射生理盐水6次,最后一次注射完成后2 h进行取材。C组首剂量0.25 mL/(100 g·每条腿)注射2%利多卡因药液,之后每隔12 h按0.15 mL/(100 g·每条腿)注射利多卡因药液6次,最后一次注射完成后2 h进行取材。D组按首剂量0.25 mL/(100 g·每条腿)注射利多卡因药液,之后每隔12 h按0.15 mL/(100 g·每条腿)注射利多卡因药液6次,而且每次注射利多卡因药液30 min后按0.3 mL/每条腿注射凯纷注射液,最后一次注射完成后2 h进行取材。

1.2.2 心脏血清丙二醛(MDA)浓度检测^[4] 按照如上操作要求后,各组分别进行取材。腹腔注射3%戊巴比妥钠(30 mg/kg),心脏取血6~8 mL,做好标记,于4℃环境中静置2 h。取上清液0.03 mL与生理盐水1.47 mL配制成1:49的上清液稀释液。放入离心机以2 000 r/min离心10 min,取上清液。使用MDA试剂盒分别测得上清液MDA含量。使用考马斯亮蓝试剂盒分别测得上清液的考马斯亮蓝含量。

1.2.3 两侧坐骨神经的处理 分离两侧坐骨神经,尤其选取注射药液部位神经。左侧坐骨神经置于中性福尔马林溶液24 h后,根据HE染色试剂盒说明书进行染色制片。按照坐骨神经组织切片损伤评分标准^[5]给每张玻片评分。称量右侧坐骨神经的质量,以神经质量(g):生理盐水(mL)=1:99的比例研磨成组织匀浆。以2 000 r/min离心10 min取上清液。根据MDA试剂盒说明书检测测得神经组织中的MDA含

量。根据考马斯亮蓝试剂盒说明书检测测神经组织中的考马斯亮蓝含量。

1.2.4 神经组织切片评分 评分标准参考文献^[5-6],在神经细胞数目、细胞浆液、细胞核形态、神经纤维细胞密度及排列、周围间质及小血管内炎症细胞数目等方面进行评分。

1.3 统计学处理

应用SPSS17.0软件进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析及 q 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

在神经细胞数目、细胞浆液、细胞核形态、神经纤维细胞密度及排列、周围间质及小血管内炎症细胞数目等方面,A、B组并未有明显的差别;C组与A、B组比较,神经细胞数目明显减少,细胞核出现部分变性,神经纤维细胞密度减小且排列紊乱,周围间质及小血管内充斥大量炎症细胞;D组与C组比较,神经细胞数目有所增加,神经纤维细胞排列未见明显紊乱,周围间质及小血管内充斥少量炎症细胞。详见图1。

在心脏血清MDA浓度方面,A、B两组差异无统计学意义($P > 0.05$);C组高于B、D组($P < 0.05$)。在左侧坐骨神经损伤评分方面,A、B组间差异无统计学意义($P > 0.05$),A、B、D组低于C组($P < 0.01$)。各组间的右侧坐骨神经MDA浓度差异均无统计学意义($P > 0.05$)。详见表1。

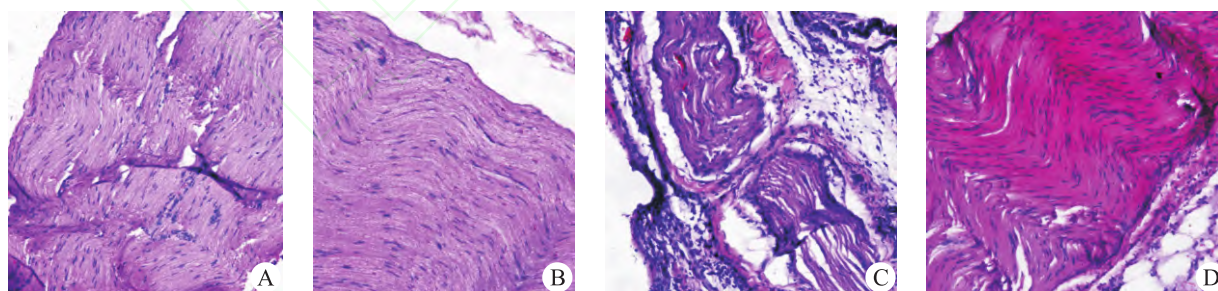


图1 4组大鼠的坐骨神经组织切片检查结果

表1 各组心脏血清MDA、坐骨神经损伤及MDA的变化 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	心脏血清MDA/(mmol/L)	左侧坐骨神经损伤评分	右侧坐骨神经MDA/(mmol/L)
A	1.644 ± 1.969	1.111 ± 0.781^{ce}	7.777 ± 3.502
B	0.947 ± 0.552^d	1.778 ± 0.833^{ce}	5.371 ± 2.156
C	2.757 ± 1.479^b	6.889 ± 0.782^{ac}	4.894 ± 4.548
D	1.222 ± 0.605^d	4.875 ± 0.835^{ac}	5.020 ± 1.485

与B组比较: ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$; 与C组比较: ^c $P < 0.01$, ^d $P < 0.05$; 与D组比较: ^e $P < 0.01$

3 讨论

临床或实验研究表明,所有局部麻醉药具有一定的潜在的神经毒性,长期、高浓度或大剂量使用,可能会造成永久性的神经损害^[1];如何减轻局麻药神经毒性,已成为广大麻醉医生关注的焦点。

因手术相关操作可能导致神经损伤,如止血带或其他对神经的直接机械应力,如牵引、横断、压迫、挫伤、缺血和拉伸等^[1],故本文设计了完全空白对照组(A组)、生理盐水组(B组),结果发现:A、B两组的各项指标差异无统计学意义,说明手术操作未对大鼠坐骨神经造成机械性损伤,不影响实验结果。目前已经确定的局部麻醉药的毒性有多种途径,却没有发现唯一的主要途径^[7-8]。现认为局部麻醉药可对线粒体产生一定程度的损害作用,使ATP生成减少^[9],其结果可能与神经细胞的氧化应激有关。C组的心脏血清MDA浓度高于B组($P<0.05$),且左侧坐骨神经病理切片中神经细胞数目明显减少、细胞核出现部分变性、神经纤维细胞密度减小且排列紊乱、周围间质及小血管内充斥大量炎症细胞等损伤评分显著升高,说明利多卡因对大鼠坐骨神经造成了一定的药物性损伤。

D组较C组的心脏血清MDA浓度有所下降($P<0.05$),左侧坐骨神经病理切片中神经细胞数目有所增加、神经纤维细胞排列未见明显紊乱、周围间质及小血管内充斥少量炎症细胞,左侧坐骨神经损伤评分有所降低,说明凯纷对利多卡因所造成的大鼠坐骨神经药物性损伤具有一定的保护作用。其机制可能与选择性环氧化酶抑制剂(COX-2)的神经保护作用有关^[10]。据相关文献报道,脊髓损伤后可以诱导COX-2表达,造成相应组织损伤^[11];COX-2在一定程度上改变可改变细胞内ATP含量以及内部超微组织结构^[12],减轻细胞的氧化应激反应。本实验中各组的右侧坐骨神经MDA浓度差异均无统计学意义($P>0.05$),可能与本实验大鼠神经组织标本的量较少,且取大鼠神经组织的匀浆液时未将组织充分研

磨有关。

综上所述,氟比洛芬酯脂微球注射液能减轻2%利多卡因对神经细胞的损伤,具有一定的神经保护作用,然而具体作用机制、最佳给药途径与剂量仍有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Verlinde M, Hollmann M W, Stevens M F, et al. Local anesthetic-induced neurotoxicity[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 339.
- [2] 吴黄辉, 陈国忠, 王玉同. 局麻药神经毒性的研究进展[J]. *神经解剖学杂志*, 2013, 29(2): 214-220.
- [3] Chen J Q, Wu Z, Wen L Y, et al. Preoperative and postoperative analgesic techniques in the treatment of patients undergoing transabdominal hysterectomy: a preliminary randomized trial[J]. *BMC Anesthesiol*, 2015, 15(1): 70.
- [4] 雷长国, 蔡林, 余跃生, 等. 补中益气汤对坐骨神经损伤大鼠血清SOD和MDA的影响[J]. *黔南民族医学学报*, 2016, 29(1): 48-50.
- [5] 张重. 鞘内注射不同浓度罗哌卡因在不同时间点对大鼠脊髓神经毒性的影响及其机制的研究[D]. 中南大学, 2009.
- [6] 李开富. FK506对大鼠脊髓损伤后轴突导向因子slit-2mRNA和蛋白表达的影响[D]. 福建医科大学, 2011.
- [7] Nouette-Gaulain K, Capdevila X, Rossignol R. Local anesthetic 'in-situ' toxicity during peripheral nerve blocks: update on mechanisms and prevention[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2012, 25(5): 589-595.
- [8] Brull R, Hadzic A, Reina M A, et al. Pathophysiology and etiology of nerve injury following peripheral nerve blockade[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2015, 40(5): 479-490.
- [9] 卢俊. 布比卡因致SH-SY5Y细胞损伤中ROS爆发及其作用靶点的研究[D]. 南方医科大学, 2011.
- [10] 李勇. 帕瑞昔布钠对老年大鼠术后认知能力的影响[D]. 泸州医学院, 2014.
- [11] 罗文. 曲美他嗪与帕瑞昔布钠联合给药对急性心肌梗死期大鼠心脏的保护作用[D]. 广州医学院, 2011.
- [12] 李波, 杨欣国, 冷立娟. 环氧化酶抑制剂干预心肌缺血损伤的实验研究[J]. *心脏杂志*, 2004, 16(2): 113-115.