

颅痛定对实验动物血液流变学的影响*

杨士友 孙 备 裴月梅(安徽省药物研究所 合肥 230022)

摘要 给予大鼠灌胃颅痛定,对实验性高粘模型大鼠的血液流变学指标有明显改善作用,可使红细胞压积、血浆和全血比粘度显著降低,对大鼠体外血栓形成和血小板粘附有明显抑制作用;并能明显降低 ADP 所致的小鼠血栓性死亡率。

关键词 颅痛定 血液流变学

Effect of Lutongding Granule on the Hemorheology Parameters in Experimental Animals

Yang Shiyou, Sun Bei, Pei Yuemei (Anhui Institute of Pharmacy, Hefei, 230022)

Abstract: Lutongding Granule given ig at a dosage of 4 or 2g/kg can significantly improve the hemorheology parameters in experimental hyperviscosity model rats, leading to decrease of Hct, plasma viscosity, whole blood viscosity of rats. This drug can also inhibit experimental thrombosis and platelet adhesion, obviously decrease the mouse mortality induced by ADP.

Key words: Lutongding, Hemorheology parameter

颅痛定是由当归、川芎、白芷、细辛、防风等中药组成的复方制剂,临床上用以治疗血管神经性头痛,效果满意^[1],前文报道了颅痛定对动物软脑膜微循环及脑组织血流量的影响^[2],本文报道其对大鼠血液流变学的影响。

1 材料

1.1 药物 颅痛定颗粒剂,由本所自制:取处方药味,经提取挥发油后,水提,醇提,浓缩,干燥,制粒,加入挥发油(为当归、川芎等药材的混合挥发油,主要含亚丁基苯酞、川芎内酯、甲基丁香油酚等),混匀,灌装而成,每袋 10g(相当于 10.5g 生药),临床上成人每

* 国家新药研究基金资助课题 No. 96-901-05-34

日服用 2 袋,批号:941014;卡兰片(Calan),通用名为阿朴长春胺酸乙酯(Vinpocetine);日本武田药品工业株式会社生产,批号:9260542;复方丹参片:合肥中药厂生产,批号:940802;阿司匹林:合肥制药厂生产,批号:940412;盐酸肾上腺素注射液(Adr.):上海天丰药厂生产,批号:940603。以上药物用时以生理盐水配制成所需浓度。

1.2 动物 昆明种小鼠,体重 18g~22g,雌雄各半;Wistar 大鼠,体重 180g~200g,雌雄各半,均由安徽省医学科学研究所动物室提供,合格证号:皖医动准字第 01、02 号。

1.3 仪器 L-100 型血液粘度计,细胞电泳仪由上海医科大学生产;TXL-B 型体外血栓形成、血小板粘附两用仪由无锡兴卫医用仪器厂生产。

2 方法与结果

2.1 对血瘀大鼠红细胞压积(Hct)、血浆粘度(η_p)、全血粘度(η_b)、红细胞聚集指数(RE)、红细胞电泳时间(ET)和电泳率(EM)

的影响 取大鼠 50 只,随机均分成 5 组,正常对照组,模型组,复方丹参组;每日灌胃(ig)(4g/kg)复方丹参片,颅痛定 I、II 组;每日 ig 颅痛定(4、2g/kg)。前 2 组每日 ig 等量生理盐水,连续 8d,第 7d 给药后 30min,除正常对照组外,其余大鼠每只皮下注射 0.1% 的 Adr. 0.2ml,共 2 次,间隔 6h,其间进行 1 次冰水冷刺激 5min,造成血瘀模型^[3]。于末次给药后 1h,将大鼠以 50mg/kg 的戊巴比妥钠腹腔麻醉,剖腹,腹腔静脉取血 4ml,置肝素(140U)管中,摇匀。用毛细管法测定 η_b ,将部分全血置于压积管中,以 3000 rpm 离心 30min,测定 Hct,余血同时离心,吸取上层血浆,测定 η_p ,在细胞电泳仪上测定 ET 和 EM,检测温度 25 C,所有指标在 4h 内完成,RE=全血低切粘度/全血高切粘度。结果表明,颅痛定可显著改善血瘀大鼠的 Hct、 η_p 、 η_b 等指标,而对 RE、ET、EM 无显著影响,其作用与等剂量的复方丹参片相当(见表 1)。

表 1 对大鼠血液流变学指标的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	Hct(%)	η_p	η_b		RE	ET(s)	EM
				低切	高切			
对照组		41.2±2.10	1.55±0.12	6.80±1.18	4.84±0.29	1.40±0.17	10.26±1.04	1.67±0.17
模型组		44.1±1.79 ^{△△}	1.74±0.10 ^{△△}	11.06±1.80 ^{△△}	6.36±0.67 ^{△△}	1.74±0.19 ^{△△}	11.98±1.65 [△]	1.44±0.20 [△]
丹参组	4	42.0±2.10*	1.64±0.09*	9.14±1.28**	5.60±0.40**	1.63±0.16	10.55±2.23	1.67±0.31
颅痛定	4	41.9±1.66**	1.64±0.09*	8.99±1.46*	5.69±0.39*	1.58±0.18	10.59±1.55	1.64±0.25
颅痛定	2	42.8±1.23	1.66±0.11	9.39±1.38*	5.60±0.61*	1.70±0.34	10.77±1.52	1.61±0.22

注:与对照组比[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$;与模型组相比* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

2.2 对大鼠体外血栓形成及血小板粘附率的影响 取大鼠 40 只,随机均分成 4 组,按表 2 剂量分组 ig 给药,连续 5d,于末次给药后 1h,用戊巴比妥钠 50mg/kg 腹腔麻醉,剖腹,从腹腔静脉取血,立即将 1.8ml 血液注入硅化胶管中,于体外血栓形成仪的旋转盘上以 17rpm 旋转 15min,取下胶管将血液倒在滤纸上,量血栓长度,称湿重,而后置 64 C 干燥箱内,干燥 20min 后称重,另将 1ml 血液注入粘附球形瓶内,同上条件旋转,实验温度均为 37 C,测旋转前后血小板数,计算粘

附率。血小板粘附率=(旋转前血小板数-旋转后血小板数)/旋转前血小板数。结果表明,颅痛定可显著减轻大鼠体外血栓的湿重、干重及血栓长度,抑制大鼠体外血小板粘附,见表 2。

2.3 对 ADP 诱导的小鼠血栓性死亡的影响 取小鼠 40 只,随机均分成 4 组,按表 3 分组剂量 ig 给药,连续 5d,于末次给药后 30min,尾静脉注射 ADP(400mg/kg)诱导血栓产生^[4],观察每组小鼠血栓性死亡率。结果表明,颅痛定对 ADP 诱导的小鼠血栓性死

亡率有显著的降低作用,见表 3。

表 2 对大鼠体外血栓形成及血小板粘附率的影响

($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	血栓长度 (cm)	血栓湿重 (mg)	血栓干重 (mg)	血小板粘附率 (%)
生理盐水		5.29±2.40	230±90	63±20	29.9±8.2
阿斯匹林	0.18	2.73±0.77**	149±42*	43±11*	21.2±2.1**
颅痛定	4	3.22±0.60*	154±27*	44±5**	17.8±2.4**
颅痛定	2	3.52±0.97*	164±37*	54±13	25.7±5.7

注:与生理盐水比* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; $n = 10$

表 3 对 ADP 诱导的小鼠血栓性死亡的影响

组别	剂量(g/kg)	动物数	死亡率%
对照组	—	10	100
卡 兰	0.05	10	40**
颅痛定	4	10	50*
颅痛定	2	10	60

与对照组比* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3 讨论

偏头痛是一种发作性颅内血管舒缩功能紊乱的疾病,发作时可致脑局限性缺血,常伴有血小板凝集性增高,5-HT 和血栓素 TAX-B₂ 释放增多。中医理论认为“通则不痛,痛则不通”,说明头痛与血瘀有关,临床上也常见到偏头痛患者微循环、血液粘度及血小板聚

集功能异常现象,颅痛定方中,当归、川芎改善微循环,降低血液粘度和血小板聚集性,白芷、细辛、防风等祛风止痛,全方共达活血祛风止痛之目的。本文发现颅痛定可显著降低血瘀大鼠的全血和血浆比粘度以及红细胞压积,并能明显抑制大鼠的体外血栓形成和血小板粘附和聚集功能,加上作者前文报道的尚能显著改善大鼠软脑膜微循环指标,增加小鼠脑组织血流量等作用,可能是颅痛定治疗血管性头痛的机理之一。

参考文献

- 1 陈桂苍. 清上蠲痛汤治疗头痛体会. 安徽中医学院学报, 1994, 13(4): 37
- 2 杨士友, 孙备, 楚慧君, 等. 颅痛定对动物软脑膜微循环及脑组织血流量的影响. 中国实验方剂学杂志, 1996, 2(4): 21
- 3 毛腾敏, 林建和. 血瘀病理模型探索(一). 北京医科大学学报, 1985, 17(4): 246
- 4 禹志领, 窦昌贵, 刘保林, 等. 赤石脂对凝血系统作用的初步研究. 中药药理与临床, 1992, 8(4): 23

(收稿: 1997-06-16)