

# 消栓灵片对脑保护作用的药效学研究\*

王树荣 孙明江 郑 群(山东中医药大学 济南 250014)

消栓灵系由水蛭、红花、当归、川芎组成的纯中药口服片剂,具有通络祛瘀、活血行气之功效,临床用其治疗脑血管栓塞性疾患具有显著疗效,总有效率可达 72.0%。为阐明其药效作用,我们利用动物实验探讨了消栓灵有关药理作用,以期为临床应用提供实验依据。

## 1 材料

**1.1 药品** 实验用消栓灵系济南市中医院提供,该药由水蛭、红花、当归、川芎组成,前者粉碎生用,后 3 者常规提取浓缩,4 者合并制粒压片,每片含生药量 0.25g,患者服用每日 3 次,每次 6 片,连用 30d 为 1 疗程。将消栓灵片研磨后加入适量生理盐水用于实验。维脑路通,烟台中策药业有限公司 950508-2。戊巴比妥钠,SERVA 进口分装。盐酸肾上腺素注射液,上海第十制药厂 8506031。氨基己酸注射液,上海信谊药厂 960501-1。伊文思兰,Fluka 产品。垂体后叶素注射液,上海天丰药厂 940103。胶原蛋白, Sigma 产品。

**1.2 仪器** LDF-2 型激光微循环血流仪,天津南开大学仪器厂。NXE-1 锥板式粘度计,成都电子仪器厂。721 分光光度计,上海分析仪器厂。

**1.3 动物** 实验用昆明系小白鼠, Wistar 系大白鼠,山东省卫生防疫站实验动物室提供,动物合格证鲁动质 950101。

**1.4 统计** 采用 *t* 检验以及  $\chi^2$  检验进行组间差异性比较。

## 2 方法与结果

**2.1 抗急性脑缺氧实验** 健康小鼠 60 只,

体重 17~20g,雄雌兼用,随机均分为 4 组,分别予以生理盐水、消栓灵及维脑路通灌胃,每日 1 次,连续 3d。末次给药后 1h 进行实验。用断头器将动物断头,记录断头动物呼吸生存时间,结果见表 1。结果表明,消栓灵(2 个剂量)均可明显延长动物断头后呼吸生存时间,但 2 个剂量之间无显著性差异。

表 1 消栓灵对断头小鼠喘息时间的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组 别	n	剂量(mg/kg)	生存时间(s)
对照组	14	等容量	16.4 ± 3.8
消栓灵	15	300	19.7 ± 3.4*
消栓灵	15	600	22.1 ± 5.1**
维脑路通	15	60	18.7 ± 1.9*

与对照组比较 \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ (以下同)

**2.2 抗胶原蛋白肾上腺素诱导小鼠脑血栓形成实验** 按文献<sup>[1]</sup>方法加以改进。健康小鼠 64 只,体重 17~21g,雄雌兼用,随机分为 4 组,分别灌胃生理盐水、消栓灵、维脑路通,每日 1 次,连续 2d。实验时动物均尾静脉注射诱导剂 0.1ml/10g(内含胶原蛋白 150 $\mu$ g,肾上腺素 6 $\mu$ g)以诱发动动物脑血栓形成。观察每组动物在注后 15min 内出现偏瘫的数目、死亡数以及恢复正常数(小鼠偏瘫指标:头偏向一侧,无法正常行走,肢体抽动)。结果见表 2。结果表明,2 个剂量消栓灵均可显著对抗诱导剂所致小鼠脑血栓形成,使单位时间内偏瘫动物出现减少,死亡动物减少,并显著增加恢复正常的动物数。

表 2 消栓灵抗诱导剂致小鼠脑血栓形成的作用

组 别	n	剂量(mg/kg)	注诱导剂后 15' 内		
			偏瘫数	死亡数	恢复正常数
对照组	16	等容量	16	15	1
消栓灵	16	300	14	10	6*
消栓灵	16	600	10	6	10**
维脑路通	16	60	15	9	7*

\* 该项口系山东省科委科研资助课题 No. 960401071-6

**2.3 抗在体大鼠脑血栓形成实验** 按文献<sup>[2]</sup>方法加以改进。健康大鼠 60 只,体重 140~160g,雄雌皆用,随机均分为 4 组,分别予以生理盐水、消栓灵、维脑路通灌胃,每日 1 次,连续 8d。末次给药后 1h 进行实验。动物以戊巴比妥钠(30mg/kg)腹腔注射麻醉,仰卧固定,分离右颈总动脉,结扎近心端,向动脉远心端插入头皮针(以备给药)并固定。通过头皮针注入氨基己酸肾上腺素混合液 0.2ml(内含氨基己酸 15mg,肾上腺素 7.5 $\mu$ g)以诱发脑血栓形成。4min 后再从该部位注入伊文思兰 0.2ml(内含 3mg),8min 后处死动物,取出右侧大脑半球,称重,每 g 组织用丙酮水(7:3)混合液 4ml 匀浆,静置 2h 后离心,3000rpm,10min。其上清液在 721 分光光度计 620nm 处测 OD 值,并使用伊文思兰标准曲线,计算染料含量( $\mu$ g/ml),该值越高表明脑内血栓形成越多,结果见表 3。每组有部分动物(6 只)的右侧脑组织不匀浆,10%甲醛固定,切片染色,做病理组织学检查。结果对照组脑内血管见大量血栓形成,神经细胞核团数明显减少;消栓灵(小剂量)见脑内血管有血栓形成,神经核团减少较轻;消栓灵(大剂量)见脑内血管有较少血栓形成,神经核团无明显减少;维脑路通组见脑内血管内 RBC 有明显附壁,血栓形成较明显,神经核团有明显减少。结果表明,大剂量消栓灵可明显减少大鼠脑内血栓形成,该作用优于维脑路通。

表 3 消栓灵抗在体大鼠脑血栓形成的作用

组别	n	剂量(mg/kg)	脑内染料量( $\mu$ g/ml)
对照组	9	等容量	5.41 $\pm$ 2.09
消栓灵	9	300	5.16 $\pm$ 1.68 <sup>△△</sup>
消栓灵	9	600	1.57 $\pm$ 0.66 <sup>**</sup>
维脑路通	9	60	4.63 $\pm$ 1.63 <sup>△△</sup>

与消栓灵大剂量比<sup>△△</sup> $P < 0.01$

**2.4 消栓灵对毛细血管通透性影响**<sup>[3]</sup> 健康雄性小鼠 40 只,体重 16~19g,随机分为 4

组,分别灌胃生理盐水、消栓灵及维脑路通,每日 1 次,连续 3d。实验时动物均尾静脉注射 0.2%伊文思兰 0.2ml/只,随即腹腔注射 1%醋酸 0.2ml/10g,20min 后脱颈椎处死动物,以生理盐水 4ml 冲洗腹腔,冲洗液离心 3000rpm,10min,上清液于 721 分光光度计 590nm 处测 OD 值,并通过标准曲线,计算动物腹腔渗出液伊文思兰量( $\mu$ g/ml)。结果见表 4。结果表明,2 种剂量的消栓灵均可明显降低毛细血管通透性,从而减少染料自血管内渗出。

表 4 消栓灵对腹腔毛细血管通透性影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量(mg/kg)	腹腔渗液染料量( $\mu$ g/ml)
对照组	等容量	1.412 $\pm$ 0.516
消栓灵	300	0.814 $\pm$ 0.329 <sup>**</sup>
消栓灵	600	0.445 $\pm$ 0.207 <sup>**</sup>
维脑路通	60	0.341 $\pm$ 0.113 <sup>**</sup>

**2.5 消栓灵抗垂体后叶素致微循环障碍实验**<sup>[4]</sup> 健康小鼠 60 只,体重 16~18g,雄雌兼用,随机分为 4 组,分别灌胃生理盐水、消栓灵、维脑路通,每日 1 次,连续 7d。实验时将动物置于固定器内,暴露尾部。调节激光微循环血流仪,频率响应 12KHz,时间常数 0.22s,增益 10。将探头置于尾巴中外 1/3 交界处,测定血流量为正常值。动物尾静脉注射垂体后叶素 0.2ml/只(内含 0.05U),2min 后重复以下测定,见表 5。结果显示,2 种剂量消栓灵均可对抗垂体后叶素所致微循环障碍,呈现改善微循环作用。

表 5 消栓灵抗垂体后叶素致微循环障碍结果( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量(mg/kg)	微循环血流量		血流减少率(%)
		正常	注垂体后叶素后	
对照组	等容量	0.801 $\pm$ 0.035	0.179 $\pm$ 0.019	77.6
消栓灵	300	0.810 $\pm$ 0.041	0.314 $\pm$ 0.062 <sup>**</sup>	61.2
消栓灵	600	0.779 $\pm$ 0.062	0.410 $\pm$ 0.132 <sup>**</sup>	48.7
维脑路通	60	0.813 $\pm$ 0.047	0.298 $\pm$ 0.092 <sup>**</sup>	63.4

**2.6 消栓灵对动物出血时间的影响** 健康小鼠 60 只,体重 17~22g,雄雌兼用,随机均

分为4组。分别灌胃生理盐水、消栓灵以及维脑路通,剂量同前。1.5h后将动物固定,暴露尾巴,应用常规剪尾方法测其出血时间min。结果显示4组出血时间分别为 $1.61 \pm 0.42$ 、 $2.38 \pm 0.81$ 、 $4.08 \pm 1.09$ 、 $2.19 \pm 0.67$ ,后3组与第1组比较 $P$ 值均 $<0.01$ ,表明消栓灵及维脑路通均可显著延长小鼠出血时间。

**2.7 消栓灵对大鼠血液流变性的影响** 健康大鼠30只,体重140~190g,雄雌兼用,随机均分为3组,分别灌胃生理盐水、消栓灵(600mg/kg·d)、维脑路通剂量同前,每日1次,连续10d。实验时将动物断头取血,抗凝,进行血液流变学检查。结果显示,3组动物高切变速度(192切速 $s^{-1}$ )全血粘度分别为 $5.21 \pm 0.76$ 、 $4.09 \pm 1.06$ (与对照组比较 $P < 0.05$ )、 $5.17 \pm 0.62$ 。其余指标无显著性差异。表明消栓灵可降低高切速下的全血粘度。

### 3 讨论

本实验采用给动物灌胃的给药途径,且消栓灵采用适当的大小2种剂量(分别为人

用量的9.4与4.7倍),由于给药途径与临床相同,选用剂量适宜,故对说明消栓灵临床疗效具有较强的佐证性。

综上所述,消栓灵的抗凝血、降低血管通透性、改善微循环的作用,即有助于说明其抗脑血栓形成作用,又是其脑保护作用的基础作用之一。

### 参考文献

- 1 Gioranni D. Mouse antithrombotic assay. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 1983, 225(1):57
- 2 Furlow TW and Bass NH. Archidonate induced cerebrovascular occlusion in the rat. Neurology, 1976, 48(4):297
- 3 陈奇. 中药药理研究方法学. 北京:人民卫生出版社, 1994. 72
- 4 王树荣, 马金传. 复方丹参口服液药效作用观察. 中国中西医结合杂志, 1995, 15:317

(收稿:1998-05-15)