

# 红景天注射液对动物血小板聚集、体外血栓形成及血液黏度的影响

储载农<sup>1</sup>, 张早华<sup>1</sup>, 刘建勋<sup>2</sup>, 尚晓泓<sup>2</sup>, 林成仁<sup>2</sup>  
马晓斌<sup>2</sup>, 石体仁<sup>2</sup>, 王敏<sup>2</sup>, 张德山<sup>1</sup>, 赵志会<sup>1</sup>

(1 中国中医研究院中医药信息研究所, 北京 100700; 2 中国中医研究院西苑医院, 北京 100091)

**摘要:**目的: 探讨红景天注射液活血化瘀作用机理。方法: 观察红景天注射液对家兔血小板聚集率、大鼠体外血栓形成及血液黏度的影响。结果: 红景天注射液可明显降低花生四烯酸(AA, 和胶原诱导的家兔血小板聚集率( $P < 0.05$ ), 对二磷酸腺苷(ADP)诱导的家兔血小板聚集率有降低趋势; 能显著缩短大鼠血栓长度( $P < 0.05$ ), 减轻血栓湿重及干重( $P < 0.05 \sim 0.01$ ); 降低中切速  $30S^{-1}$  及低切速  $5S^{-1}$  下的全血黏度( $P < 0.05$ ) 及血浆黏度。结论: 红景天注射液具有活血化瘀作用。

**关键词:** 红景天注射液; 血小板聚集; 体外血栓; 血液黏度

**中图分类号:** R285.5   **文献标识码:** B   **文章编号:** 1005-9903(2005)05-0039-03

红景天注射液属七类(原二类)中药新药, 为了系统研究该药的药理作用, 我们观察了红景天注射液对动物血小板聚集、体外血栓形成及血液黏度的影响。结果如下。

## 1 实验材料

**1.1 实验动物** 健康雄性日本大耳白家兔 28 只, 体重( $2.56 \pm 0.25$ ) kg, 由中国兽药监察所动物中心提供, 合格证号: 京动管质字(1994)第 006 号; 健康雄性 Wistar 大鼠 50 只, 体重( $244.8 \pm 9.0$ ) g, 由中国中医研究院医学实验动物中心提供, 合格证号: 医动字第 013067 号。

**1.2 实验药物** 红景天注射液: 5mL/支, 400mg 提取物/mL(16.67g 生药/g 提取物, 相当于 6.67g 生药/mL), 由中国中医研究院信息研究所提供; 复方丹参注射液(2g 生药/mL): 上海第一制药厂生产, 批号: 971030; 二磷酸腺苷(ADP)二钠盐: 中国科学院上海生物化学研究所生产, 批号: 9209258, 用生理盐水配

制成 1.0mmol/L 的溶液, 4℃保存备用; 花生四烯酸(AA): Fluka AG 产品, 临用时以 1.0M/L NaOH 配制成钠盐, 浓度为 5.0 g/L; 胶原(100 μg/mL): KOKEN 公司产品。

**1.3 仪器** 血小板聚集仪, BS634 型, 北京生化仪器厂产品; 体外血栓形成仪, SDZ-A<sub>1</sub> 型, 江苏无锡县电子仪器厂产品; 血液黏度测定仪, LG-R-20 型, 北京世帝科学仪器公司产品。

## 2 实验方法

### 2.1 动物分组与给药剂量

**2.1.1 家兔分组与给药剂量** 给药前穿刺耳中动脉取血测定血小板聚集率, 根据血小板聚集率水平及体重将家兔随机分为 4 组: ①对照组, 给等体积注射用水 0.45mL/kg; ②大剂量组, 按 180mg 提取物/kg(相当于 3.0g 生药/kg)给红景天注射液; ③红景天注射液小剂量组, 按 90mg 提取物/kg(相当于 1.5 g 生药/kg)给红景天注射液; ④阳性对照组, 按 600mg 生药/kg 给复方丹参注射液。每组 7 只。耳缘静脉注射给药, 每日 1 次, 连续给药 3 d, 末次给药后 30min, 穿刺耳中动脉取血, 测定血小板聚集率。

**2.1.2 大鼠分组与给药剂量** 将大鼠随机分为 5

组: ①对照组, 给等体积注射用水 2.3mL/kg; ②大剂量组, 按 180mg 提取物/kg 给红景天注射液; ③中剂量组, 按 90mg 提取物/kg 给红景天注射液; ④小剂量组, 按 45mg 提取物/kg 给红景天注射液; ⑤阳性对照组, 按 1.08g 生药/kg 给复方丹参注射液。每组 10 只。尾静脉注射给药, 每日 1 次, 连续给药 3d, 末次给药后 30min, 用戊巴比妥钠(30.0mg/kg)麻醉, 切开腹腔暴露腹主动脉, 取 2mL 血用于体外血栓形成测定, 取 3mL 血(肝素抗凝)用于血液黏度测定。

## 2.2 观察指标及测定方法

**2.2.1 血小板聚集率测定方法<sup>[1,2]</sup>** 用硅化注射器穿刺耳中动脉取血, 3.8% 枸橼酸钠溶液抗凝(血: 抗凝剂= 9: 1), 200r·min<sup>-1</sup>离心 8min, 取上清部分即富血小板血浆 (PRP), 剩余部分 2200r·min<sup>-1</sup>离心 10min, 取上清部分即贫血小板血浆 (PPP)。PRP 中血小板计数为 4.0 × 10<sup>5</sup>/mm<sup>3</sup> 左右。按照 Born 氏比浊法, 将盛有 200μl PRP 及一小磁棒的比浊管置于血小板聚集仪中, 37℃保温 1 min, 经 PPP 标定后, 在搅拌情况下加入诱导剂诱导聚集。所用诱导剂的终浓度为: ADP (47.6 μmol/L)、AA (782.0 μmol/L)、胶原 (4.8mg/L)。根据仪器自动打印出来的聚集曲线及最大聚集率分析药物对血小板聚集的影响。最大聚集率计算公式如下:

最大聚集率=

$$\frac{\text{聚集后 PRP 透光度} - \text{聚集前 PRP 透光度}}{\text{PPP 透光度} - \text{聚集前 PRP 透光度}} \times 100\%$$

**2.2.2 体外血栓形成测定方法<sup>[3]</sup>** 用硅化注射器

穿刺腹主动脉取 2mL 血, 按照 Chandler 体外法, 立刻将血注入旋转环内, 注入的血量充满旋转环 1/2 以下(1.8mL), 迅速密封, 置血栓形成仪上, 旋转 10min (实验温度为 37℃), 倾出血栓, 生理盐水洗涤, 测量长度, 称量湿重, 将血栓条置 80℃烘箱 3h, 恒重后称其干重。

**2.2.3 血液黏度测定方法<sup>[4]</sup>** 从 3.0 mL 血(肝素抗凝)中取 0.8 mL 用于全血黏度测定。

**2.3 资料统计方法** 实验及检测结果进行统计学处理(*t* 检验)。

## 3 实验结果

**3.1 对家兔血小板聚集的影响** 表 1 示, ①当 ADP 诱导聚集时, 给药前各组间血小板聚集率无明显差异; 给药后红景天注射液大剂量组的血小板聚集率与对照组比较呈下降趋势, 小剂量组的血小板聚集率与对照组比较无明显差异, 阳性对照组的血小板聚集率明显低于对照组(*P* < 0.05)。②当 AA 诱导聚集时, 给药前各组间血小板聚集率无明显差异; 给药后红景天注射液大剂量组的血小板聚集率明显低于对照组(*P* < 0.05), 小剂量组的血小板聚集率与对照组比较有下降趋势, 阳性对照组的血小板聚集率明显低于对照组(*P* < 0.05)。③当胶原诱导聚集时, 给药前各组间血小板聚集率无明显差异; 给药后红景天注射液大剂量组的血小板聚集率明显低于对照组(*P* < 0.05), 小剂量组的血小板聚集率与对照组比较无明显差异, 阳性对照组与对照组比较, 血小板聚集率有下降趋势, 但无统计学差异。

表 1 红景天注射液对家兔血小板聚集率的影响( $\bar{x} \pm s, n = 7$ )

| 诱导剂 | 组别    | 剂量<br>(g 生药/kg) | 聚集率 (%)       |               |                               |
|-----|-------|-----------------|---------------|---------------|-------------------------------|
|     |       |                 | 药前            | 药后            | 差值                            |
| ADP | 对照组   | —               | 64.09 ± 10.46 | 64.83 ± 9.91  | 0.74 ± 6.96                   |
|     | 红景天组  | 3               | 61.09 ± 10.77 | 54.81 ± 9.45  | - 6.28 ± 7.25                 |
|     | 红景天组  | 1.5             | 66.71 ± 7.54  | 66.26 ± 7.15  | - 0.45 ± 6.45                 |
|     | 阳性对照组 | 0.6             | 60.87 ± 10.82 | 51.06 ± 11.31 | - 9.81 ± 9.12 <sup>1)</sup>   |
| AA  | 对照组   | —               | 67.60 ± 9.59  | 65.87 ± 12.35 | - 1.73 ± 9.10                 |
|     | 红景天组  | 3               | 62.64 ± 11.84 | 49.70 ± 8.69  | - 12.95 ± 9.91 <sup>1)</sup>  |
|     | 红景天组  | 1.5             | 65.54 ± 11.94 | 58.69 ± 9.64  | - 6.85 ± 5.44                 |
|     | 阳性对照组 | 0.6             | 66.13 ± 9.74  | 52.13 ± 12.53 | - 14.00 ± 8.44 <sup>1)</sup>  |
| 胶原  | 对照组   | —               | 67.83 ± 13.87 | 65.41 ± 7.09  | - 2.42 ± 10.07                |
|     | 红景天组  | 3               | 66.70 ± 13.30 | 51.10 ± 5.49  | - 15.60 ± 11.73 <sup>1)</sup> |
|     | 红景天组  | 1.5             | 64.48 ± 11.35 | 61.24 ± 6.26  | - 3.24 ± 12.99                |
|     | 阳性对照组 | 0.6             | 69.90 ± 12.96 | 62.59 ± 4.78  | - 7.31 ± 9.48                 |

注: 与对照组比较, <sup>1)</sup> *P* < 0.05; 差值= 给药后聚集率- 给药前聚集率

**3.2 对大鼠体外血栓形成的影响** 表 2 示, 与对照组比较, 红景天注射液大剂量组的血栓长度明显缩短 ( $P < 0.05$ ), 血栓湿重及干重均明显减轻 ( $P < 0.05 \sim 0.01$ ); 中剂量组的血栓长度明显缩短 ( $P < 0.05$ ), 血栓湿重及干重有减轻趋势; 阳性对照组的血栓长度明显缩短 ( $P < 0.01$ ), 血栓湿重及干重均明显减轻 ( $P < 0.01$ ); 红景天注射液小剂量组与对照组比较, 血栓长度、血栓湿重及干重与对照组比较均无明显差异。

表 2 红景天注射液对大鼠体外血栓形成的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

| 组别    | 剂量<br>(g 生药/kg) | 血 栓                      |                            |                          |
|-------|-----------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|
|       |                 | 长度(mm)                   | 湿重(mg)                     | 干重(mg)                   |
| 对照组   | —               | 22.0 ± 2.4               | 123.2 ± 9.1                | 22.8 ± 1.8               |
| 红景天组  | 3               | 19.3 ± 1.9 <sup>1)</sup> | 111.0 ± 14.7 <sup>1)</sup> | 19.4 ± 2.3 <sup>2)</sup> |
| 红景天组  | 1.5             | 19.6 ± 1.9 <sup>1)</sup> | 111.5 ± 19.4               | 20.6 ± 3.6               |
| 红景天组  | 0.75            | 20.9 ± 2.3               | 115.6 ± 20.5               | 21.4 ± 3.4               |
| 阳性对照组 | 1.08            | 18.7 ± 1.9 <sup>2)</sup> | 103.7 ± 17.2 <sup>2)</sup> | 19.3 ± 2.8 <sup>2)</sup> |

注: 与对照组比较, 1)  $P < 0.05$ , 2)  $P < 0.01$ 。(下同)

**3.3 对大鼠血液黏度的影响** 表 3 示, 在中切速  $30S^{-1}$  及低切速  $5S^{-1}$  下, 红景天注射液大剂量组的全血黏度明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 在中切速  $30S^{-1}$  及低切速  $5S^{-1}$  下, 与对照组比较, 阳性对照组的全血黏度及血浆黏度亦明显降低 ( $P < 0.05 \sim 0.01$ )。

表 3 红景天注射液对大鼠血液黏度的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

| 组别    | 剂量<br>(g 生药/kg) | 全血黏度(CP)    |             |                           |                            |
|-------|-----------------|-------------|-------------|---------------------------|----------------------------|
|       |                 | $200S^{-1}$ | $100S^{-1}$ | $30S^{-1}$                | $5S^{-1}$                  |
| 对照组   | —               | 4.50 ± 0.38 | 5.89 ± 0.50 | 8.06 ± 1.09               | 12.79 ± 3.00               |
| 红景天组  | 3               | 4.45 ± 0.66 | 5.10 ± 0.82 | 6.83 ± 1.27 <sup>1)</sup> | 10.12 ± 2.22 <sup>1)</sup> |
| 红景天组  | 1.5             | 4.80 ± 0.79 | 5.65 ± 0.97 | 7.93 ± 1.61               | 12.41 ± 3.14               |
| 红景天组  | 0.75            | 4.69 ± 0.84 | 5.66 ± 1.03 | 8.37 ± 1.93               | 13.86 ± 4.30               |
| 阳性对照组 | 1.08            | 4.43 ± 0.94 | 5.08 ± 1.17 | 6.01 ± 1.87 <sup>2)</sup> | 9.92 ± 3.01 <sup>1)</sup>  |

#### 4 讨论

红景天注射液处方为单味药大株红景天 [*Rhodiola kirilowii* (Regel.) Maxim.], 经中国中医研究院中药研究所谢宗万教授鉴定。针对该药的临床适应症, 我们进行了相关的药理实验, 结果表明, 红景天注射液具有明显改善麻醉犬急性心肌缺血和

心肌梗塞的作用, 能有效防止缺血再灌注所致大鼠心肌梗塞; 静脉注射后, 即刻可明显扩张冠脉血管, 降低冠脉阻力, 增加冠脉血流量; 并能降低动脉血压, 减慢心率, 减小总外周阻力, 从而有效的降低心脏后负荷, 在不明显增加心肌收缩力和左心室压力的情况下, 心输出量和每博出量明显增加, 心脏有效作功得到加强。

有学者在进行高原医学考察时观察到, 大株红景天能有效抑制高原低氧环境对人体甲皱微循环及动物血浆、组织血栓素  $B_2$  (TXB<sub>2</sub>)、 $6$ -酮-前列腺素  $F_{1\alpha}$  ( $6$ -Keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> ) 含量的影响, 改善高原人群血液流变学状态, 降低高原反应患者血小板粘附功能和凝血因子 VIII 抗原 (VIII Ag) 水平, 提出大株红景天具有活血化瘀和抗缺氧作用<sup>[5,6]</sup>。本实验结果显示, 连续 3d 尾静脉注射给药, 红景天注射液可明显降低花生四烯酸 (AA) 和胶原诱导的家兔血小板聚集率 ( $P < 0.05$ ), 对二磷酸腺苷 (ADP) 诱导的家兔血小板聚集率有降低趋势, 提示红景天注射液具有抑制血小板聚集的作用; 此外, 还能显著缩短大鼠血栓长度 ( $P < 0.05$ ), 减轻血栓湿重及干重 ( $P < 0.05 \sim 0.01$ ); 降低中切速  $30S^{-1}$  及低切速  $5S^{-1}$  下的全血黏度 ( $P < 0.05$ ) 及血浆黏度, 进一步证实了大株红景天的活血化瘀作用。我们推测, 这可能是红景天注射液可用于治疗冠心病的药理基础之一。

#### 参考文献:

[1] Born GVR. Aggregation of blood platelets by diphosphate and its reversal[M]. Nature, 1962, 194: 927.

[2] 包承鑫, 李家增, 陈炳献, 等. 比浊法测定血小板聚集性[J]. 中华血液学杂志, 1980, 1(4): 225-228.

[3] 中国中医研究院西苑医院生化室. 活血化瘀药物对大鼠体外血栓形成的影响——冠心 II 号方及其组成药物抗血栓形成作用[J]. 新医药学杂志, 1978, (8): 63-65.

[4] 翁维良, 廖福龙, 吴云鹏, 等. 血流流变学研究方法及其应用[M]. 北京: 科学出版社, 1989. 33, 64, 168.

[5] 张早华, 冯素华, 陈琴音, 等. 狭叶红景天预防高原反应的实验研究[J]. 中国药理学杂志, 1989, 24(11): 654-656.

[6] 张早华, 王立义, 陈琴音, 等. 狭叶红景天活血化瘀作用的研究[J]. 中药药理与临床, 1990, 6(3): 45-47.