

## 丹红化瘀口服液抗血栓形成作用

胡路云<sup>1,2</sup>, 包芷君<sup>1</sup>, 刘涵<sup>1</sup>, 张春风<sup>2</sup>, 林俊粒<sup>1</sup>, 陈文培<sup>1</sup>, 林宝琴<sup>1\*</sup>

(1. 广州中医药大学 中药学院, 广州 510006; 2. 中国药科大学 中药学院, 南京 210000)

**[摘要]** **目的:**从抗血栓形成作用初步探讨丹红化瘀口服液(Danhong Huayu Koufuye, DHK)抗糖尿病视网膜病变和糖尿病肾病的作用机制。**方法:**采用毛细管法检测新西兰兔凝血时间,断尾法检测昆明种小鼠出血时间,同时考察 DHK 对大鼠下腔静脉结扎诱导的静脉血栓、动-静脉旁路血栓和 FeCl<sub>3</sub> 诱导颈动脉血栓 3 种血栓形成的作用。凝血时间、出血时间、下腔静脉血栓和动静脉旁路血栓实验动物分为 4 组:溶剂组, DHK 低剂量组(各实验剂量分别为 0.60, 2.25, 1.60, 1.60 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), DHK 高剂量组(各实验剂量分别为 1.20, 4.50, 3.20, 3.20 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), 阿司匹林组(各实验剂量分别为 2.88, 11.26, 7.81, 7.81 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>); FeCl<sub>3</sub> 诱导颈动脉血栓实验分为 5 组:假手术组, 模型组, DHK 低、高剂量组(1.60, 3.20 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), 氯吡格雷组(30 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)。凝血时间实验采用单次及连续 ig 给药 5 d 后进行指标检测,其余实验均连续 ig 给药 5 d 后进行指标检测。**结果:**与溶剂组比较, DHK 高剂量组显著延长新西兰兔凝血时间( $P < 0.05$ )和小鼠出血时间( $P < 0.05$ )。与模型组比较, DHK 高、低剂量组抑制大鼠下腔静脉血栓、动-静脉旁路血栓和 FeCl<sub>3</sub> 诱导的大鼠动脉血栓的形成( $P < 0.05$ )。**结论:** DHK 有明显的活血化瘀和抗血栓形成作用。

**[关键词]** 凝血时间; 出血时间; 下腔静脉血栓; 动-静脉旁路血栓; 动脉血栓

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)10-0104-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015100104

**Antithrombotic Effect of Danhong Huayu Koufuye** HU Lu-yun<sup>1,2</sup>, BAO Zhi-jun<sup>1</sup>, LIU Han<sup>1</sup>, ZHANG Chun-feng<sup>2</sup>, LIN Jun-li<sup>1</sup>, CHEN Wen-pei<sup>1</sup>, LIN Bao-qin<sup>1\*</sup> (1. School of Chinese Materia Medica, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China; 2. School of Chinese Materia Medica, China Pharmaceutical University, Nanjing 210000, China)

**[Abstract]** **Objective:** The aim of the study was to investigate effects and mechanism of Danhong Huayu Koufuye (DHK) on diabetic retinopathy and diabetic nephropathy based on the aspect of thrombus formation. **Method:** Effects of DHK on the clotting time and bleeding time were observed by capillary glass tube method and transecting the tip of the tail, respectively. Antithrombotic effects of DHK were examined with the ligation model of inferior vena cava, carotid artery-carotid vein bypass and ferric chloride-induced arterial thrombosis in rats. The animals in the study of the clotting time, bleeding time, the ligation model of inferior vena cava and carotid artery-carotid vein bypass model were randomly divided into 4 groups: model group, low dosage of DHK (0.60, 2.25, 1.60, 1.60 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), high dosage of DHK (1.20, 4.50, 3.20, 3.20 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), aspirin group (2.88, 11.26, 7.81, 7.81 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), respectively. Rats in ferric chloride-induced arterial thrombosis experiments were divided into 5 groups: sham group, model group, low and high dosage of DHK (1.60, 3.20 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), and clopidogrel group (30 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>). Clotting time was assayed after single and multiple administration for 5 days. Bleeding time and the thrombus weight were detected after administered for 5 days. **Result:** Compared with vehicle control, DHK significantly prolonged the clotting time in New Zealand rabbits ( $P < 0.05$ ) and bleeding time in mice ( $P < 0.05$ ). High dosage of DHK significantly inhibited thrombus formation. Inhibition rate of thrombus dry weight in high dosage DHK group was 73.8% in ligation model of inferior vena cava, and 45.1% in carotid

**[收稿日期]** 20141030(002)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81303282);广东省高等学校优秀青年教师培养计划(Yq2013044);广州市珠江科技新星专项(2013J2200034)

**[第一作者]** 胡路云, 硕士, 从事新药研发工作, Tel:020-39358085, E-mail: huluhuyun626@126.com

**[通讯作者]** \* 林宝琴, 博士, 副教授, 从事新药研发工作, Tel:020-39358085, E-mail: linbqepu@126.com

artery-the carotid vein bypass model. Thrombus percentage of high dosage DHK group was  $(52.1 \pm 17.7)\%$  ( $P < 0.05$ ; vs model group) in ferric chloride-induced arterial thrombosis in rats. **Conclusion:** DHK has activities of promoting blood circulation to remove blood stasis and prevent thrombus formation.

**[Key words]** clotting time; bleeding time; ligation of inferior vena cava; carotid artery-the carotid vein bypass; arterial thrombosis

丹红化瘀口服液 (Danhong Huayu Koufuye, DHK) 为广州白云山和记黄埔中药有限公司的独家品种, 功能主治为活血化瘀, 行气通络。用于气滞血瘀引起的视物不清、突然不见症; 视网膜中央静脉阻塞症的吸收期见上述证候者。方中丹参、当归为君药, 起活血化瘀、养血润燥的功效; 川芎、桃仁、红花等为臣药, 具有活血化瘀之力; 更以疏肝、行气之柴胡、枳壳为“佐使”, 行气以助化瘀。

糖尿病易导致糖尿病视网膜病变和糖尿病肾病等微血管病变<sup>[1-2]</sup>。这些并发症与糖尿病血栓前状态密切相关。血栓前状态是一种止血、凝血和抗凝血平衡失调的病理过程, 包括高凝状态和易栓症<sup>[3]</sup>。糖尿病患者存在着血栓前状态, 表现为血管内皮细胞损伤、血小板活化、纤溶能力下降和血液流变学异常等<sup>[4-5]</sup>。本课题组前期研究发现 DHK 对早期糖尿病视网膜病变<sup>[6-7]</sup> 和糖尿病肾病<sup>[8]</sup> 均有很好的防治作用。故本试验特对 DHK 进行一系列抗血栓作用实验, 从活血化瘀和抗血栓形成角度初步探讨 DHK 防治糖尿病视网膜病变和糖尿病肾病的作用机制。

## 1 材料

**1.1 动物** 普通级新西兰兔, 共 32 只, 雌雄各半, 体重 2.0 ~ 2.5 kg; SPF 级昆明种小鼠, 共 80 只, 雌雄各半, 体重 20 ~ 22 g; SPF 级 SD 大鼠, 82 只, 32 只雌性, 体重 280 ~ 300 g。动物均购自广州中医药大学实验动物中心, 合格证号 SCXK (粤) 2013-0020。

**1.2 药物与试剂** DHK (由丹参、当归、川芎、桃仁、红花、柴胡和枳壳 7 味中药组成, 质量比分别为 29%, 11.5%, 15%, 11.5%, 11.5%, 11.5% 和 10%, 药液质量浓度为  $1.0 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。批号 D0A003, 广州白云山和记黄埔中药有限公司), 阿司匹林 (批号 20120501, 江苏恩华药业股份有限公司), 硫酸氢氯吡格雷原料药 (批号 22140201, 深圳信立泰药业股份有限公司), 戊巴比妥钠 (批号 110320, 默克公司), 盐酸赛拉嗪注射液 (批号 20110301, 吉林省敦化市圣达动物药品有限公司)。

**1.3 仪器** EL204 型分析天平 (梅特勒-托利多仪

器上海有限公司), BX50 型光学显微镜 (日本 Olympus), DHG-9240A 型电热恒温鼓风干燥箱 (上海精宏实验设备有限公司)。

## 2 方法

**2.1 DHK 对新西兰兔凝血时间的影响**<sup>[9]</sup> 单次和多次给药实验各 16 只动物, 均随机分 4 组: 溶剂组, DHK 低、高剂量组 ( $0.60, 1.20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 及阿司匹林组 ( $2.88 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ), 每组 4 只, 雌雄各半。溶剂组给予等体积蒸馏水。本研究的所有试验的 DHK 高剂量为人临床用药的等效剂量。

**2.1.1 单次给药对凝血时间的影响** 各组进行单次 *ig* 给药, 在给药前与给药后 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5 h 进行兔耳中动脉采血。用针头扎破血管后毛细管接血, 毛细管迅速充盈后, 30 s 后开始折断一端毛细管, 50 s 后每隔 10 s 折 1 次, 两端均出现血丝的时间即为凝血时间。

**2.1.2 多次给药对凝血时间的影响** 连续 *ig* 给药 5 d, 末次给药后 1.5, 3, 5, 7, 9, 12, 24 h 进行凝血时间检测, 方法同 2.1.1。

**2.2 对小鼠出血时间的影响**<sup>[10]</sup> 80 只小鼠随机分 4 组: 溶剂组, DHK 低、高剂量组 ( $2.25, 4.50 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 及阿司匹林组 ( $11.26 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )。每组 20 只, 雌雄各半。连续 *ig* 给药 5 d, 末次给药后戊巴比妥钠和赛拉嗪麻醉, 距尾尖 1, 3 cm 处标记, 1 cm 处切尾, 秒表计时, 将尾巴置于装有 37 °C 0.9% 氯化钠溶液的 50 mL EP 管中, 使 3 cm 标记处与液面相平。血液从小鼠尾尖流出到自然停止的时间为出血时间, 共记录 20 min。

**2.3 对大鼠下腔静脉血栓形成的影响**<sup>[11]</sup> 32 只大鼠随机分 4 组: 模型组, DHK 低、高剂量组 ( $1.60, 3.20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 及阿司匹林组 ( $7.81 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )。每组 8 只, 雌雄各半。连续 *ig* 给药 5 d, 末次给药后戊巴比妥钠和赛拉嗪麻醉, 腹中线开腹腔, 玻璃分针分离下腔静脉, 于下腔静脉和左肾静脉交叉下方手术线结扎, 结扎后缝合腹壁。6 h 后放血处死动物, 取 2 cm 静脉, 分离血栓, 吸干残血, 精密称湿重。置 80 °C 烘箱中, 烘 2 h 后精密称干重, 并按以下公式计算血栓形成抑制率。

血栓形成抑制率 = (模型组血栓质量平均值 - 给药组血栓质量平均值) / 模型组血栓质量平均值 × 100%

**2.4 对大鼠动-静脉旁路血栓形成影响<sup>[12]</sup>** 32 只 SD 大鼠分组及给药同 2.3。连续 ig 给药 5 d, 末次给药后戊巴比妥钠和赛拉嗪麻醉, 颈中线做长约 3 cm 切口, 分离左颈动脉和右颈静脉, 以充满肝素钠生理盐水溶液 (50 U · mL<sup>-1</sup>) 的聚乙烯管作动静脉搭桥。夹住动脉近心端, 一端聚乙烯管插入动脉, 另一端插入静脉。开放血流 15 min 后, 取出丝线, 吸干残液, 精密称重, 总重减丝线净重即血栓湿重。置 80 °C 烘箱, 烘 2 h, 精密称重, 减去烘干的丝线净重即血栓干重, 并按以下公式计算血栓形成抑制率。

血栓形成抑制率 = (模型组血栓质量平均值 - 给药组血栓质量平均值) / 模型组血栓质量平均值 × 100%

**2.5 对 FeCl<sub>3</sub> 诱导的大鼠颈总动脉血栓的影响<sup>[13]</sup>**

50 只雄性大鼠随机分 5 组: 假手术组, 模型组, DHK 低、高剂量组 (1.60, 3.20 g · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>) 及氯吡格雷组 (30 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>), 每组 10 只。连续 ig 给

药 5 d, 末次给药后戊巴比妥钠和赛拉嗪麻醉。分离左颈动脉, 用浸满 35% FeCl<sub>3</sub> 的 Whatman 滤纸敷于动脉上, 假手术组用生理盐水代替 35% FeCl<sub>3</sub>, 固定 40 min, 取颈动脉于 4% 多聚甲醛中固定, HE 染色, 拍照后用 Image Pro-plus 5.0 进行半定量病理学分析, 按以下公式计算血栓形成百分比。

血栓形成比 = 血栓形成面积 / 血管内径面积 × 100%

**2.6 统计学处理** 试验数据采用 SPSS 17.0 统计软件处理。所有数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 用单因素方差分析,  $P < 0.05$  为有统计学意义。

### 3 结果

#### 3.1 对新西兰兔凝血时间的影响

**3.1.1 单次给药对新西兰兔凝血时间的影响** 与溶剂组比, DHK 剂量依赖性延长凝血时间。DHK 给药后 1.5 h, 阿司匹林给药后 1 h 达到抗凝血作用的最大值, 故以下试验 DHK 均给药后 1.5 h, 阿司匹林均给药后 1 h 检测相应指标, 见表 1。

**3.1.2 多次给药对新西兰兔凝血时间的影响** DHK 连续给药 5 d 后 24 h 内有恒定抗凝血作用 ( $P < 0.05$ ), 故以下实验均连续给药 5 d 后进行, 见表 2。

表 1 DHK 单次给药对新西兰兔凝血时间的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 4$ )

Table 1 Effect of DHK on clotting time of single dose in rats ( $\bar{x} \pm s, n = 4$ )

组别	剂量 /g · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup>	给药前凝血 时间/s	给药后凝血时间/s					
			0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	3 h	5 h
溶剂	-	91 ± 30	100 ± 21	120 ± 25	90 ± 25	93 ± 25	105 ± 7	103 ± 15
DHK	0.6	95 ± 24	183 ± 13 <sup>1)</sup>	219 ± 32 <sup>1)</sup>	224 ± 21 <sup>1)</sup>	154 ± 17 <sup>1)</sup>	151 ± 9 <sup>1)</sup>	115 ± 7
	1.2	96 ± 18	183 ± 48 <sup>1)</sup>	277 ± 16 <sup>1)</sup>	280 ± 35 <sup>1, 2)</sup>	202 ± 38 <sup>1, 2)</sup>	180 ± 20 <sup>1, 2)</sup>	127 ± 28
阿司匹林	2.88 × 10 <sup>-3</sup>	93 ± 17	235 ± 27 <sup>1)</sup>	274 ± 19 <sup>1)</sup>	265 ± 13 <sup>1)</sup>	228 ± 23 <sup>1)</sup>	215 ± 27 <sup>1)</sup>	129 ± 35

注: 与溶剂组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与 DHK 低剂量组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$  (表 2 ~ 3 同)。

表 2 DHK 连续给药第 5 天对新西兰兔凝血时间的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 4$ )

Table 2 Effect of DHK on clotting time of multiple dose after 5 administration in rats ( $\bar{x} \pm s, n = 4$ )

组别	剂量 /g · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup>	凝血时间/s						
		1.5 h	3 h	5 h	7 h	9 h	12 h	24 h
溶剂	-	111 ± 13	101 ± 21	96 ± 23	95 ± 20	94 ± 21	89 ± 17	101 ± 20
DHK	0.6	229 ± 28 <sup>1)</sup>	225 ± 11 <sup>1)</sup>	211 ± 9 <sup>1)</sup>	191 ± 21 <sup>1)</sup>	193 ± 29 <sup>1)</sup>	179 ± 35 <sup>1)</sup>	194 ± 38 <sup>1)</sup>
	1.2	265 ± 32 <sup>1)</sup>	249 ± 27 <sup>1)</sup>	235 ± 22 <sup>1)</sup>	223 ± 33 <sup>1)</sup>	209 ± 35 <sup>1)</sup>	224 ± 15 <sup>1, 2)</sup>	225 ± 34 <sup>1)</sup>
阿司匹林	2.88 × 10 <sup>-3</sup>	270 ± 39 <sup>1)</sup>	233 ± 46 <sup>1)</sup>	219 ± 26 <sup>1)</sup>	183 ± 16 <sup>1)</sup>	195 ± 25 <sup>1)</sup>	204 ± 37 <sup>1)</sup>	193 ± 25 <sup>1)</sup>

**3.2 对小鼠出血时间的影响** 与溶剂组比, DHK 低、高剂量组及阿司匹林组均可以显著延长小鼠的出血时间 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

**3.3 对大鼠下腔静脉血栓形成影响** 与模型组比, DHK 低、高剂量组和阿司匹林组均可以显著抑制大鼠下腔静脉血栓的形成 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 3 DHK 对小鼠出血时间的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 20$ )

Table 3 Effect of DHK on bleeding time in mice ( $\bar{x} \pm s, n = 20$ )

组别	剂量/g · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup>	出血时间/s
溶剂	-	394 ± 345
DHK	2.25	650 ± 292 <sup>1)</sup>
	4.50	724 ± 378 <sup>1)</sup>
阿司匹林	1.13 × 10 <sup>-2</sup>	732 ± 414 <sup>1)</sup>

表 4 DHK 对大鼠下腔静脉血栓形成的影响( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 4 Effect of DHK on thrombus formation of inferior vena cava in rats ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	血栓湿重 /mg	血栓湿重抑制率 /%	血栓干重 /mg	血栓干重抑制率 /%
模型	-	48.7 ± 19.5	-	12.6 ± 5.1	-
DHK	1.6	14.1 ± 7.1 <sup>1)</sup>	70.9	4.0 ± 1.7 <sup>1)</sup>	68.4
	3.2	12.1 ± 7.0 <sup>1)</sup>	75.1	3.3 ± 1.9 <sup>1)</sup>	73.8
阿司匹林	7.81 × 10 <sup>-3</sup>	12.9 ± 8.3 <sup>1)</sup>	73.5	3.6 ± 2.3 <sup>1)</sup>	71.5

注:与模型组比较<sup>1)</sup>P < 0.05(表 5 同)。

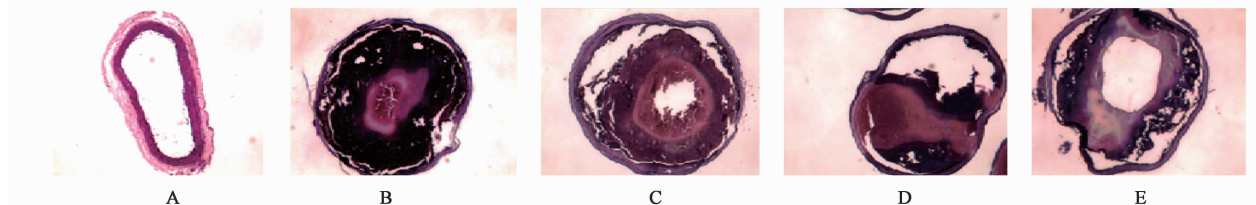
**3.4 对大鼠动-静脉旁路血栓形成影响** 与模型组比,DHK 低、高剂量组和阿司匹林组均可显著抑制大鼠动-静脉旁路血栓湿、干重(P < 0.05),且高剂量组血栓湿、干重抑制率显著比低剂量组高约 12.1% 和 9.8%,呈剂量依赖性(P < 0.05),见表 5。

表 5 DHK 对大鼠动-静脉旁路血栓形成的影响( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 5 Effect of DHK on thrombus formation of carotid artery-the carotid vein bypass in rats ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	血栓湿重 /mg	血栓湿重抑制率 /%	血栓干重 /mg	血栓干重抑制率 /%
模型	-	39.4 ± 6.2	-	10.1 ± 2.3	-
DHK	1.6	25.7 ± 3.4 <sup>1)</sup>	34.7	6.6 ± 0.6 <sup>1)</sup>	35.3
	3.2	21.0 ± 1.2 <sup>1)</sup>	46.8	5.6 ± 0.7 <sup>1)</sup>	45.1
阿司匹林	7.81 × 10 <sup>-3</sup>	25.0 ± 7.2 <sup>1)</sup>	36.7	6.1 ± 1.0 <sup>1)</sup>	39.3

**3.5 对 FeCl<sub>3</sub> 诱导的大鼠颈总动脉血栓的影响** 与假手术组比,模型组血栓形成比为(86.2 ± 7.3)% (P < 0.05)。与模型组比,DHK 剂量依赖性抑制血栓形成[血栓形成比,DHK 低、高剂量组为(66.7 ± 10.2)%,(52.1 ± 17.7)% (P < 0.05),氯吡格雷组(67.1 ± 8.3)% (P < 0.05),见图 1。



A. 假手术组;B. 模型组;C. DHK 1.6 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>组;D. DHK 3.2 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>组;E. 氯吡格雷 30 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>组

图 1 DHK 对 FeCl<sub>3</sub> 诱导的大鼠动脉血栓组织病理学影响(HE, × 50)

Fig.1 Pathological effect of DHK on ferric chloride-induced arterial thrombus in rats(HE, × 50)

#### 4 讨论

凝血时间指血液流出体外时至血液在体外自动凝固时所需的时间,是观察药物对各种凝血因子含量、功能及血液中凝血因素及抗凝血因子活性有无影响的重要指标<sup>[14]</sup>。出血时间是指从针刺使皮肤毛细血管破裂后,血液从创口内流出到自动停止流出所需的一段时间。它反映机体的止血功能,用于初步了解毛细血管功能及血小板功能是否正常<sup>[10]</sup>。下腔静脉血栓模型通过结扎下腔静脉导致血液回流障碍,局部缺氧,血管内皮细胞损伤,启动凝血过程,

致血栓形成。大鼠颈动-静脉旁路血栓模型观察了血栓形成的情况,Umetzu 等<sup>[15]</sup>认为动-静脉旁路血栓主要是血小板血栓,血栓结构类似动脉中的“白色血栓”。它反映整体动物血流中血小板的黏附聚集功能。FeCl<sub>3</sub> 诱导的大鼠动脉血栓模型中,局部高浓度 Fe<sup>3+</sup> 介导了血管内皮氧化损伤,引起脂质过氧化反应,导致内皮细胞剥离诱发阻塞性血栓形成。

本实验结果显示 DHK 可显著延长新西兰兔凝血时间和 KM 小鼠出血时间,抑制静、动脉血栓的形成和发展。DHK 组方中包含多种抗血栓成分,中药

丹参的有效成分丹参素通过提高机体的抗凝能力和纤溶活性及抑制血小板聚集发挥抗血栓作用<sup>[16]</sup>。当归是传统的活血化瘀药,具有补血活血,调经止痛的功效,临床用于治疗缺血性脑血管疾病,这可能与抑制血小板聚集、改善血液流变性、促进造血、清除自由基有关<sup>[17]</sup>。川芎中主要活性生物碱川芎嗪具有扩张血管、抑制血小板聚集、调节血管内皮细胞、改善微循环和脑血流等多种作用发挥其抗血栓作用<sup>[18]</sup>。桃仁也为常用的活血化瘀药,具有疏通血脉及祛除瘀血功效,临床上用于治疗血瘀经闭及跌打损伤等各种瘀血症<sup>[19]</sup>。另外,红花中主要效应物质水溶性红花黄素A,具有活血通经、化瘀止痛之功效,具有扩张血管、改善心肌供血、抑制血小板聚集、抗氧化等作用,适用于冠心病、血栓性疾病、高血压、糖尿病并发症等<sup>[20]</sup>。因此,DHK可能通过多种因子、多种途径和多种机制起到抗血栓作用。

总之,DHK对正常新西兰兔的凝血时间和KM小鼠的出血时间均有显著地延长作用,且可显著抑制大鼠下腔静脉血栓、动-静脉旁路血栓和FeCl<sub>3</sub>诱导的动脉血栓形成。结果提示,DHK有明显的活血化瘀及防治血栓形成作用,这可能是DHK防治糖尿病视网膜病变和糖尿病肾病的作用机制之一。

#### [参考文献]

[1] Meigs J B, Mittleman M A, Nathan D M, et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the framingham offspring study [J]. JAMA, 2000, 283(2):221-228.

[2] Assmann G, Schulte H, Von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein (a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men [J]. Am J Cardiol, 1996, 14(77):1179-1184.

[3] Lip G H Y. Target organ damage and the prothrombotic state in hypertension [J]. Hypertension, 2000, 36(6):975-977.

[4] McLaren M, Elhadd T A, Greene S A, et al. Elevated plasma vascular endothelial cell growth factor and thrombomodulin in juvenile diabetic patients [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 1999, 5(1):21-24.

[5] Nugent A G, Mc Gurk C, Hayes J R, et al. Impaired vasoconstriction to endothelin1 in patients with NIDDM

[J]. Diabetes, 1996, 45(1):105-107.

[6] Lin B Q, Zhou J Y, Ma Y, et al. Preventive effect of Danhong Huayu Koufuye on diabetic retinopathy in rats [J]. Int J Ophthal, 2011, 4(6):599-604.

[7] 朱惠明,江玉,李玲,等.丹红化瘀口服液治疗单纯型糖尿病视网膜病变[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(17):320-323.

[8] 钟春梅,马燕,王延东,等.丹红化瘀口服液联合胰岛素对早期糖尿病肾病的防治作用[J].中国药科大学学报,2013,44(6):568-572.

[9] 徐沁蕾,钱之玉.西红花酸抗凝血和抗血栓形成作用的实验研究[J].中草药,2007,38(1):89-91.

[10] Liu Y, Jennings N L, Dart A M, et al. Standardizing a simpler, more sensitive and accurate tail bleeding assay in mice [J]. World J Exp Med, 2012, 2(2):30-36.

[11] Diaz J A, Obi A T, Myers D D, et al. Critical review of mouse models of venous thrombosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(3):556-562.

[12] 林江,周瑾,邓学鹏,等.结缔组织生长因子肽对大鼠动静脉旁路血栓形成的影响[J].现代医学,2012,40(5):511-513.

[13] Kurz K D, Main B W, Sandusky G E. Rat model of arterial thrombosis induced by ferric chloride [J]. Thrombosis Res, 1990, 60(4):269-280.

[14] 朴日龙,张红英.水芹正丁醇提取物抗凝血和抗血栓形成作用的研究[J].食品科学,2010,31(7):280-283.

[15] Umetsu T, Sanai K. Effect of 1-methyl-2-mercapto-5-(3-phyridyl)-imidazol (kc-6141), an antiaggregation compound, on experimental thrombosis in rats [J]. Thromb Haemost, 1978, 39(1):74-83.

[16] 袁恒杰.丹参素药理作用研究新进展[J].中国医院药学杂志,2006,26(5):604-606.

[17] 孙蓉,张亚因,吕丽莉.当归基于功效物质基础的抗脑缺血药理作用研究进展[J].中国药物警戒,2011,8(10):615-618.

[18] 张国平,孙梅,杨洁红,等.川芎嗪对缺氧人脐静脉内皮细胞抗凝和纤溶功能的影响[J].中草药,2008,39(1):71-73.

[19] 颜永刚,雷国莲,刘静,等.中药桃仁的研究概况[J].时珍国医国药,2011,22(9):2262-2264.

[20] 李中原,涂秀华.红花黄色素的药理研究进展[J].中药新药与临床药理,2005,16(2):153-156.

[责任编辑 聂淑琴]