

## 血络复欣颗粒对大鼠血栓形成及 小鼠肠系膜微循环障碍的影响

石鹤坤<sup>1</sup>, 甘雨<sup>2</sup>, 秦文艳<sup>2</sup>, 宋达夫<sup>2</sup>, 赵金明<sup>2\*</sup>

(1. 辽宁中医药大学, 沈阳 110032; 2. 辽宁中医药大学附属第二医院, 沈阳 110034)

[摘要] 目的: 研究血络复欣颗粒对大鼠颈动脉血栓形成及对小鼠肠系膜微循环障碍的影响。方法: 取 Wistar 大鼠根据体重随机分为空白组、血络复欣组(生药 5.2, 10.4, 20.8 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)、复方血栓通组(0.4 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)、曲克芦丁片组(48.6 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), 各组 ig 7 d, 末次给药后 30 min 将大鼠麻醉后固定, 分离右侧颈总动脉, 利用小动物血栓生成仪, 在体观察并检测一定时间内电刺激导致的颈动脉血栓栓塞率; 取昆明种小鼠根据体重随机分为空白组、血络复欣组(生药 7.5, 15.0, 30.0 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)、丹莪片组(0.58 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)、消旋山莨菪碱片组(3.9 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), 各组 ig 7 d, 末次给药后 30 min 小鼠麻醉开腹, 空肠袢局部滴加肾上腺素复制小鼠肠系膜微循环障碍模型, 分别于滴加肾上腺素前后不同时间观察测量毛细血管管径大小、微血流速度和流态的变化情况。结果: 血络复欣能显著降低电刺激导致的大鼠颈动脉血栓栓塞率; 能够明显提高微动脉的血液流速、管径并改善流态。结论: 血络复欣具有抑制血栓形成的作用; 具有改善微循环作用。

[关键词] 血络复欣; 血栓; 微循环

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)03-0167-03

## Effect of Xueluo Fuxin Granula on Carotid Artery Thrombosis in Rats and Mesenteric Microcirculation Disturbance in Mice

SHI He-kun<sup>1</sup>, GAN Yu<sup>2</sup>, QIN Wen-yan<sup>2</sup>, SONG Da-fu<sup>2</sup>, ZHAO Jin-ming<sup>2\*</sup>

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032 China;

2. The Second Hospital Affiliated to Liaoning Chinese Medical University, Shenyang 110034, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effect of Xueluo Fuxin granula on carotid artery thrombosis in rats and mesenteric microcirculation disturbance in mice. **Method:** Wistar rats were randomly divided into six groups according to body weight: normal control group, Xueluo Fuxin groups (5.2, 10.4, 20.8 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> crude herb), Fufang Xueshuantong group (0.4 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) and toxerutin group (48.6 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>). Rats were given drugs ig everyday for 7 days. The right common carotid arteries of anesthetized rats were separated to observe the thromboembolism events at 30 minutes after the last administration. Mice were randomly divided into normal control group, Xueluo Fuxin groups (7.5, 15.0, 30.0 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> crude herb), Danlou tablet group (0.58 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) and racanisodamine group (3.9 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>). Mice were given drugs ig for 7 days. Adrenaline was locally given on jejunal loops to induce mesenteric microcirculation disturbance at 30 min after the last administration. Micrangium diameter, blood flow rate in micrangium and hemorheology were observed. **Result:** Xueluo Fuxin reduced the thromboembolism events; accelerated the blood flow rate in micrangium and improved hemorheology. **Conclusion:** Xueluo Fuxin has the effects of inhibiting thrombosis and improving microcirculation.

[Key words] Xueluo Fuxin; thrombus; microcirculation

[收稿日期] 20100813(007)

[第一作者] 石鹤坤, 药理学硕士, 研究方向: 中药复方药理, Tel: 13998312675, E-mail: zphshk@163.com

[通讯作者] \* 赵金明, 学士, 研究员, 研究方向: 心血管药理, Tel: 13066639546, E-mail: lnzhaojinming0902@126.com

血络复欣是辽宁中医药大学名老中医多年临床经验方剂,具有化痰祛瘀功效,用于治疗痰浊瘀阻证引起的高血脂症。本文重点研究了血络复欣对电刺激大鼠颈动脉导致血栓形成及对小鼠肠系膜微循环的影响,并分别与复方血栓通胶囊和曲克芦丁片及消旋山莨菪碱片和丹莪片进行了比较,为临床合理用药提供理论依据。

## 1 材料

**1.1 受试药物** 血络复欣颗粒,由沙棘 10 g,槐花 12 g,黄芪 8 g 组成,将以上中药煎煮 2 次,合并滤液浓缩至稠膏状放冷,加糊精淀粉制成颗粒,辽宁中医药大学附属二院提供,批号 090821;复方血栓通胶囊,广东众生药业股份有限公司,批号 091213;曲克芦丁片,亚宝药业集团股份有限公司,批号 091209;消旋山莨菪碱片,杭州民生药业集团有限公司,批号 T08H290;丹莪片,吉林康乃尔药业,批号 20090501。

**1.2 试剂** 盐酸肾上腺素注射液,上海禾丰制药有限公司,批号 090207;以生理盐水稀释为  $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ;戊巴比妥钠,北京化学试剂公司,批号 060222,以生理盐水稀释为  $5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

**1.3 动物** Wistar 大鼠,雌雄各半,体重  $180 \sim 220 \text{ g}$ ;昆明种小鼠,雌雄各半,体重  $18 \sim 22 \text{ g}$ ;购于北京中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心,许可证号 SCXK-(军)2007-004。

**1.4 动物饲养的环境条件** 辽宁省中医药研究院实验动物中心观察饲养 1 周后使用。许可证号 SYXK(辽)2003-0010。观察室温度( $20 \sim 23$ ),相对湿度  $50\% \sim 65\%$ 。颗粒饲料,沈阳前民试验动物饲料厂提供。

**1.5 仪器** BW-YLS-14A 小动物血栓生成仪,济南益延科技发展有限公司;BI-2000 医学图像分析系统,成都泰盟科技有限公司。

## 2 方法

**2.1 对电刺激大鼠颈动脉血栓形成的影响** 取体重  $180 \sim 220 \text{ g}$  的 Wistar 大鼠 60 只,按性别体重随机分为 6 组,每组 10 只,雌雄各 5 只,分别为空白对照组,血络复欣低、中、高( $5.2, 10.4, 20.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 3 个剂量组,中药阳性对照复方血栓通组  $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、西药阳性对照曲克芦丁片组  $48.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。每天 ig 给药 1 次,给药体积均为  $20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,空白对照组 ig 给予同体积蒸馏水,连续给药 7 d。实验前动物禁食不禁水 16 h,末次给药后 30 min,大鼠  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  戊

巴比妥钠 ip 麻醉,仰卧位固定于小动物血栓生成仪鼠板上,颈部正中切口,分离右侧颈总动脉约 15 mm,根据预试验结果,设置刺激电流 1.2 mA,刺激时间 5 min,间隔 4 s 记录 1 次血管栓塞率,以血管栓塞率作为评价大鼠颈动脉血栓形成的指标。将剥离好的颈总动脉勾入探头的沟槽内,调整好高度和方向,使探头信号取值在大于一级的 100 而小于三级的 100 之内进行刺激测定,刺激结束后记录结果。

**2.2 对小鼠肠系膜微循环障碍的影响** 取昆明种小鼠 60 只,体重  $18 \sim 22 \text{ g}$  的,按性别体重随机分为 6 组,每组 10 只,雌雄各 5 只,分别为空白对照组,血络复欣低、中、高( $7.5, 15.0, 30.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 3 个剂量组,中药阳性对照丹莪片组  $0.58 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、西药阳性对照消旋山莨菪碱片组  $3.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。每天 ig 给药 1 次,给药体积均为  $20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,空白对照组 ig 给予同体积蒸馏水,连续给药 7 d。实验前动物禁食不禁水 16 h,末次给药后 30 min,小鼠  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  戊巴比妥钠 ip 麻醉,右下腹部剪开 2 cm 切口,拉出一段空肠平铺于盛有 37 ℃ 洛氏液恒温有机玻璃灌流小池平台上,显微镜  $6 \times 10$  倍放大观察微动脉,固定视野,通过 BI-2000 医学图像分析系统在电脑上记录相应指标,于镜下观察给药前的血管入口直径和出口直径,流速,流态<sup>[1]</sup>(线流 5 分、线粒流 4 分、粒线流 3、粒流 2 分、摆流 1 分、停止 0 分),然后记录给予肾上腺素( $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $15 \mu\text{L}/\text{只}$ ) 后 2 min 和 8 min 时的血管出口直径,入口直径,流速和流态。以血管出口直径和入口直径平均值,流速和流态为指标,检验比较给药前后的差异。

**2.3 统计学处理** 采用 Excel 软件处理数据,组间比较采用 *t* 检验,以  $P < 0.05$  及  $P < 0.01$  表示组间差异有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对大鼠颈动脉血栓形成的影响** 结果见表 1,血络复欣低、中、高 3 个剂量组,中药阳性对照药复方血栓通组及西药阳性对照药曲克芦丁片组均显著降低电刺激引起的大鼠颈动脉栓塞率,与空白对照组比较差异显著( $P < 0.05, P < 0.01$ )。表明血络复欣可使电刺激引起的大鼠血栓栓塞率明显下降,具有活血作用。

**3.2 对小鼠肠系膜微循环障碍的影响** 结果见表 2,血络复欣低、中、高 3 个剂量组,中药阳性对照药丹莪片组及西药阳性对照药消旋山莨菪碱片组均显

著改善给予肾上腺素后 2 min 和 8 min 时的血管直径,流速和流态,与空白对照组及滴加肾上腺素前比较均有显著性差异( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。表明血络复欣对肾上腺素引起的微循环障碍具有明显的改善作用。

表 1 血络复欣给药 7 d 对电刺激大鼠颈动脉血栓形成的影响(  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$  )

组别	剂量 / $g \cdot kg^{-1}$	颈动脉栓塞率 / %
空白对照	-	56.04 $\pm$ 15.02
血络复欣	5.2	32.18 $\pm$ 13.20 <sup>2)</sup>
	10.4	28.98 $\pm$ 10.10 <sup>2)</sup>
	20.8	26.98 $\pm$ 11.72 <sup>2)</sup>
复方血栓通	0.4	39.55 $\pm$ 14.24 <sup>1)</sup>
曲克芦丁	0.0486	32.27 $\pm$ 14.98 <sup>2)</sup>

注:与空白对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

表 2 血络复欣给药 7 d 对小鼠肠系膜微循环障碍的影响(  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$  )

组别	剂量 / $g \cdot kg^{-1}$	滴加肾上腺素时间 / min	管径 / $\mu m$	流速 / $\mu m \cdot s^{-1}$	流态 / 分
空白对照	-	0	11.58 $\pm$ 3.13	162.80 $\pm$ 46.81	5.0 $\pm$ 0.0
		2	5.05 $\pm$ 1.60 <sup>4)</sup>	59.74 $\pm$ 35.27 <sup>4)</sup>	2.00 $\pm$ 0.82 <sup>4)</sup>
		8	10.49 $\pm$ 3.37	111.2 $\pm$ 37.54	3.30 $\pm$ 0.82
血络复欣	7.5	0	13.04 $\pm$ 1.99	196.40 $\pm$ 45.02	4.8 $\pm$ 0.42
		2	6.79 $\pm$ 1.51 <sup>1,4)</sup>	96.07 $\pm$ 34.48 <sup>1,4)</sup>	2.90 $\pm$ 1.10 <sup>4)</sup>
		8	12.03 $\pm$ 3.10	143.80 $\pm$ 42.93	4.30 $\pm$ 0.67 <sup>2)</sup>
	15.0	0	10.94 $\pm$ 3.52	197.20 $\pm$ 39.18	5.0 $\pm$ 0.0
		2	7.34 $\pm$ 2.00 <sup>1,3)</sup>	91.40 $\pm$ 50.45 <sup>4)</sup>	3.20 $\pm$ 0.92 <sup>2,4)</sup>
		8	13.86 $\pm$ 3.00 <sup>1)</sup>	165.80 $\pm$ 31.76 <sup>2)</sup>	4.30 $\pm$ 0.95 <sup>1)</sup>
30.0	0	9.34 $\pm$ 3.24	175.00 $\pm$ 31.75	4.70 $\pm$ 0.48	
	2	6.92 $\pm$ 2.03 <sup>1,3)</sup>	95.20 $\pm$ 36.71 <sup>1,4)</sup>	3.00 $\pm$ 0.05 <sup>1,4)</sup>	
	8	14.36 $\pm$ 2.15 <sup>2)</sup>	160.80 $\pm$ 36.07 <sup>2)</sup>	4.30 $\pm$ 0.67 <sup>2)</sup>	
丹参片	0.58	0	11.73 $\pm$ 2.27	209.20 $\pm$ 48.63	5.0 $\pm$ 0.0
		2	7.44 $\pm$ 3.42 <sup>4)</sup>	118.80 $\pm$ 51.79 <sup>2,4)</sup>	3.10 $\pm$ 0.99 <sup>1,4)</sup>
		8	13.57 $\pm$ 2.08 <sup>1)</sup>	163.20 $\pm$ 57.66 <sup>1)</sup>	4.30 $\pm$ 0.82 <sup>1)</sup>
消旋山莨菪碱片	0.0039	0	10.52 $\pm$ 3.70	179.80 $\pm$ 31.33	5.0 $\pm$ 0.0
		2	6.93 $\pm$ 1.92 <sup>1,3)</sup>	109.40 $\pm$ 29.83 <sup>2,4)</sup>	3.50 $\pm$ 0.71 <sup>2,4)</sup>
		8	13.45 $\pm$ 2.48 <sup>1)</sup>	152.90 $\pm$ 24.25 <sup>2)</sup>	4.40 $\pm$ 0.52 <sup>2)</sup>

注:与空白对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ; 与滴加肾上腺素前比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$ 。

#### 4 讨论

血栓是在血管内皮损伤;凝血、抗凝、纤溶系统;血小板黏附,聚集和释放反应及凝血活性增高等多种因素综合作用下形成的。近年来研究表明血栓形成及微循环障碍与许多严重疾病如高血脂、冠心病、脑梗死等心脑血管疾病的发生发展密切相关。电刺激大鼠颈总动脉可使血管内皮细胞损伤,内皮下胶原暴露,血小板与之接触而被激活和黏附,促使血栓形成;同时电刺激颈总动脉可激活因子以及损伤的内皮细胞释放组织因子,启动内源性和外源性凝血途径,使凝血因子大量激活,血流速度缓慢,从而加重血栓的形成<sup>[2]</sup>。而微循环障碍主要表现在微血流缓慢或瘀滞,微血管缩窄或闭塞等<sup>[3]</sup>。血络复欣是多年临床经验方剂,用于治疗痰浊瘀阻证引起的高血脂症,处方中丹参、沙棘、山楂具有活血祛瘀的作用;栝蒌具有清热化痰之功效;何首乌具有促进纤维蛋白溶解活性的作用;与其他中药相辅使用共奏化痰祛瘀之功效。实验结果表明血络复欣可使电刺激引起的大鼠血栓栓塞率明显下降,具有预防血栓形成的作用;血络复欣显著改善给予肾上腺素后的血管直径,流速和流态,具有明显改善小鼠空肠局部微循环障碍的作用。前期研究了血络复欣对急性血瘀证大鼠的血流变学的改善作用,本试验从血络复欣对大鼠颈动脉血栓形成的影响,对小鼠肠系膜微循环障碍的影响进行了研究,从抗血栓形成及改善局部微循环障碍方面进一步验证了该药的活血化瘀作用。

#### [参考文献]

- [1] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社,2002:1122.
- [2] 王振义,李家增,阮长耿. 血栓与止血基础理论与临床[M]. 上海:上海科学技术出版社,1995:618.
- [3] 袁长瑞. 血瘀证微循环障碍与活血化瘀[J]. 中医药研究,1998,14(4):15.

[责任编辑 聂淑琴]