

# 心适注射液对犬脑组织血流量、脑血管阻力及脑组织抗氧化作用的影响

阚红卫<sup>1,4\*</sup>, 魏安祥<sup>2</sup>, 于东安<sup>2</sup>, 黄世福<sup>3</sup>, 杨士友<sup>1,4</sup>, 徐鹏夫<sup>1,4</sup>

- (1. 安徽省药物研究所, 安徽 合肥 230022; 2. 安徽大学生命科学学院, 安徽 合肥 230039;  
3. 安徽省药品审评认证中心, 安徽 合肥 230022;  
4. 安徽省中药研究与开发重点实验室, 安徽 合肥 230022)

[摘要] 目的: 研究心适注射液(XSI)对麻醉犬脑组织血流量、脑血管阻力及脑组织超氧化物歧化酶(SOD), 丙二醛(MDA)和一氧化氮(NO)含量的影响。方法: 将健康犬分为生理盐水(NS)对照组, 丹参注射液对照组和心适注射液高、中、低剂量组(4, 2, 1 g·kg<sup>-1</sup>), 3%戊巴比妥钠麻醉后, 分离左下肢股静脉, iv 心适注射液, 分离左颈总动脉测量颈内动脉血流量, 分离左下肢股动脉测量平均动脉血压, 计算后得出脑组织血流量和脑血管阻力。取脑组织, 匀浆, 分别测定 SOD, MDA 和 NO 含量。结果: 心适注射液可显著增加脑组织血流量、降低脑血管阻力、升高脑组织 SOD 含量、降低 MDA 和 NO 含量。结论: 心适注射液可改善犬脑部血流、扩张脑血管。

[关键词] 心适注射液; 脑组织血流量; 脑血管阻力; 抗氧化

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2009)06-0056-03

## Effect of Xinshi Injection on Cerebral Blood Flow, Cerebrovascular Resistance and Antioxidant Activity in Brain Tissue in Dogs

KAN Hong-wei<sup>1,4\*</sup>, WEI An-xiang<sup>2</sup>, YU Dong-an<sup>2</sup>, HUANG Shi-fu<sup>3</sup>,  
YANG Shi-you<sup>1,4</sup>, XU Peng-fu<sup>1,4</sup>

- (1. Anhui Institute of Materia Medica, Hefei 230022, China;  
2. School of Life Science, Anhui University, Hefei 230039, China;  
3. Anhui Center for Drug Evaluation & Certification, Hefei 230022, China;  
4. Anhui Key Laboratory of Chinese Medicine Research and Development, Hefei 230022, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of Xinshi Injection (XSI) on cerebral blood flow (CBF), cerebrovascular resistance (CVR), concentration of SOD, MDA and NO of brain tissue in anesthetized dogs. **Methods:** Healthy dogs were divided into normal sodium (NS) control group, Danshen injection group and XSI high dose group (4 g·kg<sup>-1</sup>), middle dose group (2 g·kg<sup>-1</sup>) and low dose group (1 g·kg<sup>-1</sup>). After anesthetized by 3% carbital, the femoral vein of left lower extremity (LLE) was separated to iv XSI; the left common carotid artery was separated to measure the blood flow of internal carotid artery; the femoral artery of LLE was separated to determine mean arterial blood pressure, then the CBF and CVR were calculated. The concentration of SOD, MDA and NO were measured by kits respectively. **Results:** XSI increased the blood flow in brain tissue and decreased CVR significantly. It also increased concentration of SOD and decreased concentration of MDA and NO in the brain tissue. **Conclusion:** XSI can improve

[收稿日期] 2008-09-22

[通讯作者] \* 阚红卫, Tel: (0551) 3632371; E-mail: khw@ada.gov.cn

blood flow of dog's brain and dilate cerebral vessels of dog.

[ **Key words** ] Xinshi Injection; cerebral blood flow; cerebrovascular resistance; antioxidant

心适注射液由从丹参、红花中提取出的有效成分精制而成,丹参和红花具有活血化瘀,舒脉通络的作用<sup>[1]</sup>,主要用于治疗冠心病、心绞痛、心肌梗塞、缺血性脑病、脑血栓等心脑血管疾病。本实验通过麻醉犬实验模型,对心适注射液对实验犬脑组织血流量、脑血管阻力及脑组织抗氧化作用的影响进行探讨。

## 1 材料

**1.1 药品与试剂** 心适注射液(XSI,规格 20 g 生药/瓶)由安徽省药物研究所提供,批号:061208,处方组成药材丹参和红花均购自安徽省合肥市义和堂中药饮片有限责任公司;对照品丹参注射液由正大青春宝药业有限公司提供,批号:0607041,两药均用注射用生理盐水(NS)配制;戊巴比妥钠,中国医药集团上海化学试剂公司产品,批号:F20060816;超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒,批号:20060531,丙二醛(MDA)试剂盒,批号:20060526,一氧化氮(NO)试剂盒,批号:20060418,均为南京建成生物工程研究所产品。

**1.2 动物** Beagle 犬,体重(10 ± 1.5) kg,雌雄各半,由南京新学人科技开发有限公司提供,许可证号:SCXK(苏)200200028。

**1.3 仪器** MP100 型多普勒超声血流仪(BIOPAC Systems, Inc USA);HX-200 型动物呼吸机(成都泰盟科技有限公司产品);BL-420E 型生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司)。

## 2 方法

**2.1 动物分组** 将健康犬随机分为 5 组( $n = 6$ ):NS 对照组,丹参注射液对照组和心适注射液高、中、低剂量组 4, 2, 1 g·kg<sup>-1</sup>。

**2.2 脑组织血流量及脑血管阻力测定** 各犬 iv 3% 戊巴比妥钠麻醉,取仰卧位固定。颈部正中切口,暴露并切开气管,接气管插管以备人工呼吸。分离左颈总动脉穿预置线后,沿左颈总动脉远心端分离,找出左颈外动脉并结扎,选择与左颈总动脉直径相当的探头(4 mm),连接 MP100 多普勒超声血流仪测定左颈总动脉血流流速,此时测得颈总动脉血流即为颈内动脉血流量。分离左下肢股动脉,接 BL-420E 生物机能实验系统直接测量平均动脉血压。分离左

下肢股静脉接输液瓶,缓慢恒速输入生理盐水(约 1 ml·min<sup>-1</sup>)以补充体液及作静脉给药<sup>[2]</sup>。上述操作结束后,待动物稳定 30 min 后,分别记录颈内动脉血流量和血压,然后按不同组别 iv 心适注射液,并于给药后 5, 30, 60, 90 min 分别记录颈内动脉血管血流量和血压。实验结束后处死动物,立即取出全脑称重并除以 2,将实验数据代入以下公式计算各时间段每 100 g 脑组织血流量和脑血管阻力:

$$\text{血流量} = \text{流速}(\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}) \times 3.14 \times \text{半径}(\text{cm})^2 \times 60(\text{s})$$

$$\text{每 100g 脑组织血流量} = \frac{\text{颈内动脉血流量} \times 100}{\text{一侧脑重}}$$

$$\text{脑血管阻力} = \frac{\text{平均动脉血压}(\text{mmHg})}{\text{每 100g 脑组织血流量}}$$

**2.3 脑组织 SOD、MDA 和 NO 含量测定** 全脑取出后,立即用冷 NS 冲洗净血污,置于冰盘上切取 2 g 大脑组织放入匀浆管中,加入 18 g 预冷生理盐水作为匀浆液,冰浴中做组织匀浆,再转移至离心管中,4 000 r·min<sup>-1</sup> 4 °C 离心 15 min。取上清液用黄嘌呤氧化酶法测定 SOD 含量;用硫代巴比妥酸法测定 MDA 含量;用硝酸还原酶法测定 NO 含量。测定步骤均严格按照各试剂盒说明书进行。

**2.4 统计学处理** 所测数据用( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 SPSS 软件,利用 One-Way ANOVA 中的 LSD 模块进行检验, $P < 0.05$  有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对麻醉犬脑组织血流量的影响** 心适注射液高,中剂量组静脉给药后 5 min 即可使脑组织血流量增加,并一直持续到第 120 min,与 NS 对照组比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),结果如表 1 所示。

**3.2 对麻醉犬脑血管阻力的影响** 心适注射液高,中剂量组静脉给药后 15 min 即可使脑血管阻力降低,并分别持续到第 90, 60 min,与 NS 对照组比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),结果如表 2 所示。

**3.3 对麻醉犬脑组织 SOD、MDA 和 NO 含量的影响** 与 NS 对照组比较,心适注射液高,中剂量组可显著降低犬脑组织中 MDA 和 NO 含量( $P < 0.05$ ),升高 SOD 含量( $P < 0.05$ ),差异具有统计学意义。

表 1 心适注射液对麻醉犬脑组织血流量的影响( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量 (g·kg <sup>-1</sup> )	给药前血流量 (mL·100 g·min <sup>-1</sup> )	给药后不同时间脑组织血流量(mL·100 g·min <sup>-1</sup> )					
			5 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
NS 对照组	—	281.77 ± 16.95	286.93 ± 22.45	281.18 ± 26.47	293.59 ± 21.91	286.22 ± 29.39	285.32 ± 29.08	283.25 ± 30.01
丹参注射液组	2	295.99 ± 29.03	311.70 ± 34.06	340.94 ± 32.01 <sup>2)</sup>	366.97 ± 30.39 <sup>2)</sup>	363.88 ± 33.94 <sup>2)</sup>	335.24 ± 30.76 <sup>1)</sup>	314.52 ± 21.66
心适注射液组	4	292.81 ± 48.97	339.56 ± 52.58 <sup>1)</sup>	377.88 ± 51.57 <sup>2)</sup>	404.44 ± 56.38 <sup>2)</sup>	411.94 ± 50.36 <sup>2)</sup>	376.62 ± 53.59 <sup>1)</sup>	347.49 ± 53.30 <sup>1)</sup>
	2	309.13 ± 25.52	337.36 ± 34.35 <sup>1)</sup>	372.15 ± 51.25 <sup>2)</sup>	394.42 ± 56.14 <sup>2)</sup>	393.24 ± 56.20 <sup>2)</sup>	357.70 ± 41.88 <sup>1)</sup>	337.30 ± 37.79 <sup>1)</sup>
	1	284.99 ± 26.73	295.01 ± 28.54	301.02 ± 19.09	303.37 ± 20.86	316.66 ± 27.37	297.17 ± 22.71	295.55 ± 31.15

注:与 NS 对照组比较<sup>1)</sup> P < 0.05, <sup>2)</sup> P < 0.01(下同)

表 2 心适注射液对麻醉犬脑血管阻力的影响( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量 (g·kg <sup>-1</sup> )	给药前脑血管阻力 (mmHg·mL·100 g·min <sup>-1</sup> )	给药后不同时间脑血管阻力(mmHg·mL·100 g·min <sup>-1</sup> )					
			5 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
NS 对照组	—	0.31 ± 0.05	0.30 ± 0.03	0.32 ± 0.06	0.31 ± 0.06	0.32 ± 0.07	0.30 ± 0.03	0.27 ± 0.04
丹参注射液组	2	0.30 ± 0.06	0.28 ± 0.06	0.26 ± 0.05	0.23 ± 0.03 <sup>1)</sup>	0.25 ± 0.03 <sup>1)</sup>	0.28 ± 0.05	0.30 ± 0.07
心适注射液组	4	0.30 ± 0.06	0.26 ± 0.05	0.22 ± 0.03 <sup>2)</sup>	0.22 ± 0.04 <sup>1)</sup>	0.21 ± 0.04 <sup>2)</sup>	0.22 ± 0.04 <sup>2)</sup>	0.24 ± 0.04
	2	0.27 ± 0.04	0.26 ± 0.04	0.24 ± 0.06 <sup>1)</sup>	0.23 ± 0.06 <sup>1)</sup>	0.22 ± 0.05 <sup>1)</sup>	0.24 ± 0.07	0.25 ± 0.08
	1	0.28 ± 0.02	0.27 ± 0.03	0.26 ± 0.05	0.25 ± 0.03	0.26 ± 0.03	0.26 ± 0.04	0.26 ± 0.04

表 3 心适注射液对麻醉犬脑组织  
SOD, MDA 和 NO 含量的影响( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量 (g·kg <sup>-1</sup> )	SOD (NU·mg <sup>-1</sup> )	MDA (μmol·g <sup>-1</sup> )	NO (μmol·L <sup>-1</sup> )
丹参注射液组	2	45.781 ± 2.835 <sup>1)</sup>	10.654 ± 1.264 <sup>1)</sup>	8.424 ± 1.032 <sup>2)</sup>
心适注射液组	4	47.542 ± 1.552 <sup>1)</sup>	10.215 ± 3.224 <sup>1)</sup>	9.586 ± 0.757 <sup>1)</sup>
	2	40.653 ± 2.212 <sup>1)</sup>	12.324 ± 4.221 <sup>1)</sup>	11.092 ± 3.502 <sup>1)</sup>
	1	36.722 ± 0.687	14.553 ± 3.671	14.021 ± 1.920

#### 4 讨论

心适注射液是经现代提取工艺研制而成的新中药制剂,该药由丹参、红花组成。丹参苦,微寒,归心、肝经,具有活血调经、祛瘀止痛、凉血消痈、除烦安神的作用;红花辛,温,归心、肝经,具有活血通经、祛瘀止痛的作用<sup>[3]</sup>。有资料<sup>[4-5]</sup>显示,丹参能扩张微血管、脑动脉,降低血管阻力,降低血液黏度,增强红细胞变形能力,改善微循环,抗脂质过氧化损伤,拮抗 Ca<sup>2+</sup> 内流和改善 ATP 酶活性,对脑组织具有明显的保护作用;红花黄色素可抑制二磷酸腺苷(ADP)或酶原诱导的血小板聚集,有扩张血管,改善微循环,防止血栓形成和发展或促进血栓溶解等作用。邓芬等<sup>[6]</sup>发现:丹参和红花可以降低脑缺血后一氧化氮合成酶(NOS)的活性,减少 NO 的产生,保护脑细胞。

本实验结果表明给犬 iv 心适注射液 4, 2 g·kg<sup>-1</sup>,能增加每 100 g 脑组织血流量,降低脑血管阻

力,与 NS 对照组比较差异具有统计学意义,提示心适注射液对犬颈内动脉有一定的扩张作用。同时,心适注射液可显著升高脑组织 SOD 含量,降低 MDA 和 NO 含量,提示心适注射液可对抗脑缺血时自由基增多引起的脂质过氧化反应,保护脑组织细胞。由此可见,心适注射液可通过疏通脑血管,改善脑部血流及对抗自由基引起的脑损伤等机制达到保护脑组织的作用,可应用于治疗缺血性脑病,脑血栓等脑部供血不足的疾病。

#### [参考文献]

- [1] 邓芬,胡长林,谢运兰.丹红注射液治疗大鼠急性脑梗死的实验研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2007,5(5):421-422.
- [2] 陈奇.中药药理研究方法学[M].北京:人民卫生出版社,1994:422.
- [3] 高学敏.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2002:375-377.
- [4] 辛勤,李秀芳,司端运,等.丹参红花注射液对实验性大鼠脑缺血的保护作用[J].中成药,2004,26(3):222-224.
- [5] 陈文梅,金鸣,吴伟,等.红花黄色素抑制血小板激活因子介导的血小板活化作用研究[J].中国药理学杂志,2000,35(11):741-744.
- [6] 邓芬,胡长林,谢运兰.丹红注射液对大鼠局灶性脑缺血后一氧化氮合成酶的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2006,4(10):880-881.