

# 灯盏花素对角叉菜胶诱导的血栓模型大鼠血液流变学参数的影响

高慧敏, 王智民, 王金华, 薛宝云, 李文  
(中国中医研究院中药研究所, 北京 100700)

**摘要:**目的: 观察灯盏花素不同作用时间对角叉菜胶诱导的血栓模型大鼠血液流变学参数的影响。方法: Wistar 大鼠 sc 角叉菜胶  $5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  复制血栓模型; 尾静脉注射  $36\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  灯盏花素后不同时间腹主动脉取血进行血液流变学参数的测定。结果: 灯盏花素在药后 30min 能显著抑制血小板聚集, 降低全血黏度, 血浆黏度随药物作用时间的延长有降低的趋势; 而对红细胞压积和纤维蛋白含量没有显著影响。结论: 灯盏花素对血栓模型大鼠血液流变学参数的影响可能是原形药物与代谢产物共同作用的结果。

**关键词:** 灯盏花素; 血栓; 血液流变学

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2005)06-0045-03

## The Effect of Scutellarin on Hemorheology of Rat Thrombus Model Induced by Carrageenan

GAO Hui-min, WANG Zhi-min, WANG Jin-hua, XUE Bao-yun, LI Wen

(Institute of China Material Media, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

**Abstract** Objective: To observe the effect of scutellarin on hemorheology of rat thrombus model induced by Carrageenan after intravenous administration of scutellarin. Method: The thrombus model was induced by a single sc dose of 1% carrageenan ( $5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). The blood sample was collected by the puncture of the abdomen aorta and the effect of scutellarin on hemorheological parameters was observed. Result: Scutellarin inhibited significantly platelet aggregation, depressed the whole blood viscosity and influenced slightly the plasma viscosity, which indicated certain trends with extended action duration, but it did not affect the level of the hematocrit and the fibrinogen. Conclusion: The effect of scutellarin on hemorheological parameters of rat thrombus model induced by Carrageenan was due to interaction of scutellarin and its metabolites.

**Key words:** Scutellarin; thrombosis; hemorheology

灯盏花素是从菊科植物灯盏细辛 (*Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand. -Mazz) 的干燥全草中提取的灯盏甲素、乙素的混合物(灯盏乙素含量 > 95.0%), 具有扩张血管、增加动脉血流量、降低血液黏度、降低外周血管阻力、减少血小板总计数和抑制血小板聚集等作用<sup>[1,2]</sup>。临床主要用于治疗冠心病、心绞痛、心肌缺血损伤及脑血栓形成等<sup>[3]</sup>。为了配合药代-药效(PK-PD)结合模型探讨灯盏花素体内作用机制的研究, 本实验以角叉菜胶诱发血栓大鼠模型, 观察不同作用时间灯盏花素对其血液流变学参数的影响。

## 1 材料与方法

**1.1 药品及动物** 灯盏花素(纯度 > 95.0%)由本实验室精制, 实验时以 pH7.2 的磷酸盐缓冲溶液配成  $7.2\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ; 角叉菜胶(Carrageenan, Sigma);  $\delta$  Wistar 大鼠, 体重  $250\pm 10\text{g}$ , 北京维通利华实验动物技术有限公司提供。

**1.2 模型及分组** Wistar 大鼠 56 只, 随机分为 7 组: 正常对照组、30~60min 模型组、120~180min 模型组、30min 给药组、60min 给药组、120min 给药组、180min 给药组 ( $n=8$ )。除正常对照组外实验前 24h 均经脚趾(sc)注射 1% 角叉菜胶  $50\mu\text{L}\cdot 100\text{g}^{-1}$  复制血栓模型<sup>[4,5]</sup>, 各组大鼠实验前禁食 16h, 自由饮水, 取血前 15min 20% 乌拉坦麻醉。实验时给药组大鼠尾静脉注射灯盏花素  $0.5\text{mL}\cdot 100\text{g}^{-1}$  ( $36\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), 分别

于给药后 30、60、120、180min 腹主动脉取血, 枸橼酸钠抗凝, 测定血液流变学参数; 模型对照组大鼠尾静脉给予相同体积的溶剂, 分别于 45(30~60min 模型)、150min(120~180min 模型) 取血, 测定血流变参数; 其中红细胞压积采用微量离心法, 纤维蛋白原含量测定采用热沉淀后微量离心法。

**1.3 仪器与设备** LBY-N6A 自清洗旋转式血液黏度计(北京普利生公司), LBY-NW1 微量血浆粘度计(北京普利生公司), AGGRECODER PA-3210 血小板凝聚测定仪(Kyoto, Japan), KH-120M HEMATOCRIT(KUBOTA, Japan)。

**1.4 数据处理** 血液流变学参数采用 *t* 检验并进

行组间比较, 灯盏花素对血液流变学参数影响的时效关系进行相关分析。

## 2 结果

角叉菜胶诱导的血栓模型大鼠静脉注射灯盏花素  $36\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  后不同时间血液流变学参数见表 1。灯盏花素对红细胞压积、纤维蛋白含量没有明显影响, 而对血小板聚集性、低切、高切全血黏度的影响显著且随药物作用时间的延长而不同, 则将给药组与 30~60min、120~180min 合并后的模型比较, 以给药组减去模型组的差值与模型组的比值分别作为血小板聚集抑制率、低切、高切全血黏度降低百分率, 三者随作用时间的关系如图 1 所示。

表 1 角叉菜胶诱导的血栓大鼠尾静脉注射  $36\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  灯盏花素后的血液流变学参数 ( $n=8$ )

组别	红细胞压积 (%)	纤维蛋白含量 (%)	血小板聚集 (%)	全血黏度(mPa·s)		血浆黏度 (mPa·s)
				$10\text{s}^{-1}$	$200\text{s}^{-1}$	
NC	44.77 ± 1.96	2.30 ± 0.66	40.39 ± 5.14	9.04 ± 1.07	4.72 ± 0.27	1.04 ± 0.03
30~60' MC	44.62 ± 2.98	4.68 ± 1.36 <sup>1)</sup>	64.19 ± 10.17 <sup>1)</sup>	12.95 ± 2.19 <sup>1)</sup>	5.79 ± 0.61 <sup>1)</sup>	1.19 ± 0.07 <sup>1)</sup>
30' Scu	43.06 ± 2.02	4.17 ± 0.77	50.66 ± 12.24 <sup>2)</sup>	11.24 ± 1.79	5.46 ± 0.53	1.21 ± 0.07
60' Sou	44.18 ± 2.90	4.76 ± 0.73	53.75 ± 11.42	10.71 ± 1.98 <sup>2)</sup>	5.35 ± 0.47	1.18 ± 0.08
120~180' MC	43.89 ± 1.83	4.55 ± 0.96 <sup>1)</sup>	63.93 ± 13.33 <sup>1)</sup>	14.16 ± 0.89 <sup>1)</sup>	6.41 ± 0.33 <sup>1)</sup>	1.27 ± 0.03 <sup>1)</sup>
120' Scu	43.34 ± 3.06	4.29 ± 0.62	48.06 ± 9.47 <sup>2)</sup>	11.01 ± 2.45 <sup>3)</sup>	5.49 ± 0.63 <sup>3)</sup>	1.20 ± 0.04 <sup>3)</sup>
180' Scu	42.98 ± 2.89	4.93 ± 0.60	60.82 ± 18.76	13.08 ± 1.61	5.60 ± 0.31 <sup>2)</sup>	1.23 ± 0.06

注: 正常对照组(NC); 模型对照组(MC); 灯盏花素给药组(Scu); 与正常对照组比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ; 与模型对照组比较,<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>3)</sup>  $P < 0.01$

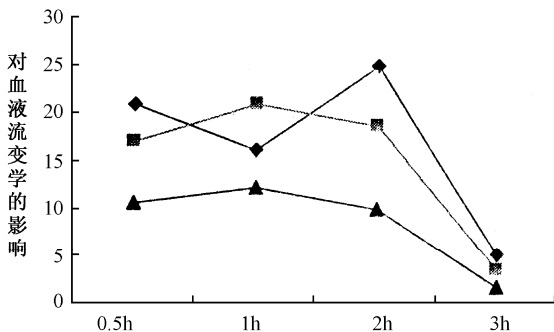


图 1 灯盏花素  $36\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{iv}$  对角叉菜胶诱导的血栓模型大鼠血液流变学参数的影响随时间变化的关系

◆—血小板聚集抑制率(%)   ■—全血黏度降低率(%,  $10\text{s}^{-1}$ )  
▲—全血黏度降低率(%,  $200\text{s}^{-1}$ )

**2.1 对红细胞压积的影响** 正常对照组与 30~60min、120~180min 模型对照组比较, 红细胞压积没有显著性改变, 模型组与给药组比较, 灯盏花素不同作用时间(30、60、120、180min) 对红细胞压积均没有明显影响( $P > 0.05$ )。

**2.2 对纤维蛋白含量的影响** 角叉菜胶显著升高模型组的纤维蛋白含量, 与正常对照组比较差异显著( $P < 0.01$ )。与模型对照组比较, 灯盏花素不同作用时间对纤维蛋白含量没有显著改变( $P > 0.05$ )。

**2.3 对血小板聚集的影响** 角叉菜胶能够显著增强血小板的聚集性, 与正常对照组比较差异显著( $P < 0.01$ )。与模型组比较, 灯盏花素对血小板聚集有显著抑制作用, 且抑制率随作用时间的延长呈现出先降低后增强的趋势, 在给药后 120 min 达到效应的最高峰。

**2.4 对全血黏度( $\eta_s$ )的影响** 角叉菜胶显著升高高切变率为  $10\text{s}^{-1}$ 、 $200\text{s}^{-1}$  时模型组的全血黏度, 与正常对照组比较差异显著( $P < 0.01$ )。灯盏花素均降低两种切变率下的全血黏度, 降低的幅度随作用时间的延长呈现先增强后降低的趋势, 在 60min 时效最强, 并且对低切下全血黏度较高切下作用明显。

**2.5 对血浆黏度的影响** 角叉菜胶能够显著使模型组大鼠的血浆黏度升高, 与正常对照组比较差异显著( $P < 0.01$ )。与模型对照组比较, 灯盏花素有改变血浆黏度的趋势, 但需药后 120min 时才具有显著意义( $P < 0.01$ )。

## 3 讨论

本实验着重考察药后不同时间药物对血栓模型大鼠血液流变学参数的影响, 则不同时间点模型对

照组间血液流变学参数是否有显著性差异对实验结果的影响至关重要。预试验结果表明 30 与 60 min 组、120 与 180min 组血液流变学参数没有显著性差异,但随着角叉菜胶作用时间的延长全血黏度和血浆黏度有持续升高的趋势,则随机设立了 45 min 和 150 min 取血点作为 30~ 60 min 和 120~ 180 min 两个模型对照组。

实验按照文献方法复制的血栓模型,结果发现,角叉菜胶诱发的血栓模型大鼠的纤维蛋白含量、血小板聚集性、血浆黏度和低切、高切全血黏度明显升高。在复制血栓模型后 24h 尾静脉给予灯盏花素,不同作用时间能显著降低大鼠的全血黏度、抑制血小板聚集,对血浆黏度有降低的趋势,并且在 120min 时三者均具有显著性意义;而对红细胞压积和纤维蛋白含量没有显著影响。这些结果提示,灯盏花素对角叉菜胶诱导的血栓大鼠血液流变学参数的影响更多地体现在对全血黏度和血小板聚集性的改变,而且随药物作用时间的延长呈现不同的效应趋势。

由效应-时间曲线可知,尾静脉给予灯盏花素后起效迅速,并且在 30~ 120min 内对血栓大鼠全血黏度、血小板聚集的影响最为显著,120min 以后效应较弱但持续存在。另文<sup>[6]</sup>报道的灯盏乙素在角叉菜胶诱导的血栓模型大鼠中药代动力学及代谢物的研究表明:灯盏乙素在大鼠体内的消除很快, $T_{1/2\beta}$  为 12.5min,并且 60min 以后血浆中灯盏乙素的浓度很低,120~ 180min 已经检测不到,但 60~ 180min 仍可

以检测到其代谢物的存在。上述结果提示,灯盏花素对血栓大鼠血液流变学参数影响的物质基础可能不仅是原形药物灯盏乙素,还包括灯盏乙素的系列体内代谢物。在静脉给药后的初始阶段,主要是由原形药物灯盏乙素迅速起效;随着灯盏乙素的代谢消除和代谢产物量的增多,原形药物和代谢产物共同发挥药效,60min 以后可能是代谢物发挥作用的结果。这一结论需要进一步分离代谢物并进行药效试验来确证。

#### 参考文献:

- [1] 陈奇, Jin YY. 新编药理学[M]. 14th Ed. 北京: 人民卫生出版社, 1997. 277-278.
- [2] Xu QY, Li XX. Influences of Dengzhan Xixin injection on blood Viscosity in patients with high blood viscosity[J]. 中国新药与临床杂志, 1995, 14(4): 233-235.
- [3] Xu JM, Huang ZH. Dengzhan Xixin capsules in the treatment of cerebrovascular disorders in 74 patients[J]. 中国新药与临床杂志, 1991, 10(5): 260-263.
- [4] 王莉莉, 裴其应, 梅其炳, 等. MN9202 抗角叉菜胶引起的大鼠血栓形成作用及其对血液流变学的影响[J]. 中国药理学通报, 1997, 13(6): 512-514.
- [5] 胡三觉, 田巧芳, 顾建文, 等. 一种新的体内血栓形成动物模型[J]. 中华血液学杂志, 1993, 14(10): 541-542.
- [6] 高慧敏, 王智民. 灯盏花素在正常和模型大鼠中的药代动力学变化及其血浆成分研究[M]. 中国当代新医药论丛. 南昌: 江西高校出版社, 2004. 105-108.