

天龙通心片对心肌缺血再灌注损伤及血液流变学的影响

李玲美^{1,2}, 付建华^{1,2*}, 林成仁², 马晓斌², 王杨慧², 王敏²,
李磊², 郭浩², 韩笑², 刘建勋^{2*}
(1. 滨州医学院, 山东烟台 264003;
2. 中国中医科学院西苑医院基础医学研究所, 北京 100091)

[摘要] **目的:**探索天龙通心片对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用,并观察其对大鼠血栓形成、血液黏度及家兔血小板聚集的影响。**方法:**取 56 只 Wistar 大鼠,除假手术组外,建立大鼠心肌缺血再灌注损伤模型,造模成功的模型分为模型组、合心爽组、复方丹参片组、天龙通心片 4,2,1 g·kg⁻¹组,每组 8 只;硝基四氮唑蓝(N-BT)法观察受试药对心肌梗塞程度的改善作用;比色法检测受试药对血清超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA)的影响。采用 Chandler 体外法检测正常组、天龙通心片 4,2,1 g·kg⁻¹组、复方丹参片组、阿司匹林组大鼠体外血栓形成及血液黏度。Born 氏比浊法观察正常组、天龙通心片 2,1,0.5 g·kg⁻¹组、复方丹参片组、阿司匹林组家兔血小板聚集变化水平。**结果:**与假手术组比较,模型组心肌梗死面积明显增大,血清 SOD 降低,MDA 升高,均有显著性差异($P < 0.05$);与模型组比较,天龙通心片各剂量组、合心爽组、复方丹参片组均能够减轻心肌梗塞程度,梗塞区占心室及心脏百分比降低,均有显著性差异($P < 0.05, P < 0.01$);与正常组比较,天龙通心片 4,2 g·kg⁻¹组、复方丹参片组、阿司匹林片组均能明显缩短血栓长度($P < 0.05, P < 0.01$),明显减轻血栓湿重和干重($P < 0.05, P < 0.01$);且明显降低切变率 150,60,5 s⁻¹下的全血黏度($P < 0.05, P < 0.01$);与正常组比较,天龙通心片 2,1 g·kg⁻¹组、复方丹参片组、阿司匹林片组均能显著降低胶原,二磷酸腺苷(ADP),花生四烯酸(AA)诱导的家兔血小板聚集率($P < 0.05, P < 0.01$)。**结论:**天龙通心片能保护大鼠心肌缺血再灌注损伤,并且具有抑制血小板聚集和血栓形成,降低血液黏度的作用。

[关键词] 天龙通心片; 心肌缺血再灌注; 血液流变

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)10-0041-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191005

Effect of Tianlong Tongxin Tablet on Myocardial Ischemia Reperfusion Injury and Hemorheology

LI Ling-mei^{1,2}, FU Jian-hua^{1,2*}, LIN Cheng-ren², MA Xiao-bin², WANG Yang-hui²,
WANG Min², LI Lei², GUO Hao², HAN Xiao², LIU Jian-xun^{2*}

(1. Binzhou Medical University, Yantai 264003, China; 2. Institute of Basic Medical Sciences of Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the protective effect of Tianlong Tongxin tablet on myocardial ischemia reperfusion injury in rats, and observe its effect on thrombosis, blood viscosity and platelet aggregation in rabbits. **Method:** Totally 56 Wistar rats were collected. Except for the sham operation group, all of the remaining rats were

[收稿日期] 20181029(008)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81774145,81503292);国家“重大新药创制”科技重大专项(2012ZX09103201-049);国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2015CB54406)

[第一作者] 李玲美,在读硕士,从事心血管药理研究,Tel:010-62879814,E-mail:1136819527@qq.com

[通信作者] *付建华,博士,研究员,硕士生导师,从事心血管药理研究,Tel:010-62879814,E-mail:jianhuaaff@263.net;

*刘建勋,博士,研究员,从事心脑血管药理学和新药研究,Tel:010-62835601,E-mail:liujx0324@sina.com

involved in the establishment of the rat myocardial ischemia reperfusion injury model. The successfully established model was divided model group, Hexinshuang group, compound Danshen tablet group and Tianlong Tongxin tablet groups (4, 2, 1 g·kg⁻¹). Nitroterazolium blue (N-BT) method was used to observe the alleviation of myocardial infarction. Colorimetry was used to detect the effect of the test drug on serum superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA). The Chandler *in vitro* method was used to detect thrombosis and blood viscosity *in vitro* of control group, Tianlong Tongxin tablets groups (4, 2, 1 g·kg⁻¹), compound Danshen tablets group and aspirin group. The Born turbidimetric method was used to observe the platelet aggregation levels of control group, Tianlong Tongxin tablets groups (2, 1, 0.5 g·kg⁻¹), compound Danshen tablets group and aspirin group. **Result:** Compared with the sham operation group, the myocardial infarction area, serum SOD and MDA in the model group were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, Tianlong Tongxin tablets groups, Hexinshuang group and compound Danshen tablets group could reduce the degree of myocardial infarction, and the percentage of infarction area in the ventricle and heart decreased significantly ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the control group, Tianlong Tongxin tablets groups (4, 2 g·kg⁻¹), compound Danshen tablets group and Aspirin tablets group could significantly shorten the length of thrombosis ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and significantly reduce the wet weight and dry weight of thrombosis ($P < 0.05$, $P < 0.01$). In addition, the whole blood viscosities under 150, 60 and 5 s⁻¹ shear rates were significantly reduced ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the control group, the platelet aggregation rates induced by collagen, adenosine bisphosphate (ADP) and arachidonic acid (AA) in rabbits were significantly reduced in Tianlong Tongxin tablet group (2, 1 g·kg⁻¹), compound Danshen tablet group and Aspirin tablet group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Tianlong Tongxin tablet can protect rat myocardial ischemia reperfusion injury, inhibit platelet aggregation and thrombosis, and reduce blood viscosity.

[**Key words**] Tianlong Tongxin tablets; myocardial ischemia reperfusion injury; hemorrheology

冠心病是严重危害人类身体健康的常见心血管疾病,其发病率和死亡率均较高,是中国居民死因构成中上升最快的疾病。因此对心血管病发病机制和药物治疗进行研究具有重要意义。冠心病属于中医“胸痹”范畴,其主要病机为血行不畅,闭阻心脉。《金匱要略》对胸痹心痛立专病专篇诊治,把病因病机归纳为“阳微阴弦”,并指出“胸痹缓急”的临床特点^[1]。中医认为冠心病心绞痛发病与气血关系密切,气行则血行,气滞则血凝,气虚不能推动血液运行,即血液瘀阻,闭阻心脉,导致胸痹心痛,故气虚血瘀是其主要病机,益气活血,通络止痛为其主要治法^[2]。现代医学认为,冠心病的实质是血液系统循环问题反映在心脏区域的症状,是血液处于浓、黏、聚、凝的一种状态,血液流变学指标的改变是冠心病发生的主要因素之一。因此,考察药物能否有效改善血液流变状态可推测其是否有益于防治冠心病。

天龙通心片由红景天、红参片、丹参、川芎、龙血竭、冰片组成。红景天能益气活血,通脉平喘,为本方之君药。红参片大补元气,益气复脉,宁心安神;丹参活血祛瘀,通经止痛,与红参共为本方臣药,共助君药益气活血之功。川芎行气活血,祛风止痛,为

血中之气药;龙血竭活血散瘀,定痛止血,敛疮生肌;2味药以活血散瘀、行气止痛之功,佐助君臣药益气活血之效。冰片善开窍醒神止痛,为本方便药。全方配伍,有益气活血,通络止痛之功效。用于气虚血瘀所致的胸痹,症见胸痛胸闷,心悸气短,倦怠乏力。临床前大鼠药代动力学研究显示,天龙通心片内各成分在大鼠体内含量差异较大,红景天苷的药时曲线下面积明显高于其他成分,提示该成分可能是复方中的主要起效成分,也从体内血药浓度角度说明了红景天为君药的科学性^[3]。本研究旨在考察天龙通心片对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用,以及对家兔血小板聚集、大鼠血栓形成和血液黏稠度的影响,为该药进一步药理学研究提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 Wistar 大鼠 56 只,Ⅱ级,雄性,体质量 240~260 g,由中国医学科学院实验动物研究所提供,合格证号 SCXK(京)2009-0007。健康雄性 SD 大鼠 60 只,体质量 220~240 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,合格证号 SCXK(京)2006-0009。50 只健康雄性日本大耳白家兔,体质量 2.0~2.5 kg,由北京芳元缘养殖场提供,合格证号

SCXK(京)2009-0014。动物实验部分符合动物伦理委员会的标准。

1.2 药物与试剂 天龙通心片,实验用该药提取浸膏粉,3.31 g 生药/g 粉,由涿州东乐制药有限公司提供,批号 TL20140612;合心爽(盐酸地尔硫卓)片(天津田边制药有限公司,批号 0902007);复方丹参片(上海雷允上药业有限公司,批号 090617);阿司匹林肠溶片(北京曙光药业有限责任公司,批号 090138); β -环糊精(涿州东乐制药有限公司,批号 2012020);花生四烯酸(AA)(美国 Fluka 公司,批号 446694/1),临用时用 $1.0 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaOH 配制成钠盐,质量浓度为 $5.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$;二磷酸腺苷(ADP)二钠盐(美国 Amresco 公司,批号 0160),用生理盐水配制成 $1.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的溶液, $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 保存备用;胶原($100 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)(日本 KOKEN 公司,批号 0139);超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为 20101030,20101027)。

1.3 仪器 ALC-V8S 型动物呼吸机(上海奥尔科特生物技术有限公司),MPIAS-500 型多媒体彩色病理图文分析系统,BIOTEK 型微孔板检测系统(美国 Bio-Tek 公司),SDZ-A1 型体外血栓形成仪(江苏无锡县电子仪器厂),LBY-N6C 型全自动血液流变仪(北京普利生仪器有限公司),BS634 型血小板聚集仪(北京生化仪器厂)。

2 方法

2.1 分组与给药

2.1.1 大鼠心肌缺血再灌注损伤实验 将 56 只 Wistar 大鼠分为 7 组(每组 8 只),分别为假手术组(给予等量糊精 $0.087 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),模型组(给予等量糊精 $0.087 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),阳性药合心爽组($15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),中药复方丹参片组($0.485 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),天龙通心片 $4,2,1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组。按照人与动物体表面积换算给药剂量给予大鼠药物,其中天龙通心片给药剂量 $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 为等效剂量,上下浮动 1 倍做量效对比。受试药均用 $0.029 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 生理盐水溶液配制,给药体积为 $3 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,给药途径为十二指肠给药。

2.1.2 大鼠体外血栓形成及血液黏度测定实验 将 60 只 SD 大鼠随机分为 6 组(每组 10 只),分别为正常组(等量 β -环糊精 $0.087 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),天龙通心片 $4,2,1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组,复方丹参片组($0.485 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),阿司匹林组($60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)。按照人与动物体表面积换算给药剂量给予大鼠药物,其中天龙通心片给药剂量 $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 为等效剂量,上下浮动 1 倍做量效

对比。按所述剂量以 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的体积灌胃给药,每日 1 次,连续给药 7 d,末次给药后 1 h 测定血栓形成及血液黏度。

2.1.3 家兔血小板聚集率测定实验 将 50 只健康雄性日本大耳白家兔根据体质量随机分为 6 组(每组 8 只),分别为正常组(等量 β -环糊精 $0.044 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),天龙通心片 $2,1,0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组、复方丹参片组($0.251 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),阿司匹林组($30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)。按照人与动物体表面积换算给药剂量给予家兔药物,其中天龙通心片给药剂量 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 为等效剂量,上下浮动 1 倍做量效对比。各组按所述剂量以 $2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体积灌胃给药,每日 1 次,连续给药 7 d,末次给药后 1 h 测定血小板聚集率。

2.2 大鼠心肌缺血再灌注损伤模型建立 Wistar 大鼠用戊巴比妥钠腹腔注射麻醉($45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),仰位固定,切开气管,插入气管插管,接动物呼吸机;开胸,断 3~4 肋,打开心包膜,暴露心脏,于冠状动脉左前降支根部穿线(0 号缝合线)备结扎用,分离十二指肠备给药用,稳定 10 min 后结扎,给予受试药物后关腹,40 min 后剪断结扎线,实现再灌注,缝合胸壁,动物恢复自主呼吸。再灌注 120 min 后结束实验^[4]。

2.3 心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌梗塞面积测定

Wistar 大鼠,再灌注 120 min 后,戊巴比妥钠腹腔注射麻醉大鼠,快速取出心脏,生理盐水冲洗,结扎线以下横切 5 片(2~3 mm),N-BT 染色 5 min 左右,采用多媒体彩色病理图文分析系统(MPIAS-500),以固定像距拍照,并测量总心肌面积及梗死心肌面积,计算心肌缺血梗死范围^[5]。

2.4 心肌缺血再灌注损伤大鼠血清 SOD 活性,MDA 含量测定 Wistar 大鼠,再灌注结束后,麻醉大鼠,腹主动脉取血,静置 1 h, $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,分离血清。按照试剂盒说明书测定血清 MDA 含量及 SOD 活性。

2.5 大鼠体外血栓形成及血液黏度测定 SD 大鼠,末次给药后 1 h,用戊巴比妥钠腹腔麻醉($45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)。切开腹腔暴露腹主动脉,取血 3 mL 于肝素抗凝采血管中备用,并按 Chandler 体外法^[6]另取血 2 mL,立刻将血注入旋转环内,注入的血量充满旋转环 1/2(1.8 mL),迅速密封,置血栓形成仪上,旋转 10 min(实验温度为 $37 \text{ }^\circ\text{C}$),倾出血栓,生理盐水洗涤,测量长度,称量湿重,将血栓条置 $80 \text{ }^\circ\text{C}$ 烘箱 3 h,恒重后称其干重^[7]。然后从 3 mL 血(肝

素抗凝)中取 1 mL 用于全血黏度测定,余血于 650 × g 离心 10 min,取上清用于血浆黏度测定。

2.6 家兔血小板聚集率测定 给药前后均从耳中动脉取血,测定血小板聚集率。用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),200 × g 离心 8 min,取上清部分即富血小板血浆 (PRP),剩余部分 2 200 × g 离心 10 min,取上清部分即贫血小板血浆 (PPP)。PRP 中血小板计数为 4.0 × 10⁵ 个/mm³ 左右。按照 Born^[8] 氏比浊法,将盛有 200 μL PRP 及 1 小磁棒的比浊管置于血小板聚集仪中,37 °C 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⁻¹), AA (782.0 μmol · L⁻¹), 胶原

(4.8 mg · L⁻¹)。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^[9]。

2.7 统计学分析 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 天龙通心片对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌梗塞程度的影响 模型组梗塞区占心室及心脏百分比分别为 31.6% 及 25.8%;与模型组比较,天龙通心片各剂量组以及合心爽组、复方丹参片组心肌梗塞程度均明显减轻,梗塞面积减小,梗塞区重量减轻,梗塞区占心室及心脏百分比降低 (*P* < 0.05, *P* < 0.01)。见表 1,图 1。

表 1 天龙通心片对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌梗塞程度的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 1 Effect of Tianlong Tongxin tablet on degree of myocardial infarction in rats with myocardial ischemia reperfusion injury ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /g · kg ⁻¹	心肌总面积 /mm ²	梗塞心肌面积 /mm ²	梗塞区质量 /g	梗塞区占心室/%	梗塞区占心脏/%
模型	-	327.93 ± 19.47	103.88 ± 13.37	0.242 ± 0.035	31.6 ± 2.7	25.8 ± 2.2
合心爽	0.015	320.23 ± 14.04	78.15 ± 21.88 ¹⁾	0.178 ± 0.052 ¹⁾	24.3 ± 6.0 ²⁾	20.7 ± 5.0 ¹⁾
复方丹参片	0.485	322.79 ± 30.46	81.13 ± 16.15 ²⁾	0.190 ± 0.040 ¹⁾	25.0 ± 3.9 ²⁾	21.5 ± 3.5 ¹⁾
天龙通心片	4	335.13 ± 21.51	79.36 ± 15.00 ²⁾	0.179 ± 0.040 ²⁾	23.8 ± 4.7 ²⁾	20.4 ± 4.1 ²⁾
	2	327.29 ± 33.16	83.63 ± 22.89 ¹⁾	0.193 ± 0.053 ¹⁾	24.4 ± 6.0 ²⁾	21.0 ± 5.2 ¹⁾
	1	343.53 ± 24.16	89.99 ± 9.50 ¹⁾	0.201 ± 0.030 ¹⁾	26.3 ± 3.8 ²⁾	22.6 ± 3.0 ¹⁾

注:与模型组比较¹⁾ *P* < 0.05, ²⁾ *P* < 0.01。



A. 模型组; B. 合心爽组; C. 复方丹参片组; D. 天龙通心片 4 g · kg⁻¹ 组; E. 天龙通心片 2 g · kg⁻¹ 组; F. 天龙通心片 1 g · kg⁻¹ 组

图 1 天龙通心片对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌梗塞程度的影响
Fig.1 Effect of Tianlong Tongxin tablet on degree of myocardial infarction in rats with myocardial ischemia reperfusion injury

3.2 天龙通心片对心肌缺血再灌注损伤大鼠血清 SOD,MDA 的影响 与假手术组比较,模型组血清

SOD 活性明显降低,MDA 含量明显升高 (*P* < 0.05);与模型组比较,给药组具有降低大鼠血清中 MDA 含量,升高 SOD 活性的趋势,但无统计学差异。见表 2。

表 2 天龙通心片对心肌缺血再灌注损伤大鼠血清 SOD,MDA 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 2 Effect of Tianlong Tongxin tablet on serum SOD and MDA level of myocardial ischemia reperfusion injury ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /g · kg ⁻¹	SOD/U · mL ⁻¹	MDA/μmol · L ⁻¹
假手术	-	163.87 ± 23.52	24.48 ± 12.77
模型	-	135.25 ± 19.81 ¹⁾	43.66 ± 15.19 ¹⁾
合心爽	0.015	158.18 ± 27.84	35.36 ± 14.12
复方丹参片	0.485	158.00 ± 27.09	33.12 ± 7.14
天龙通心片	4	133.21 ± 60.08	30.12 ± 11.54
	2	147.52 ± 28.97	34.38 ± 13.10
	1	162.45 ± 38.22	30.51 ± 12.14

注:与假手术组比较¹⁾ *P* < 0.05。

3.3 天龙通心片对大鼠体外血栓形成的影响 与正常组比较,天龙通心片 4,2,1 g·kg⁻¹ 剂量组的血栓长度均明显缩短 ($P < 0.05, P < 0.01$);天龙通心片 4,2 g·kg⁻¹ 组的血栓湿重及干重均明显减轻 ($P < 0.05, P < 0.01$);阿司匹林组和复方丹参片组的血栓长度均明显缩短 ($P < 0.05, P < 0.01$),血栓湿重及干重均明显减轻 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 3。

表 3 天龙通心片对大鼠体外血栓形成的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of Tianlong Tongxin tablets on thrombosis *in vitro* in rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	长度 /mm	湿重 /mg	干重 /mg
正常	-	22.8 ± 2.0	116.9 ± 9.3	19.2 ± 1.7
阿司匹林	0.06	17.8 ± 2.7 ²⁾	90.5 ± 18.7 ²⁾	15.5 ± 3.8 ¹⁾
复方丹参片	0.485	20.1 ± 2.6 ¹⁾	101.5 ± 11.5 ²⁾	17.3 ± 1.4 ¹⁾
天龙通心片	4	18.8 ± 1.5 ²⁾	95.6 ± 11.0 ²⁾	16.4 ± 1.9 ²⁾
	2	18.8 ± 2.2 ²⁾	98.7 ± 15.3 ²⁾	16.5 ± 2.9 ¹⁾
	1	20.1 ± 3.2 ¹⁾	102.2 ± 21.6	17.4 ± 3.9

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05, ^{2)}$ $P < 0.01$ (表 4,5 同)。

表 4 天龙通心片对大鼠血液黏度的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effect of Tianlong Tongxin tablets on blood viscosity in rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	全血黏度			血浆黏度
		高切/150 s ⁻¹	中切/60 s ⁻¹	低切/5 s ⁻¹	
正常	-	4.880 ± 0.848	7.266 ± 1.509	18.833 ± 2.172	1.122 ± 0.030
阿司匹林	0.06	4.233 ± 0.154 ¹⁾	6.098 ± 0.412 ¹⁾	15.990 ± 2.123 ²⁾	1.132 ± 0.015
复方丹参片	0.485	4.207 ± 0.227 ¹⁾	5.811 ± 0.420 ²⁾	15.065 ± 2.070 ²⁾	1.136 ± 0.036
天龙通心片	4	4.176 ± 0.398 ¹⁾	5.856 ± 0.674 ¹⁾	15.760 ± 2.363 ²⁾	1.145 ± 0.025
	2	4.603 ± 0.380	6.123 ± 0.404 ¹⁾	16.289 ± 1.590 ²⁾	1.109 ± 0.078
	1	4.893 ± 0.572	6.896 ± 1.059	16.760 ± 2.677	1.121 ± 0.030

明显降低 ($P < 0.05$)。当 AA 诱导聚集时,给药前各组间血小板聚集率均无明显差异;与正常组比较,给药后天龙通心片 2,1,0.5 g·kg⁻¹ 组的水小板聚集率均明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$),阿司匹林组的水小板聚集率显著降低 ($P < 0.01$),复方丹参片组的水小板聚集率明显降低 ($P < 0.01$)。见表 5。

4 讨论

心肌缺血再灌注损伤是指心肌缺血一定时间造成心肌损伤后,引起心脏功能的抑制,再灌注不仅无

3.4 天龙通心片对大鼠体外血液黏度的影响 与正常组比较,天龙通心片 4 g·kg⁻¹ 组的全血黏度在切变率 150,60,5 s⁻¹ 下均明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$),天龙通心片 2 g·kg⁻¹ 组的全血黏度在切变率 60,5 s⁻¹ 下均明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$);阿司匹林组的全血黏度在切变率 150,60,5 s⁻¹ 下均明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$);复方丹参片组的全血黏度在切变率 150,60,5 s⁻¹ 下亦均明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$);各给药组大鼠的血浆黏度与正常组比较均无明显差异。见表 4。

3.5 天龙通心片对家兔血小板聚集的影响 当胶原诱导聚集时,给药前各组间血小板聚集率均无明显差异;与正常组比较,给药后天龙通心片 2,1 g·kg⁻¹ 组的水小板聚集率均明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$),阿司匹林组的水小板聚集率显著降低 ($P < 0.01$),复方丹参片组的水小板聚集率显著降低 ($P < 0.01$)。当 ADP 诱导聚集时,与正常组比较,给药前各组间血小板聚集率均无明显差异;给药后天龙通心片 2,1 g·kg⁻¹ 组的水小板聚集率均显著降低 ($P < 0.01$),阿司匹林组的水小板聚集率显著降低 ($P < 0.01$),复方丹参片组的水小板聚集率

益于心脏功能的恢复,反而加重已有的心肌损伤,从而导致心肌梗塞的发生或进一步加重,同时氧自由基的大量产生使心肌组织脂质体增加,MDA 含量增加,SOD 活性降低,破坏心肌细胞膜结构,加重心肌损伤^[10]。临床常发生于冠脉搭桥术后及溶栓术治疗心梗后^[11]。合心爽为经典钙离子通道阻滞剂,能改善心肌缺血,并抑制冠脉血管痉挛,对各型心绞痛具有明显的临床疗效。复方丹参片具有活血化瘀,理气止痛之功效,临床用于冠心病心绞痛治疗。天龙通心片的功效是益气活血、通络止痛。故本研究

表 5 天龙通心片对家兔血小板聚集率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 5 Effect of Tianlong Tongxin tablet on platelet aggregation in rabbits ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

%

诱导剂	组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	药前	药后	差值
胶原	胶原	-	61.38 ± 5.38	59.89 ± 5.59	-1.49 ± 3.33
	阿司匹林	0.030	59.77 ± 7.72	43.91 ± 12.40	-15.87 ± 7.77 ²⁾
	复方丹参片	0.251	57.95 ± 12.21	48.38 ± 14.83	-9.56 ± 6.82 ²⁾
	天龙通心片	2	57.81 ± 5.29	45.90 ± 6.68	-11.92 ± 5.91 ²⁾
		1	58.14 ± 6.88	50.33 ± 6.66	-7.80 ± 6.24 ¹⁾
		0.5	61.90 ± 9.06	61.60 ± 9.08	-0.30 ± 4.23
ADP	ADP	-	62.34 ± 7.22	61.14 ± 8.07	-1.20 ± 4.32
	阿司匹林	0.030	61.27 ± 9.86	38.23 ± 10.17	-23.05 ± 11.73 ²⁾
	复方丹参片	0.251	60.42 ± 9.72	50.36 ± 14.64	-10.06 ± 7.57 ¹⁾
	天龙通心片	2	63.74 ± 9.08	49.63 ± 9.82	-14.12 ± 8.87 ²⁾
		1	60.96 ± 7.39	50.71 ± 10.72	-10.24 ± 6.07 ²⁾
		0.5	60.78 ± 11.61	55.49 ± 11.05	-5.29 ± 4.92
AA	AA	-	64.07 ± 11.15	64.91 ± 11.10	0.84 ± 3.87
	阿司匹林	0.030	64.26 ± 10.29	12.88 ± 18.17	-51.38 ± 19.75 ²⁾
	复方丹参片	0.251	64.37 ± 10.66	56.63 ± 12.69	-7.74 ± 6.73 ²⁾
	天龙通心片	2	62.96 ± 15.76	50.12 ± 16.88	-12.83 ± 6.67 ²⁾
		1	64.98 ± 6.56	55.85 ± 11.01	-9.13 ± 8.84 ¹⁾
		0.5	64.60 ± 9.31	58.93 ± 11.76	-5.66 ± 5.80 ¹⁾

注:差值 = 给药后聚集率 - 给药前聚集率。

选用合心爽和复方丹参片为阳性对照药^[12],用于研究天龙通心片对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用。结果表明,天龙通心片和合心爽、复方丹参片均可显著减小心肌梗塞面积,减轻梗塞区质量,降低梗塞区占心室及心脏百分比,同时表现出有降低大鼠血清中 MDA 含量,升高 SOD 活性的趋势,证明天龙通心片对心肌缺血再灌注所致心肌梗塞有明确的保护作用。

体内血液循环障碍会引起淤血、血栓,严重时可发生梗死。血小板功能异常(如聚集性增强)将使血液出现“高凝倾向”,而导致心脑血管疾病的发生^[13]。抑制血小板聚集和血栓形成,改善血液流变学状态,是防治此类疾病的关键措施^[14]。本研究采用 Chandler 体外法,模拟体内血液流动状态,形成的体外血栓是体内血液流动性、黏滞性及凝固性等多种血液流变学因素的体现。通过测定各组大鼠体外血栓长度、湿重和干重,同时采用全自动血液流变

仪测定全血黏度;结果表明,各给药组均能抑制血栓形成及降低血液黏度,天龙通心片作用接近于对照药,能缩短血栓长度,明显减轻血栓湿重和干重,并明显降低切变率 150,60,5 s^{-1} 下的全血黏度。另采用 Born 氏比浊法,以 ADP,AA,胶原作为诱导剂,观察天龙通心片对家兔血小板聚集的影响,结果显示,各给药组均具有抑制血小板聚集的作用;天龙通心片能明显降低胶原,ADP,AA 诱导的家兔血小板聚集率。提示天龙通心片可改善大鼠和家兔血液流变状态。

综上所述,天龙通心片能保护大鼠心肌缺血再灌注损伤,而抑制血小板聚集,降低血液黏度,抑制血栓形成,改善血液流变学状态可能是其发挥药理作用的机制之一。

[参考文献]

[1] 关双,苏苑苑,刘琼,等.基于网络药理学预测银杏蜜环口服溶液治疗冠心病与焦虑症的分子机制[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(15):182-189.

- [2] 王薇. 冠心病心绞痛中医证型分布及证型与客观指标相关性研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [3] 林力, 孙明谦, 苗兰, 等. 中药复方天龙通心在大鼠体内的药代动力学研究 [J]. 药学报, 2017, 52 (4): 575-581.
- [4] Zirpoli H, Abdillahi M, Quadri N, et al. Acute administration of n-3 rich triglyceride emulsions provides cardioprotection in murine models after ischemia-reperfusion [J]. PLoS One, 2015, 10 (1): e0116274.
- [5] 李峰杰, 李贻奎, 何萍, 等. 双龙方对大鼠心肌缺血/再灌注后无复流影响的研究 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34 (4): 583-588.
- [6] Van Oeveren W1, Tielliu I F, de Hart J. Comparison of modified Chandler, roller pump, and ball valve circulation models for in vitro testing in high blood flow conditions; application in thrombogenicity testing of different materials for vascular applications [J]. Int J Biomater, 2015, doi:10.1155/2012/673163.
- [7] WANG L Z, WANG Z X, ZHANG F F, et al. Enhancing transgene expression from recombinant aav8 vectors in different tissues using woodchuck hepatitis virus post-transcriptional regulatory element [J]. Int J Med Sci, 2016, 13 (4): 286-291.
- [8] Born G. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate (adp) and its reversal [J]. Nature, 1962, 194 (4832): 927-929.
- [9] 黄志强, 王媿媿, 刘秀杰. 4-甲氧基-1,3-苯二磺酸酯类化合物的合成及其体外抗血小板聚集活性 [J]. 中国药物化学杂志, 2017, 27 (4): 274-278.
- [10] 陈卓, 李文杰, 杨莺, 等. 双参通脉颗粒对心肌缺血再灌注大鼠 NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24 (13): 136-140.
- [11] 王紫监, 张立民, 赵自刚, 等. 心肌缺血再灌注损伤研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38 (6): 1532-1535.
- [12] 李磊, 徐立, 李振, 等. 芪龙胶囊对犬急性心肌缺血的影响 [J]. 世界中医药, 2018, 13 (1): 31-35, 40.
- [13] Lilly Leonard S. 心血管病理生理学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2013: 213.
- [14] 王澍, 张雪, 马樱芮, 等. 补肾化痰益智方联合丁苯酞对阿尔茨海默病患者氧化应激、血流变学及认知功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24 (7): 212-216.

[责任编辑 周冰冰]