

舒脑欣滴丸对寒凝气滞血瘀证大鼠血小板聚集和血液流变学指标的影响

张蕊, 郝春华, 孙双勇, 徐向伟, 席文恭, 赵专友, 王维亭*, 汤立达*

天津药物研究院新药评价有限公司, 天津 300301

摘要:目的 探讨舒脑欣滴丸对急性血瘀模型大鼠血小板聚集和血液流变学指标的影响。方法 选取70只Wistar大鼠, 随机分为对照组, 模型组, 舒脑欣滴丸13、26、52 mg/kg组, 阳性药脑心痛胶囊(15 mg/kg)、阿司匹林肠溶片(15 mg/kg)和藻酸双酯钠片(90 mg/kg)组, 连续ig给药7 d, 1次/d, 末次给药后1 h, 采用sc 0.1%肾上腺素加在冰水中游泳的方法, 制备大鼠急性血瘀模型, 观察舒脑欣滴丸对不同血小板聚集诱导剂二磷酸腺苷(ADP)、花生四烯酸(AA)和胶原(CG)引起的大鼠血小板聚集影响; 通过检测血液流变学指标、凝血功能评价舒脑欣滴丸对血瘀模型大鼠的作用。结果 舒脑欣滴丸对3种不同血小板聚集诱导剂引起的血小板聚集均有不同程度的抑制作用, 可显著降低全血黏度, 延长血瘀模型大鼠凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)。结论 舒脑欣滴丸13、26、52 mg/kg具有明显活血化瘀作用, 能降低血液黏度, 抑制多种诱导剂引起的血小板聚集, 具有一定抗凝活性。

关键词:舒脑欣滴丸; 血瘀模型; 血小板聚集; 凝血功能; 血液流变学

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)02-0206-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.02.003

Effects of Shunaixin Dropping Pills on platelet aggregation and hemorheology in rats with cold qistagnation of blood stasis syndrome

ZHANG Rui, HAO Chun-hua, SUN Shuan-yong, XU Xiang-wei, XI Wen-gong, ZHAO Zhuan-you, WANG Wei-ting, TANG Li-da

Tianjin Institute of Pharmaceutical Research New Drug Safety Evaluation Co. Ltd, Tianjin 300301, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Shunaixin Dropping Pills on platelet aggregation and hemorheology in rats with acute blood stasis. **Methods** Wistar rats (70 cases) were randomly divided into control group, model group, Shunaixin Dropping Pills (13, 26 and 52 mg/kg) groups, positive drugs Naoxintong Capsules (15 mg/kg), Aspirin Enteric-coated Tablets (15 mg/kg), and Alginic Sodium Diester Tablets (90 mg/kg) groups. Rats were administrated continuously for 7 d, once daily. One hour after the last administration, the rats were injected sc with 0.1% adrenaline and swimming in ice water to prepare acute blood stasis model. The effects of Shunaixin Dropping Pills on platelet aggregation induced by adenosine diphosphate (ADP), arachidonic acid (AA), and collagen (CG) were observed. The effects of Shunaixin Dropping Pills on blood stasis model rats were evaluated by detecting hemorheology indexes and coagulation function. **Results** Shunaixin Dropping Pills had different inhibitory effects on platelet aggregation induced by three kinds of platelet aggregation inducers. Shunaixin Dropping Pills could reduce blood viscosity, and prolong prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) of rats with blood stasis. **Conclusion** Shunaixin Dropping Pills (13, 26, and 52 mg/kg) can obviously promote blood circulation, remove blood stasis, reduce blood viscosity, and inhibit platelet aggregation caused by various inducers, and have certain anticoagulant activity.

Key words: Shunaixin Dropping Pills; blood stasis model; platelet aggregation; coagulation function; hemorheology

血瘀证是中医临床常见的一种证候, 是许多心脑血管疾病发展的共同的病理生理过程^[1], 诸如心肌梗死、冠心病、脑卒中等。血瘀证与现代医学中的凝血、抗凝功能失常、微血栓形成有关, 临床上

收稿日期: 2019-12-13

基金项目: 天津市第二批特支计划青年拔尖人才基金资助项目 (TJZJHQNBJRC-2-7)

作者简介: 张蕊, 女, 助理研究员, 研究方向为心脑血管药理学。E-mail: zhangr8@tjpr.com

*通信作者 王维亭 (1974—), 男, 研究员, 主要从事心血管药理学研究。E-mail: wangwt@tjpr.com

汤立达 (1963—), 男, 研究员, 主要从事新药药理、新靶点药物分子设计及新药发现研究。E-mail: tangld@tjpr.com

常以血液流变性、凝血功能和血小板聚集能力等作为血瘀证的客观评价指标^[2]。活血化瘀是临床上治疗血瘀证的主要方法。舒脑欣滴丸是具有理气活血、化瘀止痛功效的滴丸制剂,由川芎、当归两味中药经现代工艺精制而成,前期药理作用研究表明其具有增加实验动物的脑血流量、改善脑部微循环、抑制海马神经元缺氧损伤等多种作用^[3]。最初舒脑欣滴丸临床主要用于治疗血虚血瘀引起的偏头痛,症见头痛、头晕、视物昏花、健忘、失眠等。目前已有的临床研究资料显示舒脑欣滴丸对脑梗死、血管性老年痴呆等疾病也有很好的临床疗效^[4-8]。脑梗死属于中医“中风”的范畴,气虚血瘀是其重要病机之一。《内经》认为寒邪、情志失调也是引起血瘀证发生的主要致病因素,七情中的忧怒两种情志太过,也是血瘀证发生的重要因素之一。内伤、外感双重刺激即为寒凝气滞可使机体形成血瘀^[9]。本研究通过观察舒脑欣滴丸对寒凝气滞血瘀模型大鼠血小板聚集和血液流变性的防治作用,进一步评价舒脑欣滴丸对血瘀证的辨证施治作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物

Wistar 大鼠, SPF 级,北京维通利华实验动物技术有限公司提供,动物生产许可证号 SCXK(京)2012-0001。

1.2 主要药品、试剂和仪器

舒脑欣滴丸由天津中新药业集团股份有限公司第六中药厂提供,规格 42 mg/丸,批号 675003;脑心通胶囊由咸阳步长制药有限公司生产,0.4 g/粒,批号 20141188;藻酸双酯钠片由天津太平洋制药有限公司生产,规格 50 mg/片,批号 2215004;阿司匹林肠溶片由 Bayer HealthCare Manufacturing 生产,规格 100 mg/片,批号 BJ22171。盐酸肾上腺素注射液由天津金耀氨基酸有限公司生产,批号 1504081;胶原(GG)由美国 CHRONO-LOG 公司提供,批号 3434;二磷酸腺苷二钠盐(ADP)由美国 Sigma 公司产品,批号 98H7027。花生四烯酸由美国 Sigma 公司生产,批号 098K5204。凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)及活化部分凝血活酶时间(APTT)测定试剂盒,均购自天津美德太平洋科技有限公司生产,批号分别为 011412A、031503D 和 021506A;540 型血小板聚集仪由美国 CHRONO-LOG 公司提供;LBY-N6COMPACT 全自动血液流变仪;LBY-XC 全自动红细胞沉降率测定

仪均购自北京普利生仪器有限公司;PABER 凝血因子分析仪由北京世帝公司提供。

2 方法

2.1 对血瘀模型大鼠血小板聚集、凝血功能的影响

2.1.1 分组与给药 雄性 Wistar 大鼠 70 只,体质量(290±10)g,按体质量随机分为 7 组,每组 10 只。对照组和模型组均 ig 0.5% CMC,受试药组 ig 舒脑欣滴丸 13、26、52 mg/kg(舒脑欣滴丸临床中人每天的用量为 3×4×42=504 mg,换算到大鼠的临床等效剂量为 504/60×6.2=52.08 mg/kg,将临床等效剂量作为高剂量,分别设中、低两个剂量组为 26、13 mg/kg)。阳性组 ig 脑心通胶囊或阿司匹林肠溶片,脑心通胶囊剂量为 0.5 g/kg(相当于临床等效剂量),阿司匹林剂量为 15 mg/kg(相当于临床剂量的一半),阳性药的剂量选择参考预实验结果;每天给药 1 次,连续给药 7 d,给药体积均为 10 mL/kg。

2.1.2 模型制备 除对照组外,其他组分别于实验前 1 天 sc 0.1% 盐酸肾上腺素注射液 0.6 mL/kg,共 2 次,间隔 6 h,期间(约 3 h)将大鼠放入冰水中游泳 5 min,禁食不禁水过夜,造成血瘀模型;以大鼠出现寒战,蜷缩少动,喜扎堆,反应迟钝,耳色暗红,被毛竖立无光泽,爪尾部紫暗等症状来评价模型是否成功。

2.1.3 血小板聚集性、凝血功能测定 末次给药后 60 min,大鼠使用戊巴比妥钠麻醉,腹主动脉取血,全血与抗凝剂体积之比 9:1。800 r/min 离心 10 min 制备富血小板血浆(PRP),3 000 r/min 离心 10 min 制备贫血小板血浆(PPP)。以 PPP 调 PRP,使其血小板计数保持在(3.5~4.0)×10⁸个/mL。按比浊法测定血小板聚集性。取 250 μL PRP 加入比色杯中,置血小板聚集仪内 37 °C 温孵 10 min,然后进行实验。以 PPP 调 100%,PRP 调零,在连续搅拌下加入诱导剂 ADP、花生四烯酸钠(AA)、CG,引起血小板聚集。所用诱导剂的终浓度为:ADP 0.02 mmol/L、AA 0.5 mmol/L、CG 4 ng/mL。根据最大聚集率分析药物对血小板聚集的影响。血小板聚集抑制率按下式计算。

$$\text{血小板聚集抑制率} = (\text{Agg}_{\text{模型}} - \text{Agg}_{\text{给药}}) / \text{Agg}_{\text{模型}}$$

Agg_{模型}为模型组的最大聚集率均值,Agg_{给药}为受试组或阳性药组的最大聚集率均值

另取 1 mL 大鼠血,按照全血-抗凝剂(9:1)用 3.8% 枸橼酸钠抗凝,3 000 r/min 离心 10 min 后取血浆置于-80 °C 冰箱内,用于后续 APTT、PT、

TT 试剂盒的测定。

2.2 对血瘀模型大鼠血流变的影响

2.2.1 分组与给药 雄性 Wistar 大鼠 70 只, 按体重随机分为 7 组, 每组 10 只。对照组和模型组均 ig 0.5%CMC, 受试药组 ig 舒脑欣滴丸 13、26、52 mg/kg, 阳性药组 ig 脑心痛胶囊 0.5 g/kg (相当于临床等效剂量) 或藻酸双酯钠片 90 mg/kg (相当于临床 3 倍剂量), 阳性药的剂量选择参考预实验结果; 每天给药 1 次, 连续给药 7 d, 给药体积均为 10 mL/kg。

2.2.2 血液流变学参数测定 按照 2.1.2 项下方法制备模型, 模型制备后次日, 给受试药 1 h 后, 大鼠以 3%戊巴比妥钠 60 mg/kg 腹腔麻醉。腹主动脉取血 5 mL, 置肝素化试管抗凝进行全血黏度测定; 全血经 3 000 r/min、25 °C 离心 10 min 后取血浆测定血浆黏度; 全血 1.28 mL 按照全血 - 抗凝剂 (1 : 4) 用 3.8%枸橼酸钠抗凝, 测定红细胞 1 h 沉降率, 测定沉降率后的全血经 4 000 r/min、25 °C、离心 10 min 后测定红细胞压积。

2.3 统计学处理

实验数据果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据处理, 用 *t* 检验比较两组间均数差异显著性, 多组间比较采用 ANOVA 分析, 再用 LSD 进行两两比较。

3 结果

3.1 对血瘀模型大鼠血小板聚集的影响

血瘀模型组大鼠血小板聚集性明显增加, 与对照组大鼠比较, 模型组的 ADP、AA、CG 诱导的血小板最大聚集显著增加 ($P < 0.01$)。舒脑欣滴丸 26、52 mg/kg 组的 ADP 引起的血小板最大聚集显著降低 ($P < 0.01$ 、0.001), CG 引起的血小板最大聚集显著降低 ($P < 0.05$ 、0.001); 舒脑欣滴丸 52 mg/kg 组的 AA 引起的血小板最大聚集显著降低 ($P < 0.05$) 说明舒脑欣滴丸能抑制多种诱导剂引起的血小板聚集。舒脑欣滴丸 52 mg/kg 对 ADP、AA、CG 诱导的血小板聚集抑制作用与临床等效剂量的脑心痛胶囊作用相近, 较阿司匹林肠溶片作用弱。见表 1。

表 1 舒脑欣滴丸对血瘀模型大鼠血小板聚集功能的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 1 Effect of Shunaixin Dripping Pills on platelet aggregation in blood stasis rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

| 组别 | 剂量/(mg·kg ⁻¹) | ADP/% | AA/% | CG/% |
|---------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 对照 | — | 40.4 ± 6.6 | 45.3 ± 10.9 | 50.2 ± 1.8 |
| 模型 | — | 55.7 ± 8.4 ^{###} | 60.4 ± 8.3 ^{##} | 61.7 ± 5.8 ^{###} |
| 舒脑欣滴丸 | 13 | 50.3 ± 7.2 | 57.9 ± 8.5 | 59.5 ± 4.4 |
| | 26 | 44.5 ± 5.4 ^{**} | 50.9 ± 13.3 | 54.9 ± 6.3 [*] |
| | 52 | 40.7 ± 8.3 ^{***} | 47.6 ± 12.4 [*] | 51.7 ± 2.8 ^{***} |
| 脑心痛胶囊 | 500 | 35.1 ± 5.6 ^{***} | 50.3 ± 6.6 ^{**} | 46.1 ± 6.1 ^{***} |
| 阿司匹林肠溶片 | 15 | 29.8 ± 6.8 ^{***} | 4.2 ± 9.3 ^{***} | 36.9 ± 9.2 ^{***} |

与对照组比较: ^{##} $P < 0.01$ ^{###} $P < 0.001$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$

^{##} $P < 0.01$ ^{###} $P < 0.001$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ vs model group

3.2 对血瘀模型大鼠凝血功能的影响

血瘀模型组大鼠凝血功能明显激活, 与对照组大鼠比较, 模型组的 APTT、PT 和 TT 均明显缩短 ($P < 0.05$ 、0.01)。与模型组比较, 舒脑欣滴丸 13、26、52 mg/kg 组的 APTT 明显缩短 ($P < 0.01$ 、0.001), 说明舒脑欣滴丸能明显纠正异常的凝血功能激活; 舒脑欣滴丸 13、26、52 mg/kg 组的 PT 明显缩短 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001); 舒脑欣滴丸对缩短的 TT 也有延长趋势, 但与模型组比较差异无统计学意义。见表 2。

3.3 对血瘀模型大鼠血液流变学的影响

与对照组比较, 模型组大鼠出现明显血液流变

学异常, 可见全血和血浆黏度增加, 红细胞压积升高、血沉加速。与模型组比较, 在低切变率下, 舒脑欣滴丸 26、52 mg/kg 组可显著降低全血黏度 ($P < 0.05$), 与临床等效剂量的脑心痛胶囊和藻酸双酯钠片的作用相近; 在中、高切变率下, 舒脑欣滴丸 52 mg/kg 组可显著降低全血黏度 ($P < 0.05$), 在中切变率下对全血黏度的影响强于临床等效剂量的脑心痛胶囊和藻酸双酯钠片, 在高切变率下对全血黏度的影响与临床等效剂量的脑心痛胶囊和藻酸双酯钠片作用相近。见表 3。

舒脑欣滴丸 13、26、52 mg/kg 组对血浆黏度、红细胞压积和血沉无明显影响。见表 4。

表2 舒脑欣滴丸对血瘀模型大鼠 APTT、PT 和 TT 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 2 Effect of Shunaixin Dripping Pills on APTT, PT, and TT in blood stasis rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量/(mg·kg ⁻¹) | APTT/s | PT/s | TT/s |
|---------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| 对照 | — | 26.4±6.0 | 18.9±1.9 | 24.4±3.8 |
| 模型 | — | 19.1±2.9 ^{##} | 15.0±2.6 ^{##} | 20.3±3.9 [#] |
| 舒脑欣滴丸 | 13 | 25.0±4.2 ^{**} | 17.9±2.9 [*] | 21.6±3.4 |
| | 26 | 27.4±3.2 ^{***} | 18.5±2.8 ^{**} | 22.9±1.9 |
| | 52 | 30.6±3.1 ^{***} | 24.1±4.0 ^{***} | 23.6±3.5 |
| 脑心痛胶囊 | 500 | 29.3±4.3 ^{***} | 21.0±4.6 ^{**} | 22.0±3.3 |
| 阿司匹林肠溶片 | 15 | 25.2±4.8 ^{**} | 18.6±3.1 [*] | 21.7±4.1 |

与对照组比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ vs model group表3 舒脑欣滴丸对血瘀模型大鼠全血黏度的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 3 Effect of Shunaixin Dripping Pills on blood viscosity in blood stasis rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量/(mg·kg ⁻¹) | 切变率/s ⁻¹ | | |
|--------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | | 1 | 30 | 200 |
| 对照 | — | 16.45±3.81 | 5.25±0.71 | 3.56±0.24 |
| 模型 | — | 21.50±3.48 ^{##} | 6.54±0.75 ^{##} | 4.23±0.28 ^{##} |
| 舒脑欣滴丸 | 13 | 19.93±5.34 | 6.26±0.64 | 4.20±0.21 |
| | 26 | 18.37±2.39 [*] | 6.14±0.67 | 4.01±0.58 |
| | 52 | 17.73±2.76 [*] | 5.82±0.76 [*] | 3.88±0.30 [*] |
| 脑心痛胶囊 | 500 | 18.06±3.63 [*] | 6.06±0.62 | 3.91±0.33 [*] |
| 藻酸双酯钠片 | 90 | 17.49±3.42 [*] | 6.12±0.66 | 3.83±0.41 [*] |

与对照组比较: ^{##} $P < 0.01$ ^{###} $P < 0.001$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ ^{###} $P < 0.001$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ vs model group表4 舒脑欣滴丸对血瘀模型血液流变学指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 4 Effect of Shunaixin Dripping Pills on hemorheology index in blood stasis rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量/(mg·kg ⁻¹) | 血浆黏度/(mPa·s) | 红细胞压积/% | 血沉/(mm·h ⁻¹) |
|--------|---------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| 对照 | — | 1.07±0.03 | 36.8±1.5 | 1.7±0.8 |
| 模型 | — | 1.32±0.12 ^{###} | 38.5±1.8 [#] | 3.9±1.3 ^{###} |
| 舒脑欣滴丸 | 13 | 1.28±0.23 | 37.7±1.6 | 3.8±1.0 |
| | 26 | 1.22±0.13 | 37.6±1.4 | 3.6±0.8 |
| | 52 | 1.20±0.15 | 37.3±1.0 | 3.1±1.2 |
| 脑心痛胶囊 | 500 | 1.25±0.14 | 37.1±1.6 | 3.3±1.0 |
| 藻酸双酯钠片 | 90 | 1.19±0.15 | 36.7±1.6 [*] | 3.5±1.2 |

与对照组比较: [#] $P < 0.05$ ^{###} $P < 0.001$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ [#] $P < 0.05$ ^{###} $P < 0.001$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ vs model group

4 讨论

血瘀证主要表现为血液流变学的改变。中医辨证认为血瘀证患者的血液流变性具有黏、浓、凝、聚之共性,影响微循环中血液的正常灌注,甚至引起微循环障碍^[10]。中医药理论认为“大怒致瘀”“外

寒也可致瘀”“寒凝气滞血瘀”,可见寒凝、气滞均是形成血瘀证的主要原因^[11]。由于在实验动物中难以模拟人类的情绪活动,机体在暴怒时会分泌大量肾上腺素和激素。故实验中采用大鼠皮下注射肾上腺素来模拟暴怒时的机体状态、在冰水中游泳模拟

“寒邪”侵袭。使神经精神因素合寒邪共同作用可以复制成浓、黏、凝、聚状态的血瘀模型^[12-13]。

血瘀形成的重要因素之一是体内血小板活化,表现为血小板的聚集、黏附率升高。在某些刺激因素的作用下,血小板可互相黏附,聚集成团,发生聚集。血小板聚集试验能够定量且动态地反映药物对血小板聚集程度、速度以及时间变化的影响^[14]。血小板聚集率升高时,血小板容易聚集形成血栓,其数值越高,形成血栓的可能性就越大。本实验结果显示,与对照组比较,急性血瘀模型大鼠的血小板最大聚集率显著升高(与对照组比较有显著性差异),表明血瘀证大鼠的血小板聚集功能出现了异常增强状态;舒脑欣滴丸组能够明显抑制 ADP、CG 和 AA 诱导的模型大鼠血小板聚集率的升高,表明舒脑欣滴丸能显著降低血瘀大鼠血小板最大聚集率,起到抑制血“聚”的作用。实验结果还表明,对于不同的诱导剂(ADP、CG 和 AA)所致的血小板聚集,同样给药剂量的组显示出不同的作用强度,其中舒脑欣滴丸对 ADP 诱导的血小板最大聚集抑制率较 AA 和 CG 效果好;ADP 诱导血小板聚集的机制较复杂,研究表明 ADP 是血小板释放的自体凝血物质。ADP 对于内源性凝血有着尤其重要的作用,ADP 是通过血小板膜上的 ADP 受体引起聚集的。实验表明血小板膜上有表面 ATP 酶,这是防止血小板相互黏聚所必需的,而 ADP 可抑制表面 ATP 酶的活性,ADP 还可使血小板暴露出磷脂表面,因而可以通过“Ca²⁺离子”的桥接而互相黏聚。舒脑欣滴丸可能是通过抑制这个过程的某一环节而发挥其抑制作用,具体的机制有待进一步的研究。舒脑欣滴丸由当归、川芎两味中药组成,已有大量文献报道川芎嗪具有明显的抑制血小板聚集的作用,本实验也研究发现,在整体动物实验中随着舒脑欣滴丸剂量的增大,其抗血小板聚集作用也呈现出逐渐增强的趋势,这与文献研究结果一致^[15]。

凝血功能异常是急性血瘀证的重要病理表现^[16]。APTT、PT 和 TT 是检测内源性凝血、外源性凝血和凝血共同通路变化的主要筛选指标^[17]。APTT 是反映内源性凝血系统凝血状况常用的筛选指标。APTT 延长说明血浆中凝血因子 VII、IX、XI 因子减少^[18]。PT 能反映外源性凝血系统因子的凝血状况,PT 延长说明血浆中凝血因子 I、II、V、VII、X 因子减少、纤维蛋白水平明显减少^[19]。TT 是反映纤维蛋白原转变为纤维蛋白至凝固所需的时间,通

常用来观察血中抗凝物质是否增多。本研究结果表明,血瘀模型大鼠凝血功能明显激活,与正常大鼠比较,血瘀模型大鼠表现为 APTT、PT 和 TT 均明显缩短。舒脑欣滴丸能使血瘀模型大鼠的 APTT、PT 值升高,但是对 TT 的改变无明显影响。推测舒脑欣滴丸可能对内源性和外源性凝血系统都有作用,具体的作用机制可以通过对其下游血浆中凝血因子和纤维蛋白水平的测定来进一步阐明。

血液流变学主要研究循环血液的流动性、变形性、凝固性及其成分流动、变形规律的科学^[20]。临床上已经把血液流变学作为血瘀证的一种客观指标,全血黏度是反映血液流变学特性的重要指标。黏度越高,流动性越小,血管越易堵塞形成血栓。由于血液中血细胞具有变形性、聚集性和黏附性,而且这些流变性又具有切变依赖性,故使血液具有非牛顿流动特性,其黏度随切变率升高而降低。全血黏度主要由红细胞压积、红细胞聚集性、红细胞变形性、血浆黏度等内在因素决定^[21]。红细胞压积是影响全血黏度的重要因素,红细胞压积增高将会导致循环障碍,间接刺激血管活性物质释放导致血小板聚集^[22]。全血黏度低切值反映红细胞聚集能力的变化,高切值反映红细胞的变形能力情况。低切变率(1 s⁻¹)下的全血黏度升高,表明红细胞聚集性增加;高切变率(200 s⁻¹)的全血黏度升高,表明红细胞变形能力降低^[23]。血浆黏度代表血浆中纤维蛋白原等生物大分子物质的水平变化^[24]。

血瘀模型大鼠出现明显血液流变学异常,可见全血、血浆黏度增加,红细胞压积升高、血沉加速。舒脑欣滴丸 13、26、52 mg/kg 可显著降低全血黏度,均能降低血瘀证大鼠的全血低切(1 s⁻¹)黏度和血小板最大聚集率,并且有一定的剂量相关性,说明舒脑欣滴丸可能是通过抑制血细胞聚集起到抑制血“浓”和“黏”的作用。同时舒脑欣滴丸 52 mg/kg 组也能降低高切变率(200 s⁻¹)下的全血黏度,说明其对红细胞变形能力也有一定影响。与阳性药相比,舒脑欣滴丸 52 mg/kg 组在中切变率下对全血黏度影响强于临床等效剂量的脑心通作用,强于藻酸双脂钠的作用;舒脑欣滴丸 13、26、52 mg/kg 对红细胞压积、血浆黏度和血沉无明显影响,提示舒脑欣滴丸对血浆中纤维蛋白原等生物大分子物质水平变化影响不大。

本实验通过预防性给药观察舒脑欣滴丸对寒凝气滞血瘀证大鼠的作用为切入点,从多个指标评价

了舒脑欣滴丸改善急性血瘀模型大鼠血小板聚集、血液流变性的作用,分别与阳性药脑心通胶囊、阿司匹林肠溶片和藻酸双脂钠片进行比较,验证了其活血化瘀的功效。结果显示舒脑欣滴丸对急性血瘀模型大鼠血液黏度、血小板聚集和血液流变学的异常变化有明显改善作用,这些表明舒脑欣滴丸在心脑血管疾病和微循环障碍防治方面有良好的应用前景。

参考文献

- [1] 王庆国. 以血瘀证为切入点进行中医证候规范及其生物学基础研究 [J]. 江西中医学院学报, 2004, 16(5): 5-10.
- [2] 张晓燕, 王德勤, 李楚源, 等. 复方丹参片对血瘀模型大鼠的实验研究 [J]. 广东药学院学报, 2016, 32(3): 344-347.
- [3] 阎妍. 芎归滴丸药理作用和临床应用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2013, 36(4): 311-314.
- [4] 张军平, 徐媛媛, 徐士欣, 等. 舒脑欣滴丸治疗急性缺血性中风 73 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2013, 54(9): 758-761.
- [5] 闫晓洁, 吉媛红, 马玉萍, 等. 舒脑欣辅助治疗缺血性脑卒中康复患者的临床观察 [J]. 中国药房, 2015, 26(12): 1629-1631.
- [6] 张梅兰, 金素敏, 李英, 等. 舒脑欣滴丸治疗血管性老年痴呆疗效观察 [J]. 河北医药, 2012, 34(15): 2375-2376.
- [7] 陈静, 林彦琛, 单娜娜, 等. 舒脑欣对脑梗死病人肢体功能恢复的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(9): 1027-1029.
- [8] 张轩, 薛蓉, 陈书丽, 等. 舒脑欣滴丸对非痴呆型血管性认知功能障碍患者神经认知的影响 [J]. 中华神经医学杂志, 2016, 15(1): 75-80.
- [9] 贾丹兵, 于淼, 李乃民, 等. 寒凝气滞血瘀证大鼠动物模型的建立及评价 [J]. 中医药信息, 2014, 31(4): 75-77.
- [10] 毛娜娜, 谢梅林, 顾振纶, 等. 纳豆激酶对急性血瘀模型大鼠血液流变学及血小板聚集的影响 [J]. 中成药, 2009, 31(5): 679-682.
- [11] 和岚, 蒋文跃, 毛腾敏. 注射肾上腺素模拟“气滞”复制急、慢性血瘀模型初探 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(3): 244-246.
- [12] 陈奇. 中药药理研究方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 564.
- [13] 宿树兰, 段金庵, 王团结, 等. 少腹逐瘀汤对寒凝血瘀大鼠模型血液流变性及卵巢功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(12): 41-43.
- [14] 赵瑞, 聂淑琴, 杨庆, 等. 清脂胶囊抑制热毒血瘀模型大鼠血小板活化作用机理分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2005, 11(2): 32-35.
- [15] 丰博, 王金磊, 庄朋伟, 等. 舒脑欣滴丸与华法林钠抗凝血相互作用研究 [J]. 中草药, 2015, 46(16): 2445-2448.
- [16] 李丽明, 齐耀群, 李阿荣, 等. 脉复生对急性血瘀模型大鼠血液流变学及凝血功能的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2016, 33(3): 327-333.
- [17] 章丽, 赵冰洁, 袁嘉瑞, 等. 牡丹皮、赤芍与白芍对急性血瘀模型大鼠活血功效的比较研究 [J]. 中草药, 2016, 47(15): 2676-2683.
- [18] 刘湘莲, 张玉祥. 血凝 PT APTT FIB TT 的检测意义及其测定前的有关事宜 [J]. 内蒙古医学杂志, 2004, 36(5): 369.
- [19] 郭占元, 宋铜庆, 孙燕. PT、APTT、TT 的参考值范围调查及临床作用 [J]. 实用临床医学, 2001, 2(2): 94.
- [20] 韩晓东. 刺五加注射液对急性血瘀模型大鼠血液流变学的影响 [J]. 中国实用医药, 2009, 4(36): 45-47.
- [21] 郑德先, 吴克复, 褚建新, 等. 现代实验血液学研究方法于技术 [M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1999: 223-226.
- [22] 韩淑燕, 李海霞, 文宗曜, 等. 三七总皂苷对急性血瘀大鼠血液流变学的改善作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2009, 23(3): 183-187.
- [23] 包雪鸮, 赵玉, 曲极冰. 活脑新口服液对急性血瘀模型大鼠血液流变学的影响 [J]. 中风与神经疾病, 2008, 25(2): 224-225.
- [24] 蒋宝平, 田磊, 方泰惠. 注射用参附(冻干)对急性血瘀模型大鼠血小板聚集及血液流变学的影响 [J]. 实用中医内科杂志, 2008, 22(9): 14-15.