

芪棱片对血栓形成和缺血性脑水肿的作用研究

北京医科大学药学院生化药理室(100083) 王银叶* 郝美荣 杨露 李长龄

摘要 用血小板聚集实验(ex vivo)、大鼠颈动脉血栓形成和急性脑水肿动物模型对芪棱片的药理作用进行观察。结果表明:芪棱片可明显抑制 ADP 诱导的大鼠血小板聚集($P < 0.001$),对电刺激大鼠颈动脉血栓形成有显著的延缓作用($P < 0.01$),本品不影响脑水肿时的 Na^+ 含量升高,而对水肿引起的 K^+ 含量降低有改善($P < 0.01$),对脑水肿有明显缓解作用。本实验结果为芪棱片在临床上用于预防缺血性中风提供了实验依据。

关键词 芪棱片 血栓形成 缺血性脑水肿

芪棱片是由黄芪、三棱、豨莶草等数味中药的提取物加工而成的新型中药片剂,具有改善血液粘度、降低血脂和预防动脉粥样硬化斑块形成的作用(待发表资料)。本实验观察其对血小板聚集、血栓形成和缺血性脑水肿的作用,以探讨其用于预防缺血性中风的可能性。

1 材料与方 法

1.1 药品及试剂:芪棱片由珠海金沙药业公司提供。尼莫地平片为天津市中央制药厂产品,二药临用前研细用 0.2% 羧甲基纤维素(CMC)配成悬液。阿斯匹林结晶为山东新华药厂出品,临用时用 NaOH 中和溶于生理盐水。ADP 购自 Sigma 公司,临用时溶于生理盐水。ADP 诱导血小板聚集终浓度为 5 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.2 动物:Wistar 大鼠,体重 225 ± 15 g,购自本校动物部。

1.3 仪器:BT-872 型体内血栓形成仪(包头);DP-247 型血小板聚集仪(美国 Sienco),TJ-6 型离心机(美国 Beckman 公司)。

1.4 方 法

1.4.1 血小板聚集实验:大鼠(雄性)40 只

随机分组,连续灌胃给药(或溶媒)2 d,2 次 d,末次给药后 1 h,将动物麻醉(40 mg/kg 戊巴比妥钠 ip),腹主动脉取血,1/10 体积的 3.8% 柠檬酸钠抗凝,在 110 g 离心 12 min,留上层 PRP,下层在 1 100 g 继续离心 3 min,得 PPP,以自身动物的 PPP 调 PRP 浊度,使各 PRP 浊度相同,PRP 在 37℃ 温育 1 min,加 ADP(终浓度 1 $\mu\text{mol/L}$)引起血小板聚集,记录最大聚集率^[1]。

1.4.2 大鼠体内血栓形成实验:雄性大鼠 50 只随机分为 5 组,给药及麻醉方法同上,固定、分离左侧颈总动脉,在血栓仪上以 4 mA 电流刺激血管 3 min,记录血栓形成时间^[2]。

1.4.3 大鼠急性缺血性脑水肿实验:选用雌性大鼠 60 只,随机分组,给药方式同前,末次给药后 1 h,动物用水合氯醛麻醉(350 mg/kg ip)固定,分离出双侧颈总动脉,在动脉下放置手术线,使动物静卧 3 min,以平稳分离颈动脉和迷走神经时引起的血压波动。然后结扎动脉,缝合伤口,涂抹抗生素药膏,动物单笼放置,室温保持在 25℃~27℃,观察 48 h,手术过程中动物体温须保持在 37℃,在手

* Address: Wang Yinye, Department of Biochemistry, Beijing Medical University, Beijing

王银花 女,1982 年北京医学院药学系药化专业毕业留校工作。1982~1987 年任助教,1987~1988 年赴美进修,副教授。主要从事心血管药理和血液系统药理研究工作,研究方向集中于血小板活化因子受体拮抗剂、钙调磷酸酶抑制剂、纤维蛋白原受体拮抗剂和内皮素受体拮抗剂的药理研究。其中纤维蛋白原受体拮抗剂的研究已获国家专利一项。

术后 48 h 内如有动物死亡,立即断头取出大脑称重;存活动物在手术后 48 h 断头取脑称重,然后将脑组织于 110℃ 烘烤 48 h 脱水,称干重^[3]。脑含水量按以下公式计算:

$$\text{脑含水量} = \frac{\text{湿重} - \text{干重}}{\text{湿重}} \times 100\%$$

脱水后的脑组织研细,用 0.75 mol/L 硝酸消化 7d(在 4℃ 冰箱中)^[4],用火焰光度法测上清液中 K⁺、Na⁺ 的含量。

2 结果

芪棱片 4、32 g 生药/kg,灌胃给药 5 次,可明显抑制 ADP 诱导的血小板聚集(见表 1),在电刺激大鼠颈动脉血栓形成模型上,芪棱片 4、16 或 32 g 生药/kg 均能延缓血栓形成,并呈一定量效关系(见表 2),相同剂量的本品对大鼠急性缺血性脑水肿亦有明显预防作用:大中小 3 个剂量均可减少水肿的脑含水量;中剂量与大剂量可减轻 K⁺ 流失,对

Na⁺ 含量无明显影响(见表 3)。

表 1 芪棱片对大鼠血小板聚集的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 (g/kg)	血小板聚集率 (%)
CMC	10	-	84.2 ± 12.5
芪棱片	10	4	66.4 ± 12.5**
		32	35.5 ± 14.4**
阿斯匹林	10	0.03	19.1 ± 9.1***

与对照组相比 *P < 0.05 **P < 0.01 ***P < 0.001

(下表同)

表 2 芪棱片对大鼠体内血栓形成的作用($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 (g/kg)	血栓形成时间 (min)
CMC	10	-	9.75 ± 1.40
芪棱片	10	4	10.87 ± 1.03*
		16	12.68 ± 1.52**
		32	13.01 ± 0.67**
阿斯匹林	10	0.03	12.90 ± 1.67**

表 3 芪棱片对双侧颈动脉结扎大鼠急性脑水肿的作用

组别	剂量 (g/kg)	n (只)	脑		脑含水量		
			湿重(g)	干重(g)	水(%)	Na ⁺	K ⁺
						(μmol/g 脑干重)	
伪模型组	-	10	1.31 ± 0.06	0.276 ± 0.013	79.0 ± 0.4	204 ± 8	530 ± 29
模型组	-	13	1.46 ± 0.07	0.256 ± 0.013	82.1 ± 0.6△△△	308 ± 49△△△	470 ± 56△△
芪棱片	4	10	1.44 ± 0.12	0.270 ± 0.015	81.2 ± 1.4*	334 ± 51	486 ± 36
	16	9	1.44 ± 0.09	0.271 ± 0.016	81.1 ± 1.3*	317 ± 49	563 ± 49**
	32	10	1.44 ± 0.09	0.272 ± 0.014	81.4 ± 0.4**	349 ± 63	515 ± 42*
尼莫地平	0.03	9	1.41 ± 0.08	0.276 ± 0.017	80.4 ± 1.0***	327 ± 91	469 ± 71

与伪模型组比较 △△ P < 0.01 △△△ P < 0.001

3 讨论

脑水肿在急性脑血管疾患中是严重的并发症之一,在动物模型中,多数鼠系双侧颈动脉结扎均不足以引起进行性球脑缺血,然而此模型可产生 Na⁺ 蓄积, K⁺ 流失及其它一些球脑缺血症状,如水肿、惊厥甚至死亡。文献报道,脑水肿模型的理想与否,可能与动物性别有关,雌性 Wistar 大鼠结扎后可产生明显的脑水肿指数变化^[3],故本实验直接选用雌性 Wistar 大鼠造模型,结果较满意。由表 3 可见,模型组(溶媒对照组)的脑含水量、

Na⁺、K⁺ 含量与假手术组相比较均有明显差异。假手术组动物系动物除主动脉不结扎外其它手术步骤均进行。芪棱片 4、16 或 32 g 生药/kg 均明显降低脑缺血性水肿程度,表现在给药组的脑含水量明显低于模型组,中剂量或大剂量给药组亦可显著改善脑水肿时的 K⁺ 流失(见表 3)。对电刺激大鼠颈动脉血栓形成,本品大、中、小三剂量都可抑制血栓形成即延长血栓形成起始时间(见表 2)。并能抑制 ADP 诱导的大鼠血小板聚集(ex vivo)。以前实验证明芪棱片可降低血液

粘度和血脂水平,预防动脉粥样硬化斑块形成(待发表资料)。其抑制血小板聚集的作用可能是其延缓血栓形成、改善血液粘度、抑制动脉粥样硬化形成和预防缺血性脑水肿的原因之一。芪棱片是由数种活血化瘀中草药组方制备的复方片剂,其主成分黄芪、桑椹尚有利尿作用,这也是其预防缺血性脑水肿的机制之一。

芪棱片抑制血小板聚集,延缓血栓形成

和预防急性脑水肿的作用,预示它可能在临床上用于预防脑缺血性中风。

参考文献

- 1 Born G V R. *Nature*, 1962, 194: 927
- 2 王银叶,等. *中国药理学通报*, 1995, 11(2): 82
- 3 Wang Y L, et al. *中国药理学报*, 1994, 15(3): 205
- 4 Hatashita S, et al. *J Cereb Blood Flow and Metabolism*, 1988, 8(4): 552

(1996-04-12 收稿)

Studies on the Effects of Qileng Tablet on Thrombosis and Acute Ischemic Cerebral Edema

Wang Yinye, Hao Meirong, Yang Lu, et al

Effects of Qileng tablet on platelet aggregation, thrombosis and acute cerebral edema were investigated. Qileng tablet significantly inhibited platelet aggregation (ex vivo) induced by ADP ($P < 0.001$), retarded thrombosis caused by electric current stimulation of rat carotid arteries ($P < 0.01$). It also prevented K^+ loss in acute cerebral edema ($P < 0.01$) and decreased brain water content during edema. These results suggested that Qileng tablet may be used for the prevention of ischemic stroke.

蛇床子素对小鼠免疫药理作用的研究

南京铁道医学院免疫药理组(210009) 刘桦* 蒋韵
南京药物研究所植化室 韩英

摘要 通过小鼠碳粒廓清、迟发性超敏反应、血清溶血素含量测定等实验观察,初步探讨蛇床子素对免疫系统的影响。结果显示,蛇床子素能增强小鼠网状内皮细胞的吞噬功能,腹腔连续4 d 给予0.2 mg/kg 的蛇床子素能显著增加碳粒廓清指数($P < 0.05$)及吞噬指数($P < 0.01$),对小鼠迟发性超敏反应有明显的抑制作用,对小鼠血清溶血素含量的影响与对照组没有显著性差异。

关键词 蛇床子素 碳粒廓清 溶血素 迟发性超敏反应

蛇床子素(osthole)是从伞形科蛇床属植物蛇床 *Chidium monnier* (L.) Cusson 的果实中提取的有效成分之一。中医记载蛇床子性味辛甘、无毒、归经入肾脾,可治疗滴虫性阴道炎、急性渗出性皮肤病及神经性皮炎^[1]。

文献报道,蛇床子素具有抗变态反应、抗微生物、寄生虫、祛痰、解痉平喘等作用^[2~4]。我们从免疫药理学的角度观察蛇床子素对小鼠免疫系统的影响,为蛇床子作用的进一步开发及临床今后合理用药提供实验依据。

* Address: Liu Hua, Department of Pharmacology, Nanjing Railway Medical College, Nanjing

刘桦女, 34岁, 1984年毕业于中国药科大学药理专业, 现为南京铁道医学院药理教研室讲师, 多年来一直从事药理学的教学及科研工作。目前主要研究方向为免疫药理学, 已承担学院课题两项, 并参与省部组课题多项。近期发表的文章有“对甲氧基肉桂酸乙酯的免疫药理研究”, “黄芩甙抗过敏机理的药理研究”, “地耳草对迟发性超敏反应的影响”等。