

Ni Xiaohu, Yang Liu, Lu Yuqi, *et al.* (Heilongjiang College of Commerce, Haerbin 150076)

Abstract Ginsenosides from root (RG) or stem and leaf (SLG) of *Panax ginseng* C. A. Mey. were different in their glycosidic composition. Their effects on group-housed and isolated mice were studied to assess their respective psychopharmacological activities. Results of the study showed that:

I. Effects on spontaneous movements: Both RG and SLG at doses of 50~200 mg/kg increased the spontaneous movement of group-housed mice ($P<0.05$ or 0.001) as compared with physiological saline; mice isolated over a period of 8 weeks showed more movement activities than group-housed mice ($P<0.01$); only 200 mg/kg dose of RG caused a decrease of movement activity of isolated mice ($P<0.05$). All other doses of either RG or SLG showed no obvious effect. II. Effects of pentobarbital (50 mg/kg) induced sleeping time: Pentobarbital induced a shorter sleeping time in isolated mice as compared with group-housed mice ($P<0.01$); RG increased the sleeping time of isolated mice in a dose dependent manner ($P<0.001$ at 200 mg/kg); but SLG showed no obvious effect. III. Effects on aggressive behavior: Mice isolated over a period of 8 weeks showed a greater aggressive tendency than group-housed mice ($P<0.01$); RG decreased the aggressive tendency of isolated mice in a dose dependent manner ($P<0.01$ at 200 mg/kg); but SLG showed no obvious effect. Conclusion: An analysis of the ginsenosides in RG and SLG showed that RG contains 9.75% ginsenoside Rb₁ vs 1.35% in SLG, and 8.57% ginsenoside Re₁ vs 36.48% in SLG. It was speculated that central sedative action shown in this study may be due to the action of Rb₁ in RG. Further study is necessary to enlighten the central stimulative effect shown in the increase of spontaneous movement of group-housed mice.

Key words ginsenoside from stem and leaf of *Panax ginseng* C. A. Mey. ginsenoside from root of *P. ginseng* C. A. Mey. group-housed mice isolated mice spontaneous movement activity aggressive behavior

西红花总苷的药理学研究

II. 对血凝、血小板聚集及血栓形成的影响

中国药科大学(南京 210009) 马世平* 刘保林 周素娣 徐向伟 杨巧巧 周锦祥

摘要 西红花总苷 ig 能明显延长小鼠的凝血时间, 缓解 ADP、AA 诱导的小鼠肺血栓形成所致的呼吸窘迫症状, 明显抑制血小板血栓的形成。家兔体内给药, 对 ADP 和凝血酶诱发的血小板聚集均有明显的抑制作用。

关键词 西红花总苷 血液凝固 血栓形成

西红花为鸢尾科植物西红花 *Crocus sativus* L. 的干燥花柱头, 具有活血化瘀的功效。国外报道, 西红花热水提取物离体试验

能延长血凝时间, 抑制二磷酸腺苷、胶原诱导的血小板聚集, 增强纤溶活性^[1], 但未见其有效成分对血栓形成作用及在体试验的报道。

*. Address: Ma Shiping, China Pharmaceutical University, Nanjing

马世平 男, 1982 年毕业于南京中医药大学, 获医学学士学位, 1993 年获日本近畿大学药理学硕士学位。现任中国药科大学中药学院副院长、副教授。一直承担基础药理学、中药药理学的教学工作, 并指导本科生、研究生的研究工作。长期从事中药及复方的研究, 主持国家自然科学基金项目和江苏省科委社会发展项目的工作, 并先后参加了“六·五”、“七·五”、“九·五”国家科技攻关项目和国家新药基金项目的工作。

笔者观察了西红花总苷对血液凝固、血小板聚集及血栓形成的影响。

1 实验材料

1.1 药物：西红花总苷，由本课题组从西红花中醇提而得，纯度为 46.4%，实验时配成不同的浓度。阿司匹林，济南第三制药厂产品，批号 9303204；二磷酸腺苷(ADP-Na)，上海生化制品厂产品；花生四烯酸(AA)，Sigma 产品；肝素钠，上海浦江应用生物化学研究所产品，批号 930802；凝血酶，珠海经济特区生化制药厂产品，批号 920310。

1.2 动物：昆明种小鼠，(20±2) g，SD 大鼠，(200±20) g，兔(2.2±0.3) kg，♀♂兼用，由中国药科大学实验动物中心和中国医学科学院南京皮肤病研究所动物房提供。

2 方法和结果

2.1 对小鼠凝血时间的影响：昆明种小鼠随机分成 5 组，给药组分别 ig 西红花总苷 100、200、400 mg/kg，阳性对照组 ig 阿司匹林 100 mg/kg，阴性对照组 ig 相同容积的生理盐水(NS)，每日 1 次，连续 3 d。末次给药 1 h 后，用毛细玻管法测定凝血时间^[2]，结果见表 1。西红花总苷 400 mg/kg 非常显著地延长小鼠的凝血时间。

表 1 对小鼠凝血时间的影响

组别	剂量 (mg/kg·d)	鼠数 (只)	凝血时间 (min, $\bar{x} \pm s$)
对照组	—	10	2.76±0.53
西红花总苷	100×3	10	2.95±0.92
	200×3	10	3.27±0.84
	400×3	10	4.48±1.30**
阿司匹林	100×3	10	4.47±1.05**

与对照组相比：**P<0.01

2.2 对大鼠血浆纤维蛋白原含量的影响：SD 大鼠分组、给药及方法同 2.1。末次给药 1 h 后，大鼠浅麻醉下腹主动脉取血，3.8%枸橼酸钠抗凝(1:9)，3 000 r/min 离心 10 min，分离血浆，在系列稀释的大鼠受试血浆中加入凝血酶生理盐水溶液，于室温下放置 30 min 后，记录形成可见的纤维蛋白凝块的最高稀释度，以此对纤维蛋白原含量作出估价^[3]，结果见表 2。西红花总苷各给药组对大鼠血浆纤维蛋白原含量无明显影响。

表 2 对大鼠血浆纤维蛋白原含量的影响

组别	剂量 (mg/kg·d)	鼠数 (只)	最高稀释度 ($\bar{x} \pm s$)
对照组	—	11	240.0±84.3
西红花总苷	100×3	11	232.0±95.8
	200×3	11	224.0±105.3
	400×3	11	208.0±77.3
阿司匹林	100×3	11	216.0±92.8

2.3 对家兔血小板聚集的影响：家兔分别 ig 西红花总苷 100、200 mg/kg，阳性组给予阿司匹林 200 mg/kg，阴性对照组 ig 相同容积的 NS，给药 1 h 后，心脏穿刺取血，3.8%枸橼酸钠抗凝(1:9)，按常规分离富血小板血浆(PRP)和贫血小板血浆(PPP)，用 PPP 调 PRP 中血小板数至 $6 \times 10^{11} \sim 7 \times 10^{11}/L$ ，取 200 μL 移入比浊管中，加入受试药液，使其终浓度分别为 0.25、0.5、1.0 mg/mL，分别以 ADP-Na(4 $\mu mol/L$)和凝血酶(4 000 U/L)作为诱集剂，按比浊法^[4]在 MD-1 型血小板聚集仪上进行血小板聚集测定，观察 3 min 视其最大聚集率，结果见表 3。西红花总苷对 ADP 和凝血酶诱发的家兔体内血小板聚集有明显的抑制作用。

表 3 体内给药对家兔血小板聚集的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	ADP		凝血酶	
		最大聚集率(%)	最大抑制率(%)	最大聚集率(%)	最大抑制率(%)
对照组	—	39.3±1.9		53.0±4.1	
西红花总苷	100	31.9±4.5**	18.9	37.0±3.7**	30.2
	200	24.7±2.9**	37.2	29.3±6.0**	44.7
阿司匹林	200	20.5±4.3**	47.8	15.8±4.8**	70.2

n=6，与对照组相比：**P<0.01

2.4 对 ADP 和 AA 诱发小鼠急性肺栓塞的影响：昆明种小鼠分组、给药及方法同 2.1，末次给药 1 h 后，分别尾 iv ADP 生理盐水溶液 200 mg/kg 和 AA 生理盐水溶液 15 mg/kg，小鼠随即发生呼吸喘促，不能活动。记录注射诱导剂后至小鼠恢复自主活动的时间^[5]，结果见表 4。西红花总苷各剂量组均明显缩短 ADP 及 AA 诱导的血小板聚集肺栓塞所引起的呼吸喘促持续时间。

2.5 对血小板血栓重量的影响：取 SD 大鼠随机分成 5 组，给药组分别 ig 西红花总苷 50、100、200 mg/kg，阳性对照组 ig 阿司匹林 100 mg/kg，阴性对照组 ig 相同容积 NS，每

日1次,连续3d,末次给药1h后,以大鼠颈总动脉—颈外静脉血流旁路法形成血小板血栓,然后分别称取各组血小板血栓湿重^[3],结果见表5。西红花总苷100、200 mg/kg组均非常显著地减轻血小板血栓湿重。

表4 对ADP及AA诱发小鼠急性肺血栓形成的影响

组别	剂量 (mg/kg·d)	呼吸喘促时间(min, $\bar{x} \pm s$)	
		ADP	AA
对照组	—	3.43±0.65	7.78±3.22
西红花总苷	100×3	2.71±0.47**	4.90±2.28*
	200×3	2.71±0.65**	5.33±1.78*
	400×3	2.57±0.32**	4.57±1.73*
阿司匹林	100×3	1.87±0.32**	1.25±0.47**

n=10,与对照组相比: *P<0.05 **P<0.01

表5 对大鼠血小板血栓形成的影响

组别	剂量 (mg/kg·d)	鼠数 (只)	血栓湿重 (mg, $\bar{x} \pm s$)
对照组	—	10	23.5±5.2
西红花总苷	50×3	10	21.1±6.2
	100×3	10	17.0±3.6**
	200×3	10	15.3±3.1**
	400×3	10	14.2±5.0**
阿司匹林	100×3	10	14.2±5.0**

与对照组相比: **P<0.01

3 讨论

结果表明,西红花总苷体内给药能明显延长小鼠的凝血时间,对ADP和凝血酶诱发的家兔血小板聚集均有明显的抑制作用,且呈剂量依赖性关系。给小鼠iv血小板聚集

诱导剂后,由于肺微血管形成血小板血栓导致动物呼吸困难,西红花总苷可使ADP和AA所致小鼠呼吸窘迫症状明显缓解。大鼠颈总动脉—颈外静脉血流旁路法形成的血小板血栓,西红花总苷能明显减轻血小板血栓湿重。

血栓形成与血管内膜损伤、血小板功能及凝血系统被激活有关,若能防止血液凝固或抑制血小板功能则可以预防血栓的形成^[6]。而血小板活化的诱聚剂ADP在血栓的形成中具有关键作用,它促进血小板聚集和血栓形成^[7]。本实验的结果表明,西红花总苷抑制血凝系统、抗血小板聚集可能是其抗血栓形成的作用机制之一。提示西红花总苷作为一种抗血栓形成药,有进一步深入研究、开发的必要。

参考文献

1 西尾孝,等. 生药杂志(日),1987,41(4):271
2 丁安伟. 中药通报,1986,11(3):23
3 徐叔云,等. 药理实验方法学. 第二版. 北京:人民卫生出版社,1991:1196
4 Born GVR. Nature,1962,194:927
5 吴师竹,等. 中药药理与临床,1988,4(1):37
6 陈可冀. 防治血栓形成. 上海:上海科学技术出版社,1990:446
7 Bernat A, et al. Thromb Haemost,1993,70(5):812
(1998-09-10 收稿)

Pharmacological Studies of Glycosides of Saffron Crocus (*Crocus sativus*)

I. Effects on Blood Coagulation, Platelet Aggregation and Thrombosis

Ma Shiping, Liu Baolin, Zhou Sudi, et al. (China Pharmaceutical University, Nanjing 210009)

Abstract Crocin, the coloring glycoside of *Crocus sativus* L., ig prolonged blood coagulation time of mice, and markedly inhibited, dose-dependently, thrombin and ADP-induced blood platelet aggregation of rabbits *in vivo*. In addition, crocin ig exhibited, in a dose-dependent manner, an inhibitory effect on thrombus formation in rat with arterio-venous shunt and relieved respiratory distress due to pulmonary thrombosis in mice induced by ADP and AA.

Key words crocin *Crocus sativus* L. blood coagulation thrombosis

欢迎投稿 欢迎征订