

参考文献:

- [1] Zeerleder S, Mauron T, Lammle B, *et al.* Effect of low-molecular weight dextran sulfate on coagulation and platelet function tests [J]. *Throm Res*, 2002, 105: 441-446
- [2] Amornrut C, Toida T, Imanari T, *et al.* A new sulfated β -galactan from clams with anti-HIV activity [J]. *Carbohydr Res*, 1999, 321: 121-127
- [3] Yang X B, Gao X D, Han F, *et al.* Sulfation of a polysaccharide produced by a marine filamentous fungus *Phoma herbarum* YS4108 alters its antioxidant properties *in vitro* [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1725: 120-127
- [4] Ley K, Cerrito M, Arfors K E. Sulfated polysaccharides inhibit leukocyte rolling in venules by protamin and sulfated polysaccharides [J]. *Am J Physiol*, 1991, 260: H1667-1673
- [5] Chen Q, Wang A Y, Li C F, *et al.* Spectroscopic characterization of pachyman sulfate and its binding interaction to azur A [J]. *Spectrosc Lett*, 2007, 40: 83-95
- [6] Chen Q, Wang A Y, Li C F, *et al.* Sulfation of pachyman with chlorosulfonic acid using the improved Wolf from method [J]. *Chin J Polym Sci*, 2006, 24: 637-646
- [7] 杨景山. 医学细胞化学与细胞生物学技术 [M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1990
- [8] 方福德, 周 吕, 丁 谦, 等. 现代医学实验技巧全书 [M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1995
- [9] 张文女, 黄金龙. 茯苓多糖的抗肿瘤作用 [J]. 中草药, 1990, 30(7): 38-39

阿魏胶囊对模型动物血脂、微循环及血液流变学的影响

薛 洁, 韩 荣, 张海英*

(新疆医科大学附属医院中医医院, 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘 要:目的 探讨阿魏胶囊对大鼠血脂、小鼠微循环及血瘀模型大鼠血液流变学的影响。方法 以高脂饮食建立高脂血症大鼠模型, 将大鼠随机分为模型组、阿魏胶囊低、中、高剂量组, 阳性对照组和对照组, 给药 5 周后, 测定胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、低密度脂蛋白 (LDL-C) 等指标。小鼠注射重酒石酸去甲肾上腺素 (Adr), 观察给予 Adr 前后 8 min 小鼠耳廓微循环情况。大鼠给药 12 d, 以高分子右旋糖酐建立大鼠血瘀证模型, 测定血液流变学各项指标。结果 阿魏胶囊可降低血清 TC、TG、LDL-C, 升高 HDL-C/TC 值, 与模型组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。阿魏胶囊中、高剂量组与模型组比较, A、V 血管收缩率和毛细血管网交叉点减少明显降低 ($P < 0.01, 0.05$)。阿魏胶囊能显著降低小鼠全血黏度和红细胞压积, 与模型组比较有显著性差异 ($P < 0.05, 0.01$)。结论 阿魏胶囊能降低高脂血症大鼠的血脂水平, 并对小鼠耳廓微循环和大鼠血液流变学有明显改善作用。

关键词:阿魏胶囊; 血脂; 微循环; 血液流变学

中图分类号: R286.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)02-0271-04

阿魏胶囊由阿魏、拳参、厚朴、白茅根等药材组成, 具有健脾除湿、化瘀泄浊之功效, 主治痰湿内阻证、瘀血内阻证及脾虚湿盛证, 临床用于高脂血症的治疗, 疗效显著。根据其功能主治, 本研究观察阿魏胶囊对高脂血症动物模型、血瘀证动物模型的影响, 为其临床应用提供依据。

1 材料

1.1 仪器: YDA— $\text{\textcircled{E}}$ 型血液粘度计 (北京宏润达科技发展有限公司), TMS—1024i 型全自动生化仪 (日本 TOKYO BOEKI 公司), MEK—6318K 血液分析仪 (日本光电公司), TGL—16G 高速冷冻离心机 (上海科鑫仪器有限公司), BI—2000 医学图像分析系统 (成都泰盟科技有限公司), BK1000 生物

显微镜 (重庆光电仪器有限公司), MEK—5216 血细胞分析仪 (上海光电医用电子仪器有限公司)。

1.2 试药: 阿魏胶囊, 新疆维吾尔自治区中医医院提供, 批号 20071016; 辛伐他汀, 哈药集团三精制药有限公司, 批号 0709204; 复方丹参片, 陕西利君恒心堂药业有限公司, 批号 050601; 地奥心血康胶囊, 成都地奥制药集团有限公司, 批号 702013。

1.3 试剂: 总胆固醇 (TC) (批号 71210K021)、甘油三酯 (TG) (批号 80103L021)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) (批号 71017I011)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) (批号 711125011) 检测试剂盒, 购自北京利德曼生化技术有限公司。溶血剂 (上海东湖生物科技有限公司, 批号 20071107)、稀释液 (上

* 收稿日期: 2008-08-10
基金项目: 国家“十一五”科技支撑计划项目 (2007BA120B07)
作者简介: 薛 洁 (1962—), 女, 陕西人, 教授, 在读博士, 研究方向为中药新药研发。
Tel: (0991) 5801584 E-mail: kjkxuejie@163.com

海东湖生物科技有限公司, 批号 071119), 香柏油 (国药集团化学试剂公司, 批号 20040820), 戊巴比妥钠 (成都市科龙化工试剂厂, 批号 20060727), 重酒石酸去甲肾上腺素注射液 (上海禾丰制药有限公司, 批号 070903), 高分子右旋糖酐 (DEXTRAN500) 批号 0501622, 肝素钠注射液 (南京新百药业有限公司, 批号 070201), 0.9% 氯化钠注射液 (四川科伦药业股份有限公司, 批号 D061003E), 乌来糖 (成都科龙化工试剂厂, 批号 20060727)。

1.4 饲料: 高脂颗粒饲料配方为猪胆盐 0.5%、胆固醇 2%、蛋黄粉 10%、进口猪油 10%、全脂无糖奶粉 20%、基础饲料 57.5%, 苏州双狮实验动物饲料科技服务有限公司提供。造模用高脂乳剂自制, 制备方法^[1]为取猪油 25 g 置于烧杯中, 放在磁力搅拌器上加热, 待温度升至 100℃ 后, 加入 10 g 胆固醇, 溶化后, 再加入 1 g 丙硫氧嘧啶, 搅拌均匀, 加入 25 mL 聚山梨酯-80, 使混合均匀, 制成油相。在另一烧杯中加入 30 mL 纯化水和 1, 2-丙二醇 20 mL, 在电炉上加至约 60℃, 然后加入 2 g 脱氧胆酸钠, 搅拌至完全溶解, 制成水相。然后将水相加入油相, 充分混匀, 即得。

1.5 实验动物及环境: SD 大鼠, 体质量 130~160 g, 由成都中医药大学实验动物研究中心提供。合格证号: SCXK (川) 2004 11。昆明种小鼠, 体质量 23~26 g, 雌雄各半, 由四川省医学科学院实验动物研究所提供, 合格证号: SCXK (川) 2004 15。动物房 (等级): 一级动物房, 实验动物使用许可证号: 006, 温度: 18~28℃, 相对湿度: 40%~70%, 换气次数: 10~15 次/h, 光照条件: 12 h 昼/12 h 夜交替。

2 方法与结果

2.1 对高脂血症大鼠血脂的影响: 取 SD 大鼠, 雌雄各半。按随机抽取 12 只大鼠为对照组, 以鼠颗粒饲料喂养。剩余动物以高脂饲料喂养, 并每日 ig 给予高脂乳剂 1 mL/100 g 造模^[2,3] (对照组 ig 等体积 0.5% CMG-Na)。造模 4 周后, 随机抽取对照组和造模组部分大鼠禁食不禁水 16 h, 眼眶后静脉丛取血, 测定血清中 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C, 确认高脂血症模型成功后, 将造模动物随机分成 5 组, 阳性对照组 ig 辛伐他汀 1 mg/kg, 阿魏胶囊低、中、高剂量组分别 ig 给药 4、8、16 g/kg, 模型组 ig 等剂量 0.5% CMG-Na, 连续 5 周。给药期间动物隔日 ig 给予高脂乳剂 (对照组 ig 等体积 0.5% CMG-Na) 1 mL/100 g。动物处死前禁食不禁水 12 h, 给药后

1 h, 眼眶后静脉丛取血, 测定血清中 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C, 并计算 HDL-C/TC 值。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 使用 SPSS 11.0 统计分析软件进行单因素方差分析 (以下实验数据处理方法相同)。

造模 4 周后, 对照组和模型组大鼠血脂指标结果见表 1。给药 5 周后, 各组大鼠血脂指标见表 2。在第 1 阶段的造模过程中, 造模组大鼠连续 4 周给予高脂乳剂和高脂饲料后, 血清 TC、TG、LDL-C 较对照组显著升高 ($P < 0.01, 0.05$), HDL-C/TC 值较对照组显著降低 ($P < 0.01$), 提示高脂血症动物造模成功。在第 2 阶段为期 5 周的治疗过程中, 模型组的血脂指标与对照组比较有显著性差异 ($P < 0.01, 0.05$), 说明该模型继续成立。阳性药辛伐他汀能够降低血清 TG 水平 ($P < 0.05$), 对血清 TC、LDL-C 量表现出降低的趋势, 并能够升高 HDL-C/TC 值 ($P < 0.05$), 符合辛伐他汀的药理作用特点。阿魏胶囊 3 个剂量组对血清 TC、TG、LDL-C 水平均有一定降低作用, 对 HDL-C/TC 值均有一定升高作用; 其中, 中剂量能显著降低血清 TG 水平 ($P < 0.05$), 高剂量能明显降低血清 LDL-C 水平 ($P < 0.05$)。

表 1 造模 4 周后正常和模型大鼠血脂的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of blood lipid between normal and model rats after four weeks of modeling ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物/只	TC/	TG/	LDL-C/	HDL-C/
		(mmol·L ⁻¹)	(mmol·L ⁻¹)	(mmol·L ⁻¹)	TC
对照	9	1.45±0.39	0.92±0.27	0.36±0.14	0.91±0.07
模型	30	4.66±1.65**	1.48±1.08*	2.37±0.99**	0.49±0.07**

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

表 2 阿魏胶囊对高脂血症大鼠血脂的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of Awei Capsula on blood lipid in hyperlipidemia rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	动物/只	TC/	TG/	LDL-C/	HDL-C/
			(mmol·L ⁻¹)	(mmol·L ⁻¹)	(mmol·L ⁻¹)	TC
对照	-	10	1.11±0.26	1.19±0.36	0.34±0.08	0.96±0.18
模型	-	13	2.73±1.19*	1.68±1.24*	1.32±0.82**	0.61±0.16**
辛伐他汀	0.001	11	2.47±1.12	0.98±0.37#	1.04±0.70	0.73±0.16#
阿魏胶囊	4	10	2.41±0.73	1.25±0.64	0.91±0.36	0.70±0.11
	8	13	2.41±0.84	0.98±0.33#	1.02±0.48	0.70±0.09
	16	12	2.08±0.59	1.09±0.48	0.84±0.31#	0.72±0.11

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

与模型组比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

$P < 0.05$ vs model group

2.2 对小鼠耳廓微循环的影响: 取昆明种小鼠 50 只, 随机分为 5 组, 每组 10 只, 雌雄各半。阳性对照

组 ig 复方丹参片 0.72 g/kg, 阿魏胶囊低、中、高剂量组分别 ig 药物 8、16、32 g/kg, 模型组 ig 等剂量 0.5% CMG-Na。连续 7 d。末次给药后 40 min, 小鼠 ip 0.3% 戊巴比妥钠溶液麻醉给药体积 0.2 mL/10 g。麻醉后将小鼠固定在显微镜观察台上, 在耳廓表面滴加少许香柏油, 生物显微镜在 40~100 倍下观察小鼠耳廓微循环情况, 利用医学图像分析系统微循环测定功能测定小鼠细动脉 (A) 和细静脉 (V) 管径、计数毛细血管交叉网点、描述血细胞流态^[4,5]。随后每只小鼠 ip 重酒石酸去甲肾上腺素 (Adr) 注射液 200 μg/kg, 给药体积 0.1 mL/10 g。观察给予 Adr 后 8 min 左右小鼠耳廓微循环情况, 测定指标与给 Adr 前相同。计算血管收缩率 [血管收缩率= (给 Adr 前血管管径- 给 Adr 后血管管径)/ 给 Adr 前血管管径×100%]、交叉点减少率 [交叉点减少率= (给 Adr 前血管交叉点数- 给 Adr 后血管交叉点数)/ 给 Adr 前血管交叉点数×100%]。结果见表 3。各组注射 Adr 后 8 min, 阳性药组和阿魏胶囊中、高剂量组与模型组比较, A、V 血管收缩率和毛细血管网交叉点减少率明显降低 ($P<0.01, 0.05$)。

2.3 对高分子右旋糖酐所致大鼠血瘀模型血液流变学的影响: 取 SD 大鼠, 雌雄各半。随机分为 6 组,

表 3 阿魏胶囊对小鼠耳廓微循环的影响 ($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 3 Effect of Awei Capsula on microcirculation of auricle in mice ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	A 血管收缩率/%	V 血管收缩率/%	交叉点减少率/%
模型	-	33.5±5.8	39.2±5.5	42.8±7.3
复方丹参片	0.72	22.1±6.7 [#]	32.5±5.5 [#]	30.3±5.9 [#]
阿魏胶囊	8	30.0±10.4	39.9±6.5	45.5±7.2
	16	24.3±5.5 [#]	28.6±5.7 [#]	33.4±9.5 [#]
	32	17.0±6.7 [#]	22.2±4.0 [#]	29.6±10.6 [#]

与模型组比较: [#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$

[#] $P<0.05$ ^{##} $P<0.01$ vs model group

阳性对照组 ig 地奥心血康 60 mg/kg, 阿魏胶囊低、中、高剂量组分别 ig 给药 4、8、16 g/kg, 对照组及模型组 ig 等体积 0.5% CMG-Na, 连续 12 d。于实验前 iv 10% 高分子右旋糖酐 (0.5 mL/100 g)^[6], 15 min 后, 10% 乌来糖麻醉, 腹主动脉取血, 取 1 mL 全血 EDTA 抗凝, 测定红细胞压积 (HCT), 取约 5 mL 血液以 4 000 r/min 离心 10 min, 取血浆, 测全血及血浆黏度。结果见表 4。结果表明, 模型组的全血高、中、低切黏度, 血浆黏度及红细胞压积与对照组比较有显著性差异 ($P<0.01, 0.05$), 表明模型成立。阳性对照组, 阿魏胶囊高、中、低剂量组的全血黏度和红细胞压积与模型组比较差异显著 ($P<0.05, 0.01$)。

表 4 阿魏胶囊对血瘀模型大鼠血液流变学的影响 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Effect of Awei Capsula on hemorheology in blood stasis model of rats ($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	动物/只	全血黏度/(mPa·s)			血浆黏度/(mPa·s)	HCT/%
			高切	中切	低切		
对照	-	9	7.82±1.69	9.76±1.47	11.40±1.81	3.04±0.16	36.08±7.20
模型	-	8	15.39±2.93 [#]	16.28±2.53 [#]	18.66±2.14 [#]	3.45±0.31 [#]	47.72±6.99 [#]
地奥心血康	0.06	8	10.22±2.11 [*]	11.86±2.35 [*]	14.22±2.94 [*]	3.42±0.34	35.02±6.18 [*]
阿魏胶囊	4	9	11.72±2.32 [*]	12.77±1.72 [*]	14.47±1.66 [*]	3.50±0.45	40.97±7.14 [*]
	8	8	11.57±2.78 [*]	12.88±2.69 [*]	14.75±3.19 [*]	3.67±0.35	37.90±4.88 [*]
	16	8	12.48±1.52 [*]	13.58±1.21 [*]	16.81±2.32	3.44±0.30	39.71±5.39 [*]

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

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

3 讨论

阿魏胶囊对高脂血症大鼠的影响实验结果表明, 阿魏胶囊能够降低高脂血症大鼠模型血清 TC、TG、LDL-C 的水平, 并能够升高血清 HDL-C/TC 值, 说明其具有调节血脂的作用。

阿魏胶囊对血瘀证动物模型的研究表明, 注射 Adr 前镜下观察, 各组小鼠大部分微血管血流处于 2 级线粒流状态, 即血流较快、呈条索状, 稍有颗粒感; 少数血管处于 3 级粒线流状态, 即血流较慢, 虽连续成线, 但有明显颗粒感或处于 4 级粒流状态, 即血流慢、轴流缘流混杂, 如泥沙样, 个别血管血流处

于 5 级或 6 级状态, 即血流呈泥沙样, 连续缓慢流动或血流呈泥沙样, 虽向前流、但前后摆动。注射 Adr 后 8 min, 模型组和阿魏胶囊低剂量组处于 2 级线粒流状态, 血管明显减少, 血流速度明显降低, 粒缓流、粒摆流明显增多, 少数血管血流停滞, 部分血管不清晰, 看不到血管和血流; 阳性药组和阿魏胶囊中、高剂量组处于 2 级线粒流状态, 血管有一定减少, 血流速度有所降低, 粒缓流、粒摆流增多不明显, 血流停滞现象少见, 少数血管不清晰, 看不到血管和血流; 因此, 从微血管血流流态看, 注射 Adr 前后, 模型组比阳性药组和阿魏胶囊中、高剂量组血流流

态改变明显,血流速度降低更明显。

阿魏胶囊具有对抗 A_{dr} 收缩小鼠血管的作用,明显降低 A、V 血管收缩率和毛细血管网交叉点减少率,并改善小鼠耳廓微血流流态,表明其具有抗微循环障碍的作用;对高分子右旋糖酐所导致的大鼠血瘀证模型,阿魏胶囊能够降低全血黏度及红细胞压积率,表明其具有调节血液流变性的作用。

综上所述,阿魏胶囊具有治疗高脂血症、改善微循环和血液流变学的作用。

参考文献:

- [1] 倪鸿昌,李俊,金涌,等.大鼠实验性高脂血症和高脂血症性脂肪肝模型研究[J].中国药理学通报,2004,20(6):703-706
- [2] 徐叔云,卞如瀛,陈修,等.药理实验方法学[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2002
- [3] 陈奇.中药药理研究方法学[M].北京:人民卫生出版社,2000
- [4] 苏德龙,李吉良,李长新.脑心舒口服液对小鼠耳廓微循环的影响[J].中医学报,2003,31(3):49
- [5] 陶明飞,杨卫东.血瘀口服液对小鼠耳廓微循环的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2003,8(1):89-91
- [6] 潘洪平,杨嘉珍,李吕力,等.葛根素注射液对急性血瘀模型大鼠血液流变学及血小板聚集的影响[J].中国医院药学杂志,2005,25(1):6-8

灯盏花素不同途径给药对大鼠实验性脑缺血防治作用的比较研究

石森林¹,张韩清²,储利胜¹,吴瑾瑾³,沈伟¹,葛卫红¹,李昌煜^{1*}

(1 浙江中医药大学药学院,浙江 杭州 310053; 2 金华市中心医院,浙江 金华 321000;

3 杭州市第四医院,浙江 杭州 310004)

摘要:目的 比较灯盏花素鼻腔给药、口服给药与静脉给药对大鼠实验性脑缺血的防治作用。方法 采用 Longa 线栓法制备 SD 大鼠右侧局部脑缺血模型,脑缺血 1 h,再灌注 24 h,随机分为假手术组,模型组,灯盏花素鼻腔给药高、低剂量组,灯盏花素口服给药与静脉给药组,每组 6 只,分别给予相应药物,观察各组对脑缺血大鼠神经功能、脑梗死体积的影响。结果 脑缺血 1 h,再灌注 24 h 时模型组大鼠神经功能缺损严重,而经鼻腔多次给药后神经功能得到有效的保护;模型组脑梗死体积平均为 21.82%,鼻腔给药组的脑梗死体积为 9.37% 和 12.14%,口服组给药组、静脉给药组为 16.76% 与 14.01%,4 个给药组与模型组比较均有显著性差异;鼻腔给药组明显优于口服给药组、静脉给药组,均有统计学意义;鼻腔给药高剂量优于低剂量,但无统计学意义。结论 灯盏花素鼻腔给药对大鼠实验性脑缺血的防治作用优于口服给药与静脉给药。

关键词:灯盏花素;脑缺血;鼻腔给药

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)02-0274-02

灯盏花,又名灯盏细辛,系菊科植物短葶飞蓬 *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand.-Mazz. 的干燥全草。性寒、味苦、微辛,具有散寒解表、祛风除湿、活络止痛之功效。临床主要用于治疗脑血栓形成、脑栓塞等脑血管意外所致完全性及不完全性瘫痪。灯盏花的主要有效成分灯盏花素,具有改善脑微循环、增加脑血流量、降低血管阻力、抗缺血、抗缺氧、抗血小板聚集、抑制血管内凝血、促进纤溶活性等功能。灯盏花素在治疗脑梗死方面有确切疗效,但是目前临床上主要采用口服和注射途径给药,口服生物利用度低,注射剂使用又受到一定限制,不适于长期给药,其安全性也是问题,因此为了满足预防和治疗脑血管疾病长期用药的需要,有必要进行其他给药途径与剂型的研究。前期灯盏花素鼻腔给药

体内研究发现,灯盏花素经鼻给药后,虽绝对生物利用度并不是很高,但部分脑组织中药物浓度明显高于静脉给药,具有脑内靶向分布特征。提示灯盏花素经鼻给药对脑血管病等脑部疾病的治疗具有一定的潜在的治疗优势。本实验通过比较灯盏花素不同给药途径对急性脑缺血模型大鼠神经功能和脑梗死体积的影响,从主要药效学角度研究其经鼻给药对脑缺血的防治作用。

1 材料

1.1 药物:灯盏花素(质量分数 95%),购于云南玉溪万方天然药物有限公司;红四氮唑(TTC),中国华东师范大学化工厂(分析纯),批号:20021115;0.5% TTC,将红四氮唑溶于人工脑脊液中即得,临用时配制。

* 收稿日期:2008-09-19

基金项目:浙江省科技攻关项目(2003C33017);国家中医药管理局项目(06-07ZP24);金华市科技局项目(2004-2-311)

作者简介:石森林(1971-),男,博士,副教授,硕士生导师,主要从事中药制剂体内过程、新剂型与中药新药开发等研究工作。

Tel: (0571) 86613524 E-mail: pjstone@163.com