减少[8]；自由基还可激活多种信号传导途径影响β细胞的生长和分化，诱导β细胞凋亡，使其合成胰岛素的能力下降[9]。玫瑰花提取物可以提高胰腺细胞SOD、PDX-1基因的mRNA表达，因此，可以推测玫瑰花提取物可能是通过清除自由基，加强抗氧化酶的活力使细胞受到保护，间接增强了胰岛素的分泌，从而发挥降血糖作用。本实验室前期研究中已从鲍鱼菇中分离到槲皮素和没食子酸[10]，槲皮素能够保护实验性糖尿病动物的胰岛细胞，降低氧化压力的损伤，增加胰岛素的分泌，降低血糖[11]。由此推测玫瑰花提取物的降血糖作用可能与槲皮素有关。

本实验室前期研究已证明鲍鱼菇提取物具有一定的体外和体内抗氧化能力，且其体外清除自由基的活性远远低于玫瑰花提取物，对四氧嘧啶诱导的实验性糖尿病动物模型的抗氧化能力也没有明显影响，但其降血糖能力却较玫瑰花提取物强，说明鲍鱼菇提取物主要是通过抗氧化以外的途径发挥降血糖作用。分子水平的研究结果显示鲍鱼菇提取物可以提高糖尿病小鼠胰腺的SOD基因表达，说明鲍鱼菇提取物对糖尿病小鼠的抗氧化水平是有促进作用的，但可能是由于剂量小，给药时间短尚未表现到酶活水平。可以肯定的是，鲍鱼菇提取物决不是单纯通过此途径来增加胰岛素的表达，原因是鲍鱼菇提取物处理组胰岛素基因表达提高的幅度较玫瑰花提取物还要大，而SOD表达提高的幅度较玫瑰花提取物低得多，因此，鲍鱼菇提取物还可能通过促进胰腺β细胞的修复和增殖，或是直接刺激β细胞分泌胰岛素等途径增加胰岛素的合成。

本研究从分子水平初步揭示了玫瑰花和鲍鱼菇提取物的降血糖机制，为其进一步的研究奠定了基础，其更具体的降血糖机制及活性成分结构的鉴定仍需进一步探索。

参考文献：

[1] 沈 洁，谷 卫. 新发现的1型糖尿病相关基因 [J]. 国际内分泌代谢杂志，2006，26(1)：40-42.

[2] 刘国安，李正军，李 昌. 糖尿病中医药治疗进展 [J]. 2007，25(4)：123-125.

[3] 李 健，张令文，黄 艳，等. 苦瓜总皂苷降血糖及抗氧化作用的研究 [J]. 食品科学，2007，28(9)：518-520.

[4] 陈容容，江 筠，牛洪江，等. 玫瑰花和鲍鱼菇中抗氧化成份的降血糖作用研究 [J]. 南开大学学报，2009，2(42)：87-91.

[5] Ng T B, Gao W, Li L. Rose (*Rosa rugosa*) flower extract increases the activities of antioxidant enzymes and their gene expression and reduces lipid peroxidation [J]. *Biochem Cell Biol*, 2003, 83(8): 78-85.

[6] Li L, Ng T B, Zhao L, *et al*. Correlation of antioxidant activity with content of phenolics in extracts from the culinary-medicinal Abalone mushroom *Pleurotus abalones* Han, Chen et Cheng (Agaricomycetideae) [J]. *Int J Med Mush*, 2005, 7: 237-242.

[7] Vats V, Yadav S P, Grover J K. Ethanolic extract of *Ocimum sanctum* leaves partially attenuates streptozotocin-induced alterations in glycogen content and carbohydrate metabolism in rats [J]. *Ethnopharmacology*, 2004, 90: 155-160.

[8] Miriam C, Nils W, Jean C J, *et al*. Mechanisms of pancreatic β-cell death in type 1 and type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2005, 54: 97-107.

[9] Pilkington K, Stenhouse E, Kirkwood G, *et al*. Diabetes and complementary therapies: Mapping the evidence [J]. *Pract Diab Int*, 2007, 24(7): 371.

[10] 牛淑敏，李 魏，李 乐，等. 玫瑰花中两种抗氧化活性成分的分离鉴定与活性测定 [J]. 南开大学学报，2006，39(1)：90-112.

[11] Vessal M, Hemmati M, Vasei M: Antidiabetic effects of quercetin in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Comp Biochem Physiol Part C*, 2003, 135: 357-364.

蛭蛇通栓浸膏抗脑缺血药效学研究

岳 南，只德广，赵益桂，苏 雅

（天津药物研究院 新药评价中心，天津 300193）

摘 要：目的 观察蛭蛇通栓浸膏对脑缺血的防治作用。**方法** 采用阻断大鼠大脑中动脉实验模型，麻醉犬颈内动脉血流量模型、大鼠血小板聚集模型、大鼠颈动脉血栓形成及大鼠高黏滞血症实验模型，观察测定相应的实验指标。**结果** 蛭蛇通栓浸膏明显减少脑梗死组织百分比，明显改善脑梗死大鼠的行为障碍；明显抑制血小板聚集；抑制血栓形成；抑制全血黏度及血浆比黏度的升高；明显增加麻醉犬颈内动脉血流量，降低脑血管阻力。**结论** 蛭蛇通栓浸膏对脑缺血有明显的防治作用。

关键词：蛭蛇通栓浸膏；脑缺血；血小板聚集；血栓形成；高黏滞血症

中图分类号：R285 **文献标识码：**A **文章编号：**0253-2670(2009)12-1955-07

蛭蛇通栓浸膏由黄芪、人参、水蛭、乌梢蛇等中药组成，具有益气活血、息风通络、化痰开窍的功效，临床主要用于中风经络恢复期，根据该药的功能主治，本实验对其进行主要药效学研究，为临床研究提

收稿日期：2008-12-24

作者简介：岳 南（1964—），男，江苏人，主要从事新药临床前药效学研究。Tel：(022) 23006886 E-mail：ynantj@163.com

供实验依据。

1 材料与仪器

1.1 药物：蛭蛇通栓浸膏，棕色，每毫升浸膏相当于 4.22 g 生药，由天津药物研究院中药现代研究部提供，批号 000401；尼莫地平，天津中央药厂生产，批号 990806；复方丹参片，石家庄市华药药业股份有限公司生产，批号 990304；阿司匹林，白色结晶，质量分数 99.5%，由西北合成制药厂提供；溶栓胶囊，山西中远威药业有限公司出口，批号 2000108；卡兰片，日本武田药品工业株式会社生产，天津市力生制药厂包装，批号 0452；盐酸川芎嗪注射液，北京第四制药厂生产，批号 980716；二磷酸腺苷（ADP），美国 Sigma 公司产品；花生四烯酸（AA），美国 Sigma 公司产品；10% 右旋糖酐注射液，由中国医学科学院血液研究所科技公司提供；血浆纤维蛋白原定量试剂盒（单一试剂比浊法），北京卫戍区生物试剂研究所提供。

1.2 动物：Wistar 大鼠、杂种犬，由天津药物研究院动物室提供，合格证号：津实动设施准第 001 号。

1.3 仪器：RM6300 型多导生理记录仪，日本光电工业株式会社产品；MFV—3200 电磁血液流量计，日本光电工业株式会社产品；MP100 多导生物信号采集系统，美国 Biopac Systems Inc. 产品；BT87—3 型实验性体内血栓形成测定仪，包头医学院产品；BRL—500E 型锥板黏度计，日本东京计器株式会社产品；HDN—A 型红外多切变黏度测定仪，江苏无锡电子仪器二厂产品。

2 方法与结果

2.1 蛭蛇通栓浸膏对大鼠大脑中动脉所致脑梗死的预防作用：选取体质量 250～300 g 的雄性大鼠，随机分为 5 组。缺血对照组：ig 等容量 1% CMC；阳性对照组：ig 尼莫地平 50 mg/(kg · d)；蛭蛇通栓（ZSTS）浸膏给药组：分别按 6、3、1.5 g 生药/(kg · d) 的剂量 ig 给药，连续 2 周。于末次给药后 2 h，ip 水合氯醛 350 mg/kg 麻醉。按阻断大鼠大脑中动脉法[1]，暴露出右侧大脑中动脉，在手术显微镜下，用高频电刀将大脑中动脉灼断，术后回笼饲养，室温保持在 20～23 ℃，24 h 后进行行为评分，以此作为脑功能障碍的指标。评分标准：(1)提鼠尾，离开地面约 1 尺，观察两前肢活动情况。缺血脑半球对侧前肢内旋和内收，视程度不同，评 0～4 分。(2)将动物置平滑地面上，分别推双肩向对侧移动，检查阻力。向手术对侧推动时阻力下降者，根据下降程度不同，评 0～3 分。(3)牵拉两前肢，手术后对侧前肢无力，根据程度不同，评 0～3 分。(4)动物有不停地向一侧转圈者，加一分。满分为 11 分，分数越高，动物的行为障碍越严重。行为评分由经过训练的人员专人进行评定。数据均采用 $\bar{x}\pm s$ 表示，1.5 g/kg 组有一只大鼠 ig 给药死亡，采用非参数 WMW 法进行显著性检验。结果见表 1。

表 1 预防给药蛭蛇通栓浸膏对阻断大鼠大脑中动脉所致行为障碍的影响 ($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Preventive effects of ZSTS extractum on behavior disorder of rats with blocking middle cerebral artery ($\bar{x}\pm s$)

组 别	剂量/(g · kg^{-1})	动物数/只	行为评分
缺血对照	—	10	8.20±1.55
蛭蛇通栓浸膏	6	10	5.60±1.78**
	3	10	6.35±1.70*
	1.5	9	7.17±1.15
尼莫地平	0.05	10	5.65±1.67**

与缺血对照组比较：* $P<0.05$ ** $P<0.01$

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

由表 1 结果可见，缺血对照组行为障碍最严重，蛭蛇通栓浸膏高、中剂量组明显改善行为障碍，剂量增加，作用增强；蛭蛇通栓浸膏高剂量组与尼莫地平作用相当。

断头取脑，在手术显微镜下证实动物大脑中动脉阻断后，放入冷生理盐水中，10 min 后，去嗅球、小脑及低位脑干，沿冠状面切成 5 片，将脑切片置于含有 1.5 mL 4% 红四氮唑及 0.1 mL K_2HPO_4 (1 mol/L) 的 5 mL 染色液中，避光，37 ℃ 温孵 30 min 后，取出放入福尔马林液中，避光保存，正常组织呈玫瑰红色，缺血区呈白色，将白色组织仔细挖下称质量，并计算梗死组织质量占大脑半球质量的百分比和脑梗死组织减少百分比（缺血对照组与给药组脑梗死组织百分比差值/缺血对照组脑梗死组织百分比），以此比值评价药效，两组比较采用 t 检验。结果见表 2。

表 2 预防给药蛭蛇通栓浸膏对阻断大鼠大脑中动脉所致脑梗死面积的影响 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Preventive effects of ZSTS extractum on cerebral infarction area in rats with blocking middle cerebral artery ($\bar{x}\pm s$)

组 别	剂量/(g · kg^{-1})	动物/只	梗死组织质量/mg	大脑半球质量/mg	梗死组织质量/大脑半球质量/%	梗死组织减少/%
缺血对照	—	10	91.4±26.7	548.5±88.4	16.73±4.86	—
蛭蛇通栓浸膏	6	10	50.8±19.2	537.6±50.7	9.49±3.44**	43.33
	3	10	59.3±24.3	537.6±34.2	10.97±4.22*	34.4
	1.5	9	65.9±19.3	526.9±44.3	12.61±3.60	24.6
尼莫地平	0.05	10	59.7±24.0	559.6±48.9	10.45±3.63**	37.5

与缺血对照组比较：* $P<0.05$ ** $P<0.01$

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

由表 2 结果可见，蛭蛇通栓浸膏高、中剂量组和阳性对照药尼莫地平预防给药对阻断大鼠大脑中动脉所致的梗死有明显疗效。与行为障碍改善的结果一致。

2.2 蛭蛇通栓浸膏对大鼠大脑中动脉阻断所致脑梗死的治疗作用：选取体质量 250～300 g 的雄性大鼠，ip 水合氯醛 350 mg/kg 麻醉，同上法进行大鼠大脑中动脉阻断手术，术后回笼饲养。手术后 4 h 将大鼠按症状的轻重均分为 5 组。缺血对照组：ig 等容量 1% CMC；阳性对照药组：ig 尼莫地平 50 mg/(kg·d)；蛭蛇通栓浸膏组：分别按 6、3、1.5 g/kg 的剂量 ig，连续 10 d，每天进行行为评分，结果见表 3。于手术后第 11 天，将动物断头取脑，同前法计算梗死组织质量占大脑半球质量的百分比，两组比较采用 t 检验。结果见表 4。

表 3 蛭蛇通栓浸膏治疗给药对阻断大鼠大脑中动脉所致行为障碍的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Table 3 Therapeutic effects of ZSTS extractum on behavior disorder of rats with blocking middle cerebral artery ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(g·kg^{-1})	行为评分									
		给药前	给药后 1 d	给药后 2 d	给药后 3 d	给药后 4 d	给药后 5 d	给药后 6 d	给药后 7 d	给药后 8 d	给药后 9 d	给药后 10 d
缺血对照	–	8.30±0.79	8.25±0.86	7.95±0.83	7.95±0.83	7.95±0.83	7.60±1.08	7.45±1.21	7.30±1.32	7.20±1.42	7.20±1.42	7.20±1.42
蛭蛇通栓浸膏	6	8.20±0.98	8.20±0.75	8.05±0.72	7.60±0.91	7.45±0.93	6.90±0.61	6.45±0.96	6.15±0.91	6.10±0.88	5.65±0.71*	5.39±0.82**
	3	8.30±0.79	8.20±0.98	8.10±1.02	7.90±1.22	7.75±1.16	7.40±1.43	7.00±1.67	6.75±1.70	6.55±1.64	6.05±1.89	5.90±1.74
	1.5	8.25±0.72	8.20±0.63	8.00±0.58	7.80±0.48	7.60±0.74	7.30±0.75	7.20±0.82	6.95±0.96	6.85±0.94	6.65±1.11	6.44±1.07
尼莫地平	0.05	8.20±0.89	8.15±0.94	8.05±0.96	7.65±0.88	7.40±0.77	7.10±0.81	6.85±0.75	6.40±1.24	6.25±1.14	5.70±1.34*	5.30±1.16**

与缺血对照组比较：* $P<0.05$ ** $P<0.01$

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

表 4 蛭蛇通栓浸膏治疗给药对阻断大鼠大脑中动脉所致脑梗死面积的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Table 4 Therapeutic effects of ZSTS extractum on cerebral infarction area in rats with blocking middle cerebral artery ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(g·kg^{-1})	梗死组织质量/mg	大脑半球质量/mg	梗死组织质量/大脑半球质量/%	梗死组织减少/%
缺血对照	–	82.4±34.1	526.7±71.7	15.53±5.47	–
蛭蛇通栓浸膏	6	61.7±19.2	581.5±35.7	10.65±3.41*	31.4
	3	68.4±25.1	598.3±38.7	11.47±4.40	26.1
	1.5	68.3±21.2	553.7±86.8	12.58±4.45	19.0
尼莫地平	0.05	54.8±16.2	578.5±111.8	9.57±2.48**	38.4

与缺血对照组比较：* $P<0.05$ ** $P<0.01$

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

由表 3、4 结果可见，蛭蛇通栓浸膏高剂量组于给药后第 9、10 天明显改善大鼠的行为障碍，中、低剂量组有降低的趋势，但无统计学差别。蛭蛇通栓膏高剂量组民尼莫地平作用相当。蛭蛇通栓浸膏高剂量组和尼莫地平对阻断大鼠大脑中动脉引起的脑梗死有明显疗效。与改善行为障碍的结果一致。

2.3 蛭蛇通栓浸膏对大鼠血小板聚集功能的影响：选取体质量 200～250 g 雄性 Wistar 大鼠，随机分 5 组，给药组分别按 6、3、1.5 g/(kg·d) ig 给药，连续 10 d；对照组给予等容量的 1% CMC；阳性对照组 ig 阿司匹林 150 mg/(kg·d)，连续 5 d。均于实验前 1 d 给大鼠 sc 0.1% 盐酸肾上腺素 8×10^{-4} mL/g，共 2 次，间隔 6 h，其间（约 3 h）将大鼠浸入冰水中 5 min，处置后停食[2]。次日 ig 给药后 2 h，戊巴比妥钠腹腔麻醉，腹主动脉取血，以 3.8% 枸橼酸钠抗凝（抗凝剂与全血的比为 1∶9）。制备富血小板血浆（PRP）和贫血小板血浆（PPP），以 PPP 调 PRP（血小板数约为 3×10^5/mm^3）。采用比浊法在血小板聚集仪上观察对 ADP（终浓度为 0.005 mmol/L）、胶原、花生四烯酸（终浓度为 0.4 mmol/L）诱导剂引起血小板聚集的影响，根据描记曲线，计算血小板最大聚集百分率，结果见表 5。实验结果采用两组均数统计分析 t 检验。

表 5 蛭蛇通栓浸膏对大鼠血小板聚集功能的影响 ($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Effects of ZSTS extractum on platelet aggregation of rats ($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量/(g·kg^{-1})	动物/只	血小板最大聚集百分率/%		
			ADP	AA	胶原
对照	–	30	58.45±16.99	50.00±15.87	66.14±17.35
蛭蛇通栓浸膏	6	30	25.31±13.37***	21.67±13.45***	23.97±12.75***
	3	30	31.75±16.14**	25.00±10.14***	35.40±17.90**
	1.5	30	38.78±15.32*	37.91±14.25	48.85±23.39
阿司匹林	0.15	27	22.02±16.62***	14.17± 7.99***	20.73± 9.21**

与对照组比较：* $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ *vs* control group

结果表明，蛭蛇通栓浸膏多次给药能明显抑制由 ADP、胶原和花生四烯酸诱导的血小板聚集，并随剂量增加，作用增强。高剂量组与阿司匹林作用相当。

2.4 蛭蛇通栓浸膏对大鼠颈动脉血栓形成的影响：参考文献方法[2]，选用雄性 Wistar 大鼠，体质量 220～280 g，同实验 2.3 分组给药。均于末次给药 2 h 后，测定血栓形成时间（OT 值），结果见表 6。实验结果采用两组均数统计分析 t 检验。

结果表明，高、中剂量组的蛭蛇通栓浸膏多次 ig 给药能明显延长大鼠颈动脉血栓形成时间，与阿司匹林作用相当。

2.5 蛭蛇通栓浸膏对高分子右旋糖酐所致高黏滞血症大鼠全血黏度、血浆比黏度的影响：参考文献方法[2]，选用雄性 Wistar 大鼠，体质量 250～300 g，随机分为模型组、蛭蛇通栓浸膏给药组、阳性药对照药和对照组，蛭蛇通栓浸膏按 6、3、1.5 g/(kg·d) ig 给药，阳性对照组 ig 给予 2 g/(kg·d) 复方丹参，均连续 10 d，模型组 ig 给予等容量 1% CMC，除对照组外，均于末次给药后 1 h，分别静注 10% 高分子右旋糖酐（相对分子质量 3×10^5）注射液 1 mL/kg，造成高黏滞血症模型，20 min 后戊巴比妥钠腹腔麻醉，腹主动脉取血，以 3.8% 枸橼酸钠抗凝（抗凝剂与全血的比为 1∶9），在锥板血液黏度计（日产）上测定全血黏度，在毛细管黏度计上测定血浆比黏度，结果见表 7。实验结果采用两组均数统计分析 t 检验。

表 6 蛭蛇通栓浸膏对大鼠颈动脉血栓形成的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Table 6 Effects of ZSTS extractum on thrombosis of carotid artery in rats ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组 别	剂量/(g·kg^{-1})	OT 值/min
对照	—	14.17±2.22
蛭蛇通栓浸膏	6	19.65±4.26**
	3	18.04±3.07**
	1.5	16.02±1.99
阿司匹林	0.15	18.60±2.81**

与对照组比较：* $P<0.05$ ** $P<0.01$

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

表 7 蛭蛇通栓浸膏对高黏滞血症大鼠血液黏度的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Table 7 Effects of ZSTS extractum on whole blood viscosity of hyperviscosity rats ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组 别	剂量/(g·kg^{-1})	全血黏度/(mpa·s) 7.5 s^{-1}	18.8 s^{-1}	37.5 s^{-1}	75 s^{-1}	150 s^{-1}	血浆比黏度
模型	—	14.40±1.33△△△	8.30±0.94△△△	6.70±0.72△△△	5.73±0.50△△△	5.04±0.46△△△	1.88±0.29△△△
蛭蛇通栓浸膏	6	10.62±2.47***	6.02±1.64**	4.98±1.45**	4.43±1.17**	4.05±1.00*	1.37±0.27*
	3	11.22±2.68**	6.41±1.21**	5.56±0.95**	4.93±0.77*	4.54±0.68	1.48±0.46*
	1.5	12.12±2.87	6.91±1.30*	5.82±0.88*	5.29±0.75	4.89±0.69	1.57±0.37
复方丹参	2	11.46±2.41**	6.19±1.57**	5.09±1.26**	4.50±1.06**	4.06±1.00*	1.47±0.25*
对照组		6.72±1.54	3.74±0.41	3.14±0.43	2.84±0.35	2.64±0.31	0.98±0.27

与对照组比较：△△△ $P<0.001$；与模型组比较：* $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$

△△△ $P<0.001$ *vs* control group；* $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ *vs* model group

结果表明，静脉注射高分子右旋糖酐后，与对照组比较，模型对照组全血黏度、血浆比黏度明显升高，表明造成了高黏滞血症模型，蛭蛇通栓浸膏多次给药后，明显对抗各切速下的全血黏度和血浆比黏度的升高，并随剂量增加，作用增强。复方丹参亦明显降低各切速下的全血黏度和血浆比黏度。

2.6 蛭蛇通栓浸膏对大鼠血浆纤维蛋白原水平的影响：选取体质量 200～250 g 雄性 Wistar 大鼠，随机分组，给药组分别按 6、3、1.5 g/(kg·d) ig 给予蛭蛇通栓浸膏，对照组 ig 给予等容量的 1% CMC，阳性对照组 ig 给予溶栓胶囊 2 g/(kg·d)，连续 3 周，均于末次给药 2 h 后，戊巴比妥钠腹腔麻醉，腹主动脉取血，肝素抗凝，3 000 r/min 离心 20 min，取 0.1 mL 血浆和 4 mL 纤维蛋白原试剂盒的应用液混合，于室温静置 6 min，于紫外分光光度计，370 nm 波长处比浊，记录吸光度值（A），并计算纤维蛋白原量，结果见表 8。实验数据采用两组均数统计分析 t 检验。

纤维蛋白原质量浓度 $=A_{血浆标本}/A_{标准}\times$ 标准质量浓度 (2 000 mg/L)

结果表明，蛭蛇通栓浸膏多次给药，明显降低大鼠血浆纤维蛋白原的量，并随剂量增加作用增强，溶栓胶囊亦有类似作用。

表 8 蛭蛇通栓浸膏对大鼠血浆纤维蛋白原水平的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Table 8 Effects of ZSTS extractum on fibrinogen content in plasma of rats ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组 别	剂量/(g·kg^{-1})	纤维蛋白原质量浓度/(mg·L^{-1})
对照	—	4 089.7±487.2
蛭蛇通栓浸膏	6	3 153.8±269.2***
	3	3 376.9±444.6**
	1.5	3 576.9±756.4
溶栓胶囊	2	3 628.0±397.0*

与对照组比较：** $P<0.01$ *** $P<0.001$

** $P<0.01$ *** $P<0.001$ *vs* control group

2.7 蛭蛇通栓浸膏对麻醉犬颈内动脉流量的影响：成年健康杂种犬，静脉注射 3% 戊巴比妥钠麻醉 (30 mg/kg)，并按需要补充麻药以维持麻醉。分离右侧颈总动脉，沿颈总动脉向远心端分离颈内动脉和颈外动脉，用手术丝线结扎颈外动脉；分离左侧股动脉。分别于颈总动脉和股动脉放置合适的电磁流量计探头 (2.5～3.0 mm)，连接电磁流量计，用于测量血流量。分离右侧股动脉，插入充满 0.5% 肝

素生理盐水的聚乙烯管，测量血压。右侧股静脉插管，用于补液及补充麻药。沿腹中线开腹，十二指肠插管，用于给药。四肢插入针状电极，用于记录Ⅱ导联心电图。实验设 5 组，每组 6 只犬。手术完毕，稳定 30 min 后开始十二指肠给药，对照组给予蒸馏水，给药组按 3 个剂量 2、4、8 g/kg 给予蛭蛇通栓浸膏，阳性药组给予长春西汀 (0.02 g/kg)。给药体积均为 2 mL/kg。

记录给药前后颈内动脉血流量、股动脉血流量、收缩压、舒张压、平均动脉压、心率的变化，并计算出脑血管阻力。结果按配对-t 值法进行显著性测验。

2.7.1 对颈内动脉血流量的影响：十二指肠给予蛭蛇通栓 2、4、8 g/kg 后，麻醉犬颈内动脉血流量明显增加，呈一定的量效关系和时效关系，表明蛭蛇通栓能明显增加脑血流量。结果见表 9。

2.7.2 对股动脉血流量的影响：十二指肠给予蛭蛇通栓 2、4、8 g/kg 后，麻醉犬股动脉血流量无明显改变，表明蛭蛇通栓能选择性增加脑血流量。结果见表 10。

2.7.3 对麻醉犬心率及收缩压、舒张压、平均动脉压的影响：十二指肠给予蛭蛇通栓 2、4、8 g/kg 后，整个实验过程中麻醉犬心率及收缩压、舒张压、平均动脉压均无显著性改变，表明蛭蛇通栓对心率及血压无明显影响。结果见表 11～14。

表 9 蛭蛇通栓浸膏十二指肠给药对麻醉犬颈内动脉血流量的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Table 9 Effects of ZSTS extractum on blood flow of internal carotid artery in narcotic dogs by duodenum administration ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	剂量/(g·kg^{-1})	颈内动脉血流量/(mL·min^{-1})								
		给药前	给药后 15 min	给药后 30 min	给药后 45 min	给药后 60 min	给药后 90 min	给药后 120 min	给药后 150 min	给药后 180 min
对照	−	24.0±6.1	23.8±6.4	23.7±6.3	23.1±6.6	22.5±6.1	23.6±5.7	23.5±5.4	23.8±5.4	24.2±5.9
			△−0.2±0.6	−0.3±0.4	−1.0±1.2	−1.5±1.6	−0.4±1.0	−0.5±1.3	−0.3±1.4	0.2±1.5
蛭蛇通栓浸膏	2	26.9±2.3	27.8±1.9	27.7±1.7	28.3±2.4*	28.1±2.6	30.2±3.7*	28.5±2.8	27.8±1.7	27.7±1.4
			△ 0.8±1.0	0.8±0.8	1.3±1.0	1.2±1.7	3.2±2.8	1.6±2.1	0.9±1.2	0.8±2.0
	4	24.9±8.0	27.1±7.9	28.1±7.1	29.5±7.3**	28.7±9.3**	28.1±8.4*	28.9±9.4**	28.7±9.1*	27.7±8.8*
			△ 2.2±2.3	3.2±2.8	4.6±2.0	3.8±2.3	3.2±2.7	4.0±2.0	3.8±2.7	2.8±2.5
	8	27.6±6.3	28.7±6.6*	30.8±6.9*	33.6±8.1**	33.7±8.3**	33.8±7.9**	31.3±6.2**	30.6±6.8*	30.2±6.8
			△ 1.1±1.0	3.2±2.0	6.0±3.5	6.1±3.0	6.2±2.7	3.7±1.5	3.0±2.7	2.6±2.6
长春西汀	0.02	22.3±5.6	23.1±4.9	26.4±6.7**	28.7±8.3**	28.3±6.9**	29.0±8.5**	26.8±7.3**	23.9±5.5**	23.5±5.9
			△ 0.9±1.9	4.1±2.0	6.4±3.7	6.1±2.5	6.8±4.0	4.5±1.9	1.7±0.8	1.2±1.2

△表示给药前与给药后的差值，与给药前比较：* $P<0.05$ ** $P<0.01$

△ shows difference value before and after administration, * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *vs* before administration

表 10 蛭蛇通栓浸膏十二指肠给药对麻醉犬股动脉血流量的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Table 10 Effects of ZSTS extractum on blood flow of femoral artery in narcotic dogs by duodenum administration ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	剂量/(g·kg^{-1})	股动脉血流量/(mL·min^{-1})								
		给药前	给药后 15 min	给药后 30 min	给药后 45 min	给药后 60 min	给药后 90 min	给药后 120 min	给药后 150 min	给药后 180 min
对照	−	33.7± 8.5	33.4± 8.9	33.0± 9.3	32.8± 9.6	33.4± 9.5	33.6± 8.3	33.0± 8.3	32.9± 7.8	33.2± 8.6
			△−0.3± 0.7	−0.7± 1.3	−0.9± 1.2	−0.3± 1.3	−0.1± 1.2	−0.7± 0.7	−0.8± 0.8	−0.5± 0.8
蛭蛇通栓浸膏	2	36.8± 5.0	35.7± 3.9	36.6± 3.9	37.4± 4.4	37.2± 4.4	37.4± 4.3	37.8± 4.1	38.1± 5.1	38.0± 5.3
			△−1.0± 1.5	−0.1± 2.4	0.6± 4.3	0.5± 4.6	0.7± 4.2	1.1± 2.5	1.3± 2.6	1.3± 2.8
	4	41.9± 9.6	40.5± 8.6	40.1± 8.2	40.3± 8.1	41.2± 9.1	40.3± 8.3	40.0± 8.0	40.7± 9.3	40.6± 9.3
			△−1.4± 1.4	−1.8± 1.8	−1.7± 2.3	−0.8± 1.3	−1.6± 3.3	−1.9± 3.9	−1.3± 2.2	△−1.4± 2.3
	8	45.4± 8.0	45.9± 8.7	44.5± 8.9	44.5± 8.6	44.1± 9.2	44.4± 9.9	43.9± 9.8	44.4±10.4	45.9±10.1
			△ 0.6± 2.9	−0.9± 2.7	−0.8± 1.6	−1.3± 2.2	−0.9± 3.4	−1.4± 3.3	−1.0± 3.8	0.5± 3.3
长春西汀	0.02	44.8±15.2	43.8±14.4	44.2±14.9	43.5±14.1	43.8±13.8	43.7±14.2	44.7±14.3	42.7±13.0	44.0±15.7
			△−1.0± 2.1	−0.6± 1.0	−1.3± 2.1	−1.0± 2.5	−1.1± 2.3	−0.1± 2.0	−2.1± 2.7	−0.8± 3.7

表 11 蛭蛇通栓浸膏十二指肠给药对麻醉犬心率的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Table 11 Effects of ZSTS extractum on heart rate of narcotic dogs by duodenum administration ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	剂量/(g·kg^{-1})	心率/(次·min^{-1})								
		给药前	给药后 15 min	给药后 30 min	给药后 45 min	给药后 60 min	给药后 90 min	给药后 120 min	给药后 150 min	给药后 180 min
对照	−	140.8±30.2	142.0±28.1	140.1±25.3	137.7±26.4	139.0±27.6	149.7±29.2	145.6±32.0	142.3±37.4	139.2±44.3
			△ 1.2± 9.2	−0.7±16.5	−3.1±21.8	−1.8±22.2	8.9±22.5	4.8±29.9	1.5±36.9	−1.6±44.6
蛭蛇通栓浸膏	2	144.9±37.5	147.6±35.1	152.0±27.8	151.4±23.5	143.2±20.2	140.5±26.4	141.7±29.4	143.6±29.9	150.3±27.8
			△ 2.7±10.0	7.1±13.5	6.5±17.1	−1.7±22.1	−4.3±11.6	−3.2±18.0	−1.3± 9.0	5.4±16.0
	4	164.6±21.9	162.1±20.9	162.0±18.7	164.1±22.7	168.1±21.2	156.2±27.0	163.2±20.5	170.2±35.0	161.3±28.7
			△−2.5± 3.3	−2.6± 5.8	−0.5±12.4	3.6±17.2	−8.4±20.8	−1.4±17.4	5.7±28.9	−3.3±18.9
	8	161.1±30.3	164.3±31.6	162.5±24.1	161.6±26.5	160.1±26.8	158.8±27.4	162.7±30.6	159.6±30.6	156.9±27.8
			△ 3.3± 4.9	1.5± 9.9	0.5±10.4	−1.0±13.7	−2.3±12.4	1.6±15.3	−1.4±14.7	−4.2±10.3
长春西汀	0.02	146.2±32.1	142.3±38.3	144.2±37.4	139.7±37.6	142.2±42.1	140.0±37.8	145.8±41.1	146.4±22.6	140.1±24.4
			△−3.9±12.9	−2.0± 9.5	−6.5±14.1	−4.0±20.1	−6.2±21.7	−0.4±18.2	0.2±25.4	−6.1±15.4

表 12 蛭蛇通栓浸膏十二指肠给药对麻醉犬收缩压的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Table 12 Effects of ZSTS extractum on systolic blood pressure of narcotic dogs by duodenum administration ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	剂量/(g·kg^{-1})	收缩压/mmHg								
		给药前	给药后 15 min	给药后 30 min	给药后 45 min	给药后 60 min	给药后 90 min	给药后 120 min	给药后 150 min	给药后 180 min
对照	−	147.1±11.9	146.0± 5.4	144.7±15.5	146.8± 9.6	146.1±10.4	148.9±13.5	145.0±10.2	141.8±10.7	144.8± 8.7
			△−1.2±10.6	−2.4±18.4	−0.4±16.6	−1.0±17.5	1.7±15.1	−2.1±19.5	−5.3±16.5	−2.3±11.6
蛭蛇通栓浸膏	2	135.8±43.0	136.2±43.0	134.1±47.0	137.9±40.2	133.5±38.8	133.6±36.7	138.2±36.5	135.1±33.9	138.2±35.0
			△ 0.4± 2.2	−1.7± 9.1	2.2± 5.8	−2.3±11.3	−2.2±12.8	2.5±15.6	−0.7±15.2	2.4±13.0
	4	143.0±15.2	140.6±27.0	144.8±26.8	150.9±18.0	147.5±11.4	150.3±18.8	159.6±18.2	159.3±23.2	153.9±19.7
			△−2.4±15.6	1.9±18.6	7.9±12.2	4.5± 7.4	7.3±12.4	16.6±17.1	16.3±22.9	10.9±18.4
	8	148.9±27.4	153.0±22.4	151.4±24.6	154.8±27.6	148.9±27.8	149.7±26.2	147.1±25.9	150.3±32.8	147.4±26.9
			△ 4.1±11.3	2.6±14.5	5.9± 8.8	0.0± 9.6	0.8± 7.8	−1.7±22.3	1.5±28.5	−1.4±19.2
长春西汀	0.02	132.5±31.1	127.5±29.0	139.1±38.5	139.8±37.5	138.5±36.0	139.2±39.1	136.3±35.2	136.2±38.1	135.3±31.0
			△−5.0±6.5	6.6±17.0	7.3±14.2	6.0±11.4	6.7±17.4	3.8±12.4	3.7±13.0	2.8±12.4

表 13 蛭蛇通栓浸膏十二指肠给药对麻醉犬舒张压的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Table 13 Effects of ZSTS extractum on diastolic blood pressure of narcotic dogs by duodenum administration ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	剂量/(g·kg^{-1})	舒张压/mmHg								
		给药前	给药后 15 min	给药后 30 min	给药后 45 min	给药后 60 min	给药后 90 min	给药后 120 min	给药后 150 min	给药后 180 min
对照	−	116.9±13.3	112.2±25.8	114.3±18.6	114.5±19.6	114.9±16.4	119.2±10.2	116.2±15.4	112.6±10.2	113.8±13.8
			△−4.7±14.9	−2.6±13.4	−2.4±17.3	−2.0±14.9	2.3±15.4	−0.7±15.0	−4.3±13.5	−3.1±10.1
蛭蛇通栓浸膏	2	93.5±33.5	94.0±34.7	98.2±34.6	100.3±34.1*	100.1±31.4	97.2±29.6	98.2±30.4	98.1±27.5	100.0±29.0
			△ 0.5± 1.8	4.7± 4.7	6.8± 5.5	6.6±10.2	3.7± 8.5	4.7±14.3	4.6±10.4	6.5± 7.2
	4	100.1±12.3	97.5±24.5	100.6±24.3	109.1±16.6*	105.3± 9.2	110.4±16.6*	116.9±16.8*	117.2±21.9	111.0±18.7
			△−2.6±13.7	0.5±14.5	9.0± 8.3	5.2± 7.7	10.3± 9.5	16.8±13.7	17.1±17.2*	10.9±11.4*
	8	107.5±23.0	112.0±21.2	111.4±20.4	110.0±23.3	108.1±23.2	105.9±20.5	107.5±22.4	106.4±27.7	103.3±23.7
			△ 4.5± 6.6	3.8± 9.1	2.5± 6.8	0.5± 8.9	−1.6± 8.6	−0.1±18.2	−1.1±24.8	−4.3±17.9
长春西汀	0.02	95.8±19.4	93.2±17.2	96.7±21.2	97.4±21.2	97.6±20.5	100.4±22.5	101.0±22.8	103.0±25.2	100.0±15.8
			△−2.7± 4.8	0.8± 2.7	1.5± 4.1	1.8± 5.2	4.6± 5.9	5.1± 7.4	7.2±10.2	4.2± 6.7

与给药前比较：* $P<0.05$

* $P<0.05$ *vs* before administration

表 14 蛭蛇通栓浸膏十二指肠给药对麻醉犬平均动脉压的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Table 14 Effects of ZSTS extractum on mean arterial blood pressure of narcotic dogs by duodenum administration ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	剂量/(g·kg^{-1})	平均动脉压/mmHg								
		给药前	给药后 15 min	给药后 30 min	给药后 45 min	给药后 60 min	给药后 90 min	给药后 120 min	给药后 150 min	给药后 180 min
对照	−	128.3±11.5	125.7±15.7	126.3±15.9	126.7±14.1	126.8±11.6	130.1± 7.6	126.9±10.8	123.7± 6.6	124.8± 9.2
			△−2.7± 8.8	−2.0±14.7	−1.7±16.3	−1.5±15.4	1.8±15.3	−1.5±16.6	−4.7±15.1	−3.5±11.7
蛭蛇通栓浸膏	2	109.2±37.4	109.6±38.3	111.5±39.3	114.0±37.0	112.4±34.1	110.4±33.0	113.1±34.0	111.0±30.4	113.6±31.9
			△ 0.5± 1.5	2.3± 4.8	4.9± 4.8	3.2± 9.1	1.2± 8.8	3.9±13.2	1.8±11.4	4.5± 8.5
	4	119.6±18.6	113.4±24.6	116.9±24.5	124.9±17.0	120.6± 8.6	124.8±17.0	130.7±17.9	131.0±21.7	127.0±18.9
			△−6.2± 8.7	−2.6±10.7	5.3± 5.9	1.1±12.0	5.3± 7.1	11.2±11.6	11.4±14.0	7.5±11.0
	8	122.9±24.3	126.9±21.0	126.2±21.9	126.3±23.5	122.8±24.5	122.6±22.1	122.0±23.4	122.7±29.2	120.0±24.5
			△ 4.0± 8.4	3.3±10.5	3.4± 7.1	−0.1± 8.8	−0.3± 8.4	−0.8±19.5	−0.2±25.7	−2.9±18.3
长春西汀	0.02	110.4±23.1	107.5±21.1	114.9±29.0	114.6±27.8	114.5±26.3	116.1±28.6	114.8±26.9	116.1±29.4	113.5±20.6
			△−3.0± 3.7	4.4±10.1	4.2± 8.3	4.1± 5.9	5.7± 8.6	4.3± 7.8	5.6±10.6	3.1± 8.1

2.7.4 对脑血管阻力的影响：十二指肠给予蛭蛇通栓 2、4、8 g/kg 后，麻醉犬颈内动脉血管阻力明显降低，表明蛭蛇通栓明显降低脑血管阻力。结果见表 15。

3 讨论

脑栓塞是中老年的常见病，具有发病急、发病率高、致残率高和复发率高等特点。发生原因主要是由于脑组织局部动脉血流灌注减少或突然中断，使供血、供氧减少，造成该供血区脑组织损伤，出现一系列生化代谢异常，生理功能丧失，病理形态改变等。近年国外研究人员提出了脑缺血后病理生理机制的新理论，即损伤级联反应（cascade of damage）。并据此确立了两大治疗原则：一是恢复脑细胞供血，一是保护脑细胞。实验结果显示，蛭蛇通栓浸膏能选择性地增加脑血流量，降低脑血管阻力，表明能扩张脑血管，增加梗死区周围的血液供应，预防

表 15 蛭蛇通栓浸膏十二指肠给药对麻醉犬脑血管阻力的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Table 15 Effects of ZSTS extractum on cerebral vascular resistance of narcotic dogs by duodenum administration ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	剂量/(g·kg^{-1})	脑血管阻力/(mmHg·min·mL^{-1})								
		给药前	给药后 15 min	给药后 30 min	给药后 45 min	给药后 60 min	给药后 90 min	给药后 120 min	给药后 150 min	给药后 180 min
对照	—	5.59±1.25	5.62±1.71	5.69±1.73	5.97±2.07	6.06±1.90	5.86±1.78	5.72±1.72	5.54±1.66	5.48±1.60
			0.02±0.53	0.09±0.63	0.38±0.96	0.47±0.80	0.26±0.92	0.13±0.69	−0.06±0.72	−0.12±0.53
蛭蛇通栓浸膏	2	4.09±1.49	3.95±1.40	4.05±1.48	4.08±1.42	4.08±1.45	3.80±1.43*	4.06±1.42	4.01±1.17	4.10±1.16
			−0.14±0.17	−0.05±0.11	−0.02±0.28	−0.01±0.41	−0.30±0.27	−0.03±0.30	−0.08±0.46	0.00±0.46
	4	5.24±1.98	4.42±1.39*	4.30±1.02	4.46±1.27	4.75±2.25*	4.76±1.48	5.11±2.51	5.13±2.43	5.14±2.41
			−0.81±0.76	−0.93±1.25	−0.77±0.85	−0.49±0.41	−0.48±0.76	−0.13±0.72	−0.10±0.84	−0.10±0.70
	8	4.81±2.05	4.79±2.00	4.34±1.47	4.06±1.71*	3.92±1.55*	3.83±1.24*	4.02±1.00	4.13±1.15	4.13±1.12
			−0.02±0.32	−0.47±0.74	−0.75±0.68	−0.89±0.64	−0.98±0.83	−0.79±1.21	−0.68±1.14	−0.68±1.03
长春西汀	0.02	5.30±1.81	4.93±1.64	4.60±1.57*	4.25±1.43**	4.24±1.33**	4.27±1.52**	4.61±1.64**	5.18±1.94	5.18±1.70
			−0.37±0.48	−0.70±0.51	−1.05±0.40	−1.06±0.49	−1.03±0.43	−0.69±0.38	−0.12±0.54	−0.12±0.40

与给药前比较：* $P<0.05$ ** $P<0.01$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ *vs* before administration

再梗死；降低血液黏度，抑制血小板聚集，延长血栓形成的时间，能使血流加快，减少在血管壁的黏附，改善微循环，使频临死亡的脑细胞功能恢复。因此，蛭蛇通栓胶囊通过多组分、多层次、多靶点、多环节共同作用于脑血管疾病的不同病理环节，能促进脑功能的恢复，改善脑梗死大鼠的行为障碍，减少脑梗死面积，对脑缺血有明显治疗作用。进一步的分子作用机制还有待继续研究。

参考文献：

[1] 徐淑云. 药理实验方法学 [M]. 北京：人民卫生出版社，1991.

[2] 陈 奇. 中药药理研究方法学 [M]. 北京：人民卫生出版社，1993.

赤芍总苷对大鼠急性心肌缺血的影响

孙英莲[1]，王英军[1]，许荔新[2]

（1. 吉林省中医药科学院，吉林 长春 130021；2. 白求恩医科大学制药厂，吉林 长春 130012）

赤芍为毛茛科植物芍药 *Paeonia* lactiflora *Pall.* 或川赤芍 *P. veitchii* Lynch 的干燥根，味苦，性微寒，入肝经。具有清热凉血、散瘀止痛功效，用于温毒发斑，吐血衄血，目赤肿痛，肝郁胁痛等症。赤芍总苷为赤芍的主要成分，赤芍总苷具有抗凝、抗血栓、抗血小板聚集等作用。为进一步探讨赤芍总苷对心血管系统的影响，本实验研究赤芍总苷对异丙肾上腺素或垂体后叶素所致大鼠心肌缺血的保护作用。

1 材料

1.1 药物：赤芍总苷，由吉林大学药学院化学室提供，批号 20030802，1 g 总苷相当于 51.0 g 生药，浅黄棕色粉末。香丹注射液，由成都上台有限公司生产，批号 030506。盐酸异丙肾上腺素注射液，由上海和丰制药厂生产，批号 030201。心肌三酶测定试剂药盒南京建成生物工程研究所产品。

1.2 动物：健康 Wistar 大鼠，体质量 250～300 g，雌雄兼用，由中国人民解放军农牧大学实验动物中心提供。

1.3 仪器：ECG—6511 心电图机，上海光电医用电子仪器有限公司产品。

2 方法与结果

2.1 赤芍总苷对异丙肾上腺素致大鼠心肌坏死的影响[1]：健康 Wistar 大鼠，随机分为 5 组，分别为模型组、香丹注射液（1.4 mL/kg）组和赤芍总苷（35.0、17.5、8.75 mg/kg）组，连续尾 iv 给药 5 d，给药后第 2 天麻醉动物描记各组动物正常心电图后，于药后第 3 天，sc 异丙肾上腺素 8.5 mg/kg，连续 2 d，第 5 天 iv 给药后 30 min，再次 sc 异丙肾上腺素 2 mg/kg，描记 sc 异丙肾上腺素 30 s 及 35 min 的Ⅱ导联心电图，观察心率、ST 段及 T 波的变

收稿日期：2009-03-20

作者简介：孙英莲（1964—），吉林省长春市人，从事中药药理研究。E-mail：eliannol@sina.com