

- 21(8): 18-19.
- [5] 白长川, 孙旭娟, 李卫平, 等. 和胃饮合剂促胃动力作用实验研究 [J]. 中草药, 2008, 39(9): 1374-1377.
- [6] 衡先培, 赵学军, 杨 鸿, 等. 胜红丸加减方治疗糖尿病性胃轻瘫 37 例研究 [J]. 山东中医药杂志, 2003, 22(11): 650-652.
- [7] 戎士玲, 李佃贵, 范红梅, 等. 凉润通络中药对糖尿病胃轻瘫患者血从痰淤入手治疗 DGP 血清胃泌素及体表胃电图的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(11): 976-978.
- [8] 傅珍春, 黄妙珍. 枳实消痞颗粒治疗大鼠糖尿病性胃肠病作用机制的实验研究 [J]. 杭州师范学院学报: 医学版, 2007, 27(6): 396-399.
- [9] Parkman H P, Hasler W L, Fisher S L, et al. American gastroenterological association medical position statement: diagnosis and treatment of gastroparesis [J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5): 1589-1591.
- [10] 刘 静, 肖 文, 王定海, 等. 糖尿病性腹泻患者血清胃泌素、血浆胃动素和生长抑素的变化及其临床意义 [J]. 兰州医学院学报, 2002, 28(3): 55-57.
- [11] Naslund E, Barkeling B, King N, et al. Energy intake and appetite are suppressed by glucagon-like peptide are suppressed by glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in obese men [J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999, 23: 304-311.
- [12] 莫剑忠, 王承党. 胃肠激素对胃运动的调节作用 [J]. 中华消化杂志, 2005, 25(6): 379-381.
- [13] Carlsson A, Sundkvist G. Insulin and glucagon secretion with slowly progressing autoimmune diabetes (LA-DA) [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(1): 76-80.
- [14] Shah P, Vella A, Basu A, et al. Lack of suppression of glucagons contributes to postprandial hyperglycemia in subjects with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(11): 4053-4059.
- [15] 杨 蓬, 韩玉麒, 程晓芸, 等. 胰高血糖素与 2 型糖尿病的相关性研究 [J]. 同济大学学报: 医学版, 2005, 26(6): 50-53.

沙棘提取物对急性血瘀模型大鼠血液流变学及血栓形成的影响

李路平¹, 岳海涛², 李天舒³, 吕文伟^{3*}, 路萌萌⁴

(1. 吉林大学中日联谊医院 药剂科, 吉林 长春 130031; 2. 白求恩医科大学制药厂, 吉林 长春 1300123;
3. 吉林大学白求恩医学院 实验机能中心, 吉林 长春 130021; 4. 吉林大学口腔医学院, 吉林 长春 130021)

摘 要:目的 研究沙棘提取物对急性血瘀模型大鼠血液流变学及实验性血栓形成的影响。方法 采用大剂量肾上腺素加冰浴法制备大鼠急性血瘀模型, 观察血液流变学各指标的变化; 采用电刺激颈动脉血栓形成模型, 观察沙棘提取物对大鼠实验性血栓形成的影响。结果 与对照组比较, 沙棘提取物 4.8 g/kg 组颈总动脉血栓形成的时间显著延长 ($P < 0.05, 0.01$); 与血瘀模型组相比较, 沙棘提取物 4.8 g/kg 组体外血栓的长度减少, 血栓的干、湿质量降低 ($P < 0.05, 0.01$), 血小板聚集率降低 ($P < 0.05, 0.01$), 红细胞压积降低 ($P < 0.01$), 凝血时间延长 ($P < 0.05, 0.01$), 血液黏度降低 ($P < 0.05, 0.01$)。结论 沙棘提取物具有抑制血瘀模型大鼠血栓形成及改善血瘀模型大鼠血液流变学作用。

关键词:沙棘; 血液流变学; 血栓; 血小板; 凝血时间

中图分类号:R286.1 **文献标识码:**A **文章编号:**0253-2670(2010)02-0272-03

沙棘 *Hippophae rhamnoides* L. 为胡颓子科酸刺属的灌木或小乔木, 别名醋柳、黑刺、酸刺。《中药大辞典》记载沙棘具有活血散瘀、化痰宽胸、补脾健胃、生津止渴之功效。在我国资源丰富, 具有相当高的药用价值^[1]。在抗心肌缺血、缺氧、抗心律失常和改善心肌细胞等方面具有明显作用^[2]。本实验采用 sc 肾上腺素加冰浴法制备大鼠血瘀模型, 观察沙棘提取物对大鼠血液流变学和实验性血栓形成的影响, 旨在探讨沙棘抗血栓形成及其可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂: 沙棘提取物 (含 10% 沙棘黄酮), 由白求恩医科大学制药厂提供; 步长脑心通胶囊 (批号 060823), 由陕西咸阳步长制药有限公司

提供; 盐酸肾上腺素注射液 (批号 4A09006), 由上海禾丰制药有限公司提供; ADP (批号 000313), 由上海伯奥生物科技有限公司提供。

1.2 动物: 健康 Wistar 大鼠, 雌雄兼用, 体质量 250~300 g, 由吉林大学基础医学院动物实验研究中心提供。

1.3 仪器: LDZ5-2 型离心机 (北京医用离心机厂), DT-500 型电子天平 (常熟双杰测试仪器厂), BT87-3 实验性体内血栓形成仪 (包头医学院心血管研究室制造), LBY-S5 体外血栓形成仪、LBY-N6A 旋转式血液黏度计、LBY-NJ2 全自动四通道血小板聚集仪均为北京普利生集团产品。

1.4 指标测定

* 收稿日期: 2009-06-05

作者简介: 李路平 (1962—), 男, 吉林长春人, 主管药师, 主要从事新药研究。Tel: (0431) 84637696

* 通讯作者 吕文伟 Tel: (0431) 85619754

1.4.1 大鼠体内血栓形成时间的测定:取 50 只大鼠,雌雄各半,体质量为 250 ~ 300 g,随机分为 5 组,即对照组、阳性药组(步长脑心通 2 g/kg)及沙棘提取物高、中、低剂量(8、4、2 g/kg)组。各组每天 ip 给药 1 次(对照组给予等容积生理盐水),连续给药 7 d 后,ip 水合氯醛(0.3 g/kg)麻醉大鼠,仰卧位固定于鼠板上,颈部正中切口,分离右侧颈总动脉约 15 mm,将体内血栓形成测定仪的刺激电极和温度传感器探头置于颈总动脉上,刺激电极位于近心端,用 2 mA 电流刺激血管 5 min 以损伤动脉内皮,记录因动脉管腔内血栓形成阻断血流的时间,即血栓形成时间。

1.4.2 大鼠体外血栓形成的测定:取 50 只大鼠,雌雄各半,体质量 250 ~ 300 g,随机分为 5 组,即血瘀模型组、阳性药组(步长脑心通 2 g/kg)及沙棘提取物高、中、低剂量(8、4、2 g/kg)组。各组每天 ip 给药 1 次(血瘀模型组给予等容积生理盐水),连续给药 7 d,末次给药后,大鼠 sc 肾上腺素(0.09 mL/kg),共 2 次,间隔 4 h,并在首次注射肾上腺素 2 h 后将大鼠浸浴冰水中 5 min。各组动物禁食不禁水 12 h。大鼠 ip 水合氯醛(0.3 g/kg)麻醉,腹主动脉取血 1.8 mL,注入硅化胶管中,将胶管两端口对齐形成环状,用硅胶套管固定,置于体外血栓仪上,旋转 15 min 停机,取出血栓,测量血栓长度。滤纸吸净血栓水分,称质量,测得血栓湿质量。将血栓放入烘箱,64 °C 烘烤 20 min,称质量,即为血栓干质量。

1.4.3 大鼠血小板聚集率及凝血时间的测定:取血瘀模型各组大鼠,ip 水合氯醛(0.3 g/kg)麻醉,腹主动脉取血 2.7 mL/只,枸橼酸钠抗凝(抗凝剂与血液比例为 1:9),缓慢混匀,离心(1 500 r/min) 5 min,吸取上清,即为富血小板血浆(PRP)。将余下的血浆继续离心(3 000 r/min) 10 min,吸取上清,即为贫血小板血浆(PPP)。分别取 200 μ L 的 PPP 和 PRP 放入比浊管中,将含 PPP 的比浊管放入聚集仪的测定孔中,调零,然后放入含有 PRP 的比浊管,向 PRP 中加入 15 μ L 的 ADP,开始测量血小板聚集率。采用玻片法测定血瘀模型大鼠的凝血时间。

1.4.4 大鼠血液黏度、红细胞压积的测定:取血瘀模型各组大鼠,ip 水合氯醛(0.3 g/kg)麻醉,腹主动脉取血 2 mL,注入含有肝素(抗凝剂与血液比例为 1:9)的试管中,充分混匀,取血测量血液黏度。用微量毛细管法测红细胞压积。

1.5 统计方法:数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,均值比较采用 t

检验。

2 结果

2.1 沙棘提取物对大鼠体内血栓形成的影响:与对照组比较,步长脑心通 2 g/kg 组,沙棘提取物 4、8 g/kg 组颈总动脉血栓形成的时间显著延长($P < 0.05, 0.01$),说明沙棘提取物能抑制血栓的形成,并具有剂量依赖性,结果见表 1。

表 1 沙棘提取物对大鼠体内血栓形成时间的影响
($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of extracts from *H. rhamnoides* on thrombosis time of rats in vivo ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	血栓形成时间/s
对照	-	724.50 ± 181.99
步长脑心通	2	897.75 ± 186.88 *
沙棘提取物	2	884.75 ± 117.75
	4	1 004.38 ± 154.72 *
	8	1 332.75 ± 307.73 **

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

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

2.2 沙棘提取物对大鼠体外血栓形成的影响:与血瘀模型组相比较,步长脑心通 2 g/kg 组,沙棘提取物 4、8 g/kg 组体外血栓的长度缩短,血栓的干、湿质量降低($P < 0.05, 0.01$),结果见表 2。

表 2 沙棘提取物对大鼠体外血栓形成的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect of extracts from *H. rhamnoides* on thrombosis of rats in vitro ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	血栓长度/cm	血栓湿质量/g	血栓干质量/g
对照	-	12.15 ± 2.22	0.53 ± 0.11	0.16 ± 0.05
步长脑心通	2	9.21 ± 1.31 *	0.39 ± 0.07 *	0.12 ± 0.03 *
沙棘提取物	2	10.71 ± 1.99	0.45 ± 0.06	0.13 ± 0.02
	4	9.25 ± 1.43 *	0.35 ± 0.09 *	0.10 ± 0.03 *
	8	8.33 ± 1.71 *	0.34 ± 0.05 **	0.12 ± 0.04 **

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

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

2.3 沙棘提取物对大鼠血小板聚集率、凝血时间的影响:与血瘀模型组比较可以看出,沙棘提取物 4、8 g/kg 组血小板聚集率降低($P < 0.05, 0.01$),凝血时间延长($P < 0.05, 0.01$),结果见表 3。

2.4 沙棘提取物对大鼠血液黏度及红细胞压积的影响:与血瘀模型组相比较,沙棘提取物 4、8 g/kg 组均可降低血瘀模型大鼠的血液黏度、红细胞压积($P < 0.05, 0.01$),结果见表 4。

3 讨论

现代药理学实验证明,血管内皮细胞的损伤、血小板活化因子(PAF)的释放、血液凝固性的增高、纤溶活性降低、血液黏滞性增大、血流状态的改变等因素均是血栓形成的重要原因。血栓形成的过程,

表 3 沙棘提取的对大鼠血小板聚集率和凝血时间的影响
($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 3 Effect of extracts from *H. rhamnoides* on platelet aggregation rate and clotting time of rats
($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组 别	剂量/(g·kg ⁻¹)	最大聚集率/%	凝血时间/s
模型	-	77.63 ± 11.29	169.50 ± 23.31
步长脑心通	2	60.38 ± 10.21 *	208.75 ± 28.45 *
沙棘提取物	4	66.13 ± 9.52	189.13 ± 34.71
	8	63.75 ± 8.52 *	210.88 ± 37.93 *
	16	55.63 ± 8.63 **	216.75 ± 24.21 **

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

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

表 4 沙棘提取物对大鼠血液黏度和红细胞压积的影响
($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 4 Effect of extracts from *H. rhamnoides* on blood viscosity and hematocrit of rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组 别	剂量/(g·kg ⁻¹)	血液黏度/(mPa·s)		红细胞压积/%
		高切	低切	
模型	-	12.25 ± 2.37	6.50 ± 1.51	58.88 ± 9.42
步长脑心通	2	9.88 ± 1.64 *	5.25 ± 1.04 *	42.13 ± 7.64 **
沙棘提取物	2	10.25 ± 1.67	5.50 ± 0.76	49.50 ± 10.07
	4	9.38 ± 1.19 *	4.88 ± 0.99 *	45.75 ± 8.88 **
	8	8.25 ± 1.28 **	5.63 ± 1.06 **	47.13 ± 8.04 **

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

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

首先是血小板聚集形成血小板血栓,随后启动凝血机制,在各种凝血因子参与下,形成纤维蛋白,最终导致血栓形成^[3]。本实验通过用直流电连续刺激大鼠颈总动脉和用体外血栓仪造成血栓模型,发现沙

棘提取物中、高两个剂量(4、8 g/kg)具有抑制血栓形成的作用。

血小板的聚集需要纤维蛋白原、Ca²⁺及血小板膜上 GP b/ a 的参与。在未受刺激的静息血小板膜上的 GP b/ a 并不能与纤维蛋白原结合。在致聚剂 ADP 的激活下,GP b/ a 分子上的纤维蛋白原受体暴露,在 Ca²⁺的作用下纤维蛋白原可与之结合,从而连接相邻的血小板,充当聚集的桥梁,使血小板聚集成团^[4]。本实验结果表明,沙棘提取物具有抑制 ADP 诱导的血小板聚集作用。

全血低切黏度表示血液在毛细血管中流动的情况,红细胞处于聚集状态。全血高切黏度表示血液在大血管中流动的情况,红细胞处于分散状态。红细胞压积是影响全血黏度重要的因素,红细胞压积的增加,可成倍地增加血液黏度。本实验结果表明,沙棘提取物具有降低血液黏度和红细胞压积的作用。综上所述,沙棘提取物可抑制血小板聚集、改善血液流变学特性,具有活血化瘀的作用。

参考文献:

- [1] 雷鸣鸣,沈 异,周健全,等.沙棘的药用成分及其对心血管系统影响的研究进展[J].四川中医,2004,22(9):26-28.
- [2] 邓小娟,可传领,刘 忠,等.沙棘的药理作用研究进展[J].中国药业,2009,10(1):63-64.
- [3] 徐鹏夫,阚红卫,黄世福,等.心适注射液抗动脉血栓作用机制及其对大鼠血液流变学的研究[J].中国临床药理学与治疗学,2008,13(12):1392-1395.
- [4] 黄永军,潘文军,牟孝硕.补阳还五注射液对大鼠血液流变学及大鼠实验性血栓的影响[J].沈阳药科大学学报,2006,23(10):672-675.

天津中草药杂志社开通网上在线投稿系统

天津中草药杂志社编辑出版的 4 种期刊《中草药》、Chinese Herbal Medicines、《现代药物与临床》(原刊名《国外医药·植物药分册》)、《药物评价研究》(原刊名《中文科技资料目录·中草药》)为提高稿件处理效率,更好地为广大读者和作者服务,从 2010 年 1 月开始,中草药杂志社开通网上在线投稿系统。

1. 在线投稿请登陆天津中草药杂志社网站:<http://www.中草药杂志社.中国>或 www.tiprpress.com 点击进入 4 刊网页,在页面左侧有“作者登录”链接,第一次登陆按操作说明注册后进行在线投稿;作者可通过点击“作者登录”进行稿件查询。

2. 原则上不再采用电子邮件、纸质投稿。

在此,对广大作者、读者和编委对本刊长期以来的支持表示深深的感谢!