

蒙药萨木普勒诸尔布等对血小板聚集性及实验性动脉血栓形成的影响

包头医学院心血管研究室 李增晔 刘凤鸣 覃建民 石 山

内容提要 本文报道治疗脑血管病具有显著疗效的蒙药传统方剂, 萨木和扎冲对阈剂量胶原、ADP、AA诱导的家兔及大鼠体内外血小板聚集性, 大鼠实验性动脉血栓形成, 均具有显著的抑制作用。表现为聚集抑制率增高, 坡度降低和血栓形成时间延长, 并呈现明显的时效和量效反应关系。萨木与扎冲合用的作用强度, 明显优于两药单用, 此结果与临床用药相符。

脑血管偏瘫蒙医称为“萨病”, 在蒙医学经典医著《四部医典》中对本病的分类、症状及治疗等均有详细记载。萨木普勒诸尔布(简称萨木)、扎冲朱苏木(简称扎冲)是蒙医治疗“萨病”的传统方剂, 临床治疗脑血管病取得显著疗效⁽¹⁾。本实验观察萨木和扎冲单用与合用对血小板聚集性和动脉血栓形成的影响, 以探讨其治疗脑血管病的作用机理。

材料与方法

药物: 萨木与扎冲注射液由内蒙古中蒙医研究所药物室提供, LD_{50} 为 10.95 ± 1.2 和 15.19 ± 1.94 g/kg, 生药含量为 0.45 和 0.25 g/ml, pH 6.6 和 6.5。胶原取家兔跟腱 1 g, 剪碎加入 5 ml 生理盐水制成匀浆离心, 取上清液冰箱贮存备用。花生四烯酸(AA)系 Fluka, AG 产品, 溶于无水乙醇和 1N NaOH 溶液中, 调 pH 至 7.0, 配成 5 mg/ml 溶液备用。注射用阿斯匹林精氨酸, 批号 831 229, 天津和平制药厂产(1 g 阿斯匹林精氨酸相当于 0.5 g 阿斯匹林, ASA), LD_{50} 为 664 mg/kg。ADP 40 μ g/支由上海医科大学提供。

体外血小板聚集实验: 家兔体重 2 ~ 3 kg, 清醒状态下由颈总动脉取血, 3.8% 枸橼酸钠抗凝(血液与抗凝剂之比为 9:1)。分离富含血小板血浆(PRP, 110g, 8 min)及贫血小板血浆(PPP, 1200g, 10min)。用不同浓度的萨木与扎冲 20 μ l 分别与 180 μ l PRP, 于 37°C 孵育 6 min, 联合用药先给萨木, 2 min 后再给扎冲, 孵育至 6 min, 以等容量生理盐水(NS)作为对照。诱导剂胶原、ADP、AA 均采用阈剂量, 即使血小板至少产生 40% 以上聚集的最小剂量。按比浊法用 PAM-2 型 PPP 自动平衡血小板聚集仪测定血小板聚集程度, 计算药物对血小板的聚集抑制率和坡度⁽²⁾。

体内血小板聚集实验: 以胶原作为诱导剂时, 家兔

体重 2 ~ 3 kg, 静注萨木或扎冲, 联合用药先静注萨木, 10min 后再静注扎冲, 于药后 5、15、30min 时从颈动脉取血, 同体外实验法制备 PRP。以 ADP、AA 作为诱导剂时, 大鼠重 288 ~ 340g, 戊巴比妥钠 40mg/kg 腹腔注射麻醉。静注萨木、扎冲或 NS, 联合用药先静注萨木, 10min 后再静注扎冲, 20min 后从腹主动脉取血, 其他步骤同体外实验。计算体内给药后血小板的聚集抑制率和坡度。

大鼠动脉血栓形成模型的复制: 健康大鼠 90 只, 体重 307 ± 42 g, 雌雄不拘。随机分为对照、萨木、扎冲、萨木与扎冲合用和 ASA 组。戊巴比妥钠 40mg/kg 腹腔注射麻醉, 手术分离一侧颈总动脉约 15mm 长, 将 BT87-2 型实验性体内血栓形成测定仪(由本室研制生产)的刺激电极和温度传感器钩于动脉上。实验组和对照组先静注药物或等容量 NS, 30min 后用 1.5mA 直流电持续刺激血管壁 7 分钟, 同时由温度传感器监测血管表面温度变化。由于电刺激所致血管内膜损伤, 激活血小板和凝血系统活性, 使血管内逐渐形成血栓, 当血管中因血栓形成而堵塞血流时, 致使血管远端的温度突降。从刺激开始至仪器报警并自动记录的时间, 称堵塞时间(Occlusion time, OT), 即血栓形成时间, 以 OT 长短作为判断药效的指标。

结 果

一、萨木与扎冲对胶原、ADP、AA 诱导血小板聚集性的影响

1. 萨木与扎冲对胶原诱导家兔体内外血小板聚集的影响: 体外实验对照组的最大聚集率为 $67.7 \pm 8.8\%$, 坡度 26.3 ± 7.1 度。萨木浓度 56.3、112.5 和 225 μ g/ml PRP(下同), 聚集抑制率分别为 20.7 ± 18.4 、 37.1 ± 5.7 和 $70.1 \pm 24.7\%$ ($P < 0.01$), 坡度分别降低

23.6 ($P < 0.05$)、49.1 和 76.1% ($P < 0.01$)。扎冲浓度 6.25、12.5 和 25 mg/ml, 聚集抑制率分别为 37.3 ± 21.0 、 62.0 ± 18.0 和 $97.1 \pm 5.9\%$ ($P < 0.01$)。坡度降低 62、73 和 98% ($P < 0.01$)。萨木与扎冲合用的浓度为 $0.03 + 3.1$ 、 $0.06 + 6.3$ 和 $0.11 + 12.5$ mg/ml, 聚集抑制率分别为 38.8 ± 13.9 、 50.0 ± 22.2 和 $76.9 \pm 18.5\%$ ($P < 0.01$)。坡度降低 53.2、71 和 87.5% ($P < 0.01$)。

体内实验对照组的最大聚集率为 $64.0 \pm 15.9\%$, 坡度 22.4 ± 12.8 度。静注萨木 1.08 g/kg, 药后 5、15 和 30 min 的聚集抑制率分别为 100、 71.4 ± 27.3 和 $77.2 \pm 24\%$ ($P < 0.01$)。坡度降低 100、78 和 78% ($P < 0.01$)。静注扎冲 0.78 g/kg 后聚集抑制率分别为 45.7 ± 28.1 ($P < 0.05$)、 39.5 ± 21.0 和 $13.8 \pm 20.8\%$ ($P > 0.05$)。坡度降低 61 ($P < 0.05$)、33.6 和 9.2% ($P > 0.05$)。萨木 0.54 与扎冲 0.4 g/kg 合用, 药后的聚集抑制率分别为 69.4 ± 17.1 ($P < 0.01$)、 29.7 ± 17.5 ($P < 0.05$) 和 $6.1 \pm 16.1\%$ ($P > 0.05$)。坡度降低 71.47 ($P < 0.01$) 和 30% ($P < 0.05$)。

2. 萨木与扎冲单用和合用对 ADP 诱导家兔体外和大鼠体内血小板聚集的影响: 体外实验对照组的最大聚集率为 $46.4 \pm 3.7\%$, 坡度 53.5 ± 5.2 度。萨木浓度 11.3、22.5 和 45 mg/ml, 聚集抑制率分别为 39.9 ± 3.7 、 45.0 ± 19.2 和 $92.6 \pm 8.4\%$ ($P < 0.01$)。扎冲浓度 6.3、12.5 和 25 mg/ml, 聚集抑制率分别为 27.7 ± 14.4 ($P < 0.05$)、 50.2 ± 6.3 和 $87.7 \pm 9.4\%$ ($P < 0.01$)。坡度降低 9.9 ($P > 0.05$)、25 ($P < 0.05$) 和 65.8% ($P < 0.01$)。萨木与扎冲合用的浓度为 $5.7 + 3.2$ 、 $11.3 + 6.3$ 和 $22.5 + 12.5$ mg/ml, 聚集抑制率分别为 57.8 ± 9.0 、 69.7 ± 10.7 和 100% ($P < 0.01$)。坡度降低 24.9 ($P < 0.05$)、42.8 和 100% ($P < 0.01$)。

体内实验对照组的最大聚集率为 $50.4 \pm 18.3\%$, 坡度 58.1 ± 16.9 度。静注萨木 1.08 和 0.54 g/kg, 聚集抑制率分别为 46.9 ± 39.6 ($P < 0.05$) 和 $23.6 \pm 29.3\%$ ($P > 0.05$)。坡度降低 43.4 ($P < 0.05$) 和 8% ($P > 0.05$)。静注扎冲 0.76 和 0.4 g/kg, 聚集抑制率为 49.8 ± 36.5 和 $36.6 \pm 21.5\%$ ($P < 0.05$)。坡度降低 42 ($P < 0.05$) 和 21% ($P > 0.05$)。萨木 0.54 和 0.27 g/kg 与扎冲 0.4 和 0.2 g/kg 合用, 聚集抑制率分别为 67.3 ± 28.5 ($P < 0.01$) 和 $31.2 \pm 8.3\%$ ($P > 0.05$)。坡度降低 42 ($P < 0.05$) 和 5% ($P > 0.05$)。

3. 萨木与扎冲单用和合用对 AA 诱导家兔体外和大鼠体内血小板聚集的影响: 体外实验的最大聚集率为 $56.9 \pm 9.6\%$, 坡度 51.5 ± 16.1 度。萨木浓度为 11.3、22.5 和 45 mg/ml, 聚集抑制率分别为 77.3 ± 9.2 、 $90.2 \pm$

7.5 和 100% ($P < 0.01$)。坡度降低 68.8、80.2 和 99.9% ($P < 0.01$)。扎冲浓度为 6.25、12.5 和 25 mg/ml, 聚集抑制率分别为 67.2 ± 11.8 、 84.3 ± 9.9 和 99.4 ± 1.8 ($P < 0.01$)。坡度降低 58.2、83.7 和 100% ($P < 0.01$)。萨木与扎冲合用的浓度为 $5.7 + 3.2$ 、 $11.3 + 6.3$ 和 $45 + 25$ mg/ml, 聚集抑制率分别为 73.9 ± 11.9 、 88.8 ± 9.7 和 100% ($P < 0.01$)。坡度降低 52.8、83.7 和 100% ($P < 0.01$)。

体内实验对照组的最大聚集率为 $43.6 \pm 19.7\%$, 坡度 52.2 ± 18.5 度。静注萨木 1.08 和 0.54 g/kg, 聚集抑制率分别为 91.0 ± 9.8 和 $82.3 \pm 15.3\%$ ($P < 0.01$)。坡度降低 89.1 和 82.7% ($P < 0.01$)。静注扎冲 0.76 和 0.4 g/kg, 聚集抑制率为 76.3 ± 24.8 和 $72.8 \pm 39.6\%$ ($P < 0.01$)。坡度降低 64.1 ($P < 0.05$) 和 81% ($P < 0.01$)。萨木 0.54 和 0.27 g/kg 与扎冲 0.4 和 0.2 g/kg 合用, 聚集抑制率为 70.9 ± 30.9 ($P < 0.01$) 和 40.1 ± 40.8 ($P > 0.05$)。坡度降低 59.6 ($P < 0.05$) 和 45.3% ($P > 0.05$)。

二、萨木和扎冲对大鼠实验性动脉血栓形成的影响: 实验结果表明, 静注萨木 1.10 g/kg 和扎冲 1.01 g/kg, 使 OT 由 NS 组的 15 ± 1.6 min, 延长至 20.8 ± 2.8 和 19.8 ± 3.2 min ($P < 0.01$)。萨木 0.55 g/kg 和扎冲 0.51 g/kg, 与 NS 组 OT 无明显差异 ($P > 0.05$), 无抑制血栓形成作用。两药合用先静注萨木 0.55 g/kg, 15 min 后再静注扎冲 0.51 g/kg, OT 明显延长为 22.7 ± 5.7 min ($P < 0.01$)。对动脉血栓形成的抑制作用明显强于萨木与扎冲单用。ASA 1.0、5.0 和 10 mg/kg 均能明显延长 OT, 由 NS 组的 16.2 ± 2.7 min, 分别延长至 19.1 ± 2.7 、 20.5 ± 3.9 ($P < 0.05$) 和 19.7 ± 1.9 min ($P < 0.01$)。而 ASA 100 mg/kg 药后的 OT 为 17.1 ± 1.9 min ($P > 0.05$), 表明大剂量 ASA 无抑制血栓形成作用, 与文献报道结果一致⁽³⁾。

形态学检查证实, 各组大鼠颈动脉电刺激处血管内膜均呈现轻度坏死、脱落, 内膜下组织肿胀、溶解, 动脉腔内有不同程度的混合血栓形成。

讨 论

脑血管病患者常伴有血小板聚集活性增高, 血小板聚集阈值降低, 血小板自发性聚集性增高⁽³⁾。本实验证实, 萨木与扎冲对胶原、ADP、AA 诱导的血小板聚集和动脉血栓形成, 均有显著的抑制作用, 并呈明显的时效和量效反应关系。此作用可能是萨木与扎冲治疗脑血管病的作用机理之一。

目前认为, 胶原、ADP、AA 诱导血小板聚集的作用途径并不完全相同。ADP 通过激活血小板膜上的 ADP 受体, 降低腺苷酸环化酶的活性, 使 cAMP 生成

减少,而引起血小板聚集⁽⁴⁾。AA则是在环氧化酶的作用下生成TXA₂,进而作用于血小板的TXA₂受体,促进血小板聚集⁽²⁾。胶原除通过环氧化酶途径生成TXA₂外,还可通过激活血小板膜上的磷脂酶A₂和C,使血小板活化因子(PAF)生成增加,PAF是迄今发现最强的血小板聚集诱导剂⁽⁶⁾。因此,萨木与扎冲抑制胶原、ADP、AA诱导的血小板聚集的作用机理,可能与抑制腺苷酸环化酶和环氧化酶的活性有关。萨木对胶原诱导的血小板聚集具有非常显著的抑制作用,约为其对ADP、AA诱导体外血小板聚集作用的200倍,萨木对胶原诱导的体内血小板聚集具有更强大的抑制活性作用,而扎冲的作用则明显地弱于萨木,提示萨木可能含有抑制胶原途径的特异性较强的活性物质,其作用是否与抑制PAF有关,值得研究。

本实验证明,萨木与扎冲合用的作用明显强于两药单用。但两药减半后合用的药效,与未减量单用的

作用强度相似,两药合用的效应可能是相加作用。说明临床联合用药治疗脑血管病是合理的,并为蒙医传统给药方法的科学性提供了实验依据。

参 考 文 献

1. 诸毓英,等。蒙药萨木普勒诺尔布、扎冲朱苏木治疗脑血管病偏瘫37例疗效观察。内蒙古自治区中西医结合研究会筹委会参加首届全国中西医结合研究学术会资料选编。1981:76。
2. 阮长耿,等。血小板—基础与临床。第1版。上海:上海科学技术出版社,1987:239,173—174,69。
3. 沈泽霜,等。血小板、前列腺素与动脉硬化。国外医学(生理、病理科学分册)1985;5(4):197。
4. Feinstein MR. et al. Cyclic AMP and calcium in platelet function. In: Gordon, eds. Platelets in biology and pathology. Amsterdam: Elsevier, 1987:437—471。
5. 吴勇杰,等。血小板激活因子与血小板的相互作用。中国药理学通报 1987;3(3):176。

活血化瘀药调脂作用的研究(初报)

中国中医研究院西苑医院老年医学研究室

王 巍 王晋桦 赵德忠 刘红旗 周文泉 陈可冀

为探讨和血(鸡血藤)、活血(鬼箭羽)和破血(土鳖虫)三类活血化瘀药物在调脂作用方面的异同、大小以及与调脂药物首乌配伍时的作用,我们应用实验性高脂血症鹌鹑模型进行观察。

材料和方法 6周龄雄性鹌鹑平均体重92g,禁食后按体重和血浆总胆固醇(TC)值随机分为10组(各18只)。除正常对照组喂普通饲料外,其余9组均喂含1%胆固醇和20%脂肪(猪油:羊油:花生油=1:1:2)的诱发饲料,同时开始灌胃给药。给药剂量如下:(1)首(首乌)组首乌混悬液6g(kg·day,下同);(2)藤(鸡血藤)组鸡血藤水煎液6g;(3)羽(鬼箭羽)组鬼箭羽水煎液3.6g;(4)虫(土鳖虫)组土鳖虫水煎液2.4g;(5)安(安妥明)组安妥明液250mg;(6)首虫组首乌粉6g和土鳖虫水煎液混合液2.4g;(7)首羽虫组首乌粉6g、鬼箭羽水煎液3.6g和土鳖虫水煎液混合液2.4g;(8)首藤虫组首乌粉6g、鸡血藤水煎液6g和土鳖虫水煎液混合液2.4g;(9)正常对照组和(10)诱生对照(诱对)组给等体积常水。准备给药8周,本文先报道实验32天的结果。

结 果 实验32天各组动物进食量无显著差异($P > 0.05$)。各给药组体重与同期诱对组无显著差异($P > 0.05$),提示这些药物及其配方无明显降低体重

作用。血脂变化:(1)给药14天虫组血浆HDL-C/TC比值显著高于诱对组和藤组($P < 0.05$),给药32天仍高于藤组($P < 0.05$)。(2)给药14天藤组血浆HDL₂-C/HDL₃-C比值高于诱对组($P < 0.01$)。(3)给药32天羽组血浆LCAT活力高于藤组($P < 0.05$)。(4)藤、羽和虫三组都比诱对组有显著降低血浆HDL₃-C作用($P < 0.001$, $P < 0.05$, $P < 0.05$)。(5)给药14天首羽虫组血浆TC低于诱对组($P < 0.05$);HDL-C分别高于诱对组($P < 0.05$)、首虫组($P < 0.01$)、首藤虫组($P < 0.01$)、首组($P < 0.001$)和羽组($P < 0.01$);HDL₂-C分别高于诱对组($P < 0.001$)、首虫组($P < 0.001$)和首藤虫组($P < 0.001$);HDL₂-C/HDL₃-C分别高于诱对组($P < 0.001$)和首藤虫组($P < 0.01$)。(6)给药32天首虫组、首羽虫组和首藤虫组的LCAT活力均高于首组($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.01$)。

讨 论 本实验中和血的鸡血藤、活血的鬼箭羽和破血的土鳖虫剂量依次递减,但都有一定的调脂作用。实验中因给含胆固醇饲料,动物HDL-C升高,因此需用HDL-C/TC比值来评价。LCAT能维持血浆和外周组织细胞胆固醇代谢平衡。结果表明三类活血化瘀药物对这些指标均有一定改善作用。