

# 抗脑血栓注射液抗实验性动脉血栓作用及其机理初探

刘新槐 任 映 宋崇顺 师 团 高金福 郭志强 杨振业

**内容提要** 为了解抗脑血栓注射液抗实验性动脉血栓的作用, 用 Cattaneo 制作动脉血栓动物模型进行观察。结果耳静脉滴注抗脑血栓注射液后, 模型动物的血栓重量、凝血酶原时间延长程度、全血粘度降低程度和血栓素  $B_2$  (TXB<sub>2</sub>) 浓度均较生理盐水对照组有所降低,  $P$  均  $< 0.05 \sim 0.01$ 。认为抗脑血栓注射液的抗血栓作用是通过降低全血粘度和 TXB<sub>2</sub> 浓度, 从而抑制血小板的聚集和释放反应的结果。

**关键词** 抗脑血栓注射液 血液流变学 血栓形成

**Study of Anti-Cerebral Thromboembolism Injection's Activity on Experimental Arterial Thrombosis and Its Therapeutical Mechanism** Liu Xin-huai, Ren Ying, Song Chong-shun, et al. Dongzhimen Hospital, Beijing University of TCM, Beijing (100700)

Anti-Cerebral Thromboembolism Injection (ACTI), applied intravenously in Cattaneo's animal model of arterial thrombosis, could significantly reduce the weight of thrombus, blood viscosities, plasma TXB<sub>2</sub> level and delay the prothrombin time, compared to control group ( $P < 0.05$ ). From this trial, it was indicated that ACTI's reducing thrombosis action was the result of inhibiting aggregation and releasing of platelets through reducing whole blood viscosities and TXB<sub>2</sub> level.

**Key words** Anti-Cerebral Thromboembolism Injection, hemorheology, thrombosis

本研究观察了按中医“豁痰开窍, 活血通络”治则组方研制的抗脑血栓注射液抗实验性动脉血栓的作用, 并从血液流变学和血栓素  $B_2$  (TXB<sub>2</sub>) 等方面探讨了抗脑血栓注射液的抗血栓作用机理。

## 材料与方法

1 材料 (1) 药物: 抗脑血栓注射液, 主要由黄芪、丹参、郁金、红花等组成, 由山西省芮城县制药厂提供; TXB<sub>2</sub> 放射免疫检测药盒, 由中国医学科学院基础医学研究所药理室提供, 批号: 89105。(2) 动物: 新西兰白兔, 体重 2.0~2.5 kg, 雌雄各半, 由中国中医研究院动物室提供。

2 方法 (1) 动脉血栓模型制作: 参照何杨等<sup>①</sup>方法改进。用 25% 的氨基甲酸乙酯 (4 ml/kg 体重) 麻醉动物, 切开腹部暴露腹主动脉, 在股动脉分叉处插入一直径 2 mm 的聚乙烯管, 直至主动脉弓, 以制造血栓模型, 同时放血 8 ml, 分别置于 3.8% 枸橼酸三钠与 2% EDTA Na<sub>2</sub> 的试管中, 全血 1:9 抗凝, 离

心 (1000 g) 10 min 分离血浆待测; 同时开始耳静脉滴注给药。腹主动脉插管 6 h 后, 切开放动、静脉放血 8 ml, 同上处理, 并同时推入林格氏液 250~300 ml, 直至流出液变清亮, 然后注入 4% 的甲醛固定液, 并封闭血管。将兔尸置 4℃ 保存 12 h 后, 取出完整的主动脉 (从主动脉弓至股动脉分叉处), 切开主动脉并收集主动脉壁和导管周围的血栓, 吸干后称重并留做病理切片。(2) 全血粘度测定: 采用成都仪器厂生产的锥板粘度计 (NXE-1 型) 测定。测高切变率 ( $230 s^{-1}$ ) 和低切变率 ( $5.75 s^{-1}$ ) 下的全血粘度。(3) 凝血酶原时间 (PTT) 的测定, 采用 Quik 一步法<sup>②</sup>。以兔脑粉制成组织凝血活酶。(4) 按随机表将造型动物分为大、中、小剂量给药组和对照组。大、中、小剂量组分别按 5、2.5、1.25 ml/kg 体重计算抗脑血栓注射液给药量。由耳静脉滴注给药 (将相应药物量混入 250 ml 生理盐水中滴入), 对照组滴入 250 ml 生理盐水, 4 h 滴完。TXB<sub>2</sub> 测定方法同文献<sup>①</sup>。(6) 所有数据以  $(\bar{x} \pm S)$  表示, 组间数据对比用单因素方差分析, 实验前、后数据对比采用  $t$  检验。

## 结 果

1 血栓的病理学观察 将血栓用 10% 的甲醛固定, HE 染色, 在显微镜下可见到由崩解血小板构成的小梁结构, 边缘有大量白细胞附着, 在小梁结构之间有由纤维蛋白构成的网络结构, 网眼间有较多红细胞填充。血栓为以动脉血栓为主的混合血栓。

2 抗脑血栓注射液对血栓重量的影响 结果见附表。治疗组尤其是大、中剂量组血栓重量明显低于对照组 ( $P < 0.01$ )。大、中剂量组血栓重量也明

显低于小剂量组 ( $P < 0.01$ )。

3 抗脑血栓注射液对凝血酶原时间的影响 结果见附表。造模后各组动物凝血酶原时间延长。自身前后对比, 对照组显著延长 ( $P < 0.01$ )。治疗各组凝血酶原时间模型前后差值, 即延长程度明显低于对照组 ( $P < 0.01$ )。

4 抗脑血栓注射液对血液粘度的影响 结果见附表。各组动物造模后高、低切变率下的全血粘度较造模前均明显降低 ( $P < 0.01$ ), 但大剂量组降低程度较对照组明显 ( $P < 0.01$ )。

附表 抗脑血栓注射液对血栓重量、PTT、TXB<sub>2</sub>、全血粘度的影响 ( $\bar{x} \pm S$ )

| 组别  | 动物<br>(只) | 血栓重量<br>(mg) | PTT<br>(s)       | TXB <sub>2</sub><br>(pg/ml) | 全血粘度 (mPa · s)      |                      |
|-----|-----------|--------------|------------------|-----------------------------|---------------------|----------------------|
|     |           |              |                  |                             | 230 s <sup>-1</sup> | 5.75 s <sup>-1</sup> |
| 大剂量 | 造型前       | 6            | 21.16 ± 2.37     | 376.4 ± 184.6               | 4.80 ± 0.29         | 13.04 ± 1.91         |
|     | 造型后       | 6            | 34.67 ± 19.04**▲ | 21.74 ± 2.45**              | 284.0 ± 157.0*      | 3.64 ± 0.52 △△       |
| 中剂量 | 造型前       | 6            | 24.73 ± 6.67     | 384.3 ± 140.0               | 4.47 ± 0.31         | 12.30 ± 1.72         |
|     | 造型后       | 6            | 42.00 ± 16.97**▲ | 25.21 ± 6.60**              | 312.8 ± 143.7*      | 3.55 ± 0.67 △△       |
| 小剂量 | 造型前       | 5            | 19.76 ± 1.74     | 357.0 ± 153.0               | 4.49 ± 0.29         | 12.05 ± 1.35         |
|     | 造型后       | 5            | 87.00 ± 32.33    | 20.85 ± 2.39**              | 374.7 ± 169.0       | 3.92 ± 0.23 △△       |
| 对 照 | 造型前       | 17           | 21.03 ± 3.39     | 325.0 ± 22.04               | 4.63 ± 0.52         | 12.11 ± 1.21         |
|     | 造型后       | 17           | 97.65 ± 39.89    | 23.72 ± 4.10 △△             | 513.0 ± 134.6 △     | 3.62 ± 0.27 △△       |

注: 与对照组同期比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; 与造型前比较, △ $P < 0.05$ , △△ $P < 0.01$ ; 与小剂量组比较, ▲ $P < 0.01$

5 抗脑血栓注射液对 TXB<sub>2</sub> 的影响 结果见附表。对照组血浆 TXB<sub>2</sub> 浓度造型后明显升高, 自身前后对比有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。造型后大、中剂量组血浆 TXB<sub>2</sub> 浓度明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。

## 讨 论

本血栓模型是在未完全阻断血流情况下, 因内皮损伤而激活血小板这一重要环节的结果, 与何杨等报告的结果一致。但模型制作的时间较何杨等延长 2 h, 故血栓形成的量较大。凝血酶原时间主要反映纤维蛋白原、凝血酶原等凝血因子的量, 其延长表明这些因子的减少, 也提示血栓形成量的大小。花生四烯酸的代谢产物 TXB<sub>2</sub> 对凝血和血管紧张性均有明显影响, TXB<sub>2</sub> 增高, 易使血液处于高凝、高聚状态。TXB<sub>2</sub> 血浆浓度的降低, 也减轻其对血小板的激活作用。高、低剪切速率下的全血粘度的降低, 则增加红细胞的变形能力及降低其脆性和聚集性<sup>(4)</sup>。随着红细胞变形能力的增加, 降低了其在血流剪切作用下 ADP 的释放<sup>(4)</sup>。血液中 ADP 的减少则减轻了血小板的聚集

和释放反应<sup>(3)</sup>, 而红细胞聚集性的降低也影响血小板的聚集<sup>(5)</sup>。

本研究认为, 抗脑血栓注射液是通过改善全血粘度, 降低 TXB<sub>2</sub> 血浆浓度, 影响血小板的聚集和释放反应, 抑制动脉血栓形成的重要环节——血小板激活, 发挥其抗血栓形成作用的。

## 参 考 文 献

1. 何 扬, 王兆钺, 阮长耿, 等. 动脉血栓动物模型制备. 江苏医药 1987; 13(3): 131.
2. 山东医学院. 诊断学. 北京: 人民卫生出版社, 1979: 382.
3. Machovich R. Blood vessel wall and thrombosis (vol.1). Florida: CRC Press Inc, 1988: 31—34.
4. Chien S, Dormandy J, Ernst E, et al. Clinical hemorheology Dordrecht: Martnus Nijhoff Publishers, 1987: 73—74.
5. Chien S, Dormandy J, Ernst E, et al. Clinical hemorheology Dordrecht: Martnus Nijhoff Publishers, 1987: 201—203.

(收稿: 1993—04—20 修回: 1995—04—10)