

红花注射液对血栓性疾病的治疗作用研究

□李 亮 周黎明* 熊文碧 朱 玲 杨云霞

(四川大学华西医学中心药理教研室 成都 610041)

摘 要:目的:观察红花注射液对缺氧、脑梗塞、心肌梗塞及“血瘀”证的治疗作用。方法:选用小鼠,豚鼠,SD 大鼠分别复制缺氧、脑梗塞、心肌梗塞及“血瘀”模型,记录比较小鼠在密闭环境中的存活时间(秒),测量小鼠偏瘫恢复数,记录豚鼠不同时间心电图,比较给药前后心电图 ST 段和 T 波振幅变化的差异,测定血液流变学指标。结果:红花注射液高、中、低剂量组小鼠常压耐缺氧的生存时间明显延长,小鼠脑梗塞所致偏瘫的恢复率增高,红花注射液高剂量组的豚鼠因垂体后叶素所致 0、30、60 秒的心电图 ST 段高抬和 0、15、60 秒的 T 波升高均明显降低,中剂量组 0 秒的 ST 段和 T 波升高明显降低,“血瘀”证大鼠的全血黏度明显下降。结论:红花注射液对缺氧、脑梗塞、心肌梗塞,“血瘀”证有明显的治疗作用。

关键词:红花注射液 缺氧 脑梗塞 心肌梗塞 “血瘀”证 治疗作用

红花注射液是由红花提取而制成的中药注射剂,其主要有效成分是红花黄色素及红花苷。近年来随着对其药理和临床研究的不断深入,在临床上取得了广泛的应用,特别是在脑出血、脑梗死、心绞痛、高血脂症、糖尿病周围神经病变、各型颈椎病、原发性痛经、新生儿硬肿症、血栓性浅静脉炎、雷诺氏病、结节性红斑等方面的治疗,已取得较好的疗效。本实验通过复制缺氧、脑梗塞、心肌梗塞及“血瘀”模型,观察红花注射液对缺氧、脑梗塞、心肌梗塞及“血瘀”证的治疗作用。

一、材料与方法

1. 实验动物

收稿日期:2005-11-10

修回日期:2006-06-07

* 联系人:周黎明,副教授,四川大学华西医学中心基础医学院药理教研室,研究方向:化疗药理,E-mail:zhou108@163.com。

昆明种小鼠,雌雄兼用,18~22g,由成都中医药大学实验动物中心提供,合格证号:川实动管质第7号;豚鼠,雌雄兼用,220~350g,由成都中医药大学实验动物中心提供;SD 大鼠,雌雄兼用,由成都中医药大学实验动物中心提供,合格证号:川实动管质第8号。

2. 实验材料

红花注射液,深棕色液体,10g 生药/20mL/支,雅安三九药业有限公司,批号 010801;香丹注射液,浅棕色液体,20g 生药/10mL/支,华西医科大学制药厂,批号 020801;盐酸普萘洛尔片,白色,10mg/片,汕头金石制药总厂,批号 020302;盐酸肾上腺素,无色液体,1mg/mL/支,上海禾丰制药有限公司,批号 0111017;胶原蛋白 II 型, Sigma;垂体后叶注射液,无色液体,6u/mL,上海生物化学制药厂,批号 010120。

3. 实验仪器

Cardiofax 心电图机; 北京普利生 LBY-N6A 自清洗旋转式黏度仪, LBY-XC16 全自动动态血沉测试仪。

二、实验方法

1. 小鼠耐缺氧试验

小鼠 66 只依性别、体重随机分成 6 组, 红花高、中、低剂量组分别腹腔注射给予 2.5、1.25、0.625g 生药/kg(分别相当于临床用量的 20、10、5 倍), 香丹组腹腔注射给予香丹注射液 20g 生药/kg(相当于临床用量的 20 倍), 盐酸普萘洛尔组灌胃给予盐酸普萘洛尔 22.2mg/kg(相当于临床用量的 20 倍), 正常对照组以生理盐水代替, 每 d1 次, 给药体积均为 0.2mL/10g, 连续 3d, 末次给药 0.5h 后放入加有 10g 钠石灰的 250mL 广口瓶中盖严, 观察记录存活时间(秒), 并与对照组比较, 作统计分析。

2. 抗小鼠脑梗塞试验

小鼠 72 只依性别、体重随机分成 6 组, 红花注射液高、中、低剂量组分别给予 2.5、1.25、0.625g 生药/kg(分别相当于临床用量的 20、10、5 倍), 香丹组给予香丹注射液 20g 生药/kg(相当于临床用量的 20 倍), 模型对照组以生理盐水代替, 正常对照组。每 d 腹腔注射给药 1 次, 给药体积均为 0.2mL/10g, 连续 3d, 末次给药 30min 后, 均尾静脉注射胶原蛋白-肾上腺素混合诱导剂 0.15mL/10g, 正常对照组以生理盐水代替, 注射后即观察 5min 内小鼠死亡数, 15min 内小鼠偏瘫恢复数, 计算恢复率, 作统计分析。

胶原蛋白-肾上腺素混合诱导剂制备: 取胶原蛋白 30mg 浸泡于 3~4mL 生理盐水中 2h 以上, 玻璃匀浆器匀浆, 加生理盐水 40mL, 3000rpm 离心 10min, 取上清, 另取盐酸肾上腺素 1mg 加入上清中, 定容至 50mL。

3. 垂体后叶素致心肌梗塞试验

豚鼠经乌拉坦麻醉后, 分离颈静脉, 记录 II 导联心电图, 从颈静脉缓慢注入垂体后叶注射液 0.5u/kg。描记给垂体后叶注射液后 0、15、30、60、120……秒的心电图, 筛选心电图变化明显的豚鼠 52 只依性别体

重随机分成 5 组。红花高、中、低剂量组静脉推注 2.5、1.25、0.625g 生药/kg 红花注射液(分别相当于临床用量的 20、10、5 倍), 香丹组给予香丹注射液 20g 生药/kg(相当于临床用量的 20 倍), 阴性组以生理盐水代替, 给药体积均为 0.5mL/100g, 给药后 5min 以上法重复给予垂体后叶注射液, 记录不同时间心电图, 比较给药前后心电图 ST 段和 T 波振幅变化的差异。

4. 对大鼠“血瘀”证的血液流变学影响

大鼠 54 只依性别、体重随机分 6 组, 红花注射液高、中、低剂量组腹腔注射给予 2.5、1.25、0.625g 生药·kg 红花注射液(分别相当于临床用量的 20、10、5 倍), 香丹组腹腔注射给予 20g 生药/kg 香丹注射液(相当于临床用量的 20 倍)。模型对照组和正常对照组以生理盐水代替, 给药体积均为 0.5mL/100g, 每 d1 次, 连续 7d, 第 7d, 给药组和模型对照组同时皮下注射 0.1mL/100g 盐酸肾上腺素(1mg/mL)共 2 次, 间隔 4h, 于第 1 次注射后 2h, 将大鼠浸入冰水 5min, 然后禁食, 正常对照组皮下注射生理盐水代替, 不用冰水处理, 次晨于腹主动脉取血测定血液流变学指标, 作统计分析。

三、实验结果

1. 小鼠耐缺氧试验

在本实验条件下, 红花注射液高、中、低剂量均能显著延长小鼠常压耐缺氧的生存时间。实验结果见表 1。

2. 抗小鼠脑梗塞试验

红花注射液中剂量能明显改善小鼠脑梗塞所致偏瘫的作用。高剂量和低剂量也有类似作用的趋势, 但与模型对照相比, 无显著性差异。静脉注射胶原蛋白-肾上腺素混合诱导剂后。小鼠均出现不同程度脑梗塞所致的偏瘫, 有的 5min 内即死亡, 而静脉注射生理盐水无此反应, 结果见 2。

3. 垂体后叶素致心肌梗塞试验

在本实验条件下, 红花注射液高剂量能明显降低垂体后叶素所致豚鼠 0、30、60 秒的心电图 ST 段高抬和 0、15、60 秒的 T 波升高, 中剂量能明显降低 0 秒的 ST 段和 T 波升高, 低剂量对垂体后叶素所致豚

鼠心电图改变的影响不明显。推注垂体后叶注射液后,豚鼠大都出现ST段高抬,T波高尖,结果见表3。

4. 对大鼠“血瘀”证的血液流变学影响

在本实验条件下,红花注射液高、中剂量均能明显降低“血瘀”证大鼠的全血黏度,低剂量对中切的全血黏度也有明显降低。给药组均对血浆黏度、红细胞压积、血沉无明显影响,结果见表4。

四、讨 论

红花为菊科植物红花(Carthus tinctorius)的干燥花,具有活血通经、祛瘀止痛的功效,是活血化瘀的传统中药之一。目前,红花中已分离确定的化学成分有200多种,其中主要有黄酮类、木脂素类、多炔类等;具有降低血黏度、加快红细胞流速、抑制血小板聚集^[1]的作用,能扩张血管、增加血流量、改善微循环等^[2]。其有效成分包括红花黄色素、红花苷、红花素、新红花苷等18种化合物^[3]及最新发现的6-羟基山奈酚-7-O-葡萄糖苷^[4]。也有学者认为从红花黄色素中分离出的水溶性成分红花黄色素A(saffloryellow-A,SY-A)是红花的主要有效成分。血液方面的异常,尤其是血栓形成是缺血性心脑血管疾病的一个重要发病原因。导致心脑血管形成血栓的条件主要是血管内膜损伤,这是血管形成血栓的基本条件。红花注射液的主要有效成分红花黄素为

查耳酮类化合物,可清除氧自由基,对缺血心肌有保护和抗氧化作用^[5]。此外,有资料表明,血瘀模型大鼠其血液流变学可出现异常,表现为全血比黏度升高,红细胞压积上升,血浆比黏度及血浆纤维蛋白原浓

表1 红花注射液对小鼠常压耐缺氧的影响

组 别	剂量 (g 生药/kg)	动物数 (只)	存活时间 (X±SD)(秒)
生理盐水	-	11	38.7±8.4
香丹注射液	20	11	50.3±13.1*
普萘洛尔	22.2mg/kg	11	98.6±26.3***
红花注射液	2.5	11	68.6±11.8***
红花注射液	1.25	11	49.4±11.2*
红花注射液	0.625	11	52.6±8.4***

注:t检验,与生理盐水组相比,*p<0.05,***p<0.001。

表2 红花注射液治疗小鼠脑梗塞模型的作用

组别	剂量 (g 生药/kg)	动物数 (只)	15min 内恢复数 (只)	恢复率 (%)
正常对照	—	12	12	100
模型对照	—	12	0	0
香丹注射	20	12	6	50*
红花注射液	2.5	12	4	33.3
红花注射液	1.25	12	5	41.7*
红花注射液	0.625	12	3	25

注:χ²检验,与模型对照组相比,*p<0.05。

表3 红花注射液对豚鼠垂体后叶素致心肌梗塞模型的影响

组别 (动物数)	剂量 (ml 原液/kg)	给药后(mv)				
		0 sec	15 sec	30 sec	60 sec	120 sec
生理盐水(11)	-	ΔST	0.102±0.085	0.082±0.065	0.088±0.067	0.095±0.092
		ΔT	0.235±0.134	0.205±0.136	0.202±0.142	0.211±0.140
香丹(10)	20	ΔST	0.039±0.038*	0.037±0.040	0.037±0.040*	0.037±0.040
		ΔT	0.102±0.080*	0.087±0.064*	0.084±0.062*	0.082±0.059*
红花注射液(10)	2.5	ΔST	0.03±0.035*	0.035±0.047	0.032±0.034*	0.03±0.035*
		ΔT	0.072±0.064**	0.09±0.090*	0.093±0.091	0.093±0.089*
红花注射液(10)	1.25	ΔST	0.035±0.053*	0.039±0.037	0.055±0.050	0.052±0.041
		ΔT	0.113±0.074*	0.111±0.079	0.126±0.075	0.11±0.084
红花注射液(11)	0.625	ΔST	0.068±0.052	0.085±0.071	0.066±0.059	0.053±0.046
		ΔT	0.237±0.184	0.205±0.147	0.196±0.142	0.21±0.183

注:t检验,与生理盐水组相比,*p<0.05,**p<0.01。

表4 红花注射液对“血瘀”证大鼠血液流变学的影响

组别 (动物数)	剂量 (ml 原液/kg)	全血粘度 (低切)10	全血粘度 (中切)60	全血粘度 (高切)150	血浆粘度 120	红细胞压积 (%)	血沉 mm/H
正常对照(9)	-	13.092±2.931***	6.735±1.132***	5.314±0.615***	1.652±0.258*	51.389±5.267	2.811±1.940
模型对照(9)	-	21.461±3.46	9.954±1.643	7.426±1.321	1.965±0.271	53.100±4.464	1.711±0.379
香丹(9)	20	15.357±2.606***	7.336±0.665***	5.865±0.336**	1.845±0.284	52.111±3.06	2.156±0.828
红花注射液(9)	2.5	15.979±3.862**	7.687±1.261**	5.865±0.704**	2.026±0.39	51.089±4.04	1.733±0.545
红花注射液(9)	1.25	16.759±3.988*	8.106±1.142*	6.114±0.415*	1.794±0.213	51.138±3.182	2.525±1.269
红花注射液(9)	0.625	17.691±3.83	8.389±1.087*	6.461±0.44	1.845±0.115	49.856±3.175	3.689±2.137

注:t 检验,与模型对照组相比,*p<0.05,**p<0.01,***p<0.001。

度增加,红细胞聚集性增强,变形能力下降。红花则能降低血黏度、加快红细胞流速、抑制血小板聚集^[1],能扩张血管、增加血流量、改善微循环等^[2]。红花注射液是由红花提取而制成的中药注射剂,其主要有效成分是红花黄色素及红花苷。本研究通过复制缺氧、脑梗塞、心肌梗塞及“血瘀”模型,记录比较小鼠在密闭环境中的存活时间(s),测量小鼠偏瘫恢复数,记录豚鼠不同时间心电图,比较给药前后心电图ST段和T波振幅变化的差异,测定血液流变学指标,观察红花注射液对缺氧、脑梗塞、心肌梗塞及“血瘀”证的治疗作用。结果显示,红花注射液能显著延长小鼠常压耐缺氧的生存时间,明显改善小鼠脑梗塞所致偏瘫,改善豚鼠心肌梗塞所致心率失常,明显降低“血瘀”证模型大鼠的全血黏度。表明红花注射液对缺氧、脑梗塞、心肌梗塞,“血瘀”证有明显的治疗作用,且用药安全,副作用小,值得推广。

参考文献

- 1 白玉莲,王美玲,刘景德.红花对冠心病患者血液流变学和临床的影响.中医药研究,1991,5(5):33.
- 2 黄正良,高其明,崔祝梅.红花黄素的药理研究.中草药,1984,15(8):12.
- 3 Hatorim,HuangXL,CheQM.6-hydroxykaempferolandsitglycosidesfromcarthamustinetoriuspetsals.Phytochem,1992,31(11):4001.
- 4 李艳梅,车庆明.红花化学成分的研究.药学学报,1998,33(8):626.
- 5 王幼平,乔峻,钱中希,等.红花黄素对缺血性心肌的保护抗氧化作用的实验研究.中华胸心血管外科杂志,1995,11(3):176.
- 6 李仪奎.中药药理实验方法学.上海:上海科学技术出版社,1991.
- 7 陆国才,尹中兴,袁伯俊,等.醒脑饮对血液流变学影响的实验观察.中国血液流变学杂志,1994,4:54~55.
- 8 廖晖.红花注射液对急性血瘀证大鼠血液流变学的影响.中国中医基础医学杂志,2002,4:39~40.

The Study of Honghua Injection's Therapeutic Effect on Thrombosed Illness

Li Liang, Zhou Liming, Xiong Wenbi, Zhu Ling, Yang Yunxia

(Department of Pharmacology, West China Center of Medical Sciences, Chengdu 610000

Department of Pharmacology, Luzhou Medical College, luzhou 646000)

Objective: To study the Honghua injection's therapeutic effect on hypoxia, cerebral infarction, cardiac infarction and blood circulation stagnation. Method: Using mice, Guinea pig and SD rats, models of hypoxia, cerebral infarction, cardiac infarction and blood circulation stagnation are induced, analyse the mice' life in obturating condition; measure the renewals of mice with hemiplegia; analyse Guinea pig' cardiograph at vary time; analyse the variation of the swing of S-T and T wave ; measure the index of haematological rheology. Result: the mice' resistance on hypoxia is stronger,

(Continued on Page 48)

**In vitro Experimental Study on Anti-Oophoromalignant tumor
of ovary Effect of Fuzheng Xiaoliu Particles (Granula 扶正消瘤颗粒)**

Jia Tong

(Heilongjiang University of TCM, Haerbin 150040, Heilongjiang, China)

Zhang Guangmei

(The First Affiliated Hospital of Haerbin Medical University)

Objective: To study anti-tumor effects of Fuzheng Xiaoliu Particles Granula (CM, 扶正消瘤颗粒 strengthen the body resistance and resolve neoplasm) on tumor cells in vitro. **Methods:** Rats were divided into 4 groups randomly: control group, Fuzheng Xiaoliu Particles (扶正消瘤颗粒)(CM) group, cis-dichlorodiamine platinum (DDP) group and CM+DDP group. The Blood serum including containing drugs were prepared and was used applied to culture tumor cells SKOV-3 incubated in vitro. MTT method was used to detect dose-effect relationship and time-effect relationship was measured by MTT method. Apoptosis was observed by using TUNEL, transmission electron microscope and flow cytometry(FCM). The expression of PCNA, bcl-2 and bax was detected by Western blot. **Results:** MTT results showed that this recipe possessed certain dose-effect relationship and time-effect relationship. With the higher the concentration increasing of CM and the longer the effect acting time applied lasting, the more pronounced effect was shown obvious. TUNEL, transmission electron microscope and FCM results showed suggested the occurrence of apoptosis, which was related with the down-regulation. And the Western blot results showed that apoptosis occurrence was related to decrease in the ratio of bcl-2 to bax as shown by Western blot results, which and the latter inhibited cell proliferation. **Conclusion:** The Fuzheng Xiaoliu Particles granula (扶正消瘤颗粒) is showed certain anti-tumor effective to anti-tumor, as well as to enhance the effect synergic action

Keywords: Fuzhengxiaoliu granula; anti-ovarian-tumor; serum pharmacology; apoptosis

(责任编辑:李成卫, 责任编审:李澎涛, 责任译审:凌仰之)

(Continued from Page 52)

of the three Honghua injection groups; the renewals of mice with hemiplegia increase; S-T of 0s, 30s, 60s and T wave of 0s, 15s, 60s, which rised by Pituitrin, depress clearly; the blood viscosity of rat with blood circulation stagnation decrease. **Conclusion:** The result suggest a beneficial therapeutic effect of Honghua injection on hypoxia, cerebral infarction, cardiac infarction and blood circulation stagnation in animal.

Keywords: Honghua injection; hypoxia; cerebral infarction; cardiac infarction; blood circulation stagnation; therapeutic effect

(责任编辑:付建华, 责任编审:果德安, 责任译审:凌仰之)