



# 红花注射液抗血栓作用机制研究

袁淑娟<sup>1</sup>, 张志伟<sup>2</sup>, 高天红<sup>3</sup>, 朴晋华<sup>3\*</sup>

(1. 山西医科大学第一医院, 山西太原 030001;

2. 山西大学, 山西太原 030006;

3. 山西省药品检验所, 山西太原 030001)

**[摘要]** 目的:研究红花注射液抗血栓的作用机制。方法:通过研究红花注射液对内皮细胞损伤大鼠模型的血栓烷 B<sub>2</sub>, 前列环素水平及纤溶酶原激活物抑制因子的活性影响,来探讨红花注射液的抗血栓作用机制。结果:红花注射液 5, 2.5 g · kg<sup>-1</sup> 均能提高血管内皮细胞损伤大鼠血浆的 6-keto-PGF<sub>1α</sub>/TXB<sub>2</sub> 比值;5 g · kg<sup>-1</sup> 能够明显降低内皮细胞损伤大鼠血浆的 PAI 的活性(P < 0.05)。结论:红花注射液抗血栓作用机制与其抑制血栓烷 A<sub>2</sub> 合成,促进前列环素的合成,降低血浆纤溶酶原激活物抑制因子的活性有关。

**[关键词]** 红花注射液;血栓;内皮细胞损伤

红花注射液是由红花经提取制成的注射液,具有活血化瘀之功效,用于治疗闭塞性心、脑血管疾病、冠心病,脉管炎等<sup>[1]</sup>。文献报道红花的主要有效成分为红花黄色素类,红花及有效成分红花黄色素具有抗血栓作用和抑制血小板聚集等作用<sup>[2-3]</sup>,但其作用机制未见详细报道。血管内皮细胞具有抗血栓并分泌活性物质的作用,血小板的聚集功能与血小板的分泌功能密切相关,本实验旨在观察红花注射液对血管内皮损伤大鼠血浆血栓烷 B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>),前列环素(PGI<sub>2</sub>)水平及纤溶酶原激活物抑制因子(PAI)活性的影响,进一步探讨红花注射液抑制血小板功能、促进纤溶的抗血栓作用机制。

## 1 材料

**1.1 药物** 红花注射液购自太原华卫药业有限公司,批号 09101301。

**1.2 动物** SD 大鼠 40 只,雌雄各半,体重(260 ± 20) g,购自中国药品生物制品检定所实验动物中心,合格证号 SCXK(京)2005-0004。

**1.3 试剂** 盐酸肾上腺素注射液,购自天津金耀氨基酸有限公司,批号 0808282;PAI 活性测定试剂

盒;TXB<sub>2</sub>, 6-keto-PGF<sub>1α</sub> ELISA 试剂盒(美国 R&D)。

**1.4 仪器** 450 酶标仪(Bio-Rad 公司,美国);高速离心机;电热恒温培养箱;肝素钠抗凝采血管。

## 2 方法

**2.1 动物及分组** SD 大鼠 40 只,雌雄各半,按性别、体重随机等分为正常对照组、模型组、红花注射液高、中、低剂量组(5, 2.5, 1.25 g · kg<sup>-1</sup>, 为临床人用剂量 30, 15, 7.5 倍),每组 8 只。

**2.2 血管内皮细胞损伤的大鼠模型的制备与给药** 将 1 g · L<sup>-1</sup> 的盐酸肾上腺素用 0.9% 生理盐水稀释 1.5 倍(0.4 g · L<sup>-1</sup>),模型组及红花注射液各组于每日的 8:00, 12:00, 16:00 在大鼠皮下注射稀释后的盐酸肾上腺素 0.5 mL · kg<sup>-1</sup>,连续 5 d,第 4 天起每 2 次给药中间时间将大鼠放入 0 °C 的冰水中冰泳 5 min,共 4 次。自造模之日起,红花注射液组腹腔注射给药,正常对照组和模型组分别腹腔注射等量生理盐水<sup>[4]</sup>。

**2.3 血浆 TXB<sub>2</sub>, 6-keto-PGF<sub>1α</sub> 含量及活性和 PAI 活性的测定** 第 6 天早晨给药 45 min 后,将各组大鼠以 3% 戊巴比妥钠麻醉,自腹主动脉取血 4 mL,肝素钠抗凝;标本采集 30 min 内于 3 000 r · min<sup>-1</sup> 离心 15 min,取上清,ELISA 法测定血浆 TXB<sub>2</sub>, 6-keto-PGF<sub>1α</sub> 水平和 PAI 的活性变化,操作按试剂盒说明书进行。上清置于 -20 °C 保存(不超过 1 个月),避免反复冻融。

**2.4 统计方法** 实验结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组数据间

**[稿件编号]** 20110312006

**[基金项目]** 山西省实验动物专项科研项目(2008K06)

**[通信作者]** \* 朴晋华,主任药师,硕士生导师, Tel: (0351) 2025877, E-mail: marypiao@126.com

**[作者简介]** 袁淑娟,讲师, Tel: (0351) 4639391, E-mail: yuanshujuan2005@yahoo.com.cn



的比较用  $t$  检验,采用 SPSS 11.0 统计软件分析处理数据,  $P < 0.05$  为有统计学差异。

### 3 结果

**3.1 红花注射液对大鼠血浆 TXB<sub>2</sub>水平的影响** 与模型组比较,  $5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  红花注射液能够明显降低内皮细胞损伤大鼠血浆的 TXB<sub>2</sub> 水平 ( $P < 0.05$ ),  $2.5, 1.25 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  红花注射液对内皮细胞损伤大鼠血浆的 TXB<sub>2</sub> 水平也有降低趋势,但无统计学意义,见表 1。

表 1 红花注射液对内皮细胞损伤大鼠血浆 TXB<sub>2</sub>, 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> , 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> /TXB<sub>2</sub> 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量 / $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	TXB <sub>2</sub> / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	6-keto-PGF <sub>1<math>\alpha</math></sub> / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	6-keto-PGF <sub>1<math>\alpha</math></sub> / TXB <sub>2</sub> / %
正常	-	80.31 $\pm$ 4.06	120.55 $\pm$ 2.11	1.50
模型	-	236.60 $\pm$ 9.63	48.81 $\pm$ 2.62	0.21
红花注射液	5	152.57 $\pm$ 9.01 <sup>1)</sup>	107.75 $\pm$ 6.05 <sup>2)</sup>	0.70
	2.5	223.55 $\pm$ 9.21	72.48 $\pm$ 4.01 <sup>1)</sup>	0.32
	1.25	228.59 $\pm$ 8.79	50.76 $\pm$ 4.56	0.22

注:与模型组相比<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ (表 2 同)。

**3.2 红花注射液对大鼠血浆 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> 水平的影响**  $5, 2.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  的红花注射液均能升高内皮细胞损伤大鼠血浆的 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  水平,与模型组比较具有显著性差异 ( $P < 0.01, P < 0.05$ ),且呈现剂量依赖性,见表 1。

**3.3 红花注射液对大鼠血浆 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> /TXB<sub>2</sub>的影响**  $5, 2.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  的红花注射液均能提高内皮细胞损伤大鼠血浆的 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> /TXB<sub>2</sub> 的比值,见表 1。

**3.4 红花注射液对大鼠血浆 PAI 的活性的影响** 与模型组比较,  $5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  红花注射液能够明显降低内皮细胞损伤大鼠血浆的 PAI 的活性 ( $P < 0.05$ ),  $2.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  的红花注射液对内皮细胞损伤大鼠血浆的 PAI 的活性也有降低趋势,但无统计学意义,见表 2。

### 4 讨论

血管内皮功能异常与几种严重危害人类健康的疾病如心血管疾病(动脉粥样硬化、高血压、血栓形成等),肿瘤的扩散、免疫疾病多有直接的关系,这

表 2 红花注射液对内皮细胞损伤大鼠血浆 PAI 的活性变化的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量 / $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	PAI
正常	-	69.95 $\pm$ 4.45
模型	-	145.28 $\pm$ 6.87
红花注射液	5	102.79 $\pm$ 6.66 <sup>1)</sup>
	2.5	128.91 $\pm$ 8.3
	1.25	140.87 $\pm$ 7.62

位点。红花注射液能明显降低内皮损伤大鼠血浆中 TXB<sub>2</sub> 的水平,提高其 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  水平,使 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> /TXB<sub>2</sub> 显著升高。鉴于 TXA<sub>2</sub> 主要来自血小板, PGI<sub>2</sub> 主要产生于血管内皮,提示红花注射液可能是通过抑制血小板内 AA 代谢或 TXA<sub>2</sub> 合成,促进血管内皮细胞 PGI<sub>2</sub> 的合成,来抑制血小板聚集。

大量临床实验研究表明血浆 PAI 活性的增高是血栓性疾病、动脉粥样硬化以及心脑血管疾病的主要危险因素,降低血浆 PAI 的水平及其活性是血栓性疾的重要防治手段之一。本实验可知红花注射液能显著降低内皮细胞损伤大鼠 PAI 的活性,提示红花注射液可能是通过降低血浆 PAI 的活性来调节纤溶系统,从而抑制血栓的形成<sup>[5-6]</sup>。

因此,红花注射液抗血栓作用机制与其抑制血栓烷 A2 合成,促进前列环素的合成,降低血浆纤溶酶原激活物抑制因子的活性有关。

#### [参考文献]

- [1] 卫生部药品标准. 中药成方制剂. 第 20 册[S]. 1998:108
- [2] 徐春,高陪,沈竞,等. 增强红花黄色 A 抗血栓作用的生物转化机理研究[J]. 时珍国医国药,2008,19(4):790.
- [3] 金鸣,高子淳,王继峰. 羟红花黄色素 A 抑制 PAF 诱发的家兔血小板活化的研究[J]. 北京中医药大学学报,2004,27(5):32.
- [4] 赵建宏,林琳,高继发,等. SD 大鼠血管内皮细胞损伤模型的制作方法[J]. 微循环杂志,2000,10(2):20.
- [5] 杜悦,吴玉斌,蔡栩栩,等. LPS 对新生大鼠肺组织 MMP-2 和 t-PA, PAI-1 表达影响的研究[J]. 中国优生与遗传杂志,2005,13(2):21.
- [6] 廖晖,郝一彬,红花注射液对急性心肌缺血大鼠的保护作用及机理探讨[J]. 中国药房,2003,14(5):269.

[责任编辑 张宁宁]