

## 刺五加总皂苷对家兔血小板、凝血功能及血液流变性的影响

于大海<sup>1</sup>,毛士龙<sup>2</sup>(1. 中国人民解放军第404医院,山东威海264200;2. 上海市徐汇区中心医院药剂科,上海200031)

**摘要 目的:**刺五加总皂苷对家兔血小板、凝血功能及血液流变性的影响。**方法:**采用TYXN-96多功能智能血液凝聚仪和LBY-N6B型自清洗旋转式黏度计测定刺五加总皂苷对家兔血小板数和血小板聚集功能、部分凝血活酶时间(APTT)、凝血活酶时间(PT)、凝血酶时间(TT)及全血黏度、血浆黏度、红细胞压积的影响。**结果:**家兔静脉注射刺五加总皂苷0.5 mg/kg、1 mg/kg和2 mg/kg对ADP诱导的家兔血小板最大聚集率具有抑制作用,可显著降低家兔全血黏度( $P < 0.01$ );对家兔血液APTT、PT、TT均无显著影响。**结论:**刺五加总皂苷具有改善家兔血液流变性、抑制血栓形成作用,而此作用是通过解聚红细胞聚集性、降低全血黏度完成的。

**关键词** 刺五加总皂苷;血小板;凝血功能;血液流变性

中图分类号:R965

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2008)04-0272-03

## Effects of acanthopanax senticosus saponins on platelet, blood coagulation and blood viscosity in rabbits

YU Da-hai<sup>1</sup>, MAO Shi-long<sup>2</sup>(1. The 404th Hospital of PLA, Weihai 264200, China; 2. Department of Pharmacy, Xuhui District Central Hospital, Shanghai 200031, China)

**ABSTRACT Objective:** To study the effects of acanthopanax senticosus saponins (ASS) on platelet, blood coagulation and blood viscosity in rabbits. **Methods:** Platelet aggregation, APTT (activated partial thromboplastin time), PT (prothrombin time), TT (Thrombin time), blood viscosity, plasma viscosity and hematocrit were measured by multifunctional intellectual blood coagulation analyzer and self erasure rotary viscometer after rabbit was fed with ASS. **Results:** ASS significantly inhibited platelet aggregation induced by ADP, and ASS can decrease the blood viscosity significantly. But it had no effect on APTT, PT and TT. **Conclusion:** ASS possessed the ability of improving blood viscosity and inhibiting thrombosis. This effect was due to its action on decreasing erythrocyte aggregation and blood stickiness.

**KEY WORDS** acanthopanax senticosus saponins; platelet; blood coagulation; blood viscosity

刺五加总皂苷(acanthopanax senticosus saponins, ASS)为中药刺五加中提取的皂苷类成分,研究发现ASS能调节体内血脂代谢<sup>[1]</sup>,有效防治急性心肌梗死大鼠的心室重构<sup>[2]</sup>,对缺血培养的大鼠胎鼠大脑皮质神经元具有保护作用,其机制与提高抗氧化物质含量、减少脂质氧化物生成、拮抗兴奋性氨基酸毒性有关<sup>[3]</sup>。但其对血液流变性的影响未见报道。我们研究了刺五加总皂苷对家兔血小板数量、凝血功能的影响及对正常家兔血液流变性的影响,以进一步明确其心脏保护作用的机制。

### 1 材料

LBY-N6A 自清洗旋转式黏度计(北京爱普生公

司),TYXN-96多功能智能血液凝聚仪(上海通用机电技术研究所),部分凝血活酶、凝血活酶、凝血酶测定试剂均为上海市鹰跃生物试剂有限公司、复旦大学附属华山医院技协试剂研究室产品,批号030708。刺五加总皂苷为本院自中草药刺五加中提取的皂苷类成分,批号040410,纯度>90%,临用前用生理盐水配制成所需浓度后静脉滴注;丹参注射液(上海第一制药厂生产,批号2001614);ADP(上海丽珠东风生物技术有限公司,批号030610)。

### 2 方法

**2.1 分组及给药方法** 家兔30只,体重1.9~2.3 kg,雄雌兼用,由第二军医大学实验动物中心提供,合格证号:SCXK(沪)2002-0006。随机分为5组:溶剂对照组生理盐水灌胃;阳性对照组丹参注射液;ASS低、中、高剂量组,分别静脉注射0.5、1.0、2.0

作者简介:于大海(1966-),男,学士,副主任药师。Tel:(0631)5344139,E-mail:yudahai\_1984@yeah.com.

通讯作者:毛士龙。Tel:13501760731,E-mail:maoshilong@hotmail.com.

mg/kg,连续给药 3 d。

**2.2 对家兔血小板数和对 ADP 诱导的血小板聚集的影响** 于末次给药 1 h 后家兔心脏取血 2.7 mL (抗凝剂采用 3.28 % 的枸橼酸钠,取血量与抗凝剂为 9 : 1)。以 500 r/min,离心 5 min,吸取上层 PRP (富血小板血浆)。余下的血浆再以 3 000 r/min 离心 10 min,管中上清液即 PPP(贫血小板血浆),以 PPP 调零;计 PRP 中血小板数;然后以 ADP 11 μL (终浓度为 2 μM)诱导血小板聚集,按比浊法测定血小板聚集程度,描记光密度曲线,以曲线上升最高点作为最大聚集率<sup>[4]</sup>。

**2.3 对家兔部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血活酶时间 (PT) 和凝血酶时间 (TT) 的影响** 方法同上,测定 PPP 中部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血活酶时间 (PT) 和凝血酶时间 (TT)。

**2.4 对家兔血液流变学指标的影响** 最后一次给药 1 h 后,家兔分别心脏取血 4 mL,置于肝素干管中,采用 LBY - N6B 型自清洗旋转式黏度计测量家兔全血黏度、血浆黏度、红细胞压积。

**2.5 统计学处理** 实验结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较用 SPSS 软件进行 ANOVA 检验。

### 3 结果

**3.1 ASS 对家兔血小板数和对 ADP 诱导的血小板聚集的影响** 不同剂量的 ASS(0.5、1.0 和 2.0 mg/kg 组)给药前后血小板数均不具有显著性差异 ( $P > 0.05$ ),丹参注射液对血小板数目也无显著影响;ASS 各剂量组对 ADP 诱导的家兔血小板最大聚集率均有抑制作用,与对照组比较,高剂量组对 ADP 诱导的家兔血小板最大聚集率抑制作用具有显著差异 ( $P < 0.01$ );与阴性对照组比较,丹参注射液对 ADP 诱导的家兔血小板最大聚集率抑制作用具有显著差异 ( $P < 0.01$ )。

表 1 ASS 对家兔血小板数目 (PRP · 10<sup>9</sup>/L) 和 ADP 诱导家兔血小板聚集率 (%) 的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	给药后血小板数目	给药后血小板聚集率 (%)
阴性对照组	223.7 ± 43.6	62.8 ± 7.1
丹参注射液 1.4 mg/kg 组	221.3 ± 41.6	43.2 ± 6.5 <sup>1)</sup>
ASS0.5 mg/kg 组	232.7 ± 32.1	50.2 ± 8.4
ASS1.0 mg/kg 组	222.2 ± 34.4	46.5 ± 18.8
ASS2.0 mg/kg 组	231.3 ± 39.8	44.4 ± 6.9 <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ,与阴性对照组比较

**3.2 对家兔部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血活酶时间 (PT) 和凝血酶时间 (TT) 的影响** 家兔静注刺五加

总皂苷 0.5、1.0、2.0 mg/kg 1 h 后,APTT、TT 延长,但与阴性对照组比较,差异无显著性 ( $P > 0.05$ ),对 PT 影响无显著性差异 ( $P > 0.05$ );丹参注射液对 APTT、TT 的延长作用与对照组比较,差异也不具有显著性意义 ( $P > 0.05$ ),对 PT 无显著性影响。

表 2 ASS 对家兔 APTT、TT、PT 的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	APTT(S)	TT(S)	PT(S)
阴性对照组	21.8 ± 3.1	15.7 ± 1.9	6.3 ± 0.6
丹参注射液 1.4 mg/kg 组	24.8 ± 5.6	17.6 ± 3.8	5.9 ± 0.7
ASS0.5 mg/kg 组	25.1 ± 2.3	18.9 ± 2.6	6.1 ± 0.3
ASS1.0 mg/kg 组	26.5 ± 3.2	16.7 ± 2.6	6.5 ± 1.1
ASS2.0 mg/kg 组	25.6 ± 2.9	18.3 ± 3.2	6.4 ± 0.9

**3.3 ASS 对家兔全血黏度 (mPa · s) 的影响** 刺五加总皂苷 2.0 mg/kg 对家兔全血黏度有非常显著的降低作用 ( $P < 0.01$ );0.5 和 1.0 mg/kg 组对家兔全血黏度无显著影响;阳性对照药丹参注射液静注 1.4 mg/kg 后,在低切变率下非常显著降低全血黏度 ( $P < 0.01$ ),而在中、高两个切变率下显著降低全血黏度 ( $P < 0.05$ )。

表 3 ASS 对家兔全血黏度 (mPa · s) 的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	全血低切黏度	全血中切黏度	全血高切黏度
阴性对照组	8.40 ± 0.61	4.57 ± 0.32	3.65 ± 0.27
丹参注射液 1.4 mg/kg 组	5.75 ± 0.75 <sup>1)</sup>	3.54 ± 0.21 <sup>2)</sup>	3.02 ± 0.32 <sup>2)</sup>
ASS0.5 mg/kg 组	7.85 ± 0.42	4.36 ± 0.17	3.49 ± 0.14
ASS1.0 mg/kg 组	7.04 ± 0.67	4.15 ± 0.36	3.45 ± 0.41
ASS2.0 mg/kg 组	5.60 ± 0.90 <sup>1)</sup>	3.62 ± 0.35 <sup>2)</sup>	3.07 ± 0.23 <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ,与阴性对照组比较

### 4 讨论

缺血性心脑血管疾病的发生发展常与血流量和血黏度有关,正常情况下,血流量与血液黏度成反比,与血管半径 4 次方成正比。因而改善血液流变性,降低血液黏度对冠心病的治疗具有重要意义<sup>[5]</sup>。

在本试验中发现,刺五加总皂苷 0.5、1.0 和 2 mg/kg 对家兔血小板数目无明显影响,而对 ADP 诱导的家兔血小板最大聚集率具有显著抑制作用,刺五加总皂苷 0.5 mg/kg 对家兔全血黏度有显著降低的作用;对家兔红细胞压积,部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血活酶时间 (PT)、凝血酶时间 (TT) 无显著影响。提示刺五加具有改善家兔血液流变性、抑制血栓形成作用,而此作用是通过解聚红细胞聚集性,降低全血黏度完成的。

### 参考文献:

[1] 睢大员,韩丛成,于小凤,等.刺五加总皂苷对高脂血症大 (下转第 298 页)

(浙江济民制药有限公司,直立软袋)250 mL/袋,5.31元/袋;皮试2.7元/次;静脉滴注6元/(次·瓶),7元/(次·2瓶)。A方案成本 $C_A = C_{药} + C_{给} = (0.38 \times 10 + 5.31) \times 3 + 6 \times 3 + 2.7 = 48.0$ 元;B方案成本 $C_B = C_{药} + C_{给} = (23 \times 2 + 5.68) \times 3 + 6 \times 3 = 173.0$ 元;C方案成本 $C_C = C_{药} + C_{给} = (0.38 \times 10 + 5.31 + 23 \times 2 + 5.68) \times 3 + 7 \times 3 + 2.7 = 206.1$ 。

**2.3 成本-效果分析** 成本-效果分析方法主要考察单位成本所产生的效果,成本效果比可以直接反映出成本与效果的最佳结合点<sup>[2]</sup>,分析结果见表2。

表2 3种药物治疗方案的成本效果分析比较

	成本(C元)	效果(E%)	成本/效果比(C/E)	$\Delta C/\Delta E$
A	48.0	97.8	0.49	-
B	173.0	92.2	1.87	22.32
C	206.1	100.0	2.06	71.86

**2.4 敏感度分析**<sup>[3]</sup> 随着医疗改革的深入和医疗市场竞争的加剧,药品价格往往会逐渐降低,故本研究定义药品费用分别下降10%,进行敏感度分析,验证对分析结果的影响程度。其结果基本不变(见表3)。

表3 3种药物治疗方案的敏感度分析

	成本(C元)	效果(E%)	成本-效果比(C/E)
A	43.2	97.8	0.44
B	155.7	92.2	1.69
C	185.5	100.0	1.85

### 3 讨论

**3.1 中药注射剂近年来发展迅猛,最近3年的全国市场平均增长率超过了60%,2005年平均增长率高达81.2%**<sup>[4]</sup>。随着医院临床过度使用中药制剂,也随之出现了诸多问题,比如极低的提取率(《中国药典(2005版)一部》有规定含量指标的药材(饮片、提取物)为原料制成的4种单方注射剂和15种复方注射剂推算出中药材的提取率大致都在2%~30%<sup>[5]</sup>),对有限的中药材资源的严重浪费问题、ADR发生率和严重程度高的问题,以及在临床应用

中普遍存在治疗感染性疾病时中药合并各类抗生素的问题等,这些都应值得关注。笔者通过对静脉滴注青霉素G钠、炎琥宁和炎琥宁合并青霉素G钠治疗ARI的3种方案进行疗效比较和费用分析的结果可知,3组方案的疗效比较无显著性差异( $P > 0.05$ ),但在治疗成本上,使用青霉素G钠与其他2组方案具有显著性差异( $P < 0.01$ )。从成本-效果分析来看,总有效率每增加1个百分点,静滴青霉素G钠所需成本最少,为0.49元,静滴中药注射剂炎琥宁为1.87元,而静滴炎琥宁合并青霉素所需成本最多,为2.06元。从增长的成本-效果比( $\Delta C/\Delta E$ )看,若在静滴青霉素G钠基础上多获得1个效果单位,静滴炎琥宁要多支付成本22.32元,静滴炎琥宁合并青霉素G钠多支付成本71.86元,是单独滴注炎琥宁的3倍。也就是在临床疗效无显著性差异的情况下,使用炎琥宁和炎琥宁合并青霉素都多支付了成本,增加了患者的经济负担。

**3.2 针对合并细菌感染的急性上呼吸道感染的治疗,青霉素作为一线用药,由于价格低廉、疗效确切、不良反应少,深受医生和患者的欢迎。平均每治疗一个急性上呼吸道感染的患者,使用青霉素比中药注射剂炎琥宁节省125元,比炎琥宁合并青霉素节省了158.1元。而且单位效果所需成本大约是炎琥宁的1/4,是炎琥宁合并青霉素的1/5。因此对青霉素无过敏反应的患者应首选青霉素,较为经济合理。**

### 参考文献:

- [1] 王 望,张 钧. 药物经济学成本-效果分析[J]. 药学实践杂志,1995,13(4):193.
- [2] 徐端正. 药物经济学及其分析[J]. 中国新药与临床杂志,2000,19(2):139.
- [3] 胡善联. 药物经济学荟萃[M]. 第二军医大学出版社. 上海,2006:324.
- [4] 国家食品药品监督管理局南方医药经济研究所. 2006年一季度中国医药运行分析[EB/OL]. <http://www.chinamsr.net>.
- [5] 周超凡,徐植灵,林育华. 从含量测定看中药注射剂[J]. 中国中药杂志,2006,31(19):1652.

收稿日期:2007-05-14

(上接第273页)

鼠血脂代谢的影响及其抗氧化作用[J]. 吉林大学学报,医学版,2004,30(1):562.

- [2] 刘 冷,睢大员,曲绍春,等. 刺五加总皂苷对急性心肌梗塞大鼠心室重构的作用[J]. 吉林大学学报,医学版,2004,30(1):662.

[3] Pan YJ, Gu YJ, Gu XS. Protection of *acanthopanax senticosus*

saponin on free radical injury induced aging of nerve cell [J]. CJIM,2002,8:200.

- [4] 徐叔云,等. 药理实验方法学[M]. 第3版. 北京人民卫生出版社,2002:941~1186.
- [5] 黄晓瑾. 醋柳黄酮对家兔血液流变性、血小板及凝血功能的影响[J]. 中国医院药学杂志,2005,25(12):146.

收稿日期:2008-01-30