

# 血栓心脉宁片对血管性痴呆模型大鼠的保护作用

杜冰\*, 谢湘林, 方圣博, 官睿, 刘宏雁<sup>#</sup>(吉林大学药学院药理教研室, 长春 130021)

中图分类号 R285;R332 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)16-2222-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.16.20

**摘要** 目的:研究血栓心脉宁片对血管性痴呆(VD)模型大鼠的保护作用。方法:通过双侧颈总动脉反复夹闭再灌注同时ip给予硝普钠(2.5 mg/kg)以复制大鼠VD模型。实验分为正常对照[等容0.5%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶液]组、模型(等容0.5% CMC-Na溶液)组、吡拉西坦(0.5 g/kg)组与血栓心脉宁高、低剂量(2.2、1.1 g/kg)组,ig给药,每天1次,连续2个月。水迷宫法测定学习期(前6 d)大鼠潜伏期、游程,测试期(第7天)大鼠穿台次数、穿过有效区次数、平台停留距离、平台停留时间、有效区停留距离、有效区停留时间及相应比值。制作大鼠脑部切片并通过显微镜进行大鼠海马与皮质病理形态学观察。结果:在学习期,与正常对照组比较,模型组第1、2、3、4、6天大鼠潜伏期延长、游程增加( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ );与模型组比较,血栓心脉宁高、低剂量组每时间点潜伏期与游程均有一定缩短( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ )。在测试期,与正常对照组比较,模型组除有效区停留距离、有效区停留距离/总路程之比、有效区停留时间/总时间之比以外,其余指标均减少( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ );模型组大鼠皮质、海马神经细胞数减少,噬神经现象较多。与模型组比较,血栓心脉宁高、低剂量组各指标均有一定改善( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ )。结论:血栓心脉宁对VD大鼠学习记忆能力具有改善作用,能提高其定位航行和空间探索能力,改善受损海马及皮质组织。

**关键词** 血栓心脉宁片;大鼠;血管性痴呆;水迷宫实验

## Protection Effects of Xueshuan Xinmaining Tablet on Model Rats with Vascular Dementia

DU Bing, XIE Xiang-lin, FANG Sheng-bo, GONG Rui, LIU Hong-yan (Dept. of Pharmacology, College of Pharmacy, Jilin University, Changchun 130021, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the protective effects of Xueshuan xinmaining tablet on model rats with vascular dementia (VD). METHODS: Bilateral carotid artery repeating occlusion reperfusion and ip sodium nitroprusside (2.5 mg/kg) were used to reproduce VD rat models. There were normal control group [isovolumetric 0.5% sodium carboxymethyl cellulose (CMC-Na) solution], model group (isovolumetric 0.5% CMC-Na solution), piracetam group (0.5 g/kg) and Xueshuan xinmaining high and low dose groups (2.2 and 1.1 g/kg), ig, once a day, for 2 months. Water maze was used to test the incubation period, run length of rats in the learning period (the first 6 days) and the times of stage crossing and effective areas crossing, stop distance and stop time of stage, stop distance and stop time of effective areas and the ratios of rats in test period (the 7th day). Brain slices of rats were made and inverted microscope was used for brain pathology observation. RESULTS: During the learning period, compared with normal control group, the incubation period in model group was prolonged in 1, 2, 3, 4 and 6 d and run length was increased ( $P<0.01$  or  $P<0.05$ ); compared with model group, the incubation period and run length in Xueshuang xinmaining high and low dose groups were shortened at each time point ( $P<0.01$  or  $P<0.05$ ). During test period, compared with normal control group, the other indexes were decreased in model group except for step distance of effective areas, stop distance to total distance and stop time to total time ( $P<0.01$  or  $P<0.05$ ). The cortex and hippocampus tissue of rats in model group were decreased in nerve cells and there was more neurological phagocytosis. Compared with normal control group, all indexes were improved in Xueshuang xinmaining high and low dose groups ( $P<0.01$  or  $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: Xueshuan xinmaining tablet can improve the learning and memory of rats with VD, positioning navigation, space exploration capabilities and the damaged hippocampus and cortex.

**KEYWORDS** Xueshuan xinmaining tablet; Rats; Vascular dementia; Water maze test

[5] 宓伟,练武,衣卫杰,等.山楂原花青素对缺血性脑中风大鼠保护作用研究[J].滨州医学院学报,2014,37(2):81.

[6] 刘宗涛,刘江,李继斌,等.安宫牛黄丸对实验性大鼠脑缺血模型的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(23):288.

[7] Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, et al. Rat middle cerebral

\* 硕士。研究方向:中枢药理的实验研究。E-mail:1172795962@qq.com

<sup>#</sup> 通信作者:教授,博士。研究方向:中枢药理的研究。电话:0431-85619705。E-mail:hongyl@jlu.edu.cn

artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination [J]. *Stroke*, 1986, 17(3):472.

[8] 程发峰,宋文婷,郭少英,等.神经功能损伤评分在大鼠脑缺血实验中应用[J].中国比较医学杂志,2011,21(3):43.

[9] 刘俊芳,连建学,李昌俊,等.山楂叶总黄酮对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用研究[J].中国药房,2011,22(35):3277.

(收稿日期:2014-12-12 修回日期:2015-04-10)

(编辑:张静)

血栓心脉宁片是具有益气活血、开窍止痛功效的复方制剂,主要成分为川芎、丹参、水蛭、毛冬青、牛黄、麝香、槐花、人参参叶皂苷、冰片、蟾酥,用于治疗气虚血瘀所致的中风、胸痹症见头晕目眩、半身不遂、胸闷心痛、心悸气短、缺血性中风恢复期、冠心病心绞痛见上述证候者<sup>[1]</sup>。血栓心脉宁片对血管性痴呆(VD)的影响未见相关报道,但其药理作用与VD的发病机制密切相关。本研究证实,血栓心脉宁片可改善双侧颈总动脉结扎致大鼠VD并导致学习记忆功能下降的情况<sup>[2]</sup>。本实验通过双侧颈总动脉反复夹闭再灌注同时ip给予硝普钠<sup>[3]</sup>降压法复制VD大鼠模型,以进一步研究血栓心脉宁片对VD大鼠学习记忆能力的影响,为血栓心脉宁片治疗VD提供实验依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

XR-XM101型Morris水迷宫装置(成都泰盟科技有限公司);CX31型光学显微镜(日本Olympus公司)。

### 1.2 药品与试剂

血栓心脉宁片(吉林华康药业股份有限公司,批号:110901,规格:0.4 g/片);硝普钠注射剂(开封康诺药业有限公司,批号:1301021,规格:50 mg/支);吡拉西坦片(天津今世制药有限公司,批号:12020667,规格:0.5 g/片)。

### 1.3 动物

清洁级Wistar大鼠100只,♂,体质量250~350 g,由吉林大学实验动物中心提供[实验动物使用许可证号:SCXK(吉)2007-0003]。

## 2 方法

### 2.1 复制模型与分组、给药

取100只大鼠,双侧颈总动脉反复夹闭再灌注,同时ip给予硝普钠(2.5 mg/kg)以复制大鼠VD模型。实验分为正常对照[等容0.5%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶液]组、模型(等容

0.5% CMC-Na溶液)组、吡拉西坦(0.5 g/kg)组与血栓心脉宁高、低剂量(2.2、1.1 g/kg)组,ig给药,每天1次,连续2个月。吡拉西坦片,临床剂量为成人每次1~2 g(2~4片),每日3次;血栓心脉宁片,临床剂量为成人每次1 g(2~3片),每日3次。按体表面积计算法和不同给药途径的剂量换算,每日大鼠吡拉西坦剂量为0.5 g/kg,血栓心脉宁片低剂量为1.1 g/kg,高剂量为2.2 g/kg。

### 2.2 各组大鼠水迷宫实验测定

训练第1~6天(即为学习期),在1、2、3、4象限4个不同的入水点,测定大鼠到达平台的潜伏期、游程。第7天(即为测试期)撤掉平台,测定大鼠在2 min内穿台次数、穿过有效区次数、平台停留距离、平台停留时间、有效区停留距离、有效区停留时间,并计算平台停留距离/总路程、平台停留时间/总时间、有效区停留距离/总路程、有效区停留时间/总时间之比。

### 2.3 各组大鼠海马与皮质组织病理形态学观察

水迷宫实验后处死大鼠,取大鼠海马与皮质组织,HE染色,常规切片,显微镜下观察海马与皮质组织病理形态学变化。

### 2.4 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对实验数据进行统计处理。结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 各组水迷宫实验测定结果

3.1.1 各组大鼠水迷宫实验潜伏期测定结果(学习期)与正常对照组比较,模型组大鼠除第5天外,其余时间点潜伏期延长,差异有统计学意义( $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ )。与模型组比较,血栓心脉宁高剂量组第1、2、3、4、6天潜伏期缩短,低剂量组第3、4、6天潜伏期缩短,吡拉西坦组第2、3、6天潜伏期缩短,差异有统计学意义( $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ )。各组大鼠水迷宫实验潜伏期的测定结果(学习期)见表1。

表1 各组大鼠水迷宫实验潜伏期测定结果(学习期,  $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 The results of incubation period in water maze test in each group (the learning period,  $\bar{x} \pm s$ , s)

组别	n	第1天	第2天	第3天	第4天	第5天	第6天
正常对照组	12	56.690 8 ± 19.446 7	22.057 7 ± 10.778 7	15.241 8 ± 6.829 1	11.951 5 ± 4.589 6	10.480 8 ± 6.181 9	8.096 4 ± 2.922 7
模型组	10	77.867 9 ± 26.271 9*	67.236 6 ± 38.179 9**	61.141 4 ± 37.577 5**	40.288 6 ± 26.901 8**	24.286 2 ± 25.939 5	38.132 8 ± 26.465 7**
吡拉西坦组	8	59.409 4 ± 26.668 0	29.120 5 ± 13.895 3#	16.635 2 ± 6.609 7##	20.673 7 ± 9.892 4	14.317 9 ± 6.008 4	8.814 5 ± 3.449 0##
血栓心脉宁低剂量组	7	60.190 5 ± 28.200 4	41.098 0 ± 36.871 2	19.193 3 ± 7.578 0#	11.279 2 ± 5.097 6#	9.420 4 ± 3.388 5	8.991 2 ± 7.120 4#
血栓心脉宁高剂量组	7	51.539 0 ± 20.676 3#	32.063 9 ± 18.609 2#	13.004 2 ± 3.304 5###	11.064 4 ± 2.728 5#	10.883 4 ± 8.261 1	9.096 4 ± 4.261 0#

注:与正常对照组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较,# $P < 0.05$ ,## $P < 0.01$

Note: vs. normal control group,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ; vs. model group,# $P < 0.05$ ,## $P < 0.01$

3.1.2 各组大鼠水迷宫实验游程的测定结果(学习期)与正常对照组比较,模型组大鼠除第5天以外,其余时间点游程均增加,差异有统计学意义( $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ );与模型组比较,吡拉西坦组与血栓心脉宁高剂量组第2、3、6天游程缩短,血栓心脉宁低剂量组第3、6天游程缩短,差异有统计学意义( $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ )。各组大鼠水迷宫实验游程测定结果(学习期)见表2。

3.1.3 各组大鼠水迷宫实验测定结果(测试期)与正常对照组比较,模型组大鼠穿台次数、穿过有效区次数减少,平台停留距离、平台停留时间缩短,有效区停留距离、有效区停留时

间缩短,平台停留距离/总路程、平台停留时间/总时间、有效区停留距离/总路程、有效区停留时间/总时间之比降低,差异有统计学意义( $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ )。与模型组比较,血栓心脉宁高剂量组大鼠穿台次数增加,平台停留距离、平台停留时间延长,平台停留距离/总路程、平台停留时间/总时间之比升高;血栓心脉宁低剂量组大鼠穿台次数增加,平台停留时间延长,平台停留距离/总路程、平台停留时间/总时间之比升高,有效区停留距离、有效区停留时间延长,平台停留时间/总时间、有效区停留距离/总路程、有效区停留时间/总时间之比升高;吡拉西坦组大鼠穿台次数、穿过有效区次数增加,有效区停留时

间延长,平台停留距离/总路程、平台停留时间/总时间之比升高,差异有统计学意义( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ )。各组大鼠水迷

宫实验测定结果(测试期)见表3。

### 3.2 各组大鼠海马与皮质组织病理形态学观察结果

表2 各组大鼠水迷宫实验游程的测定结果(学习期,  $\bar{x} \pm s, \text{cm}$ )

Tab 2 The results of run length in water maze test in each group (the learning period,  $\bar{x} \pm s, \text{cm}$ )

组别	n	第1天	第2天	第3天	第4天	第5天	第6天
正常对照组	12	1 259.141 5 ± 275.060 2	760.909 4 ± 403.873 9	441.194 8 ± 154.631 6	389.944 0 ± 147.061 8	341.370 2 ± 129.187 7	252.817 4 ± 63.329 8
模型组	10	1 861.246 8 ± 898.956 3*	1 703.101 5 ± 993.829 6**	1 512.811 3 ± 1 067.290 0**	928.255 4 ± 635.560 3**	817.294 2 ± 824.696 6	906.615 0 ± 558.239 7**
吡拉西坦组	8	1 415.357 5 ± 608.520 5	721.669 7 ± 310.733 8 <sup>#</sup>	490.765 7 ± 188.444 1 <sup>#</sup>	520.879 3 ± 166.902 1	458.183 8 ± 187.626 3	351.791 9 ± 159.324 4 <sup>#</sup>
血栓心脉宁低剂量组	7	1 205.836 4 ± 457.209 6	1 017.861 2 ± 551.739 1	523.380 1 ± 229.963 7 <sup>#</sup>	426.342 8 ± 219.449 3	335.522 6 ± 102.254 1	217.451 3 ± 37.573 6 <sup>#</sup>
血栓心脉宁高剂量组	7	1 268.512 8 ± 424.194 5	601.601 4 ± 300.443 5 <sup>#</sup>	426.287 1 ± 207.249 8 <sup>#</sup>	487.164 3 ± 225.230 4	466.326 8 ± 266.238 3	360.541 1 ± 321.691 2 <sup>#</sup>

注:与正常对照组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>#</sup> $P<0.01$

Note: vs. normal control group, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ ; vs. model group, <sup>#</sup> $P<0.05$ , <sup>#</sup> $P<0.01$

表3 各组大鼠水迷宫实验测定结果(测试期,  $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 The results of all indexes in water maze test in each group (the test period,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	穿台次数	穿过有效区次数	平台停留距离,cm	平台停留时间,s	有效区停留距离,cm	有效区停留时间,s	平台停留距离/总路程之比	平台停留时间/总时间之比	有效区停留距离/总路程之比	有效区停留时间/总时间之比
正常对照组	12	6.20 ± 2.58	10.50 ± 2.52	66.692 5 ± 49.043 8	2.346 8 ± 1.663 9	627.448 7 ± 277.844 5	27.308 2 ± 10.054 9	0.023 6 ± 0.015 4	0.019 6 ± 0.013 9	0.227 9 ± 0.080 2	0.214 4 ± 0.092 4
模型组	10	2.20 ± 2.15**	5.71 ± 1.89**	19.971 9 ± 28.544 2*	0.759 2 ± 1.034 1*	429.025 3 ± 342.352 1	16.717 4 ± 12.045 2*	0.006 7 ± 0.008 8**	0.006 3 ± 0.008 6*	0.161 0 ± 0.100 3	0.139 8 ± 0.100 7
吡拉西坦组	8	6.33 ± 2.89 <sup>#</sup>	12.00 ± 3.70 <sup>#</sup>	55.654 6 ± 48.236 8	2.736 8 ± 2.490 9	699.974 9 ± 269.766 7	31.309 0 ± 12.426 2 <sup>#</sup>	0.021 8 ± 0.019 8 <sup>#</sup>	0.022 9 ± 0.020 8 <sup>#</sup>	0.260 5 ± 0.099 8	0.261 5 ± 0.103 8 <sup>#</sup>
血栓心脉宁低剂量组	7	5.40 ± 1.95 <sup>#</sup>	12.37 ± 3.93	42.878 0 ± 27.812 8	1.827 6 ± 1.079 5 <sup>#</sup>	820.508 5 ± 257.498 9 <sup>#</sup>	32.313 0 ± 9.637 8 <sup>#</sup>	0.014 7 ± 0.008 9	0.015 3 ± 0.009 0 <sup>#</sup>	0.290 7 ± 0.072 3 <sup>#</sup>	0.270 5 ± 0.079 6 <sup>#</sup>
血栓心脉宁高剂量组	7	7.67 ± 3.51 <sup>#</sup>	9.00 ± 3.79	50.780 9 ± 28.510 6 <sup>#</sup>	2.062 4 ± 1.365 7 <sup>#</sup>	560.398 6 ± 301.326 9	25.314 7 ± 14.244 5	0.020 8 ± 0.013 0 <sup>#</sup>	0.017 3 ± 0.011 4 <sup>#</sup>	0.233 6 ± 0.136 0	0.211 9 ± 0.118 9

注:与正常对照组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>#</sup> $P<0.01$

Note: vs. normal control group, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ ; vs. model group, <sup>#</sup> $P<0.05$ , <sup>#</sup> $P<0.01$

正常对照组大鼠皮质、海马组织神经细胞数多、排列均匀,细胞胞体大、核大,染色均匀,核膜、核仁清楚,偶见噬神经现象。模型组大鼠皮质、海马组织神经细胞数减少、排列不整齐,多数神经细胞呈固缩、深染的三角形,核膜、核仁不清,多见神经细胞空泡变性,噬神经现象较多,可见软化灶及胶质小结形成。吡拉西坦组大鼠皮质、海马组织神经细胞数无明显减少,核固缩、深染的三角形神经细胞及噬神经细胞现象较模型组减少,未见软化灶及胶质小结。血栓心脉宁高、低剂量组大鼠皮质与海马组织神经细胞病理状况与吡拉西坦组基本相同。各组大鼠海马与皮质组织病理形态学观察结果见图1。

## 4 讨论

随着人口老龄化加剧,老年期痴呆已成为老年人的常见病、多发病。其中,VD是最常见的老年期痴呆之一,近年来的发病率呈上升趋势,仅次于阿尔茨海默症,位居老年期痴呆发病率的第2位。VD患者学习记忆能力衰退,自身生活质量降低,生命受到威胁,给患者家庭成员造成心理和经济方面的沉重负担<sup>[4]</sup>。

水迷宫让实验动物游泳并寻找隐藏在水中的平台,通过实验动物寻找平台所用时间、游泳路径,分析实验动物对空间位置的学习记忆能力、学习期保留平台。大鼠从起始象限游到隐置平台,反映出的是定位航行方面的学习能力;测试期撤销平台,反映出的是大鼠空间探索方面的记忆能力。本实验中,学习期各项指标表明,血栓心脉宁高、低剂量组大鼠定位航行能力有所提高;测试期撤销平台后,血栓心脉宁高、低剂量组大鼠空间探索能力有所提高。结果显示,血栓心脉宁片

对双侧颈总动脉反复夹闭再灌注造成的VD大鼠具有提高定位航行学习能力和空间探索记忆能力的作用。血栓心脉宁片对于通过永久性结扎双侧颈总动脉法所致VD大鼠具有提高航行学习能力的作用,但对其空间探索记忆能力无明显改善作用<sup>[2]</sup>,二者不同的机制有待于进一步探讨。

与模型组比较,血栓心脉宁高、低剂量组可减轻阻断颈总动脉所致VD大鼠的海马及皮质组织的病理性变化。海马组织与学习记忆密切相关<sup>[5]</sup>。张冰清等<sup>[6]</sup>采用双侧颈总动脉反复夹闭再灌注同时ip给予硝普钠复制VD大鼠模型,电镜观察大鼠海马组织CA1区突触结构的病理改变,应用免疫组织化学染色法测定VD大鼠海马组织Synapsin I及其磷酸化水平的变化,发现VD大鼠海马组织突触结构受损,突触小泡数量减少;Synapsin I及其磷酸化水平表达降低,突触传递前机制受损可能是VD突触传递障碍的机制之一。突触受损、突触小泡数量减少引起突触传递障碍,从而影响学习记忆能力<sup>[7]</sup>。本研究结果表明,血栓心脉宁片能改善VD大鼠受损的海马组织,提高学习记忆能力。

血栓心脉宁片有改善血液循环、减轻血小板聚集程度、抑制血栓形成、抗炎等药理作用<sup>[8]</sup>。杨小霞等<sup>[9]</sup>研究证明,血栓心脉宁片可明显抑制大鼠脑组织中肿瘤坏死因子 $\alpha$ 等相关炎症细胞因子的分泌和表达,抑制白细胞黏附,从而减轻脑缺血再灌注后的炎症反应,保护脑组织。刘建伟等<sup>[10]</sup>研究表明,血栓心脉宁片能明显降低大鼠脑含水量及脑指数,降低脑组织丙二醛(MDA)含量,增强超氧化物歧化酶(SOD)活性,降低实验性脑缺血大鼠脑组织中乳酸及 $\text{Ca}^{2+}$ 含量,进而改善脑缺血状

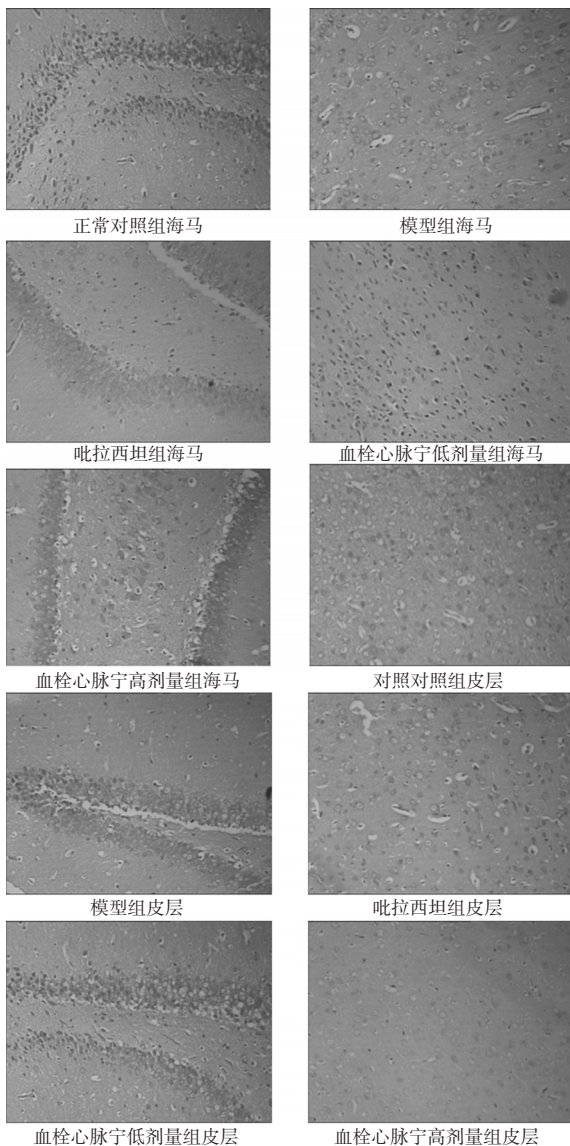


图1 各组大鼠脑组织病理形态学观察结果(HE, ×20)

Fig 1 Observation results of brain histopathology of rats in each group(HE, ×20)

况。赵星宇等<sup>[11]</sup>研究表明,血栓心脉宁片能显著降低实验大鼠

血清中MDA含量,增强血清中谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)及SOD活性,进而改善心肌缺血状况。

血栓心脉宁片对VD大鼠学习记忆能力的改善作用可能与减少自由基损伤、改善血液循环、抗炎等作用有关,确切的作用机制有待进一步研究。

### 参考文献

- [1] 黄常旺,包太成,彭梅.血栓心脉宁片治疗脑梗死的疗效观察[J].现代医药卫生,2010,26(19):2972.
- [2] 方圣博,谢湘林,刘蕾,等.血栓心脉宁对大鼠血管性痴呆的治疗作用[J].中国老年学杂志,2014,5(34):2762.
- [3] 赵勇,崔淑芳,汤球.血管性痴呆动物模型研究进展[J].上海实验动物科学,2005,25(1):54.
- [4] 王绪平,品登俊,陈宇,等. Morris水迷宫实验评价血管性痴呆大鼠模型的学习记忆能力[J].中华中医药学刊,2013,31(1):99.
- [5] 刘光先.姜黄醇提取物对血管性痴呆型大鼠的保护作用研究[J].中国药房,2014,25(7):596.
- [6] 张冰清,王玉良.血管性痴呆大鼠海马 synapsin I 及其磷酸化水平的动态变化[J].中国病理生理杂志,2008,24(10):1980.
- [7] 王功伍,蔡景霞.海马-前额叶神经回路与工作记忆[J].动物学研究,2010,31(1):50.
- [8] 杨春梅,刘兵,睢大员,等.血栓心脉宁胶囊对大鼠实验性心肌梗死的保护作用[J].武警医学,2005,16(5):352.
- [9] 杨小霞,李国前,王杰华,等.血栓心脉宁片对大鼠脑缺血再灌注肿瘤坏死因子- $\alpha$ 的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(11):1363.
- [10] 刘建伟,曲绍春,于晓风,等.血栓心脉宁片对大鼠实验性脑缺血的保护作用[J].中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(3):333.
- [11] 赵星宇,睢大员,于晓风,等.血栓心脉宁片对大鼠急性心肌梗死的保护作用及其机制[J].中西医结合心脑血管病杂志,2008,6(2):177.

(收稿日期:2014-07-04 修回日期:2014-08-19)

(编辑:张静)

## 国家食品药品监督管理总局办公厅关于修订普伐他汀钠片和胶囊说明书的通知

**本刊讯** 为适应科学用药需要,保障公众用药安全,经研究,决定对普伐他汀钠片和胶囊说明书【注意事项】项下的相关内容进行修订,具体修订增加如下内容:

有报道显示,其他羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂的使用与糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)和空腹血清葡萄糖水平升高相关。尚缺乏充分证据证明任何HMG-CoA还原酶抑制剂都不会增加易感人群的新发糖尿病风险。对于有风险的患者,使用他汀类药物治疗前以及过程中,建议监测血糖代谢障碍相关的临床表现和生化指标。

请通知行政区域内相关药品生产企业做好以下工作:

1.说明书【注意事项】项下内容与附件内容不一致的,依据《药品注册管理办法》等有关规定,按照附件要求,于2014年12月10日前提出修订说明书的补充申请。药品标签涉及相关内容的,应当一并修订。说明书其他内容应当按原批准内容执行。补充申请获准后生产的药品,不得继续使用原说明书。

2.应当将说明书修订的内容及时通知相关医疗机构、药品经营企业等单位,并在补充申请获准后6个月内对已出厂的药品说明书予以调整。