

# 丹参-降香油对冠心病心肌缺血血瘀证小型猪血脂及凝血系统的影响<sup>△</sup>

蔺 瑞<sup>1,2\*</sup>, 段佳林<sup>2</sup>, 牟 菲<sup>2</sup>, 赵美娜<sup>2</sup>, 李 飞<sup>2</sup>, 苏 晶<sup>2</sup>, 文爱东<sup>2</sup>, 奚苗苗<sup>2#</sup>(1.陕西中医药大学药学院, 陕西 咸阳 712046; 2.空军军医大学西京医院药剂科, 西安 710032)

中图分类号 965.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)09-1233-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.09.19

**摘 要** 目的:观察丹参-降香油对冠心病心肌缺血血瘀证小型猪血脂及凝血系统的影响。方法:将18只小型猪随机分为假手术组(常规饲料)、模型组(常规饲料)和丹参-降香油组(1 g/kg 丹参+0.1 mL/kg 降香油,拌食给药),连续给药8周。于实验第4周,除假手术组外的其余两组小型猪采用Ameriod缩窄环植入法建立冠心病心肌缺血血瘀证模型,第8周时结合冠状动脉造影和宏观体征观察以确立模型成功。分别于实验第2、6、8周前腔静脉取血检测小型猪血清中总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白A1(apoA1)、apoB水平和凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)以及纤维蛋白原(FIB)水平。结果:于实验第6、8周,与假手术组比较,模型组小型猪血清中TC、TG、LDL-C、apoB和FIB水平升高,PT、APTT、TT缩短,HDL-C和apoA1水平降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );与模型组比较,丹参-降香油组小型猪血清中TC、TG、LDL-C、apoB和FIB水平降低,PT、APTT和TT延长,HDL-C和apoA1水平升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。结论:丹参-降香油对冠心病心肌缺血血瘀证小型猪具有降脂作用,并能改善血液凝血系统指标的异常。

**关键词** 丹参;降香油;冠心病;心肌缺血;血瘀证;小型猪;血脂;凝血系统

## Effects of *Salvia miltiorrhiza*-Volatile Oil of *Dalbergia odorifera* on Blood Lipid and Blood Coagulation System in Coronary Heart Disease Myocardial Ischemia Miniature Swine with Blood Stasis Syndrome

LIN Rui<sup>1,2</sup>, DUAN Jialin<sup>2</sup>, MU Fei<sup>2</sup>, ZHAO Meina<sup>2</sup>, LI Fei<sup>2</sup>, SU Jing<sup>2</sup>, WEN Aidong<sup>2</sup>, XI Miaomiao<sup>2</sup>(1.School of Pharmacy, Shaanxi University of TCM, Shaanxi Xi'an 712046, China; 2.Dept. of Pharmacy, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the effects of *Salvia miltiorrhiza*-volatile oil of *Dalbergia odorifera* on blood lipid and blood coagulation system in coronary heart disease myocardial ischemia miniature swine with blood stasis syndrome. METHODS: A total of 18 swine were randomly divided into sham operation group (routine feed), model group (routine feed) and *S. miltiorrhiza*-volatile oil of *D. odorifera* group (1 g/kg *S. miltiorrhiza*+0.1 mL/kg oil of *D. odorifera*, mixing administration), for consecutive 8 weeks. At 4th week, coronary heart disease myocardial ischemia model of blood stasis syndrome was established by Ameriod coarctation ring implantation in other 2 groups except for sham operation group. At 8th week, the syndrome of the model was observed according to coronary angiography and the macroscopic indications. At 2th, 6th, 8th week, intravenous blood was collected to test the serum levels of TC, TG, LDL-C, HDL-C, apolipoprotein A1 (apoA1), apoB, PT, APTT, TT and FIB in miniature swine. RESULTS: At 6th, 8th week, compared with sham operation group, serum levels of TC, TG, LDL-C, apoB and FIB were increased in model group, while PT, APTT and TT were shortened and the levels of HDL-C and apoA1 were decreased, with statistical significance ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). Compared with model group, the serum levels of TC, TG, LDL-C and apoB were decreased in *S. miltiorrhiza*-volatile oil of *D. odorifera* group, while PT, APTT and TT were prolonged and the levels of HDL-C and apoA1 were increased, with statistical significance ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). CONCLUSIONS: The *S. miltiorrhiza*-volatile oil of *D. odorifera* could reduce blood lipid and improve blood coagulation system index disorder in coronary

heart disease myocardial ischemia miniature swine with blood stasis syndrome.

**KEYWORDS** *Salvia miltiorrhiza*; Volatile oil of *Dalbergia odorifera*; Coronary heart disease; Myocardial ischemia; Blood stasis syndrome; Miniature swine; Blood lipid; Coagulation system

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81470174)

\* 硕士研究生。研究方向:心脑血管保护、中药药效物质筛选的代谢组学。电话:029-84775475-8202。E-mail:linrui9285@163.com

# 通信作者:副主任药师,博士。研究方向:心脑血管保护、2型糖尿病治疗中药药效物质筛选的代谢组学研究及药物研发与合理使用。电话:029-84775475-8106。E-mail:miaomiaoxi2014@163.com

冠心病是一种常见的心脏病,是指因冠状动脉狭窄、供血不足而引起的心肌机能障碍或(和)器官性病变,因此又被称为缺血性心脏病<sup>[1]</sup>。冠心病属于中医理论“胸痹”“心痛”等范畴,中医将其分为心血瘀阻、寒凝心脉、痰浊内阻、心肾阴虚等证型,其中心血瘀阻是冠心病常见的证型之一<sup>[2]</sup>。冠心病主要症状及体征表现为心悸、心前区疼痛、唇舌紫暗、脉涩等,血脂水平和血液黏度升高以及血栓形成是其重要的病变过程<sup>[3-4]</sup>。目前,治疗冠心病的药物主要有 $\beta$ -受体阻滞药、血管紧张素抑制剂、钙离子通道阻滞药等,但这些药物会引起低血压和心动过缓等副作用<sup>[5]</sup>。近年来,因中药在治疗心血管疾病中疗效显著、且副作用小,受到了人们的广泛关注。

丹参来源于唇形科植物丹参(*Salvia miltiorrhiza* Bge.)的干燥根和根茎,其化学成分主要包括脂溶性成分和水溶性成分,临床主要用于治疗冠心病、高血脂症和其他心脑血管疾病<sup>[6]</sup>。降香来源于豆科植物降香檀(*Dalbergia odorifera* T.Chen)的树干和根的干燥心材,其化学成分主要包括黄酮类和挥发油成分,是临床治疗心脑血管疾病的常用中药之一<sup>[7-8]</sup>。在《金匱要略》《本草綱目》《医林改错》《新千金方》等古籍中均有关于丹参-降香药对或以该药对为主要组方的方剂治疗胸痹证的记载<sup>[9]</sup>。目前,临床常用于治疗冠心病的复方制剂(如冠心病Ⅱ号方、香丹注射液、冠心丹参片等)均包含了丹参-降香药对,而其中香丹注射液、冠心丹参片均由丹参与降香油制成。且本课题组前期研究结果显示,丹参-降香油(10:1)对心肌缺血再灌注/损伤模型大鼠的保护作用明显优于丹参-降香水提物<sup>[10]</sup>。鉴于此,本研究通过冠状动脉左前降支植入Ameroid缩窄环法制备冠心病心肌缺血血瘀证模型,观察丹参-降香油(10:1)对冠心病心肌缺血血瘀证小型猪血脂及凝血系统的影响,为丹参-降香油的进一步开发应用提供实验依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

DXC8000全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司);Innova 2100-IQ全数字血管造影系统(法国通用电气医疗系统贸易有限公司);LG-PABER-I血小板聚集凝血因子分析仪(北京世帝科学仪器有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

丹参粉末(西安鸿生生物技术有限公司,批号:150913,采用高效液相色谱法测得其中丹酚酸B含量为18.6%、丹参酮Ⅱ<sub>A</sub>为11.83%);降香油(吉水县金海天然香料油科技有限公司,批号:160321,采用气质联用技术检测其中橙花叔醇含量为22.52%、氧化石竹烯为12.70%);总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白A1(apoA1)、载脂蛋白B(apoB)试剂盒(南京建

成生物工程公司,批号分别为:20161209、201702011、20170113、20170301、20170216、20170202);碘帕醇注射液(上海博莱科信谊药业有限公司,批号:1407015F,规格:每100 mL含碘37 g);其余试剂均为分析纯。

### 1.3 动物

健康小型猪18只,♂,体质量25~30 kg,平均体质量(26.07±1.77) kg,购自中国医学科学院阜外医院动物研究中心[合格证号:SYXK(京)2012-0016,伦理批号:0072-1-27-HX(F)]。动物购入后,独笼饲养于温度为(25±1)℃、湿度为(55±5)%的环境中。

## 2 方法

### 2.1 冠心病心肌缺血血瘀证小型猪模型构建

小型猪术前禁食不禁水24 h,然后肌内注射戊巴比妥钠诱导麻醉,建立耳缘静脉通路,经口行气管插管,插管成功后接呼吸机进行辅助呼吸,用3%异氟烷持续麻醉。小型猪呈右侧卧位,连接心电图肢体导联,沿左侧第3、4肋间前外侧切口逐层进胸,剪开心包,分离冠状动脉左前降支近端,避免损伤伴行的冠状静脉,用两线平移迁移法将左冠状动脉近端与Ameriod缩窄环的缺槽平行对立,立即作相反运动,迅速套入Ameriod缩窄环内,缝合心包,放置胸腔式引流管,逐层闭胸。待动物苏醒且自主呼吸平稳后,首先拔除气管插管,待呼吸、心率平稳后,引流管物气体排出,用手动式呼吸球囊膨肺3~4次,以防止肺不张的发生,最后拔除胸腔式引流管<sup>[11]</sup>。术后肌内注射青霉素(640万u/d)防止感染。假手术组小型猪除不放置Ameriod缩窄环外,其他操作均相同。术后观察小型猪宏观体征,包括精神情况、被毛情况、舌像、采食、饮水、粪便、尿液、运动、睡觉等项目,根据小型猪宏观体征指标及实验第8周冠状动脉造影判定冠心病小型猪成模情况。

### 2.2 分组与给药

将小型猪适应性饲养1周后随机分为3组,分别为假手术组、模型组和丹参-降香油(10:1)组,每组6只。假手术组和模型组小型猪饲以常规饲料,丹参-降香油(10:1)组小型猪饲以拌有丹参-降香油(1 g/kg+0.1 mL/kg,给药剂量根据文献[10]结果,结合不同动物换算所得)的常规饲料,每天给药1次,连续给药8周,除假手术组外的其余两组动物均于第4周植入Ameriod缩窄环。

### 2.3 冠状动脉造影

第8周给药结束后,麻醉小型猪,呈平卧位。穿刺右侧股动脉,置入动脉鞘,透视下沿钢丝送入造影导管至左右冠状动脉口,注射造影剂碘帕醇注射液行冠状动脉造影,观察血管狭窄程度。术后拔除导管及鞘管,穿刺点压迫止血15 min。

### 2.4 样品采集及指标检测

实验期间观察小型猪的宏观体征情况,并于实验第2、6和8周对所有实验小型猪前腔静脉取血,室温静置30 min,以2 285×g离心10 min,取上清。采用全自动生化仪检测血清中血脂指标(包括TC、TG、HDL-C、LDL-C、apoA1、apoB)的含量变化。并采用血小板聚集因子分析仪检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)及纤维蛋白原(FIB)含量。

### 2.5 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行统计分析。所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-*t*检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 小型猪宏观体征观察结果

未手术前4周,各组小型猪的精神正常,活动自如,被毛整齐、有光泽,目光明亮有神,不时摆尾,贪食多睡卧,舌色为淡红、苔薄白、舌体有裂纹,饮水、粪便、尿液运动等项目均表现为正常。模型组与丹参-降香油组小型猪在实验第5周时精神不佳,喜卧懒动,采食量、饮水量减少;在第6周小时精神正常,活动频繁,采食量、饮水量增加;在第7、8周时精神紧张,不易接近,怕人,被毛杂乱,粪便干燥,摆尾次数减少,舌色出现暗红、青紫,采食、饮水量正常。假手术组小型猪在第5周时的症状与上述两组相似,第6周时开始恢复到正常,术后未见明显异常。

### 3.2 冠状动脉造影观察结果

表1 各组小型猪血清中TC、TG、HDL-C、LDL-C水平测定结果( $\bar{x} \pm s, n=6, \text{mmol/L}$ )

Tab 1 Serum levels of TC、TG、HDL-C、LDL-C of miniature swine in each group( $\bar{x} \pm s, n=6, \text{mmol/L}$ )

指标	第2周			第6周			第8周		
	假手术组	模型组	丹参-降香油(10:1)组	假手术组	模型组	丹参-降香油(10:1)组	假手术组	模型组	丹参-降香油(10:1)组
TC	2.27±0.30	2.20±0.16	2.25±0.30	2.22±0.42	2.85±0.36*	2.34±0.11 <sup>#</sup>	2.26±0.26	3.23±0.66**	2.56±0.32 <sup>#</sup>
TG	0.30±0.07	0.31±0.06	0.31±0.03	0.29±0.07	0.42±0.06*	0.32±0.05 <sup>#</sup>	0.30±0.08	0.48±0.09**	0.34±0.10 <sup>#</sup>
HDL-C	0.85±0.05	0.86±0.08	0.84±0.09	0.85±0.06	0.71±0.03**	0.79±0.06 <sup>#</sup>	0.85±0.05	0.67±0.07**	0.78±0.07 <sup>#</sup>
LDL-C	1.28±0.21	1.27±0.17	1.28±0.21	1.28±0.27	1.79±0.35*	1.32±0.30 <sup>#</sup>	1.23±0.13	1.97±0.29**	1.50±0.26 <sup>#</sup>

注:与假手术组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ,<sup>#</sup> $P < 0.01$

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

### 3.4 血清中apoA1、apoB水平测定结果

在第2周时,3组小型猪间血清中apoA1、apoB水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );在第6、8周时,与假手术组比较,模型组小型猪血清中apoA1水平显著降低( $P < 0.01$ ),apoB水平显著升高( $P < 0.01$ );与模型组比较,丹参-降香油(10:1)组小型猪血清中apoA1水平显著升高( $P < 0.05$ ),apoB水平显著降低( $P < 0.05$ ),结果见表2。

### 3.5 血清凝血因子水平测定结果

在第2周时,3组小型猪间血清PT、APTT、TT及FIB水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。在第6、8周时,与假手术组比较,模型组小型猪血浆PT、APTT和TT显著

冠状动脉造影结果显示,缩窄环缩窄程度达99%,结合小型猪宏观体征观察结果,表明冠心病心肌缺血血瘀证模型制作成功。假手术组小型猪冠状动脉血管充盈,未见明显异常;模型组小型猪置入Ameriod缩窄环处冠状动脉堵塞,几乎没有侧枝血管生成。与模型组比较,丹参-降香油(10:1)组小型猪植入Ameriod缩窄环处血管狭窄,但可见有少量侧枝血管生成,结果见图1。

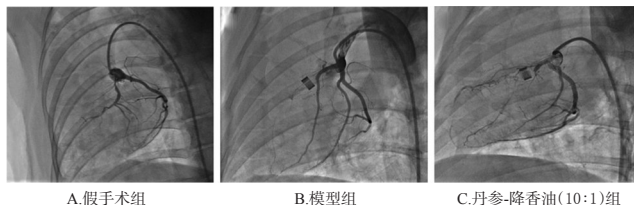


图1 各组小型猪冠状动脉造影图

Fig 1 Coronarograms of miniature swine in each group

### 3.3 血清中TC、TG、HDL-C、LDL-C水平测定结果

在第2周时,3组小型猪之间的血脂水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );在第6、8周时,与假手术组比较,模型组小型猪血清中TC、TG及LDL-C水平显著升高( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),而HDL-C水平显著降低( $P < 0.01$ ),表明冠心病心肌缺血血瘀证可引起血脂水平异常,且随着Ameriod缩窄环植入时间的延长,血脂水平异常越来越明显。与模型组比较,丹参-降香油(10:1)组小型猪血清中TC、TG及LDL-C水平显著降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),且HDL-C水平显著升高( $P < 0.01$ ),结果见表1。

表2 各组小型猪血清中apoA1和apoB水平测定结果( $\bar{x} \pm s, n=6, \text{g/L}$ )

Tab 2 Serum levels of apoA1 and apoB of miniature swine in each group( $\bar{x} \pm s, n=6, \text{g/L}$ )

组别	第2周		第6周		第8周	
	apoA1	apoB	apoA1	apoB	apoA1	apoB
假手术组	0.39±0.08	0.11±0.03	0.40±0.03	0.10±0.03	0.38±0.09	0.11±0.05
模型组	0.38±0.05	0.10±0.04	0.30±0.05**	0.22±0.06**	0.24±0.06**	0.25±0.07**
丹参-降香油(10:1)组	0.39±0.04	0.10±0.05	0.36±0.07 <sup>#</sup>	0.15±0.03 <sup>#</sup>	0.35±0.05 <sup>#</sup>	0.15±0.04 <sup>#</sup>

注:与假手术组比较,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$

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

缩短( $P < 0.01$ ),而FIB水平显著升高( $P < 0.01$ );与模型

组比较,丹参-降香油(10:1)组小型猪血清PT、APTT和TT显著延长( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),FIB水平显著降低

( $P<0.01$ ),结果见表3。

#### 4 讨论

表3 各组小型猪血清中凝血因子水平测定结果( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Tab 3 Serum levels of coagulation factors of miniature swine in each group( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

指标	第2周			第6周			第8周		
	假手术组	模型组	丹参-降香油(10:1)组	假手术组	模型组	丹参-降香油(10:1)组	假手术组	模型组	丹参-降香油(10:1)组
PT,s	13.7±0.35	13.7±0.87	13.6±1.91	13.7±1.13	11.3±0.87**	12.27±0.29 <sup>a</sup>	13.6±0.87	10.9±1.23**	12.07±0.92 <sup>a</sup>
APTT,s	41.5±4.02	41.4±4.12	41.5±3.49	41.1±0.96	37.8±1.94**	40.2±1.74 <sup>a</sup>	41.3±1.81	37.3±1.99**	39.9±1.48 <sup>a</sup>
TT,s	23.6±1.73	23.5±3.11	23.3±3.04	23.3±1.91	17.3±2.31**	20.6±2.26 <sup>a</sup>	23.1±3.10	16.0±2.20**	19.6±1.46 <sup>a</sup>
FIB,g/L	2.41±0.61	2.42±0.21	2.40±0.17	2.45±0.47	3.54±0.51**	2.60±0.58 <sup>a</sup>	2.49±0.45	3.94±0.58**	2.71±0.57 <sup>#</sup>

注:与假手术组比较,\*\* $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>#</sup> $P<0.01$

Note: vs. sham operation group, \*\* $P<0.01$ ;vs. model group,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>#</sup> $P<0.01$

目前,小型猪被广泛应用于冠心病心肌缺血模型制作<sup>[12-14]</sup>。Ameriod缩窄环环内为可吸水蛋白,吸收体液缓慢向内膨胀可致冠状动脉狭窄,此过程与人类冠心病心肌缺血病理过程相似。近年来,冠心病的发病率趋于年轻化,成为危害人类健康的主要疾病之一,因此,建立理想的病理模型是攻克疾病和研究新型药物的关键。本研究将Ameriod缩窄环置入小型猪冠状动脉左前降支模拟心肌缺血,用来评价丹参-降香油对冠心病心肌缺血血瘀证小型猪血脂及凝血系统的影响。

冠状动脉造影是冠心病诊断的金指标,在评价血管狭窄程度和冠状动脉缺血病变中具有重要的运用价值<sup>[15]</sup>。造影结果显示,Ameriod缩窄环狭窄程度达99%,结合小型猪宏观体征观察结果,表明冠心病心肌缺血血瘀证模型制作成功。冠心病血瘀证患者存在严重的脂质代谢紊乱,使血液中TC、TG、LDL-C和apoB含量明显增加,而HDL-C和apoA1含量明显减少,因此调节血脂水平对冠心病的预防及预后治疗具有重要意义<sup>[16-17]</sup>。本研究结果显示,与假手术组比较,模型组小型猪血清中TC、TG、LDL-C和apoB水平显著升高,HDL-C和apoA1水平显著降低,与临床结果一致<sup>[18]</sup>。经丹参-降香油给药后小型猪血脂异常指标明显改善,表明丹参-降香油可以通过调节血脂水平异常来预防和治疗冠心病。

血液中血脂水平升高会引起血液黏稠度、血液流变性和凝血系统的异常,中医称为血瘀证<sup>[19]</sup>。凝血系统的指标APTT用于反映内源性凝血,PT用于反映外源性凝血<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,造模后小型猪的凝血时间缩短,表明小型猪凝血功能紊乱,导致血液呈高凝状态;且FIB含量升高,血液流速降低,导致血液黏稠度增加。而丹参-降香油后以延长血浆PT、APTT和TT,降低FIB含量,改善血液凝血系统紊乱,使血液呈低凝、低黏状态,从而缓解血瘀证症状。

综上所述,丹参-降香油以10:1比例配伍使用时,可通过调节血脂水平来防治冠心病心肌缺血血瘀证,这为后期运用丹参-降香油治疗冠心病提供了一定的实验依据。因小型猪属于大型动物,且本研究给药周期长,灌胃给药操作不便且不符合实验动物道德伦理,故采用拌

食给药,为确保给药剂量的准确性,所有小型猪饲料及药物给予量均按体质量换算所得,并在进食期间观察,进食完毕后方可离开。小型猪是一种用于心血管病研究的理想模型动物,但是存在伦理审核难、成本高的缺点,故当前研究未能设置阳性药对照组,后期应完善上述缺陷继续研究。此外,目前对丹参-降香油调节血脂的机制尚未见文献报道,故值得进一步探索。

#### 参考文献

- [1] 李琳,焦晓民.心怡胶囊治疗冠心病心绞痛气虚血瘀证的临床疗效观察[J].山西医药杂志,2016,45(21):2499-2500.
- [2] 童元元.小型猪心肌缺血模型血瘀证相关指标的动态研究[D].北京:北京中医药大学,2006.
- [3] 李飞泽,张志君.冠心病血瘀证研究进展[J].浙江中西医结合杂志,2002,12(7):60-63.
- [4] 吴颖,王叶丽.中药治疗冠心病血瘀证的临床现状及研究进展[J].现代中西医结合杂志,2016,25(25):2844-2847.
- [5] PARANG P, SINGH B, ARORA R. Metabolic modulators for chronic cardiac ischemia[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2005, 10(4):217-223.
- [6] ZHOU L, ZOU Z, CHOW MS. Danshen: an overview of its chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use[J]. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45(12):1345-1359.
- [7] 陈伟,卢玉山,刘来平,等.二参降香汤治疗心脉瘀阻型冠心病的疗效观察[J].中国继续医学教育,2015,7(4):248-249.
- [8] SUGIYAMA A, ZHU BM, TAKAHARA A, et al. Cardiac effects of salvia miltiorrhiza/dalbergia odorifera mixture, an intravenously applicable Chinese medicine widely used for patients with ischemic heart disease in China[J]. *Circ J*, 2002, 66(2):182-184.
- [9] 牟菲.丹参-降香对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及机制的代谢组学研究[D].西安:第四军医大学,2016.
- [10] MU F, DUAN J, BIAN H, et al. Cardioprotective effects and mechanism of Radix Salviae miltiorrhizae and Lignum Dalbergiae odoriferae on rat myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2):1759-1770.

# 日本医蛭冻干粉的质量标准研究<sup>△</sup>

丁 钊<sup>1\*</sup>, 肖 凌<sup>2</sup>, 龚 元<sup>3</sup>, 陈科力<sup>1#</sup>(1.湖北中医药大学药学院/教育部中药资源和中药复方重点实验室, 武汉 430065; 2.湖北省药品监督检验研究院, 武汉 430064; 3.荆州市民康生物科技有限公司, 湖北荆州 434000)

中图分类号 R282 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)09-1237-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.09.20

**摘要** 目的:建立日本医蛭(水蛭)冻干粉(简称“冻干粉”)的质量标准,为控制其质量提供参考。方法:取3批冻干粉,按照2015年版《中国药典》(一部)(简称“药典”)水蛭项下要求对冻干粉进行鉴别、检查和抗凝血酶活性分析;通过最大耐受量(MTD)实验来考察其毒性;通过设计温度、湿度和强光照射试验来考察其稳定性。结果:供试品薄层色谱中,在与对照药材色谱的相应位置显相同的紫红色斑点,紫外光灯(365 nm波长)下显相同的橙红色荧光斑点。3批样品的平均水分含量为2.61%、总灰分含量为2.83%、酸不溶性灰分含量为0.38%、pH为6.92、黄曲霉毒素总量为0.28 μg/kg、抗凝血酶活性为257.0 U/g,除汞元素含量略高于药典水蛭项下限量外,铅、镉、砷、铜元素含量均符合药典规定。MTD实验结果显示,给予以生药量计26.4 g/kg的冻干粉后小鼠未出现死亡及不良反应,此剂量为药典规定最大用量的58倍。在20、40℃和强光[(4 500±500) Lx]照射条件下,冻干粉的抗凝血酶活性随着贮藏时间的延长均明显下降,在4℃条件下保存6个月其抗凝血酶活性仍符合药典要求;在高湿(相对湿度为90%、75%)条件下,冻干粉的吸湿性极强。结论:本研究按照药典标准对日本水蛭冻干粉建立了一套系统的质量评价标准,可用于其质量控制。

**关键词** 日本医蛭;冻干粉;质量标准;最大耐受量实验;稳定性试验

## Study on Quality Standard of *Hirudo nipponica* Freeze-dried Powder

DING Zhao<sup>1</sup>, XIAO Ling<sup>2</sup>, GONG Yuan<sup>3</sup>, CHEN Keli<sup>1</sup>(1.College of Pharmacy, Hubei University of TCM/Key Lab of TCM Resource and Compound Formula, Ministry of Education, Wuhan 430065, China; 2.Hubei Institute for Drug Supervision and Inspection, Wuhan 430064, China; 3.Jingzhou Minkang Biological Technology Co., Ltd., Hubei Jingzhou 434000, China)

- [11] 许文玉,王伟,郭淑贞,等.小型猪心肌缺血血瘀证动物模型的复制方法[J].中西医结合学报,2008,6(4):409-413.
- [12] ELMADHUN NY, SABE AA, ROBICH MP, et al. The pig as a valuable model for testing the effect of resveratrol to prevent cardiovascular disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013. DOI:10.1111/nyas.12216.
- [13] ROBICH MP, MATYAL R, CHU LM, et al. Effects of neuropeptide Y on collateral development in a swine model of chronic myocardial ischemia[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010,49(6):1022-1030.
- [14] CAILLAUD D, CALAERON J, REANT P, et al. Echocardiographic analysis with a two-dimensional strain of chronic myocardial ischemia induced with ameroid con-
- strictor in the pig[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010,10(5):689-693.
- [15] MOWATT G, COOK JA, HILLIS GS, et al. 64-Slice computed tomography angiography in the diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis[J]. *Heart*, 2008,94(11):1386-1393.
- [16] 魏星.冠心病血瘀证代谢组学研究[D].长沙:中南大学,2012.
- [17] 黄秀兰,朱丹,刘丹妮,等.高脂血症模式动物在心肌缺血实验研究中的作用[J].中央民族大学学报(自然科学版),2010,19(3):69-72.
- [18] 李春梅.常规血脂检验在冠心病诊断中的应用价值[J].中外医学研究,2017,15(9):55-56.
- [19] 陈雁虹,张广平,叶祖光.复方红曲提取物对高脂血症大鼠的降脂作用研究[J].中国中药杂志,2010,35(4):504-507.
- [20] 李永霞,王芳,龙子江,等.芪术功血宁颗粒的止血作用研究[J].中国药房,2010,21(31):2894-2895.

△基金项目:重大新药创制国家科技重大专项项目(No.2014ZX-09304307001)

\* 硕士研究生。研究方向:中药资源及其品质研究。电话:027-88415282。E-mail:noldingzhao@163.com

# 通信作者:教授。研究方向:中药资源及其品质研究。电话:027-88415282。E-mail:kelichen@126.com

(收稿日期:2017-11-21 修回日期:2018-03-12)

(编辑:林 静)